

## 目次

2.6.2 薬理試験の概要文	4
2.6.2.1 まとめ	4
2.6.2.1.1 効力を裏付ける薬理的性質	4
2.6.2.1.1.1 各種神経伝達物質受容体に対する作用	4
2.6.2.1.1.2 神経伝達物質と神経活動に対する作用	6
2.6.2.1.1.3 行動薬理試験における作用	6
2.6.2.1.1.4 鏡像異性体及び代謝物の作用	7
2.6.2.1.2 安全性薬理	7
2.6.2.1.2.1 中枢神経系に対する作用	7
2.6.2.1.2.2 心血管系に対する作用	8
2.6.2.1.2.3 呼吸器系に対する作用	8
2.6.2.1.2.4 その他の作用	8
2.6.2.1.2.4.1 内分泌系に対する作用	8
2.6.2.1.2.4.2 消化器系への作用及び神経伝導遮断作用	9
2.6.2.2 効力を裏付ける試験	9
2.6.2.2.1 作用機序に関する試験	10
2.6.2.2.1.1 in vitro 受容体結合試験及び酵素阻害試験	10
2.6.2.2.1.2 In vitro 受容体機能試験	19
2.6.2.2.1.2.1 ヒト受容体	19
2.6.2.2.1.2.2 動物受容体	19
2.6.2.2.1.3 in vivo 受容体結合試験	21
2.6.2.2.1.3.1 各種受容体に対する占有率	21
2.6.2.2.1.3.2 D <sub>2/3</sub> 受容体及び 5-HT <sub>2A</sub> 受容体占有率と薬剤の血漿中曝露量	21
2.6.2.2.1.4 In vivo 受容体機能試験	23
2.6.2.2.1.5 モノアミン神経発火に対する作用	24
2.6.2.2.1.6 神経伝達物質遊離量に対する作用	24
2.6.2.2.1.6.1 微小透析法を用いた検討	24
2.6.2.2.1.6.2 In vivo ボルタンメトリー法を用いた検討	30
2.6.2.2.1.7 脳の局所的活性化	31
2.6.2.2.2 行動薬理試験	33
2.6.2.2.2.1 抗精神病作用	33
2.6.2.2.2.1.1 運動量	33
2.6.2.2.2.1.2 条件回避	34
2.6.2.2.2.1.3 プレパルス抑制	34
2.6.2.2.2.2 認知機能改善作用	35
2.6.2.2.2.2.1 ラットを用いた試験	35
2.6.2.2.2.2.2 サルを用いた試験	40
2.6.2.2.2.3 抗うつ作用	40
2.6.2.2.2.4 その他の作用	42
2.6.2.2.2.4.1 カタレプシー	42
2.6.2.2.2.4.2 錐体外路系に対する作用	42
2.6.2.2.2.4.3 異常口唇運動	43
2.6.2.2.2.4.4 依存性	43
2.6.2.2.3 アセナピンの鏡像異性体	44
2.6.2.2.3.1 In vitro 試験	44
2.6.2.2.3.2 In vivo 試験	45

2.6.2.2.4 アセナピンの代謝物 .....	46
2.6.2.2.4.1 In vitro 試験 .....	46
2.6.2.2.4.2 In vivo 試験 .....	47
2.6.2.3 副次的薬理試験 .....	48
2.6.2.4 安全性薬理試験 .....	48
2.6.2.4.1 心血管系に対する作用 .....	51
2.6.2.4.1.1 心血管系に関する in vitro 評価 .....	51
2.6.2.4.1.2 心血管系に関する in vivo 評価 .....	52
2.6.2.4.1.2.1 アセナピンの静脈内投与による心血管系への影響 .....	52
2.6.2.4.1.2.2 アセナピンの経口投与又は舌下投与による心血管系への影響 .....	52
2.6.2.4.1.2.3 鏡像異性体の経口投与又は舌下投与による心血管系への影響 .....	53
2.6.2.4.1.2.4 N-脱メチル体（類縁物質G*）の静脈内投与による心血管系への影響 .....	54
2.6.2.4.2 呼吸器系に対する作用 .....	55
2.6.2.4.2.1 ラットを用いた呼吸器系に対する作用 .....	55
2.6.2.4.3 その他の安全性薬理試験 .....	55
2.6.2.4.3.1 内分泌系に対する作用 .....	55
2.6.2.4.3.2 消化器系に対する作用 .....	56
2.6.2.4.3.3 神経伝導遮断作用 .....	56
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 .....	56
2.6.2.6 考察及び結論 .....	56
2.6.2.7 文献一覧 .....	60

## 略号一覧

略号	用語
Ach	アセチルコリン
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid
APD	活動電位持続時間
BID	1日2回 (ラテン語表記: bis in die)
DOI	1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane hydrochloride
DOPAC	ジヒドロキシフェニール酢酸
dP/dt	心室内圧における変化率
ED <sub>50</sub>	50%有効用量
ERP	有効不応期
GABA	$\gamma$ -アミノ酪酸
hERG	human ether-a-go-go-related gene
5-HIAA	5-ヒドロキシインドール酢酸
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
IC <sub>20</sub>	20%阻害濃度
i.m.	筋肉内
i.p.	腹腔内
Iso	イソプレナリン
i.v.	静脈内
K <sub>i</sub>	化合物の阻害定数
MK-801	5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imine maleate
MED	最小有効量
mPFC	内側前頭前皮質
NA	ノルアドレナリン
NMDA	N-methyl-D-aspartate
8-OH-DPAT	8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin
pA <sub>2</sub>	用量反応曲線を高濃度側に2倍平行移動させるのに必要な化合物濃度の逆対数
PCP	フェンサイクリジン
pK <sub>B</sub>	競合的拮抗薬の解離定数の逆対数
pK <sub>i</sub>	化合物の阻害定数の逆対数
p.o.	経口
QD	1日1回 (ラテン語表記: quaque die)
s.c.	皮下
s.l.	舌下
SKF38393	1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-(1H)-3benzazepine-7,8-diol
WAY100635	N-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-N-(2-pyridyl) cyclohexanecarboxamide

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.1 まとめ

#### 2.6.2.1.1 効力を裏付ける薬理的性質

アセナピンマレイン酸塩（以下アセナピンと表記）の効力を裏付ける薬理的性質は、統合失調症治療薬としての有効性を評価する様々な *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験において明らかにされている。実施した試験の概要を以下に示す。なお、投与用量はマレイン酸塩として表記した（マレイン酸塩の約 71%が活性本体に相当する）。

##### 2.6.2.1.1.1 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ことがヒト及び動物の受容体試験により示された。

ヒト受容体結合試験で、アセナピンは既知の抗精神病薬と比較して多くの種類のセロトニン受容体に対して強く結合し、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>受容体とドパミン D<sub>3</sub>受容体及びアドレナリン α<sub>2B</sub>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。また、ドパミン D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>4</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>5A</sub>、アドレナリン α<sub>1A</sub>、α<sub>2A</sub>、α<sub>2C</sub>受容体及びヒスタミン H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>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。（表 2.6.2-1を参照）。アセナピンは複数の受容体に対して高い親和性を有するが、特異性も有している。実際、ムスカリン受容体、β<sub>1</sub>及びβ<sub>2</sub>アドレナリン受容体、H<sub>3</sub>受容体に対しては親和性が低かった。また、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（IC<sub>50</sub>>1 μM）。さらに、アセナピンは 1 μM 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親和性はヒト受容体に対するものと類似していた（表 2.6.2-2を参照）。ヒト及び動物の受容体機能試験ではアセナピンは、D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>、α<sub>1A</sub>、α<sub>2A</sub>、α<sub>2B</sub>、α<sub>2C</sub>、H<sub>1</sub>及びH<sub>2</sub>受容体に対して強力な拮抗作用を示した（表 2.6.2-1及び表 2.6.2-2を参照）。

*In vitro* で示されたアセナピンの受容体特性は、様々な方法を用いた *in vivo* 試験からも裏付けられた。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すことが確認された。定量的オートラジオグラフィにおける各受容体占有の ED<sub>50</sub> 値から、アセナピンは D<sub>2</sub>受容体を中等度に占有する用量で 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、α<sub>1</sub>、α<sub>2</sub>及びH<sub>1</sub>の各受容体に対しても作用すると予想された（表 2.6.2-2を参照）。さらに、ラットを用いた *in vivo* 受容体結合試験では、アセナピンの血漿中濃度が 0.48 ng/mL のとき、ラット脳内の 5-HT<sub>2A</sub>受容体占有率が 50%となり（ED<sub>50</sub> : 0.011 mg/kg, s.c.）、同 1.24 ng/mL のとき、ラット脳内の D<sub>2</sub>受容体占有率が 50%となった（ED<sub>50</sub> : 0.016 mg/kg, s.c.）。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、アセナピンの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が示された（表 2.6.2-3を参照）。

表 2.6.2-1 アセナピンのヒト受容体結合親和性 (pKi 値) と拮抗作用 (pK<sub>B</sub> 値)

受容体	pKi	pK <sub>B</sub>
D <sub>1</sub>	8.85	NA
D <sub>2L</sub>	8.90	9.1
D <sub>2S</sub>	8.84	
D <sub>3</sub>	9.38	9.05
D <sub>4</sub>	8.95	NA
5-HT <sub>1A</sub>	8.60	7.4
5-HT <sub>1B</sub>	8.40	8.1
5-HT <sub>2A</sub>	10.15	9.1
5-HT <sub>2B</sub>	9.75	9.9
5-HT <sub>2C</sub>	10.46	9.0
5-HT <sub>5A</sub>	8.84	NA
5-HT <sub>6</sub>	9.60	8.0
5-HT <sub>7</sub>	9.94	8.5
α <sub>1A</sub>	8.93	NA
α <sub>2A</sub>	8.94	7.3
α <sub>2B</sub>	9.49	8.3
α <sub>2C</sub>	8.91	6.8
H <sub>1</sub>	9.00	8.4
H <sub>2</sub>	8.21	NA
M <sub>1</sub>	5.09	NA
M <sub>2</sub>	4.50	NA
M <sub>3</sub>	4.67	NA
M <sub>4</sub>	5.04	NA

NA : データなし

表 2.6.2-2 アセナピンの動物受容体に対する親和性 (pKi 値)、拮抗作用 (pA<sub>2</sub> 値) 及び占有率 (ED<sub>50</sub> 値)

受容体	pKi	pA <sub>2</sub>	ED <sub>50</sub> (mg/kg, s.c.)
D <sub>1</sub>	8.3	8.7	1.3
D <sub>2</sub>	8.3	NA	0.1
D <sub>3</sub>	NA	NA	1.1
5-HT <sub>1A</sub>	8.0	NA	6.5
5-HT <sub>1B</sub>	7.3	NA	NA
5-HT <sub>1D</sub>	7.1	NA	NA
5-HT <sub>2A</sub>	10	NA	0.0047
5-HT <sub>2C</sub>	10.1	NA	0.02
α <sub>1</sub>	9.2	9.0	0.077
α <sub>2</sub>	8.1	7.3	0.13
H <sub>1</sub>	8.1	9.4	0.11
H <sub>2</sub>	NA	6.9	NA
M	5.3	NA	NA

表 2.6.2-3 アセナピンの in vivo 受容体拮抗作用

試験	動物種	ED <sub>50</sub> 又は MED (mg/kg)
アポモルヒネ誘発よじ登り行動 (D <sub>2</sub> 受容体)	マウス	0.04 (s.c.)
D <sub>1</sub> 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 <sub>2</sub> 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 <sub>1A</sub> 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 <sub>2A</sub> 受容体作動薬誘発首振り行動	ラット	0.001 (s.c.)
5-HT <sub>2C</sub> 受容体作動薬誘発陰茎勃起	ラット	0.02 (s.c.)
D <sub>2</sub> 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 <sub>2A</sub> 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 <sub>2</sub> 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

### 2.6.2.1.1.2 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、アセチルコリンの遊離を促進した (MED : 0.05 mg/kg, s.c.)。また、アセナピンは、0.2 mg/kg, s.c.でラット内側前頭前皮質のドパミン代謝とセロトニン代謝を促進した。内側前頭前皮質におけるドパミン及びアセチルコリンの遊離促進は 5-HT<sub>1A</sub> 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<sub>1A</sub> 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<sub>1A</sub> 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<sub>1A</sub> 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。

*In vivo* におけるセロトニン受容体及びドパミン受容体拮抗作用 (表 2.6.2-3を参照) が示されたのと同等の用量において、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において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.)。中脳辺縁系に関しては、アセナピンは、側坐核の被殻部で中核部より神経を強く活性化した。この結果は、0.002 ~ 0.01 mg/kg (i.v.) のアセナピンが側坐核の被殻部で中核部よりドパミン遊離を促進することを示した試験により裏付けられた。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。

### 2.6.2.1.1.3 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 2.6.2-4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、自発運動に対する抑制効果は弱かった。アセナピンは、ラットにおいても d-アンフェタミン誘発運動亢進を抑制し、条件回避反応を抑制するとともにアポモルヒネ誘発性プレパルス抑制障害を改善した。

表 2.6.2-4 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 <sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> : 0.005
	ラット	MED : 0.03 ~ 0.1
MK-801 誘発運動亢進	マウス	ED <sub>50</sub> : 0.003
自発運動量	マウス	ED <sub>50</sub> : 0.41
条件回避	ラット	ED <sub>50</sub> : 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

抗精神病薬作用に加え、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 2.6.2-5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軽減された。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軽減された。この傷害ラットで観察されたアセナピンの認知機能改善効果は、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、リスパ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には、抗精神病薬としての効果が示唆された用量と比べて比較的高用量が必要であった。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 D<sub>1</sub> 受容体の過剰な活性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。アセナピンを神経遮断薬を投与したシロガオオマキザルに単回筋肉内投与（0.01～0.25 mg/kg）したところ、0.025 mg/kg 以上で環境刺激に対する反応性の低下及び自発運動の減少が用量依存的にみられ、中等度の筋失調及び動作緩慢（パーキンソン症状）が認められた。このことから、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は低いと推定された。

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が生じないことが示唆された。

表 2.6.2-5 統合失調症関連精神症状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

#### 2.6.2.1.1.4 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の薬理的性質をアセナピンと比較した結果、アセナピンと各鏡像異性体の薬理活性に差がないことが示された。従って、いずれの鏡像異性体もアセナピンの薬理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。

#### 2.6.2.1.2 安全性薬理

##### 2.6.2.1.2.1 中枢神経系に対する作用

効力を裏付ける試験として実施した行動薬理試験において、アセナピンの中枢神経系に対する作用を評価した。そのため、中枢神経系の安全性薬理試験は実施しなかった。

#### 2.6.2.1.2.2 心血管系に対する作用

hERG 発現細胞を用いた試験では、アセナピン及びN-脱メチル体の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 300 nM、700 nM であった。これらの値はそれぞれヒトにおける有効血漿中非結合型濃度の 581 倍及び 3208 倍であった。

モルモット心室乳頭筋を用いた試験では、アセナピンは 30 µM 以上で APD<sub>50</sub> を短縮させたのに対し、N-脱メチル体は 10 µM 以上で APD<sub>90</sub> を延長させた。アセナピンはカルシウムチャネルの阻害、N-脱メチル体はカリウムチャネルの阻害が示唆された。また、アセナピン及びN-脱メチル体は、30 µM 以上で V<sub>max</sub> を低下させ、その程度はN-脱メチル体の方が約 2 倍弱かった。アセナピン及びN-脱メチル体いずれにおいても、ナトリウムチャネルの阻害が示唆された。また、アセナピン及びN-脱メチル体は 100 µM で ERP を延長させた。

イヌプルキンエ線維を用いた試験では、アセナピンは 0.3 及び 3 µM で APD<sub>50</sub> を短縮させた。N-脱メチル体は 3 µM で APD<sub>50</sub>、APD<sub>70</sub> 及び APD<sub>90</sub> を短縮させた。

ウサギの摘出心筋標本を用いた試験では、アセナピンは 3 µM 以上で心収縮力及び拍動数を低下させた。一方、N-脱メチル体は拍動数には影響を及ぼさなかったが、0.1 µM 以上で心収縮力を低下させた。

ウサギの大動脈輪標本を用いた試験では、アセナピン及びN-脱メチル体は 3 µM 以上で塩化カリウムによる収縮を抑制した。

覚醒イヌにアセナピンを舌下投与 (0.01 ~ 1 mg/kg) したところ、一過性の興奮行動、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 (Van de Water の補正) 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、興奮行動、頻脈、用量依存的な心収縮力の減弱、軽度の血圧低下、並びに PR 間隔及び QRS 間隔の短縮がみられた。

アセナピンの 2 つの鏡像異性体 (鏡像異性体 A\*、鏡像異性体 B\*) を覚醒イヌに経口投与 (5 mg/kg) 又は舌下投与 (0.1 mg/kg) したところ、両鏡像異性体の心血管系への影響は同様であった。

N-脱メチル体を覚醒イヌ、麻酔イヌ及び迷走神経切断ラットに静脈内投与したところ、心拍数の増加、血圧の低下及び起立性血圧など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。

#### 2.6.2.1.2.3 呼吸器系に対する作用

覚醒ラットにアセナピン単回皮下投与したところ、5 mg/kg の用量で投与の 20 分後に一過性の一回換気量、呼気容積及び気道抵抗の増加がみられた。

#### 2.6.2.1.2.4 その他の作用

##### 2.6.2.1.2.4.1 内分泌系に対する作用

ラット及びウサギを用いた試験において、アセナピンには鉱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及び抗プロゲステロン作用は認められなかった。ラットにアセナピン 2.8 mg/kg を 4 週間反復皮下投与したところ、血漿中プロラクチンが増加した。幼若ラットにアセナピンを 0.4 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与したところ、雌雄共に副腎及び甲状腺の重量が軽度に減少したが、その他の内分泌系組織の重量には影響が認められなかった。

## 2.6.2.1.2.4.2 消化器系への作用及び神経伝導遮断作用

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/day、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。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、アセナピンはリドカインより2.5倍強い局所麻酔作用を示した。

## 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

アセナピンの薬理作用を *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験(疾患モデルを含む)により検討した(表2.6.2-6)。

表 2.6.2-6 非臨床薬理試験の概要

試験の種類	試験系	投与経路/ 投与期間	動物種	用量(範囲) mg/kg	CTD2.6.2 中の 記載箇所	報告書番号
受容体結合試験 酵素阻害試験	<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i>	ヒト、ウシ、 ラット、ニ ワトリ、モ ルモット、 ウサギ、マ ウス	NA	2.6.2.2.1.1 2.6.2.2.3.1 2.6.2.2.4.1	【4.2.1.1-01】: R&DRR INT00002643
中枢神経系薬理試験－ 受容体結合、受容体機 能、カタレプシー、異 常口唇運動	<i>in vitro, in vivo</i>	s.c.、p.o.	ラット、 マウス モルモット	0.00046 - 46	2.6.2.2.1.1 2.6.2.2.1.2.2 2.6.2.2.1.4 2.6.2.2.2.4.1 2.6.2.2.2.4.3	【4.2.1.1-02】: SDGRR 2420
中枢神経系薬理試験－ 受容体結合、受容体機 能、カタレプシー	<i>in vitro, in vivo</i>	s.c.	ラット、 ブタ	0.01-10	2.6.2.2.1.1 2.6.2.2.1.4 2.6.2.2.2.4.1	【4.2.1.1-03】: SDGRR 4393
ヒト受容体機能試験	クローン化受容体 細胞株	<i>in vitro</i>	NA	NA	2.6.2.2.1.2.1 2.6.2.2.3.1 2.6.2.2.4.1	【4.2.1.1-04】: R&DRR INT00013348
ヒト受容体機能試験	クローン化受容体 細胞株	<i>in vitro</i>	NA	NA	2.6.2.2.1.2.1	【4.2.1.1-05】: RR 810-00111
中枢神経系薬理試験－ 受容体機能、神経伝達 物質遊離、条件回避	<i>in vitro, in vivo</i>	s.c.、i.v.、 単回	ラット	0.002 - 0.2	2.6.2.2.1.2.2 2.6.2.2.1.6.1 2.6.2.2.1.6.2 2.6.2.2.2.1.2	【4.2.1.1-06】: Franberg et al.,2008
受容体機能試験	クローン化受容体 細胞株	<i>in vitro</i>	NA	NA	2.6.2.2.1.2.2	【4.2.1.1-07】: RR 740-03738
中枢神経系薬理試験－ 受容体結合	<i>in vivo</i>	s.c.、単回	ラット、 モルモット	0.0025 - 10	2.6.2.2.1.3.1	【4.2.1.1-08】: Schotte et al., 1996
中枢神経系薬理試験－ 受容体結合	<i>in vivo</i>	s.c.、単回	ラット	0.03 - 0.3	2.6.2.2.1.3.2	【4.2.1.1-09】: RR 810-00187
中枢神経系薬理試験－ 電気生理	<i>in vivo</i>	i.v.、単回	ラット	0.001 - 1.0	2.6.2.2.1.5	【4.2.1.1-10】: R&DRR INT00096944
中枢神経系薬理試験－ 神経伝達物質遊離	<i>in vivo</i>	s.c.、単回 BID、14日間	ラット	0.01 - 0.5	2.6.2.2.1.6.1	【4.2.1.1-11】: R&DRR INT00004834
中枢神経系薬理試験－ c-fos	<i>in vivo</i>	s.c.、単回	ラット	0.05 - 0.5	2.6.2.2.1.7	【4.2.1.1-12】: R&DRR INT00004848
中枢神経系薬理試験－ マウス運動量	<i>n vivo</i>	s.c	マウス	0.0003 - 1	2.6.2.2.2.1.1	【4.2.1.1-13】: R&DRR NL0050575
中枢神経系薬理試験－ ラット運動量	<i>in vivo</i>	s.c.、単回	ラット	0.01 - 0.3	2.6.2.2.2.1.1	【4.2.1.1-14】: RR 810-00054

表 2.6.2-6 非臨床薬理試験の概要 (続き)

試験の種類	試験系	投与経路/ 投与期間	動物種	用量 (範囲) mg/kg	CTD2.6.2 中の 記載箇所	報告書番号
中枢神経系薬理試験－ プレパルス抑制	in vivo	s.c.、単回	ラット	0.001 - 3	2.6.2.2.2.1.3	【4.2.1.1-15】 : RR 810-00065
中枢神経系薬理試験－ 認知	in vivo	s.c.、単回	ラット	0.00075 - 0.075	2.6.2.2.2.2.1	【4.2.1.1-16】 : R&DRR INT00094508
中枢神経系薬理試験－ 認知	in vivo	s.c.、単回 BID、28 日間	ラット	0.025 - 0.075	2.6.2.2.2.2.1	【4.2.1.1-17】 : R&DRR INT00097295
中枢神経系薬理試験－ 認知	in vivo	s.c.、BID 28 日間	サル	0.05 - 0.15	2.6.2.2.2.2.2	【4.2.1.1-18】 : R&DRR INT00006292
中枢神経系薬理試験－ 軽度慢性ストレス	in vivo	i.p.、BID 35 日間	ラット	0.06 - 0.6	2.6.2.2.2.3	【4.2.1.1-19】 : R&DRR INT00004830
中枢神経系薬理試験－ 錐体外路系作用	in vivo	i.m.、単回	サル	0.01-0.25	2.6.2.2.2.4.2	【4.2.1.1-20】 : R&DRR NL0017668
中枢神経系薬理試験－ 依存性	in vivo	s.c. 単回	ラット	0.01 - 0.3	2.6.2.2.2.4.4	【4.2.1.1-21】 : R&DRR INT00003062
中枢神経系薬理試験－ 鏡像異性体、代謝物	in vitro, in vivo	s.c.、i.p.	ラット、 マウス	0.001 - 100	2.6.2.2.3.1 2.6.2.2.3.2 2.6.2.2.4.2	【4.2.1.1-22】 : SDGRR 2868
ヒト受容体結合試験 代謝物	クローン化受容体 細胞株	in vitro	NA	NA	2.6.2.2.4.1	【4.2.1.1-23】 : R&DRR INT00003223

s.c. : 皮下、i.p. : 腹腔内、i.v. : 静脈内、p.o. : 経口、BID : 1 日 2 回、NA : 該当せず

### 2.6.2.2.1 作用機序に関する試験

#### 2.6.2.2.1.1 in vitro 受容体結合試験及び酵素阻害試験

【4.2.1.1-01】 : R&DRR INT00002643 (参考資料)

【4.2.1.1-02】 : SDGRR 2420 (参考資料)

【4.2.1.1-03】 : SDGRR 4393 (参考資料)

