

目次

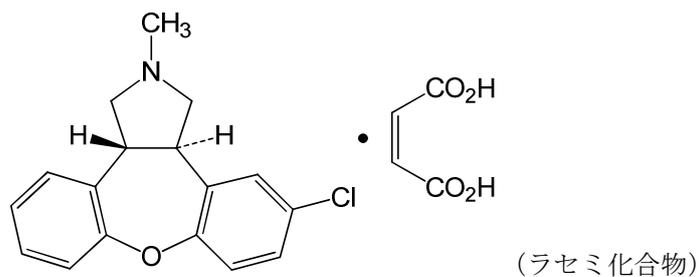
2.4 非臨床試験の概括評価	3
2.4.1 非臨床試験の計画概略	4
2.4.1.1 薬理	4
2.4.1.2 薬物動態	4
2.4.1.3 毒性	5
2.4.2 薬理試験	6
2.4.2.1 有効性を裏付ける試験	6
2.4.2.1.1 各種神経伝達物質受容体に対する作用	6
2.4.2.1.2 神経伝達物質と神経活動に対する作用	8
2.4.2.1.3 行動薬理試験における作用	9
2.4.2.1.4 鏡像異性体及び代謝物の作用	10
2.4.2.2 安全性薬理試験	10
2.4.2.2.1 心血管系に対する作用	10
2.4.2.2.2 呼吸器系に対する作用	10
2.4.2.2.3 内分泌系に対する作用	11
2.4.2.2.4 消化器系に対する作用	11
2.4.2.2.5 神経伝導遮断作用	11
2.4.3 薬物動態試験	12
2.4.3.1 吸収	12
2.4.3.2 分布	12
2.4.3.3 代謝	12
2.4.3.4 排泄	15
2.4.4 毒性試験	16
2.4.4.1 単回投与毒性	16
2.4.4.1.1 ラット	16
2.4.4.1.2 イヌ	16
2.4.4.2 反復投与毒性	16
2.4.4.2.1 ラット	16
2.4.4.2.2 イヌ	17
2.4.4.3 遺伝毒性	17
2.4.4.4 がん原性	17
2.4.4.5 生殖発生毒性	18
2.4.4.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響	18
2.4.4.5.2 胚・胎児発生への影響	18
2.4.4.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に対する影響	18
2.4.4.6 幼若毒性	19
2.4.4.7 局所刺激性	19
2.4.4.8 抗原性	19
2.4.4.9 光毒性	19
2.4.4.10 不純物の毒性評価	19
2.4.5 総括及び結論	20
2.4.6 文献一覧	26

略号一覧

略号	用語
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
BID	1日2回 (ラテン語表記: bis in die)
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高血中濃度
CYP	チトクローム P450
ED ₅₀	50%有効用量
hERG	human ether-a-go-go-related gene
IC ₅₀	50%阻害濃度
i.m.	筋肉内
i.p.	腹腔内
i.v.	静脈内
Ki	化合物の阻害定数
LD ₅₀	半数致死量
MK-801	(±)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imine maleate
MED	最小有効量
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
PCP	フェンサイクリジン
s.c.	皮下
VdW	Van de Water 式による補正
WAY100635	N-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-N-(2-pyridyl) cyclohexanecarboxamide

2.4 非臨床試験の概括評価

アセナピンマレイン酸塩 (Org 5222、(3a*RS*,12b*RS*)-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1*H*-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-*c*]ピロール マレイン酸塩、以下アセナピンと表記) の非臨床試験 (薬理、薬物動態及び毒性) の概略を示すとともに、それらに関する概括的な評価を記載した。各試験に関するより詳細な方法と結果については、モジュール 2.6 の項に概要文並びに概要表として記載した。各試験の最終報告書はモジュール 4 に添付した。



アセナピンマレイン酸塩の化学構造式

2.4.1 非臨床試験の計画概略

アセナピンは、セロトニン受容体、ドパミン受容体、アドレナリン受容体及びヒスタミン受容体の強力な拮抗薬である。アセナピンは、統合失調症の治療薬として開発されたが、海外では双極性障害における躁病または混合エピソードの治療薬としても承認されている。

アセナピンの薬理作用、薬物動態及び毒性について明らかにするため、*in vitro* 試験並びにマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ブタ、イヌ及びサルを用いた非臨床試験を実施した。

2.4.1.1 薬理

アセナピンの抗精神病薬としての特徴を明らかにするため、アセナピンとその鏡像異性体並びに主要代謝物の薬理評価を実施した。*In vitro* 試験では受容体結合と受容体への作用について検討し、*in vivo* 試験では神経伝達物質の遊離、脳内神経細胞の賦活化とともに行動薬理評価を行った。

受容体結合能は、セロトニン受容体 (5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT_{5A}、5-HT₆、5-HT₇)、ドパミン受容体 (D₁、D₂、D₃、D₄)、アドレナリン受容体 (α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C})、ヒスタミン受容体 (H₁、H₂) 及びムスカリン受容体 (M₁、M₂、M₃、M₄) を中心に検討した。受容体への作用についても、D₄、5-HT_{5A} とムスカリン受容体を除く前記の受容体について評価した。*In vivo* 試験では、ラットを用いて脳内ドパミン、ノルアドレナリン及びアセチルコリンの遊離に及ぼす影響を検討した。また、脳内神経細胞の賦活化について、*c-fos* 発現誘導を指標に検討した。

行動薬理的検討では、条件回避やアンフェタミン誘発運動亢進等の試験により抗精神病効果を評価するとともに、PCP を用いた認知障害モデルやアンヘドニアモデルでも検討を加えた。副作用に関連する評価としては、錐体外路障害と薬物依存の可能性について検討した。

安全性薬理試験では、アセナピン及び主要代謝物の心血管系、呼吸器系、内分泌系及び消化器系に及ぼす影響並びに神経伝導遮断作用を確認した。多くの試験は ICH ガイドライン導入以前に行われたものであるが、科学的には適切に実施されており、評価可能であると判断した。

2.4.1.2 薬物動態

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

アセナピンの代謝・薬物動態について、種々の動物種及び投与経路により検討した。動物種としては、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いた。アセナピンはヒトでは舌下錠として投与されるが、動物では舌下投与が困難であることが多いため、投与経路は静脈内及び皮下を中心に検討した。イヌにおいては舌下投与も実施した。アセナピンは当初は経口剤としての開発を目指した経緯があり、初期の検討は経口投与で実施している。アセナピンの投与は、鏡像異性体間の比較試験を除いて、全ての試験でラセミ体を用いて実施した。また、*in vitro* での血漿タンパク結合及び赤血球分布の検討も行った。

アセナピン及び代謝物の分布は、ヒト組織を用いた *in vitro* 試験、ラット、ウサギ、イヌ並びにサルを用いた *in vivo* 試験で検討した。脳への移行性、全身分布、胎盤通過性及び乳汁移行性についても合わせて検討した。アセナピンの血漿タンパクとの結合及び赤血球への分配と結合は、ヒト及び動

態評価に供したすべての動物種で検討した。血漿タンパクとの結合は、一部の代謝物についても評価した。

アセナピンの代謝及び排泄は、複数の動物種を用いてヒトと比較した。代謝については *in vitro* 並びに *in vivo* 評価を行った。*In vitro* 評価としては動物及びヒトの肝マイクロソーム及び肝細胞を用いて検討した。*In vivo* での代謝は、放射標識したアセナピン投与後の動物及びヒト由来試料の分析を通じて評価した。*In vivo* 排泄/マスバランス試験は、放射標識したアセナピンをマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトに投与して検討した。これらの検討で得られた試料は、アセナピンの代謝経路を明らかにするための解析に用いた。

アセナピンが薬物代謝に関連する薬物相互作用を引き起こすか否かを明らかにするため、*ex vivo* 試験により CYP 活性に及ぼす影響について検討した。

2.4.1.3 毒性

アセナピンの一般毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた試験、局所刺激性試験を実施した。その他の毒性試験として、抗原性試験、光毒性試験並びに不純物の毒性試験を実施した。

アセナピンはヒトでは舌下に投与されるが、動物では舌下投与が困難であるため、主な一般毒性試験、生殖発生毒性試験及びラット骨髄小核試験は経口投与により、がん原性試験及び幼若動物を用いた試験は皮下投与により実施した。さらに、一般毒性試験は皮下及び静脈内投与でも実施し、生殖発生毒性試験は静脈内投与でも実施した。重要な試験は、全て GLP を遵守して実施した。動物は CD-1 マウス、Wistar ラット、Sprague Dawley ラット、Dutch ウサギ、New Zealand White ウサギ及びビーグル犬を用いた。ヒトで検出された代謝物 (N-脱メチル体及び N-酸化体) の非臨床安全性については、アセナピン投与によるラット及びイヌの一般毒性試験において、これらの代謝物の曝露がヒトでの曝露量を上回ったことから、当該非臨床試験により評価可能と判断した。[] はアセナピン [] に含まれる 類縁物質 A* 及び 類縁物質 B*、また、[] は 類縁物質 D* 及び 類縁物質 E* (構造異性体) の毒性評価を行った。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 有効性を裏付ける試験

