目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 12
2.6.3.4 安全性薬理試験 13
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 22

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験一覧表

被験物質：アセナピン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
1.1 効力を裏付ける試験					
受容体結合試験 酵素阻害試験	クローン化受容体細胞株，ヒト細胞，ウシ組織，ラット組織，ニワトリ組織，モルモット組織，ウサギ血小板，マウス組織	in vitro	[redacted], [redacted], UK [redacted], US [redacted], UK [redacted], US [redacted], Taiwan [redacted], France	INT00002643	4.2.1.1
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	ラット組織，モルモット組織，マウス及びラット	in vitro/皮下及び経口	[redacted], NL	2420	4.2.1.1
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	ラット組織，ブタ組織及びラット	in vitro/皮下	[redacted], NL	4393	4.2.1.1
ヒト受容体機能試験	クローン化受容体細胞株	in vitro	[redacted], NL, UK [redacted], US	INT00013348	4.2.1.1
ヒト受容体機能試験	クローン化受容体細胞株	in vitro	[redacted], US	810-00111	4.2.1.1
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	ラット組織及びラット	in vitro/皮下及び静脈内	Karolinska Institutet, Sweden	Franberg et al., 2008	4.2.1.1
受容体機能試験	クローン化受容体細胞株	in vitro	[redacted], US	740-03738	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－受容体結合	ラット及びモルモット	皮下	Janssen Research Foundation, Belgium	Schotte et al., 1996	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－受容体結合	ラット	皮下	[redacted], US	810-00187	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－電気生理	ラット	静脈内	[redacted], Canada	INT00096944	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－神経伝達物質遊離	ラット	皮下	[redacted], US	INT00004834	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－c-fos	ラット	皮下	[redacted], UK	INT00004848	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－マウス運動量	マウス	皮下	[redacted], UK	NL0050575	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－ラット運動量	ラット	皮下	[redacted], US	810-00054	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－プレパルス抑制	ラット	皮下	[redacted], US	810-00065	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－認知	ラット	皮下	[redacted], UK	INT00094508	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－認知	ラット	皮下	[redacted], UK	INT00097295	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－認知	サル	皮下	[redacted], US	INT00006292	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－軽度慢性ストレス	ラット	腹腔内	[redacted], Poland	INT00004830	4.2.1.1

被験物質：アセナピン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
中枢神経系薬理試験－錐体外路系作用	サル	筋肉内	[redacted], US	INT00017668	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－依存性	ラット	皮下	[redacted], UK [redacted], US	INT00003062	4.2.1.1
中枢神経系薬理試験－鏡像異性体，代謝物	ラット組織，マウス及びラット	in vitro/皮下及び腹腔内	[redacted], NL	2868	4.2.1.1
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	[redacted], UK	INT00003223	4.2.1.1
1.2 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				
1.3 安全性薬理試験					
心血管系に対する作用	ウサギ摘出心筋標本	in vitro	[redacted], NL	4297	4.2.1.3
	ラット（SD 系）	静脈内			
	イヌ（Beagle）				
心血管系に対する作用	モルモット心室乳頭筋	in vitro	[redacted], NL	3695	4.2.1.3
	ウサギ大動脈輪標本				
	イヌ（Beagle）	頸動脈洞内			
心血管系に対する作用	イヌ プルキンエ線維	in vitro	[redacted], [redacted], France	NL0047838	4.2.1.3
心血管系に対する作用	イヌ プルキンエ線維	in vitro	[redacted], [redacted], France	NL0050226	4.2.1.3
心血管系に対する作用	hERG-transfected HEK293 cells	in vitro	[redacted], US	745-04051	4.2.1.3
心血管系に対する作用	ネコ ウサギ イヌ（Beagle）	静脈内	[redacted], NL	2750	4.2.1.3
心血管系に対する作用	イヌ（Beagle）	静脈内	[redacted], NL	3325	4.2.1.3
心血管系に対する作用	イヌ（Beagle）	経口及び舌下	[redacted], NL	4130	4.2.1.3
心血管系に対する作用	イヌ（Beagle）	経口及び舌下	[redacted], NL	NL0001234	4.2.1.3
心血管系に対する作用	イヌ（Beagle）	静脈内	[redacted], NL	3697	4.2.1.3
心血管系に対する作用	ラット（Wistar 系）	静脈内	[redacted], NL	4705	4.2.1.3
呼吸器系に対する作用	ラット（Wistar 系）	皮下	[redacted], France	NL0047654	4.2.1.3
内分泌系に対する作用	ラット（Cpb:ORGA 系） ウサギ（Cpb:CH 系）	経口	[redacted], NL	2749	4.2.1.3
消化器系に対する作用、局所麻酔作用	ラット（Cpb:WU 系） モルモット アフリカツメガエル	経口 静脈内 in vitro	[redacted], NL	2820	4.2.1.3
1.4 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っていない				