アセナピンのヒト及び動物の各種受容体に対する結合能と酵素阻害活性を複数の試験で評価した。

#### ヒト受容体

アセナピンのヒト受容体に対する結合能をオランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン、ジプラシドン、クロザピン及びハロペリドールと比較した結果を表 2.6.2-7に要約する。アセナピンは、複数のヒトセロトニン受容体サブタイプ (5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>及び5-HT<sub>7</sub>) とドパミン D<sub>3</sub>受容体及びアドレナリン α<sub>2B</sub>受容体に対してナノモル以下の親和性を示した。また、ドパミン D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>4</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>5A</sub>、アドレナリン α<sub>1A</sub>、α<sub>2A</sub>、α<sub>2C</sub>受容体及びヒスタミン H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>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。これらの受容体のほとんどについて、アセナピンは他の抗精神病薬より高い親和性を示した。特に、5-HT<sub>2C</sub>受容体と α<sub>2B</sub>受容体に対する親和性は、他のいずれの薬剤よりも 30 倍以上高く、5-HT<sub>5A</sub>受容体と 5-HT<sub>6</sub>受容体に対する親和性も他の薬剤より 10 倍以上高かった。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、D<sub>2</sub>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<sub>2A</sub>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 D<sub>2</sub>受容体よりも 5-HT<sub>2A</sub>受容体に高親和性であつ

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  $H_1$  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  $H_2$  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。

表 2.6.2-7 アセナピン及び対照薬のヒト受容体親和性

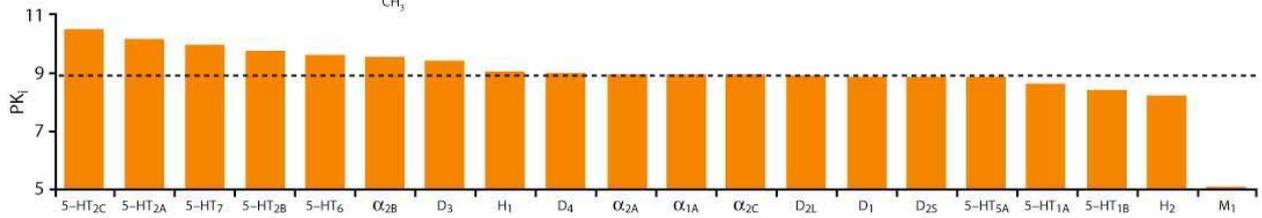
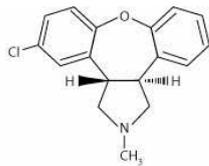
受容体	アセナピン		オランザピン		クエチアピン		クロザピン		リスペリドン		アリピプラゾール		ハロペリドール	
	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)
D <sub>1</sub>	8.85	1.41	7.93	11.7	6.71 <sup>a</sup>	195 <sup>a</sup>	7.64	22.9	7.68	20.9	6.09 <sup>a</sup>	813 <sup>a</sup>	8.20	6.31
D <sub>2L</sub>	8.90	1.26	7.67	21.4	6.38	417	6.87	135	8.21	6.17	8.94	1.15	8.84	1.45
D <sub>2S</sub>	8.84	1.45	7.58	26.3	6.32	479	6.81	155	8.07	8.51	8.91	1.23	8.76	1.74
D <sub>3</sub>	9.38	0.417	7.46	34.7	6.41	389	6.66	219	8.16	6.92	8.85	1.41	8.56	2.75
D <sub>4</sub>	8.95	1.12	7.75	17.8	5.85	1410	7.33	46.8	8.21	6.17	6.89	129	8.83	1.48
5-HT <sub>1A</sub>	8.60	2.51	5.82	1510	6.78	166	7.06	87.1	6.75	178	8.57	2.69	6.29	513
5-HT <sub>1B</sub>	8.40	3.98	6.60	251	< 6.50	> 316	6.57	269	7.29	51.3	8.55	2.82	< 6.00	> 1000
5-HT <sub>2A</sub>	10.2	0.0708	8.88	1.32	6.81	155	8.39	4.07	9.69	0.204	8.02	9.55	7.28	52.5
5-HT <sub>2B</sub>	9.75	0.178	8.41	3.89	7.33	46.8	8.79	1.62	7.99	10.2	9.59	0.257	6.48	331
5-HT <sub>2C</sub>	10.5	0.0347	8.41	3.89	5.98	1050	8.56	2.75	8.17	6.76	7.55	28.2	5.79	1620
5-HT <sub>5A</sub>	8.84	1.45	7.00	100	5.70	2000	7.60	25.1	7.23	58.9	6.05	891	6.10	794
5-HT <sub>6</sub>	9.60	0.251	8.49	3.24	5.64	2290	8.05	8.91	5.66	2190	6.64	229	5.44	3630
5-HT <sub>7</sub>	9.94	0.115	7.43	37.2	7.25	56.2	8.19	6.46	9.13	0.741	7.46	34.7	7.05	89.1
α <sub>1A</sub>	8.93	1.17	7.65	22.4	7.19	64.6	7.90	12.6	8.29	5.13	6.49	324	7.60	25.1
α <sub>2A</sub>	8.94	1.15	6.83	148	6.25	562	7.54	28.8	8.09	8.13	7.16	69.2	6.06	871
α <sub>2B</sub>	9.49	0.324	6.48	331	7.08	83.2	7.55	28.2	8.02	9.55	6.72	191	6.25	562
α <sub>2C</sub>	8.91	1.23	7.39	40.7	7.42	38.0	8.80	1.58	8.74	1.82	7.93	11.7	6.88	132
H <sub>1</sub>	9.00	1.00	8.47	3.39	7.96	11.0	8.76	1.74	7.09	81.3	7.69	20.4	5.68 <sup>a</sup>	2090 <sup>a</sup>
H <sub>2</sub>	8.21	6.17	5.50 <sup>a</sup>	3160 <sup>a</sup>	5.18 <sup>a</sup>	6610 <sup>a</sup>	5.91 <sup>a</sup>	1230 <sup>a</sup>	6.32 <sup>a</sup>	479 <sup>a</sup>	5.15 <sup>a</sup>	7080 <sup>a</sup>	5.50 <sup>a</sup>	3160 <sup>a</sup>
M <sub>1</sub>	5.09	8130	7.92	12.0	6.55	282	8.29	5.13	4.57	26900	5.41	3890	5.25	5620
M <sub>2</sub>	4.50	31600	7.40	39.8	6.22	603	7.15	70.8	4.41	38900	4.92	12000	5.05	8910
M <sub>3</sub>	4.67	21400	7.47	33.9	6.29	513	7.61	24.5	4.60	25100	5.11	7760	4.87	13500
M <sub>4</sub>	5.04	9120	7.65	22.4	6.61	245	7.68	20.9	4.97	10700	5.23	5890	5.25	5620

pK<sub>i</sub>及びKiの平均値 (n ≥ 3)

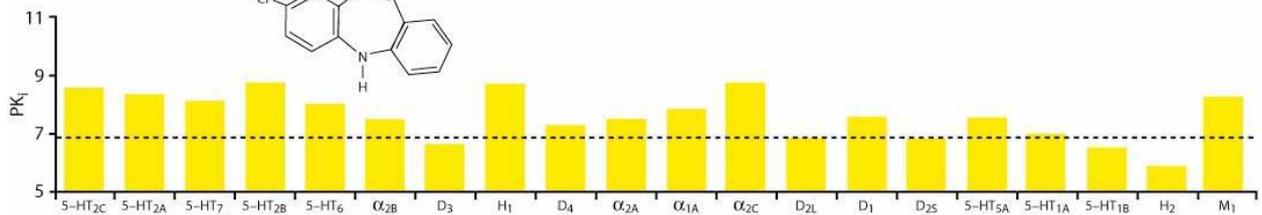
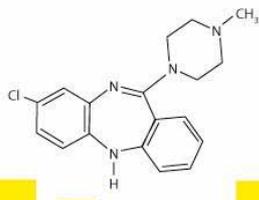
a : n=2

各受容体に対する親和性を順序づけると、アセナピンが他の薬剤とは異なる受容体結合特性を持つことが明らかになった（図 2.6.2-1）。アセナピンは他の薬剤と比べ、より多くのセロトニン受容体とより強く相互作用し、 $D_2$ 受容体と同等以上の親和性が示された受容体サブタイプの数及び種類が、検討した他の抗精神病薬のいずれとも異なっていた。このことは、アセナピンが臨床効果が期待される用量において、他の抗精神病薬とは異なる受容体占有パターンを示すことを示唆している。各受容体サブタイプへの結合がアセナピン及び他の薬剤の全受容体結合にどれだけの割合で寄与しているかを表したグラフを図 2.6.2-2に示す。この解析からも、アセナピンが他の抗精神病薬とは異なる受容体結合特性を有することが示唆された。高い  $D_2/5-HT_{2A}$  受容体親和性比 ( $D_2$  受容体の  $K_i$  値を  $5-HT_{2A}$  受容体の  $K_i$  値で除した数) から、錐体外路系の副作用が起り難いことが予測された<sup>1)</sup>。アセナピンの  $D_2/5-HT_{2A}$  親和性比は 19 で、クロザピン (33)、リスペリドン (29)、オランザピン (17) とは同程度であるが、ハロペリドール (0.03) と比べるとかなり高かった。

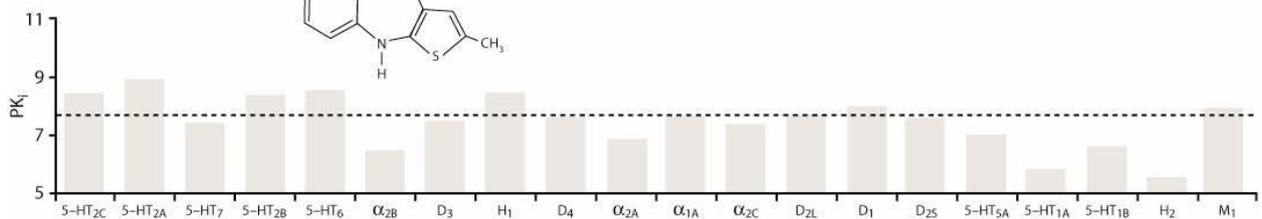
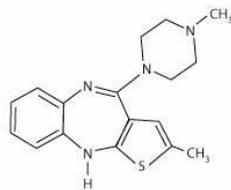
アセナピン



クロザピン



オランザピン



クエチアピン

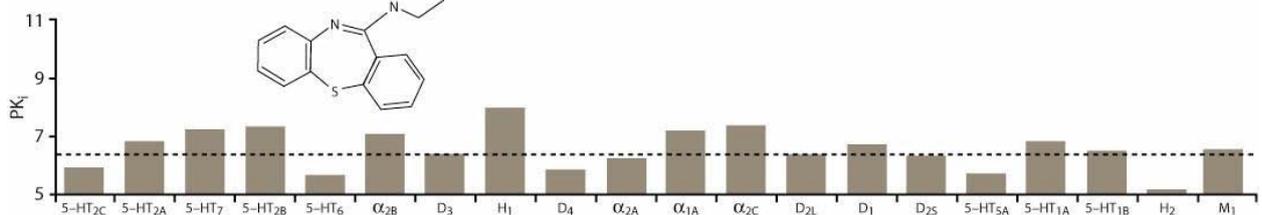
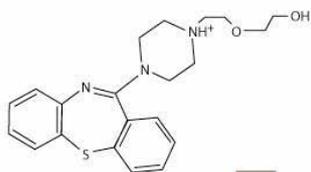
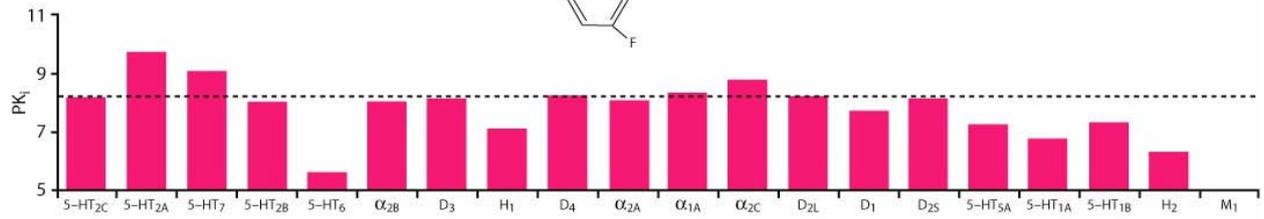
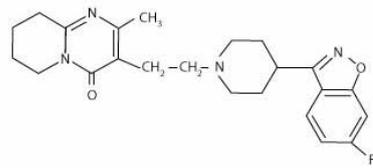
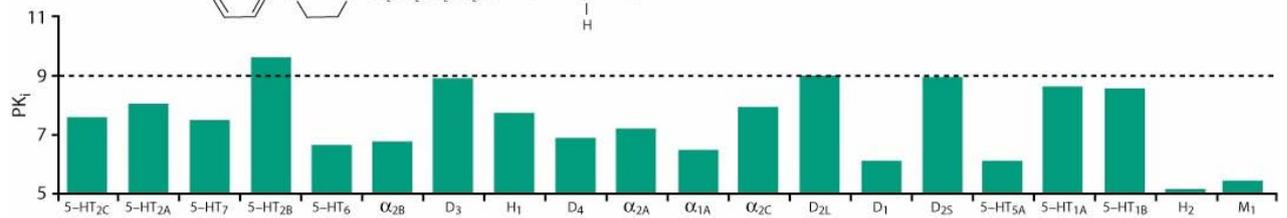
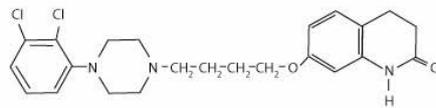


図 2.6.2-1 ヒト受容体との親和性に関するアセナピンと他の薬剤の比較

リスベリドン



アリピプラゾール



ハロペリドール

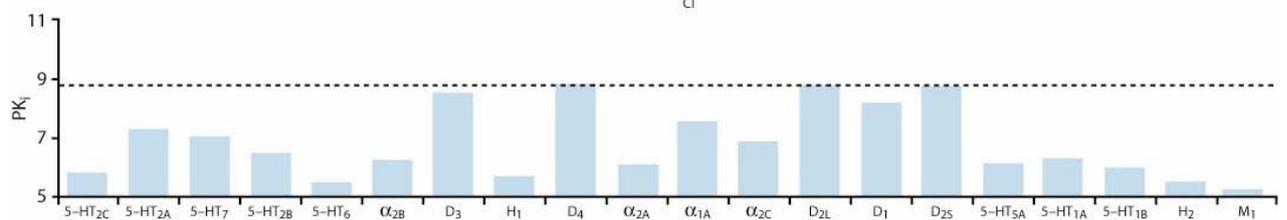
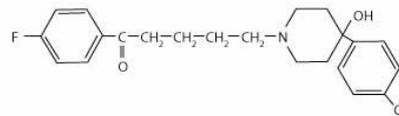


図 2.6.2-1 ヒト受容体との親和性に関するアセナピンと他の薬剤の比較 (続き)

---- : D<sub>2</sub>受容体との親和性

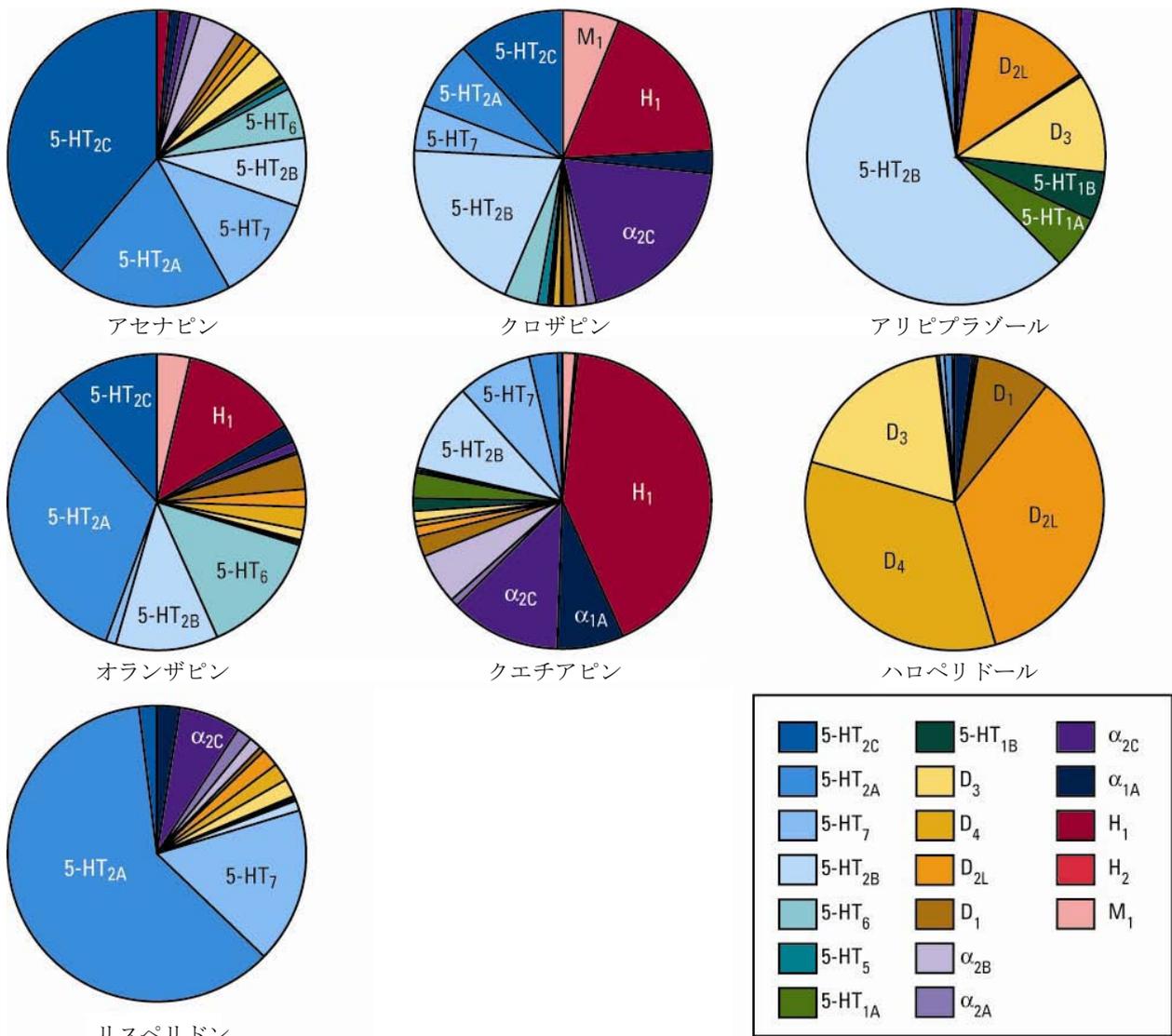


図 2.6.2-2 他剤と比較したアセナピンのヒト受容体結合特性

アセナピンは複数の受容体に対して高い親和性を示すが、特異性も有している。アセナピンはムスカリン M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 及び M<sub>4</sub> 受容体とアドレナリン  $\beta_1$  並びに  $\beta_2$  受容体、及び H<sub>3</sub> 受容体に対する親和性が低かった (IC<sub>50</sub>>1  $\mu$ M)。また、モノアミン取り込み試験では、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及び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 (IC<sub>50</sub>>1  $\mu$ M)。

## 動物受容体

アセナピンの受容体結合能を、ラット又はブタ脳膜標本でも検討した。その結果、D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、及びH<sub>1</sub>受容体に対して高い親和性が示された（表 2.6.2-8を参照）。概して、動物の受容体に対する結合能はヒト受容体に対するものと類似していた。ハロペリドール、クロルプロマジン、クロザピンとの比較では、動物受容体に対してもアセナピンが他の薬剤と異なる受容体結合特性を持つことが確認された。

表 2.6.2-8 アセナピン及び対照薬のラット、ブタ脳受容体親和性

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	
	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)
D <sub>1</sub>	8.3	5.0	6.6	250	6.9	130	7.3	50
D <sub>2</sub>	8.3	5.0	6.7	200	8.4	4.0	7.4	40
5-HT <sub>1A</sub>	8.0	10	6.1	790	5.3	5000	5.6	2500
5-HT <sub>1B</sub>	7.3	50	5.4	4000	5.1	7900	5.4	4000
5-HT <sub>1D</sub>	7.1	79	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT <sub>2A</sub>	10	0.10	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT <sub>2C</sub>	10.1	0.079	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$\alpha_1$	9.2	0.63	8.5	3.2	8.6	2.5	>>9	<<1.00
$\alpha_2$	8.1	7.9	7.3	50	5.5	3200	6.4	400
H <sub>1</sub>	8.1	7.9	8.1	7.9	5.3	5000	8.1	7.9
ムスカリン受容体	5.3	5000	7.6	25	5.7	2000	6.9	130

NA：データなし

## その他の受容体、イオンチャネル及び酵素

アセナピンは、1  $\mu$ M で表 2.6.2-9に記載した受容体、イオンチャネル及び酵素に対して不活性であった。

表 2.6.2-9 アセナピンの各種受容体、イオンチャネル及び酵素に対する作用評価

受容体、イオンチャネル又は酵素	放射性リガンド又は基質
アデノシン受容体	[ <sup>3</sup> H]5'-N-ethylcarboxamidoadenosine
GABA <sub>A</sub> 受容体 (アゴニスト結合部位)	[ <sup>3</sup> H]GABA
GABA <sub>A</sub> 受容体 (ベンゾジアゼピン $\alpha_1$ 結合部位)	[ <sup>3</sup> H]flunitrazepam
GABA <sub>B</sub> 受容体	[ <sup>3</sup> H]CGP54626A
AMPA受容体	[ <sup>3</sup> H]AMPA
カイニン酸受容体	[ <sup>3</sup> H]カイニン酸
NMDA受容体 (アゴニスト結合部位)	[ <sup>3</sup> H]CGP39653
NMDA受容体 (グリシン結合部位)	[ <sup>3</sup> H]MDL105519
メラトニン受容体	[ <sup>125</sup> I]2-iodomelatonin
ニコチン性アセチルコリン受容体	[ <sup>3</sup> H]epibatidine
オピオイド受容体	[ <sup>3</sup> H]naloxone
エストロゲン受容体	[ <sup>125</sup> I]3, 17 $\beta$ -estradiol, 16 $\alpha$
テストステロン受容体	[ <sup>3</sup> H]methyltrienolone
カルシウムイオンチャネル (L型)	[ <sup>3</sup> H]nitrendipine
カルシウムイオンチャネル (N型)	[ <sup>125</sup> I]conotoxin GVIA
カリウムイオンチャネル (ATP依存型)	[ <sup>3</sup> H]glibenclamide
カリウムイオンチャネル (カルシウム依存型)	[ <sup>125</sup> I]apamin
カリウムイオンチャネル (hERG)	[ <sup>3</sup> H]astemizole
一酸化窒素合成酵素	[ <sup>3</sup> H]L-N <sup>G</sup> -nitro-arginine
ロイコトリエン受容体 (LTD4)	[ <sup>3</sup> H]ロイコトリエン D4
トロンボキサン A <sub>2</sub> 受容体	[ <sup>3</sup> H]SQ29548
副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) 受容体	[ <sup>125</sup> I]Tyr0-oCRF
オキシトシン受容体	[ <sup>3</sup> H]オキシトシン
血小板活性化因子 (PAF) 受容体	hexadecyl[ <sup>3</sup> H]acetyl PAF
甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 受容体	[ <sup>3</sup> H]-(3MeHis2)TRH
アンジオテンシン II 受容体 (AT1)	[ <sup>125</sup> I]-(Sar1-Ile8)アンジオテンシン II
アンジオテンシン II 受容体 (AT2)	[ <sup>125</sup> I]Tyr4-アンジオテンシン II
ブラジキニン受容体 (BK2)	[ <sup>3</sup> H]ブラジキニン
コレシストキニン受容体 (CCK1)	[ <sup>125</sup> I]コレシストキニン-8
コレシストキニン受容体 (CCK2)	[ <sup>125</sup> I]コレシストキニン-8
エンドセリン受容体 (ET-A)	[ <sup>125</sup> I]エンドセリン-1
エンドセリン受容体 (ET-B)	[ <sup>125</sup> I]エンドセリン-1
ガラニン受容体	[ <sup>125</sup> I]ガラニン
ニューロキニン受容体 (NK1)	[ <sup>3</sup> H]サブスタンス P
ニューロキニン受容体 (NK2)	[ <sup>125</sup> I]ニューロキニン A
ニューロキニン受容体 (NK3)	[ <sup>125</sup> I]leleodoisin
血管作用性小腸ペプチド (VIP) 受容体	[ <sup>125</sup> I]VIP
バソプレシン 1 受容体	[ <sup>3</sup> H]バソプレシン 1 アンタゴニスト
コリンアセチルトランスフェラーゼ	[ <sup>14</sup> C]アセチルコエンザイム
アセチルコリンエステラーゼ	アセチルチオコリン
グルタミン酸デカルボキシラーゼ	[ <sup>14</sup> C]グルタミン酸
モノアミンオキシダーゼ (MAO-A)	[ <sup>14</sup> C]セロトニン
モノアミンオキシダーゼ (MAO-B)	[ <sup>14</sup> C]phenylethylamine

