2.6.1　緒言

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。

クエチアピンは D_2 受容体及び 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）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親和性がある。また，クエチアピンの薬理学的特徴として，D_2 受容体に比して 5-HT_{2A} 受容体に対して親和性が高いことがあげられる。

今回の申請にあたり，セロクエル錠の初回申請時以降に AstraZeneca 社にて実施された非臨床薬理試験及び非臨床薬物動態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，クエチアピン及び [redacted] 年にヒト血漿中で同定された代謝物 M5 の各種 *in vitro* 試験が実施されている。

非臨床薬物動態試験に関しては，ラット血漿中におけるクエチアピン，代謝物 M1，M2，M4 及び M5 の測定法バリデーション，並びに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及び代謝物の血漿中濃度測定が実施されている。

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。

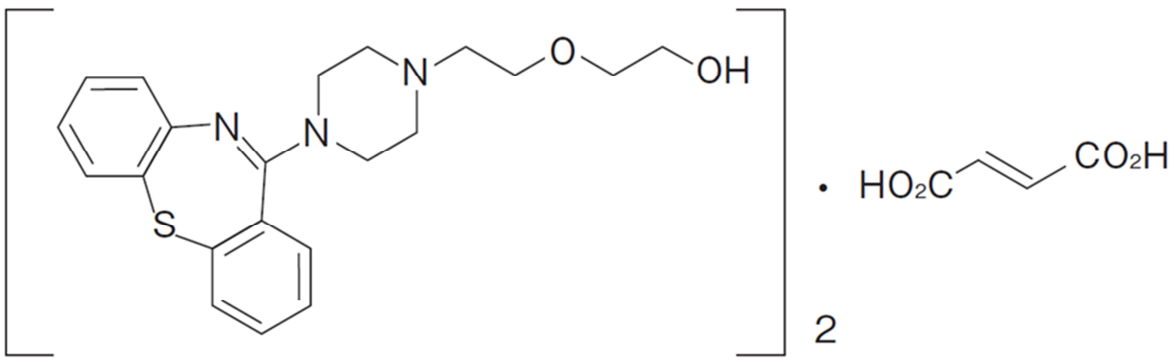


図 2.6.1- 1　　クエチアピンフマル酸塩の化学構造式

目次

2.6.2　薬理試験の概要文 2
2.6.2.1　まとめ 3
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 3
2.6.2.2.1　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 3
2.6.2.2.2　代謝物 M5 の各種受容体機能に対する作用 4
2.6.2.2.3　代謝物 M5 のノルエピネフリン取り込み阻害作用 5
2.6.2.2.4　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 5
2.6.2.3　副次的薬理試験 7
2.6.2.4　安全性薬理試験 7
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 7
2.6.2.6　考察及び結論 7
2.6.2.7　参考文献 8

表

表 2.6.2-1　略号及び用語の定義一覧 2
表 2.6.2-2 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 4
表 2.6.2-3　代謝物 M5 の各種受容体機能に対する作用 5
表 2.6.2-4　代謝物 M5 の各種受容体，イオンチャネルに対する親和性及び酵素阻害作用 6
表 2.6.2-5　クエチアピンの各種受容体，イオンチャネルに対する親和性 6

2.6.2　薬理試験の概要文

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を**表 2.6.2-1** に示す。

表 2.6.2- 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
DAT	Dopamine transporter：ドパミントランスポーター
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
MAT	Monoamine transporter：モノアミントランスポーター
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
SERT	Serotonin transporter：セロトニントランスポーター

2.6.2.1 まとめ

クエチアピンフマル酸塩を有効成分として含有するセロクエル®は，本邦で統合失調症を適応として承認されている。今回，新効能医薬品及び新剤型医薬品として申請する双極性障害におけるうつ症状の改善に対しては，海外では既にクエチアピン IR 錠及びクエチアピン XR 錠が承認され，臨床使用されている。

