目次

2.4 非臨床試験の概括評価 2
2.4.1 非臨床試験の概括評価 3
2.4.2 薬理試験 3
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.4 毒性試験 5
2.4.5 総括及び結論 5
2.4.6 参考文献一覧 6

表

表 2.4- 1 略号及び用語の定義一覧 2
表 2.4- 2 ラット及びヒトにおけるクエチアピン代謝物の曝露量の比較 5

2.4 非臨床試験の概括評価

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を**表 2.4-1** に示す。

表 2.4- 1 略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
5-HT	Serotonin：セロトニン
AP	AstraZeneca Pharmaceuticals
AUC_{24h}	時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CRL	Charles River Laboratories
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー
M1	クエチアピン代謝物：*N*-脱アルキル-7-水酸化体，M236,303
M2	クエチアピン代謝物：7-水酸化体，M214,227
M4	クエチアピン代謝物：*S*-酸化体，M213,841
M5	クエチアピン代謝物：*N*-脱アルキル体，M211,803，ノルクエチアピン，ZEN-305，ZNC-183，ZNC-312
NA	Noradrenaline：ノルアドレナリン
NET	Norepinephrine transporter：ノルエピネフリントランスポーター
SD	Sprague-Dawley

2.4.1　非臨床試験の概括評価

2.4.1.1　非臨床試験計画概略

クエチアピンフマル酸塩は，米国 Zeneca 社（現：AstraZeneca 社）で合成，開発されたジベンゾチアゼピン系誘導体である。クエチアピン即放錠（以下，クエチアピン IR 錠，製品名：セロクエル®）は，本邦では統合失調症（承認時においては精神分裂病）を適応症とする非定型抗精神薬であり，セロクエル錠（セロクエル 25mg 錠，同 100mg 錠，同 200mg 錠）及びセロクエル 50%細粒（クエチアピンとして 50%含有）が販売されている。FK949E 錠（以下，クエチアピン XR 錠）は AstraZeneca 社が 1 日 1 回の投与を目的として開発した徐放性製剤である。海外では，クエチアピン IR 錠，クエチアピン XR 錠ともに統合失調症，双極性障害の躁状態，双極性障害のうつ状態，双極性障害の維持療法の適応で承認を取得している。加えて，クエチアピン XR 錠は大うつ病性障害，全般性不安障害でも承認を取得している。

クエチアピンの効力薬理，一般薬理，薬物動態及び毒性試験成績はセロクエル錠の初回申請時概要に記載されている。今回，双極性障害におけるうつ症状の改善を適応症とした本剤の製造販売承認申請にあたり，セロクエル錠の初回申請時以降に AstraZeneca 社で実施された以下の各種試験結果を参考資料として提示する。

非臨床薬理試験に関しては [redacted] 年にヒト血漿中で同定された代謝物 M5（ノルクエチアピン）の各種受容体，トランスポーター及びイオンチャネルに対する親和性並びに酵素阻害作用，摘出組織を用いた受容体機能に対する作用及びノルエピネフリン取り込み阻害作用について，各種 *in vitro* 薬理試験が実施された。また，クエチアピンについて，初回申請時に評価していなかった各種受容体，トランスポーター，酵素及びイオンチャネルに対する作用が検討された。なお，双極性障害のうつ状態の確立された動物モデルは存在しないことから，本申請において，新たに効力を裏付ける試験として *in vivo* 薬理試験は実施していない。

非臨床薬物動態試験に関しては，ラットにクエチアピンフマル酸塩を経口投与したときの未変化体，代謝物 M1，M2，M4 及び M5 血漿中濃度測定が実施された。

非臨床毒性試験に関しては，セロクエル錠の初回申請時に評価されていることから新たな試験は実施していない。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　代謝物M5及びクエチアピンの各種受容体及びトランスポーターに対する親和性