## 2.6.2.2.1.2 In vitro 受容体機能試験

## 2.6.2.2.1.2.1 ヒト受容体

【4.2.1.1-04】：R&amp;DRR INT00013348（評価資料）

【4.2.1.1-05】：RR 810-00111（評価資料）

アセナピンの受容体に対する作用をクローン化ヒト受容体機能試験により検討した。得られたデータの要約を表 2.6.2-10に示す。アセナピンは作動薬による受容体活性化を強力に阻害した。アセナピンはオランザピン及びリスペリドンと異なる受容体作用特性を示した。すなわち、アセナピンは評価したすべてのセロトニン受容体及び $\alpha$ 受容体に対して拮抗薬として作用したが、リスペリドンは5-HT<sub>2C</sub>受容体と5-HT<sub>6</sub>受容体に対して活性を示さず、オランザピンは $\alpha_2$ 受容体と5-HT<sub>7</sub>受容体に対して不活性であった。アセナピンはこれらの受容体に対して刺激作用を示さなかった。しかし、5-HT<sub>1A</sub>受容体に関しては、異なる方法を用いた別の試験で部分刺激作用を示唆する結果が得られた（4.2.1.1の報告 4393を参照）。

表 2.6.2-10 アセナピン、その鏡像異性体と代謝物及び対照薬のヒト受容体機能に対する作用（pK<sub>B</sub> 値又は IC<sub>50</sub> 値）

受容体	アセナピン	リスペリドン	オランザピン	(-)アセナピン	(+)アセナピン	N-脱メチル体	N-酸化体
D <sub>2</sub>	9.1 ± 0.04	9.5 ± 0.06	9.1 ± 0.12	9.1 ± 0.03	9.2 ± 0.03	7.7 ± 0.03	8.1 ± 0.14
D <sub>3</sub>	9.05 ± 0.12	9.29 ± 0.36	7.40 ± 0.14	NA	NA	5.17 ± 0.06	NA
5-HT <sub>1A</sub>	7.4 ± 0.12	6.4 ± 0.07	< 5.5	7.4 ± 0.12	7.3 ± 0.15	アゴニズム	6.2*
5-HT <sub>1B</sub>	8.1 ± 0.03	7.7 ± 0.12	6.7 ± 0.12	8.3 ± 0.03	7.9 ± 0.07	< 5.5	6.9 ± 0.19
5-HT <sub>2A</sub>	9.1 ± 0.09	9.2 ± 0.07	8.6 ± 0.09	NA	NA	NA	NA
5-HT <sub>2B</sub>	0.14 ± 0.03**	2.0 ± 0.3**	0.4 ± 0.1**	NA	NA	4.4 ± 0.8**	NA
5-HT <sub>2C</sub>	9.0 ± 0.10	6.6	7.7	NA	NA	NA	NA
5-HT <sub>6</sub>	8.0 ± 0.08	< 5	7.4 ± 0.13	NA	NA	NA	NA
5-HT <sub>7</sub>	8.5 ± 0.06	8.5 ± 0.2	6.9 ± 0.04	NA	NA	NA	NA
$\alpha_{2A}$	7.3 ± 0.2	7.0 ± 0.1	< 5	7.3 ± 0.2	7.4 ± 0.2	6.1 ± 0.3	< 5
$\alpha_{2B}$	8.3 ± 0.3	7.5 ± 0.3	< 5	8.6 ± 0.2	8.4 ± 0.4	6.8 ± 0.3	6.3 ± 0.2
$\alpha_{2C}$	6.8 ± 0.1	8.1 ± 0.2	< 5	6.9 ± 0.2	6.6 ± 0.2	6.0***	< 5
H <sub>1</sub>	8.4 ± 0.18	7.9 ± 0.12	8.6 ± 0.15	8.3 ± 0.12	8.3 ± 0.15	7.5 ± 0.15	7.0 ± 0.15

値は平均値±標準誤差（n≥3）、5-HT<sub>2B</sub>以外の数値は pK<sub>B</sub> 値

\*：n=1、別の1試験では pK<sub>B</sub><5.5、\*\*：IC<sub>50</sub> 値（nM）、\*\*\*：n=2の平均値、他の独立した2試験では pK<sub>B</sub><5

NA：データなし

## 2.6.2.2.1.2.2 動物受容体

【4.2.1.1-02】：SDGRR 2420（参考資料）

【4.2.1.1-06】：Franberg O Psychopharmacology (Berl.) 2008（参考資料）

【4.2.1.1-07】：RR 740-03738（評価資料）

アセナピンの D<sub>1</sub>、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>の各受容体に対する作用をラット及びモルモットの組織を用いた受容体機能試験で検討した（表 2.6.2-11を参照）。アセナピンは、これらの受容体に対して拮抗作用を示した。

表 2.6.2-11 アセナピン及び対照薬のラット及びモルモットの組織受容体機能に対する作用 (pA<sub>2</sub>値)

受容体	アセナピン	ハロペリドール	クロルプロマジン	クロザピン
D <sub>1</sub>	8.7	NA	NA	NA
α <sub>1</sub>	9.0	7.9	8.9	8.9
α <sub>2</sub>	7.3	5.7	5.9	6.7
H <sub>1</sub>	9.4	6.4	8.3	8.9
H <sub>2</sub>	6.9	5.8	5.6	6.0

NA：データなし

アセナピンがグルタミン酸受容体の機能に及ぼす作用についても検討した。単離したラット mPFC 切片にアセナピン (1~5 nM) を添加すると、錐体細胞で NMDA 誘発性の電気生理学的反応が強化された (図 2.6.2-3を参照)。しかしその強度は、アセナピン濃度が高くなる (7.5、10 及び 100 nM) と低下した。アセナピンは NMDA 受容体に対して顕著な結合親和性を持たないため、これらの作用は間接的機序に基づいている可能性が高い。アセナピン (5 nM) の効果はクロザピン (100 nM) より低かったが、リスペリドン (20 nM) と同程度であった。

クローン化ラット代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR1、mGluR2、mGluR4 及び mGluR5) 及びヒト mGluR4 に関する機能試験で、1 μM のアセナピンは、アゴニストが促進する Ca<sup>2+</sup>の流入に影響を及ぼさなかった。

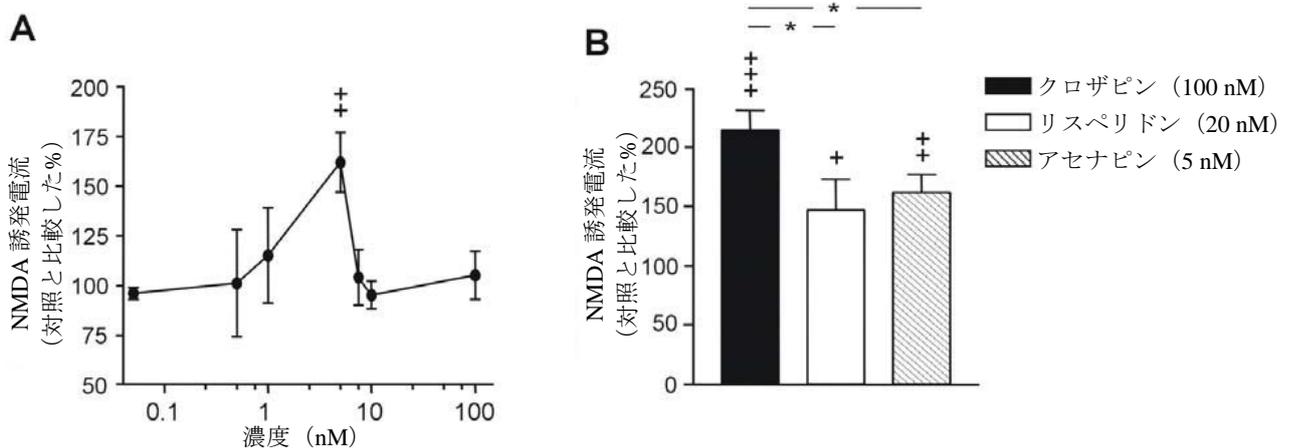


図 2.6.2-3 アセナピン及び対照薬のラット mPFC 錐体細胞における NMDA 誘発電流に対する作用

(A) NMDA 誘発電流に対するアセナピンの影響の濃度-反応曲線 (n=3-6)

(B) NMDA 誘発電流に対する最大効果の比較

+: p&lt;0.05, ++: p&lt;0.01, +++: p&lt;0.001 (対応のある t 検定で対照と比較 (n=4-6))

\*: p&lt;0.05 (Student の t 検定でクロザピンと比較)

各点は対照との比 (%) の平均値±標準誤差

## 2.6.2.2.1.3 in vivo 受容体結合試験

ラット及びモルモットの脳におけるアセナピンの in vivo 受容体結合特性を検討した。

## 2.6.2.2.1.3.1 各種受容体に対する占有率

【4.2.1.1-08】：Schotte A Psychopharmacology 1996（参考資料）

包括的な検討としてアセナピン、オランザピン、クエチアピン、クロザピン、リスペリドン、及びハロペリドールについて、ラット脳での受容体結合特性を比較した。これらの化合物を皮下投与後、選択的放射性リガンドを用いた ex vivo 定量的オートラジオグラフィを用いて、アセナピンが高親和性を示す様々な受容体の占有率を測定し、ED<sub>50</sub> 値を算出した。評価した受容体は、D<sub>1</sub>（尾状核被殻）、D<sub>2</sub>（尾状核被殻）、D<sub>3</sub>（Calleja 島）、5-HT<sub>1A</sub>（歯状回）、5-HT<sub>2A</sub>（前頭皮質第四層）、5-HT<sub>2C</sub>（脈絡叢）、α<sub>1</sub>（前頭皮質第四層）、α<sub>2</sub>（嗅内皮質）であった。また、H<sub>1</sub> 受容体の評価にはモルモット脳（小脳）を用いた。得られたデータを表 2.6.2-12 に要約する。アセナピンは、各受容体への放射性リガンドの結合を受容体占有率が高い順に以下の順序で阻害した：5-HT<sub>2A</sub>>5-HT<sub>2C</sub>>α<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、H<sub>1</sub>、α<sub>2</sub>>D<sub>3</sub>、D<sub>1</sub>>5-HT<sub>1A</sub>。受容体との結合能に関する in vivo での一般的傾向は、in vitro での受容体結合特性を反映したものであった。アセナピンは、他の薬剤と比較して D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、α<sub>1</sub> 及び α<sub>2</sub> の各受容体を概して強力に占有し、特に、5-HT<sub>2A</sub> 受容体と 5-HT<sub>2C</sub> 受容体を強く占有した。また、受容体占有の ED<sub>50</sub> 値から、アセナピンは D<sub>2</sub> 受容体を 50% 占有する用量 (0.1 mg/kg, s.c.) で 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、α<sub>1</sub>、α<sub>2</sub> 及び H<sub>1</sub> の各受容体に対しても作用すると予想される。アセナピンのこの特性はクロザピンと類似しており、他の薬剤とは異なる。

表 2.6.2-12 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 ED<sub>50</sub> 値

受容体	ED <sub>50</sub> (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 <sub>1</sub>	1.3	2.8	NA	14	> 10 <sup>a</sup>	> 10 <sup>b</sup>
D <sub>2</sub>	0.10	0.48	13	7.1	1.2	0.14
D <sub>3</sub>	1.1	> 10 <sup>b</sup>	> 40 <sup>a</sup>	32	> 10 <sup>b</sup>	> 10 <sup>b</sup>
5-HT <sub>1A</sub>	6.5	> 10 <sup>a</sup>	NA	14	> 10 <sup>a</sup>	NA
5-HT <sub>2A</sub>	0.0047	0.064	17	1.4	0.062	2.9
5-HT <sub>2C</sub>	0.02	0.86	7.2	2.6	> 10 <sup>a</sup>	NA
α <sub>1</sub>	0.077	3.1	14	0.67	1.6	0.41
α <sub>2</sub>	0.13	NA	NA	9.5	3.7	NA
H <sub>1</sub>	0.11	0.075	4.7	0.15	0.44	> 10 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>：最高用量における最大占有率は 0-24%

<sup>b</sup>：最高用量における最大占有率は 25-49%

NA：データなし

2.6.2.2.1.3.2 D<sub>2/3</sub> 受容体及び 5-HT<sub>2A</sub> 受容体占有率と薬剤の血漿中曝露量

【4.2.1.1-09】：RR 810-00187（評価資料）

D<sub>2/3</sub> 受容体と 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に関して、アセナピンの血漿中曝露量と in vivo 受容体占有率との関連をラット脳組織ホモジネートを用いた受容体結合試験により測定した。D<sub>2/3</sub> 受容体の評価には線条体、5-HT<sub>2A</sub> 受容体の評価には前頭皮質を用いた。アセナピン (0.1 mg/kg, s.c.)、リスペリドン (1 mg/kg, i.p.)、オランザピン (3 mg/kg, i.p.) は、投与から 60 分後に D<sub>2/3</sub> 受容体占有率が最高に達した (図 2.6.2-4a

を参照)。最高占有率は、それぞれ 93.4±1.9% (n=4)、91.4±0.7% (n=4)、89.3±2.0% (n=4) であった。同様に、アセナピン (0.03 mg/kg, s.c.)、リスペリドン (0.1 mg/kg, i.p.)、オランザピン (0.3 mg/kg, i.p.) は、投与から 60 分後に 5-HT<sub>2A</sub> 受容体占有率が最高に達した (図 2.6.2-4b を参照)。最高占有率は、それぞれ 87.6±1.0% (n=4)、81.1±3.1% (n=3)、69.8±3.4% (n=7) であった。最高占有率に到達した後も両受容体の占有率は高値を維持した。用量反応関係について検討すると、5-HT<sub>2A</sub> 受容体 (ED<sub>50</sub>: 0.011 mg/kg) と D<sub>2/3</sub> 受容体 (ED<sub>50</sub>: 0.016 mg/kg) を 50% 占有するためには、血漿中濃度はそれぞれ 0.48 ng/mL と 1.24 ng/mL が必要であった (表 2.6.2-13、表 2.6.2-14 及び図 2.6.2-5 を参照)。また、D<sub>2/3</sub> 受容体占有率 60~80% (抗精神病薬としての作用に必要と考えられる範囲) に到達するのに必要な血漿中濃度は 1~3 ng/mL であった。

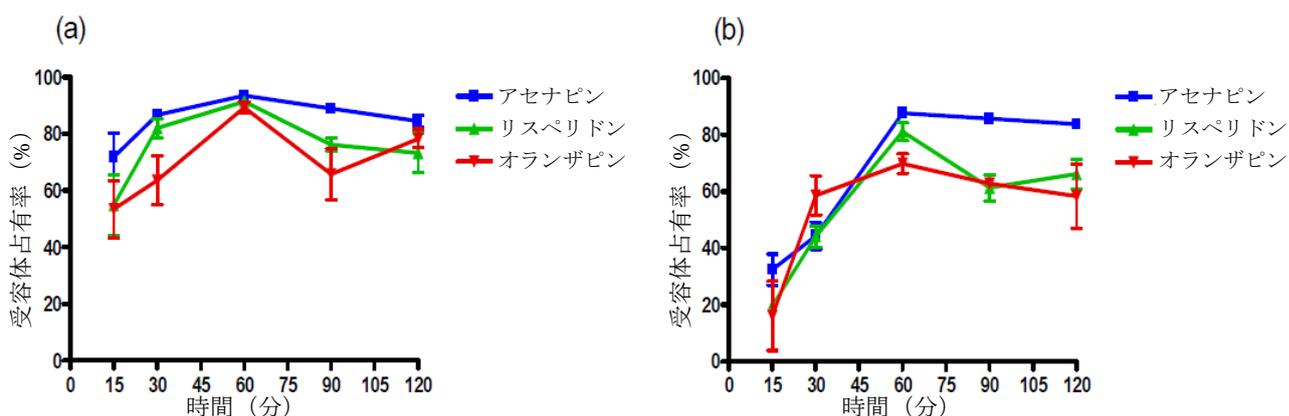


図 2.6.2-4 アセナピン及び対照薬のラット脳における D<sub>2/3</sub> 受容体・5-HT<sub>2A</sub> 受容体占有率の時間経過

(a) : D<sub>2/3</sub> 受容体 (アセナピン : 0.1 mg/kg, s.c.、リスペリドン : 1 mg/kg, i.p.、オランザピン : 3 mg/kg, i.p.)  
 (b) : 5-HT<sub>2A</sub> 受容体 (アセナピン : 0.03 mg/kg, s.c.、リスペリドン : 0.1 mg/kg, i.p.、オランザピン : 0.3 mg/kg, i.p.)  
 データは平均値±標準誤差を示す

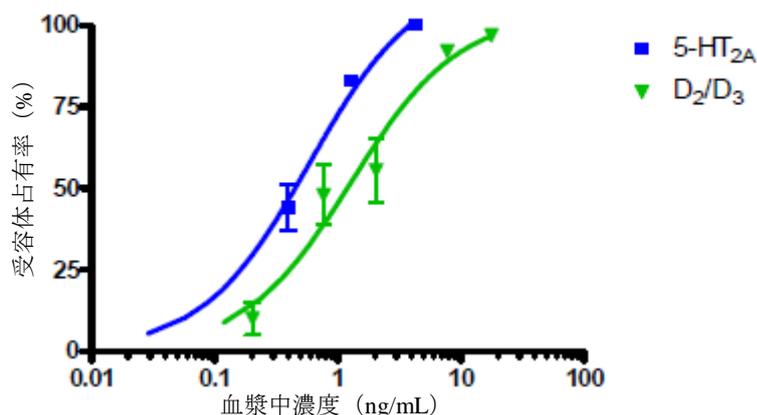
表 2.6.2-13 アセナピン及び対照薬の in vivo D<sub>2/3</sub> 受容体占有率

	ラット 個体数 (n)	用量 (mg/kg)	血漿中濃度 (ng/mL)		脳中濃度 (ng/mL)		D <sub>2/3</sub> 受容体占有率 (%)	
			平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差
アセナピン	4	0.003	0.2	0	4.2	0.4	10	5
	4	0.01	0.8	0.1	11.3	0.2	47.8	9.2
	4	0.03	2.1	0.4	26.6	1	55.5	10.1
	3	0.1	7.8	3.3	75.7	2.4	92	1.8
	3	0.3	17.8	1.7	296	32.1	96.9	0.2
リスペリドン	3	0.01	1.6	1.4	1.7	1.3	7.3	11.1
	6	0.03	1.5	0.2	1.8	1.0	42.1	5.7
	3	0.1	4.0	0.7	2.8	0.3	55.5	8.8
	3	0.3	9.4	2.1	3.6	0.6	67.4	2.5
	3	1	43.7	11.0	16.4	3.1	85.8	7.2
	3	3	197.5	110.4	37.0	12.3	94.8	1.9
オランザピン	4	0.3	7.9	4.1	57.2	65.4	1.1	9.2
	4	1	54.6	10.2	514	209	60.3	9.8
	3	3	246	45.4	2270	375	69.4	0.5
	3	10	2383.3	417.3	19100	3427	93.8	1.1
	3	30	5593.3	2217	20500	7626	92	2.1

表 2.6.2-14 アセナピン及び対照薬の in vivo 5-HT<sub>2A</sub> 受容体占有率

	ラット 個体数 (n)	用量 (mg/kg)	血漿中濃度 (ng/mL)		脳中濃度 (ng/mL)		5-HT <sub>2A</sub> 受容体占有率 (%)	
			平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差
アセナピン	3	0.001	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0	5.3
	4	0.003	BLQ	BLQ	2.76	0.616	9.9	5.8
	3	0.01	0.36	0.151	6.91	1.51	44	7.1
	3	0.03	1.26	0.263	18.2	3.04	82.8	1.8
	4	0.1	4.32	0.466	94.1	8.14	100	1.6
リスペリドン	4	0.01	0.184	0.249	BLQ	BLQ	3.3	7.85
	4	0.03	0.95	0.382	0.79	0.319	39.4	4.76
	4	0.1	3.65	2.11	2.39	0.994	75.1	3.49
	4	0.3	10.7	3.57	4.31	1.37	96.8	1.67
	3	1	52.7	29.9	11.3	4.73	100	1.39
オランザピン	3	0.01	0.684	0.183	22.5	7.27	0	3.52
	3	0.03	1.67	0.91	42.6	25	18.7	3.76
	3	0.1	5.18	0.33	137	2.08	38	1.75
	7	0.3	15.4	4.88	276	97.7	69.8	3.43
	4	1	64.5	34.2	676	252	94.2	0.6
	4	3	309	55.8	2830	638	100	1.04

BLQ=定量限界以下

図 2.6.2-5 アセナピンのラット脳 D<sub>2/3</sub> 受容体・5-HT<sub>2A</sub> 受容体占有率に関する血漿中濃度反応曲線

データは平均値±標準誤差を示す

## 2.6.2.2.1.4 In vivo 受容体機能試験

【4.2.1.1-02】 : SDGRR 2420 (参考資料)

【4.2.1.1-03】 : SDGRR 4393 (参考資料)

アセナピンは、in vivo 評価においても強力なドパミン拮抗作用及びセロトニン拮抗作用を示した。ドパミン受容体刺激による行動では、マウスにおけるアポモルヒネ誘発よじ登り行動を抑制し (ED<sub>50</sub>=0.04 mg/kg, s.c.)、ハロペリドールと効力が等しかった。6-ヒドロキシドパミンを用いて脳の片側を損傷させたラットにおけるペルゴリド (D<sub>2</sub> 受容体作動薬) 誘発旋回行動は、アセナピン (ED<sub>50</sub>=0.03 mg/kg, s.c.) により拮抗された。対照的に、D<sub>1</sub> 受容体刺激による SKF38393 誘発性旋回行動を阻害するためには、30 倍高い用量が必要であった (ED<sub>50</sub>=1.0 mg/kg, s.c.)。セロトニン受容体に対する高い親和性と一致して、アセナピンはラットにおける様々なセロトニン受容体作動薬が誘発す

る行動を強力に抑制した。アセナピンは、5-HT<sub>1A</sub> 受容体刺激により誘発された前肢繰り出し行動を抑制し (MED=0.1 mg/kg, s.c.)、5-HT<sub>2A</sub> 受容体刺激による首振り行動 (ED<sub>50</sub>=0.001 mg/kg, s.c.) 及び 5-HT<sub>2C</sub> 受容体刺激による陰茎勃起 (ED<sub>50</sub>=0.02 mg/kg, s.c.) も抑制した。

さらに、アセナピン (0.02 及び 0.2 mg/kg/日, s.c.) の 10 日間反復投与がドパミン受容体とセロトニン受容体の反応性に与える影響についても検討した。その結果、D<sub>1</sub> 受容体刺激による旋回行動はアセナピンの反復投与後に有意ではないものの増加する傾向がみられ、D<sub>2</sub> 受容体刺激による旋回行動はアセナピンの反復投与後も抑制された。これらの結果からアセナピンの反復投与、D<sub>1</sub> 受容体拮抗作用は減弱し、D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用は単回投与後と変わらないことが示唆された。また、首振り行動は用量 0.02 及び 0.2 mg/kg/日のいずれでも有意に抑制され、アセナピンの反復投与後、5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用は維持された。

#### 2.6.2.2.1.5 モノアミン神経発火に対する作用

【4.2.1.1-10】 : R&DRR INT00096944 (参考資料)

アセナピン 0.001 ~1 mg/kg を麻酔下ラットに静脈内投与し、D<sub>2</sub> 受容体、5-HT<sub>2A</sub> 受容体、5-HT<sub>1A</sub> 受容体及び  $\alpha_2$  アドレナリン受容体を介するモノアミン神経発火への影響を電気生理学的方法により検討した。アセナピンは、D<sub>2</sub> 自己受容体作動薬であるアポモルヒネ (0.040 mg/kg, i.v.) が腹側被蓋野のドパミン作動性神経活動を抑制する作用を ED<sub>50</sub>=0.040 mg/kg (i.v.) で阻害した。また、アセナピンは、5-HT<sub>2A</sub> 受容体作動薬である DOI (0.050 mg/kg, i.v.) 及び  $\alpha_2$  アドレナリン受容体作動薬であるクロニジン (0.010 mg/kg, i.v.) が青斑核のノルアドレナリン作動性神経活動を抑制する作用を、各々 ED<sub>50</sub>=0.075 mg/kg (i.v.) 及び ED<sub>50</sub>=0.085 mg/kg (i.v.) で阻害した。これらのデータは、アセナピンがラット脳において、D<sub>2</sub> 受容体、5-HT<sub>2A</sub> 受容体及び  $\alpha_2$  アドレナリン受容体の強力な拮抗薬として作用することを示すと共に、アセナピンが脳内のドパミン及びノルアドレナリンの遊離促進に寄与していることを示唆している。アセナピンの静脈内投与は、5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動薬 8-OH-DPAT (0.010 mg/kg, i.v.) による背側縫線核セロトニン作動性神経発火抑制を阻害しなかった。しかし、アセナピンの背側縫線核又は海馬 CA3 領域への局所投与は、セロトニン作動性神経発火を抑制し、この作用は WAY100635 によって阻害された。また、アセナピンはセロトニンの局所投与による神経発火抑制作用も部分的に阻害した。これらの結果からアセナピンの 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対する部分的な刺激作用が示唆された。

#### 2.6.2.2.1.6 神経伝達物質遊離量に対する作用

##### 2.6.2.2.1.6.1 微小透析法を用いた検討

【4.2.1.1-11】 : R&DRR INT00004834 (参考資料)