双極性障害の病因は明らかになっておらず，双極性障害のうつ状態の動物モデルも確立されていないことから，効力を裏付ける試験として新たな *in vivo* 薬理試験は実施していない。本薬の抗精神作用に関する効力を裏付ける *in vitro* 及び *in vivo* 試験は，セロクエル錠初回承認時の概要ホ．薬理作用に関する資料に記載されている。

本申請では，セロクエル錠初回申請時以降に新たに実施された代謝物 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細胞を用いたノルエピネフリン取り込みに対する作用等の各種 *in vitro* 薬理試験結果を示した。また，クエチアピンの受容体，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について検討された試験結果も提示した。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 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

添付資料 4.2.1.1-1（参），4.2.1.1-2（参），4.2.1.1-3（参），4.2.1.1-5（参）
4.2.1.1-6（参），4.2.1.1-7（参），4.2.1.1-8（参），4.2.1.1-10（参）

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，SERT，DAT 及び MAT に対する親和性は低かった（表 2.6.2- 2）。

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。

表 2.6.2- 2 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

受容体・トランスポーター	M5			クエチアピン		
	種	K_i 値（nmol/L）	報告書	種	K_i 値（nmol/L）	報告書
セロトニン 5-HT_{1A}	ヒト	191	2)	ヒト	1040	8)
セロトニン 5-HT_{1B}	ラット	50.1	6)	ラット	>10000[11)]	7)
セロトニン 5-HT_{2A}	ヒト	2.93	3)	ヒト	37.9	8)
セロトニン 5-HT_{2B}	ヒト	20.1	2)	ヒト	221	7)
セロトニン 5-HT_{2C}	ヒト	27.1	2)	ヒト	1410	7)
セロトニン 5-HT_3	ヒト	1020	6)	ヒト	9620	7)
セロトニン 5-HT_{5A}	ヒト	1280	6)	ヒト	10500	7)
セロトニン 5-HT_6	ヒト	506	6)	ヒト	2360	7)
ドパミン D_1	ヒト	99.8	1)	ラット	1268[11)]	9),10)
ドパミン D_{2L}	ヒト	489	1)	-	-	-
ドパミン D_{2S}	ヒト	748	1)	-	-	-
ドパミン D_2	-	-	-	ラット	329[11)]	9),10)
ヒスタミン H_1	ヒト	1.15	2)	ヒト	4.41	8)
ムスカリン M_1	ヒト	38.3	6)	ヒト	1860	7)
ムスカリン M_2	ヒト	675	4)	ヒト	4010	5)
アドレナリン α_1	ラット	37.2	1)	ラット	94[11)]	9),10)
アドレナリン α_2	ラット	1290	1)	ラット	271[11)]	9),10)
NET	ヒト	34.8	6)	ヒト	>10000[11)]	7)
SERT	ヒト	358	2)	ヒト	>10000[11)]	7)
DAT	ヒト	14200	2)	ヒト	>10000[11)]	5)
MAT	ウサギ	12000	6)	ウサギ	78000	7)

K_i 値：阻害定数，IC_{50} 値：50%抑制濃度，K_i 値及び IC_{50} 値は 1 試行の値あるいは 3-4 試行の平均値，NET：ノルエピネフリントランスポーター，SERT：セロトニントランスポーター，DAT：ドパミントランスポーター，MAT：モノアミントランスポーター

1) 添付資料 4.2.1.1-1（参）: 1-1012473-0，2) 添付資料 4.2.1.1-2（参）: 1-1013411-0,
3) 添付資料 4.2.1.1-3（参）: 1-1013451-0，4) 添付資料 4.2.1.1-5（参）: 1-1019528-0,
5) 添付資料 4.2.1.1-6（参）: 1-1019532-0，6) 添付資料 4.2.1.1-7（参）: 1-1020675-0,
7) 添付資料 4.2.1.1-8（参）: 1-1020675-0，8) 添付資料 4.2.1.1-10（参）: 1-1028667-0,
9) Goldstein, 1996, 177-208，10) セロクエル錠初回申請時概要，11) IC_{50} 値（nmol/L）

