ボルズィ錠 2.5mg
ボルズィ錠 5mg
ボルズィ錠 10mg

CTD 第 2 部

2.6.1 緒言

大正製薬株式会社

目次

2.6.1 緒言 3

2.6.1　緒言

ボルノレキサント水和物（図 2.6.1-1）は大正製薬株式会社が創製した選択的 OX_1 及び OX_2 受容体アンタゴニスト（dual orexin receptor antagonist：DORA）である。

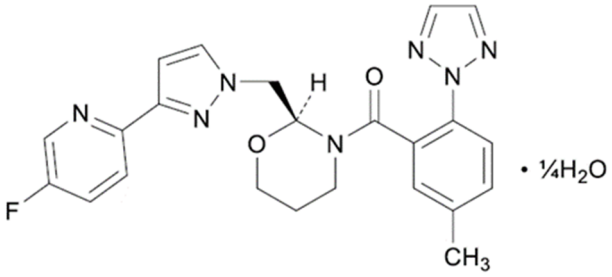


図 2.6.1-1　構造式

オレキシン（オレキシン A 及びオレキシン B）は、神経細胞に発現するオレキシン受容体を刺激し、覚醒持続に関与している。ボルノレキサント水和物はこの刺激を遮断することで、不眠症患者において覚醒から睡眠への移行を促す不眠症治療薬として期待される。

本剤の予定する効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

[効能・効果]

不眠症

[用法・用量]

通常、成人にはボルノレキサントとして 1 日 1 回 5 mg を就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 10 mg を超えないこととする。

ボルズィ錠 2.5mg
ボルズィ錠 5mg
ボルズィ錠 10mg

CTD 第 2 部

2.6.2 薬理試験の概要文

大正製薬株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 6
2.6.2.1 まとめ 6
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 7
2.6.2.2.1 *in vitro* 薬理試験 7
2.6.2.2.2 *in vivo* 薬理試験 8
2.6.2.2.3 代謝物の薬理作用 10
2.6.2.3 副次的薬理試験 12
2.6.2.3.1 *in vitro* 副次的薬理試験 12
2.6.2.3.2 *in vivo* 副次的薬理試験 14
2.6.2.4 安全性薬理試験 16
2.6.2.4.1 中枢神経系 16
2.6.2.4.2 心血管系 16
2.6.2.4.3 呼吸系 17
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 18
2.6.2.6 考察及び結論 18
2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験 18
2.6.2.6.2 安全性薬理試験 18
2.6.2.6.3 結論 20
2.6.2.7 図表 20
2.6.2.8 参考文献 20

表

表 2.6.2-1 ボルノレキサント水和物のオレキシン受容体発現細胞におけるアンタゴニスト作用 8
表 2.6.2-2 M1 及び M3 のヒトオレキシン受容体に対する結合親和性 10
表 2.6.2-3 M1 のオレキシン受容体発現細胞におけるアンタゴニスト作用 10
表 2.6.2-4 M3 のオレキシン受容体発現細胞におけるアンタゴニスト作用 11
表 2.6.2-5 結合試験で用いた受容体、トランスポーター及びイオンチャネル 13
表 2.6.2-6 無麻酔・非拘束イヌの血漿中未変化体及び M1 の薬物動態パラメータ 17
表 2.6.2-7 hERG 電流の抑制率とヒト血漿中未変化体濃度 19

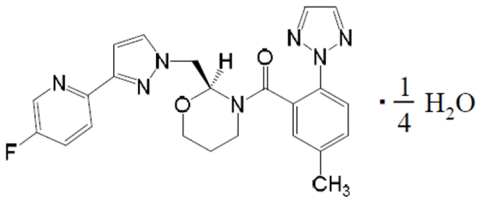
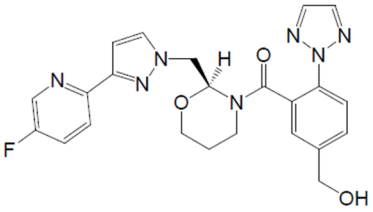
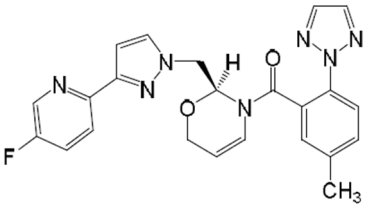
図

図 2.6.2-1 ボルノレキサント水和物のラット入眠潜時に対する作用 9
図 2.6.2-2 ボルノレキサント水和物のラット睡眠に対する作用 9
図 2.6.2-3 M3 のラット入眠潜時に対する作用..... 11
図 2.6.2-4 M3 のラット睡眠に対する作用..... 12
図 2.6.2-5 ボルノレキサント水和物のラット協調運動機能に対する作用 15
図 2.6.2-6 ボルノレキサント水和物のエタノール併用下における ラット協調運動機能に対する作用 15

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
Ala-OXA	[$Ala^{6,12}$]orexin-A	[$Ala^{6,12}$]オレキシン A
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-2h}	AUC from 0 to 2 hours	投与後 2 時間までの AUC
AUC_{0-24h}	AUC from 0 to 24 hours	投与後 24 時間までの AUC
Ca^{2+}	calcium ion	カルシウムイオン
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC_{50}	50% effective concentration	50%効果濃度
HEK293	human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎臓由来
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
K_b	the equilibrium dissociation constant of a ligand determined by means of a functional assay	機能性試験から算出した平衡解離定数
K_d	the equilibrium dissociation constant of a ligand determined directly in a binding assay using a labeled form of the ligand	結合性試験から算出した平衡解離定数
K_i	the equilibrium dissociation constant of a ligand determined in inhibition studies	結合阻害定数
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
SD	Sprague Dawley	－
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
0.5 w/v% MC	0.5 w/v% methylcellulose 400 solution	0.5 w/v%メチルセルロース 400 水溶液

化学構造式一覧

略号	一般名	化学構造式	由来
―	ボルノレキサント水和物		原薬
M1 （水酸化体）	―		代謝物
M3 （脱水素体）	―		代謝物

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

効力を裏付ける *in vitro* 試験において、ボルノレキサント水和物は、ヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対して高い結合親和性を示し、その K_i 値はそれぞれ 0.460 及び 0.374 nmol/L であった。また、ボルノレキサント水和物は、ヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対してアンタゴニスト作用を示し、その K_b 値はそれぞれ 0.67 及び 0.84 nmol/L であった。一方、ボルノレキサント水和物はヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対してアゴニスト作用を示さなかった。ボルノレキサント水和物は、ラットの OX_1 及び OX_2 受容体に対してもアンタゴニスト作用を示し、その K_b 値はそれぞれ 0.44 及び 0.80 nmol/L であった。

効力を裏付ける *in vivo* 試験において、ボルノレキサント水和物の経口投与は、ラットの暗期の睡眠・覚醒周期に対して 1 mg/kg 以上の用量で有意な入眠潜時（入眠までに要する時間）の短縮作用及び総睡眠割合の増加作用を示した。

副次的薬理試験において、回転棒試験の協調運動機能評価でボルノレキサント水和物の経口投与は、30 mg/kg までラットの回転棒上の滞在時間に影響を及ぼさず、協調運動機能に対する影響は認められなかった。また、ボルノレキサント水和物の 30 mg/kg 経口投与は、エタノールを併用されたラットの回転棒上の滞在時間に影響を及ぼさず、協調運動機能に対してエタノールとの相互作用は認められなかった。