2.4.2.1.1 各種神経伝達物質受容体に対する作用

アセナピンは、各種受容体に対して他の抗精神病薬とは異なる特徴的な結合能を有する。ヒト受容体結合試験で、アセナピンはセロトニン 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇ 受容体とドパミン D₃ 受容体及びアドレナリン α_{2B} 受容体に対しては、阻害定数がナノモル以下の親和性を示した（表 2.4.2-1を参照）。また、ドパミン D₁、D₂、D₄、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{5A}、アドレナリン α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2C} 受容体及びヒスタミン H₁、H₂ 受容体に対しては阻害定数がナノモルレベルの親和性であった。一方でアセナピンは、ムスカリン受容体、 β_1 及び β_2 アドレナリン受容体、H₃ 受容体に対しては親和性が低かった。

アセナピンの各種受容体に対する結合能を他の抗精神病薬と比較すると、D₂ 受容体との親和性がアリピプラゾールやハロペリドールと同程度に強力であった。5-HT_{2A} 受容体との結合能は非定型抗精神病薬が共通して有する特徴であり、アリピプラゾールを除いた非定型抗精神病薬と同様に、アセナピンは D₂ 受容体よりも 5-HT_{2A} 受容体に高親和性であった。アセナピンはセロトニン並びにアドレナリン受容体サブタイプに対して広範な親和性を示し、クロザピンに類似する性質を示した。アセナピンはオランザピン、クエチアピンやクロザピンと同様に H₁ 受容体に高い親和性を示したが、他の抗精神病薬と異なり H₂ 受容体に対する親和性も高かった。また、ムスカリン受容体に対しては、オランザピン、クエチアピンやクロザピンとは異なり親和性が低かった。

モノアミン取り込み試験では、アセナピンはドパミントランスポーター、ノルアドレナリントランスポーター、セロトニントランスポーターに対して顕著な活性を示さなかった (IC₅₀ > 1 μ M)。さらに、アセナピンは 1 μ M でその他の受容体及び酵素に対して不活性であった。アセナピンの動物の受容体に対する結合親和性とその強弱の順序はヒト受容体に対するものと類似していた（表 2.4.2-2を参照）。

ヒト及び動物の受容体結合試験では、アセナピンは D₁、D₂、D₃、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、 α_1 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、H₁ 及び H₂ 受容体に対して強力な拮抗作用を示した。

表 2.4.2-1 アセナピン及び対照薬のヒト受容体親和性 (Ki 値, nM)

受容体	アセナピン	オランザピン	ケチアピン	クロザピン	リスパリドン	アリピプラゾール	ハロペリドール
D ₁	1.41	11.7	195 ^a	22.9	20.9	813 ^a	6.31
D _{2L}	1.26	21.4	417	135	6.17	1.15	1.45
D _{2S}	1.45	26.3	479	155	8.51	1.23	1.74
D ₃	0.417	34.7	389	219	6.92	1.41	2.75
D ₄	1.12	17.8	1410	46.8	6.17	129	1.48
5-HT _{1A}	2.51	1510	166	87.1	178	2.69	513
5-HT _{1B}	3.98	251	>316	269	51.3	2.82	>1000
5-HT _{2A}	0.0708	1.32	155	4.07	0.204	9.55	52.5
5-HT _{2B}	0.178	3.89	46.8	1.62	10.2	0.257	331
5-HT _{2C}	0.0347	3.89	1050	2.75	6.76	28.2	1620
5-HT _{5A}	1.45	100	2000	25.1	58.9	891	794
5-HT ₆	0.251	3.24	2290	8.91	2190	229	3630
5-HT ₇	0.115	37.2	56.2	6.46	0.741	34.7	89.1
α _{1A}	1.17	22.4	64.6	12.6	5.13	324	25.1
α _{2A}	1.15	148	562	28.8	8.13	69.2	871
α _{2B}	0.324	331	83.2	28.2	9.55	191	562
α _{2C}	1.23	40.7	38.0	1.58	1.82	11.7	132
H ₁	1.00	3.39	11.0	1.74	81.3	20.4	2090 ^a
H ₂	6.17	3160 ^a	6610 ^a	1230 ^a	479 ^a	7080 ^a	3160 ^a
M ₁	8130	12.0	282	5.13	26900	3890	5620
M ₂	31600	39.8	603	70.8	38900	12000	8910
M ₃	21400	33.9	513	24.5	25100	7760	13500
M ₄	9120	22.4	245	20.9	10700	5890	5620

Ki の平均値 (n ≥ 3)

a : n=2

表 2.4.2-2 アセナピン及び対照薬のラット、ブタ脳受容体親和性 (Ki, nM)

受容体	アセナピン	クロザピン	ハロペリドール	クロルプロマジン
D ₁	5.0	250	130	50
D ₂	5.0	200	4.0	40
5-HT _{1A}	10	790	5000	2500
5-HT _{1B}	50	4000	7900	4000
5-HT _{1D}	79	NA	NA	NA
5-HT _{2A}	0.10	NA	NA	NA
5-HT _{2C}	0.079	NA	NA	NA
α ₁	0.63	3.2	2.5	<<1.00
α ₂	7.9	50	3200	400
H ₁	7.9	7.9	5000	7.9
M	5000	25	2000	130

NA : データなし

In vitro 試験で示されたアセナピンの受容体に対する結合能は、in vivo 試験からも裏付けられた。In vivo 結合試験では、アセナピンはセロトニン受容体、アドレナリン α 受容体、ドパミン受容体に対して高い親和性を示した。定量的オートラジオグラフィにおける各受容体占有の ED₅₀ 値から、アセナピンは D₂ 受容体を 50% 占有する投与量 (0.1 mg/kg, s.c.) で 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、α₁、α₂ 及び H₁ の各受容体も占有すると予想される点でクロザピンと類似していた (表 2.4.2-3を参照)。げっ歯類を用いた行動薬理試験と電気生理試験においても、アセナピンは強力なドパミン受容体拮抗作用、セロトニン受容体拮抗作用及びアドレナリン受容体拮抗作用を示した (表 2.4.2-4を参照)。

表 2.4.2-3 アセナピン及び対照薬の定量的オートラジオグラフィ法におけるラット脳受容体占有の ED₅₀ 値

受容体	ED ₅₀ (mg/kg, s.c.)					
	アセナピン	オランザピン	クエチアピン	クロザピン	リスペリドン	ハロペリドール
D ₁	1.3	2.8	NA	14	> 10 ^a	> 10 ^b
D ₂	0.10	0.48	13	7.1	1.2	0.14
D ₃	1.1	> 10 ^b	> 40 ^a	32	> 10 ^b	> 10 ^b
5-HT _{1A}	6.5	> 10 ^a	NA	14	> 10 ^a	NA
5-HT _{2A}	0.0047	0.064	17	1.4	0.062	2.9
5-HT _{2C}	0.02	0.86	7.2	2.6	> 10 ^a	NA
α ₁	0.077	3.1	14	0.67	1.6	0.41
α ₂	0.13	NA	NA	9.5	3.7	NA
H ₁	0.11	0.075	4.7	0.15	0.44	> 10 ^a

NA : データなし

^a : 最高用量における最大占有率は 0-24%^b : 最高用量における最大占有率は 25-49%

表 2.4.2-4 アセナピンの in vivo 受容体拮抗作用

試験	動物種	ED ₅₀ 又は MED (mg/kg)
アポモルヒネ誘発よじ登り行動 (D ₂ 受容体)	マウス	0.04 (s.c.)
D ₁ 受容体アゴニスト誘発旋回行動 (6-ヒドロキシドパミン傷害)	ラット	1.0 (s.c.)
D ₂ 受容体アゴニスト誘発旋回行動 (6-ヒドロキシドパミン傷害)	ラット	0.03 (s.c.)
5-HT _{1A} 受容体作動薬誘発前肢繰り出し行動	ラット	0.1* (s.c.)
5-HT _{2A} 受容体作動薬誘発首振り行動	ラット	0.001 (s.c.)
5-HT _{2C} 受容体作動薬誘発陰茎勃起	ラット	0.02 (s.c.)
D ₂ 受容体作動薬誘発ドパミン神経活動抑制	ラット	0.04 (i.v.)
5-HT _{2A} 受容体作動薬誘発ノルアドレナリン神経活動抑制	ラット	0.075 (i.v.)
α ₂ 受容体作動薬誘発ノルアドレナリン神経活動抑制	ラット	0.085 (i.v.)