【4.2.1.1-06】 : Franberg O Psychopharmacology (Berl.) 2008 (参考資料)

ラットの異なる脳領域におけるドパミン及びアセチルコリンの遊離量に及ぼすアセナピンの影響を検討した。また、アセナピンのノルアドレナリン、グルタミン酸、GABA の遊離量に及ぼす影響についても検討した。遊離量の測定は、覚醒・非拘束下のラットを用いて微小透析法により行った。脳領域は、内側前頭前皮質、海馬、側坐核についてのみ検討し、アセナピンは、単回投与 (0.01 ~ 0.5 mg/kg, s.c.) 又は反復投与 (0.1 mg/kg, s.c., 14 日間) した。

アセナピンを 0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg で単回投与したとき、ドパミン遊離量が内側前頭前皮質と海馬で有意に増加し、0.01 mg/kg では増加しなかった（図 2.6.2-6を参照）。このうち、内側前頭前皮質での増加は用量依存的であったが、海馬での増加は用量依存的ではなかった。側坐核では、0.5 mg/kg のときのみ、ドパミン遊離量が増加した。アセチルコリンの遊離量は 0.1 mg/kg 及び 0.5 mg/kg のとき内側前頭前皮質で増加し、海馬では 0.5 mg/kg のときのみ増加した。側坐核でのアセチルコリン遊離量は、0.5 mg/kg でも増加しなかった。5-HT<sub>1A</sub> 受容体拮抗薬である WAY100635 (0.2 mg/kg, s.c.) を前投与すると、アセナピン (0.1 mg/kg) 投与による内側前頭前皮質と海馬でのドパミン（図 2.6.2-7を参照）とアセチルコリンの遊離量増加が完全に阻害された。アセナピンの単回投与 (0.05 及び 0.1 mg/kg) は、内側前頭前皮質と海馬においてノルアドレナリンの遊離量も増加させた。0.1 mg/kg で、グルタミン酸（内側前頭前皮質及び側坐核）、GABA（内側前頭前皮質及び側坐核）の遊離量は増加しなかった。

アセナピンを反復投与 (0.1 mg/kg, 14 日間) しても、アセナピンが内側前頭前皮質と海馬でドパミン遊離量を増加させる効果は損なわれなかったが、海馬では単回投与後と比べて効果が低くなった（図 2.6.2-8を参照）。アセナピンは 14 日間の反復投与により、内側前頭前皮質と海馬でアセチルコリン遊離量を増加させた。

これらの試験結果は、統合失調症の病因及び非定型抗精神病薬の作用と関連すると考えられる脳領域（内側前頭前皮質、海馬など）において、アセナピンがドパミン、アセチルコリン、ノルアドレナリンの遊離量を増加させることを示している。これらの神経伝達物質に対する作用は、同程度の用量範囲で見られ、いずれもアセナピンの陰性症状、うつ症状及び認知機能の改善効果と関連していると考えられる。また、ドパミンとアセチルコリンの遊離に対する作用は、少なくとも部分的には、5-HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化を伴う間接的な機序を介していると考えられた。アセナピンがドパミンとアセチルコリンの値を上昇させる効果は、アセナピンの反復投与後も維持された。

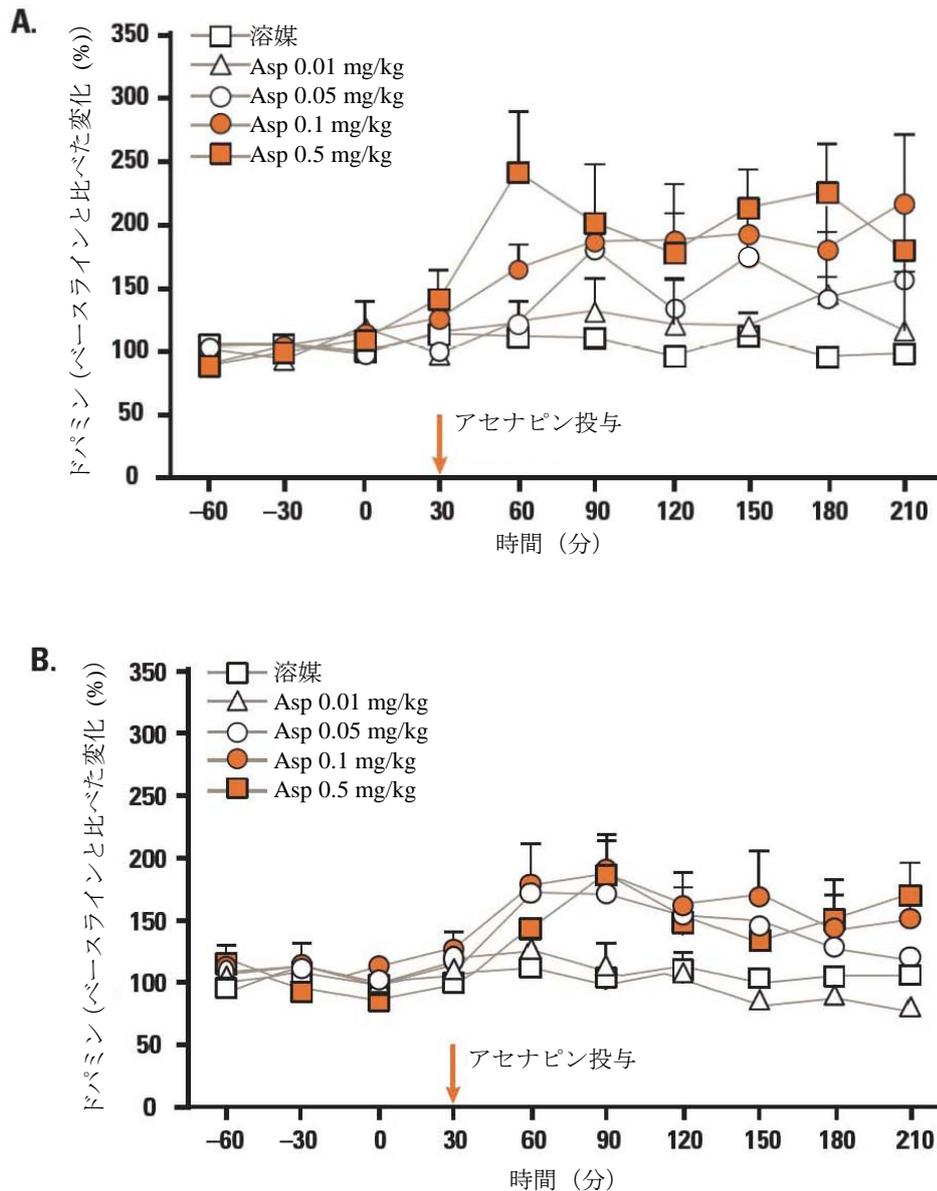


図 2.6.2-6 アセナピンのラット脳ドパミン遊離量に対する作用

(A) 内側前頭前皮質 : 0.01 mg/kg :  $F(1, 9) = 3.147, P = 0.079$ ; 0.05 mg/kg :  $F(1, 11) = 19.86, P < 0.001$ ; 0.1 mg/kg :  $F(1, 11) = 29.89, P < 0.001$ ; 0.5 mg/kg :  $F(1, 10) = 28.31, P < 0.001$  (一元配置分散分析で溶媒投与群と比較)

(B) 海馬 : 0.01 mg/kg :  $F(1, 9) = 0.03, P = 0.862$ ; 0.05 mg/kg :  $F(1, 9) = 12.71, P < 0.001$ ; 0.1 mg/kg :  $F(1, 10) = 10.11, P = 0.002$ ; 0.5 mg/kg :  $F(1, 10) = 4.776, P = 0.031$  (一元配置分散分析で溶媒投与群と比較)

データは、ベースラインと比べた変化 (%) の平均値 + 標準誤差を示す

Asp : アセナピン

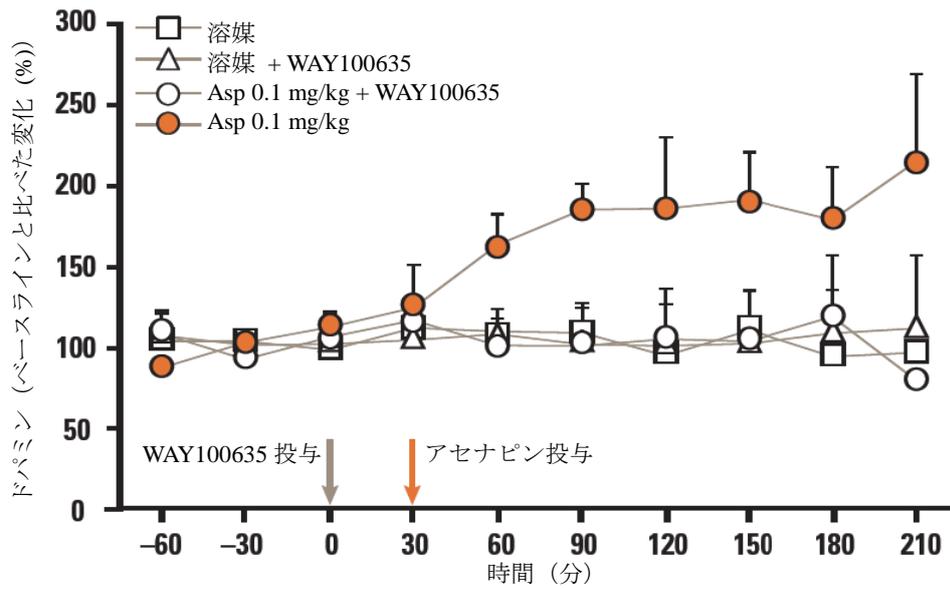


図 2.6.2-7 5-HT<sub>1A</sub> アンタゴニスト WAY100635 投与後のアセナピンのラット内側前頭前皮質ドパミン遊離量に対する作用

データは、ベースラインと比べた変化 (%) の平均値 + 標準誤差を示す

WAY100635 (0.2 mg/kg, s.c.) :  $F(1, 10) = 2.357, P = 0.594$  (一元配置分散分析で溶媒投与群と比較)

WAY100635 + asenapine (0.1 mg/kg) :  $F(1, 9) = 20.56, P < 0.001$  (一元配置分散分析で WAY100635 群と比較)

Asp : アセナピン

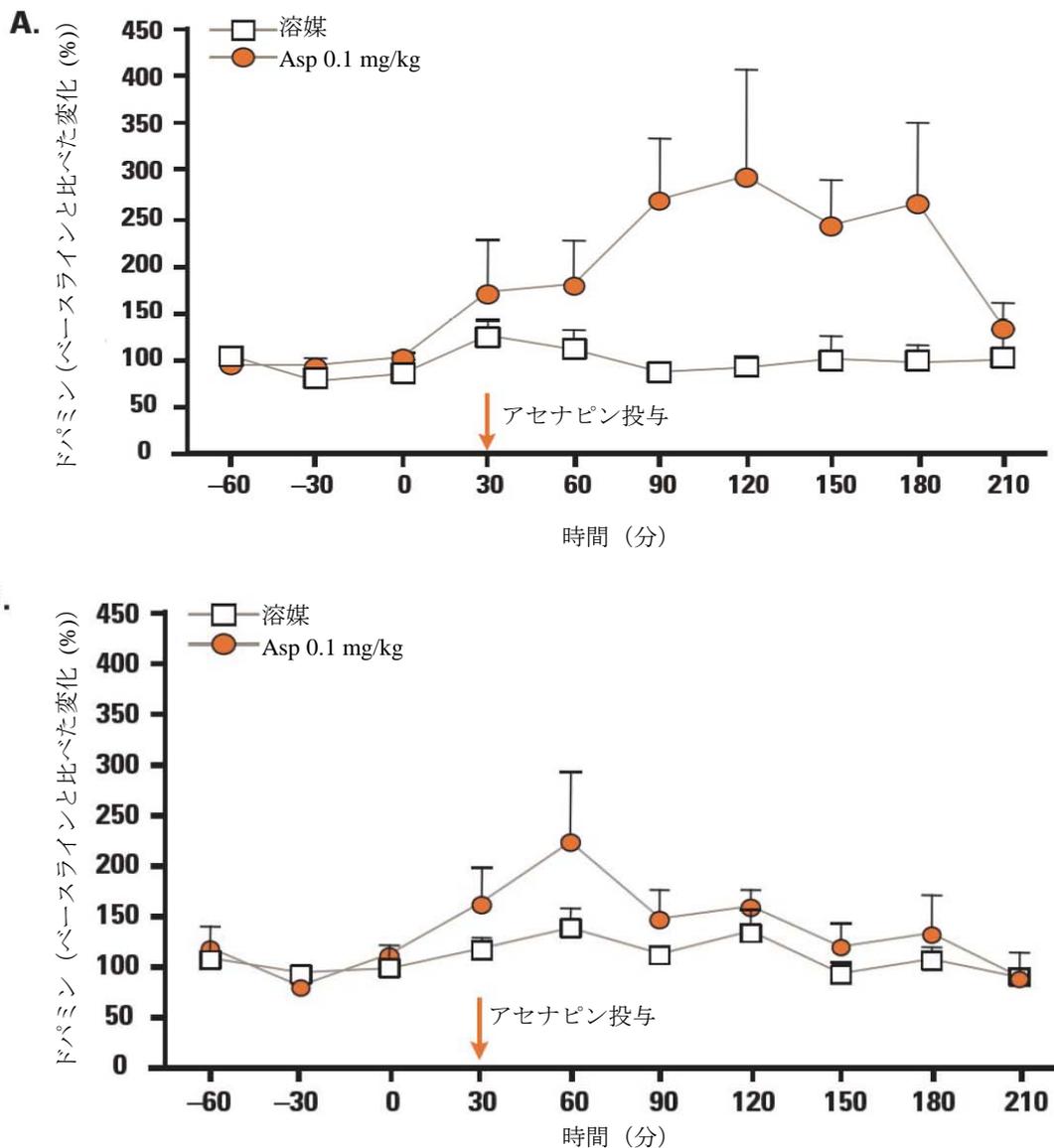


図 2.6.2-8 反復投与アセナピンのラット脳ドパミン遊離量に対する作用

(A) 内側前頭前皮質 :  $F(1, 10)=25.6, P<0.0001$  (一元配置分散分析で溶媒投与群と比較)、

(B) 海馬 :  $F(1, 10)=13.26, P=0.0023$  (一元配置分散分析で対溶媒投与群と比較)

データは、ベースラインと比べた変化 (%) の平均値+標準誤差を示す

Asp : アセナピン

別の試験では、アセナピンの 0.05、0.10 及び 0.20 mg/kg, s.c. で、ラットの脳内各領域におけるドパミンとドパミン代謝物及びセロトニン代謝物の遊離量への影響を、微小透析法を用いて測定した。アセナピンはいずれの用量でも、内側前頭前皮質、側坐核、線条体において、ドパミン遊離量を増加させた (図 2.6.2-9を参照)。また、0.2 mg/kg で内側前頭前皮質、側坐核、線条体での DOPAC (ドパミンの代謝物) 遊離量の増加、及び内側前頭前皮質と側坐核での 5-HIAA (セロトニンの代謝物) 遊離量の増加が示され、これらの脳領域でドパミン及びセロトニンの代謝が増大したことが示唆された (図 2.6.2-10を参照)。

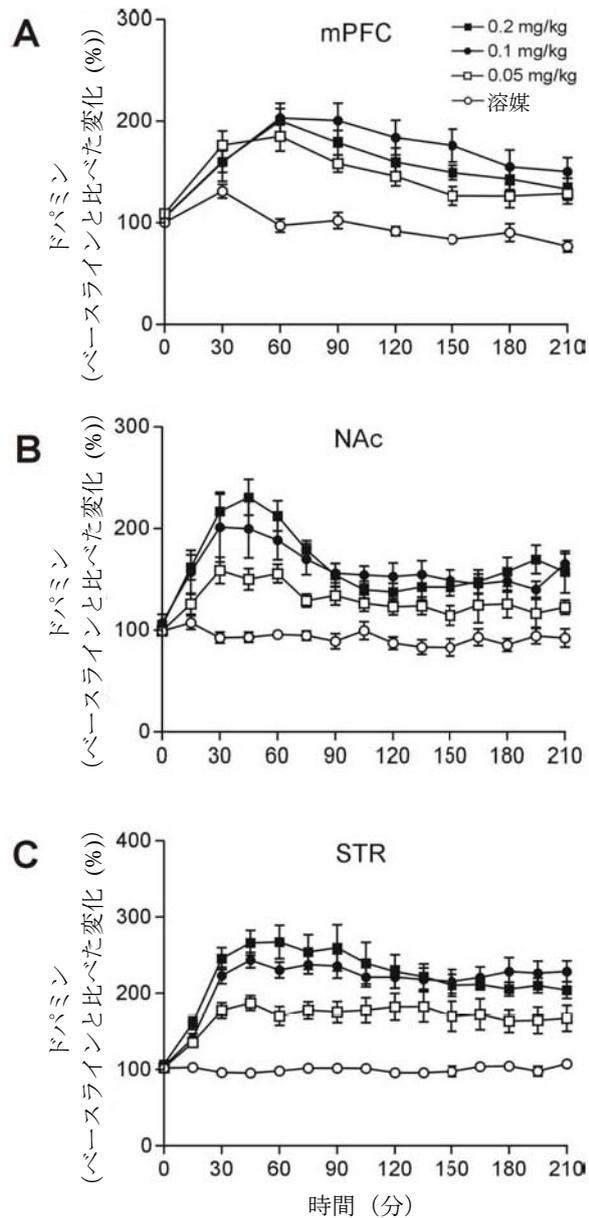


図 2.6.2-9 アセナピンのラット脳ドパミン遊離量に対する作用

(A) 内側前頭前皮質 (mPFC)  $F(\text{treatment} \times \text{time})_{21,154} = 3.25, P < 0.001$ , 二元配置分散分析、  
 (B) 側坐核 (NAc)  $F(\text{treatment} \times \text{time})_{42,350} = 2.16, P < 0.001$ , 二元配置分散分析、  
 (C) 外側線条体 (STR)  $F(\text{treatment} \times \text{time})_{42,280} = 5.30, P < 0.001$ , 二元配置分散分析  
 データは、ベースラインと比べた変化 (%) の平均値 ± 標準誤差 (n=5 ~ 9) を示す

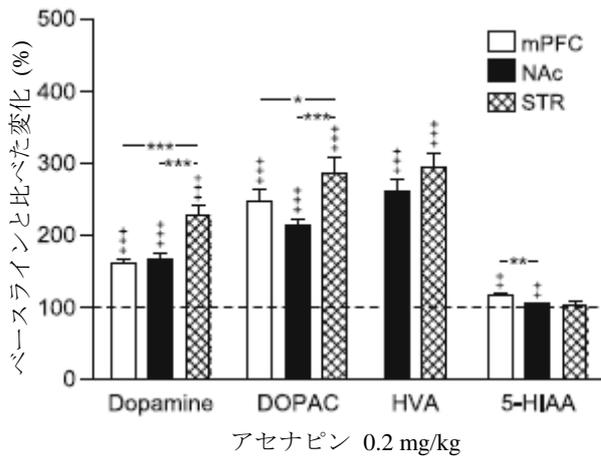


図 2.6.2-10 アセナピンのラット脳ドパミン代謝物及びセロトニン代謝物遊離量に対する作用

データは、アセナピン投与後 210 分間にわたる測定値のベースラインと比較した変化率 (%) の平均値+標準誤差を示す

点線はベースライン値 (100%) を表す

mPFC : 内側前頭前皮質、NAc : 側坐核、STR : 外側線条体

\*\* P<0.01、\*\*\* P<0.001 (Neuman-Keuls 検定で溶媒投与群と比較)

\* P<0.05、\*\* P<0.01、\*\*\* P<0.001 (Neuman-Keuls 検定で領域間を比較)

2.6.2.2.1.6.2 In vivo ボルタンメトリー法を用いた検討

【4.2.1.1-06】 : Franberg O Psychopharmacology (Berl.) 2008 (参考資料)

側坐核の中核部及び被殻部でアセナピン (0.002、0.01 及び 0.05 mg/kg, i.v.) がドパミン遊離に及ぼす影響を、麻酔下ラットにおいて in vivo ボルタンメトリーを用いて測定した。アセナピンは 0.002 mg/kg で、ドパミン遊離量を中核部より被殻部で優先的に増加させた。これより高用量では、側坐核内のいずれの領域でもアセナピンはドパミン遊離を促進した (図 2.6.2-11を参照)。

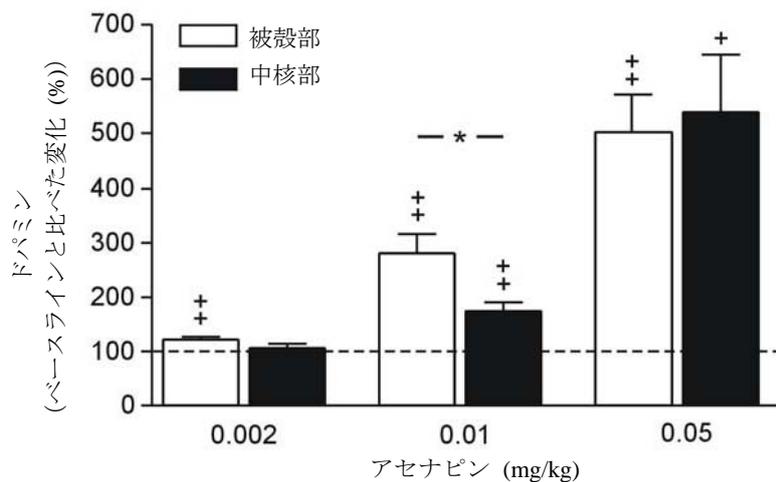


図 2.6.2-11 アセナピンのラット脳側坐核被殻部及び中核部における神経化学的作用

データはアセナピン投与後 15 分間にわたる測定値のベースラインと比較した変化量 (%) の平均+標準誤差を示す。点線はベースライン値 (100%)

側坐核被殻部 : n=7、中核部 : n=4 ~ 5

+ P<0.05、\*\* P<0.01 (t 検定でベースラインと比較)

\* P<0.05 (t 検定で領域間を比較)。

総合すると、これらの試験で得られた神経化学的データは、統合失調症の病因と非定型抗精神病薬の作用に関連があると考えられている脳領域において、アセナピンがモノアミンの遊離及び代謝を強力に調節することを裏付けている。また、アセナピンの単回投与がモノアミンに及ぼす影響は、非定型抗精神病薬による影響と概ね類似していた。

#### 2.6.2.2.1.7 脳の局所的活性化

##### 【4.2.1.1-12】：R&DRR INT00004848（参考資料）

アセナピンが広汎な神経ネットワークに及ぼす影響を検討するため、ラットにアセナピンを投与し、神経活動のマーカーとして *c-fos* 遺伝子の発現量を測定した。ラットにアセナピン（0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg）又は溶媒を皮下投与し、45 分後、脳を摘出して凍結し、前脳を体軸方向に 7 つに区切って凍結切片を作成した。それらの標本に、*c-fos* mRNA 特異的な<sup>33</sup>P]-標識プローブを用いた *in situ* ハイブリダイゼーションを適用し、オートラジオグラフィと光学密度測定により、42 の領域又は小領域のそれぞれについて定量した。その結果、0.05 mg/kg では、*c-fos* mRNA 発現量の統計的有意な増加が 5 つの脳領域に認められ、0.1 mg/kg では同じく 18 領域に、0.5 mg/kg では 12 領域に認められた（図 2.6.2-12 及び図 2.6.2-13 を参照）。背外側線条体で最大の用量依存的増加が観察された

（0.5 mg/kg で 570% の増加）。また、側坐核被殻部と内側前頭前皮質でも、有意な用量依存的増加が観察された（0.5 mg/kg でそれぞれ 218%、98% の増加）。これらより増加の程度は小さいが、室傍核（視床下部及び視床）、内側扁桃核、嗅結節及び外側中隔でも、用量依存的増加が観察された（増加率 27 ~ 93%）。低用量（0.05 mg/kg）で *c-fos* 発現量が有意に増加したのは、側坐核被殻部と全線条体領域であった（図 2.6.2-12 を参照）。中用量（0.1 mg/kg）ではさらに、脳梁膨大後部皮質、頭頂葉皮質、海馬 CA1 領域、海馬 CA2 領域、内側手綱、外側手綱、視床背側部及び視床内側部でも、わずか（15 ~ 40%）ではあるが、*c-fos* 発現量が有意に増加した。全体として、アセナピンは *c-fos* の発現を広範に（多くの領域で用量依存的に）活性化することが示された。こ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。

