

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）

2.6.1 緒言

大塚製薬株式会社

2.6.1 緒言

2.6.1.1 名称及び化学構造式

ブレクスピプラゾールの名称及び化学構造式は以下のとおりである。

一般名： INN brexpiprazole

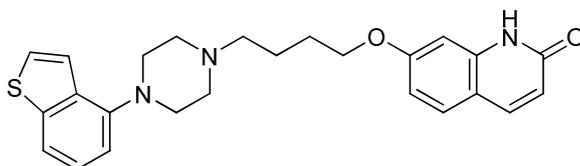
JAN ブレクスピプラゾール（日本名）， Brexpiprazole（英名）

化学名： 7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy}quinolin-2(1*H*)-one

CAS 登録番号：913611-97-9

コード番号：OPC-34712 (OPC-331, Lu AF41156)

構造式：



分子式：C₂₅H₂₇N₃O₂S

分子量：433.57

2.6.1.2 ブレクスピプラゾールの薬理作用

ブレクスピプラゾールは、ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に強く結合して部分アゴニストとして働き、また、5-HT_{2A} 受容体にはアンタゴニストとして働き、セロトニン-ドパミン神経系を調節する作用を有している。そして、これらの3種類の受容体に対する結合親和性がほぼ同等であることに加えて、D₂ 受容体に対する刺激作用が弱い、即ち固有活性が低いという特徴を有している。

2.6.1.3 レキサルティ錠 1 mg, 同錠 2 mg の予定する効能・効果及び用法・用量

レキサルティ錠 1 mg, 同錠 2 mg の予定する効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1 に示した。

表 2.6.1-1 レキサルティ錠 1 mg, 同錠 2 mg の予定する効能・効果及び用法・用量

効能・効果	統合失調症
用法・用量	通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1 mg から投与を開始した後、4日以上の間隔をあけて増量し、1日1回2 mg を経口投与する。

レキササルティ錠 1 mg

レキササルティ錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.2 薬理試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	3
2.6.2 薬理試験の概要文	6
2.6.2.1 まとめ	6
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験	6
2.6.2.1.2 代謝物の薬理作用	7
2.6.2.1.3 副次的薬理試験	8
2.6.2.1.4 安全性薬理試験	8
2.6.2.1.5 薬力学的薬物相互作用試験	8
2.6.2.2 効力を裏付ける試験	9
2.6.2.2.1 <i>In Vitro</i> 効力薬理	9
2.6.2.2.2 <i>In Vivo</i> 効力薬理	21
2.6.2.3 副次的薬理試験	39
2.6.2.3.1 各種受容体, イオンチャネル, トランスポーター, 及び酵素に対する <i>In Vitro</i> 阻害効果	39
2.6.2.4 安全性薬理試験	40
2.6.2.4.1 ラットを用いた中枢神経系に及ぼす影響	40
2.6.2.4.2 呼吸及び心血管系に及ぼす影響	40
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験	43
2.6.2.6 考察及び結論	44
2.6.2.6.1 作用機序	44
2.6.2.6.2 中枢神経系関連副作用及び安全性薬理	47
2.6.2.6.3 結論	48
2.6.2.7 参考文献	49

略号一覧

略号	省略していない表現
ACh	アセチルコリン (Acetylcholine)
cAMP	アデノシン 3',5' -サイクリックナーリン酸 (Adenosine 3',5'-cyclic monophosphate)
CD	複合的弁別 (Compound discrimination)
C _{max}	最高血漿中濃度
CPT	持続処理課題 (Continuous performance test)
CS	条件刺激 (Conditioned stimulus)
DMSO	ジメチルスルホキシド
DOI	(±)-2,5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン (±)-2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine)
DOPA	3,4,-ジヒドロキシフェニルアラニン (3,4,-Dihydroxyphenylalanine)
DOPAC	3,4,-ジヒドロキシフェニル酢酸 (3,4-dihydroxyphenylacetic acid)
DRN	背側縫線核 (Dorsal raphe nucleus)
EC ₅₀	50%の効果を惹起する濃度 (50% effective concentration)
ED	次元外シフト (Extra-dimentional shift)
ED ₂₅	25%の反応を惹起する用量 (25% effective dose)
ED ₅₀	50%の反応を惹起する用量 (50% effective dose)
E _{max}	最大反応 (Maximum effect produced)
EPS	錐体外路症状 (Extrapyramidal symptoms)
ERP	有効不応期
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
5-HIAA	5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindoleacetic acid)
HVA	ホモバニリン酸 (Homovanillic acid)
IC ₅₀	50%抑制濃度 (50% inhibitory concentration)
ID	次元内シフト (Intra-dimentional shift)
IP ₁	イノシトールーリン酸 (Inositol monophosphate)
K _i	阻害定数 (Inhibition constant)
LC	青斑核 (Locus coeruleus)
LGN	外側膝状体 (Lateral geniculate nucleus)
MAP ₉₀	90%再分極レベルでの単相性活動電位持続時間
MPEP	2-メチル-6-(フェニルエチニル)ピリジン (2-Methyl-6-(phenylethynyl)pyridine)
mPFC	内側前頭皮質 (Medial prefrontal cortex)
MRHD	最大推奨臨床用量 (Maximum recommended human dose)

NA	該当なし (not applicable)
ND	未検討 (not determined)
NMDA	N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate)
NOR	新奇物体認識試験 (Novel object recognition test)
NSD-1015	3-ヒドロキシベンジルヒドラジン二塩酸塩 (3-hydroxybenzyl-hydrazine dihydrochloride)
(+)-8-OH-DPAT	8-ヒドロキシ-2-(ジプロピルアミノ)テトラリン・臭化水素酸 (R)-(+)-2-dipropylamino-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene hydrobromide)
pCO ₂	動脈血二酸化炭素分圧
PCP	フェンシクリジン (Phencyclidine)
PET	陽電子放射断層撮影法 (Positron emission tomography)
pO ₂	動脈血酸素分圧
QTc	QT 間隔補正值
RT ₅₀	ベースラインの活性の 50%まで回復するまでの時間 (Time to recover to 50% of baseline activity)
SD	単純弁別 (Simple discrimination)
[³⁵ S]-GTPγS	グアノシン 5'-O-(3-[³⁵ S]チオ)三リン酸 (Guanosine 5'-O-(3-[³⁵ S]thio)-triphosphate)
SSRI	選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin reuptake inhibitor)
subPCP	亜慢性フェンシクリジン (Sub-chronic phencyclidine)
TRP	活動電位終末相
VTA	腹側被蓋野 (Ventral tegmental area)

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

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

ブレクスピプラゾール (OPC-34712, OPC-331, Lu AF41156) は、多種類のモノアミン受容体への結合親和性及び機能性を有している。そして、ブレクスピプラゾールは、ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に強く結合して部分アゴニストとして働き、また、5-HT_{2A} 受容体にはアンタゴニストとして働き、セロトニン-ドパミン神経系を調節する作用を有している。そして、これらの3種類の受容体に対する結合親和性がほぼ同等であることに加えて、D₂ 受容体に対する刺激作用が弱い、即ち固有活性が低いという特徴を有している。

以下に、効力を裏付ける試験、代謝物の薬理作用、副次的薬理試験、安全性薬理試験の結果について要約する (2.6.3.1 参照)。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

ブレクスピプラゾールの効力を裏付ける試験について、2.6.2.2, 2.6.3.2 に要約する。

まず、*in vitro* 受容体結合親和性 (阻害定数, K_i) について、2.6.2.2.1.1 に要約する。ヒト受容体安定発現細胞株を用いて検討した結果、ブレクスピプラゾールは特有の薬理特性を有し、5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, D_{2L}, D₃, α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2C} 受容体に対して高い結合親和性 (K_i < 5 nM) を、D₄, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT_{7A}, α_{2A}, α_{2B}, ヒスタミン H₁ 受容体に対しては中程度の結合親和性 (K_i = 5 - 100 nM) を有することが確認された。一方、げっ歯類を用いた *in vivo* 試験と臨床試験結果との間のトランスレーショナルな検証を可能とするため、いくつかの主要な受容体に関して、ラット脳から調製した膜標本を用いた結合親和性試験を実施した (2.6.2.2.1.3)。

次に、各種ヒト受容体に対する *in vitro* 機能性評価試験を実施したところ (2.6.2.2.1.2), ブレクスピプラゾールは、5-HT_{1A}, D_{2L}, D₃ 受容体に対して部分アゴニスト性を示した。5-HT_{2C} 受容体に対しても部分アゴニストとして作用したが、その EC₅₀ 値は、5-HT_{1A}, D_{2L}, D₃ 受容体への作用に比べて相対的に弱かった。一方、5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, α_{1A/1B/1D}, H₁ 受容体に対しては強力なアンタゴニスト (50%抑制濃度 (IC₅₀) < 200 nM) として、α_{2C}, β₁ 受容体に対しては中程度のアンタゴニスト (200 < IC₅₀ < 1000 nM) として作用した。また、ラット受容体及びトランスポーターに対する *in vitro* 機能性評価試験も実施し (2.6.2.2.1.4), セロトニントランスポーターに対しては中程度の阻害活性が示された。

更に、ラット及びマウスを用いて経口投与後の主要な受容体 (D_{2/3}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, 5-HT₆, 5-HT₇ 受容体) とセロトニントランスポーターに対する脳内受容体占有率と血漿中濃度の関係について検討したところ (2.6.2.2.2.1), *in vitro* 受容体結合親和性試験の結果と同様、ブレクスピプラゾールが中枢神経系のいくつかの標的に対して強力な結合親和性を有していることが確認された。

次に、*in vivo* 機能性評価として (2.6.2.2.2.2), ラットを用いて脳内微小透析法や電気生理学的手法による検討を行った。脳内微小透析法により細胞外モノアミン及びそれらの代謝物の濃度を検討したところ、側坐核ではドパミンの有意な減少とドパミンの代謝物である 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) 及びホモバニリン酸 (HVA) の有意な増加、内側前頭皮質 (mPFC) で

はDOPAC及びHVAの有意な増加が確認された。これらドパミン及びその代謝物に対する効果は、D₂受容体部分アゴニスト作用を反映していると考えられた。また、mPFCでは、高用量のブレクスピプラゾールにより、ヒスタミンの細胞外濃度の増加がみとめられた。一方、mPFC及び腹側海馬において、その他の神経伝達物質（ノルアドレナリン、アセチルコリン [ACh]、セロトニン）の細胞外濃度には影響しなかった。しかしながら、これらの領域にブレクスピプラゾールを直接注入したところ、セロトニン濃度の著しい上昇が認められたことから、全身投与時にセロトニン濃度に影響をしなかったのは、ブレクスピプラゾールの様々な脳領域における多種類のモノアミン受容体に対する影響により相殺された可能性が考えられた。次に、電気生理学検討においては、5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用、5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用、D₂受容体部分アゴニスト作用、α_{1B}受容体アンタゴニスト作用、α₂受容体アンタゴニスト作用が確認された。更に、シナプス前及びシナプス後のD₂受容体や5-HT_{2A}受容体に対する機能を評価するため、レセルピン誘発3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA) 蓄積、レセルピン誘発高プロラクチン血症、(±)-2,5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン (DOI) 誘発首振り行動に対する抑制作用を評価した結果、それぞれD₂受容体部分アゴニスト作用及び5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用が確認された。

更に統合失調症及びその認知機能障害に対する効果と、錐体外路症状 (EPS) の発現リスクを予測するための行動薬理学的検討を行った (2.6.2.2.2.3)。その結果、ブレクスピプラゾールが比較的低用量から、統合失調症の陽性症状や認知機能障害を反映したモデルに対して効果を示すことが確認され、更にEPS発現リスクが低いことが予想された。

作用機序を考察するため、*in vivo* 機能性評価試験の結果と *in vitro* 受容体プロファイルや *in vivo/ex vivo* 脳内受容体占有率試験の結果を比較した。その結果、概ねヒトとラットで受容体プロファイルは一致したものの、5-HT_{1A}受容体アゴニスト活性の固有活性と5-HT_{2A}受容体への結合親和性に関しては違いがみられた。具体的には、ラット海馬における電気生理学的検討ではブレクスピプラゾールは明らかな5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用を示したものの、ラットの膜標本を用いた場合の5-HT_{1A}受容体への固有活性は、ヒト受容体発現細胞を用いた場合よりも比較的低かった。5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用は、認知機能促進効果、抗うつ効果、抗不安効果などに関与していると考えられており、これらの臨床効果を予測するモデルでのブレクスピプラゾールの効果はラットでは過小評価されている可能性がある。更に、5-HT_{2A}受容体への親和性についてもラットよりもヒトの方が高く、行動薬理試験におけるブレクスピプラゾールの効果に対する5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用の寄与は過小評価されている可能性がある。ちなみに、5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用も、統合失調症の陽性/陰性症状や認知機能障害、抗うつ効果、抗不安効果、更には睡眠パターンの改善効果への関与が示唆されている^{1,2,3}。

2.6.2.1.2 代謝物の薬理作用

ブレクスピプラゾールの主要代謝物DM-3411 (Lu AF59163) は、検討したすべての種で同定された代謝物であり、その薬理プロファイルを *in vitro* ヒト受容体結合親和性試験によって評価した (2.6.2.2.1.5)。その結果、DM-3411 は、5-HT_{1B} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対して高親和性を、D_{2L}、D_{2S}、D₃、5-HT_{1A}、5-HT₇、α_{1A}、α_{1B}、H₁ に対して中程度の親和性を示した。一方、機能的には5-HT_{1A}受容体に対して固有活性の小さい部分アゴニストとして、D₂及びD₃受容体に対してはア

ンタゴニストとして作用した。ただし、高用量のブレクスピプラゾール（デュアルラベル ^{14}C -ブレクスピプラゾール，1000 mg/kg）を経口投与した際、DM-3411 が脳内で検出されなかったことから（2.6.4.8.1），ブレクスピプラゾールの中枢神経系への作用に対する DM-3411 の寄与は小さいことが示唆された。

2.6.2.1.3 副次的薬理試験

ブレクスピプラゾールの副次的薬理試験について、2.6.2.3，2.6.3.3 に要約する。

臨床において予期しない影響を及ぼす可能性を検証する目的で、ブレクスピプラゾールの各種受容体、イオンチャネルなどへの結合親和性について、10 μM の濃度で検討したが、上述の受容体以外には強く結合する標的は見出されなかった（2.6.2.3.1）。

2.6.2.1.4 安全性薬理試験

ブレクスピプラゾールの中枢神経系に及ぼす影響はラットに経口投与して検討した。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、カタレプシー並びに眼瞼下垂といった一般症状及び行動の変化と体温低下が 30 mg/kg [C_{max} は最高臨床推奨用量 (MRHD) 2 mg 投与時のヒトの C_{max} の 10 倍] 以上で観察された。これらは本薬の薬理作用に由来すると考えられた。呼吸及び心血管系に及ぼす影響は無麻酔イヌに経口投与して検討した。血压下降が 3 mg/kg 以上、QT 延長が 30 mg/kg (それぞれの C_{max} は MRHD 投与時のヒトの C_{max} の 4 及び 25 倍) でみられたが呼吸系に及ぼす影響は認められなかった。ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) チャネル発現細胞を用いた *in vitro* 試験では、hERG 電流抑制がみられた。血压下降については、ラット摘出大動脈を用いたフェニレフリン収縮反応及び麻酔イヌを用いたフェニレフリン昇圧反応に対する検討試験結果から、本薬の α_1 アドレナリン受容体拮抗作用に由来する末梢血管の拡張に起因することが示唆された。QT 延長については、麻酔イヌに本薬を静脈内持続投与して単相性活動電位に対する検討試験を実施した結果、最高用量 3 mg/kg において、90%再分極レベルでの単相性活動電位持続時間 (MAP₉₀) 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, MAP₉₀-ERP) の延長は認められず、催不整脈作用は弱いものと推察された。

2.6.2.1.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

ブレクスピプラゾールの効力を裏付ける試験として、*in vitro* (2.6.2.2.1) 及び *in vivo* (2.6.2.2.2) での検討を実施した。また、主要代謝物 DM-3411 の薬理作用も *in vitro* 試験にて評価した (2.6.2.2.1.5)。これらの結果については、2.6.3.2 にも要約した。評価した薬物に関しては、本薬、アリピプラゾール、リスペリドンもしくは試験ごとの陽性対照薬について記載した。

2.6.2.2.1 *In Vitro* 効力薬理

ブレクスピプラゾールの薬理学的特徴⁴を明らかにするため、各種受容体及びトランスポーターに対する結合親和性及び機能性評価試験を実施した。また、DM-3411 の各種受容体に対する結合親和性及び機能性を評価するための試験も実施した。結果を以下の項に要約する。なお、阻害定数 (K_i 値) が 5 nM よりも小さい場合を高親和性、 K_i 値が 5 - 100 nM の場合を中程度の親和性と定義する。

2.6.2.2.1.1 ヒト受容体に対する結合親和性

(1) ヒト・セロトニン受容体

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-01, 4.2.1.1-02, 4.2.1.1-04, 4.2.1.1-05, 4.2.1.1-06, 4.2.1.1-07, 4.2.1.1-08)

表 2.6.2-1 に示すように、各種ヒト組み換え型セロトニン受容体サブタイプ (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}s23c, 5-HT_{2C}(vsv), 5-HT_{5A}, 5-HT₆, 5-HT₇, 5-HT_{7A}) に対する結合親和性を評価した。これら受容体に対する結合親和性の強さは、5-HT_{1A} > 5-HT_{2A} > 5-HT_{2B} > 5-HT₇ > 5-HT_{7A} ≥ 5-HT_{2C}s23c > 5-HT_{1B} = 5-HT_{2C}(vsv) ≥ 5-HT₆ > 5-HT_{5A} の順であった。

ブレクスピプラゾールのヒト 5-HT_{1A} 受容体への結合親和性は高く、 K_i 値は 0.12 nM であった。これは、アリピプラゾール (1.3 nM) と比べて約 10 倍強かった。ヒト上前頭皮質組織を用いた検討でも同様に 5-HT_{1A} 受容体への高い結合親和性が示された。また、ブレクスピプラゾールは 5-HT_{2A} 受容体への高い結合親和性を示し、 K_i 値は 0.47 nM であり、アリピプラゾール (4.7 nM) と比べて約 10 倍強かった。更に、5-HT_{2B} (K_i = 1.9 nM) 及び 5-HT₇ 受容体 (3.7 nM) にも高い結合親和性を示した。その他のヒト組み換え型セロトニン受容体サブタイプのうち 5-HT_{1B} (32 nM), 5-HT_{2C}s23c (12 nM), 5-HT_{2C}(vsv) (34 nM), 5-HT₆ (58 nM), 5-HT_{7A} 受容体 (9.5 nM) に対しては中程度の結合親和性を示した。5-HT_{5A} 受容体 (140 nM) に対する結合親和性は低かった。5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT₃ 受容体に対しては、1 μM の濃度において、それぞれ 76%, 15%, 1.7%, 2.3% の抑制しか示さなかった (資料番号 4.2.1.1-04)。

表 2.6.2-1 ヒト・セロトニン受容体結合親和性

セロトニン受容体/化合物	結合親和性, K_i 値 (nM)	資料番号
5-HT _{1A} (組み換え型)		
ブ렉スピプラゾール	0.12	4.2.1.1-05
アリピプラゾール	1.3	
(+)8-OH-DPAT	0.50	
5-HT _{1A} (上前頭皮質)		
ブ렉スピプラゾール	0.15	4.2.1.1-08
アリピプラゾール	0.88	
(+)8-OH-DPAT	0.17	
5-HT _{1B} (組み換え型)		
ブ렉スピプラゾール	32	4.2.1.1-01
GR127935	0.15	
5-HT _{2A} (組み換え型)		
ブ렉スピプラゾール	0.47	4.2.1.1-02
アリピプラゾール	4.7	
リスペリドン	0.22	
5-HT _{2B} (組み換え型)		
ブ렉スピプラゾール	1.9	4.2.1.1-01
セロトニン	14	
5-HT _{2Cs23c} (組み換え型)		
ブ렉スピプラゾール	12	4.2.1.1-01
ミアンセリン	0.87	
5-HT _{2C(vsv)} (組み換え型)		
ブ렉スピプラゾール	34	4.2.1.1-06
アリピプラゾール	96	
5-HT _{5A} (組み換え型)		
ブ렉スピプラゾール	140	4.2.1.1-01
メチオテピン	1.0	
5-HT ₆ (組み換え型)		
ブ렉スピプラゾール	58	4.2.1.1-01
メチオテピン	0.42	
5-HT ₇ (組み換え型)		
ブ렉スピプラゾール	3.7	4.2.1.1-01
メチオテピン	0.19	
5-HT _{7A} (組み換え型)		
ブ렉スピプラゾール	9.5	4.2.1.1-07
アリピプラゾール	28	
(+)8-OH-DPAT	72	

(2) ヒト・ドパミン受容体

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-01, 4.2.1.1-02, 4.2.1.1-03, 4.2.1.1-04)

表 2.6.2-2 に示すように, 各種ヒト組み換え型ドパミン受容体サブタイプ (D₁, D_{2L}, D₃, D₄) に対する結合親和性を評価した。これら受容体に対する結合親和性の強さは, D_{2L} > D₃ > D₄ > D₁ の次の順であった。

ブレクスピプラゾールの D_{2L} 受容体への結合親和性は高く, K_i 値は 0.30 nM であった。これは, アリピプラゾール (0.87 nM) と比べてやや高く, リスペリドン (1.9 nM) より高かった。また, ブレクスピプラゾールは D₃ 受容体へも高い結合親和性を示し, その K_i 値は 1.1 nM であり, アリピプラゾール (1.6 nM) と比べて同等であった。ブレクスピプラゾールの D₄ 受容体 (6.3 nM) への結合親和性は中程度であり, D₁ 受容体 (160 nM) への結合親和性は低かった。一方, ブレクスピプラゾールは, D₅ 受容体に対して, 1 μM の濃度において, 66%の抑制しか示さなかった (資料番号 4.2.1.1-04)。

表 2.6.2-2 ヒト・ドパミン受容体結合親和性

ドパミン受容体/化合物	結合親和性, K _i 値 (nM)	資料番号
D ₁ 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	160	4.2.1.1-01
SCH23390	1.6	
D _{2L} 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	0.30	4.2.1.1-02
アリピプラゾール	0.87	
リスペリドン	1.9	
D ₃ 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	1.1	4.2.1.1-03
アリピプラゾール	1.6	
D ₄ 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	6.3	4.2.1.1-01
ハロペリドール	4.6	

(3) ヒト・アドレナリン受容体

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-02, 4.2.1.1-09)

表 2.6.2-3 に示すように, 各種ヒト組み換え型アドレナリン受容体サブタイプ (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 , β_3) に対する結合親和性を評価した。

ブレクスピプラゾールの α_{1A} 受容体に対する K_i 値は 3.8 nM であった。これは, アリピプラゾール (52 nM) よりも高く, リスペリドン (0.60 nM) よりも低かった。更に, 他のヒト組み換え型アドレナリン受容体サブタイプのうち α_{1B} (0.17 nM), α_{1D} (2.6 nM), α_{2C} 受容体 (0.59 nM) に対しても高い結合親和性を示した。一方, α_{2A} (15 nM), α_{2B} (17 nM), β_1 (59 nM), β_2 受容体 (67 nM) に対しては中程度の結合親和性であり, β_3 受容体に対しては 10 μM の濃度において, 47%しか抑制しなかった。

