# レキサルティ錠 1 mg

# レキサルティ錠 2 mg

## 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

## 2.4 非臨床試験の概括評価

## 大塚製薬株式会社

# 目次


目次 ..... 2

略号一覧 ..... 4

2.4 非臨床試験の概括評価 ..... 6

2.4.1 非臨床試験計画概略 ..... 6

2.4.2 薬理試験 ..... 6

2.4.2.1 効力を裏付ける薬理試験 ..... 6

2.4.2.1.1 In Vitro 試験 ..... 6

2.4.2.1.2 In Vivo 試験 ..... 8

2.4.2.2 副次的薬理試験 ..... 10

2.4.2.3 安全性薬理試験 ..... 11

2.4.3 薬物動態試験 ..... 11

2.4.3.1 吸収 ..... 11

2.4.3.2 分布 ..... 12

2.4.3.3 代謝 ..... 12

2.4.3.4 排泄 ..... 13

2.4.3.5 その他の薬物動態試験 ..... 13

2.4.4 毒性試験 ..... 13

2.4.4.1 単回経口投与毒性試験 ..... 14

2.4.4.2 反復経口投与毒性試験 ..... 14

2.4.4.2.1 ラット反復投与毒性試験 ..... 14

2.4.4.2.2 サル反復投与毒性試験 ..... 16

2.4.4.3 遺伝毒性試験 ..... 16

2.4.4.4 がん原性試験 ..... 17

2.4.4.4.1 マウス ..... 17

2.4.4.4.2 ラット ..... 18

2.4.4.5 生殖発生毒性試験 ..... 19

2.4.4.6 局所刺激性試験 ..... 20

2.4.4.6.1 急性局所刺激性試験 ..... 20

2.4.4.6.2 光安全性試験 ..... 20

2.4.4.7 その他の毒性試験 ..... 20

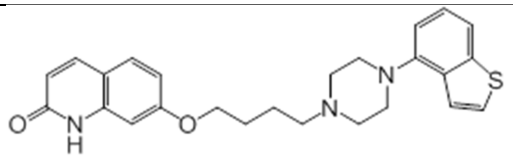
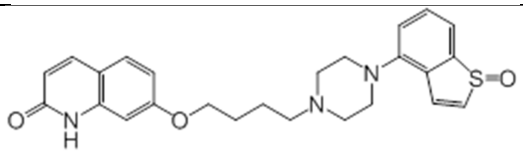
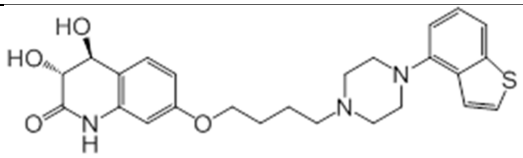
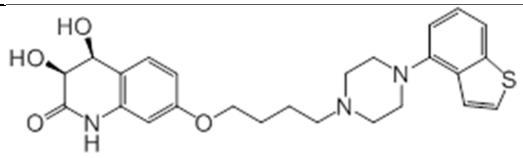
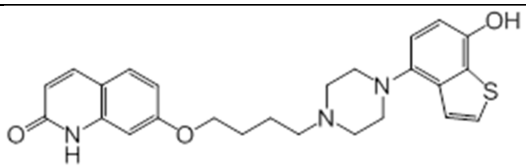
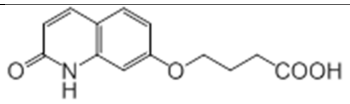
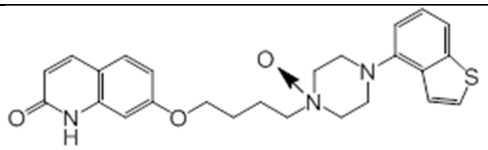
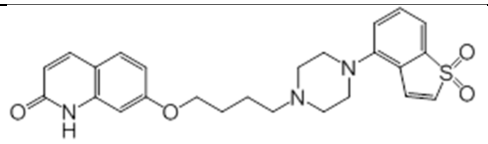
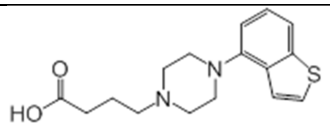
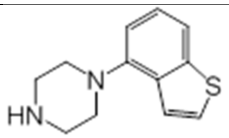
2.4.4.7.1 免疫毒性試験 ..... 20

2.4.4.7.2 毒性発現の機序に関する試験 ..... 20

2.4.4.7.3 依存性試験 ..... 21
2.4.4.7.4 0.01%注射液の毒性試験 ..... 22
2.4.5 総括及び結論 ..... 22
2.4.6 参考文献 ..... 27

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現 |
|---|---|
| $AUC_{24h}$ | 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| cAMP | アデノシン 3’,5’-サイクリック一リン酸<br>（Adenosine 3’,5’-cyclic monophosphate） |
| $C_{max}$ | 最高血漿中濃度 |
| DNA | デオキシリボ核酸 |
| DOI | (±)-2,5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン<br>（(±)-2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine） |
| DOPA | 3,4,-ジヒドロキシフェニルアラニン<br>（3,4,-Dihydroxyphenylalanine） |
| $ED_{50}$ | 50%の反応を惹起する用量（50% effective dose） |
| EPS | 錐体外路症状（Extrapyramidal symptoms） |
| ERP | 有効不応期 |
| FMO | フラビン含有モノオキシゲナーゼ |
| hERG | ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 |
| $IC_{50}$ | 50%抑制濃度（50% inhibitory concentration） |
| $MAP_{90}$ | 90%再分極レベルでの単相性活動電位持続時間 |
| MPE | 平均光作用 |
| MRHD | 最大推奨臨床用量 |
| NOR | 新奇物体認識試験（Novel object recognition test） |
| NZW ウサギ | New Zealand White ウサギ |
| QTc | QT 間隔補正値 |
| SD ラット | Sprague Dawley ラット |
| $[^{35}S]$-GTPγS | グアノシン 5'-O-(3-$[^{35}S]$チオ)三リン酸<br>（Guanosine 5’-O-(3-$[^{35}S]$thio)-triphosphate） |
| subPCP | 亜慢性フェンシクリジン（Sub-chronic phencyclidine） |
| TRP | 活動電位終末相 |

| 名称（由来） | 構造式 |
|---|---|
| ブレクスピプラゾール（JAN）<br>OPC-34712 (OPC-331, Lu AF41156) |  |
| スルホキシド体<br>DM-3411<br>（主要代謝物, Lu AF59163） |  |
| トランス-3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール体<br>DM-3412<br>（代謝物，鏡像異性体を含む） |  |
| シス-3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール体<br>DM-3413<br>（代謝物，鏡像異性体を含む） |  |
| 7-ヒドロキシベンゾチオフェン体<br>DM-3404<br>（代謝物） |  |
| 脱ベンゾチオフェンピペラジン-カルボン酸体<br>OPC-3952<br>（代謝物） |  |
| ピペラジン-1-オキシド体<br>OPC-34835 FRE<br>（代謝物） |  |
| スルホン体<br>OPC-54050<br>（代謝物） |  |
| 脱キノリノン-カルボン酸体<br>MOP-54522<br>（代謝物） |  |
| ベンゾチオフェンピペラジン体<br>SFO-34318<br>（代謝物, MOP-34318FRE） |  |

## 2.4　非臨床試験の概括評価

### 2.4.1　非臨床試験計画概略

**薬理試験**：ブレクスピプラゾール（OPC-34712，OPC-331，Lu AF41156）の薬理作用を評価するために，*in vitro* 及び *in vivo* での効力を裏付ける試験，ならびに生体機能への潜在的影響を検討するための安全性薬理試験を実施した。また，ブレクスピプラゾールの主要代謝物 DM-3411（Lu AF59163）についても *in vitro* 試験系にて薬理作用の評価を実施した。

**薬物動態試験**：ブレクスピプラゾールの吸収，分布，代謝及び排泄について検討した。単回投与における薬物動態はラット及びサルにブレクスピプラゾールを経口投与又は静脈内投与して検討した。反復投与時の薬物動態はマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルを用いた主要な毒性試験での結果について評価した。また，血清（血漿）たん白結合率，血球分配，乳汁排泄及び脳内分布についても試験を実施した。

**毒性試験**：ブレクスピプラゾールの安全性を評価するため，単回及び反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験，局所刺激性試験，光安全性試験，免疫毒性試験，機序検討試験，薬物依存性試験及び 0.01%注射液の毒性試験を実施した。

### 2.4.2　薬理試験

ブレクスピプラゾールの薬理作用を，一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験系にて評価した（2.6.3.1 参照）。統合失調症に対する効力を裏付ける薬効薬理試験として，*in vitro* 試験系にて各種受容体（ドパミン，セロトニン，アドレナリン，及びヒスタミン受容体）に対する結合親和性及びアゴニスト性/アンタゴニスト性の評価と，*in vivo* 試験系にて脳内微小透析法によるモノアミンの濃度に対する影響，電気生理学的手法による中枢神経系の各種受容体に対する作用，及び行動薬理学的動物モデルを用いた抗精神病様効果や認知機能障害改善効果等の評価を実施した（2.6.3.2 参照）。副次的薬理試験として，*in vitro* 試験系にて様々な受容体・イオンチャネル・トランスポーター・酵素に対する阻害活性を評価した（2.6.3.3 参照）。後述する効力を裏付ける試験成績より，ブレクスピプラゾールは，脳内のドパミン受容体，セロトニン受容体，およびアドレナリン受容体に対する結合親和性の特有のバランスとそのアゴニスト性/アンタゴニスト性に基づいて，統合失調症に対する有用性を示すものと考えられた。

#### 2.4.2.1　効力を裏付ける薬理試験

##### 2.4.2.1.1　In Vitro 試験

*In vitro* 試験系における，ブレクスピプラゾールのドパミン，セロトニン，アドレナリン，及びヒスタミン受容体に対する結合親和性を，表 2.4.2-1 に要約した。ブレクスピプラゾールは，ヒト・ドパミン受容体では，$D_{2L}$ 及び $D_3$ 受容体に高い結合親和性を（阻害定数 $K_i$ < 5 nM），$D_4$ 受容体に対しては中程度の結合親和性（$K_i$ = 5 - 100 nM）を示した。ヒト・セロトニン受容体では，5-$HT_{1A}$，5-$HT_{2A}$，5-$HT_{2B}$，5-$HT_7$ 受容体に高い結合親和性を，5-$HT_{1B}$，5-$HT_{2Cs23c}$，5-$HT_{2C(VSV)}$，5-$HT_{7A}$ 受容体に対しては中程度の結合親和性を示した。また，ヒト・アドレナリン受容体では，$\alpha_{1A,}$ $\alpha_{1B}$，$\alpha_{1D}$，$\alpha_{2C}$ 受容体に高い結合親和性を，$\alpha_{2A}$，$\alpha_{2B}$，$\beta_1$，$\beta_2$ 受容体に対しては中程度の結合親和性を示した。

特に，$D_{2L}$，5-$HT_{1A}$，及び 5-$HT_{2A}$ 受容体への高い結合親和性とそれらに対する機能性の組み合わせは，抗精神病効果の増強，及び非定型性の促進［陰性症状や認知機能障害の改善，錐体外路症状（EPS）の軽減等］をもたらすと考えられる。一方，臨床での体重増加や鎮静と関係すると考えられているヒト・ヒスタミン $H_1$ 受容体に対する相対的結合親和性（ヒト $D_{2L}$ 受容体 $K_i$ 値に対する相対比 ＝66 倍）は低いことが確認された。