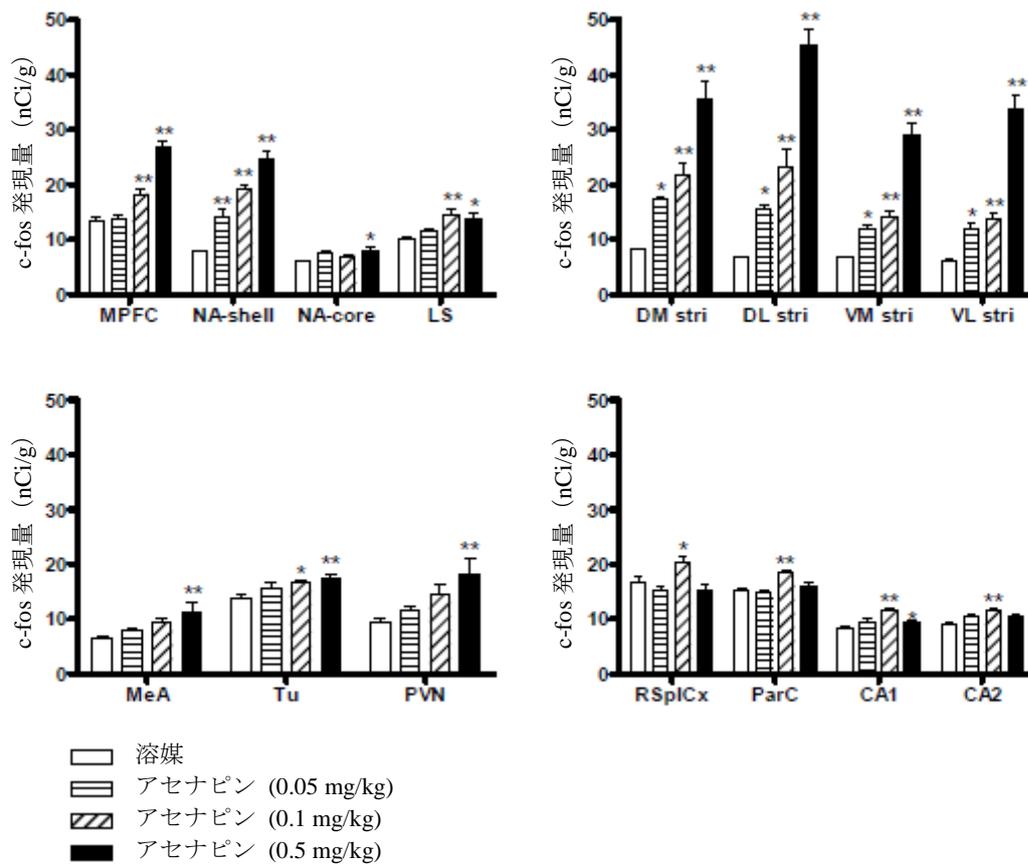


図 2.6.2-12 アセナピンのラット脳 *c-fos* mRNA 発現量に対する作用

データは平均値+標準誤差 (n=6)

MPFC: 内側前頭前皮質、NA-core: 側坐核中核部、NA-shell: 側坐核被殻部、LS: 外側中隔、DM stri: 背内側線条体、DL stri: 背外側線条体、VM stri: 腹内側線条体、VL stri: 腹外側線条体、MeA: 内側扁桃核、Tu: 嗅結節、PVN: 視床下部室傍核、RSpICx: 脳梁膨大後部皮質、ParC: 頭頂葉皮質、CA1: 海馬 CA1 錐体細胞野、CA2: 海馬 CA2 錐体細胞野

\*P<0.05, \*\*P<0.01 (1元配置分散分析及びDunnnett法による多重比較検定で溶媒投与群と比較)

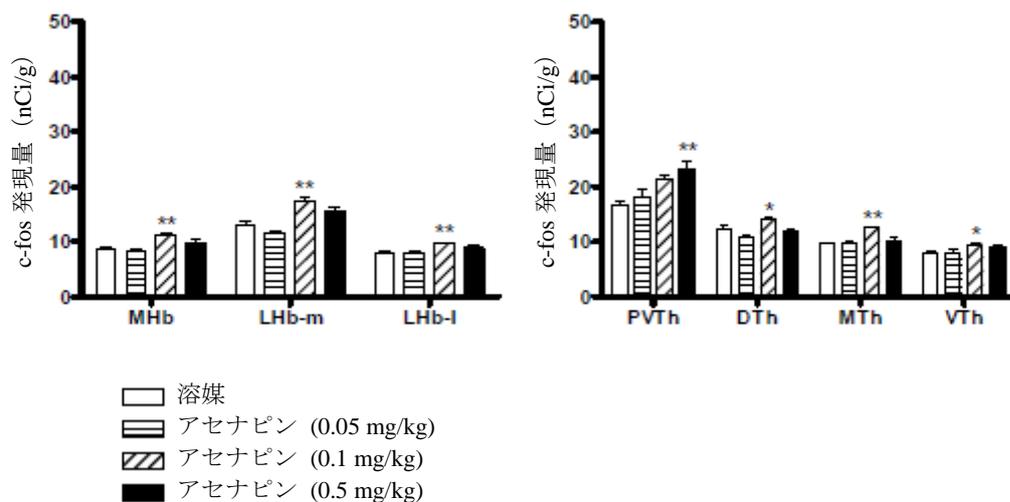


図 2.6.2-13 アセナピンのラット脳 c-fos mRNA 発現量に対する作用

データは平均値+標準誤差 (n=6)

MHb: 内側手綱、LHb-m: 外側手綱内側亜核、LHb-l: 外側手綱外側亜核、PVTh: 視床室傍核、DTh: 視床背側部、MTh: 視床内側部、VTh: 視床腹部

\*P<0.05、\*\*P<0.01 (1元配置分散分析及びDunnett法による多重比較検定で溶媒投与群と比較)

## 2.6.2.2 行動薬理試験

行動薬理試験においてアセナピンの作用をその他の抗精神病薬と比較検討した。

### 2.6.2.2.2.1 抗精神病作用

#### 2.6.2.2.2.1.1 運動量

【4.2.1.1-13】: R&DRR NL0050575 (評価資料)

【4.2.1.1-14】: RR 810-00054 (評価資料)

マウスにおけるd-アンフェタミン(ドパミン遊離促進薬)又はMK-801(NMDA受容体拮抗薬)誘発運動亢進は、アセナピンの用量依存的に抑制された(ED<sub>50</sub>: d-アンフェタミン=0.005 mg/kg, s.c., MK-801=0.003 mg/kg, s.c.)。一方、自発運動抑制作用は、比較的高い用量のアセナピンでみられた(ED<sub>50</sub>=0.41 mg/kg, s.c.)。

ラットにおいても、d-アンフェタミン(1又は3 mg/kg, s.c.)により亢進した運動量に対するアセナピンの抑制作用を評価した。アセナピンは、d-アンフェタミン1 mg/kg及び3 mg/kgによる運動量亢進を抑制し、MEDはそれぞれ0.03及び0.1 mg/kgであった。リスペリドン(MED: d-アンフェタミン1 mg/kg誘発運動量亢進に対して0.3 mg/kg, p.o.; d-アンフェタミン3 mg/kg誘発運動量亢進に対して3 mg/kg, p.o.)では、高用量d-アンフェタミンにより誘発された運動量亢進の抑制に必要な用量と比較して、低用量d-アンフェタミンにより誘発された運動量亢進をより低用量で抑制するという類似したパターンが認められた。対照的に、ハロペリドールは両試験において同用量で抑制作用を示した(MED: 0.3 mg/kg, p.o.)。これらの結果は、アセナピンがリスペリドンと類似し、ハロペリドールとは異なる強力な抗ドパミン作用を持つことを示唆している。d-アンフェタミンによる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。

## 2.6.2.2.1.2 条件回避

【4.2.1.1-06】：Franberg O Psychopharmacology (Berl.) 2008 (参考資料)

ラットの条件回避反応試験は、抗精神病薬としての有効性を予測する優れた評価系と考えられ、アセナピンの特徴を明らかにするために用いた。アセナピン (0.05、0.1、0.2 mg/kg, s.c.) は用量依存的に条件回避反応を抑制した ( $ED_{50}=0.12$  mg/kg、図 2.6.2-14を参照)。アセナピンの用量 0.1 及び 0.2 mg/kg のみで、投与後 20 及び 90 分時点で有意な抑制がみられた。データから、抗精神病薬様作用 (すなわち約 80%の抑制) に必要な用量は 0.1 ~ 0.2 mg/kg であることが示された。試験を通じて逃避失敗の個体はなかった。また、アセナピン投与 8 時間後には、正常な成績に回復した。

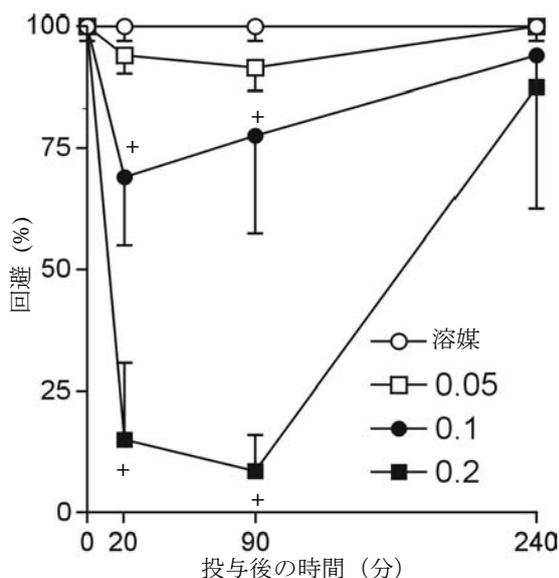


図 2.6.2-14 アセナピンのラットにおける条件回避反応に対する作用

データは中央値 (回避 %) と四分領域を示す (N=8)

動物はクロスオーバー法により同一個体を全ての群の評価に使用した

+ : P<0.05 (二元配置分散分析及び Wilcoxon の対応のある符号順位検定)

## 2.6.2.2.1.3 プレパルス抑制

【4.2.1.1-15】：RR 810-00065 (参考資料)

音刺激に対するラットの驚愕反応は、弱いプレパルスを音声刺激の 100 m 秒前に与えることにより抑制される (プレパルス抑制 : PPI)。アポモルヒネ投与ラット (感覚ゲーティング障害のモデル) におけるプレパルス抑制の障害を改善するアセナピンの作用を検討した。本試験では、PPI を感覚ゲーティングの評価尺度として、プレパルス刺激がない状態での驚愕反応に対するプレパルス刺激存在下での驚愕反応の減少パーセントと定義した。アポモルヒネ (0.5 mg/kg, s.c.) 投与は、PPI を有意に低下させた。溶媒又はアポモルヒネの投与前に、溶媒、アセナピン (試験 I : 0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg, s.c.; 試験 II : 0.001、0.003、0.01、0.03、0.1 mg/kg, s.c.) 又は陽性対照ハロペリドール (0.1 mg/kg, s.c.) を単回投与した。アポモルヒネは PPI を障害し、ハロペリドールは両試験においてこの PPI 障害を顕著に改善した。ハロペリドールと同様に、アセナピンは、試験 I では 0.03、0.1 及び 3 mg/kg の用量で、試験 II では 0.03 及び 0.1 mg/kg の用量でアポモルヒネによる障害を有意に改善し、他の試験でみられた抗ドパミン作用/抗精神特性と一致する有効性を示した (図 2.6.2-15を参照)。これら

の試験結果は、アセナピンが他の臨床的に有効な抗精神病薬と同様の特性を持つことを示唆している。アポモルヒネで誘発された PPI 障害を改善するアセナピンの最小有効量は 0.03 mg/kg と考察された。

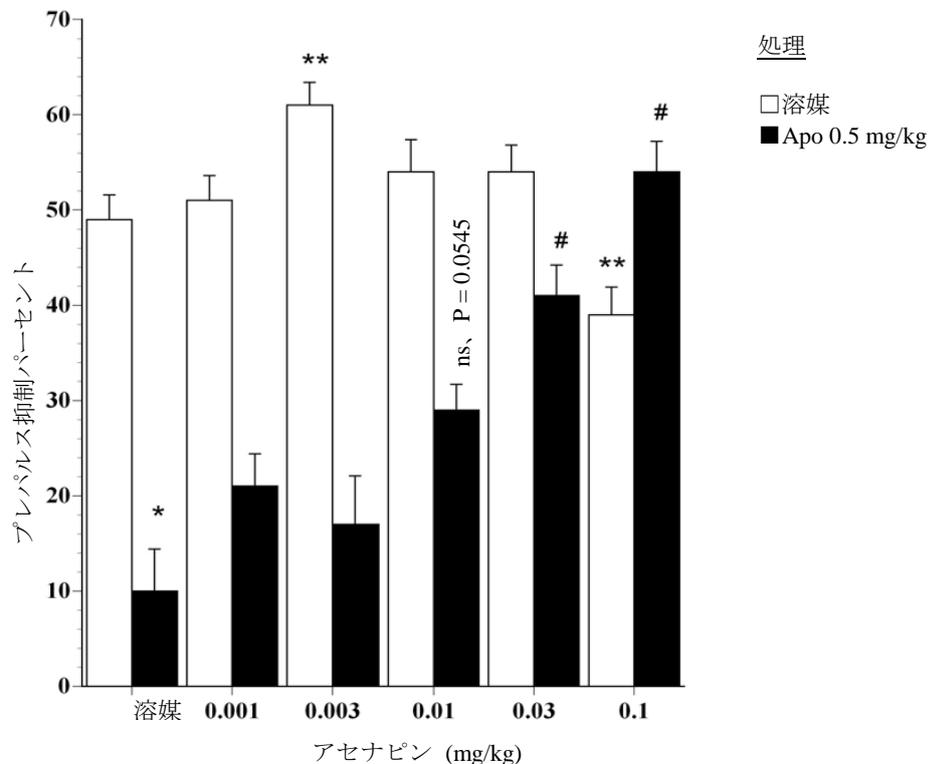


図 2.6.2-15 アセナピンのラット PPI におけるアポモルヒネ誘発障害に対する作用 (試験 II)

データは平均値±標準誤差を示す (N=10)

# P<0.05 (Newman-Keuls, Dunnett 又は Tukey の検定で溶媒-アポモルヒネ投与群と比較)

\* P<0.05、\*\* P<0.001 (Newman-Keuls, Dunnett 又は Tukey の検定で溶媒-溶媒投与群と比較)

## 2.6.2.2.2 認知機能改善作用

### 2.6.2.2.2.1 ラットを用いた試験

【4.2.1.1-16】: R&DRR INT00094508 (評価資料)

【4.2.1.1-17】: R&DRR INT00097295 (参考資料)

脳組織傷害 (イボテン酸投与) 又は薬理学的手法 (d-アンフェタミン又はフェンサイクリジン投与) によるラットの認知機能障害モデルにおいて、アセナピンの作用を検討した。

mPFC をイボテン酸で傷害したラットは、前頭葉の機能を反映する attentional set-shifting task において障害を示した。75 µg/kg, s.c.のアセナピンは認知行動の障害を軽減した (図 2.6.2-16を参照)。より低用量 (0.75、7.5 µg/kg, s.c.) は効果がなかった。アセナピンは対照ラットに対しては影響がなかった。神経細胞の活性化の検討 (マーカーとして Fos 蛋白を使用) では、75 µg/kg, s.c.のアセナピンにより傷害ラットにおける有意な Fos 蛋白の発現量増加がみられ、アセナピンの作用機序には mPFC における残存神経細胞の活性化が関与することが示された (図 2.6.2-17を参照)。

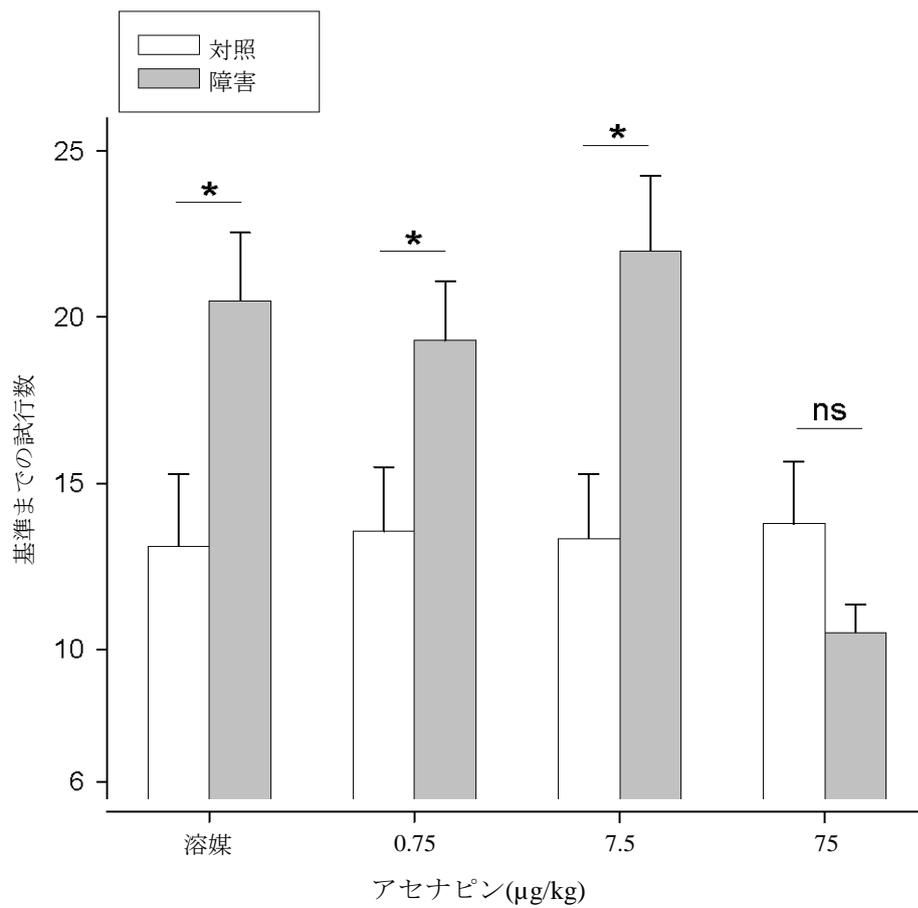


図 2.6.2-16 アセナピンのラット attentional set-shifting task に対する作用

データは平均値+標準誤差を示す (N=9-10)

\* P<0.05 (用量ごとに対照群と障害群を比較)

ns : 有意差なし

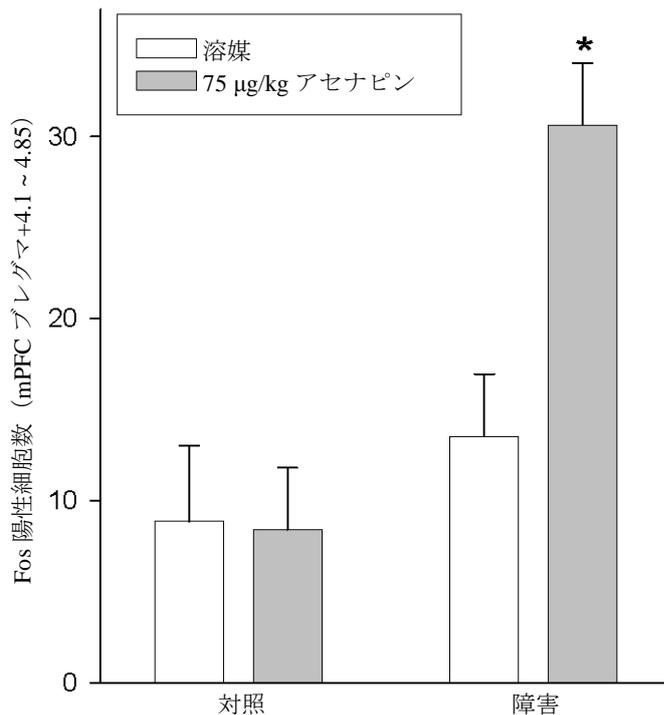


図 2.6.2-17 アセナピンのラット attentional set-shifting task における Fos 蛋白発現に対する作用

データは平均値±標準誤差を示す (N=8)

\* P<0.05 (反復測定分散分析)

ラットへの d-アンフェタミン (0.75 mg/kg, i.p.) の単回投与は、オペラントを用いた逆転学習課題において障害をもたらし、この障害はアセナピン 0.025 又は 0.05 mg/kg では改善されなかったが、0.075 mg/kg の皮下投与により顕著に改善された (図 2.6.2-18を参照)。単回投与のフェンサイクリジン (PCP, 1.5 mg/kg, i.p.) で誘発された逆転学習障害は、アセナピンの 3 用量すべてにより改善した (図 2.6.2-19を参照)。リスペリドンも d-アンフェタミン及び PCP により誘発された認知障害を改善したが、d-アンフェタミンによる障害に対する作用は有意ではなかった。オランザピンは PCP モデルでのみ有効であった。反復投与による検討も実施し、逆転学習課題トレーニング終了後のラットに PCP (2 mg/kg, i.p., BID) を 7 日間投与し、PCP 投与終了 7 日後から 28 日間溶媒、アセナピン (0.075 mg/kg, BID, s.c.)、リスペリドン (0.20 mg/kg, QD, i.p.) 又はオランザピン (1.5 mg/kg, qd, i.p.) を投与した。逆転学習課題による評価は薬剤投与の 3、7、14、17、21 及び 28 日目に行った。PCP は持続的な障害をもたらし、これは 3 種類の薬剤すべてにより 28 日間の投与期間にわたり持続的かつ顕著に改善された。

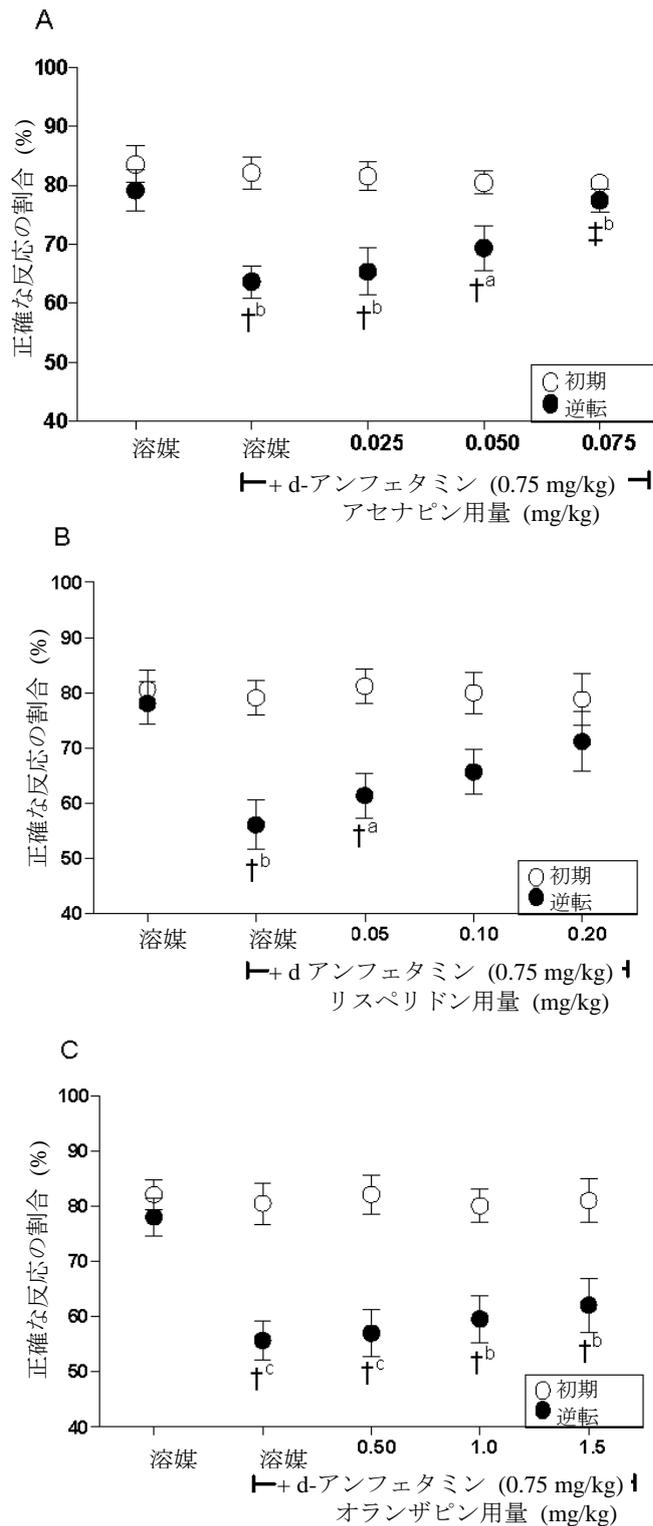


図 2.6.2-18 アセナピン及び対照薬のラットの逆転学習課題における d-アンフェタミン誘発障害に対する作用

(A)アセナピン、(B)リスぺリドン及び(C)オランザピンの効果

データは平均±標準誤差を示す (n=9-10)

†<sup>a</sup>P<0.05、†<sup>b</sup>P≤0.01、†<sup>c</sup>P≤0.001 (Student Newman Keuls 検定により同一段階における溶媒+溶媒群と比較)

†<sup>b</sup>P≤0.01 (Student Newman Keuls 検定により同一段階における溶媒+ d-アンフェタミン群と比較)