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

試験の種類	試験系	動物種	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
受容体結合	クローン化受容体細胞株	ヒト	in vitro	NS	NA	アセナピンは、複数のヒトセロトニン受容体サブタイプとドパミン D_3 受容体及びアドレナリン α_{2B} 受容体に対してナノモル以下の親和性を示した (pKi): D_3 (9.4)、5-HT_{2A} (10.2)、5-HT_{2B} (9.8)、5-HT_{2C} (10.5)、5-HT_6 (9.6)、5-HT_7 (9.9)、α_{2B} (9.5)。また、以下の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。(pKi): D_1 (8.9)、D_{2L} (8.9)、D_{2S} (8.8)、D_4 (9.0)、5-HT_{1A} (8.6)、5-HT_{1B} (8.4)、5-HT_{5A} (8.8)、α_{1A} (8.9)、α_{2A} (8.9)、α_{2C} (8.9)、H_1 (9.0)、H_2 (8.2)。	INT00002643	4.2.1.1
受容体結合	クローン化受容体細胞株	ヒト	in vitro	NS	NA	アセナピンは、ムスカリン M_1、M_2、M_3 及び M_4 受容体とアドレナリン β_1 並びに β_2 受容体、及び H_3 受容体に対する親和性が低かった（IC_{50} > 1 μM）。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_{50} > 1 μM）。	INT00002643	4.2.1.1
受容体結合	脳膜画分	ラット, ブタ	in vitro	NS	雄 雄及び雌	アセナピンは、以下の受容体に対して高い親和性を示した (pKi): D_1 (8.3)、D_2 (8.3)、5-HT_{1A} (8.0)、5-HT_{1B} (7.3)、5-HT_{1D} (7.1)、5-HT_{2A} (10.0)、5-HT_{2C} (10.1)、α_1 (9.2)、α_2 (8.1)、H_1 (8.1)。	2420 4393	4.2.1.1

試験の種類	試験系	動物種	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
受容体結合 酵素阻害	クローン化受容体細胞株，各種組織及び細胞	ヒト， ウシ， ラット， ニワトリ， モルモット， ウサギ， マウス	in vitro	NS	NA	アセナピンは、1 μM で以下に記載する受容体、イオンチャネル及び酵素に対して不活性であった：アデノシン受容体、$GABA_A$ 受容体（アゴニスト結合部位、ベンゾジアゼピン α_1 結合部位）、$GABA_B$ 受容体、AMPA 受容体、カイニン酸受容体、NMDA 受容体（アゴニスト結合部位、グリシン結合部位）、メラトニン受容体、ニコチン性アセチルコリン受容体、オピオイド受容体、エストロゲン受容体、テストステロン受容体、カルシウムイオンチャネル（L 型、N 型）、カリウムイオンチャネル（ATP 依存型、カルシウム依存型、hERG）、一酸化窒素合成酵素、ロイコトリエン受容体（LTD4）、トロンボキサン A_2 受容体、副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）受容体、オキシトシン受容体、血小板活性化因子（PAF）受容体、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）受容体、アンジオテンシン II 受容体（AT1、AT2）、ブラジキニン受容体（BK2）、コレシストキニン受容体（CCK1、CCK2）、エンドセリン受容体（ET-A、ET-B）、ガラニン受容体、ニューロキニン受容体（NK1、NK2、NK3）、血管作用性小腸ペプチド（VIP）受容体、バソプレシン 1 受容体、コリンアセチルトランスフェラーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、グルタミン酸デカルボキシラーゼ、モノアミンオキシダーゼ（MAO-A、MAO-B）。	INT00002643	4.2.1.1
受容体機能	クローン化受容体細胞株	ヒト	in vitro	0.01-10000 nM	NA	アセナピンは、評価したすべてのセロトニン受容体及び α 受容体に対して拮抗薬として作用した (pK_B): D_2 (9.1)、D_3 (9.05)、5-HT_{1A} (7.4)、5-HT_{1B} (8.1)、5-HT_{2A} (9.1)、5-HT_{2B} (IC_{50}=0.14 nM)、5-HT_{2C} (9.0)、5-HT_6 (8.0)、5-HT_7 (8.5)、α_{2A} (7.3)、α_{2B} (8.3)、α_{2C} (6.8)、H_1 (8.4) 。	INT00013348 810-00111	4.2.1.1
受容体機能	輸精管，回腸，心房他	ラット， モルモット	in vitro	NS	NS	アセナピンは、以下の受容体に対して拮抗作用を示した(pA_2): D_1 (8.7)、α_1 (9.0)、α_2 (7.3)、H_1 (9.4)、H_2 (6.9)。	2420	4.2.1.1
NMDA 受容体機能	内側前頭皮質切片	ラット	in vitro	0.05-100 nM	雄	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。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。	Franberg et al., 2008	4.2.1.1

