に関する試験並びに一般毒性試験の雄性生殖器における組織学的評価で変化は認められていない。デュアルオレキシン受容体拮抗薬である市販薬のスボレキサントでは，雌雄のラットにおいて生殖能の低下が報告されている（DailyMed, 2016）。

オレキシンは，視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸に影響し，視床下部の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンの産生を刺激して，下垂体から ACTH の放出を増加させることが知られている（Spinazzi, et al., 2006）。実際，レンボレキサントによる ACTH 及び副腎への影響がいくつかの試験で認められている。ラットにオレキシン 2 受容体選択的作動薬であるオレキシン B（$Ala^{11}$, D-$Leu^{15}$）を脳室内投与した際の血漿中 ACTH 濃度の増加は，レンボレキサントを 3，10 及び 30 mg/kg 投与することにより，有意に抑制された（2.6.2.2.2.6 項参照，試験番号：W-20110223）。

レンボレキサントのラットを用いた 14 週間反復投与毒性試験では，1000/800 mg/kg において副腎重量及び血清 ACTH の有意な減少が認められたが，副腎及び下垂体に組織学的な変化はみられなかった。26 週間反復投与毒性試験では，雌ラットの 1000 mg/kg において副腎重量の減少が認められた。ラットにレンボレキサントを投与した際の副腎及び下垂体への影響は軽微であり，HPA 軸への影響に関連した有害事象は認められなかった。

レンボレキサントを投与したラットでは催奇形性が認められたが，母動物で顕著な毒性が認められる用量における変化であり，再現性も認められなかった。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験では，ラットの 600 mg/kg 投与群で，臍帯ヘルニア，口蓋裂，膜性部心室中隔欠損を含む奇形がみられた。この用量における母動物の毒性として，活動性の低下，摂餌量の減少及び体重減少が認められた。膜性部心室中隔欠損は，しばしば正常なラット胎児にも観察されるが（Fleeman, et al., 2004; Nakatsuka, et al., 1997; Noritake, 2014; Solomon, et al., 1997），一般的には新生児期に自然に閉鎖することが報告されている（Fleeman, et al., 2004）。別の試験施設で実施した追加試験では，陽性対照群（トリメタジオン）において膜性部心室中隔欠損が観察されたが，レンボレキサント投与群では催奇形性は再現されなかった。ラットの胚・胎児発生試験において矛盾した催奇形性結果が得られた理由は不明であるが，最初の試験で観察された所見からラットの胚・胎児発生における無毒性量は 200 mg/kg と考えられた。

レンボレキサントはウサギでは催奇形性を示さなかった。ウサギにおける母動物毒性並びに胚・胎児発生の無毒性量は 30 mg/kg であった。

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において，母動物及び F1 出生児における毒性が 300 mg/kg で認められた。F1 出生児の変化は，主に投与終了後の早期の検査で認められ（生後 21~36 日齢），体重の低値，低体重に関連した大腿骨長の低値，及び聴覚性驚愕反応の低下，軽度の不飽和鉄結合能（UIBC）及び総鉄結合能（TIBC）の減少，及び病理学的変化を伴わない骨へのフッ素の蓄積が認められた。これらの変化は，母動物毒性による F1 出生児の軽度の発育遅延に関連したもの，若しくは，動物特異的な代謝によるレンボレキサントからのフッ化物イオン遊離によるものと考えられた。F1 出生児の体重及び大腿骨長は生後 70 日齢までには対照群と同等の値になった。母動物の一般毒性の無毒性量は 100 mg/kg，母動物の生殖能及び F1 出生児の無毒性量は 300 mg/kg であった。

レンボレキサントの薬理作用に関連した生殖能への影響は，MRHD（10 mg）における暴露量より 12 倍高い暴露量を示す用量で認められた。また，胚・胎児発生及び母動物毒性は，MRHD における暴露量よりウサギで 23 倍，ラットで 58 倍高い暴露量を示す用量で認められた。再現

性の認められなかったラットにおける催奇形性は，MRHD における暴露量より 143 倍以上高い暴露量を示した用量でのみ認められた。動物における生殖発生毒性は，MRHD（$AUC_{ss}$ に基づく）よりも顕著に高い暴露量のみでみられたが，妊娠期間中は，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみレンボレキサントを使用すべきである。

唯一のヒト主要血漿中代謝物として M10 が同定された。ヒト特異的な血漿中代謝物は認められなかった。M10 はマウス，ラット，並びにサルにおいても血漿中代謝物として認められている。ヒトの定常状態における血漿中 M10 暴露量とマウス，ラット及びサルの血漿中暴露量の比率から，ヒトにレンボレキサントを 10 mg 投与した際の M10 の血漿中暴露量のばらつき（$AUC_{ss}$：112–492 ng·h/mL［最小値–最大値］）を勘案しても，マウスの 100 mg/kg，ラットの 1000 mg/kg，サルの 10 mg/kg において M10 の毒性は適切に評価されている。