* : MED

2.4.2.1.2 神経伝達物質と神経活動に対する作用

アセナピンは、ラット内側前頭前皮質と海馬においてドパミン、ノルアドレナリン及びアセチルコリンの遊離を促進した (MED : 0.05 mg/kg, s.c.)。ドパミンとアセチルコリンの遊離促進は 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬 WAY100635 の皮下投与により抑制されたことから、アセナピンは in vivo では 5-HT_{1A} 受容体を刺激していると考えられ、その結果、ドパミンとアセチルコリンの遊離を促進することが示唆された。アセナピンによる 5-HT_{1A} 受容体の刺激作用は、アセナピンの局所投与がセロトニンと同様に 5-HT_{1A} 受容体を介して海馬の神経発火を阻害することを示した試験でも認められた。アセナピンは、ドパミン、アセチルコリン及びノルアドレナリンの遊離を促進することにより、これら神経伝達物質の受容体を刺激し、薬効を発揮すると考えられた。

セロトニン受容体及びドパミン受容体への作用 (表 2.4.2-4 を参照) が示されたのと同様の投与量において、アセナピンはラット脳の様々な皮質領域及び皮質下領域の神経活動を刺激した (*c-fos* 遺伝子発現量の変化により測定 ; MED : 0.05 mg/kg, s.c.)。これらの結果からアセナピンは、統合失調症の病因あるいは治療との関連が考えられる内側前頭前皮質、側坐核被殻部や背外側線条体を含めた広範な脳領域において、神経細胞を興奮させることが示唆された。

2.4.2.1.3 行動薬理試験における作用

アセナピンの統合失調症に対する治療効果を裏付ける作用を各種行動薬理試験により検討した(表 2.4.2-5を参照)。アセナピンは、マウスにおいて d-アンフェタミン又は MK-801 が誘発する運動亢進を抑制したが、自発運動に対する抑制効果は弱かった。アセナピンは、ラットにおいては d-アンフェタミン誘発運動亢進及び条件回避反応を抑制し、アポモルヒネによるプレパルス抑制の障害を改善した。d-アンフェタミンによるラットの運動亢進に対するアセナピンの抑制効果は、ハロペリドールよりも強力であった。

表 2.4.2-5 抗精神病作用評価試験におけるアセナピンの作用

試験	動物種	ED ₅₀ 又は MED (mg/kg, s.c.)
d-アンフェタミン誘発運動亢進	マウス	ED ₅₀ : 0.005
	ラット	MED : 0.03 ~ 0.1
MK-801 誘発運動亢進	マウス	ED ₅₀ : 0.003
自発運動量	マウス	ED ₅₀ : 0.41
条件回避	ラット	ED ₅₀ : 0.12
アポモルヒネ誘発プレパルス抑制障害	ラット	MED : 0.03

抗精神病作用に加え、統合失調症で問題となる他の症状についても、動物モデルを用いてアセナピンの有効性を検討した(表 2.4.2-6を参照)。ラットとサルを用いた認知機能障害モデルでは、アセナピンの反復投与(0.05 ~ 0.15 mg/kg BID, s.c.)により認知機能障害が改善した。また、アセナピンの単回投与により、内側前頭前皮質に傷害を有するラットの認知機能障害が改善した。この前頭前皮質の傷害ラットで観察されたアセナピンの効果は、少なくとも部分的には内側前頭前皮質の前部の残存神経が刺激される(Fos 蛋白の発現により測定)ことで発現していると考えられた。ラットの逆転学習課題において、アセナピンは d-アンフェタミンまたは PCP による障害を有意に改善したが、リスペリドンとオランザピンは PCP による障害のみを有意に改善した。また、ラットにアセナピンを反復投与(0.06 ~ 0.6 mg/kg BID, i.p.)した結果、軽度の慢性ストレスによって誘発されるアンヘドニアが減弱した。

アセナピンがラットでカタレプシーを引き起こす投与量はハロペリドールよりも高かった。また、アセナピン(0.05 ~ 1.0 mg/kg, s.c.)のラットへの単回投与は D₁ 受容体の過剰な刺激に関連すると考えられる異常口唇運動を誘発しなかった。一方で、サルではアセナピンの低用量からパーキンソン症状が認められた(表 2.4.2-6を参照)。これらのことから、アセナピンが錐体外路障害を引き起こす可能性はあるものの、ハロペリドールより低いと推定された。

ラット脳内自己刺激モデルにおいて、アセナピンは周波数-反応率曲線(電気刺激頻度に対する動物の反応数をプロットした曲線)を右方向に移動させたが、これはラット中脳の腹側被蓋野を電気刺激したときに生じる報酬効果に対して感度が減弱したことを反映している。同様の効果はリスペリドン及びオランザピンでも観察された。反対に、幻覚薬であるアンフェタミン及びコカインでは、この報酬効果に対する感受性増大を反映して周波数-反応率曲線が左方向へ移動した。これらの結果から、アセナピンでは薬物依存を生じないことが示唆された。

表 2.4.2-6 統合失調症に関連する動物モデルにおけるアセナピンの作用

試験	動物種	MED (mg/kg)
イボテン酸誘発認知行動障害	ラット	MED : 0.075 (s.c.)
d-アンフェタミン誘発逆転学習課題障害	ラット	MED : 0.075 (s.c.)
PCP 誘発逆転学習課題障害	ラット	MED : 0.025 (s.c.)
PCP 誘発逆転学習課題障害	サル	MED : ≤ 0.15 (s.c.)
アンヘドニア	ラット	MED : 0.6 BID (i.p.)
カタレプシー	ラット	MED : 1 (s.c.)
一般状態観察 (パーキンソン症状)	サル	MED : 0.025 (i.m.)
異常口唇運動	ラット	誘発しない
脳内自己刺激	ラット	感受性低下、反応抑制

2.4.2.1.4 鏡像異性体及び代謝物の作用

アセナピンはラセミ体であり、*in vitro* 及び *in vivo* 試験で各鏡像異性体（鏡像異性体A* or 鏡像異性体B*）の薬理作用をアセナピンと比較した。その結果、アセナピンと各鏡像異性体の作用には差がなかった。従って、いずれの鏡像異性体もアセナピンの作用に寄与している可能性が高いと考えられた。

アセナピンの既知の代謝物（N-脱メチル体、N-酸化体、11-水酸化体）は、アセナピンが結合する受容体に対する親和性がアセナピンより低いか、又は脳への移行性が低かった。このことから、代謝物がアセナピンの臨床効果に寄与する可能性は低いことが示唆された。

2.4.2.2 安全性薬理試験

2.4.2.2.1 心血管系に対する作用

アセナピン及びN-脱メチル体の hERG 試験で得られた IC₅₀ は 86 ng/mL (300 nM) 及び 190 ng/mL (700 nM) であり、それぞれのヒトでの血漿中非結合型濃度の 581 倍及び 3208 倍であった。また、N⁺-グルクロン酸抱合体の hERG 阻害活性は 9.3 μ M と非常に弱かった。

覚醒イヌにおいて、アセナピンを舌下投与（0.01 ~ 1 mg/kg）したところ、一過性の興奮、用量依存的な心拍数の増加及び体位傾斜中に起立性低血圧がみられた。心電図への影響として、QRS 間隔の延長がみられたが、QTc 間隔の有意な延長は認められなかった。一方、経口投与（1 ~ 50 mg/kg）では、舌下投与でみられた影響に加え、用量依存的な心収縮力の減弱、軽度の血圧低下がみられ、また、PR 間隔及び QTS 間隔の短縮がみられた。

覚醒イヌにアセナピンの2つの鏡像異性体を経口投与（5 mg/kg）又は舌下投与（0.1 mg/kg）したところ、心血管系への影響はアセナピンを投与したときと同様であった。一方、N-脱メチル体は、覚醒イヌにおいて、心拍数の増加、血圧の低下及び起立性低血圧等、アセナピンと同様の作用を示したが、その程度はアセナピンより弱かった。

ウサギの摘出心臓、モルモットから単離した心筋乳頭筋、ウサギの大動脈及びイヌのプルキンエ線維を用いた *in vitro* 試験から、アセナピン又はN-脱メチル体による心拍数の低下及び心収縮力の減弱作用、カルシウム、カリウム及びナトリウムチャネルの遮断並びに活動電位持続時間の短縮が示唆されたが、*in vivo* 試験においてこれらを示唆する心電図及び心機能への影響は認められなかった。

2.4.2.2.2 呼吸器系に対する作用

覚醒ラットにアセナピンを単回皮下投与（活性本体として 0.5、1.5 及び 5 mg/kg/日）したところ、5 mg/kg の用量において投与 20 分後に一過性の一回換気量、呼気容積及び気道抵抗の軽微な増加がみられた。しかし、ラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験（0.5 ~ 5 mg/kg/日）【2.6.6.3.12】

では、アセナピンの中枢作用による投与直後の活動性低下が認められたものの、呼吸器系への影響を示唆する一般状態変化又は病理組織学的所見がみられていない。このことから、単回皮下投与でみられた呼吸器系パラメータの一過性の変化に関して、安全性上の意義は小さいと考えられた。