安全性薬理試験として、ボルノレキサント水和物の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を評価した。中枢神経系について、ボルノレキサント水和物を 0、100、300 及び 1000 mg/kg の用量でラットに単回経口投与し、Irwin 変法により一般症状及び行動への影響を評価した結果、300 mg/kg 以上で姿勢異常が認められたが、100 mg/kg では一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。心血管系について、hERG 発現細胞をボルノレキサント水和物の 0、3、10 及び 30 μmol/L で処理し、hERG 電流に対する作用を評価した結果、30 μmol/L で hERG 電流の抑制作用が認められたが、10 μmol/L まで影響を及ぼさなかった。また、ボルノレキサント水和物を 0、0.4、2 及び 10 mg/kg の用量で無麻酔・非拘束下のイヌに単回経口投与し、血圧、心拍数及び心電図への影響を評価した結果、ボルノレキサント水和物投与に関連した直接的な変化は認められなかった。呼吸系について、ボルノレキサント水和物を 0、100、300 及び 1000 mg/kg の用量でラットに単回経口投与し、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する影響を評価した結果、ボルノレキサント水和物は呼吸機能に影響を及ぼさなかった。

なお、2.6.2 項では、ボルノレキサント（無水物）としての濃度及び投与量で表記した。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　*in vitro* 薬理試験

2.6.2.2.1.1　ヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対する結合親和性

資料番号 4.2.1.1-1

ヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対するボルノレキサント水和物の結合親和性について、放射性リガンドを用いた受容体結合性試験により検討した。ボルノレキサント水和物の IC_{50} 値及び放射性リガンドの K_d 値から、K_i 値を算出した。評価にはヒトの OX_1 又は OX_2 受容体の遺伝子組換え発現細胞株由来膜標品を使用し、放射性リガンドは 3 nmol/L の[^{3}H]SB674042（ヒト OX_1 受容体評価）及び 1.5 nmol/L の[^{3}H]EMPA（ヒト OX_2 受容体評価）を使用した。種々の濃度（0.0001～1000 nmol/L）のボルノレキサント水和物存在下において、放射性リガンドを室温で 120 分（ヒト OX_1 受容体評価）及び 180 分（ヒト OX_2 受容体評価）インキュベーションし、各膜標品に対する放射性リガンドの特異的結合量を測定して K_i 値を算出した。

ボルノレキサント水和物は、ヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対して放射性リガンドの結合を濃度依存的に阻害し、その K_i 値はそれぞれ 0.460 及び 0.374 nmol/L であった（表 2.6.2-2）。

2.6.2.2.1.2　ヒト及びラットの OX_1 及び OX_2 受容体に対する機能性評価

資料番号 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4

ボルノレキサント水和物のアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用について、細胞内 Ca^{2+} 濃度を指標に検討した。評価には Ca^{2+} 蛍光指示薬を取り込ませたヒト及びラットの OX_1 又は OX_2 受容体の遺伝子組換え発現細胞を使用した。

アゴニスト作用は、各発現細胞に種々の濃度（0.01～10000 nmol/L）のボルノレキサント水和物を添加し、その際の蛍光強度の最大変化率（R_{max}）を測定することにより評価した。

アンタゴニスト作用は、オレキシン受容体作動性ペプチド Ala-OXA 誘発細胞内 Ca^{2+} 濃度変動に対するボルノレキサント水和物の阻害作用を評価した。アンタゴニスト作用の指標として、ボルノレキサント水和物の IC_{50} 値及び Ala-OXA の EC_{50} 値から K_b 値を算出した。各発現細胞に対して種々の濃度（0.001～1000 nmol/L）のボルノレキサント水和物を室温で 30 分インキュベーションした後、Ala-OXA を添加して得られた R_{max} を用いて IC_{50} 値を算出した。本評価においては、Ala-OXA の終濃度は、0.5 nmol/L（ヒト OX_1 受容体）、1 nmol/L（ヒト OX_2 受容体）、10 nmol/L（ラット OX_1 受容体）及び 30 nmol/L（ラット OX_2 受容体）とした。EC_{50} 値算出には各発現細胞に種々の濃度の Ala-OXA を添加し、得られた R_{max} を用いた。

アゴニスト作用の評価において、ボルノレキサント水和物は、ヒトの OX_1 及び OX_2 受容体発現細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇作用を示さなかった。一方で、アンタゴニスト作用の評価において、ボルノレキサント水和物は、ヒト及びラットの OX_1 及び OX_2 受容体発現細胞の Ala-OXA 誘発細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を濃度依存的に阻害した。その K_b 値はヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対して、それぞれ 0.67 及び 0.84 nmol/L であり、ラットの OX_1 及び OX_2 受容体に対しては、それぞれ 0.44 及び 0.80 nmol/L であった（表 2.6.2-1）。ボルノレキサント水和物は、ヒト及びラットの

OX_1 及び OX_2 受容体に同程度のアンタゴニスト作用を有しており、種差は小さいことが確認された。

表 2.6.2-1　ボルノレキサント水和物のオレキシン受容体発現細胞におけるアンタゴニスト作用

K_b (nmol/L)	OX_1 受容体		OX_2 受容体	
	ヒト	ラット	ヒト	ラット
ボルノレキサント水和物	0.67 ± 0.06	0.44 ± 0.02	0.84 ± 0.05	0.80 ± 0.14

平均値±標準誤差（n=3）

2.6.2.2.2　*in vivo* 薬理試験

2.6.2.2.2.1　睡眠に対する作用

資料番号 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6

ボルノレキサント水和物の睡眠誘発作用を脳波及び筋電図測定により検討した。

評価には脳波及び筋電図測定用の電極慢性植込み手術を施した 10～12 週齢の雄性 Wistar ラットを使用した。ボルノレキサント水和物投与の 7～8 時間前に、ラットを防音シールド室内の測定ケージに入れ、測定環境に馴化させた。暗期直前に溶媒（0.5 w/v% MC）又はボルノレキサント水和物（1、3 及び 10 mg/kg）を経口投与し、投与直後から脳波及び筋電図を記録した。脳波及び筋電図データを 20 秒ごとに覚醒、ノンレム睡眠及びレム睡眠に分類し、ノンレム睡眠とレム睡眠を合わせて総睡眠とした。次に、投与後 2 時間の間の各睡眠（ノンレム睡眠、レム睡眠及び総睡眠）の割合を算出した。投与直後からノンレム睡眠及びレム睡眠が連続して合計 120 秒以上出現するまでの時間を入眠潜時とした。

ボルノレキサント水和物は 1 mg/kg 以上の投与量で、溶媒対照と比較して有意に入眠潜時の短縮作用を示した（図 2.6.2-1）。投与後 2 時間の累積集計では、ボルノレキサント水和物はノンレム睡眠、レム睡眠及び総睡眠の割合を用量依存的に増加させ、ノンレム睡眠及び総睡眠の割合は 1 mg/kg 以上の投与量で、レム睡眠の割合は 3 mg/kg 以上の投与量で溶媒対照と比較して有意であった（図 2.6.2-2）。