2.6.2.2.2 代謝物 M5 の各種受容体機能に対する作用

添付資料 4.2.1.1-4（参）

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（表 2.6.2- 3）。

表 2.6.2- 3　　代謝物 M5 の各種受容体機能に対する作用

受容体	組織（種）	活性化作用 EC_{50} 値（nmol/L）	抑制作用 IC_{50} 値（nmol/L）
アドレナリン α_{1B}	脾臓（ラット）	-	340
アドレナリン α_{2A}	輸精管（ラット）	11300	-
ヒスタミン H_1	回腸（モルモット）	-	190
ムスカリン M_3	膀胱（ラット）	-	9400
セロトニン 5-HT_{1A}	回腸（モルモット）	160	-
セロトニン 5-HT_{2A}	大動脈（ラット）	-	520
セロトニン 5-HT_{2B}	胃（ラット）	-	10600

EC_{50} 値：50%有効濃度，IC_{50} 値：50%抑制濃度，EC_{50} 値及び IC_{50} 値は 1 試行の値
（添付資料 4.2.1.1-4（参）: 1-1013412-0）

2.6.2.2.3　代謝物 M5 のノルエピネフリン取り込み阻害作用

添付資料 4.2.1.1-9（参）

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，IC_{50} 値は 13.4 nmol/L であった。

2.6.2.2.4　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

添付資料 4.2.1.1-1（参），4.2.1.1-2（参），4.2.1.1-5（参）
4.2.1.1-6（参），4.2.1.1-7（参），4.2.1.1-8（参）

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（表 2.6.2- 4，表 2.6.2- 5）。

表 2.6.2- 4　　代謝物 M5 の各種受容体，イオンチャネルに対する親和性及び酵素阻害作用

受容体・酵素・イオンチャネル	種	K_i 値（nmol/L）	報告書	受容体・酵素・イオンチャネル	種	K_i 値（nmol/L）	報告書
5-リポキシゲナーゼ	ヒト	5160[5)]	4)	グリシン，ストリキニーネ感受性部位	ラット	5040	3)
アドレナリン α_{1A}	ラット	108	2)	ヒスタミン H_2	ヒト	2590	4)
アドレナリン α_{1B}	ラット	75	2)	中枢性イミダゾリン I_2	ラット	3290	4)
アドレナリン α_{1D}	ヒト	185	2)	末梢性イミダゾリン I_2	ラット	8840	4)
アドレナリン α_{2A}	ヒト	1060	2)	ムスカリン M_3	ヒト	8.91	1)
アドレナリン α_{2B}	ヒト	206	2)	ムスカリン M_4	ヒト	158	4)
アドレナリン α_{2C}	ヒト	820	2)	ムスカリン M_5	ヒト	58.8	4)
L 型カルシウムチャネル，ベンゾチアゼピン部位	ラット	6570	4)	ムスカリン，オキソトレモリン M 部位	ラット	131	4)
L 型カルシウムチャネル，フェニルアルキルアミン部位	ラット	8610	4)	オピエート δ	ヒト	374	3)
ドパミン D_3	ヒト	861	4)	シグマ σ_1	ヒト	1290	4)
ドパミン $D_{4.2}$	ヒト	3150	4)	シグマ σ_2	ラット	8090	4)
ドパミン D_5	ヒト	2210	4)	ナトリウムチャネルサイト 2	ラット	4730	2)