**表 2.4.2-1　　ブレクスピプラゾール（OPC-34712）の受容体結合親和性**

| 受容体 | 種 | 細胞株/組織標本 | 結合親和性，$K_i$ 値（nM） |
|---|---|---|---|
| ドパミン受容体 | | | |
| $D_1$ | ヒト | $D_1$ 受容体発現細胞株 | 160 |
| $D_2$ | ラット | 線条体膜標本 | 0.35 |
| $D_{2L}$ | ヒト | $D_{2L}$ 受容体発現細胞株 | 0.30 |
| $D_3$ | ヒト | $D_3$ 受容体発現細胞株 | 1.1 |
| $D_4$ | ヒト | $D_4$ 受容体発現細胞株 | 6.3 |
| セロトニン受容体 | | | |
| 5-$HT_{1A}$ | ラット | 海馬膜標本 | 0.09 |
| 5-$HT_{1A}$ | ヒト | 5-$HT_{1A}$ 受容体発現細胞株 | 0.12 |
| 5-$HT_{1A}$ | ヒト | 上前頭皮質膜標本 | 0.15 |
| 5-$HT_{1B}$ | ヒト | 5-$HT_{1B}$ 受容体発現細胞株 | 32 |
| 5-$HT_2$ | ラット | 前頭皮質膜標本 | 3.8 |
| 5-$HT_{2A}$ | ヒト | 5-$HT_{2A}$ 受容体発現細胞株 | 0.47 |
| 5-$HT_{2B}$ | ヒト | 5-$HT_{2B}$ 受容体発現細胞株 | 1.9 |
| 5-$HT_{2Cs23c}$ | ヒト | 5-$HT_{2Cs23c}$ 受容体発現細胞株 | 12 |
| 5-$HT_{2C(VSV)}$ | ヒト | 5-$HT_{2C(VSV)}$受容体発現細胞株 | 34 |
| 5-$HT_{5A}$ | ヒト | 5-$HT_{5A}$ 受容体発現細胞株 | 140 |
| 5-$HT_6$ | ヒト | 5-$HT_6$ 受容体発現細胞株 | 58 |
| 5-$HT_7$ | ヒト | 5-$HT_7$ 受容体発現細胞株 | 3.7 |
| 5-$HT_{7A}$ | ヒト | 5-$HT_{7A}$ 受容体発現細胞株 | 9.5 |
| アドレナリン受容体 | | | |
| $\alpha_1$ | ラット | 大脳皮質膜標本 | 18 |
| $\alpha_{1A}$ | ヒト | $\alpha_{1A}$ 受容体発現細胞株 | 3.8 |
| $\alpha_{1B}$ | ヒト | $\alpha_{1B}$ 受容体発現細胞株 | 0.17 |
| $\alpha_{1D}$ | ヒト | $\alpha_{1D}$ 受容体発現細胞株 | 2.6 |
| $\alpha_2$ | ラット | 大脳皮質膜標本 | 120 |
| $\alpha_{2A}$ | ヒト | $\alpha_{2A}$ 受容体発現細胞株 | 15 |
| $\alpha_{2B}$ | ヒト | $\alpha_{2B}$ 受容体発現細胞株 | 17 |
| $\alpha_{2C}$ | ヒト | $\alpha_{2C}$ 受容体発現細胞株 | 0.59 |
| $\beta_1$ | ヒト | $\beta_1$ 受容体発現細胞株 | 59 |
| $\beta_2$ | ヒト | $\beta_2$ 受容体発現細胞株 | 67 |
| ヒスタミン受容体 | | | |
| $H_1$ | ヒト | $H_1$ 受容体発現細胞株 | 19 |

$K_i$ = 阻害定数; ND = 未評価

ドパミン及びセロトニン受容体に対するブレクスピプラゾールのアゴニスト性/アンタゴニスト性を一連の *in vitro* 試験系にて評価した。ヒト $D_{2L}$ 受容体発現細胞におけるカルシウムイオン

（$Ca^{2+}$）の変動を部分的に増加させ，また，ヒト $D_{2L}$ もしくは $D_3$ 受容体発現細胞におけるフォルスコリン誘発アデノシン 3’,5’-サイクリック一リン酸（cAMP）蓄積に対しても部分的に抑制した。一方，ラット及びヒト 5-$HT_{1A}$ 受容体に対しても，ブレクスピプラゾールは，グアノシン-5'-O-(3-[$^{35}$S]チオ三リン酸（[$^{35}$S]-GTPγS）結合を部分的に増加した。これらの結果は，ブレクスピプラゾールがヒト $D_{2L}$, $D_3$, 及び 5-$HT_{1A}$ 受容体に対して部分アゴニストであることを示している。ヒト $D_{2L}$ 受容体に対するブレクスピプラゾールの固有活性は，アリピプラゾールよりも小さかった。加えて，ブレクスピプラゾールは，[$^{35}$S]-GTPγS 結合試験において，ヒト 5-$HT_{2C(vsv)}$受容体に対しても部分アゴニスト性を示した。

その他のモノアミン受容体に対して，ブレクスピプラゾールは，全てアンタゴニストとして作用することが確認された。まず，イノシトール一リン酸（$IP_1$）評価系において，強力なヒト 5-$HT_{2A}$ 及び 5-$HT_{2B}$ 受容体アンタゴニスト性を示し，その 50%抑制濃度（$IC_{50}$ 値）はそれぞれ 68 及び 150 nM であった。また，cAMP 蓄積を指標とした評価系において，ヒト 5-$HT_{7A}$ 受容体に対して弱いアンタゴニスト性（$IC_{50}$ > 500 nM）を，ヒト $\alpha_{1B}$ 受容体に対しては強力なアンタゴニスト性（$IC_{50}$ = 9.4 nM）を，ヒト $\alpha_{2C}$ 受容体に対しては中程度のアンタゴニスト性（$IC_{50}$ = 280 nM）を示した。さらに，$Ca^{2+}$変動を指標とした評価系において，ヒト $\alpha_{1A}$ 及び $H_1$ 受容体に対しても強力なアンタゴニスト性（それぞれの $IC_{50}$ 値は，13 及び 28 nM）を示したが，$D_{2L}$ 受容体に対する相対的結合親和性が低いことから，これら受容体に対するアンタゴニスト作用に起因する体重増加，及び鎮静といった副作用を起こす可能性は低いと考えられた。

また，ブレクスピプラゾールは，ラット脳シナプトソームにおいて，セロトニントランスポーターに対して中程度の抑制効果（$IC_{50}$ = 29 nM）を有していたが，ノルアドレナリントランスポーター及びドパミントランスポーターに対しては弱い阻害活性しか示さなかった（それぞれの $IC_{50}$ 値は，140 及び 950 nM）。

検討した全ての種で同定された主要代謝物 DM-3411 の各種ヒト受容体に対する *in vitro* 結合親和性を評価した。DM-3411 の結合親和性は，ブレクスピプラゾールに比べ概ね低くかった。機能的には，DM-3411 は，ヒト 5-$HT_{1A}$ 受容体に対しては固有活性の低い部分アゴニストとして，ラット 5-$HT_{1D}$ 受容体に対しても部分アゴニストとして作用した。一方，ヒト $D_2$ 及び $D_3$ 受容体に対してはアンタゴニストとして作用した（それぞれの $IC_{50}$ 値は，60 及び 150 nM）。以上より，DM-3411 は，ブレクスピプラゾールと類似した薬理作用を有するものの，ブレクスピプラゾールより活性が弱いことが示された。また，ブレクスピプラゾール高用量（1000 mg/kg）を投与されたラットの脳内に DM-3411 は検出されず，この代謝物は脳移行性が低く（資料番号 4.2.2.6-01），ブレクスピプラゾールの中枢作用への寄与が小さいことが示唆された。

#### 2.4.2.1.2 In Vivo 試験

ブレクスピプラゾール経口投与 2 時間後の脳内 $D_{2/3}$，5-$HT_{2A}$，及び 5-$HT_6$ 受容体に対する *in vivo* 結合能をラット及びマウスにて評価した。ラットでは，$D_{2/3}$ 及び 5-$HT_{2A}$ 受容体を同程度の用量（それぞれ $ED_{50}$ = 2.5 及び 4.6 mg/kg）で占有し，一方，5-$HT_6$ 受容体に対する結合は，*in vitro* 試験と同様，弱かった（$ED_{50}$ = 17 mg/kg）。マウスでは，$D_{2/3}$ 及び 5-$HT_{2A}$ 受容体に対する *in vivo* 結合活性はラットの場合よりも強く（それぞれ $ED_{50}$ = 0.09 及び 0.38 mg/kg），その原因として，薬物動態の違いが寄与していると考えられた。なお，ラット（3 mg/kg）及びマウス（0.3 mg/kg）での経

時的な検討では，それぞれ投与後 1～1.5 時間及び 1～6 時間で最大の占有率（75～80%）を示した。さらに，ラットを用いて，ブレクスピプラゾール経口投与 2 時間後の 5-$HT_{1A}$，5-$HT_7$ 受容体，及びセロトニントランスポーターに対する占有率を *ex vivo* にて検討したところ，5-$HT_{1A}$ 受容体に対しては強い結合がみられた（$ED_{50}$ = 5.6 mg/kg）が，5-$HT_7$ 受容体及びセロトニントランスポーターに対する結合能は弱かった（それぞれ 30 mg/kg で 41%，55%）。

ブレクスピプラゾール経口投与のラット脳内神経伝達物質濃度に与える影響を脳内微小透析法にて検討したところ，10 mg/kg で側坐核のドパミン濃度のわずかだが有意な減少を示した（$p < 0.01$）。このことは，$D_2$ 受容体アンタゴニストであるオランザピン等とは異なり，*in vitro* 試験と同様，*in vivo* においてもブレクスピプラゾールが $D_2$ 受容体に対して部分アゴニストとして作用することを示している。一方，内側前頭皮質（mPFC）及び腹側海馬のドパミン，セロトニン，ノルアドレナリン，及びアセチルコリン細胞外濃度に対しては，1 - 30 mg/kg の経口投与では有意な影響はみられなかったが（mPFC のヒスタミン濃度のみ高用量で増加がみられた），これには多種類の受容体に対する作用によって相殺された可能性が考えられた。

ラットを用いた電気生理学的検討により，ブレクスピプラゾールは背側縫線核の 5-$HT_{1A}$ 自己受容体に対してアゴニスト作用を，海馬のシナプス後 5-$HT_{1A}$ 受容体に対してはフルアゴニスト作用を示した。また，強力な 5-$HT_{2A}$ 受容体アンタゴニスト性も示された。しかしながら，セロトニントランスポーターに対する効果はみられなかった。ブレクスピプラゾールは，腹側被蓋野のドパミン自己受容体に対して中性的な活性を示し，これはアリピプラゾールが抑制作用を示したこととは異なる反応である。さらに，ブレクスピプラゾールは $\alpha_{1B}$ 受容体やセロトニン神経終末の $\alpha_2$ 受容体に対するアンタゴニスト活性を示した