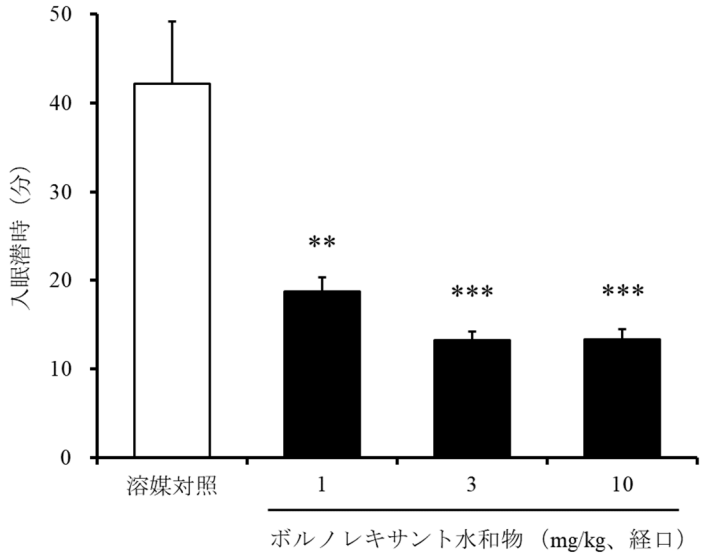


図 2.6.2-1 ボルノレキサント水和物のラット入眠潜時に対する作用

平均値±標準誤差（n=10）

** : p<0.01、*** : p<0.001 vs. 溶媒対照群（Steel's test）

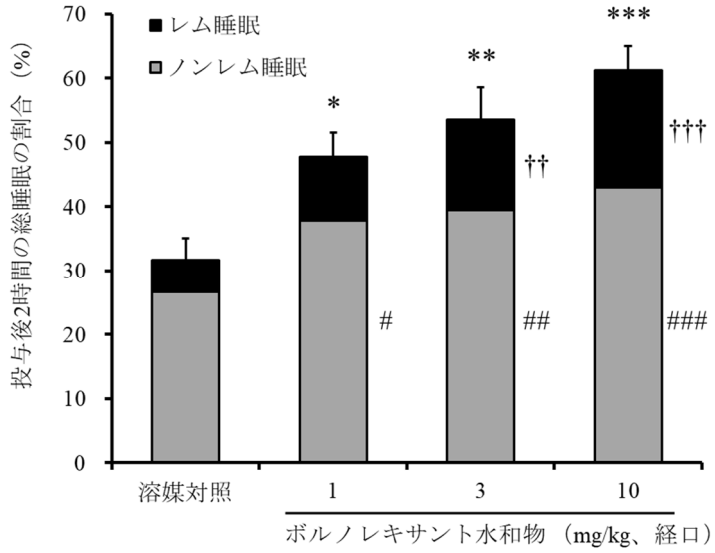


図 2.6.2-2 ボルノレキサント水和物のラット睡眠に対する作用

投与後 2 時間の総睡眠の割合（%）の平均値±標準誤差並びにノンレム睡眠及びレム睡眠の割合（n=10）

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 vs.溶媒対照群（総睡眠）（Dunnett's test）

: p<0.05、## : p<0.01、### : p<0.001 vs.溶媒対照群（ノンレム睡眠）（Dunnett's test）

†† : p<0.01、††† : p<0.001 vs.溶媒対照群（レム睡眠）（Dunnett's test）

2.6.2.2.3　代謝物の薬理作用

2.6.2.2.3.1　代謝物のヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対する結合親和性

資料番号 4.2.1.1-1

ボルノレキサントの代謝物である M1 及び M3 のヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対する結合親和性を、未変化体と同様の方法（2.6.2.2.1.1 項）により検討した。ヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対する M1 の K_i 値はそれぞれ 2.08 及び 2.72 nmol/L であった。M3 の K_i 値はそれぞれ 2.22 及び 3.39 nmol/L であった（表 2.6.2-2）。

表 2.6.2-2　M1 及び M3 のヒトオレキシン受容体に対する結合親和性

K_i (nmol/L)	ヒト OX_1 受容体	ヒト OX_2 受容体
ボルノレキサント水和物	0.460 ± 0.0405	0.374 ± 0.0213
M1	2.08 ± 0.181	2.72 ± 0.0249
M3	2.22 ± 0.226	3.39 ± 0.111

平均値±標準誤差（n=3）

2.6.2.2.3.2　代謝物のヒト及びラットの OX_1 及び OX_2 受容体に対する機能性評価

資料番号 4.2.1.1-2、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9、4.2.1.1-10

M1 及び M3 のオレキシン受容体に対するアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用を、M3 のヒト OX_1 受容体のアンタゴニスト作用評価を除いて、未変化体と同様の方法（2.6.2.2.1.2 項）により検討した。M3 のヒト OX_1 受容体のアンタゴニスト作用評価には終濃度 1 nmol/L の Ala-OXA を使用した。

アゴニスト作用の評価において、M1 及び M3 は、ヒトの OX_1 及び OX_2 受容体発現細胞の細胞内 Ca^{2+}濃度上昇作用を示さなかった。一方で、アンタゴニスト作用の評価において、M1 及び M3 はヒト及びラットの OX_1 及び OX_2 受容体発現細胞の Ala-OXA 誘発細胞内 Ca^{2+}濃度上昇を濃度依存的に阻害した。M1 の K_b 値は、ヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対してそれぞれ 2.22 及び 3.27 nmol/L、ラットの OX_1 及び OX_2 受容体に対してそれぞれ 1.13 及び 2.40 nmol/L であった（表 2.6.2-3）。M3 の K_b 値は、ヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対してそれぞれ 1.52 及び 1.69 nmol/L、ラットの OX_1 及び OX_2 受容体に対してそれぞれ 1.09 及び 1.97 nmol/L であった（表 2.6.2-4）。

表 2.6.2-3　M1 のオレキシン受容体発現細胞におけるアンタゴニスト作用

K_b (nmol/L)	OX_1 受容体		OX_2 受容体	
	ヒト	ラット	ヒト	ラット
ボルノレキサント水和物	1.26 ± 0.22	0.55 ± 0.08	1.18 ± 0.16	0.66 ± 0.08
M1	2.22 ± 0.21	1.13 ± 0.08	3.27 ± 0.46	2.40 ± 0.18

平均値±標準誤差（n=3）

表 2.6.2-4　M3 のオレキシン受容体発現細胞におけるアンタゴニスト作用

K_b (nmol/L)	OX_1 受容体		OX_2 受容体	
	ヒト	ラット	ヒト	ラット
ボルノレキサント水和物	0.95 ± 0.08	0.61 ± 0.03	0.83 ± 0.03	0.70 ± 0.05
M3	1.52 ± 0.12	1.09 ± 0.06	1.69 ± 0.07	1.97 ± 0.21

平均値±標準誤差（n=3）

2.6.2.2.3.3　代謝物の睡眠に対する作用

資料番号 4.2.1.1-11

ヒトにおける主要代謝物 M3 の睡眠誘発作用を未変化体と同様の方法（2.6.2.2.2 項）により検討した。M3 は 0.1、1 及び 10 mg/kg をラットに経口投与した。

M3 は 10 mg/kg の用量で、溶媒対照と比較して入眠潜時を有意に短縮させた（図 2.6.2-3）。同様に、投与後 2 時間の累積集計において、M3 の 10 mg/kg は溶媒対照と比較して有意にレム睡眠の割合を増加させた（図 2.6.2-4）。

