

KW-6500

第 2 部（モジュール 2）：  
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

協和発酵キリン株式会社

## 目次

目次.....	2
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表.....	3
2.6.1 緒言.....	3
2.6.1.1 KW-6500.....	3
2.6.1.2 構造.....	3
2.6.1.3 薬理的性質.....	3
2.6.1.4 効能・効果及び用法・用量.....	4
2.6.1.5 参考文献.....	4

## 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

### 2.6.1 緒言

#### 2.6.1.1 KW-6500

KW-6500（アポモルヒネ塩酸塩水和物）はドパミン D1 様受容体及び D2 様受容体に結合することにより、ドパミンと同様に働き、パーキンソン病患者の運動機能障害に対して改善効果を示す。また、KW-6500 はヒトにおいて皮下投与により速やかに吸収されて薬効を発現する。したがって、KW-6500 は進行期パーキンソン病患者で生じるオフ状態、すなわち、レボドパ等の基本治療薬で治療中にも関わらずその効果の認められない状態を即時に改善させることが期待されている。

英国では 1993 年 8 月に Britannia Pharmaceuticals 社が本剤の承認を取得、米国では 2004 年 4 月に Mylan Pharmaceuticals 社が本剤の承認を取得しており、2011 年 12 月現在、英国、米国の他、フランス、ドイツを含む 23 カ国で承認されている。また、本剤は米国において 1993 年 4 月に希少疾病用医薬品に指定されており、国内では 2011 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている。

#### 2.6.1.2 構造

アポモルヒネ塩酸塩水和物の化学構造式を図 2.6.1.2-1 に示す。

JAN：（日本名）アポモルヒネ塩酸塩水和物  
（英名）Apomorphine Hydrochloride Hydrate

化学名： (6a*R*)-6-Methyl-5,6,6a,7-tetrahydro-4*H*-dibenzo[*de,g*]quinoline-10,11-diol monohydrochloride hemihydrate

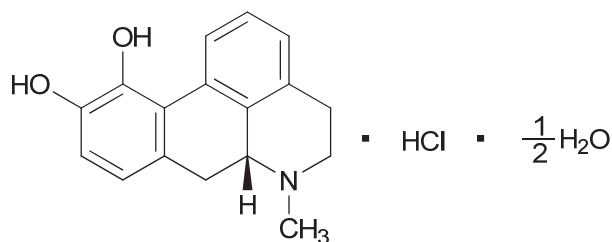


図2.6.1.2-1 化学構造式

#### 2.6.1.3 薬理的性質

アポモルヒネ塩酸塩水和物は、イソキノリンアルカロイドである。ドパミン D1 様受容体及び D2 様受容体に対する親和性を有し、D2 様受容体へは完全作動薬、D1 様受容体へは部分作動薬として作用すると考えられている。霊長類のパーキンソン病モデルにおいて、アポモルヒネの皮下投与により運動機能が改善されたが、この作用には D1 様及び D2 様両受容体作動活性が重要であることが示唆されている<sup>1)</sup>。

#### 2.6.1.4 効能・効果及び用法・用量

本申請における効能・効果及び用法・用量の案は以下の通りである。

##### 【効能・効果】

パーキンソン病におけるオフ症状の改善（レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られない場合）

##### 【用法・用量】

パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として1回1 mgから始め、以後経過を観察しながら1回量として1 mgずつ増量し、維持量（1回量1～6 mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は1回6 mgとする。

#### 2.6.1.5 参考文献

1. Akai T, Ozawa M, Yamaguchi M, Mizuta E, Kuno S. Behavioral involvement of central dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. *Jpn J Pharmacol.* 1995;67:117-24.

KW-6500

第2部（モジュール2）：  
CTDの概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

協和発酵キリン株式会社

## 略号及び用語の定義一覧

## 略号

略号	略していない用語
5-HT	5-hydroxytryptamine (セロトニン)
6-OHDA	6-hydroxydopamine (6-ヒドロキシドパミン)
APD	Action potential duration (活動電位持続時間)
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor (脳由来神経栄養因子)
CPP	Conditioned place preference (条件付け場所嗜好性)
CTZ	Chemoreceptor trigger zone (化学受容器引金帯)
EC <sub>50</sub>	Half maximal effective concentration (50%有効濃度)
ED	Erectile dysfunction (勃起機能障害)
ED <sub>50</sub>	Half maximal effective dose (50%有効用量)
GDNF	Glial cell line-derived neurotrophic factor (グリア細胞由来神経栄養因子)
GTP <sub>γ</sub> S	Guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate) [グアノシン 5'-O-(3-チオ三リン酸)]
HERG	Human ether-a-go-go-related gene (ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子)
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration (50%阻害濃度)
MAO	Monoamine oxidase (モノアミン酸化酵素)
MHPG	3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール)
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride (1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩)
MSH	Melanocyte-stimulating hormone (メラニン細胞刺激ホルモン)
NGF	Nerve growth factor (神経成長因子)
NOS	Nitric oxide synthase (一酸化窒素合成酵素)
NO	Nitric oxide (一酸化窒素)
PDE-5	Phosphodiesterase 5 (5型ホスホジエステラーゼ)
PVN	Paraventricular nucleus (室傍核)
QTc	QT corrected for heart rate (心拍数で補正したQT間隔)
TH	Tyrosine hydroxylase (チロシン水酸化酵素)
VTA	Ventral tegmental area (腹側被蓋野)

## 用語の定義

用語	定義
E <sub>max</sub>	最大効力
K <sub>i</sub>	阻害定数
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間

## 目次

略号及び用語の定義一覧.....	2
目次.....	3
2.6.2 薬理試験の非臨床概要文.....	4
2.6.2.1 まとめ.....	4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験.....	5
2.6.2.3 副次的薬理試験.....	11
2.6.2.4 安全性薬理試験.....	13
2.6.2.5 結論及び考察.....	16
2.6.2.6 図表.....	18
2.6.2.7 参考文献.....	19

## 2.6.2 薬理試験の非臨床概要文

KW-6500 の効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験については、アポモルヒネの薬理活性に関する多数の報告があるため新たな試験は実施せず、公表文献にて評価した。安全性薬理試験のうち、循環器系に対する影響については、XXXXXXXXXX 社又は XXXXXXXXXX 社で GLP に準拠して実施された試験にて評価した。その他の安全性薬理に関する試験については、公表文献の内容及び一般毒性試験の結果から評価した。なお、公表文献における試験成績はアポモルヒネと表記し、評価資料及び参考資料における試験成績については KW-6500 と表記した。アポモルヒネは光学異性体のうち R(-)-アポモルヒネを示す。また、KW-6500 の用量は特に示さない限り無水物での用量を示す。

### 2.6.2.1 まとめ

アポモルヒネはドパミン D1 様及び D2 様受容体に結合する。パーキンソン病の運動症状改善薬として用いられている各種のドパミン受容体作動薬が D2 様受容体に特異的な親和性を示すのに対し、アポモルヒネの D1 様及び D2 様受容体に対する親和性の差は、これらのドパミン受容体作動薬と比較して小さい。アポモルヒネは D1 様受容体へは部分作動薬、D2 様受容体へは完全作動薬として作用すると考えられている。

レセルピン処置マウス又はラットのカタレプシー症状、6-hydroxydopamine (6-OHDA) によって片側の黒質-線条体ドパミン神経を破壊させたラットの回転行動及び 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride (MPTP) によって黒質-線条体ドパミン神経を変性脱落させた霊長類の運動障害のいずれの病態モデルにおいても、アポモルヒネは抗パーキンソン病作用を示した。これらの作用は、D1 様及び D2 様の両方の受容体ファミリーに対する作動活性を介していることが示唆された。

副次的な薬理作用として、アポモルヒネは勃起誘発作用及び神経保護作用を示すことが報告されている。更に、睡眠に対して低用量では誘発、高用量では抑制の二相性の作用を示した。

KW-6500 は、ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子 (HERG) チャネルを阻害したが、その 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) はヒトで予想される最大血漿中非結合型濃度の 15 倍以上であったこと、*in vivo* 試験であるイヌテレメトリー試験においては心電図の QTc (心拍数で補正した QT 間隔) の延長を引き起こさなかったことから、循環器系への影響は小さいと判断された。また、イヌテレメトリー試験において血圧低下作用を示したが、軽微であり末梢性の D2 様受容体拮抗薬によって抑制された。

アポモルヒネは、げっ歯類において運動量の減少又は亢進、常同行動、攻撃性の亢進、体温低下及び嘔吐等の症状変化を示すことが報告されている。これらの症状のほとんどが中枢神経系の D2 様受容体作動活性に起因すると考えられている。また、依存性の発現を示唆する結果も得られている。

アポモルヒネは麻酔下動物において呼吸器系に影響を与えるが、その作用の発現は麻酔の種類やアポモルヒネの投与経路に依存することが報告されている。しかし、イヌテレメトリー試験やラット、イヌ又はサルを用いた反復皮下投与毒性試験では呼吸器系の異常を示すような症状変化は認められなかったことから、呼吸器系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

## 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

## 2.6.2.2.1 作用機序

## 2.6.2.2.1.1 ドパミン受容体に対する親和性

中枢神経系におけるドパミン受容体は、アデニル酸シクラーゼに対し促進的に働く D1 様受容体 (D<sub>1</sub> 及び D<sub>5</sub> 受容体) と抑制的に働く又は無関係な D2 様受容体 (D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 及び D<sub>4</sub>) の、2 つのファミリーに分類される。

ラットの線条体を用いた *in vitro* での結合親和性の評価によると、アポモルヒネは D1 様及び D2 様受容体に対し高い親和性を示すのに対し、アポモルヒネの光学異性体である *S*(+)-アポモルヒネは、いずれに対しても親和性が低いことが報告されている<sup>1, 2)</sup>。また、パーキンソン病の治療薬として用いられている各種のドパミン受容体作動薬が D2 様受容体の特異的な親和性を示すのに対し、アポモルヒネの D1 様及び D2 様受容体に対する親和性の差はこれらドパミン受容体作動薬と比較して小さいことが知られている<sup>2-4)</sup> (表 2.6.2.2.1.1-1)。

表2.6.2.2.1.1-1 各種ドパミン受容体作動薬のラット D1 及び D2 様受容体に対する親和性

評価項目 (nmol/L)	化合物	D1 様受容体	D2 様受容体	公表文献
		[ <sup>3</sup> H]-SCH23390	[ <sup>3</sup> H]-spiperone	
IC <sub>50</sub> <sup>a)</sup>	Apomorphine <sup>c)</sup>	432	21	Schaus <i>et al.</i> , 1990 <sup>2)</sup>
	<i>S</i> (+)-apomorphine	3620	680	
	Apomorphine <sup>c)</sup>	550	98	Arnt <i>et al.</i> , 1988 <sup>3)</sup>
	Pergolide	1000	26	
	Bromocryptine	2400	31	
	Talipexole	49000	1900	
K <sub>i</sub> <sup>b)</sup>	Apomorphine <sup>c)</sup>	87	98	Andersen and Jansen, 1990 <sup>4)</sup>
	Pergolide	400	8	