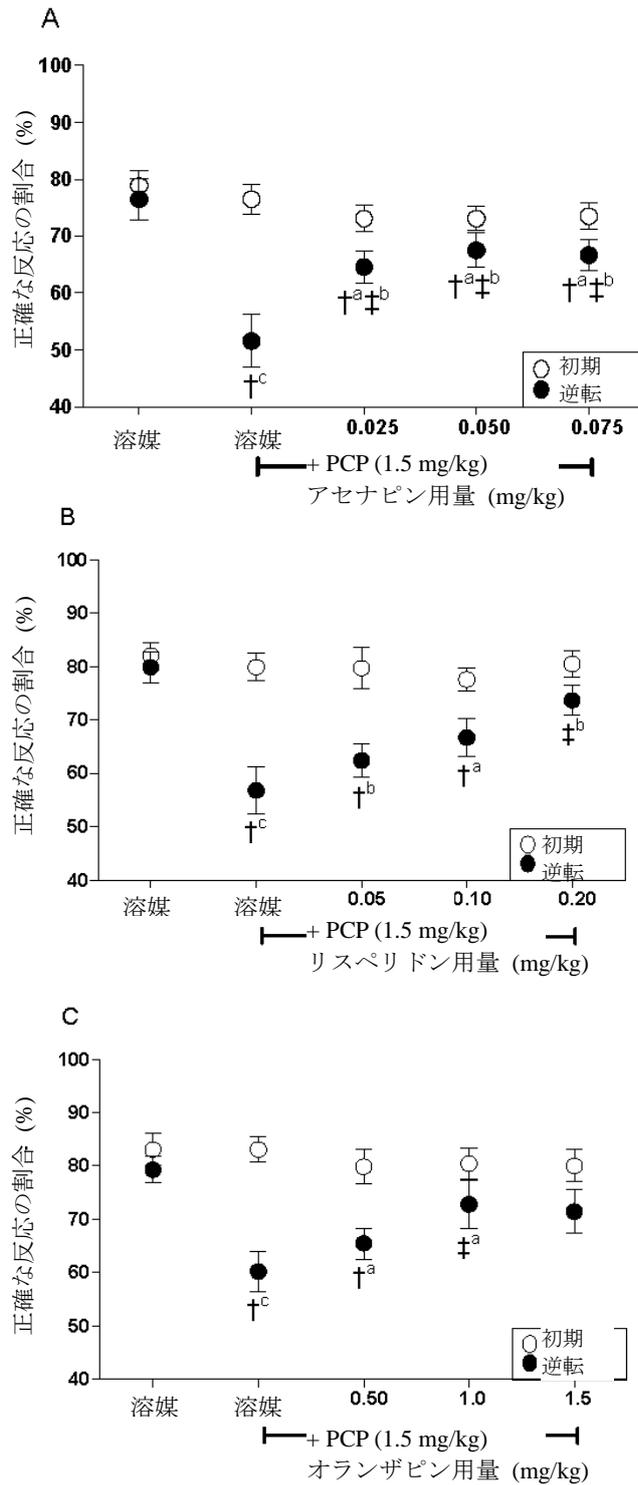


図 2.6.2-19 アセナピン及び対照薬のラットの逆転学習課題における PCP 単回投与誘発障害に対する作用

(A)アセナピン、(B)リスペリドン及び(C)オランザピンの効果

データは平均±標準誤差を示す (n=10)

<sup>a</sup>P<0.05、<sup>b</sup>P<0.01、<sup>c</sup>P<0.001 (Student Newman Keuls 検定により同一段階における溶媒+溶媒群と比較)

<sup>a</sup>P<0.05、<sup>b</sup>P<0.01 (Student Newman Keuls 検定により同一段階における溶媒+PCP 群と比較)

## 2.6.2.2.2.2.2 サルを用いた試験

## 【4.2.1.1-18】：R&amp;DRR INT00006292（評価資料）

認知機能障害のサルモデルにおけるアセナピンの影響を検討した。馴化したサバンナザル (*Chlorocebus aethiops*) に対して、獲得及び逆転学習のセッションで構成された視覚的弁別課題を実行するよう訓練した後、14日間連続で生理食塩水又はPCP (0.3 mg/kg, BID, i.m.) を投与した。PCPの最終投与3日後にアセナピン (0.05、0.10又は0.15 mg/kg, BID, s.c.) の投与を開始し、4週間継続した。PCP投与により逆転学習の成績が低下したが、獲得学習の成績は低下しなかった。アセナピンは、試験した用量範囲にわたってPCPによる逆転学習成績の低下を有意に改善した。アセナピンの効果は用量0.15 mg/kgで最も強く、2週間の薬剤投与後に観察され、投与期間中持続した(図 2.6.2-20を参照)。アセナピンは、PCP非投与のサルにおける逆転学習課題実行能力に著しい影響がなかった。アセナピンによりグルタミン酸作動機能低下に関連する認知障害は軽減し、これらの結果から、統合失調症においてアセナピンが認知障害を改善する可能性が示唆された。

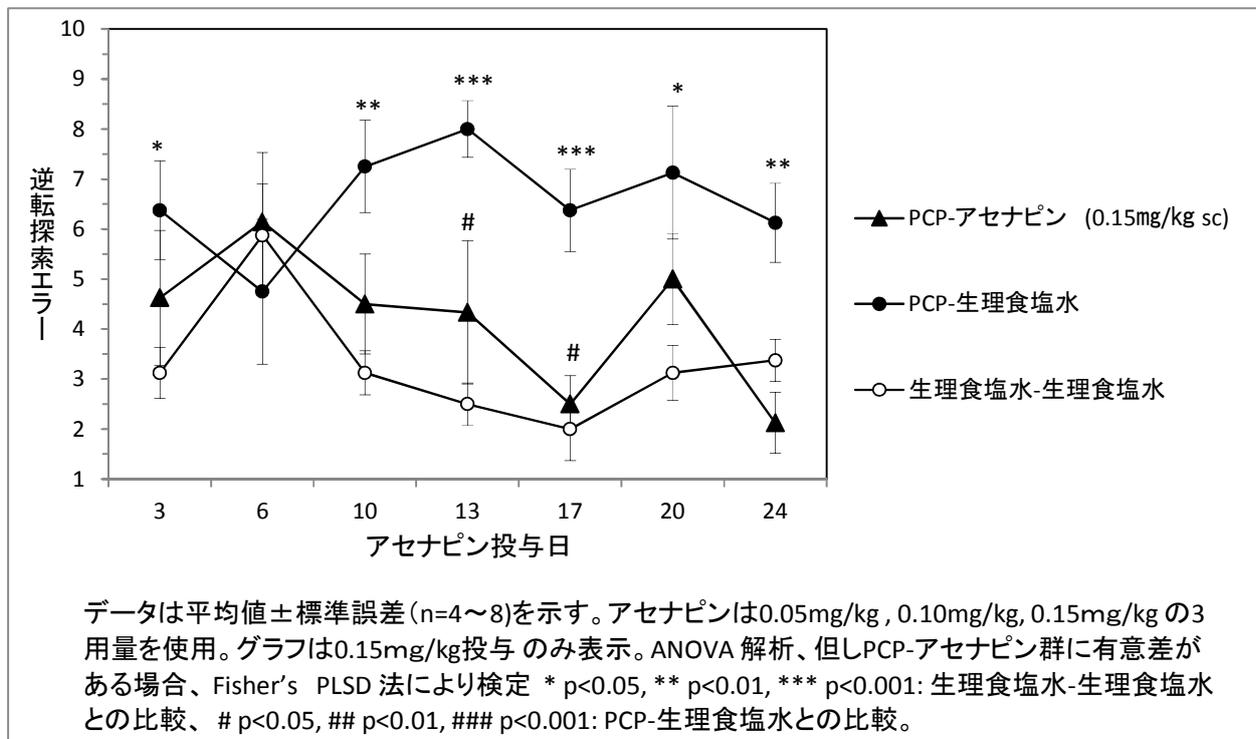


図 2.6.2-20 アセナピン 0.15 mg/kg, s.c.反復投与のサル逆転学習課題におけるPCP誘発障害に対する作用

データは逆転学習課題におけるエラー回数の平均値±標準誤差を示す (N=4-8)

## 2.6.2.2.2.3 抗うつ作用

## 【4.2.1.1-19】：R&amp;DRR INT00004830（参考資料）

慢性軽度のストレス負荷による報酬感受性の低下をショ糖摂取量の測定で評価し、アンヘドニアに対するアセナピンの効果を検討した。1%ショ糖溶液を摂取するようラットを訓練し、その後2群に分け、そのうちの1群には7週間連続の期間にわたり一連の軽度のストレスを与えた。非ストレス負荷群は別の部屋に収容し、ストレスを与えた動物との接触はなかった。薬剤投与は2週間のストレス

曝露後に開始し、5週間継続した：アセナピン（0.06、0.2、0.6 mg/kg、BID、i.p.）、オランザピン（2 mg/kg、QD、i.p.）、リスペリドン（0.5 mg/kg、BID、i.p.）又は陽性対照薬として抗うつ薬イミプラミン（10 mg/kg、QD、i.p.）。シヨ糖摂取量は、試験を通じて週1回の間隔で測定した。ストレス負荷群では、非ストレス負荷群と比較してシヨ糖摂取量の大幅な持続的減少（約44%）が認められた。5週間のイミプラミン投与は、非ストレス負荷群のシヨ糖摂取量には影響がなかったが、ストレス負荷群のシヨ糖摂取量を徐々に増加させ、第4及び5週目時点で有意な効果がみられて非ストレス負荷群の摂取レベルに近くなった（図2.6.2-21を参照）。アセナピンはイミプラミンと同様の効果を示し、シヨ糖摂取量を時間及び用量依存的に増加させて、有意な反応が用量0.6 mg/kg投与の第3、4及び5週に観察された。アセナピンは、非ストレス負荷群のシヨ糖摂取に影響を与えなかった（図2.6.2-22を参照）。オランザピン及びリスペリドンは、ストレス負荷群に対してアセナピンと同程度のシヨ糖摂取量増加効果を示し、非ストレス動物のシヨ糖摂取量には影響がなかった。これらの試験結果は、アセナピンの反復投与がストレスによるラットのアンヘドニアを改善し、統合失調症に関連した否定的な感情症状等の治療に有効である可能性を示唆している。

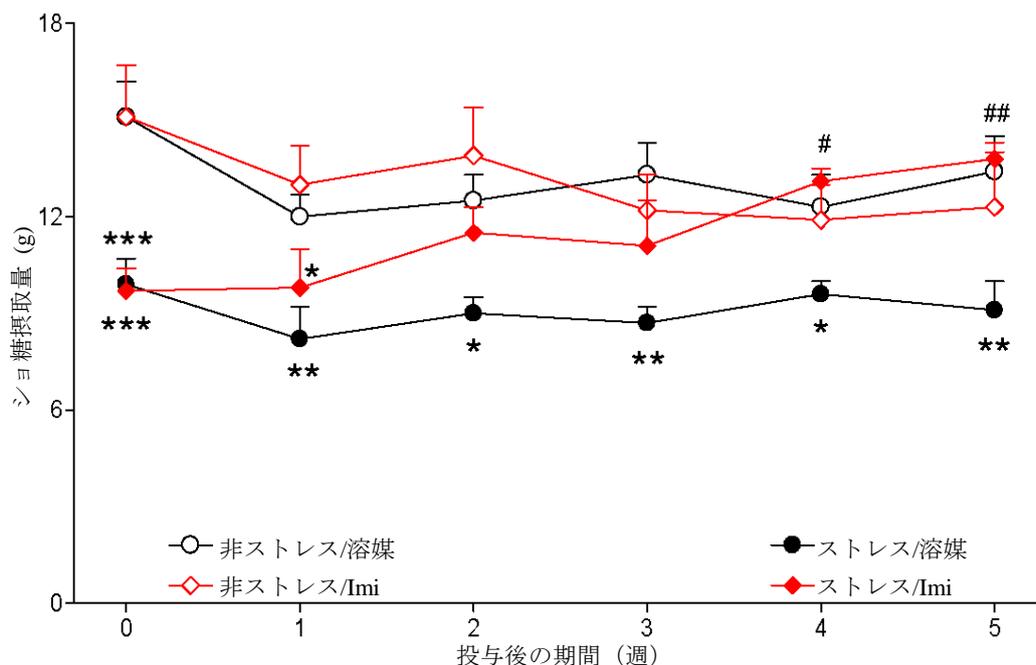


図 2.6.2-21 反復投与イミプラミンのラット慢性軽度ストレスモデルにおけるシヨ糖摂取量に対する作用

データは平均値±標準誤差を示す（N=8）

Imi：イミプラミン

非ストレス負荷群[投与効果：F(1, 84)=0.009；有意差なし]

ストレス負荷群[投与効果：F(1, 84)=26.157；P<0.001、投与と週の相互作用：F(5, 84)=2.040；P=0.081]

\* P<0.05、\*\* P<0.01、\*\*\* P<0.001；Fisherの制約付最小有意差検定で非ストレス負荷群と比較

# P<0.05、## P<0.01；Fisherの制約付最小有意差検定で第0週におけるストレス負荷/イミプラミン投与群と比較

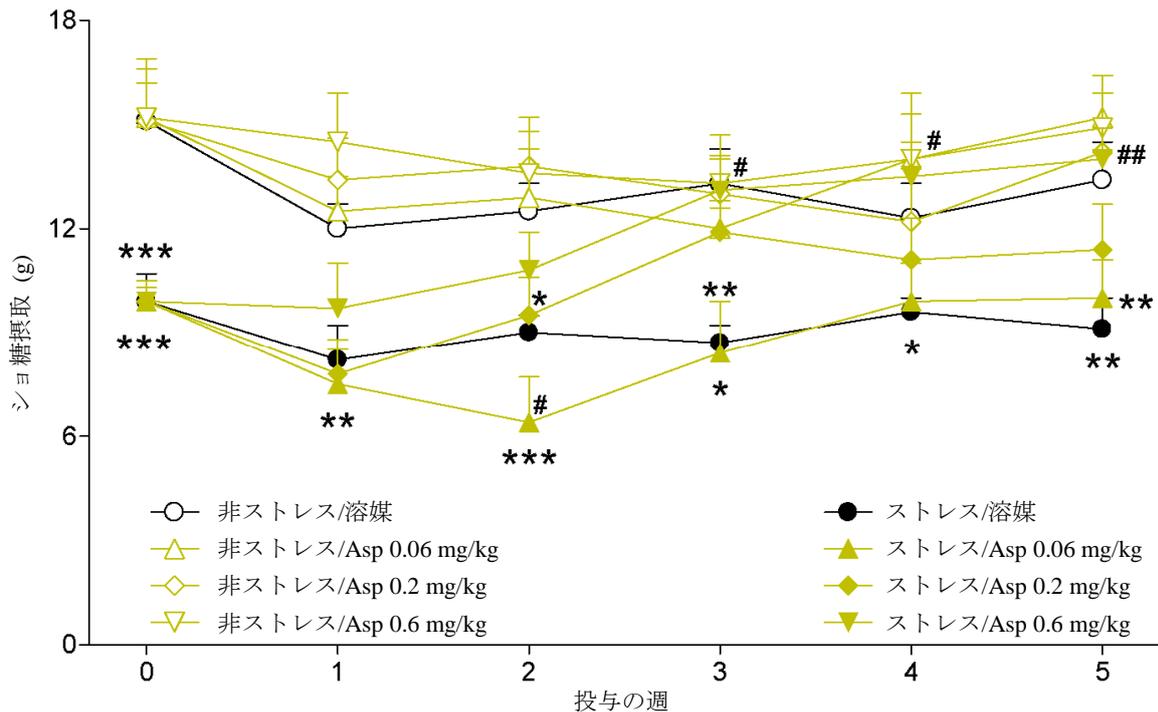


図 2.6.2-22 反復投与アセナピンのラット慢性軽度ストレスモデルにおけるショ糖摂取量に対する作用

データは平均値±標準誤差を示す (N=8)

Asp : アセナピン

非ストレス負荷群 [投与効果 :  $F(3,168)=0.817$ 、有意差なし]

ストレス負荷群[投与効果 :  $F(3,168)=12.518$  ;  $P<0.001$ 、投与と週の相互作用 :  $F(15,168)=1.119$  ; 有意差なし]

個々の分析[投与効果 : 0.06 mg :  $F(1, 84)=0.492$  ; 有意差なし、0.2 mg :  $F(1, 84)=5.496$  ;  $P=0.021$ 、0.6 mg :  $F(1, 84)=31.359$  ;  $P<0.001$ 、投与と週の相互作用 : 0.06 mg :  $F(5, 84)=0.736$  ; 有意差なし、0.2 mg :  $F(5, 84)=1.216$  ; 有意差なし、0.6 mg :  $F(5, 84)=2.501$  ;  $P=0.037$ ]

\*  $P<0.05$ 、\*\*  $P<0.01$ 、\*\*\*  $P<0.001$  ; Fisher の制約付最小有意差検定で非ストレス負荷群と比較

#  $P<0.05$ 、##  $P<0.01$  ; 第 0 週におけるストレス負荷/アセナピン投与群と比較

## 2.6.2.2.2.4 その他の作用

### 2.6.2.2.2.4.1 カタレプシー

【4.2.1.1-02】 : SDGRR 2420 (参考資料)

【4.2.1.1-03】 : SDGRR 4393 (参考資料)

アセナピンがカタレプシーを誘発する活性は低く (MED : 1 mg/kg, s.c.)、ハロペリドール (MED : 0.46 mg/kg, s.c.) よりカタレプシー誘発作用が弱かった。さらに、アセナピンは 10 mg/kg (s.c.) までの用量で、クロルプロマジン誘発のカタレプシーを有意に抑制しなかった。

### 2.6.2.2.2.4.2 錐体外路系に対する作用

【4.2.1.1-20】 : R&DRR NL0017668 (参考資料)

シロガオオマキザル (11 例、雄又は雌) を用いて、アセナピンを 0.01、0.025、0.05、0.1 及び 0.25 mg/kg の用量で 1 週間間隔で単回筋肉内投与し、行動に対する影響を盲検法により評価した。

その結果、アセナピンはまばたき回数、鎮静又は覚醒に影響を及ぼさなかった。0.025 mg/kg 以上では用量依存的な自発運動量の減少及び中等度のパーキンソン症状（筋失調及び動作緩慢）がみられた。これらの症状は投与後 15 分以内に発現し、0.01、0.025 及び 0.05 mg/kg 投与において投与後 360 分までにはほぼ回復が認められた。一方、0.1 及び 0.25 mg/kg 投与においては投与後 360 分まで持続したが、投与後 24 時間はいずれの作用もみられなかった。また、環境刺激に対する反応性の低下が 0.025 mg/kg 以上で認められた。プラセボ投与において軽度の緩徐な舌の突出行動がみられ、0.05 mg/kg 以上ではその頻度を約 50% 低下させた。また、0.025 mg/kg 以上で軽度の咀嚼行動も認められた。唇の動き及び常同行動に対する影響はみられなかった。

#### 2.6.2.2.2.4.3 異常口唇運動

【4.2.1.1-02】：SDGRR 2420（参考資料）

アセナピン（0.05 ~ 1.0 mg/kg, s.c.）の単回投与は、D<sub>1</sub> 受容体の過剰活性化に関連すると考えられる異常口唇運動をラットで誘発しなかったことから、運動障害又はジストニアを誘発する可能性は弱いことが示唆された。アセナピンとは対照的に、ハロペリドール（0.01 ~ 0.1 mg/kg, s.c.）は、ラットにおける異常口唇運動を増加させた。さらに、アセナピン又はハロペリドールを飲用水に入れて 5 週間投与し、異常な口唇運動の発現について観察した。平均 1 日用量 1.8 mg/kg のハロペリドールにより、投与 2 週間後に有意な挺舌、無目的な咀嚼及び歯ぎしりが誘発された。対照的に、アセナピン（平均 1 日用量 2 mg/kg）では、投与 4 週間後に若干の無目的な咀嚼のみが誘発されたが、他の影響はみられなかった。

#### 2.6.2.2.2.4.4 依存性

【4.2.1.1-21】：R&DRR INT00003062（評価資料）

ラットにおける脳内自己刺激試験によりアセナピン（0.01 ~ 0.3 mg/kg, s.c.）を評価した。この試験は、報酬系に対する試験化合物の影響を評価し、化合物が依存性を誘発する可能性の初期予測に使用することができる。アセナピン 0.1 mg/kg は、腹側被蓋領域への電気刺激の周波数に対してラットのレバー押し反応率をプロットした周波数-反応率曲線を右方移行させ、報酬効果への感受性低下を示唆した（図 2.6.2-23を参照）。より高用量のアセナピン（0.3 mg/kg）は、脳内自己刺激反応を全体的に減少させた。同様の効果はリスペリドン（0.1 ~ 0.3 mg/kg, s.c.）及びオランザピン（0.3 ~ 1 mg/kg, s.c.）でも観察された。対照的に、薬物依存を形成する薬剤であるアンフェタミン（1 mg/kg, s.c.）及びコカイン（5 mg/kg, s.c.）は、周波数-反応率曲線を左方移行させ、報酬効果への感受性増大を示唆した（図 2.6.2-24を参照）。この試験でアセナピンは、臨床で依存傾向が示される薬剤とは異なり強化又は快楽特性を示さず、逆に反応を抑制する傾向があった。これらの結果は、アセナピンでは薬物依存が生じる可能性がないことを示唆している。

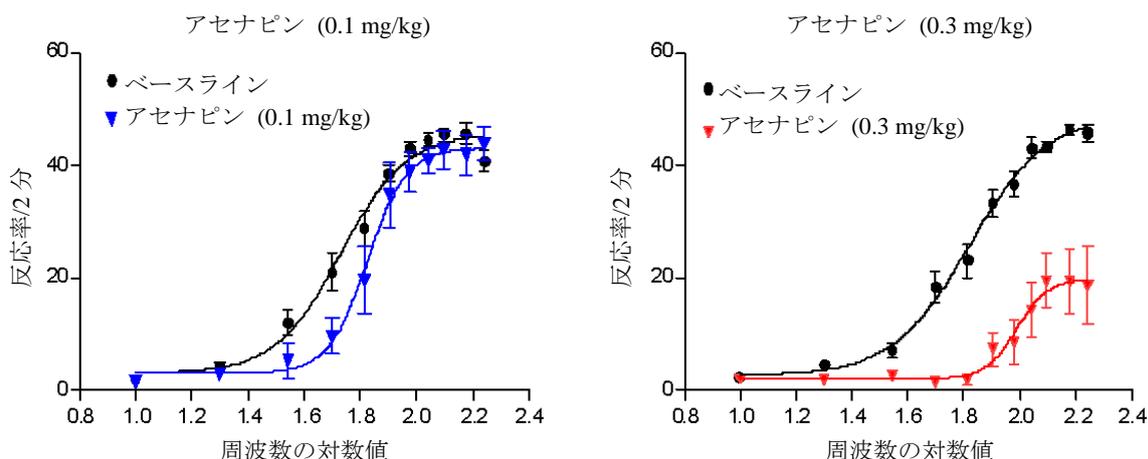


図 2.6.2-23 アセナピンの脳内自己刺激試験における作用

データは平均値±標準誤差を示す (N=7-8)

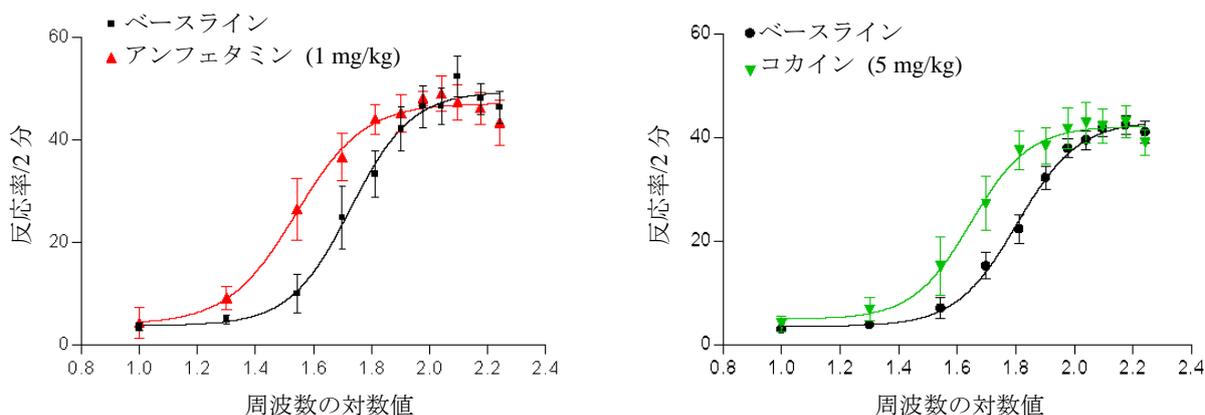


図 2.6.2-24 アンフェタミン及びコカインの脳内自己刺激試験における作用

データは平均値±標準誤差を示す (N=7-8)

### 2.6.2.2.3 アセナピンの鏡像異性体

#### 2.6.2.2.3.1 In vitro 試験

【4.2.1.1-01】 : R&DRR INT00002643 (参考資料)

【4.2.1.1-22】 : SDGRR 2868 (参考資料)

【4.2.1.1-04】 : R&DRR INT00013348 (評価資料)

(-)-アセナピン (鏡像異性体A\*) 及び(+)-アセナピン (鏡像異性体B\*) のヒト受容体結合特性を評価した結果、アセナピンと同様のヒト受容体結合特性を示すことが認められた。(-)-アセナピン、(+)-アセナピン及びアセナピンのヒト D<sub>2S</sub> 受容体に対する親和性は同程度であった。ドパミン受容体以外の場合も同様で、5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対しては、(-)-アセナピン、(+)-アセナピン及びアセナピンは同程度の pK<sub>i</sub> 値を示した (表 2.6.2-15を参照)。

アセナピン及びその鏡像異性体の受容体結合特性をラットの脳で比較した場合も同様の結果が得られた。

アセナピン、(-)-アセナピン及び(+)-アセナピンを、62の異なる受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャネルにおける親和性又は阻害活性についても評価した。3化合物のいずれも1  $\mu\text{M}$ で予期しない活性は認められなかった。しかし、3化合物はすべて、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、ドパミン及びセロトニン受容体並びに  $H_1$  及び  $H_2$  受容体に対する非選択的な親和性評価において活性を示し、表 2.6.2-7の受容体結合特性と一致した。

クローン化ヒト受容体 ( $D_2$ 、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、 $\alpha_{2C}$ 、 $H_1$ ) 機能評価においても両鏡像異性体は、アセナピンと同様の作用を示した (表 2.6.2-10を参照)。

表 2.6.2-15 アセナピンとその鏡像異性体及び代謝物のヒト受容体親和性

受容体	アセナピン		(-)-アセナピン		(+)アセナピン		N-脱メチル体		N-酸化体	
	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)
D <sub>1</sub>	8.85	1.41	8.80 <sup>a</sup>	1.58 <sup>a</sup>	8.82 <sup>a</sup>	1.51 <sup>a</sup>	6.92 <sup>a</sup>	120 <sup>a</sup>	6.69 <sup>a</sup>	204 <sup>a</sup>
D <sub>2L</sub>	8.90	1.26	8.69	2.04	8.72	1.91	7.26	55.0	6.20	631
D <sub>2S</sub>	8.84	1.45	8.86	1.38	8.96	1.10	7.32	47.9	6.32	479
D <sub>3</sub>	9.38	0.417	9.37	0.427	9.32	0.479	7.72	19.1	6.69	204
D <sub>4</sub>	8.95	1.12	8.98	1.05	8.61	2.45	7.01	97.7	6.35	447
5-HT <sub>1A</sub>	8.60	2.51	8.04	9.12	8.57	2.69	8.21	6.17	5.97	1070
5-HT <sub>1B</sub>	8.40	3.98	8.77	1.70	8.60	2.51	6.70	200	7.45	35.5
5-HT <sub>2A</sub>	10.2	0.0708	10.2	0.0617	10.4	0.0398	8.62	2.40	8.22	6.03
5-HT <sub>2B</sub>	9.75	0.178	9.42	0.380	9.04	0.912	8.61	2.45	7.42	38.0
5-HT <sub>2C</sub>	10.5	0.0347	10.0	0.100	10.4	0.0417	8.73	1.86	8.22	6.03
5-HT <sub>6</sub>	9.60	0.251	9.58	0.263	9.90	0.126	7.86	13.8	7.07	85.1
5-HT <sub>7</sub>	9.94	0.115	10.0	0.0912	9.67	0.214	7.98	10.5	7.24	57.5
$\alpha_{1A}$	8.93	1.17	8.84	1.45	8.99	1.02	7.56	27.5	6.50	316
$\alpha_{2A}$	8.94	1.15	9.07	0.851	8.62	2.40	7.76	17.4	6.26	550
$\alpha_{2B}$	9.49	0.324	9.66	0.219	9.40	0.398	8.64	2.29	6.89	129
$\alpha_{2C}$	8.91	1.23	8.96	1.10	8.31	4.90	7.43	37.2	6.21	617
H <sub>1</sub>	9.00	1.00	8.48 <sup>a</sup>	3.31 <sup>a</sup>	8.92 <sup>a</sup>	1.20 <sup>a</sup>	7.20 <sup>a</sup>	63.1 <sup>a</sup>	6.48 <sup>a</sup>	331 <sup>a</sup>
H <sub>2</sub>	8.21	6.17	7.92 <sup>a</sup>	12.0 <sup>a</sup>	7.25 <sup>a</sup>	56.2 <sup>a</sup>	5.39 <sup>a</sup>	4070 <sup>a</sup>	5.48 <sup>a</sup>	3310 <sup>a</sup>
M <sub>1</sub>	5.09	8130	5.14	7240	4.99	10200	5.08	8320	4.22	60300
M <sub>2</sub>	4.50	31600	4.41	38900	4.48	33100	4.44	36300	4.19	64600
M <sub>3</sub>	4.67	21400	4.81	15500	4.66	21900	4.59	25700	4.17	67600
M <sub>4</sub>	5.04	9120	5.14	7240	5.21	6170	5.03	9330	4.43	37200

値は pK<sub>i</sub> 及び Ki の平均値を示す

<sup>a</sup> : n=1

### 2.6.2.2.3.2 In vivo 試験

【4.2.1.1-22】 : SDGRR 2868 (参考資料)

種々の動物行動薬理試験において、(-)-アセナピン及び(+)-アセナピンの薬理学的影響をアセナピンと比較した。データを表 2.6.2-16に要約する。鏡像異性体は、マウス及びラットにおける  $D_2$ 、 $D_1$ 、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>1A</sub> 受容体を介した行動をアセナピンと同等の用量で抑制した。さらに、アセナピンの鏡像異性体は、カタレプシー試験においてアセナピンと同様の活性を示した。

表 2.6.2-16 アセナピンとその鏡像異性体及び代謝物のげっ歯動物行動薬理試験における作用

試験	ED <sub>50</sub> (mg/kg)			
	アセナピン	(-)-アセナピン	(+)-アセナピン	N-脱メチル体
アポモルヒネ誘発よじ登り行動 (s.c.)	0.04	0.065	0.044	2.8
ペルゴリド誘発旋回行動 (s.c.)	0.03	0.03	0.08	3
SKF 38393 誘発旋回行動 (s.c.)	1	1	1	> 10
首振り運動 (s.c.)	0.001	0.003	0.002	5
陰茎勃起 (s.c.)	0.02	0.03	0.01	7
前肢繰り出し行動 (s.c.)	0.08	0.02	0.06	5.6
条件回避 (i.p.)	0.6	NT	NT	6
カタレブシー (s.c.)	4	0.5	1.5	> 100

NT : 未実施

## 2.6.2.2.4 アセナピンの代謝物

## 2.6.2.2.4.1 In vitro 試験

【4.2.1.1-01】 : R&amp;DRR INT00002643 (参考資料)

【4.2.1.1-23】 : R&amp;DRR INT00003223 (評価資料)

【4.2.1.1-04】 : R&amp;DRR INT00013348 (評価資料)

アセナピンの既知の代謝物 (N-脱メチル体、N-酸化体、11-水酸化硫酸抱合体及びN<sup>+</sup>-グルクロン酸抱合体) のヒト受容体に対する結合特性を評価した。アセナピンの代謝物と考えられるN-脱メチル-N-硫酸抱合体、11-水酸化体及び7-水酸化体) についても各種ヒト受容体に対する親和性をアセナピンと比較した。これらの化合物の組換えヒトセロトニン、ノルアドレナリン又はドパミントランスポーターの活性阻害作用も測定した。データを表 2.6.2-15及び表 2.6.2-17に示す。11-水酸化体、11-水酸化硫酸抱合体及び7-水酸化体は、アセナピンとほぼ同様の受容体結合特性を有し、大部分の受容体 (D<sub>2S</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>、α<sub>1A</sub>、α<sub>2A</sub>、α<sub>2C</sub> 及びH<sub>1</sub>) に対してアセナピンの10倍以内のK<sub>i</sub>値を示した。アセナピンのN-脱メチル体及びN-酸化体は、ヒト受容体に対する結合親和性が大きく低下した。例えば、N-脱メチル体及びN-酸化体のD<sub>2S</sub>受容体親和性は、それぞれアセナピンの34分の1及び341分の1であった。N-脱メチル-N-硫酸抱合体は、5-HT<sub>1A</sub>受容体に対してアセナピンと同程度の親和性を示した (互いの5倍以内のK<sub>i</sub>値) が、D<sub>2S</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>α<sub>1A</sub>、α<sub>2A</sub>、α<sub>2C</sub> 及びH<sub>1</sub>受容体に対しては非常に低い親和性 (15~500分の1) を示した。N<sup>+</sup>-グルクロン酸抱合体は、全ての受容体についてアセナピンよりはるかに低い親和性 (pK<sub>i</sub><6) を示した。アセナピンと同様に、全ての代謝物はムスカリン受容体サブタイプに対して親和性が低く、モノアミントランスポーターに対して検出可能な抑制作用を示さなかった。

表 2.6.2-17 アセナピン及びその代謝物のヒト受容体親和性

受容体	アセナピン		N-脱メチル-N-硫酸抱合体		11-水酸化体		11-水酸化硫酸抱合体		N <sup>+</sup> -グルクロン酸抱合体		7-水酸化体	
	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)	pKi	Ki (nM)
D <sub>2S</sub>	8.5	3.2	7.0	100	8.4	4.0	7.8	16	<6	1000	8.4	4.0
D <sub>3</sub>	8.9	1.3	7.4	40	8.4	4.0	8.1	7.9	<6	1000	9.1	0.79
D <sub>4</sub>	8.3	5.0	6.9	130	9.0	1.0	8.4	4.0	<5	10000	8.6	2.5
5-HT <sub>1A</sub>	8.5	3.2	8.0	10	8.4	4.0	7.5	32	<5	10000	7.6	25
5-HT <sub>2A</sub>	10.1	0.079	7.6	25	10.0	0.10	9.9	0.13	<6	1000	9.9	0.13
5-HT <sub>2B</sub>	9.9	0.13	8.0	10	10.0	0.10	9.4	0.40	<6	1000	9.5	0.32
5-HT <sub>2C</sub>	10.0	0.10	7.7	20	9.9	0.13	9.4	0.40	<6	1000	9.9	0.13
5-HT <sub>6</sub>	9.5	0.32	7.7	20	10.0	0.10	9.7	0.20	<6	1000	9.1	0.79
5-HT <sub>7</sub>	9.6	0.25	7.5	32	9.8	0.16	9.6	0.25	<6	1000	8.8	1.6
α <sub>1A</sub>	8.9	1.3	7.8	16	9.0	1.0	8.3	5.0	<6	1000	8.4	4.0
α <sub>2A</sub>	8.2	6.3	7.1	79	8.2	6.3	7.7	20	<6	1000	8.2	6.3
α <sub>2C</sub>	8.5	3.2	7.2	63	8.0	10	7.8	16	<6	1000	8.0	10
H <sub>1</sub>	9.3	0.50	7.7	20	8.9	1.3	8.8	1.6	<6	1000	9.9	0.13
M <sub>1</sub>	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000
M <sub>2</sub>	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000
M <sub>3</sub>	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000
M <sub>4</sub>	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000
M <sub>5</sub>	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000
SERT	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000
NET	<5.5	>3200	<5.5	>3200	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000
DAT	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000	<5	>10000

値は放射性リガンド結合試験を用いて測定した平均 pK<sub>i</sub> 値及び Ki 値 (N=2~6) を示す

ただし、SERT (セロトニントランスポーター)、NET (ノルアドレナリントランスポーター) 及び DAT (ドパミントランスポーター) は機能分析を用いて測定した pEC<sub>50</sub> 値及び EC<sub>50</sub> 値を示す

ヒト受容体 (D<sub>2</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、α<sub>2A</sub>、α<sub>2B</sub>、α<sub>2C</sub>、H<sub>1</sub>) 機能評価における N-脱メチル体及び N-酸化体の影響を検討した。データの要約を表 2.6.2-10 に示す。いずれの代謝物も各受容体に対してアンタゴニスト作用を示し、その効力はアセナピンより低かったが、N-脱メチル体は 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対して弱い部分アゴニスト作用を示した。

上述のように、試験した化合物のうち、11-水酸化体、11-水酸化硫酸抱合体及び 7-水酸化体は、アセナピンと同様の受容体結合特性を示した。しかし、臨床ではこれらの中で、11-水酸化硫酸抱合体のみがアセナピン投与後に検出される。11-水酸化硫酸抱合体はアセナピンと同様の結合特性を示す一方で、血液脳関門を通過できないことにより、アセナピンの薬理活性に明らかに寄与する可能性は低い。N-脱メチル体、N-脱メチル-N-硫酸抱合体及び N-酸化体は、アセナピンの作用機序と推定される多くの受容体に対する親和性が非常に低く、これにより薬理学的作用を及ぼすためには、アセナピンの有効性発現用量よりはるかに高い用量が必要と考えられる。N<sup>+</sup>-グルクロン酸抱合体は、試験したいずれの受容体にも親和性が高くないため、アセナピンの薬理学的作用には寄与しないと考えられる。

#### 2.6.2.2.4.2 In vivo 試験

【4.2.1.1-22】 : SDGRR 2868 (参考資料)

種々の行動薬理試験において N-脱メチル体の薬理学的作用をアセナピンと比較した。データを表 2.6.2-16 に要約する。全体として、この代謝物は、マウス及びラットにおける D<sub>2</sub>、D<sub>1</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動薬を用いた行動薬理試験において、アセナピンと比較してはるかに低い効力を示した。

## 2.6.2.3 副次的薬理試験

アセナピンによる副次的薬理試験は行っていない。

## 2.6.2.4 安全性薬理試験

アセナピン、N-脱メチル体又は光学異性体について行った *in vitro* 試験 (表 2.6.2-18を参照)、*in vivo* 試験 (表 2.6.2-19を参照) の概要を以下に示す。

表 2.6.2-18 アセナピン及びN-脱メチル体について行った *in vitro* 安全性薬理試験の概要

モデル	アセナピン及び N-脱メチル体の濃度	評価項目	試験番号
hERG HEK293 細胞	アセナピン： 100, 300, 1000 nM N-脱メチル体： 300, 1000, 3000 nM N+-グルクロン酸抱合体： 1000, 3000, 10000, 30000 nM	・テイル電流阻害	【4.2.1.3-05】： RR 745-04051
モルモット 心室乳頭筋	アセナピン： 1, 3, 10, 30, 100 $\mu$ M N-脱メチル体： 1, 3, 10, 30, 100 $\mu$ M	・活動電位 ( $V_{max}$ 、APD <sub>50</sub> 、APD <sub>90</sub> 、ERP) への影響	【4.2.1.3-01】： SDGRR 3695
イヌ プルキンエ線維	アセナピン： 30, 300, 3000 nM N-脱メチル体： 30, 300, 3000 nM	・活動電位 (静止膜電位、 $V_{max}$ 、APD <sub>50</sub> 、APD <sub>70</sub> 、APD <sub>90</sub> ) への影響	【4.2.1.3-03】： R&DRR NL0047838 【4.2.1.3-04】： R&DRR NL0050226
ウサギ 摘出左心房、右心房及び左 心室標本	アセナピン： 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 $\mu$ M N-脱メチル体： 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 $\mu$ M	・左心房及び左心室組織の収縮度 ・右心房の自発性収縮率	【4.2.1.3-02】： SDGRR 4297
ウサギ 大動脈輪標本	アセナピン： 1, 3, 10, 30 $\mu$ M N-脱メチル体： 1, 3, 10, 30 $\mu$ M	・KCl 刺激による筋収縮への影響	【4.2.1.3-01】： SDGRR 3695
カエル 単離座骨神経	アセナピン： 0.1, 0.15 及び 0.225 mM	・活動電位 (局所麻酔作用)	【4.2.1.3-06】： SDGRR 2820

表 2.6.2-19 アセナピン、N-脱メチル体及び光学異性体について行った in vivo 安全性薬理試験の概要

種	用量 <sup>a</sup> (mg/kg)	期間	投与経路	評価項目	試験番号
心血管系に関する試験					
麻酔ネコ	0.1, 1 及び 10	単回	i.v. インフュー ジョン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血圧、心拍数及び瞬膜収縮</li> <li>・ 迷走神経及び交感神経の電気刺激、頸動脈閉塞、並びに NA、Ach 及び Iso による影響</li> <li>・ 血圧、左室圧、dP/dt、心拍数及び瞬膜収縮</li> <li>・ 迷走神経及び交感神経の電気刺激、並びに NA 及び His による影響</li> </ul>	【4.2.1.3-10】 : SDGRR 2750
覚醒ウサギ	0.01, 0.1 及び 1	単回	i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血圧及び心拍数</li> <li>・ NA、Ach 及び Iso による影響</li> </ul>	
麻酔イヌ	0.1, 1 及び 10	単回	i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心拍数、動脈圧、右心房圧、左室圧、心拍出量、頸動脈及び大腿部血流、並びに心電図</li> </ul>	
麻酔イヌ	0.1, 1 及び 10	単回	i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血行動態</li> <li>・ 体位傾斜、頸動脈閉塞、並びに NA、Ach 及び Iso による影響</li> </ul>	【4.2.1.3-14】 : SDGRR 3325
覚醒イヌ	1, 2.5, 5, 10 及び 50	単回	p.o.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血行動態及び心電図</li> <li>・ 立位での体位傾斜に対する反応</li> </ul>	【4.2.1.3-11】 : SDGRR 4130 【4.2.1.3-12】 : R&DRR INT00002533
	0.01, 0.1 及び 1		s.l.		
覚醒イヌ	光学異性体 鏡像異性体 A* : 5 鏡像異性体 B* : 5	単回	p.o.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血行動態及び心電図</li> <li>・ 立位での体位傾斜に対する反応</li> </ul>	【4.2.1.3-13】 : R&DRR NL0001234
	光学異性体 鏡像異性体 A* : 0.1 鏡像異性体 B* : 0.1		s.l.		
覚醒イヌ	アセナピン : 0.05, 0.1 及び 0.5	単回	i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血行動態及び心電図</li> <li>・ 立位での体位傾斜に対する反応</li> <li>・ N-脱メチル体との比較</li> </ul>	【4.2.1.3-02】 : SDGRR 4297
	N-脱メチル体 : 0.5, 1 及び 5	単回	i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血行動態及び心電図</li> <li>・ 立位での体位傾斜に対する反応</li> </ul>	

a : 特に指定のない限りアセナピンマレイン酸塩の用量を示した。

AE : 活性本体換算量 (マレイン酸塩から活性本体への換算係数は 0.71)

Ach : アセチルコリン、dP/dt=心室内圧における変化率、Iso : イソプレナリン、NA : ノルアドレナリン、i.m : 筋肉内、i.v. : 静脈内、p.o. : 経口、s.c. : 皮下、s.l. : 舌下

表 2.6.2-19 アセナピン、N-脱メチル体及び光学異性体について行った in vivo 安全性薬理試験の概要 (続き)

種	用量 <sup>a</sup> (mg/kg)	期間	投与経路	評価項目	試験番号
心血管系に関する試験					
麻酔イヌ	N-脱メチル体： 0.1, 1 及び 10	単回	i.v.	・血行動態 ・体位傾斜、頸動脈閉塞、 並びに NA、Ach 及び Iso による影響	【4.2.1.3-15】： SDGRR 3697
脊髄穿刺ラット	アセナピン： 0.1, 0.3, 1 及び 3 N-脱メチル体： 0.3, 1, 3 及び 10	単回	i.v.	・血圧及び心電図 ・交感神経の電気刺激及び NA による影響 ・N-脱メチル体との比較	【4.2.1.3-07】： SDGRR 4705
麻酔ラット	アセナピン： 1 N-脱メチル体： 1	3回 (10分 間隔)	i.v.	・Bezold-Jarisch 反射への影 響 ・N-脱メチル体との比較	【4.2.1.3-02】： SDGRR 4297
麻酔イヌ	アセナピン： 0.1, 1, 10, 100, 1000, 10000 µM N-脱メチル体： 0.1, 1, 10, 100, 1000, 10000 µM 洞内濃度漸増 (3mL/回)	各濃度 を1回 ずつ漸 増	頸動脈洞へ の投与	・拡張期及び収縮期血圧 ・N-脱メチル体との比較	【4.2.1.3-01】： SDGRR 3695
心血管系以外の試験					
ラット	0.5, 1.5 及び 5 AE	単回	s.c.	・呼吸機能 (呼吸器系に対 する影響)	【4.2.1.3-08】： R&DRR NL0047654
幼若ラット	0.4	7日間	p.o.	・臓器重量 (内分泌系に対 する影響)	【4.2.1.3-09】： SDGRR 2749
副腎摘出ラット	0.4	10日間	p.o.	・生存率 (内分泌系に対 する影響)	
卵巣摘出ラット	0.4	10日間	p.o.	・膣スメア (内分泌系に対 する影響)	
幼若ウサギ	2 (総投与量)	6日間	p.o.	・子宮内膜 (内分泌系に対 する影響)	【4.2.1.3-06】： SDGRR 2820
麻酔モルモット	1, 5	単回	i.v.	・回腸の自発収縮 (消化器 系に対する影響)	
ラット	1, 10	単回	p.o.	・胃潰瘍誘発作用 (消化器 系に対する影響)	
ラット	20 (10 BID)	5日間	p.o.	・消化管運動、体温、体重 (消化器系に対する影 響)	

a：特に指定のない限りアセナピンマレイン酸塩の用量を示した。

AE：活性本体換算量 (マレイン酸塩から活性本体 (フリー体) への換算係数は 0.71)

Ach：アセチルコリン、dP/dt=心室内圧における変化率、Iso：イソプレナリン、NA：ノルアドレナリン、i.m：  
筋肉内、i.v.：静脈内、p.o.：経口、s.c.：皮下

## 2.6.2.4.1 心血管系に対する作用

## 2.6.2.4.1.1 心血管系に関する in vitro 評価

- 【4.2.1.3-05】：RR 745-04051（参考資料）  
 【4.2.1.3-01】：SDGRR 3695（参考資料）  
 【4.2.1.3-03】：R&DRR NL0047838（評価資料）  
 【4.2.1.3-04】：R&DRR NL0050226（評価資料）  
 【4.2.1.3-02】：SDGRR 4297（参考資料）

hERG カリウムチャネルを発現した HEK293 細胞を用いて、hERG 試験を行った。その結果、アセナピン及び N-脱メチル体の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 86 ng/mL (300 nM) 及び 190 ng/mL (700 nM) で、ヒトにおける血漿中非結合型濃度 (0.15 ng/mL 及び 0.06 ng/mL) の 581 倍及び 3208 倍であった (表 2.6.2-20 を参照)。N<sup>+</sup>-グルクロン酸抱合体の阻害活性 (IC<sub>50</sub>=9.3 µM) は著しく弱かった。

表 2.6.2-20 hERG 試験の結果（アセナピン及び N-脱メチル体）及び安全域

	アセナピン		N-脱メチル体	
	nM	ng/mL	nM	ng/mL
hERG IC <sub>20</sub>	42	12	200	54
hERG IC <sub>50</sub>	300	86	700	190
10 mg BID における C <sub>max</sub> <sup>a</sup>		5.39		2.43
血漿中非結合型濃度 (C <sub>u</sub> ) <sup>b</sup>		0.15		0.06
hERG IC <sub>20</sub> /C <sub>u</sub> 比	80		900	
hERG IC <sub>50</sub> /C <sub>u</sub> 比	581		3208	

<sup>a</sup> 日本人における舌下投与の定常状態での薬物動態より（【5.3.3.3-01】：25546 試験、【2.7.2.2.2.1.1】を参照）

<sup>b</sup> ヒトで血漿中非結合型比率について、アセナピンは 2.74%、N-脱メチル体は 2.44% とした（【4.2.2.3-08】：DM2005-005222-007（参考資料）、【2.6.5.6.C】を参照）。

モルモット心室乳頭筋を用いて、活動電位持続時間に対するアセナピン及び N-脱メチル体（いずれも 1 ~ 100 µM）の作用を評価した。その結果、アセナピンは 90% 再分極時の活動電位持続時間 (APD<sub>90</sub>) に影響することなく、30 µM から 50% 再分極時の活動電位持続時間 (APD<sub>50</sub>) を短縮させたのに対し、N-脱メチル体は APD<sub>50</sub> に影響することなく、10 µM から APD<sub>90</sub> を延長させた。アセナピンはカルシウムチャネルの阻害、N-脱メチル体はカリウムチャネルの阻害が示唆された。アセナピン及び N-脱メチル体は、いずれにおいても 30 µM から最大立ち上がり速度 (V<sub>max</sub>) を濃度依存的に低下させ、その程度は N-脱メチル体の方が約 2 倍弱かった。このことから、アセナピン及び N-脱メチル体いずれにおいても、ナトリウムチャネルの阻害が示唆された。また、アセナピン及び N-脱メチル体は 100 µM で ERP を延長させた。