レンボレキサントの薬物依存性試験は，ラット及びアカゲザルを用いて評価し，いずれの試験においても薬物依存性は認められなかった。ラットにおける身体依存性試験では，レンボレキサント投与群は退薬期間中に退薬症候を示さなかったことから，ラットにおいて身体依存性は誘発しないことが示された。アカゲザルにおける精神依存性試験では，レンボレキサントは静脈内自己投与において強化効果を示さなかった。ラットにおける薬物弁別試験において，レンボレキサントは内受容性感覚を刺激せず，不眠症治療に広く用いられるゾルピデムに対して般化を示さなかった。一方，同じ試験で類薬（デュアルオレキシン受容体拮抗薬）であるスボレキサントは，ゾルピデムに対し部分般化を示した。以上から，非臨床安全性の観点からレンボレキサントは薬物乱用の危険性は極めて低い，あるいはないことが示唆された。

レンボレキサントは 3T3 細胞を用いたニュートラルレッド取り込み光毒性試験で陰性であり，ヒトで光毒性のリスクがないことが示唆された。

毒性試験で用いられたレンボレキサントの純度は 96.6%から 99.2%であった（2.6.7.4 項参照）。これは活性物質の規格である 97.0%から 102.0%と同等である。類縁物質の一つである HND726（ER-894794-00）は，ICH（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）Q3A(R2)で明記されている安全性確認が必要な閾値（0.15%）を超えていた。HND726 に関しては，主要なラット及びサルの反復毒性試験，ラット及びウサギの EFD 試験における不純物含有量（ICH M7(R1)）の基準から，規格は 0.35%以下になるように設定した。

変異原性評価として，レンボレキサント合成過程で生じる不純物（出発物質及び中間体を含む）について，in silico ソフトウェア（Derek Nexus 及び CASE Ultra）及び必要に応じて細菌を用いた復帰突然変異試験を実施した（3.2.S.3.2 項参照）。細菌を用いた復帰突然変異試験は 10 個の不純物について実施され，そのうち 5 個が陽性であった。これらの 5 個の不純物に関しては，TTC 以下になるよう管理されているか，あるいは TTC よりはるかに低い濃度であることを確認した（3.2.S.3.2 項参照）。

以上から，レンボレキサントは毒性試験に用いられたいずれの動物種においても高い忍容性が確認され，主な毒性所見は薬理作用に起因した中枢症状，毒性試験の高い用量でみられた軽度の赤血球系パラメータの減少のみであった。ホルモン変動に起因すると考えられる雌の受胎能への影響及び胚・胎児毒性は，MRHD（10 mg）と動物の全身暴露量の比較から，十分に安全域（雌の受胎能：12 倍，胚・胎児毒性：143 倍）がある用量でのみみられた。骨及び歯にみら

れたフッ素症を示唆する所見は，レンボレキサントの代謝の種差により，げっ歯類特異的であることが確認された。ヒトでは，脱フッ素代謝物は検出されないことから，ヒトでのフッ素症の危険性は無いと考えられた。

レンボレキサントにおける毒性については，包括的な非臨床安全性試験により適切に評価され，不眠症を適用とする治療を目的として，安全に投与することが可能であると考えられた。

### 2.4.6 参考文献一覧

Akanmu MA, Honda K. Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats. Brain Res. 2005;1048:138–45.

Blaszczyk, J, Tajchert, K. Sex and strain differences of acoustic startle reaction development in adolescent albino Wistart and hooded rats. Acta Neurobiol Exp (Wars). 1996;56:919–25.

Beuckmann CT, Suzuki M, Ueno T, Nagaoka K, Arai T, Higashiyama H. In vitro and in silico characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther. 2017;362:287–95.

DailyMed [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2014-2016. Belsomra-suvorexant tablet, film [cited 2018 May 16]; [about 35 pages]. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e5b72731-1acb-45b7-9c13-290ad12d3951.

Dugovic C, Shelton JE, Aluisio LE, Fraser IC, Jiang X, Sutton SW, et al. Blockade of orexin-1 receptors attenuates orexin-2 receptor antagonism-induced sleep promotion in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330:142–51.

Ebert B, Anderson NJ, Cremers TI, Rasmussen S, Vogel V, Fahey JM, et al. Gaboxadol—a different hypnotic profile with no tolerance to sleep EEG and sedative effects after repeated daily dosing. Pharmacol Biochem Behav. 2008;90:113–22.