試験の種類	試験系	動物種	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
代謝型グルタミン酸受容体機能	クローン化受容体細胞株	ラット，ヒト	in vitro	1 μM	NA	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^{2+}の流入に影響を及ぼさなかった。	740-03738	4.2.1.1
受容体占有率	脳	ラット，モルモット	皮下	0.0025-10 mg/kg	雄：3-12	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 (ED_{50}, mg/kg): 5-HT_{2A} (0.005) > 5-HT_{2C} (0.02) > α_1 (0.077)、D_2 (0.1)、H_1 (0.11)、α_2 (0.13) > D_3 (1.1)、 D_1 (1.3) > 5-HT_{1A} (6.5)。	Schotte et al, 1996	4.2.1.1
受容体占有率	脳	ラット	皮下	0.001-0.3 mg/kg	雄：3-4	5-HT_{2A} 受容体（ED_{50}：0.011 mg/kg）と $D_{2/3}$ 受容体（ED_{50}：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。	810-00187	4.2.1.1
ドパミン拮抗作用	NA	ラット，マウス	皮下	0.01-46 mg/kg	雄：10	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_{50}=0.04 mg/kg）、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_2 受容体作動薬）誘発旋回行動を抑制した（ED_{50}=0.03 mg/kg）。D_1 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_{50}=1.0 mg/kg）。	2420	4.2.1.1
セロトニン拮抗作用	NA	ラット	皮下	0.00046-0.46 mg/kg	雄：6-8	アセナピンは、5-HT_{1A} 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_{2A} 受容体刺激による首振り行動（ED_{50}=0.001 mg/kg）及び 5-HT_{2C} 受容体刺激による陰茎勃起（ED_{50}=0.02 mg/kg）も抑制した。	2420	4.2.1.1
ドパミン拮抗作用	NA	ラット	皮下，10 日間	0.02, 0.2 mg/kg	雄：7-10	D_1 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_2 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。	4393	4.2.1.1
セロトニン拮抗作用	NA	ラット	皮下，10 日間	0.02-0.2 mg/kg	雄：10	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_{2A} 受容体拮抗作用は維持された。	4393	4.2.1.1

試験の種類	試験系	動物種	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
モノアミン神経発火	脳	ラット	静脈内	0.001-1 mg/kg	雄：4-12	アセナピンは、D_2自己受容体作動薬アポモルヒネ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_{50}=0.040 mg/kg で阻害した。また、アセナピンは、5-HT_{2A}受容体作動薬 DOI 及びα_2アドレナリン受容体作動薬クロニジン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_{50}=0.075 mg/kg 及びED_{50}=0.085 mg/kg で阻害した。	INT00096944	4.2.1.1
神経伝達物質遊離量	脳	ラット	皮下	0.01-0.5 mg/kg	雄：3-7	0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg 単回投与で、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。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 のみドパミン遊離量が増加した。アセチルコリン遊離量は内側前頭前皮質において 0.1 mg/kg 及び 0.5 mg/kg で増加し、海馬では 0.5 mg/kg のみで増加した。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_{1A}受容体拮抗薬 WAY100635 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。	INT00004834	4.2.1.1
神経伝達物質遊離量	脳	ラット	皮下，14 日間	0.1 mg/kg	雄：5-6	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反復投与でも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。内側前頭前皮質と海馬のアセチルコリン遊離量が反復投与で増加した。	INT00004834	4.2.1.1

試験の種類	試験系	動物種	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
神経伝達物質遊離量	脳	ラット	皮下	0.05-0.2 mg/kg	雄：5-9	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。また、0.2 mg/kg で内側前頭前皮質、側坐核、線条体で DOPAC（ドパミンの代謝物）、内側前頭前皮質と側坐核で 5-HIAA（セロトニンの代謝物）の遊離量が増加した。	Franberg et al., 2008	4.2.1.1
in vivo ボルタンメトリー	脳	ラット	静脈内	0.002-0.05 mg/kg	雄：4-7	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ドパミン遊離を促進した。	Franberg et al., 2008	4.2.1.1
脳の局所的活性化 (*c-fos* mRNA 発現量)	脳	ラット	皮下	0.05-0.5 mg/kg	雄：6	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）、内側扁桃体核、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。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。	INT00004848	4.2.1.1
運動量	NA	マウス	皮下	0.0003-1 mg/kg	雄：6-18	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）誘発運動亢進が、用量依存的に抑制された（ED_{50}：d-アンフェタミン=0.005 mg/kg、MK-801=0.003 mg/kg）。自発運動抑制作用は、比較的高い用量でみられた（ED_{50}=0.41 mg/kg）。	NL0050575	4.2.1.1
運動量	NA	ラット	皮下	0.01-0.3 mg/kg	雄：8	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。	810-00054	4.2.1.1
条件回避	NA	ラット	皮下	0.05-0.2 mg/kg	雄：8	アセナピン（0.05、0.1、0.2 mg/kg）は用量依存的に条件回避反応を抑制し（ED_{50}=0.12 mg/kg）、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。	Franberg et al., 2008	4.2.1.1