表 2.6.2-3 ヒト α 及び β アドレナリン受容体結合親和性

アドレナリン受容体/化合物	結合親和性, K_i 値 (nM)	資料番号
α_{1A} 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	3.8	4.2.1.1-02
アリピプラゾール	52	
リスペリドン	0.60	
α_{1B} 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	0.17	4.2.1.1-09
プラゾシン	0.05	
α_{1D} 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	2.6	4.2.1.1-09
プラゾシン	0.07	
α_{2A} 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	15	4.2.1.1-09
ヨヒンビン	1.5	
α_{2B} 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	17	4.2.1.1-09
ヨヒンビン	3.2	
α_{2C} 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	0.59	4.2.1.1-09
ヨヒンビン	0.60	
β_1 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	59	4.2.1.1-09
アテノロール	100	
β_2 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	67	4.2.1.1-09
ICI 118551	0.2	
β_3 受容体 (組み換え型)		
ブレクスピプラゾール	> 10000 (10 μ M で 47%)	4.2.1.1-09
シアノピンドロール	73	

(4) ヒト・ヒスタミン受容体

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-10)

表 2.6.2-4 に示すように、ブレクスピプラゾールのヒト組み換え型 H_1 受容体に対する K_i 値は 19 nM であり、これは、アリピプラゾール (18 nM) と同等であった。

表 2.6.2-4 ヒト・ヒスタミン H_1 受容体結合親和性

ヒスタミン受容体/化合物	結合親和性, K_i 値 (nM)
H_1 受容体 (組み換え型)	
ブレクスピプラゾール	19
アリピプラゾール	18

(5) ヒト・トランスポーター

(概要表 2.6.3.3, 資料番号 4.2.1.2-01)

ブレクスピプラゾールのヒト組み換え型モノアミントランスポーター (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, ノルアドレナリントランスポーター) に対する結合親和性は比較的 low, 10 μM の濃度において, それぞれのトランスポーターに対するリガンドの結合を 65%, 90%, 及び 0%抑制した。

2.6.2.2.1.2 *In Vitro* ヒト受容体機能性評価

(1) ヒト・セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-05, 4.2.1.1-08)

5-HT_{1A} 部分アゴニスト作用は, 様々な抗精神病薬の治療効果や副作用プロファイルの改善への寄与が示唆されており⁵, ヒト 5-HT_{1A} 受容体発現細胞を用いて, グアノシン 5'-O-(3-[³⁵S]チオ三リン酸 ([³⁵S]-GTP γ S) 結合を指標に, ブレクスピプラゾールの機能的な 5-HT_{1A} 受容体活性化作用を検討した (資料番号 4.2.1.1-05)。

表 2.6.2-5 に示すように, ブレクスピプラゾールは [³⁵S]-GTP γ S 結合を増加させ, E_{max} は 10 μM のセロトニンの反応の 60%であり, 部分アゴニストであることが示された。なお, ブレクスピプラゾール (100 nM) の効果は 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニスト WAY 100,635 で拮抗されたことから, 5-HT_{1A} 受容体を介する反応であることが確認された。

表 2.6.2-5 ブレクスピプラゾールのヒト 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用

化合物	EC ₅₀ 値 (nM)	E _{max} (%)
ブレクスピプラゾール	0.49	60
アリピプラゾール	2.1	73
セロトニン	5.1	94

EC₅₀ = 50%の効果を惹起する濃度, E_{max} = 10 μM のセロトニンの反応に対する各薬剤の最大反応

表 2.6.2-6 に示すように, ブレクスピプラゾールは, ヒト上前頭皮質から調製された膜標本を用いた検討でも (資料番号 4.2.1.1-08), [³⁵S]-GTP γ S 結合を指標に 5-HT_{1A} 受容体に対して部分アゴニスト性を示した。E_{max} はアリピプラゾールと同等であったが, 上記の受容体発現細胞を用いた検討と比べると低い値を示した。

表 2.6.2-6 ブレクスピプラゾールのヒト上前頭皮質膜標本における 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用

化合物	EC ₅₀ 値 (nM)	E _{max} (%)
ブレクスピプラゾール	2.2	33
アリピプラゾール	17	37
セロトニン	77	120

EC₅₀ = 50%の効果を惹起する濃度, E_{max} = 10 μM の(+)-8-OH-DPAT の反応に対する各薬剤の最大反応

(2) ヒト・セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-13)

ブレクスピプラゾールは、ヒト 5-HT_{2A} 受容体発現細胞におけるセロトニン誘発イノシトールリン酸(IP₁)産生に対して強力な拮抗作用を示し、その IC₅₀ 値は 68 nM であった(表 2.6.2-7)。なお、1 μM の濃度までの検討で、アゴニスト性はみとめられなかった。

表 2.6.2-7 ブレクスピプラゾールのヒト 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用

化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
ブレクスピプラゾール	68
ケタンセリン	15

IC₅₀ = 50%抑制濃度

(3) ヒト・セロトニン 5-HT_{2B} 受容体アンタゴニスト作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-14)

ブレクスピプラゾールは、ヒト 5-HT_{2B} 受容体発現細胞におけるセロトニン誘発 IP₁ 産生に対して強力な拮抗作用を示し、その IC₅₀ 値は 150 nM であった(表 2.6.2-8)。なお、10 μM の濃度までの検討で、アゴニスト性はみとめられなかった。

表 2.6.2-8 ブレクスピプラゾールのヒト 5-HT_{2B} 受容体アンタゴニスト作用

化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
ブレクスピプラゾール	150
SB-206553	37

IC₅₀ = 50%抑制濃度

(4) ヒト・セロトニン 5-HT_{2C(vSV)} 受容体部分アゴニスト作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-06)

5-HT_{2C} 受容体は、いくつかの抗精神病薬の治療効果や副作用プロファイルに関与していると考えられている⁶。そこで、ヒト 5-HT_{2C(vSV)} 受容体発現細胞から調製した膜標本を用いて、³⁵S]-GTPγS 結合を指標に、ブレクスピプラゾールの 5-HT_{2C(vSV)} 受容体に対する機能性評価を行った。

表 2.6.2-9 に示すように、ブレクスピプラゾールは、5-HT_{2C(vSV)} 受容体に対して部分アゴニストとして作用し、その E_{max} は 10 μM セロトニンの反応の約 10%であった。

表 2.6.2-9 ブレクスピプラゾールのヒト 5-HT_{2C(vSV)} 受容体部分アゴニスト作用

化合物	EC ₅₀ 値 (nM)	E _{max} (%)
ブレクスピプラゾール	22	12
アリピプラゾール	44	11
セロトニン	15	100

EC₅₀ = 50%の効果を惹起する濃度, E_{max} = 10 μM の(+)-セロトニンの反応に対する各薬剤の最大反応

(5) ヒト・セロトニン 5-HT₆ 受容体アンタゴニスト作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-13)

5-HT₆ 受容体は、認知機能促進効果との関連が報告されている⁷。そこで、ヒト 5-HT₆ 受容体発現細胞を用いて、ブレクスピプラゾールの機能性評価を行った。

表 2.6.2-10 に示すように、ブレクスピプラゾールはセロトニン誘発アデノシン 3',5'-サイクリックリン酸 (cAMP) 蓄積に対して弱い抑制作用しか示さなかった。また、1 μM の濃度までの検討で、アゴニスト性はみとめられなかった。

表 2.6.2-10 ブレクスピプラゾールのヒト 5-HT₆ 受容体アンタゴニスト作用

化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
ブレクスピプラゾール	1 μM で 45%抑制
メチオテピン	6.6

IC₅₀ = 50%抑制濃度

(6) ヒト・セロトニン 5-HT_{7A} 受容体アンタゴニスト作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-07)

5-HT_{7A} 受容体は、感情、情動、及び認知機能を制御する脳の辺縁系領域に発現している⁸。そこで、ヒト 5-HT_{7A} 受容体発現細胞を用いて、ブレクスピプラゾール及びアリピプラゾールの機能性評価を行ったが、高い結合親和性にも関わらず (資料番号 4.2.1.1-01, 4.2.1.1-07), セロトニン誘発 cAMP 蓄積に対して弱い抑制作用しか示さなかった (IC₅₀ > 500 nM)。アリピプラゾールは作用しなかった。

(7) ヒト・ドパミン D_{2L} 受容体部分アゴニスト作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-11, 4.2.1.1-12)

D₂ 受容体は、G_i タンパク質と共役し、cAMP の蓄積に対して抑制的に働くことが知られている⁹。そこで、ヒト D_{2L} 受容体発現細胞を用いて、フォルスコリン誘発 cAMP 蓄積に対するブレクスピプラゾールの抑制効果を検討した (資料番号 4.2.1.1-11)。

表 2.6.2-11 に示すように、ブレクスピプラゾールは、フォルスコリン誘発 cAMP 蓄積を部分的に抑制し、EC₅₀ 値は 4.0 nM であり、E_{max} はアリピプラゾールよりも低い値であった (それぞれドパミンの最大反応に対して 43%と 61%)。リスペリドンは、cAMP の蓄積に対して効果をほとんど示さなかった。

表 2.6.2-11 ブレクスピプラゾールのヒト D_{2L} 受容体発現細胞におけるフォルスコリン誘発 cAMP 蓄積に対する効果

化合物	EC ₅₀ 値 (nM)	E _{max} (%)
ブレクスピプラゾール	4.0	43%
アリピプラゾール	5.6	61%
ドパミン	3.4	100%

cAMP = アデノシン 3',5'-サイクリックリン酸, EC₅₀ = 50%の効果を惹起する濃度, E_{max} = ドパミンの最大反応に対する各薬剤の最大反応

また、別の *in vitro* 評価系としてヒト D_{2L} 受容体発現細胞におけるカルシウム変動を指標にブ

レクスピプラゾールの機能性評価を行った（資料番号 4.2.1.1-12）。

表 2.6.2-12 に示すように、10 μM ドパミンの反応に対するブレクスピプラゾールの E_{max} は 15% であり、アリピプラゾールの 50% よりも有意に小さい値であった ($p < 0.001$)。なお、両薬剤のカルシウム変動に対する効果は D_2 受容体アンタゴニストである 10 μM ラクロプリドにより拮抗された。

表 2.6.2-12 ヒト D_{2L} 受容体発現細胞におけるカルシウム変動に対する効果

化合物	EC ₅₀ 値 (nM)	E _{max} (%)
ブレクスピプラゾール	52	15
アリピプラゾール	140	50

EC₅₀ = 50% の効果を惹起する濃度, E_{max} = 10 μM のドパミンの反応に対する各薬剤の最大反応

これら *in vitro* での機能性評価試験結果より、ブレクスピプラゾールは、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であることが示された。

(8) ヒト・ドパミン D_3 受容体部分アゴニスト作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-03)

ヒト D_3 受容体発現細胞を用いて、フォルスコリン誘発 cAMP 蓄積に対するブレクスピプラゾールの抑制効果を検討した。

表 2.6.2-13 に示すように、ブレクスピプラゾールは、フォルスコリン誘発 cAMP 蓄積を部分的に抑制し、EC₅₀ 値は 2.8 nM であり、E_{max} は、アリピプラゾールよりも有意に低い値であった（それぞれ 10 μM ドパミンの反応に対して 15% と 28%, $p < 0.05$ ）。なお、両薬剤の cAMP 蓄積に対する効果は 1 μM ラクロプリドにより拮抗された。この結果より、ブレクスピプラゾールは、アリピプラゾールよりも固有活性の小さい D_3 受容体部分アゴニストであることが示された。

表 2.6.2-13 ヒト D_3 受容体発現細胞におけるフォルスコリン誘発 cAMP 蓄積に対する効果

化合物	EC ₅₀ 値 (nM)	E _{max} (%)
ブレクスピプラゾール	2.8	15
アリピプラゾール	5.9	28
ドパミン	3.5	99

cAMP = アデノシン 3', 5' -サイクリックヌクレオチド, EC₅₀ = 50% の効果を惹起する濃度, E_{max} = 10 μM ドパミンの反応に対する各薬剤の最大反応

(9) ヒト α_1 , α_2 , 及び β アドレナリン受容体アンタゴニスト作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-09)

ヒト・アドレナリン受容体サブタイプを発現した細胞に対するブレクスピプラゾールの機能性評価を行った。

表 2.6.2-14 に示すように、ブレクスピプラゾールは、 α_{1A} 及び α_{1B} 受容体に対しては強力なアンタゴニストとして、 α_{1D} , α_{2C} , β_1 に対しては中程度から弱いアンタゴニストとして作用した。 α_{2A} , α_{2B} , β_2 , 及び β_3 受容体に対しては更に弱い効果しかみとめられなかった (IC₅₀ > 10 μM)。なお、 α_{1A} , α_{1B} , β_2 受容体については 1 μM の濃度まで、また、その他のサブタイプについては

10 μ M の濃度までの検討で、アゴニスト性はみとめられなかった。

表 2.6.2-14 ブレクスピプラゾールのヒト・アドレナリン受容体アンタゴニスト作用

化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
α_{1A} 受容体 (組み換え型)	
ブレクスピプラゾール	13
WB-4101	0.4
α_{1B} 受容体 (組み換え型)	
ブレクスピプラゾール	9.4
L-765314	10
α_{1D} 受容体 (組み換え型)	
ブレクスピプラゾール	160
BMY-7378	8.3
α_{2A} 受容体 (組み換え型)	
ブレクスピプラゾール	> 1000
RX-821002	13
α_{2B} 受容体 (組み換え型)	
ブレクスピプラゾール	> 7900
ヨヒンビン	390
α_{2C} 受容体 (組み換え型)	
ブレクスピプラゾール	280
ローウオルシン	10
β_1 受容体 (組み換え型)	
ブレクスピプラゾール	370
アテノロール	150
β_2 受容体 (組み換え型)	
ブレクスピプラゾール	1100
ICI-118551	1.8
β_3 受容体 (組み換え型)	
ブレクスピプラゾール	> 10000
シアノピンドロール	140

IC₅₀ = 50%抑制濃度

(10) ヒト・ヒスタミン H₁ 受容体アンタゴニスト作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-13)

H₁ 受容体に対するブレクスピプラゾールの機能性評価を、ヒト H₁ 受容体発現細胞におけるヒスタミン誘発カルシウム変動に対する抑制効果を指標に検討した。

表 2.6.2-15 に示すように、ブレクスピプラゾールは強力なアンタゴニスト性を示し、IC₅₀ 値は 28 nM であった。なお、1 μ M の濃度までの検討で、アゴニスト性はみとめられなかった。

表 2.6.2-15 ブレクスピプラゾールのヒト H₁ 受容体アンタゴニスト作用

化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
ブレクスピプラゾール	28
ピリラミン	6.9

IC₅₀ = 50%抑制濃度

2.6.2.2.1.3 ラット受容体結合親和性

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-15, 4.2.1.1-16, 4.2.1.1-17)

ヒト受容体に対する結合親和性と同様、ブレクスピプラゾールはラット受容体に対しても高い結合親和性を示し(表 2.6.2-16), 特にラット脳から調製した膜標本を用いた検討において, 5-HT_{1A} (K_i 値=0.09 nM) 及び D₂ 受容体 (0.35 nM) に対して非常に高い結合親和性を示した。これら受容体に対する結合親和性の強さは 5-HT_{1A} > D₂ > 5-HT₂ > α₁ (非選択的) > α₂ (非選択的) の次の順であった。

表 2.6.2-16 ラット受容体結合親和性

受容体 (脳組織) /化合物	結合親和性, K _i 値 (nM)	資料番号
5-HT_{1A} 受容体 (海馬)		
ブレクスピプラゾール	0.09	4.2.1.1-16
アリピプラゾール	1.2	
(+)-8-OH-DPAT	0.39	
5-HT₂ 受容体 (前頭皮質)		
ブレクスピプラゾール	3.8	4.2.1.1-15
アリピプラゾール	180	
リスペリドン	0.35	
D₂ 受容体 (線条体)		
ブレクスピプラゾール	0.35	4.2.1.1-15
アリピプラゾール	1.4	
リスペリドン	1.8	
α₁ 受容体 (大脳皮質)		
ブレクスピプラゾール	18	4.2.1.1-15
アリピプラゾール	290	
リスペリドン	1.2	
α₂ 受容体 (大脳皮質)		
ブレクスピプラゾール	120	4.2.1.1-17
ヨヒンビン	28	

2.6.2.2.1.4 In Vitro ラット受容体機能性評価

(1) ラット・セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-16)

表 2.6.2-17 に示すように, ラット海馬から調製した膜標本を用いた [³⁵S]-GTPγS 結合試験においてもブレクスピプラゾールは 5-HT_{1A} 受容体に対して部分アゴニスト作用を示した。この試験においては, E_{max} は 15% で, ヒト 5-HT_{1A} の E_{max} (33 - 60%) と比べ低値であった(2.6.2.2.1.2(1))。

表 2.6.2-17 ラット海馬膜標本を用いた 5-HT_{1A} 受容体への [³⁵S]-GTPγS 結合に対するブレクスピプラゾールの作用

化合物	EC ₅₀ 値 (nM)	E _{max} (%)
ブレクスピプラゾール	0.60	15
アリピプラゾール	63	37
(+)-8-OH-DPAT	7.2	100

EC₅₀ = 50%の効果を惹起する濃度, E_{max} = 10 μM の(+)-8-OH-DPAT の反応に対する各薬剤の最大反応
アリピプラゾールの値は文献¹⁰より引用

(2) ラット脳シナプトソームにおけるモノアミン取り込み阻害作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-18)

表 2.6.2-18 に示すように, ラット前頭皮質, 海馬及び線条体から調製したシナプトソームへのそれぞれ [³H]-セロトニン, [³H]-ノルアドレナリン, [³H]-ドパミンの再取り込みに対するブレクスピプラゾールの抑制効果を検討したところ, セロトニンに対しては中程度 (IC₅₀ = 29 nM) , ノルアドレナリン及びドパミンに対しては弱い抑制効果を示した (IC₅₀ はそれぞれ 140 及び 950 nM) 。

表 2.6.2-18 ラット脳シナプトソームへの [³H]-セロトニン, [³H]-ノルアドレナリン, [³H]-ドパミンの再取り込みに対する抑制作用

化合物	IC ₅₀ (nM)		
	セロトニン	ノルアドレナリン	ドパミン
ブレクスピプラゾール	29	140	950
アリピプラゾール	110	580	>10000
リスペリドン	>1000	>3000	>10000
フルオキセチン	11	170	>3000
セルトラリン	1.4	280	180
ベンラファキシン	36	130	> 3000

IC₅₀ = 50%抑制濃度

2.6.2.2.1.5 ブレクスピプラゾール主要代謝物 DM-3411 の *In Vitro* 評価

(1) ヒト受容体に対する DM-3411 の結合親和性

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-19, 4.2.1.1-20)

DM-3411 の各種受容体, イオンチャネル, トランスポーター, 酵素に対する結合親和性や機能性評価を 1 μ M の濃度で行い, 50%以上抑制したのものについては K_i 値を求める試験を実施した (表 2.6.2-19)。DM-3411 はいくつかの受容体に結合親和性を示したが, そのほとんどはブレクスピプラゾールに比べて低い値であった。高い結合親和性 ($K_i < 5$ nM) が示されたのは, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, D_{2L} であり, 一方, D_{2S}, D₃, 5-HT_{1A}, 5-HT₇, α_{1A} , α_{1B} , H₁ 受容体に対しては中程度の結合親和性であった。

表 2.6.2-19 ブレクスピプラゾール主要代謝物 DM-3411 のヒト受容体及びトランスポーターに対する結合親和性

受容体	結合親和性, K_i 値 (nM)	資料番号
D ₁ 受容体	190	4.2.1.1-20
D _{2L} 受容体	5.0	4.2.1.1-19
D _{2S} 受容体	10	4.2.1.1-20
D ₃ 受容体	9.7	4.2.1.1-20
D ₄ 受容体	130	4.2.1.1-20
5-HT _{1A} 受容体	8.5	4.2.1.1-20
5-HT _{2A} 受容体	2.6	4.2.1.1-20
5-HT _{2B} 受容体	1.0	4.2.1.1-20
5-HT ₇ 受容体	66	4.2.1.1-20
α_{1A} 受容体	64	4.2.1.1-20
α_{1B} 受容体	24	4.2.1.1-20
α_{1D} 受容体	140	4.2.1.1-20
α_{2C} 受容体	180	4.2.1.1-20
H ₁ 受容体	27	4.2.1.1-20
セロトニントランスポーター	1 μ M で 64%抑制	4.2.1.1-20
ドパミントランスポーター	1 μ M で 50%抑制	4.2.1.1-20

(2) ヒト受容体に対する DM-3411 の *In Vitro* 機能性評価

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-20)

DM-3411 の機能性評価の結果, DM-3411 は, D₂ 及び D₃ 受容体に対して, アンタゴニストとして作用し, その活性 (IC_{50} 値) はそれぞれ 60 及び 150 nM であった。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 (100 nM の濃度で 22%の刺激作用) として, また, ラット 5-HT_{1D} 受容体に対しても部分アゴニスト ($EC_{50} = 47$ nM, $E_{max} = 55\%$) として作用した。

2.6.2.2.2 In Vivo 効力薬理

In vivo 受容体占有率試験, 機能性評価試験, 及び抗精神病効果予測のための行動薬理試験について以下の項に要約する^{11,12}。

2.6.2.2.2.1 In Vivo 及び Ex Vivo 受容体占有率

(1) ラット脳内 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 及び D_{2/3} 受容体 In Vivo 結合能

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-21)

ラット脳 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 及び D_{2/3} 受容体に対するブレクスピプラゾール経口投与 2 時間後の *in vivo* 結合能を評価した。

表 2.6.2-20 に, それぞれの受容体に対して 50%の反応を惹起する用量 (ED₅₀ 値) を示す。ブレクスピプラゾールは, 5-HT_{2A} 及び D_{2/3} 受容体に対して同程度の強さの結合能を示した。一方, 5-HT₆ 受容体への結合能は, *in vitro* での結果と同様, 弱かった。

表 2.6.2-20 ラット 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 及び D_{2/3} 受容体 In Vivo 結合能

受容体 (脳組織)	ED ₅₀ 値 (mg/kg)
5-HT _{2A} (大脳皮質)	4.6
5-HT ₆ (線条体)	17
D _{2/3} (線条体)	2.5

ED₅₀ = 50%の反応を惹起する用量

ブレクスピプラゾール (3 mg/kg, 経口) のラット線条体 D_{2/3} 受容体に対する *in vivo* 結合の経時変化を検討したところ, 投与 1~1.5 時間後に最大の占有率 (75~80%) を示した。

(2) マウス脳内 5-HT_{2A} 及び D_{2/3} 受容体 In Vivo 結合能

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-22)

マウス脳 5-HT_{2A} 及び D_{2/3} 受容体に対するブレクスピプラゾール経口投与 2 時間後の *in vivo* 結合能を評価した。

表 2.6.2-21 に示すように, ブレクスピプラゾールは, ラットよりも強力にマウス D_{2/3} 及び 5-HT_{2A} 受容体を占有した。

表 2.6.2-21 マウス 5-HT_{2A} 及び D_{2/3} 受容体 In Vivo 結合能

受容体 (脳組織)	ED ₅₀ 値 (mg/kg)
5-HT _{2A} (大脳皮質)	0.38
D _{2/3} (線条体)	0.09

ED₅₀ = 50%の反応を惹起する用量

ブレクスピプラゾール (0.3 mg/kg, 経口) のマウス線条体 D_{2/3} 受容体に対する *in vivo* 結合の経時変化を検討したところ, 投与 1.5~6 時間後に最大の占有率 (75~80%) を示した。