2.4.2.2.3 内分泌系に対する作用

ラットにアセナピンを単回経口投与（0.032、0.125 及び 0.5 mg/kg/日）し、投与 1 及び 2 時間後に血中プロラクチン濃度を測定した。その結果、アセナピンの投与により、血中プロラクチンは、0.5 mg/kg/日の用量で投与 1 時間後に上昇した。さらに、ラットにアセナピンを 2.8 mg/kg の用量で 4 週間反復皮下投与したところ、血中プロラクチンは上昇した。

その他、ラットを用いた評価において、アセナピンは鉍質コルチコイド様作用、抗エストロゲン作用、プロゲステロン様作用又は抗プロゲステロン作用を示さなかった。

2.4.2.2.4 消化器系に対する作用

アセナピンはモルモットへの静脈内投与（1 及び 5 mg/kg）で消化管運動の収縮回数を増加させた。絶食ラットへの経口投与（1 及び 10 mg/kg、単回）で潰瘍がみられたが、摂食下ラットへの経口投与（20 mg/kg/日、5 日間反復）では消化管潰瘍は認められず、消化管通過時間にも影響を及ぼさなかった。

2.4.2.2.5 神経伝導遮断作用

アフリカツメガエルの単離坐骨神経標本を用いた試験において、アセナピンは神経伝導遮断作用を示した。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

臨床での投与経路である舌下投与での薬物動態の検討はイヌでのみ実施した。イヌにアセナピンを単回舌下投与した時にはアセナピンは速やかに吸収され (t_{max} : 0.15 時間)、速やかに消失した ($t_{1/2}$: 0.76 時間)。2 週間反復経口投与時の C_{max} 及び AUC は単回投与時より大きかった (それぞれ 1.9 及び 1.7 倍)。舌下投与時のバイオアベイラビリティを直接的に算出する試験は実施していないが、雌性イヌの 0.5 mg/kg 単回静脈内投与時の AUC (131.7 ng·h/mL) をもとに算出したイヌ単回舌下投与時 (1 mg) のバイオアベイラビリティは 100% を超えた。

ラットでは、単回経口投与時には代謝物も含め血中薬物濃度プロファイルに顕著な性差は認められず、高用量では反復投与時の血中濃度は単回投与時より低かったが、低用量ではその差は認められなかった。ラット静脈内投与においては、血中濃度について単回及び反復投与の違い、並びに雌雄の違いについて判断するには至らなかった。ラットにアセナピンを経口投与した時のバイオアベイラビリティは 21 ~ 65% と算出された。

イヌでは、単回経口投与した時に代謝物も含め血中薬物濃度プロファイルに顕著な性差は認められず、アセナピンに比べ代謝物 (N-脱メチル体及び N-酸化体) の血漿中濃度が高かった。イヌにアセナピンを経口投与した時のバイオアベイラビリティは全般的に 10% 未満であった。

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

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

2.4.3.2 分布

アセナピンの血漿タンパク結合率はすべての種で高く、約 95 ~ 98% であった。また、ヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖タンパク質に結合性を示した。

ラット (皮下投与) 及びサル (皮下投与) で検討した脳組織移行では、アセナピンは高い脳/血漿比を示した。N-脱メチル体も脳内に移行したが、その濃度はアセナピンに比べて低かった。11-水酸化硫酸抱合体は脳に移行しなかった。

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

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

2.4.3.3 代謝

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞での *in vitro* 代謝試験では N-脱メチル体がマウス、ウサギ、イヌ及びヒトの主要代謝物であり、N-酸化体がマウス、ラット、イヌの主要代謝物であった。肝細胞ではイヌ及びヒトではその他代謝物も存在し、それらは N^+ -グルク

ロン酸抱合体及び水酸化硫酸抱合体と、水酸化/N-脱メチル化/N-ホルミル化をいくつか組み合わせた代謝物であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにアセナピンを投与した時にはアセナピンは広範に代謝され、多数の代謝物が動物及びヒトの血中、尿中及び糞中で認められた。

各種試験で得られた試料の尿中代謝物分析の結果から、マウス及びラットの尿では、N-脱メチル体、N-酸化体及びアセナピンが主要代謝物であった。イヌ尿中では、アセナピン及び極性化合物（多くが抱合体と推定）が主要代謝物であった。ヒト尿中では、N⁺-グルクロン酸抱合体が主要代謝物であった。N⁺-グルクロン酸抱合体はウサギでも同定され、ラット尿中でも微量に検出された。ヒト尿中ではさらにN-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体、11-水酸化体の抱合体、10, 11-水酸化体の抱合体が同定され、これら水酸化抱合体のN-酸化体と推定される代謝物も認められた。

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

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

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

高速液体クロマトグラフィ（HPLC）保持時間による比較では、ヒトの主要代謝物は各動物種で認められた代謝物に網羅されていた。

以上を総合すると、アセナピンは、N-酸化、N-脱メチル化、N-脱メチル化後のカルバモイルグルクロン酸抱合又はN-ホルミル化、直接N⁺-グルクロン酸抱合、モノ-ヒドロキシル化及びその後の抱合、ジヒドロキシル化及びその後の1つ又は2つのヒドロキシ基上の抱合、さらにこれらの経路の組合せと多岐にわたり代謝されると推定された。

アセナピンの酵素誘導能を検討した結果、ラットではCYP1A1、CYP1A2、CYP2B1/CYP2B2及びCYP2E1の誘導が認められた。

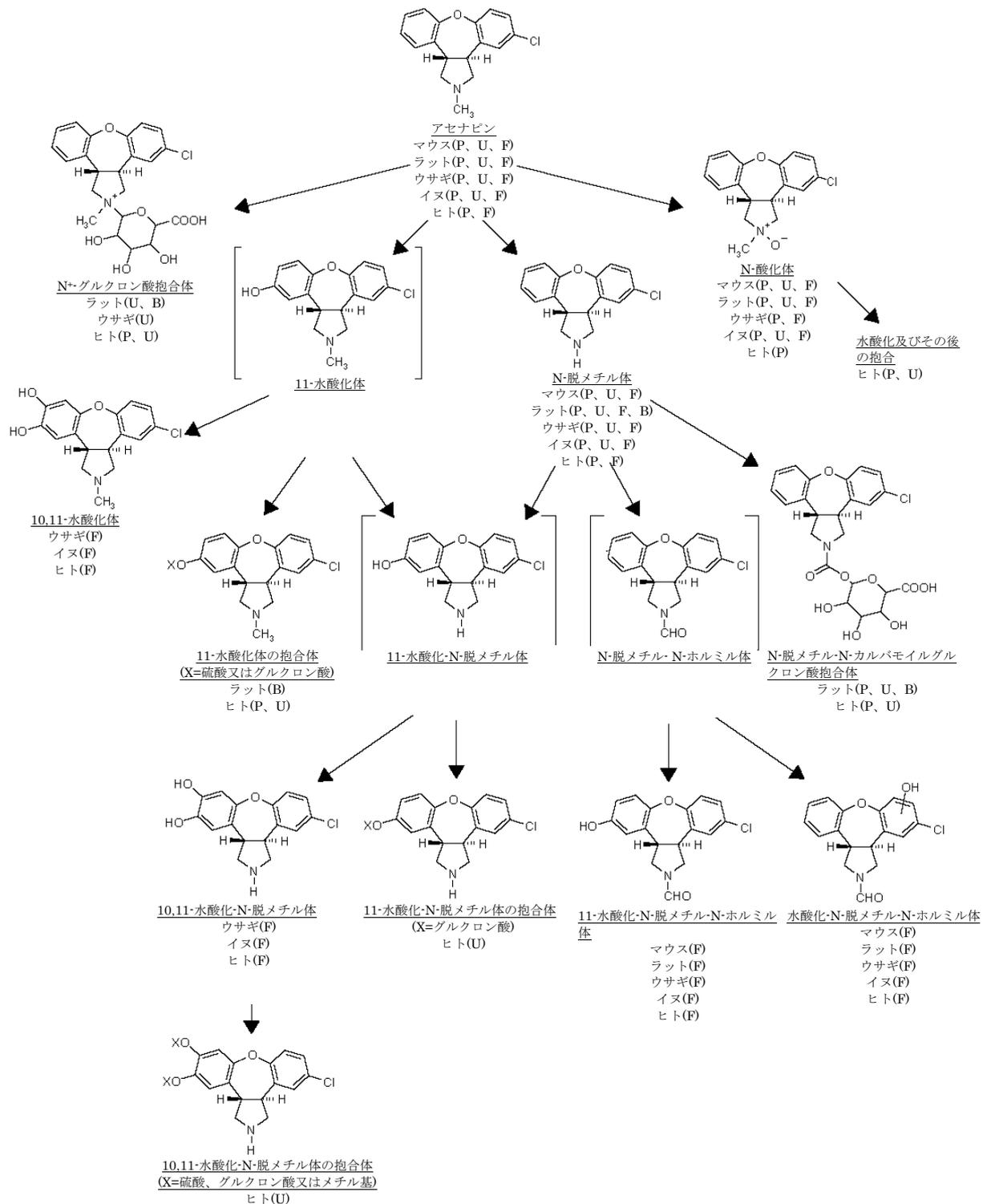


図 2.4.3-1 アセナピンの推定代謝経路

P=血漿、U=尿、F=糞、B=胆汁

2.4.3.4 排泄

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

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

代謝物検索の結果を合わせて解釈すると、アセナピンは少量が未変化体として尿及び糞に排泄されるが、大部分は N-脱メチル体及び N-酸化体を含む多数の代謝物に代謝され尿及び糞に排泄されることが考えられた。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性