公表文献<sup>2)~4)</sup> から作成

- a) ラット線条体の D1 様受容体及び D2 様受容体に対する各種作動薬の親和性を、それぞれ [<sup>3</sup>H]-SCH23390 及び [<sup>3</sup>H]-spiperone をリガンドとして評価した 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub> nmol/L)
- b) ラット線条体の D1 様受容体及び D2 様受容体に対する各種作動薬の親和性を、それぞれ [<sup>3</sup>H]-SCH23390 及び [<sup>3</sup>H]-spiperone をリガンドとして評価した阻害定数 (K<sub>i</sub>, nmol/L)
- c) *R*(-)-apomorphine

また、D1 様又は D2 様受容体に対する放射性リガンドを用い、*in vivo* でマウス脳の D1 様及び D2 様受容体に対する結合親和性を評価した報告によると、各リガンドの結合の阻害に対するアポモルヒネの 50%有効用量 (ED<sub>50</sub>) は、それぞれ 13.3 mg/kg 及び 0.4 mg/kg であった<sup>4)</sup>。したがって、*in vivo* においてもアポモルヒネは D1 様及び D2 様受容体へ結合することが示された。

更に、ヒト遺伝子組換え蛋白質と放射性リガンドを組み合わせた *in vitro* 試験による各ドパミン受容体サブタイプへの親和性評価では、パーキンソン病の治療薬として用いられるドパミン受容体作動薬のほとんどは D2 様受容体のうち D<sub>2</sub> 又は D<sub>3</sub> 受容体に対する親和性が高いが、アポモルヒネは D2 様受容体のうち D<sub>4</sub> 受容体に特に親和性が高いことが報告されている<sup>5)</sup> (表 2.6.2.2.1.1-2)。

表2.6.2.2.1.1-2 各種ヒトドパミン受容体サブタイプに対する親和性

評価項目 受容体 サブタイプ	K <sub>i</sub> (nmol/L) <sup>a)</sup>				
	D1 様受容体		D2 様受容体		
放射性 リガンド	Human D <sub>1</sub>	Human D <sub>5</sub>	Human D <sub>2</sub> <sup>b)</sup>	Human D <sub>3</sub>	Human D <sub>4</sub>
	[ <sup>3</sup> H]-SCH23390		[ <sup>125</sup> I]-iodosulpride		[ <sup>3</sup> H]-spiperone
Apomorphine	372	15	35	26	4
Bromocriptine	692	537	5	7	372
Cabergoline	214	22	1	1	56
Pergolide	339	33	32	5	59
Talipexole	>10000	3467	617	68	331
Pramipexole	>10000	>10000	955	10	129
Ropinirole	>10000	>10000	676	37	851

公表文献<sup>5)</sup>から作成

a) ヒト遺伝子組換え蛋白質を発現させた培養細胞の膜画分に対する各種作動薬の親和性を放射性標識したリガンドを用いて評価した K<sub>i</sub> (nmol/L)

b) 2つのアイソフォームのうち、short isoform の値

### 2.6.2.2.1.2 ドパミン受容体作動薬としての特徴

ラットの線条体<sup>3, 4)</sup>並びにコイ<sup>6)</sup>及びウサギ<sup>7)</sup>の網膜等のドパミン D1 様受容体を発現する組織のホモジネートにおいて、アポモルヒネはアデニル酸シクラーゼを活性化することが明らかとなっている。アポモルヒネはドパミンよりも低い濃度からこの作用を発現したが、作用強度はドパミンの最大作用の約半分又はそれ以下であったことから<sup>3, 4, 7)</sup>、アポモルヒネは D1 様受容体に対する部分作動薬であると考えられた。

ラット脳下垂体中葉のメラニン細胞刺激ホルモン (MSH) 産生細胞からの MSH の放出<sup>6)</sup>や、ウサギの網膜組織からのドパミンの放出<sup>7)</sup>等、D2 様受容体作動薬によって反応が抑制される試験系を用いた検討によって、アポモルヒネは D2 様受容体に対して完全作動薬として作用することが確認されている。このほかにも、ラットの線条体スライスにおけるドパミン神経からのドパミンの放出の抑制<sup>8)</sup>や、ラットやモルモット線条体のアセチルコリン介在神経細胞のアセチルコリン含量の増加<sup>9)</sup>及び放出の抑制<sup>8, 10)</sup>等、D2 様受容体に依存的な反応においても、アポモルヒネは D2 様受容体に対する作動薬として作用することが報告されている。また、アポモルヒネ (2 mg/kg) をラットの腹腔内に投与すると、D2 様自己受容体の作動活性を介して黒質-線条体ドパミン神経でのドパミンの生合成が抑制されたことから<sup>11)</sup>、*in vivo* においてもアポモルヒネの D2 様受容体に対する作動活性が明らかとなっている。

また、ヒト遺伝子組換え蛋白質を発現させた培養細胞の膜画分に対する [<sup>35</sup>S]-guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate) (GTPγS) の結合を指標とした *in vitro* の評価によって、D2 様受容体各サブタイプに対する作動活性が報告されている<sup>12)</sup>。これらによると、パーキンソン病の治療薬として用いられている多くのドパミン受容体作動薬と同様に、アポモルヒネは D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 及び D<sub>4</sub> 受容体のいずれに対しても作動活性を示すことが報告されている<sup>12)</sup> (表 2.6.2.2.1.2-1)。

表2.6.2.2.1.2-1 ヒト D2 様受容体各サブタイプに対する作動活性

化合物	human D <sub>2</sub> <sup>a)</sup>		human D <sub>3</sub>		human D <sub>4</sub>	
	E <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (%)	EC <sub>50</sub> <sup>c)</sup> (nmol/L)	E <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (%)	EC <sub>50</sub> <sup>c)</sup> (nmol/L)	E <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (%)	EC <sub>50</sub> <sup>c)</sup> (nmol/L)
Dopamine	100	347	100	11.2	100	100
Apomorphine	79 ± 6	19.5	82 ± 6	11.7	45 ± 3	5.89
Bromocriptine	41 ± 1	4.47	68 ± 7	4.17	0	>10000
Cabergoline	102 ± 1	0.537	86 ± 7	0.776	49 ± 1	81.3
Pergolide	112 ± 3	8.71	71 ± 9	0.513	56 ± 4	29.5
Talipexole	89 ± 11	372	88 ± 9	20.4	49 ± 4	617
Pramipexole	130 ± 2	427	70 ± 2	2.24	42 ± 1	129
Ropinirole	108 ± 6	661	59 ± 4	27.5	74 ± 2	2880

公表文献<sup>12)</sup>から作成

a) 2つのアイソフォームのうち、short isoform の値

b) ヒト遺伝子組換え蛋白質を発現させた培養細胞の膜画分への<sup>35</sup>S]-GTPγS の結合に対する、ドパミンの最大効力 (E<sub>max</sub>) を 100とした時の、各ドパミン受容体作動薬の E<sub>max</sub> の平均値±標準誤差 (%)

c) ヒト遺伝子組換え蛋白質を発現させた培養細胞の膜画分への<sup>35</sup>S]-GTPγS の結合に対する、各ドパミン受容体作動薬の 50%有効濃度 (EC<sub>50</sub>) (nmol/L)

### 2.6.2.2.1.3 セロトニン及びアドレナリン受容体に対する作用

抗パーキンソン病薬として用いられている既存のドパミン受容体作動薬と同様に、アポモルヒネもセロトニン (5-HT) 及びアドレナリン受容体に結合することが報告されている<sup>13, 14)</sup>。

アポモルヒネは 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対し作動活性を示す<sup>13, 14)</sup>。D2 様受容体への親和性を基準とした場合の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対する相対的な親和性は、プラミペキソールやロピニロール等の非麦角系のドパミン受容体作動薬より高く、ブロモクリプチン、カベルゴリンやパーゴライド等の麦角系のドパミン受容体作動薬より低い傾向があった<sup>14)</sup>。麦角系のドパミン受容体作動薬は 5-HT<sub>1B</sub> 及び 5-HT<sub>2B</sub> 受容体に強い親和性を有し、これらに対する作動活性が心臓弁膜症や間質性肺炎等の重篤な副作用に関連していることが報告されているが<sup>14, 15)</sup>、これらの受容体に対するアポモルヒネの親和性は麦角系のドパミン受容体作動薬と比較して低かった。また、薬物による 5-HT<sub>2A</sub> 及び 5-HT<sub>2C</sub> 受容体の活性化は幻覚作用を惹起することが知られているが<sup>14, 16)</sup>、アポモルヒネは麦角系のドパミン受容体作動薬と異なり、これらの受容体に対しては拮抗作用を示した<sup>14)</sup>。更に、アポモルヒネはアドレナリン α<sub>2A</sub> 受容体に対しては作動活性、α<sub>2B</sub> 及び α<sub>2C</sub> 受容体に対しては拮抗作用を示すことが報告されている<sup>14)</sup> (表 2.6.2.2.1.3-1)。

表2.6.2.2.1.3-1 神経伝達物質受容体に対する親和性

	K <sub>i</sub> <sup>a)</sup> (nmol/L)					
	麦角系				非麦角系	
	Apomorphine	Bromocriptine	Cabergoline	Pergolide	Pramipexole	Ropinirole
ドパミン受容体						
D <sub>2</sub>	6.0 (Ag)	2.5 (Ag)	0.69 (Ag)	0.2 (Ag)	3.9 (Ag)	3.7 (Ag)
D <sub>3</sub>	3.9 (Ag)	12.2 (Ag)	1.5 (Ag)	0.5 (Ag)	0.5 (Ag)	2.9 (Ag)
D <sub>4</sub>	3.9 (Ag)	59.7 (IA)	9.0 (Ag)	1.3 (Ag)	5.1 (Ag)	7.8 (Ag)
セロトニン受容体						
5-HT <sub>1A</sub>	117.5 (Ag)	12.9 (Ag)	20.0 (Ag)	1.9 (Ag)	692	288
5-HT <sub>1B</sub>	2951 (IA)	354.8 (Ag)	478.6 (Ag)	281.8 (Ag)	8318	>10000
5-HT <sub>1D</sub>	1203 (IA)	10.7 (Ag)	8.7 (Ag)	13.2 (Ag)	1660	1380
5-HT <sub>2A</sub>	120.2 (An)	107.2 (Ag)	6.2 (Ag)	8.3 (Ag)	>10000	>10000
5-HT <sub>2B</sub>	131.8	56.2 (PAG)	1.2 (Ag)	7.1 (Ag)	>10000	3802
5-HT <sub>2C</sub>	102.3 (An)	741.3 (Ag)	692 (Ag)	295.1 (Ag)	>10000	>10000
アドレナリン受容体						
α <sub>2A</sub>	141 (Ag)	11.0 (An)	12 (An)	50.1 (Ag)	1698 (PAG)	>10000 (IA)
α <sub>2B</sub>	66.1 (An)	34.7 (An)	7.2 (An)	32.4 (Ag)	631 (IA)	>10000 (IA)
α <sub>2C</sub>	36.3 (An)	28.2 (An)	22.4 (An)	67.6 (Ag)	>10000 (IA)	>10000 (IA)