(3) ラット脳内 5-HT_{1A} 及び 5-HT₇ 受容体, 及びセロトニントランスポーター *Ex Vivo* 占有率

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-23)

ラットにおけるブレクスピプラゾール経口投与 2 時間後の脳内 5-HT_{1A}, 5-HT₇ 受容体, 及びセロトニントランスポーター占有率を *ex vivo* オートラジオグラフィ法にて検討した。

表 2.6.2-22 に示すように, これら標的に対して中程度の結合能が示された。

表 2.6.2-22 ラット 5-HT_{1A} 及び 5-HT₇ 受容体, 及びセロトニントランスポーター *Ex Vivo* 占有率

受容体 (脳組織)	ED ₅₀ 値 (mg/kg)
5-HT _{1A} (海馬)	5.6
5-HT ₇ (視床室傍核)	> 30 (30 mg/kg で 41%抑制)
セロトニントランスポーター (中隔及び嗅結節)	ND (30 mg/kg で 55%抑制)

ED₅₀ = 50%の反応を惹起する用量, ND= 未検討

図 2.6.2-1 に, これらラット *in vivo* 及び *ex vivo* 受容体占有率試験から得られた結果に基づき, 血漿中曝露と占有率の関係を模式化した。

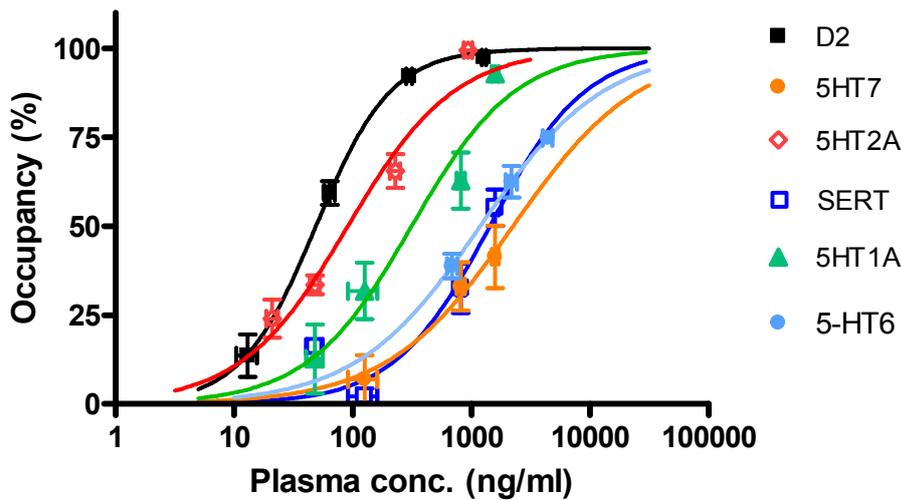


図 2.6.2-1 ラットにおける血漿中濃度と受容体占有率の関係

ブレクスピプラゾール経口投与 2 時間後に脳を摘出し, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, D₂ 受容体に対する *in vivo* 結合親和性の評価, 及び 5-HT_{1A}, 5-HT₇ 受容体, 及びセロトニントランスポーターに対する *ex vivo* オートラジオグラフィによる評価を行った。回帰曲線から EC₅₀ 値を算出 (資料番号 4.2.1.1-21, 4.2.1.1-23) ⁴。

2.6.2.2.2.2 In Vivo 機能性評価

in vitro での各種受容体に対する結合親和性や機能性プロファイル及び *in vivo/ex vivo* 受容体占有率が中枢神経系へ及ぼす影響を確認する目的で、ラットを用いて、脳内微小透析法による脳内モノアミン濃度に及ぼす影響を検討するとともに、電気生理学的にモノアミン受容体に対する影響を検討した。更にシナプス前やシナプス後の D₂ 及び 5-HT_{2A} 受容体により制御されている中枢神経系に対する影響などを検討した。

(1) ラット脳内の神経伝達物質及びその代謝物の細胞外濃度に対する影響

(a) ラット側坐核におけるドパミン及びその代謝物の細胞外濃度に対する影響

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-24)

ラットを用いた脳内微小透析法により、側坐核におけるブレクスピプラゾール (1, 10, 20 mg/kg, 単回経口) のドパミン及びその代謝物 DOPAC 及び HVA の細胞外濃度に及ぼす影響を検討した。

表 2.6.2-23 に示すように、ブレクスピプラゾールは、10 mg/kg でわずかにドパミンを減少 ($p < 0.01$), 10 及び 20 mg/kg で中程度に DOPAC を増加 (10 mg/kg, $p < 0.01$; 20 mg/kg, $p < 0.01$), 及び 20 mg/kg で中程度に HVA を増加させた ($p < 0.05$)。ただし、ブレクスピプラゾール 1 mg/kg は、ドパミン及びその代謝物濃度に影響しなかった。対照的に D₂ 受容体アンタゴニストであるオランザピン 20 mg/kg は、ドパミン ($p < 0.01$), DOPAC ($p < 0.01$), 及び HVA ($p < 0.01$) をいずれも有意に増加させた。また、DOPAC 及び HVA に対する最大効果と *in vitro* でのヒト D_{2L} 受容体に対する固有活性との間に有意な相関が確認された (それぞれ $p = 0.0084$ 及び $p = 0.0098$)。これらの結果は、ブレクスピプラゾールのラット側坐核における D₂ 受容体部分アゴニスト作用を示唆している。

表 2.6.2-23 ラット側坐核におけるドパミン, DOPAC, 及び HVA の細胞外濃度に対する影響

化合物	用量 (mg/kg, 経口)	平均最大効果 投与前値からの変化 (%)		
		ドパミン	DOPAC	HVA
ブレクスピプラゾール	1	83	96	97
	10	74**	120**	130
	20	82	120**	130*
アリピプラゾール	2	90	84	87
	10	85	120*	130**
	40	72	110	110
オランザピン	20	120**	220**	240**
溶媒	0	87	96	92

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対溶媒群

(b) ラット mPFC におけるドパミン及びその代謝物とノルアドレナリンの細胞外濃度に対する影響

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-25)

ラット mPFC における細胞外ドパミン及びその主要代謝物 (DOPAC 及び HVA) とノルアドレナリン及びセロトニンの主要代謝物 (5-ヒドロキシインドール酢酸 [5-HIAA]) 濃度に対するブレクスピプラゾール (1, 3, 10 mg/kg, 経口) の効果を脳内微小透析法により検討した。本試験で用いたブレクスピプラゾールの用量は、後述するドパミン受容体アゴニストであるアポモルヒネや 5-HT_{2A} 受容体アゴニスト DOI により誘発される異常行動を抑制する用量である (資料番号 4.2.1.1-30, 4.2.1.1-34, 4.2.1.1-35)。

表 2.6.2-24 に示すように、ブレクスピプラゾールは、ドパミン、ノルアドレナリン、及び 5-HIAA の細胞外濃度に影響を及ぼさなかった。一方、ブレクスピプラゾール (3 及び 10 mg/kg) は、用量依存的に DOPAC ($E_{max} = 210\%$) 及び HVA ($E_{max} = 200\%$) 濃度を増加させた。これらの結果は、ブレクスピプラゾールがラット mPFC においても D₂ 受容体部分アゴニストとして作用していることを示唆している¹³。

表 2.6.2-24 ラット mPFC におけるドパミン, DOPAC, HVA, ノルアドレナリン, 及び 5-HIAA の細胞外濃度に対する影響

用量 (mg/kg, 経口)	平均最大効果 投与前値からの変化 (%)				
	ドパミン	DOPAC	HVA	ノルアドレナリン	5-HIAA
0 (溶媒)	120	120	110	68	110
1	120	120	120	76	110
3	150	140**	140*	67	120
10	110	210**	200**	78	110

*p < 0.05, **p < 0.01 対溶媒群

(c) ラット脳内の他の領域における神経伝達物質の細胞外濃度に対する影響

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-26, 4.2.1.1-27)

上記の試験に加えて、追加の 2 つの脳内微小透析の試験を実施した。1 つ目の試験では、mPFC (1, 3, 10, 30 mg/kg, 経口) 及び腹側海馬 (10, 30 mg/kg, 経口) における、ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリンの細胞外濃度に対するブレクスピプラゾールの効果を検討した (資料番号 4.2.1.1-26)。その結果、ブレクスピプラゾールはいずれの用量、いずれの領域においても、溶媒群と比較していずれのモノアミン濃度にも影響を及ぼさなかった。

2 つ目の試験では、ラット mPFC における、ACh 及びヒスタミンの細胞外濃度に対するブレクスピプラゾール (1, 3, 10, 30 mg/kg, 経口) の効果を検討した (資料番号 4.2.1.1-27)。その結果、ACh 濃度には影響しなかった。ヒスタミン濃度は溶媒群を含めすべての投与群においてブレクスピプラゾール投与直後に増加したが、ヒスタミン濃度の増加は 10 mg/kg 群では 100 分まで、30 mg/kg 群では 180 分まで持続した (表 2.6.2-25)。これには、H₁ 受容体アンタゴニスト性が寄与している可能性がある¹⁴。

表 2.6.2-25 ラット mPFC におけるヒスタミンの細胞外濃度に対する影響

用量 (mg/kg)	投与前値からの変化 (%)				
	20 分後	60 分後	100 分後	140 分後	180 分後
0 (溶媒)	119 ± 10.0	129 ± 24.2	70 ± 11.2	58 ± 6.6	63 ± 6.4
1	154 ± 13.6	100 ± 13.2	76 ± 10.7	74 ± 10.5	64 ± 6.3
3	142 ± 8.4	105 ± 20.7	72 ± 11.4	48 ± 5.4	60 ± 10.6
10	144 ± 7.6	140 ± 8.1	121 ± 8.2*	91 ± 12.9	78 ± 9.3
30	129 ± 8.0	160 ± 19.2	158 ± 14.5**	159 ± 12.2**	166 ± 15.1**

平均値 ± 標準誤差, *p<0.05, **p<0.01 対溶媒群 (Dunnett 検定)

n=8 (ただし, 溶媒投与群 20, 100, 140 分後, 1 mg/kg 投与群 60, 100, 140 分後, 3 mg/kg 投与群 100, 180 分後, 10 mg/kg 投与群 60 分後, 30 mg/kg 投与群 20, 60 分後については n=7, 3 mg/kg 投与群 140 分後については n=6)

(d) ラット mPFC 及び腹側海馬における神経伝達物質の細胞外濃度に対するブレクスピプラゾール局所投与による影響

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-28)

2.6.2.2.2(1)(c)項において, なぜブレクスピプラゾールがセロトニンの細胞外濃度に影響を与えなかったのか, その理由を探るため mPFC 及び腹側海馬におけるブレクスピプラゾール局所投与による検討を実施した。

腹側海馬へのブレクスピプラゾール局所投与 (5, 20, 100 μM) は, 用量依存的に細胞外セロトニン濃度を増加した (図 2.6.2-2, 左図および表 2.6.2-26)。また, mPFC へのブレクスピプラゾール局所投与 (1, 5, 20 μM) も用量依存的に細胞外セロトニン濃度を増加した (図 2.6.2-2, 右図および表 2.6.2-27)。しかしながら, ドパミン及びノルアドレナリン濃度には影響しなかった。これらの結果より, ブレクスピプラゾール全身投与時には, ブレクスピプラゾールの有する多種類の受容体への作用によって, 特定の領域での効果が覆い隠された可能性が示唆された。

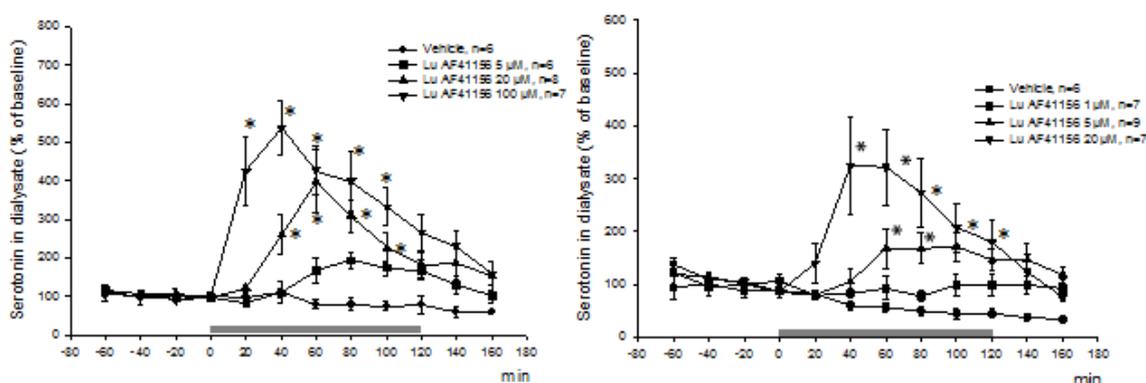


図 2.6.2-2 細胞外セロトニン濃度に対するラット腹側海馬 (左図) 及び mPFC (右図) へのブレクスピプラゾール局所投与の効果

ベースラインは 1 時間溶媒を還流し, その後 2 時間ブレクスピプラゾールを還流 (図中に灰色のバーで表示), 還流液からブレクスピプラゾールを除いた後 40 分間還流した。

*p < 0.05 対溶媒群 (n = 6 - 9)

表 2.6.2-26 ラット腹側海馬におけるセロトニンの細胞外濃度に対するブレクス
スピプラゾール局所投与による影響

局所投与に用いた ブレクスピプラゾールの濃度 (μM)	平均最大効果 投与前値からの変化 (%) (投与前の平均値を 100%とする)
0 (溶媒)	89
5	194
20	399*
100	537*

* $p < 0.05$ 対溶媒群

表 2.6.2-27 ラット mPFC におけるセロトニンの細胞外濃度に対するブレクス
ピプラゾール局所投与による影響

局所投与に用いた ブレクスピプラゾールの濃度 (μM)	平均最大効果 投与前値からの変化 (%) (投与前の平均値を 100%とする)
0 (溶媒)	67
1	99
5	171*
20	324*

* $p < 0.05$ 対溶媒群

(2) ラット・モノアミン受容体に対するブレクスピプラゾールの効果の *In Vivo* 電気生理による検討

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-29)

ブレクスピプラゾールの *in vivo* 受容体プロファイルを明らかにするため、麻酔ラットにおける、電気生理学的検討を行った¹²。いくつかの検討においては、アリピプラゾールを比較対照として用いた。

(a) 背側縫線核セロトニン神経における 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用

図 2.6.2-3 に示すように、ブレクスピプラゾールは、背側縫線核 (DRN) のセロトニン神経のスパイク発火を抑制し、その効果はアリピプラゾールよりも強力であった (ED₅₀ 値はそれぞれ 0.23 及び 0.70 mg/kg, 静脈内投与)。また、この効果は、選択的 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニスト WAY 100,635 によって拮抗されたことより、ブレクスピプラゾールの効果には 5-HT_{1A} 自己受容体刺激作用が寄与していることが示された。

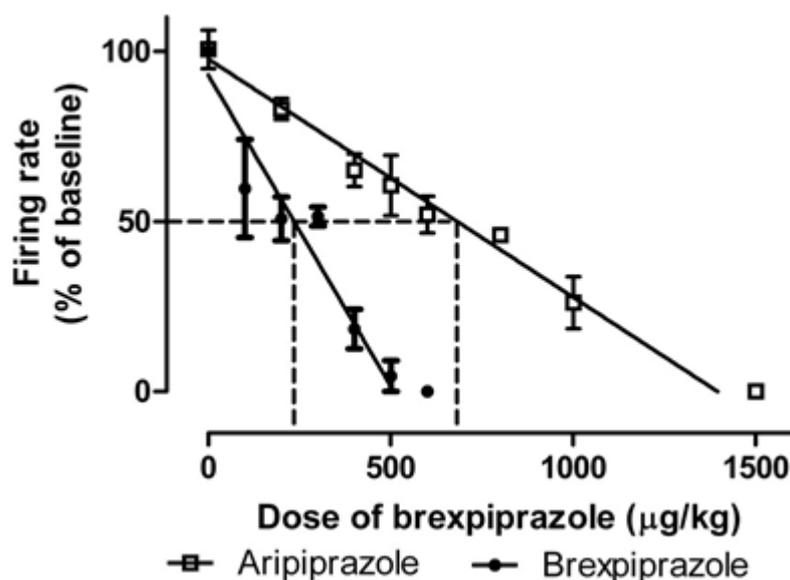


図 2.6.2-3 麻酔ラットに対するブレクスピプラゾール若しくはアリピプラゾール静脈内投与後の背側縫線核セロトニン神経の発火率

平均値 ± 標準誤差 (ブレクスピプラゾール n = 11, アリピプラゾール n = 15)。

(b) 海馬 CA3 錐体神経細胞における 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用

海馬 CA3 錐体神経細胞へのマイクロオントフォレシス法によるブレクスピプラゾール投与後のシナプス後 5-HT_{1A} 受容体に対する効果について、ブレクスピプラゾール単独及びセロトニンとの併用で検討した。なお、この神経細胞は、麻酔ラットでは発火しないが、グルタミン酸受容体のアゴニストであるキスカル酸の局所投与によってスパイク発火が維持されている。

結果を図 2.6.2-4 に示す。ブレクスピプラゾールはこの神経発火を抑制し、その効果は WAY 100,635 によって拮抗されたことから (左図), 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用の寄与が確認さ

れた。更に、ブレクスピプラゾールは、セロトニンの最大反応を抑制しなかったことから（右図）、本試験条件においては、ブレクスピプラゾールはシナプス後 5-HT_{1A} 受容体フルアゴニストであることが示唆された¹⁵。

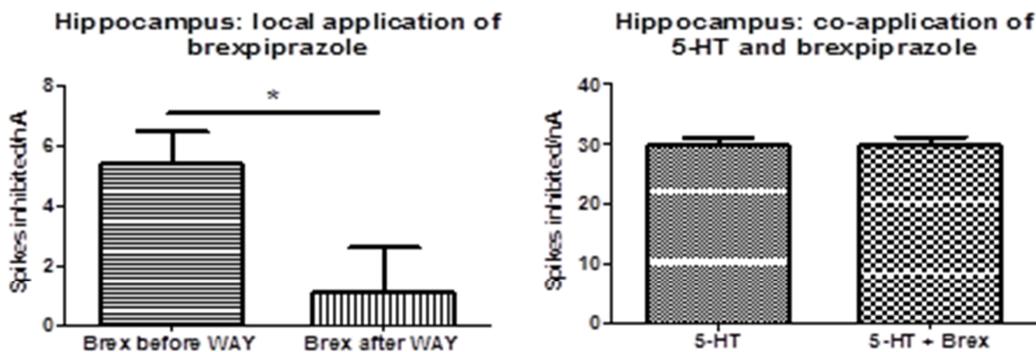


図 2.6.2-4 海馬 CA3 錐体神経細胞に対するブレクスピプラゾール局所投与の効果

平均値 ± 標準誤差。（左図）ブレクスピプラゾールの効果は WAY 100,635 で拮抗された（n = 4）。（右図）ブレクスピプラゾールはセロトニンの効果を拮抗しなかった（n = 12）。

*p < 0.05

(c) 青斑核ノルアドレナリン神経における 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用

青斑核（LC）のノルアドレナリン神経における 5-HT_{2A} 受容体アゴニスト DOI によるスパイク発火の抑制に対するブレクスピプラゾールの拮抗作用を検討した。

結果を図 2.6.2-5 に示す。ブレクスピプラゾールは、用量依存的に DOI の効果に拮抗した（ED₅₀ = 0.11 mg/kg, 静脈内投与）。このことから、本評価系においても、5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用が確認された。

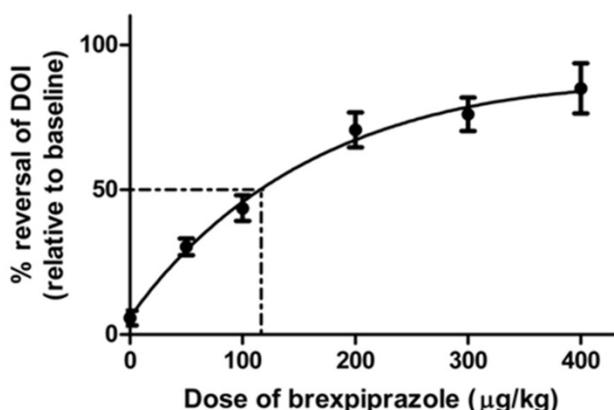


図 2.6.2-5 麻酔ラットにおける青斑核ノルアドレナリン神経の DOI 誘発発火抑制に対するブレクスピプラゾール静脈内投与による効果

平均値 ± 標準誤差（n = 10）。

(d) 海馬セロトニントランスポーターに対する作用

海馬CA3領域へのセロトニン局所投与誘発発火抑制に対するブレクスピプラゾールの効果を検討した。RT₅₀ 値（ベースラインの活性の50%まで回復するまでの時間）を測定することで、セロトニントランスポーターに対する抑制効果を評価できるが、ブレクスピプラゾール（累積用量1.5 mg/kg, 静脈内投与）は、効果を示さなかった。

(e) 腹側被蓋野ドパミン神経における D₂ 受容体部分アゴニスト作用

ブレクスピプラゾールは *in vitro* 評価系において D₂ 受容体部分アゴニストであることが明確に示されているが (2.6.2.2.1.2(7)) , 図 2.6.2-6 に示すように、腹側被蓋野 (VTA) のドパミン神経のスパイク発火 (左図) 及びバースト発火 (右図) のいずれも抑制しなかった。一方、アリピプラゾールは両発火を有意に抑制し、D_{2/3} 受容体へのアゴニスト性が示唆された。以上の事は、ブレクスピプラゾールの D₂ 受容体に対する固有活性がアリピプラゾールより小さいという *in vitro* での結果と一致する。なお、一般的に D₂ 受容体アンタゴニストはドパミン神経の発火を増加させるが¹⁶ , ブレクスピプラゾールは増加させる作用もなかった。

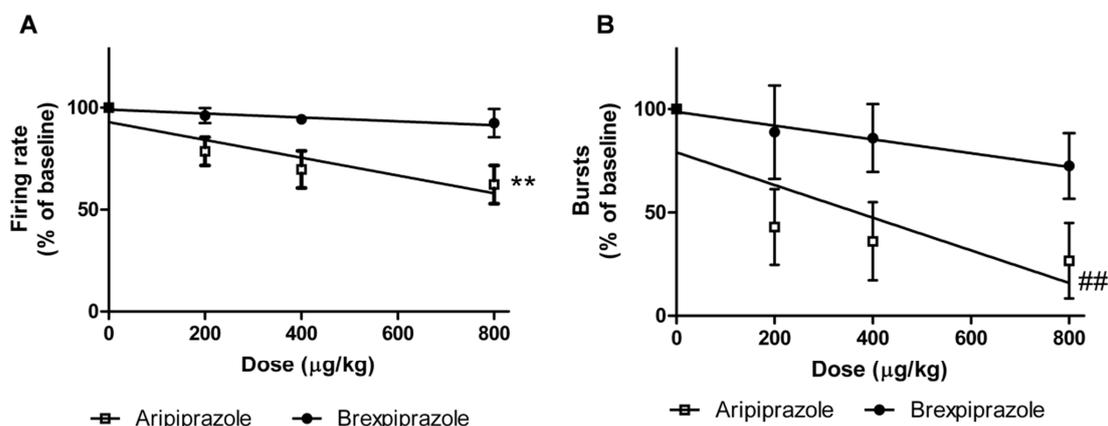


図 2.6.2-6 腹側被蓋野ドパミン神経の発火率 (A 左図) 及びバースト活性 (B 右図) に対するブレクスピプラゾール若しくはアリピプラゾールの効果

平均値 ± 標準誤差 (ブレクスピプラゾール n = 11, アリピプラゾール n = 6)。

**p < 0.01 for slope, ##p < 0.01 for intercept.

また、ブレクスピプラゾールは、VTA ドパミン神経のドパミン受容体アゴニスト アポモルヒネ (40 µg/kg, 静脈内投与) 誘発スパイク発火抑制を拮抗することが確認され (ED₅₀ = 0.061 mg/kg, 静脈内投与) , D₂ 受容体に対する機能的アンタゴニスト性が示された。