ラットを用いた別の *in vivo* 試験においても，ブレクスピプラゾールが $D_2$ 受容体部分アゴニストであることが確認されている。まず，3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン（DOPA）脱炭酸酵素阻害剤の存在下でのレセルピン誘発 DOPA 蓄積の抑制作用を指標にブレクスピプラゾールとアリピプラゾールの効果を検討したところ，ともにシナプス前のドパミン自己受容体に対するアゴニスト作用を示したが，ブレクスピプラゾールの最大抑制作用はアリピプラゾールよりも弱く，このことは *in vitro* 試験で示された固有活性が小さいことと一致していた。次に，レセルピン処置ラットの血中プロラクチン濃度を指標に $D_2$ 受容体に対するアゴニスト性を検討したところ，ブレクスピプラゾール（3 - 30 mg/kg）経口投与はプロラクチン濃度を増加させず，わずかに減少させた。一方，リスペリドンは，レセルピン処置ラットのプロラクチン濃度を用量依存的に増加させた。さらに，ブレクスピプラゾールの慢性投与は，$D_2$ 受容体の感受性亢進を惹起したものの，その作用はハロペリドールより弱かった。

ドパミン及びセロトニン受容体を介する行動薬理学的モデルを用いて，ブレクスピプラゾールの抗精神病様作用を検討した（表 2.4.2-2）。ブレクスピプラゾールはドパミン受容体アゴニストであるアポモルヒネにより誘発されたラットの自発運動量亢進及び常同行動とサルの瞬目回数亢進を抑制した。また，ブレクスピプラゾールは，通常 $D_2$ 受容体アンタゴニストによって抑制される条件回避反応も抑制したが，逃避失敗は起こさなかった。これらの行動薬理学的評価において，ブレクスピプラゾールは強力な抗精神病様効果を有することが示唆されるとともに，アリピプラゾールよりも低用量で有効性を示した。さらに，5-$HT_{2A}$ 受容体アゴニストである(±)-2,5-ジメトキ

シ-4-ヨードアンフェタミン（DOI）により誘発されたラットの首振り行動をブレクスピプラゾールは抑制したことから，ブレクスピプラゾールは *in vivo* 行動薬理学的にも 5-$HT_{2A}$ 受容体アンタゴニスト作用を示すことが確認された。

**表 2.4.2-2　　ブレクスピプラゾール（OPC-34712）の In Vivo 抗精神病作用**

| 受容体 | 種/系統 | 試験系（*In vivo* 抑制活性，経口投与） | $ED_{50}$ (mg/kg) |
|---|---|---|---|
| $D_2$ | ラット/ Wistar | アポモルヒネ誘発自発運動量亢進に対する抑制作用 | 2.3 mg/kg |
| | | アポモルヒネ誘発常同行動に対する抑制作用 | 2.9 mg/kg |
| | | 条件回避反応に対する抑制作用 | 6.0 mg/kg |
| $D_2$ | サル/カニクイザル | アポモルヒネ誘発瞬目回数亢進に対する抑制作用 | 0.03 mg/kg |
| 5-$HT_{2A}$ | ラット/ Wistar | DOI 誘発首振り行動に対する抑制作用 | 4.7 mg/kg |

DOI = (±)-2,5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン；$ED_{50}$ = 50%の反応を惹起する用量

アリピプラゾールに比べ $D_2$ 受容体に対する固有活性が小さく，また抗精神病様作用が強いにもかかわらず，ブレクスピプラゾールのカタレプシー（EPS のモデル）惹起作用の安全域（例えば，カタレプシー惹起作用の $ED_{50}$ 値とアポモルヒネ誘発常同行動に対する抑制作用の $ED_{50}$ 値との用量比 ＝6.9）は，アリピプラゾール（同比 ＝6.9）と同等であるが，オランザピン（3.3）及びリスペリドン（1.4）よりも大きな値であった。このことは，ブレクスピプラゾールが臨床で EPS を惹起する可能性が低いことを示唆している。

さらに，認知機能障害に対する改善効果を予測する 2 種類の *in vivo* ラットモデルを用いて，ブレクスピプラゾールの効果を検討した。いずれの試験も，認知機能障害は亜慢性フェンシクリジン（subPCP）処置によって惹起した。1 つ目は新奇物体認識試験（NOR）で，ブレクスピプラゾール（1，3 mg/kg，経口）は，総探索時間には影響することなく，subPCP によって誘発された新奇物体を識別する指標である識別指数の低下を回復させた。対照的に，アリピプラゾール（20 mg/kg，経口）は効果を示さなかった。また，ブレクスピプラゾール（3 mg/kg，経口）の効果は，選択的 5-$HT_{1A}$ 受容体アンタゴニスト WAY 100,635（0.5 mg/kg，皮下）で有意に拮抗された。さらに，選択的 5-$HT_{2A}$ 受容体アンタゴニスト M100907（0.31 mg/kg，皮下）もブレクスピプラゾールと同様に有意な認知機能障害改善作用を示した。以上の事から，ブレクスピプラゾールの認知機能障害改善作用には 5-$HT_{1A}$ 受容体部分アゴニスト作用と 5-$HT_{2A}$ 受容体アンタゴニスト作用が寄与していることが示唆された。2 つ目は注意セットシフティング試験で，ブレクスピプラゾール（経口）は，1 mg/kg 投与により subPCP によって誘発された匂いとメディアを識別する能力を指標とした次元外シフトの障害を回復した。また，3 mg/kg でも統計学的には有意でないものの，障害を部分的に回復した。対照的に，アリピプラゾール（10 mg/kg，経口）は効果を示さなかった。

### 2.4.2.2　副次的薬理試験

ブレクスピプラゾール（10 μM）の様々なターゲットに対する結合を評価したが，2.4.2.1 で記述したターゲット以外には強い結合を示すものはみとめられず，50%以上の阻害を示した酵素もしくは受容体，イオンチャネル，トランスポーターとして，ラット・モノアミン酸化酵素 B（73%），ラット・オピオイド受容体（非選択的，85%），モルモット・シグマ受容体（非選択的，96%），ヒト・ニューロキニン $NK_1$（85%），ヒト・ニューロキニン $NK_2$（52%），ヒト・オピオイド μ

受容体（71%），ラット・ナトリウムチャネルサイト 2（88%），ラット・ムスカリン受容体（非選択的，52%），ヒト・ムスカリン $M_1$ 受容体（67%）及びラット・オキシトシン受容体（55%）であったが，これらはブレクスピプラゾールの薬理学的特性には寄与しないと考えられた。

#### 2.4.2.3　安全性薬理試験

ブレクスピプラゾールの安全性薬理試験では，コアバッテリー試験として，中枢神経系（一般症状及び行動に対する作用）並びに呼吸及び心血管系に対する作用［human-ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネル電流に対する作用も含む］を平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 902 号「安全性薬理試験ガイドラインについて」に従い実施し，確認された QT 延長及び血圧下降については，フォローアップ試験として催不整脈リスクや機序の検討を実施した。以上の試験は GLP 適用で実施した。

一般症状及び行動に対する作用は，ラットに本薬を経口投与して観察した。30 mg/kg 以上で本薬の中枢神経系を介した薬理作用に由来すると考えられる，警戒性，自発運動，触反応，四肢緊張度及び体幹緊張度の低下，鎮静，異常姿勢，カタレプシー，眼瞼下垂といった所見がみられ，用量に応じた体温低下も認められた。

呼吸及び心血管系に及ぼす作用については，無麻酔イヌに経口投与して検討した。3 mg/kg 以上で血圧下降が，30 mg/kg では QT 間隔及び QTc の延長がみられたが，呼吸系（呼吸数及び血液ガス）には影響は認められなかった。また，hERG チャネル阻害作用もみられており，$IC_{50}$ 値は 0.117 μM であった。

血圧下降について，本薬にはフェニレフリンによるラット摘出大動脈の収縮反応に対する競合的拮抗作用，同じくフェニレフリン投与によるペントバルビタール麻酔イヌの昇圧反応に対する抑制作用が確認されたことから，血圧下降作用は本薬のアドレナリン $\alpha_1$ 受容体拮抗作用による末梢血管の拡張に起因したものと推察された。

QT 延長について，無麻酔イヌを用いた安全性薬理試験では，10 mg/kg で QT 延長はみられなかった。また，催不整脈リスクの評価のため，ハロセン麻酔イヌを用いて本薬の単相性活動電位に及ぼす影響を調べた結果，最高用量 3 mg/kg の静脈内持続投与により 90%再分極レベルでの単相性活動電位持続時間（$MAP_{90}$）及び有効不応期（ERP）の延長はみられたが，活動電位終末相（TRP）の延長はみられず，本薬の催不整脈リスクは低いものと推察された。

### 2.4.3　薬物動態試験

ブレクスピプラゾールの吸収，分布，代謝及び排泄について検討した。ほとんどの薬物動態試験は，放射性標識体及び非標識体を用いて，薬効薬理及び安全性評価に用いたラット及びサルにおいて実施した。また，各種動物及びヒト生体試料を用いて *in vitro* 試験を実施した。

#### 2.4.3.1　吸収

ラット（1～30 mg/kg）及びサル（0.1～3 mg/kg）にブレクスピプラゾールを単回経口投与したとき，その血漿中濃度はそれぞれ投与 2.0～4.0 時間及び 3.0～7.0 時間に最高値を示し，投与量依存的に増加した。また，摂餌により低下し，ラットでは雌の方が雄より少し高かった。経口投与時の絶対的生物学的利用率（1 mg/kg）は，ラットで 13.6%，サルで 31.0%であった。

反復経口投与したときの薬物動態については主要な毒性試験で得られた結果に基づいて評価した。血中ブレクスピプラゾールは，マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルにおいてそれぞれ 10 mg/kg/日，100 mg/kg/日，150 mg/kg/日，30 mg/kg/日及び 30 mg/kg/日まで，用量依存的に増加した。

### 2.4.3.2　分布

ラットに $^{14}$C-ブレクスピプラゾールを 3 mg/kg の投与量で経口投与したとき，組織への分布は速やかであり，多くの組織において組織内濃度は血中濃度と同程度又はそれ以上の値を示した。有色ラットではメラニン含有組織において高い濃度が認められ，その $t_{1/2}$ 値は大きかったことから，ブレクスピプラゾール及びその由来成分はメラニン含有組織に対して親和性があると考えられた。また，血球分配率は低かった（ラット：20.8%以下，サル：14.9%～33.5%）。胎児組織中濃度は，母体血中濃度と同程度以下であり，胎盤通過性が認められた。

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サル及びヒトの *in vitro* 血清たん白結合率は 98.8%以上であった。主要代謝物 DM-3411 のマウス，ラット，サル及びヒト血清におけるたん白結合率は 89.8%以上であった。

### 2.4.3.3　代謝

ブレクスピプラゾールの代謝について，*in vitro*及び*in vivo*で検討した結果，9種類の代謝物が同定された。主要な代謝反応は，DM-3411を生成するベンゾチオフェンのスルホキシ化反応であり，代謝物プロファイルには若干の種差（図 2.4.3-1）が認められたが，ヒトでの代謝物はいずれかの動物種において認められた。CYP分子種を特定する*in vitro*代謝試験において，本薬は主にCYP3A4及びCYP2D6によって代謝された。