試験の種類	試験系	動物種	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
アポモルヒネ誘発プレパルス抑制障害	NA	ラット	皮下	0.001-3.0 mg/kg	雄：10	アセナピンは、試験 I（0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg）では 0.03、0.1 及び 3 mg/kg の用量で、試験 II（0.001、0.003、0.01、0.03、0.1 mg/kg）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た。	810-00065	4.2.1.1
Attentional set-shifting task (イボテン酸誘発障害)	NA	ラット	皮下	0.00075-0.075 mg/kg	雄：9-10	75 µg/kg のアセナピンは認知行動の障害を軽減した。より低用量（0.75、7.5 µg/kg）は効果がなかった。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 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た。	INT00094508	4.2.1.1
逆転学習課題 (d-アンフェタミン誘発障害、フェンサイクリジン誘発障害)	NA	ラット	皮下	0.025-0.075 mg/kg	雄及び雌：8-10	d-アンフェタミン誘発障害はアセナピン 0.025 又は 0.05 mg/kg では改善されなかったが、0.075 mg/kg により顕著に改善された。フェンサイクリジン誘発障害は、アセナピンの 3 用量すべてにより改善した。	INT00097295	4.2.1.1
逆転学習課題 (フェンサイクリジン誘発障害)	NA	ラット	皮下, 1 日 2 回, 28 日間	0.075 mg/kg	雄及び雌：5-10	フェンサイクリジンは持続的な障害をもたらし、アセナピンはこの障害を 28 日間の投与期間にわたり持続的かつ顕著に改善した。	INT00097295	4.2.1.1
逆転学習課題 (フェンサイクリジン誘発障害)	NA	サル	皮下, 1 日 2 回, 28 日間	0.05-0.15 mg/kg	雄：3-4 雌：4-5	アセナピンは、試験した用量範囲にわたってフェンサイクリジン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 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。	INT00006292	4.2.1.1
慢性軽度ストレス	NA	ラット	腹腔内、1 日 2 回、35 日間	0.06-0.6 mg/kg	雄：8	ストレス負荷群では、非ストレス負荷群と比較してショ糖摂取量の大幅な持続的減少（約 44%）が認められた。アセナピンは、ショ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 0.6 mg/kg 投与の第 3、4 及び 5 週に観察された。	INT00004830	4.2.1.1
カタレプシー	NA	ラット	皮下	0.01-46 mg/kg	雄：5-12	アセナピンがカタレプシーを誘発する活性は低かった（MED：1 mg/kg）。さらに、アセナピンは 10 mg/kg 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。	2420 4393	4.2.1.1

試験の種類	試験系	動物種	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
錐体外路症状	NA	サル	筋肉内	0.01, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25 mg/kg	雄：1 雌：10	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。	NL0017668	4.2.1.1
異常口唇運動	NA	ラット	皮下	0.05-1 mg/kg	雄：11-23	アセナピン（0.05～1.0 mg/kg）の単回投与は、D_1 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誘発しなかった。	2420	4.2.1.1
異常口唇運動	NA	ラット	経口（飲水投与）	平均 1 日用量 2 mg/kg	雄：9-16	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。	2420	4.2.1.1
脳内自己刺激	NA	ラット	皮下	0.01-0.3 mg/kg	雄：7-8	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。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。	INT00003062	4.2.1.1
アセナピンの鏡像異性体（受容体結合）	クローン化受容体細胞株	ヒト	in vitro	NS	NA	(-)-アセナピン及び(+)-アセナピンは、アセナピンと同様のヒト受容体結合特性を示した。(-)-アセナピン、(+)-アセナピン及びアセナピンのヒト D_{2S} 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_{2A} 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親和性を示した。アセナピン、(-)-アセナピン及び(+)-アセナピンは、1 μM で 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対しては活性が認められなかった。しかし、3 化合物はすべて、α_1、α_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、各化合物の受容体結合特性と一致した。	INT00002643	4.2.1.1