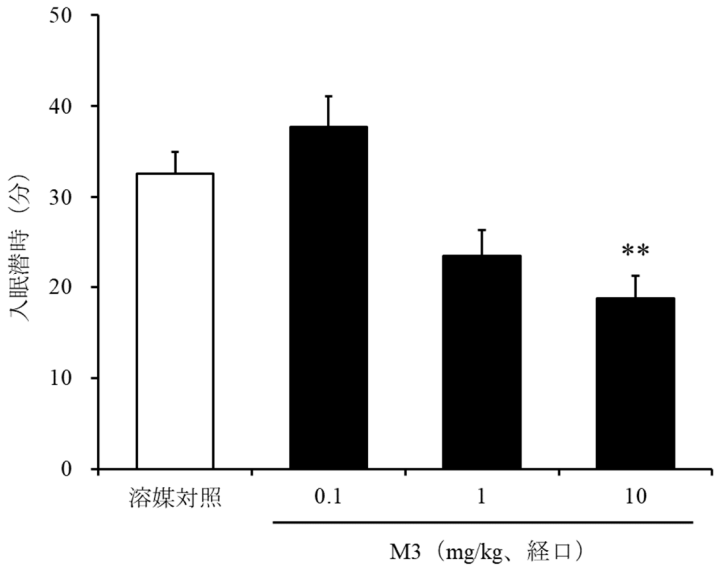


図 2.6.2-3　M3 のラット入眠潜時に対する作用

平均値±標準誤差（n=10）

** : p<0.01 vs. 溶媒対照群（Dunnett's test）

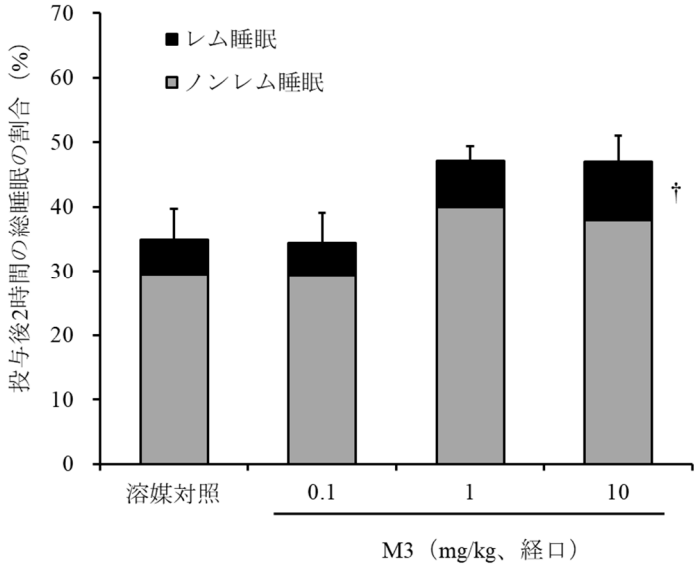


図 2.6.2-4　M3 のラット睡眠に対する作用

投与後 2 時間の総睡眠の割合（%）の平均値±標準誤差並びにノンレム睡眠及びレム睡眠の割合（n=10）

†：$p<0.05$ vs. 溶媒対照群（レム睡眠）（Dunnett's test）

2.6.2.3　副次的薬理試験

2.6.2.3.1　*in vitro* 副次的薬理試験

2.6.2.3.1.1　受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する結合性

資料番号 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2、4.2.1.2-3

ボルノレキサント水和物及び M3 の選択性を、表 2.6.2-5 に示した 90 種類の標的分子（受容体、トランスポーター及びイオンチャネル）に対する結合性を指標に評価した。ボルノレキサント水和物及び M3 の濃度は 1 及び 10 μmol/L を使用した。

ボルノレキサント水和物は 1 μmol/L において、NK_1 受容体に対する放射性リガンドの結合を 64.3%阻害した。また、ボルノレキサント水和物は 10 μmol/L において、ドパミントランスポーター、NK_1 及びシグマ 2 受容体に対する放射性リガンドの結合を、それぞれ 77.0、95.1 及び 82.6%阻害した。その他の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対して、ボルノレキサント水和物は 1 及び 10 μmol/L の濃度で 50%以上の結合阻害作用を示さなかった。ボルノレキサント水和物のヒト NK_1 受容体膜標品に対する放射性リガンドの結合阻害作用を詳細に評価したところ、ボルノレキサント水和物は濃度依存的に放射性リガンドの結合を阻害し、その IC_{50} 値は 784 nmol/L であった。本数値はヒトのオレキシン受容体に対する結合親和性（K_i 値）と比較して 1000 倍以上乖離していた。

M3 は 10 μmol/L において、NK_1 受容体に対する放射性リガンドの結合を 88.6%阻害した。その他の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対して、M3 は 1 及び 10 μmol/L の濃度で 50%以上の結合阻害作用を示さなかった。

以上より、ボルノレキサント水和物及び M3 は OX_1 及び OX_2 受容体に高い選択性を有することが示された。

ボルノレキサント水和物及び M3 の放射性リガンドの結合を 50%以上阻害する濃度はそれぞれ、最大臨床推奨用量 10 mg のボルノレキサント水和物を投与した際の血漿中非結合型未変化体の C_{max} 34.3 nmol/L（表 2.7.6.1-4 の C_{max} 279 ng/mL と表 2.6.4-16 の蛋白結合率 94.5%から算出）及び非結合型 M3 の C_{max} 3.44 nmol/L（表 2.7.6.1-5 の C_{max} 52.9 ng/mL と表 2.6.4-18 の蛋白結合率 97.1%から算出）に比べて高い濃度であった。

表 2.6.2-5　結合試験で用いた受容体、トランスポーター及びイオンチャネル

Adenosine A_1	Dopamine transporter	Muscarinic M_3
Adenosine A_{2a}	Estrogen	Muscarinic M_4
Adenosine A_3	Endothelin ET_A	Muscarinic M_5
Adenosine transporter	Endothelin ET_B	Na channel Site 2
α_{1A}-Adrenergic	$GABA_A$（Agonist Site）	Neurokinin NK_1
α_{1B}-Adrenergic	$GABA_A$（Benzodiazepine central）	Neurokinin NK_2
α_{2A}-Adrenergic	$GABA_A$（Chloride channel）	Neurokinin NK_3*
α_{2B}-Adrenergic	$GABA_B$	Neuropeptide Y_1*
α_{2C}-Adrenergic*	GABA transporter	Neuropeptide Y_2
β_1-Adrenergic	Glucocorticoid	Neurotensin NT_1
β_2-Adrenergic	Glutamate（AMPA）	Norepinephrine transporter
Angiotensin AT_1	Glutamate（Kainate）	Nicotinic
Angiotensin AT_2	Glutamate（NMDA agonist site）	Opiate δ
Androgen	Glutamate（NMDA glycine site）	Opiate κ
Bradykinin B_1	Glutamate（NMDA phencyclidine site）	Opiate μ
Bradykinin B_2	Glutamate（NMDA polyamine site）	Opiate ORL1
Bombesin	Glycine（Strychnine sensitive）	Oxytocin**
Ca Channel（Type L、Benzothiazepine）	Histamine H_1	Platelet-activating factor
Ca Channel（Type L、Dihydropyridine）	Histamine H_2	Prostanoid EP_2
Ca Channel（Type L、Phenylalkylamine）	Histamine H_3	Prostanoid EP_4**
Ca Channel（Type N）	Imidazoline	Serotonin $5HT_{1A}$
Cannabinoid CB_1	Inositol 1,4,5-triphosphate	Serotonin $5HT_{2A}$
Cannabinoid CB_2	K Channel KA	Serotonin $5HT_3$
Cholecystokinin CCK_A	K Channel K_{ATP}	Serotonin $5HT_4$**
Cholecystokinin CCK_B	K Channel SK_{Ca}	Serotonin transporter
Corticotropin-releasing factor 1	Leukotriene B_4	Sigma σ1
Dopamine D_1	Leukotriene D_4	Sigma σ2
Dopamine D_2 short	Melatonin MT_1	Vasopressin V_1
Dopamine D_3	Monoamine transporter	Vasopressin V_{1B}
Dopamine D_4**	Muscarinic M_1	Vasopressin V_2
Dopamine $D_{4.2}$*	Muscarinic M_2	Vasoactive intestinal peptide 1
Dopamine D_5		

*：ボルノレキサント水和物のみ実施
**：M3 のみ実施

2.6.2.3.2 *in vivo* 副次的薬理試験

2.6.2.3.2.1 ラット協調運動機能に対する作用

資料番号 4.2.1.2-4、4.2.1.2-5

ボルノレキサント水和物の協調運動機能に対する作用を回転棒試験により検討した。試験には7 週齢の雄性 SD ラットを用い、訓練により回転棒上（10 回転/分）の滞在時間が 120 秒に到達したラットを使用した。