放射性リガンドを用いたヒト受容体発現細胞，ヒトトランスポーター発現細胞及びラット組織膜標本並びにウサギ血小板での結合実験において，代謝物 M5 は D_2 受容体及び 5-HT_{2A} 受容体並びにその他のセロトニン，ドパミン，ヒスタミン，ムスカリン及びアドレナリン受容体サブタイプに親和性があり，D_2 受容体に比して 5-HT_{2A} 受容体に対して高い親和性を示した。M5 は NET

に対して高い親和性を示したが，セロトニントランスポーター，ドパミントランスポーター及びモノアミントランスポーターに対する親和性は低かった。

一方，上述した各トランスポーターに対するクエチアピンの親和性は低かった。

2.4.2.2　代謝物 M5 の各種受容体機能に対する作用

摘出組織を用いた受容体機能試験において，代謝物 M5 はアドレナリン α_{2A} 受容体及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対して活性化作用を示したが，α_{1B} 受容体，ヒスタミン H_1 受容体，ムスカリン M_3 受容体，5-HT_{2A} 受容体及び 5-HT_{2B} 受容体に対しては抑制作用を示した。

2.4.2.3　代謝物 M5 のノルエピネフリン取り込み阻害作用

ヒト NET を発現した細胞において，代謝物 M5 はノルエピネフリン取り込み阻害作用を示した。

2.4.2.4　代謝物 M5 及びクエチアピンの各種受容体，酵素及びイオンチャネルに対する作用

300 種以上の受容体膜標本，酵素あるいはイオンチャネルの膜標本を用いた *in vitro* 試験において，代謝物 M5 は 24 種類，クエチアピンは 17 種類の標的分子で 10000 nmol/L 以下の K_i 値あるいは IC_{50} 値を示した。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　分析法

ラットにおけるクエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の血漿中濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）法により測定した。

2.4.3.2　ラット及びヒトにおけるクエチアピン代謝物の曝露量

ラットにクエチアピンフマル酸塩を，セロクエル錠申請時の各種毒性試験に設定された最高投与量あるいは最高投与量とほぼ同等の用量にて，単回あるいは 28 日間反復経口投与したときの代謝物 M1, M2, M4 及び M5 の血漿中濃度を検討した。これらの代謝物のラットにおける曝露量は，臨床推奨用量（300 mg/日）のクエチアピンフマル酸塩を投与したヒトにおける曝露量と同等以上であると考えられた（表 2.4- 2）。

表 2.4- 2　ラット及びヒトにおけるクエチアピン代謝物の曝露量の比較

	AUC_{24h} (ng·h/mL)						
種	CRL Wistar ラット		AP Wistar ラット		SD ラット		ヒト
投与量及び投与後日数	250 mg/kg/day 28 日目		500 mg/kg 単回投与		150 mg/kg/day 28 日目		300 mg/day [a] 7 日目
測定対象	雄	雌	雄	雌	雄	雌	大うつ病性障害患者
M1	14400	9730	63800	17700	9580	5010	159
M2	31800	20700	80900	68700	32900	18700	238
M4	1000	2650	6990	4590	746	2280	3750
M5	7500	10800	8690	4570	2210	1740	2060