(f) α アドレナリン受容体及びノルアドレナリントランスポーターに対する作用

α_{1A} 及び α_{1B} 受容体が選択的に発現していると報告されている外側膝状体 (LGN)¹⁷ における、ノルアドレナリン神経のノルアドレナリン誘発スパイク発火増加に対するブレクスピプラゾールの効果を検討した。その結果、ブレクスピプラゾール (0.50 - 1.0 mg/kg, 静脈内投与) は、用

量依存的にノルアドレナリンの反応を抑制した ($ED_{50} = 0.63 \text{ mg/kg}$) が、選択的 α_{1A} 受容体アンタゴニスト SNAP 5089¹⁸ (1.0 mg/kg, 静脈内投与) は効果を示さなかったことから、ブ렉スピプラゾールの効果には α_{1B} 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。

α_{2C} 受容体に対する *in vivo* での機能を評価する試験系は現在知られていないが、クロニジン (400 $\mu\text{g/kg}$, 静脈内投与) 存在下で、DRN を刺激することによって、海馬セロトニン神経の神経終末に存在する α_2 ヘテロ受容体に対する効果を検討することは可能である¹⁹。ブ렉スピプラゾール (0.50 - 1.5 mg/kg, 静脈内投与) は、クロニジンの効果を拮抗したことから、*in vivo* での α_2 受容体アンタゴニスト作用が示唆された。

海馬CA3領域へのノルアドレナリン局所投与誘発発火抑制に対するブ렉スピプラゾールの効果を検討した。RT₅₀ 値を測定することで、ノルアドレナリントランスポーターに対する抑制効果を評価できるが、ブ렉スピプラゾール (累積用量 1.5 mg/kg, 静脈内投与) は、効果を示さなかった。

(3) *In Vivo* 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-30)

ラットにおける DOI (5 mg/kg, 皮下) 誘発首振り行動に対する、ブ렉スピプラゾール (1, 3, 10, 30 mg/kg, 経口) の効果を検討した。

表 2.6.2-28 に示すように、ブ렉スピプラゾールは DOI 誘発首振り行動を用量依存的かつ有意に抑制し ($ED_{50} = 4.7 \text{ mg/kg}$) , その効果はアリピプラゾールよりも強力であった。この結果は、ブ렉スピプラゾールが *in vivo* において強力な 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用を有していることを示唆している。

表 2.6.2-28 5-HT_{2A} 受容体を介する行動異常の抑制

行動	動物種	化合物	ED ₅₀ 値 (mg/kg, 経口)
DOI 誘発首振り行動	ラット	ブ렉スピプラゾール	4.7
		リスペリドン	0.096
		アリピプラゾール	21

ED₅₀ = 50%の反応を惹起する用量

(4) ラットにおけるドパミン生合成を制御するドパミン自己受容体に対する作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-31)

ドパミンは、シナプス前ドパミン受容体 (自己受容体) を刺激することで、ドパミンの生合成を抑制的に制御している²⁰。ドパミンは、シナプス前に存在するチロシン水酸化酵素によりチロシンから産生された DOPA が、DOPA 脱炭酸酵素によって更に代謝されることで生合成される。よって、レセルピンによって DOPA の生合成を誘導するとともに、3-ヒドロキシベンジルヒドラジン二塩酸塩 (NSD-1015) によって DOPA 脱炭酸酵素を阻害することで生じた DOPA 蓄積に対する抑制作用を指標に、ドパミン自己受容体に対するアゴニスト作用を評価することが可能である。そこで、ブ렉スピプラゾール (1, 3, 10, 30, 100 mg/kg, 経口) のレセルピン誘発 DOPA 蓄積に対する効果を評価した。

結果を表 2.6.2-29 に示す。ブ렉スピプラゾールは、用量依存的にレセルピン誘発 DOPA 蓄

積を抑制し、その最大抑制率（55%）は、アリピプラゾール（89%）よりも弱かった。これらの結果は、ブレクスピプラゾールの D₂ 受容体に対する固有活性が小さいことを示しており、*in vitro* の結果と一致する結果である（2.6.2.2.1.2(7)）（資料番号 4.2.1.1-11, 4.2.1.1-12）。

表 2.6.2-29 ラット線条体におけるレセルピン誘発 DOPA 蓄積に対する抑制効果

化合物	ED ₅₀ (mg/kg, 経口)	ED ₂₅ (mg/kg, 経口)
ブレクスピプラゾール	26	4.4
アリピプラゾール	13	3.7

ED₂₅ = 25%の反応を惹起する用量, ED₅₀ = 50%の反応を惹起する用量

(5) ラットを用いたレセルピン誘発高プロラクチン血症に対する効果

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-32)

ドパミンは、下垂体前葉細胞の D₂ 受容体を刺激することによってプロラクチンの遊離を恒常的に抑制している²¹。また、ラットにレセルピンを投与すると、脳内ドパミン神経終末のドパミンが枯渇することで、高プロラクチン血症が惹起される²²。D₂ 受容体に対するアゴニスト性を評価するため、このレセルピン誘発高プロラクチン血症に対するブレクスピプラゾール（3, 10, 30 mg/kg, 経口）の効果を検討した。

結果を表 2.6.2-30 に示す。ブレクスピプラゾールは、3 mg/kg の用量で、わずかだが有意にプロラクチン濃度を減少させ ($p < 0.05$) , 10 及び 30 mg/kg においてもプロラクチン濃度を上昇させなかった。対照的に、D₂ 受容体アンタゴニストであるリスペリドンは、プロラクチン濃度を用量依存的かつ有意に増加させた。このような両薬剤の違いは、下垂体前葉の D₂ 受容体に対するブレクスピプラゾールの D₂ 受容体部分アゴニスト作用に起因すると考えられ、これはアリピプラゾールに類似の作用である²²。

表 2.6.2-30 ラットにおけるレセルピン誘発高プロラクチン血症に対する作用

投与群	用量 (mg/kg, 経口)	レセルピン (mg/kg, 皮下)	プロラクチン濃度 (ng/mL)	p 値 ^a (対正常群)	p 値 ^b (対コントロール群)
正常群	0 (溶媒)	0	7.6	NA	NA
対照群	0 (溶媒)	5	16	0.0011	NA
ブレクスピプラゾール	3	5	11	NA	0.0469
	10	5	14	NA	0.7032
	30	5	15	NA	0.7832
リスペリドン	3	5	24	NA	0.0164
	10	5	25	NA	0.0031
	30	5	31	NA	< 0.0001

NA = 該当なし

^a 両側 t 検定

^b Dunnett 検定

2.6.2.2.2.3 抗精神病効果予測 *In Vivo* 行動薬理試験

(1) 陽性症状に対する効果予測モデル

(a) 条件回避反応

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-33)

条件回避反応に対する抑制は、統合失調症の陽性症状に対する効果を最も予測するモデルの一つとして考えられている²³。ラットにおける条件回避反応及び逃避失敗に対するブレクスピプラゾール (1.5, 3, 6, 12 mg/kg, 経口) の効果を検討した。なお、ラットは、警告音 (条件刺激) とそれに続くフットショック (非条件刺激) によって、シャトルボックス内の隣の部屋へ移動するよう訓練をした。そして、警告音に反応して部屋を移動した場合には条件回避反応として、フットショックに反応して部屋を移動した場合には逃避反応として、どちらの刺激にも反応できなかった場合には逃避失敗として記録した。

結果を表 2.6.2-31 に示す。ブレクスピプラゾールは、用量依存的かつ有意に条件回避反応を抑制した ($ED_{50} = 6.0$ mg/kg)。アリピプラゾール及びリスペリドンも用量依存的かつ有意に条件回避反応を抑制したが、ブレクスピプラゾールの抑制作用はアリピプラゾールより強力で、リスペリドンと同等であった。一方、ブレクスピプラゾールは、検討した用量では逃避失敗には影響しなかった。

表 2.6.2-31 条件回避反応に対する抑制効果

行動	動物種	化合物	ED_{50} 値 (mg/kg, 経口)
条件回避反応	ラット	ブレクスピプラゾール	6.0
		アリピプラゾール	23
		リスペリドン	3.3

$ED_{50} = 50\%$ の反応を惹起する用量

(b) 抗アポモルヒネ作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-34, 4.2.1.1-35, 4.2.1.1-36)

機能的 D_2 受容体アンタゴニスト性を評価するため、アポモルヒネ誘発異常行動に対するブレクスピプラゾールの効果を 3 種類の試験 (ラットにおける自発運動量亢進及び常同行動, サルにおける瞬目回数亢進) で検討した。結果を表 2.6.2-32 に示す。

ラットの自発運動量は円柱形の容器内での 1 時間の総活動量として計測した。ブレクスピプラゾールは測定開始 1 時間前, アリピプラゾールは 2 時間前に経口投与した。アポモルヒネは測定開始直前に皮下投与した。ブレクスピプラゾール (1, 2, 3, 4 mg/kg) は、用量依存的にアポモルヒネ誘発自発運動量亢進を抑制した ($ED_{50} = 2.3$ mg/kg) (資料番号 4.2.1.1-34)。

ラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動に対するブレクスピプラゾールの効果を検討した (資料番号 4.2.1.1-35)。ブレクスピプラゾールはアポモルヒネ投与の 1 時間前, アリピプラゾールは 2 時間前に経口投与した。アポモルヒネ投与後 20 分, 30 分, 40 分の 3 回, それぞれ 1 分間ずつ観察し, 常同行動をスコア化して評価した。ブレクスピプラゾール (0.3, 1, 3, 10 mg/kg) は用量依存的かつ有意に常同行動を抑制し ($ED_{50} = 2.9$ mg/kg), その効果はアリピプラゾール

より強力で、リスペリドンとは同等であった。

自発的な瞬目は中枢神経系のドパミン神経機能を反映していると考えられ、また統合失調症では瞬目頻度が高いと言われている²⁴。サルにおけるアポモルヒネ誘発瞬目回数亢進に対するブレクスピプラゾール (0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/kg, 経口) の効果を検討したところ、用量依存的な抑制作用を示した (ED₅₀ = 0.03 mg/kg) (資料番号 4.2.1.1-36)。

表 2.6.2-32 アポモルヒネ誘発 D₂ 受容体関連行動異常に対する抑制効果

行動	動物種	化合物	ED ₅₀ 値 (mg/kg, 経口)	資料番号
アポモルヒネ (0.25 mg/kg, 皮下) 誘発自発運動量亢進	ラット	ブレクスピプラゾール	2.3	4.2.1.1-34
		アリピプラゾール	3.2	
アポモルヒネ (0.7 mg/kg, 皮下) 誘発常同行動	ラット	ブレクスピプラゾール	2.9	4.2.1.1-35
		アリピプラゾール	6.1	
		リスペリドン	4.7	
アポモルヒネ (0.16 mg/kg, 筋肉内) 誘発瞬目回数亢進	サル	ブレクスピプラゾール	0.03	4.2.1.1-36

ED₅₀ = 50%の反応を惹起する用量

(2) シナプス後 D₂ 受容体の感受性に対する反復投与の影響

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-37)

D₂ 受容体アンタゴニストの慢性投与は、動物及びヒトにおいてシナプス後 D₂ 受容体の感受性亢進を引き起こし^{25,26}, そのことが、遅発性ジスキネジアの原因の一つとして考えられている^{25,27}。そこで、ブレクスピプラゾール (6 及び 30 mg/kg, 3 週間, 経口) の反復投与がラットのシナプス後 D₂ 受容体の感受性亢進を惹起するかどうかについて、反復投与後、低用量のアポモルヒネ (0.15 mg/kg, 皮下) により誘発される常同行動を指標に評価し、定型抗精神病薬ハロペリドール (1 mg/kg, 3 週間, 経口) と比較した。

結果を表 2.6.2-33 に示す。ハロペリドールは (1 mg/kg) は、最終投与後 3 及び 5 日目に、溶媒群と比較して有意にアポモルヒネ誘発常同行動を亢進した。ブレクスピプラゾール (30 mg/kg) も最終投与後 3 日目では有意にアポモルヒネ誘発常同行動を亢進させたが、5 日目では有意な亢進はみとめられなかった。しかしながら、抗アポモルヒネ作用としてハロペリドール 1 mg/kg と等価用量であるブレクスピプラゾール (6 mg/kg) では、溶媒群と比較してアポモルヒネ誘発常同行動は亢進せず、更に最終投与後 3 日目のブレクスピプラゾール (6 mg/kg) の感受性亢進作用は、ハロペリドール (1 mg/kg) よりも有意に弱いことが確認された。これらの結果より、ブレクスピプラゾール反復投与は、ハロペリドールと比較してシナプス後 D₂ 受容体の感受性を亢進させにくいことが示唆されるとともに、ブレクスピプラゾールがハロペリドールよりも遅発性ジスキネジアを発症しにくいことが示唆された。

表 2.6.2-33 ラット D₂ 受容体感受性に対する反復投与の影響

投与群	用量 (mg/kg, 経口)	常同行動スコア ^a	P値 (対溶媒群)	P値 (対ハロペリドール群)
		中央値 (最小値 - 最大値)		
最終投与 3 日後				
溶媒群	0	4.0 (3 - 5)	NA	NA
ブレクスピプラゾール	6	5.0 (4 - 6)	0.0581	0.0489
	30	7.0 (6 - 9)	0.0091	0.9806
ハロペリドール	1	7.5 (5 - 10)	0.0118	NA
最終投与 5 日後				
溶媒群	0	4.0 (2 - 5)	NA	NA
ブレクスピプラゾール	6	5.5 (3 - 6)	0.1707	0.0999
	30	4.5 (4 - 8)	0.2067	0.1071
ハロペリドール	1	7.0 (5 - 10)	0.0125	NA

NA = 該当なし

^a アポモルヒネ (0.15 mg/kg, 皮下) 誘発常同行動スコア

(3) カタレプシー及び眼瞼下垂惹起作用

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-38)

ラットを用いて、EPS の指標であるカタレプシー惹起作用を評価した。各ラットの右前肢をスチール缶 (直径 : 6 cm, 高さ : 10 cm) の縁にかけ、ラットがその姿勢を 30 秒以上保持した場合をカタレプシー反応陽性と判断した。なお、観察は薬剤投与 1, 2, 4, 6, 8 時間後の 5 時点で、各時点 3 回実施した。カタレプシー測定と同時に、眼瞼下垂惹起作用についても合わせて検討した。眼瞼下垂は両まぶたの閉じ具合をスコア化して評価した。

結果を表 2.6.2-34 に示す。ブレクスピプラゾール (5, 10, 20, 40 mg/kg, 経口) は、投与後 6 時間の時点でカタレプシーを最も惹起したが、その惹起用量は高かった (ED₅₀ = 20 mg/kg)。一方、アリピプラゾール及びリスペリドンのカタレプシー惹起作用の ED₅₀ 値は、それぞれ 42 及び 6.6 mg/kg であった。同時に評価したブレクスピプラゾールの眼瞼下垂惹起作用は、投与後 2 時間が最も強かった (ED₂₅ = 40 mg/kg)。一方、アリピプラゾール及びリスペリドンの眼瞼下垂惹起作用の ED₂₅ 値は、それぞれ ≥ 120 及び 2.2 mg/kg であった。

表 2.6.2-34 ラットにおけるカタレプシー及び眼瞼下垂惹起作用

化合物 (経口)	カタレプシー : ED ₅₀ 値, 最大惹起ポイント (時間)	眼瞼下垂作用 : ED ₂₅ 値, 最大惹起ポイント (時間)
ブレクスピプラゾール	20 mg/kg, 6 時間	40 mg/kg, 2 時間
アリピプラゾール	42 mg/kg, 8 時間	≥ 120 mg/kg, 6 時間
リスペリドン	6.6 mg/kg, 2 及び 4 時間	2.2 mg/kg, 2 時間

ED₂₅ = 25% の反応を惹起する用量, ED₅₀ = 50% の反応を惹起する用量

(4) 認知機能障害の改善効果予測モデル

認知機能障害は、統合失調症や大うつ病などの様々な精神疾患に共通した特徴であり、エピソード記憶、作業記憶、及び実行機能などの多くのドメインにわたって観察される²⁸。しかしながら、これらの症状を治療できる承認薬はなく、アンメットメディカルニーズとなっている。最近、非競合的 N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 型グルタミン酸受容体アンタゴニストであるフェンシクリジン亜慢性 (subPCP) 処置 (5 mg/kg, 1 日 2 回, 7 日間, 腹腔内) ラットが、PCP 退薬後に統合失調症の認知機能障害に類似した障害を呈することが報告がされている⁷。そこで、2 種類の認知機能評価試験を用いて検討したブレクスピプラゾールの効果について次の項に要約する¹¹。

(a) SubPCP 処置ラットにおける新奇物体認識試験に対するブレクスピプラゾールの効果

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-39, 4.2.1.1-40, 4.2.1.1-41)

新奇物体認識試験 (NOR) は、エピソード記憶の評価系と言われ、オープンフィールド内の新奇物体と馴れた物体へのラットの探索行動を測定するもので、通常、ラットは新奇物体の方へより多く探索行動を取る²⁹。試験は、1 時間の試行間隔で 2 つの試行に分かれている。最初の試行ではラットに 2 つの異なる新奇物体を探索させ、2 回目の試行では片方の馴れた物体を新奇物体に変更し探索させると、正常なラットは、新奇物体への探索行動を多く (指向性) 示す。これが馴れた物体に対する記憶の指標となる。一方、subPCP 処置ラットは、最後に PCP 処置を受けた 1 週間後、2 回目の試行において、新奇物体への指向性を示さなくなる。なお、結果は、新奇物体への相対的な探索行動の割合として識別指数で表した。識別指数が 0 の場合は、馴れた物体に対する新奇物体への探索指向性がないことを意味する。

結果を図 2.6.2-7 に示す。ブレクスピプラゾール (1 及び 3 mg/kg, 経口) は、最初の試行の 2 時間前投与で、subPCP 誘発識別指数低下を回復したが、低用量 (0.3 mg/kg) では効果を示さなかった (資料番号 4.2.1.1-39)。一方、アリピプラゾール (10 mg/kg, 経口) は、最初の試行の 2 時間前投与で、識別指数に影響しなかった。なお、鎮静や意欲喪失の指標となる総探索行動時間に対しては、これら化合物は影響しなかった。

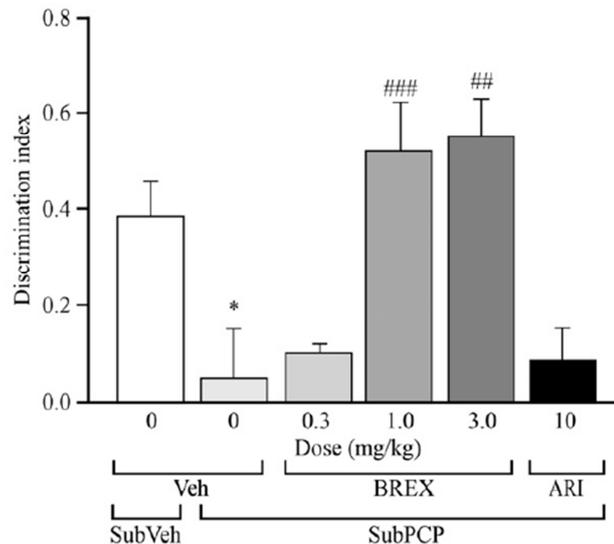


図 2.6.2-7 SubPCP 処置ラットの新奇物体認識試験における識別指数に対するブレクスピプラゾール及びアリピプラゾールの急性投与の効果

平均値 ± 標準誤差 (subVeh-vehicle 群 n = 11, subPCP-vehicle 群 n = 11, ブレクスピプラゾール (BREX) 0.3 mg/kg 群 n = 10, ブレクスピプラゾール 1 mg/kg 群 n = 10, ブレクスピプラゾール 3 mg/kg 群 n = 6, アリピプラゾール (ARI) 10 mg/kg 群 n = 8)。識別指数は、新奇物体探索時間と馴れた物質の探索時間の差を総探索時間で除して計算する。
*p < 0.05 : subVeh-vehicle 群との比較, ##p < 0.01 及び ###p < 0.001 : subPCP-vehicle 群との比較。

その後の詳細な検討において、ブレクスピプラゾール (3 mg/kg, 経口) 及び選択的 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト M100907 (0.013 及び 0.31 mg/kg, 皮下) の効果を比較するとともに、ブレクスピプラゾール (3 mg/kg, 経口) の効果に対する 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニスト WAY 100,635 (0.5 mg/kg, 皮下) の影響も合わせて検討した (資料番号 4.2.1.1.-40, 4.2.1.1.-41)。

結果を図 2.6.2-8 に示す。M100907 は subPCP 誘発障害を回復させ、ブレクスピプラゾールの効果は 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニスト WAY 100,635 を併用することで減弱した。これらの結果より、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の両方が、ブレクスピプラゾールの認知機能障害改善効果に寄与することが示唆された。

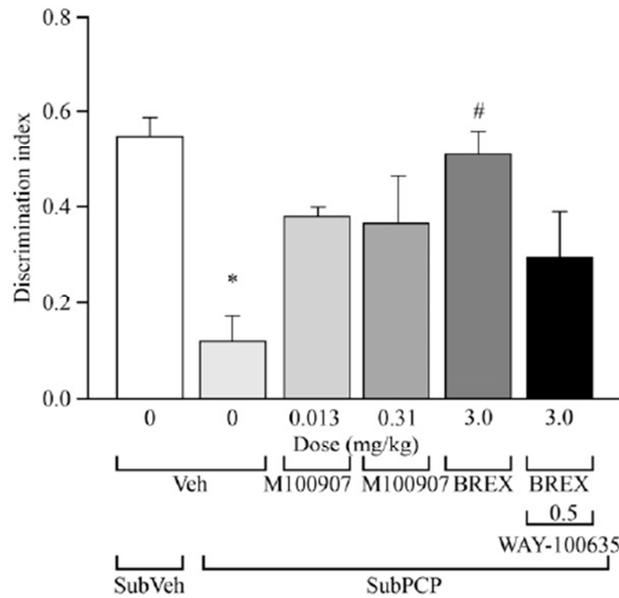


図 2.6.2-8 SubPCP 処置ラットの新奇物体認識試験における識別指数に対するブレクスピプラゾール急性投与への選択的 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニスト WAY 100,635 併用の有無による効果及び選択的 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト M100970 の急性投与の効果

平均値 ± 標準誤差 (subVeh-vehicle 群 n = 12, subPCP-vehicle 群 n = 10, M100907 (0.013 mg/kg) 群 n = 9, M100907 (0.31 mg/kg) 群 n = 7, ブレクスピプラゾール (BREX) 3 mg/kg 群 n = 10, ブレクスピプラゾール 3 mg/kg + WAY 100,635 (0.5 mg/kg) 群 n = 11)。識別指数は、新奇物体探索時間と馴れた物質の探索時間の差を総探索時間で除して計算する。*p < 0.05 : subVeh-vehicle 群との比較, #p < 0.05 : subPCP-vehicle 群との比較。