K_i 値：阻害定数，IC_{50} 値：50%抑制濃度，K_i 値及び IC_{50} 値は 1 試行の値あるいは 3 試行の平均値

1) 添付資料 4.2.1.1-1（参）: 1-1012473-0，2) 添付資料 4.2.1.1-2（参）: 1-1013411-0

3) 添付資料 4.2.1.1-5（参）: 1-1019528-0，4) 添付資料 4.2.1.1-7（参）: 1-1020675-0

5) IC_{50} 値（nmol/L）

表 2.6.2- 5　　クエチアピンの各種受容体，イオンチャネルに対する親和性

受容体・イオンチャネル	種	K_i 値（nmol/L）	受容体・イオンチャネル	種	K_i 値（nmol/L）
アドレナリン α_{1A}	ラット	32.5	中枢性イミダゾリン I_2	ラット	5060
アドレナリン α_{1B}	ラット	14.6	末梢性イミダゾリン I_2	ラット	7930
アドレナリン α_{1D}	ヒト	114	ムスカリン M_4	ヒト	3100
アドレナリン α_{2B}	ヒト	98.7	ムスカリン，オキソトレモリン M 部位	ラット	1240
アドレナリン α_{2C}	ヒト	81.9	オピエート μ	ヒト	7600
ドパミン D_3	ヒト	769	シグマ σ_1	ヒト	265
ドパミン $D_{4.2}$	ヒト	6270	シグマ σ_2	ラット	2260
ドパミン D_5	ヒト	2390	ナトリウムチャネルサイト 2	ラット	4810
ヒスタミン H_2	ヒト	9470			

K_i 値：阻害定数，K_i 値は 1 試行の値

（添付資料 4.2.1.1-8（参）:1-1020675-0）

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.4　安全性薬理試験

該当なし。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

2.6.2.6　考察及び結論

セロクエル錠の初回申請時資料において，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。本申請では，セロクエル錠の初回申請時以降に実施された代謝物 M5 及びクエチアピンの *in vitro* 試験結果を示した。なお，ヒトの双極性障害における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。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* 試験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[Mclntyre, 2007, Yatham, 2005, Ichikawa, 2002]及び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。

2.6.2.7　参考文献

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.

Goldstein JM. Preclinical profile of seroquel (quetiapine): an atypical antipsychotic with clozapine-like pharmacology. Schizophrenia, Breaking Down Barriers (Wiley) 1996;177-208.

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.

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.....9
2.6.3.4　安全性薬理試験.....9
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験.....9

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：クエチアピン，代謝物 M5（ノルクエチアピン，ZEN-305，ZNC-183，ZNC-312）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
効力を裏付ける試験					
代謝物 M5（ZEN-305）の各種受容体に対する親和性	ヒト受容体発現細胞及びラット組織膜標本を用いた放射性リガンド結合試験	*in vitro*	[redacted]	1-1012473-0	4.2.1.1-1（参）
代謝物 M5（ZEN-305）の各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性	ヒト受容体，トランスポーター発現細胞及びラット組織膜標本を用いた放射性リガンド結合試験	*in vitro*	[redacted]	1-1013411-0	4.2.1.1-2（参）
代謝物 M5（ZNC-183）の 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性	ヒト受容体発現細胞膜標本を用いた放射性リガンド結合試験	*in vitro*	[redacted]	1-1013451-0	4.2.1.1-3（参）
代謝物 M5（ZEN-305）の各種受容体機能に対する作用	ラット及びモルモット組織を用いた受容体機能測定試験	*in vitro*	[redacted]	1-1013412-0	4.2.1.1-4（参）
代謝物 M5（ZNC-312）の各種受容体に対する親和性	ヒト受容体発現細胞及びラット組織膜標本を用いた放射性リガンド結合試験	*in vitro*	[redacted]	1-1019528-0	4.2.1.1-5（参）
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	ヒト受容体，トランスポーター発現細胞膜標本を用いた放射性リガンド結合試験	*in vitro*	[redacted]	1-1019532-0	4.2.1.1-6（参）
代謝物 M5（ZNC-312）の各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性，酵素阻害作用	ヒト受容体，トランスポーター発現細胞，ラット組織膜標本，及び各種細胞を用いた放射性リガンド結合試験	*in vitro*	[redacted]	1-1020675-0 1066812	4.2.1.1-7（参）
クエチアピンの各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性	ヒト受容体，トランスポーター発現細胞，ラット組織膜標本，及びウサギ血小板を用いた放射性リガンド結合試験	*in vitro*	[redacted]	1-1020675-0 1066817	4.2.1.1-8（参）
代謝物 M5（ZNC-312）のノルエピネフリン取り込み阻害試験	ヒトトランスポーター発現細胞を用いたノルエピネフリン取り込み試験	*in vitro*	[redacted]	1-1021063-0	4.2.1.1-9（参）
クエチアピンの各種受容体に対する親和性	ヒト受容体発現細胞膜標本を用いた放射性リガンド結合試験	*in vitro*	[redacted]	1-1028667-0	4.2.1.1-10（参）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
副次的薬理試験	該当試験なし				
安全性薬理試験	該当試験なし				
薬力学的薬物相互作用試験	該当試験なし				