CRL：Charles River Laboratories

AP：AstraZeneca Pharmaceuticals

SD：Sprague-Dawley

[a]：予定される臨床推奨用量（2.7.2.2.2.1.1 第 I 相試験[CL-0009]）

2.4.4　毒性試験

該当なし。

2.4.5　総括及び結論

セロクエル錠の初回申請時概要において，クエチアピンは 5-HT_{2A} 受容体（セロクエル錠の初回申請時は 5-HT_2 受容体）及び D_2 受容体並びにその他のセロトニン，ドパミン，ヒスタミン及びアドレナリン受容体サブタイプに対して高い親和性を有し，特に，5-HT_{2A} 受容体に対する親和性は D_2 受容体に比して高いことが示された。セロクエル錠の初回申請時以降に，代謝物 M5 の各種受容体，トランスポーター及びイオンチャネルに対する親和性並びに酵素阻害作用，摘出組織を用いた受容体機能に対する作用及びノルエピネフリン取り込み阻害作用が AstraZeneca 社において検討された。また, セロクエル錠の初回申請時には評価していなかった受容体, トランスポーター, 酵素及びイオンチャネルに対するクエチアピンの作用を検討したことからその結果も示した。なお，ヒトの双極性障害のうつ状態の病態を反映したモデルは確立されていないことから[Cosgrove, 2016; Enkhuizen, 2015; Kato, 2007]，新たな *in vivo* 試験は実施していない。

代謝物 M5 は D_2 受容体よりも 5-HT_{2A} 受容体に対して高い親和性を示した。また M5 は NET に対する親和性及びノルエピネフリン取り込み阻害作用を示した。更に M5 は 5-HT_{1A} 受容体に対する活性化作用を有していた。代謝物 M5 の 5-HT_{1A} 受容体に対する作用は部分活性化作用であることが報告されている[Jensen, 2008]。

クエチアピンの *in vivo* での薬理作用として, ラットにおいて 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用及び 5-HT_{1A} 受容体活性化作用を介するドパミン遊離促進作用[McIntyre, 2007; Yatham, 2005; Ichikawa, 2002], 前頭葉皮質のノルアドレナリン遊離促進作用[Blier, 2005, Pira, 2004]などが報告されている。クエチアピンによる双極性障害におけるうつ症状の改善には，このような作用が寄与しているものと考

えられる。前述したように代謝物 M5 はノルエピネフリン取り込み阻害作用を有している。ノルエピネフリン取り込み阻害は抗うつ薬の代表的な作用機序の一つであることから, M5 の薬理学的特徴が，本薬の双極性障害におけるうつ症状の改善に寄与していることが推察される。

以上のことから, 本薬の双極性障害におけるうつ症状に対する効果には, クエチアピンの 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用に加え，代謝物 M5 の 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用，5-HT_{1A} 受容体部分活性化作用及びノルエピネフリン取り込み阻害作用が寄与しているものと考えられた。

ラットにクエチアピンフマル酸塩をセロクエル錠申請時の各種毒性試験に設定された最高投与量あるいは最高投与量とほぼ同等の用量にて，経口投与したときの代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の曝露量は，臨床推奨用量（300 mg/日）のクエチアピンフマル酸塩を投与したヒトにおける曝露量と同等以上であると考えられた。

2.4.6　参考文献一覧

Blier P, Szabo ST. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. J. Clin. Psychiatry 2005;66(Suppl.8):30-40.

Cosgrove VE, Kelsoe JR, Suppes T. Toward a valid animal model of bipolar disorder: How the research domain criteria help bridge the clinical-basic science divide. Biological Psychiatry 2016;79:62-70.

Enkhuizen J, Geyer MA, Minassian A, Perry W, Henry BL, Young JW. Investigating the underlying mechanisms of aberrant behaviors in bipolar disorder from patients to models rodent and human studies. Neurosci. Biobehav. Rev. 2015;58:4-18.

Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT_{1A} receptor agonism. Brain Res. 2002;956(2):349-57.

Jensen, NH. Rodriguiz, RM, Caron, MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. N-Desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. Neuropsychopharmacology 2008;33:2303-12.

Kato T, Kubota M, Kasahara T. Animal models of bipolar disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2007;31:832-42.

Mclntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Alsuwaidan M, Konarski JZ. A preclinical and clinical rationale for quetiapine in mood syndromes. Expert Opin. Pharmacother. 2007;8:1211-9.

Pira L, Mongeau R, Pani L. The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenaline and dopamine release in the rat prefrontal cortex. Eur. J. Pharmacol. 2004;504:61-4.

Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, Grunze H, Post RM et la. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. J. Clin. Psychiatry. 2005;66(Suppl.5):40-8.