(b) SubPCP 処置ラットにおける注意セットシフティング試験に対するブレクスピプラゾールの効果

(概要表 2.6.3.2, 資料番号 4.2.1.1-42)

注意セットシフティングは、学習による弁別機能の評価系であり、ヒト及び動物で評価可能である⁷。試験開始の前日 (PCP 退薬 7 日目)、ラットに、2 種類のメディア及び 2 種類の匂いを経験させ、それぞれについてどちらかが報酬 (餌) と関連するということを学習させる。翌日、単純弁別 (SD)、複合的弁別 (CD)、次元内シフト (ID1, ID2, ID2R)、次元外シフト (ED, EDR) の順に弁別試験を実施する。SD では、2 種類のメディアの内、片方が報酬と関連することを学習する。CD では、報酬とは無関係の情報 (匂い) の存在下で 2 種類のメディアの内、片方が報酬と関連することを学習する。ID1 では、メディアと匂いをすべて新しいものに変更した後、報酬とは無関係の匂いの存在下で 2 種類のメディアの内、片方が報酬と関連することを学習する (次元内シフト : ID)。再度、メディアと匂いをすべて新しいものに変更した後、ID 学習を行う (ID2)。次に、ID2 と同じメディア及び匂いを用いて、報酬と関連するメディアを逆にして学習させる (ID2R)。その後、再度、メディアと匂いをすべて新しいものに変更した後、報酬と関連する情報をメディアから匂いに変更し、報酬とは無関係のメディアの存在下で 2 種類の匂いの内、片方が報酬と関連することを学習する (次元外シフト : ED)。最後に、ED と同じメディア及び匂いを用いて、報酬と関連する匂いを逆にして学習させる (EDR)。

この一連の課題は徐々に難しくなるが、それぞれの課題を学習するのに要した試行回数によって認知機能を評価することができ、実行機能については ED 学習に必要なとされた試行回数で評価できる。本試験系を用いて、subPCP 誘発 ED 障害に対するブレクスピプラゾール(1, 3 mg/kg, 皮下) 及びアリピプラゾール (10 mg/kg, 皮下) の効果を検討した。なお、両薬剤とも試験開始の 2 時間前に投与した。

結果を図 2.6.2-9 に示す。subPCP 処置によって、PCP 最終投与の 1 週間後に、ED の有意な障害が確認されたが、その他の課題については影響しなかった。ブレクスピプラゾール (1 mg/kg) は、subPCP 誘発 ED 障害を有意に回復した。一方、3 mg/kg は、有意ではなかったが、部分的な回復を示した。対照的に、アリピプラゾール (10 mg/kg) は、全く効果を示さなかった。

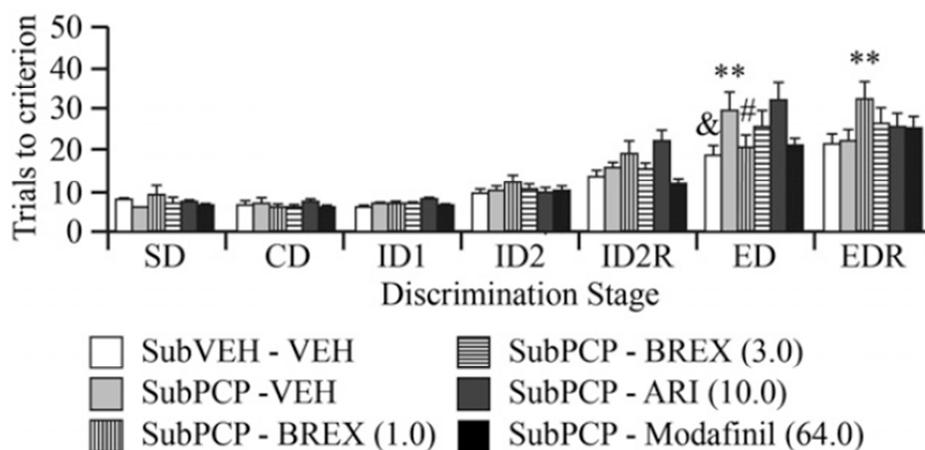


図 2.6.2-9 Sub-PCP 処置ラットにおける注意セットシフティング試験に対するブレクスピプラゾールの効果

平均値 ± 標準誤差 (n = 10) , **p < 0.01 : ED 課題中の subVeh-vehicle 群との比較, &p < 0.05 : ID2 課題中の subVeh-vehicle 群との比較, #p < 0.05 : ED 課題中の subPCP-vehicle 群との比較。
BREX = ブレクスピプラゾール, ARI = アリピプラゾール。

2.6.2.3 副次的薬理試験

ブレクスピプラゾールの副次的薬理試験として、*in vitro* (2.6.2.3.1) での検討を実施した。これらの結果については、2.6.3.3にも要約した。

2.6.2.3.1 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター、及び酵素に対する *In Vitro* 阻害効果

(概要表 2.6.3.3, 資料番号 4.2.1.2-01)

2.6.2.2 の効力を裏付ける試験で記述した各種受容体及びトランスポーターへの結合親和性に加えて、その他の標的へのブレクスピプラゾールの結合を 10 μ M の濃度で検討したが、十分な結合を示すものは無かった。ただし、放射性リガンドの結合が 50%以上抑制された標的は、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 NK₁ 受容体 (85%) , ヒト・ニューロキニン NK₂ 受容体 (52%) , ヒト・オピオイド μ 受容体 (71%) , ラット・ナトリウムチャンネルサイト 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 M₁ 受容体 (67%) 及びラット・オキシトシン受容体 (55%) であった。また、ブレクスピプラゾールは、モノアミン酸化酵素 B の活性も 73%抑制した。これらの標的への親和性の強さは、前述の主要な受容体に対する親和性と比べ弱いため、ブレクスピプラゾールの薬理学的特性には関係しないと考えられる。

加えて、ムスカリン M₂ 受容体、ニコチン性アセチルコリン受容体、ヒスタミン H_{2/3} 受容体、GABA 受容体 (ベンゾジアゼピン結合部位含む) , グルタミン酸及びグリシン受容体、アデノシン A₁ 受容体、メラトニン MT₁ 受容体、エストロゲン受容体、テストステロン受容体、アンジオテンシン受容体、CCK 受容体、CRF₁ 受容体、ブラジキニン受容体、ニューロキニン NK₃ 受容体、バソプレシン V₁ 受容体、VIP₁ 受容体、イオンチャネル (L 型及び N 型カルシウムチャンネル、ATP 感受性及び小コンダクタンスカルシウム依存性カリウムチャンネル) に対しては十分な結合親和性が示されず、また、モノアミン酸化酵素 A の抑制作用も弱かった。よって、これらの標的も、ブレクスピプラゾールの薬理学的特性には関係しないと考えられる。

2.6.2.4 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中枢神経系，呼吸系及び心血管系への影響を検討した。各試験について以下に要約した。

2.6.2.4.1 ラットを用いた中枢神経系に及ぼす影響

(概要表 2.6.3.4, 資料番号 4.2.1.3-01)

雄 SD ラット各群 6 匹 (17~19 時間絶食) に，ブレクスピプラゾールを 0 (媒体：5%アラビアゴム水溶液)，10, 30 及び 100 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与前，投与 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 及び 24 時間後の一般症状及び行動 (Irwin 法の変法) 並びに体温 (直腸温) に及ぼす影響を検討した。また，比較対照薬として，リスペリドンと同じ用量と方法で投与し，観察を行った。

ブレクスピプラゾール投与群では，10 mg/kg で影響はみられなかったが，30 mg/kg 以上で警戒性，自発運動，触反応，四肢緊張度及び体幹緊張度が低下し，鎮静，異常姿勢，カタレプシー，眼瞼下垂，軟便，陰囊の弛緩及び拡張並びに同側屈筋反射の消失がみられ，体温低下も認められた。100 mg/kg では上記 (軟便を除く) に加え，受動性亢進，振戦及び流涙がみられた。

リスペリドン投与群では，10 mg/kg 以上で警戒性，自発運動，触反応，四肢の緊張，握力 (10 mg/kg のみ) 及び体幹緊張度の低下，受動性亢進，鎮静，異常姿勢，カタレプシー，眼瞼下垂，流涙，耳介の発赤 (10 mg/kg のみ)，陰囊の弛緩及び拡張並びに同側屈筋反射の消失がみられ，体温低下も認められた。30 mg/kg 以上では更に軟便もみられた。

2.6.2.4.2 呼吸及び心血管系に及ぼす影響

2.6.2.4.2.1 無麻酔イヌを用いた呼吸及び心血管系に及ぼす影響

(概要表 2.6.3.4, 資料番号 4.2.1.3-02)

無麻酔の雄ビーグル犬 4 頭に，ブレクスピプラゾールを 0 (媒体：ゼラチンカプセル)，1, 3, 10 及び 30 mg/kg の用量で 7 又は 8 日間隔で単回経口投与した。当初，最低用量とした 3 mg/kg で血圧下降が認められたことから 1 mg/kg を追加し，投与は 0, 3, 0, 1, 10, 及び 30 mg/kg の順に行った。呼吸数，血液ガス，血液 pH 及び平均血圧の各測定については投与 5 時間後まで，一般状態観察，心拍数及び心電図測定は前記に加え投与 8 及び 24 時間後に行った。血漿中未変化体濃度は投与 1, 2, 4, 8 及び 24 時間後に測定した。また，比較対照薬としてリスペリドンを 0 (媒体)，0.3, 1 及び 10 mg/kg の順で上記同様に投与し，各項目を検査した。

ブレクスピプラゾールの 3 mg/kg 以下の投与量では，媒体投与時と比較して統計学的に有意な変化はみられなかったが，10 mg/kg 以上で血液 pH の有意な低下がみられた。しかし，個体別の血液 pH の低下の程度は，ほぼ正常範囲内 (7.31~7.45)³⁰であり，ブレクスピプラゾールが統計学的に動脈血二酸化炭素分圧 (pCO₂) 及び呼吸数に影響を示さなかったことから，本薬投与に関連した変化ではないと考えられた。個体別に検討した結果，3 mg/kg 以上で血圧下降，30 mg/kg で QT 間隔及び QT 間隔補正值 (QTc, Van de Water 式) の延長を示す動物がみられた。また，一般状態については 10 mg/kg 以上で鎮静，振戦，閉眼及び排便亢進 (下痢を含む) がみられた。1, 3, 10 及び 30 mg/kg 投与時の血漿中未変化体の C_{max} は，それぞれ 91, 329, 1059 及び 2048 ng/mL

であった。

リスペリドン投与では、0.3 mg/kg 以上で統計学的に有意な血圧下降がみられた。1 mg/kg 以上では統計学的に有意な動脈血酸素分圧 (pO₂) 増加及び QTc 延長がみられ、QT 間隔の延長を示す個体もみられた。10 mg/kg では統計学的に有意な心拍数増加及び QT 間隔延長がみられ、呼吸数減少や pCO₂ 減少を示す個体も認められた。また、一般状態については 0.3 mg/kg 以上で鎮静が、1 mg/kg 以上で振戦、閉眼、排便亢進及び瞬膜の突出が観察された。

2.6.2.4.2.2 CHO-K1 細胞を用いた hERG チャネル電流に及ぼす影響

(概要表 2.6.3.4, 資料番号 4.2.1.3-03)

hERG チャネル発現 CHO-K1 細胞 (チャイニーズハムスター卵巣由来) を用い、ブレクスピプラゾールを 0 (媒体: 0.1%DMSO), 0.01, 0.1 及び 1 µM の濃度で処理し、hERG チャネル電流に及ぼす影響を検討した。最高濃度は、細胞外液に対して溶解可能な最高濃度とした (概要表 2.6.3.4, 資料番号 4.2.1.3-07)。比較対照としてオランザピン (0, 0.132, 1.32 及び 13.2 µM), リスペリドン (0, 0.01, 0.1 及び 1 µM) 及びハロペリドール (0, 0.003, 0.03 及び 0.3 µM) の影響を調べた。

ブレクスピプラゾールは、0.01 µM 以上で hERG 電流を抑制し、IC₅₀ 値は 0.117 µM であった。オランザピン、リスペリドン及びハロペリドールでも抑制がみられ、IC₅₀ 値はそれぞれ、5.75, 0.245 及び 0.0288 µM であった。

2.6.2.4.2.3 フェニレフリン誘発ラット大動脈標本収縮反応に及ぼす影響

(概要表 2.6.3.4, 資料番号 4.2.1.3-04)

無麻酔イヌでみられた血圧低下の機序検討の一環として、アドレナリン α₁ 受容体アゴニストであるフェニレフリンによる血管収縮反応への影響を検討した。雄 SD ラット (5 匹) の摘出大動脈標本にブレクスピプラゾールを 0 (媒体: 1%DMSO), 0.03, 0.3, 3 及び 30 µM で処理した後、それぞれにフェニレフリンを 0.001~3000 µM まで累積的に適用し、各濃度での大動脈標本の収縮高を測定した。また、比較対照薬としてリスペリドン (0, 0.03, 0.3, 3 及び 30 µM), 陽性対照薬としてアドレナリン α₁ 受容体アンタゴニストのプラゾシン (0, 0.0001, 0.001, 0.01 及び 0.1 µM) を用いた。

ブレクスピプラゾールは、フェニレフリンの濃度-反応曲線を 0.3 µM 以上で右方に平行移動させ、この時の pA₂ 値は 6.91 であり、競合的拮抗作用を示した。ただし、30 µM ではフェニレフリンによる最大収縮を 34% まで抑制した。また、リスペリドン及びプラゾシンも濃度-反応曲線をそれぞれ 0.03 µM 以上及び 0.0001 µM 以上で右方に平行移動させ、競合的拮抗作用を示した。リスペリドンではシルドプロットの傾きは 0.43 となり pA₂ を算出しなかったが、pA₂ 値を 8.36 とする報告がある³¹。プラゾシンでは pA₂ 値は 9.70 であった。

2.6.2.4.2.4 麻酔イヌを用いたフェニレフリン誘発昇圧反応に及ぼす影響

(概要表 2.6.3.4, 資料番号 4.2.1.3-05)

無麻酔イヌでみられた血圧下降の機序検討の一環として、フェニレフリンによる昇圧反応に対する影響を検討した。ペントバルビタール麻酔した雄ビーグル犬 4 頭に、ブレクスピプラゾール

を0（媒体：1%乳酸水溶液），0.3及び3 mg/kgの用量で，この順に45分間隔で10分間静脈内持続投与した。フェニレフリンは，媒体投与前及びブレクスピプラゾールの各用量（媒体を含む）投与開始30分後に3 µg/kg 静脈内投与した。平均血圧を各フェニレフリン投与の前後で測定し，前値と投与後のピーク値との差（上昇値）を求めた。本薬による昇圧反応への影響は，媒体投与前の上昇値と各用量（媒体を含む）投与後の上昇値との比率（%）によって評価した。また，フェニレフリン投与までの間，平均血圧，心拍数及び大腿動脈血流量も測定した。比較対照薬としてリスペリドンも同じ用量及び方法で評価した。

ブレクスピプラゾールは，0.3及び3 mg/kgで用量依存的にフェニレフリンによる昇圧反応を抑制し，媒体投与前の上昇値のそれぞれ42.3%及び11.2%（統計学的に有意）まで低下させた。また，直接作用として0.3 mg/kgで平均血圧を減少させ，大腿動脈血流量を増加させた。3 mg/kgでは心拍数，平均血圧及び大腿動脈血流量を減少させた。リスペリドンも同用量でフェニレフリンによる昇圧反応を抑制し，9.8%及び0%まで低下させた。また，直接作用として0.3 mg/kgで心拍数及び大腿動脈血流量を増加させ，平均血圧を減少させた。3 mg/kgでは心拍数を増加させ，平均血圧を減少させた。

2.6.2.4.2.5 麻酔イヌを用いた単相性活動電位に及ぼす影響

（概要表 2.6.3.4，資料番号 4.2.1.3-06）

無麻酔イヌでみられたQT延長及びhERG電流抑制に関連して，催不整脈リスク評価の目的で，麻酔イヌを用いてブレクスピプラゾールの単相性活動電位に及ぼす影響を検討した。ハロセン麻酔した雄ビーグル犬4匹に，ブレクスピプラゾールを0（媒体：1%乳酸水溶液），0.3及び3 mg/kgの用量で，この順に35分間隔でそれぞれ10分間の静脈内持続投与を行った。媒体投与開始5分前及び直前，並びに各用量投与開始10～30分後に，心拍数，血圧，心電図及び右心室での洞調律並びに刺激間隔300及び400 msecにおける90%再分極レベルでの単相性活動電位を測定し，投与開始10及び30分後には，血漿中未変化体濃度の測定も実施した。比較対照薬としてリスペリドンも同じ用量及び方法で投与し測定を行ったが，投与後の心拍数の顕著な増加によって関連の指標の計測ができない個体があり，1例は各用量の全時点での評価から除外し，更に3 mg/kg投与の時点によっては，1例又は2例が除外された。

ブレクスピプラゾールは0.3 mg/kg以上で平均血圧を減少させたが，0.3 mg/kgではMAP₉₀，ERP及びTRPに影響を及ぼさなかった。3 mg/kgで心拍数を減少させ，QT間隔及びMAP₉₀を10%以上，QTc及びERPを軽度ながら有意に延長させたが，不整脈出現の指標と考えられるTRPを延長しなかった。投与開始10及び30分後の本薬の血漿中濃度は，0.3 mg/kgでそれぞれ542.9及び116.8 ng/mL，3 mg/kgで5010及び1370 ng/mLであった。一方，リスペリドンは0.3 mg/kg以上で平均血圧を減少させ，MAP₉₀を10%以上，TRPを60%以上有意に延長させ，3 mg/kgでは心拍数を増加させ，PR間隔を短縮させ，ERPを10%以上，TRPを80%以上有意に延長させた。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 作用機序

薬剤の治療効果及び副作用にかかわる作用機序を理解する上で、各種受容体に対する相対的な親和性、占有率、機能性についての情報は重要である。ブレクスピプラゾールのヒト 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、D_{2L}、 α_{1B} 、及び α_{2C} 受容体に対する結合親和性は非常に高く ($K_i = 0.1 - 0.6$ nM)、また、5-HT_{2B}、5-HT₇、D₃、 α_{1A} 、及び α_{1D} 受容体に対しても高い親和性を示した (K_i 値 < 5 nM)。

ラット、マウス、及びヒトにおいて、D₂ 受容体に関しては、血漿中濃度と脳内受容体占有率が相関することや、占有率 (> 60%) と抗精神病効果との関係が良く知られている。そこで、各種受容体への作用が与える臨床効果への寄与を考察するため、D₂ 受容体に対する K_i 値と各種受容体に対する K_i 値の相対比を算出し、表 2.6.2-35 に示した。5-HT_{1A}/D₂ や 5-HT_{2A}/D₂ の相対比のように 1 に近い場合は、D₂ 受容体と親和性がほぼ同程度で、高い占有率が期待され、相対比が大きな値の場合は占有率が低くなることが予測される。

表 2.6.2-35 ヒト D₂ 受容体への結合親和性に対するブレクスピプラゾールの各種ヒト受容体の相対的結合親和性

ヒト D ₂ 受容体に対する結合親和性 (K_i , nM)	0.30 ^a
	K_i 値の比
5-HT _{1A} /D ₂ 比	0.41 ^b
5-HT _{2A} /D ₂ 比	1.6 ^c
5-HT _{2B} /D ₂ 比	6.4
5-HT ₇ /D ₂ 比	11
α_{1A} /D ₂ 比	13
α_{1B} /D ₂ 比	0.64
α_{1D} /D ₂ 比	9.4
α_{2C} /D ₂ 比	2.0
H ₁ /D ₂ 比	66

ラット D₂ 受容体に対する K_i 値 : ^a = 0.35

ラット D₂ 受容体に対する 5-HT_{1A} 及び 5-HT₂ 受容体の K_i 値の比 : ^b = 0.26, ^c = 11

動物試験の結果をヒトへ外挿するには、動物の受容体への親和性とヒトの受容体への親和性の類似性を示すことが重要となる。ラット脳ホモジネートを用いた試験より得られた主要な受容体 (5-HT_{1A}、5-HT₂、 α_1 受容体) への親和性と D₂ 受容体への親和性の相対比を求めたところ、5-HT_{1A}/D₂ 比はラットとヒトで概ね同等の値であったが、5-HT₂/D₂ 比はラットの方が大きい値を示した。このことは、ラットではブレクスピプラゾールの 5-HT₂ 受容体アンタゴニスト作用が過小評価される可能性があることを示唆している。ただし、ラット及びマウスにおける 5-HT₂ 及び D_{2/3} 受容体に対する *in vivo* 結合能は同程度であった。

最適な *in vivo* 受容体占有率は受容体毎に異なり、アゴニストかアンタゴニストかによっても最適な占有率は異なる。更に、部分アゴニストであればその最大効果の程度も重要となる。よって、ブレクスピプラゾールの受容体プロファイルの包括的な理解を可能にするため、*in vitro* 機能性評価試験 (2.6.2.2.1.2)、*in vivo/ex vivo* 占有率試験 (2.6.2.2.2.1)、及び *in vivo* 機能性評価試験 (2.6.2.2.2.2)

を実施した。

ラット *in vivo/ex vivo* 占有率試験において、ブレクスピプラゾールは D_{2/3}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} 受容体に対して、同程度の強い結合能を示した。また、5-HT₆, 5-HT₇ 受容体、及びセロトニントランスポーターへの結合能は中程度であった。陽電子放射断層撮影法 (PET) 試験により得られたヒト D_{2/3} 受容体占有率 (資料番号 5.3.4.1-01) の結果を考えると、ヒトにおける臨床用量においても、これら受容体へブレクスピプラゾールが結合することが期待される。

ヒト受容体へ機能性の評価の結果、ブレクスピプラゾールは、固有活性の小さい D₂ 受容体部分アゴニストであり、かつ 5-HT_{1A} 受容体に対しても部分アゴニストであることが示された。ラット *in vivo* での D₂ 受容体部分アゴニスト作用は、レセルピン誘発 DOPA 蓄積モデル、レセルピン誘発高プロラクチン血症モデル、シナプス後 D₂ 受容体感受性亢進評価試験、及び脳内微量透析法による側坐核でのドパミン濃度評価において示されている。更に、電気生理学的検討においては、D₂ 受容体に対する固有活性が相対的に小さいブレクスピプラゾールは VTA のドパミン神経の発火に対する抑制効果を示さず、このことは、有意な抑制効果を示すアリピプラゾールとも、ドパミン神経の発火を増加させる D₂ 受容体アンタゴニストとも明らかに異なる点である。一方、ラット脳組織を用いた 5-HT_{1A} 受容体への機能性評価では、ブレクスピプラゾールの最大反応がヒト受容体に対するものよりも小さく、動物試験においては、5-HT_{1A} 受容体の寄与を過小評価している可能性が示唆された。ただし、ラット海馬 CA3 における電気生理学的検討では、ブレクスピプラゾールは 5-HT_{1A} 受容体に対しフルアゴニスト性を示している。