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2.1 効力を裏付ける試験 （*In vitro*，その 1）

<table>
<tr><th>試験項目</th><th>動物/標本
（例数）</th><th>投与法</th><th>濃度</th><th>試験成績</th><th>添付資料番号
(報告書番号)</th></tr>
<tr><td>代謝物 M5(ZEN-305)の各種受容体に対する親和性</td><td>ヒト受容体発現細胞，ラット脳組織
（1）</td><td>in vitro</td><td>10～10000 nmol/L</td><td>代謝物 M5
<table><tr><th>受容体</th><th>種</th><th>K_i 値(nmol/L)</th></tr><tr><td>ドパミン D_1</td><td>ヒト</td><td>99.8</td></tr><tr><td>ドパミン D_{2L}</td><td>ヒト</td><td>489</td></tr><tr><td>ドパミン D_{2S}</td><td>ヒト</td><td>748</td></tr><tr><td>アドレナリン α_1</td><td>ラット</td><td>37.2</td></tr><tr><td>アドレナリン α_2</td><td>ラット</td><td>1290</td></tr><tr><td>ムスカリン M_3</td><td>ヒト</td><td>8.91</td></tr></table></td><td>4.2.1.1-1（参）
（1-1012473-0）</td></tr>
<tr><td>代謝物 M5(ZEN-305)の各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性</td><td>ヒト受容体及びヒトトランスポーター発現細胞，ラット顎下腺，肝臓，脳組織
（3）</td><td>in vitro</td><td>0.1～300000 nmol/L</td><td>代謝物 M5
<table><tr><th>受容体，イオンチャネル，トランスポーター</th><th>種</th><th>K_i 値(nmol/L)</th></tr><tr><td>セロトニン 5-HT_{1A}</td><td>ヒト</td><td>191</td></tr><tr><td>セロトニン 5-HT_{2B}</td><td>ヒト</td><td>20.1</td></tr><tr><td>セロトニン 5-HT_{2C}</td><td>ヒト</td><td>27.1</td></tr><tr><td>ヒスタミン H_1</td><td>ヒト</td><td>1.15</td></tr><tr><td>SERT</td><td>ヒト</td><td>358</td></tr><tr><td>DAT</td><td>ヒト</td><td>14200</td></tr><tr><td>アドレナリン α_{1A}</td><td>ラット</td><td>108</td></tr><tr><td>アドレナリン α_{1B}</td><td>ラット</td><td>75</td></tr><tr><td>アドレナリン α_{1D}</td><td>ヒト</td><td>185</td></tr><tr><td>アドレナリン α_{2A}</td><td>ヒト</td><td>1060</td></tr><tr><td>アドレナリン α_{2B}</td><td>ヒト</td><td>206</td></tr><tr><td>アドレナリン α_{2C}</td><td>ヒト</td><td>820</td></tr><tr><td>ナトリウムチャネルサイト 2</td><td>ラット</td><td>4730</td></tr></table></td><td>4.2.1.1,1-2（参）
（1-1013411-0）</td></tr>
</table>