ブレクスピプラゾール又は $^{14}$C-ブレクスピプラゾールを 3 mg/kg で経口投与したとき，ラット循環血中には主に未変化体が認められ， DM-3411，DM-3404，OPC-3952，OPC-34835FRE が代謝物として認められた。脳内には未変化体が最も多く，SFO-34318 も認められた。サル血中には未変化体が最も多く，DM-3411，DM-3412，OPC-3952，SFO-34318，MOP-54522，OPC-54050 及び DM-3404 が認められた。ラット及びサルの尿中には主に OPC-3952 が認められ，未変化体は検出されなかった。糞中には主に未変化体が認められ，その他に DM-3404 が検出された。胆汁中（ラット）には未変化体，DM-3411 及び DM-3404 グルクロン酸抱合体が認められた。

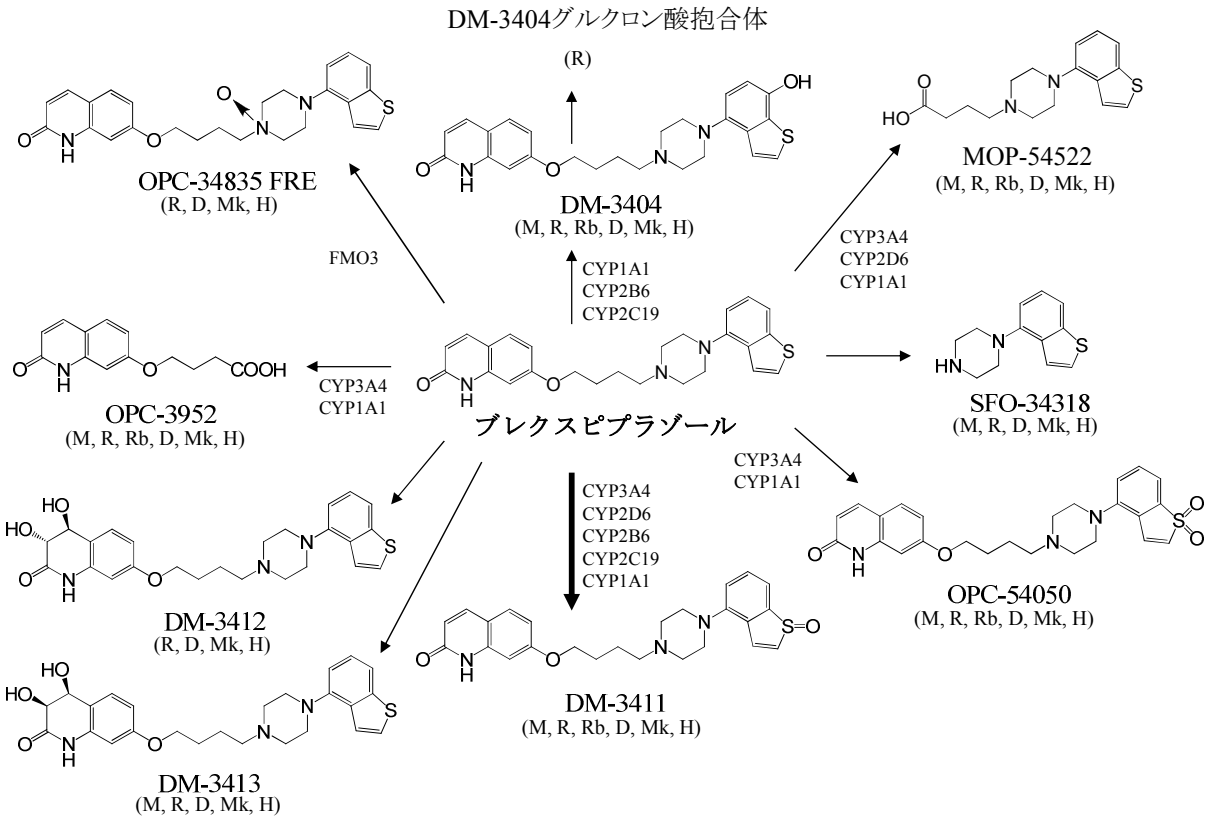



**図 2.4.3-1　　ブレクスピプラゾールの各種動物及びヒトにおける推定代謝経路**

M：マウス，R：ラット，D：イヌ，Rb：ウサギ，Mk ：サル，H：ヒト
DM-3412 及び DM-3413 は鏡像異性体を含む。
矢印上には代謝に関与する CYP 又は FMO 分子種を記載した。

### 2.4.3.4　　排泄

$^{14}$C-ブレクスピプラゾールを 3 mg/kg で経口投与したとき，ラットの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 1.6%～1.7%及び 93.8%～95.3% ，サルではそれぞれ 15.4%及び 63.4%であった。また，ラットでの胆汁中放射能排泄率は 66.2%～73.3%であり，腸肝循環も認められた。ブレクスピプラゾールの主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると考えられた。

授乳ラットに $^{14}$C-ブレクスピプラゾールを 3 mg/kg で経口投与したとき，乳汁中には血中と同程度の放射能が認められた。

### 2.4.3.5　　その他の薬物動態試験

ラットに $^{14}$C-ブレクスピプラゾールを 1000 mg/kg で単回経口投与後，脳内分布を検討したが，毒性試験で観察された脳病変に関連する特徴は認められなかった。

## 2.4.4　　毒性試験

ブレクスピプラゾールの非臨床安全性評価のため，単回及び反復投与毒性試験（ラット及びサル），遺伝毒性試験（*in vitro* 及び *in vivo*），がん原性試験（マウス及びラット），生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ），急性皮膚及び眼刺激性試験（ウサギ），光安全性試験（*in vitro* 及び *in vivo*），免疫毒性試験（ラット）及び依存性試験（ラット及びサル）を実施し，さらに，反復

投与毒性試験でみられた変化に関する機序検討試験（マウス及びラット）を実施した。また，本薬の絶対的バイオアベイラビリティ試験（臨床）実施のための非臨床安全性試験として，注射用製剤を用いた単回静脈内投与毒性試験（ラット及びサル）と溶血性試験（ヒト血液）を実施した。重要な試験は全て GLP に準拠して実施した。

#### 2.4.4.1　単回経口投与毒性試験

概略の致死量は，SD ラットでは，雄で 2000 mg/kg より高く，雌で 800 から 2000 mg/kg の間，カニクイザルでは，雌雄共に 100 mg/kg より高いと考えられた。観察された活動性低下，閉眼，半閉眼，姿勢の異常，低体温といった一般状態の変化は，本薬の中枢神経系を介した過剰な薬理作用に起因する変化と考えられた。

#### 2.4.4.2　反復経口投与毒性試験

SD ラットにおける 1 週間及び 4 週間反復投与毒性試験並びにカニクイザルにおける 4 週間反復投与毒性試験は，用量設定試験として実施し，SD ラットでは 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験，カニクイザルでは 13 週間及び 39 週間反復投与毒性試験を実施して無毒性量を得た。また，臨床の初回用量設定の際，無影響量を得る目的でカニクイザルの 2 週間反復投与試験を追加した。

##### 2.4.4.2.1　ラット反復投与毒性試験

一般状態については，単回投与試験でもみられた本薬の中枢神経系を介した薬理作用に関連すると考えられる変化が，10 mg/kg/日以上の雄又は雌にみられた。幾つかの変化は短期間で減弱し，適応性がみられたが，半閉眼や陰嚢の弛緩及び拡張のように，高用量では投与期間を通じて比較的高頻度に認められる変化もみられた。体重増加抑制が雄の 10 mg/kg/日以上及び雌の 30 mg/kg/日以上でみられたが，本薬の過剰な薬理作用（中枢神経抑制）による摂餌量減少に伴う変化と考えられた。更に，雄の 300 mg/kg/日以上及び雌の 100 mg/kg/日以上では死亡又は切迫屠殺例が出現したが，こうした摂餌量減少が高じた低栄養による一般状態の悪化が関与したと考えられた。体温については，雄の 10 mg/kg/日以上及び雌の 30 mg/kg/日以上で用量に応じた低下がみられたが，本薬のドパミン及びセロトニン受容体への作用を介したと考えられた（2.4.5 参照）。体重増加の亢進は雌の 3 及び 10 mg/kg/日でみられたが，他の抗精神病薬でも報告されており，本薬の $D_2$ 受容体に対する機能的なアンタゴニスト作用によると考えられる血清プロラクチンの上昇によって，げっ歯類固有の黄体機能の賦活化が起きたことに伴う変化（偽妊娠に相当）と考えられた。脳の病理組織学的変化が 1 週間，4 週間及び 13 週間反復投与試験の雄の 300 mg/kg/日以上及び雌の 100 mg/kg/日以上でみられた。脳の病変としては，稀突起膠細胞の壊死，脱髄及び白質及び灰白質の空胞化，嗅球顆粒細胞の壊死，小脳プルキンエ細胞の壊死がみられ，各群とも対照群に比べ 20%以上の体温低下を伴っていた。なお，26 週間反復投与試験では，雌雄に最大 100 mg/kg/日を投与したが脳病変はみられなかった。機序検討試験を実施して体温低下を軽減したところ，脳病変は発現しなかったことから，本病変の発生に体温低下が関与していることが考えられた。さらに，本病変は死亡例が出現する高い用量でのみみられ，4 週間反復投与試験と 13 週間反復投与試験での病変の出現頻度や程度を比較すると，投与期間が延長しても悪化することはないことが示された。脳病変については 2.4.4.7.2 に詳述した。

生殖器系への影響として，雄ラットでは，精細管，前立腺，精嚢の萎縮が 30 mg/kg/日以上で，生殖細胞の変性又は壊死，生殖細胞減少，Step 19 細胞の停滞が 300 mg/kg/日でみられた。雄生殖器系への影響については，体温低下，プロラクチン上昇，さらに，摂餌量減少（低栄養）の関与が考えられた。雄の乳腺の雌化，雌の乳腺の小葉過形成，乳汁分泌，偽妊娠に相当すると考えられる膣及び子宮の変化は 3 mg/kg/日以上でみられたが，同じくプロラクチン上昇に起因した変化と考えられた。

下垂体中間葉の萎縮が比較的低用量からみられた。これは本薬の $D_2$ 受容体の機能的なアゴニスト作用に起因すると考えられるが，ヒトでは殆ど発達のみられない組織であるため，臨床使用上，重大な問題につながる変化ではないと考えられた。

上記の本薬の過剰な薬理作用に起因すると考えられる変化に加え，ラットの 13 週間及び 26 週間反復投与試験では，30 mg/kg/日又はそれ以上の雌雄で肺胞マクロファージ，肝細胞，Kupffer 細胞，副腎の皮質細胞及びマクロファージ，甲状腺濾胞細胞，顎下腺リンパ節，卵巣及び脾臓に色素顆粒がみられた。これらの色素顆粒にはリポフスチンの特徴が確認され，老化や変性した細胞内成分（脂質，膜蛋白，DNA 等）の貪食除去不全に関連したものと考えられた[1,2,3,4]。13 週間反復投与試験では 300 mg/kg/日の肝臓で，空胞化，肝細胞の単細胞壊死，ミエリン様構造及び二次リソソームの増加，Kupffer 細胞の二次リソソームの増加がみられた。また，13 週間及び 26 週間反復投与試験では 30 mg/kg/日又はそれ以上の雌雄で副腎重量の増加，副腎束状帯の肥大，腺胃部のびらん及び暗赤色巣がみられたがストレスに起因したものと考えられた。なお，副腎束状帯の肥大については，本薬で確認されている 5-$HT_{1A}$ 受容体アゴニストの作用として，血漿中副腎皮質刺激ホルモンやグルココルチコイドを上昇させうることが報告されていることから[5,6]，この影響が関与している可能性も考えられた。他にも 100 mg/kg/日以上の雌雄で肺胞の泡沫細胞，腸間膜リンパ節等の小肉芽腫がみられ，異物に対する食作用に関連した変化と考えられたが，死亡のみられる高用量での変化であり，臨床使用上の問題はないものと考えられた。