In vitro 機能性評価において、ブレクスピプラゾールは、5-HT_{2A} 受容体に対して強力なアンタゴニスト性を示し、*in vivo* 受容体結合能については 5-HT_{2A} 受容体と D₂ 受容体はほぼ同等、*in vivo* 機能性評価試験 (DOI 誘発首振り行動) における抑制効果の ED₅₀ 値は、*in vivo* 受容体結合能の ED₅₀ 値と同等であることが確認された。更に、ブレクスピプラゾールは他のモノアミン受容体 (ヒト α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2C} , 5-HT_{2B}, 5-HT₆, 5-HT₇ 受容体) に対してもアンタゴニスト活性を有している。 α_{2C} アンタゴニスト活性は、細胞外モノアミン濃度の増加を介した抗うつ効果に關与する可能性が示唆されている³²、ブレクスピプラゾールは、mPFC 及び腹側海馬においては細胞外モノアミン濃度には影響を与えなかった。5-HT₆ 及び 5-HT₇ 受容体アンタゴニスト活性は、認知促進効果にかかわる可能性が、更に 5-HT₇ 受容体アンタゴニスト活性は抗うつ効果及び概日リズムの制御にかかわることが知られている^{8,33,34}。一方、 α_1 受容体サブタイプについては、抗精神病効果に寄与するかもしれないが、脳内の各サブタイプを阻害することで、どのような機能的変化がもたらされるのかはほとんどわかっていない³⁵。 α_1 受容体、特に α_{1B} 受容体アンタゴニスト作用は、起立性低血圧を惹起することが知られている³⁶。本薬は、 α_{1B} アドレナリン受容体に対して高い親和性を有することから、起立性低血圧を引き起こす可能性が考えられるが、国内外の臨床試験の結果からは、起立性低血圧の発現頻度は高くないことが確認されている [CTD 2.7.4.2.1.5(15)(b)参照]。また、H₁/D₂ 比が比較的大きかったことは、H₁ 受容体に関連した体重増加や過鎮静を惹起する可能性が低いことを示唆している。また、5-HT_{2C} 受容体アンタゴニスト活性は体重増加を関係すると考えられているが、ブレクスピプラゾールは、固有活性は小さいものの部分アゴニストとして作用するため、その固有活性が *in vivo* でアゴニスト性を示すのに十分かどうかは不明であるものの、5-HT_{2C} 受容体に関連した体重増加の可能性も低いことが期待される^{37,38}。更に、ブレクス

ピプラゾールは、5-HT_{2B} 受容体に対して比較的高い結合親和性を有するが、アンタゴニストとして作用するため、アゴニストによって誘発される心臓弁膜症という重篤な副作用についての懸念はないと考えられる³⁹。セロトニントランスポーターに関しては、ブレクスピプラゾールはラット・シナプトソームにおける取り込み阻害活性と *ex vivo* での結合能がみとめられたが、ヒト・セロトニントランスポーターに対する結合親和性は低かった。

DM-3411 は、げっ歯類及びヒトの血漿中にみとめられるブレクスピプラゾールの主要代謝物である。しかしながら、DM-3411 は、高用量のブレクスピプラゾールを投与されたラットでさえ、脳内で検出されておらず、脳への移行性が悪いことが示唆される（資料番号 4.2.2.6-01）。DM-3411 の薬理作用は、ブレクスピプラゾールに類似しているものの、その作用はブレクスピプラゾールよりも概して弱いものであった。以上の事から、ブレクスピプラゾールの中樞神経系への作用及び末梢系の副作用への DM-3411 の寄与は少ないものと考えられる。

ブレクスピプラゾールの受容体プロファイルは、側坐核、mPFC、腹側海馬において実施した脳内微量透析法による試験結果にも反映している。まず、ブレクスピプラゾールによる側坐核での細胞外ドパミン濃度のわずかな減少とドパミンの代謝物のわずかな増加は、ドパミン自己受容体に対する部分アゴニスト作用を反映し、一方、D₂ 受容体アンタゴニストがドパミン及びその代謝物の細胞外濃度を著しく増加させたことは対照的である^{13,40}。mPFC 及び腹側海馬において、脳内微量透析法により検討した結果、ブレクスピプラゾールは、高用量で mPFC でのヒスタミン濃度を増加させた以外には、溶媒群と比較して、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン、若しくは ACh 濃度に影響しなかった。一般的に、5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、及び α₂ 受容体に対する選択的アンタゴニストに D₂ 受容体アンタゴニストを併用することで、mPFC のドパミン及び ACh 濃度を増加させることが知られているが^{41,42,43,44}、ブレクスピプラゾールがこれら神経伝達物質の細胞外濃度に影響しなかった理由として、多種類の受容体への作用により相殺され覆い隠された可能性が考えられた⁴⁵。ただし、これらの結果は、神経回路が正常なラットを用いた検討であり、病態における神経伝達物質濃度に対する効果は異なるかもしれない。

統合失調症の陽性症状に対する効果を予測するための妥当性の高い動物モデル（条件回避反応、アポモルヒネ誘発行動異常 [ラットの自発運動量亢進及び常同行動、サルの瞬目回数亢進]）において、ブレクスピプラゾールは強力な作用を示したが、ブレクスピプラゾールやアリピプラゾールなどの低から中程度の固有活性を有する D₂ 受容体部分アゴニストは、これらのモデルにおいて機能的には D₂ 受容体アンタゴニストとして作用するためであり^{23,40}、臨床での抗精神病効果が期待される。

また、5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用、5-HT_{2A} 及び α₁ 受容体アンタゴニスト作用などの他の受容体に対する効果も、辺縁系のドパミン神経伝達との相互作用を介して抗精神病効果を促進するかもしれないと考えられている^{5,40}。特に、5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対する作用は、D₂ 受容体アンタゴニストによって惹起されるカタレプシー（過剰なドパミン神経伝達の遮断）を減弱する、即ち EPS 発現リスクが低下することが知られているが、これが D₂ 受容体アンタゴニストである第一世代抗精神病薬（ハロペリドール等）と比べて、D₂ 受容体アンタゴニスト作用に加えて 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ第二世代抗精神病薬（リスペリドン、オランザピン等）の改善点を説明する仮説であり^{5,40}、ブレクスピプラゾールの臨床的有用性にも寄与する

ことが期待される。また、5-HT 受容体に対する効果は、認知機能障害への有効性が示唆される基礎研究が報告されているため、最近開発された subPCP 処置ラットにおける認知機能障害モデルを用いて評価を実施した。ブレクスピプラゾールは、これらの試験で有効性を示したが、アリピプラゾールは効果を示さなかった。5-HT_{1A} 受容体部分アゴニストや 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト、5-HT₆ 受容体アンタゴニスト、及び 5-HT₇ 受容体アンタゴニストがこれらの試験で有効であるとの報告があることから^{7,29,33}、ブレクスピプラゾールの効果には、これらの受容体に対する作用が相乗的に働いている可能性が考えられるが、アリピプラゾールとの受容体プロファイルの違いを考慮すると、少なくとも 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、ブレクスピプラゾールの優位性に寄与しているかもしれない。

ブレクスピプラゾール及びアリピプラゾールの D₂ 受容体部分アゴニスト作用は、D₂ 受容体占有率が高い場合でも、ドパミン神経伝達を完全に遮断しないため、D₂ 受容体アンタゴニストと比較して EPS の発症リスクの軽減に寄与すると考えられる。ハロペリドールは 80%を超える D₂ 受容体占有率になるとほとんどの患者で EPS を惹起するが、アリピプラゾールは占有率が 90%を超えてもほとんど EPS を惹起しない⁴⁶。非臨床では、条件回避反応に対する抑制効果や抗アポモルヒネ作用とカタレプシー惹起作用との用量比(資料番号 4.2.1.1-33, 4.2.1.1-34, 4.2.1.1-35, 4.2.1.1-38)が、抗精神病薬の EPS 発症リスクの予測因子として用いられており、ブレクスピプラゾールの用量比を算出し、表 2.6.2-36 に示した。ブレクスピプラゾールの用量比は、アリピプラゾールと同等で、リスペリドンと比較して大きく、EPS 発現リスクが低いことが期待される。

表 2.6.2-36 抗精神病作用とカタレプシーとの安全係数

化合物	抗アポモルヒネ作用との比		条件回避反応抑制効果との比 ^c
	自発運動量亢進 ^a	常同行動 ^b	
ブレクスピプラゾール	8.7	6.9	3.3
アリピプラゾール	13	6.9	1.8
リスペリドン	ND	1.4	2.0

ED₅₀ = 50%の反応を惹起する用量, ND = 未検討

^a カタレプシーの安全係数 = [カタレプシー惹起作用(ED₅₀)] / [アポモルヒネ誘発自発運動量亢進抑制作用(ED₅₀)]

^b カタレプシーの安全係数 = [カタレプシー惹起作用(ED₅₀)] / [アポモルヒネ誘発常同行動抑制作用(ED₅₀)]

^c カタレプシーの安全係数 = [カタレプシー惹起作用(ED₅₀)] / [条件回避反応抑制作用(ED₅₀)]

2.6.2.6.2 中枢神経系関連副作用及び安全性薬理

EPS 発現の可能性については 2.6.2.6.1 で考察したが、別の D₂ 受容体機能関連副作用である高プロラクチン血症の発現リスクを評価するため、レセルピン誘発高プロラクチン血症モデルでの検討を実施した。その結果、D₂ 受容体アンタゴニストがレセルピン処置ラットの血漿中プロラクチン濃度を増加したのに対して、ブレクスピプラゾールは 3 mg/kg では有意な減少、10 及び 30 mg/kg では変化させない結果となり、*in vivo* での D₂ 受容体部分アゴニスト作用が確認されるとともに、臨床で高プロラクチン血症を発現させる可能性が低いことが示唆された。

安全性薬理試験では、コアバッテリー試験として、ブレクスピプラゾールの中枢神経系への影響はラットを用い、呼吸及び心血管系への影響はイヌを用い、QT 延長の潜在性については hERG チャンネル発現細胞を用いて評価した。

中枢神経系に及ぼす影響については、ラットに本薬を単回経口投与し、一般症状や行動を観察

することで評価した。10 mg/kg に影響はみられず、30 mg/kg 以上で警戒性、自発運動、触反応、四肢緊張度及び体幹緊張度が低下し、鎮静、異常姿勢、カタレプシー、眼瞼下垂、軟便、陰囊の弛緩及び拡張並びに同側屈筋反射の消失がみられ、体温低下も認められた。多くが本薬の中枢への薬理作用に起因すると考えられ、非定型抗精神病薬のリスペリドン[®]を 10 mg/kg 以上単回経口投与した際にも観察された。30 mg/kg 投与時の雄ラットにおける未変化体の C_{max} は 830 ng/mL (26 週間反復経口投与毒性試験の投与初日データ) で最大推奨臨床用量 (MRHD, 2 mg) 投与時のヒトの C_{max} (82.315 ng/mL) の 10 倍であった。

呼吸及び心血管系に及ぼす影響については、無麻酔イヌに経口投与した結果、3 mg/kg (C_{max} 329 ng/mL, MRHD でのヒト C_{max} の 4 倍) 以上で血圧下降が、30 mg/kg (C_{max} 2048 ng/mL, MRHD でのヒト C_{max} の 25 倍) で QT 間隔及び QTc の延長がみられた。また、hERG チャンネルの阻害作用もみられており、IC₅₀ 値は 0.117 µM であった。血圧下降については、ラット摘出大動脈のフェニレフリン収縮に対する競合的拮抗作用、同じく投与によるペンタバルビタール麻酔イヌのフェニレフリン昇圧反応に対する抑制作用が確認され、本薬のアドレナリン α₁ 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、本薬の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 (最高血漿中濃度 5010 ng/mL, MRHD における C_{max} 82.315 ng/mL の 61 倍) により MAP₉₀ 及び ERP の延長はみられたものの、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。なお、イヌを用いて深部体温を変化させた実験から、低体温は QT 延長に関与しうるとの報告がある⁴⁷。一連のイヌを用いた安全性薬理試験で体温は測定しなかったが、同じく QT 延長のみられているサル⁴⁷の毒性試験で体温低下が確認されていることから、本薬の QT 延長には低体温が関与した可能性も考えられた。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)。

以上の安全性薬理試験成績から、ブレクスピプラゾールは通常の治療効果が期待される曝露量の範囲において、重大な安全性の問題は誘発しないものと推察された。

2.6.2.6.3 結論

ブレクスピプラゾールは、セロトニン-ドパミン神経系調節作用を有する新規化合物であり、多種類のモノアミン受容体に対する結合親和性と機能性を有している。そして、5-HT_{1A} 及び D₂ 受容体に対しては部分アゴニストとして、5-HT_{2A} 受容体に対してはアンタゴニストとして作用するとともに、アドレナリン α_{1/2} 受容体やその他の様々な中枢神経系のモノアミン受容体サブタイプに対しても結合親和性と機能性を有している。主な薬理作用を以下に記載する：

- 5-HT_{1A} 及び D₂ 受容体部分アゴニスト作用に基づく抗精神病作用
- 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用と強力な 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用に基づく認知機能障害改善効果
- 固有活性が小さい D₂ 受容体部分アゴニスト性に基づく、ドパミン神経伝達系の安定化作用

ブレクスピプラゾールのこのような薬理作用が、*in vivo* での抗精神病効果や認知機能障害改善効果に寄与していると考えられ、統合失調症に対する治療効果と高い安全性・忍容性に寄与することが期待される。

2.6.2.7 参考文献

- 1 Vanover KE, Davis RE. Role of 5-HT_{2A} receptor antagonists in the treatment of insomnia. *Nature and Science of Sleep*. 2010;2:139-50.
- 2 Ladduwahetty T, Gilligan M, Humphries A, Merchant KJ, Fish R, McAlister G, et al. Non-basic ligands for aminergic GPCRs: The discovery and development diaryl sulfones as selective, orally bioavailable 5-HT_{2A} receptor antagonists for the treatment of sleep disorders. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20:3708-12.
- 3 Gianotti M, Corti C, Delle Fratte S, Di Fabio R, Leslie CP, Pavone F, et al. Novel imidazobenzazepine derivatives as dual H₁/5-HT_{2A} antagonists for the treatment of sleep disorders. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20:5069-73.
- 4 Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T, et al. Brexpiprazole I: In vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350:589-604.
- 5 Newman-Tancredi A, Kleven MS. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D₂ and serotonin 5-HT_{1A} receptor properties. *Psychopharmacology(Berl)*. 2011;216:451-73.
- 6 Rosenzweig-Lipson S, Comery TA, Marquis KL, Gross J, Dunlop J. 5-HT_{2C} agonists as therapeutics for the treatment of schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;213:147-65.
- 7 Rodefer JS, Nguyen TN, Karlsson JJ, Arnt J. Reversal of subchronic PCP-induced deficits in attentional set shifting in rats by sertindole and a 5-HT₆ receptor antagonist: comparison among antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:2657-66.
- 8 Mnie-Filali O, Faure C, Lambás-Señas L, El Mansari M, Belblidia H, Gondard E, et al. Pharmacological blockade of 5-HT₇ receptors as a putative fast acting antidepressant strategy. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:1275-88.
- 9 Harley EA, Middlemiss DN, Ragan CI. Relationship between inhibition of cyclic AMP production in Chinese hamster ovary cells expressing the rat D₂₍₄₄₄₎ receptor and antagonist/agonist binding ratios. *Br J Pharmacol*. 1995;115:1307-13.
- 10 Stark AD, Jordan S, Allers KA, Bertekap RL, Chen R, Kannan TM, et al. Interaction of the novel antipsychotic aripiprazole with 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors: functional receptor-binding and in vivo electrophysiological studies. *Psychopharmacology(Berl)*. 2007;190:373-82.
- 11 Maeda K, Lerdrup L, Sugino H, Akazawa H, Amada N, McQuade RD, et al. Brexpiprazole II: Antipsychotic-like and procognitive effects of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350:605-14.
- 12 Oosterhof CA, El Mansari M, Blier P. Acute effects of brexpiprazole on serotonin, dopamine, and norepinephrine systems: An in vivo electrophysiologic characterization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;351:585-95.
- 13 Jordan S, Koprivica V, Dunn R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. In vivo effects of aripiprazole on cortical and striatal dopaminergic and serotonergic function. *Eur J Pharmacol*. 2004;483:45-53.
- 14 Fell MJ, Katner JS, Rasmussen K, Nikolayev A, Kuo MS, Nelson DLG, et al. Typical and atypical antipsychotic drugs increase extracellular histamine levels in the rat medial prefrontal cortex: contribution of histamine H₁ receptor blockade. *Front Psychiat*. 2012;3:1-11.

- 15 Dong J, de Montigny C, Blier P. Full agonistic properties of BAY x 3702 on presynaptic and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors electrophysiological studies in the rat hippocampus and dorsal raphe. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;286:1239-47.
- 16 Pucak ML, Grace AA. Evidence that systemically administered dopamine antagonists activate dopamine neuron firing primarily by blockade of somatodendritic autoreceptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;271:1181-92.
- 17 Day HEW, Campeau S, Watson SJ Jr, Akil H. Distribution of α_{1a} -, α_{1b} - and α_{1d} -adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat.* 1997;13:115-39.
- 18 Wetzel JM, Miao SW, Forray C, Borden LA, Branchek TA, Gluchowski C. Discovery of α_{1a} -adrenergic receptor antagonists based on the L-type Ca²⁺ channel antagonist niguldipine. *J Med Chem.* 1995;38:1579-81.
- 19 Mongeau R, de Montigny C, Blier P. Electrophysiologic evidence for desensitization of α_2 -adrenoceptors on serotonin terminals following long-term treatment with drugs increasing norepinephrine synaptic concentration. *Neuropsychopharmacology.* 1994;10:41-51.
- 20 Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, Miwa T, Oshiro Y, et al. 7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy}-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D₂ receptor antagonistic activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274:329-36.
- 21 Ben-Jonathan N. Dopamine: A prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev.* 1985;6:564-89.
- 22 Inoue T, Domae M, Yamada K, Furukawa T. Effects of the novel antipsychotic agent 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy}-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;277:137-43.
- 23 Arnt J. Pharmacological specificity of conditioned avoidance response inhibition in rats: Inhibition by neuroleptics and correlation to dopamine receptor blockade. *Acta Pharmacol Toxicol(Copenh).* 1982;51(4):321-9.
- 24 Kleven MS, Koek W. Differential effects of direct and indirect dopamine agonists on eye blink rate in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;279:1211-9.
- 25 Ossowska K. Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects. *Pol J Pharmacol.* 2002;54:299-312.
- 26 Bhargava HN. Effects of prolyl-leucyl-glycinamide and cyclo(leucyl-glycine) on the supersensitivity of dopamine receptors in brain induced by chronic administration of haloperidol to rats. *Neuropharmacology.* 1984;23:439-44.
- 27 Wolfarth S, Ossowska K. Can the supersensitivity of rodents to dopamine be regarded as a model of tardive dyskinesia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1989;13:799-840.
- 28 Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res.* 2004;72:41-51.
- 29 Neill JC, Barnes S, Cook S, Grayson B, Idris NF, McLean SL, et al. Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: Focus on NMDA receptor antagonism. *Pharmacol Ther.* 2010;128:419-32.
- 30 Waterman AE. Body fluids. In: Chandler EA, Evans JM, Singleton WB, editors. *Canine medicine and therapeutics.* 1st. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1979. p.249.

- 31 Nourian Z, Matz J, Mulvany MJ. α_1 -adrenoceptor affinity of antipsychotic drugs. 2004; Proceedings of the British Pharmacological Society at <http://www.pA2online.org/Vol2Issue2abst059P.html>.
- 32 Quaglia W, Del Bello F, Giannella M, Piergentili A, Pignini M. α_2 C-adrenoceptor modulators: a patent review. *Expert Opin Ther Patents*. 2011;21:455-81.
- 33 McLean SL, Woolley ML, Thomas D, Neill JC. Role of 5-HT receptor mechanisms in sub-chronic PCP-induced reversal learning deficits in the rat. *Psychopharmacology*. 2009;206:403-14.
- 34 Arnt J, Bang-Andersen B, Grayson B, Bymaster FP, Cohen MP, DeLapp NW, et al. Lu AE58054, a 5-HT₆ antagonist, reverses cognitive impairment induced by subchronic phencyclidine in a novel object recognition test in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13:1021-33.
- 35 Chen Z, Minneman KP. Recent progress in α_1 -adrenergic receptor research. *Acta Pharmacol Sin*. 2005;26:1281-7.
- 36 Hatano A, Takahashi H, Tamaki M, Komeyama T, Koizumi T, Takeda M. Pharmacological evidence of distinct alpha 1-adrenoceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic urethra and peripheral artery. *Br J Pharmacol*. 1994;113:723-8.
- 37 Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature*. 1995;374:542-6.
- 38 Malhotra AK. Candidate gene studies of antipsychotic drug efficacy and drug-induced weight gain. *Neurotox Res*. 2004;6(1):51-6.
- 39 Elangbam CS. Drug-induced valvulopathy: An update. *Toxicol Pathol*. 2010;38:837-48.
- 40 Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18:63-101.
- 41 Hertel P, Fagerquist MV, Svensson TH. Enhanced cortical dopamine output and antipsychotic-like effects of raclopride by α_2 adrenoceptor blockade. *Science*. 1999;286:105-7.
- 42 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;956:349-57.
- 43 Mork A, Witten LM, Arnt J. Effect of sertindole on extracellular dopamine, acetylcholine, and glutamate in the medial prefrontal cortex of conscious rats: a comparison with risperidone and exploration of mechanisms involved. *Psychopharmacology*. 2009;206:39-49.
- 44 Meltzer HY. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;212:87-124.
- 45 Amargós-Bosch M, López-Gil X, Artigas F, Adell A. Clozapine and olanzapine, but not haloperidol, suppress serotonin efflux in the medial prefrontal cortex elicited by phencyclidine and ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9:565-73.
- 46 Yokoi F, Gründer G, Biziere K, Stephane M, Dogan AS, Dannals RF, et al. Dopamine D₂ and D₃ receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): A study using positron emission tomography and [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:248-59.

- ⁴⁷ 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 of correction. *Brit J Pharmacol.* 2008;154: 1474-81.