2.4.4.1.1 ラット

経口投与（75～625 mg/kg）によるアセナピンのLD₅₀は110～176 mg/kgであり、性差はみられなかった。75 mg/kgから腹臥位、昏睡、振戦、痙攣及び縮瞳等が認められた。死亡した動物において胃の腺上皮に表在性壊死がみられた。最小致死量は75 mg/kgであり、死亡が認められなかった50 mg/kgは、臨床における最大推奨用量（体重60 kgの成人で10 mgを1日2回投与、0.33 mg/kg）の151倍であった。

静脈内投与（9、15及び21 mg/kg）では、投与可能な最高用量である21 mg/kg（溶解性限界）まで死亡はみられなかった。一般状態観察では主に中枢神経系への作用がみられ、最低用量である9 mg/kgの投与から鎮静等がみられ、15 mg/kg以上の投与では痙攣も認められた。死亡が認められなかった最高用量の21 mg/kgは、臨床における最大推奨用量の63倍であった。

2.4.4.1.2 イヌ

雄イヌを用いた経口投与（50、100及び200 mg/kg）において、アセナピンは200 mg/kgまで忍容性が認められた。50 mg/kg以上の用量で自発運動の減少及び縮瞳がみられ、100 mg/kg以上で強迫行動もみられた。また、200 mg/kgではBUN及びクレアチニンが増加し、腎毒性が示唆された。

2.4.4.2 反復投与毒性

2.4.4.2.1 ラット

経口投与試験では、重要な試験として、1日1回投与により13週間、1日2回投与により52週間の投与を行い毒性を評価した。

13週間経口投与試験（6.5、22.5及び75 mg/kg/日）では、22.5 mg/kg/日以上で死亡が認められた。6.5 mg/kg/日以上で、用量の増加に伴って流涙、眼瞼下垂、痙攣等の全身状態の悪化が認められた。投与初期に摂餌量が減少し、体重の増加抑制又は減少も用量依存的にみられた。75 mg/kg/日の投与後期に摂餌量が著しく増加した。22.5 mg/kg/日以上で投与によりAST及びALTが上昇し、75 mg/kg/日投与によりALPの上昇及び肝臓重量の増加もみられたが、病理組織学的検査において肝臓に傷害性の変化は認められなかった。また、75 mg/kg/日の雌で腎重量の増加が認められた。これらの変化は、休薬期間中に回復性が認められた。

52週間経口投与試験（0.6、3.6及び21.6 mg/kg/日）では、アセナピンの血漿中濃度に関連した一般状態変化を軽減するために1日2回の分割投与としたが、0.6 mg/kg/日投与から縮瞳及び自発運動の減少がみられ、3.6 mg/kg/日以上で投与により全身状態が悪化した。21.6 mg/kg/日投与では振戦及び痙攣等もみられ、死亡が認められた。体重は0.6 mg/kg/日以上で投与により増加が抑制された。血液生化学検査では、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、BUN及びクレアチニンに僅かな変動がみられた。病理組織学的検査では、肝臓及び腎臓を含め毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

ラットを用いた反復投与毒性試験は、皮下投与（0.12～5 mg/kg/日、2及び13週間投与）及び静脈内投与（0.1～3 mg/kg/日、2週間投与）においても実施した。これらの試験でみられた変化は、経口投与試験の結果とほぼ同様であった。

2.4.4.2.2 イヌ

主要な経口投与試験として、1日1回投与により4及び13週間、1日2回投与により52週間の投与を行い、毒性を評価した。

4週間(20、40及び80 mg/kg/日)及び13週間投与試験(1.25、7.5及び20 mg/kg/日)では、いずれの試験においても低用量からアセナピンの中枢神経系への作用によると考えられる一般状態変化がみられた。すなわち、1.25 mg/kg/日以上投与により縮瞳及び自発運動の亢進がみられ、用量の増加に伴って強迫行動、自発運動の減少、振戦及び心拍数の増加が認められた。13週間投与試験では、7.5 mg/kg/日以上で摂餌遅延又は摂餌量の減少がみられ、体重の減少もみられた。4週間経口投与試験では20 mg/kg/日以上、13週間経口投与試験では7.5 mg/kg/日以上の投与により、肝臓においてALTの上昇を伴う肝細胞の壊死又は小葉間の線維増生等が認められ、これらの傷害性変化は用量の増加及び投与期間の延長に応じて発現した。また、4週間投与試験では、40 mg/kg/日以上の投与により腎臓の皮質尿細管に好塩基性変化及び上皮細胞の脱落等が認められた。その他に、4週間経口投与試験では40 mg/kg/日以上の投与により雄に精子形成阻害が、80 mg/kg/日の投与により雌に乳腺の腫脹及び分泌活性亢進がみられ、13週間経口投与試験でも20 mg/kg/日の投与により雌で乳腺の分泌活性亢進及び下垂体プロラクチン産生細胞の活性亢進がみられた。これらの作用は、アセナピンのドパミン受容体拮抗作用に基づく内分泌器官への二次的な影響と考えられた。13週間投与試験でみられた所見については、休薬により回復性が認められた。

52週間経口投与試験(0.2、1.2及び7.2 mg/kg/日)では、アセナピンの血漿中濃度に関連した一般状態変化を軽減するために1日2回の分割投与とした。その結果、最高用量の7.2 mg/kg/日投与まで一般状態の変化はみられず、毒性学的意義のある変化も認められなかった。

静脈内投与試験では1日1回投与により2、13及び39週間の投与(0.1~3.0 mg/kg/日)を行い、毒性を評価した。いずれの試験においても低用量から一般状態の変化がみられた。すなわち、0.1 mg/kg/日以上投与では、自発運動の減少、強迫行動及び心拍数の増加等が認められ、縮瞳及び振戦も用量に依存して観察された。2週間投与試験の3 mg/kg/日及び13週間投与試験の0.5 mg/kg/日以上投与により軽度な体重減少がみられ、39週投与試験では、消瘦がみられた。13週間投与試験の0.1 mg/kg/日以上投与により雌に乳腺の分泌亢進を示唆する病理組織学的所見がみられ、0.5 mg/kg/日以上投与では雄に前立腺腺房の萎縮が観察された。静脈内投与試験において肝臓又は腎臓への影響は認められなかった。

2.4.4.3 遺伝毒性

In vitro の細菌 (*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*) を用いた復帰突然変異 (Ames) 試験及び L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ Tk (チミジンキナーゼ) 試験において、アセナピンは遺伝子突然変異を誘発せず、またウサギリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験及びヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験において染色体異常を誘発しなかった。さらに、in vivo 骨髄小核試験として、ラットにアセナピンを25、50及び75 mg/kg/日の用量で4週間反復経口投与したところ、骨髄細胞に対する小核誘発性はみられなかった。以上の結果より、アセナピンは遺伝毒性を示さないと考えられた。

2.4.4.4 がん原性

CD-1 マウス(雄:0.5、1.5及び5/4 mg/kg/日、雌:0.5、1.5及び7.5/5 mg/kg/日)及び Sprague Dawley ラット(0.3、1.2及び3/5 mg/kg/日)を用いた皮下投与がん原性試験において、アセナピンの用量依

存的な腫瘍発現頻度の増加はみられず、がん原性は認められなかった。アセナピンは血中プロラクチンの上昇作用を有することが示されているが、プロラクチンが作用する下垂体、乳腺等における腫瘍の増加もみられなかった。マウス及びラット 13 週間皮下投与毒性試験の反復投与時の AUC_{0-2.5} (マウス：雄 507 ng·hr/mL、雌 879 ng·hr/mL、ラット：雄 458 ng·hr/mL、雌 362 ng·hr/mL) 並びに臨床での最大推奨用量 (10 mg を 1 日 2 回) を投与した時の AUC₀₋₁₂=33.6 ng·hr/mL 【2.7.2.3.2.5】に基づき、安全域を算出したところ、安全域は投与用量ベースで 9.6~17.5 倍、AUC ベースで 11~26 倍であった (表 2.4.4-1 を参照)。

表 2.4.4-1 げっ歯類がん原性試験における曝露を基準とした安全域

動物種		用量 (mg/kg/日)	安全域	
			mg/kg ベース	AUC ベース
マウス	雄	4 ^a	9.8	15
	雌	5 ^b	9.6	26
ラット	雄及び雌	5	9.6~17.5	11~14

a：投与第 25 週に 5 mg/kg から減量

b：投与第 25 週に 7.5 mg/kg から減量

ヒト男性の体重は 70 kg、女性は 55 kg とした。

2.4.4.5 生殖発生毒性

2.4.4.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響

雌雄ラットにアセナピンを交配前から交配期間、さらに雌では妊娠期間及び分娩後 21 日まで 1 日 2 回反復経口投与し (1、5 及び 30 mg/kg/日)、受胎能及び着床までの初期胚発生に対する毒性を評価した。その結果、1 mg/kg/日以上で F0 動物の一般状態変化及び生殖能低下、並びに胎児骨格の軽微な発達遅延が認められた。