薬物に関連した血液生化学的変化としては，クレアチンキナーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，γ グルタミルトランスペプチダーゼ，総コレステロール及びリン脂質の上昇が 13 週間及び 26 週間反復投与試験でみられた。これら肝臓に関連する指標が変化した原因は明らかでなかったが，変化自体は重度なものでなく，死亡や切迫屠殺のみられた高い用量にのみ出現したもので，より低用量では毒性上の意義のない軽度な変化であった。腺胃部の主細胞の萎縮は 300 mg/kg/日の雄にみられ，原因は明らかでなかったが，高用量にのみみられた変化であった。

26 週間反復投与試験では，13 週間の回復期間の後に，卵巣重量の増加及び子宮重量の低下並びに副腎，甲状腺及び卵巣の色素顆粒の沈着がみられたものの，これらを除けば可逆性が確認された。

ラットの 13 週間及び 26 週間反復投与試験の無毒性量は共通しており，雄が 3 mg/kg/日，雌が 10 mg/kg/日であった。無毒性量における曝露量も 2 試験でほぼ同程度であり，投与 26 週時点での血漿中未変化体の $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ は，雄が 91.28 ng/mL 及び 590.9 ng·h/mL，雌が 551.3 ng/mL 及び 3285 ng·h/mL であった。

#### 2.4.4.2.2　サル反復投与毒性試験

13 週間反復投与試験では，1 mg/kg/日以上でみられた本薬の影響としては，本薬の過剰な薬理作用に関連すると考えられる一般状態の変化（活動性低下，姿勢の変化，傾眠，半閉眼），四肢の軽微な振戦（投与期間前にも観察された）や投与初期にみられた体重の変動を伴わない程度の摂餌量減少がみられた。これらの変化に毒性上の意義はないものと考えられ，雌の四肢の軽微な振戦を除けば全て休薬で回復した。3 mg/kg/日以上で血圧下降，リンパ球減少を伴う白血球減少がみられた。30 mg/kg/日では雌 5 例中 1 例が死亡し，雌雄に体重低下，体温低下，QT 延長がみられた。無毒性量は雌雄ともに 1 mg/kg/日であった。なお，この無毒性量は，本薬の効力を裏付ける薬理試験として実施された，サルのアポモルヒネ誘発瞬目亢進抑制の $ED_{50}$ 値（0.03 mg/kg）より高かった。

39 週間反復投与試験では，死亡又は切迫屠殺が，3 mg/kg/日の雌 4 例中 1 例，30 mg/kg/日の雌雄各 4 例中 2 例にみられた。死亡又は切迫屠殺前の著しい体重及び摂餌量の低下がみられ，ストレスに起因すると考えられる消化管上皮の障害，副腎束状帯の肥大，胸腺萎縮等が観察されたことから，これらの動物がブレクスピプラゾールの過剰な薬理作用（中枢神経抑制）に対して重篤な反応を示したものと考えられた。生存例では，1 mg/kg/日以上で本薬の中枢神経抑制に関連すると考えられる一般状態の変化（活動性低下，全身性の振戦，傾眠，半閉眼，閉眼），摂餌量減少及び体重低下がみられた。30 mg/kg/日では，雌で血圧下降並びに白血球及び好中球減少，雄でアルカリホスファターゼの増加がみられた。病理組織学的検査では，雄又は雌の各 1 例に胃や盲腸の粘膜，耳下腺又は脾臓に萎縮性の変化がみられ，死亡・切迫屠殺例と類似するが比較的軽度な影響があったものと思われた。本試験での無毒性量は雌雄ともに 1 mg/kg/日であり，投与 39 週時点での血漿中未変化体の $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ は，雄が 156.2 ng/mL 及び 1680 ng·h/mL，雌が 165.6 ng/mL 及び 1773 ng·h/mL であった。

なお，13 週間反復投与試験の低用量でみられた，本薬の薬理作用に起因したと考えられる一般状態の変化と摂餌量減少に関する無影響量を得る目的で，0.1 mg/kg/日を最高用量に，2 週間反復投与試験を実施した。その結果，0.1 mg/kg/日で薬物に関連した影響はみられず，無影響量は 0.1 mg/kg/日と考えられた。無影響量における血漿中未変化体の $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ は，雄が 15.53 ng/mL 及び 156.2 ng·h/mL，雌が 10.49 ng/mL 及び 112.7 ng·h/mL であった。

### 2.4.4.3　遺伝毒性試験

ブレクスピプラゾールはネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で生育阻害のみられない最高 200 µg/plate まで評価したが，変異原性は確認されなかった。SD ラットを用いた *in vivo* 試験として，小核試験では雄に最大 2000 mg/kg/日，雌に最大 300 mg/kg/日の用量で 2 日間反復経口投与し，不定期 DNA 合成試験では，雄ラットに最大 2000 mg/kg，雌ラットに最大 300 mg/kg の用量で単回経口投与したが，遺伝毒性は認められなかった。

ブレクスピプラゾールはマウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験では，代謝活性化 3 時間処理において 50 及び 70 µM で変異原性が認められた。しかしながら，代謝活性化のない条件では，3 時間処理で 50 µM まで，24 時間処理では 20 µM まで評価したが，変異原性は認められなかった。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験でも，代謝活性化のない

条件では，3 時間処理において 50 μM で遺伝毒性がみられ，20 時間処理では 20 μM まで評価したが遺伝毒性はみられなかった。代謝活性化 3 時間処理では最大 70 μM まで評価したが再現性のある遺伝毒性はみられず，不確定と判定された。上記の陽性反応は総じて軽度であり，細胞毒性がみられる用量で出現した。

ブレクスピプラゾールのラットにおける曝露量について，小核試験では，最高用量である雄 2000 mg/kg/日及び雌 300 mg/kg/日における投与 2 日目の未変化体の $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ は，雄が 6097 ng/mL 及び 86500 ng·h/mL，雌が 3259 ng/mL 及び 59410 ng·h/mL であった。不定期 DNA 合成試験では，単回投与 2 時間後の未変化体濃度は，雄 2000 mg/kg 及び雌 300 mg/kg でそれぞれ 2424 及び 2846 ng/mL であった。

### 2.4.4.4　がん原性試験

#### 2.4.4.4.1　マウス

ブレクスピプラゾールのがん原性は，雌雄 ICR マウスに 2 年間，0.75，2 及び 5 mg/kg/日の用量で強制経口投与して評価した。最高用量は，4 週間及び 13 週間反復投与用量設定試験を実施し，死亡がみられなかった用量とした。対照群として注射用水を投与する陰性対照群と 5%アラビアゴム溶液を投与する媒体対照群を雌雄それぞれに設けた。

雄では，陰性対照群の生存例数が 20 匹になった投与 91 週，雌では低用量群の生存数が 15 例（生存率 25%）になった投与 99 週に，雌雄それぞれの生存例の剖検を実施した。剖検時の生存率を陰性対照群（雄 33.3%，雌 46.7%）と比較すると，雄では 5 mg/kg/日が有意に高く（58.3%），雌では 0.75 及び 2 mg/kg/日で有意に低かった（それぞれ 25%及び 31.7%）。特定の非腫瘍性病変による死亡の増加は雌雄共にみられなかったが，雌では死亡の増加は乳腺腫瘍の増加を反映していた。

雄では，体重増加抑制及び摂餌量減少といった毒性変化が本薬投与群にみられたが，腫瘤の触診，器官重量，剖検所見に薬物の影響はみられなかった。また，腫瘍頻度や腫瘍保有動物数，増殖性病変，非腫瘍性病変に増加はみられなかった。

雌では，体重や摂餌量の増加亢進が本薬投与群にみられたが，血清プロラクチン濃度上昇に起因するげっ歯類固有の機序によるものと考えられた。触診による腫瘤の増加が背部（0.75 mg/kg/日），腹部（2 mg/kg/日）及び頸部及び腋下部（投与全群）にみられ，1 例を除き乳腺腫瘍であった。子宮の絶対重量及び相対重量の有意な減少が投与全群にみられたが，これは嚢胞状子宮内膜増殖症の減少及び子宮萎縮の増加によるものと考えられた。他にも卵巣（小結節の頻度減少）や下垂体（小結節の頻度増加）の肉眼的変化は投与全群にみられた。

表 2.4.4-1 に示したように，本薬による腫瘍性病変は乳腺（0.75 及び 5 mg/kg/日での有意な腺癌の増加及び 2 及び 5 mg/kg/日での腺扁平上皮癌の増加）及び下垂体（投与全群で前葉の腺腫が軽度に増加）にみられ，非腫瘍性増殖性病変として，乳腺の小葉過形成の頻度及びグレードが上昇したが，これらは，本薬によるプロラクチン上昇を介した変化と思われる。本薬に関連した非腫瘍性病変が，乳腺（投与全群に乳腺管及び腺房の拡張の増加，5 mg/kg/日に扁平上皮化生の増加），卵巣（投与全群で嚢胞の減少），子宮（投与全群で萎縮及び腺筋症の増加，子宮内膜の嚢胞過形成の減少）及び膣（投与全群で粘膜萎縮及び粘液分泌の増加）にみられた。

表 2.4.4-1　　マウスがん原性試験： ブレクスピプラゾール投与に関連した腫瘍及び増殖性病変

| 用量（mg/kg/日） | 0[a] | 0[b] | 0.75 | 2 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 乳腺 | | | | | |
| 腺癌 | 4 | 2 | 14** | 12 | 12** |
| 腺扁平上皮癌 | 1 | 1 | 3 | 15* | 6* |
| 何れかの乳腺腫瘍を有する動物 | 4 | 3 | 16** | 23** | 16** |
| 小葉過形成 | 16 | 14 | 42 | 42 | 47 |
| 極めて軽度 | 12 | 12 | 25 | 25 | 26 |
| 軽度 | 4 | 1 | 16 | 16 | 21 |
| 中等度 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 下垂体 | | | | | |
| 前葉，腺腫 | 2 | 0 | 5 | 7 | 7 |

a 陰性対照群（注射用水）

b 媒体対照群（5%アラビアゴム溶液）

*p < 0.05 Peto 検定，稀な腫瘍

**p < 0.01 Peto 検定，一般的な腫瘍

最高用量（5 mg/kg/日）における血漿中未変化体の $AUC_{24h}$ は，雄が 12430 ng·h/mL，雌が 4321 ng·h/mL であった。

### 2.4.4.4.2　　ラット

ブレクスピプラゾールのがん原性を，雌雄 SD ラットに 2 年間（104 週間），雄には 1，3 及び 10 mg/kg/日の用量で，雌には 3，10 及び 30 mg/kg/日の用量で強制経口投与して評価した。対照群としては注射用水を投与する陰性対照群と 5%アラビアゴム溶液を投与する媒体対照群を雌雄それぞれに設けた。用量はラットの反復経口投与毒性試験の結果に基づき設定した。