単独作用の評価では、ラットに溶媒（0.5 w/v% MC）、ボルノレキサント水和物（3、10 及び30 mg/kg）又は陽性対照のゾルピデム（10 mg/kg）を経口投与し、30 分後にラットを回転棒に乗せて落下するまでの滞在時間を測定した。測定上限時間は 120 秒とした。エタノール併用下の評価では、それぞれ単独では影響を及ぼさない用量のボルノレキサント水和物、ゾルピデム及びエタノールを使用した。試験開始の 30 分前にラットに溶媒（0.5 w/v% MC）、ボルノレキサント水和物（30 mg/kg）又は陽性対照のゾルピデム（3 mg/kg）を経口投与し、その 15 分後に生理食塩液又はエタノール（1 g/kg）を腹腔内投与し、ラットを回転棒に乗せて落下するまでの滞在時間を測定した。

単独作用の評価では、ゾルピデム（10 mg/kg）は溶媒対照と比較して回転棒上の滞在時間を有意に減少させた。一方、ボルノレキサント水和物はいずれの用量でも、溶媒対照と比較して回転棒上の滞在時間に影響を及ぼさなかった（図 2.6.2-5）。エタノール併用下の評価では、ゾルピデム（3 mg/kg）は、溶媒対照と比較してラットの回転棒上の滞在時間を減少させた。一方、ボルノレキサント水和物（30 mg/kg）によるラットの回転棒上の滞在時間への影響は認められなかった（図 2.6.2-6）。

以上のことから、ボルノレキサント水和物は、30 mg/kg まで協調運動機能に影響を及ぼさないことが示された。また、ゾルピデムは単独で協調運動機能に影響を及ぼさない用量であってもエタノールとの併用により協調運動機能障害を示すが、ボルノレキサント水和物はエタノールとの併用によっても影響を及ぼさないことが明らかとなった。

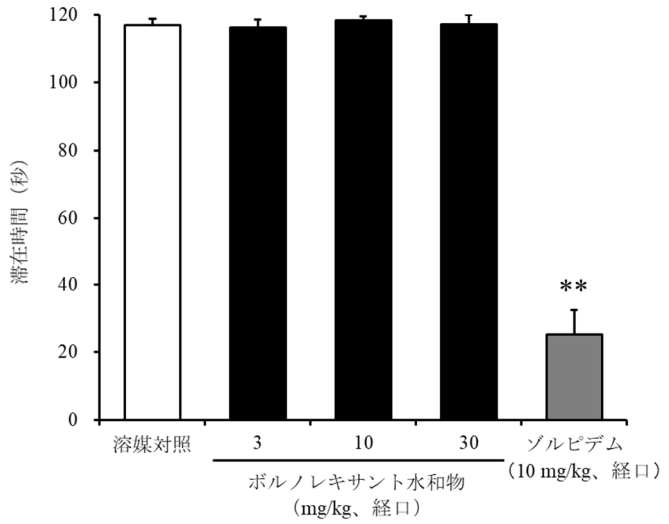


図 2.6.2-5　ボルノレキサント水和物のラット協調運動機能に対する作用

平均値±標準誤差（n=8）

** : p<0.01 vs. 溶媒対照群（Wilcoxon's test）

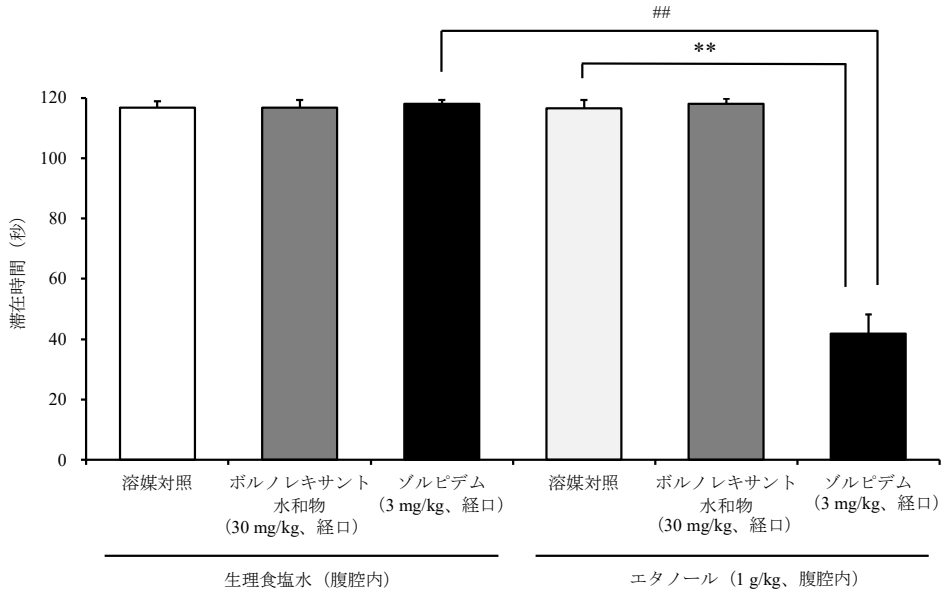


図 2.6.2-6　ボルノレキサント水和物のエタノール併用下における
ラット協調運動機能に対する作用

平均値±標準誤差（n=8）

ゾルピデムとエタノールの間で有意な交互作用を示した（p<0.01、二元配置分散分析）。

** : p<0.01、## : p<0.01（Wilcoxon's test）

2.6.2.4 安全性薬理試験

ICH S7A 及び S7B ガイドラインに従い、*in vitro* 及び *in vivo* 安全性薬理試験を実施し、ボルノレキサント水和物の中枢神経系、心血管系、呼吸系への影響を検討した。

2.6.2.4.1 中枢神経系

2.6.2.4.1.1 ラットの中枢神経系に対する作用

資料番号 4.2.1.3-1

ボルノレキサント水和物を 0（溶媒対照：0.5 w/v% MC）、100、300 及び 1000 mg/kg の用量で雄性 SD ラット（6 週齢、6 例/群）に単回経口投与し、Irwin の変法を用いて一般症状及び行動への影響を評価した。一般症状及び行動評価は投与前、投与後 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間に実施した。

ボルノレキサント水和物の 300 及び 1000 mg/kg で睡眠誘発作用に関連した姿勢異常として身体の伸張又は四肢の伸展を伴う身体の伸張がそれぞれ 1 及び 2 例で認められた。当該所見は投与後 0.5 又は 1 時間に認められたが、それぞれ投与後 1 又は 2 時間に消失し、以後に著変は認められなかった。姿勢異常のほかには一般症状及び行動に影響は認められなかった。ボルノレキサント水和物の 100 mg/kg は、一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2 心血管系

2.6.2.4.2.1 hERG 電流に対する作用

資料番号 4.2.1.3-2

ボルノレキサント水和物の 0（溶媒対照：0.1 v/v% DMSO を含む細胞外液）、3、10 及び 30 µmol/L を hERG 発現 HEK293 細胞（5 例/群）に曝露して、ホールセルパッチクランプ法によりテール電流を測定することで hERG 電流に対する作用を評価した。陽性対照として、hERG チャネル阻害物質である E-4031（0.1 µmol/L）を用い、同様に評価した。

ボルノレキサント水和物は 30 µmol/L において溶媒対照と比べ hERG 電流を有意に抑制したが、10 µmol/L まで hERG 電流に影響を及ぼさなかった。hERG 電流の補正抑制率（対溶媒対照比）は、3、10 及び 30 µmol/L でそれぞれ 4.1、6.8 及び 23.2%であった。陽性対照である E-4031 の補正抑制率は 87.4%で、溶媒対照と比べて有意な抑制が認められた。

2.6.2.4.2.2 無麻酔・非拘束イヌの血圧、心拍数及び心電図に対する作用

資料番号 4.2.1.3-3

ボルノレキサント水和物の 0（溶媒対照：0.5 w/v% MC）、0.4、2 及び 10 mg/kg を漸増法で、雄性イヌ（8 カ月齢、4 例）に単回経口投与（休薬期間：6 日間）し、無麻酔・非拘束下で心血管系への影響を評価した。テレメトリー送信器を皮下に留置したイヌを用いて、血圧（収縮期、拡張期及び平均）、心拍数及び心電図（PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc）について、投