2.4.4.5.2 胚・胎児発生への影響

妊娠ラットの器官形成期にアセナピンを 1 日 2 回反復経口投与した (1、5 及び 30 mg/kg/日) 結果、1 及び 5 mg/kg/日では胚・胎児への影響はみられず、30 mg/kg/日で着床後胚損失率の増加及び胎児体重の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。妊娠ウサギの器官形成期にアセナピンを 1 日 2 回経口投与した (1、5 及び 30 mg/kg/日) とし、1 及び 5 mg/kg/日では胚・胎児への影響はみられず、30 mg/kg/日では母動物の死亡及び胎児体重の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。妊娠ラット (0.3、0.9 及び 1.5 mg/kg/日、活性本体として) 及び妊娠ウサギ (0.025、0.125 及び 0.625 mg/kg/日) の器官形成期にアセナピンを 1 日 1 回静脈内投与した結果、ラットでは 0.3 mg/kg/日以上、ウサギでは 0.125 mg/kg/日において母動物に一般状態変化がみられたが、催奇形性は認められなかった。

2.4.4.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に対する影響

ラットに器官形成期から分娩後の授乳期を通じてアセナピンを 1 日 1 回静脈内投与した (0.3、0.9 及び 1.5 mg/kg/日、活性本体として) 結果、0.3 mg/kg/日以上で自発運動の減少等がみられ、0.9 mg/kg/日以上で出生 4 日後の出生児生存率が低下した。また、0.9 mg/kg/日以上で出生児の低体重及び外生殖器の発達の遅れ、1.5 mg/kg/日で光回避性の軽度な低下がみられた。交叉哺育試験を行った結果、

アセナピンによる出生児死亡の増加は、母動物の哺育行動の変化によるものではなく、胎児期にアセナピンの曝露を受けたことによる出生児への影響によるものと考えられた。

2.4.4.6 幼若毒性

幼若動物を用いた試験において発育に及ぼす影響を検討するため、14日齢の幼若ラットにアセナピンを1日1回56日間反復皮下投与した結果（0.4～3.2 mg/kg/日）、性成熟の時期及び雌の発情周期への影響はみられなかった。最終投与後の行動検査では、0.4 mg/kg/日以上で自発運動が増加し、雌では投与終了から30日まで持続したが、学習機能への影響はみられなかった。

2.4.4.7 局所刺激性

局所刺激性について、アセナピン5 mgを含む舌下錠をビーグル犬に1日2回7日間反復舌下投与した結果、投与部位に病理組織学的変化はみられなかった。

2.4.4.8 抗原性

抗原性について、アセナピンをモルモットに経口及び皮下投与し、能動的アナフィラキシー反応試験を行った結果、ヒト血清アルブミン結合アセナピン（コンジュゲート）を用いた感作条件下において、アナフィラキシー症状がみられたが、アセナピンで感作及び惹起を行った群では、アナフィラキシー症状はみられなかった。

2.4.4.9 光毒性

3T3 ニュートラルレッド取込み試験において、アセナピンの光毒性は認められなかった。

2.4.4.10 不純物の毒性評価

■■■■■及び■■■■■として、類縁物質A*、類縁物質B*、N-酸化体、類縁物質D*及び類縁物質E*の毒性評価を行ったが、臨床使用において懸念すべき毒性を示唆する結果は認められなかった。

2.4.5 総括及び結論

アセナピンの統合失調症に対する有効性について、非臨床薬理試験により検討した。アセナピンは、*in vitro*においてセロトニン受容体の幅広いサブタイプ（5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇）に加えて、ドパミン受容体（D₁、D₂、D₃）、アドレナリン受容体（ α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} ）、ヒスタミン受容体（H₁、H₂）に対しても拮抗作用を有する。一方、5-HT_{1A}受容体については、*in vivo*では受容体を刺激する可能性が示唆されている。非定型抗精神病薬は、受容体への結合プロファイルによって薬理的な特徴を示すことが知られており、以下のように分類される^{1)~3)}。

- (1) D₂受容体とともに5-HT_{2A}受容体にも拮抗作用を有するタイプ、 α_1 受容体拮抗作用を併せ持つことが多い（リスペリドン、パリペリドン、ペロスピロン等）
- (2) (1)の3受容体に対する拮抗作用のほか、5-HT受容体の他のサブタイプへの作用、ヒスタミンH₁受容体拮抗作用やムスカリン受容体拮抗作用等を併せ持つタイプ（オランザピン、クエチアピン、クロザピン）
- (3) D₂部分作動作用を特徴とするタイプ、5-HT_{1A}部分作動作用及び5-HT_{2A}拮抗作用を併せ持つ（アリピプラゾール）

上記の受容体結合特性から、アセナピンは(2)のタイプに近い非定型抗精神病薬であると考えられるが、ヒスタミンH₂受容体にも高親和性で結合し、ムスカリン受容体との結合が弱いことから、(2)のタイプとも異なる性質を有している。

*In vitro*試験で示されたアセナピンの受容体に対する結合能は、*in vivo*での様々な試験からも裏付けられた。アセナピンは、D₂受容体を中等度に占有する投与量で5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、 α_1 、 α_2 及びH₁の各受容体も占有すると予想される。

アセナピンは、抗精神病効果を評価する行動薬理試験で強力な活性を示し、認知機能障害モデル及びアンヘドニアモデルでも有効性を示した。これらの試験結果は、アセナピンが統合失調症の治療薬として有効であるとともに、統合失調症に伴う認知機能障害や陰性症状、否定的な感情症状等にも改善効果を示す可能性を示唆しており、臨床試験におけるPANSSサブスケール評価でも陽性症状のみならず、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつに対するアセナピンの改善効果が示された【2.5.4.2.3.1】。*In vivo*試験において受容体に対する作用を示す投与量と神経化学的又は行動薬理学的作用を示す投与量は類似しており、上述した動物試験におけるアセナピンの有効性には、主としてドパミン及びセロトニン受容体に対する作用が関与すると考えられる。また、脳内ドパミン及びアセチルコリンの遊離促進作用が、アセナピンによる認知機能障害や陰性症状の改善に寄与する可能性が考えられる。ラットの逆転学習障害に対するアセナピンの改善効果はリスペリドンやオランザピンを上回るとの成績から、アセナピンが優れた認知機能障害改善効果を有することが期待される。アセナピンが錐体外路障害を誘発する可能性はハロペリドールより低いと考えられ、また、薬物依存は生じないことが予測される。

アセナピンの各種受容体との結合と関連する有効性並びに副作用について表 2.4.5-1にまとめた。アセナピンは、D₂受容体拮抗作用により統合失調症の陽性症状に効果を示すものと推察される。5-HT_{2A}受容体拮抗作用は非定型抗精神病薬が共通して有する薬理作用であり、陰性症状改善、錐体外路障害抑制及び血中プロラクチン低下作用に結びつくものと考えられる³⁾。5-HT_{1A}受容体刺激作用は、陰性症状、認知機能及びうつ・不安症状改善効果に加え、D₂受容体拮抗作用により引き起こされる錐体外路障害の軽減に寄与することが示唆されており、クロザピンやアリピプラゾール等の抗精神病薬も5-HT_{1A}受容体に対する部分作動作用を有している^{3,4)}。5-HT_{2C}受容体拮抗作用は抗不安作用に寄与することが期待される⁵⁾。5-HT₆及び5-HT₇受容体拮抗作用は認知機能改善効果をもたらす可能性が近年報告されている⁶⁾。一方、体重増加に対してはH₁受容体拮抗作用が促進的に、H₂受容体

拮抗作用が抑制的に各々関与すると考えられており⁷⁾、アセナピンはH₁受容体のみならずH₂受容体に対しても拮抗作用を有することから、他の非定型抗精神病薬と比較して体重増加のリスクが低いことが期待される。また、M₃受容体拮抗作用は糖代謝を抑制しオランザピン等の非定型抗精神病薬による血糖値や体重の増加に関与すると推測されているが⁸⁾、アセナピンはM₃受容体に対して親和性が低いため、代謝性副作用の発現は低いと考えられる。