投与全群の生存率が高かったが，これは陰性対照群の雌雄で病変が比較的高頻度にみられたことや，3 mg/kg/日以上の雌雄では下垂体腫瘍による死亡頻度が低かったことによると考えられた。特定の腫瘍性又は非腫瘍性病変を反映した死亡の増加は，投与全群でみられなかった。

半閉眼が雌の 30 mg/kg/日にみられ，摂餌量減少に伴う体重増加抑制が雄の 10 mg/kg/日及び雌の 30 mg/kg/日でみられた。体重増加亢進及び摂餌量増加が雌の 10 mg/kg/日以下にみられたが，プロラクチン上昇に伴う変化と考えられた。触診では薬物と関連性のある腫瘤の出現は認められなかった。剖検では，雄動物には薬物に関連した変化はみられなかった。雌の投与全群では肺の白色巣の頻度が高かったが，これは肺胞の泡沫細胞の出現と関連していた。

腫瘍及び腫瘍を有する動物数，また，腫瘍及び増殖性病変の頻度について本薬との関連性はみられなかった。雌では，副腎皮質細胞（10 及び 30 mg/kg/日）及び副腎マクロファージ（30 mg/kg/日）にリポフスチンと思われる黄褐色色素沈着の頻度及び程度の上昇がみられたが，ラットの反復投与毒性試験でもみられた変化で，老化したラットでは自然発生的に増加すると考えられる。

下垂体については，中間葉の萎縮が雄の 10 mg/kg/日及び雌の 3 mg/kg/日以上でみられたが本薬の $D_2$ 受容体に対する機能的なアゴニスト作用に起因したと考えられ，ヒトではこの組織は殆ど発達がみられないことから，臨床使用上の問題は殆どないものと考える。腫瘍頻度の増加はみられ

ず，通常雌に多くみられる前葉の腺腫の頻度は投与全群の雌で低かった。また，雌の全群で下垂体前葉の過形成の頻度が高かったが，本薬の細胞増殖作用による変化とは考えられなかった。

最高用量における血漿中未変化体の $AUC_{24h}$ は，雄（10 mg/kg/日）が 3912 ng·h/mL，雌（30 mg/kg/日）が 17400 ng·h/mL であった。

#### 2.4.4.5　生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は，雄ラット受胎能試験，雌ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，ラットとウサギの胚・胎児発生試験，ラットの出生前及び出生後発生試験を実施した。ウサギについてはトキシコキネティクスを検討したが，ラットについては，反復投与毒性試験のデータを当てた。

ラットの生殖発生毒性試験でみられた一般状態の変化は，総じて反復投与毒性試験でみられた変化と同様であった。10 mg/kg/日以上の雌（妊娠動物を含め）で，活動性低下，半閉眼及び閉眼，流涙，摂餌量減少及び体重増加抑制がみられ，100 mg/kg/日の雄ではこれらに加え，陰嚢の弛緩及び拡張がみられた。

雄ラットの受胎能試験では，雄 SD ラットにブレクスピプラゾールを最大 100 mg/kg/日まで 9 週間反復経口投与した後，無処置雌と交配した。死亡はみられず，交配期間，交尾及び受胎率並びに帝王切開所見に異常はみられなかった。無毒性量は，雄の一般毒性的影響に関して 10 mg/kg/日，生殖への影響に関して 100 mg/kg/日と考えた。雄の生殖に関する無毒性量における血漿中未変化体の $AUC_{24h}$ は 45930 ng·h/mL であった。

雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，雌 SD ラットにブレクスピプラゾールを最大 30 mg/kg/日まで，交配前 2 週間反復経口投与し，無処置雄と交配し，さらに妊娠 7 日まで投与を継続した。死亡はみられず，発情周期の異常（休止期の延長），受胎率の軽度低下が 3 mg/kg/日以上で，交配期間の延長及び着床前死亡の増加が 30 mg/kg/日でみられた。無毒性量は，雌の一般毒性的影響及び生殖への影響に関して 0.3 mg/kg/日，初期胚発生については 3 mg/kg/日と考えた。雌の生殖及び初期胚発生に関する無毒性量における血漿中未変化体の $AUC_{24h}$ はそれぞれ 1140 ng·h/mL 未満，1140 ng·h/mL であった。

ラットの胚・胎児発生試験では，妊娠 SD ラットに最大 30 mg/kg/日を反復経口投与した。死亡及び流産はみられなかった。胎児の生存性，成長（体重，骨化），形態（外表，内臓，骨格）に影響は認められなかった。無毒性量は，母動物の一般毒性的影響に関して 3 mg/kg/日，生殖及び発生に及ぼす影響に関して 30 mg/kg/日と考えた。発生に関する無毒性量における血漿中未変化体の $AUC_{24h}$ は 16390 ng·h/mL であった。

ウサギの胚・胎児発生試験では，妊娠 NZW ウサギに最大 150 mg/kg/日を反復経口投与した。150 mg/kg/日で流産が 4 例みられたが，顕著な摂餌量減少，削痩，膣出血がみられた。流産例の剖検から，心臓，肝臓，腎臓及び消化管に変化がみられたが，類似の所見は対照群の流産 1 例にもみられている。胎児については 150 mg/kg/日で胎児体重の低下及び骨化遅延がみられ，内臓（血管走行）及び骨格（腰椎数）変異の頻度の増加がみられた。無毒性量は，母動物の一般毒性的影響に関して 10 mg/kg/日，生殖及び発生に及ぼす影響に関して 30 mg/kg/日と考えた。発生に関する無毒性量における血漿中未変化体の $AUC_{24h}$ は 23220 ng·h/mL であった。

ラットの出生前及び出生後発生試験では，妊娠 SD ラットに最大 30 mg/kg/日を反復経口投与し

た。母動物には本薬による一般状態の変化が 10 mg/kg/日以上でみられ，30 mg/kg/日で妊娠期及び授乳期に体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。30 mg/kg/日では出生児の散逸，冷感，胃内の乳汁欠如の所見があったことから，本薬の中枢神経抑制に起因する母動物の哺育不全があったものと考えられた。次世代については，30 mg/kg/日で出生時及び生後 4 日生存率の低下，出生時及び生後体重の低値，耳介開展遅延，並びに交配試験における黄体数減少がみられた。無毒性量は母動物の一般毒性的影響に関して 3 mg/kg/日，母動物の生殖（妊娠維持，分娩，授乳を含む）及び次世代の発生への影響に関して 10 mg/kg/日と考えられた。次世代の発生に関する無毒性量における血漿中未変化体の $AUC_{24h}$ は 2659 ng·h/mL であった。

#### 2.4.4.6　局所刺激性試験

##### 2.4.4.6.1　急性局所刺激性試験

急性皮膚刺激性試験では，ブレクスピプラゾールはウサギ皮膚に対して非刺激物と分類され，急性眼刺激性試験では，本薬添加時に中等度の初期の痛み反応が観察されたが，非刺激物に分類された。

##### 2.4.4.6.2　光安全性試験

*In vitro* 光毒性試験として，マウス線維芽細胞を用い，ブレクスピプラゾールを最大 10 µg/mL まで光照射有り又は無しの条件下で曝露し，ニュートラルレッド取り込み法により細胞毒性を検討したが，本薬の細胞毒性は光非照射では確認できず，光照射（$IC_{50}$ 2.021 µg/mL）で確認された。平均光作用（MPE）は 0.506（判定基準 0.15）と計算され，本薬は光毒性ありと判定された。しかしながら，*in vivo* 光毒性試験として，本薬を白色マウス（ICR）に最大 20 mg/kg 単回経口投与した試験及び有色マウス（B6D2F1）に同用量を 3 日間反復経口投与した試験から，本薬の光毒性は示されなかった。これら試験の 20 mg/kg 投与群における光照射時の血漿中及び皮膚内の未変化体濃度範囲は，それぞれ白色マウスが 670.8～1120 ng/mL 及び 818.5～3214 ng/g，有色マウスが 922.0～993.7 ng/mL 及び 1528～4144 ng/g であった。

#### 2.4.4.7　その他の毒性試験

##### 2.4.4.7.1　免疫毒性試験

ブレクスピプラゾールの免疫毒性は，雌雄 SD ラットに本薬を 3, 10 及び 30 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した後，ヒツジ赤血球で免疫し，脾臓での IgM 抗体反応を評価した。脾臓重量にもヒツジ赤血球特異的抗体反応にも変化は認められず，本薬に免疫毒性はないものと考えられた。

##### 2.4.4.7.2　毒性発現の機序に関する試験

ラットの 13 週間までの反復投与毒性試験では，脳及び精巣の病変が高用量（300 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌）に認められた。そこで，脳の病変の分布や病変の進展及び可逆性について調べ，精巣の病変も含め，体温低下軽減の影響を検討した。また，プロラクチン濃度上昇に起因すると考えられる雄乳腺の雌化，雌の生殖器系の変化，乳腺や下垂体の腫瘍の増加と

いった変化がラットの反復投与毒性試験やマウスとラットのがん原性試験でみられたことから，本薬による血清中プロラクチン濃度上昇について雌雄のマウス及びラットを用いて確認した。

雄 SD ラットにブレクスピプラゾールを 1000 mg/kg/日の用量で 1 週間反復経口投与したところ，投与 2 日目には重度の体温低下がみられ，投与 6 時間後の平均体温は，対照群が 36.6°C であったのに対し，投与群では 27.9°C であった。病理組織学的検査から，嗅球に顆粒細胞の壊死，脱髄については外側嗅索，海馬交連，海馬采，嗅結節，脳梁及び前交連，稀突起膠細胞の壊死については脳梁及び前交連，空胞化については視床核，傍片葉の分子層，橋核あるいは延髄，Purkinje 細胞の壊死については小脳の虫部，半球，傍片葉及び片葉にみられた。こうした病変は投与後 7 日以内に出現し，さらに 7 日間投与を継続しても変化の増強はみられなかった。可逆性については細胞の性質に応じて様々であるが，嗅球の顆粒細胞や上衣下細胞の壊死は神経細胞の新生による修復性が考えられ，稀突起膠細胞の壊死は神経膠症として瘢痕化し，白質及び灰白質の空胞化や神経細胞の色質融解は回復性を検討した動物にみられなかったことから，修復されたものと考えられた。

脳病変のみられた用量では，重度の体温低下（30°C 以下）がみられたことから，脳病変と低体温の関連性が疑われた。そこで，体温低下を軽減した際の影響を検討した。金網ケージでの個別飼育（通常飼育）でみられた 1000 mg/kg/日投与の体温低下は，床敷きのあるプラスチックケージに集団飼育（5 匹/ケージ）することによって著明に軽減することができ，脳の病変は出現せず，個別飼育でみられた精巣の病変も多くが出現しないか軽減した。一方，この飼育方法の相違によって，代謝物も含めたトキシコキネティクスのパラメータ，死亡の頻度及び時期，体温低下以外の一般状態の変化，投与後 4 日までの体重変動に差は生じなかった。さらに，オートラジオグラフィーによる脳内病変部の薬物（放射能）分布も調べたが，病変との関連性は確認されなかった。したがって脳にみられた病変は体温低下に伴う変化で，本薬の直接的な作用ではないと考えられた（資料番号 4.2.3.7.3-05）。同様に，精巣の病変も多くが体温低下に関連したものと考えられた。なお，本薬の国内外の臨床試験における有害事象として体温低下の有害事象の報告はない。