試験の種類	試験系	動物種	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
アセナピンの鏡像異性体（受容体結合）	脳膜画分	ラット	in vitro	NS	雄	両鏡像異性体は、アセナピンと同様の作用を示した。	2868	4.2.1.1
アセナピンの鏡像異性体（受容体機能）	クローン化受容体細胞株	ヒト	in vitro	0.01-10000 nM	NA	クローン化ヒト受容体（D_2、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、α_{2A}、α_{2B}、α_{2C}、H_1）機能について、両鏡像異性体は、アセナピンと同様の作用を示した。	INT00013348	4.2.1.1
アセナピンの鏡像異性体（行動薬理）	NA	ラット，マウス	皮下	0.001-22 mg/kg	雄：6-20	鏡像異性体は、マウス及びラットにおける D_2、D_1、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT_{1A} 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。	2868	4.2.1.1
アセナピンの代謝物(受容体結合)	クローン化受容体細胞株	ヒト	in vitro	NS	NA	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_{2S}、D_3、D_4、5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT_6、5-HT_7、α_{1A}、α_{2A}、α_{2C} 及び H_1）に対してアセナピンの 10 倍以内の Ki 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。N-脱メチル-N-硫酸抱合体は、5-HT_{1A} 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 Ki 値）が、D_{2S}、D_3、D_4、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT_6、5-HT_7、α_{1A}、α_{2A}、α_{2C} 及び H_1 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^+-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（pKi < 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。	INT 00002643 INT00003223	4.2.1.1
アセナピンの代謝物（受容体機能）	クローン化受容体細胞株	ヒト	in vitro	0.01-10000 nM	NA	N-脱メチル体及び N-酸化体と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_{1A} 受容体に対して弱い部分アゴニスト作用を示した。	INT00013348	4.2.1.1
アセナピンの代謝物（行動薬理）	NA	ラット，マウス	皮下及び腹腔内	0.022-100 mg/kg	雄：6-20	N-脱メチル体は、マウス及びラットにおける D_2、D_1、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT_{1A} 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。	2868	4.2.1.1

NA：該当項目なし NS：記載なし

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当する試験なし

2.6.3.4 安全性薬理試験

評価対象組織	動物種/系統	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号	CTD記載箇所
心血管系（hERGチャネル）	hERG -transfected HEK293 cells	in vitro	アセナピン： 0, 0.1, 0.3, 1 μM 累積添加	各濃度4-5 cells	溶媒対照群と比較して、アセナピンはhERG電流を用量依存的に有意に抑制した。IC_{50}は0.3 μM、IC_{20}（外挿値）は42 nMであった。	非適	745-04051	4.2.1.3
			N-脱メチル体： 0, 0.3, 1, 3 μM 累積添加	各濃度4-6 cells	溶媒対照群と比較して、N-脱メチル体はhERG電流を用量依存的に有意に抑制した。IC_{50}は0.7 μM、IC_{20}（外挿値）は0.2 μMであった。			
			N^+-グルクロン酸抱合体（類縁物質I*-0）： 0, 1, 3, 10, 30 μM 累積添加	各濃度4-5 cells	N^+-グルクロン酸抱合体のhERG電流阻害作用（IC_{20} = 2.3 μM、IC_{50} = 9.3μM）はアセナピンより弱く、この作用はN^+-グルクロン酸抱合体に4.5%含まれるアセナピン構造に起因すると考えられた。			
心血管系（心室乳頭筋）	モルモット	in vitro	1, 3, 10, 30, 100 μM	NA	アセナピンの30 μM以上で50%再分極時の活動電位持続時間（APD_{50}）が短縮し、カルシウムチャネルの阻害が示唆された。N-脱メチル体の10 μM以上で90%再分極時の活動電位持続時間（APD_{90}）が延長し、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-脱メチル体によりナトリウムチャネルの阻害を示唆する最大立ち上がり速度（V_{max}）の低下がみられ、その程度はアセナピンの方が約2倍強かった。	非適	3695	4.2.1.3
心血管系（大動脈輪標本）	ウサギ	in vitro	1, 3,10, 30 μM	NA	ウサギ大動脈輪標本において、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。			
心血管系（圧受容器機能）	麻酔イヌ	頸動脈洞内	0.01 - 10000 μM	雄：4	アセナピンは100 μM以上で、N-脱メチル体は10 mMで、頸動脈洞加圧刺激による拡張期血圧の低下を減弱した。			

*新薬情報提供時に置換えた

評価対象組織	動物種/系統	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号	CTD記載箇所
心血管系（プルキンエ線維）	イヌ	in vitro	アセナピン： 0, 0.03, 0.3, 3 μM 累積投与	雄：6	アセナピンの0.3及び3 μMにより活動電位持続時間が短縮した。これは、主にカルシウム電流が関与する活動電位持続時間（APD_{50}）のプラトー相の短縮であり、活動電位持続時間の延長、特にAPD_{90}の延長をマスクした可能性がある。いずれの用量においても最大立ち上がり速度（V_{max}）に変化はなかった。同条件において、陽性対照であるシサプリドの0.3 μMにより活動電位持続時間の延長がみられ、試験の妥当性が確認された。	適	NL0047838	4.2.1.3
心血管系（プルキンエ線維）	イヌ	in vitro	N-脱メチル体： 0, 0.03, 0.3, 3 μM 累積投与	雄：6	N-脱メチル体の0.03 及び0.3 μMにおいて活動電位に有意な変化はなかった。3 μMではAPD_{50}、APD_{70}及びAPD_{90}に有意な短縮がみられた。いずれの用量においても最大立ち上がり速度（V_{max}）に変化はなかった。同条件において、陽性対照であるシサプリドの0.3 μMにより活動電位持続時間の延長がみられ、試験の妥当性が確認された。	適	NL0050226	4.2.1.3
心血管系（摘出心房及び左心室標本）	ウサギ（HY/CR）	in vitro	アセナピン及びN-脱メチル体： 0.001-100 μM	雄：3-6	アセナピンは0.001~1 μMで心収縮力に影響を与えなかったが、3~100μMにおいて用量依存的な心収縮力の減弱及び自発性収縮頻度の抑制がみられた。一方、N-脱メチル体では心収縮力の減弱が0.1 μM以上でみられたが、自発性収縮頻度については100 μMにおいても変化はみられなかった。これらの結果から、アセナピン及びN-脱メチル体に自発性収縮頻度亢進作用はなく、イヌでみられた心拍数の増加は中枢神経系への影響に起因したものであると考えられた。アセナピン及びN-脱メチル体の経口及び静脈内投与後の血漿中濃度と血液脳関門の通り易さの違いを考慮すると、経口投与したアセナピンの心収縮力に対する抑制作用はN-脱メチル体によるものである可能性があると考えられた。	非適	4297	4.2.1.3
心血管系	ラット/Sprague Dawley	静脈内	アセナピン及びN-脱メチル体： 1.0 mg/kg （1.0 mL/kg） 反復投与	雄：6-7	1.0 mg/kgのアセナピン及びN-脱メチル体はBezold-Jarish反射に影響を及ぼさなかったことから、覚醒イヌでみられたアセナピン及びN-脱メチル体による体位傾斜誘発性の低血圧の増強は副交感神経系との相互作用ではないと考えられた。			