与前 2、1.5 及び 1 時間、並びに投与後 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間で解析した。心血管系評価後、各用量を同様に投与し、評価時点における血漿中未変化体及び M1 濃度を測定した。

ボルノレキサント水和物の 2 及び 10 mg/kg で、投与後 0.5～2 時間において溶媒対照に比べて心拍数が有意に低下した。投与後 2 時間で 2 及び 10 mg/kg の心拍数は投与前の 81.9 及び 82.5%であった。ボルノレキサント水和物の全ての用量で溶媒対照に比べ、投与後 0.5～4 時間において QT 間隔及び QTc の有意な延長が認められた。0.4、2 及び 10 mg/kg の QTc は投与前の 107.7%（投与後 4 時間）、107.2%（投与後 2 時間）、108.4%（投与後 2 時間）であった。心拍数の低下、QT 間隔及び QTc の延長は、血漿中未変化体濃度との相関性はなく、用量反応性は認められなかった。一般状態の観察において、溶媒投与時に散発的に認められた通常の睡眠行動が、ボルノレキサント水和物投与時では投与後 0.5 から 8 時間に高頻度に認められた。

以上のことから、ボルノレキサント水和物投与による心拍数の低下、QT 間隔及び QTc の延長はボルノレキサント水和物の直接的な影響ではなく、睡眠行動に関連した二次的変化と考えられた。ボルノレキサント水和物は 10 mg/kg まで PR 間隔、QRS 時間及び血圧に影響を及ぼさなかった。

血漿中未変化体及び M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は投与量の増加に伴い増加した（表 2.6.2-6）。

表 2.6.2-6 無麻酔・非拘束イヌの血漿中未変化体及び M1 の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h*ng/mL)
未変化体	0.4	0.750 ± 0.289	484 ± 110	1850 ± 675
	2	0.750 ± 0.289	1520 ± 356	6620 ± 2360
	10	0.625 ± 0.250	4670 ± 1000	19200 ± 5440
M1	0.4	1.50 ± 0.577	124 ± 18.6	872 ± 235
	2	1.50 ± 0.577	391 ± 74.6	3190 ± 942
	10	1.75 ± 0.500	1310 ± 222	10400 ± 2330

平均値±標準偏差（n=4）

2.6.2.4.3 呼吸系

2.6.2.4.3.1 ラットの呼吸機能への作用

資料番号 4.2.1.3-4

ボルノレキサント水和物を 0（溶媒対照：0.5 w/v% MC）、100、300 及び 1000 mg/kg の用量で雄性 SD ラット（7 週齢、8 例/群）に単回経口投与し、非拘束下で whole body plethysmography 法を用いて呼吸機能（呼吸数、1 回換気量及び分時換気量）を評価した。測定は、投与前、投与後 1、2、4 及び 8 時間に実施した。

いずれの用量においても投与後 8 時間まで呼吸数、1 回換気量及び分時換気量への影響は認められず、ボルノレキサント水和物は 1000 mg/kg までラットの呼吸機能に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験

in vitro 試験において、ボルノレキサント水和物はヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対して同程度の高い結合親和性を示した。また、ボルノレキサント水和物はヒト及びラットの OX_1 及び OX_2 受容体に対してアンタゴニスト作用を示した。一方、90 種類の標的分子（受容体、トランスポーター及びイオンチャネル）に対しては、OX_1 及び OX_2 受容体に比べて 1000 倍以上低い結合性を示した。これらのことから、ボルノレキサント水和物は、OX_1 及び OX_2 受容体選択的なアンタゴニストであると考えられた。

ラットを用いた *in vivo* 試験では、ボルノレキサント水和物の経口投与により、入眠潜時の短縮作用、ノンレム及びレム睡眠の割合の増加による総睡眠の割合の増加作用が示されたことから、睡眠誘発作用が確認された。また、ボルノレキサント水和物は単独で協調運動機能に影響を及ぼさず、無作用用量のエタノールとの併用時も協調運動機能障害作用は認められなかった。$GABA_A$ 受容体に作用する睡眠薬のゾルピデムは、ノンレム睡眠時間を増加させるもののレム睡眠時間を減少させることが知られている[1,2]。実施した試験において、ゾルピデムは単独で協調運動機能障害を示すとともに、協調運動機能障害を示さない投与量であってもエタノールとの併用によって協調運動機能障害作用が認められた。これらのことから、ボルノレキサント水和物は、$GABA_A$ 受容体に作用する睡眠薬とは異なる薬理学的プロファイルを有すると考えられた。

ボルノレキサントの代謝物である M1 及び M3 は、*in vitro* 試験において、OX_1 及び OX_2 受容体に対して同程度の結合親和性及びアンタゴニスト作用を示した。また、M3 はラットを用いた *in vivo* 試験において入眠潜時の短縮作用を示したことから睡眠誘発作用が確認された。ボルノレキサント水和物投与後の CSF 中 M1 及び M3 の $AUC_{0\text{-}2h}$ は、ボルノレキサントの $AUC_{0\text{-}2h}$ のそれぞれ 0.604 及び 0.365 倍であった（表 2.6.4-19 参照）。また、ボルノレキサント水和物と比較して、ラットの OX_1 及び OX_2 受容体に対するアンタゴニスト作用の強さが M1 は 0.28～0.49 倍（表 2.6.2-3 から算出）、M3 は 0.36～0.56 倍（表 2.6.2-4 から算出）であることを考慮すると、ボルノレキサント水和物投与によるラットの睡眠誘発作用には、主に未変化体が寄与していると推察された。

2.6.2.6.2 安全性薬理試験

中枢神経系に対する影響について、ボルノレキサント水和物の 300 及び 1000 mg/kg の用量でラットの姿勢異常が認められたが、投与後 1 又は 2 時間の時点で消失し、以後に著変は認められなかった。100 mg/kg の用量では一般症状及び行動に影響は認められなかった。ラット 1 カ月間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1 項）における 100、300 及び 1000 mg/kg の単回投与時の血漿中未変

化体 C_{max} はそれぞれ 535、1060 及び 2440 ng/mL であり、最大臨床推奨用量（10 mg）の血漿中未変化体 C_{max}（279 ng/mL）のそれぞれ 2、4 及び 9 倍の曝露であった。ラットで姿勢異常が認められた 300 mg/kg 投与時の血漿中未変化体 C_{max} は、ラットで睡眠誘発作用が認められた 1 mg/kg 投与時の血漿中未変化体 C_{max}（19.1 ng/mL、2.6.4.3.2.1(2)項）の 55 倍であり、姿勢異常は薬理作用による睡眠誘発作用に関連した二次的な変化と考えられた。

呼吸系に対する影響について、ボルノレキサント水和物は 1000 mg/kg の投与量までラットの呼吸機能に影響を及ぼさなかった。

心血管系に対する影響について、ボルノレキサント水和物は 10 µmol/L の濃度まで hERG 電流に影響を及ぼさなかった。影響が認められない最高濃度である 10 µmol/L（4470 ng/mL）は、最大臨床推奨用量（10 mg）投与時の血漿中非結合型未変化体 C_{max} の 292 倍に相当する濃度であった（表 2.6.2-7）。イヌを用いた *in vivo* 心血管系試験では、ボルノレキサント水和物の 2 及び 10 mg/kg の用量で心拍数の低下、0.4 mg/kg 以上の用量で QT 間隔及び QTc の延長が認められたが、血漿中未変化体濃度との相関性及び用量反応性は認められなかった。心電図検査を実施したイヌの反復投与毒性試験（2.6.6.3.3、2.6.6.3.4 及び 2.6.6.3.5 項）では、最高用量の 1000 mg/kg/日まで心電図及び心臓の病理組織学的検査に影響は認められなかったことから、ボルノレキサント水和物は心血管系に直接的な影響を及ぼさないと考えられた。また、イヌの心電図パラメータは活動状態で生理学的に変化することが知られており、安静時では QT 間隔が延長し、心拍数が低下することが報告されている[3]。以上のことから、イヌの心血管系試験で認められた変化は、ボルノレキサント水和物の投与後に認められた薬理作用（睡眠誘発作用）による睡眠行動に関連した二次的変化と考えられた。イヌの心血管系試験における最高用量の 10 mg/kg 及び 1 カ月間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）における 1000 mg/kg（反復時）の血漿中未変化体 C_{max} はそれぞれ 4670 及び 31100 ng/mL であり、最大臨床推奨用量（10 mg）の血漿中未変化体 C_{max}（279 ng/mL）のそれぞれ 17 及び 111 倍の曝露であった。なお、健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（209 試験、2.7.6.10 項）において、QT 間隔及び QTc への影響は認められなかった。