K_i 値：阻害定数，SERT：セロトニントランスポーター，DAT：ドパミントランスポーター

2.6.3.2.2 効力を裏付ける試験 （*In vitro*，その 2）

<table>
<tr><th>試験項目</th><th>動物/標本
（例数）</th><th>投与法</th><th>濃度/用量</th><th>試験成績</th><th>添付資料番号
(報告書番号)</th></tr>
<tr><td>代謝物 M5(ZNC-183)の 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性</td><td>ヒト 5-HT_{2A} 受容体発現細胞（3）</td><td>in vitro</td><td>1～300
nmol/L</td><td>代謝物 M5：K_i 値 セロトニン 5-HT_{2A}：2.93 nmol/L</td><td>4.2.1.1-3（参）
（1-1013451-0）</td></tr>
<tr><td>代謝物 M5(ZEN-305)の各種受容体機能に対する作用</td><td>ラット脾臓(α_{1B}),
ラット輸精管(α_{2A}),
ラット膀胱(M_3),
モルモット回腸(H_1, 5-HT_{1A}),
ラット大動脈(5-HT_{2A}),
ラット胃(5-HT_{2B})
（1）</td><td>in vitro</td><td>30～30000
nmol/L</td><td>代謝物 M5
<table>
<tr><th>受容体</th><th>種</th><th>EC_{50} 値
(nmol/L)</th><th>IC_{50} 値
(nmol/L)</th></tr>
<tr><td>アドレナリン α_{1B}</td><td>ラット</td><td>-</td><td>340</td></tr>
<tr><td>アドレナリン α_{2A}</td><td>ラット</td><td>11300</td><td>-</td></tr>
<tr><td>ヒスタミン H_1</td><td>モルモット</td><td>-</td><td>190</td></tr>
<tr><td>ムスカリン M_3</td><td>ラット</td><td>-</td><td>9400</td></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_{1A}</td><td>モルモット</td><td>160</td><td>-</td></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_{2A}</td><td>ラット</td><td>-</td><td>520</td></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_{2B}</td><td>ラット</td><td>-</td><td>10600</td></tr>
</table></td><td>4.2.1.1-4（参）
（1-1013412-0）</td></tr>
<tr><td>代謝物 M5(ZNC-312)の各種受容体に対する親和性</td><td>ラット脊髄,
ヒト受容体発現細胞
（1）</td><td>in vitro</td><td>300～100000
nmol/L</td><td>代謝物 M5
<table>
<tr><th>受容体</th><th>種</th><th>K_i 値(nmol/L)</th></tr>
<tr><td>グリシン，ストリキニーネ感受性部位</td><td>ラット</td><td>5040</td></tr>
<tr><td>ムスカリン M_2</td><td>ヒト</td><td>675</td></tr>
<tr><td>オピエート δ</td><td>ヒト</td><td>374</td></tr>
</table></td><td>4.2.1.1-5（参）
（1-1019528-0）</td></tr>
<tr><td>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</td><td>ヒト受容体及びヒトトランスポーター発現細胞
（1）</td><td>in vitro</td><td>100～100000
nmol/L</td><td>クエチアピン：
K_i 値 ムスカリン M_2 受容体：4010 nmol/L
IC_{50} 値 ドパミントランスポーター：>10000 nmol/L</td><td>4.2.1.1-6（参）
（1-1019532-0）</td></tr>
</table>