血清プロラクチン濃度については，ラットは雄に 100 mg/kg，雌に 30 mg/kg，マウスには雌雄に 5 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与 1 時間及び 4 時間後に測定したところ，対照群に比し有意な増加が各動物種の雌雄で確認された。本薬のラット反復投与毒性試験でみられた乳腺への影響（雄の雌化，雌の小葉過形成及び乳汁分泌）及び雌の生殖器系への影響（偽妊娠様の変化）[7,8]，さらにマウスがん原性試験でみられた乳腺腫瘍及び下垂体腫瘍はこうした本薬のプロラクチン上昇作用を介した影響であることが裏付けられた。

### 2.4.4.7.3　依存性試験

ブレクスピプラゾールの弁別刺激効果は，レバー押しで餌を得る行動を条件付けした雄 SD ラットに 0.125 mg/kg までの用量で単回腹腔内投与して評価した。本薬に弁別刺激効果があることは確認されたが，効果を獲得し，維持できた動物数が少なく，リスペリドンへの般化は確認できなかった。

ブレクスピプラゾールの強化効果については，レバー押しによる自己投与（持続静注）の条件付けをした雌雄アカゲザルを用い，基準以上の頻回投与を行うか確認して評価した。1 日 2 時間の投与（試行）では 4 日/用量とし，1 回の注入量を 0.05 mg/kg から 0.003 mg/kg まで順次減じた。

1 日 24 時間の投与では 2 週間/用量とし，0.05，0.025，0.0125 mg/kg の順で投与した。いずれにおいても継続する頻回投与は確認されず，本薬に強化効果はないものと考えられた。

ブレクスピプラゾールの身体依存形成能については，雄 SD ラットに 4 週間，本薬を混餌自由摂取させて評価した。2 用量群を設定し，低用量群は 39.2～56.1 mg/kg/日，高用量群は 59.0～70.7 mg/kg/日であった。投与期間中には反復投与毒性試験でみられた一般状態の変化，体重及び摂餌量の低値が認められたが，休薬期間 1 週間の観察では退薬症候はみられず，本薬に身体依存形成能はないものと考えられた。

#### 2.4.4.7.4　　0.01%注射液の毒性試験

米国で実施された絶対的バイオアベイラビリティ試験のために製造されたブレクスピプラゾール 0.01% 注射液の毒性試験として，SD ラット及びカニクイザルを用いた拡張型単回投与毒性試験並びにヒト血液を用いた溶血性試験を実施した。

ブレクスピプラゾール注射液は，ラットに 0.06，0.24 及び 1.2 mg/kg，サルに 0.03，0.12 及び 0.6 mg/kg（いずれも体表面積換算で治験用量の 1，4，20 倍）の用量で単回静脈内投与した。ラットでは，1.2 mg/kg の雌雄で半閉眼や呼吸不整といった一般状態の変化（3 時間後に消失）がみられたのみであったことから，この用量が耐量と考えられた。サルでは 0.12 mg/kg 以上の雌雄で活動性低下及び傾眠，0.6 mg/kg の雌雄で振戦，摂餌量減少，体温低下，血圧低下がみられたことから，0.12 mg/kg が耐量と考えられた。溶血性は認められなかった。

### 2.4.5　　総括及び結論

ブレクスピプラゾールは，セロトニン - ドパミン神経伝達系の調節作用を有する新規化合物であり，5-$HT_{1A}$，5-$HT_{2A}$，5-$HT_{2B}$，5-$HT_7$，$D_2$，$D_3$，$\alpha_{1A}$，$\alpha_{1B}$，$\alpha_{1D}$，$\alpha_{2C}$ 受容体への高い結合親和性を示し，5-$HT_{1A}$，$D_2$，$D_3$ 受容体に対しては部分アゴニストとして，5-$HT_{2A}$，5-$HT_{2B}$，5-$HT_7$，$\alpha_{1A}$，$\alpha_{1B}$，$\alpha_{1D}$，$\alpha_{2C}$ 受容体に対してはアンタゴニストとして作用する。

主要代謝物である DM-3411 は，ブレクスピプラゾールに似た薬理作用を有している。しかしながら，その薬理活性は，概して未変化体よりも弱く，また，ブレクスピプラゾール投与時に，ラット脳内に検出されなかったことより，DM-3411 は脳移行性が悪く，ブレクスピプラゾールの中枢作用には寄与しないことが示唆された。

脳内微小透析法により，ラット脳内における細胞外神経伝達物質濃度に対する影響を検討したところ，側坐核では，細胞外ドパミン濃度をわずかに減少させ，ドパミン代謝物濃度をやや増加させた。これらの作用は，$D_2$ 受容体部分アゴニスト作用によるものと考えられた。一方，mPFC 及び腹側海馬では，溶媒投与群と比較して，ドパミン，セロトニン，ノルアドレナリン，アセチルコリン濃度に影響はみられなかったが（mPFC のヒスタミン濃度のみ高用量で増加がみられた），これには多種類の受容体に対する作用によって相殺された可能性が考えられた。

ラットを用いた電気生理学的検討においても，ブレクスピプラゾールがアリピプラゾールよりも固有活性の小さい $D_2$ 受容体部分アゴニストとして，また 5-$HT_{1A}$ 受容体アゴニスト及び 5-$HT_{2A}$ 受容体アンタゴニストとして作用することが確認された。また，ブレクスピプラゾールの $\alpha_{1B}$ 及び $\alpha_2$ 受容体に対するアンタゴニスト性も示された。

統合失調症及び認知機能障害に対するブレクスピプラゾールの治療の可能性を検討するため，

様々な薬理学的検討を実施した。抗精神病様効果を予測する動物モデルにおいては，ブレクスピプラゾールはラットにおけるアポモルヒネ誘発自発運動量亢進と常同行動，サルにおけるアポモルヒネ誘発瞬目回数亢進，及びラット条件回避反応を抑制した。さらに，ブレクスピプラゾールは，ラット DOI 誘発首振り行動を抑制し，*in vivo* における 5-$HT_{2A}$ 受容体アンタゴニスト作用が確認された。これらの試験において，ブレクスピプラゾールは，対照薬であるアリピプラゾールよりも低用量で効果を示し，いずれの $ED_{50}$ 値も 6 mg/kg 以下であった。さらに，$D_2$ 受容体に対する固有活性が小さく，かつ強力な抗精神病様効果にもかかわらず，ブレクスピプラゾールのカタレプシー発現率は，アリピプラゾールとほぼ同等であり，かつリスペリドンよりも低く，EPS を発現させる可能性が低いことが示唆された。その他のラットを用いた *in vivo* 試験において，ブレクスピプラゾールは，*in vitro* 試験の結果と同様，$D_2$ 受容体部分アゴニストであることが確認された。また，統合失調症や大うつ病で共通して障害されていると言われる 2 種類の認知機能ドメイン［エピソード記憶（NOR）と実行機能（注意セットシフティング試験）］に対する効果について，ラット subPCP 誘発認知機能障害モデルを用いて検討したところ，ブレクスピプラゾールはそれらの障害を改善した。一方，アリピプラゾールは効果を示さなかった。

以上の結果は，ブレクスピプラゾールが統合失調症やその他の精神疾患の治療において有用であることを示唆している。

安全性薬理試験では，一般症状及び行動の観察から，ブレクスピプラゾールの中枢神経系を介した過剰な薬理作用と考えられる変化が認められ，さらに体温低下も認められた。体温低下はラットのみならず他の動物種の反復投与試験でもみられている。一般に体温調節中枢は視床下部にあり，ラットにおいてドパミン受容体やセロトニン受容体のリガンドが体温を低下させることが示されており[9,10]，非定型抗精神病薬による体温低下も報告されている[11]。

無麻酔イヌにおいて血圧下降や QT 間隔及び QTc の延長がみられたが，サルの 13 週間反復投与毒性試験の投与開始時期にも比較的明瞭に確認された。

血圧下降については，無麻酔イヌを用いた安全性薬理試験において 3 mg/kg 以上でみられた。血圧下降は，サルの 13 週間反復経口投与毒性試験の 3 mg/kg/日以上及び 39 週間反復経口投与毒性試験の 30 mg/kg/日でもみられたが，投与期間の延長に伴い減弱する傾向がみられた。本薬にはフェニレフリンによるラット摘出大動脈の収縮反応に対する競合的拮抗作用，同じくフェニレフリン投与によるペントバルビタール麻酔イヌの昇圧反応に対する抑制作用が確認されたことから，血圧下降作用は本薬のアドレナリン$\alpha_1$受容体拮抗作用による末梢血管の拡張に起因したものと推察された。

QT 延長については，無麻酔イヌを用いた安全性薬理試験において 10 mg/kg でみられず，30 mg/kg でみられた。10 mg/kg の $C_{max}$ は 1059 ng/mL であり，最大推奨臨床用量（MRHD）の 2 mg/日における $C_{max}$ の 82.315 ng/mL と約 13 倍の開きがあった。機序としては，hERG チャネル阻害作用が確認されているが，QT 延長が体温低下に随伴するという報告もあり[12]，上記サルの 13 週間反復投与毒性試験では 30 mg/kg/日で体温低下がみられていることから，体温低下を介した間接的な作用の可能性も考えられた。また，ハロセン麻酔イヌを用いて単相性活動電位に及ぼす影響を調べた結果，本薬は $MAP_{90}$ 及び ERP を延長させたが TRP には影響せず，催不整脈リスクは低

いことが示唆された。なお，臨床試験 331-10-242 では，最大 12 mg/日を 11 日間統合失調症患者に投与したが，QT 延長は認められなかった（2.7.2.2.7.3 参照）。

ブレクスピプラゾールの薬物動態試験は，薬理試験及び毒性試験で使用した動物種及び *in vitro* 試験で評価した。ブレクスピプラゾールは経口投与後投与量に依存して血中に移行し，組織内濃度は多くの組織で血中より高かった。ブレクスピプラゾールは主に CYP3A4 及び CYP2D6 により代謝され，ヒトでの代謝物は動物でも認められたことから，毒性試験の評価動物はブレクスピプラゾール及び代謝物の安全性評価に適切であったと考えられた。また，メラニン親和性，胎盤通過性及び乳汁移行が認められた。主排泄経路は胆汁を介した糞中への排泄であると考えられた。

ラットで脳内への分布を検討したが，脳病変に関連する分布の特徴は認められなかった。

ラット及びサルの反復投与毒性試験でみられたブレクスピプラゾールの影響の多くは，本薬の過剰な薬理作用に起因するものと考えられた。ラットでもサルでも無毒性量より高い用量では，肝臓，心臓，脾臓，リンパ節，消化管，副腎といった複数の組織に病理組織学的変化がみられたが，関連の血液生化学的指標の変化がないものや，ストレスに起因したと考えられる変化であった。また，本薬に関連した変化には回復性又は回復傾向がみられた。ラット 26 週間反復投与試験の無毒性量は雄が 3 mg/kg/日，雌が 10 mg/kg/日，サルの 39 週間反復投与試験の無毒性量は雌雄ともに 1 mg/kg/日であった。

雄ラットの生殖器について，30 mg/kg/日では，精細管，前立腺及び精嚢の萎縮がみられ，より高用量ではこれに加えて，生殖細胞の変性又は壊死，生殖細胞の減少，step 19 細胞の停滞がみられた。こうした雄性生殖器系にみられた変化は，ドパミン $D_2$ 受容体に対する本薬の機能的なアンタゴニスト作用によるプロラクチン分泌，摂餌量減少による栄養障害，更に高用量では体温低下が関与すると考えられた。雄乳腺の雌化，雌の子宮や膣の偽妊娠様の組織学的変化並びに乳腺の小葉過形成及び乳汁分泌についてもプロラクチンの上昇によるもので，本薬の薬理作用を介した二次的な影響と考えられた。なお，雄の生殖器には組織学的変化がみられていたが，雄ラットの受胎能には 100 mg/kg/日でも影響はみられなかった。無毒性量における曝露量として $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ は，ラット（投与 26 週時点）では，雄（3 mg/kg/日）が 91.28 ng/mL 及び 590.9 ng·h/mL，雌（10 mg/kg/日）が 551.3 ng/mL 及び 3285 ng·h/mL，サル（投与 39 週時点，雌雄共に 1 mg/kg/日）では，雄が 156.2 ng/mL 及び 1680 ng·h/mL，雌が 165.6 ng/mL 及び 1773 ng·h/mL であった。

ブレクスピプラゾールは弱いながら哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験で遺伝毒性が認められた。しかしながら，細菌を用いた復帰変異試験及び *in vivo* 試験（骨髄小核及び不定期 DNA 合成試験）では認められず，総合的に判断して臨床使用上の懸念を示す結果ではないと考えられた。

マウスのがん原性試験では，最大 5 mg/kg/日を雌雄に投与したところ，雌に乳腺の小葉過形成，乳腺の腺癌及び腺扁平上皮癌並びに下垂体前葉の腺腫がみられ，他にも非腫瘍性病変が雌の乳腺，卵巣，子宮，膣にみられた。これらの変化はプロラクチン上昇やそれに関連する内分泌の変化によるもので，本薬の薬理作用と関連するものと考えられ，その腫瘍発生にはげっ歯類固有の機序が関与していると考えられている[13,14]。雄には本薬に関連した腫瘍性及び非腫瘍性病変はみられなかった。最高用量（5 mg/kg/日）における投与 26 週時の曝露量（$AUC_{24h}$）は，雄が 12430 ng·h/mL，雌が 4321 ng·h/mL であった。ラットでは，最大，雄に 10 mg/kg/日，雌に 30 mg/kg/日で長期投与したが腫瘍性病変はみられず，非腫瘍性病変は肺，副腎，下垂体にみられた。最高用量における

投与 26 週時の曝露量（$AUC_{24h}$）は，雄（10 mg/kg/日）が 3912 ng·h/mL，雌（30 mg/kg/日）が 17400 ng·h/mL であった。

雄ラットの受胎能に関しては，最大 100 mg/kg/日まで投与したが影響はみられず，雄の生殖に関する無毒性量は 100 mg/kg/日，その曝露量（$AUC_{24h}$）は 45930 ng·h/mL であった。雌ラットの受胎能については，プロラクチン上昇を介したと考えられる発情周期の異常（休止期の延長）が 3 mg/kg/日以上でみられ，軽度ながらその影響と考えられる受胎率低下が同用量で，交配期間の延長及び着床前死亡率増加が 30 mg/kg/日でみられた。雌の生殖及び初期胚発生に関する無毒性量はそれぞれ 0.3 及び 3 mg/kg/日，その曝露量はそれぞれ 1140 ng·h/mL 未満及び 1140 ng·h/mL であった。ラットに最大 30 mg/kg/日，ウサギに最大 150 mg/kg/日まで投与したが，本薬には催奇形性作用は確認されず，ウサギにおいてのみ，母動物に重度の毒性のみられる最高用量で，胎児体重低下，骨化遅延並びに内臓（血管走行）及び骨格変異（腰椎数）の頻度の増加がみられた。ラット及びウサギの胚･胎児発生に関する無毒性量はいずれも 30 mg/kg/日，その曝露量はそれぞれ 16390 及び 23220 ng·h/mL であった。ラットの出生前後試験では，成長や身体発達の遅延，生存性の低下が，母動物毒性の明らかな 30 mg/kg/日にみられたが，この用量では本薬の中枢神経系を介した薬理作用に関連したと考えられる哺育行動の不全がみられた。出生前後の発生に関する無毒性量は 10 mg/kg/日，その曝露量（$AUC_{24h}$）は 2659 ng·h/mL であった。

ブレクスピプラゾールの弁別刺激効果はラットで確認されたが，アカゲザルの自己投与試験で強化効果はみられず，ラット混餌投与試験で身体依存形成能はみられなかった。

主要な毒性試験（ラット 26 週間及びサル 39 週間反復投与毒性試験，ラット及びウサギの胚・胎児発生試験，ラット受胎能試験）の無毒性量及びがん原性試験のがん原性に関する無影響量と MRHD とをそれぞれの曝露量で比較した。ラット 26 週間反復投与試験の雄，ラット受胎能試験の雌（生殖に関する無毒性量）及びマウスがん原性試験の雌の曝露量（$AUC_{24h}$）は MRHD（1619 ng·h/mL）に比較して，それぞれ 0.4 倍，0.1 倍及び 0.5 倍未満と低かった（表 2.6.6.9-1 参照）。26 週間反復投与毒性試験の雄ラットにおける最小毒性量（MRHD の曝露量の 2.2 倍）でみられた変化は，本薬の過剰な薬理作用とこれに関連したストレスによる影響と考えられ，臨床使用上の重大な悪影響を示唆する変化ではないと考えられた。受胎能試験の雌ラットの無毒性量（生殖）が低かったのは発情周期の異常が原因であったが，この異常はプロラクチンを介したげっ歯類固有の黄体機能賦活化に基づく（偽妊娠様）変化と考えられ，ヒトへの外挿性に乏しい変化と考えられた。また，雌マウスがん原性（乳腺及び下垂体の腫瘍発生）についても，その機序はプロラクチンを介したげっ歯類固有の影響と考えられ，必ずしもヒトへの影響を示唆するものではないと考えられた。サル 39 週間反復投与試験の雌雄の無毒性量の曝露量（$AUC_{24h}$）は MRHD とほぼ同等（雄 1.0 倍，雌 1.1 倍）であり，最小毒性量の 3 mg/kg/日の曝露量は必ずしも高くなく（雄 1.6 倍，雌 2.0 倍），雌の 1 例には切迫屠殺を行った。このようにサルの毒性は MRHD に近い曝露で出現した。しかしながら，サルにおけるアポモルヒネ誘発瞬目頻度亢進に対する抑制作用の $ED_{50}$ は 0.03 mg/kg（$C_{max}$ は 2.968 ng/mL）と低いことから，サルは本薬の薬理作用に対する感受性が極めて高いことを考慮すべきと考えた。サルでみられた毒性が主に過剰な薬理作用に関連すると考えられたことから，無毒性量と薬効用量（$ED_{50}$）の比を用量又は曝露量を基に求めたところ，33～64 倍の開きがあることが確認された（表 2.6.6.9-2 参照）。このように，サルの反復投与

毒性試験の無毒性量の曝露量は臨床に近いものであったが，治療効果を基準とした曝露は十分に上回るものと考えられた。

ヒト主要代謝物である DM-3411 はヒトにおいて薬物関連の全曝露量の 10%を超えるが（表 2.7.2.2-11 参照），主要な毒性試験の高用量において，少なくとも 1 種の動物種で，MRHD における曝露量と同等以上であり（表 2.6.6.9-3 参照），代謝物に関して十分な曝露条件で試験が行われたものと考えられた（平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について）。

以上，非臨床安全性試験から，ブレクスピプラゾールは推奨臨床用量の範囲において安全に使用することが可能と考えられた。

以上の非臨床試験成績から，本剤の有効性及び安全性は担保されると考えられ，統合失調症の治療において有用であると期待された。

## 2.4.6 参考文献


1 Frith CH, Botts S, Jokinen MP, Eighmy JJ, Hailey JR, Morgan SJ, et al. Non-proliferative lesions of the endocrine system in rats. In: Guides for Toxicologic Pathology. 1st ed. STP/ARP/AFIP: Washington, DC; 2000.

2 Yin D. Biochemical basis of lipofuscin, ceroid, and age pigment-like fluorophores. Free Radic Biol Med. 1996;21:871-88.

3 De Almeida H, Magalhães MC, Magalhães MM. Age-related changes in the inner zone of the adrenal cortex of the rat: a morphologic and biochemical study. Mech Ageing Dev. 1998;105:1-18.

4 Parker GA, Valerio MG. Lipogenic pigmentation, adrenal cortex, rat. In: Jones TC, Capen CC, Mohr U, editors. Monographs on Pathology of Laboratory Animals: Endocrine System. New York: Springer-Verlog 1996;462-4.

5 Sciullo AD, Bluet-Pajot MT, Mounier F, Oliver C, Schmidt B, Kordon C. Changes in anterior pituitary hormone levels after serotonin1A receptor stimulation. Endocrinology. 1990;127:567-72

6 Calogero AE, Bagdy G, Szemeredi K, Tartaglia ME, Gold PW, Chrousos GP. Mechanisms of serotonin receptor agonist-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. Endocrinology. 1990;126:1888-94

7 Rehm S, Stanislaus DJ, Wier PJ. Identification of drug-induced hyper or hypoprolactinemia in the female rat based on general and reproductive toxicity study parameters. Birth Defects Res Part B: Develop and Reprod Toxicol. 2007;80:253-7.

8 Lucas JN, Rudmann DG, Credille KM, Irizarry AR, Peter A, Snyder PW. The rat mammary gland: Morphologic changes as an indicator of systemic hormonal perturbations induced by xenobiotics. Toxicol Pathol. 2007;35:199-207.

9 Chaperon F, Tricklebank MD, Unger L, Neijt HC. Evidence for regulation of body temperature in rats by dopamine $D_2$ receptor and possible influence of $D_1$ but not $D_3$ and $D_4$ receptors. Neuropharmacology. 2003;44:1047-53.

10 Millan MJ, Rivet J, Canton H, Marouille-Girardon SL, Gobert A. Induction of hypothermia as a model of 5-hydroxytryptamine$_{1A}$ receptor-mediated activity in the rat: A pharmacological characterization of the actions of novel agonists and antagonists. J Pharmacol Exp Ther. 1993;264:1364-76.

11 Oerther S, Ahlenius S. Atypical antipsychotics and dopamine $D_1$ receptor agonism: an in vivo experimental study using core temperature measurements in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 2000;292:731-6.

12 Van der Linde HJ, Van Deuren B, Teisman A, Towart R, Gallacher DJ. The effect of changes in core body temperature on the QT interval in beagle dogs: A previously ignored phenomenon, with a method for correction. Brit J Pharmacol. 2008;154:1474-81.

13 Gopinath C. The predictive value of pathological findings in animal toxicity studies. Toxicol Pathol. 1995;8:89-100.

14 Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, Jonghe SD, et al. An analysis of pharmaceutical experience with decades of rat carcinogenicity testing: support for a proposal to modify current regulatory guidelines. Toxicol Pathol. 2011;39:716-44.