Fleeman TL, Cappon GD, Hurtt ME. Postnatal closure of membranous ventricular septal defects in Sprague-Dawley rat pups after maternal exposure with trimethadione. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2004;71:185–90.

Hamilton LW, Timmons CR. Maturation of startle reflex habituation in rats. Bull Psychon Soc. 1979;14:427–30.

Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. Neuron. 2001;30:345–54.

Hondo M, Nagai K, Ohno K, Kisanuki Y, Willie JT, Watanabe T, et al. Histamine-1 receptor is not required as a downstream effector of orexin-2 receptor in maintenance of basal sleep/wake states. Acta Physiol.

2010;198:287–94.

Kenakin T. Allosteric modulators:　the new generation of receptor antagonists. Mol Interv. 2004;4:222–9.

Kohsaka A, Watanobe H, Kakizaki Y, Suda T, Schiöth HB. A significant participation of orexin-A, a potent orexigenic peptide, in the preovulatory luteinizing hormone and prolactin surges in the rat. Brain Res. 2001;898:166–70.

Mets MAJ, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Effect of hypnotic drugs on body balance and standing steadiness. Sleep Med Rev. 2010;14:259–67.

Morairty SR, Revel FG, Malherbe P, Moreau JL, Valladao D, Wettstein JG, et al. Dual hypocretin receptor antagonism is more effective for sleep promotion than antagonism of either receptor alone. PLoS One. 2012;7:e39131.

Murphy PJ, Yasuda S, Nakai K, Yoshinaga T, Hall N, Zhou M, et al. Concentration-response modeling of ECG data from early-phase clinical studies as an alternative clinical and regulatory approach to assessing QT risk — experience from the development program of lemborexant. J Clin Pharmacol. 2017;57:96–104.

Nakatsuka T, Horimoto M, Ito M, Matsubara Y, Akaike M, Ariyuki F. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) survey on background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice. Congenital Anomalies. 1997;37:47–138.

Noritake K. Background data for embryo-fetal development study in Sprague Dawley rats [Crl:CD(SD)], Study No. K13048, 2014.

Nurmio M, Tena-Sempere M, and Toppari J. Orexins and the regulation of the hypothalamic-pituitary-testicular axis. Acta Physiol. 2010;198:349–54.

Parker GA, Gibson WB. Liver lesions in rats associated with wrapping of the torso. Toxicol Pathol. 1995;23:507–12.

Perumal E, Paul V, Govindarajan V, Panneerselvam L. A brief review on experimental fluorosis. Toxicol Lett. 2013 Nov 25;223:236–51.

Porkka-Heiskanen T, Kalinchuk A, Alanko L, Huhtaniemi I, Stenberg D. Orexin A and B levels in the hypothalamus of female rats: the effects of the estrous cycle and age. Eur J Endocrinol. 2004;150:737–42.

Renger JJ, Dunn SL, Motzel SL, Johnson C, Koblan KS. Sub-chronic administration of zolpidem affects modifications to rat sleep architecture. Brain Res. 2004;1010:45–54.

Silveyra P, Lux-Lantos V, Libertun C. Both orexin receptors are expressed in rat ovaries and fluctuate with

the estrous cycle: effects of orexin receptor antagonists on gonadotropins and ovulation. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;293:E977–85.

Silveyra P, Cataldi NI, Lux-Lantos VA, Libertun C, Role of orexins in the hypothalamic-pituitary-ovarian relationship, Acta Physiol. 2010;198:355–60.

Small CJ, Goubillon ML, Murray JF, Siddiqui A, Grimshaw SE, Young H, et al. Central orexin a has sitespecific effects on luteinizing hormone release in female rats. Endocrinology. 2003;144:3225–36.

Solomon HM, Wier PJ, Fish CJ, Hart TK, Johnson CM, Posobiec LM, et al. Spontaneous and induced alterations in the cardiac membranous ventricular septum of fetal, weanling, and adult rats. Teratology. 1997;55:185–94.

Spinazzi R, Andreis PG, Rossi GP, Nussdorfer GG. Orexins in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Pharm Rev. 2006;58: 46–57.

Yin J, Babaoglu K, Brautigam CA, Clark L, Shao Z, Scheuermann TH, et al. Structure and ligand-binding mechanism of the human OX1 and OX2 orexin receptors. Nat Struct Mol Biol. 2016;23:293–9.

Yin J, Mobarec JC, Kolb P, Rosenbaum DM. Crystal structure of the human OX2 orexin receptor bound to the insomnia drug suvorexant. Nature. 2015;519:247–50.