公表文献<sup>14)</sup> Table 1 から改変

Ag: agonist, An: antagonist, PAG: partial agonist, IA: inactive

a) ヒト遺伝子組換え蛋白質を発現させた培養細胞の膜画分に対する各種作動薬の親和性を放射性標識したリガンドを用いて評価した K<sub>i</sub> (nmol/L)

## 2.6.2.2.1.4 脳内の神経伝達物質の放出に対する作用

### 2.6.2.2.1.4.1 ドパミン

ラットの *in vivo* 微量透析法を用いた検討によって、腹腔内投与 (0.5~2.5 mg/kg)<sup>17)</sup> 又は線条体に局所投与<sup>18)</sup> したアポモルヒネが、黒質-線条体ドパミン神経からのドパミンの放出を抑制することが明らかとなっている。ドパミン放出は、線条体に局所投与した D<sub>2</sub> 様受容体に選択的な作動薬によっても抑制されたことから<sup>18)</sup>、この作用にはドパミン神経終末又は細胞体に存在する D<sub>2</sub> 様自己受容体又は間接路の D<sub>2</sub> 様受容体を介したフィードバック阻害が関与すると考えられた。一方で、このドパミンの放出は D<sub>1</sub> 様受容体作動薬でも抑制されたことから<sup>18, 19)</sup>、直接路の D<sub>1</sub> 様受容体を介したフィードバック阻害が関与している可能性もある。

### 2.6.2.2.1.4.2 ノルエピネフリン

アポモルヒネはウサギの小脳スライスから高カリウム刺激によって誘導されるノルエピネフリンの放出に対し、0.001~1 μmol/L では影響を与えないが、10 μmol/L で増加することが報告されている<sup>20)</sup>。*in vivo* においては、ラットの皮下に高用量 (5 mg/kg) 投与しても投与 45 分後の視床下部におけるノルエピネフリン及びノルエピネフリンの主要な代謝物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) の含量に変化が見られないことが報告されている<sup>21)</sup>。しかし、その一方で、脳内のノルエピネフリン及び MHPG の含量は、測定する領域、アポモルヒネの用量及び投与後の経過時間に依存して様々な変化を起こすとの報告もある<sup>22)</sup>。

#### 2.6.2.2.1.4.3 セロトニン

ラットに皮下投与したアポモルヒネ (0.5 mg/kg) が、縫線核を起始核とする 5-HT 神経が投射する海馬や線条体等の領域において、5-HT の放出を誘導することが報告されている<sup>23)</sup>。海馬における 5-HT の放出の誘導は、アポモルヒネや D2 様受容体作動薬を海馬に局所注入しても認められた<sup>24)</sup>。また、アポモルヒネの作用は全身投与又は局所投与した D2 様受容体拮抗薬では抑制されたが D1 様受容体拮抗薬では抑制されなかった<sup>23, 24)</sup>。したがって、上記のアポモルヒネの作用には 5-HT 神経終末レベルでの D2 様受容体の関与が示唆された。

#### 2.6.2.2.1.4.4 アセチルコリン

アポモルヒネ (0.1 µmol/L) は D2 様受容体作動薬と同様に、ラット線条体スライスにおいて高カリウム刺激等によって誘導されるアセチルコリンの放出を抑制したが、D1 様受容体作動薬はアセチルコリンの放出を抑制しなかった<sup>25)</sup>。また、アポモルヒネ (0.1 µmol/L) は黒質-線条体ドパミン神経を破壊したラットから調製したスライスにおいても同様にアセチルコリンの放出を抑制した<sup>25)</sup>。したがって、アポモルヒネの作用は、コリン作動性介在神経に存在する D2 様受容体を介していると考えられた。

アポモルヒネを静脈内投与 (10 mg/kg) したネコ<sup>26)</sup> 及び皮下投与 (0.3~3 mg/kg) したラット<sup>27)</sup> において、線条体におけるアセチルコリンの放出が抑制され、その結果、ラットにおいては線条体のアセチルコリン含量が上昇することが報告されている<sup>28)</sup>。in vivo でのアセチルコリンの放出は D1 様受容体作動薬では逆に増加したことから<sup>29)</sup>、アポモルヒネのアセチルコリン放出抑制作用は D2 様受容体を介していると考えられた。また、ドパミン D<sub>2</sub> / D<sub>3</sub> 受容体作動薬でもアセチルコリンの放出は抑制されるが、D<sub>3</sub> 受容体作動薬では抑制が弱いこと<sup>30)</sup>、D<sub>3</sub> 受容体は線条体のコリン性介在神経には発現していないことから<sup>31)</sup>、アセチルコリンの放出の抑制には D2 様受容体ファミリーのうち D<sub>2</sub> 受容体が重要であることが示唆された。

### 2.6.2.2.2 パーキンソン病動物モデルにおける作用

#### 2.6.2.2.2.1 レセルピン処置マウス及びラット

げっ歯類にレセルピンを投与することによって、ドパミン等の脳内のカテコールアミンが枯渇し、アキネジアやカタレプシー等のパーキンソン病に類似の症状が惹起される。

レセルピン処置したマウスに皮下投与したアポモルヒネ (0.75 mg/kg) は、投与 1 時間後を活性のピークとしてカタレプシー症状を改善した<sup>32)</sup>。また、レセルピン処置したラットにおいても、皮下投与したアポモルヒネ (0.08~0.16 mg/kg) はアキネジアを有意に改善した<sup>33)</sup>。この改善作用は D1 様又は D2 様受容体に対する拮抗薬を併用することによって消失したことから<sup>33)</sup>、両受容体ファミリーへの作動活性が作用発現に関与すると考えられた。

#### 2.6.2.2.2.2 6-OHDA 処置による片側黒質-線条体ドパミン神経破壊ラット

6-OHDA によってラットの黒質-線条体ドパミン神経を片側のみ破壊すると、破壊側の線条体のドパミン受容体の感受性が亢進する。このラットにドパミン受容体作動薬又はドパミン遊離作用を持つ化合物を投与すると、それぞれ、破壊側と反対方向又は同方向への回転行動 (逆側回転行動及び同側回転行動) が誘発される。本モデルはパーキンソン病の病態生理の研究にも、またパーキンソン病治療薬となる可能性のあるドパミン受容体作動薬のスクリーニングにも広く用いられている。

アポモルヒネ (0.25~1.0 mg/kg) を本モデル動物に皮下投与すると逆側回転行動が誘発され、その作用強度は用量の増加に伴い強くなることが報告されている<sup>34)</sup>。アポモルヒネの作用は、D1 様受容体に対する拮抗薬との併用処置では部分的にしか抑制されず<sup>35, 36)</sup>、また、D1 様受容体拮抗薬及び D2 様受容体拮抗薬との 3 剤の併用処置によってほぼ完全に抑制された<sup>36)</sup>。

アポモルヒネ (0.32 mg/kg) を本モデル動物に静脈内投与すると大脳基底核の最終出力部位である黒質網様部の神経活動が強く抑制され、アポモルヒネと同程度の作用強度を得るには、D1 様受容体作動薬及び D2 様受容体作動薬との 2 剤併用投与が必要であった<sup>37)</sup>。また、黒質網様部の神経活動に対するアポモルヒネの抑制作用は、D1 様受容体拮抗薬処置によって部分的に減弱し、これに D2 様受容体拮抗薬を追加することによって更に減弱した<sup>37)</sup>。

これらの結果は、アポモルヒネの薬効発現には D1 様及び D2 様の両受容体ファミリーの刺激が重要であることを示唆している。

#### 2.6.2.2.3 MPTP 処置霊長類

麻薬中毒患者のパーキンソン病様症状の原因物質として見出された MPTP はドパミン神経毒であり、MPTP を投与された霊長類は、黒質-線条体ドパミン神経の選択的な変性脱落を介して無動、動作緩慢、固縮や姿勢反射障害といったパーキンソン病に類似した症状を呈する<sup>38)</sup>。MPTP 処置霊長類は、既存のパーキンソン病治療薬のほとんどが強い薬効を示すこと等から、パーキンソン病の運動症状に対する臨床予測性に優れたモデルであると考えられている<sup>38)</sup>。

アポモルヒネは、MPTP を処置したカニクイザル<sup>39)</sup>、リスザル<sup>40)</sup> 及びコモンマーモセット<sup>41)</sup> において、パーキンソン病様の運動症状を改善することが報告されている。MPTP 処置霊長類のモデルでは、D2 様受容体作動薬及び D1 様受容体作動薬のいずれもがパーキンソン病様の運動症状の改善を示し<sup>42, 43)</sup>、それぞれの受容体ファミリーに選択的な作動薬の併用によって効果が増強された<sup>43)</sup>。また、アポモルヒネ (0.3 mg/kg、皮下投与) の薬効は、D1 様又は D2 様受容体拮抗薬の前処置では部分的にしか抑制されなかった<sup>39)</sup>。以上の結果から、本モデル動物において、D1 様及び D2 様両受容体ファミリーの活性化がアポモルヒネの抗パーキンソン病活性に寄与しているものと考えられた。

#### 2.6.2.2.3 薬効における耐性発現

6-OHDA 処置ラットの逆側回転行動は、アポモルヒネ (3 mg/kg) を 2 時間間隔で 3 回腹腔内に反復投与すると、投与回数の増加に伴って顕著に減弱することが報告されている<sup>44)</sup>。また、0.1~0.4 mg/kg では 1~2 時間間隔で 4 回静脈内に反復投与しても回転数に変化は見られなかったが、0.8~3.2 mg/kg では投与回数の増加に伴い徐々に低下したこと<sup>45)</sup>、更に、皮下への持続投与でも単位時間あたりの回転数が経時的に低下することも報告されている<sup>45)</sup>。

MPTP 処置霊長類のモデルにおける報告では、最小有効用量 (0.0024 mg/kg) のアポモルヒネを前回投与時の薬効消失から 30 分後ごとに 4 回皮下に反復投与すると運動障害の改善作用の減弱が見られ、作用の減弱の程度は高用量 (0.0096 又は 0.0192 mg/kg) 投与時よりも顕著であった<sup>46)</sup>。

#### 2.6.2.2.4 代謝物の薬理作用

マウス、ラット及びサルにおける KW-6500 の主な血漿中代謝物は、アポモルヒネの 10 又は 11 位 *O*-グルクロン酸抱合体及び *O*-硫酸抱合体であった<sup>2.6.4.5)</sup>。

アポモルヒネによるイヌの嘔吐誘発<sup>48, 49)</sup> 並びにマウス<sup>48)</sup> 及びサル<sup>49)</sup> のドパミン受容体作動活性に依存すると考えられる症状変化は、10 及び 11 位の水酸基をメチル化することにより消失したことから、これらの水酸基が活性に必須であることが示唆される。したがって、10 及び 11 位の水酸基を介して *O*-グルクロン酸抱合体及び *O*-硫酸抱合体を形成することにより、アポモルヒネのドパミン作動活性は消失すると予想される。