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）

2.6.3 薬理試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表	3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	9
2.6.3.3 副次的薬理試験	33
2.6.3.4 安全性薬理試験	34
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験	40

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表 (1)

被験物質：プレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
(1)効力を裏付ける試験					
①In Vitro 効力薬理					
ヒト・ドパミン及びセロトニン受容体への結合親和性 (K_i 値)	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	■■■■■■■■■■	020549	4.2.1.1-01
ヒト D ₂ , 5-HT _{2A} , 及び α_{1A} 受容体への結合親和性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	大塚製薬(株)	020442	4.2.1.1-02
ヒト D ₃ 受容体への結合親和性と機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc, アメリカ	020192	4.2.1.1-03
ヒト・ドパミン及びセロトニン受容体への結合親和性 (1 μ M での検討)	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	■■■■■■■■■■	020419	4.2.1.1-04
ヒト 5-HT _{1A} 受容体への結合親和性と機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc, アメリカ	020193	4.2.1.1-05
ヒト 5-HT _{2C} 受容体への結合親和性と機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc, アメリカ	023423	4.2.1.1-06

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1

薬理試験

一覧表 (2)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
ヒト 5-HT _{7A} 受容体への結合親和性と機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc, アメリカ	023422	4.2.1.1-07
ヒト上前頭皮質膜標本を用いた 5-HT _{1A} 受容体への結合親和性と機能性	ヒト上前頭皮質膜標本	<i>in vitro</i>	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc, アメリカ	020994	4.2.1.1-08
ヒト・アドレナリン受容体に対する結合親和性と機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	██████████, デンマーク	L14808	4.2.1.1-09
ヒト H ₁ 受容体に対する結合親和性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	026975	4.2.1.1-10
フォルスコリン誘発アデノシン 3', 5' -サイクリックAMP (cAMP) 蓄積を指標にしたヒト D _{2L} 受容体に対する部分アゴニスト性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	019656	4.2.1.1-11
カルシウム変動を指標にしたヒト D _{2L} 受容体に対する部分アゴニスト性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>In vitro</i>	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc, アメリカ	020505	4.2.1.1-12
5-HT _{2A} , 5-HT ₆ , 及び H ₁ 受容体に対する機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>In vitro</i>	██████████, デンマーク	L15701	4.2.1.1-13

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1

薬理試験

一覧表 (3)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
5-HT _{2B} 受容体に対する機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>In vitro</i>	██████████, デンマーク	L14652	4.2.1.1-14
ラット D ₂ , 5-HT ₂ , 及び α ₁ 受容体への結合親和性	ラット脳膜標本	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	020449	4.2.1.1-15
ラット 5-HT _{1A} 受容体への結合親和性と機能性	ラット海馬膜標本	<i>In vitro</i>	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc, アメリカ	021002	4.2.1.1-16
ラット α ₂ 受容体に対する結合親和性	ラット大脳皮質膜標本	<i>In vitro</i>	██████████	023475	4.2.1.1-17
ラット脳シナプトソームにおけるセロトニン, ノルアドレナリン, 及びドパミン再取り込み阻害作用	ラット脳シナプトソーム	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	020471	4.2.1.1-18
各種代謝物のヒト D ₂ 受容体に対する結合親和性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	022838	4.2.1.1-19
主要代謝物 DM-3411 の各種受容体に対する結合親和性及び機能性	各種受容体, イオンチャネル, トランスポーター, 酵素	<i>In vitro</i>	██████████, デンマーク	L15700	4.2.1.1-20
② <i>In Vivo</i> 効力薬理					
ラット脳内 5-HT _{2A} , 5-HT ₆ , 及び D _{2/3} 受容体 <i>In Vivo</i> 結合能	ラット	経口	██████████, デンマーク	L183-808-20 13	4.2.1.1-21
マウス脳内 5-HT _{2A} 及び D _{2/3} 受容体 <i>In Vivo</i> 結合能	マウス	経口	██████████, デンマーク	L186-808-20 13	4.2.1.1-22

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1

薬理試験

一覧表 (4)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
ラット脳内 5-HT _{1A} 及び 5-HT ₇ 受容体, 及びセロトニントランスポーター <i>Ex Vivo</i> 占有率	ラット	経口	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, アメリカ	L929-300-20 13-065	4.2.1.1-23
脳内微小透析法によるラット側坐核でのドパミン遊離とその代謝に対する影響	ラット	経口	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc, アメリカ	020506	4.2.1.1-24
脳内微小透析法によるラット内側前頭皮質でのモノアミン遊離とその代謝に対する影響	ラット	経口	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc, アメリカ	025018	4.2.1.1-25
脳内微小透析法によるラット内側前頭皮質及び腹側海馬でのドパミン, セロトニン, 及びノルアドレナリンの細胞外濃度に対する影響	ラット	経口	■■■■■■■■■■, デンマーク	L180-808-20 13	4.2.1.1-26
脳内微小透析法によるラット内側前頭皮質でのアセチルコリン及びヒスタミンの細胞外濃度に対する影響	ラット	経口	■■■■■■■■■■, オランダ	L14805	4.2.1.1-27
脳内微小透析法によるラット内側前頭皮質及び腹側海馬でのブレクスピプラゾール局所投与によるモノアミンの細胞外濃度に対する影響	ラット	脳組織内	■■■■■■■■■■, デンマーク	L15826	4.2.1.1-28
電気生理学的手法によるラット脳モノアミン神経系に対するブレクスピプラゾールの影響	ラット	静脈内	■■■■■■■■■■, カナダ	L15855	4.2.1.1-29
(±)-2,5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン (DOI) 誘発首振り行動に対する抑制効果	ラット	経口	大塚製薬(株)	019836	4.2.1.1-30

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1

薬理試験

一覧表 (5)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
線条体におけるレセルピン誘発チロシン水酸化酵素活性に対する抑制効果	ラット	経口	大塚製薬(株)	020387	4.2.1.1-31
レセルピン誘発高プロラクチン血症に対する影響	ラット	経口	大塚製薬(株)	020092	4.2.1.1-32
条件回避反応に対する抑制効果	ラット	経口	大塚製薬(株)	020320	4.2.1.1-33
アポモルヒネ誘発自発運動量亢進に対する抑制効果	ラット	経口	大塚製薬(株)	020417	4.2.1.1-34
アポモルヒネ誘発常同行動に対する抑制効果	ラット	経口	大塚製薬(株)	019805	4.2.1.1-35
アポモルヒネ誘発瞬目回数亢進に対する抑制効果	サル	経口	大塚製薬(株)	020401	4.2.1.1-36
反復投与によるシナプス後 D ₂ 受容体の感受性に対する影響	ラット	経口	大塚製薬(株)	020354	4.2.1.1-37
カタレプシー及び眼瞼下垂惹起作用	ラット	経口	大塚製薬(株)	020244	4.2.1.1-38
亜慢性フェンシクリジン誘発新奇物体認識障害に対するブレクスピプラゾール及びアリピプラゾールの効果	ラット	経口	██████████, デンマーク	L179-808-20 13	4.2.1.1-39
亜慢性フェンシクリジン誘発新奇物体認識障害に対するブレクスピプラゾール, アリピプラゾール, M100907, 及びブスピロンの効果	ラット	経口	██████████, デンマーク	L15654	4.2.1.1-40
亜慢性フェンシクリジン誘発新奇物体認識障害に対するブレクスピプラゾール, M100907, 及びブレクスピプラゾール + WAY 100,635 の効果	ラット	経口	██████████, デンマーク	L15731	4.2.1.1-41
亜慢性フェンシクリジン処置ラットを用いた注意セットシフティング試験でのブレクスピプラゾールの効果	ラット	皮下	██████████, 中国	L15103	4.2.1.1-42

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1

薬理試験

一覧表 (6)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
(2)副次的薬理試験					
各種受容体及びイオンチャネルに対する結合親和性とモノアミン酸化酵素阻害作用	各種受容体, イオンチャネル, トランスポーター, 酵素, ラット及びモルモットの組織, ウサギ血小板	<i>In vitro</i>	██████████	020418	4.2.1.2-01
(3)安全性薬理試験					
一般症状及び行動に及ぼす影響	ラット	強制経口投与	大塚製薬(株)	019187	4.2.1.3-01
呼吸及び心血管系に及ぼす影響	イヌ (無麻酔)	強制経口投与	大塚製薬(株)	019648	4.2.1.3-02
hERG 電流に及ぼす影響	CHO-K1 細胞 (hERG チャネル発現)	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	019647	4.2.1.3-03
フェニレフリン誘発収縮反応に及ぼす影響	ラット摘出大動脈	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	019838	4.2.1.3-04
フェニレフリン誘発昇圧反応に及ぼす影響	イヌ (ペントバルビタール麻酔)	静脈内持続漸増投与	大塚製薬(株)	020054	4.2.1.3-05
单相性活動電位に及ぼす影響	イヌ (ハロセン麻酔)	静脈内持続漸増投与	██████████	020377	4.2.1.3-06
<i>In vitro</i> 試験のための溶解性検討	(該当せず)	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	019176	4.2.1.3-07 (参考資料)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (1)

被験物質：プレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
(1)効力を裏付ける試験							
①In Vitro 効力薬理							
ヒト・ドパミン及びセロトニン受容体への結合親和性 (K _i 値)	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	5-HT ₇ 受容体 : 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 nM その他の受容体 : 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 nM	二重測定 × 3 回	親和性 (K _i 値) : D ₁ : 160 nM D ₄ : 6.3 nM 5-HT _{1B} : 32 nM 5-HT _{2B} : 1.9 nM 5-HT _{2Cs23c} : 12 nM 5-HT _{5A} : 140 nM 5-HT ₆ : 58 nM 5-HT ₇ : 3.7 nM	020549	4.2.1.1-01
ヒト D ₂ , 5-HT _{2A} , 及び α _{1A} 受容体への結合親和性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	D _{2L} 受容体 : 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 nM 5-HT _{2A} 及び α _{1A} 受容体 : 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 nM	二重測定 × 3 回	親和性 (K _i 値) : D _{2L} : 0.30 nM 5-HT _{2A} : 0.47 nM α _{1A} : 3.8 nM D _{2L} 受容体に対する相対的親和性 (K _i 値の比) : 5-HT _{2A} : 1.6 倍 α _{1A} : 13 倍	020442	4.2.1.1-02

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (2)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
ヒト D ₃ 受容体への結合親和性と機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	親和性：0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 nM 機能性：0.01, 0.1, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 nM	三重測定 × 3 回	親和性 (K _i 値) : D ₃ : 1.1 nM 機能性 (部分アゴニスト性) : ヒト 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'-サイクリックヌクレオチド (cAMP) 蓄積を用量依存的に抑制した。 EC ₅₀ = 2.8 nM E _{max} = 10 μM ドパミンの反応に対して 15%	020192	4.2.1.1-03
ヒト・ドパミン及びセロトニン受容体への結合親和性 (1 μM での検討)	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	1 μM	二重測定	各種ドパミン受容体及びセロトニン受容体サブタイプに対する放射性リガンドの結合に対する阻害能を 1 μM で評価したところ、D ₁ , D ₄ , D ₅ , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{2Cs23C} , 5-HT _{5A} , 5-HT ₆ 及び 5-HT ₇ 受容体において 50%以上の阻害を示した。	020419	4.2.1.1-04
ヒト 5-HT _{1A} 受容体への結合親和性と機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	親和性：0.01, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 1000 nM 機能性：0.001, 0.01, 0.05, 0.1, 1, 5, 10, 100, 1000 nM	三重測定 × 3 回	親和性 (K _i 値) : 5-HT _{1A} : 0.12 nM 機能性 (部分アゴニスト性) : ヒト 5-HT _{1A} 受容体発現細胞の細胞膜標本において、グアノシン 5'-O-(3-[³⁵ S]チオ三リン酸 ([³⁵ S]GTPγS) 結合を用量依存的に増加した。 EC ₅₀ = 0.49 nM E _{max} = 10 μM セロトニンの反応に対して 60%	020193	4.2.1.1-05

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (3)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
ヒト 5-HT _{2C} 受容体への結合親和性と機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	親和性：0.01, 0.1, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 nM 機能性：0.0001, 0.0005, 0.001, 0.01, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 nM	親和性： 三重測定 × 2 - 5 回 機能性： 二重測定 × 3 - 4 回	親和性 (K _i 値) : 5-HT _{2C(vsv)} : 34 nM 機能性 (部分アゴニスト性) : ヒト 5-HT _{2C(vsv)} 受容体発現細胞の細胞膜標本において, [³⁵ S]GTPγS 結合を用量依存的に増加した。 EC ₅₀ = 22 nM E _{max} = 10 μM セロトニンの反応に対して 12%	023423	4.2.1.1-06
ヒト 5-HT _{7A} 受容体への結合親和性と機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	親和性：0.01, 0.1, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 nM 機能性：0.01, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 nM	親和性： 三重測定 × 2 - 5 回 機能性： 二重もしくは三重測定 × 3 - 4 回	親和性 (K _i 値) : 5-HT _{7A} : 9.5 nM 機能性 (アンタゴニスト性) : ヒト 5-HT _{7A} 受容体発現細胞におけるセロトニン (100 nM) 誘発 cAMP 蓄積を用量依存的に抑制したものの, その効果は弱かった。 IC ₅₀ = > 500 nM	023422	4.2.1.1-07

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (4)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
ヒト上前頭皮質膜標本を用いた 5-HT _{1A} 受容体への結合親和性と機能性	ヒト上前頭皮質膜標本	<i>in vitro</i>	親和性：0.01, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 1000 nM 機能性：0.001, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 nM	三重測定 × 3 回	親和性 (K _i 値) : 5-HT _{1A} : 0.15 nM 機能性 (部分アゴニスト性) : ヒト上前頭皮質膜標本において, [³⁵ S]GTPγS 結合を用量依存的に増加した。 EC ₅₀ = 2.2 nM E _{max} = 10 μM (+)8-OH-DPAT の反応に対して 33%	020994	4.2.1.1-08

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (5)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
ヒト・アドレナリン受容体に対する結合親和性と機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>in vitro</i>	親和性：0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000, 10000 nM 機能性：0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000, 10000 nM	二重測定 × 3 回	親和性 (K _i 値) : α _{1B} : 0.17 nM α _{1D} : 2.6 nM α _{2A} : 15 nM α _{2B} : 17 nM α _{2C} : 0.59 nM β ₁ : 59 nM β ₂ : 67 nM β ₃ : 10 μM で 47%抑制 機能性 (アンタゴニスト性) : 各アドレナリン受容体サブタイプに対してアンタゴニスト性を示した。 IC ₅₀ 値 : α _{1A} : 13 nM α _{1B} : 9.4 nM α _{1D} : 160 nM α _{2A} : > 1000 nM α _{2B} : > 7900 nM α _{2C} : 280 nM β ₁ : 370 nM β ₂ : 1100 nM β ₃ : > 10000 nM なお、これら受容体に対して、1 μM の濃度まで、アゴニスト性は示さなかった。	L14808	4.2.1.1-09

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (6)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
ヒト H ₁ 受容体に対する結合親和性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>In vitro</i>	1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 nM	二重測定 × 3 回	親和性 (K _i 値) : H ₁ : 19 nM	026975	4.2.1.1-10
フォルスコリン誘発 cAMP 蓄積を指標にしたヒト D _{2L} 受容体に対する部分アゴニスト性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>In vitro</i>	3, 10, 30, 100, 300, 1000 nM	二重測定 × 3 回	機能性 (部分アゴニスト性) : ヒト D _{2L} 受容体発現細胞におけるフォルスコリン誘発 cAMP 蓄積を用量依存的に抑制した。 EC ₅₀ = 4.0 nM E _{max} = ドパミンの最大反応に対して 43 %	019656	4.2.1.1-11
カルシウム変動を指標にしたヒト D _{2L} 受容体に対する部分アゴニスト性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>In vitro</i>	1, 10, 25, 50, 75, 80, 90, 100, 250, 500, 1000 nM	5 - 20 測定	機能性 (部分アゴニスト性) : ヒト D _{2L} 受容体発現細胞におけるカルシウム変動を用量依存的に増加した。 EC ₅₀ = 52 nM E _{max} = 10 μM ドパミンの反応に対して 15% この反応は D ₂ 受容体アンタゴニストであるラクロプリドで拮抗された。	020505	4.2.1.1-12

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (7)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
5-HT _{2A} , 5-HT ₆ , 及び H ₁ 受容体に 対する機能性	ヒト遺伝子組 み換え型受容 体発現細胞株	<i>In vitro</i>	アゴニスト性 評価：0.1, 1, 10, 100, 1000 nM アンタゴニス ト性評価： 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300nM	二重測定 × 2 回	機能性 (アンタゴニスト性) : H ₁ 受容体 : ヒスタミン誘発カルシウム変動に対して拮抗作用 を示した。 IC ₅₀ = 28 nM 5-HT _{2A} 受容体 : セロトニン誘発イノシトールリン酸 (IP ₁) 産生に 対して拮抗作用を示した。 IC ₅₀ = 68 nM 5-HT ₆ 受容体 : セロトニン誘発 cAMP 蓄積に対して, 弱い抑制作用 しか示さなかった。 1 μM で 45%抑制 なお, いずれの受容体に対してもアゴニスト性はみ とめられなかった。	L15701	4.2.1.1-13

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (8)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
5-HT _{2B} 受容体に対する機能性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>In vitro</i>	アゴニスト性 評価：0.123, 0.370 1.11, 3.33, 10 μM アンタゴニスト性評価： 0.01, 0.02, 0.1, 0.2, 0.5, 1.5, 4.6, 14, 41, 123, 370, 1110, 3330, 10000 nM	二重測定 × 2 回	機能性 (アンタゴニスト性) : 5-HT _{2B} 受容体 : セロトニン誘発イノシトールリン酸 (IP ₁) 産生に対して拮抗作用を示した。 IC₅₀ = 150 nM なお、アゴニスト性はみとめられなかった。	L14652	4.2.1.1-14

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (9)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
ラット D ₂ , 5-HT ₂ , 及び α ₁ 受容体への結合親和性	ラット脳膜標本 D ₂ : 線条体 5-HT ₂ : 前頭皮質 α ₁ : 大脳皮質	<i>In vitro</i>	D ₂ 受容体: 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 nM 5-HT ₂ 受容体: 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 nM α ₁ 受容体: 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 nM	二重測定 × 3 回	親和性 (K _i 値): D ₂ : 0.35 nM 5-HT ₂ : 3.8 nM α ₁ : 18 nM D ₂ 受容体に対する相対的親和性 (K _i 値の比): 5-HT ₂ : 11 倍 α ₁ : 51 倍	020449	4.2.1.1-15

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (10)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
ラット 5-HT _{1A} 受容体への結合親和性と機能性	ラット海馬膜標本	<i>In vitro</i>	親和性：0.01, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 1000 nM 機能性：0.001, 0.01, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 1000, 10000 nM	三重測定 × 3 回	親和性 (K _i 値) : 5-HT _{1A} : 0.09 nM 機能性 (部分アゴニスト性) : ラット海馬膜標本において, [³⁵ S]GTPγS 結合を増加した。 EC ₅₀ = 0.60 nM E _{max} = 10 μM (+)8-OH-DPAT の反応に対して 15%	021002	4.2.1.1-16
ラット α ₂ 受容体に対する結合親和性	ラット大脳皮質膜標本	<i>In vitro</i>	3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 nM	二重測定 × 3 回	親和性 (K _i 値) : α ₂ : 120 nM	023475	4.2.1.1-17

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (11)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
ラット脳シナプトソームにおけるセロトニン、ノルアドレナリン、及びドパミン再取り込み阻害作用	ラット脳シナプトソーム セロトニン： 前頭皮質 ノルエピネフリン：海馬 ドパミン：線条体	<i>In vitro</i>	セロトニン取り込み阻害： 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 nM ノルアドレナリン及びドパミン取り込み阻害： 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, 10000 nM	二重測定 ×3回	ラットシナプトソームへの ³ H-セロトニン、 ³ H-ノルエピネフリン及び ³ H-ドパミンの取り込みを弱～中程度に阻害した。 IC ₅₀ ： セロトニン：29nM ノルエピネフリン：140 nM ドパミン：950 nM	020471	4.2.1.1-18

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (12)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
各種代謝物のヒト D ₂ 受容体に対する結合親和性	ヒト遺伝子組み換え型受容体発現細胞株	<i>In vitro</i>	OPC-54050, DM-3404HCl, DM-3412, DM-3413 : 0.03 - 100 nM OPC-34835FR E : 0.035 - 116 nM DM-3411 : 0.3 nM - 1 μM OPC-3952, DM-3417, SFO-34318HC l, MOP-54522H Cl : 3 nM - 10 μM	二重測定 × 3 回	親和性 (K _i 値) : DM-3404HCl : 0.32 nM DM-3411 : 5.0 nM DM-3412 : 0.18 nM DM-3413 : 0.36 nM DM-3417 : > 10000 nM OPC-34835FRE : 3.6 nM OPC-3952 : > 10000 nM OPC-54050 : 0.52 nM MOP-54522HCl : 1000 nM SFO-34318 HCl : 140 nM	022838	4.2.1.1-19

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (13)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
主要代謝物 DM-3411 の各種 受容体に対する 結合親和性及び 機能性	各種受容体, イオンチャネ ル, トランス ポーター, 酵 素	<i>In vitro</i>	パネル試験 : 1 µM 親和性 : 0.001- 1000 nM 機能性 : 0.001 - 1000 nM	パネル試 験: 二重測定 親和性及び 機能性: 二重測定 × 2 回	パネル試験により, DM-3411 が 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , 5-HT ₇ , D ₁ , D _{2S} , D ₃ , D ₄ , α _{1A} , α _{1B} , α _{1D} , α _{2C} , H ₁ , セロトニントランスポーター及びド パミントランスポーターに親和性を有することが 確認された。 親和性 (K _i 値) : 5-HT _{1A} : 8.5 nM 5-HT _{2A} : 2.6 nM 5-HT _{2B} : 1.0 nM 5-HT ₇ : 66 nM D ₁ : 190 nM D _{2S} : 10 nM D ₃ : 9.7 nM D ₄ : 130 nM α _{1A} : 64 nM α _{1B} : 24 nM α _{1D} : 140 nM α _{2C} : 180 nM H ₁ : 27 nM ヒト受容体に対する機能性評価では, D ₂ (IC ₅₀ =60 nM) 及び D ₃ (IC ₅₀ = 150 nM) に対してアン タゴニスト性を, 5-HT _{1A} に対しては固有活性の 低い部分アゴニスト性 (100 nM で 22% の刺激) を示した。 ラット受容体に対する機能評価では, 5-HT _{1D} に対 して部分アゴニスト性 (EC ₅₀ = 47 nM, E _{max} = 55%) を示した。	L15700	4.2.1.1-20

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (14)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
② <i>In Vivo</i> 効力薬理							
ラット脳内 5-HT _{2A} , 5-HT ₆ , 及び D _{2/3} 受容体 <i>In Vivo</i> 結合能	ラット D _{2/3} : 線条体 5-HT _{2A} : 大脳 皮質 5-HT ₆ : 線条体	経口	D _{2/3} : 1, 3, 10, 30 mg/kg 5-HT _{2A} : 1, 3, 10, 30 mg/kg 5-HT ₆ : 10, 30, 60 mg/kg	D _{2/3} : M/3 5-HT _{2A} : M/6 5-HT ₆ : M/6	ラット線条体及び大脳皮質において、D ₂ に対しては [³ H]-ラクロプリド、5-HT _{2A} に対しては [³ H]-MDL100-907、5-HT ₆ 受容体に対しては [³ H]-AE60157 の解離を指標に評価したところ、各受容体に対して用量依存的な <i>in vivo</i> 結合能が示された。 D ₂ : ED ₅₀ = 2.5 mg/kg 5-HT _{2A} : ED ₅₀ = 4.6 mg/kg 5-HT ₆ : ED ₅₀ = 16.8 mg/kg	L183-808-2 013	4.2.1.1-21
マウス脳内 5-HT _{2A} 及び D _{2/3} 受容体 <i>In Vivo</i> 結 合能	マウス D _{2/3} : 線条体 5-HT _{2A} : 大脳 皮質	経口	D _{2/3} : 0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/kg 5-HT _{2A} : 0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/kg	D _{2/3} : M/6 5-HT _{2A} : M/6	マウス線条体及び大脳皮質において、D ₂ に対しては [³ H]-ラクロプリド、5-HT _{2A} に対しては [³ H]-MDL100-907 の解離を指標に評価したところ、各受容体に対して用量依存的な <i>in vivo</i> 結合能が示された。 D ₂ : ED ₅₀ = 0.09 mg/kg 5-HT _{2A} : ED ₅₀ = 0.38 mg/kg	L186-808-2 013	4.2.1.1-22