評価対象組織	動物種/系統	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号	CTD記載箇所
心血管系	イヌ	静脈内	アセナピン：0.05, 0.1, 0.5 mg/kg N-脱メチル体：0.5, 1.0, 5.0 mg/kg 累積投与	雄：5	アセナピンは用量依存的な心拍数の増加及びQTcの延長を示したが、血圧及び左心室収縮期の内径短縮の程度（心収縮力）に変化はなかった。N-脱メチル体は1.0 mg/kgまで影響はなかったが、5.0 mg/kgにおいてアセナピンと同様の作用に加え心収縮力の減弱がみられた。また、アセナピン及びN-脱メチル体は体位傾斜により低血圧及び心収縮力の減弱を示し、N-脱メチル体による心収縮力の減弱はアセナピンより顕著であった。アセナピンは0.05 mg/kg以上で、N-脱メチル体は1.0 mg/kg以上で行動変化がみられた。	非適	4297	4.2.1.3
心血管系	ネコ	静脈内	0.1, 1, 10 mg/kg	雄：5-8 雌：5-8	麻酔ネコにおいて、アセナピンによる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。また、アセナピンはαアドレナリン阻害作用を持っており、血圧低下は、薬理作用及びαアドレナリン阻害作用によるものと考えられた。アセナピンは1 mg/kg以上で迷走神経刺激による血圧低下を抑制し、10 mg/kgで頸動脈閉塞による血圧上昇を抑制した。アセナピンはノルアドレナリン誘発性の血圧上昇を、0.1及び1 mg/kgで増強し、10 mg/kgで抑制した。10 mg/kgでは、イソプレナリン誘発性の心拍数の増加を抑制したが、イソプレナリン誘発性の血圧低下及び交感神経節前刺激による瞬膜の収縮に影響を与えなかった。	非適	2750	4.2.1.3
	ウサギ/Mongrel Flemish		0.01, 0.1, 1 mg/kg	雄：5	覚醒ウサギにおいて、アセナピンは血圧低下及び心拍数減少を引き起こした。アセナピンによる心拍数の減少は血圧低下を伴うことから、中枢作用によるものと考えらえる。投与中に一過性の心拍数増加もみられた。アセナピンがノルアドレナリン誘発性の血圧上昇を抑制したことから、アセナピンにα阻害作用があることが示唆された。最高用量（1 mg/kg）において、アセナピンは鎮静作用を示した。			

評価対象組織	動物種/系統	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号	CTD記載箇所
心血管系	イヌ	静脈内	0.1, 1, 10 mg/kg	雄：4-8 雌：4-8	麻酔イヌを用いた試験で、アセナピンによる以下の即時的な変化がみられた。 ・全末梢血管抵抗の低下による血圧低下 ・心拍出量増加を伴う一回拍出量減少及び心拍数増加 ・心収縮力の増強 これらの変化が即時的（5~10分以内）に発現した後、以下の変化は持続的にみられた。 ・血圧低下 ・全末梢血管抵抗の低下及び収縮力の増強	非適	2750	4.2.1.3
心血管系	イヌ	静脈内	0.1, 1, 10 mg/kg	5	麻酔イヌにおいて、アセナピンの10 mg/kgにより血管拡張がみられ、これに伴って全末梢血管抵抗が低下し、血圧が低下した。他の血行動態パラメータに変化はなかった。 ノルアドレナリン誘発性の血圧上昇は1mg/kg以上で抑制され、これはアセナピンのα_1-アドレナリン拮抗作用によるものと考えられた。アセチルコリン誘発性の拡張期血圧の低下及びイソプレナリン誘発性の心拍数の増加又は拡張期血圧の低下はみられなかった。 体位傾斜誘発性の低血圧が1 mg/kg以上で増強し、頸動脈閉塞による拡張期血圧の上昇が10 mg/kgで減弱した。これらの結果からアセナピンが起立性低血圧を引き起こす可能性が示唆された。	非適	3325	4.2.1.3