K_i 値：阻害定数，IC_{50} 値：50%抑制濃度，EC_{50} 値：50%有効濃度

2.6.3.2.3 効力を裏付ける試験 （*In vitro*，その 3）

<table>
<tr><th>試験項目</th><th>動物/標本
（例数）</th><th>投与法</th><th>濃度/用量</th><th>試験成績</th><th>添付資料番号
(報告書番号)</th></tr>
<tr><td>代謝物 M5(ZNC-312)の各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性，酵素阻害作用</td><td>ヒト受容体及びヒトトランスポーター発現細胞，
ラット脳，腎組織
ヒト末梢血単核細胞，
ウサギ血小板
（1）</td><td>in vitro</td><td>10～100000
nmol/L</td><td>代謝物 M5
<table>
<tr><th>受容体，イオンチャネル，トランスポーター，酵素</th><th>種</th><th>K_i 値(nmol/L)</th></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_{1B}</td><td>ラット</td><td>50.1</td></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_3</td><td>ヒト</td><td>1020</td></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_{5A}</td><td>ヒト</td><td>1280</td></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_6</td><td>ヒト</td><td>506</td></tr>
<tr><td>ムスカリン M_1</td><td>ヒト</td><td>38.3</td></tr>
<tr><td>NET</td><td>ヒト</td><td>34.8</td></tr>
<tr><td>MAT</td><td>ウサギ</td><td>12000</td></tr>
<tr><td>5-リポキシゲナーゼ：IC_{50} 値</td><td>ヒト</td><td>5160</td></tr>
<tr><td>L 型カルシウムチャネル，ベンゾチアゼピン部位</td><td>ラット</td><td>6570</td></tr>
<tr><td>L 型カルシウムチャネル，フェニルアルキルアミン部位</td><td>ラット</td><td>8610</td></tr>
<tr><td>ドパミン D_3</td><td>ヒト</td><td>861</td></tr>
<tr><td>ドパミン $D_{4.2}$</td><td>ヒト</td><td>3150</td></tr>
<tr><td>ドパミン D_5</td><td>ヒト</td><td>2210</td></tr>
<tr><td>ヒスタミン H_2</td><td>ヒト</td><td>2590</td></tr>
<tr><td>中枢性イミダゾリン I_2</td><td>ラット</td><td>3290</td></tr>
<tr><td>末梢性イミダゾリン I_2</td><td>ラット</td><td>8840</td></tr>
<tr><td>ムスカリン M_4</td><td>ヒト</td><td>158</td></tr>
<tr><td>ムスカリン M_5</td><td>ヒト</td><td>58.8</td></tr>
<tr><td>ムスカリン，オキソトレモリン M 部位</td><td>ラット</td><td>131</td></tr>
<tr><td>シグマ σ_1</td><td>ヒト</td><td>1290</td></tr>
<tr><td>シグマ σ_2</td><td>ラット</td><td>8090</td></tr>
</table></td><td>4.2.1.1-7（参）
（1-1020675-0）
1066812</td></tr>
</table>