表 2.6.2-7　hERG 電流の抑制率とヒト血漿中未変化体濃度

hERG 電流阻害率 [a] **（%）**	**ボルノレキサント処理濃度**		**ヒト血漿中未変化体平均 C_{max}（ng/mL）（10 mg/man** [c] **）**	**hERG 電流試験処理濃度／ヒト血漿中非結合型未変化体平均 C_{max} 比**
	（µmol/L）	**（ng/mL）** [b]		
4.1	3	1340	279 [c] 15.3（非結合型）[d]	88
6.8	10	4470		292
23.2	30	13400		876

a) hERG 電流試験（2.6.2.4.2.1 項）
b) 有効数字 3 桁で表示
c) 最終製剤薬物動態試験（304 試験、絶食条件、2.7.6.1 項）
d) 蛋白結合率：94.5%（ヒト血漿、評価濃度 2 µg/mL、2.6.4.4.2 項）

2.6.2.6.3 結論

ボルノレキサント水和物は、選択的な OX_1 及び OX_2 受容体拮抗薬であり、ラットにおいて睡眠誘発作用を示した。また、ボルノレキサント水和物は臨床使用において中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に挿入した。

2.6.2.8 参考文献

[1] Bettica P, Squassante L, Groeger JA, Gennery B, Winsky-Sommerer R, Dijk DJ. Differential effects of a dual orexin receptor antagonist (SB-649868) and zolpidem on sleep initiation and consolidation, SWS, REM sleep, and EEG power spectra in a model of situational insomnia. Neuropsychopharmacology. 2012;37(5):1224-33.

[2] Beuckmann CT, Ueno T, Nakagawa M, Suzuki M, Akasofu S. Preclinical in vivo characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist for sleep/wake regulation. Sleep. 2019;42(6):1-14.

[3] Miyazaki H, Tagawa M. Rate-correction technique for QT interval in long-term telemetry ECG recording in beagle dogs. Exp Anim. 2002; 51(5): 465-75.

ボルズィ錠 2.5mg
ボルズィ錠 5mg
ボルズィ錠 10mg

CTD 第 2 部

2.6.3 薬理試験概要表

大正製薬株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表 4
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 6
2.6.3.3 副次的薬理試験 8
2.6.3.4 安全性薬理試験 9
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 9

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_b	the equilibrium dissociation constant of a ligand determined by means of a functional assay	機能性試験から算出した平衡解離定数
K_i	the equilibrium dissociation constant of a ligand determined in inhibition studies	結合阻害定数
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
HEK293	human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎臓由来
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔

ボルノレキサント（無水物）としての濃度及び投与量で表記した。

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

2.6.3.1.1 効力を裏付ける試験

被験物質：ボルノレキサント水和物、M1 及び M3

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
ボルノレキサント水和物の薬理試験					
OX_1 及び OX_2 受容体に対する結合親和性	膜標品	*in vitro*	大正製薬	PA00133	4.2.1.1-1
OX_1 及び OX_2 受容体に対するアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用	細胞	*in vitro*	大正製薬	PA00134 PA00083 PA00086	4.2.1.1-2 4.2.1.1-3 4.2.1.1-4
睡眠に対する作用	ラット	経口	[redacted] 大正製薬	8466 PA00090	4.2.1.1-5 4.2.1.1-6
代謝物の薬理試験					
OX_1 及び OX_2 受容体に対する結合親和性	膜標品	*in vitro*	大正製薬	PA00133	4.2.1.1-1
OX_1 及び OX_2 受容体に対するアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用	細胞	*in vitro*	大正製薬	PA00134 PA00096 PA00097 PA00129 PA00131	4.2.1.1-2 4.2.1.1-7 4.2.1.1-8 4.2.1.1-9 4.2.1.1-10
睡眠に対する作用	ラット	経口	[redacted]	10798	4.2.1.1-11

2.6.3.1.2 副次的薬理試験

被験物質：ボルノレキサント水和物及び M3

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
各種受容体、トランスポーター、イオンチャネルへの結合性	膜標品	*in vitro*	[redacted] 大正製薬 [redacted]	[redacted]6145[redacted] PA00098 [redacted]7146[redacted]	4.2.1.2-1 4.2.1.2-2 4.2.1.2-3
協調運動機能に対する作用	ラット	経口	大正製薬	PA00078 PA00087	4.2.1.2-4 4.2.1.2-5

2.6.3.1.3　安全性薬理試験

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験の種類	試験系	投与方法	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
中枢神経系に及ぼす作用						
一般症状及び行動 （Irwin 変法）	ラット	経口	適	[redacted]	[redacted]112	4.2.1.3-1
心血管系に及ぼす作用						
hERG 電流 （ホールセルパッチクランプ法）	細胞	*in vitro*	適	[redacted]	[redacted]105	4.2.1.3-2
血圧、心拍数及び心電図 （テレメトリー法）	イヌ	経口	適	[redacted]	[redacted]110	4.2.1.3-3
呼吸系に及ぼす作用						
呼吸数及び換気量 （whole body plethysmography 法）	ラット	経口	適	[redacted]	[redacted]111	4.2.1.3-4

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：ボルノレキサント水和物、M1 及び M3

試験の種類	試験系	投与方法・投与量	結果	資料番号
ボルノレキサント水和物の薬理試験				
OX_1 及び OX_2 受容体に対する結合親和性	膜標品（ヒト遺伝子組換え細胞株）	*in vitro* 0.0001～1000 nmol/L	ボルノレキサント水和物の K_i 値 ヒト OX_1 受容体: 0.460 nmol/L ヒト OX_2 受容体: 0.374 nmol/L	4.2.1.1-1
OX_1 及び OX_2 受容体に対するアゴニスト作用	細胞（ヒト遺伝子組換え）	*in vitro* 0.01～10000 nmol/L	ボルノレキサント水和物は 10 μmol/L までヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対してアゴニスト作用を示さなかった。	4.2.1.1-2
OX_1 及び OX_2 受容体に対するアンタゴニスト作用	細胞（ヒト遺伝子組換え）	*in vitro* 0.001～1000 nmol/L	ボルノレキサント水和物の K_b 値 ヒト OX_1 受容体: 0.67 nmol/L ヒト OX_2 受容体: 0.84 nmol/L	4.2.1.1-3
OX_1 及び OX_2 受容体に対するアンタゴニスト作用	細胞（ラット遺伝子組換え）	*in vitro* 0.001～1000 nmol/L	ボルノレキサント水和物の K_b 値 ラット OX_1 受容体: 0.44 nmol/L ラット OX_2 受容体: 0.80 nmol/L	4.2.1.1-4
睡眠に対する作用	Wistar ラット	経口 1、3、10 mg/kg	ボルノレキサント水和物は 1 mg/kg 以上の用量で有意に入眠潜時を短縮させた。また、投与後 2 時間累積では、1 mg/kg 以上の投与量で有意にノンレム及び総睡眠の割合を増加させ、3 mg/kg 以上の投与量で有意にレム睡眠の割合を増加させた。	4.2.1.1-5 4.2.1.1-6
代謝物の薬理試験				
OX_1 及び OX_2 受容体に対する結合親和性（M1 及び M3）	膜標品（ヒト遺伝子組換え細胞株）	*in vitro* 0.001～10000 nmol/L	M1 の K_i 値 ヒト OX_1 受容体: 2.08 nmol/L ヒト OX_2 受容体: 2.72 nmol/L M3 の K_i 値 ヒト OX_1 受容体: 2.22 nmol/L ヒト OX_2 受容体: 3.39 nmol/L	4.2.1.1-1
OX_1 及び OX_2 受容体に対するアゴニスト作用（M1 及び M3）	細胞（ヒト遺伝子組換え）	*in vitro* 0.01～10000 nmol/L	M1 及び M3 は 10 μmol/L までヒトの OX_1 及び OX_2 受容体に対してアゴニスト作用を示さなかった。	4.2.1.1-2