評価対象組織	動物種/系統	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	報告書番号	CTD 記載箇所
心血管系	イヌ	経口及び舌下	経口：1, 2.5, 5, 10, 50 mg/kg 舌下：0.01, 0.1, 1.0 mg/kg	雄：4-7	アセナピンの経口投与により用量依存的な心収縮力の減弱、軽度な血圧低下及び心拍数の増加がみられ、これらは PR 間隔の.短縮及び用量依存的な QTc の延長を伴った。50 mg/kg では QRS 間隔が短縮した。体位傾斜に対する反応では、用量依存的な心拍数の増加を伴う中等度の起立性低血圧が認められた。一般状態観察では、2.5 mg/kg 以上で興奮がみられた。アセナピンの舌下投与により用量依存的な心拍数の増加がみられ、1.0 mg/kg では QTc 及び QRS 間隔が延長した。体位傾斜に対する反応では、経口投与と同様に中等度の起立性低血圧がみられたが、心拍数の増加は経口投与より軽度であった。一般状態観察では、0.1 及び 1.0 mg/kg で持続的な鎮静作用がみられたが、1.0 mg/kg では一過性に興奮もみられた。同程度の血漿中アセナピン濃度において、舌下投与は経口投与より心血管系への影響が弱かった。舌下投与は経口投与と比較して、同程度の血漿中アセナピン濃度において心血管系への影響が弱かった。	非適	4130	4.2.1.3

評価対象組織	動物種/系統	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号	CTD記載箇所
心血管系	イヌ	経口及び舌下	(-)-アセナピン及び(+)-アセナピン 経口：5 mg/kg 舌下：0.1 mg/kg	雄：6	いずれの化合物においても軽度な心拍数の増加がみられたが、舌下投与において有意に増加し、経口投与より作用発現が早かった。経口投与では、中等度の収縮期血圧の低下が有意に認められた。(-)-アセナピンの経口投与では、拡張期血圧の低下もみられた。また、心収縮力を示す左心室収縮期の内径短縮が低下し、この変化は(-)-アセナピンの舌下投与で顕著であった。 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。QTcは心拍数の増加に伴って軽度に延長した。(-)-アセナピンの経口投与では、収縮期及び拡張期血圧の低下が体位傾斜により増強された。体位傾斜誘発性の反射性頻脈は(-)-アセナピンの両投与経路で増強した。(+)-アセナピンの経口投与においても、収縮期血圧の低下、左室収縮期内径短縮の低下及び体位傾斜誘発性頻脈が認められたが、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では、いずれの変化もなかった。 両化合物の経口及び舌下投与における状態変化として、主に興奮がみられた。 これらの結果から、(-)-アセナピン及び(+)-アセナピンはラセミ体として心血管系に対して同様の作用を持つことが示された。舌下投与における生物学的利用率は、(-)-アセナピン及び(+)-アセナピンにおいて、経口投与と比較してそれぞれ8倍及び4倍と顕著に高かった。	非適	NL0001234	4.2.1.3

評価対象組織	動物種/系統	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	報告書番号	CTD 記載箇所
心血管系	イヌ	静脈内	N-脱メチル体： 0.1, 1, 10 mg/kg	雄：4	α-クロラロース麻酔イヌにおいて、N-脱メチル体の 0.1 及び 1 mg/kg では血行動態パラメータへの影響はみられなかった。N-脱メチル体の 10 mg/kg では、心拍数の増加に伴う末梢血管拡張による血圧低下が認められたが、頸動脈洞閉塞による血圧上昇及びノルアドレナリ誘発性血圧上昇に対して影響はなかった。また、体位傾斜誘発性の低血圧に増強がみられたが、これは四肢の静脈貯留の増加による可能性が考えられた。	非適	3697	4.2.1.3
心血管系	ラット/Wistar	静脈内	アセナピン： 0.1, 1 mg/kg 又は 0.3, 3 mg/kg の累積投与（媒体：蒸留水） N-脱メチル体： 0.3, 3 mg/kg 又は 1, 10 mg/kg の累積投与（媒体：5% mulgofen）	雄：6	アセナピンは用量依存的に交換神経系刺激及び静脈内ノルアドレナリン誘発性の血圧上昇を抑制し、交感神経系刺激による心拍数の増加を増強した。低用量のアセナピンは静脈内ノルアドレナリン誘発性の心拍数の増加に影響を及ぼさなかったが、高用量では有意に抑制した。N-脱メチル体の血圧応答に対する影響はアセナピンと同様であったが、その程度は約 10 倍弱く、心拍数の増加に有意な変化はなかった。α_1-アドレナリン受容体阻害剤であるプラゾシンは、交感神経系刺激及び静脈内ノルアドレナリンによる血圧上昇を用量依存的に抑制したが、静脈内ノルアドレナリン誘発性の心拍数増加に有意な影響はみられなかった。これらの結果から、アセナピンは後シナプス α_1-アドレナリン受容体及び前シナプス α2-アドレナリン受容体を阻害するがプラゾシンは阻害しないことが示唆された。また、これらはアセナピンの作用であり、N-脱メチル体の作用ではないと考えられた。	非適	4705	4.2.1.3
呼吸器系	ラット/Wistar	皮下	0.5, 1.5, 5 mg/kg	雄：8	覚醒ラットに 5 mg/kg を皮下投与した結果、投与 20 分後に中枢抑制作用（関連した一過性の一回換気量、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 ではアセナピンによる影響はなかった。	適	NL0047654	4.2.1.3