また、アセトアミノフェンは腹腔内投与したアポモルヒネ (10 mg/kg) により惹起されるラットの常同行動を増強することが報告されている<sup>47)</sup>。これは、アセトアミノフェンがアポモルヒネの主な代謝経路のひとつであるグルクロン酸抱合体の形成を阻害した結果、アポモルヒネの消失が遅延したためであると推定される。

これらのことより、アポモルヒネの代謝物がドパミン受容体作動活性に依存する薬効発現に寄与する可能性は低いと考えられた。

### 2.6.2.3 副次的薬理試験

#### 2.6.2.3.1 勃起誘発作用

アポモルヒネはげっ歯類<sup>50-52)</sup>、サル<sup>53)</sup> 及びヒト<sup>54)</sup> において陰茎勃起を惹起することが報告されている。アポモルヒネを雄ラットの皮下 (0.032~0.1 mg/kg)<sup>50, 51)</sup> 又は脳室内 (3~10 nmol)<sup>50)</sup> に投与するとベルシェイブ様に勃起回数が増加した。ラットにおける勃起誘発作用は中枢移行性の D2 様受容体拮抗薬によって抑制され、末梢性の拮抗薬では抑制されなかったことから<sup>50, 55)</sup>、中枢神経系の D2 様受容体が関与していると考えられた。D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 及び D<sub>4</sub> 受容体に対する選択性の異なる作動薬及び拮抗薬の評価から、ドパミン受容体作動薬の勃起誘発作用には D<sub>4</sub> 受容体が重要であることが示唆された<sup>50, 56)</sup>。しかし、アポモルヒネ (0.00032~0.0032 mg/kg、腹腔内投与) は D<sub>4</sub> 受容体欠損マウスでも勃起を惹起すること等<sup>51)</sup>、D<sub>2</sub> 受容体<sup>52)</sup> 又は D<sub>3</sub> 受容体<sup>51)</sup> の重要性を指摘する報告もあり、アポモルヒネの作用がいずれの受容体サブタイプの活性化に起因するのかは明確ではない。

ラットの視床下部の室傍核 (PVN) にアポモルヒネ (10~200 ng) を直接注入すると、PVN で一酸化窒素 (NO) 産生が増加し<sup>56)</sup> 勃起が惹起されることが報告されている<sup>56, 57)</sup>。この勃起誘発作用は、N 型電位依存的カルシウムイオン (Ca<sup>2+</sup>) チャネル阻害剤  $\omega$ -conotoxin の PVN への注入によって抑制された<sup>57)</sup>。また、全身投与したアポモルヒネ (0.08 mg/kg、皮下投与) の勃起誘発作用は、 $\omega$ -conotoxin、NO 合成酵素 (NOS) 阻害剤又はオキシトシン受容体拮抗薬の脳室内投与によっても抑制されることが報告されている<sup>55, 57)</sup>。更に、PVN のオキシトシン神経の投射先と考えられる一部の領域や血液中においてオキシトシン量が増加することから<sup>58)</sup>、アポモルヒネの勃起誘発作用の少なくとも一部は、PVN のオキシトシン神経に存在する D2 様受容体の活性化の結果、細胞内への Ca<sup>2+</sup> の流入、NOS の活性化を介してオキシトシン神経が活性化されることによって発現すると考えられた。一方、ラットの脊髄内へのアポモルヒネ (30~300 nmol) の投与<sup>50)</sup> や、脊髄を横断して上位中枢の支配を除いたラットの皮下へのアポモルヒネ (0.1 mg/kg) の投与でも勃起誘発反応が認められたことから<sup>59)</sup>、アポモルヒネによる勃起誘発には脊髄における作用が関与する可能性もあると考えられた。

#### 2.6.2.3.2 神経保護作用

神経成長因子 (NGF) によって分化が誘導され神経突起を伸張するラット褐色細胞腫 PC-12 細胞<sup>60)</sup> やヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞<sup>61)</sup> において、6-OHDA は酸化ストレスによって細胞

死を惹起するが、アポモルヒネがこれらの細胞死を抑制することが報告されている。また、MPTP を投与してドパミン神経を選択的に脱落させたパーキンソン病のモデルマウスにおいて、アポモルヒネ（10 mg/kg/day を 5 日間、反復皮下投与）及びその光学異性体でドパミン受容体作動活性を持たない *S(+)*-apomorphine のいずれもが線条体のドパミン含量やチロシン水酸化酵素（TH）活性の低下を抑制したが、黒質-線条体ドパミン神経細胞の脱落を抑制したのはアポモルヒネのみであった<sup>62)</sup>。このことから、神経細胞に対するアポモルヒネの神経保護作用にはドパミン受容体依存的経路に加え非依存的な経路を介した機序が関与していると考えられた。アポモルヒネは化合物の構造に起因するラジカルスカベンジャー活性を持つことから<sup>63)</sup>、ドパミン受容体非依存的な経路の少なくとも一部には直接的な抗酸化作用が関与することが示唆された。更に、アポモルヒネはドパミンの代謝酵素であるモノアミン酸化酵素（MAO）-A 及び MAO-B の阻害活性を有することから<sup>62)</sup>、ドパミンの代謝に伴うフリーラジカルの産生を抑制し、間接的に神経細胞を保護する可能性もある。しかしながら、アポモルヒネの MAO 阻害活性は MAO-B 選択的阻害剤セレギリンと比較して弱く、アポモルヒネの MAO-A 及び MAO-B の阻害活性の神経保護作用に対する寄与は明らかではない<sup>62)</sup>。

アポモルヒネは神経栄養因子の発現制御に関与することも報告されている。マウスのアストログリア細胞をアポモルヒネ（88  $\mu\text{mol/L}$ ）で処置すると、NGF やグリア細胞由来神経栄養因子（GDNF）の培養上清への放出量が増加した<sup>64)</sup>。また、中脳初代培養細胞にアポモルヒネ（2  $\mu\text{mol/L}$ ）を処置すると、GDNF や脳由来神経栄養因子（BDNF）を含む神経栄養因子が放出され、TH 陽性細胞、すなわちドパミン神経細胞の増加が認められた<sup>65)</sup>。このアポモルヒネの神経栄養因子に対する作用は、D1 様及び D2 様受容体いずれに対する拮抗薬でも抑制され、かつ他のドパミン受容体作動薬によって代替できることから、ドパミン受容体を介した作用であると考えられた<sup>65)</sup>。

### 2.6.2.3.3 睡眠に対する作用

アポモルヒネは、自発運動の上昇が見られない程度の低用量（0.025～0.05 mg/kg、腹腔内投与）でラットに対し睡眠を誘発するが、用量が高くなると（1.0～2.0 mg/kg、腹腔内投与）逆に睡眠を抑制することが報告されている<sup>66)</sup>。このような二相性の反応は、他の多くの D2 様受容体作動薬でも起こることが知られている<sup>66,67)</sup>。

アポモルヒネの睡眠の誘発作用は D2 様受容体拮抗薬の腹腔内投与によって抑制された<sup>66)</sup>。また、中脳-辺縁系ドパミン神経の起始核である腹側被蓋野（VTA）にアポモルヒネ（0.1～1 nmol）を注入すると用量の増加に伴い睡眠が誘発されたが、黒質や線条体に注入しても睡眠に影響を与えないことが報告されている<sup>68)</sup>。更に、アポモルヒネの全身投与による睡眠誘発作用は、VTA に D2 様受容体拮抗薬を注入することによって抑制されることも報告されている<sup>68)</sup>。以上の結果から、アポモルヒネの睡眠誘発作用は VTA に存在する D2 様受容体の作動活性が重要であることが示唆された。

## 2.6.2.4 安全性薬理試験

### 2.6.2.4.1 循環器系に及ぼす影響

#### 2.6.2.4.1.1 *in vitro* 試験

##### 2.6.2.4.1.1.1 HERG 電流に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3-1)

HERG 導入 HEK293 細胞に KW-6500 の 0.03、0.1、0.3 又は 1  $\mu\text{mol/L}$  を処置し、ホールセルパッチクランプ法を用いて HERG 電流を測定した。KW-6500 の処置によって、濃度増加に伴う HERG 電流の抑制が認められた。IC<sub>50</sub> は 0.127  $\mu\text{mol/L}$  であった。

##### 2.6.2.4.1.1.2 イヌ心筋活動電位に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3-2)

イヌ心筋プルキンエ線維の活動電位に対する KW-6500 の影響を評価した。KW-6500 は 0.01、0.1 又は 1  $\mu\text{mol/L}$  を処置した。検討したいずれの濃度においても KW-6500 は活動電位持続時間 (APD) を含むすべての活動電位パラメータに影響を及ぼさなかった。

#### 2.6.2.4.1.2 *in vivo* 試験

##### 2.6.2.4.1.2.1 心電図に対する作用 (4.2.1.3-3)

テレメトリー送信器を留置した雄性ビーグル犬 (8~15 ヶ月齢、5 例) に 0.04 mg/kg の KW-6500 を 3 日間反復皮下投与し、覚醒下非拘束にて心電図を評価した。全例において、KW-6500 投与の影響と考えられる心電図パラメータの変化は認められなかった。KW-6500 は HERG チャネルを阻害することが示されたが<sup>2.6.2.4.1.1)</sup>、*in vivo* において本実験条件下では QTc の延長を引き起こさなかった。

##### 2.6.2.4.1.2.2 血圧、心拍数に対する作用 (4.2.1.3-3)

イヌテレメトリー試験 (0.04 mg/kg を 3 日間皮下投与) において血圧に対する作用を評価した。同時に、血圧の変化がドパミン D2 様受容体を介する作用かを検討するため、ドパミン D2 様受容体拮抗薬であるドンペリドン (0.5 mg/kg、静脈内投与) を前処置したときの作用を評価した。KW-6500 単独投与によって 5 例中 4 例に血圧低下が認められた。血圧は投与後 20~60 分に最低値 (19 mmHg の低下) を示し、作用は 2~3 時間持続した。投与後 3 時間の平均収縮期血圧の変化は、溶媒投与群 6 mmHg に対し KW-6500 投与群は 11 mmHg であり、5 mmHg 程度の差であった。心拍数には KW-6500 投与の影響と考えられる変化は認められなかった。また、head-up/down による圧受容器反射及び迷走神経トーンの変化を評価し自律神経支配への影響を検討した結果、KW-6500 の直接的な影響はないと判断した。KW-6500 投与により認められた血圧低下作用は、ドンペリドン (0.5 mg/kg、静脈内投与) の前処置によって消失した。ドンペリドン (0.5 mg/kg) 単独投与では血圧に対する影響は認められなかった。更に、イヌを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験においては、0.04 mg/kg から一過性の血圧低下が認められた<sup>2.6.6.3.5)</sup>。

アポモルヒネは麻酔下のラット<sup>69-71)</sup>、ネコ<sup>72, 73)</sup>、イヌ<sup>74-76)</sup> において血圧を低下させることが報告されており、その作用はドパミン受容体の刺激作用に基づく<sup>70, 71, 74, 76)</sup>。KW-6500 のイヌテレメトリー試験で認められた血圧低下作用もドンペリドンの処置により消失したことから、アポモルヒネによる血圧低下はドパミン D2 様受容体を介した薬理作用に基づく変化であると判断した。

### 2.6.2.4.2 中枢神経系に及ぼす影響

KW-6500 の中枢神経系への影響を検討するための安全性試験は実施していないが、イヌを用いたテレメトリー試験<sup>2.6.2.4.1.2)</sup>、ラットを用いた単回皮下投与毒性試験<sup>2.6.6.2.1)</sup>、ラット、イヌ又はサルを用いた反復皮下投与毒性試験<sup>2.6.6.3)</sup>において、中枢神経症状に関連する一般状態の変化（主に鎮静、活動量増加、常同行動（舐め、噛み、身づくろい等）、発声、立毛、自傷行為等）が見られた。また、イヌにおいては嘔吐が認められた。

アポモルヒネはドパミン受容体作動活性に基づくと推定される様々な中枢神経症状を惹起することが報告されており、その薬理作用の特徴を以下にまとめた。

#### 2.6.2.4.2.1 運動量の減少又は亢進

アポモルヒネは、ラットの自発運動量を低用量（0.02901～0.13465 mg/kg）の皮下投与では低下させ、高用量（0.625 mg/kg）では逆に増加させた<sup>77)</sup>。また、中間用量（0.300 mg/kg）の皮下投与では、運動量は投与直後に一時的に低下した後、増加に転じることが報告されている<sup>77)</sup>。

アポモルヒネによる自発運動の低下は D1 様受容体拮抗薬では抑制されず、D2 様受容体拮抗薬によって抑制されたことから<sup>77～79)</sup>、D2 様受容体が関与すると考えられた。また、自発運動の増加は、D1 様受容体及び D2 様受容体のいずれに対する拮抗薬でも抑制されたことから<sup>77, 78)</sup>、両受容体ともに関与していると考えられた。なお、高用量（1 mg/kg）のアポモルヒネで運動量が低下するとの報告もあるが<sup>79)</sup>、常同行動の増加が測定結果に影響している可能性があることが考えられた。

#### 2.6.2.4.2.2 常同行動

アポモルヒネは、ラット（0.125～1 mg/kg、皮下投与）<sup>80)</sup>及びサル（0.5～2 mg/kg、皮下投与）<sup>81)</sup>において、常同行動（舐める、齧るなど同一の運動が無目的に継続する状態）を惹起することが報告されている。このような常同行動は、D2 様受容体作動薬でも惹起されたが、D1 様受容体作動薬ではほとんど惹起されなかったことから<sup>80)</sup>、D2 様受容体の重要性が示唆された。

壁面が金網で作られたケージ内でアポモルヒネをラット（0.5 mg/kg、皮下投与）及びマウス（1.25～5 mg/kg、皮下投与）に投与すると常同症様の継続的なよじ登り行動が見られたが<sup>80, 82)</sup>、D1 様受容体拮抗薬又は D2 様受容体拮抗薬のいずれかと併用することによってほぼ完全に抑制された<sup>80, 82)</sup>。また、D1 様受容体作動薬又は D2 様受容体作動薬の単独投与ではよじ登り行動はほとんど惹起されなかったことから<sup>80)</sup>、アポモルヒネによるケージよじ登り行動には、D1 様及び D2 様の両受容体ファミリーの活性化が必要であると考えられた。

#### 2.6.2.4.2.3 攻撃性

0.5～1 mg/kg のアポモルヒネを 1 日 1～2 回、雄性ラットに反復皮下投与すると、1 週間程度から徐々に種内攻撃性が亢進することが報告されている<sup>83, 84)</sup>。アポモルヒネによる攻撃性の亢進は、D2 様受容体拮抗作用をもつ抗精神病薬で抑制されたことから、D2 様受容体の重要性が示唆された<sup>83)</sup>。

#### 2.6.2.4.2.4 嘔吐

アポモルヒネはヒトにおいて、抗パーキンソン病薬として用いられる用量付近で悪心・嘔吐を惹起することが報告されている<sup>85)</sup>。また、イヌでは 0.01 mg/kg の静脈内投与で嘔吐反応を示

したのに対し、サルでは 25 mg/kg の静脈内投与でもほとんど嘔吐しないことが報告されており<sup>86)</sup>、アポモルヒネの催吐作用には種差が存在することが考えられた。

受容体サブタイプ選択的な薬剤を用いた拮抗実験の結果<sup>87)</sup> やイヌの最後野において D2 様受容体が発現していること<sup>88)</sup> 等から、アポモルヒネによる催吐作用は最後野の化学受容器引金帯 (CTZ) に存在する D2 様受容体の活性化を介した延髄の嘔吐中枢の刺激によって発現すると考えられた。

#### 2.6.2.4.2.5 体温調節

アポモルヒネはげっ歯類において 0.1~3 mg/kg の皮下への単回投与で体温低下を引き起こすことが報告されている<sup>82, 89)</sup>。D2 様受容体作動薬でも同様の体温低下が見られること<sup>89)</sup>、D2 様受容体拮抗薬はアポモルヒネの体温低下作用を抑制する<sup>82, 89)</sup> が、D1 様受容体拮抗薬は抑制しないこと<sup>82)</sup>、末梢性の D2 様受容体拮抗薬はアポモルヒネの体温低下作用を抑制しないこと等から<sup>89)</sup>、げっ歯類におけるアポモルヒネの体温低下作用は中枢性の D2 様受容体の作動活性に依存すると考えられた。

#### 2.6.2.4.2.6 依存性

依存性を示す薬剤の多くは自己投与試験において強化効果を示すことから、依存性と自己投与試験における強化効果には一定の相関があると考えられている<sup>90)</sup>。

レバー押しによって薬剤が静脈内に自己投与されるアカゲザルを用いた試験系において、アポモルヒネ (0.031~0.062 mg/kg/injection)、piribedil 及びブロモクリプチン等の D2 様受容体作動活性を持つ化合物ではレバー押し行動が見られたが、D1 様受容体選択的作動薬ではレバー押し行動が見られなかった<sup>91)</sup>。このことから、アポモルヒネを含む D2 様受容体作動薬がサルにおいて正の強化効果を示すと考えられた。

レバー押しによって薬剤が静脈内に自己投与されるラットを用いた試験系において、アンフェタミン自己投与によりレバー押しが成立したラットに対しアポモルヒネ (0.5~2 mg/kg) 又は piribedil を腹腔内に単回投与すると、用量の増加に伴ってアンフェタミンの自己投与間隔が延長した<sup>92)</sup>。また、アンフェタミン自己投与によりレバー押しが成立したラットに対し、自己投与される溶液をアンフェタミンからアポモルヒネ (0.25~1 mg/kg/injection) 又は piribedil に変更したところ、レバー押し行動は継続した<sup>92)</sup>。これらの結果から、アポモルヒネを含む D2 様受容体作動薬はアンフェタミンと同種の強化効果を持つと考えられた。更に、レバー押しによって薬剤が静脈内に自己投与されるラットを用いた試験系において、中脳-辺縁系ドパミン神経系を形成する VTA から側坐核に投射する神経を 6-OHDA で破壊してもアポモルヒネ (0.06 mg/kg/injection) の自己投与は抑制されなかったが<sup>94)</sup>、側坐核の細胞体をカイニン酸で破壊するとアポモルヒネの自己投与は抑制された<sup>95)</sup>。したがって、アポモルヒネの強化効果の発現は、側坐核のシナプス後細胞に存在する D2 様受容体が関与していると考えられた。

条件付け場所嗜好性 (CPP) 試験は、パブロフ型条件付けの原理に基づき報酬効果を評価する試験系であるが、その試験結果が自己投与試験における強化効果とよく相関することから、薬物依存形成を予測する比較的簡便な系として汎用される<sup>96)</sup>。正常ラットは、皮下投与したアポモルヒネ (0.01~10 mg/kg) の用量の増加に伴って、アポモルヒネで条件付けた場所に長時間滞在した<sup>97)</sup>。また、VTA から側坐核に投射する神経を 6-OHDA で破壊したラットでは、アポモルヒネによる場所嗜好性が増強された<sup>97)</sup>。この破壊により側坐核のドパミン受容体を介

した神経伝達の増強が起こると考えられることから、CPP 試験におけるアポモルヒネの正の強化効果には、側坐核のドーパミン受容体が関与していると考えられた。

#### 2.6.2.4.3 呼吸器系に及ぼす影響

アポモルヒネは麻酔下動物において呼吸器系に影響を及ぼすことが報告されている。クロロコース麻酔ラットにアポモルヒネ (100 及び 300 µg) を静脈内投与すると、呼吸数の減少、分時呼吸量の低下が認められるが、大槽内投与 (10~100 µg) では呼吸数は減少したものの、分時呼吸量に影響しなかった<sup>98)</sup>。また、ハロセン麻酔ラットにアポモルヒネ (0.3~9 mg/kg) を腹腔内投与すると、投与後 15 分をピークとして用量増加に伴い呼吸数、分時呼吸量が増加したが<sup>99)</sup>、300 µg を脳室内投与すると呼吸数の二相性の変化 (減少の後増加) が認められた<sup>100)</sup>。このように、アポモルヒネの呼吸器系に対する作用には一貫性がない。KW-6500 の呼吸器系への影響を直接的に検討する試験は実施していないが、イヌテレメトリー試験<sup>2.6.2.4.1.2)</sup>、ラット、イヌ又はサルを用いた反復皮下投与毒性試験<sup>2.6.6.3)</sup> のいずれの試験においても、呼吸器系の異常を示す症状変化は認められなかったことから、KW-6500 が呼吸器系に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

#### 2.6.2.4.4 胃腸管系に及ぼす影響

イヌを用いた KW-6500 の反復投与毒性試験において嘔吐が認められた<sup>2.6.6.1.2.2)</sup>。

アポモルヒネ (0.001~0.003 mg/kg) の静脈内投与によりイヌの胃内圧が低下することが報告されている<sup>103)</sup>。また、静脈内投与したアポモルヒネ (0.002~0.1 mg/kg) は用量の増加に伴ってラットの胃運動を低下させることが報告されている<sup>104)</sup>。ラットにおけるアポモルヒネによる胃運動の低下は、D2 様受容体拮抗薬であるドンペリドンの静脈内投与又は最後野への局所投与、最後野の破壊及び両側頸部迷走神経切除により抑制されたことから、最後野の D2 様受容体刺激により遠心性に迷走神経を介し発現すると考えられた<sup>104)</sup>。更に、アポモルヒネの最後野への局所投与により、胃内圧の低下及び胃容積の増加が認められた<sup>105)</sup>。ラットは一般に嘔吐が見られないが、胃運動の低下、胃内圧の低下及び胃容積の増加は、いずれもヒトの嘔吐及びその前段階にあたる悪心に関連する事象であると考えられた。

### 2.6.2.5 結論及び考察

#### 2.6.2.5.1 効力を裏付ける試験

ドーパミン受容体は、中枢神経系においてはアデニル酸シクラーゼに対し促進的に働く D1 様受容体 (D<sub>1</sub> 及び D<sub>5</sub>) と、抑制的に働く又は無関係な D2 様受容体 (D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 及び D<sub>4</sub>) の、2 つのファミリーに分類される。アポモルヒネは D<sub>1</sub>~D<sub>5</sub> のすべてのドーパミン受容体に親和性を示すことが明らかとなっている<sup>2.6.2.2.1.1)</sup>。抗パーキンソン病薬として本邦で用いられる麦角系及び非麦角系のドーパミン作動薬のほとんどは、D2 様受容体には強い作動活性を示すが D1 様受容体にはほとんど作用がない。一方、アポモルヒネは D2 様受容体に対し完全作動薬として作用するとともに、D1 様受容体にも部分作動薬として作用することが報告されている<sup>2.6.2.2.1.2)</sup>。

動物モデルを用いた抗パーキンソン病活性の評価には、① レセルピンによって脳内のドーパミンを枯渇させたげっ歯類に見られるアキネジアやカタレプシー症状に対する寛解作用<sup>2.6.2.2.2.1)</sup>、② 6-OHDA によって片側の黒質-線条体ドーパミン神経を破壊したラットにおける回転行動の惹起<sup>2.6.2.2.2.2)</sup>、及び③ MPTP によってドーパミン神経を選択的に脱落させた霊長類にみられるパーキンソン病様症状の改善作用<sup>2.6.2.2.2.3)</sup>、の 3 つの系が汎用される。アポモルヒネは、これらのいづ

れの系においても、強い抗パーキンソン病活性を示すことが報告されている。これら 3 つの系では、D1 様及び D2 様受容体作動薬のいずれもが薬効を示すことが知られており、特に、3 つの系の中でもっとも臨床予測性の高いと考えられる MPTP 処置霊長類においては、D1 様受容体及び D2 様受容体作動薬が相加的な薬効を示すことが示唆されている。MPTP 処置霊長類において、アポモルヒネの薬効は D1 様又は D2 様受容体拮抗薬の前処置では部分的にしか抑制されなかったことから、抗パーキンソン病薬として用いられる他の多くの D2 様受容体選択性の高いドパミン受容体作動薬と異なり、アポモルヒネは D1 様及び D2 様の両受容体ファミリーを介して強い抗パーキンソン病作用を示すと考えられた。

### 2.6.2.5.2 副次的薬理試験

アポモルヒネはげっ歯類、サル及びヒトにおいて陰茎勃起を惹起することが知られている。現在、勃起機能障害 (ED) に対する第一選択薬となっているシルデナフィルを初めとする 5 型ホスホジエステラーゼ (PDE-5) 阻害剤は、陰茎周辺部の NO 作動性神経に作用して血管を拡張させる末梢作用性の抗 ED 薬である<sup>101)</sup>。一方、アポモルヒネにより惹起される勃起は末梢作用性のドパミン D2 様受容体拮抗薬では抑制できないことや、アポモルヒネを脳内の局所に注入しても勃起が見られること等から、アポモルヒネの作用の少なくとも一部分は、脳内のドパミン D2 様受容体の活性化を介して勃起中枢を刺激することに起因すると考えられた。すなわち、アポモルヒネの勃起惹起作用は中枢性であり、PDE-5 阻害剤を初めとする末梢性の抗 ED 薬とは、作用メカニズムが全く異なる<sup>2.6.2.3.1)</sup>。

また、アポモルヒネは培養細胞やパーキンソン病のモデル動物において、神経細胞の変性を抑制する作用が報告されている。ドパミン受容体作動活性を持たないアポモルヒネの光学異性体を用いた解析等から、この神経細胞保護作用には、ドパミン受容体に依存的な経路と非依存的な経路が存在することが明らかとなっている。アポモルヒネは抗パーキンソン病薬として用いられる他の多くのドパミン受容体作動薬とは異なる構造を有しており、ドパミン受容体に非依存的な経路の少なくとも一部は、アポモルヒネの構造に起因するラジカルスカベンジャー作用に依存する可能性が示唆された<sup>2.6.2.3.2)</sup>。

更に、アポモルヒネは、げっ歯類に対し低用量では睡眠を誘発し、高用量では逆に睡眠を抑制した。このような二相性は、他の多くの D2 様受容体作動薬でも報告されていることから、D2 様受容体作動薬に共通する性質であると考えられた<sup>2.6.2.3.3)</sup>。多くのパーキンソン病患者において、不眠や REM 睡眠行動障害等の夜間の睡眠障害及び傾眠や突発性睡眠等の日中の覚醒障害等の多様な睡眠に関連する障害が見られる<sup>102)</sup>。アポモルヒネがこれらの障害に与える影響は不明であるが、注意が必要と考えられた。

### 2.6.2.5.3 安全性薬理試験

KW-6500 は HERG チャネルを阻害することが示された ( $IC_{50}$  : 0.127  $\mu\text{mol/L}$ , 33.9 ng/mL)。しかしながら、本試験における  $IC_{50}$  値は、国内第 II 相臨床試験 (02 試験) で KW-6500 をヒトに 1 回 2~6 mg の用量で 1 日 3 回反復皮下投与したときのアポモルヒネの非結合型最高血漿中濃度 (3 回目投与の  $C_{\text{max}}$  のうち、最大の値 (平均値) を用い、ヒトにおける血漿蛋白結合率を用いて算出 :  $C_{\text{max,3rd}}$  ; 22.55 ng/mL<sup>2.7.2.2.2.4)</sup>、非結合型  $C_{\text{max,3rd}}$  ; 2.16 ng/mL) の 15.7 倍であった。また、KW-6500 はイヌ心筋活動電位に対する試験において、1  $\mu\text{mol/L}$  (267 ng/mL) の濃度においても APD を含むすべての活動電位パラメータに影響を及ぼさなかった。更に、イヌテレメトリー試験において、KW-6500 を 0.04 mg/kg の用量で反復皮下投与したとき、心電図 QTc

の延長は認められなかった。イヌにアポモルヒネを 0.04 mg/kg 皮下投与したときの非結合型濃度の  $C_{max}$  はイヌ 28 日反復投与毒性試験の TK 結果より、1.86 ng/mL と見積もられ、臨床試験におけるヒトでの最大非結合型濃度と同程度であった。これらのことから、KW-6500 の臨床用量においては心筋再分極時間延長に関連した致死性不整脈の誘発リスクは低いと推察された。しかしながら、高濃度の KW-6500 が心電図に影響を与える可能性は否定できないことから、遺伝的もしくは他の薬剤との併用により再分極時間延長リスクのある患者への投与は注意するべきと考えられた。

また、アポモルヒネは、運動量の減少又は亢進、常同行動の惹起、攻撃性の増加、嘔吐反応の増加、体温の低下、胃運動の低下及び依存性の発現等、実験動物に様々な影響を与えることが示された<sup>2.6.2.4.2)</sup>。これらの作用のほとんどが、主に D2 様受容体作動活性に起因すると考えられたことから、アポモルヒネの中樞神経系に対する安全性は、抗パーキンソン病薬として用いられる他のドパミン作動薬と大差はないと考えられた。

パーキンソン病患者において、性欲亢進等の精神作用を動機として、オフ症状と関連のないアポモルヒネの投与及び投与量の増大が認められた事例が報告されているが<sup>106)</sup>、KW-6500 の国内臨床試験では依存性に関する有害事象（乱用等）は発生しておらず、アポモルヒネ製剤の海外における定期的安全性最新報告においても、依存性に関連する副作用の発生頻度は低かった<sup>2.7.4.6.3.6)</sup>。一方、アンフェタミン及びコカイン等のヒトが乱用することが知られている薬物並びにブロモクリプチン等の他のドパミン作動薬<sup>93, 107)</sup>と同様に、アポモルヒネはモデル動物に正の強化効果を示した。アンフェタミン及びコカイン等と比較したアポモルヒネの強化効果の強度は明らかではないが、依存性と強化効果には一定の相関があると考えられていることから<sup>90)</sup>、非臨床試験の結果からは KW-6500 が薬物依存性を有する可能性を否定できない。

ヒトにおいて懸念されるアポモルヒネの副作用の一つである悪心・嘔吐に対して、最後野の CTZ に存在する D2 様受容体の活性化を介した延髄の嘔吐中枢の刺激が関与することが示唆された<sup>2.6.2.4.2.4)</sup>。CTZ では血液脳関門による物質輸送の制御が比較的緩やかであることから、通常は中枢移行性の高くない薬剤も作用しやすい。したがって、ドンペリドンなどの末梢性のドパミン D2 様受容体拮抗薬は、抗パーキンソン病活性に影響を与えずにアポモルヒネの嘔吐誘発反応を抑制すると考えられた。

KW-6500 を投与したいずれの試験においても呼吸器系の異常を示す症状変化は認められなかったことから、KW-6500 が呼吸器系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

#### 2.6.2.6 図表

本文中に記載した。

## 2.6.2.7 参考文献

1. Kula NS, Baldessarini RJ, Bromley S, Neumeyer JL. Effects of isomers of apomorphines on dopamine receptors in striatal and limbic tissue of rat brain. *Life Sci.* 1985;37:1051-7.
2. Schaus JM, Titus RD, Foreman MM, Mason NR, Truex LL. Aporphines as antagonists of dopamine D-1 receptors. *J Med Chem.* 1990;33:600-7.
3. Arnt J, Bøgesø KP, Hyttel J, Meier E. Relative dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptor affinity and efficacy determine whether dopamine agonists induce hyperactivity or oral stereotypy in rats. *Pharmacol Toxicol.* 1988;62:121-30.
4. Andersen PH, Jansen JA. Dopamine receptor agonists: Selectivity and dopamine D<sub>1</sub> receptor efficacy. *Eur J Pharmacol.* 1990;188:335-47.
5. Millan MJ, Maiorini L, Cussac D, Audinot V, Boutin JA, Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:791-804.
6. Goldman ME, Keabian JW. Aporphine enantiomers. Interactions with D-1 and D-2 dopamine receptors. *Mol Pharmacol.* 1984;25:18-23.
7. Dubocovich ML, Weiner N. Pharmacological differences between the D-2 autoreceptor and the D-1 dopamine receptor in rabbit retina. *J Pharmacol Exp Ther.* 1985;233:747-54.
8. Mulder AH, Draper R, Sminia P, Schoffelmeeer ANM, Stoof JC. Agonist and antagonist effects of 3-PPP enantiomers on functional dopamine autoreceptors and postsynaptic dopamine receptors in vitro. *Eur J Pharmacol.* 1985;107:291-7.
9. Forloni G, Bidzinski A, Fusi R, Ladinsky H, Consolo S. Striatal cholinergic function reflects differences in D-2 dopaminergic receptor activation. *Life Sci.* 1987;41:1717-23.
10. Fujiwara H, Kato N, Shuntoh H, Tanaka C. D<sub>2</sub>-dopamine receptor-mediated inhibition of intracellular Ca<sup>2+</sup> mobilization and release of acetylcholine from guinea-pig neostriatal slices. *Br J Pharmacol.* 1987;91:287-97.
11. Roth RH. CNS dopamine autoreceptors: Distribution, pharmacology, and function. *Ann N Y Acad Sci.* 1984;430:27-53.
12. Newman-Tancredi A, Cussac D, Audinot V, Nicolas JP, De Ceuninck F, Boutin JA, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. II. Agonist and antagonist properties at subtypes of dopamine D<sub>2</sub>-like receptor and  $\alpha_1/\alpha_2$ -adrenoceptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:805-14.
13. Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, Touzard M, Verrièle L, Carpentier N, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist properties at serotonin, 5-HT<sub>1</sub> and 5-HT<sub>2</sub>, receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:815-22.
14. Kvernmo T, Houben J, Sylte I. Receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopaminergic agonists. *Curr Top Med Chem.* 2008;8:1049-67.
15. Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med.* 2007;356:6-9.
16. Egan CT, Herrick-Davis K, Miller K, Glennon RA, Teitler M. Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5HT<sub>2A</sub> and 5HT<sub>2C</sub> receptors. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;136:409-14.

17. Ozaki N, Nakahara D, Miura H, Kasahara Y, Nagatsu T. Effects of apomorphine on in vivo release of dopamine and its metabolites in the prefrontal cortex and the striatum, studied by a microdialysis method. *J Neurochem.* 1989;53:1861-4.
18. Ferré S, Cortés R, Artigas F. Dopaminergic regulation of the serotonergic raphe-striatal pathway: Microdialysis studies in freely moving rats. *J Neurosci.* 1994;14:4839-46.
19. Saklayen SS, Mabrouk OS, Pehek EA. Negative feedback regulation of nigrostriatal dopamine release: Mediation by striatal D1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311:342-8.
20. Kelly MJ. An analysis of the effects of apomorphine and haloperidol on the release of [<sup>3</sup>H]-dopamine and [<sup>3</sup>H]-noradrenaline from rabbit brain slices. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1981;250:18-29.
21. Karoum F, Speciale SG Jr, Wyatt RJ. Differential sensitivity of hypothalamic dopaminergic and noradrenergic neurones to pharmacological manipulation. *Br J Pharmacol.* 1980;69:351-4.
22. Kohno Y, Tanaka M, Nakagawa R, Ida Y, Iimori K, Hoaki Y, et al. Time-related effects of apomorphine on noradrenaline metabolism and their regional differences in rat brain. *Kurume Med J.* 1981;28:293-301.
23. Mendlin A, Martín FJ, Jacobs BL. Involvement of dopamine D<sub>2</sub> receptors in apomorphine-induced facilitation of forebrain serotonin output. *Eur J Pharmacol.* 1998;351:291-8.
24. Matsumoto M, Yoshioka M, Togashi H, Ikeda T, Saito H. Functional regulation by dopamine receptors of serotonin release from the rat hippocampus: In vivo microdialysis study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1996;353:621-9.
25. Scatton B. Further evidence for the involvement of D<sub>2</sub>, but not D<sub>1</sub> dopamine receptors in dopaminergic control of striatal cholinergic transmission. *Life Sci.* 1982;31:2883-90.
26. Stadler H, Lloyd KG, Gadea-Ciria M, Bartholini G. Enhanced striatal acetylcholine release by chlorpromazine and its reversal by apomorphine. *Brain Res.* 1973;55:476-80.
27. Damsma G, de Boer P, Westerink BHC, Fibiger HC. Dopaminergic regulation of striatal cholinergic interneurons: An in vivo microdialysis study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1990;342:523-7.
28. Waldmeier PC. Biphasic effects of some dopamine agonists on striatal acetylcholine concentrations. *Eur J Pharmacol.* 1983;90:115-20.
29. Damsma G, Tham CS, Robertson GS, Fibiger HC. Dopamine D<sub>1</sub> receptor stimulation increases striatal acetylcholine release in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1990;186:335-8.
30. Acquas E, Di Chiara G. Dopamine D<sub>1</sub> receptor-mediated control of striatal acetylcholine release by endogenous dopamine. *Eur J Pharmacol.* 1999;383:121-7.
31. Yan Z, Song WJ, Surmeier DJ. D<sub>2</sub> dopamine receptors reduce N-type Ca<sup>2+</sup> currents in rat neostriatal cholinergic interneurons through a membrane-delimited, protein-kinase-C-insensitive pathway. *J Neurophysiol.* 1997;77:1003-15.
32. Johnson AM, Loew DM, Vigouret JM. Stimulant properties of bromocriptine on central dopamine receptors in comparison to apomorphine, (+)-amphetamine and L-DOPA. *Br J Pharmacol.* 1976;56:59-68.
33. Arnt J. Behavioural stimulation is induced by separate dopamine D-1 and D-2 receptor sites in reserpine-pretreated but not in normal rats. *Eur J Pharmacol.* 1985;113:79-88.

34. Jackson EA, Neumeyer JL, Kelly PH. Behavioral activity of some novel aporphines in rats with 6-hydroxydopamine lesions of caudate or nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol.* 1983;87:15-23.
35. Herrera-Marschitz M, Hyttel J, Ungerstedt U. The dopamine D-1 antagonist SCH 23390 inhibits apomorphine but not pergolide induced rotation. *Acta Physiol Scand.* 1984;122:427-8.
36. Arnt J, Hyttel J. Differential involvement of dopamine D-1 and D-2 receptors in the circling behaviour induced by apomorphine, SK & F 38393, pergolide and LY 171555 in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1985;85:346-52.
37. Weick BG, Walters JR. Effects of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor stimulation on the activity of substantia nigra pars reticulata neurons in 6-hydroxydopamine lesioned rats: D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> coactivation induces potentiated responses. *Brain Res.* 1987;405:234-46.
38. Jenner P. From the MPTP-treated primate to the treatment of motor complications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 Suppl 4:S18-23.
39. Akai T, Ozawa M, Yamaguchi M, Mizuta E, Kuno S. Behavioral involvement of central dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. *Jpn J Pharmacol.* 1995;67:117-24.
40. Boyce S, Rupniak NMJ, Steventon MJ, Iversen SD. Differential effects of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> agonists in MPTP-treated primates: Functional implications for Parkinson's disease. *Neurology.* 1990;40:927-33.
41. Maratos EC, Jackson MJ, Pearce RKB, Cannizzaro C, Jenner P. Both short- and long-acting D-1/D-2 dopamine agonists induce less dyskinesia than L-DOPA in the MPTP-lesioned common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Exp Neurol.* 2003;179:90-102.
42. Shiosaki K, Jenner P, Asin KE, Britton DR, Lin CW, Michaelides M, et al. ABT-431: The diacetyl prodrug of A-86929, a potent and selective dopamine D<sub>1</sub> receptor agonist: *In vitro* characterization and effects in animal models of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;276:150-60.
43. Vermeulen RJ, Drukarch B, Sahadat MCR, Goosen C, Wolters EC, Stoof JC. The dopamine D<sub>1</sub> agonist SKF 81297 and the dopamine D<sub>2</sub> agonist LY 171555 act synergistically to stimulate motor behavior of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned parkinsonian rhesus monkeys. *Mov Disord.* 1994;9:664-72.
44. Castro R, Abreu P, Calzadilla CH, Rodriguez M. Increased or decreased locomotor response in rats following repeated administration of apomorphine depends on dosage interval. *Psychopharmacology (Berl).* 1985;85:333-9.
45. Gancher S, Crabbe J, Garland A, Lea E, Woodward W. Dose- and duration-dependent tolerance to rotational effects of apomorphine in a rat model of Parkinsonism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;272:275-81.
46. Luquin MR, Laguna J, Herrero MT, Obeso JA. Behavioral tolerance to repeated apomorphine administration in parkinsonian monkeys. *J Neurol Sci.* 1993;114:40-4.
47. Missala K, Lal S, Sourkes TL. O-methylation of apomorphine and the metabolic prolongation of apomorphine-induced stereotyped behaviour. *Eur J Pharmacol.* 1973;22:54-8.
48. Cannon JG, Smith RV, Modiri A, Sood SP, Borgman RJ, Aleem MA, et al. Centrally acting emetics. 5. Preparation and pharmacology of 10-hydroxy-11-methoxyaporphine (isoapocodeine). *In vitro* enzymatic methylation of apomorphine. *J Med Chem.* 1972;15:273-6.

49. Neumeyer JL, McCarthy M, Battista SP, Rosenberg FJ, Teiger DG. Aporphines. 9. Synthesis and pharmacological evaluation of ( $\pm$ )-9,10-dihydroxyaporphine [( $\pm$ )-isoapomorphine], (+)-, (-)-, and ( $\pm$ )-1,2-dihydroxyaporphine, and (+)-1,2,9,10-tetrahydroxyaporphine. *J Med Chem.* 1973;16:1228-33.
50. Hsieh GC, Hollingsworth PR, Martino B, Chang R, Terranova MA, O'Neill AB, et al. Central mechanisms regulating penile erection in conscious rats: The dopaminergic systems related to the proerectile effect of apomorphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308:330-8.
51. Collins GT, Truccone A, Haji-Abdi F, Newman AH, Grundt P, Rice KC, et al. Proerectile effects of dopamine D<sub>2</sub>-like agonists are mediated by the D<sub>3</sub> receptor in rats and mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;329:210-7.
52. Depoortère R, Bardin L, Rodrigues M, Abrial E, Aliaga M, Newman-Tancredi A. Penile erection and yawning induced by dopamine D<sub>2</sub>-like receptor agonists in rats: Influence of strain and contribution of dopamine D<sub>2</sub>, but not D<sub>3</sub> and D<sub>4</sub> receptors. *Behav Pharmacol.* 2009;20:303-11.
53. Pomerantz SM. Apomorphine facilitates male sexual behavior of rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990;35:659-64.
54. Heaton JPW, Morales A, Adams MA, Johnston B, El-Rashidy R. Recovery of erectile function by the oral administration of apomorphine. *Urology.* 1995;45:200-6.
55. Melis MR, Succu S, Argiolas A. Dopamine agonists increase nitric oxide production in the paraventricular nucleus of the hypothalamus: Correlation with penile erection and yawning. *Eur J Neurosci.* 1996;8:2056-63.
56. Melis MR, Succu S, Sanna F, Melis T, Mascia MS, Enguehard-Gueiffier C, et al. PIP3EA and PD-168077, two selective dopamine D<sub>4</sub> receptor agonists, induce penile erection in male rats: Site and mechanism of action in the brain. *Eur J Neurosci.* 2006;24:2021-30.
57. Argiolas A, Melis MR, Stancampiano R, Gessa GL.  $\omega$ -Conotoxin prevents apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990;37:253-7.
58. Melis MR, Argiolas A, Stancampiano R, Gessa GL. Effect of apomorphine on oxytocin concentrations in different brain areas and plasma of male rats. *Eur J Pharmacol.* 1990;182:101-7.
59. Ishizuka O, Gu BJ, Nishizawa O, Mizusawa H, Andersson KE. Effect of apomorphine on intracavernous pressure and blood pressure in conscious, spinalized rats. *Int J Impot Res.* 2002;14:128-32.
60. Grünblatt E, Mandel S, Gassen M, Youdim MBH. Potent neuroprotective and antioxidant activity of apomorphine in MPTP and 6-hydroxydopamine induced neurotoxicity. *J Neural Transm Suppl.* 1999;55:57-70.
61. 原 宏和. 酸化ストレスに対して神経細胞保護作用を有する化合物の作用機序の解明. *薬学雑誌.* 2007;127:1199-205.
62. Grünblatt E, Mandel S, Maor G, Youdim MBH. Effects of *R*- and *S*-apomorphine on MPTP-induced nigro-striatal dopamine neuronal loss. *J Neurochem.* 2001;77:146-56.
63. Kyriazis M. Neuroprotective, anti-apoptotic effects of apomorphine. *J Anti-Aging Med.* 2003;6:21-8.

64. Ohta M, Mizuta I, Ohta K, Nishimura M, Mizuta E, Hayashi K, et al. Apomorphine up-regulates NGF and GDNF synthesis in cultured mouse astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;272:18-22.
65. Guo H, Tang Z, Yu Y, Xu L, Jin G, Zhou J. Apomorphine induces trophic factors that support fetal rat mesencephalic dopaminergic neurons in cultures. *Eur J Neurosci.* 2002;16:1861-70.
66. Monti JM, Hawkins M, Jantos H, D'Angelo L, Fernández M. Biphasic effects of dopamine D-2 receptor agonists on sleep and wakefulness in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 1988;95:395-400.
67. Lagos P, Scorza C, Monti JM, Jantos H, Reyes-Parada M, Silveira R, et al. Effects of the D<sub>3</sub> preferring dopamine agonist pramipexole on sleep and waking, locomotor activity and striatal dopamine release in rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1998;8:113-20.
68. Bagetta G, De Sarro G, Priolo E, Nisticò G. Ventral tegmental area: Site through which dopamine D<sub>2</sub>-receptor agonists evoke behavioural and electrocortical sleep in rats. *Br J Pharmacol.* 1988;95:860-6.
69. Finch L, Haeusler G. The cardiovascular effects of apomorphine in the anaesthetized rat. *Eur J Pharmacol.* 1973;21:264-70.
70. Finch L, Hersom A. Proceedings: Studies on the centrally mediated cardiovascular effects of apomorphine in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol.* 1976;56:366P.
71. Ramírez AJ, Enero MA. Blood pressure and heart rate response to apomorphine in urethane anesthetized rats. *Acta Physiol Lat Am.* 1980;30:199-203.
72. Barnett A, Fiore JW. Hypotensive effects of apomorphine in anesthetized cats. *Eur J Pharmacol.* 1971;14:206-8.
73. De Meyer JM, Buylaert WA, Bogaert MG. Hypotension and bradycardia by intravenous apomorphine in the anaesthetized cat: No evidence for a central mechanism. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1982;256:166-7.
74. Bogaert MG, Buylaert WA, Willems JL. Hypotension produced by intravenous apomorphine in the anaesthetized dog is not centrally mediated. *Br J Pharmacol.* 1978;63:481-4.
75. Montastruc JL, Guiol C, Tran MA, Lhoste F, Montastruc P. Studies on the cardiovascular actions of apomorphine in dogs: Central versus peripheral mechanisms and role of the adrenal medulla. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1985;277:92-103.
76. Nakayama H, Nakayama T, Carnes CA, Strauch SM, Hamlin RL. Electrophysiologic and hemodynamic effects of apomorphine in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001;177:157-61.
77. Montanaro N, Vaccheri A, Dall'Olio R, Gandolfi O. Time course of rat motility response to apomorphine: A simple model for studying preferential blockade of brain dopamine receptors mediating sedation. *Psychopharmacology (Berl).* 1983;81:214-9.
78. Vaccheri A, Dall'Olio R, Gandolfi O, Montanaro N. Involvement of different dopamine receptors in rat diphasic motility response to apomorphine. *Psychopharmacology (Berl).* 1986;89:265-8.
79. Cuomo V, Cagiano R, Colonna M, Renna G, Racagni G. Influence of SCH 23390, a DA<sub>1</sub>-receptor antagonist, on the behavioural responsiveness to small and large doses of apomorphine in rats. *Neuropharmacology.* 1986;25:1297-300.

80. Davis A, Jenner P, Marsden CD. Differential ability of selective and non-selective dopamine agonists to induce climbing in the rat indicates the involvement of both D-1 and D-2 receptors in this behaviour. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100:19-26.
81. Shintomi K, Yamamura M. Effects of penfluridol and other drugs on apomorphine-induced stereotyped behavior in monkeys. *Eur J Pharmacol*. 1975;31:273-80.
82. Moore NA, Axton MS. The role of multiple dopamine receptors in apomorphine and N-n-propylnorapomorphine-induced climbing and hypothermia. *Eur J Pharmacol*. 1990;178:195-201.
83. Lang A, Harro J, Soosaar A, Kõks S, Volke V, Orelund L, et al. Role of N-methyl-D-aspartic acid and cholecystinin receptors in apomorphine-induced aggressive behaviour in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1995;351:363-70.
84. Rudissaar R, Harro J, Pruus K, Rinken A, Allikmets L. Repeated administration of the dopaminergic agonist apomorphine: Development of apomorphine aggressiveness and changes in the interaction between dopamine D<sub>2</sub> receptors and G-proteins. *Pharmacol Rep*. 2008;60:827-33.
85. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine. An evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2004;21:687-709.
86. Di Chiara G, Gessa GL. Pharmacology and neurochemistry of apomorphine. In: Garattini S, Goldin A, Hawking F, Kopin IJ, Schnitzer RJ, editors. *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*. Volume 15. New York: Academic Press;1978. p.87-160.
87. Yoshida N, Yoshikawa T, Hosoki K. A dopamine D<sub>3</sub> receptor agonist, 7-OH-DPAT, causes vomiting in the dog. *Life Sci*. 1995;57:PL347-50.
88. Stefanini E, Clement-Cormier Y. Detection of dopamine receptors in the area postrema. *Eur J Pharmacol*. 1981;74:257-60.
89. Varty GB, Higgins GA. Dopamine agonist-induced hypothermia and disruption of prepulse inhibition: Evidence for a role of D<sub>3</sub> receptors? *Behav Pharmacol*. 1998;9:445-55.
90. 若狭芳男, 佐々木幹夫, 藤原淳, 飯野雅彦. 薬物自己投与実験による強化効果および中枢作用の検索. *日本薬理学雑誌*. 2005;126:5-9.
91. Woolverton WL, Goldberg LI, Ginos JZ. Intravenous self-administration of dopamine receptor agonists by rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;230:678-83.
92. Yokel RA, Wise RA. Amphetamine-type reinforcement by dopaminergic agonists in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1978;58:289-96.
93. Wise RA, Murray A, Bozarth MA. Bromocriptine self-administration and bromocriptine-reinstatement of cocaine-trained and heroin-trained lever pressing in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100:355-60.
94. Roberts DCS, Koob GF, Klonoff P, Fibiger HC. Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav*. 1980;12:781-7.
95. Zito KA, Vickers G, Roberts DCS. Disruption of cocaine and heroin self-administration following kainic acid lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985;23:1029-36.
96. 船田正彦. 条件付け場所嗜好性試験による薬物報酬効果の評価：基礎と応用. *日本薬理学雑誌*. 2005;126:10-6.

97. van der Kooy D, Swerdlow NR, Koob GF. Paradoxical reinforcing properties of apomorphine: Effects of nucleus accumbens and area postrema lesions. *Brain Res.* 1983;259:111-8.
98. Bolme P, Fuxe K, Hökfelt T, Goldstein M. Studies on the role of dopamine in cardiovascular and respiratory control: central versus peripheral mechanisms. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1977;16:281-90.
99. Lundberg D, Breese GR, Mueller RA. Dopaminergic interaction with the respiratory control system in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1979;54:153-9.
100. Hedner J, Hedner T, Jonason J, Lundberg D. Evidence for a dopamine interaction with the central respiratory control system in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1982;81:603-15.
101. 川崎博己. バイアグラ® (クエン酸シルデナフィル) の作用機作. *ファルマシア.* 1998;34:1223-5.
102. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: An overview. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl17:S367-73.
103. Blancquaert JP, Lefebvre RA, Willems JL. Influence of peripheral and central administration of apomorphine and morphine on intragastric pressure in the dog. *Eur J Pharmacol.* 1985;107:133-40.
104. Koga T, Kobashi M, Mizutani M, Tsukamoto G, Matsuo R. Area postrema mediates gastric motor response induced by apomorphine in rats. *Brain Res.* 2003;960:122-31.
105. Kawachi M, Hori N, Takei M, Kurimoto T, Akaike N, Ito Y. Gastric relaxation induced by electrical and chemical stimulation of the area postrema in the rat. *Gen Physiol Biophys.* 2008;27:243-52.
106. Courty E, Durif F, Zenut M, Courty P, Lavarenne J. Psychiatric and sexual disorders induced by apomorphine in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1997;20:140-7.
107. Bardo MT, Bevins RA. Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology (Berl).* 2000;153:31-43.

KW-6500

第2部（モジュール2）：  
CTDの概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

協和発酵キリン株式会社

## 目次

目次	2
2.6.3 薬理試験概要表	3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表	3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	4
2.6.3.3 副次的薬理試験	4
2.6.3.4 安全性薬理試験	5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験	6

## 2.6.3 薬理試験概要表

## 2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質: Apomorphine

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
安全性薬理試験					
HERG 電流に及ぼす影響	HERG 導入 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	██████████	██████████ a)	参考 4.2.1.3-1
イス心筋活動電位に及ぼす影響	イス心筋プルキンエ線維	<i>in vitro</i>	██████████	██████████ a)	参考 4.2.1.3-2
イステレメトリー試験	イス	皮下 (3日間反復)	██████████	██████████ a)	4.2.1.3-3

a) GLP 適用試験

**2.6.3.2 効力を裏付ける試験**

該当なし。

**2.6.3.3 副次的薬理試験**

該当なし。

## 2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質: Apomorphine

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量又は濃度	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
中枢神経系							
直腸温	イヌ/Beagle	皮下投与 (3日間)	0.04 mg/kg/日	雄 5	作用なし	適	■■■■
一般状態観察	イヌ/Beagle	皮下投与 (3日間)	0.04 mg/kg/日	雄 5	嘔吐及び傾眠	適	■■■■
呼吸器系							
一般状態観察	イヌ/Beagle	皮下投与 (3日間)	0.04 mg/kg/日	雄 5	影響なし	適	■■■■
循環器系							
血圧・心拍数・心電図 (覚醒下・非拘束)	イヌ/Beagle	皮下投与 (3日間)	0.04 mg/kg/日	雄 5	軽度かつ一過性の血圧低下 心拍数及び心電図パラメータには影響なし	適	■■■■
HERG 電流	HERG 導入 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-8}$ , $10^{-7}$ , $3 \times 10^{-7}$ , $10^{-6}$ (mol/L)	—	HERG 電流の抑制 ( $IC_{50}=0.127 \mu\text{mol/L}$ )	適	■■■■
心臓プルキンエ線維の 活動電位	イヌ/Beagle	<i>in vitro</i>	$10^{-8}$ , $10^{-7}$ , $10^{-6}$ (mol/L)	—	作用なし	適	■■■■

— : 該当せず

### 2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。