イヌの単離プルキンエ線維を用いて、活動電位持続時間に対するアセナピン及び N-脱メチル体（いずれも 0.03、0.3、3 µM）の作用を評価した。その結果、アセナピンは 0.3 及び 3 µM の濃度において APD<sub>50</sub> を濃度依存的に短縮させた。N-脱メチル体は 3 µM の濃度において APD<sub>50</sub>、APD<sub>70</sub> 及び APD<sub>90</sub> を短縮させた。APD の短縮はカルシウムチャネルの阻害に関与していると考えられた。

ウサギから摘出した心筋標本を用いて、パルス電気刺激誘発性収縮に対するアセナピン及び N-脱メチル体（いずれも 0.001 ~ 100 µM）の作用を評価した。その結果、アセナピンは 3 µM から濃度依存的に収縮力が減弱したのに対し、N-脱メチル体はより低い 0.1 µM から抑制した。また、自発性の収縮頻度に対し、アセナピンは 3 µM から濃度依存的に抑制したが N-脱メチル体は 100 µM まで影響がみられなかった。

ウサギ大動脈輪標本において、塩化カリウムによる収縮に対するアセナピン及びN-脱メチル体(いずれも1~30 µM)の作用を評価した。アセナピン及びN-脱メチル体は3 µM以上の適用で塩化カリウムによる収縮を抑制し、その作用は同程度であった。

#### 2.6.2.4.1.2 心血管系に関する in vivo 評価

##### 2.6.2.4.1.2.1 アセナピンの静脈内投与による心血管系への影響

【4.2.1.3-10】: SDGRR 2750 (参考資料)

【4.2.1.3-14】: SDGRR 3325 (参考資料)

アセナピンの血圧、心拍数及び自律神経系に及ぼす作用を、麻酔ネコ(0.1、1及び10 mg/kgの用量で1時間静脈内インフュージョン投与)及び覚醒ウサギ(0.01、0.1及び1 mg/kgの用量で静脈内投与)を用いて検討した。また、麻酔イヌ(0.1、1及び10 mg/kgの用量で静脈内投与)を用いて血行動態についても評価した。

麻酔ネコ(5~8例/群、雄又は雌)を用いた試験では、アセナピンの0.1 mg/kgから用量依存的な血圧低下がみられたが、心拍数及び肉眼的に観察した心電図波形に変化はみられなかった。アセナピンは、1 mg/kgから迷走神経刺激による血圧低下を抑制し、10 mg/kgでは頸動脈閉塞による血圧上昇を抑制した。ノルアドレナリン誘発性の血圧上昇に対し、アセナピンは10 mg/kgで抑制した。イソプレナリン誘発性の心拍数増加又は血圧低下並びに迷走神経刺激による心拍数低下に対して、アセナピンは影響しなかった。

覚醒ウサギ(5例/群、雄)を用いた試験では、アセナピンの0.01 mg/kgから濃度依存的な心拍数の低下がみられ、1 mg/kgでは、血圧低下もみられた。また、0.1 mg/kgから濃度依存的にノルアドレナリン誘発性の血圧上昇が抑制された。アセナピンの最高用量(1 mg/kg)では鎮静がみられた。

麻酔イヌ(4~8例/群、雄又は雌)を用いた試験では、アセナピンの即時的な作用として末梢血管抵抗の低下による血圧低下、1回拍出量の減少を伴う心拍数増加(時間当たりの心拍出量は増加)及び心収縮力の増加が認められた。血圧低下及び心収縮力の増加は持続的であった。さらに、麻酔イヌ(5例/群、性は不明)を用いた追加試験では、アセナピンの投与により、血圧低下はみられたが、心拍数の増加はみられなかった。さらに、ノルアドレナリン誘発性血圧上昇に対して、アセナピンは用量依存的に抑制した。一方、イソプレナリン誘発性の心拍数増加又は血圧低下並びにアセチルコリン誘発の血圧低下に対して、アセナピンは影響しなかった。アセナピンの投与により、体位傾斜誘発性の低血圧の増強、頸動脈閉塞による拡張期血圧の上昇抑制がみられた。これらのことから、アセナピンは起立性低血圧を起こす可能性が示唆された。

##### 2.6.2.4.1.2.2 アセナピンの経口投与又は舌下投与による心血管系への影響

【4.2.1.3-11】: SDGRR 4130 (参考資料)

【4.2.1.3-12】: R&DRR INT00002533 (参考資料)

アセナピンの経口投与又は舌下投与による心血管系への影響を覚醒イヌ(4~7例/群、雄)を用いて評価した。

アセナピンを1、2.5、5、10及び50 mg/kgの用量で経口投与したところ、用量依存的な心収縮力の減弱、軽度の血圧低下及び心拍数の増加がみられ、それらに伴いPR間隔の短縮及びBazettの補正によるQT<sub>c</sub>間隔(QT<sub>cB</sub>)の延長がみられた。50 mg/kg投与時のみ、QRS間隔の短縮がみられた。用

量依存的な心拍数の増加を伴った中等度の起立性低血圧が体位傾斜中に認められた。また、2.5 mg/kg 以上の用量では、興奮性の行動がみられた。

一方、アセナピンを 0.01、0.1 及び 1 mg/kg の用量で舌下投与したところ、用量依存的な心拍数の増加が誘発されたが、心収縮力の減弱又は血圧低下はみられなかった。心拍数増加の程度は経口投与時よりも軽度であった。1 mg/kg 投与時のみ、QT<sub>c</sub>B 及び QRS 間隔の延長が認められた。中等度の起立性低血圧が体位傾斜中にみられた。1 mg/kg 投与により一過性の軽微な興奮性の行動がみられたが、その後は鎮静がみられた。

なお、アセナピンの経口投与（1～50 mg/kg）及び舌下投与（0.01～1 mg/kg）により心拍数が増加したため、QT 間隔を QT<sub>c</sub>B とともに、Fridericia の補正（QT<sub>c</sub>F）及び Van de Water の補正（QT<sub>c</sub>VdW）を用いて解析した。その結果、経口投与では、対照群と比べて QT<sub>c</sub>B は 1、2.5、5 及び 50 mg/kg の用量で有意に延長したが、QT<sub>c</sub>F は 1、2.5 及び 5 mg/kg の用量、QT<sub>c</sub>VdW は 1 及び 5 mg/kg の用量で延長し、用量依存的な延長は認められなかった。舌下投与では、対照群と比べて QT<sub>c</sub>B は 1 mg/kg の用量で有意に延長したが、QT<sub>c</sub>F 及び QT<sub>c</sub>VdW では統計的に有意な延長は認められなかった。また、Bazett、Fridericia 及び Van de Water の補正における QT<sub>c</sub> と RR 間隔の相関を解析したところ、Van de Water の補正における相関係数がもっとも 0 に近かったため、本試験では Van de Water の補正が適切と考えられた。

#### 2.6.2.4.1.2.3 鏡像異性体の経口投与又は舌下投与による心血管系への影響

【4.2.1.3-13】：R&DRR NL0001234（参考資料）

覚醒イヌ（6 例/群、雄）にアセナピンの鏡像異性体である(-)-アセナピン（鏡像異性体 A\*）及び(+)-アセナピン（鏡像異性体 B\*）を経口又は舌下投与し、投与後 5 時間にわたり動脈圧、心拍数、心筋収縮能及び心電図に及ぼす影響を評価した。用量は経口投与が 5 mg/kg、舌下投与が 0.1 mg/kg とした。

いずれの化合物においても心拍数の軽度な増加がみられたが、舌下投与では有意差が認められ、経口投与後よりも早く作用が認められた。また、いずれの化合物も経口投与後に、緩やかな収縮期血圧の低下がみられた。(-)-アセナピンの経口投与後には、拡張期血圧の有意な低下も認められた。これらの血圧低下は舌下投与ではみられなかった。(-)-アセナピンの舌下投与後では、左室収縮期の短縮（心収縮力の減弱）がみられた。

PR、QRS 及び QT 間隔は両化合物のいずれの投与経路においても変化しなかったが、心拍数の増加に応じて QT<sub>c</sub>B のわずかな延長が認められた。

(-)-アセナピンの経口投与後には、体位傾斜誘発性の血圧低下に対する増強がみられたが、この作用は舌下投与ではみられなかった。また、(-)-アセナピンの経口及び舌下投与ともに、体位傾斜誘発性頻拍を増強した。一方、(+)-アセナピンの経口投与後にも収縮期血圧の低下、左室収縮期の短縮（心収縮力の減弱）及び体位傾斜誘発性頻脈の増強も認められたが、拡張期血圧の低下はみられなかった。(+)-アセナピンの舌下投与後は、いずれの変化もみられなかった。

経口投与後の行動変化としては主に投与後 45 分から 1 時間に興奮が認められ、5 時間以上持続した。舌下投与後にも興奮が認められたが、投与後早期（15～30 分）に現われ、持続時間が短時間（～2 時間）であった。

(-)-アセナピン及び(+)-アセナピンの薬物動態パラメーターの要約を表 2.6.2-21 に示す。

本試験の結果から、アセナピンの鏡像異性体 ((-)-アセナピン及び(+)-アセナピン) の心血管系に与える影響は同程度であることが示唆された。

表 2.6.2-21 (-)-アセナピン及び(+)-アセナピンの単回経口投与 (5 mg/kg) 後又は舌下投与後 (0.1 mg/kg) の覚醒イヌにおける薬物動態パラメータ (mean±s.e.m、n=5-6)

	(-)-アセナピン		(+)アセナピン	
	経口	舌下	経口	舌下
AUC <sub>0-6</sub> (ng·hr/mL)	57 ± 20	12 ± 5	107 ± 45	10 ± 3
NAUC <sub>0-6</sub> (ng·hr/mL)/(mg/kg)	11 ± 4	116 ± 46	21 ± 9	102 ± 34
C <sub>max</sub> (ng/mL)	20 ± 12	6 ± 2	31 ± 15	6 ± 2
NC <sub>max</sub> (ng/mL)/(mg/kg)	4 ± 2	58 ± 20	6 ± 3	58 ± 22
t <sub>max</sub> (h)	1.8 ± 0.9	0.3 ± 0.1	2.7 ± 0.7	0.3 ± 0.1
Relative BA* (%)	12 ± 8	100	23 ± 8	100

\* : 舌下投与を 100%とした場合の相対的な生物学的利用能

#### 2.6.2.4.1.2.4 N-脱メチル体 (類縁物質G\*) の静脈内投与による心血管系への影響

【4.2.1.3-02】 : SDGRR 4297 (参考資料)

【4.2.1.3-15】 : SDGRR 3697 (参考資料)

【4.2.1.3-14】 : SDGRR 3325 (参考資料)

【4.2.1.3-07】 : SDGRR 4705 (参考資料)

【4.2.1.3-01】 : SDGRR 3695 (参考資料)

覚醒イヌ (静脈内投与)、麻酔イヌ (静脈内投与) 及び迷走神経切断ラット (静脈内投与) を用いて N-脱メチル体の心血管系へ及ぼす影響を評価した。さらに、麻酔ラットの Bezold-Jarisch 反射 (心臓の機械受容器への刺激により、末梢血管の拡張、徐脈、血圧低下を生じる反射) 及び麻酔イヌの頸動脈洞反射 (頸動脈洞への刺激により、動脈圧が低下する反射) に対する影響も評価した。

覚醒イヌ (5例/群、雄) に N-脱メチル体を 0.5、1 及び 5 mg/kg の用量で静脈内投与したところ、5 mg/kg の用量で心収縮力の減弱がみられ、PR 間隔の短縮を伴う心拍数の増加がみられた。同じ試験で、アセナピンを 0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg の用量で静脈内投与したところ、濃度依存的な心拍数の増加及び QTc 間隔の延長がみられたが、経口投与後とは異なり、心収縮力の減弱はみられず、QRS 間隔にも顕著な変化はみられなかった。N-脱メチル体でみられた作用は、アセナピンの 10 倍の用量 (5 mg/kg) においてのみ認められた。

麻酔イヌ (4例/群、雄) に、N-脱メチル体を 0.1、1 及び 10 mg/kg の用量で静脈内投与し、血行動態に対する影響を評価した。N-脱メチル体は、10 mg/kg の用量で心拍数の増加を伴う末梢血管拡張による血圧低下を示した。N-脱メチル体は、アセナピンの反応とは異なり、ノルアドレナリン誘発性血圧上昇及び頸動脈洞閉塞による血圧上昇に対して影響を及ぼさなかった。脱メチル体は、体位傾斜誘発性の低血圧を増強した。これらの結果から、N-脱メチル体もアセナピンとは機序は異なるものの起立性低血圧を引き起こす可能性が示唆された。

迷走神経を切断した麻酔ラット (6例/群、雄) を用いて、N-脱メチル体及びアセナピンの交感神経電気刺激又はノルアドレナリン (2 µg/kg) 静脈内投与誘発性の心拍数の増加及び血圧上昇に対する影響を評価した。N-脱メチル体を 0.3、1、3 及び 10 mg/kg、アセナピンを 0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg の用量で静脈内投与したところ、N-脱メチル体及びアセナピンは交感神経刺激及びノルアドレナリン誘発性の血圧上昇を濃度依存的に抑制した。一方、N-脱メチル体は交感神経刺激及びノルアドレナリン誘発性の心拍数の増加に対しては影響を及ぼさなかったが、アセナピンは交感神経刺激による心拍数の増加を増強し、ノルアドレナリン誘発性の心拍数の増加に対しては 3.0 mg/kg の用量で抑制した。N-脱メチル体の血圧上昇に対する阻害作用は、ED<sub>50</sub> の比較でアセナピンの 1/10 倍の強さであった。

麻酔ラット（6-7例/群、雄）を用いて、N-脱メチル体及びアセナピンのベラトリン反復静脈内投与による Bezold-Jarisch 反射に対する影響を評価した。N-脱メチル体又はアセナピンを 1 mg/kg の用量で静脈内投与したところ、いずれも Bezold-Jarisch 反射（徐脈及び血圧低下）に影響を及ぼさなかった。

麻酔イヌ（4例/群、雄）を用いて、N-脱メチル体及びアセナピンの頸動脈洞反射に対する影響を評価した。N-脱メチル体又はアセナピンを 0.3 µM ~ 10 mM の濃度で舌動脈から挿入したカテーテルを介して頸動脈洞内に投与したところ、N-脱メチル体は 10 mM で、アセナピンは 100 µM 以上の濃度で、頸動脈洞加圧刺激による頸動脈洞反射（拡張期血圧の低下）を減弱させた。

上述したこれらの結果から、*in vivo* において N-脱メチル体は、心拍数の増加、血圧の低下及び起立性低血圧など、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いことが示唆された。

#### 2.6.2.4.2 呼吸器系に対する作用

##### 2.6.2.4.2.1 ラットを用いた呼吸器系に対する作用

【4.2.1.3-08】：R&DRR NL0047654（評価資料）

Wistar ラット（8例/群、雄）にアセナピン（活性本体として）0（溶媒対照群）、0.5、1.5 及び 5 mg/kg の用量で単回皮下投与し、プレチスモグラフィにより呼吸圧の変動並びに 1 回換気量を継続的に測定した。動物は無拘束で、餌及び水は自由摂取とした。測定は投与前 1 時間の安定時間を設け、投与後 2 時間まで記録した。

その結果、5 mg/kg 群において投与 20 分後に一過性の 1 回換気量、呼気量及び気道抵抗の増加が認められた。0.5 及び 1.5 mg/kg 群ではアセナピンによる影響はみられなかった。

#### 2.6.2.4.3 その他の安全性薬理試験

##### 2.6.2.4.3.1 内分泌系に対する作用

【4.2.1.3-09】：SDGRR 2749（参考資料）

ラット及びウサギを用いて、アセナピンの内分泌への影響を検討した。

幼若ラット（6~12例/群、雄及び雌）にアセナピンを 0（溶媒対照群）及び 0.4 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与し、内分泌系組織（腎臓、副腎、胸腺、脾臓、下垂体、肝臓、生殖器及び生殖腺）の重量を測定した。その結果、雌雄共に副腎及び甲状腺の重量が軽度に減少したが、その他の組織重量に影響は認められなかった。

副腎摘出ラット（9~10例/群、雄）にアセナピンを 0.4 mg/kg/日の用量で 10 日間反復経口投与し、鉍質コルチコイド様作用を評価した。その結果、副腎摘出後の平均生存日数は対照群で 5.9 日、アセナピン群で 4.1 日と延長はみられなかった。アセナピンの鉍質コルチコイド様作用は認められなかった。

卵巣摘出ラット（8例/群、雌）にエストラジオール（0.2 µg/日/rat、皮下投与）及びアセナピン（0.4 mg/kg/日、経口投与）を 10 日間併用反復投与し、抗エストロゲン作用を評価した。その結果、スメア検査による陽性例数は、対照群で 70/72 例、アセナピン群で 67/72 例と同程度であった。アセナピンの抗エストロゲン作用は認められなかった。

安息香酸エストラジオール（0.2 µg/日/rabbit）を 8 日間反復皮下投与した幼若ウサギ（2例/群、雌）にアセナピンを 2 mg/kg の用量で 6 日間反復経口投与し、子宮内膜の発達を評価した。その結果、ア

セナピン群で子宮内膜の発達がみられなかった。アセナピンのプロゲステロン様作用は認められなかった。

安息香酸エストラジオール (0.2 µg/日/rabbit) を 8 日間反復皮下投与した幼若ウサギ (2 例/群、雌) にプロゲステロン (0.5 mg/kg) の投与に併せ、アセナピンを 2 mg/kg の用量で 6 日間反復経口投与し、子宮内膜の発達を評価した。その結果、対照群とアセナピン群の子宮内膜の発達スコアは同じであった。アセナピンの抗プロゲステロン作用は認められなかった。

ラット (3 例/群、雄) にアセナピンを 0.032、0.125 及び 0.5 mg/kg/日の用量で単回経口投与し、投与 1 及び 2 時間後に血漿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、血漿中プロラクチンは、0.5 mg/kg/日の用量で投与 1 時間後に高値を示した。また、ラットにアセナピンを活性本体として 2.8 mg/kg/日の用量で 4 週間反復皮下投与したところ、血漿中プロラクチン濃度の顕著な上昇が認められた【2.6.6.9.3】。

#### 2.6.2.4.3.2 消化器系に対する作用

【4.2.1.3-06】 : SDGRR 2820 (参考資料)

モルモット及びラットを用いて消化器系に対する影響を検討した。

麻酔モルモット (5 例/群、雄) にアセナピンを 1 及び 5 mg/kg の用量で静脈内投与し、消化管の運動性に対する作用を評価した。その結果、1 mg/kg では回腸の自発収縮の回数が約 10 分間増加し、5 mg/kg では収縮回数は増加したが、収縮力は減弱した。

絶食ラット (6~12 例/群、雄) にアセナピンを 1 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与 6 時間後に胃の潰瘍誘発作用を評価した。その結果、いずれの用量においても胃に潰瘍がみられたが、その程度は用量依存的ではなかった。

自由摂餌下ラット (5 例/群、雄) にアセナピンを 20 mg/kg/日 (10 mg/kg を 1 日 2 回投与) の用量で 5 日間反復経口投与したところ、消化管運動、糞量、体温及び呼吸数に影響はみられず、肉眼的に消化管潰瘍も認められなかった。

#### 2.6.2.4.3.3 神経伝導遮断作用

【4.2.1.3-06】 : SDGRR 2820 (参考資料)

アフリカツメガエルの単離坐骨神経標本を用いて神経伝導遮断作用を検討した。リドカインを 1 とした場合のアセナピンの活性比 (potency ratio) は、2.5 であった。

#### 2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

アセナピンによる薬力学的薬物相互作用試験は行わなかった。

#### 2.6.2.6 考察及び結論

セロトニン受容体の幅広いサブタイプ (5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>) に加えて、ドパミン受容体 (D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>)、アドレナリン受容体 (α<sub>1A</sub>、α<sub>2A</sub>、α<sub>2B</sub>、α<sub>2C</sub>)、ヒスタミン受容体 (H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>) に対する拮抗作用はアセナピンの薬理的な特徴になっており、他剤とは異なる臨床効果が期待できる。In vitro で示されたアセナピンの受容体特性は、様々な方法を用いた in vivo 試験からも裏付けられ、アセナピンは、D<sub>2</sub> 受容体を中等度に占有する投与量で 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、α<sub>1</sub>、

$\alpha_2$  及び  $H_1$  の各受容体も占有すると予想される。一方、 $5-HT_{1A}$  受容体については、アセナピンは *in vivo* では受容体を刺激する可能性が示唆された。

アセナピンは、抗精神病薬としての有効性を推測する行動薬理試験で強力な活性を示し、認知機能障害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いる。 *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。また、アセナピンが錐体外路障害を示す可能性はハロペリドールより低いと考えられ、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 2.6.2-22にまとめた。アセナピンは、 $D_2$  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<sup>1)</sup>。 $5-HT_{1A}$  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、 $D_2$  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などの抗精神病薬も  $5-HT_{1A}$  受容体部分作動作用を有している<sup>1,2)</sup>。 $5-HT_{2C}$  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<sup>3)</sup>。 $5-HT_6$  及び  $5-HT_7$  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<sup>4)</sup>。一方、体重増加に対しては  $H_1$  受容体拮抗作用が促進的に、 $H_2$  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<sup>5)</sup>、アセナピンは  $H_1$  受容体のみならず  $H_2$  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、 $M_3$  受容体拮抗作用は糖代謝を抑制しオランザピンなど非定型抗精神病薬による血糖値上昇や体重増加等に関与すると推測されているが<sup>6)</sup>、アセナピンは  $M_3$  受容体に対して親和性が低く、したがって代謝性副作用の発現リスクは低いと考えられる。

表 2.6.2-22 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 <sub>2</sub>	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 <sub>1A</sub>	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 <sub>2A</sub>	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 <sub>2C</sub>	拮抗	不安症状改善	体重増加
5-HT <sub>6</sub>	拮抗	認知機能改善	NR
5-HT <sub>7</sub>	拮抗	認知機能改善	NR
α <sub>1</sub>	拮抗	NR	鎮静、血圧低下
H <sub>1</sub>	拮抗	NR	鎮静、傾眠、体重増加
H <sub>2</sub>	拮抗	NR	体重増加抑制
M <sub>1~4</sub>	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

アセナピンの2つの鏡像異性体は、全般的にアセナピンに類似した薬理学的特性を示し、両化合物ともアセナピンの活性に寄与することが予測される。薬理学的解析から、アセナピンの推定代謝物のD<sub>2</sub>受容体及び5HT<sub>2A</sub>受容体などへの親和性は極めて低い、または血液脳関門を通過できないことが示されており、5～10 mg BIDの用量幅ではアセナピンの薬理活性に寄与する可能性は低いと考えられる。

心血管系に対する作用として、アセナピンにはhERGチャネルに対する阻害活性が認められ、IC<sub>50</sub>とヒトでの血漿中非結合型濃度との安全域は581倍と推察された。覚醒イヌにアセナピンを舌下又は経口投与した試験では、QT<sub>C</sub>間隔（Van de Waterの補正式）に有意な影響は認められなかった。

In vitro 心血管系の試験では、アセナピンの心拍数の減少及び心収縮力の減弱並びに活動電位持続時間の短縮がみられたが、in vivo 試験においてこれらに符号する心電図への影響は認められなかった。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及び起立性低血圧であった。血圧低下はα<sub>1</sub>受容体への阻害作用によるものと考えられた。

光学異性体（鏡像異性体A\*及び鏡像異性体B\*）の心血管系に与える影響は同程度であることが示唆された。N-脱メチル体においてもアセナピンと同様の作用が認められたが、その程度はアセナピンより弱かった。ただし、N-脱メチル体のin vitroにおける心収縮力の減弱作用はアセナピンに比べ強かった。

呼吸器系に対する作用として、ラットにアセナピンを5 mg/kgの用量で単回皮下投与したところ、一過性の一換気量、呼気容積及び気道抵抗の増加がみられたが、1.5 mg/kg以下では影響は認められなかった。

内分泌系に対する作用として、ラットにアセナピンを0.5 mg/kgの用量で単回経口投与したところ、投与1時間後に血中プロラクチンが上昇した。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。

消化器系に対する作用として、モルモットにアセナピンを 1 及び 5 mg/kg の用量で単回の静脈内投与したところ、消化管の収縮回数を増加させた。さらに、絶食ラットにアセナピンを 1 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、投与 6 時間後に胃に潰瘍がみられたものの、摂食下ラットへの経口投与（20 mg/kg/日、5 日間反復）では潰瘍は認められず、消化管通過時間にも影響を及ぼさなかった。

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、アセナピンはリドカインより低い濃度から神経伝導遮断作用を示した。

### 2.6.2.7 文献一覧

- 1) 【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.
- 2) 【4.3-01】 Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonism in antipsychotic drug action: Rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11:802-12.
- 3) 【4.3-02】 Millan MJ. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie* 2005; 60: 441-60.
- 4) 【4.3-03】 Meltzer HY. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; 212:87-124.
- 5) 【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.
- 6) 【4.3-05】 Silvestre JS, Prous J. Research on adverse drug events. I. Muscarinic M<sub>3</sub> receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type2 diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005; 27:289-304