評価対象組織	動物種/系統	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号	CTD記載箇所
内分泌系	幼若ラット	経口	0.4 mg/kg/日 7日間	雄：6-12 雌：6-12	雌雄幼若ラットにアセナピン又はハロペリドールを0.4 mg/kg/日で7日間投与した結果、いずれの群にもホルモン様の影響はみられなかったが、アセナピン群の雌雄では副腎及び甲状腺の重量が軽度に減少し、ハロペリドール群の雌では腎重量が軽度に減少した。	非適	2749	4.2.1.3
	ラット	経口	0.4 mg/kg/日 10日間	雄：9-10	副腎摘出ラットにアセナピン又はハロペリドールを0.4 mg/kg/日で10日間投与した結果、いずれの群でも生存日数の延長はなく、鉱質コルチコイド様作用は認められなかった。			
	ラット	経口	0.4 mg/kg/日 10日間	雌：8	エストラジオール処置下の卵巣摘出ラットにアセナピン又はハロペリドールを0.4 mg/kg/日で10日間投与した結果、スメア検査陽性例数に変化はなく、いずれの群でも抗エストロゲン作用は認められなかった。			
	幼若ウサギ	経口	2 mg/kg （総投与量） 1日1回 8~13日目	雌：2	安息香酸エストラジオール（0.2 μg/日/rabbit）を1~8日目に皮下投与した幼若ウサギに、プロゲステロン（0.5 mg/日/rabbit）と共にアセナピン又はハロペリドール（総投与量約2 mg/kg）を8-13日目に経口投与した。その結果、アセナピン及びハロペリドールは子宮内膜の発達に影響を及ぼさず、抗プロゲステロン作用は認められなかった。			
	幼若ウサギ	経口	2 mg/kg （総投与量） 1日1回 8~13日目	雌：2	安息香酸エストラジオール（0.2 μg/日/rabbit）を1-8日目に皮下投与した幼若ウサギに、アセナピン又はハロペリドールを総投与量約2 mg/kgで8-13日目に経口投与した。その結果、アセナピン及びハロペリドール群に子宮内膜の発達はみられず、プロゲステロン様作用は認められなかった。			
内分泌系	ラット	経口	0.032, 0.125, 0.5 mg/kg	雄：3-6	0.5 mg/kgの単回経口投与により血漿中プロラクチン濃度が上昇し、その作用の持続は2時間以内であった。ハロペリドールは明確なプロラクチンの増加を引き起こした。2時間後の血漿中プロラクチン濃度は1時間後の濃度の半分に低下した。	非適	2749	4.2.1.3

評価対象組織	動物種/系統	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号	CTD記載箇所
消化器系	モルモット	静脈内	1, 5 mg/kg	雄：5	モルモット腸管運動に対する影響 アセナピンは1 mg/kgの静脈内投与により回腸の自発収縮の回数を約10分間増加させた。その後、収縮パターンは投与前の収縮パターンに戻った。アセナピンは5 mg/kgの静脈内投与により回腸の自発収縮の回数を増加させたが、収縮の大きさを減弱させた。	非適	2820	4.2.1.3
	ラット	経口	1, 10 mg/kg	雄：6-12	絶食ラットにおける潰瘍誘発作用 1及び10 mg/kg群のいずれにおいても胃に潰瘍がみられたが、その程度に用量依存性はなかった。			
			20 mg/kg/日（10 mg/kg × 2/日） 5 日間	雄：5	ラット消化管に対する影響 アセナピンの初回投与により体重が減少した。また、アセナピンは自発運動を軽度に減少させた。体温、呼吸数、消化管運動に影響はなく、肉眼的に消化管潰瘍も認められなかった。			
局所麻酔効果	アフリカツメガエル	in vitro	0.1-0.563 mM	4	ヒキガエル神経標本に対する影響 アセナピンはリドカインの2.5倍の局所麻酔作用を示した。			

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験なし