表 2.4.5-1 主な受容体に対するアセナピンの薬理作用と関連が推測される臨床症状

受容体	アセナピンの作用	有効性	副作用
D ₂	拮抗	陽性症状改善	錐体外路障害 血中プロラクチン上昇
5-HT _{1A}	間接的又は部分刺激	陰性症状改善、認知機能改善 うつ・不安症状改善	錐体外路障害抑制
5-HT _{2A}	拮抗	陰性症状改善	錐体外路障害抑制 血中プロラクチン低下
5-HT _{2C}	拮抗	不安症状改善	体重増加
5-HT ₆	拮抗	認知機能改善	NR
5-HT ₇	拮抗	認知機能改善	NR
α ₁	拮抗	NR	鎮静、血圧低下
H ₁	拮抗	NR	鎮静、傾眠、体重増加
H ₂	拮抗	NR	体重増加抑制
M ₁₋₄	低親和性	NR	糖代謝への影響なし 抗コリン性副作用少ない

NR：報告なし

心血管系に対する作用について、アセナピンのhERGチャネルに対するIC₅₀はヒトでの血漿中非結合型濃度の580倍であった。また、覚醒イヌを用いた試験では、舌下又は経口投与においてQT_C (VdW) 間隔の有意な延長は認められなかった。これらのことから、アセナピンのQT間隔延長に及ぼす影響は小さいと考えられた。

In vivo 試験で認められたアセナピンの主な作用は、血圧低下（起立性低血圧を示唆する体位傾斜中の血圧低下を含む）、心収縮力の減弱及びアドレナリン誘発性の昇圧抑制作用であった。N-脱メチル体においてもアセナピンと同様の作用がみられ、作用の程度はアセナピンに比べて弱かったが、心収縮力の減弱及びアドレナリン誘発性の昇圧抑制作用はより強かった。臨床においても、アセナピン投与により起立性低血圧を起こすことがあるが【2.5.5.8.7】、これらはアセナピンのα₁拮抗作用に基づくものと考えられた。これらの影響については、留意が必要と考えられた。

その他、in vitro 試験でみられた神経伝導遮断作用は、臨床試験の有害事象である「口の感覚鈍麻」に関連すると考えられた。

イヌにアセナピンを舌下投与した時にはアセナピンは速やかに吸収され、その後速やかに消失した。イヌの経口投与時のバイオアベイラビリティは10%以下と低かったが、舌下投与では100%以上に増加した。これはアセナピンが口腔粘膜から吸収性を示すとともに、舌下経路からの投与により初回通過効果が回避されたことによると考えられた。複数の動物種を用い、舌下以外の複数の投与経路からアセナピンの薬物動態を検討したところ、アセナピンはクリアランスが高く、分布容積が大きく、半減期が短い特徴を有していた。経口投与で高用量を投与した場合を除き、アセナピンの血漿中濃度は投与量に対して用量相関性を示した。アセナピンの動物での薬物動態に顕著な性差は認められなかった。アセナピンの鏡像異性体の薬物動態は、マウス、ラット、ウサギでは(+)-アセナピンの血漿中濃度は(-)-アセナピンと比べて高い濃度を示したが、イヌではその差は認められなかった。なお、ヒトでも鏡像異性体間の薬物動態の差は認められなかった【2.7.2.2.2.7】。

アセナピンは高いタンパク結合率（約 95～98%）を示し、動物種間（ヒトを含む）でその結合率は類似していた。アセナピンは様々な組織に分布し、メラニンを含む組織からの消失が若干遅いことが示唆されたが、顕著な蓄積は認められなかった。アセナピンは胎盤を通過し胎児に移行し、さらに乳汁にも移行した。

ヒトを含む各動物種でアセナピンは広範に代謝され、多数の代謝物が動物及びヒトの血中、尿中及び糞中で認められた。アセナピンは、N-酸化、N-脱メチル化、N-脱メチル化後のカルバモイルグルクロン酸抱合又はN-ホルミル化、直接 N⁺-グルクロン酸抱合、モノ-ヒドロキシル化及びその後の抱合、ジヒドロキシル化及びその後の1つ又は2つのヒドロキシ基上の抱合、さらにこれらの経路の組合せと多岐にわたり代謝されると推定された。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）保持時間による比較では、ヒトの主要代謝物は各動物種で認められた代謝物に網羅されていた。

アセナピンの酵素誘導能を検討した結果、ラットでは CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1/CYP2B2 及び CYP2E1 の誘導が認められた。しかし、ヒトで肝細胞を用いた酵素誘導能の検討【2.7.2.2.1.9】から、アセナピンは CYP1A2 及び CYP3A4 に対し、顕著な誘導作用は示さなかった。

マスバランス試験ではマウス、ラット、イヌでは糞中への放射能の排泄が多く、ウサギでは尿中への排泄が多かった。なお、ヒトでは尿中への放射能の排泄率が 49%、糞中へは 39%と尿中排泄がわずかに高かった【2.7.2.2.2.8】。投与した放射能のうち、アセナピンとして尿及び糞に排泄されるのは投与量の数%とわずかであり、大部分はN-脱メチル体及びN-酸化体を含む多数の代謝物として排泄されたと考えられた。

一般毒性及び生殖毒性試験の重要な試験における NOAEL 又は NOEL の曝露量を表 2.4.5-2 に示す。臨床最大推奨用量（10 mg、1 日 2 回）投与時の薬物動態に基づき、安全域を算出した。

表 2.4.5-2 NOAEL における曝露量及び安全域

試験	用量 (mg/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	NOAEL を判断した 根拠となる所見	NOAEL における AUC (ng·hr/mL), C _{max} (ng/mL)	安全域 AUC, C _{max}	
52 週間 ラット 経口投与 【2.6.6.3.8】	0.6, 3.6, 21.6 1日2回分割	0.6	全身状態の悪化	雄：38, 15 ^c	雄：1.0, 2.7 ^a	
4 週間 イヌ 経口投与 【2.6.6.3.14】	20, 40, 80 1日1回	<20	肝毒性	雄：<350, <127 ^d 雌：<316, <155 ^d	雄：<4.6, <23.5 ^b 雌：<4.2, <28.7 ^b	
13 週間 イヌ 経口投与 【2.6.6.3.16】	1.25, 7.5, 20 1日1回	1.25	肝毒性	雄：10, 4 ^e 雌：14, 6 ^e	雄：0.1, 0.7 ^b 雌：0.1, 1.1 ^b	
52 週間 イヌ 経口投与 【2.6.6.3.17】	0.2, 1.2, 7.2 1日2回分割	7.2	最高用量において 毒性なし	雄：63, 23 ^f 雌：57, 28 ^f	雄：1.6, 4.2 ^a 雌：1.5, 5.1 ^a	
受胎能及び 初期胚発生 ラット 経口投与 【2.6.6.6.2.1】	1, 5, 30 1日2回分割	親動物	1	体重増加抑制	78, 23 ^g	2.0, 4.2 ^a
		生殖能	<1	交尾までの時間延長	<78, <23 ^g	<2.0, <4.2 ^a
		胚・胎児	30	毒性なし	493, 152 ^h	13.1, 28.2 ^a
		出生児	1	新生児数減少、体重低値	78, 23 ^g	2.0, 4.2 ^a
胚・胎児発生 ラット 経口投与 【2.6.6.6.2.2】	1, 5, 30 1日2回分割	母動物	1	横臥位、体重増加抑制、 摂餌量減少	78, 23 ^g	2.0, 4.2 ^a
		胚・胎児	5	体重低値	143, 52 ⁱ	3.8, 9.6 ^a
		出生児	30	毒性なし	493, 152 ^h	13.1, 28.2 ^a
胚・胎児発生 ラット 静脈内投与 【2.6.6.6.2.3】	0.3, 0.9, 1.5 (AE) 1日1回	母動物	1.5	毒性なし	392 ^j , ND	5.2 ^b , ND
		胚・胎児	1.5	毒性なし	392 ^j , ND	5.2 ^b , ND
出生前及び 出生後の発生 ラット 静脈内投与 【2.6.6.6.2.6】	0.3, 0.9, 1.5 (AE) 1日1回	母動物	<0.3	体重減少、摂餌量減少、 着床後胚損失率の上昇	<88 ^k , ND	<1.1 ^b , ND
		出生児	0.3	体重低値、出生4日後生 存率の低下	88 ^k , ND	1.1 ^b , ND
胚・胎児発生 ウサギ 経口投与 【2.6.6.6.2.4】	1, 5, 30 1日2回分割	母動物	5	呼吸困難、腹臥位、死亡、 摂餌量減少	ND	ND
		胚・胎児	5	体重低値	ND	ND
胚・胎児発生 ウサギ 静脈内投与 【2.6.6.6.2.5】	0.025, 0.125, 0.625 1日1回	母動物	0.025	死亡	5.36 ^l , ND	0.07 ^b , ND
		胚・胎児	0.625	毒性なし	158 ^m , ND	2.1 ^b , ND