K_i 値：阻害定数，IC_{50} 値：50%抑制濃度(nmol/L)，MAT：モノアミントランスポーター，NET：ノルエピネフリントランスポーター

2.6.3.2.4 効力を裏付ける試験 （*In vitro*，その 4）

<table>
<tr><th>試験項目</th><th>動物/標本
（例数）</th><th>投与法</th><th>濃度/用量</th><th>試験成績</th><th>添付資料番号
(報告書番号)</th></tr>
<tr><td>クエチアピンの各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性</td><td>ヒト受容体及びヒトトランスポーター発現細胞，
ラット脳，腎，
顎下腺，肝組織
ウサギ血小板
（1）</td><td>in vitro</td><td>3～100000
nmol/L</td><td>クエチアピン
<table>
<tr><th>受容体，トランスポーター，イオンチャネル</th><th>種</th><th>K_i 値(nmol/L)</th></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_{1B}：IC_{50} 値</td><td>ラット</td><td>>10000</td></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_{2B}</td><td>ヒト</td><td>221</td></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_{2C}</td><td>ヒト</td><td>1410</td></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_3</td><td>ヒト</td><td>9620</td></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_{5A}</td><td>ヒト</td><td>10500</td></tr>
<tr><td>セロトニン 5-HT_6</td><td>ヒト</td><td>2360</td></tr>
<tr><td>ムスカリン M_1</td><td>ヒト</td><td>1860</td></tr>
<tr><td>NET：IC_{50} 値</td><td>ヒト</td><td>>10000</td></tr>
<tr><td>SERT：IC_{50} 値</td><td>ヒト</td><td>>10000</td></tr>
<tr><td>MAT</td><td>ウサギ</td><td>78000</td></tr>
<tr><td>アドレナリン α_{1A}</td><td>ラット</td><td>32.5</td></tr>
<tr><td>アドレナリン α_{1B}</td><td>ラット</td><td>14.6</td></tr>
<tr><td>アドレナリン α_{1D}</td><td>ヒト</td><td>114</td></tr>
<tr><td>アドレナリン α_{2B}</td><td>ヒト</td><td>98.7</td></tr>
<tr><td>アドレナリン α_{2C}</td><td>ヒト</td><td>81.9</td></tr>
<tr><td>ドパミン D_3</td><td>ヒト</td><td>769</td></tr>
<tr><td>ドパミン $D_{4.2}$</td><td>ヒト</td><td>6270</td></tr>
<tr><td>ドパミン D_5</td><td>ヒト</td><td>2390</td></tr>
<tr><td>ヒスタミン H_2</td><td>ヒト</td><td>9470</td></tr>
<tr><td>中枢性イミダゾリン I_2</td><td>ラット</td><td>5060</td></tr>
<tr><td>末梢性イミダゾリン I_2</td><td>ラット</td><td>7930</td></tr>
<tr><td>ムスカリン M_4</td><td>ヒト</td><td>3100</td></tr>
<tr><td>ムスカリン，オキソトレモリン M 部位</td><td>ラット</td><td>1240</td></tr>
<tr><td>オピエート μ</td><td>ヒト</td><td>7600</td></tr>
<tr><td>シグマ σ_1</td><td>ヒト</td><td>265</td></tr>
<tr><td>シグマ σ_2</td><td>ラット</td><td>2260</td></tr>
<tr><td>ナトリウムチャネルサイト 2</td><td>ラット</td><td>4810</td></tr>
</table></td><td>4.2.1.1-8（参）
（1-1020675-0）
1066817</td></tr>
</table>

K_i 値：阻害定数，IC_{50} 値：50%抑制濃度（nmol/L），NET：ノルエピネフリントランスポーター，SERT：セロトニントランスポーター，MAT：モノアミントランスポーター

2.6.3.2.5 効力を裏付ける試験 （*In vitro*，その 5）

<table>
<tr><th>試験項目</th><th>動物/標本
（例数）</th><th>投与法</th><th>濃度/用量</th><th>試験成績</th><th>添付資料番号
(報告書番号)</th></tr>
<tr><td>代謝物 M5(ZNC-312)のノルエピネフリン取り込み阻害作用</td><td>ヒトトランスポーター発現細胞
（1）</td><td>in vitro</td><td>3～1000
nmol/L</td><td>代謝物 M5
<table><tr><th></th><th>種</th><th>IC_{50} 値(nmol/L)</th></tr><tr><td>ノルエピネフリン取り込み阻害</td><td>ヒト</td><td>13.4</td></tr></table></td><td>4.2.1.1-9（参）
（1-1021063-0）</td></tr>
<tr><td>クエチアピンの各種受容体に対する親和性</td><td>ヒト受容体発現細胞
(3)</td><td>in vitro</td><td>0.03～100000
nmol/L</td><td>クエチアピン
<table><tr><th>受容体</th><th>種</th><th>K_i 値(nmol/L)</th></tr><tr><td>セロトニン 5-HT_{1A}</td><td>ヒト</td><td>1040</td></tr><tr><td>セロトニン 5-HT_{2A}</td><td>ヒト</td><td>37.9</td></tr><tr><td>ヒスタミン H_1</td><td>ヒト</td><td>4.41</td></tr></table></td><td>4.2.1.1-10（参）
（1-1028667-0）</td></tr>
</table>

K_i 値：阻害定数，IC_{50} 値：50%抑制濃度

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当なし。

2.6.3.4　安全性薬理試験

該当なし。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。