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物、M1 及び M3

試験の種類	試験系	投与方法・投与量	結果	資料番号
OX_1 及び OX_2 受容体に対するアンタゴニスト作用（M1）	細胞（ヒト遺伝子組換え）	*in vitro* （M1）0.01～10000 nmol/L （ボルノレキサント水和物）0.001～1000 nmol/L	M1 の K_b 値 ヒト OX_1 受容体: 2.22 nmol/L ヒト OX_2 受容体: 3.27 nmol/L 陽性対照のボルノレキサント水和物の K_b 値 ヒト OX_1 受容体: 1.26 nmol/L ヒト OX_2 受容体: 1.18 nmol/L	4.2.1.1-7
OX_1 及び OX_2 受容体に対するアンタゴニスト作用（M1）	細胞（ラット遺伝子組換え）	*in vitro* （M1）0.01～10000 nmol/L （ボルノレキサント水和物）0.001～1000 nmol/L	M1 の K_b 値 ラット OX_1 受容体: 1.13 nmol/L ラット OX_2 受容体: 2.40 nmol/L 陽性対照のボルノレキサント水和物の K_b 値 ラット OX_1 受容体: 0.55 nmol/L ラット OX_2 受容体: 0.66 nmol/L	4.2.1.1-8
OX_1 及び OX_2 受容体に対するアンタゴニスト作用（M3）	細胞（ヒト遺伝子組換え）	*in vitro* （M3）0.01～1000 nmol/L （ボルノレキサント水和物）0.01～1000 nmol/L	M3 の K_b 値 ヒト OX_1 受容体: 1.52 nmol/L ヒト OX_2 受容体: 1.69 nmol/L 陽性対照のボルノレキサント水和物の K_b 値 ヒト OX_1 受容体: 0.95 nmol/L ヒト OX_2 受容体: 0.83 nmol/L	4.2.1.1-9
OX_1 及び OX_2 受容体に対するアンタゴニスト作用（M3）	細胞（ラット遺伝子組換え）	*in vitro* （M3）0.01～1000 nmol/L （ボルノレキサント水和物）0.0099～1000 nmol/L	M3 の K_b 値 ラット OX_1 受容体: 1.09 nmol/L ラット OX_2 受容体: 1.97 nmol/L 陽性対照のボルノレキサント水和物の K_b 値 ラット OX_1 受容体: 0.61 nmol/L ラット OX_2 受容体: 0.70 nmol/L	4.2.1.1-10
睡眠に対する作用（M3）	Wistar ラット	経口 0.1、1、10 mg/kg	M3 は 10 mg/kg の用量で有意に入眠潜時を短縮させ、投与後 2 時間累積では有意にレム睡眠の割合を増加させた。	4.2.1.1-11

2.6.3.3 副次的薬理試験

被験物質：ボルノレキサント水和物及び M3

試験の種類	試験系	投与方法・投与量	結果	資料番号
各種受容体、トランスポーター、イオンチャネルへの結合性（ボルノレキサント水和物）	膜標品（ヒト遺伝子組換え細胞株 51 種類、ヒト細胞株 4 種類、ラット組織 28 種類、モルモット組織 5 種類、ウサギ組織 2 種類）	*in vitro* 1、10 μmol/L	ボルノレキサント水和物による放射性リガンドの結合阻害 1 μmol/L で NK_1 受容体への結合を 64.3%阻害 10 μmol/L でドパミントランスポーター、NK_1 受容体及びシグマ 2 受容体への結合をそれぞれ 77.0%、95.1%及び 82.6%阻害 上記以外の標的分子に対しては 1 及び 10 μmol/L で 50%以上の阻害作用を示さなかった。	4.2.1.2-1
NK_1 受容体に対する結合親和性（ボルノレキサント水和物）	膜標品（ヒト細胞株）	*in vitro* 0.1～10000 nmol/L	ボルノレキサント水和物の IC_{50} 値 ヒト NK_1 受容体: 784 nmol/L	4.2.1.2-2
各種受容体、トランスポーター、イオンチャネルへの結合性（M3）	膜標品（ヒト遺伝子組換え細胞株 52 種類、ヒト細胞株 1 種類、ラット組織 29 種類、モルモット組織 6 種類、ウサギ組織 2 種類）	*in vitro* 1、10 μmol/L	M3 による放射性リガンドの結合阻害 10 μmol/L で NK_1 受容体への結合を 88.6%阻害 上記以外の標的分子に対しては 1 及び 10 μmol/L で 50%以上の阻害作用を示さなかった。	4.2.1.2-3
協調運動機能に対する作用（ボルノレキサント水和物）	SD ラット	（ボルノレキサント水和物）経口、3、10、30 mg/kg （ゾルピデム）経口、10 mg/kg	ボルノレキサント水和物は 30 mg/kg の投与量まで回転棒上の滞在時間に影響を及ぼさなかった。一方、陽性対照のゾルピデムの 10 mg/kg は有意に回転棒上の滞在時間を減少させた。	4.2.1.2-4
エタノール併用下における協調運動機能に対する作用（ボルノレキサント水和物）	SD ラット	（ボルノレキサント水和物）経口、30 mg/kg （ゾルピデム）経口、3 mg/kg	ボルノレキサント水和物の 30 mg/kg はエタノール併用下において回転棒上の滞在時間に影響を及ぼさなかった。一方、陽性対照のゾルピデムの 3 mg/kg はエタノール併用下において有意に回転棒上の滞在時間を減少させた。	4.2.1.2-5

2.6.3.4　安全性薬理試験

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験の種類	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	資料番号
一般症状及び行動（Irwin 変法）	ラット／SD	経口（単回）	0、100、300、1000 mg/kg	雄 6	300 mg/kg 以上：姿勢異常 100 mg/kg：影響なし	適	4.2.1.3-1
hERG 電流（ホールセルパッチクランプ法）	hERG 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	0、3、10、30 µmol/L	細胞数 5	30 µmol/L：有意な抑制（抑制率：23.2%） 3、10 µmol/L：影響なし 陽性対照（E-4031）：有意な抑制（抑制率：87.4%）	適	4.2.1.3-2
血圧、心拍数及び心電図（テレメトリー法）	イヌ／ビーグル（無麻酔）	経口（単回、漸増）	0、0.4、2、10 mg/kg	雄 4	0.4 mg/kg 以上：QT 間隔、QTc の延長 2、10 mg/kg：心拍数の低下 0.4 mg/kg 以上：睡眠行動の頻度増加	適	4.2.1.3-3
呼吸数及び換気量（whole body plethysmography 法）	ラット／SD	経口（単回）	0、100、300、1000 mg/kg	雄 8	影響なし	適	4.2.1.3-4

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。