AE：活性本体に換算した用量

ND：未確定

a：ヒト AUC_{0-12h}=37.5 ng·hr/mL 及び C_{max}=5.39 ng/mL に基づく 【2.7.2.2.2.1.1】b：ヒト AUC_{0-24h}=75 ng·hr/mL (AUC₀₋₁₂の2倍) 及び C_{max}=5.39 ng/mL に基づく 【2.7.2.2.2.1.1】c：52 週間ラット経口投与試験 (0.6 mg/kg/日 BID の反復投与) の AUC₀₋₇=38 ng·hr/mL 及び C_{max}=15 ng/mL (雄)d：52 週間イヌ経口投与試験 (3.6 mg/kg の単回投与) の AUC₀₋₈=63 ng·hr/mL (雄)、57 ng·hr/mL (雌) 及び C_{max}=23 ng/mL (雄)、C_{max}=28 ng/mL (雌) から推定e：52 週間イヌ経口投与試験 (0.6 mg/kg の単回投与) の AUC₀₋₈=5.0 ng·hr/mL (雄)、6.7 ng·hr/mL (雌) 及び C_{max}=2 ng/mL (雄)、C_{max}=3 ng/mL (雌) から推定f：52 週間イヌ経口投与試験 (3.6 mg/kg の単回投与) の AUC₀₋₈=63 ng·hr/mL (雄)、57 ng·hr/mL (雌) 及び C_{max}=23 ng/mL (雄)、C_{max}=28 ng/mL (雌)

- g : 52 週間ラット経口投与試験 (0.3 mg/kg の単回投与) の $AUC_{0-7}=47$ ng·hr/mL 及び $C_{max}=14$ ng/mL (雌) から推定
- h : 52 週間ラット経口投与試験 (21.6 mg/kg/日 BID の反復投与) の $AUC_{0-7}=355$ ng·hr/mL 及び $C_{max}=110$ ng/mL (雄) から推定
- i : 52 週間ラット経口投与試験 (1.8 mg/kg の単回投与) の $AUC_{0-7}=103$ ng·hr/mL 及び $C_{max}=38$ ng/mL (雌) から推定
- j : 2 週間ラット静脈内投与 TK 試験 (4.2.2.2-03) (1.5 (AE) mg/kg/日の反復投与) の $AUC_{0-7}=392$ ng·hr/mL (雌)
- k : 2 週間ラット静脈内投与 TK 試験 (4.2.2.2-03) (0.3 (AE) mg/kg/日の反復投与) の $AUC_{0-7}=88$ ng·hr/mL (雌)
- l : ウサギ静脈内投与胚・胎児毒性試験 (0.025 mg/kg/日の反復投与) の $AUC_{0-3}=5.36$ ng·hr/mL (雌)
- m : ウサギ静脈内投与胚・胎児毒性試験 (0.625 mg/kg/日の反復投与) の $AUC_{0-3}=158$ ng·hr/mL (雌)

ラットを用いた 52 週間 (0.6、3.6 及び 21.6 mg/kg/日) 並びにイヌを用いた 4 週間 (20、40 及び 80 mg/kg/日) 及び 13 週間 (1.25、7.5 及び 20 mg/kg/日) の反復経口投与毒性試験の結果から、アセナピンの標的臓器は、肝臓及び腎臓と考えられた。

肝臓への影響については、アセナピンをイヌに経口投与することにより用量及び投与期間に応じて次の 3 種類の変化がみられた。4 週間投与では、20 mg/kg/日以上以上の投与により①小胆管内に胆汁とは異なる色素の蓄積が認められた。4 及び 13 週間投与では、7.5 mg/kg/日以上以上の投与により②ALT の上昇及び③炎症性細胞の集簇を伴う肝細胞の変性・壊死並びに小葉間線維増生がみられた。これらの肝臓の変化は静脈内投与試験ではみられなかった。13 及び 39 週間静脈内投与試験の最高用量である 2.5 及び 1.6 mg/kg/日投与時の $AUC_{0-24/∞}$ はそれぞれ 540 ~ 580 及び 590 ~ 760 ng·hr/mL であり、肝臓に傷害性変化がみられた 7.5 mg/kg/日の経口投与時の AUC_{0-8} (推定で 120 ~ 130 ng·hr/mL) より 4 ~ 6 倍高かった。肝臓の傷害性変化が静脈内投与より曝露が低い経口投与においてみられた原因として、経口投与では初回通過効果が高く、肝臓への高い曝露又は代謝機能への影響が大きいことが関連していると考えられた。アセナピンの臨床投与経路は舌下投与であるため、ヒトにおける肝臓への影響は小さいと考えられた。

腎臓への影響については、ラットでは、3.6 mg/kg/日以上以上の用量において、BUN 及びクレアチニンの僅かな上昇がみられ、イヌでは、20 mg/kg/日以上以上の用量において、皮質尿細管に好塩基性変化及び上皮細胞の脱落等がみられた。また、高用量 (200 mg/kg) の単回経口投与においても腎毒性を示唆する BUN 及びクレアチニンの増加が認められた。ラットの NOAEL は 0.6 mg/kg/日であり、その安全域は 1.1 であった。臨床試験において、BUN 及びクレアチニンが顕著な異常値を示した被験者の割合は、いずれもプラセボ群と同程度であった【2.7.4.3.2】。

マウス及びラットを用いたがん原性試験において、アセナピン投与による腫瘍の発現頻度の増加はなく、アセナピンのがん原性は認められなかった。

生殖発生毒性について、雌雄ラットにアセナピンを交配前から交配期間、さらに雌では妊娠期間及び分娩後 21 日まで反復経口投与した結果、F0 動物の一般状態変化がみられる用量 (1 mg/kg/日以上) において、F0 動物の生殖能低下及び出生児の発達遅延が認められた。妊娠ラットの器官形成期にアセナピンを反復経口投与した結果、30 mg/kg/日の用量において、着床後胚損失率の増加及び胎児体重の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。妊娠ウサギの器官形成期にアセナピンを経口投与したところ、母動物の死亡がみられる用量 (30 mg/kg/日) において、胎児体重の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。妊娠ラット及び妊娠ウサギの器官形成期にアセナピンを静脈内投与した結果、ラットでは 0.125 mg/kg/日以上、ウサギでは 0.625 mg/kg/日において一般状態変化がみられたが、催奇形性は認められなかった。ラットに器官形成期から分娩後の授乳期を通じてアセナピンを静脈内投与した結果、0.3 mg/kg/日以上で自発運動の減少等がみられ、0.9 mg/kg/日以上での出生 4 日後の出生児生存率が低下した。また、0.9 mg/kg/日以上で出生児の低体重及び外生殖器の発達の遅れ、1.5 mg/kg/日で光回避性の軽度な低下がみられた。交叉哺育試験を行った結果、アセナピン

による出生児生存率の低下は、母動物の哺育行動の変化によるものではなく、胎児期にアセナピンの曝露を受けたことによる出生児への影響によるものと考えられた。ヒトでの妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と注意喚起する。

局所刺激性について、アセナピン 5 mg を含む舌下錠をビーグル犬に 1 日 2 回 7 日間反復舌下投与して検討したところ、アセナピンに局所刺激性は認められなかった。

抗原性について、モルモットを用いた評価では、アセナピンに抗原性は認められなかった。

光毒性について、3T3 ニュートラルレッド取込み試験においてアセナピンに光毒性は認められなかった。

不純物として、類縁物質 A*、類縁物質 B*、N-酸化体、類縁物質 D* 及び類縁物質 E* の毒性評価を行ったが、臨床使用において懸念すべき毒性を示唆する結果は認められなかった。

以上、非臨床での薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の結果から、アセナピンの抗精神病薬としての薬理学的特徴が示された。アセナピンは、統合失調症の陽性症状及び陰性症状に奏功するとともに、認知機能障害やうつ・不安症状にも効果を示すことが考えられる。また、定型抗精神病薬に比べて錐体外路障害の発現やプロラクチン値への影響が少なく、他の非定型抗精神病薬で問題となっている体重や代謝系への影響が少ない薬剤となることが考えられる。これらのことから、アセナピンは統合失調症治療において、新たな治療選択肢となることが期待される。

2.4.6 文献一覧

- 1) 【5.4-01】 稲田俊也 編集, 稲田俊也, 稲垣中, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫 監修. 精神疾患の薬物療法ガイド 東京 星和書店 2008; 21-8.
- 2) 【5.4-02】 仙波純一. 精神科薬物療法のプリンシプル 東京 中山書店 2012; 174-7.
- 3) 【5.4-03】 スティーブン M. ストール 著, 仙波純一, 松浦雅人, 太田克也 監訳. ストール精神薬理学エッセンシャルズ 神経科学的基礎と応用. 第4版 東京 メディカル・サイエンス・インターナショナル 2015; 157-211.
- 4) 【4.3-01】 Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT_{1A} receptor agonism in antipsychotic drug action: Rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 802-12.
- 5) 【4.3-02】 Millan MJ. Serotonin 5-HT_{2C} receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie* 2005; 60: 441-60.
- 6) 【4.3-03】 Meltzer HY. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; 212: 87-124.
- 7) 【4.3-04】 Cavazzoni P, Tanaka Y, Roychowdhury SM, Breier A, Allison DB. Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003; 13: 81-5.
- 8) 【4.3-05】 Silvestre JS, Prous J. Research on adverse drug events. I. Muscarinic M₃ receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type2 diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005; 27: 289-304