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (15)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
ラット脳内 5-HT _{1A} 及び 5-HT ₇ 受容体, 及びセロトニントランスポーター <i>Ex Vivo</i> 占有率	ラット 5-HT _{1A} : 海馬 5-HT ₇ : 視床室傍核 セロトニントランスポーター: 中核及び嗅結節	経口	5-HT _{1A} : 1, 3, 10, 30 mg/kg 5-HT ₇ : 3, 10, 30 mg/kg セロトニントランスポーター: 1, 3, 10, 30 mg/kg	5-HT _{1A} : M/3 5-HT ₇ : M/3 セロトニントランスポーター: M/3	ラット海馬, 視床室傍核, 中核及び嗅結節において, それぞれ 5-HT _{1A} , 5-HT ₇ , セロトニントランスポーターに対する結合能を, [³ H]-8-OH-DPAT, [³ H]-SB269970, [³ H]-エスシタロプラムを用いて, <i>Ex vivo</i> オートラジオグラフィ法にて評価したところ, 各受容体に対して中程度の結合能が示された。 5-HT _{1A} : ED ₅₀ = 5.6 mg/kg 5-HT ₇ : ED ₅₀ > 30 mg/kg (30 mg/kg で 41%抑制) セロトニントランスポーター: ED ₅₀ = ND (30 mg/kg で 55%抑制)	L929-300-2 013-065	4.2.1.1-23
脳内微小透析法によるラット側坐核でのドパミン遊離とその代謝に対する影響	ラット 側坐核	経口	1, 10, 20 mg/kg	M/8 - 16	側坐核において, 10 mg/kg でわずかだが有意にドパミン濃度を減少した。また, 10 及び 20 mg/kg で, ドパミンの代謝物である 3,4,-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) の濃度を中程度に増加, 20 mg/kg ではもう一つの代謝物であるホモバニリン酸 (HVA) の濃度を中程度に増加させた。	020506	4.2.1.1-24

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (16)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
脳内微小透析法によるラット内側前頭皮質でのモノアミン遊離とその代謝に対する影響	ラット 内側前頭皮質	経口	1, 3, 10 mg/kg	M/6 - 9	内側前頭皮質において、1, 3 及び 10 mg/kg で、ドパミン、ノルエピネフリン及び 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) の細胞外濃度に影響を及ぼさなかった。一方、DOPAC ($E_{max} = 210\%$) 及び HVA ($E_{max} = 200\%$) の濃度を用量依存的且つ有意に増加させた。	025018	4.2.1.1-25
脳内微小透析法によるラット内側前頭皮質及び腹側海馬でのドパミン、セロトニン、及びノルアドレナリンの細胞外濃度に対する影響	ラット 内側前頭皮質 及び海馬	経口	内側前頭皮質： 1, 3, 10, 30 mg/kg 海馬： 10, 30 mg/kg	M/6 - 8	内側前頭皮質及び海馬において、細胞外ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン濃度に対して、統計学的に有意な影響を示さなかった。	L180-808-2 013	4.2.1.1-26
脳内微小透析法によるラット内側前頭皮質でのアセチルコリン及びヒスタミンの細胞外濃度に対する影響	ラット 内側前頭皮質	経口	1, 3, 10, 30 mg/kg	M/8	内側前頭皮質において、用量依存的にヒスタミン濃度を増加させたが、アセチルコリン濃度には影響しなかった。	L14805	4.2.1.1-27

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (17)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
脳内微小透析法によるラット内側前頭皮質及び腹側海馬でのブレクスピプラゾール局所投与によるモノアミンの細胞外濃度に対する影響	ラット 内側前頭皮質 及び海馬	脳組織内	海馬： 5, 20, 100 μ M (1 μ L/min) 内側前頭皮質： 1, 5, 20 μ M (1 μ L/min)	M/6 - 9	内側前頭皮質及び海馬において、局所投与することで、用量依存的にセロトニンの細胞外濃度を増加させた。一方、ドパミン及びノルアドレナリン濃度には影響しなかった。	L15826	4.2.1.1-28

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (18)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
電気生理学的手法によるラット脳モノアミン神経系に対するブレクスピプラゾールの影響	ラット 背側縫線核, 青斑核, 腹側被蓋野, 外側漆状体, 海馬	静脈内	25, 50, 100, 200, 400, 500, 800, 1000, 1500 µg/kg	M/ n= 2 - 15	<p>背側縫線核 (5-HT_{1A} 部分アゴニスト作用) : セロトニン神経のスパイク発火を抑制 (ED₅₀ = 230 µg/kg) し, この効果が WAY-100,635 によって拮抗されたことから, 5-HT_{1A} 自己受容体に対するアゴニスト性が示された。</p> <p>青斑核 (5-HT_{2A} アンタゴニスト作用) : ノルアドレナリン神経において, (±)-2,5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン (DOI) によるスパイク発火の抑制に拮抗した (ED₅₀ = 110 µg/kg) ことから, 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト性が示された。</p> <p>腹側被蓋野 (D₂ 部分アゴニスト作用) : ドパミン神経のスパイク発火及びバースト発火のいずれも抑制も亢進もしなかった。一方, アポモルヒネ誘発スパイク発火抑制に対しては拮抗作用を示した (ED₅₀ = 61 µg/kg)。このことから, D₂ 受容体部分アゴニスト作用が示された。</p> <p>外側漆状体 (α_{1B} アンタゴニスト作用) : ノルアドレナリン神経におけるノルアドレナリン誘発スパイク発火を用量依存的に抑制した (ED₅₀ = 630 µg/kg)。一方, α_{1A} 受容体アンタゴニスト SNAP5089 は抑制作用を示さなかったことから, α_{1B} アンタゴニスト性の関与が示唆された。</p> <p>海馬 CA3 (5-HT_{1A} 部分アゴニスト作用) : キスカル酸誘発スパイク発火を抑制し, その効果は WAY-100,635 により拮抗された。さらに, セロトニンによるキスカル酸誘発スパイク発火抑</p>	L15855	4.2.1.1-29

2.6.3 薬理試験概要表

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
					<p>制に対してブレクスピプラゾールは拮抗作用を示さなかったことから、本条件では、シナプス後5-HT_{1A}受容体に対してフルアゴニストとして作用することが示唆された。</p> <p>海馬 CA3 (セロトニントランスポーターに対する作用) :</p> <p>キスカル酸誘発スパイク発火に対するセロトニンによる抑制の RT₅₀ (ベースライン活性の 50% まで回復するまでの時間) には影響しなかったことから、セロトニントランスポーターに対する効果は示されなかった。</p> <p>海馬 CA3 (ノルアドレナリントランスポーターに対する作用) :</p> <p>ノルアドレナリン局所投与による発火抑制における RT₅₀ には影響しなかったことから、ノルアドレナリントランスポーターに対する効果は示されなかった。</p> <p>海馬 CA3 (α_2アンタゴニスト作用) :</p> <p>セロトニン神経終末に局在しているα_2ヘテロ受容体に対するクロニジンの効果を用量依存的に拮抗したことから、α_2アンタゴニスト作用が示唆された。</p>		

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (19)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
(±)-2,5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン (DOI) 誘発首振り行動に対する抑制効果	ラット	経口	1, 3, 10, 30 mg/kg,	M/6	DOI 誘発首振り行動を用量依存的かつ有意に抑制した。 ED ₅₀ = 4.7 mg/kg	019836	4.2.1.1-30
線条体におけるレセルピン誘発チロシン水酸化酵素活性に対する抑制効果	ラット	経口	1, 3, 10, 30, 100 mg/kg,	M/6	ドパミン生合成を制御するドパミン自己受容体に対する作用を、ラット線条体におけるレセルピン誘発 3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA) 蓄積に対する抑制効果を指標に検討したところ、用量依存的かつ有意に DOPA の蓄積を抑制した。 ED ₅₀ = 26 mg/kg ED ₂₅ = 4.4 mg/kg	020387	4.2.1.1-31
レセルピン誘発高プロラクチン血症に対する影響	ラット	経口	10, 30 mg/kg	M/8	レセルピン処置ラットのプロラクチン濃度を増加させず、3 mg/kg の用量のみで、有意にプロラクチン濃度を低下させた。	020092	4.2.1.1-32
条件回避反応に対する抑制効果	ラット	経口	1.5, 3, 6, 12 mg/kg	M/4 - 6	条件回避反応を用量依存的かつ有意に抑制した。 ED ₅₀ = 6.0 mg/kg 逃避失敗には影響しなかった。 [カタレプシー惹起作用(ED ₅₀)] / [条件回避反応抑制作用(ED ₅₀)] = 3.3	020320	4.2.1.1-33

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (20)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
アポモルヒネ誘発自発運動量亢進に対する抑制効果	ラット	経口	1, 2, 3, 4 mg/kg	M/5	アポモルヒネ (0.25 mg/kg, 皮下) 誘発自発運動量亢進を用量依存的かつ有意に抑制した。 ED ₅₀ = 2.3 mg/kg [カタレプシー惹起作用(ED ₅₀)]/[アポモルヒネ誘発自発運動量亢進抑制作用(ED ₅₀)] = 8.7	020417	4.2.1.1-34
アポモルヒネ誘発常同行動に対する抑制効果	ラット	経口	0.3, 1, 3, 10 mg/kg,	M/6	アポモルヒネ (0.7 mg/kg, 皮下) 誘発常同行動を用量依存的かつ有意に抑制した。 ED ₅₀ = 2.9 mg/kg.	019805	4.2.1.1-35
アポモルヒネ誘発瞬目回数亢進に対する抑制効果	サル	経口	0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/kg (投与の間隔は5日間)	M/4	アポモルヒネ (0.16 mg/kg, 筋肉内) 誘発瞬目回数亢進を用量依存的に抑制した。 ED ₅₀ = 0.03 mg/kg.	020401	4.2.1.1-36

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (21)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
反復投与によるシナプス後 D ₂ 受容体の感受性に対する影響	ラット	経口	6, 30 mg/kg/日 (3週間)	M/6	<p>30 mg/kg を 3 週間投与した際、最終投与 3 日後、アポモルヒネ (0.15 mg/kg, 皮下) により誘発される常同行動が溶媒群と比較して有意に亢進したが、最終投与 5 日後、その効果は減弱し有意ではなくなった。一方、6 mg/kg を 3 週間投与した際は、アポモルヒネ誘発常同行動を有意に亢進させることはなかった。</p> <p>最終投与 3 日後の中央値[最小値 - 最大値]: 30 mg/kg 群: 7.0 [6 - 9] 溶媒群: 4.0 [3 - 5] 最終投与 5 日後の中央値[最小値 - 最大値]: 30 mg/kg 群: 4.5 [4 - 8] 溶媒群: 4.0 [2 - 5]</p>	020354	4.2.1.1-37
カタレプシー及び眼瞼下垂惹起作用	ラット	経口	5, 10, 20, 40 mg/kg,	M/6	<p>投与 6 時間後、最もカタレプシーが惹起された。 ED₅₀ = 20 mg/kg [カタレプシー惹起作用(ED₅₀)] / [アポモルヒネ誘発常同行動抑制作用(ED₅₀)] = 6.9</p> <p>投与 2 時間後、最も眼瞼下垂が惹起された。 ED₂₅ = 40 mg/kg</p>	020244	4.2.1.1-38

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (22)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
亜慢性フェンシクリジン (subPCP) 誘発新奇物体認識障害に対するブレクスピプラゾール及びアリピプラゾールの効果	ラット	経口	0.3, 1, 3 mg/kg	M/6-11	新奇物体認識試験において, SubPCP 処置 (フェンシクリジン 5 mg/kg, 1日2回7日間, 腹腔内) により惹起された認知機能障害に対して, 1及び3 mg/kg で有意に改善した。	L179-808-2013	4.2.1.1-39
SubPCP 誘発新奇物体認識障害に対するブレクスピプラゾール, アリピプラゾール, M100907, 及びブスピロンの効果	ラット	経口	3 mg/kg	M/8-12	新奇物体認識試験において, SubPCP 処置により惹起された認知機能障害に対して, 3 mg/kg で有意な改善を示した。	L15654	4.2.1.1-40
SubPCP 誘発新奇物体認識障害に対するブレクスピプラゾール, M100907, 及びブレクスピプラゾール + WAY 100,635 の効果	ラット	経口	3 mg/kg	M/10 - 12	新奇物体認識試験において, SubPCP 処置により惹起された認知機能障害に対して, 3 mg/kg で有意な改善を示した。このブレクスピプラゾールの改善効果は, WAY-100635 (0.5 mg/kg, 皮下) により拮抗された。また, M100907 (0.013 及び 0.31 mg/kg, 皮下) も SubPCP 誘発認知機能障害を回復させた。	L15731	4.2.1.1-41

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (23)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
SubPCP 処置ラットを用いた注意セットシフティング試験でのブレクスピプラゾールの効果	ラット	皮下	1, 3 mg/kg	M/10	ラットは注意セットシフティング試験において、SubPCP 処置 (フェンシクリジン 5 mg/kg, 1 日 2 回 7 日間, 腹腔内) により惹起された次元外シフト (ED) の障害に対して、1 mg/kg の単回投与において有意な改善を示した。一方、3 mg/kg では、有意な作用を示さなかった。	L15103	4.2.1.1-42

2.6.3.3 副次的薬理試験

2.6.3.3 副次的薬理試験 (1)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN) 及び代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
各種受容体及びイオンチャンネルに対する結合親和性とモノアミン酸化酵素阻害作用	各種受容体, イオンチャンネル, トランスポーター, 酵素, ラット及びモルモットの組織, ウサギ血小板	<i>In vitro</i>	10 µM	二重測定	放射性リガンドの結合を 50%以上阻害した受容体, イオンチャンネル及びトランスポーター, もしくは抑制された酵素は次の通り: アドレナリン α_2 (nonselective) 及び β (nonselective) 受容体, ドパミントランスポーター, ムスカリン受容体 (nonselective 及び M ₁), ナトリウムチャンネルサイト 2, ニューロキニン受容体 (NK1 及び NK2), オピオイド受容体 (nonselective 及び μ), オキシトシン受容体, セロトニントランスポーター, シグマ受容体 (nonselective), 及びモノアミン酸化酵素 B	020418	4.2.1.2-01

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.4 安全性薬理試験 (1)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN)

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	報告書番号 資料番号
中枢神経系	ラット/SD	強制経口投与, 単回	ブレクスピプラゾール及びリスペリドン: 0 ^a , 10, 30, 100 mg/kg	雄 6	<p>ブレクスピプラゾール投与では, 10 mg/kg で影響はみられず, 30 mg/kg 以上で警戒性, 自発運動, 触反応, 体幹緊張度及び四肢緊張度の低下, 鎮静, 異常姿勢, カタレプシー, 眼瞼下垂, 同側屈筋反射消失, 軟便, 陰囊の弛緩及び拡張, 並びに体温低下がみられた。100 mg/kg では, 上記の軟便以外の所見に加え, 受動性亢進, 振戦及び流涙がみられた。</p> <p>リスペリドン投与では, 10 mg/kg で警戒性, 自発運動, 触反応, 握力, 体幹緊張度及び四肢緊張度の低下, 受動性亢進, 鎮静, 異常姿勢, カタレプシー, 眼瞼下垂, 流涙, 同側屈筋反射消失, 軟便, 陰囊の弛緩及び拡張, 体温低下並びに耳介の発赤がみられた。30 mg/kg/日以上では, 上記の握力低下及び耳介の発赤以外の所見に加え, 軟便がみられた。</p>	適	019187 4.2.1.3-01

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4

安全性薬理試験 (2)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN)

評価対象 となる組織	動物種/ 系統	投与方法	投与量	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	報告書番号 資料番号
呼吸及び心血管系	イヌ/ ビーグル (無麻酔)	強制経口投 与, 各用量7 日又は8日 間隔で単回	ブレクスピプラゾ ール: 0 ^b , 1, 3, 10, 30 mg/kg リスペリドン: 0 ^b , 0.3, 1, 10 mg/kg	雄 4	ブレクスピプラゾール投与では, 1 mg/kg で影響は みられず, 3 mg/kg 以上で血圧下降が, 10 mg/kg 以 上で鎮静, 振戦, 閉眼 (半閉眼を含む), 排便亢 進 (下痢を含む) 及び血液 pH の低下が, 30 mg/kg 以上で QT 間隔及び QTc の延長がみられた。個 体別の血液 pH の低下の程度は, ほぼ正常範囲内 であり, ブレクスピプラゾールが統計学的に pCO ₂ 及び呼吸数に影響を示さなかったことから, 本薬 投与に関連した変化ではないと考えられた。血圧 下降並びに QT 間隔及び QTc の延長については統 計学的に有意ではなかったが, 個体別の評価で判 断した。1, 3, 10 及び 30 mg/kg 投与時の本薬の血 漿中濃度の C _{max} はそれぞれ 91, 329, 1059 及び 2048 ng/mL であった。 リスペリドン投与では, 0.3 mg/kg 以上で鎮静及び 平均血圧下降が, 1 mg/kg 以上で振戦, 閉眼 (半閉 眼を含む), 排便亢進及び瞬膜の突出, QT 間隔延 長及び QTc 延長並びに pO ₂ 上昇が, 10 mg/kg で心 拍数増加, pCO ₂ 低下及び呼吸数減少が認められ た。この内, 1 mg/kg でみられた QT 間隔延長並び に 10 mg/kg でみられた pCO ₂ 低下及び呼吸数減少 は統計学的に有意でなく, 個体別評価で判断した。	適	019648 4.2.1.3-02

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4

安全性薬理試験 (3)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN)

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号 資料番号
心血管系 (hERG 電流)	CHO-K1 細胞 (hERG チャンネル 発現)	<i>In vitro</i>	ブレクスピプラゾール及びリスペリドン： 0 ^c , 0.01, 0.1, 1 μM オランザピン： 0 ^c , 0.132, 1.32, 13.2 μM ハロペリドール： 0 ^c , 0.003, 0.03, 0.3 μM	細胞数 5	ブレクスピプラゾールは hERG 電流を 0.01 μM 以上で阻害し、IC ₅₀ 値は 0.117 μM であった。比較対照薬の IC ₅₀ 値は下記の通りであった。 オランザピン 5.75 μM リスペリドン 0.245 μM ハロペリドール 0.0288 μM	適	019647 4.2.1.3-03
心血管系 (フェニレフリン誘発収縮反応に及ぼす影響)	ラット/ SD, 摘出 大動脈	<i>In vitro</i>	ブレクスピプラゾール及びリスペリドン： 0 ^c , 0.03, 0.3, 3, 30 μM プラゾシン： 0 ^c , 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1 μM	標本数 5 (雄ラット 5 匹から摘出)	ブレクスピプラゾールによる血圧下降の機序検討として実施した。 ブレクスピプラゾールは、0.3 μM 以上でフェニレフリン収縮の濃度-反応曲線を右方へ平行移動させ、30 μM で最大収縮を 34% まで抑制した。pA ₂ 値及びシルドプロットの傾きはそれぞれ 6.91 及び 1.18 であり、競合的拮抗作用を示した。リスペリドン及びプラゾシンでも、同様にそれぞれ 0.03 及び 0.0001 μM 以上で競合的拮抗作用がみられ、プラゾシンでは、pA ₂ 値及びシルドプロットの傾きはそれぞれ 9.70 及び 0.98 であった。リスペリドンではシルドプロットの傾きは 0.43 で、pA ₂ 値は算出しなかった。	適	019838 4.2.1.3-04

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4

安全性薬理試験 (4)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN)

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	報告書番号 資料番号
心血管系 (フェニレフリン誘発昇圧反応に及ぼす影響)	イヌ/ビーグル (ペントバルビタール麻酔)	静脈内持続投与 (45 分間隔で 10 分間投与)	ブレクスピプラゾール及びリスペリドン: 0 ^d , 0.3, 3 mg/kg	雄 4	ブレクスピプラゾールによる血圧下降の機序検討として実施した。 ブレクスピプラゾール投与では, 0.3 及び 3 mg/kg でフェニレフリンによる血圧上昇値が媒体投与前値に比べ有意に低値を示した (それぞれ 42.3% 及び 11.2%)。また, 直接作用として 0.3 mg/kg で平均血圧を減少させ, 大腿動脈血流量を増加させた。3 mg/kg では心拍数, 平均血圧及び大腿動脈血流量を減少させた。リスペリドン投与でも, 0.3 及び 3 mg/kg でフェニレフリンによる血圧上昇値が媒体投与前値に比べ有意に低値を示した (それぞれ 9.8% 及び 0%)。また, 直接作用として 0.3 mg/kg で心拍数及び大腿動脈血流量を増加させ, 平均血圧を減少させた。3 mg/kg では心拍数を増加させ, 平均血圧を減少させた。	適	020054 4.2.1.3-05

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4

安全性薬理試験 (5)

被験物質：ブレクスピプラゾール (JAN)

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号 資料番号
心血管系 (単相性活動電位に及ぼす影響)	イヌ/ビーグル (ハロセン麻酔)	静脈内持続投与 (35分間隔で10分間投与)	ブレクスピプラゾール及びリスペリドン: 0 ^d , 0.3, 3 mg/kg	雄 4	ブレクスピプラゾールによる QT 延長及び hERG 電流抑制に関連し, 右心室の単相性活動電位 (洞調律及び刺激間隔 300 及び 400 msec) を測定することで催不整脈作用を検討した。ブレクスピプラゾール投与では, 0.3 mg/kg 以上で平均血圧を減少させたが, 0.3 mg/kg では MAP ₉₀ , ERP 及び TRP に影響はみられず, 3 mg/kg で心拍数を減少させ, QT 間隔及び MAP ₉₀ を 10%以上, QTc 及び ERP を軽度ながら有意に延長させた (それぞれ 10%以上及び軽度), TRP に影響はみられなかった。投与 10 及び 30 分後の本薬の血漿中濃度は, 0.3 mg/kg でそれぞれ 542.9 及び 116.8 ng/mL, 3 mg/kg で 5010 及び 1370 ng/mL であった。リスペリドン投与では, 0.3 mg/kg 以上で平均血圧を減少させ, MAP ₉₀ を 10%以上, TRP を 60%以上有意に延長し, 3 mg/kg では心拍数を増加させ, PR 間隔を短縮させ, ERP を 10%以上, TRP を 80%以上有意に延長させた。なお, ブレクスピプラゾール及びリスペリドンのいずれの用量でも不整脈はみられなかった。	適	020377 4.2.1.3-06
(溶解性検討: <i>in vitro</i> 試験のため)	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	安全性薬理試験で使用する各緩衝液における, 溶解後 60 分間に析出のみられない濃度: 0.1% DMSO/HEPES 緩衝液 (hERG 試験に使用): 1 µM 1% DMSO/クレブス-ヘンゼライト液 (摘出大動脈試験に使用): 30 µM	不適	019176 4.2.1.3-07 (参考資料)

DMSO = ジメチルスルホキシド, ERP = 有効不応期, hERG = ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子, IC₅₀ = 50%阻害濃度, MAP₉₀ = 90%再分極レベルでの単相活動電位持続時間, pA₂

2.6.3 薬理試験概要表

= 競合的拮抗薬の作用強度指標, $p\text{CO}_2$ = 動脈血二酸化炭素分圧, $p\text{O}_2$ = 動脈血酸素分圧, QTc = QT 間隔補正值 (Van de Water 式), TRP = 活動電位終末相 ($\text{MAP}_{90} - \text{ERP}$)。

^a 媒体対照として 5% アラビアゴム溶液。

^b 媒体対照としてゼラチンカプセル。

^c 媒体対照として 0.1% DMSO。

^d 媒体対照として 1% 乳酸溶液。

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし。