セロクエル25mg錠
及び
セロクエル100mg錠
に関する資料

アストラゼネカ株式会社

目次

略語一覧表

略語	略語内容
セロクエル	申請製剤、セロクエル錠 25mg/100mg 有効成分: フマル酸クエチアピン 本剤 1 錠中にクエチアピンとして 25mg/100mg を含む。
クエチアピン	フマル酸クエチアピン Quetiapine Fumarate のフリー体 2-[2-(4-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol
EPS	錐体外路系症状 Extrapyramidal Symptoms
DA	ドパミン Dopamine
5-HT_2	セロトニン 2(受容体) 5-hydroxytryptamine 2 (receptor)
PET	ポジトロン放出型断層撮影法 Positron Emission Tomography
BPRS	簡易精神医学的評価尺度 Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	全般改善度 Clinical Global Improvement
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
DSM-Ⅲ R	アメリカ精神医学会の精神疾患の診断と統計マニュアル第三改訂版、1980 年
PANSS	陽性・陰性症状評価尺度 Positive and Negative Syndrome Scale
BID	1 日 2 回
TID	1 日 3 回
QID	1 日 4 回
D_1	ドパミン D_1 受容体
D_2	ドパミン D_2 受容体
AUC	薬物投与後の血中濃度下曲線 Area under the Curve
Cmax	最高血中薬物濃度 Maximum Concentration
Tmax	最高血中濃度到達時間 Time to Maximum Concentration
$T_{1/2}$	血中消失半減期
QOL	生活の質 Quality of Life
TSH	甲状腺刺激ホルモン Thyroid Stimulating Hormone
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン

イ．起原または発見の経緯及び外国における使用状況等

1. はじめに

セロクエルは米国ゼネカ社（現：米国アストラゼネカ社）で合成、開発されたジベンゾチアゼピン系誘導体の抗精神病薬であり、現在、米国を含め53カ国で承認されている（平成12年5月現在）。

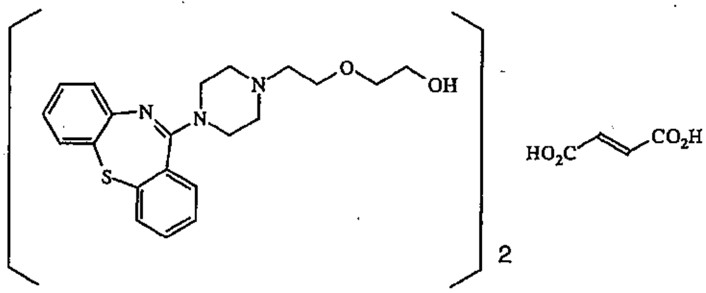
今回、有効成分であるフマル酸クエチアピン（JAN）及びその製剤セロクエル錠につき、品質、有効性及び安全性の見地から検討した結果、本薬は精神分裂病に有用と認められたため、表 イ-1に示した効能・効果、用法・用量で製剤の輸入承認申請を行うに至った。

表 イ-1　本薬の効能・効果、用法・用量

効能・効果	精神分裂病
用法・用量	通常、成人にはクエチアピンとして1回25mg、1日2又は3回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1日投与量は150～600mgとし、2又は3回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。但し、1日量として750mgを超えないこと。

2. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯



$C_{42}H_{50}N_6O_4S_2 \cdot C_4H_4O_4$

図イ－1　フマル酸クエチアピンの構造式

1950年から1960年にかけてクロルプロマジン、ハロペリドールを始めとして多くの抗精神病薬が開発されて治療の場に供されてきた。これらの薬剤はドパミンD_2受容体に対する遮断作用を有し、精神分裂病の幻覚や妄想などのいわゆる「陽性」症状の治療には有用であるが、感情鈍麻や社会的引きこもりなどのいわゆる「陰性」症状に対しては、その効果に限界がみられると言われてきた。さらに、これらの薬剤はD_2受容体でのドパミン遮断作用に基づく一連の副作用を引き起こし、なかでも錐体外路系症状（EPS）は高い頻度で発現した。

その後、D_2受容体拮抗作用とセロトニン5-HT_2受容体拮抗作用を有する薬物が陽性及び陰性の両症状の改善に有効と考えられるに至った。当時開発が開始されていたクロザピンは、当初は、クロルプロマジンに似た薬理作用を有すると考えられたが、後の研究によって従来の抗精神病薬とは異なり、5-HT_2受容体拮抗作用がD_2受容体拮抗作用に比べ、比較的強い薬剤であることがわかった。クロザピンは難治性精神分裂病及び陽性症状、陰性症状の治療に優れた臨床的有効性を有し、またEPSの発現率も少ない薬剤であった[1]。しかし、クロザピンは欧米で無顆粒球症の発現率が0.8～1.3%

に認められ、他の抗精神病薬（0.04～0.5%）の発現率に比べ高頻度で認められたため、クロザピンの使用は血液像の定期的検査のもと、治療抵抗性患者に限定された[2, 3]。

米国ゼネカ社は、クロザピンの薬理学的性質と、有効性についての特性を保持しつつ、他の抗精神病薬に比べEPSの発現が少なく、他に重大な副作用のない、新しい抗精神病薬の検索を1980年代の初めに行い、多数の化合物の中から新しい抗精神病作用を有するジベンゾチアゼピン系化合物としてクエチアピン（図イ－ 1参照）を選択し開発を開始した。

(2)開発の経緯

開発の経緯図を図イ－2に示す。

1) 非臨床試験の経緯

(申請後に、ラットを用いた試験においてみられた高プロラクチン血症による乳腺の肥大、過形成及び子宮における脱落膜腫を毒性であると判断し、無毒性量を変更した。したがって、下記に示す無毒性量は開発当時の判断を示しており、　　　ニ項で現在示されている無毒性量とは一致しない。)

本薬の非臨床試験は、図イ－2に示すように米国のゼネカ社によって1984年に開始された。

薬効薬理試験において、本薬はD_2、$5HT_2$受容体をはじめとする複数の受容体に親和性を示し、D_2受容体よりも$5HT_2$受容体に相対的に高い親和性を示した。また電気生理学的試験では、抗精神病作用に関連すると考えられる腹側被蓋野（A10）に選択的に作用し、錐体外路症状に関連すると考えられる黒質緻密質（A9）にはほとんど作用はみられなかった。行動薬理試験では、DA 直接作動薬であるアポモルヒネで誘発したリスザルの瞬目を抑制し、間接作動薬であるアンフェタミンで誘発したラットの運動亢進を抑制した。さらに、セロトニン作動薬であるキパジンで誘発したラットの首振り運動を抑制した。また、陰性症状モデルであると考えられているアンフェタミン誘発のカニクイザルの社会隔離行動を有意に抑制し、陽性及び陰性症状への臨床的有効性を示唆した。また、カタレプシー及びジストニア惹起作用は弱いことから、本薬のEPS誘発能は弱いものと考えられた。一般薬理試験ではいずれの項目においても特記すべき作用は認められなかった。

国内における第Ⅰ相臨床試験開始時の毒性試験の知見として、単回経口投与試験におけるLD_{50}はラットで500mg/kg以上、イヌで75mg/kg以上で、ラットの致死用量域では薬理作用に起因すると考えられる過度の鎮静がみられた。反復投与毒性試験では、ラット6ヵ月経口投与試験において体重増加抑制及び甲状腺濾胞細胞の肥大等がみられ、無毒性量は25mg/kg/日であった。イヌ6ヵ月経口投与試験では体重減少や三角状後白内障等がみられ、無毒性量は25mg/kg/日であった。生殖発生毒性試験では、ラット授精能試験（雄）における妊娠成立までの交尾期間延長、ラット妊娠前/妊娠期/授乳期投与試験（雌）における発情期間及び交尾成立までの期間延長ならびに妊娠率低下、ラット器官形成期投与試験における亜鈴型椎体の増加、ウサギ器官形成期投与試験における骨化不全がみられたが、亜鈴型椎体、骨化不全は骨化遅延に基づくものと考えられることから、催奇形性の可能性は低いと考えられた。ラット周産期及び授乳期投与試験では出生児の行動、機能及び生殖能に対する影響はみられなかった。薬物依存性試験では、身体依存能はないかあっても極めて軽微とする結果が得られた。また抗原性、変異原性、局所刺激性でも臨床試験開始に対して問題となる結果は得られなかった。

図イ－1　セロクエル開発の経緯図

国内における第Ⅱ相臨床試験以後の毒性試験の知見として、ラット12ヵ月経口投与試験では、ラット6ヵ月経口投与試験と同様な所見（体重増加抑制等）がみられ、無毒性量は25mg/kg/日であった。イヌ12ヵ月経口投与試験でもイヌ6ヵ月経口投与試験と同様な所見（体重増加抑制、三角状後白内障等）がみられ、無毒性量は50mg/kg/日であった。

種々の考察試験の結果からイヌの反復投与毒性試験（6、12ヵ月間）でみられた三角状後白内障は、コレステロール合成阻害に起因したと考えられた。がん原性試験ではマウス、ラットの雄において肝酵素誘導及びこれに起因する肝腫大の結果としてのチロキシンクリアランス増加による甲状腺濾胞細胞腺腫、及び雌ラットでの薬理作用に起因する乳腺腺癌がみられたが、これらの変化はイヌ、サルにおける反復投与毒性試験ではみられなかった。これらの他に「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」(平成元年9月11日 薬審1第24号)に適合させるため、単回経口投与試験、ラット器官形成期投与試験、ラット周産期及び授乳期投与試験の追試験も実施した。

薬物動態試験では、本薬はすべての種で速やかに吸収され、広範に代謝された。ラット、イヌ、サルの経口投与時のバイオアベイラビリティは低く、ラットにおいては性差がみられた。また、種々の臓器、組織に広範に分布し、胎盤通過性及び乳汁移行もみられた。主な代謝経路はヒトと動物で異なっていたが、代謝物の種類はヒトと動物で差はみられなかった。ラット及びイヌでの主排泄経路は胆汁を介した糞中への排泄であったが、ヒトでは尿中への排泄率が高かった。本薬の代謝に関する主なヒト肝チトクロームP450はCYP3A4であった。ヒト血漿中の主要代謝物は、薬理活性を示さず、また、急性毒性は未変化体と同等以下であった。

以上の非臨床試験の成績より臨床試験においても有効性が認められることが示唆され、動物における毒性所見も25mg/kg/日以下では特に臨床上問題となるような所見は得られなかった。

2) 外国における臨床試験の経緯

米国ゼネカ社は、精神分裂病を含む急性及び慢性精神病の治療薬として本薬の開発を　　　　に開始した。

第Ⅰ相試験が　　　　　　より健常人被験者において英国で開始され、また、その後米国でも臨床試験が開始された。この健常人被験者を対象とした試験では、被験者の大多数に薬理作用に基づく著明な鎮静作用が認められたため、25mgを上回る用量に増量することができなかった。このため、その後に実施した多くの臨床薬理試験は患者を対象として実施された。

第Ⅱ相試験は　　　　　　に開始され、1本のオープン試験と4本の二重盲検試験が実施された。パイロット試験においては、1日用量として、25mgから開始し、有効性と安全性を確認しながら250mgまで投与した。用量反応の検討を目的とした試験は、DSM-ⅢRの診断基準で急性増悪を伴う精神分裂病の患者を対象として1日75～750mgの用量の範囲内で実施した。有効性では本薬の高用量群で主要評価項目であるBPRS総スコア、CGI重症度、副次的評価項目であるBPRS陽性症状クラススターコア、SANSサマリースコアのそれぞれの投与前後の変化量においてプラセボに比し有意に優れていることが示された。また、安全性において問題となるべき所見は認めらず、錐体外路系症状（EPS）の指標であるSimpson Scaleの変化量においてはプラセボと差は認められなかった。

第Ⅲ相試験は　　　　　　に開始され、6本の二重盲検試験が実施された。ハロペリドール、プラ

セボを対照とし、75, 150, 300, 600, 750mg の5用量固定の用量反応関係を主として検討した試験においては、有効性の主要評価項目であるBPRS総スコア、CGI重症度等で75mg群を除いた全ての本薬投与群においてプラセボ群に比し有意に優っており、75mgを除く各用量の有効性が確認された。また、300mg投与群においては、陰性症状全般の指標であるSANSサマリースコアの変化量においても有意に優れていた。また、主に用法設定を目的とした450mg/日の1日2回投与及び1日3回投与の比較検討を行なった試験においては、両群とも50mg/日に比べ、主要評価項目であるBPRS総スコアにおいて有意に優れていたが、450mg/日の1日2回投与及び1日3回投与間のBPRS総スコア、CGI重症度及び副次的評価項目に有意な差は認められず、450mg/日の1日2回投与及び1日3回投与が共に有効であることが確認された。

以上の結果を基に第II相及び第III相試験における本薬の有効性をまとめると、プラセボを対照とした比較試験において、全般的改善の指標であるCGI重症度の変化量、精神症状全般の指標であるBPRS/PANSS総スコアの投与後の変化量、陽性症状全般の指標であるBPRS陽性症状クラスタースコア/PANSS陽性尺度合計スコア及び陰性症状全般の指標であるSANS/PANSS陰性尺度合計スコアの変化量でプラセボに比し本薬が有意に優っていた。また、クロルプロマジンを対照とした比較試験では、有効性において投与前に比べBPRS総スコア、BPRS陽性症状クラススコア、PANSS陰性症状スコア等をクロルプロマジン及び本薬ともに低下させたものの、両者に有意差は認められなかった。ハロペリドールとの比較は、4試験で実施され、そのうち1試験においては、主要評価項目であるBPRS/PANSS総スコアの変化量において差を認めず、また、他の1試験においてはPANSS総スコア20%以上減少例を改善例とした場合の改善率は本薬群で有意に高かった。また、両試験の副次的評価項目であるBPRS陽性症状クラスタースコア/PANSS陽性症状合計スコア、SANSサマリースコア/PANSS陰性尺度合計スコアの変化量において差を認めなかった。また、他の比較対照試験においては、改善率は本薬21%，ハロペリドール22%とほぼ同率を示したが、PANSS陽性尺度合計スコアにおいては、ハロペリドールが優れていた。また、再発予防検討試験は、試験デザインの違いにより比較検討が適切ではなかったが、BPRS陽性クラスタースコアでハロペリドールが優れていた。リスペリドンとの比較試験においては主要評価項目であるPANSS総スコアの投与後の変化量において同等であった。副次的評価項目においてはリスペリドンが優る結果であったがその差は概して小さかった。これらのことより、本薬はプラセボに比し、陽性症状、陰性症状において優れた効果を示すとともに、ハロペリドール、クロルプロマジン、リスペリドンの実薬に対しても、ほぼ類似の有効性を示すことが示唆された。

第II相、第III相試験の安全性に関しては、プラセボとの比較試験において、錐体外路系症状の指標であるSimpson Scaleでプラセボと差は認めず、10%以上発現した有害事象の種類もプラセボと大きく変わるものではなかった。実薬を対照とした比較試験では、Simpson Scaleにおいて、クロルプロマジンとの試験では、差は認められなかったが、リスペリドンとの試験、ハロペリドールとの2試験では本薬が有意に優っていた。また、他のハロペリドール対照の2試験においては、本薬と検定を行なっていなかった。また、発現率が10%以上発現した錐体外路症状は、本薬ではプラセボを含むいずれの対照薬との試験においても認められなかったが、ハロペリドールでは、EPS（11%）、アカシジア（20%, 15%, 24%）、パーキソニズム（29%）、緊張亢進（13%）、振戦（22%, 11%）がいくつかの試験において認められ、リスペリドンではアカシジア（15%）、緊張亢進（11%）が認められた。このことより、本薬はハロペリドール、リスペリドンより錐体外路系症状の発現率が低いことが示唆された。

1994 年から 1995 年にかけて、精神分裂病患者における体内動態と脳内 D_2 受容体及び 5-HT_2 受容体占有率との関係を検討することを目的とした臨床薬理試験をオープン試験で実施した。本薬 150mg を経口投与した後、経時的に線条体における D_2 受容体及び皮質における 5-HT_2 受容体の占有率をポジトロン放出型断層撮影法（PET）により測定、算出した。投与 12 時間後における本薬の D_2 及び 5-HT_2 受容体の占有率はそれぞれ 27％、58％で、血漿中半減期の 5.8－6.6 時間に比べると受容体の占有が長く持続したことが示され、血漿中未変化体濃度から推測する以上の薬理作用が長く持続することが示唆された。第Ⅲ相試験の結果に加え、これらの所見から、1 日 2 回投与でも 1 日 3 回投与と同程度に有効であることが示された。

また、長期投与時の安全性についての成績を得るために、短期（6 週間等）の投与を終了した精神分裂病患者に対し、長期投与試験を実施した（5 臨床試験及び 11 臨床薬理試験）。このうち、用法用量設定試験に引き続き行われた長期投与試験においては、先行試験を完了した 429 例と、直接組み込まれた 40 例の計 469 例に対し、1 日 2 回、最高 800mg/日まで投与された。長期投与試験における有害事象発現率は 47.8%（224/469 例）で、先行した試験における発現率と同程度であった。副作用発現率は 31.8%（149/469 例）で、その発現時期は有害事象と同様の傾向であった。発現率が 5% 以上の有害事象は、傾眠、不眠、起立性低血圧、頭痛であり、副作用は傾眠、起立性低血圧であった。その他臨床検査値においても影響が認められたが、頻度は低く全般的に忍容性に優れていた。

　　　　　に英国において、　　に米国で承認申請が行われ、1997 年 7 月、9 月にそれぞれ承認された。それに続いて他の国々でも承認されている（表 イ-7参照）。

表 イ-2に外国で実施された第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験（二重盲験試験）の一覧を示す。

表 イ-2　外国で実施した二重盲験試験（第Ⅱ相、第Ⅲ相試験）一覧

試験名	対象疾患	試験デザイン	薬剤・用量	例数	主要評価 BPRS(B) or PANSS(P)	安全性評価 有害事象（発現率 10%以上）
臨床第Ⅱ相試験						
プラセボ対照試験	精神分裂病急性増悪期	単施設二重盲検（プラセボ対照）、3週	Q:25-250mg/日（漸増 TID）	8	(P=0.04) B:-20.9	眠気、不眠、激越、頻脈、頭痛、めまい
			Placebo	4	B:-4.7	激越、不眠、頭痛、頻脈、めまい
プラセボ対照試験	精神分裂病急性増悪期	多施設二重盲検（プラセボ対照）、6週	Q:75-250mg/日	54	(NS) B: -8.1	眠気、激越、頭痛、口渇、GPT↑、不眠、GOT↑、便秘
			Placebo	55	B: -2.1	頭痛、激越、不眠、感染
プラセボ対照試験	精神分裂病急性増悪期	多施設二重盲検（プラセボ対照）、6週	Q:75-250mg/日	96	(NS: Q vs P) B: -4.2	激越、眠気、頭痛、めまい、便秘、不眠
			Q:75-750mg/日	94	(p<0.001: Q vs P) B: -8.7	激越、眠気、不眠、頭痛、GPT↑、めまい
			Placebo	96	B: -1.0	激越、不眠、眠気、頭痛
クロルプロマジン対照試験	精神分裂病急性増悪期	多施設二重盲検（クロルプロマジン対照）、6週	Q：75-750mg/日	101	B: -18.4 (NS)	眠気、不眠
			C：75-750mg/日（漸増法）	100	B: -18.0	起立性低血圧、眠気、不眠、激越
臨床第Ⅲ相試験						
用法用量検討試験	精神分裂病急性増悪期	多施設二重盲検	Q：450mg/日 TID	209	p=0.005 (150mg vs 25mg) B: -8.6	眠気、不眠

			Q：450mg/日 BID	200	p=0.006 (225mg vs 25mg) B: -10.0	眠気
			Q：50mg/日 BID	209	B:-5.4	―
用量反応検討試験	精神分裂病 急性憎悪期	多施設二重盲検（75,150,300,600,750mg,ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ、ﾌﾟﾗｾﾎﾞ比較）、6週	Q：75mg/日 TID	53	NS (Q vs P) B: -2.2	激越、頭痛
			Q：150mg/日 TID	48	p=0.002 (Q vs P) B: -8.7	頭痛、便秘
			Q：300mg/日 TID	52	p=0.002 (Q vs P) B: -8.6	頭痛、激越、起立性低血圧、めまい
			Q：600mg/日 TID	51	p=0.006 (Q vs P) B: -7.7	頭痛、起立性低血圧、激越、便秘、めまい、眠気
			Q：750/mg 日 TID	54	p=0.02 (Q vs P) B: -6.3	頭痛、消化不良、起立性低血圧、眠気、便秘、めまい
			H：12mg/日 TID	52	p=0.002 (H vs P) B: -7.6	ﾊﾟｰｷﾝｿﾆｽﾞﾑ、頭痛、ｱｶｼｼﾞｱ、不眠、激越
			P：TID	51	B: +1.7	激越、頭痛、不眠
ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ対照試験	精神分裂病 急性憎悪期	多施設二重盲検(ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ対照)、6週	Q：50-800mg/日	221	P: -18.7 (NS)	眠気、不眠、口渇
			H：1-16mg/日	227	P: -22.1	ｱｶｼｼﾞｱ、不眠、緊張亢進、頭痛、EPS、眠気
再発予防検討試験	精神分裂病 安定期	多施設二重盲検(75,150,300,600,750mg, ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ比較)、1年 Q75mg:85 Q300mg:88 Q600mg:87 H:41	Q：75mg/日	85	56日*	眠気、不眠、頭痛、感染、激越、口渇、眩暈
			Q：300mg/日	88	55日*	眠気、頭痛、不眠、眩暈、激越
			Q：600mg/日	87	84日*	眠気、不眠、口渇、激越、眩暈
			H：12mg/日	41	63日*	ｱｶｼｼﾞｱ、眠気、不眠、振戦、頭痛、神経過敏、感染、吐気、嘔吐、不安
臨床後期第Ⅲ相試験						
ﾘｽﾍﾟﾘﾄﾞﾝ対照試験	精神分裂病 急性増悪期	多施設二重盲検(ﾘｽﾍﾟﾘﾄﾞﾝ対照)、4、10週	Q：300or600mg/日	200	P: -20.3 (NS)	―
			R：6 or 12mg/日	208	P: -25.0	ｱｶｼｼﾞｱ、不安、不眠、緊張亢進、頭痛
ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ対照試験	精神分裂病	多施設二重盲検(Fluphenazine 4週+HPD 8週 or QTP 8週)	Q：600mg/日 (漸増法)	143	P: -11.5 (NS)	―
			H：20mg/日 (漸増法)	145	P: -8.87	振戦

Q: ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ, P: ﾌﾟﾗｾﾎﾞ, C: ｸﾛﾙﾌﾟﾛﾏｼﾞﾝ, H: ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ, R: ﾘｽﾍﾟﾘﾄﾞﾝ,.NS: 有意差なし(Non Significant)

*再燃による中止・脱落までの日数（中央値）

表 イ-3　陽性症状評価スコア（BPRS 陽性クラスタースコア、PANSS 陽性尺度合計スコア）、陰性症状評価スコア（SANS 合計スコア、PANSS 陰性尺度スコアおよび錐体外路系症状評価スコアの推移

試験名	薬剤名	症例数	投与後の変化量及び検定結果				
			陽性症状評価スコア		陰性症状評価スコア		EPS 評価スコア
			BPRS 陽性症状ｸﾗｽﾀ-スコア	PANSS 陽性尺度合計スコア	SANS ｻﾏﾘ-スコア	PANSS 陰性尺度合計スコア	Simpson Scale（例数）改善/不変/悪化
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照試験 第Ⅱ相	Q	8	-4.0（p=0.01:Q vs P）	---	---	---	---
	プラセボ	4	0.25	---	---	---	---
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照試験 第Ⅱ相	Q	54	-0.9 (NS: Q vs P)	---	-1.0（p<0.05 vs P）		27/13/13 (NS: Q vs P)
	プラセボ	55	-0.3	---	+0.6		24/15/11
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照試験 第Ⅱ相	Q（高用量）	96	-0.9(p=0.003:Q vs P)	---	-1.7（p=0.02 vs P）	-4.4(NS:Q vs P)	39/44/11 (NS: Q vs P)
	Q（低用量）	94	-0.6（NS: Q vs P）	---	+0.3 (NS:Q vs P)	-2.9(NS:Q vs P)	32/49/8 (NS: Q vs P)
	プラセボ	96	-0.4	---	-0.1	-1.9	47/38/9
ｸﾛﾙﾌﾟﾛﾏｼﾞﾝ対照試験	Q	101	-1.7 (NS)	---	---	-6.6	45/40/10 (NS)
	C	100	-1.6	---	---	-6.0	42/35/19
用法用量設定試験 第Ⅲ相	Q(225mg bd)	200	-1.0 (p≤0.09: 225mg vs 25mg)	---	-1.7（p=0.02: 225mg vs25mg）	---	104/68/20 (p=0.04: 225mg vs 150mg)
	Q(150mg td)	209	-0.9 (NS: 150mg vs 25mg)	---	-1.4	---	94/69/39
	Q(25mg bd)	209	-0.6	---	-0.9	---	98/62/32
用量反応検討試験 第Ⅲ相	Q（ 75mg）	53	-0.4 (NS: Q vs P)	---	-0.6	---	23/15/12 (NS: Q vs P)
	Q（150mg）	48	-0.7(p=0.006:Q vs P)	---	-0.8	---	22/15/9 (NS: Q vs P)
	Q（300mg）	52	-0.9(p<0.001: Q vs P)	---	-1.6（p=0.006 vs P）	---	27/19/3 (NS: Q vs P)
	Q（600mg）	51	-0.7(p=0.006:Q vsP)	---	-1.0	---	24/17/8 (NS: Q vs P)
	Q（750mg）	54	-0.6（p=0.04:Q vs P）	---	-0.5	---	25/15/9 (NS: Q vs P)
	プラセボ	51	+0.1	---	+0.8	---	22/17/11
	H（12mg）	52	-0.7 (p=0.001:H vs P)	---	-1.8	---	18/10/21 (NS: H vs P)
ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ対照試験	Q	221	---	-5.7	---	-5.0	102/70/41 (p<0.0001)
	H	227	---	-7.6 (p=0.006 Q vs H)	---	-5.4	66/42/110
再発予防検討試験	Q（ 75mg）	85	+0.8 (p<0.001:Q vs P)	---	+1.3	---	37/20/10
	Q（300mg）	88	+0.7 (p=0.002:Q vs P)	---	+0.3	---	29/29/14
	Q（600mg）	87	+0.5 (p=0.002:Q vs P)	--	+0.2	---	41/13/16
	H（ 12mg）	41	-0.1	---	-0.2	---	13/9/15
ﾘｽﾍﾟﾘﾄﾞﾝ対照試験	Q	200	---	-5.8	---	-4.9(NS:Q vs P)	51* (p=0.002)
	R	208	---	-7.9 (p=0.002 QvsR)	---	-5.6	85*
ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ対照試験	Q	143	-2.19（NS）	-3.43（Q vs H）	—	-3.0（NS）	33** (p=0.005)
	H	145	-1.61	-2.85	—	-2.4	54**

* 投与 10 週までに投与前値より増加した症例　** 投与 4 週以降、投与前値より増加した症例

3) 国内における臨床試験の経緯

本薬の国内臨床試験は　　　　　から　　　　　にかけて実施した。（試験結果の概要を以下に示すが、詳細については本資料ト に記載。）

① 第Ⅰ相試験

本薬の健常成人男性に対する単回投与での安全性、薬物動態、食事の影響を検討するために、単回投与試験をプラセボを対照薬とし無作為単盲検法にて　　　　から　　　　にかけて実施した。また、本薬の反復投与での安全性と薬物動態を検討するために、反復投与試験をプラセボを対照薬とし無作為単盲検法にて　　　　に実施した（治験総括医師：　　　　）。

試験は各群 8 例（実薬群 6 例、ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 2 例）で実施した。

前臨床試験成績及び外国第Ⅰ相臨床試験成績を基に用量を単回試験では本薬 1、5、10、20mg と設定した。主な所見として、眠気、ぼんやり感、脱力感、ふらつき、口渇等の主に薬理作用によると思われる症状がみられたが、これらは健常人を対象とした従来の抗精神病薬においても認められた所見であった。また、本薬投与各群において 1～3 例において血圧低下が観察された。20mg 単回投与時の、AUC は、10mg 投与時の約 2 倍の値を示し、空腹時 20mg 投与時の Cmax は 65.3±16.0ng/mL、Tmax は 1.3±0.3 時間、$T_{1/2}$ は 3.3±0.2 時間であった。食事の影響については、空腹時及び食後の両群で、Tmax、$T_{1/2}$、AUC、Cmax の各パラメータに有意差は認められず、食事による影響は少ないものと判断された。これらの結果より、本薬 20mg の用量までの投与で、特に問題となるような所見は認められなかった。しかし、20mg 投与において本薬の薬理作用によると考えられる眠気、ふらつき等の症状が増強したため、被験者の安全性を考慮し反復投与試験は 10mg（1 日 1 回）を 4 日間投与とした。

反復投与試験においても、単回投与試験と同様に眠気、脱力感、ぼんやり感等がみられたが、その程度は単回投与時に比べ増強しなかった。また、非持続性心室性頻拍が 1 例に認められた。その他、生理学的検査、眼科検査、内分泌検査で特に臨床上問題となる所見は認められなかった。

本薬は 10mg 以上の投与（単回、反復とも）において薬理作用に基づく眠気等がほぼ全例において発現し、20mg 投与において症状の程度が増強したため、健常人における 20mg を超える用量の検討は不可能と判断した。しかし、この時期、外国においてはすでに第Ⅱ相臨床試験が終了し 75～750mg の用量において有効性及び安全性が確認されていたため、第Ⅰ相試験成績及び外国臨床試験における試験成績より、血圧、心電図検査等に留意しつつ前期第Ⅱ相試験に移行することとした。

② 前期第Ⅱ相試験

本薬の精神分裂病患者に対する有効性と安全性を検討し、至適用量（臨床推奨用量）を検索するために、54 例を対象として 1 日 3 回、60～750mg/日を 8 週間投与する多施設オープン試験を　　　　より　　　　にかけて実施した（治験総括医師：　　　　）。

投与方法は、精神分裂病患者の反応性が患者によって大きく異なることを考慮して、漸増法を用いることとし、60mg/日より開始した。なお、中間検討会を開催し、開始直後の投与量が少ないために症状の悪化をきたす恐れがあるとの検討結果から「1 日 3 回、75mg/日から開始し 1 週間以内に 150mg までの増量を可能とする」と変更した。

解析対象症例 53 例に対する、最終評価における最終全般改善度、概括安全度、有用度はそれぞれ、

49.1％(26/53 例)（「中等度改善以上」）、66.0％(35/53 例)（「安全性に問題なし」）、49.1％(26/53 例)（「有用以上」）を示した。有効性では BPRS 総スコア、PANSS 総スコア、PANSS 各尺度合計スコアにおいて有意な改善が認められた。副作用は 64.2%に認められ、主な副作用は傾眠、不眠、神経過敏、めまい、倦怠感、起立性低血圧等であった。錐体外路症状の副作用発現率は 11.3%であった。また、投与前に異常高値であった血漿プロラクチン濃度は基準値（男性 1.5-9.7ng/ml、女性 1.4-14.6ng/ml）付近まで有意に低下した。重篤な有害事象が 3 例に認められた（自殺企図、出血性胃潰瘍、意識消失）。その中で、本薬との関連が否定されなかったものは、出血性胃潰瘍、意識消失の 2 例で、意識消失は、その後速やかに消失し、出血性胃潰瘍は、適切な内科的処置の後回復した。また、心電図、脳波、眼科検査において特に問題となる所見は認められなかった。また、中等度改善以上の症例で判定された至適用量（臨床推奨用量）は、75～750mg/日と幅広く分布した。

これらの結果から、本薬は精神分裂病患者に対して、安全性及び有効性について問題がないことが示唆されたため、後期第Ⅱ相試験に移行することとした。

③ 後期第Ⅱ相試験

精神分裂病患者に対する本薬の有効性、安全性の検討及び至適用量（臨床推奨用量）範囲を確定させることを目的とし、多施設オープン試験にて　　　　から　　　　にかけて実施した（治験総括医師：　　　　　　　）。

本試験においては BPRS 総スコアが 45 以上の症例を対象と規定し、165 例を対象として、前期第Ⅱ相試験及び外国の臨床薬理試験成績をもとに 1 日 2 又は 3 回、75～750mg/日、8 週間投与（漸増法）を行った。投与回数に関しては、第Ⅰ相試験等の薬物動態試験より 1 日 3 回投与が示唆されていたが、外国において本薬の脳内 D_2、$5HT_2$ 受容体占有率を確認する臨床薬理試験が実施され投与 12 時間後においても受容体占有を示す中間結果が得られていたことから 1 日 2 又は 3 回投与とした。（後に本臨床薬理試験結果より、投与 12 時間後においても本薬の脳内 D_2、$5HT_2$ 受容体占有率がそれぞれ 27%、58%を示し、8 時間値との差が大きくなかったことが示された。）なお、精神分裂病患者においては、抗精神病薬の反応性が個々の患者によって大きく異なることが多いことを考慮し漸増法を用いた。

主要評価項目である最終評価における最終全般改善度、概括安全度、有用度はそれぞれ、52.2%（84/161 例）（「中等度改善」以上）、62.0%（101/163 例）（「安全性に問題なし」）、47.2%（77/163 例）（「有用」以上）であり、また、2 回投与と 3 回投与の最終全般改善度はそれぞれ 44.8%（13/29 例）、53.8%（71/132 例）（「中等度改善」以上）であった。BPRS 総スコアは投与前に比し、投与後有意に改善した。PANSS 評価尺度においては、陽性尺度合計、陰性尺度合計及び総合精神病理評価尺度合計で、共に有意な改善が認められた。最終全般改善度における有効例（中等度改善以上）での至適用量は全症例の 96.4%が 75～600mg に広く分布していたが、300～450mg 投与群が最も多く、また、至適用量が判定された症例における平均値は 294.0±164.0mg/日（標準偏差）であった。この用量は外国試験における維持用量の推奨用量である 300mg/日とほぼ同じであった。

副作用は 56.4%（92/163 例）に認められ、主な副作用は傾眠、不眠、神経過敏、倦怠感、アカシジア、めまい、便秘、焦燥感、起立性低血圧等であり、錐体外路症状は 16.6%に認められた。重篤な有害事象として 1 例に血清 GPT の上昇が発現したが本薬の中止と内科的治療により回復した。また、投与前異常高値であった血漿プロラクチン濃度は投与終了時に基準値（男性 1.5-9.7ng/ml、女性 1.4-14.6ng/ml）近くにまで、有意に低下した。脈拍数が臥位、立位で有意に増加したが、血圧、心電

図、脳波等の検査においては特に問題と考えられる所見は認められなかった。また、臨床検査値異常変動としてプロラクチン濃度の変動、GOP、GPT の上昇等が認められた。

本試験の成績より本薬は 1 日 2 又は 3 回、75～750mg 投与において有効性、安全性が確認され、至適用量は 75～600mg であると示唆された。本薬の投与 1 週以降の維持用量については、上記の後期第Ⅱ相試験の成績及びプラセボ及びハロペリドールを対照薬として用いた 5 用量固定（75、150、300、600、750mg）の外国用量反応検討試験　　の結果、75mg 群とプラセボ群で有効性に有意差が認められなかったことから、患者への倫理性も考慮し 1 日 150～600mg であると推察された。

④ 第Ⅲ相試験

精神分裂病に対する本薬の有効性、安全性及び有用性を確立するため 2 系列の二重盲験試験を実施した。対照薬としては、精神分裂病の標準治療薬であるハロペリドール及び本薬と同様に D_2 遮断作用と 5-HT_2 遮断作用を併せ持つ塩酸モサプラミンを選択した。

a）ハロペリドールを対照薬とした二重盲験比較対照試験

本試験においては、200 例（本薬群：101 例、ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ群：99 例）を対象とし、1 日 2 回、50mg～600mg、8 週間投与試験（漸増法）を　　　　より　　　　にかけて実施した（ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ群 1 日 2 回 1.5～18mg/日）（治験総括医師：　　　　）。

解析対象症例 197 例（有効性、有用性 190 例）に対する、最終評価における最終全般改善度、概括安全度、有用度は、本薬投与群でそれぞれ、38.1%（37/97 例）（「中等度改善」以上）、30.0%（30/100 例）（「安全性に問題なし」）、23.7%（23/97 例）（「有用」以上）、ハロペリドール群で 25.8%（24/93 例）、14.4%（14/97 例）、7.5%（7/93 例）であった。有効性における改善率の差の 90%信頼区間は、+1.3%～+23.4%で両剤の同等性（非劣性）が検証された。BPRS と PANSS において、BPRS 総スコア、PANSS 総スコア及び PANSS 各尺度合計スコアで両群間に有意差は認められなかった。また、PANSS の陰性尺度合計において投与前に比べ本薬投与終了後に有意な変動を認めたが、BPRS 総スコア、PANSS 総スコア及び PANSS 陽性尺度合計スコアにおいては両群とも、投与前後で有意な変動を認めなかった。これは、対象を BPRS 総スコア 45 以上と規定せず、主要状態が陰性症状の「自発性欠如、感情鈍麻が前景Ⅱ（慢性・固定状態）」の患者が多かったことが一因と考えられた。PANSS の各項目では陰性尺度である「情動の平板化」、総合精神病理評価尺度である「心気症」、「運動減退」において差の 95%信頼区間の下限が 0 より大きいことより、ハロペリドール群に比し本薬の改善率が高いと考えられた。また、その他の項目は、差の 95%信頼区間が 0 を跨いでおり、ハロペリドール群の改善率が高いと考えられる項目は認められなかった。

有用度及び前治療薬との有用度比較において本薬投与群は、ハロペリドール群に比し有意に優れていた。（p=0.031、p=0.034）

概括安全度においては本薬投与群は、ハロペリドールに比し有意に優れていた（p=0.000）。

副作用は本薬投与群では 67%（67/100 例）に、ハロペリドール群では 82.5%（80/97 例）に発現し、発現率は本薬投与群で有意に低かった（p=0.014）。また、錐体外路症状の発現は、本薬群では 29.0%、ハロペリドール群では 63.9%であり錐体外路症状の発現も本薬群で有意に低く（p=0.000）、抗パーキンソン剤の併用率も 2 週目以降本薬群で有意に低かった（p<0.001）。発現率が 15%以上であった副作用は、本薬投与群では「不眠」、「傾眠」、「倦怠感」であり、ハロペリドール群では「振戦」、

「不眠」、「アカシジア」、「ブラジキネジア」、「筋強剛」、「流涎」、「歩行異常」、「めまい」であった。臨床検査値異常変動で、発現頻度が5%以上であった項目は、本薬投与群でも、ハロペリドール群と同じく、CPK、GPT、GOT、LDHで、その発現傾向は似ていた。また、投薬前に高値であった血漿プロラクチン濃度は両群において有意な低下が認められたが、本薬投与群では基準値（男性 1.5-9.7ng/ml、女性 1.4-14.6ng/ml）にまで低下していた。重篤な有害事象は本薬投与群で5例に、ハロペリドール群で6例に認められた。本薬投与群では、悪性症候群不全型、過量服用による悪心/嘔吐/胃部不快感、てんかん発作、自傷行為、痙攣/意識消失/血圧低下/頻脈がそれぞれ1例認められた。

b）塩酸モサプラミンを対照薬とした二重盲験比較対照試験

本試験においては、181例（本薬群：91例、塩酸ﾓｻﾌﾟﾗﾐﾝ群：90例）を対象とし、1日3回、75mg～600mg、8週間投与試験（漸増法）を　　　　より　　　　にかけて実施した（塩酸ﾓｻﾌﾟﾗﾐﾝ群1日3回,45～300mg/日）（治験総括医師：　　　　　　　　）。

解析対象症例180例（有効性、有用性166例）に対する、最終評価における最終全般改善度、概括安全度、有用度は、本薬投与群でそれぞれ、37.2%（32/86例）（「中等度改善」以上）、24.4%（22/90例）（「安全性に問題なし」）、30.2%（26/86例）（「有用」以上）、塩酸モサプラミン群で28.8%（23/80例）、12.2%（11/90例）、11.3%（9/80例）であった。有効性における改善率の差の90%信頼区間は、-3.5%～+20.4%で両剤の同等性（非劣性）が検証された。BPRSとPANSSにおいて、BPRS総スコア、PANSS総スコア及びPANSS各尺度合計スコアで両群間に有意差は認められなかった。また、PANSSの陰性尺度合計において投与前に比べ本薬投与終了後に有意な変動を認めたが、BPRS総スコア、PANSS総スコア及びPANSS陽性尺度合計スコアにおいて両群とも投与前後で有意な変動を認めなかった。これは、本試験においても対象をBPRS総スコア45以上と規定せず、主要状態像に陰性症状の「自発性欠如、感情鈍麻が前景Ⅱ（慢性・固定状態）」の患者が多かったことが一因と考えられた。PANSSの各項目では陰性尺度の「抽象的思考の困難」、「常同的思考」、総合精神病理評価尺度の「心気症」、「罪悪感」、「意志の障害」において差の95%信頼区間の下限が0より大きいことより、塩酸モサプラミン群に比し本薬の改善率が高いと考えられた。また、その他の項目では、差の95%信頼区間が0を跨いでおり、塩酸モサプラミン群の改善率が高いと考えられる項目は認められなかった。

有用度及び前治療薬との有用度比較において、本薬投与群と塩酸モサプラミン群間に有意差は認められなかった。

概括安全度においては本薬投与群は、塩酸モサプラミンに比し有意に優れていた（p=0.004）。

副作用は本薬投与群では61.1%（55/90例）に、塩酸モサプラミン群では81.1%（73/90例）に発現し、発現率は本薬投与群で有意に低く（p=0.004）、抗パーキンソン剤の併用率も2週目以降本薬群で有意に低かった（p<0.003）。また、錐体外路症状の発現は、本薬投与群では30.0%、塩酸モサプラミン群では61.1%であり錐体外路症状の発現も本薬投与群で有意に低かった（p=0.000）。発現率が15%以上であった副作用は、本薬投与群では「不眠」、「神経過敏」、「不安」であり、塩酸モサプラミン群では「振戦」、「流涎」、「神経過敏」、「ブラジキネジア」、「アカシジア」、「筋強剛」、「不眠」、「食欲不振」、「構音障害」、「倦怠感」であった。臨床検査値異常変動で、発現頻度が5%以上であった項目は、本薬投与群では、遊離型T4、CPK、総コレステロール、GPT、GOTであり、また、塩酸モサプラミン群ではCPK、遊離型T4、T3であった。また、血漿プ

ロラクチン濃度は、本薬投与群ではほぼ基準値（男性 1.5-9.7ng/ml、女性 1.4-14.6ng/ml）にまで低下したが（$p<0.01$）、塩酸モサプラミン群では有意な上昇が認められた（$p<0.01$）。重篤な有害事象は塩酸モサプラミン群で２例に認められたが、本薬投与群においては認められなかった。

以上の 2 試験の成績より、本薬は、有効性においてハロペリドール及び塩酸モサプラミンと同等であり、安全性においては、副作用発現率、錐体外路症状発現率で優れていることが確認され、これらの薬剤に比し同等もしくは、より高い臨床的有用性を有する薬剤であることが確認された。

⑤ 長期投与試験

精神分裂病に対する長期投与の安全性、有効性及び有用性を国内の４本の長期投与試験と外国の１本の長期投与試験で検討した。

外国の長期投与試験の使用に関しては、以下の理由により可とした。外国及び国内の臨床第Ｉ相試験等の健常人臨床薬理試験において定常状態におけるクリアランス（CL/f）の平均値及び被験者間変動に大きな差は認められず、精神分裂病患者の非高齢者間、高齢者間におけるそれぞれの血漿中濃度も同様の推移を示した。また本薬は、薬物動態が線形であること、維持用量の範囲内で、有効性及び安全性に関する評価指標に用量依存性が認められないこと、治療量域が広いこと、薬物吸収が食事の影響を受けにくいこと、蛋白結合に起因する相互作用の可能性はないこと等、本薬が民族的要因によって影響を受け難いことが考えられた。さらに、外国及び国内におけるほぼ同一の試験系による臨床試験間で、ほぼ同量の平均至適用量、至適用量域及び同一の用法用量を示すことより、長期投与時の本薬の安全性の検討において国内長期投与試験とあわせて外国試験成績を利用することは問題ないと判断した。

a）後期第Ⅱ相試験からの継続投与試験

後期第Ⅱ相試験で効果が認められ、安全性にも問題がないと判断され、長期投与の同意が得られた 77 例を対象として、1 日 2〜3 回、75〜750mg/日で長期投与試験を実施した。77 例中 6 ヵ月以上の完了例は 59 例であり、そのうち 38 例が 1 年の完了例であった。全症例に対する最終全般改善度は 67.5%（52/77 例）（「中等度改善」以上）であったが、後期第Ⅱ相終了時（8 週）、6 ヵ月終了時、1 年終了時の改善率は、ほぼ同率であった。全症例に対する概括安全度は 70.1%（54/77）（「安全性に問題なし」）で、長期投与移行時の安全率とほぼ同率であった。長期継続投与期間中の有用度は、63.6%（49/77 例）（「有用」以上）で、後期第Ⅱ相試験終了時と比べ大きな変動はなかった。長期継続投与期間中において初めて発現した副作用は 31.2%（24/77 例）であったが、主な副作用は、神経過敏 13%（10 例）、食欲亢進 6.5%（5 例）、体重増加 5.2%（4 例）等であった。遅発性ジスキネジアが 1 例認められたが、継続投与により初めて発現した副作用はなかった。遅発性ジスキネジアの指標である AIMS の総スコアは、長期継続投与の前後で差を認めなかった。また、長期継続投与期間中の副作用発現率は外国長期投与試験の発現率と同じであった。また、投与終了時の BPRS 総スコア、PANSS 総スコア及び PANSS 各尺度評価合計において、投与前に比ベスコアがいずれも有意に減少しており、長期継続投与開始時のスコアを維持した。

b）長期投与試験

精神分裂病患者を対象として１日 2〜3 回、75〜750mg/日で、3 本の長期投与試験を実施した。これらの 3 本の長期投与試験は、ほぼ同一の試験計画で実施され、症例数は総実施数 122 例で、試験

(1)（大阪地区）、試験(2)（金沢地区）、試験(3)（九州地区）で、それぞれ30例、25例、67例であった。このうち、24週以上の完了例は85例（69.7%）、52週完了例は45例（36.9%）であった（治験総括医師：試験(1)　　　　　　　　、試験(2)　　　　　　　　、試験(3)　　　　　　　　）。

最終全般改善度は、34.2%（39/114例）（「中等度改善」以上）で8週時の有効率39.6%と比べ大きな差はなかった。全安全性解析対象症例122例における概括安全度は、投与24週までの評価で31.1%（38/122例）（「安全性に問題なし」）、投与52週までの評価で27.9%（34/122例）であった。有用性解析対象症例114例での有用度は、22.8%（26/114例）（「有用」以上）であった。副作用は78/122例(63.9%)に発現したが、主な副作用は、不眠26.2%（32例）、神経過敏22.1%（27例）、傾眠11.5%（14例）、倦怠感11.5%（14例）、不安10.7%（13例）、食欲不振10.7%（13例）等であった。投与期間別に発現した副作用をみると、投与12週未満52.5%、投与12～24週21.6%、投与24～52週9.5%であり、本薬の長期投与により新たに発現した副作用は多くなかった。12週以降に初めて発現した副作用は、感情不安定、思考異常、人格障害、妄想、リビドー亢進、γ-GTP上昇、イレウス、尿失禁、尿閉、高脂血症、浮腫（各1例(1.0%)）であった。

⑥ 高齢者薬物動態試験

精神分裂病患者における、高齢者の薬物動態を非高齢者と比較検討するために、65～74歳の高齢者12例、20～39歳の非高齢者12例に対し1日2回、75～600mg/日、8週間投与のオープン試験を行なった（治験総括医師：　　　　　　　　）。薬物血中濃度は、4～7日目まで1回100mg、1日2回投与を行い、7日目に測定した。非高齢者12例におけるCmax, Tmaxは、それぞれ、397±57ng/mL, 2.6±0.7時間, $T_{1/2}$, $AUC_{0\text{-}12}$は、それぞれ3.5±0.2時間, 1.69±0.49 μg·h/mLであった。また、高齢者11例におけるCmax, Tmaxは、それぞれ、483±96ng/mL, 2.9±0.3時間, $T_{1/2}$, $AUC_{0\text{-}12}$は、それぞれ3.6±0.3時間, 2.59±0.54 μg·h/mLであった。高齢者では、投与2時間以降の本薬の薬物血中濃度は非高齢者よりも高く推移し、高齢者の$AUC_{0\text{-}12}$は非高齢者の1.5倍であった。本薬は広範な肝代謝を受けることから高齢者では本薬の肝クリアランスが低下する可能性があると考えられた。最終全般改善度における改善度は、高齢者、非高齢者で18.2%、27.3%、副作用発現率は、それぞれ、58.3%、66.7%であった。

⑦ 治療抵抗性患者への投与試験

他の抗精神病薬において寛解を示さなかった精神分裂病に対し、有効性及び安全性を検討することを目的とし、多施設オープン試験にて実施した（治験総括医師：　　　　　　　　）。

32例を対象とし、1日2～3回、75～750mg/日、8週間単独投与を行なった。試験対象は、過去5年間にハロペリドール換算で21mg/日以上、8週間以上の他の抗精神病薬の治療を3回以上実施したが寛解が認められなかった患者とした。有効性対象症例数は、治療抵抗性の基準に合致した22例であった。

最終評価における最終全般改善度、概括安全度、有用度は、それぞれ、40.9%(9/22例)（「中等度改善」以上）、53.1%(17/32例)（「安全性に問題なし」）、32.0%(8/25例)（「有用」以上）であった。BPRS総スコアは投与前に比べ、投与後において有意に減少した。PANSSにおいては、総スコア、陽性尺度合計、陰性尺度合計及び総合精神病理評価尺度合計において有意な改善が認められ、治療抵抗性精神分裂病の陰性、陽性両症状に対して有効であることが示唆された。また、副作用は

46.9%(15/32 例)に認められ、発現率 15%以上の副作用は不眠、神経過敏、不安であった。5%以上の発現を示した臨床検査値の異常変動はCPK, 遊離型T_4, GOT、GPT、LDH、尿蛋白であった。

4）製剤開発の経緯

本薬は 25mg 錠、100mg 錠とも欧米と同一製剤で開発を行ってきたが、後期第Ⅱ相試験終了後欧米における処方変更に伴って、本邦においても本薬の処方変更を実施した。このため、第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤間においてヒト及び溶出試験での生物学的同等性試験を実施し、両製剤間の同等性を示した（ヘ項、4.生物学的同等性参照）。さらに、国内臨床試験終了後、錠剤への刻印が不鮮明なため　%コーティング製剤（第Ⅲ相試験製剤）から　　%コーティング製剤（申請製剤）へ処方変更を行なった。これにより各製剤間において溶出試験を実施し、第Ⅲ相試験製剤と申請製剤間の溶出挙動に差がないことを確認し、両製剤は生物学的に同等であると判断した（ヘ項、4.生物学的同等性参照）。

以下に処方製剤とそれらが使用された国内臨床試験の一覧を示す。

表 イ-4 臨床試験における使用製剤一覧

試験名	製剤名
第Ⅰ相試験製剤[注]	第Ⅰ相試験
第Ⅱ相試験製剤	前期第Ⅱ相試験
	後期第Ⅱ相試験
	長期投与試験－後期第Ⅱ相よりの継続試験
第Ⅲ相試験製剤	第Ⅲ相試験－ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ対照
	第Ⅲ相試験－ﾓｻﾌﾟﾗﾐﾝ対照
	一般臨床試験－治療抵抗性
	臨床薬理試験－高齢者薬物動態
	長期投与試験

注） 第Ⅰ相試験製剤は第Ⅱ相試験製剤と成分含量のみが異なる製剤である。

以上の非臨床及び臨床試験結果より、本薬の精神分裂病に対する有効性及び安全性を検討した結果、本薬の臨床的有用性が確認されたので、「精神分裂病」を適応症として本薬の承認申請を行うに至った。

(3) 精神分裂病治療の現況及び本薬の位置付け

1) 精神分裂病の臨床的背景

精神分裂病の罹病危険率は、地理的、文化的、社会経済的に多様な階層を通じて世界的に約 1%であり[4]日本においても 0.7%前後とされている[5]。また、国内の有病率は 0.23%とされ全国で 20 数万人の患者がいると考えられている[6]。

臨床的には、知覚障害（幻覚、妄想）、思考障害（連合弛緩、脈絡のない会話、思考途絶）、行動・運動障害（衒奇、常同性）、感情障害（感情平板化、感情鈍麻、不適切な感情）という特徴的な症状が出現する。また、臨床症状はしばしば陽性症状（幻覚、妄想）、陰性症状（感情鈍麻、社

会的要求欠如、言語や内容の欠損、快感消失）[7]及び認知障害（記憶力、注意力、覚醒、実行力、精神運動速度の欠損）に分類される。本疾患は、主として青年期に発病し、しばしば慢性あるいは再発性の経過をたどり、その一部はしだいに人格が崩れて末期には陰性症状が支配的になった残遺状態（欠陥状態)を呈する[8]。また、長期入院あるいは退院と入院を繰り返すことが多く、安定して外来に移行させることが困難な疾患である[9]。また、本疾患を診断する上で、鑑別上注意を必要とする器質脳疾患としては、初期症状が類似する前頭葉腫瘍、脳炎急性期、脳炎後遺症、進行麻痺、ハンチントン舞踊病等があり注意が必要である[10]。

精神分裂病の生理学的発生機序に関しては数多くの仮説が立てられているが、最も広く受け入れられているのがドパミン（DA）仮説である。この仮説では、中脳ー辺縁系でのDA神経伝達の過剰活動が、幻覚、妄想、思路障害などの精神分裂病の陽性症状発現の原因であるとしている。本仮説は、従来抗精神病薬として用いられていた薬物がDA受容体拮抗薬であること、DA受容体作動薬（例えばレボドパやアンフェタミン）が精神分裂病様の陽性症状を生じるが、いずれもDA系の刺激によるものであり抗精神病薬で抑制されることによっても支持されている。また、神経生理学的及び神経放射線学的所見でも精神分裂病患者は前頭葉機能に明らかな異常を示しており、この解剖学的、機能的評価で示唆された前頭前野皮質と辺縁系にはDA経路が数多く分布していることが認められている[11]。しかしながら、5-HT$_2$受容体拮抗薬であるリタンセリンを投与すると陰性症状の改善とEPSの軽減がみられるとの所見も得られ[12]、セロトニンをはじめとする、他の神経伝達物質の関与も強く示唆されている。

2) 精神分裂病の薬物療法

1950年、60年代に登場したクロルプロマジン、ハロペリドール等の抗精神病薬は、精神分裂病治療に変革をもたらし、それ以降、抗精神病薬が精神分裂病治療の中心的役割を果たしてきている。これらの抗精神病薬は、特に精神分裂病の陽性症状に対して治療効果を発現し、慢性例に対して症状の安定維持効果を示した[13]。また、これらの薬剤の継続投与により、精神分裂病の再発率は有意に減少した[14]。現在では、これら抗精神病薬は、定型抗精神病薬と新しいタイプの非定型抗精神病薬とに分けられている。

① 定型抗精神病薬

クロルプロマジン、ハロペリドール、ブロムペリドール等従来から用いられている抗精神病薬がこれにあたり、現在においてもハロペリドールは精神分裂病治療の第一選択薬とされている。定型抗精神病薬に共通する薬理学的特性はD$_2$受容体遮断によるDA拮抗作用であり、黒質ー線条体、中脳ー辺縁系及び漏斗系に作用する。これらの薬物は、D$_2$受容体と結合する親和性の強さと相関して、幻覚、妄想、自我障害といった、いわゆる陽性症状に対しては奏効するといわれているが、自発性欠如、感情鈍麻等の陰性症状への効果は乏しいと言われている[15]。また、これらの薬物は、その他の中枢神経系受容体との親和性の違いにより効果の強さや、副作用の違いが生じるが、錐体外路系症状を高頻度で発現し、さらに血中プロラクチンの上昇作用が見られる[16]など、臨床的有用性に限界がある。

② 非定型抗精神病薬

当初は、D$_2$受容体遮断によるドパミン拮抗作用が、黒質ー線条体よりも中脳ー辺縁系で強い薬物を指していたが、近年では、DA以外の受容体、特に5HT$_2$受容体遮断作用を併せ持つ薬物を指すよ

うになってきた[17]。これらの薬物は、一般に、薬理学的特性としてD_2受容体遮断がこれまでの定型抗精神病薬に比し比較的弱い反面、5-HT_2受容体遮断作用が比較的強力である[18]。臨床的には陽性症状のみならず定型抗精神病薬において効果の認められなかった陰性症状にも効果が期待され、遅発性ジスキネジア等のEPSの発現は低率であり、血中プロラクチン上昇作用が少ないとする結果が得られている[19]。これには、クロザピン（国内未承認）、リスペリドンや開発中の本薬、オランザピン（国内未承認）等が含まれる。

③ 最近開発された抗精神病薬

非定型抗精神病薬として初めて有用性が認められたのはジベンゾチアゼピン系化合物のクロザピンで、陽性症状、陰性症状を改善し、定型抗精神病薬に比べ、EPS、血中プロラクチン濃度上昇の発現は低かった[20]。さらに、他の抗精神病薬において効果の認められなかった治療抵抗性の分裂病に対しても優れた効果を示した。クロザピンは1990年に米国及び英国において許可されたが、無顆粒症（好中球数<500/mm ^{3}）を引き起こす可能性を有しており、その使用に際しては適用患者、使用方法が厳しく限定され、投与開始後は血球数を定期的検査をすることが義務づけられた。さらに、てんかん発作、心臓血管系副作用、流涎、体重増加、譫妄等の副作用が報告されており、本邦においては承認されていない。

塩酸モサプラミンはクロカプラミンの誘導体で、クロカプラミンと比較してより高力価でD_2受容体遮断作用が強く、またクロカプラミンとほぼ同等の5-HT_2受容体遮断作用を有する[21]。臨床効果は二重盲験試験においてハロペリドールとほぼ同等の全般改善度を示し、また副作用の発現率はハロペリドールに比べ高い傾向を示したものの、錐体外路症状の発現においては、ほぼ同等であった[22]。

リスペリドンはベンゾソキサゾール系の非定型抗精神病薬で強力な5-HT_2受容体遮断作用を有するとともにハロペリドールと同程度の抗ドパミン作用を有する薬剤である[23]。臨床効果は二重盲験試験においてハロペリドールとほぼ同程度の全般改善度を示し、運動減退、情動鈍麻、感情的引きこもり等の陰性症状に優れた改善効果を示した。副作用発現率においては有意に低かったが、錐体外路症状の発現においては、発現率は低いものの、有意差は認められなかった[24]。

④ 薬物治療の問題点

近年、定型抗精神病薬において限界であると考えられた陰性症状に対する効果、錐体外路症状の軽減に焦点を絞って多くの薬剤が開発されているが、現在のところ医療現場を十分満足させる薬剤は認められていない。さらに、いかなる薬物治療にも奏功を示さない難治性又は治療抵抗性患者も存在している。

本邦における抗精神病薬の処方は、2剤以上の多剤投与が多く、多くは作用の異なる抗精神病薬を組み合わせて併用されている。その併用傾向は、欧米に比し高く3、4剤の併用投与もおこなわれることが特徴である[25]。多剤投与が行われる背景としては、本邦では、作用の適切な薬剤を併用しようとする考え方、多種類の薬剤を少しづつ併用することによって副作用を軽減しようとする考え方等がある[26]。しかし、抗精神病薬は、ハロペリドール、リスペリドン等、CYP2D6で代謝される薬剤が多く、併用により血中濃度が影響を受ける可能性も高い上、副作用の原因薬剤が不明となるなど問題点も多い。単一の抗精神病薬が多種の症状に効果を有し副作用を軽減できるのであれば、その有用性は非常に大きいと考えられる。

さらに、抗精神病薬の併用が多くなるにつれて、EPSの副作用の発現を抑えるため抗パーキンソ

ン剤の併用率は増加し、2剤併用では86.9%、3剤併用では90%以上に達するとする報告がなされている[27]。処方される抗パーキンソン剤としては、ビペリデン等の抗コリン系の薬剤が70%以上を占め[28]、抗精神病薬の抗アセチルコリン作用と重なって、慢性便秘、遅発性ジスキネジアや巨大結腸症等の非可逆的な副作用の原因となることが特に長期入院患者において問題とされてきた[29]。このため EPS の副作用発現を抑え、ひいては抗パーキンソン剤の使用を減らすことは、患者の QOL を改善する点においても重要な要因と考えられる。

3) 精神分裂病治療における本薬の位置付け

本薬は、D_1、D_2受容体よりも5-HT_2受容体に対して相対的に高い親和性を有するという点でクロザピンに類似した薬理学的特性を有する抗精神病薬である。

臨床上の有効性においては、陽性症状だけではなく従来の定型抗精神病薬において効果が十分でなかった陰性症状に対しても特に優れた改善効果を示した。また、国内で実施したオープン試験においては他の抗精神病薬による薬物治療に反応不良であった患者に対しても改善効果を示し、従来の抗精神病薬が有さない特性を有すると考えられる。

安全性においては副作用全体の発現率が低かったのみならず、本邦において初めてEPSの発現率がハロペリドールに比べて低いことが示され、抗パーキンソン剤の併用を少なくできることも確認された。抗アセチルコリン作用を有する抗パーキンソン剤の併用を少なくすることより、口渇、便秘等の抗パーキンソン剤による副作用を少なくすることが期待される。また、血漿プロラクチン濃度上昇の程度がこれまでの抗精神病薬に比し低いことが認められていることから、女性化乳房、無月経、乳汁漏出等の副作用の発現が低いことが期待される。これらのことより、本薬は、副作用の多発によって薬剤の増量が困難であった症例や副作用軽減のために多剤の併用をしいられている患者にとって、非常に有用であると考えられる。

また、国内で実施した臨床試験においては、主にハロペリドール等の前治療薬とほぼ同等の有用性が得られ、他剤投与例からの切り替えも可能であることが示唆された。

さらに、これまで述べてきたような種々の抗精神病薬による治療の効果が十分でなかった症例に対する治療は、近年の抗精神病薬の大きな開発目標の一つであったが、国内において実施されたオープン試験で本薬は治療抵抗性の症例に対し有用性を示した。

さらに、本薬は、外国において急性期精神分裂病に対しても数多くの臨床試験が実施され、陽性及び陰性症状に対しても有効であることが確認されている。特に新規発症例の場合、初期治療時の副作用による服薬コンプライアンスの低下は、初期治療の成否にかかわる重要な問題である。さらに、初期治療においては、多剤併用が行ないにくく、できるだけ少ない薬剤で効果を発現するものが求められている。これらのことと、国内の臨床試験において示された有効性及び優れた安全性と外国における成績をあわせて考えると、本薬は慢性精神分裂病のみならず急性精神分裂病患者に対しても使用することができる薬剤であると考えられる。

これらのことより本薬は、精神分裂病患者に対し、副作用軽減のための多剤投与および錐体外路症状軽減のための抗パーキンソン剤の併用が多く行われている状況下において、その併用率を減らす可能性のある有用な薬剤であると共に、その有効性、安全性より単独使用も可能な薬剤と考えられる。詳細に関しては「3. 特徴及び有用性」の項に記載した。

3. 特徴及び有用性

(1) 非臨床試験

① 受容体親和性

本薬はドパミンD_1、ドパミンD_2、セロトニン 5-HT_2受容体等に親和性を示し、相対的にドパミンD_2受容体に比しセロトニン 5-HT_2受容体に高い親和性を示す(　　ホ p.236)。他に、ヒスタミンH_1受容体、アドレナリンα 1、α 2 受容体にも親和性を示す(　　ホ p.236)。コリン作動性ムスカリン受容体やベンゾジアゼピン受容体に対しては、ほとんど親和性を示さなかった(　　ホ p.236)。

② ドパミン及びセロトニン受容体拮抗作用

ラットを用いた電気生理学的検討では、反復投与時に辺縁系の A10 DA 細胞に対し脱分極性非活性化を示すが、錐体外路系の A9 DA 細胞に対してはこの作用を示さず、辺縁系に選択的に作用する。(　　ホ p.234)。ラットにおけるキパジン誘発首振り運動を用量依存的に抑制する(　　ホ p.223)。

③ 錐体外路系に対する作用

ラットにおける本薬のカタレプシー惹起作用はハロペリドールに比し弱く、さらに、ハロペリドール感作サルや非感作サルにおけるジストニア発現頻度もハロペリドールに比し低い(　　ホ p.230, 231, 232)。これらのことは本薬の EPS 誘発作用が弱いことを示唆するものである。

④ 血漿中プロラクチンに対する作用

本薬をラットに単回投与すると血漿プロラクチン濃度を一時的に上昇させるがその後急速に低下する。ラットにおいて血漿中プロラクチン濃度推移は、ハロペリドールと異なり、持続的上昇を示さない(　　ホ p.239)。

(2) 臨床試験

1) 有効性

① 精神分裂病治療において定型抗精神病薬、セロトニン・ドパミン拮抗型抗精神病薬と同等の有効性を示す

臨床第Ⅲ相二重盲験比較試験においてハロペリドール及び塩酸モサプラミンに比し、90%信頼区間にて本薬の同等性（非劣性）が検証された。主要評価項目である最終全般改善度における改善率（「中等度改善以上」）は、ハロペリドール 25.8%に対し本薬は 38.1%、塩酸モサプラミン 28.8%に対し本薬は 37.2%であった（表 イ-4、表 イ-6）。

表 イ-5 最終全般改善度（対照薬: ハロペリドール）

薬剤		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	合計
QTP 群	n	7	30	18	14	6	6	14	2	97
	%	7.2	30.9	18.6	14.4	6.2	6.2	14.4	2.1	100.0
HPD 群	n	7	17	21	18	8	10	8	4	93
	%	7.5	18.3	22.6	19.4	8.6	10.8	8.6	4.3	100.0

薬剤	中等度改善以上				軽度悪化以下	
	n	%	χ^2検定	同等性検証 90%信頼区間	n	%
QTP 群	37	38.1	χ^2_0= 2.77	Δ=12.3%	26	26.8
HPD 群	24	25.8	p =0.096	(+1.3%～+23.4%)	26	28.0

QTP:フマル酸クエチアピン、 HPD: ハロペリドール

表 イ-6 最終全般改善度（対照薬:塩酸モサプラミン）

薬剤		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	合計
QTP 群	n	9	23	21	9	7	7	10	0	86
	%	10.5	26.7	24.4	10.5	8.1	8.1	11.6	0.0	100
MPM 群	n	4	19	25	14	9	7	2	0	80
	%	5.0	23.8	31.3	17.5	11.3	8.8	2.5	0.0	100

薬剤	中等度改善以上				軽度悪化以下	
	n	%	χ^2検定	同等性検証 90%信頼区間	n	%
QTP 群	32	37.2	χ^2_0=1.339	Δ=8.5%	24	27.9
MPM 群	23	28.8	p=0.247	(-3.5～20.4%)	18	22.5

QTP:フマル酸クエチアピン、 MPM: 塩酸モサプラミン

② 精神分裂病の陽性及び陰性症状の両方の症状に有効である

陽性症状及び陰性症状に対する効果は PANSS（Positive and Negative Syndrome Scale）評価尺度を用いて検討した。

前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び治療抵抗性精神分裂病を対象とした一般臨床試験において本薬投与終了時の陽性尺度合計及び陰性尺度合計は投与前と比較して有意に減少した。(ト、1.(2),(3))

第Ⅲ相比較試験では、陽性尺度合計は本薬群及び対照薬群（ハロペリドール及び塩酸モサプラミン）ともに有意な変化は認められなかった。これは精神症状が比較的軽い（陽性症状が優位でない）患者が多く組み入れられたことが一因であると考えられた。 両試験ともに陰性症状が優位の患者が多く組み入れられており、陰性尺度合計は本薬及び対照薬群ともに有意に減少した。ハロペリドールとの比較試験において陰性症状優位の患者層で、本薬群の改善率はハロペリドールに優った。症状別にみると陽性尺度では、本薬と対照薬で改善率に差がみられた症状はなかった。陰性尺度では、本薬はハロペリドールと比較して「情動の平板化」で、また、塩酸モサプラミンと比較して「抽象的思考の困難」及び「常同的思考」の改善率で優った。（ ト、1.(5),(6))

③ 他抗精神病薬に治療抵抗性の患者に対し改善作用を示す

他の抗精神病薬において抵抗性の精神分裂病に対し、最終評価における最終全般改善度は、40.9％（「中等度改善」以上）であり（ 表ト－185）、陽性症状だけでなく、陰性症状に対し

ても効果が認められた（　　　表ト－186）。

2) 安全性

① 精神分裂病患者における安全性が良好である

第Ⅲ相二重盲験比較試験において、ハロペリドール及び塩酸モサプラミンに比べ、概括安全度は、有意に高かった（　　　表ト－111, 156）。副作用発現率は両剤に比し有意に低く、本薬の副作用発現率はそれぞれ67.0%（67/100例）（ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ 82.5%(80/97例)）、61.1%（55/90例）(塩酸ﾓｻﾌﾟﾗﾐﾝ 81.1%(73/90例))であった（　　　表ト－114, 159）。

国内臨床試験における副作用発現率は、61.6%（360/584例）であった。発現率が高かった副作用は、不眠（19.2%）、神経過敏（17.8%）、傾眠（14.2%）、倦怠感（10.8%）、不安（10.6%）等で、重篤な悪性症候群、遅発性ジスキネジア及び重篤な心臓血管系副作用の発生はほとんど認められなかった。また、わずかな顆粒球数の減少、甲状腺ホルモン値の低下が認められたものの問題となるような副作用は認められなかった（　　　ト, 2, (2)）。

② 錐体外路系症状（EPS）を生じにくい。

第Ⅲ相二重盲験比較試験において、ハロペリドール及び塩酸モサプラミンに比べ、有意に発現率が低かった（　　　表ト－115, 160）。

③ 抗パーキンソン剤の併用率が低い。

第Ⅲ相二重盲験比較試験において、ハロペリドール及び塩酸モサプラミンに比べ、抗パーキンソン剤の併用率が有意に低く、抗パーキンソン剤の抗コリン作用に基づく副作用を軽減できる（　　　表ト－116, 161）。

④ 血漿中プロラクチン濃度をほとんど上昇させず、プロラクチン値上昇による副作用の発現が低い

第Ⅲ相二重盲験比較試験において、前治療薬によって上昇したプロラクチン濃度を基準値（男性 1.5-9.7ng/ml、女性 1.4-14.6ng/ml）付近まで有意に低下させ、プロラクチン値の上昇作用が極めて弱いことを示した。また、プロラクチン値の上昇に起因する無月経、乳汁漏出等の副作用は、認められなかった（　　　表ト－127, 171）。

⑤ 長期投与における安全性が良好である。

国内及び外国で実施された長期投与試験において，EPS 等の問題となる副作用の発現率は低く、短期投与試験における副作用の発現傾向と大きな差は、認められなかった（　　　ト 1.(8)）。

4. 特許状況

5.外国における使用状況

(1)許認可状況

外国における承認取得状況を表 イ-7に示した。また、主要国における許認可状況の概略を 表 イ-8に示した。

表 イ-7 外国における承認取得状況（平成12年6月現在）

承認取得国 (53カ国)	米国、英国、オランダ、カナダ、ハンガリー、ニュージーランド、アルゼンチン、ブラジル、南アフリカ共和国、イスラエル、アイスランド、シンガポール、香港、グアテマラ、マルタ、コロンビア、メキシコ、コスタリカ、キプロス、クウェート、エル・サルバドル、バーレン、アルーバ、ジャマイカ、ペルー、アラブ首長国連邦、キュラソー、イタリア、チェコ共和国、ポーランド、スイス、台湾、ブルガリア、ドミニカ共和国、エクアドル、ホンジュラス、リビア、リトアニア、パナマ、ロシア、スロベニア、タイ、トリニダード、ベネズエラ、エストニア、セルビア、オーマン、フィンランド、ポルトガル、オーストリア、スロバキア共和国、ギリシア、アイルランド

表 イ-8 外国主要国における許認可状況の概略

国名	許可年月	適応症	用量・用法
米国	1997年9月	精神病症状の治療	用法用量 通常の投与方法：通常、初回量としてセロクエル25mg1日2回投与とし、忍容性を確認しながら第2日目及び第3日目に1日2回25～50mgずつ増量、第4日目までに1日300～400mgとする。投与回数は1日2回又は3回。さらに用量調整が必要な場合は、通常2日以上の間隔で1日2回25～50mgづつ増減するのが望ましい。臨床試験では、1日150～750mgの投与領域で抗精神病効果が証明された。1日800mgを超える安全性については、臨床試験で評価検討していない。高齢者、肝機能不全患者、低血圧を起こしやすい患者等に対しては用量調整速度を緩徐にしたり、1日量を低くするよう考慮すること。フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等の酵素誘導物質を併用する場合は、本剤を高濃度で維持することが必要な場合がある。肝機能障害患者においては、25mg/日から投与を開始する。患者の症状及び忍容性に応じて、有効用量に達するまで25～50mg/日の用量で増量すること。 維持療法：寛解維持に要する可能な限りの最低濃度とすること。維持療法の必要性について、定期的に患者の評価を行うこと。維持療法の有効性については他の多くの抗精神病薬で十分に確立されている。 中止した患者での投与再開： 投与中断した経験のある患者の投与再開にあたっては、投与中止から1週間以内である場合は、用量調節は不要で、維持用量で再開してもよい。休止期間が1週間以上である場合は、初回用量調整スケジュールに従うこと。 他の抗精神病薬からの切り替え：他の抗精神病薬からセロクエルへの切り替えについて、系統的に収集したしたデータはない。

英国	1997年7月	精神分裂症治療	用法用量 1日2回投与する。 成人:治療開始後4日間の一日用量は、1日目は50mg、2日目は100mg、3日目は200mg、4日目は300mgとする。4日目以降、通常の有効用量域である300～450mg/dayまで増加する。各患者の臨床反応と耐性に応じて用量を150～750mg/日の範囲で適宜調節する。 高齢者:他の抗精神病剤と同様、高齢者では慎重に投与すること。特に投与初期は慎重に投与すること。高齢者には25mg/日から開始し、毎日25～50mgづつ有効用量に達するまで増量すること。有効用量は若い患者より低いことが多い。 小児及び青年:本剤の小児及び青年に対する安全性と効果は検討されていない。 腎及び肝障害:クエアチピンの経ロクリアランスは腎及び肝障害のある患者では約25%減少する。クエチアピンは肝臓で全面的に代謝されるため、肝障害のある患者に対しては慎重に投与すること。腎及び肝障害のある患者では本剤は25mg/日から開始し、毎日25～50mgづつ有効用量に達するまで増量すること。
ｵﾗﾝﾀﾞ	1998年4月	精神分裂症治療	用量･用法：1日2回投与する。 成人:治療開始後4日間の一日用量は、1日目は50mg、2日目は100mg、3日目は200mg、4日目は300mgとする。4日目以降、通常の有効用量域である300～450mg/dayまで増加する。各患者の臨床反応と耐性に応じて用量を150～750mg/日の範囲で適宜調節する。 高齢者:他の抗精神病剤と同様に、高齢者では慎重に投与すること。特に投与初期は慎重に投与すること。各患者の症状と忍容性に応じて、若年患者より用量の増加率を低く、また1日の用量を低くする必要がある場合がある。高齢者のクエチアピン平均血漿クリアランスは若年患者と比較し、30～50%低い。 小児及び青年:本剤の小児及び青年に対する安全性は確立していない。 腎障害:腎障害を有する患者において、用量調整を行う必要はない。 肝障害:クエチアピンは肝臓で幅広く代謝されるため、肝障害のある患者に対しては慎重に投与すること。特に投与初期は慎重に投与すること。肝障害のある患者は25mg/日より投与を開始し、各患者の症状と忍容性に応じて有効用量に達するまで25-50mg/日づつ増加する。
カナダ	1997年12月	精神分裂病症状の治療	用法用量：通常、初回用量として25mg1日2回投与し、忍容性を確認しながら1日2回25～50mgづつ増量し、第4～7日目までに1日300mgとする。さらに、各患者の臨床反応と耐性に応じて用量を調節する。臨床試験では、1日300～600mgの範囲で効果が証明された。しかし、1日150mgで最大効果が認められた患者もいる。1日800mgを超える投与量における安全性は、評価されていない。 高齢者：若年者に比べ血中クリアランスが30～50%下がっているので若年患者より増量率を低くし、1日量を低くする必要がある。 肝障害患者：肝臓で全面的に代謝されるため、肝障害のある患者に対しては慎重に投与すること。特に投与初期は慎重に投与すること。各患者の臨床反応と耐性に応じて、肝機能の正常な患者より用量増加率を低く、また1日の用量を低くする必要がある場合がある。 腎障害患者：臨床経験がないので慎重に投与すること。

(2)主要国の添付文書

表 イ-9に米国、表 イ-10にオランダにおける添付文書の要約を示した。

表 イ-9　米国における添付文書の要約

国名	米国
商品名	セロクエル 25, 100, 200
剤型・含量	25mg 錠（6mm、うすい黄味の赤色）：1 錠中に、フマル酸クエチアピンをクエチアピンとして 25mg 含む。 100mg 錠（8.5mm、うすい黄色）：1 錠中に、フマル酸クエチアピンをクエチアピンとして 100mg 含む。 200mg 錠（11mm、白色）：1 錠中に、フマル酸クエチアピンをクエチアピンとして 200mg 含む。
適応症	精神分裂病症状の治療
用法・用量	通常の投与方法：通常、初回量としてセロクエル 25mg1 日 2 回投与とし、忍容性を確認しながら第 2 日目及び第 3 日目に 1 日 2 回 25～50mg ずつ増量、第 4 日目までに 1 日 300～400mg とする。投与回数は 1 日 2 回又は 3 回。さらに用量調整が必要な場合は、通常 2 日以上の間隔で 1 日 2 回 25～50mg づつ増減するのが望ましい。臨床試験では、1 日 150～750mg の投与領域で抗精神病効果が証明された。1 日 800mg 以上の安全性については、臨床試験で評価検討していない。高齢者、低血圧を起こしやすい患者に対しては用量調整速度を緩徐にしたり、1 日量を低くするよう考慮すること。フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等の酵素誘導物質を併用する場合は、本剤の高濃度維持が必要な場合がある。 維持療法：寛解維持に要する可能な限りの最低濃度とすること。維持療法の必要性について、定期的に患者の評価を行うこと。維持療法の有効性については他の多くの抗精神病薬で十分に確立されている。 中止した患者での投与再開：投与中断した経験のある患者の投与再開にあたっては、投与中止から 1 週間以内である場合は、用量調節は不要で：維持用量で再開してもよい。休止期間が 1 週間以上である場合は、初回用量調整スケジュールに従うこと。 他の抗精神病薬からの切り替え：他の抗精神病薬からセロクエルへの切り替えについて、系統的に収集したしたデータはない。
使用上の注意	禁忌 本剤の成分いずれかに過敏症のある患者。 警告 神経弛緩性悪性症候群：抗精神病薬治療と関連があるとされている。臨床症状は、高熱、筋強剛、精神状態の変化、自律神経不安定症状及びクレアチンホスフォキナーゼ上昇、ミオグロビン尿症、急性腎不全等が発現する。このような場合、抗精神病薬及び治療に不可欠でない薬剤の投与を中止し、対症療法、症状監視を集中的に行い、重篤な随伴症状に対しての治療を行なう。 遅発性ジスキネジア：遅発性ジスキネジアの兆候あるいは症状が発現した場合、投与中止を考慮すること。しかし、患者によっては本疾患の有無にかかわらず、本薬治療が必要な場合がある。 使用上の注意 起立性低血圧：本薬はめまい、頻脈、また患者によっては失神を伴う起立性低血圧を、特に初期用量調整期に誘発することがあり、これはおそらくα1-アドレナリン拮抗作用を反映したものである。失神はセロクエル治療患者の 1％（22/2162）で報告され、これに対してプラセボでは 0％（0/206）、実薬対照では約0.5％（2/420）で報告された。起立性低血圧及び失神の危険性は、初回用量を25mg 1 日 2 回投与に限定することで最低になると考えられる（「用法・用量」を参照）。目的とする用量に増量する途中で低血圧が生じた場合は、増量スケジュールにおける前回用量まで戻すのが妥当である。心血管疾患（心筋梗塞または虚血性心疾患、心不全または伝導異常の既往歴）、脳血管疾患、あるいは低血圧を起こしやすい症状（脱水、血液量減少、降圧剤治療中）を有する患者では、本薬の使用に特に注意すること。 白内障：イヌ長期投与毒性試験で、本薬投与により白内障の発現が観察された。また長期セロクエル投与患者においてもレンズ変化が報告されているが、セロクエル使用との因果関係は証明されていない。しかし、現時点ではレンズ変化の可能性を排除することができないため、治療開始時または開始直後と長期治療では 6 ヵ月毎に、スリットランプ検査やその他の妥当な検査方法など、白内障形成の検出にふさわしい方法を用いてレンズ検査を行うことを推奨する。 痙攣：臨床試験では、痙攣は本薬治療患者の0.8％（18/2387）に発現し、一方プラセボでは0.5％（1/206）、実薬対照では 1％（4/420）で発現した。他の抗精神病薬と同様、てんかん発作の既往歴のある患者またはアルツハイマー痴呆など、痙攣閾値が低下している可能性のある症状を有する患者では慎重に投与すること。65歳以上の患者では、痙攣閾値を低下させる症状を有する率が高くなっていると思われる。 甲状腺機能低下：臨床試験により、治療用量範囲の高用量側で総T4と遊離T4が用量相関的に約20％減少することがわかった。これは治療開始後2-4週間に最大となり、以後の長期投与期間を通して順応または進行することなく一定であった。一般に、これらの変化は臨床的に重要性がなく、ほとんどの患者でTSHは不変で、TBG値も不変であり、TBGの値も不変であった。ほとんどの症例において、本薬の投与中止により、総T4と遊離T4の回復がみられたが、治療期間との関連性は認められなかった。本薬投与患者の約0.4％（10/2386）はTSH上昇を生じた。TSH上昇患者の内6名で置換甲状腺療法が必要となった。 コレステロール及びトリグリセリド上昇：複数の 3 週間から 6 週間のプラセボ比較試験を集積して検討したところ、プラセボ群ではコレステロール及びトリグリセリドがわずかに低下していたが、本薬群では投与前よりも上昇していた。これらの変化は、本薬治療患者で観察された体重増加と弱い相関があった。 高プロラクチン血症：臨床試験ではプロラクチン濃度の上昇は認められなかったが、ラットを用いた試験においてプロラクチン濃度上昇が観察されており、これはラットの乳腺腫瘍の増加と関連していた。組織培養試験から、ヒト乳癌の約 3 分の 1 がin vitroでプロラクチン依存性であることが証明されており、これまでに乳癌が検出されている患者において、これらの薬物の処方を考慮する場合、重要な要素となる可能性がある。プロラクチンを上昇させる薬物で、乳汁漏出、無月経、女性化乳房、インポテンスなどの障害が報告されているが、血清プロラクチン濃度上昇による臨床的意義はほとんどの患者で不明である。これまでに実施されている臨床試験及び疫学的研究では、このクラスの薬物のヒトにおける長期投与と腫瘍形成との関連性は証明されず、得られた証拠は限定的で現時点で結論を出すことはできない。

トランスアミナーゼ上昇:血清トランスアミナーゼ（主としてALT）の無症候性の一過性可逆的上昇が報告されている。３週間及び６週間のプラセボ比較試験データを集積したところ、正常値上限の３倍以上にトランスアミナーゼが上昇した患者の割合は、本薬群では約６％、プラセボ群では１％であった。これらの肝酵素上昇は通常薬物療法開始後3週間以内に発現し、本薬治療継続で迅速に治療前値レベルに戻った。
認識及び運動障害の可能性:本薬治療患者、特に初回用量調整期の第３～５日の期間に最も多く報告される有害事象は傾眠である。３週間から６週間のプラセボ比較臨床試験を集積したところ、本薬群の患者の18％で傾眠が報告されたが、プラセボ群では11％であった。本薬は、判断、思考、運動能を損なう可能性があるため、本薬が患者に有害な影響を与えないことが論理的に確認されるまで、自動車の運転や危険な機械の操作など、精神の敏捷性を必要とする活動を行う際には注意するよう説明しておくこと。
体温調節:本薬では報告されていないが、抗精神病薬によって中核体温を減少させる身体能力の障害が生じている。激しい運動、極度の暑気への接触、抗コリン薬の併用、脱水状態など、中核体温が上昇しやすい状況が予定されている患者に本薬を処方する場合は、適切な注意を与えること。
嚥下困難:抗精神病薬により、食道運動異常及び誤嚥が生じている。誤飲性肺炎は、高齢者とくにアルツハイマー痴呆が進行した高齢者での病態悪化及び死亡の原因としてよく見られるものである。本薬及び他の抗精神病薬は誤飲性肺炎の危険性のある患者には注意して使用すること。
自殺:自殺企図の可能性は精神分裂病患者に付随するもので、薬物療法時にはハイリスク患者を緊密に監視することが必要である。過量投与の危険性を減少させて患者管理を向上させるために、本薬処方時には最小量の錠剤を処方すべきである。
併発疾患のある患者:ある種の全身性併発疾患を有する患者での臨床経験は限られている。
心筋梗塞または不安定狭心症を最近発病した患者を対象として、本薬の有効性が評価された、または使用した経験はない。このように診断された患者は上市前の臨床試験では排除されていた。本薬では起立性低血圧の危険があるので、心臓病患者では注意を払うこと。
薬物相互作用
本薬をその他の薬物と併用する場合の危険性を、系統的な試験において広範に評価したものはない。本薬の主要効果はCNS作用であるため、他の中枢作用作と併用する場合には注意すること。精神疾患を選択し、その患者を対象とした臨床試験において、本薬はアルコールの認識及び運動に対する作用を高めるため、本薬服用時はアルコール性飲料を避けること。低血圧を誘発する可能性があるため、本薬はある種の降圧剤の作用を増強することがある。本薬はレボドパやドパミン作動薬の効果に拮抗すると思われる。
他の薬物のセロクエルに対する作用
フェニトイン：クエチアピン（250mg１日３回）とフェニトイン（100mg１日３回）を併用すると、クエチアピンの平均経口クリアランスは5倍上昇した。クエチアピンとフェニトイン、あるいは他の肝酵素誘導薬（例えばカルバマゼピン、バルビツール酸、リファンピシン、糖質コルチコイド）を併用する患者では、精神病症状の改善を維持するため、本薬の増量が必要となることがある。フェニトインを中止したり、他の非誘導性薬物（例えばバルプロン酸）に変更する場合は、注意を払うこと（「用法・用量」を参照）。
チオリダジン:チオリダジン（200mg１日２回）は、クエチアピン（300mg１日２回）の経口クリアランスを65％上昇させた。
シメチジン:シメチジンの連日分服投与（400mg１日３回４日間）により、クエチアピン（150mg１日３回）の平均経口クリアランスが20％減少した。シメチジンとの併用時、クエチアピンの用量調節は不要である。
P450 3A阻害薬:強力なチトクロムP450 3A阻害剤であるケトコナゾールとの併用投与（200mg/日 4日間）において、クエチアピンの経口クリアランスは84%減少し、最大血中濃度は335%増加した。本薬をケトコナゾール及び他のチトクロムP4503A阻害剤（例えば、イトラコナゾール、フルコナゾール、エリスロマイシン）と併用する場合は注意する。
フルオキセチン、イミプラミン、ハロペリドール、リスペリドン：フルオキセチン（60mg１日１回）、イミプラミン（75mg１日２回）、ハロペリドール（7.5mg１日２回）、リスペリドン（3mg１日２回）とクエチアピン（300mg１日２回）の併用は、クエチアピンの定常状態の薬物動態を変化させなかった。
クエチアピンの他の薬物に対する作用
ロラゼパム:ロラゼパム（2mg単回投与）の平均経口クリアランスはクエチアピン250mg１日３回投与を併用すると、20％減少した。
リチウム:リチウムにクエチアピン（250mg１日３回）を併用するとき、リチウムの定常状態の薬物動態パラメーターに影響はなかった。
アンチピリン:選択した精神病患者にクエチアピンを最大750mg/日（１日３回投与）まで反復投与するとき、アンチピリンのクリアランスまたは回収したアンチピリンの尿中代謝物に対して、臨床的影響は見られなかった。これらの結果は、クエチアピンはチトクロムP450を介してアンチピリンの代謝を行う肝酵素を有意に誘導しないことを示している。
妊娠:妊婦を対象とした適正な比較対照試験はないため、妊娠中の場合は治療の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみクエチアピンを投与すること。
出産: 本薬の出産に対する影響は不明である。
授乳婦:授乳期の動物に投与したところ本薬は乳汁中に排泄されていた。ヒトにおいて、本薬が乳汁中に排泄されているかどうかは不明である。本薬の投与を受けている女性は、授乳しないこと。
小児への投与:小児患者における本薬の安全性及び有効性は確立されていない。
高齢者への投与:臨床試験に参加した約2400名の患者の内、8%（190名）は65歳以上であった。一般に、高齢者における本薬の忍容性が非高齢者と異なっているという所見は認められなかった。しかし、薬物動態クリアランスを減少させ、本薬への薬力学反応を増加、あるいは忍容性不良または起立性低血圧を生じる因子が認められるため、高齢者では低用量から開始して、増量幅を小さくし、投与初期には注意深く観察すること。非高齢者と比べ高齢者では、セロクエルの平均血漿クリアランスが30%から50%減少していた。（「臨床薬理学」の「薬物動態」、及び「用法・用量」を参照）。
有害事象
本薬の市販前開発プログラムでは、2600人以上の患者及び健常被験者が１回以上本薬の投与を受けた。これら2600人の内、約2300人が反復投与用量反応試験に参加し、これらの使用経験は、１年あたり約865名の患

者に相当する。条件及び本薬投与期間は非常に様々で、分類はオーバーラップしているが、オープン試験と二重盲検試験、入院患者と外来患者、固定用量試験と漸増試験、短期投与試験と長期投与試験があった。副作用は、有害事象、生理学的所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、心電図検査の結果、及び眼科検査結果を収集して評価した。投与時の有害事象は一般質問票により集め、治験担当医師が自身で選んだ用語を用いて記録した。このため、同タイプの事象をより少数の標準副作用カテゴリーに分類していない状態で、有害事象を発現した被験者の割合の推測値を求めることができない。記載する表では、報告された有害事象の分類にはCOSTART用語を用いている。有害事象に記載された頻度は、生じた有害事象のタイプ別に、投与によりその有害事象を少なくとも1回発現した被験者の割合である。投与前評価後、投与期間中に初めてある有害事象が生じた場合、あるいは有害事象が悪化した場合、その有害事象は治療により生じたものとみなした。

短期比較試験で観察された有害所見

短期プラセボ比較試験で投与中止を引き起こした有害事象

多くの臨床試験の結果を集積したところ、全般に有害事象による投与中止にはほとんど差はなかった（本薬5％、プラセボ3％）。しかし、傾眠及び低血圧による投与中止は、投薬に関係していると考えられる。（「使用上の注意」を参照）

有害事象	セロクエル	プラセボ
傾眠	1.2%	0%
低血圧	0.7%	0%

短期プラセボ比較試験において本薬投与患者で発現率が1％以上であった有害事象

表1に、精神分裂病の短期治療（最大6週間）で本薬の投与（投与域は75～750mg/day）を受けた患者の1％以上に生じた有害事象の発現率（直近％に丸めたもの）を示す。本薬投与患者における発現率は、プラセボ投与患者の発現率よりも大きい。治療医師は、これらの表中の数字を用いて医療現場における副作用発現率を予測することはできないことに留意すべきである。医療現場では、患者の特性及びその他の因子が臨床試験で認められたものとは違っているためである。同様に、記載の頻度を、治療薬、使用方法、治験医師の異なる他の臨床試験で得られた数字と比較することはできない。しかし、記載の数字は、治験対象となった被験者集団における副作用発現率における薬物及び薬物以外の要素の相対的影響を予測するための基礎を治療医師に提供するものである。これらの臨床試験において、本薬投与により高頻度で観察され（発現率5％以上）、プラセボの最低2倍の発現率であった有害事象は、めまい（10%）、起立性低血圧（7％）、口渇（7％）、消化不良（6%）であった。

表1. 3～6週間プラセボ対照試験[1]において投薬発現性有害事象の発現率

身体系/基本語		セロクエル(n=510)	プラセボ(n=206)
全身	頭痛	19%	18%
	無力症	4	3
	腹痛	3	1
	背部痛	2	1
	発熱	1	1
神経系	傾眠	18	11
	めまい	10	4
消化器系	便秘	9	5
	口渇	7	3
	消化不良	6	2
心血管系	起立性低血圧	7	2
	頻脈	7	5
代謝栄養障害	体重増加	2	0
皮膚・付属器	紅斑	4	3
呼吸器系	鼻炎	3	1
特殊障害	耳痛	1	0

過量投与

臨床経験

臨床試験データベースでは急性過量投与の経験は少なく、推定投与範囲は1200mgから9300mgで死亡例はない（報告は6例）。一般に、報告されている兆候及び症状は、本薬の既知の薬理作用、即ち傾眠・鎮静、頻脈・低血圧などによるものである。推定9600mgを過量投与した1例では、低カリウム血症及び第1度心ブロックを生じていた。

過量投与の治療

急性過量投与症例では、気道を確保・維持し、適正な酸素吸入及び換起を確実に行う。胃洗浄（患者に意識がなければ、挿管後に）及び、活性炭と下剤の投与を考慮する。過量投与後のobtundation、発作、あるいは

	頭頸部のジストニー反応の可能性があれば、催吐誘発により誤嚥の危険がある。不整脈の恐れがあるのでそれを検出するための持続心電図モニターなど、心血管系のモニターを直ちに開始すること。抗不整脈薬を投与する場合、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジンを急性過量投与患者に投与すると、論理的にQT延長作用が付加される危険性がある。同様に、ブレチリウムのαアドレナリン遮断作用は本薬の作用に相加され、問題となる低血圧を引き起こす可能性があると推測される。 本薬に特異的な解毒薬はない。このため適切な対症療法を開始しなければならない。多剤投与の可能性も考慮すること。低血圧及び循環虚脱は、補液または交感神経作動薬、あるいはその両方などを用い、適正な方法で治療する。重度錐体外路系症状の症例では、抗コリン薬を投与すること。患者が回復するまで、治療及び監視を緊密に続けること。

表 イ-10　オランダにおける添付文書の要約

国名	オランダ
商品名	セロクエル25, 100, 200
剤型・含量	丸形両凸フィルムコーティング錠 25mg 錠（6mm、うすい黄味の赤色）：1 錠中に、フマル酸クエチアピンをクエチアピンとして 25mg 含む。 100mg 錠（8.5mm、うすい黄色）：1 錠中に、フマル酸クエチアピンをクエチアピンとして 100mg 含む。 200mg 錠（11mm、白色）：1 錠中に、フマル酸クエチアピンをクエチアピンとして 200mg 含む。
適応症	精神分裂症治療
用法・用量	1 日 2 回投与する。 成人:治療開始後 4 日間の一日当たり総用量は、1 日目は 50mg、2 日目は 100mg、3 日目は 200mg、4 日目は 300mg とする。4 日目以降、通常の有効用量域である 300～450mg/day まで増加する。各患者の臨床反応と耐性に応じて用量を 150～750mg/日の範囲で適宜調節する。 高齢者:他の抗精神病薬と同様に、高齢者では慎重に投与すること。特に投与初期は慎重に投与すること。各患者の症状と忍容性に応じて、若い患者より用量の増加率を低く、また 1 日の用量を低くする必要がある場合がある。高齢者のクエチアピン平均血漿クリアランスは若い患者と比較し 30%から 50%低い。 小児及び青年:本剤の小児及び青年に対する安全性は確立していない。 腎障害:腎障害を有する患者において、用量調整を行う必要はない。 肝障害:クエチアピンは肝臓で幅広く代謝されるため、肝障害のある患者に対しては慎重に投与すること。特に投与初期は慎重に投与すること。肝障害のある患者は 25mg/日より投与を開始し、各患者の症状と忍容性に応じて有効用量に達するまで 25-50mg/日づつ増加する。
使用上の注意	禁忌： 本剤の成分いずれかに過敏症のある患者。 特に重要な警告及び使用上の注意： 心臓血管疾患、脳血管疾患または低血圧を起こしやすい疾患のある患者に対しては慎重に投与すること。クエチアピンにより起立性低血圧が、特に投与初期の用量調整期に起こりやすい。 痙攣： 比較対照臨床治験において本剤とプラセボを投与された患者での痙攣の頻度に差がなかった。他の抗精神病薬と同様、痙攣を起こしたことのある患者には注意して投与することが薦められる。 錐体外路症状: 比較対照臨床治験において錐体外路症状の頻度にはプラセボと推奨用量域全体で差がなかった。 遅発性ジスキネジア: 遅発性ジスキネジアの所見と症状が発現した場合、本剤の用量減少または投与中止を考慮すること。 神経弛緩性悪性症候群: 神経弛緩性悪性症候群は抗精神病薬治療と関連があるとされている。臨床症状は、高熱、精神状態の変化、筋強剛、自律神経不安定及びクレアチンホスフォキナーゼの増加として発現する。このような場合、本剤の投与を中止し、適切な処置をすること。 他の医薬品との相互作用及び他の相互作用： クエチアピンの主要中枢神経系効果から見て、本剤と他の中枢神経系に作用を示す薬剤ならびにアルコールとの併用には注意すること。CYP3A4 はクエチアピンのチトクロム P450 による代謝に携わる主要代謝酵素である。健常人での相互作用試験において CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの併用投与により、クエチアピンの AUC が 5-8 倍となった。これにより、クエチアピンと CYP3A4 阻害剤との併用投与は禁忌としている。また、クエチアピンをグレープフルーツジュースと共に服用することも薦められない。本剤をフェニトイン(ミクロソーム酵素誘導物質)と併用すると、クエアチピンのクリアランスが増加する。本剤をフェニトニンまたは他の肝臓酵素誘導物質(カルバマゼピン、バルビタール酸誘導体、リファンピシン等)と併用している患者の精神症状を維持するには本剤の用量を増加する必要がある場合がある。フェニトインを中止し、他の非誘導剤(バルプロン酸ナトリウム等)に切り替える場合、本剤の用量を減少する必要がある場合がある。CYP3A4 はクエアチピンのチトクローム P450 による代謝の主要酵素である。チトクローム P450 の阻害物質であるシメチジンと併用してもクエアチピンの薬物動態性には変化が無かった。しかし、強力な CYP3A4 阻害物質(ケトコナゾール、エリスロマイシンなど)を本剤と併用する場合は注意することが薦められる。 妊娠と授乳： ヒトでの妊娠中の安全性と効果性はまだ確立していない。胎児の眼への影響は検討されていないが、現時点までの動物実験で有害性は示されていない。よって、妊娠中は本剤の有益性が危険性を上回る場合のみ使用すること。 ヒトの母乳にクエチアピンが分泌される程度は未知である。授乳中の女性は本剤使用中は授乳を中止するよう指導すること。 運転及び他の機械の使用能力への影響： 本剤の主な中枢神経への効果から判断して、クエチアピンは精神的覚醒の必要な活動を妨げる恐れがあるため、個人の感受性が明らかになるまで、患者に運転や機械の操作をしないように指導すること。 望ましくない効果： 本剤の治療により軽度の無力症、口渇、鼻炎、消化不良または便秘を伴なうことがある。軽度の傾眠が現れることがあり、これは一般に治療開始 2 週間以内に見られ、本剤の使用を継続するうちに徐々に解消する。他の抗精神病薬と同様に、本剤によりわずかな体重増加が、主に治療開始後数週間に見られることがある。他の α_1 アドレナリン遮断作用を有する抗精神病薬と同様に、クエチアピンはめまいを伴なう起立性低血圧、頻脈、患者によっては失神を、特に用量調節期間中に誘発することがある。 本剤を投与された患者で、ときに痙攣が報告されているが、比較対照臨床治験でプラセボを投与された患者と比較すると頻度は高くなかった。他の抗精神病薬と同様に、本剤の治療を受けた患者で神経弛緩性悪性症

候群と疑われる症例がまれに報告されている。本剤を投与された患者で、一過性の白血球減少症ならびに好中球減少症が観察されている。本剤の比較対照臨床試験において、持続性で重症な好中球減少症または顆粒球減少症は報告されていない。ときに好酸球増加症が観察されている。症状を伴なわない血清トランスアミラーゼ (ALT・AST)または γ-GTP 値の上昇が本剤を投与された患者の一部で観察されている。一般に治療を継続してもこれらの値の上昇は可逆的であった。 血清トリグリセリド値(空腹時外)及び総コレステロール値のわずかな上昇が本剤治療中に観察された。 本剤投与に伴ない、用量依存性の甲状腺ホルモンのわずかな減少(特に総 T_4 と遊離 T_4)が見られた。総 T_4 と遊離 T_4 の減少度は、治療開始後2週から4週目に最大となり、長期治療でもそれ以上減少はしない。この間、甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度に臨床的に有意な変化は認められなかった。治療期間の長さに関わらず、ほとんどすべての症例で総 T_4 と遊離 T_4 への影響は治療終了に伴ない元に戻った。

上記した発現する可能性のある副作用について、第Ⅱ・Ⅲ相比較対照臨床治験で観察された発現頻度を以下の表に示す。

とても一般的 (10%以上)	神経：傾眠
一般的 (1%-10%)	全身：無力症 循環器：起立性低血圧、低血圧、頻脈 消化器：便秘、口渇、消化不良 血液及びリンパ系：白血球減少症 代謝及び栄養：SGPT(ALT), SGPT(AST)増加、体重増加 神経：めまい 呼吸器：鼻炎
まれに (0.1-1%)	循環器：失神 消化器：γ-GTP 増加 血液及びリンパ系：高コレステロール血症、高脂血症 代謝及び栄養：好酸球増加症 神経：痙攣
まれにみる (0.01-0.1%)	全身：神経弛緩性悪性症候群 消化器：黄疸 神経：痙攣大発作

過量投与

臨床試験における本剤の過量投与の経験は限られている。推定でクエチアピンとして20g を超える用量が摂取されたが、死には至らなかった。患者は後遺症なく回復した。一般に、報告された所見・症状は本剤の既知の薬理作用が過剰にあらわれた結果によるもので、嗜眠状態・鎮静、頻脈・低血圧などであった。クエチアピンの解毒剤は特にない。所見が重度である場合は、複数の薬物の関与の可能性を考慮して、患者の気管確保と維持、肺への酸素供給と換気の適度な確保、循環器系のモニタリングとサポートなどの集中治療を実施することが薦められる。過剰投与において、吸収の予防法は検討されていないが、胃洗浄(挿管後患者が無意識な場合)及び活性炭と緩下剤の投与を考慮すること。患者が回復するまで、十分に観察、モニタリングを行うこと。

6. 一般的名称

(1) JAN

平成9年6月13日に開催された医薬品名称調査会で下記の通り決定し、平成10年1月9日付医薬審第10号により通知された。

JAN：

（和名） フマル酸クエチアピン

（英名） quetiapine fumarate

化学名：

（和名） ビス｛2-[2-(4-ジベンゾ[*b, f*][1, 4]チアゼピン-11-イル-1-ピペラジニル)エトキシ]エタノール｝ ― フマル酸塩

（英名） bis｛2-[2-(4-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol｝ monofumarate

(2) INN

quetiapine が推奨国際一般名（r-INN）として 1996 年 WHO drug information 誌 10（3）で公表された。

7. 同種同効品一覧表

クエチアピンと作用機序が同様の承認済みの医薬品である塩酸モサプラミン（臨床第Ⅲ相試験対照薬として使用）とリスペリドン（本薬の臨床第Ⅲ相試験開始時未承認）に加え、標準治療薬であり本薬の臨床第Ⅲ相試験対照薬として用いたハロペリドール、臨床上繁用されているブロムペリドール及び塩酸クロルプロマジンを同種同効品として表 イ-11　同種同効品一覧表に示す。

塩酸モサプラミン
ハロペリドール
リスペリドン
ブロムペリドール
塩酸クロルプロマジン

表イ－11　同種同効品一覧表

引用文献

[1] : Kane JM, Honigfeld G, Singer J, et al.: Clozapine for the treatment resistant schizophrenia, Arch. Gen. Psychiatry 45: 789-796, 1988

[2] : Atkin K, Kendall F, Gould D et al.: Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. Br J Psychiatry 169: 483-488, 1996

[3] : Krupp P, Barnes P.: Leponex-associated granulocytopenia. Psychopharmacology 99: s118-s121, 1989

[4] : Carpenter WT and Buchanan RW, Schizophrenia.: N Engl J Mcd 330(10):681-90, 1994

[5] : 大熊輝雄: 現代臨床精神医学, 金原出版, 311, 1995

[6] : 厚生省精神衛生実態調査, 1963

[7] : Andreasen NC: Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. Lancet 346:477-81, 1995

[8] : 高久史麿: 疾病と薬物治療, ミクス, 34, 1996

[9] : 大熊輝雄: 現代臨床精神医学, 金原出版, 336, 1995

[10] : 大熊輝雄: 現代臨床精神医学, 金原出版, 309, 1995

[11] : Owen F and Simpson MDC: Schizophrenia. Oxford: Blackwell Science L, 1995:358-378, 1995

[12] : 鈴木映二、 神庭重信: 新しい精神科治療薬の展望, 精神治療薬体系 別巻,星和書店 23-29, 1997

[13] : Daivis JM: Maintenance therapy and th[13]e natural course of schizophrenia. J Clinical Psychiatry 11:(sec.2) 18-21, 1985

[14] : Daivis JM: Maintenance therapy and the natural course of schizophrenia. J Clinical Psychiatry 11:(sec.2) 18-21, 1985

[15] : Crow TJ: Molecular pathology of schizophrenia. Br Med J 280: 66-68, 1980

[16] : 村崎光邦: 新しい精神科薬物治療の展開, 臨床精神薬理, 1: 5-22, 1998

[17] : Gerlach J: New antipsychotics. Classification, efficacy and adverse effects, Schizo, Bull, 17: 289-309, 1991

[18] : Matsubara S, Matsubara R, Kusumi I et al.: Dopamine D1, D2 and serotonin 2 receptor occupation by tropical and atypical antipsychotic drugs in vivo. J Pharmacol. Exp. Ther. 265: 498-508, 1993

[19] : Meltzer HY: Atypical antipsychotic drugs psychopharmacolgy the fourth generation of Progress, Raven Press, 1277-1286, 1995

[20] : Meltzer HY: Advance in neuropsychiatory and psychopharmacology vol. 1: Schizophrenia, Oxford Blackwell Science L., 1991

[21] : 原田俊樹: 抗精神病薬-最近の動向-. 精神医学レビュー No.1、慢性分裂病, ライフサイエンス社, 70-79, 1991

[22] : 工藤義雄、西村健: 精神分裂病に対する Y516 と haloperidol の二重盲験法による薬効比較. 医学のあゆみ 152: 529-543, 1990

[23] : 工藤義雄、工藤喬: 新しい抗精神病薬. 臨床医薬 14: 5, 795-821, 1998

[24] : 村崎光邦、山下格、町山幸輝他: 精神分裂病に対する新規抗精神病薬 Risperidone の臨床評価 - haloperidol を対照薬とした第Ⅲ相試験.臨床評価 21: 221-251, 1993

[25] : 藤井康男: 新しい精神科治療薬の展望, 精神治療薬体系 別巻,星和書店 2-19, 1997

[26] : 風祭元 精神分裂病治療における薬物併用の問題点, 臨床精神薬理, 1, 31-38, 1998

[27] : 酒井正雄、森口祥子、斎藤淳: 精神科薬物療法についての調査. 精神医学 16: 651-659, 1975

ロ．物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等
ハ．安定性

I．　有効成分に関する理化学的知見

1．　名称

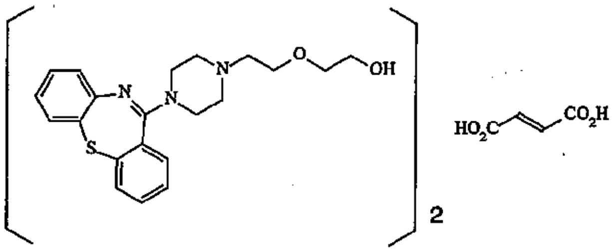
(1) 一般名：フマル酸クエチアピン

(2) 化学名：bis{2-[2-(4-dibenzo[*b*,*f*][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol}monofumarate

(3) 分子式：　$C_{42}H_{50}N_6O_4S_2 \cdot C_4H_4O_4$

(4) 分子量：883.10

(5) 構造式：



2.　物理化学的性質

(1)性　状：フマル酸クエチアピンは白色の粉末である。

(2)溶解性：ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)、水に溶けにくく、アセトニトリル、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

II．　製剤学的事項

1．　組成及び性状

(1)セロクエル 25mg 錠

1 錠中にフマル酸クエチアピン 25mg（クエチアピンとして 28.78mg）を含有する、うすい黄みの赤色のフイルムコーティング錠である。

(2)セロクエル 100mg 錠

1 錠中にフマル酸クエチアピン 100mg（クエチアピンとして 115.13mg）を含有する、うすい黄色のフイルムコーティング錠である。

2.　安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃75%RH	PTP 包装 片面：ポリ塩化ビニルフィルム 片面：アルミニウム箔 瓶包装 ポリエチレン	6 ヵ月	安定
長期保存試験	25℃60%RH	PTP 包装 片面：ポリ塩化ビニルフィルム 片面：アルミニウム箔 瓶包装 ポリエチレン	36 ヵ月	安定

毒性の項の略語一覧表

略語	略語内容
クエチアピン	2-[2-(4-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル-1-ピペラジニル)エトキシ]エタノール
M1	11-ピペラジン-1-イルジベンゾ[*b,f*][1,4]チアゼピン-7-オール
M2	11-[4-[2-(2-ハイドロキシエトキシ)エチル] ピペラジン-1-イル]ジベンゾ[*b,f*][1,4]チアゼピン-7-オール
M4	2-[2-[4-(5-オキソジベンゾ[*b,f*][1,4]チアゼピン-11-イル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]エタノール
M10	[2-(4-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イルピペラジン-1-イル)エトキシ]酢酸
マウス(SW)	スイスマウス (Swiss Webster Hla:(SW)BR)
マウス(Alpk)	異系交配スイスマウス Alderley Park 系 (C57BL/10JfCD-1/Alpk)
ラット(Alpk)	ラット Alderley Park Wistar 系(Alpk:APfSD)
ラット(Crl)	チャールスリバー Wistar 系 (Crl:(WI)BR Wistar)
ラット(Crj)	日本チャールスリバー Wistar 系 (Crj:Wistar)
ラット(SD)	ラット SD 系 (Sprague-Dawley Hla(SD)BR)
po	経口 (Per os)
ip	腹腔内経路 (Intraperitoneal route)
iv	静脈内経路 (Intravenous route)
sc	皮下経路 (Subcutaneous route)
id	皮内経路 (Intradermal route)
ASA	能動全身アナフィラキシー (Active systemic anaphylaxis)
PCA	受動皮膚アナフィラキシー (Passive cutaneous anaphylaxis)
IgG	免疫グロブリンG (Immunoglobulin G)
IgE	免疫グロブリンE (Immunoglobulin E)
FCA	フロインドの完全アジュバンド (Freund's Complete Adjuvant)
Alum	水酸化アルミニウムゲル (Aluminium hydroxide gel)
BSA	ウシ血清アルブミン (Bovine Serum Albumin)
PEG	ポリエチレングリコール (Polyethylene glycol)
Cmax	最大血漿中濃度
AUC	血中濃度-時間曲線下面積

クエチアピン及び各代謝物の構造式については　　　図へ-13 に示している。また、毒性試験で用いたクエチアピン原末(本薬)はいずれもフマル酸クエチアピンである。投与量に関しては、いずれもフリー体のクエチアピン換算量を記載した。

二 毒性

総括

クエチアピンの毒性試験一覧を表二ー 1に示す。

表二ー 1 毒性試験一覧表

試験項目	動物種その他	投与経路（投与方法及び投与時間）	投与量あるいは処置濃度（mg/kg/日）	結果	試験施設
急性	マウス	ip	100	概略致死量 >100 mg/kg	米国 ZENECA
	マウス	po	500	概略致死量 500 mg/kg	米国 ZENECA
	マウス	po	250	概略致死量 250 mg/kg	米国 ZENECA
	ラット	ip	100	概略致死量 >100 mg/kg	米国 ZENECA
	ラット	po	500	概略致死量 500 mg/kg	米国 ZENECA
	ラット	po	1000, 2000	概略致死量 2000 mg/kg	英国 ZENECA
	イヌ	po	100, 150, 200, 300, 600	概略致死量 >600 mg/kg	英国 ZENECA
亜急性及び慢性毒性	ラット（4週間）	po	25, 50, 150	無毒性量 25 mg/kg/日	米国 ZENECA
	イヌ（4週間）	po	25, 50, 100	無毒性量 100mg/kg/日	米国 ZENECA
	ラット（6ヵ月）	po	25, 50, 150	無毒性量 <25 mg/kg/日	米国 ZENECA
	甲状腺の変化（色素沈着及び肥大）に対する考察試験	po（31日間）	250	甲状腺における色素沈着がみられた。	英国 ZENECA
		po（2ヵ月間）	150	TSH, T3, T4の増加及び甲状腺濾胞上皮細胞の色素沈着、過形成がみられた。	米国 ZENECA
		in vitro	1, 10, 100, 500 μg/mL	クエチアピンによるペルオキシダーゼ活性への影響はみられなかった。	英国 ZENECA
		po（14, 18日間）	300	甲状腺の退色及び甲状腺濾胞上皮細胞の過形成がみられた。	英国 ZENECA
	イヌ（6ヵ月）	po	25, 50, 100	無毒性量 25 mg/kg/日	米国 ZENECA
	白内障に対する考察試験	*in vitro*（ビーグル摘出水晶体及びヒト由来肝細胞組織培養）	0.38（1μM）, 3.83（10μM）, 38.35（100μM） μg/mL	コレステロール合成経路の後半を阻害したことが示唆された。	英国 ZENECA
	ラット（12ヵ月）	po	10, 25, 75, 250	無毒性量 <10mg/kg/日	英国 ZENECA
	イヌ（12ヵ月）	po（漸増期間あり）	10, 25, 50, 100	無毒性量 50mg/kg/日	英国 ZENECA
	サル（56週間）	po（漸増期間あり）	25, 100, 225	無毒性量 25mg/kg/日	英国CH

米国ZENECA: 米国ゼネカ社、英国ZENECA: 英国ゼネカ社、英国CH: 英国Corning Hazleton社（現Covance社）

表二－1 毒性試験一覧表（続き）

試験項目		動物種その他	投与経路（投与方法及び投与時間）	投与量あるいは処置濃度（mg/kg/日）	結果	試験施設
生殖・発生	雄性 Seg I	ラット	po/14週間(第1回交配前11週間)	25, 50, 150	無毒性量 F_0:50mg/kg/日 F_1:150mg/kg/日	英国 ZENECA
	雌性 Seg I/II/III	ラット	po/ 交配2週間前-分娩後24日	1, 10, 50	無毒性量 F_0:10mg/kg/日 F_1, F_2:50mg/kg/日	英国 ZENECA
	Seg II（妊娠末期胎児観察）	ラット	po/ 妊娠 6-15 日[1]	25, 50, 200	無毒性量 F_1:25mg/kg/日	英国 ZENECA
	Seg II（出生児の観察）	ラット[2]	po/ 妊娠 6-15 日[1]	25, 50, 200	無毒性量 F_0:200mg/kg/日 F_1:200mg/kg/日	INA
	Seg II	ウサギ	po/ 妊娠 6-18 日[1]	25, 50, 100	無毒性量 F_0:100mg/kg/日 F_1:50mg/kg/日	英国 ZENECA
	Seg III	ラット	po/ 妊娠 16-分娩後 22 日	1, 10, 20	無毒性量 F_0:20mg/kg/日 F_1:10mg/kg/日	英国 ZENECA
依存性		サル	po/混餌 90 日間	0.25, 1, 4, 16, 32	身体依存はないかあるとしても極めて軽微であった。強化効果はみられなかった。	前臨床医学研究所
		ラット	po/混餌 4 週間 po/混餌 90 日間	4, 16, 64, 128		
抗原性	ASA 試験	モルモット	感作：sc（+FCA）	0.75, 1.5, 3	陰性	英国 ZENECA
	同種 PCA 試験	モルモット	感作：sc（+FCA）	0.75, 1.5, 3	陰性	英国 ZENECA
	接触感作性試験	モルモット	感作：id（+FCA） 局所	感作：0.1, 25% w/v 局所：25% w/v	陰性	英国 ZENECA
	PHA 試験	ウサギ	感作：sc（+FCA）	0.75, 1.5, 3	陰性	英国 ZENECA
変異原性	遺伝子突然変異	サルモネラ菌（5株）	直接法 代謝活性化法	50, 200, 400, 600, 800 μg/プレート	陰性	英国 ZENECA
		サルモネラ菌（5株）	直接法 代謝活性化法	50, 200, 400, 600, 800 μg/プレート	陰性	英国 ZENECA
		サルモネラ菌（5株）	直接法 代謝活性化法	30, 100, 300, 1000, 3000 μg/プレート	陰性	英国 HRC
		サルモネラ菌（5株）	直接法 代謝活性化法	50, 200, 400, 600, 800 μg/プレート	陰性	英国 ZENECA
		サルモネラ菌（5株）	直接法 代謝活性化法	50, 200, 400, 600, 800 μg/プレート	陰性	英国 ZENECA
		サルモネラ菌を用いた5試験（二-26～30）の総括資料				英国 ZENECA
		大腸菌（2株）	直接法 代謝活性化法	25, 50, 100, 250, 500, 1000 μg/プレート	陰性	英国 ZENECA
		CHO	直接法 代謝活性化法	15.6-375 μg/プレート	陰性	英国 ZENECA
	染色体異常	ヒト培養リンパ球	直接法 代謝活性化法	25, 125, 250 μg/mL	陰性	英国 ZENECA
	小核試験	ラット	po 24/48 時間後	500 mg/kg	陰性	英国 ZENECA

1) 交尾確認日=妊娠0日、残りの生殖・発生に関する試験では、交尾確認日=妊娠1日
2) 日本のガイドラインに適合させるために追加実施した。
英国 ZENECA：英国ゼネカ社，INA：イナリサーチ株式会社，英国 HRC：英国 Huntington リサーチセンター

表二一 1 毒性試験一覧表（続き）

試験項目		動物種その他	投与経路（投与方法及び投与時間）	投与量あるいは処置濃度(mg/kg/日)	結果	試験施設
がん原性	予備試験	マウス	po/混餌 30 日間	25, 50, 100, 200	すべての用量で忌避はみられなかった	英国 ZENECA
		マウス	po/混餌 90 日間	50,100, 200, 300, 400	無毒性量は50mg/kg/日未満であった	英国 ZENECA
				300-800, 400-1100	無毒性量は300-800mg/kg/日未満であった	英国 ZENECA
		ラット	po/強制 90 日間	25, 50, 150, 300	無毒性量は25mg/kg/日未満であった	英国 ZENECA
	がん原性試験	マウス	po/混餌 104 週間	20, 75, 250, 750	250 及び 750 mg/kg/日群で甲状腺濾胞細胞腺腫(雄)がみられた	英国 ZENECA
		ラット	po/強制 104 週間	20, 75, 250	甲状腺濾胞細胞腺腫(雄)が 250 mg/kg/日でみられ、乳腺腺癌が本薬を投与した全群でみられた	英国 ZENECA
局所刺激性		ウサギ	局所(皮膚)/10 日間	0.5g（正常/擦過皮膚）5 日/週×2 週	弱い刺激	英国 ZENECA
		ウサギ	局所(結膜嚢)	右あるいは左眼に 10 mg	強い刺激	英国 ZENECA
代謝物の単回投与毒性		マウス	po	500	概略致死量 >500mg/kg	英国 ZENECA
		マウス	po	500	概略致死量 500mg/kg	英国 ZENECA
		マウス	po	500	概略致死量 500mg/kg	英国 ZENECA

英国 ZENECA: 英国ゼネカ社

各毒性の要約

急性毒性

単回経口投与による概略の致死量は、マウスで 250mg/kg, ラットで 500mg/kg 及びイヌで >600mg/kg であった。げっ歯類での死因と考えられた過度の鎮静が、一般状態の変化として全ての動物種において観察された。

亜急性及び慢性毒性

ラットにおける 4 週間経口投与毒性試験の無毒性量は 25 mg/kg/日、6 ヵ月及び 12 ヵ月経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 25mg/kg/日未満及び 10mg/kg/日未満であり、肝脂肪沈着の増加、甲状腺色素沈着及び薬理作用に起因する眼瞼下垂、鎮静、雌ラットにおける体重増加亢進及び乳腺過形成等が本薬投与群でみられた。イヌにおける 4 週間、6 ヵ月及び 12 ヵ月経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 100, 25, 50mg/kg/日であり、25mg/kg/日以上の投与用量で、鎮静、縮瞳、眼瞼下垂等の薬理作用に起因すると考えられる作用がみられ、12 ヵ月経口投与毒性試験では 10mg/kg/日以上

の投与用量で涙腺において褐色顆粒沈着がみられた。6ヵ月及び12ヵ月経口投与毒性試験では投与開始13-15週後に、コレステロール合成阻害に起因すると考えられる白内障がみられた。カニクイザルでの56週間経口投与毒性試験での無毒性量は25mg/kg/日であり、本薬を投与した全群で鎮静作用がみられたものの、白内障はみられなかった。

生殖・発生毒性

雌雄ラットにおいてD_2受容体拮抗作用に起因する高プロラクチン血症の影響と考えられる症状がみられた。すなわち、授精能試験(雄)における交配させた無処置雌動物の妊娠成立までの交尾期間延長、妊娠前/妊娠期/授乳期投与試験(雌)における発情間期及び交尾成立までの期間延長がみられた。母動物への毒性(体重増加抑制)に起因すると考えられる骨に関する所見がラット及びウサギでみられたが、これらは骨化遅延に基づく所見と考えられ、催奇形性の可能性は低いと考えられた。またラットにおいて授乳期及び周産期投与試験では行動機能及び生殖能における影響はみられなかった。

薬物依存性

ラット及びアカゲザルにおける試験では身体依存能はないか、あるいはあるとしても極めて軽微であると考えられた。このことは、ラット、イヌ及びサルの慢性毒性試験における休薬期間において異常所見がみられなかったことからも支持される。また、強化効果はないと考えられた。

抗原性

モルモットにおける能動全身アナフィラキシー反応、同種受動皮膚アナフィラキシー反応及び接触皮膚感作反応ならびにウサギ受動赤血球凝集反応は陰性であった。

変異原性

一連のin vitro試験を細菌及び哺乳類細胞系で、またin vivo試験をラットを用いて実施したが、遺伝毒性は認められなかった。

がん原性

雄マウス及び雄ラットにおける甲状腺濾胞細胞腺腫ならびに雌ラットにおける乳腺腺癌がみられた。この甲状腺変化は、肝代謝酵素誘導及びこれに起因する肝腫大の結果としてのサイロキシンクリアランスの増加に起因すると考えられた。マウス及びラットにおいて、本薬投与による酵素誘導はフェノバルビタール型であった。マウス及びラットでのこの甲状腺濾胞細胞腺腫に対する無毒性量は75mg/kg/日であった。ラットにおける本薬を投与した全群での乳腺腺癌はクエチアピンの薬理作用(高プロラクチン血症)に起因すると考えられた。

局所刺激性

ウサギにおいて弱い皮膚刺激性がみられ、結膜嚢へ本薬(粉末を直接)を適用したとき、強い眼刺激性がみられた。

代謝物及び類縁物質の毒性

ヒト及び動物の主代謝物(M4及びM1,M2)をマウスに投与した結果、これらの代謝物の急性毒性は未変化体(クエチアピン)に比べ、同等もしくは弱いものであった。

また、毒性試験では規格上限(%)を超える不純物を含む原薬を用い評価を既に行っているため、この規格上限値設定は毒性学的に問題はないと考えられた。

毒性試験結果に関する考察

トキシコキネティクス

ヒトで認められた代謝物はラット、イヌ及びサルでも検出されたが、生体試料中の代謝物組成には種差が認められた（　　　へ、2.(3)）。また、ヒト血漿中主代謝物はM4及びM10であり（　　要 表ヘ－23）、活性代謝物　　　　　　の血漿中濃度は低かった（　　　図ヘ－16）。一方、ラットにおける血漿中活性代謝物濃度は血漿中クエチアピン濃度よりも高かった（　　　表ヘ－23及び表ニ－2）。したがって、ラットでは未変化体及び活性代謝物が薬理作用を示すのに対し、ヒトでは未変化体が主に薬理作用を示すと考えられた（　　　表ホ－16）。

ラットではクエチアピンの暴露量に性差が認められ、雌の暴露量は概ね雄の2倍程度であったが、イヌ及びサルでは性差はみられなかった。また試験に用いた用量において、クエチアピンの暴露量は用量増加に伴い増加したが、ラットに反復投与したときの暴露量は75mg/kg以上の用量でほぼ一定であった。さらに反復投与中の暴露量は投与1日目に比較して増加する傾向を示したが、反復投与期間中の暴露量に変化は認められなかった。

本薬の予想最高臨床用量(750mg/日)の安全係数(Cmax及びAUCにて算出)は、ラット6ヵ月経口投与毒性試験の最低用量 25mg/kg/日と比較した時、1未満であった(表ニ－ 2及び表ニ－ 3)。イヌ及びサルでの無毒性量に対する安全係数も1未満で、最高用量を投与したときも安全係数は2-3倍であり、大きな乖離はみられなかった。主代謝物での安全係数は、未変化体に比べ、同等またはより高いものであった。動物における蛋白結合(63-71%)はヒト(83%)よりも低いので非結合型の血中濃度で比較すると、表ニ-2、3に示したCmaxとAUCのいずれの安全係数も高くなると考えられた。またこのように安全係数が比較的低くなることは、抗精神病薬では一般的なものと考えられる[1]。

表ニ－ 2 ラット、イヌ、サル及びヒトにおけるクエチアピン及び主代謝物(M1, M2及びM4)最高血漿中濃度(Cmax)の比較

動物種	投与用量 (mg/kg/日)	Cmax (ng/mL) クエチアピン	安全係数	M1	安全係数	M2	安全係数	M4	安全係数
ラット[1)]	25(最小)	39	<1	未測定		241	4.5	36	<1
	(最大)	405	<1			1640	31	113	<1
	250(最小)	603	<1	未測定		1550	29	178	<1
	(最大)	1930	1.7			2000	38	570	<1
イヌ[1)]	25(最小)	1280	1.1	未測定		316	6	1160	1.3
	(最大)	3550	3.1			870	16	1720	2.0
	100(最小)	2570	2.3	未測定		369	7	1770	2.0
	(最大)	7850	6.9			826	16	4210	4.8
サル[1)]	25 (8.3 tid)								
	(最小)	136	<1	8.2	<1	453	8.6	225	<1
	(最大)	386	<1	20.9	1.3	749	14	447	<1
	225 (75 tid)								
	(最小)	1930	1.7	174	11	2280	43	2420	2.8
	(最大)	2060	1.8	199	12	3100	59	2830	3.2
ヒト[2)]	750mg/日 (375mg bid)	1140		16.4[3)]		52.7		875[4)]	

1)6ヵ月及び12ヵ月ラット反復投与毒性試験　　、6ヵ月及び12ヵ月イヌ反復投与毒性試験
ならびに56週間サル反復投与毒性試験　　における試験での最大及び最小Cmaxを示した。
2)ヒトのデータは, M4のデータを除き、海外臨床試験　　のA群のデータを用いた。
3)M1のCmaxは海外臨床試験　　の平均血漿中濃度推移を基に算出した。
4)M4のデータは海外臨床試験　　を用い、データは150mg tidより算出した。

表二－３ マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおけるクエチアピン及び主代謝物(M2 及び M4)の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)の比較

		AUC (ng.h/mL)					
動物種	投与用量 (mg/kg/日)	クエチアピン	安全係数	M2	安全係数	M4	安全係数
マウス	100 (最小)	670 (M)[1)]	<1	730	1.2	未測定	
	(最大)	590 (F)[1)]	<1	910	1.5		
	300 (最小)	1180 (M)[1)]	<1	1080	1.8	2700	<1
	(最大)	1210 (F)[1)]	<1	1280	2.1	3230	<1
ラット[2)]	25 (最小)	126	<1	775	1.3	394	<1
	(最大)	1260	<1	3970	6.6	484	<1
	150 (最小)	1530	<1	11600	19	1140	<1
	(最大)	11400	1	23700	39	2880	<1
イヌ[2)]	25 (最小)	3070	<1	1420	2.3	3950	<1
	(最大)	6630	<1	2946	4.9	9470	1.0
	100 (最小)	18200	1.7	3330	5.5	19000	2.1
	(最大)	30000	2.7	4780	7.9	33200	3.7
サル[2)]	25 (8.3 tid)						
	(最小)	1620[4)](541)	<1	6180 (2060)	10.2	3090 (1030)	<1
	(最大)	3270[4)](1090)	<1	7860 (2620)	13.0	4920 (1640)	<1
	225 (75tid)						
	(最小)	24570[4)] (8190)	2.2	34200 (11400)	56.4	37500 (12500)	4.1
	(最大)	27780[4)] (9260)	2.5	44700 (14900)	73.8	44400 (14800)	4.9
ヒト[3)]	750mg/日 (375mg bid)	11020[4)] (5510)		606 (303)		9100[5)]	

カッコ内のデータは元のデータ。
1)マウスがん原性予備試験　　における血漿中濃度より算出。
2)6ヵ月ラット反復投与毒性試験　　、6ヵ月及び12ヵ月イヌ反復投与毒性試験
ならびに56週間サル反復投与毒性試験　における試験での最大及び最小 AUC を示した。
3)ヒトのデータは, M4 のデータを除き、海外臨床試験　　の A 群のデータを用いた。
4)1日2回投与試験(bid)及び3回投与試験(tid)では、測定値を2倍または3倍し算出した。
5) M4 のデータは海外臨床試験　を用い、データは 150mg tid より算出した。

薬理作用

クエチアピンの薬理作用である種々の受容体拮抗作用は、一般的な抗精神病薬の毒性試験でみられる症状を引き起こす[1]。本薬の高用量投与時にみられる四肢の異常運動、急速眼球運動、振戦、痙攣及び嘔吐はセロトニン $5HT_2$, ドパミン D_1 及び D_2 受容体拮抗作用に起因すると考えられる。また、正向反射の消失、運動量減少、全身衰弱及び睡眠などの一連の鎮静症状は、ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用に起因すると考えられる。さらに、眼瞼下垂、縮瞳及び心拍数、血圧への作用は α_1 アドレナリン受容体拮抗作用に起因すると考えられる。動物と異なり、ヒトの血漿中にはあまり多く存在しない活性代謝物である M1 及び M2 は、D_2 及び $5HT_2$ 受容体に対しクエチアピンよりも高い親和性を示し、このことは動物でより強い薬理作用がみられることに裏付けられた。

またドパミン D_2 受容体拮抗作用による高プロラクチン血症がみられ、高プロラクチン血症によるさまざまな変化がみられた。ラットでは脱落膜腫、下垂体のプロラクチン分泌細胞の過形成ならびに乳腺の過形成及び腫瘍形成等がみられた。雄ザルでみられた軽度の乳腺過形成は、血漿中プロラクチン濃度の一過性の上昇に起因したと考えられた。しかし、ヒトの乳がんにおけるプロラクチンの役割は明かではなく、ドパミン D_2 受容体拮抗作用を持つ抗精神病薬を投与された患者で乳がん発生率が増加したとの報告もみられない[1]。さらに、臨床試験でも本薬投与による血漿プロラクチン濃度上昇はみられなかった(　　　ト、2.(2).2).④)。したがって、ラットでの遺伝毒性を伴わない腫瘍発生のメカニズムにより、ヒトで癌が誘発される可能性は低いと考えられた。

酵素誘導作用

フェノバルビタール型の弱い肝代謝酵素誘導[UDPGT(ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素)誘導]が、マウス及びラットでみられた。げっ歯類では酵素誘導及びこれに起因する肝腫大の結果として、サイロキシンクリアランスが上昇し、下垂体からのTSH(甲状腺刺激ホルモン)分泌を刺激し、甲状腺の過形成や腫瘍形成を引き起こしたと考えられた。しかし本薬の変異原性試験での結果は陰性であり、甲状腺腫を誘発するげっ歯類での特異的かつ非遺伝的メカニズムは、フェノバルビタールやオキサゼパムなどの数種の薬剤で報告されている事から、臨床ではがん誘発性が低いと考えられる[2,3,4,5]。なお、アンチピリンを用いた海外臨床試験の結果、本薬による酵素誘導の可能性は低いと考えられた(　　　へ、3.(6).1))。

水晶体及びコレステロール合成に対する作用

イヌでは水晶体縫合線部における三角状後白内障がみられたが、マウス、ラット及びサルではこのような白内障はみられなかった。本薬を投与したイヌにおける白内障を引き起こす原因は、水晶体におけるコレステロール合成阻害が考えられた。サルにおけるコレステロール合成阻害は本薬投与に起因した軽度の眼変化（回復性のある水晶体後極表面における線条痕）を起こしたが、混濁や病理組織学的変化はみられなかった。したがってイヌはクエチアピンにおける白内障発現に対して感受性が高いと考えられた。コレステロール合成阻害剤[6,7]であるHMGCoA 還元酵素阻害剤ロバスタチンでは、イヌでは白内障がみられたものの臨床では白内障がみられなかった。また、本薬を用いた臨床試験では血漿中コレステロール濃度の変化はみられなかった(　　　ト、2.(2).3).④)ことから、ヒトにおいて水晶体の構造や機能に変化を及ぼす可能性は低いと推測された。

甲状腺に対する作用

濾胞上皮細胞の肥大がマウス、ラット及びサルでみられた。ラットでは血漿中サイロキシンクリアランスの上昇に起因すると考えられる血漿中 TSH 濃度が増加し、病理組織学的検査では濾胞上皮細胞の過形成もみられた。一方、サルでは血漿中 T_3(トリヨードサイロイド)濃度の一時的な減少はみられたが、血漿中 TSH やサイロキシン濃度の明らかな変化はみられなかった。マウス及びイヌでは血漿中甲状腺ホルモン濃度は測定しなかったため、種による作用の違いは不明である。げっ歯類ではサイロキシン結合蛋白が欠損し、遊離型サイロキシンの割合が高いことが、げっ歯類とヒトの大きな違いである[4]。クエチアピンは D_2 受容体拮抗作用に起因したTRH(甲状腺刺激ホルモン放出因子)分泌に対する作用も有すると考えられたが、追加試験　　　　　　の結果からサイロイドペルオキシダーゼに対する直接作用は無いと考えられた。なお、臨床試験でのホルモン濃度変化はサルでみられた変化に類似するものであった(　　　ト、2.(2).2).⑤)。またげっ歯類の甲状腺にみられる、クエチアピンあるいはクエチアピンに由来する物質の色素沈着は、機能変化を伴わなかった。クエチアピンは広く組織に分布するが、色素の蓄積との明確な関係は不明である。同じ抗精神病薬のクロザピンでは、クエチアピンより重度な進行性の色素沈着がラットにおいてみられたが、臨床的にみられる副作用との関連性は明らかになっていない[8]。

肝臓に対する作用

先述の酵素誘導に加え、ラット及びサルでは肝細胞空胞化や脂肪沈着がみられたものの肝細胞壊死の増加や肝機能検査での変化を伴わなかった。

その他の作用

その他の所見(サルにおけるヘモグロビン及び赤血球数減少等)は軽度なものであり、同様なもしくは関連する作用は臨床試験でみられなかった。ラットでのクエチアピンあるいはクエチアピンの代謝物の乳汁移行は出生児に対して、薬理学的作用を示さなかった。

結論

予想臨床用量(75-750mg/日)に対して本薬やクエチアピンの主代謝物を低倍数投与した試験で、薬理作用に起因するさまざまな変化がみられたことは、抗精神病薬では一般的なものと考えられる。これらの多くは、クエチアピンの種々の受容体に対する拮抗作用に起因すると考えられる。またイヌでみられた白内障は、コレステロール合成阻害に起因すると考えられたが、臨床試験では血漿中コレステロール濃度の明らかな変化はみられないことから、ヒトでは本薬投与に起因する白内障の発症の可能性は低いと考えられた。プロラクチン分泌と甲状腺における作用は、種差がみられ、ヒトに対する影響は少ないと考えられた。肝毒性及び肝代謝酵素の誘導及び阻害は比較的弱いものであった。

胎児に対する直接的な毒性及び催奇形性はみられなかった。ラットでは未変化体及び代謝物は乳汁中に移行したが、出生児の生存率や出生児への薬理学的作用はみられなかった。げっ歯類では甲状腺腺腫及び乳腺腺癌がみられたが、遺伝毒性はみられず、臨床でのがん誘発性は低いと考えられた。

1. 急性毒性

(1) げっ歯類における急性毒性試験（表二－ 4）

1) 投与量設定の根拠

投与用量は、予想臨床用量に対し十分な安全域が得られるように設定した。なお、本薬は0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース/0.1%ポリソルベート 80 水溶液に懸濁して投与した。

2) 結果

結果を表二－ 4に示した。マウス及びラットに、100 mg/kg 腹腔内単回投与した試験では死亡例はみられなかった。 マウス経口投与試験では 250mg/kg 投与群で雌 1 匹（投与約 30 時間後）が死亡し、500 mg/kg 投与群では雌 3 匹において投与後 2 時間から痙攣がみられ、その後死亡（いずれも投与後 2 日目）した。ラット経口投与試験では 500mg/kg 投与群で雌雄各 1 匹（いずれも投与約 24 時間後）、2000mg/kg 投与群では過度の鎮静がみられた後、5 匹（投与後 1、 4 日目に死亡あるいは屠殺）の死亡がみられた。

一般状態では、主に投与後約 4 時間以内に、運動量減少、眼瞼下垂の消失等の薬理学的作用に起因すると考えられる変化がみられた。この他には毒性学的に特記すべき所見はみられなかった。

病理組織学的な所見としては、ラット腹腔内投与時の肝細胞の肥大（雄 3 匹）及び空胞化（雄 4 匹、雌 3 匹）がみられた。

表二－ 4、 げっ歯類における急性毒性試験

動物種（系統、齢）	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	動物数	結果（観察期間 14 日間） 概略致死量	特記所見
マウス (SW) 7 週齢	腹腔内	100	雌雄	各 5	>100 mg/kg	死亡例はみられなかった。運動量減少、眼瞼下垂が投与後 4 時間以内にみられ、24 時間後には回復した。 クエチアピンに起因する組織学的変化はみられなかった。
マウス (SW) 8 週齢	経口	500	雌雄	雄 6 雌 4	500mg/kg	4 匹中 3 匹の雌が投与後 2 日目に死亡したが、雄では死亡はみられなかった。痙攣、運動量の減少、眼瞼下垂、正向反射の消失、振戦が多くにみられたが、投与後 48 時間までに回復した。剖検において、クエチアピンに起因した変化はなかった。
マウス (SW) 8 週齢	経口	250 (2 ロットを用い、2 回試験を実施した)	雌雄	各 5	250 mg/kg	ロット 2E (ADM45104/87) の試験で、雌の 1 匹が投与後約 30 時間に死亡した。一般状態は 2 ロット間で同様であり、運動量の減少、眼瞼下垂 、呼吸困難、, 正向反射の消失がみられた。これらの変化は、投与後 52 時間後には回復した。剖検において、クエチアピンに起因した変化はみられなかった。

表二—4　げっ歯類における単回投与毒性試験　　（続き）

動物種（系統、齢）	投与経路	投与量(mg/kg)	性別	動物数	結果（観察期間14日間）	
					概略致死量	特記所見
ラット（SD、7週齢）	腹腔内	100	雌雄	各5	>100 mg/kg	死亡例はみられなかった。運動量の減少，眼瞼下垂、流涎、正向反射の消失は投与後4時間内にみられたが、24時間以内には回復した。組織学的変化（腹部臓器被膜の線維化と癒着）は腹腔内投与した物理的変化に起因したと考えられた。しかし、肝腫大（肝細胞の肥大及び空胞化）はクエチアピンに起因したと考えられた。
	経口	500	雌雄	各5	500 mg/kg	雌雄各1匹が、投与約24時間後に死亡した運動量の減少，眼瞼下垂、流涎、正向反射の消失は投与後4時間以内にみられ、2日目には回復した。　クエチアピンに起因した肉眼的あるいは組織学的変化はみられなかった。
ラット（Alpk、34～43日齢）	経口	1000, 2000	雌雄	各5	2,000 mg/kg	2000mg/kg投与した雄2、雌3匹は、1もしくは4日目に死亡、屠殺した。1000mg/kg投与した10匹中1匹が誤投与のため死亡した。 一般状態として、薬理作用に起因する変化（体重減少を伴う過度の鎮静、冷触感及び蒼白を伴う脱水症）と衰弱症状（不整呼吸、攻撃性、立毛と口部と眼部のまわりの滲出液）が1日目から4日目にみられた。剖検では、クエチアピンに起因する変化はみられなかった。

(2)非げっ歯類における急性毒性試験（表二－5）

1）投与量設定の根拠

以前に実施したイヌを用いた急性毒性試験(0, 10, 20, 30, 40, 50, 75mg/kg)の75mg/kg投与では中枢作用がみられ、投与後6時間後まで薬理作用に起因すると考えられる鎮静がみられた。今回はこれよりも高い用量における急性毒性を観察する目的で100mg/kg以上の用量を設定した。本薬は錠剤として処方（賦形剤には乳糖、結晶セルロース及びリン酸水素カルシウムを用いた。）し、ゼラチンカプセルに充填して投与した。

2）結果

結果を表二－5に示した。600mg/kgまで雄イヌに単回経口投与したが、14日間の観察期間中死亡例はみられなかった。クエチアピンの薬理学的作用に起因すると考えられる血圧低下が、用量依存的に全ての投与群でみられた。血圧低下は、H_1受容体拮抗作用に起因する鎮静及びα_1受容体拮抗作用に起因すると考えられ、一般薬理試験　の循環器に対する成績と一致した。また体温低下及び食欲不振も鎮静による変化と考えられた。全投与群で、総白血球数（主に好中球の増加に因る）増加が投与24時間後でみられたものの、正常値の範囲内での変動及び14日間の試験終了時には回復していたので毒性学的に重要でないと判断した。剖検では、本薬投与に起因する変化はみられなかった。

なお、600mg/kg投与群では、脱水症状（投与76時間まで）を伴う過度の鎮静がみられたので、この用量が最大耐量と考えた。

表二－５　非げっ歯類における急性毒性試験

動物種（系統、齢）	投与経路	投与量(mg/kg)	性別	動物数	結果（観察期間14日間）	
					概略致死量	特記所見
Alderley park ビーグル (49-63週齢)	経口	100	雄	3	>600 mg/kg	鎮静、運動異常(投与後 1~5 時間)，食欲不振、動脈血圧↓、体温↓
		150		3		鎮静、運動異常，中枢作用（投与後8 時間まで)，動脈血圧↓、体温↓、食欲不振
		200		3		鎮静、運動異常，中枢作用（投与後12 時間まで)，動脈血圧↓、体温↓、食欲不振
		300		3		鎮静、運動異常，中枢作用（投与後18 時間まで)，動脈血圧↓、体温↓、食欲不振
		600		3		鎮静、運動異常、中枢作用、脱水症状（投与後 76 時間まで)，動脈血圧↓、体温↓、食欲不振(4 日後まで)

↓= 有意な降下、低下

2. 亜急性及び慢性毒性

ラット、イヌ及びサルの亜急性及び慢性毒性試験における検査項目一覧を表二－ 6に示した。

表二－ 6 亜急性及び慢性毒性試験における検査項目一覧表

検査項目	A	B	C	D	E	F	G
回復性試験	○a)	○a)	○a)	○b)	○c)	○b)	○a)
獣医学的検査/眼科学的検査	○	○	○	○	○	○	○
体重/摂餌量/摂水量	○	○	○	○	○	○	○
生理学的測定		○		○		○	○
体温		○		○		○	○
心拍数/収縮期血圧		○		○		○	○
P-R 間隔/拡張期血圧 / 平均血圧/呼吸数				○		○	○
薬物動態	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○
Hb/RBC/PCV/MCV/MCH/MCHC/PLT/WBC/白血球分類	○	○	○	○	○	○	○
網状赤血球/RDW	○	○	○	○	○	○	○
血液凝固系検査	○	○	○	○		○	○
PT	○	○	○	○		○	○
PTTK/APTT	○	○	○	○		○	○
血液化学的検査	○	○	○	○	○	○	○
ブドウ糖/尿素/総蛋白/ALP/ALT/AST/Na/K	○	○	○	○	○	○	○
アルブミン	○	○	○	○	○	○	○
ビリルビン					○	○	○
カルシウム					○	○	○
クロール	○	○	○	○	○	○	○
クレアチニン	○	○	○	○	○	○	○
LDH							○
クレアチニンキニーゼ						○	
アルブミン/グロブリン比			○	○	○	○	○
無機りん酸					○	○	○
プロラクチン					○		○
TSH			○		○	○	○
T4			○		○	○	○
T3			○			○	○
γ-グルタミルトランスフェラーゼ						○	
コレステロール	○	○	○	○	○	○	○
トリグリセリド	○	○	○	○	○	○	○
尿素						○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○
尿量/比重/pH/半定量分析	○	○	○	○	○	○	○
剖検	○	○	○	○	○	○	○

検査項目	A	B	C	D	B	F	G
病理組織学的検査	○	○	○	○	○	○	○
副腎	○	○	○	○	○	○	○
大動脈	□	□	□	□	□	□	□
膀胱（胆汁）		□		□	□	□	□
胆嚢 （尿）		□	□	□	□	□	
骨及び骨髄	□	□	□	□	□	□	□
脳	○	○	○	○	○	○	○
気管支	□	□		□	□	□	□
盲腸	□	□	□	□			□
子宮頸部	□		□	□	□	□	□
横隔膜	□	□		□			
精巣上体	○	○	○	○	○	○	○
眼球	□	□	□		□	□	□
大腿骨			□	□	□		□
ハーダー腺	□		□	□	□	□	
心臓	○	○	○	○	○	○	○
小腸	□	□	□	□	□	□	□
腎臓	○	○	○	○	○	○	○
涙腺	□	□	□	□		□	□
肝臓	○	○	○	○	○	○	○
肺	□	□	□	□	○	○	○
リンパ節(腸管膜)	□	□	□	□	□	□	□
リンパ節(気管支) リンパ節(頸部)						□	
リンパ節(下顎)					□		□
リンパ節(縦隔及び頸部)	□	□	□	□			
乳腺	□	□	□	□	□	□	□
骨格筋 （骨）	□	□	□	□	□	□	□
視神経	□	□	□	□			
坐骨神経	□		□	□	□	□	□
食道	□	□	□	□	□	□	□
卵巣	○	○	○	○	○	○	○
膵臓	□	□	□	□	□	□	□
上皮小体	□	□	□	□	□	□	□
下垂体	○	○	○	○	○	○	○
前立腺	○	○	○	○	○	○	○

A: ラット4週間投与毒性試験; B: イヌ4週間投与毒性試験; C: ラット6ヵ月投与毒性試験; D: イヌ6 ヵ月投与毒性試験;
E: ラット12ヵ月投与毒性試験; F: イヌ12ヵ月投与毒性試験; G: サル56週間投与毒性試験
○:検討したパラメータ、病理組織学的検査用に採取し、重量測定も行なった器官･組織
□:病理組織学的検査用のみに採取した器官･組織
a) 4週間, b) 8週間, c) 5週間

表二—6　亜急性毒性及び慢性毒性試験における検査項目一覧表　(続き)

検査項目	A	B	C	D	E	F	G
直腸							□
唾液腺 /耳下腺/舌下腺/下顎腺	□	□	□	□	□	□	□
精嚢	□		□		□		□
皮膚	□	□	□	□	□	□	□
脊髄	□	□	□	□	□	□	□
脾臓	○	□	○	□	○	○	○
胃	□	□	□	□	□	□	□
精巣	○	○	○	○	○	○	○

検査項目	A	B	C	D	E	F	G
胸腺	□	□	□	□	□	□	□
甲状腺	□	○	□	○	□	○	○
気管	□	□	□	□	□	□	□
舌	□	□	□	□	□	□	□
扁桃腺		□		□			
子宮	○	○	○	○	○	○	○
膣	□	□	□	□	□	□	□
脊柱				□			
組織化学的検査/電子顕微鏡検査			○		○		

A: ラット4週間投与毒性試験; B: イヌ4週間投与毒性試験; C: ラット6ヵ月投与毒性試験; D: イヌ6 ヵ月投与毒性試験;
E: ラット12ヵ月投与毒性試験; F: イヌ12ヵ月投与毒性試験; G: サル56週間投与毒性試験

○:検討したパラメータ、病理組織学的検査用に採取し、重量測定も行なった器官・組織

□:病理組織学的検査用のみに採取した器官・組織

(1)ラットにおける4週間経口投与毒性試験 (表二－ 7)

雌雄ラットに0、25、50及び150mg/kg/日を4週間強制経口投与した。また、4週間回復性試験(対照群及び高用量群、n=10/性)及び薬物動態試験も主試験[注]と同時に実施した。溶媒には0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース/0.1%ポリソルベート80水溶液を使用した。

1) 投与量設定の根拠

先に実施したラットにおける 6 週間投与探索試験の高用量(150mg/kg/日)群では体重増加率及び肝相対重量に影響がみられたため、同様な体重増加抑制及び肝相対重量増加等が観察されると考えられた150mg/kg/日を高用量群として設定した。低用量(25mg/kg/日) 群は薬理作用に起因する作用以外には変化のみられない無毒性量を確立できると考えられる投与量を設定した。また、中用量として50mg/kg/日を設定した。

2) 結果

結果を表二－ 7に示した。クエチアピンの暴露量は用量増加に伴い増加した。(　　　図へ－6)。投与28日目の暴露量は1日目と同程度であった。また、雌ラットにおける暴露量は雄の約2倍であった。

本薬を投与した全群の動物で、試験期間中を通して最も高い頻度でみられた一般状態の変化は眼瞼下垂であり、これはおよそ投与後30分から6時間までみられ、クエチアピンの薬理作用(アドレナリンα_1受容体拮抗作用)に起因すると考えられた。体重増加率抑制が低及び高用量群の雄にみられた。この低用量群の体重増加率抑制は投与開始後3週間にみられた一過性のもので、中用量群では体重増加率抑制はみられず、低用量群での変化は毒性学的に意義のないものと考えられた。高用量群の体重増加率も休薬期間終了時には有意差はみられなかった。また、本薬を投与した全群の雄と高用量群の雌において血清中総蛋白とアルブミン濃度の増加がみられた。血清コレステロール値の上昇も、高用量群の雄でみられた。この血清中アルブミン、総蛋白値の変動は、組織学的変化を伴わない軽微なもので、休薬期間終了時には回復した。血清中アルブミンと総蛋白値の変動は、イヌ、サルではみられておらず、ラットの場合でも6ヵ月試験ではみられていない。このように変動として小さいことや用量依存性の乏しい変化であることから毒性所見とはとらえなかった。なお、

[注] 反復投与毒性試験において、その中核をなす試験を指す。例えば、4週間投与試験の場合、被験物質を4週間投与した後、屠殺し、臓器重量測定や病理学的検査を行う試験。

表二－７　ラットにおける４週間経口投与毒性試験

動物種、系統、齢、性別、体重		ラット(SD)，７ 週齢，雌雄，150-250 g							
投与経路（投与方法）		0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース/0.1%ポリソルベート 80 水溶液に懸濁して強制経口投与							
投与量（mg/kg/日）		0（溶媒のみ）		25		50		150	
動物数[1)]		雄 24	雌 24	雄 14	雌 14	雄 14	雌 14	雄 24	雌 24
死亡数		2[2)]	0	0	0	0	0	0	0
平均最高血漿中クエチアピン濃度[3)]（μg/mL）（平均±SD）	1 日目	（測定せず）		（測定限界以下）	0.184 (n=2)	0.099±0.076	0.553 (n=2)	0.486 (n=2)	1.359 ± 0.622
	28 日目	（測定せず）		0.079 ±0.036	0.089 ±0.048	0.189 (n=1)	0.392 ±0.016	0.856 ±0.302	1.661 ±0.017
一般状態		−	−	眼瞼下垂	眼瞼下垂	眼瞼下垂	眼瞼下垂	眼瞼下垂	眼瞼下垂 運動量減少
体重		−	−	↓ 12%（第３週）	−	−	−	↓ 14%（第４週）	−
摂餌量		−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査/血液凝固系検査		−		−		−		−	
血液化学的検査		−		総蛋白 ↑(雄) アルブミン ↑(雄)		総蛋白 ↑(雄) アルブミン ↑(雄)		総蛋白 ↑(雌雄) コレステロール ↑(雄) アルブミン ↑(雌雄)	
尿検査		−		−		−		−	
眼科学的検査		−		−		−		−	
剖検		−		−		−		−	
臓器重量		−		肝臓↑（雌）				肝臓↑(雌雄)	
				子宮 ↓					
				脾臓 ↑(雌)					
				下垂体 ↑(雄) 下垂体 ↓(雌)		下垂体 ↑(雄) 下垂体 ↓(雌)		下垂体 ↓(雌)	
				−				副腎 ↑(雄) 副腎 ↓(雌)	
				−				心臓 ↓(雄)	
				−				精巣上体 ↓	
				脳 ↓(雌)		−		−	
病理組織学的検査		−		−		脱落膜腫(3 匹)		脱落膜腫(1 匹)	
回復性試験(4 週間)		すべての所見が回復した。							
無毒性量		25 mg/kg/日							

−: 特記すべき所見なし　↑ = 有意な増加　↓ =有意な減少
1) 対照群及び 150mg/kg/日投与群では、4 週間回復試験で用いた雌雄各 10 匹を含む また、各群ともトキシコキネティクス試験には雌雄各 9 匹を用いた。
2) トキシコキネティクス試験に用いた雄 2 匹が第 1 日の採血後、麻酔中に死亡した。
3) 各時点 n=3 のデータ
統計学的処理方法
計量的データは分散分析で解析し、次いで Student の t 検定を行なった。

中用量群の雄においては肝臓重量は有意差はみられなかったものの増加傾向を示した。

脾臓、心臓、副腎、精巣上体、下垂体、子宮及び脳において絶対あるいは相対重量の変化が認められた。生殖器の重量変化はクエチアピンの薬理作用の高プロラクチン血症、下垂体の重量変化は高プロラクチン血症や甲状腺刺激等の影響と推定した。その他の臓器(脾臓、心臓、副腎、脳)に関連する病理組織学的変化はみられず、重量変化は毒性学的に意義の低いものと考えた。 肝臓重量の

増加はこの試験実施時には原因は不明であったが、その後の試験により、肝代謝酵素誘導に起因するものと考えられた（本資料 へ、2．（3）．4））。脱落膜腫（高用量群1匹及び中用量群3匹）の所見を除いて、本薬投与に由来する肉眼的あるいは病理組織学的検査における変化はみられなかった。脱落膜腫は高プロラクチン血症に起因したと考えられ、また一般的な抗精神病薬（ハロペリドール、クロルプロマジン等）の慢性毒性試験でも報告されている[9]。なお、本薬を投与したラットにおける長期投与試験（6,12ヵ月投与試験）では、脱落膜腫は観察されず、本試験でのみ観察された理由は不明であった。

試験中あるいは終了時にみられたすべての変化は4週間の休薬期間終了時には認められなかった。

3）無毒性量

25 mg/kg/日投与群では薬理学的作用に基づくと考えられる眼瞼下垂が一過性にみられた。また、用量依存性の乏しい軽度な体重増加抑制や変動の小さい総蛋白・アルブミン濃度の上昇がみられた。さらに、臓器重量変化もみられたが、病理組織学的変化も伴なわず、その程度も軽度であった。したがって、これらの25 mg/kg/日投与群でみられた所見は毒性とは考えなかった。しかし、50mg/kg/日投与群では、脱落膜腫がみられ、器質的変化であり毒性学的に意義のある所見と考え、25 mg/kg/日を無毒性量とした。

(2) イヌにおける4週間経口投与毒性試験（表二－8）

雌雄ビーグル犬に、クエチアピンを0, 25, 50, 100mg/kg/日の用量で4週間強制経口投与した。本薬は錠剤として処方し投与した。対照群にはプラセボ錠を投与した。また、4週間回復性試験（対照群及び高用量群、n=3/性）及び薬物動態試験も主試験と同時に実施した。

1）投与量設定の根拠

先に実施した1週間経口投与毒性試験において80mg/kg/日では、一般状態の変化として薬理学的作用に起因する鎮静が高い頻度で観察されたものの、この他には著しい変化はみられなかった。そこで更に高い用量での毒性を調べるために、今回は100mg/kg/日を高用量群と設定した。また低用量群（25mg/kg/日）は、薬理作用に起因する作用以外には変化のみられない無毒性量を確立できると考えられる投与量を設定した。中用量は高低用量の等比中項に相当する用量を選んだ。

2）結果

結果を表二－8に示した。血漿中クエチアピン濃度は用量の増加に伴い増加した。また試験開始日と最終投与日でほぼ同じ血漿中濃度を示した（本資料 へ、2.（1）.2））。本薬を投与した全群の一般状態及び生理学的検査の変化として、運動量減少、運動失調、傾眠、縮瞳、洞性頻脈及び体温低下が投与後約0.5-1時間から投与後約6時間みられた。低中用量群では試験の進行に伴い、傾眠の頻度は減少した。これらの変化は概ね用量依存性を示し、クエチアピンの薬理作用（H_1及びα_1受容体拮抗作用）に起因すると考えられた。これ以外にはいずれの項目においても特記すべき変化はみられなかった。

3）無毒性量

本薬を投与した全群で、薬理作用に起因すると考えられる一般状態及び生理学的検査の変化がみられたが、毒性学的変化はみられず、100mg/kg/日が無毒性量と考えられた。

表二－ 8 イヌにおける 4 週間経口投与毒性試験

動物種、系統、月齢、性別、体重		ビーグル(White Eagle) 7 - 9 月齢, 雄 8.3 - 13.1 Kg, 雌 6.8 - 10.6 Kg							
投与経路（投与方法）		錠剤[1]を経口投与							
投与量 (mg/kg/日)		0（プラゼボ錠）		25		50		100	
動物数[2]		雄 6	雌 6	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 6	雌 6
死亡数		0		0		0		0	
平均クエチアピン AUC_{0-8} (μg·h/mL) (平均±SD)	1 日目	（測定せず）		2.30 ±0.48	2.30 ±0.55	6.15 ±4.05	5.72 ±1.45	14.4 ±8.1	17.4 ±3.6
	29 日目	（測定せず）		3.57 ±0.74	2.87 ±0.65	4.83 ±1.21	6.82 ±1.29	17.2 ±7.4	18.4 ±6.3
一般状態		－		運動量減少、運動失調、傾眠、縮瞳					
体重、摂餌量、眼科学的検査		－		－		－		－	
生理学的検査		－		洞性頻脈及び体温低下					
血液学的検査及び血液凝固系検査		－		－		－		－	
血液化学的検査		－		－		－		－	
尿検査		－		－		－		－	
剖検		－		－		－		－	
臓器重量		－		－		－		－	
病理組織学的検査		－		－		－		－	
回復性試験（4 週間）		休薬期終了時にはすべて回復した							
無毒性量		100mg/kg/日							

－：特記すべき所見なし

1） 賦形剤には乳糖、結晶セルロース及びリン酸水素カルシウムを用いた。

2） 対照群及び 100mg/kg/日投与群では、4 週間回復試験で用いた雌雄各 3 頭を含む。

統計学的処理方法

計量値データは分散分析で解析し、次いで Student の t 検定を行なった。

(3) ラットにおける 6 カ月経口投与毒性試験（表二－ 9）

雌雄ラットに、0, 25, 50 及び 150mg/kg/日を 6 カ月間強制経口投与した。また、4 週間回復性試験（対照群及び高用量群、n=10/性）及び薬物動態試験も主試験と同時に実施した。溶媒には 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース/0.1%ポリソルベート 80 水溶液を使用した。

1） 投与量設定の根拠

先に実施した 4 週間経口投与毒性試験(0, 25, 50, 150mg/kg/日)では本薬を投与した全群で薬理作用に起因する眼瞼下垂がみられた。また、中用量群(50mg/kg/日)では高プロラクチン血症に起因すると考えられる脱落膜腫がみられ、無毒性量は 25mg/kg/日と考えた。

そこで、本試験の最高用量群(150mg/kg/日)では、投与期間の延長により同様あるいはそれ以上の毒性学的変化がみられるように設定した。低用量(25 mg/kg/日)及び中用量 (50mg/kg/日) は予想臨床用量(75mg/日～750 mg/日。50kg 換算で、1.5～15mg/kg/日)を上回る用量として設定した。

2） 結果

結果を表二－ 9に示した。クエチアピンの暴露量は用量増加に伴いほぼ増加した（ 図へ－6）。投与 96 日目及び 181 日目の暴露量は同程度であったが、1 日目に比べ概ね 2 倍以上であった（ 表へ－8）。また、雌ラットにおける暴露量は雄の約 2 倍以上であった。また本薬を投与した全群で代謝物(M2 及び M4)が血漿中にみられた。

試験期間中を通じて高い頻度でみられた一般状態の変化は眼瞼下垂(クエチアピンのα_1受容体拮抗作用に起因すると考えられる)であり、用量依存性を示し、この作用は毎投与後にみられる一過性のものであった。しかし、眼瞼下垂は投薬開始10週目以降にはみられなかった。この他に第1週では、中高用量群で運動量減少がみられた。

本薬投与期間中、中用量群の雄と高用量群の雌雄は対照群に比べて、体重増加の有意な抑制がみられた。4週間の休薬期間終了時、高用量群の雄では体重増加は亢進したものの平均体重は対照群に比べて依然有意な低値を示した。血液学的検査では、高用量群の雄で白血球数及びリンパ球数の増加がみられたが、休薬期間終了時には回復した。血液化学的検査では甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度が、26週間の投与後に高用量群の雌雄、及び4週間の休薬期間終了後の高用量群雄において増加した。剖検では、甲状腺の退色が、中用量群及び高用量群の雄でみられ、高用量群では休薬期間終了時にもみられた。肝臓重量の変化が、用量依存的に本薬を投与した全群の雌でみられたが、病理組織学的変化は高用量群の雄でしかみられていないため、雌の肝重量変化の理由は毒性学的に不明であった。このほかにも種々の臓器(子宮、副腎、下垂体、腎臓、脾臓)で重量変化がみられ、生殖器はクエチアピンの薬理作用の高プロラクチン血症、下垂体は高プロラクチン血症や甲状腺刺激の影響と推定された。

病理組織学的所見:

1) 本薬を投与した全群で甲状腺濾胞上皮の色素沈着が用量依存的にみられたが、低用量群での頻度(雄:19匹中2匹;雌:20匹中2匹)及び程度(すべて軽度)は低く、統計学的な有意差のみられたのは中用量群の雄および高用量群の雌雄であった。
2) 対照群の雄(20匹中3匹)、中用量群の雄(20匹中5匹)、高用量群の雄(15匹中7匹)並びに低用量群の雌(20匹中1匹)、高用量群の雌(17匹中6匹)で甲状腺濾胞細胞肥大がみられたが、統計学的な有意差のみられたのは高用量群の雌のみであった。電顕検査でも変化(濾胞上皮細胞での細胞質の好オスミウム小体肥大及びその増加、甲状腺濾胞上皮細胞の粗面小胞体の膨化)が高用量群の雄でみられたが作用機序は不明であった。
3) 雌における乳腺変化(肥大及び過形成)、子宮頸部及び膣粘膜の萎縮、性周期の遅延及び停止及び雄における乳房組織の減少
4) 高用量群の雄の肝臓小葉中心帯での空胞化(15匹中6匹)
5) 高用量群の雄の胆管増生の低下

甲状腺色素沈着と胆管増生の低下は4週間の休薬期間終了時にもみられた。これらの所見の作用機序は不明であった。

甲状腺濾胞細胞肥大は、ラット12ヵ月経口投与毒性試験　　及びがん原性試験　　においても認められ、肝臓でのサイロキシンクリアランスの亢進によるものと考えられた。また本薬投与群の雌における乳腺変化(肥大及び過形成),子宮頸部及び膣粘膜の萎縮、性周期の遅延及び停止及び雄における乳房組織の減少は高プロラクチン血症に起因し、クエチアピンの薬理作用と考えられた。

甲状腺における色素沈着は低用量群では発症頻度は低く、軽度であり;他の試験
　　　　でも甲状腺機能障害はみられず、軽度な色素沈着は毒性学的に重要な変化であるとは考えられなかった。

3) 無毒性量

25 mg/kg/日群ではクエチアピンの薬理作用に起因する眼瞼下垂(クエチアピンのα_1受容体拮抗作用に起因すると考えられる)及び臓器重量変化がみられた。また、高プロラクチン血症の結果と考

表二－ 9 ラットにおける6カ月経口投与毒性試験

動物種、系統、齢、性別、体重			ラット(SD), 7 週齢, 雌雄, 雄 200-300 g, 雌 145-209g							
投与経路(投与方法)			0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース/0.1%ポリソルベート 80 水溶液に懸濁して強制経口投与							
投与量 (mg/kg/日)			0(溶媒のみ)		25		50		150	
動物数[1)]			雄 30	雌 30	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20	雄 30	雌 30
死亡数[2)]			0	1	1	0	0	5	7	4
最終投与日の平均最高血漿中濃度[3)] (μg/mL) (平均± SE)	クエチアピン	1日	測定せず		0.039 (n=2)	0.094 (n=2)	0.087 ± 0.026	0.103 (n=2)	0.486 (n=1)	1.359± 0.622
		最終	測定せず		0.061 (n=1)	0.340 (n=2)	0.118 (n=1)	0.432 (n=2)	1.14±0.1	2.41 (n=2)
	M2		測定せず		0.853 ± 0.734	0.711 ± 0.069	1.24 (n=1)	1.19 (n=2)	2.26± 0.27	1.75 (n=2)
	M4		測定せず		0.064 (n=1)	0.083 (n=2)	0.061 (n=1)	0.162 (n=2)	0.512 (n=2)	0.731 (n=2)
一般状態			－		眼瞼下垂		眼瞼下垂 運動量減少(第1週)		眼瞼下垂 運動量減少(第1週)	
体重			－		－		雄 ↓(17%) (第 26 週)		雄 ↓(29%)(第1週) 雌 ↓(10%)(第 26 週)	
摂餌量			－		－		－		－	
摂水量			－		－		－		－	
血液学的検査			－		－		－		白血球 (雄)↑(32%) リンパ球 (雄)↑(34%)	
血液凝固系検査			－		－		－		－	
血液化学的検査			－		－		－		TSH (雌雄) ↑ T_3 (雌)↓	
尿検査			－		－		－		－	
眼科学的検査			－		－		－		－	
剖検			－				甲状腺の退色(雄)			
臓器重量			－		肝臓 (雌)↑、子宮↓、副腎(雌) ↓、下垂体(雌) ↓		肝臓(雌)↑、子宮↓、副腎(雌) ↓、下垂体(雌) ↓、脾臓(雌) ↑、腎臓(雌) ↑		肝臓 (雌)↑、子宮 ↓、副腎(雌) ↓、下垂体(雌) ↓、脳 (雄) ↓	
病理組織学的検査			－				甲状腺濾胞上皮の色素沈着 (雄)		甲状腺濾胞上皮の色素沈着	
			－						甲状腺濾胞細胞の肥大(雌)	
			－						電顕検査で雄では甲状腺濾胞上皮細胞での細胞質の好オスミウム小体肥大及びその増加がみられ、甲状腺濾胞上皮細胞の粗面小胞体の膨化もみられた。	
			－		乳腺の肥大及び過形成、子宮頸部及び膣粘膜の萎縮、性周期の遅延停止					
			－				乳房組織の減少(雄)			
			－						肝臓小葉中心帯での空胞化及び胆管増生の減少(雄)。	
回復性試験 (4 週間)			雄の体重低値(16%)、TSH ↑(雄)、甲状腺退色及び雄の胆管増生減少は依然みられた。							
無毒性量			25 mg/kg/日未満							

－：特記すべき所見なし ↑ = 有意な増加 ↓ =有意な減少

1)対照群及び150mg/kg/日投与群では、4 週間回復試験で用いた雌雄各 10 匹を含む。また、各群ともトキシコキネティックス試験には雌雄各 9 匹を用いた。

2)18 匹中 16 匹は誤投与、尾出血及び腎臓腫瘍(各 1 匹)により死亡したが、本薬投与によるものとは考えられなかった。3) 各時点では n=3 を用いた。

統計学的処理方法

数値データは分散分析で解析し、次いで Student の t 検定を行なった。

えられる乳腺、子宮頸部及び膣粘膜の病理組織学的変化がみられた。この病理組織学的変化は本薬の薬理作用の過大発現と考えられるものの毒性所見とし、したがって、本試験における無毒性量は確立できなかった。

しかし、臨床試験では、前投与薬(ハロペリドール等)によるプロラクチン濃度上昇後に本薬を投与したことにより、プロラクチン濃度に増加傾向はみられず、むしろ減少傾向がみられる(　　表ト-311)。このように、ラットではプロラクチン値の上昇をうかがわせる所見がみられたのに対し、イヌを用いた試験では乳腺変化は観察されず、サルを用いた試験では100mg/kg/日群以上の雄で軽、中度の乳腺過形成がみられたのみであった。

プロラクチン誘発の乳癌発症に対し、ヒトとげっ歯類では生理学的意義が異なるとの報告[10]もあり、さらにヒトにおける臨床試験ではプロラクチン濃度は低下傾向にあったので、これらの変化が臨床的に起り得る可能性は低いと考えられる。

4) 考察試験（甲状腺変化に関して）

本薬投与によるげっ歯類における色素沈着、ならびにげっ歯類及びサルにおける甲状腺濾胞上皮細胞の肥大がみられたため、種々の考察試験を実施し、以下に示す考察を行った。

① 色素沈着

ラット及びマウス長期投与試験では、クエチアピンまたはクエチアピンに由来する物質を含む色素が甲状腺濾胞細胞に蓄積し、休薬期間終了時もその消失は緩やかであった。この色素はクエチアピンまたはクエチアピンに由来する物質を含有したが、溶媒のみを投与した対照群でも頻度は低いものの同じ色素沈着がみられた　　。本薬を投与した試験において色素沈着は、イヌの涙腺　　及びマウスの膀胱　　でもみられた。細胞内における色素沈着を呈す部位は様々であるが、いずれの組織でも形態変化及び機能変化はみられなかった。分布試験ではクエチアピンまたはクエチアピンに由来する物質は幅広く分布し、特にメラニン含有組織に分布するが（　　　へ、2.(2)）、色素沈着による特別な毒性はみられなかった。なお同種同効品のクロザピンは、多組織（甲状腺、脳、心臓）において同じような色素沈着がみられたとの報告[8]があるものの臨床において影響がみられていない。

② 甲状腺肥大

クエチアピンは種差はあるものの、甲状腺に対して一連の変化を起こす。ラットに本薬を投与した試験の甲状腺濾胞細胞の肥大及びこれに随伴して起こる甲状腺ホルモン濃度の一過性の上昇は、投与開始 2 日後には観察され　、視床下部に対する直接作用も示唆されたが明確なメカニズムは不明である。また、マウスに本薬を長期投与したとき、同様に濾胞細胞で肥大及び過形成がみられた。一方、サルでは血漿中T_3濃度低下とともに甲状腺の肥大がみられ、甲状腺を刺激したことが考えられたが、TSH 及びT_4には影響を示さなかった。さらに、イヌでは甲状腺の形態変化はみられなかった。これらの種差は不明であり、また動物試験において正確に甲状腺に関係するパラメータを測定するのは、甲状腺ホルモンの代謝回転による変動のため極めて困難であり、したがってメカニズムを解明するには限界があると考えられる。サイロイドペルオキシダーゼに対する影響を調べた *in vitro* 試験では、クエチアピン及びその代謝物は血漿中濃度に比べ極めて高い濃度時にしか影響はみられないため、このサイロイドペルオキシダーゼに対する直接作用はないと考えられる　。

げっ歯類ではサイロキシン結合蛋白が欠損していることが、げっ歯類とヒトの間での大きな違い

である[4]。ラットに比べヒトは、甲状腺ホルモンの濃度変化にあまり影響を受けない。この感受性に対する種差がみられる理由の一部として、ラットの方が T_4 の半減期が短いこと、ラットではサイロキシン結合蛋白がないこと及びラット（特に雄）での TSH の濃度が高いことが考えられる。なお、ラットの甲状腺機能に直接もしくは間接的に影響を与えることが知られている市販されている多くの薬剤でも、臨床使用上、患者に対する影響はみられていない[11]。

本薬を投与したラットにおける甲状腺ホルモン濃度の変動は、UDPGT 誘導に起因する肝サイロキシンクリアランスの上昇　の結果であり、またおそらくドパミン受容体拮抗作用も寄与していると考えられる。結論として、このメカニズムの結果としてみられるラットにおける甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度の増加は、最高用量の 250mg/kg/日群　でしかみられないことがあげられる。ラットと同様にマウス 2 年間投与がん原性試験　では、甲状腺濾胞細胞腺腫（良性）の発現頻度の増加が 250mg/kg/日群以上の雄でみられた。このげっ歯類に特徴的な所見は、遺伝毒性では陰性を示す他の多くの薬剤でもみられ、いずれも臨床使用における発がん頻度の増加の可能性は低いと考えられている[4]。

(4) イヌにおける 6 カ月経口投与毒性試験（表二－ 10）

雌雄ビーグル犬に、6 ヵ月間クエチアピンを 0, 25, 50 及び 100mg/kg/日の用量で強制経口投与した。本薬は錠剤として処方し投与した。対照群にはプラセボ錠を投与した。また、8 週間回復性試験（対照群及び高用量群: n=4/性、中用量群: n=2/性）及び薬物動態試験も主試験と同時に実施した。

1）投与量設定の根拠

4 週間経口投与毒性試験（0, 25, 50, 100mg/kg/日）では、一般状態として本薬投与群で用量依存的に運動量減少、運動失調、傾眠、縮瞳、洞性頻脈及び体温低下が投与後約 0.5-1 時間から約 6 時間にみられた。これらの変化はクエチアピンの薬理作用（α_1 及び H_1 受容体拮抗）と考えられた。そこで今回の試験の最高用量群（100mg/kg/日）では、投与期間の延長によって、4 週間経口投与毒性試験でみられた鎮静及び洞性頻脈に対し、程度の進行やその他の毒性がみられるように設定した。低用量（25 mg/kg/日）及び中用量（50mg/kg/日）は予想臨床用量（75mg/日～750mg/日）を上回る用量で、無毒性量が得られるように設定した。

2）結果

結果を表二－ 10に示した。血漿中クエチアピン濃度は用量の増加に伴い増加した。投与 92 日目及び 183 日目の暴露量は同程度であったが、その暴露量は 1 日目の 1.5-2 倍程度であった。また本薬を投与した全群で代謝物（M2 及び M4）が血漿中にみられた。一般状態の変化として本薬を投与した全群で、クエチアピンの薬理作用に起因すると考えられる運動量減少、運動失調、傾眠がみられ、これらの変化は毎投与約 1 時間後に最大作用を示した。また、低用量群では最終投薬時にはこれらの変化の頻度は減少した。また嘔吐が、主に投与開始後 3 ヵ月間に用量依存的に本薬を投与した全群でみられた。高用量群の雌ではさらに痙攣もみられた。この痙攣は 8 頭中 1 頭で、試験開始後 10 日目に初めて観察され、6 ヵ月の試験期間中合計 14 回観察され、一般に投薬後 3 時間以内に観察された。この他に雌 2 頭では、1 回ずつそれぞれ（試験開始 112、158 日目）痙攣が観察された。なお、この種の薬剤では痙攣を誘発されることが既に報告されている[12]。平均体重増加の抑制が、中高用量群でみられたが、回復期終了時には回復した。

生理学的検査では α_1 受容体拮抗作用に起因すると考えられる縮瞳（本薬を投与した全群）、心拍数

表二－ 10 イヌにおける6カ月経口投与毒性試験

動物種、月齢及び体重		ビーグル(White Eagle)、 7-8カ月齢、 雄 8-12 kg、雌 7-10kg							
投与経路(投与方法)		錠剤[1]経口投与							
投与量 (mg/kg/日)		0 (プラセボ錠)		25		50		100	
動物数[2]		雄 8	雌 8	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 8	雌 8
死亡数		0	0	0	0	0	0	0	0
平均 AUC_{0-24} (μg·h/mL) (平均±SE)	クエチアピン (1日目)	測定せず		3.07 ± 0.24		7.48 ± 0.44		18.2 ± 2.0	
	クエチアピン (92日目)			5.16 ± 0.60		11.5 ± 1.7		29.1 ± 3.3	
	クエチアピン (183日目)			6.63 ± 0.34		11.1 ± 2.1		30.0 ± 2.8	
	M2 (183日目)			1.42 ± 0.25		1.98 ± 0.36		3.33 ± 0.53	
	M4 (183日目)			8.33 ± 0.66		13.1 ± 2.38		31.4 ± 3.23	
一般状態		－	－	運動量減少、運動失調、傾眠、嘔吐		運動量減少、運動失調、傾眠、嘔吐		運動量減少、運動失調、傾眠、嘔吐	
		－	－	－	－	－	－	－	痙攣(てんかん発作)
体重		－		－		↓(14%)	↓(14%)	－	↓(17%)
摂餌量/ 摂水量		－	－	－	－	－	－	－	－
生理学的検査		－		縮瞳(2/10頭)		縮瞳(4/10頭)、心拍数増加(雌)、一過性の頻脈(雌)		縮瞳(11/16頭)、心拍数増加(雄)、一過性の頻脈、直腸温低下	
血液学的検査		－		－		－			
血液化学的検査		－		－		－		－	コレステロール↓
尿検査		－		－		－		－	
眼科学的検査[3]		－		－		－		水晶体[線維先端の顕著な膨化]、白内障(雌 3/8頭)	
臓器重量		－		－		－		－	甲状腺及び副甲状腺↑
病理組織学的検査		－		－		－		－	
回復性試験 (8週間)		白内障の程度に変化はみられず、回復試験終了時も観察された。							
無毒性量		25mg/kg/日							

－：特記すべき所見なし ↑=有意な増加 ↓=有意な減少

1) 賦形剤には乳糖、結晶セルロース及びリン酸水素カルシウムを用いた。

2) 8週間回復試験で用いた動物を含む。(対照群及び100mg/kg/日投与群は雌雄各3頭、50mg/kg/日投与群は雌雄各2頭)

3) 後極Y縫合部の隆起が対照群を含む全群(対照群:2/16頭, 低用量群: 3/10頭, 中用量群: 8/10頭, 高用量群:13/16頭)でみられたが、正常範囲の変化と考え表中には記載しなかった。

統計学的処理方法

計量的データは分散分析にて解析し、次いでStudentのt検定を行った。

増加(中高用量群)、洞性頻脈(心拍数≧200回/分；中高用量群)がみられた。しかし、心臓に対する組織学的な変化はみられなかった。 この他に鎮静に起因すると考えられる直腸温低下(高用量群)もみられた。臓器重量では100mg/kg/日投与群の雌で甲状腺及び副甲状腺の相対重量の増加がみられた。これらの臓器における病理組織学的な変化は認められず作用機序は不明であった。

最高用量群 (100 mg/kg/日) の雌では、投与開始13週目以降に8頭中3頭(この内、1頭は回復試験用動物)で三角状後白内障がみられた。最初に観察された後、白内障の程度は進行せず、消失もしなかった。また、水晶体線維先端の膨化(100 mg/kg/日)もみられた。考察試験　　の結果より

イヌにおけるこれらの水晶体の変化はコレステロール合成阻害（合成経路後半部分の阻害）に起因すると考えられた。

3) 無毒性量

25mg/kg/日群では、薬理作用に起因すると考えられる一般症状や生理学的検査値の変化しかみられず、これらはいずれも回復性がみられた。一方、50mg/kg/日投与群ではこれらのほかに、体重増加抑制がみられたことより、25mg/kg/日が無毒性量と考えた。

4) 考察試験（白内障に関する所見）

イヌにおいて本薬の長期投与により三角状後白内障がみられたために、そのメカニズム解明のための種々の考察試験を行った結果、白内障発症の原因としてコレステロール合成阻害（合成経路後半部分の阻害）が考えられ、以下のような考察を行った。

本薬の長期投与により、イヌでは白内障がみられたもののマウス、ラット及びサルを用いた試験では白内障はみられなかった。クエチアピンの暴露量はイヌのほうがげっ歯類よりも高かったが、サル 56 週間経口投与毒性試験　　における 225mg/kg/日投与群のクエチアピン及び主代謝物の暴露量は、イヌ 12 ヵ月経口投与毒性試験　　で白内障がみられた 100mg/kg/日群と同程度であった。

水晶体線維は通常、赤道部から極部へ向けて増殖し、この線維の細胞膜生合成にはリン脂質二重層においてコレステロールが必要であり、外表部分ではこのコレステロール要求量は他部位に比し約 1000 倍に増加すると考えられている[13]。通常、水晶体に必要なコレステロールは全て *de novo* 合成される。したがって、水晶体はコレステロール合成阻害の影響を受けやすいものと考えられる[7]。イヌが水晶体後極における白内障発現に対し高い感受性を持つことは、スタチン系薬剤（コレステロール合成阻害作用を有する HMGCoA 還元酵素阻害剤）等の他剤における同様な白内障の発現からも証明されている[6]。しかし、米国において広く使用されているロバスタチンを服用した患者では、薬剤服用に起因する白内障発現の増加はみられていない[7]。また、イヌにおける水晶体の変化は、コレステロールの前駆体による影響ではなく、減少したコレステロールに依存すると考えられている[6,7]。このことは、水晶体等を用いたクエチアピンのコレステロール合成阻害を示した *in vitro* 試験でも裏付けられた　　。また膜のギャップ結合及び他の生化学反応に必要なコレステロールの枯渇により、白内障が発現するとも考えられている[14,15]。

コレステロール以外のステロイドによる水晶体線維の生成は、正常な膜機能に影響を与えると考えられている[16,17]。実際、本薬を投与したイヌでは、コレステロールが枯渇した水晶体の細胞膜において、膜機能の変化、後極及び前極嚢の線維における膨化ならびに電子密度の変化などの異常がみられた。サルでは、血漿中コレステロール濃度の低下とともに、本薬投与に起因する軽度の水晶体の変化（線条痕）がみられたが、水晶体の病理学的変化や混濁はみられなかった　　。サルにおける水晶体のコレステロール濃度は測定していないもののサルで白内障がみられなかったことは、クエチアピンのコレステロール合成阻害作用に対する水晶体での感受性の種差を裏付けるものと考えられる。すなわち、イヌはクエチアピンや他のコレステロール合成阻害剤[6]の白内障発現に対して特に感受性が高いと考えられた。イヌにおける白内障発現と、水晶体及び眼房水のクエチアピン及びその代謝物の濃度ならびにその蓄積性には明らかな関係はみられなかった（　　へ、2.(2).1)③)。

このように、本薬投与によるイヌにおける白内障発現及び他の水晶体変化は、水晶体コレステロ

ールの生合成阻害に起因するものと考えられた。また水晶体における組織学的変化がみられたイヌは、比較的コレステロール生合成阻害がみられた個体であった。本薬を服用している患者では、血漿中コレステロール濃度はむしろ上昇し(　　　　ト、2.(2).3).④)、水晶体に対する影響がみられなかった。したがってイヌでみられた白内障は、ヒトにおいて発現する可能性は低いと考えられた。

(5)ラットにおける12カ月経口投与毒性試験（表二－ 11)

雌雄ラットに、0, 10, 25, 75 ,250mg/kg/日を12カ月強制経口投与した。また、5週間回復性試験(対照群及び高用量群、n=10/性)及び薬物動態試験も主試験と同時に実施した。溶媒には0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース/0.1%ポリソルベート80水溶液を使用した。

1) 投与量設定の根拠

先に実施したラット3ヵ月がん原性予備試験　(0, 25, 50, 150, 300mg/kg/日)では本薬を投与した全群で鎮静及び眼瞼下垂がみられた。また、50 mg/kg/日以上の投与群では流涎、300mg/kg/日群の雄では体重増加抑制がみられた。この他に、血漿中トリグリセリド濃度減少(150, 300mg/kg/日群)、血漿中サイロキシン濃度増加(300mg/kg/日群)、剖検での甲状腺の退色もみられた(150, 300mg/kg/日群)。これらの所見を踏まえ、本試験では10, 25, 75 , 250 mg/kg/日を設定した。すなわち、低用量（10 mg/kg/日)は薬理学的無作用量であると考えられた用量を設定した。最高用量(250 mg/kg/日群)は体重増加抑制等の毒性に対する最大耐用量となるように設定した。また、25 mg/kg/日は予想臨床用量を上回る用量、75 mg/kg/日は25,250 mg/kg/日群のほぼ等比中項に相当する用量として設定した。

2) 結果

結果を表二－ 11に示した。反復投与時（投与5、13、26及び51週目）の暴露量を投与後0.5, 1及び24時間の血漿中クエチアピン濃度で評価した。10-75 mg/kg/日の用量範囲でクエチアピンの暴露量は用量の増加に伴い増加したが、250 mg/kg/日群の暴露量は75 mg/kg/日群と同程度であった。また、各用量群の暴露量は投与回数に関わらずほぼ一定であった。雌ラットにおける暴露量は雄の約2倍であった。

対照群を含め、合計31匹で死亡（15匹の屠殺を含む）がみられた。死亡した動物（屠殺を含む）では、眼/歯の異常，心異常、擦傷等がみられたが特定の死亡原因は究明できなかった。

一般状態変化ではクエチアピンの薬理作用に起因すると考えられる運動異常、閉眼及び傾眠が投薬後にみられた。これらの程度及び頻度は経時的に減少したが、最終投与時までみられた。75及び250 mg/kg/日群では、一過性の流涎が投薬前後にみられたが、休薬期間中はみられなかった。この他に、高用量群で被毛の汚れが、投薬20週目から最終投薬終了時までみられた。また、75及び250 mg/kg/日群の雌雄では体重増加抑制がみられた。10及び25 mg/kg/日群の雌の体重増加率の亢進、ならびに75及び250 mg/kg/日群の雌の一過性の体重増加亢進がみられ、投与開始1週目の摂餌量は本薬を投与した全群で亢進がみられた。これは、高プロラクチン血症がネガティブフィードバック[18]によりエストロゲン量低下を起こし、エストロゲンの摂餌（体重）減少作用を抑制したと推測された。また血液化学的検査では種々の変化がみられた。クエチアピンの薬理作用に起因すると考えられる血漿中プロラクチン濃度増加が本薬を投与した全群でみられた。この他に、組織学的検査でみられた変化を反映した総蛋白、血漿中コレステロール、血漿中トリグリセリド、ALP, AST, ALT, TSH

表二－ 11 ラットにおける12カ月経口投与毒性試験

動物種、系統、日齢及び体重		ラット（Crl），43日齢、雄172 － 247 g 、雌 125 － 189 g									
投与経路(投与方法)		0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース/0.1%ポリソルベート80水溶液に懸濁して強制経口投与									
投与量　(mg/kg/日)		0(溶媒のみ)		10		25		75		250	
動物数[1]		雄 30	雌 30	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20	雄 30	雌 30
死亡数		3	3	4	1	3	1	2	4	8	2
最終投与時の平均血漿中濃度(μg/mL)（投与後 0.5h, n=3)(平均±SE)	クエチアピン	未測定		0.0892[2]	0.0495 ± 0.016	0.131 ± 0.013	0.273 ± 0.12	0.585[2]	1.58[2]	0.700[2]	1.53[2]
	M2	未測定		0.647 ± 0.27	0.765 ± 0.14	1.26 ± 0.038	1.33 ±0.25	1.47[2]	1.86[2]	1.58[2]	1.11[2]
	M4	未測定		検出限界以下	検出限界以下	0.0977[2]	0.113 ± 0.042	0.144[2]	0.301[2]	0.242[2]	0.570[2]
一般状態		－		運動異常，閉眼及び傾眠							
		－		－		－		流涎			
		－		－		－		－		被毛の汚れ	
体重[3]		－		雌 ↑(38%)		雌 ↑ (36%)		雄 ↓ (18%) 雌 ↑の後↓（最終的に6%)		雄 ↓ (27%) 雌 ↑の後↓（最終的に10%)	
摂餌量		－		雌↑（1週目，12%)		雄↑(19%) 雌↑(3週目，14%)		雌↑（3週目，16%)		雌↑（3週目，15%) 雌↓（試験終了時13%)	
血液学的検査		－		－		－		－		－	
血液化学的検査[4]		－		PRL↑		PRL↑ TP（雄）↑ ALP（雄）↓		PRL↑, TP↑, ALP↓, TSH↑	PRL↑, AST↓, Chol↓, TSH↑	PRL↑, TP（雄）↑, ALP↓, ALT↓, AST↓, Chol↓, TG↓, TSH↑, T4（雄）↑	
尿検査		－		－		尿量（雌）↓		尿量↓			
眼科学的検査		－		－		－		－		－	
剖検		－		乳房組織の増加（雌），甲状腺の退色							
		－		－		肝腫大(雄)		－		肝腫大(雄)	
		－		－		－		副腎の退色(雌)，子宮菲薄化			
臓器重量		－		子宮↓		子宮↓，副腎(雄)↑，下垂体(雄)↑		子宮↓，副腎(雄)↑，下垂体（雄）↑，肝臓（雄）↑，心臓(雄)↑，腎臓(雄)↑，脾臓（雄）↑		子宮↓，副腎(雄)↑，下垂体↑，肝臓↑，心臓↑，腎臓(雄)↑，精巣↓，肺(雄)↑，脾臓（雄）↑	
病理組織学的検査		－		乳腺過形成↑（雌）、甲状腺濾胞上皮細胞の色素沈着↑（雌）、肝臓における脂肪沈着↑、肝細胞の壊死及び炎症↓、心筋線維症↑(雄)							
		－		－		副腎皮質の血腫↓（雌）、甲状腺濾胞上皮細胞の色素沈着↑(雄)					
		－		－		－		副腎皮質の空胞化↑，副腎束状体の空胞化↓，乳腺の過形成↑（雄），膵臓グルカゴン分泌細胞の過形成↑，心筋線維症↑（雌），肝細胞中のグリコーゲン減少(雌)，肝細胞肥大（雌），泡沫状マクロファージによる肺胞の浸潤↑			
		－		－		－		－		副腎の束状帯の肥大(雌)，甲状腺濾胞上皮細胞の過形成，骨髄脂肪↓（雄）	
回復性試験（5週間）		甲状腺の色素沈着は休薬期間終了時にも依然みられた。									
無毒性量		10mg/kg/日未満									

－：特記すべき所見なし　↑＝有意な増加　↓＝有意な減少
1)対照群及び250mg/kg/日投与群では、5週間回復試験で用いた雌雄各10匹を含む。2)n=1 または2、3)52週時の対照群との比較。
4)TP: 総蛋白, PRL:プロラクチン, Chol: コレステロール, TG:トリグリセリド
統計学的処理方法
計数的データはJonckheere-Terpstraのノンパラメトリック傾向検定によって解析した。

及び T_4 の変動がみられた。尿検査では75及び250 mg/kg/日群で変化はみられたものの電解質量等に変動がみられず、病理組織学的検査において腎臓では異常はみられなかったので毒性学的に重要な変化とは考えなかった。

剖検では高プロラクチン血症に起因すると考えられる乳房組織の増加及び子宮菲薄化、酵素誘導に起因すると考えられる肝腫大がみられた。また、副腎皮質の空胞化に起因すると考えられる副腎の退色や 6 ヵ月経口投与毒性試験でも観察された甲状腺の退色がみられた。種々の臓器(子宮、副腎、下垂体、肝臓、腎臓、精巣、肺、脾臓)で重量変化がみられ、生殖器はクエチアピンの薬理作用の高プロラクチン血症、下垂体は高プロラクチン血症や甲状腺刺激の影響と考えられた。雄でみられた腎臓及び脾臓の重量変化は、病理組織学的変化を伴わなかった。肺及び心臓の重量変化の原因は明らかでなかった。

病理組織学的検査では、本薬を投与した全群で、乳腺の過形成、甲状腺の色素沈着、肝臓の変化(脂肪沈着増加ならびに炎症及び肝細胞の壊死の減少)及び心筋線維症がみられた。この肝臓の脂肪沈着や肝細胞肥大は、血漿中トリグリセリドやコレステロール低下もみられていることより、肝臓における代謝機能の変化に起因した所見であると推定された。しかし、肝臓の脂肪沈着は通常、肝細胞が傷害を受けたときにみられるが、本薬を投与した全群では肝臓の炎症や肝細胞壊死の頻度は対照群に比べ低かった。なお、250mg/kg/日群のラットではチトクローム P450 の含量増加がみられ、酵素誘導が示唆された。したがって、肝細胞肥大は、酵素誘導の影響も受けた所見と考えられる。心筋線維症は、用量依存的な発現頻度はみられず、全心筋に対しての発現の割合も低かった。また、副腎では皮質の血腫(25, 75, 250mg/kg/日)、束状帯における空胞化減少及び残りの 2 層の皮質における空胞化増加がみられた。膵臓のグルカゴン分泌細胞の過形成がみられたが血中グルコース濃度には明らかな変化はみられなかった。この他、肺、心臓及び骨髄の変化は、不明であった。

休薬期間終了時の雄の体重は対照群に比べ低かったものの回復傾向がみられた。病理組織学的変化は休薬期間終了時には消失したが、甲状腺の色素沈着は依然みられた。

3) 無毒性量

10mg/kg/日投与群では、薬理作用に起因する一般状態変化、高プロラクチン血症に起因する変化(一時的な体重増加、摂餌量増加、乳房組織の増加、子宮重量変化、乳腺過形成等)、及び甲状腺の色素沈着等がみられた。これらのうち、乳腺過形成は本薬の薬理作用の過大発現と考えられるものの毒性所見とし、したがって、本試験における無毒性量は確立できなかった。

しかし、臨床試験では、プロラクチン濃度は低下傾向にあったので、これらの変化が臨床的に起り得る可能性は低いと考えられる。

(6)イヌにおける 12 カ月経口投与毒性試験(表二ー 12)

雌雄ビーグル犬に 12 ヵ月間クエチアピンを 0, 10, 25, 50 及び 100 mg/kg/日の用量で強制経口投与した。本薬は錠剤として処方し、ゼラチンカプセルに充填して投与した。対照群にはプラセボ錠を投与した。また、8 週間の回復性試験(対照群及び高用量群、n=3/性)及び薬物動態試験も主試験と同時に実施した。

1) 投与量設定の根拠

先に実施した 6 ヵ月投与毒性試験 (0, 25, 50, 100mg/kg/日)の 50mg/kg/日群では体重抑制がみられ、25mg/kg/日が無毒性と考えた。100mg/kg/日群ではさらに毒性所見と考えられる痙攣や白内障等がみられた。これらをもとに 12 ヵ月経口投与毒性試験では、0, 10, 25, 50 及び 100 mg/kg/日群を設定した。すなわち、高用量群では投与期間の延長による痙攣、白内障などの毒性学的変化の進展観察する目的で設定した。また、低用量は無毒性量を設定できると考えられた 10 mg/kg/日を

設定した。中用量（25, 50mg/kg/日）は予想臨床用量（75mg/日～750mg/日）を上回る用量で、高低用量のほぼ等比中項になるようにそれぞれ設定した。

6ヵ月試験の低用量群では、試験開始直後は著明であった一般状態変化が、6ヵ月後の試験終了時には頻度が減少した。したがって、今回は2週間の投与量漸増期間を経た後、52週間の本投与を実施した。漸増期間中の投与量は、3週目以降の本投与量に対して、第1週はそれぞれ1/4用量、第2週にはそれぞれ1/2用量を投与した。

2) 結果

結果を表二－12に示した。クエチアピン全用量群で未変化体及び代謝物が血漿中にみられた。また、明らかな性差はみられなかった。

一般状態変化として、25mg/kg/日以上の投与群で、クエチアピンの薬理作用に起因すると考えられる鎮静、縮瞳、歩行異常及び筋肉の振戦がみられた。これは投与開始後3週間で頻度が高く、投与開始後10週目にはほとんどみられなかった。最高用量群では、血小板数及びALPの増加がみられたが、変化の程度は小さく、毒性学的には重要ではないと考えた。

高用量群のほとんどの動物（14頭中13頭）では水晶体後極での白内障や後極Y縫合部の顆粒状の混濁がみられた。これらの変化は投与開始後15週目に観察され、8週間の休薬期間終了時にもみられた。

クエチアピン全用量群で、涙腺の上皮細胞において褐色色素沈着がみられたが、形態学的な変化や機能変化はみられなかった（ラット6ヵ月経口投与毒性試験考察試験p. 184参照）。

表二－ 12 イヌにおける12ヵ月経口投与毒性試験

動物種、月齢及び体重		ビーグル（Alderley Park）、12-15カ月齢、雄 15-21 kg　雌 12-19 kg									
投与経路（投与方法）		錠剤[1]をゼラチンカプセルに充填して経口投与。52週間の本投与の前に、2週間の投与量漸増期間を設けた。（漸増期間における投与量は、本投与量に対し、第1週はそれぞれ1/4用量、第2週にはそれぞれ1/2用量を設定した。）									
投与量　(mg/kg/日)		0（賦形剤のみ）		10		25		50		100	
動物数[2]		雄 7	雌 7	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 7	雌 7
死亡数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54週後の平均 AUC_{0-24} (μg·h/mL)（平均±SE）	クエチアピン	未測定		0.95 ± 0.13		3.93 ± 0.67		8.98 ± 0.77		20.5 ± 2.22	
	M2	未測定		1.42 ± 0.23		2.95 ± 0.42		3.27 ± 0.23		4.11 ± 0.22	
	M4	未測定		2.50 ± 0.42		9.47 ± 2.43		11.4 ± 0.90		23.60 ± 1.28	
一般状態		－		－		一過性の鎮静/縮瞳/歩行異常/筋肉の振戦					
体重		－		－		－		－		－	
摂餌量		－		－		－		－		－	
生理学的検査		－		－		－		－		－	
血液学的検査		－		－		－		－		血小板↑（雄69%, 雌40%）	
血液化学的検査		－		－		－		－		ALP↑	
尿検査		－		－		－		－		－	
眼科学的検査[3]		－		－		－		－		白内障（雄3頭）、水晶体（顆粒状の混濁）	
臓器重量		－		－		－		－		－	
病理組織学的検査		－		涙腺（褐色顆粒沈着）							
回復性試験（8週間）		水晶体混濁と涙腺での褐色顆粒沈着が依然みられた。									
無毒性量		50 mg/kg/日									

－：特記すべき所見なし　↑＝有意な増加

1)　賦形剤には乳糖、結晶セルロース及びリン酸水素カルシウムを用いた。

2)　対照群及び100mg/kg/日投与群では、8週間回復試験で用いた雌雄各3頭を含む。

3)　50mg/kg投与群では、8頭中5頭に水晶体Y縫合部の解裂がみられたが、正常範囲の変化と考え表中には記載しなかった。

統計学的処理方法

計数的データは Jonckheere-Terpstra のノンパラメトリック傾向検定によって解析した。

3) 無毒性量

50mg/kg/日投与群では、薬理作用に起因すると考えられる行動変化及び機能変化を伴わない涙腺の上皮細胞色素沈着以外に変化はみられなかった。また100mg/kg/日投与群では、白内障がみられたことより、無毒性量は50mg/kg/日と考えられた。

(7) サルにおける56週間経口投与毒性試験（表二－ 13）

雌雄カニクイザルに、56週間クエチアピンを0, 25, 100及び225mg/kg/日の用量で強制経口投与した。本薬は溶媒（0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロースに0.1%水性ポリソルベート80を加えたもの）に懸濁後投与し、対照群には溶媒のみを投与した。なお、クエチアピンの全身暴露を高めるために1日投与量を1/3ずつ分け、1日3回投与した。また、4週間の回復性試験（対照群及び高用量群、n=3/性）及び薬物動態試験も同時に実施した。

1) 投与量設定の根拠

先に実施した14週間経口投与毒性試験(6, 12, 24, 36, 48, 60, 84, 108, 135, 150, 180, 225, 285, 350 mg/kg/日、1週間ごとに漸増)では、24mg/kg/日以上の薬物投与群で、クエチアピンの薬理作用に起因すると考えられる鎮静がみられ、350mg/kg/日投与群では1頭死亡した。285及び350mg/kg/日投与群では、全身衰弱、体重増加抑制、摂餌量低下及び血液化学的検査での変化がみられたが、病理組織学的検査では異常はみられなかった。本試験ではこれらの結果を考慮し、0, 25, 100, 225mg/kg/日投与群を設定した。すなわち高用量(225mg/kg/日)群は、投与期間の延長により全身衰弱に対する最大耐量と考えられた。低用量(25mg/kg/日)群は、予想臨床用量(75mg/日～750 mg/日)を上回り無毒性量を設定できると考えられた用量とした。中用量(100mg/kg/日)群は、イヌ12ヵ月経口投与毒性試験で白内障がみられた投与量である。なお、今回は初回投与量を15mg/kg/日とする1ないし4週間の投与量漸増期間を設け、その後56週間の本投与を実施した。また本投与（固定用量）を開始した週を第1週とした。

2) 結果

結果を表二－ 13に示した。クエチアピンの暴露量に個体差が認められたが、性差はないと示唆された。また、反復投与中の暴露量はほぼ一定であると考えられた（　　表ヘ－12及び図ヘ－11）。

一般状態変化として、クエチアピンの薬理作用に起因すると考えられる鎮静(うずくまり姿勢や円背)が本薬を投与した全群でみられた。これらの変化は低用量群では固定用量投与開始後18週間で頻度が高く、その後はごくまれ（1週間に1回程度）にみられたが、高用量群では試験期間を通して頻度に変化はなかった。この他に中高用量群では、眼球異常運動、流涎、旋回、振戦及び嘔吐がみられ、高用量群ではさらに固定用量投与開始後14-26週を中心に全身衰弱がみられた。高用量群では、体重増加抑制（雌）、直腸温の低下(雌)及び摂餌量減少がみられたが、これらは鎮静に起因すると考えられた。眼科学的検査では、225mg/kg/日投与群の2頭の雌で水晶体後極部位の線条痕がみられたが、水晶体における透過性に変化はなく、病理組織学的変化もみられなかった。

血液学的検査では、中高用量群においてヘモグロビン、赤血球数及び平均赤血球容積が減少したが、これらの変化の程度は小さく、また網状赤血球数あるいは骨髄の塗沫標本においても変化はみられず、毒性学的影響は軽度と考えた。 血液化学的検査では、血漿トリヨードサイロニン(T_3)レベルが100及び225mg/kg/日投与群で減少したが、サイロキシン及びTSHの変化はみられなかった。ま

表二ー 13　サルにおける 56 週間経口投与毒性試験

動物種、年齢及び体重		カニクイザル、2-3 年齢 、雄 2.3-3.0 kg 雌 2.0-2.7 kg							
投与経路及び投与方法		0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロースと 0.1%ポリソルベート 80 の水溶液に懸濁して強制経口投与。4 週間の漸増投与後、56 週間の固定投与。投与は、1/3 日量を 3 回に分け投与。							
投与量　(mg/kg/日)		0 (溶媒のみ)		25		100		225	
動物数		雄 7	雌 7	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 7	雌 7
死亡数		0		0		0		0	
52 週後の平均 $AUC_{0-?}$ (μg·h/mL) (平均±SE)	クエチアピン	測定せず		0.54 ± 0.069		3.46 ± 0.80		8.19 ± 0.84	
	M1			0.118 ± 0.014		0.428 ± 0.047		0.912 ± 0.097	
	M2			2.35 ± 0.20		10.9 ± 2.1		14.4 ± 1.9	
	M4			1.03 ± 0.066		4.9 ± 0.62		12.5 ± 0.69	
一般状態		–		鎮静		鎮静,眼球異常運動,流涎,旋回,振戦,嘔吐		鎮静,眼球異常運動,流涎,旋回,振戦,嘔吐,全身衰弱	
体重増加		–		–		–		–	↓
摂餌量		–		–		–		↓	
生理学的検査		–		–		–		直腸温(雌) ↓	
血液学的検査		–		–		ヘモグロビン↓、赤血球↓、平均赤血球容積↓		ヘモグロビン↓、赤血球↓、平均赤血球容積↓、APTT↑2)	
血液化学的検査		–		ビリルビン↓		ビリルビン↓、ステロール↑、T_3 ↓		ビリルビン↓、ステロール↑、T_3 ↓、ALP↓ 、総コレステロール↓	
尿検査		–		–		–		–	
眼科学的検査		–		–		–		水晶体後極部位の線条痕(雌)	
臓器重量		–		–		肝臓(雌)↑ 甲状腺(雌)↑		肝臓↑ 甲状腺↑	
病理組織学的検査		–		–		甲状腺の濾胞上皮細胞肥大 (雄) (軽度) 乳腺の過形成 (雄) (軽、中度)		肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大、空胞化と脂肪の沈着 (軽度/中度) 甲状腺の濾胞上皮細胞肥大 (雄) (軽度) 乳腺の過形成 (雄) (軽、中度)	
回復性試験 (4 週間)		乳腺及び甲状腺の変化を除いてすべて回復した。							
無毒性量		25mg/kg/日							

ー：特記すべき所見なし　↑ =有意な増加　↓ =有意な減少

1)　対照群及び 225mg/kg/日投与群では、4 週間回復試験で用いた雌雄各 3 頭を含む

2)　活性化部分トロンボプラスチン時間

統計学的処理方法

計量的データは必要に応じて、2 元配置分散分析(ANOVA), Student の t 検定、 Dunnett の検定、分散の同等性を調べるための Levene の検定、Kruskal-Wallis の分散分析、用量依存性を調べるための Terpstra-Jonckheere 検定 、Wilcoxon 順位和検定及び共分散分析を用いた。

た、ALP (225mg/kg/日投与群) 及びビリルビン (本薬を投与した全群) 減少は肝臓の機能変化を示唆したが、低用量群では肝臓の重量変化及び病理組織学的変化もみられなかった。病理組織学的検査では、高用量群において肝臓小葉中心性の肝細胞肥大、空胞化及び色素沈着がみられた。
さらに中高用量群ではクエチアピンの薬理作用 (プロラクチン分泌) に起因すると考えられる乳腺

での変化、及び酵素誘導に起因すると考えられる甲状腺の変化がみられた。休薬期間終了時には、乳腺及び甲状腺の変化を除いてすべて回復した。

3) 無毒性量

薬理学的無作用量はこの試験では確立されなかった。25mg/kg/日投与群では、鎮静、血液化学的検査（ビリルビンの軽微な変化）以外には変化はみられなかった。また100mg/kg/日投与群では、軽度ながらも血液学的変化がみられたので無毒性量は25mg/kg/日と考えた。

3.生殖に及ぼす影響

(1)ラット(雄)における授精能試験（Segment Ⅰ）（表二－ 14）

1) 試験デザイン

各群25匹の雄ラットにクエチアピン0,25,50,150mg/kg/日を経口投与した。投与方法は授精能を評価するために交配前に11週間投与し、その後各雄と2匹の無処置雌を最長3週間、同居（第1回交配）させた(雄には雌の妊娠の有無に関わらず、同居期間の3週間も投与を続けた。)。妊娠が成立した雌ラットは妊娠18～21日（交尾確認日＝妊娠1日）に剖検し、子宮内容物を精査した。なお、第1回の交配結果で高用量群雄の生殖能の低下が示唆されたため、対照群と高用量群の雄については最終投与終了2週間後に第2回交配を実施した。交配の方法は1回目に準じた。

2) 投与量設定の根拠

投与量は薬理作用と一般毒性試験の結果に基づいて選択した。すなわち、ラットにおける4週間または6ヵ月経口投与毒性試験の結果から、体重増加抑制、眼瞼下垂が認められた150mg/kg/日を最高用量とした。低用量は予想臨床用量の適切な倍数である25mg/kg/日とした。中用量群は両用量のほぼ中間用量として50mg/kg/日を設定した。

3) 結果

結果を表二－ 14に示した。全処置群で、体重増加抑制、鎮静、眼瞼下垂、口周囲の汚れ、150mg/kg/日投与群では、さらに流涎がみられた。体重増加抑制の程度及びその他の所見の発現頻度は用量に依存していた。150 mg/kg/日投与群では第1回交配時に2匹目の雌を妊娠させるまでの期間に統計学的に有意な延長がみられた。これは、クエチアピンの薬理作用であるドパミン受容体拮抗作用による高プロラクチン血症が性欲の低下または血中テストステロン濃度の低下を引き起こしたとも推測されたが詳細は不明である。この影響は、第2回交配時には回復していた。交尾率、受胎率、着床数、着床前損失率及び着床後損失率にクエチアピンの影響はみられなかった。

4) 無毒性量

全処置群で体重増加抑制が認められたため、雄動物の一般毒性学的指標に対する無毒性量は25mg/kg/日未満と判断された。150mg/kg/日群で同居させた2匹目の雌の妊娠成立までの期間に延長がみられたことから、雄動物の生殖能に対する無毒性量は50mg/kg/日と判断された。胎児に対しては、全処置群で全く影響がみられなかったことから、胎児に対する無毒性量は150mg/kg/日と判断された。

表二－ 14　ラット（雄）における授精能試験成績

動物種、系統、齢		ラット(Alpk)、投与開始時約 11 週齢			
投与経路（方法）		強制経口投与			
投与期間		14 週間（第 1 回交配前 11 週間）			
投与量（mg/kg/日）		0	25	50	150
各群の動物数（雄）		25	25	25	25
雄動物	死亡数	1 （誤投与）	2 （誤投与 1、 不明 1）	2 （誤投与 2）	0
	一般状態	－	鎮静、眼瞼下垂	鎮静、眼瞼下垂	鎮静、流涎、口周囲の汚れ、眼瞼下垂
	体重増加	－ （第 11 週では第 1 週に比し、152.8g 増）	22.3%↓***	33.4%↓***	59.0%↓*** （第 11 週では第 1 週に比し、63.1g 増）
	交尾までに要した期間（日）（平均値） 第 1 回交配 第 2 回交配	 2.1 1.8	 2.0 NA	 2.0 NA	 1.6 1.8
	妊娠が成立した交尾までに要した期間（日）（平均値） 第 1 回交配－雌 1 匹目 －雌 2 匹目 第 2 回交配－雌 1 匹目 －雌 2 匹目	 2.1 6.5 1.8 7.6	 2.1 7.1 NA NA	 2.0 6.2 NA NA	 2.7 12.8** 1.9 9.8
	剖検	－	－	－	－
雌動物	第 1 回同居 交尾率（%） 受胎率（%） 着床数（平均） 黄体数（平均）	 100 100 13.1 16.0	 100 100 13.9 16.7	 100 100 13.3 16.5	 100 100 13.1 16.0
	第 2 回同居 交尾率（%） 受胎率（%） 着床数（平均） 黄体数（平均）	 100 100 14.6 15.7	 NA NA NA NA	 NA NA NA NA	 100 100 14.5 17.2
胎児	第 1 回同居 着床前損失率(%) 着床後損失率(%) 外表異常	 18.3 10.1 －	 16.1 6.8 －	 19.1 8.8 －	 18.1 8.7 －
	第 2 回同居 着床前損失率(%) 着床後損失率(%) 外表異常	 8.9 9.0 －	 NA NA －	 NA NA －	 14.5 9.6 －
無毒性量		雄動物の一般毒性学的指標：25mg/kg/日未満 雄動物の生殖能：50mg/kg/日 胎児：150mg/kg/日			

－：特記すべき所見なし　NA：実施せず　↓：有意な減少　**：p<0.01　***：p<0.001

統計学的処理方法

子宮内容物に関しては一般線形モデルにて解析し、その他の計量的データについては Wilcoxon の順位和検定あるいは分散分析後に Student の t 検定を行った。

(2)ラット(雌)における妊娠前/妊娠期/授乳期投与試験（Segment I+II+III）（表二－ 15）

1）試験デザイン

各群 66 匹の雌ラットに無処置雄との交配開始 2 週間前からクエチアピン 0, 1, 10, 50mg/kg/日を連日経口投与した。交尾が確認された雌の約半数は妊娠 21 日（交尾確認日＝妊娠 1 日）に剖検し、子宮内容物と胎児の外表異常等の観察を行った。残りの母動物については自然分娩させ、出生児の発育、行動機能及び生殖能を観察した。なお、妊娠末期剖検群については交配期間中及び妊娠 21 日まで、自然分娩群については交配期間中及び分娩後 22～24 日まで投与を継続した。50 mg/kg/日投与群で出産する動物については、周産期及び授乳期投与予備試験の結果を踏まえ、出生児の減少を防ぐために妊娠 17 日から分娩後 6 日まで投与量を 1mg/kg/日に減量した。また、妊娠 F_1 雌は F_0 雌と同様に妊娠 21 日に剖検する群と自然分娩させる群に群分けし、F_2 胎児及び出生児（離乳時まで）に対して、F_1 動物と同様の検査を行った。

2）投与量設定の根拠

投与量は薬理作用、一般毒性試験ならびに周産期及び授乳期投与試験の予備試験（0, 25, 150mg/kg/日）の結果に基づいて決定した。すなわち、ラットにおける 6 ヵ月経口投与毒性試験の結果から、性周期の異常、乳腺の肥大又は過形成、子宮頸部及び膣粘膜の萎縮などがみられた 50mg/kg/日を最高用量に設定した。周産期及び授乳期投与試験の予備試験の結果から、今回の最高用量である 50mg/kg/日では授乳 1 週目に高頻度の出生児死亡が予想されたため、妊娠 17 日から分娩後 6 日まで投与量を 1 mg/kg/日に減じて投与した。中用量は一時的に性周期が停止する懸念があるが、前述の予備試験の結果から、出生児の生存に影響を与えない用量として 10mg/kg/日に設定した。低用量は雌の生殖パラメーターに関して、無毒性量と予想される 1mg/kg/日に設定した。

3）結果

結果を表二－ 15に示した。本薬を投与した全群の母動物（F_0）で眼瞼下垂がみられ、その発現頻度は用量依存的であった。50 mg/kg/日投与群では、さらに流涎が認められたほか、体重増加が交配前では亢進し、妊娠期間中ではわずかに抑制された。また、同群では性周期が不規則となり、交尾に要した期間の有意な延長ならびに交尾率及び妊娠率の低下傾向がみられた。しかし、低中用量群の着床数、黄体数、交尾率及び妊娠率には明らかな影響はみられなかった。

F_1 胎児においては、1 及び 10mg/kg/日投与群で性比に有意な変化（雄胎児比の低下）がみられたが、わずかな変化であり、生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。胎児体重に影響はみられず、また、外表異常はいずれの群においても認められなかった。

10mg/kg/日投与群の出生児（雌雄合算、離乳前）及び 1mg/kg/日投与群の雄出生児（離乳後）の体重が有意な高値を示したが、用量依存性はなく、本薬投与との関連はないと考えられた。F_1 動物の行動機能、生殖能（性周期、交尾率、妊娠率、黄体数数、着床数）に対して無影響であった。また、F_2 胎児の外表、発育及び F_2 出生児の行動機能観察において影響は認められなかった。

表二－ 15 雌ラットにおける妊娠前/妊娠期/授乳期投与試験

動物種、系統、齢		ラット(Alpk)、投与開始時 9～10 週齢			
投与経路（方法）		強制経口投与			
投与期間		交配 2 週間前から妊娠 21 日あるいは分娩後 22～24 日まで（交尾確認日=妊娠 1 日）			
投与量（mg/kg/日）		0	1	10	50
使用動物数（雌）/群		66	66	66	66
母動物	死亡・屠殺動物数	5 2 屠殺1) 2 出生児全死 1 出生児食殺	2 2 出生児死亡	4 2 屠殺1) 1 出生児死亡 1 出生児食殺	4 1 原因不明 1 屠殺1) 1 出生児食殺 1 膣の閉鎖
	一般状態	–	眼瞼下垂	眼瞼下垂	眼瞼下垂、流涎
	体重増加（交配前）(g)	–2)	–	–	128.18%↑2)***
	体重増加（妊娠期間中）(g)	–	–	–	5.84%↓**
	投与期間中に異常な性周期を示した動物数	3	4	12	52
	交尾に要した期間（日）（平均値）	2.8	3.2	3.3	7.1***
	交尾率（%）	97	97	98	89
	妊娠率（%）	95	95	97	84
	黄体数（平均値）	16.5	16.3	17.5	17.5
	着床数（平均値）	13.3	14.3	14.2	15.0
	妊娠期間（日）	23.0	23.2	23.2	23.1
	剖検	–	–	–	–
F_1 胎児	着床後損失率（%）	10.4	5.1*	6.8	6.9
	性比（雄/雄+雌）	0.554	0.451*	0.469*	0.507
	体重（g）（平均値）	3.373	3.360	3.299	3.234
	外表異常：所見及び頻度（%）	–	–	–	–
出生児（F_1）	生存率（%）	99.7	98.7	97.6	97.4
	生後 5 日生存率（%）	86.7	78.2	87.3	90.8
	離乳率（%）	98.7	97.3	99.0	98.7
	離乳前体重（g）	–	–	9.64%↑*	–
	外表異常	–	–	–	–
	行動機能及び発育(耳介開展, はい回り, 断崖回避, 成熟毛生, 成熟運動, 目瞼開裂, 驚愕反応)：	–	–	–	–
	離乳後体重（g）：雄	–	6.68%↑**	–	–
	離乳後体重（g）：雌	–	–	–	–
	交尾率（%）：雄	100	100	100	96
	交尾率（%）：雌	100	100	100	100
	妊娠率（%）：雄	92	88	96	100
	妊娠率（%）：雌	94	92	98	100
	黄体数数（平均値）	17.6	18.1	18.2	17.1
	着床数（平均値）	13.0	13.2	12.2	13.6
	妊娠期間（日）	23.5	23.1	23.3	23.2
	剖検	–	–	–	–
F_2 胎児	着床前損失率（%）	24.5	27.2	30.5	22.2
	着床後損失率（%）	11.6	9.0	18.4	8.4
	生存胎児数（平均値）	11.6	12.0	10.5	12.4
	性比（雄/雄+雌）	0.548	0.535	0.542	0.535
	体重（g）（平均値）	3.347	3.400	3.492	3.486
	外表異常	–	–	–	–
出生児（F_2）	生存率（%）	96.0	99.3	97.6	97.0
	生後 5 日生存率（%）	87.5	81.3	85.4*	91.5
	離乳率（%）	98.1	95.7	97.6	95.6
	体重（g）	–	–	–	–
	外表異常	–	–	–	–
	行動機能及び発育(耳介開展, はい回り, 断崖回避, 成熟毛生, 成熟運動, 目瞼開裂, 驚愕反応)：	–	–	–	–
無毒性量		母動物の一般毒性学的指標、生殖能に対する無毒性量：10mg/kg/日 F_1 及び F_2 に対する無毒性量：50mg/kg/日			

－：特記すべき所見なし ↑ =有意な増加 ↓ =有意な減少 * p<0.05 ** p<0.01*** p<0.001

1) 一般状態の悪い動物、誤投与の疑いのある動物、中耳炎の疑いのある動物、会陰部の腫脹のみられた動物

2) コントロール群の投与第8 日では投与第1 日に比べ 8.8g 増加し、50mg/kg/日群の投与第8 日では投与第1 日に比べ 20.1g 増加した。

統計学的処理方法

F_0 動物の体重及び性比などは分散分析後に Student の t 検定を行った。出生児の離乳後の体重等は共分散分析で行った。交尾率、胎児数等は順位和分散分析を行った。黄体数及び着床数等は、一般線形モデルにて解析した。着床後損失率等は Fisher の直接確率法を用いた。

4) 無毒性量

50mg/kg/日投与群で体重増加率の有意な低下がみられたことから、母動物の一般毒性学的指標に対する無毒性量は10 mg/kg/日と判断された。交尾に要した期間が延長されたことから、母動物の生殖能に対する無毒性量は10 mg/kg/日と判断された。F_1胎児・出生児及びF_2では、本薬投与に起因すると判断された所見がみられなかったため、F_1及びF_2に対する無毒性量は50 mg/kg/日(妊娠17日から分娩後6日まで投与量を1 mg/kg/日に減量)と判断された。

(3)ラットにおける器官形成期投与試験(Segment II、妊娠末期胎児観察試験)(表二ー 16)

各群22匹の妊娠雌ラット(交尾確認日＝妊娠0日)の妊娠6日から15日までクエチアピン0、25、50及び200mg/kg/日を投与した。妊娠20日に剖検し、子宮内容物ならびに胎児の外表、骨格及び内臓観察を行った。

1) 投与量設定の根拠

予備試験(0,25,75, 150, 250mg/kg/日)において、150mg/kg/日以上の用量で母動物の体重増加抑制がみられたことから、高用量を200mg/kg/日とした。低用量は臨床用量の適切な倍数とした。

2) 結果

結果を表二ー 16に示した。200mg/kg/日投与群では、誤投与(1 匹)及び一般状態の悪化による母動物8匹の死亡例(屠殺5匹を含む)がみられたが、剖検の結果、異常はみられなかった。母動物に対しては、50及び200mg/kg/日群で薬理作用に起因すると考えられる活動低下、失調歩行及び運動失調がみられた。また、200mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。

200mg/kg/日群では、胎児体重の低下とともに統計学的に有意な亜鈴型椎体の発現頻度の増加がみられた。頭蓋骨化不全や胸骨分節未骨化においては統計学的な有意差はみられなかったものの、ほぼ本薬の投与量増加に伴い発現の増加傾向がみられた。したがって、本薬投与により骨化の遅延傾向が起きたことが推測される。この胎児の骨化の遅延傾向も、胎児体重低下と同様に、200mg/kg/投与群の母動物で体重増加抑制がみられていることによる二次的な影響と考えられる。

一方、50mg/kg/日群の胎児においても統計学的に有意な亜鈴型椎体の発現頻度増加がみられたが、胎児体重の低下はみられず母動物においても体重増加抑制はみられなかった。しかし、50mg/kg/日群における亜鈴型椎体も毒性学的に無視できない所見と考えた。

3) 無毒性量

母動物の一般毒性学的指標は50mg/kg/日、胎児への無毒性量は25mg/kg/日と考えられた。

表二－16　ラットにおける器官形成期投与試験　（妊娠末期胎児観察試験）

動物種，系，週齢			ラット(Alpk)、約11-12週齢			
投与経路（方法）			強制経口投与			
投与期間			妊娠6日～15日（交尾確認日＝妊娠0日）			
投与量（mg/kg/日）			0	25	50	200
母動物	母動物数		21	22	21	15
	死亡数		0	0	0	8(屠殺5匹を含む)
	一般状態		－	－	活動低下、失調歩行及び運動失調	
	体重増加		－	－	－	28.35%↓ ***
	黄体数数（平均値）		14.190	14.409	15.000	14.467
	着床数（平均値）		12.905	12.773	12.524	12.400
	主な剖検所見 子宮－子宮角内の出血 腎臓－腎盂拡張 肺－退色，斑形成		 9 4 －	 12 5 1	 11 2 －	 8 － 5
胎児	着床後損失率（平均値）		1.2	1.0	1.0	1.1
	生存胎児数（平均値）		11.6	11.8	11.4	11.0
	性比（雄／雄＋雌）		0.528	0.495	0.484	0.540
	体重（g）（平均値）		3.410	3.392	3.391	3.185*
	胎盤重量（g）（平均値）		0.572	0.563	0.598	0.558
	胎児あたりの羊水重量（g）（平均値）		1.084	1.061	1.095	1.074
	外表異常の型及び頻度（%）	皮下血腫	0.408	－	－	1.190
		巨舌症	－	－	0.412	－
		臍帯ヘルニア	－	－	－	0.595
		浮腫	－	－	0.412	－
		足根骨屈曲	－	－	0.412	－
	内蔵異常の型及び頻度（%）	尿管拡張	3.947	1.299	2.564	1.923
		尿管の拡張と蛇行	9.211	2.597	6.410	－
		尿管の蛇行	1.316	2.597	7.692	5.769
		腎盂拡張	－	3.896	6.410	1.923
		口蓋の不規則な隆起	2.632	10.390	14.103	5.769
		心房，心室の拡張	－	－	1.282	－
		心房の縮小，心室の拡張	－	－	－	1.923
	骨格異常の型及び頻度（%）	過剰/痕跡肋骨	29.6	16.8	27.2	20.7
		亜鈴型椎体	5.3	8.4	13.0*	13.8**
		頭蓋骨化不全	14.8	19.6	20.7	24.1
		胸骨分節不完全骨化	30.2	31.8	31.4	27.6
		頭蓋骨の異常骨化	14.8	23.5	12.4	7.8
		胸骨核非対称	10.1	11.7	14.2	6.9
		胸骨分節未骨化	21.9	29.6	29.6	39.7
		二分椎体	3.0	4.5	3.6	3.4
		三角筋粗面の減少，消失	1.8	1.1	6.5	4.3
		舌骨の減形成/欠損	1.8	6.7	4.1	4.3
		椎骨外骨化	32.0	24.6	20.7	18.1
無毒性量		母動物の一般毒性学的指標：50 mg/kg/日 胎児：25 mg/kg/日				

－：特記すべき所見なし　↓ 有意な減少　*：$p < 0.05$　**：$p < 0.01$　***：$p < 0.001$

統計学的解析法

子宮内容物に関しては一般線形モデルにて解析し、その他の計量的データについてはWilcoxonの順位和検定あるいは分散分析後にStudentのt検定を行った。

(4)ラットにおける器官形成期投与試験（Segment II、出生児観察試験）(表二－ 17)

上記 (2) 妊娠前/妊娠期/授乳期投与試験　では投与量が低かったこと及び上記(3)妊娠末期胎児観察試験　では出生児観察試験が含まれていなかったことから、「医薬品の製造(輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」(平成元年 9 月 11 日薬審 1 第 24 号)を考慮して本試験を追加実施した。

1) 試験デザイン

各群 13 匹の妊娠雌ラット（交尾確認日＝妊娠 0 日）の妊娠 6～15 日にクエチアピン 0、25、50 及び 200mg/kg/日を投与した。すべての母動物を自然分娩させ、出生児の生後発育、行動機能及び生殖能に対する影響を検討した。

2) 投与量設定の根拠

予備試験(0, 100, 150, 200mg/kg/日)及び妊娠末期胎児観察試験　の結果に基づき設定した。すなわち、予備試験において、100、150 及び 200mg/kg/日を妊娠ラットの妊娠 6 日～15 日に投与した結果、母動物ではすべての投与量で不規則呼吸、運動性の低下、眼瞼下垂及び横臥位がみられた。体重、摂餌量、分娩及び出生児に対する影響は認められなかった。妊娠末期胎児観察試験では、50 及び 200 mg/kg/日群で母動物の一般状態変化が、さらに、200 mg/kg/日群では母動物の体重増加抑制、胎児体重の減少が認められた。

以上の結果から、本試験では妊娠末期胎児観察試験と同じ投与群を設定した。

3) 結果

結果を表二－ 17に示す。一般状態の変化として、眼瞼下垂、運動性の低下、腹臥位が全処置群で、不規則呼吸が 50mg/kg/日以上の群でみられたが、クエチアピンの薬理作用に起因すると考えられた。体重、摂餌量、分娩、妊娠期間、出産率及び哺育に対する影響は認められなかった。オープンフィールドテスト(立ち上がり回数)において 25mg/kg/日群の雄に有意差がみられたが用量依存性のない変動であり、したがって出生児の発育、行動及び生殖能に対する影響はないと考えた。また出生児の外表異常が対照群及び 25, 50mg/kg/日群でみられたが、頻度に用量依存性がみられなかったので本薬投与には起因しないと考えられた。

4) 無毒性量

母動物の生殖能ならびに出生児の発育、行動及び生殖能に対する影響はみられなかったので無毒性量はいずれも 200 mg/kg/日であると考えられた。

表二－ 17 ラットにおける器官形成期投与試験 （出生児観察試験）

動物種、系統、齢		ラット(Crj)、試験開始時 11-12 週齢			
投与経路（方法）		強制経口投与			
投与期間		妊娠 6～15 日(交尾確認日=妊娠 0 日)			
投与量（mg/kg/日）		0	25	50	200
妊娠動物数（雌）/群		12	12	13	12
母動物	死亡・屠殺動物数	1[1)]	–	–	1[2)]
	一般状態	–	眼瞼下垂 運動性の低下 腹臥位	眼瞼下垂 運動性の低下 腹臥位 不規則呼吸	眼瞼下垂 運動性の低下 腹臥位 不規則呼吸
	体重増加	–	–	–	–
	摂餌量	–	–	–	–
	妊娠期間（日）（平均値）	21.9	21.9	21.7	21.7
	出産率(%)	92.3	100	100	92.3
	剖検	–	–	–	–
出生児（F_1）	生後 4 日生存率（%）	97.8	99.4	99.4	98.9
	離乳率（%）	100	99.0	100	100
	体重（g）	–	–	–	–
	外表異常	外反手 1	削痩 1	尾端部の屈曲 1	–
	行動機能及び発育：耳介開展，はい回り，断崖回避，負の走地性，全身反応，成熟毛生，成熟運動，目瞼開裂，驚愕反応，切歯萌出，回転運動，直線歩行，立ち直り反射，把握反射，棒つかみ，置き直し反射，視覚性置き直り反応，聴原性耳介反射，瞳孔反射，角膜反射，疼痛反応条件付け回避反応，生殖器発達	–	–	–	–
	行動機能及び発育：オープンフィールド：（立ち上がり回数）（雄）	–	45%↑*	–	–
	（雌）	–	–	–	–
	体重（g）：雄	–	–	–	–
	雌	–	–	–	–
	交尾率（%）：雄	100	100	100	95.7
	雌	100	100	100	100
	妊娠率（%）：雄	100	95.8	100	95.5
	雌	100	95.8	100	95.8
	黄体数（平均値）	16.7	17.0	17.6	17.5
	着床数（平均値）	15.7	16.0	16.2	15.7
	剖検	–	–	–	–
胎児（F_2）	着床前損失率（%）	5.5	5.9	8.1	10.0
	着床後損失率（%）	5.8	3.3	8.1	3.6
	生存胎児数（平均値）	14.8	15.5	14.8	15.2
	性比（雄/雄＋雌）	0.475	0.503	0.505	0.516
	体重（g）（平均値）	3.77	3.87	3.92	4.00**
	外表異常（%）：短躯、無尾、鎖肛	0.3	–	–	–
	痕跡尾	–	–	0.3	–
無毒性量		母動物の生殖能：200 mg/kg/日 出生児の発育、行動及び生殖能：200 mg/kg/日			

－：特記すべき所見なし ↑＝増加 * p<0.05 ** p<0.01
1)：妊娠 25 日に剖検したところ、子宮内に後期死亡胎児が 1 例が認められた。
2)：妊娠 25 日に剖検したところ、子宮内に小顎を伴う死亡胎児 1 例が認められた。

統計学的処理方法
出産率及び生殖器の発育分化の発現率等は χ^2 検定を行った。体重、摂餌量及び外表異常の発現率等は分散分析の後、Dunnett 法、Scheffe 法もしくは Kruskal-Wallis の H 検定を行った。

(5) ウサギにおける器官形成期投与試験（Segment II）（表二－ 18）

1) 試験デザイン

各群 19～20 匹の妊娠ウサギの妊娠 6～18 日（交尾確認日＝妊娠 0 日）まで本薬を投与した。妊娠 28 日に剖検し、子宮内容物と胎児の外表異常等の観察を行った。

2) 投与量設定の根拠

妊娠動物を用いた予備試験（投与量：0, 25, 75, 100, 150mg/kg/日、投与期間：妊娠 6～18 日、ｎ＝8）において、100 mg/kg/日以上で母動物に対する毒性（呼吸困難及び脱毛）がみられたことから、この結果に基づいて高用量を 100mg/kg/日とした。低用量 25mg/kg/日は、予想臨床用量の適切な倍数として設定した。中用量は等比中項とした。

3) 結果

結果を表二－ 18に示した。母動物に対しては、全処置群で一般状態変化及び体重減少が認められたが、妊娠維持に対する影響はみられなかった。胎児に対しては、100 mg/kg/日群で胎児体重の減少がみられるとともに、舌骨の骨化が不完全な胎児が増加する傾向にあった。

4) 無毒性量

母動物の一般毒性学的指標に対する無毒性量は 25 mg/kg/日未満、母動物の生殖能に対する無毒性量は 100mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 50 mg/kg/日であると考えられた。

(6) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 （Segment III）（表二－ 19）

1) 試験デザイン

各群 22 匹の妊娠雌ラットの妊娠 16 日から分娩後 22 日（交尾確認日＝妊娠 1 日）までクエチアピン 0、1、10 及び 20mg/kg/日を投与した。各動物を自然分娩させ、出生児の生後発育、行動機能及び生殖能を観察した。

2) 投与量設定の根拠

投与量は以前に実施した周産期及び授乳期投与試験（0, 1, 10, 20mg/kg/日）と同一の投与量に設定した。この試験では 20mg/kg/日群で授乳期間中に母動物の体重増加抑制（約 25%）がみられた。なお、この試験では出生児の離乳以後の観察を行っていなかったため、今回、新たに試験を実施した。

3) 結果

結果を表二－ 19に示した。母動物の一般毒性学的指標あるいは生殖能に対し、クエチアピンの影響はみられなかった。出生児の体重が 20mg/kg/日投与群で生後 1 日にわずかに低下したが、これ以降では有意な差はみられず、また、出生児の行動・機能及び生殖能に対する影響も認められなかった。

4) 無毒性量

母動物の一般毒性学的指標あるいは生殖能に対する無毒性量は 20mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は、生後 1 日にわずかであるが有意な体重の低値がみられたことから、10mg/kg/日であると判断された。

表二－18 ウサギにおける器官形成期投与試験

動物種、系統、齢			ウサギ(Dutch Belted)，性的成熟			
投与経路（方法)			強制経口投与			
投与期間			妊娠6～18日（交尾確認日＝妊娠0日)			
投与量（mg/kg/日)			0	25	50	100
妊娠動物数			20	19	17	18
母動物	死亡数		0	0	1 (屠殺)	1 (屠殺)
	流産数		0	0	1	0
	着床痕のみ		2	0	1	2
	胚・胎児全吸収		0	0	0	1
	一般状態		排糞減少/停止	排糞減少/停止 不安定運動 自発運動低下 呼吸時雑音 呼吸困難 鼻汁	排糞減少/停止 不安定運動 自発運動低下 呼吸時雑音 呼吸困難 鼻汁	排糞減少/停止 不安定運動 自発運動低下 呼吸時雑音 呼吸困難 鼻汁
	体重増加率		－1)	103.9%↓**	101.1%↓**	232.4%1)↓***
	黄体数（平均値)		8.1	7.3	7.6	9.1
	着床数（平均値)		7.2	6.2	6.9	7.6
	剖検		－	－	－	－
胎児	着床後死亡数（平均値)		0.2	0.3	0.6	0.2
	生存胎児数（平均値)		7.0	5.9	6.2	7.1
	性比（雄/雄＋雌)		0.576	0.624	0.523	0.452
	体重（g)（平均値)		28.50	29.16	28.82	26.01*
	外表異常型及び頻度(%)	浮腫	0.79	－	－	1.80
		無眼瞼	－	－	－	0.90
		臍帯ヘルニア	－	－	－	0.90
		口蓋裂	－	0.89	－	0.90
		手根骨/足根骨屈曲	－	－	1.00	4.50
		透明網膜	－	2.68	－	0.90
		尾の減形成	3.94	2.00	2.00	1.80
		二分脊椎	－	0.89	－	－
		鼻孔の減形成	0.79	－	－	1.80
	内臓異常型及び頻度(%)	精巣内出血	－	0.89	1.00	－
		胃内出血	－	0.89	－	－
		心血管の肥大	0.79	1.79	－	0.90
		肺の退色	－	1.79	1.00	－
		心肥大	－	－	－	1.80
		肺動脈欠損	0.79	－	－	－
		脾臓の退色	－	－	－	1.80
		頸動脈の位置異常	0.79	－	－	－
		精巣の位置異常	－	0.89	－	－
		二葉性胆嚢	－	－	1.00	－
		脾臓の肥厚	－	－	－	0.90
	骨格異常型及び頻度(%)	頭蓋骨骨化不全	27.78	24.12	38.00	39.64
		胸骨核骨化不全	7.14	12.50	14.00	13.00
		過剰/痕跡肋骨	29.37	29.46	35.00	21.62
		舌骨骨化不全	7.94	11.61	16.00	24.32**
無毒性量		母動物の一般毒性学的指標：25 mg/kg/日未満 母動物の生殖能：100mg/kg/日 胎児：50 mg/kg/日				

－ 特記すべき所見なし　↑＝増加　↓＝減少　* $p<0.05$　** $p<0.01$　*** $p<0.001$

1) コントロール群の妊娠18日では妊娠6日に比べ90g増加し、100mg/kg/日群の妊娠18日では妊娠6日に比べ119.2g減少した。

統計学的処理方法

子宮内容物は一般線形モデルにて解析し、その他のデータやその順位は分散分析にて解析し、次いでStudentのt検定を行った。

表二－19　ラットにおける周産期及び授乳期投与試験

動物種、系統、齢		ラット(Alpk)、性的成熟			
投与経路（方法）		強制経口投与			
投与期間		妊娠16日～分娩後22日（交尾確認日＝妊娠1日）			
投与量（mg/kg/日）		0	1	10	20
妊娠動物数		22	21	22	22
母動物	死亡数	0	0	1[1]	1[1]
	一般状態	－	－	－	－
	体重増加（妊娠・授乳期間中	－	－	－	－
	摂餌量（妊娠・授乳期間中）	－	－	－	－
	妊娠期間（日）（平均）	23.00	22.95	23.05	23.00
	出産率(%)	100	95.45	95.45	100
	剖検	－	－	－	－
出生児 (F_1)	出生率（%）	99.6	99.6	99.2	100
	生後5日生存率（%）	93.2	92.1	89.3	86.6
	離乳率（%）	97.7	97.6	99.1	97.4
	性比（雄/雄＋雌）	0.519	0.474	0.492	0.446
	体重増加（離乳前）	－	－	－	4.88%↓*
	外表異常	－	－	－	－
	行動機能及び分化：				
	耳介開展	－	－	－	－
	這い回り	－	－	－	－
	断崖回避	－	－	－	－
	背地走性	－	－	－	－
	嗅覚弁別	－	－	－	－
	成熟毛生	－	－	－	－
	四肢歩行	－	－	－	－
	眼瞼開裂	－	－	－	－
	驚愕反応	－	－	－	－
	水迷路	－	－	－	－
	活動性迷路	－	－	－	－
	腟開口	－	－	－	－
	亀頭包皮の分離	－	－	－	－
	体重（離乳後）				
	雄	－	－	－	－
	雌	－	－	－	－
	交尾率（%）：				
	雄	100	100	100	100
	雌	100	100	100	100
	妊娠率（%）：				
	雄	76.2	77.3	90.5	77.3
	雌	86.4	95.5	95.5	95.5
胎児 (F_2)	着床後損失率（%）	8.65	7.54	7.66	6.15
	着床数（平均値）	14.0	14.0	13.7	13.7
	黄体数（平均値）	16.5	17.0	16.3	15.9
	性比（雄/雄＋雌）（平均値）	0.478	0.521	0.550	0.553
	体重（g）（平均値）	3.223	3.211	3.179	3.218
	外表異常：型及び頻度(%)				
	［浮腫、小舌症、無眼症、小眼症］	0.41	－	－	－
	足根骨屈曲	－	－	－	0.39
無毒性量		母動物の一般毒性学的指標及び生殖能：20mg/kg/日 出生児：10mg/kg/日			

－：特記すべき所見なし　↓：減少　*　$p<0.05$

1) それぞれの母動物は出生児全例が死亡したために屠殺した。それぞれ1匹の低頻度であり、出生児の生存率・生存児数に影響はみられなかったので、投薬とは無関係であると考えた。

統計学的処理方法

F_0動物の体重及び性比などは分散分析後にStudentのt検定を行った。出生児の離乳後の体重等は共分散分析で行った。交尾率、胎児数等は順位和分散分析を行った。黄体数及び着床数等は、一般線形モデルにて解析した。着床後損失率等はFisherの直接確率法を用いた。

4. 依存性

クエチアピン の依存性に関して、アカゲザルとラットを用いた5項目の試験で評価した。ラットにおける身体依存能試験を除きすべての試験は、胃内強制投与した。

1) アカゲザルにおける一般症状に関する試験（表二－ 20）

① 試験方法

アカゲザル（雄 2頭, 雌4頭, 4-15 歳齢, 4.9-8.8 kg）にクエチアピンを0.25, 1, 4, 16, 32mg/kgの用量で単回胃内投与し、以下に示す一般症状を観察した。投与量設定根拠としては、薬理試験におけるリスザル条件回避反応を10mg/kgで、またアポモルフィン誘発瞬目を2.5mg/kgで抑制することから初回用量を4mg/kgとした。以後は、公比2ないし4として用量を増減し、最終的に効果のみられない用量から明らかに効果のみられる用量まで検索した。陽性対照群としてジアゼパム(8,16mg/kg)、対照群には溶媒(HPMC,1mL/kg)を投与した。

観察項目:

一般症状	流涎、吐気、嘔吐、機能亢進、姿勢、摂食、閉眼、観察者への反応低下、観察者への威嚇、 観察者への攻撃、 瞳孔サイズ、動作緩慢、運動失調、その他。

② 結果

結果を表二－ 20に示した。クエチアピン0.25mg/kgを投与した2頭ともに症候変化はみられず、1及び4mg/kgでうずくまり姿勢、閉眼、動作緩慢、運動低下等が1ないし2頭でみられた。32mg/kgでは、3頭で運動低下、うずくまり姿勢、閉眼及び観察者への攻撃の低下等がみられた。ジアゼパム投与群では、閉眼、動作緩慢、運動失調等がみられた。したがって、クエチアピンのサルにおける最小有効量は1mg/kgと考えられた。

表二－ 20　アカゲザルにおける急性症状

	用量 (mg/kg)	結果
クエチアピン	0.25	-
	1、4	うずくまり姿勢、閉眼、動作緩慢、運動低下
	16	運動低下、うずくまり姿勢、閉眼、横臥、反応低下、運動失調、摂食抑制
	32	運動低下、うずくまり姿勢、閉眼、観察者への攻撃低下
ジアゼパム	8、16	閉眼、動作緩慢、摂食抑制

(n=1,2)

2) アカゲザルにおけるバルビタール退薬症候抑制作用に関する試験（表二－ 21）

① 試験方法

アカゲザル(雄3頭, 雌4頭, 4-15 歳齢, 5.4-9.0 kg)にバルビタール80mg/kgをほぼ12時間毎に 8 週間以上反復胃内投与し、バルビタール身体依存を形成させた。その後、一般症状試験より32mg/kgで比較的強い中枢抑制症候が長時間にわたってみられたところから32mg/kgを最高用量とし、クエチアピンを4, 16, 32mg/kg 胃内投与し、退薬症状抑制を観察した。退薬症状の抑制は 柳田らの基準[19]により症候を重症度分類し、加藤らの基準[20]により退薬症候をスコア付けし、その抑制率をもって抑制程度を判定した。また、陽性対照群としてジアゼパム(8,16mg/kg)、コントロール群には溶媒(HPMC,1mL/kg)を投与した。

② 結果

結果を表二－ 21に示した。クエチアピンを4mg/kg投与時の退薬症候の抑制はほとんどみられず、抑制なしと判定された。16mg/kgでは、2頭中1頭で過敏表情及び筋硬直の消失と運動障害の減弱により60%の退薬症候抑制がみられ、抑制の程度は中程度と判定された。32mg/kgでは、4頭中2頭で投与30分ないし1時間後に被刺激性亢進の消失や運動障害の減弱あるいは消失がみられ、抑制の程度は中等度あるいは著明と判断された。しかし著明な抑制のみられた1頭では投与2時間後に痙攣が観察され、また16あるいは32mg/kgを投与した残りの半数では明らかな退薬症候の抑制はみられず、抑制なしと判定された。一方、ジアゼパム投与後ではほとんどの症候が減弱あるいは著明抑制、16mg/kgでは2頭ともに著明抑制であった。

表二－ 21 アカゲザルにおけるバルビタール退薬症候抑制作用

	用量 (mg/kg)	結果
クエチアピン	4	退薬症状の抑制はほとんどみられなかった。
	16	2頭中1頭で投与2時間後に過敏表情及び筋硬直の消失により60%の退薬症状がみられた。
	32	4頭中2頭で退薬症状抑制の程度は、中程度あるいは著明と判定された。
ジアゼパム	8	退薬症状抑制の程度は、軽度あるいは著明と判定された。
	16	2頭中2頭で退薬症状抑制の程度は、著明と判定された。

n=2

3) アカゲザルにおける胃内連続自己投与試験(表二－ 22)

① 試験方法

アカゲザル（雄2頭，雌2頭，4-15歳齢，5.8-6.7kg）に、以下の表に示した投与スケジュールで、HPMC,フェノバルビタール及び本薬を胃内自己投与させた。クエチアピンは頻回な摂取がみられても毒性をきたさないと考えられる0.25mg/kgを初回単位用量とした。クエチアピン1mg/kgの単位用量で、自己投与がみられない場合は、強制注入(6mg/kg/日)を行った。

<table>
<tr><td colspan="13">投与スケジュール</td></tr>
<tr><td></td><td>HPMC
(mL/kg/inf.)</td><td>P.B.
(mg/kg/inf.)</td><td>HPMC
(mL/kg/inf.)</td><td colspan="8">クエチアピン
(mg/kg/inf.)</td><td>HPMC
(mL/kg/inf.)</td></tr>
<tr><td>用量</td><td>1</td><td>4</td><td>1</td><td colspan="2">0.25</td><td colspan="2">1</td><td colspan="2">1</td><td colspan="2">1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>期間
(週)</td><td>1</td><td>3day</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr>
<tr><td colspan="13">観察項目</td></tr>
<tr><td>退薬症候</td><td colspan="12">不安、過感受性、情動不安、立毛、 振戦、筋硬直,自発運動失調（ぎこちない運動）、吐気または嘔吐、痙攣、幻覚様行動、眼振、逃避</td></tr>
</table>

HPMC: 注射用剤:ハイドロキシプロピルメチルセルロース:ポリソルベート=994:5:1で調製したもの

② 結果

結果を表二－ 22に示した。クエチアピン1回用量0.25及び1mg/kgの摂取を各2週間観察したが、いずれの用量についても溶媒摂取レベルを越える明らかな変化はみられなかった。ペントバルビタール摂取期間中は全動物で運動低下と動作緩慢がみられ、2頭では明らかな運動失調が観察された。最後に全頭で1mg/kgの溶媒摂取を1週間観察したところ、1日の平均摂取回数は各サルで0～4.1回、4頭の平均では1.2回であった。したがって、本試験ではクエチアピンによる強化効果は認められなかった。

表二－ 22　胃内連続自己投与試験における平均自己投与回数(1 日回数)

	HPMC (mL/kg/inf.)	ペントバルビタール (mg/kg/inf.)	HPMC (mL/kg/inf.)	クエチアピン (mg/kg/inf.)								HPMC (mL/kg/inf.)
用量	1	4	1	0.25		1		1[c]		1		1
投与期間(週)	1 [a]	3 日間 [b]	1 [a]	1	2	1	2	1	2	1	2	1
No.1 雄	3.0	18.3	4.4	2.9	6.6	1.1	0.6	3.6	2.5[d]	1.6	6.7	4.1
No.2 雌	0.7	19.0	3.7	1.3	2.1	1.1	0.7	0.3	0.4	0.1	0.1	0.0
No.3 雄	3.9	20.0	1.6	2.0	2.4	1.3	1.0	0.7	0.7	0.7	1.1	0.6
No.4 雌	0.1	19.3	5.4	2.3	3.3	1.4	0.7	0.4	0.7	0.0	0.4	0.1
平均	1.9	19.2	3.8	2.1	3.6	1.2	0.8	1.3	1.1	0.6	2.1	1.2
標準誤差	0.9	0.4	0.8	0.3	1.0	0.1	0.1	0.8	0.5	0.4	1.6	1.0

HPMC: 注射用剤:ハイドロキシプロピルメチルセルロース:ポリソルベート=994:5:1 で調製したもの
a) 1 日の摂取回数が連続 7 日間 10 回以下である事を確認した。
b) 1 日の摂取回数が連続 3 日間 15 回以上である事を確認した。
c) 自己投与がみられないときは、4 時間毎に強制投与した。
d) 8 日目から 15 日目までのデータ。

4) ラットにおける一般症状に関する試験

① 試験方法

ラット(SD 系, 雄 32 匹, 6-7 週齢)にクエチアピンを 4, 16, 64, 128 mg/kg の用量で単回胃内投与し、下表に示す一般症状を観察した。投与量の設定根拠としては、アンフェタミン誘発行動試験(本資料ホ、 1.(1).1))を 5 ないし 10mg/kg で抑制することから、初回用量を 4mg/kg とし、ラット 4 週間経口投与毒性試験　において、150mg/kg/日投与で、体重増加減少がみられていることより、上限を 128mg/kg とした。また、陽性対照群としてジアゼパム(4, 64mg/kg)、コントロール群には溶媒(HPMC, 1mL/kg)を投与した。

観察項目:

一般症状	流涎、軟便、下痢，立毛、 閉眼、機能亢進、 機能低下、横臥，反応亢進、反応低下，運動失調、その他

② 結果

本薬投与に起因すると考えられる症状のうち、閉眼、運動低下及び眼瞼下垂は、その発現匹数が用量増加に伴って増加した。64mg/kg では眼瞼下垂が、また 128mg/kg ではこれらの症状すべてが全例にみられた。一方、ジアゼパムにより発現した主な症状は、運動低下、横臥、 筋弛緩、運動失調、閉眼及び反応低下であった。これらのうち、運動低下と横臥は 4mg/kg ですでに全例にみられたが、残りの症候は 64mg/kg ではじめて 3 匹以上にみられた。64mg/kg ではこの他、眼瞼下垂も 2 匹にみられた。64mg/kg では全例においてこれらの症候のいずれかがいずれかが投与 8 時間後にもみられたが、特に運動失調は投与 0.5 時間後から 8 時間後まで引き続き観察された。

5) ラットにおける身体依存形成試験(図二－ 1, 図二－ 2, 図二－ 3)

① 試験方法

ラット(SD 系, 雄 40 匹, 6-7 週齢, 199－237g)を用い、下表に示す退薬症候ならびに休薬後の摂餌量及び体重を観察することにより、身体依存形成能について調べた。投与量設定根拠として、先の一般症状観察試験で 64mg/kg で眼瞼下垂が約 6 時間にわたって観察され、十分な中枢抑制効果を 24 時間持続させるためにはこの 4 倍量の 256mg/kg 以上を摂取させる必要があると考えられたことを基に、通常の発育程度(約 340-375g)及び 1 日の摂餌量(約 25g)から 0.3%(体重 360g の場合、280mg/kg)を算

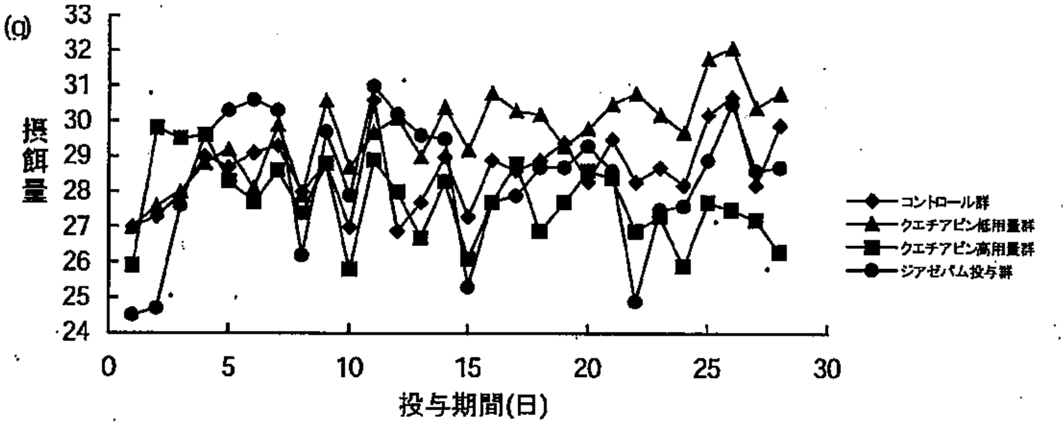
出し、高用量群の混餌率とした。投与スケジュールとしては、高用量群では、0.1%(開始週)-0.2%(2,3週目)-0.3%(4週目)の本薬を含有する飼料を調製し、摂取させた。低用量群では、高用量群の1/4を摂取させた。また、陽性対照群には、ジアゼパム[0.2(開始週)-0.4(2週目)-0.6(3週目)-0.8%(4週目)]を用いた。

観察項目:

退薬症候	軟便、下痢、歯咬、立毛、啼鳴、逃避または防御姿勢、もがき反応、振戦、痙攣、流涎 その他

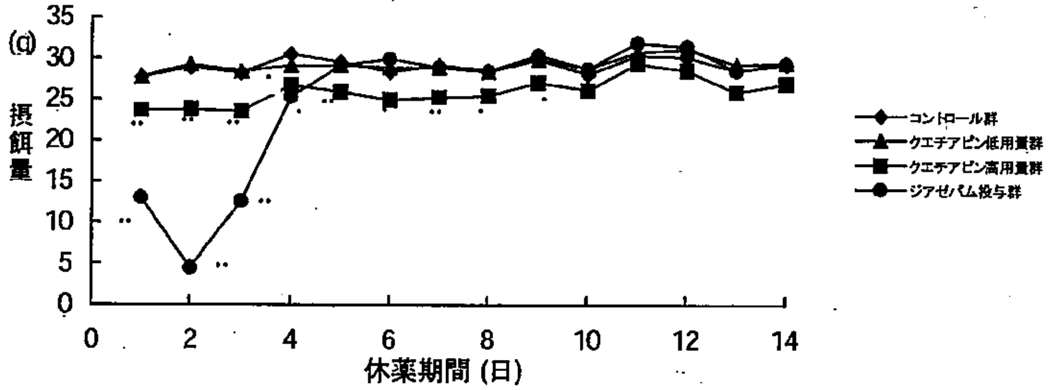
② 結果

結果を図二－1、図二－2及び図二－3に示した。混餌投与中、本薬群の摂餌量、体重及び一般症候は、高投与群で第4週の摂餌量が低下した他はコントロール群との間に明らかな差はみられなかった。ジアゼパム群では摂餌量及び体重は対照群と著変はなかったが、一般症状では筋弛緩や動作緩慢などが観察された。休薬期間では、本薬高用量群で摂餌量が休薬後9日目まで対照群に比べて有意に低かった。しかしその程度は軽度であり、休薬期間中の一般症状は対照群と比べ、明らかな差はみられなかった。これらの結果より、クエチアピンのラットにおける身体依存形成能を否定することはできなかった。



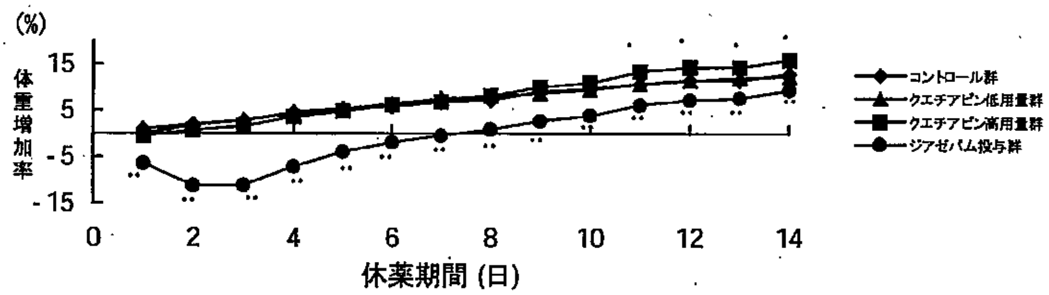
図二－1　4週間薬物混入飼料投与時の平均摂餌量

本薬低濃度群はn=9,その他はn=10　*:P<0.05 (Cochran-Cox法、コントロール群との比較)



図二－2　4週間薬物混入飼料投与後14日間の休薬期間における、平均摂餌量

本薬低濃度群はn=9,その他はn=10　*:P<0.05, **P<0.01 (Cochran-Cox法、コントロール群との比較)



図二－ 3　4週間薬物混入飼料投与後14日間の休薬期間における体重変化

本薬低濃度群は n=9, その他は n=10　*:P<0.05, **P<0.01 (Cochran-Cox 法、普通飼料投与群との比較)

以上の結果（アカゲサル及びラット）よりクエチアピンには身体依存能はないか、あるいはあるとしても極めて軽度であると考えられた。また、強化効果はないと考えられた。

5. 抗原性

(1)モルモットにおける能動全身アナフィラキシー反応試験（表二－ 23）

1) 試験デザイン

以下の表に示す試験デザインに従い、クエチアピンが全身アナフィラキシー反応を誘発する可能性があるか否かをモルモットを用いて検討した。

2) 結果

本試験条件下で、クエチアピンはモルモットの全身アナフィラキシー反応を誘発しなかった。

表二－ 23　モルモットにおける全身アナフィラキシー反応試験

試験群	I	II	III	IV	V
動物数（性別）	5（雄）	5（雄）	5（雄）	5（雄）	5（雄）
感作：sc 第1及び第15日	注射用水 + FCA[a]	クエチアピン (0.75mg/kg) + FCA[a]	クエチアピン (1.5mg/kg) + FCA[a]	クエチアピン (1日目：1.5mg/kg, 15日目:3 mg/kg) + FCA[a]	BSA (1.0 mg/kg) + FCA[a]
惹起：iv 第29日	生理食塩液	クエチアピン (0.5mg/kg)	クエチアピン (0.5mg/kg)	クエチアピン (0.5mg/kg)	BSA (10.0mg/kg)
陽性反応を示したモルモット数	0/5	0/5	0/5	0/5	2/2[b]

クエチアピンは注射用水に溶解して使用した。

a) FCA は第1日のみ使用した。　b) 動物愛護の理由から2匹のみに惹起を行った。

(2)モルモットにおける受動皮膚アナフィラキシー反応試験（表二－ 24）

1) 試験デザイン

クエチアピンがアナフィラキシー抗体産生能を有するか否かをモルモットを用いて検討した。

感作モルモットから得た血清を希釈して無処置モルモット皮内に注射し、4時間後（IgG の反応を

みるため）あるいは24時間後（IgEの反応をみるため）に本薬の静脈内投与を行った。

2）結果

本試験条件下では、クエチアピンはモルモットのアナフィラキシー抗体（IgGあるいはIgE）産生を刺激しなかった。

表二－24　モルモットにおける受動皮膚アナフィラキシー反応試験

試験群	I	II	III	IV	V
動物数（性別）	5（雄）	5（雄）	5（雄）	5（雄）	5（雄）
感作：sc 第1及び第8日 （血清採取：22日）	注射用水＋FCA[a]	クエチアピン(0.75mg/kg)＋FCA[a]	クエチアピン(1.5mg/kg)＋FCA[a]	クエチアピン(1日目：1.5 mg/kg，8日目：3 mg/kg)＋FCA[a]	BSA(1.0 mg/kg)＋FCA[a]
惹起：iv	クエチアピン(3 mg/kg)＋エバンスブルー[b]	クエチアピン(3 mg/kg)＋エバンスブルー[b]	クエチアピン(3 mg/kg)＋エバンスブルー[b]	クエチアピン(3 mg/kg)＋エバンスブルー[b]	BSA(10.0 mg/kg)＋エバンスブルー[b]
陽性反応を示したモルモット数： IgG IgE	 0/5 0/5	 0/5 0/5	 0/5 0/5	 0/5 0/5	 5/5 5/5

本薬は注射用水に溶解して使用した。a)FCAは第1日のみ使用した。b)エバンスブルー水溶液は7.5mg/kg用いた。

(3)モルモットにおける接触皮膚感作性試験（表二－25）

1）試験デザイン

クエチアピンが接触皮膚感作性を有するか否かをモルモットを用いて検討した。実験方法は皮内及び局所暴露を組み合わせたMaximisation Testに基づいた。

2）結果

本試験条件下では、クエチアピンは接触皮膚感作性を示さず、ヒトにおいてこのような反応を引き起こす可能性は低いと判断された。

表二－25 モルモットにおける接触皮膚感作性試験

試験群	I	II	III
動物数（性別）	10（雄）	20（雄）	10（雄）
感作：id（第1日）	5% v/v モノチオグリセロール＋FCA	0.1% w/v クエチアピン＋FCA	HPMC＋FCA
感作：局所（第8日）	20% v/v モノチオグリセロール	25% w/v クエチアピン	HPMC
惹起：局所（第22日）	10% v/v モノチオグリセロール	25% w/v クエチアピン	25% w/v クエチアピン＋10% v/v モノチオグリセロール
陽性反応を示したモルモット数	5/10	0/20	0/10

HPMC：0.5% w/v ヒドロキシプロピルメチルセルロース＋0.1% w/v ポリソルベート80水溶液

(4) ウサギ受動赤血球凝集反応による抗体産生能の検討（表二－ 26）

1）試験デザイン

クエチアピンがクエチアピン抗体産生を刺激する可能性があるか否かをウサギを用いて検討した。試験は、受動赤血球凝集反応を用いた特異的抗体検出に基づいて行った。

2）結果

初回試験では、II（クエチアピン 0.75 mg/kg）群の 4 匹で陽性反応を示したために、I, II, V 群では再試験も実施した。その結果再試験では II 群では陰性であり、また初回試験で III, IV 群は陰性であったため、クエチアピンはウサギにおいて特異的抗体産生を刺激しないと考えた。

表二－ 26　ウサギにおける特異的抗体の検出（受動赤血球凝集反応）

試験群	I	II	III	IV	V
動物数（性別）	5 + 5 （雄）	5 + 5 （雄）	5 （雄）	5 （雄）	5 + 5 （雄）
感作：sc 第 1 日	注射用水 + FCA[a]	クエチアピン (0.75 mg/kg) + FCA[a]	クエチアピン (1.5 mg/kg) + FCA[a]	クエチアピン (3 mg/kg) + FCA[a]	BSA (4 mg/kg) + FCA[a]
感作：sc 第 8 日及び第 15 日 （血清採取：第 57 日）	注射用水	クエチアピン (0.75 mg/kg)	クエチアピン (1.5 mg/kg)	クエチアピン (3 mg/kg)	BSA (4 mg/kg)
陽性反応を示したウサギ血清： 初回試験 再試験	 0/5 0/2	 4/5 0/5	 0/5	 0/5	 3/5 4/5

本薬は注射用水に溶解して使用した。　a) FCA は第 1 日のみ使用した。

6. 変異原性

(1) 細菌を用いる復帰突然変異試験（表二－ 27～ 表二－ 31）

サルモネラ菌 5 菌株(TA100, TA1535, TA1537, TA1538, TA98)を用いて 5 試験を実施した。これら 5 試験は不純物プロファイルの異なる本薬 2 ロット(1(ADM56074/86)及び 1E(ADM45103/87))の変異原性を評価するためにプロトコールを変えて実施した。加えて、大腸菌（WP2 uvrA pkM101）を用いた 1 試験を実施した　。

ロット 1(ADM56074/86)を用いた 3 試験　　　では復帰突然変異コロニー数の増加はいずれの菌株でも認められなかった(表二－ 28に第 3 回試験結果を示した)。ロット 1E(ADM45103/87)を用いた試験(第 4 回試験)　　において TA1538 の+S9 のみで復帰突然変異コロニー数が若干増加した（陰性対照群の約 1.7 倍）。確認のために実施した試験(第 5 回試験)　　においても TA1538 の+S9 のみで復帰突然変異コロニー数が陰性対照の 2.8 倍に増加した(表二－ 29)。

さらに TA1538 株の+S9 のみを用いた試験を両ロットの本薬を用いた検討も行った(表二－ 30)。その結果、入手先の異なる 2 ストックの TA1538 を用いて検討したところ, 復帰突然変異コロニー数が若干増加傾向を示した（1.4～1.8 倍）。またプレインキュベーション法による検討ではロット 1(ADM56074/86)は 1.5 倍、ロット 1E(ADM45103/87)は 2.0 倍に復帰突然変異コロニー数が増加した。さらに S9 濃度を変えて検討したところ、S9 濃度が通常の 10%の場合のみ復帰突然変異コロニーの

増加傾向（1.6 倍）が認められた。

一方、大腸菌を用いた試験では復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった(表二－ 31)。

以上のようにクエチアピンは復帰突然変異試験において、TA1538 に対し+S9 のみで復帰突然変異コロニー数の増加をもたらした。しかし、その増加は陰性対照群の 2 倍前後の非常に軽度な増加であり、再現性、濃度依存性は認められず、EPA 遺伝毒性ガイドライン[21]の陽性条件を満たさなかった。また他の菌株、特に TA1538 同様フレームシフト型変異検出株である TA98 では、復帰突然変異コロニー数の増加傾向は認められなかった。したがって、クエチアピンは細菌に対して遺伝子突然変異を誘発しないと考えられた。

表二－ 27 サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験 （第 3 回試験、用量設定試験）

試験方法			エームステスト:プレート法				
代謝活性化の有無	試験物質	用量 (μg/プレート)	復帰突然変異コロニー数				
			TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100
-S9	DMSO	100 μL	9	11	14	31	104
	クエチアピン	40	8	13	10	36	112
		200	7	10	11	28	106
		1000	9	13	7	15	129
		5000	T	T	T	T	T
+S9	DMSO	100 μL	12	12	13	23	115
	クエチアピン	40	12	9	11	18	114
		200	12	11	16	18	131
		1000	4	7	14	19	105
		5000	T	T	T	T	T

T=毒性、DMSO=ジメチルスルフォキシド、n=1

表二－ 28 サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験　（第3回試験、本試験）

試験方法(試験1)			エームステスト:プレート法				
代謝活性化の有無	試験物質	用量 (μg/プレート)	復帰突然変異コロニー数[a]				
			TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100
	DMSO	100 μL	12±5.6	14±2.6	9±2.0	25±4.4	106±13.1
-S9	クエチアピン	30	10±1.0	11±1.0	11±4.4	24±3.1	113±1.5
		100	13±1.2	13±2.1	6±1.0	21±7.6	114±4.9
		300	10±3.1	12±1.0	8±2.1	23±2.1	110±9.6
		1000	9±1.7	16±0.0	9±3.1	23±1.2	97±19.4
		3000	T	T	T	T	T
	ENNG	3	-	-	-	-	359±34.2
	ENNG	5	152±13.7	-	-	-	-
	9-AA	80	-	1903±191.4	-	-	-
	2-NF	1	-	-	-	121±17.0	-
	2-NF	2	-	-	65±14.4	-	-
	DMSO	100 μL	11±3.1	10±1.0	14±2.5	20±5.5	104±5.5
+S9	クエチアピン	30	12±3.2	12±0.6	10±1.5	14±2.9	115±10.0
		100	10±2.6	11±4.0	9±2.1	17±1.0	122±2.5
		300	10±2.5	10±1.5	12±3.5	17±5.5	105±4.0
		1000	9±3.5	10±1.5	11±3.5	14±3.1	90±11.7
		3000	T	T	8±1.2	T	T
	2-AA	0.5	-	-	88±14.4	135±28.1	-
		1	-	-	-	-	370±38.7
		2	124±7.6	76±12.1	-	-	-

試験方法(試験2)			エームステスト:プレート法				
代謝活性化の有無	試験物質	用量 (μg/プレート)	復帰突然変異コロニー数[a]				
			TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100
	DMSO	100 μL	14±1.5	13±2.3	11±5.0	38±6.4	149±1.5
-S9	クエチアピン	30	10±4.6	11±3.1	11±2.0	33±4.2	148±3.5
		100	13±5.6	11±0.6	9±2.0	32±7.9	149±5.6
		300	12±3.8	10±2.9	10±2.0	36±5.6	124±5.2
		1000	11±3.6	14±2.9	12±2.0	30±2.6	136±22.1
		3000	T	T	T	T	T
	ENNG	3	-	-	-	-	382±18.7
	ENNG	5	155±8.1	-	-	-	-
	9-AA	80	-	1653±100.1	-	-	-
	2-NF	1	-	-	-	113±16.2	-
	2-NF	2	-	-	47±0.6	-	-
	DMSO	100 μL	12±3.6	15±3.1	15±1.0	23±4.6	132±8.1
+S9	クエチアピン	30	9±2.3	13±4.0	13±0.6	19±6.6	146±9.3
		100	12±4.0	13±0.6	14±3.5	22±3.6	139±9.5
		300	11±2.1	11±1.0	11±1.0	17±4.7	125±13.8
		1000	9±4.2	15±3.5	12±3.8	18±7.6	142±12.1
		3000	T	5±2.3	9±2.1	T	T
	2-AA	0.5	-	-	107±13.1	175±21.0	-
		1	-	-	-	-	329±20.1
		2	96±7.4	89±5.1	-	-	-

[a] =平均 ± 標準偏差, T=毒性、 n=3、DMSO=ジメチルスルフォキシド
- = 実施せず, ENNG = N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 9-AA = 9-アミノアクリジン, 2-NF= 2-ニトロフロオレン, 2-AA = 2-アミノアントラセン

表二－ 29 サルモネラ菌(TA1538)を用いた復帰突然変異試験　　(第4回及び5回試験, Batch No.:1E(ADM45103/87))

試験方法	エームステスト：プレート法			
代謝活性化の有無	試験物質	用量(μg/プレート)	復帰突然変異コロニー数[a]	
			第4回試験二－29	第5回試験二－30
-S9	DMSO	100 μL	7.7 ± 7.2	5.7 ± 5.0
	クエチアピン	50	8.7 ± 2.1	6.7 ± 1.5
		200	11.0 ± 1.7	7.3 ± 3.5
		400	6.0 ± 4.6	9.3 ± 4.9
		600	3.0 ± 1.0[b]	3.3 ± 1.5
		800	T	T
	2-AF	50	9.0 ± 2.6	6.0 ± 1.0
	2-NF	10	1117.7 ± 91.9	1031.0 ± 234.6
+S9	DMSO	100 μL	11.0 ± 4.0	6.7 ± 4.6
	クエチアピン	50	10.3 ± 3.2	6.0 ± 1.7
		200	11.7 ± 3.2	8.3 ± 5.5
		400	12.7 ± 0.6	11.0 ± 3.5
		600	18.3 ± 4.9	19.0 ± 2.6
		800	17.3 ± 5.1	16.3 ± 8.1
	2-AF	50	1578.3 ± 126.7	1675.3 ± 144.9

a = 平均±標準偏差, T = 毒性, b = 背景細菌叢の減少, - = 実施せず,
2-AF = 2-アセチルアミノフルオレン, 2-NF = 2-ニトロフルオレン

表二－ 30 サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験　　(追加試験)

試験方法	エームステスト：プレート法										
代謝活性化の有無	試験物質	用量(μg/プレート)	復帰突然変異コロニー数[a]								
			TA1538[b]		TA1538[c]		TA1538[d]		TA1538[f]	TA1538[g]	TA1538[h]
		使用ロット	A	B	A	B	A	B	B	B	B
+S9	DMSO	100 μL	11.3		11.3		15.3		21.3	19.7	22.0
	クエチアピン	100	-	-	-	-	21.3	21.3	-	-	-
		200	-	-	-	-	18.3	21.3	-	-	-
		250	13.0	13.7	12.3	12.0	-	-	-	-	-
		300	-	-	-	-	17.0	30.0	-	-	-
		400	-	-	-	-	22.7	22.7	25.3	22.0	23.7
		500	10.0	11.7	13.0	14.3	21.3	16.0	-	-	-
		600	-	-	-	-	12.7	13.0[e]	21.3	26.0	26.3
		700	-	-	-	-	8.7	7.0[e]	26.0	20.3	24.0
		750	16.3	17.0	14.7	20.0	-	-	-	-	-
		800	-	-	-	-	-	-	20.3	25.0	25.3
		900	-	-	-	-	-	-	25.7	28.5	24.5
		1,000	14.3	21.3	21.30	18.7	-	-	17.7[e]	31.3	16.7
		1,200	-	-	-		-	-	14.7[e]	17.3	21.0
		1,250	12.0	16.3	14.0	14.0	-	-	-	-	-
		1,500	6.7	10.0	9.0	8.0	-	-	-	-	-
		2,000	T	T	4.0	T		-	-	-	-
	2-AF	50	1484.3 ± 206.3		1557.7 ± 325.6		1426.7 ± 350.5		804.0 ± 62.0	934.3 ± 45.4	1078.3 ± 11.8

a = 平均±標準偏差, b 及び c = 別個にストックした菌2ロットに対するクエチアピンの作用の比較検討, d = プレインキュベーション法を用いた検討
e = 背景細菌叢の減少, f = 4% S9ミックス存在下でのTA1538に対する作用の検討 , g = 10% S9ミックス存在下でのTA1538に対する作用の検討
h = 20% S9ミックス存在下でのTA1538に対する作用の検討　A = ロット1(ADM56074/86), B =ロット1E(ADM45103/87),
AF = 2-アセチルアミノフルオレン,- = 実施せず, T = 毒性

表二－ 31 大腸菌を用いた復帰突然変異試験

試験方法		プレート法		
代謝活性化の有無	試験物質	用量（μg/プレート）	復帰突然変異コロニー数[a]	
			WP2 uvrA pKM101	WP2 uvrA pKM101[b]
－S9	DMSO	100 μL	135.7 ± 46.6	116.0 ± 11.3
	クエチアピン	25	128.0 ± 53.4	133.7 ± 4.0
		50	91.3 ± 12.0	113.0 ± 22.5
		100	126.7 ± 36.9	139.0 ± 18.2
		250	135.3 ± 35.6	117.3 ± 18.1
		500	95.0 ± 13.9	111.3 ± 8.5
		1,000	88.3 ± 17.6	119.7 ± 10.7
	MNNG	1	365.7 ± 17.9	461.7 ± 88.3
		2	536.7 ± 34.8	572.0 ± 106.4
＋S9	DMSO	100 μL	176.5 ± 36.8	165.3 ± 16.6
	クエチアピン	25	176.7 ± 28.6	156.0 ± 27.6
		50	177.3 ± 19.0	166.7 ± 28.4
		100	157.7 ± 45.8	176.0 ± 35.0
		250	177.7 ± 29.0	175.0 ± 17.7
		500	181.7 ± 28.4	170.3 ± 5.5
		1,000	157.0 ± 30.0	171.0 ± 43.7
	2-AA	1	267.7 ± 7.1	229.0 ± 27.1
		2	390.3 ± 30.7	358.0 ± 9.2

a = 平均±標準誤差　b = 再試験，MNNG = N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン，2-AA = 2-アミノアントラセン

(2)哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験（表二－ 32）

チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO 細胞)を用いてクエチアピンの遺伝子突然変異誘発性を評価した。クエチアピンの細胞毒性から最高用量は S9 非存在下で 200 μg/mL、存在下で 375 μg/mL とした。本試験の結果、クエチアピンは哺乳類細胞に対して遺伝子突然変異を誘発しないと考えられた。

(3)ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験（表二－ 33）

培養ヒトリンパ球を用いて *in vitro* の染色体異常試験を行った。S9 存在下あるいは非存在下で 2 人のドナーから得たリンパ球を用い、クエチアピンの細胞毒性がみられない 250μg/mL を最高濃度とし検討した。その結果、クエチアピンは培養ヒトリンパ球に対し染色体異常を誘発しないと考えた。

表二－ 32 チャイニーズハムスター卵巣細胞/HPRT遺伝子座を用いた遺伝子突然変異試験

試験方法		哺乳類培養細胞（ CHO ）遺伝子突然変異試験（第1回試験）		
代謝活性化の有無	試験物質	用量（µg/mL）	コロニー形成率[a]（%）	平均突然変異発現頻度[a]（x10^{-6}）
－S9	DMSO	120 µL	59.25 ± 1.5	4.0 ± 5.23
	クエチアピン	15.6	58.0 ± 0.0	6.0 ± 5.66
		31.3	61.5 ± 2.12	2.5 ± 3.54
		62.5	62.0 ± 2.83	3.0 ± 0.0
		125	61.5 ± 2.12	1.0 ± 1.41
		200	T	T
	EMS	250	58.5 ± 2.12	303.0 ± 21.21
+S9	DMSO	120 µL	62.0 ± 4.55	12.3 ± 8.02
	クエチアピン	31.3	65.0 ± 5.66	8.5 ± 6.36
		62.5	60.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
		125	37.5 ± 23.33	6.0 ± 1.41
		250	73[b]	15[b]
		375	T	T
	20-MC	5	66.5 ± 0.71	327.5 ± 21.92
試験方法		哺乳類培養細胞（ CHO ）遺伝子突然変異試験（第2回試験）		
代謝活性化の有無	試験物質	用量（µg/mL）	コロニー形成率[a]（%）	平均突然変異発現頻度[a]（x10^{-6}）
－S9	DMSO	120 µL	66.0 ± 4.97	8.0 ± 5.29
	クエチアピン	15.6	70.0 ± 7.07	4.5 ± 0.71
		31.2	64.0 ± 4.24	5.0 ± 2.83
		62.5	61.5 ± 0.71	7.5 ± 3.54
		125	59.0 ± 8.49	14.0 ± 7.07
		160	63.5 ± 2.12	8.5 ± 0.71
	EMS	250	57.0 ± 1.41	259.0 ± 2.83
+S9	DMSO	120 µL	64.5 ± 4.20	8.8 ± 5.85
	クエチアピン	31.3	63.5 ± 0.71	6.0 ± 5.66
		62.5	59.5 ± 10.61	13.0 ± 7.07
		125	66.5 ± 2.12	10.5 ± 12.02
		250	68.5 ± 0.71	14.5 ± 6.36
		300	T	T
	20-MC	5	68.0 ± 12.73	345.0 ± 53.74

本薬はDMSOに溶解して使用した。 [a] = 平均±標準偏差, T = 毒性, [b] = プレート1枚のみで実施したが、適切な生存率を示した。
DMSO = ジメチルスルフォキシド, EMS = エチルメチルスルホン酸, 20-MC = 20-メチルコラントレン

表二－ 33 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

試験に使用した細胞			培養ヒトリンパ球									
陽性対照物質			メチルメタンスルホン酸（-S9）、シクロフォスファミド（+S9）									
実験群			陰性対照群		陽性対照群		クエチアピン群					
用量（µg/mL）			DMSO 100 µL/mL		MMS 60	CYP 60	25		125		250	
代謝活性化の有無			-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
結果	染色体異常[a]を伴う細胞の出現頻度（%）	供血者A	1.0	2.5	13.0***	26.8***	0	2.0	0	1.0	2	1.0
		供血者B	1.0	1.0	11.0	45.3***	1	1.0	0	0	1	0
		合計	1.0	1.8[b]	12.0***	34.7	0.5	1.5	0	0.5	1.5	0.5
	倍数性細胞の出現頻度（%）	供血者A, Bの合計	0.75	0	0.5	0	1.0	0.5	0	1.5	2.0	1.0

[a] = ギャップを含める。 [b] = 加えて0.25%の細胞が未成染色体凝縮がみられた。
DMSO = ジメチルスルフォキシド, MMS = メチルメタンスルホン酸 CYP = シクロフォスファミド ***p<0.001

統計学的方法
Fisherの直接確率法を用いて行った。

(4)ラットを用いる小核試験（表二－ 34）

雌雄ラットを用いて小核試験を行なった。ラットにおける最大耐量の 500mg/kg を投与用量として選択した。本薬単回経口投与の 24 及び 48 時間後に骨髄を採取し、各群 5 匹の動物につき各々2000 個の多染性赤血球（PCE）を観察した。本薬投与 24 時間後の雌雄及び 48 時間投与後の雄動物から採取した PCE のうち小核を有する多染性赤血球数（MPE）は陰性対照群とほぼ同数であった。本薬投与 48 時間後の雌から得た多染性赤血球では、陰性対照群と比較して有意に MPE が増加していた。この増加は、PCE 2000 個中 16 個の MPE を認めた外れ値 1 例によるものであった。本群と陰性対照群についてさらに計測数を増やしたところ、小核を有する多染性赤血球の出現頻度は陰性対照群と同等になった。したがって、クエチアピンは MPE の出現頻度に影響を及ぼさないものと考えられ、ラット骨髄細胞に対し小核を誘発しないと結論した。

表二－ 34 クエチアピン経口投与によるラット小核試験

使用動物数			1 群あたり雄雌各 10 匹					
投与経路			経口					
投与回数			単回					
陽性対照物質			シクロフォスファミド					
標本作製時間			投与後 24、48 時間					
投与群			0.5%w/v HPMC / 0.1% ポリソルベート 80 水溶液（陰性対照）		シクロフォスファミド（陽性対照）		クエチアピン	
投与量（mg/kg）			10 mL/kg		20		500[a]	
性別			雄	雌	雄	雌	雄	雌
結果	小核を伴う多染性赤血球の出現頻度[b]（%）[c]	24 時間	11[d] (0.14)	27 (0.27)	260[d] (3.25)***	146 (1.46)***	19 (0.19)	12 (0.12)
		48 時間	11 (0.11)	14[10][e] (0.14)	336 (3.36)***	106 (1.06)***	12 (0.12)	32[f][16][e] (0.32)**[(0.16)][e]
	総赤血球あたりの多染性赤血球の出現頻度[g]	24 時間	377[d]	462	340[d]	515	346	418
		48 時間	666	659	447	443	689	547

[a] = 最大耐量, [b] = 多染性赤血球 10,000 個あたりの出現頻度（動物 1 匹あたり 2,000 個の多染性赤血球を計測）。
[c] = 小核を有する多染性赤血球の割合をカッコ内に示す。[d] = 4 匹の動物から検体を調製、1 匹は投薬後死亡。
*** = 陰性対照群と比較して統計学的有意差有り $p<0.001$。 ** = 陰性対照群と比較して統計学的有意差有り $p<0.01$。
[e] = 別途、投与 48 時間後の雌について各動物 2000 個の多染性赤血球を計測した。
[f] = 外れ値（小核細胞 16 個/2000 多染性赤血球）を示した動物を含む。[g] = 5 匹の平均値。
<u>統計学的方法</u>
Student の t 検定を、その他の項目については Fisher の直接確率法を用いて行った。

7. がん原性

(1) マウスにおける 2 年間投与試験（表二－ 35）

1) 投与量設定の根拠

0、20、75、250 mg/kg/日ならびに開始用量を 250 mg/kg/日とし、用量を毎週 50mg/kg/日ずつ漸増し投与開始 11 週以降は 750mg/kg/日を混餌投与する計 5 群を設定した。最高用量（250 mg/kg/日→750mg/kg/日）は 90 日間混餌投与がん原性試験 の結果、有意な体重増加抑制が認められ、最大耐量であると考えられた。低用量の 20mg/kg/日は薬理学的無影響量及び無毒性量であると考えられた。中用量は予想臨床用量（75～750mg/日/ヒト、体重を 50kg と仮定した場合、1.5～15mg/kg/日）の少数倍量に相当する 75mg/kg/日、高用量は体重増加抑制が予想される 250mg/kg/日とした。

2) 結果

結果を表二－ 35に示した。250及び750 mg/kg/日群において甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、過形成及び腺腫が認められた。これらの変化は下垂体からの甲状腺刺激ホルモン分泌増加の際に認められる変化と一致していた。同様の変化がラットがん原性試験　においても観察されており、作用機序としては、甲状腺ホルモンの肝クリアランス上昇の結果としての TSH 分泌亢進が考えられた。この作用機序は、げっ歯類でよく知られているものである[2,3]。また、この他にも下垂体に対する作用の可能性が示唆された。甲状腺の良性腫瘍の増加を除いては本薬投与による腫瘍性変化の発現頻度の増加は認められなかった。

3) 無毒性量

本薬を2年間、マウスに混餌投与した結果、250及び750 mg/kg/日群の雄において甲状腺濾胞細胞腺腫の有意な増加が認められた。その作用機序としては本薬の反復投与により肝臓の薬物代謝酵素が誘導されたために、甲状腺ホルモンの肝クリアランス上昇の結果としての TSH 分泌亢進が考えられた。また、この他にも下垂体に対する作用の可能性が示唆された。したがって、腫瘍誘発に対する無毒性量は75mg/kg/日と考えた。

(2)ラットにおける2年間投与試験（表二－ 36）

1) 投与量設定の根拠

主として3ヵ月投与がん原性予備試験　の結果に基づき、0、25、75及び250mg/kg/日を0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース/0.1%ポリソルベート80水溶液に懸濁して強制経口投与する4群を設定した。すなわち、高用量は2年間投与し得る最大用量であり、雄性ラットにおいて体重増加抑制（8－15%）及び甲状腺、肝臓に対して悪影響を示すものと考えられた。低用量は毒性学的変化はみられないが、種々の行動学的変化ならびに薬理作用に起因する雌性ラットにおける体重増加抑制及び生殖器系に対する作用が予想された。なお、この用量は臨床用量（1.5～15mg/kg/日）に比し、やや高い用量である。中用量は雄性ラットの体重増加及び甲状腺に対して僅かな影響を示す可能性がある75 mg/kg/日とした。死亡率に本薬投与の影響は認められず、投与終了時点での全体の生存率は39%であった。体重増加の抑制が75及び250 mg/kg/日群で認められた（体重増加量の中央値でみた場合、対照群に比し75mg/kg/日群の雄では29%、250 mg/kg/日群の雄では34%、250 mg/kg/日群の雌では29%）。

2) 結果

結果を表二－ 36に示した。本薬をラットに2年間投与した結果、雌の全投与群において乳腺腺癌の出現頻度が、また、雄の250 mg/kg/日投与群で甲状腺の濾胞腺腫の出現頻度が対照群に比し増加した。これら以外にも統計学的に有意な発生頻度の減少を示す腫瘍がみられたが（乳腺線維腺腫、精巣良性間細胞腫、甲状腺傍濾胞細胞腺腫、子宮間質性ポリープ、口腔扁平上皮癌）、腫瘍の型に一貫性がなく、本薬投与に関連した変化とは考えられなかった。雄ラットにおいて副腎皮質腺癌のパターン及び頻度が、通常、雌ラットにおいてみられる様相を示した。

これら以外に認められた非腫瘍性変化としては、本薬の薬理作用（行動学的変化）、ドパミンD_2受容体に対する拮抗作用（下垂体の過形成）及び引き続いて起こる高プロラクチン血症（乳腺の過形成）、ホルモン恒常性に対する影響（副腎、雌雄生殖器の変化及び甲状腺の過形成）ならびに肝臓の変化（過形成及び脂肪空胞化）であった。

表二－ 35 マウスにおける 2 年間投与がん原性試験成績

動物種、系統、投与開始時の日齢		マウス(Alpk)、 43-66 日齢									
投与経路		経口（混餌）投与									
投与量（mg/kg/日）		対照群		20		75		250		750#	
動物数		雄 100	雌 100	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
死亡動物数		42	50	21	29	23	25	28	24	34	23
一般状態		一般状態、死亡率、死亡原因、眼科学的検査あるいは血液学的検査において本薬投与の影響は認められなかった。触診により認め得る腫瘍の発現部位ならびに時期についても本薬投与群と対照群との間に差はみられなかった。									
体重		－	－	2 年間投与時点で対照群に比し、750mg/kg/日投与群の雄で 11.9%、雌で 9.1%、250mg/kg/日投与群の雄で 6.1%、雌で 3.2%の有意な体重増加抑制が認められた。20 及び 75mg/kg/日群では有意な影響はみられなかった。							
剖検実施動物数		100	100	50	50	50	50	50	50	50	50
病理学的検査実施動物数		100	100	50	50	50	50	50	50	50	50
750mg/kg/日群の 104 週時点でのクエチアピン及び 2 種の代謝物（M4 及び M2）の血漿中濃度は各々 20.5, 74.6 及び 48.7 ng/mL であった 。3 ヵ月投与予備試験 において、300→800 及び 400→1100 mg/kg/日（投与開始時投与量を各々300 及び 400mg/kg/日とし、1 週間毎に 100mg/kg/日を増量）を混餌投与した時の第 90 日の最高血漿中濃度は各々193 及び 94ng/mL であった。											
腫瘍の発生が認められた動物数		80/100	93/100	40/50	46/50	38/50	44/50	41/50	43/50	44/50	41/50
心臓	血管腫			1/49							
口腔	骨化線維腫					1/1					
胃	扁平上皮乳頭腫	1/99						2/98			
	腺腫		1/98	1/49							
十二指腸	腺腫					1/43			1/43		
	悪性リンパ腫（リンパ芽球性）				1/44						
空腸	組織球性肉腫		1/92								
回腸	悪性リンパ腫（混合型）	1/89				1/40			1/44		
	組織球性肉腫				1/42						
肝臓	肝細胞腺腫	2/100		2/50	1/50					3/50	
	肝細胞癌[1]	3/100	1/100				1/50		1/50		
	組織球性肉腫[2]	2/100	9/100	2/50	6/50	2/50		2/50			2/49
	血管腫	1/100				1/50					
	血管肉腫	5/100	1/100	1/50		1/50		2/50			
耳下腺	隣接組織の血管腫						1/49				
下垂体	腺腫(前葉)[3]	2/96	21/98		11/49		8/50	2/48	9/49	1/45	5/48
	腺癌(前葉)		1/98		1/49						
	腺腫(中葉)		1/98		1/49						1/48
副腎	皮質腺腫			1/50	1/50						
	良性褐色細胞腫				1/50						
甲状腺	濾胞細胞腺腫[4]		1/100		2/50			4/50**	1/50	29/44 ***	2/47
下顎リンパ節	悪性リンパ腫（混合型）		1/100		1/48			1/46		1/44	
腸間膜リンパ節	悪性リンパ腫（リンパ芽球性）	2/99	2/99		1/50			2/50			2/48
	悪性リンパ腫（混合型）	50/99	59/99	28/50	28/50	26/49	29/48	28/50	31/50	33/50	26/48
	組織球性肉腫	2/99					1/48				
	隣接組織の血管腫									1/50	
その他のリンパ節	リンパ腫（混合型）	3/36	3/55	2/21	1/25	1/21	4/25	2/23			3/19
脾臓	悪性リンパ腫（リンパ芽球性）		1/100								
	悪性リンパ腫（リンパ球性）	1/99									
	悪性リンパ腫（混合型）	11/99	8/100	4/40	4/50	4/49	3/48	2/50	5/50	4/50	5/48
	リンパ性白血病（リンパ芽球性）								1/50		
	血管腫			1/49							
	血管肉腫	1/99	1/100	1/49		1/49					
胸腺	悪性リンパ腫（リンパ芽球性）		1/95		2/47					1/43	
	悪性リンパ腫（混合型）						1/49				
	隣接組織の血管腫	1/91									
骨及び骨髄（大腿骨）	組織球性肉腫		1/95				1/50		1/50		
	血管肉腫							1/49	1/50		1/50
骨及び骨髄（胸骨）	悪性リンパ腫（リンパ芽球性）										1/50

（空欄は該当腫瘍がみられなかったことを示す。）

開始用量を 250 mg/kg/日とし、毎週 50mg/kg/日ずつ用量を漸増し、投与開始 11 週以降は 750mg/kg/日を投与した。

<u>全用量群を含めた場合の傾向検定結果</u>　　1)：雄（p<0.014）↓、2)：雌（p<0.033）↓、
3)：雌（p<0.031）↓、4)：雄（p<0.0001、多重性補正後： p<0.0001）↑
（↑：用量の増加と共に増加、↓：用量の増加と共に減少）
：p<0.01、*：p<0.001（用量群を高用量側から順次、除外した場合の傾向検定結果）

表二-35　マウスにおける2年間投与がん原性試験　　(続き)

投与量 (mg/kg/日)		対照群		20		75		250		750#	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腫瘍の発生が認められた動物数		80/100	93/100	40/50	46/50	38/50	44/50	41/50	43/ 50	44/50	41/50
脊柱	骨肉腫				1/2		1/3				
	組織球性肉腫						2/3				
	血管肉腫										1/1
神経系 眼窩、涙腺及び ハーダー腺	腺腫	3/99	7/97	3/48		1/46	2/49	1/49	2/49		
	腺癌		1/97				1/49				
生殖器系 卵巣	管状腺腫[1]		3/97								
	黄体腫				1/49						
	悪性顆粒膜細胞腫		1/97								
子宮	ポリープ (腺腫様)		1/100		1/50						
	ポリープ (間質性)				1/50						
	血管腫		2/100		3/50						
	腺腫		1/100				1/50				
	腺癌										1/50
	組織球性肉腫		6/100		6/50		7/50		4/50		3/50
子宮頸部	組織球性肉腫		1/93				1/46		2/44		
膣	組織球性肉腫								1/50		
精巣	良性間細胞腫	3/100		1/50							
精巣上体	組織球性肉腫[2]	3/100		2/50		2/49		1/49			
包皮腺	腺癌		1/4								
呼吸器系	骨肉腫										1/49
肺	腺腫[3]	8/99	2/100	4/49	1/50	3/49	2/50				
	腺癌	1/99						2/50			
皮膚及び付属器 皮膚	血管腫								1/50		
皮膚 (肉眼的異常部位)	血管腫	1/17		1/8						1/7	
	扁平上皮癌						1/8				
	線維肉腫					1/1					
四肢及び尾	軟骨粘液様線維腺腫				1/2						
	骨腫										1/3
	粘液腫		1/3								
泌尿器系 腎臓	尿細管 (上皮細胞) 腺腫					1/50		1/50			
	悪性リンパ腫 (リンパ芽球性)								1/50		

(空欄は該当腫瘍がみられなかったことを示す。)

開始用量を250 mg/kg/日とし、毎週50mg/kg/日ずつ用量を漸増し、投与開始11週以降は750mg/kg/日を投与した。

全用量群を含めた場合の傾向検定結果　1)：雌 ($p<0.031$) ↓、2)：雄 ($p<0.024$) ↓、3)：雄 ($p<0.0047$) ↓ (↑：用量の増加と共に増加、↓：用量の増加と共に減少)

統計処理方法

生存期間中に測定した計量的データは Terpestra-Jonckheere 傾向検定を行った。動物生存率は χ^2 検定及び対数変換順位和検定を行った。また、動物死亡率の差を考慮した腫瘍発現頻度は Peto 検定を行った。

3) 無毒性量

本薬を2年間、ウィスター系ラットに強制経口投与した結果、本薬を投与した全群においてドパミン D_2 受容体拮抗作用に基づく高プロラクチン血症に起因すると考えられる乳腺腺癌発生率の増加が認められた。また、250 mg/kg/日群の雄において甲状腺濾胞細胞腺腫の有意な増加が認められた。この作用機序としては、マウス同様に甲状腺ホルモンの肝クリアランス上昇の結果としての TSH 分泌亢進が考えられた。また、この他にも下垂体に対する作用の可能性が示唆された。したがって、本試験においては、腫瘍性変化の発現に対する無毒性量は求められなかった。

表二－ 36　ラットにおける 2 年間投与がん原性試験

動物種、系統、投与開始時の週齢		ラット(Crl)、 36 - 42 日齢							
投与経路		0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース／0.1%ポリソルベート80 水溶液に懸濁して強制経口投与							
投与量（mg/kg/日）		対照群		20		75		250	
動物数		雄 100	雌 100	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
死亡数		66	58	34	23	33	32	32	29
一般状態		本薬を投与した全群で一過性のうずくまりが、また、全投与期間を通して投与後に過度の流涎が認められた。250 mg/kg/日群の雌雄で一過性の尿による腹部被毛の汚れが認められた。							
体重		-	-	雄ラットにおける体重増加量の減少の程度（中央値）は 250 mg/kg/日で 34%、75 mg/kg/日で 29%であった。20 mg/kg/日における減少は雄において 5%であった。					
剖検		100	100	50	50	50	50	50	50
病理組織学的検査実施動物数		100	100	50	50	50	50	50	50
104 週時点における血漿中濃度は 20, 75 及び 250 mg/kg/日群で各々 199, 1270 及び 1880 ng/mL であった　。 また、90 日間投与試験　　における 90 日間投与後の最高血漿中濃度は、 25, 50, 150 及び 300 mg/kg/日群で雄では各々 0.058, 0.625, 1.65 及び 0.555 μg/mL、雌では各々 0.260, 0.644, 2.20 及び 1.51 μg/mL であった。									
腫瘍の発生が認められた動物数		73/100	96/100	43/50	46/50	33/50	41/50	40/50	40/50
腹腔	悪性線維性組織球腫			1/1					
	平滑筋腫				1/1				
頭蓋腔	骨腫	0		1/1					
胸腔	悪性シュワン細胞腫		1/1						
	悪性線維性組織球腫			1/1					
大動脈	血管腫		1/100						
口腔	エナメル芽細胞腫		1/4						
	扁平上皮癌[1]	1/2	5/5	2/4	2/2	1/3		1/2	
	骨肉腫	1/2							
十二指腸	腺癌						1/49		
空腸	悪性リンパ腫（リンパ芽球様）							1/47	
	平滑筋腫		1/99						
	腺癌						1/49		
回腸	腺癌	1/92							
肝臓	胆管腫	1/100							1/50
	肝細胞癌	6/100	5/100		2/50	1/50	2/50	3/49	4/50
膵臓	外分泌腺癌			1/50					
	外分泌腺腫	5/100	3/100	3/50		4/50		1/49	
	島細胞癌	1/100	1/100	4/50	2/50	2/50	2/50	3/49	2/50
	島細胞腺腫	3/100	4/100	4/50	1/50	5/50	1/50	2/49	
耳下腺	悪性線維組織球腫							1/50	
	腺癌					1/49			
顎下腺	悪性線維組織球腫	1/100							
下垂体	腺癌（前葉）		1/100		1/50		2/50		
	腺腫（前葉）	32/100	47/100	23/50	30/50	13/50	14/50	24/50	24/50
副腎	皮質腺癌[2]		1/99					2/50	
	皮質腺腫	5/100	5/99	4/50	4/50	3/50	2/50	3/50	1/50
	良性褐色細胞腫	7/100	5/99	3/50	4/50	8/50	5/50	4/50	
	悪性褐色細胞腫	3/100				2/50		1/50	
甲状腺	傍濾胞細胞腺腫[3]	6/100	7/100	3/49	2/50		2/49	1/50	
	濾胞細胞腺腫[4]	6/100		3/49				16/50 ***	1/50
上皮小体	上皮小体腺腫	1/88						1/37	
下顎リンパ節	血管腫			1/49					
腸間膜リンパ節	悪性リンパ腫（リンパ芽球性）						1/50		
	血管肉腫		1/100						
	血管腫	4/100		1/50		3/50	1/50	2/49	1/50
その他のリンパ節	悪性リンパ腫（リンパ芽球性）			1/20					
	血管腫	1/45							
脾臓	単球性白血病		2/100					1/49	
	血管肉腫	1/100							
	血管腫		1/100	1/50					
胸腺	良性胸腺腫（混合型）	3/95	5/94		4/50	2/49	2/48	3/47	3/49
	悪性リンパ腫（リンパ芽球性）							1/47	
	悪性リンパ腫（リンパ球性）		1/94				1/48		
	悪性線維性組織球腫		1/94	1/45					

（空欄は該当腫瘍がみられなかったことを示す。）

全用量群を含めた場合の傾向検定結果　　1)：雌（p<0.05）↓、 2)：雄（p<0.05、多重性補正後：NS）↑、3)：雌（p<0.05）↓、
4)：雄（p<0.001、多重性補正した場合： p<0.01）↑
（↑：用量の増加と共に増加、↓：用量の増加とともに減少）
***：p<0.001 （用量群を高用量側から順次、除外した場合の傾向検定結果）

表二-36 ラットにおける2年間投与がん原性試験 （続き）

投与量（mg/kg/日）		対照群		20		75		250	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腫瘍の発生が認められた動物数		73/100	96/ 100	43/ 50	46/ 50	33/50	41/50	40/ 50	40/50
骨及び骨髄（大腿骨）	骨髄性白血病（骨髄球性）								1/50
	リンパ性白血病（リンパ芽球性）	2/100			1/50	1/50		1/50	
	骨肉腫	1/100							
骨及び骨髄（胸骨）	リンパ性白血病（リンパ芽球性）	2/100							
脊柱	悪性線維性組織球腫	1/1							
骨格筋	脂肪肉腫				1/50				
	血管腫	1/100	1/50						
脳	悪性星状膠細胞腫					1/50			
	良性星状膠細胞腫	2/100		1/50					
	悪性稀突起膠細胞腫		1/100					1/50	
神経系 眼窩、涙腺及びハーダー腺	腺癌							1/50	
生殖器系 卵巣	良性顆粒膜細胞腫		3/100				1/50		
	間質腫瘍				1/50				
	悪性セルトリ細胞腫		1/100						
	良性セルトリ細胞腫				1/50				
子宮	脱落膜腫						1/50		
	ポリープ（腺腫様）	1/100							
	ポリープ（間質）[1]		21/100		2/50		1/50		3/50
	腺癌		3/100						
子宮頸部	悪性線維性組織球腫	2/100							
腟	悪性線維性組織球腫		1/100						
	線維腫		1/100		1/50		1/50		
	血管腫		1/100						
乳腺	線維肉腫						1/50		
	線維腫	2/51	5/99		2/50	1/32	5/50		1/50
	線維腺腫[2]	-	53/99	3/29	30/50	1/32	25/50	3/28	16/50
	腺腫								1/50
	腺癌[3]		10/99		13/50 **		11/50 **		16/50 ***
精巣	中皮腫			1/50					
	良性間細胞腫[4]	10/100		1/50					
精巣上体	中皮腫					1/50			
前立腺	腺腫	2/100				1/50			
	腺癌					1/50			
精嚢	腺腫	1/100		1/50				1/50	
呼吸器系 肺	悪性リンパ腫（リンパ芽球性）		1/100						
	腺腫	2/100	1/100						
	腺癌		1/100						
鼻腔	扁平上皮癌	1/1							
皮膚及び付属器 皮膚（肉眼的異常部位）	悪性線維性組織球腫		2/19	1/15					
	扁平上皮癌			1/15	2/12	1/15			
	扁平上皮乳頭腫	2/38		4/15		3/15			
	脂肪腫	2/38	2/19	2/15		1/15	1/8	1/9	
	線維腫	15/38	4/19	6/15	3/12	3/15	1/8	2/9	1/5
腹腔	血管肉腫					1/15			
	血管腫							1/9	
四肢及び尾	良性線維性組織球腫	1/8							
	悪性線維性組織球腫	1/8							
	脂肪肉腫			1/5					
	角化棘細胞腫					1/9			
泌尿器系 腎臓	脂肪腫	2/100					1/50		
	明細胞癌					1/50			
膀胱	移行上皮乳頭腫		1/99						

（空欄は該当腫瘍がみられなかったことを示す。）

全用量群を含めた場合の傾向検定結果

1)：雌（$p<0.05$）↓、2)：雌（$p<0.05$）↓、
3)：雌（$p<0.001$、多重性補正後：$p<0.01$）↑、4)：雄（$p<0.05$）↓
（↑：用量の増加と共に増加、↓：用量の増加と共に減少）
：$p<0.01$、*：$p<0.001$（用量群を高用量側から順次、除外した傾向検定結果）

統計処理方法

生存期間中に測定した計量的データはTerpestra-Jonckheere傾向検定を行った。動物生存率はχ^2検定及び対数変換順位和検定を行った。また、動物死亡率の差を考慮した腫瘍発現頻度はPeto検定を行った。

8. 局所刺激性

(1) ウサギにおける皮膚刺激性試験（表二－ 37）

雌雄各3匹のウサギの背部/側腹部皮膚の正常（非擦過）部位1カ所と擦過部位1カ所に、5日間/週で連続2週間、クエチアピン（0.5 g/部位）を貼付した。陽性対照（ラウリル硫酸ナトリウム）は試験1日目のみ、各動物の正常（非擦過）部位1カ所と擦過部位1カ所に貼付した。貼付後、非閉塞性の包帯で6時間覆い、パッチを除去してから1時間後に各部位の刺激性を評価した。

その結果、本薬毎投与後、正常皮膚及び擦過皮膚で弱い紅斑がみられたが、程度は変化しなかった。また、浮腫はみられなかった。したがって、クエチアピンは弱い皮膚刺激性を有すると考えられた。

(2) ウサギにおける眼刺激性試験（表二－ 37）

雄ウサギ(1 匹)の片眼(結膜嚢)にクエチアピン（10 mg/眼）の粉末を直接適用した。対側の眼は対照とした。本薬を投与後、直ちに初期反応を評価した(観察時間：約1時間)。

その結果、投与後2分に結膜に発赤、31分には眼脂及び結膜の膨化及び56分には広範囲で弱い角膜混濁がみられ、その後動物愛護上、屠殺した。

したがって、クエチアピン（粉末）は強い眼刺激性を有すると考えられた。

表二－ 37 ウサギにおける局所刺激性試験成績

動物種(系統、齢)	投与経路	投与量	性別	動物数	結果
ウサギ (New Zealand White種、性的成熟)	局所[a] (皮膚)	0.5 g/部位	雌雄	各3	弱い紅斑がみられたが、程度は変化しなかった。また、浮腫はみられなかった。したがって、クエチアピンは弱い皮膚刺激性を有すると考えられた。
ウサギ (New Zealand White種、性的成熟)	局所[b] (結膜嚢)	10 mg/眼	雄	1	投与後2分に結膜に発赤、31分には眼脂及び結膜の膨化及び56分には広範囲で弱い角膜混濁がみられ、動物を屠殺した。したがって、クエチアピン（粉末）は強い眼刺激性を有すると考えられた。

a) 生理食塩液に混ぜて、ペースト状にして使用した。
b) 本薬(粉末)を直接、結膜嚢に適用した。

9. 代謝物及び類縁物質の毒性

(1) マウスにおける急性毒性試験（表二－ 38）

ヒト血漿中主要代謝物のM4及び動物の主要代謝物のM1, M2（いずれも活性代謝物）の急性毒性を検討した。

1) 設定量設定の根拠

先に未変化体を用いてマウス急性毒性（500mg/kg）を検討した。本試験は、3種の代謝物の潜在

的な毒性をクエチアピンと比較できるように500mg/kgを設定した。

2) 結果

結果を表二ー 38に示した。M4を500mg/kg単回経口投与したが、死亡例はみられなかった。一般状態変化として、閉眼が全動物でみられた。この変化は投与開始10分から1時間後にかけてみられ、7時間後にはすべて回復した。

M2を500mg/kg単回経口投与したところ、10匹中雌雄各1匹が死亡(雄は1日目に屠殺、雌は2日目に死亡)した。一般状態変化は、投与開始約10分後から行動抑制、うずくまり姿勢、腹部のくぼみ、呼吸異常及び一時的な閉眼がみられた。また2日目まで雌では行動抑制、冷触感(体温低下)及び皮膚の蒼白がみられた。これらの変化は4日目には回復した。

M1を500mg/kg単回経口投与したが、10匹中雄1匹で過度の呼吸困難がみられたために屠殺した(投与後7時間)。一般状態変化として、行動抑制や一時的な閉眼が投与後1-2時間に全動物でみられた。また、投与後約5,6時間まで呼吸困難や冷触感(体温低下)が観察された。投与後約24時間までにはこれらの変化は9匹中8匹で回復した。残りの雌1匹も3日目には回復した。屠殺した1匹でみられた病理組織学的変化(肝細胞におけるグリコーゲン流失及び空胞化)は通常の動物でもみられる変化であり、本薬投与の直接起因する毒性とは考えなかった。

以上のように、マウスに3種の代謝物を各々投与したときの一般状態変化は、鎮静(行動抑制、うずくまり姿勢など)を中心とする薬理作用に起因すると考えられた。また、3種の代謝物の急性毒性は未変化体(クエチアピン)と同等以下と考えられた。

表二ー 38 げっ歯類におけるクエチアピン主代謝物(M4,M2及びM1)単回投与毒性試験

動物種(系統、齢)	投与経路	被験代謝物	投与量(mg/kg)	性別	動物数	結果(観察期間14日間) 概略致死量	特記所見
マウス(Alpk)	経口	M4	500	雌雄	各5	>500 mg/kg	死亡例はみられなかった。一般状態(行動抑制及び一時的な閉眼)は投与後7時間内でみられた。病理組織学的変化はみられなかった。
		M2	500	雌雄	各5	500mg/kg	10匹中2匹が死亡した(雌雄各1匹)。一般状態(行動抑制、うずくまり姿勢、腹部のくぼみ、呼吸異常、一時的な閉眼、冷触感及び皮膚の蒼白)が投与後10分から3日目にみられた。剖検では本代謝物に起因する異常はみられなかった。
		M1	500	雌雄	各5	500 mg/kg	10匹中1匹が死亡した。一般状態(行動抑制、一時的閉眼、呼吸困難、冷触感)が投与後1時間から6時間にみられた。病理組織学的変化(肝細胞におけるグリコーゲン流失及び空胞化)がみられたが、直接的な毒性とは考えなかった。

(2)類縁物質の毒性に関する考察(表二ー 39)

毒性試験で用いたロット及び各ロットに含まれる不純物の含量を表二ー 39に示した。なお、本資料ハ、2.(1).4)では、原薬の不純物の規格値として、繰り返し出現した　　及び

体については %以下、その他の類縁物質についても %以下と設定している。 は、マウス及びラットの急性毒性試験ならびにラット及びイヌ 4 週間経口投与毒性試験等に用いたロットで %､イヌ及びラット 12 ヵ月経口投与毒性試験に用いた複数のロットで %含有されていた。一方、 はマウス及びラットの急性毒性試験ならびにラット及びイヌ 4 週間経口投与毒性試験等に用いたロットで %、イヌ 12 ヵ月経口投与毒性試験に用いたロットで %含有されていた。

以上のように毒性試験では規格上限値(%)を超える不純物を含む原薬を用い評価を既に行っているため、この規格上限値設定は毒性学的に問題はないと考えられた。

表二－ 39毒性試験で用いたロットNo.及び各ロットに含まれる各不純物の含量

引用文献一覧：

[1] Physicians Desk Reference,50th Edition . Montvale (New Jersey), Medical Economic Data, risperidone 1301-1305, haloperidol 1575-1577, clozapine 2252-2255,1996
[2] Jokinen M P and Botts S.; Pathology of tumours in laboratory animals, Vol. II - Tumours of the mouse (second edition), Turusov and Mohr (cds.), IARC Scientific Publications No. 111, Lyon, France 565-594, 1994
[3] McClain R M; Toxicologic Pathology,**17**,294-306,1989
[4] Swenberg J A. et al; Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification, Varnio H,et al(eds.), IARC, Lyon,477-500,1992
[5] Griffin R J. et al; Fundam. Appl. Toxicol., **29**, 147-154,1996.
[6] Gerson R J. et al; Exp. Eye Research **50**,65-78,1990.
[7] Cenedella R J; Current Research, Coltlier E and Wcinreb R (eds.), **40**,320-337,1996.
[8] Sayers A C. et al; Pharmacological and biochemical properties of drug substances, M E Goldberg (eds),American Pharmaceutical Association, Academy of Pharmaceutical Science, **1**,1-31,1977
[9] Barchewitz G. et al; Arzneim-Forsch/Drug Res.34 (II) **9**,1007-1010, 1984.
[10] Vonderhaar B K;Pharmacol.Ther.,**79**, 169-178, 1998
[11] Capen C C.; Toxicologic Pathology, **25**,39-48,1997.
[12] Edwards J G.; The psychopharmacology and Treatment of Schizophenia, Bradly P.B., et al(eds),Oxford University Press, New York, 425,1986.
[13] Samuelson D.A.; Veterinary Ophthalmology, Gellet K N (eds), Lea and Febiger,1991.
[14] Kuszak J R. et al ;Invest. Ophthal. Vis. Sci., **29**, 261-267,1988.
[15] Chandrasekher G. and Cenadella R J.; Exp. Eye Res., **57**, 737-745,1993.
[16] Von Sallmann L. et al; Arch. Ophth., **70**, 522-530,1963.
[17] Mizuno G et al; Ophthal. Res. **6**, 206-215,1974.
[18] WADE, G N,; Advances in the study of behavior,(eds), Rosenblast J.S. et al, Acad. Press, London,201-279.
[19] 柳田 他：実中研・前臨床研究報告, 1, 249 , 1975.
[20] 加藤 他：アルコールと薬物依存, 21, 121, 1987.
[21] Kier L.E.et al.; Mutation Research, **168**,69-240,1986.

略語　一覧表

略語	略語内容
クエチアピン	Quetiapine : 2-(2-[4-(ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙ)ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]ｴﾄｷｼ) ｴﾀﾉｰﾙ
TD	遅発性ジスキネジア (Tardive Dyskinesia)
EPS	錐体外路症状 (Extrapyramidal symptoms)
クロルプロマジン	Chlorpromazine : 2-ｸﾛﾛ-10-(3-ｼﾞﾒﾁﾙｱﾐﾉﾌﾟﾛﾋﾟﾙ)ﾌｪﾉﾁｱｼﾞﾝ
ハロペリドール	Haloperidol : 4-[4-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-4-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-1-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾆﾙ]-1-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-1-ﾌﾞﾀﾉﾝ
クロザピン	Clozapine : 8-ｸﾛﾛ-11-(4-ﾒﾁﾙ-1-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾆﾙ)-5H-ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,e][1,4]ｼﾞｱｾﾞﾋﾟﾝ
フルペラピン	Fluperlapine : 3-ﾌﾙｵﾛ-6-(4-ﾒﾁﾙ-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾆﾙ)-11H-ｼﾞﾍﾞﾝｽﾞ[b,e]ｱｾﾞﾋﾟﾝ
オランザピン	Olanzapine : 2-ﾒﾁﾙ-4-(4-ﾒﾁﾙ-1-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾆﾙ)-10H-ﾁｴﾉ[2,3-b][1,5]ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾞﾋﾟﾝ
リスペリドン	Risperidone : 3-{2-[4-(6-ﾌﾙｵﾛ-1,2-ﾍﾞﾝｼﾞｿｷｻｿﾞｰﾙ-3-ｲﾙ)-1-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾆﾙ]ｴﾁﾙ}-6,7,8,9-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛ-2-ﾒﾁﾙ-4H-ﾋﾟﾘﾄﾞ[1,2-a]ﾋﾟﾘﾐｼﾞﾝ-4-ｵﾝ
PCP	フェンシクリジン (Phencyclidine)
PPI	Prepulse Inhibition
5-HT	セロトニン (Serotonin : 5-hydroxytryptamine)
DA	ドパミン (Dopamine)
MED	最小有効用量 (Minimal Effective Dose)
po	経口 (per os)
ip	腹腔内経路 (intraperitoneal route)
im	筋肉内経路 (intramuscular)
sc	皮下経路 (subcutaneous route)
GABA	γ-アミノ酪酸 (γ-aminobutyric acid)
NMDA	N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate)
HPMC	水酸化プロピルメチルセルロース (hydroxypropylmethylcellulose)
8-OH-DPAT	8-ヒドロキシプロピルアミンデトラリン (8-hydroxydipropylamindetralin)
QNB	3-キヌクリジニルベンジレート (3-Quinuclidinyl benzilate)
3MT	3-メトキシチラミン (3-Methoxytyramine)
DOPAC	3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (3,4-Dihydroxyphenyl-acetic acid)
HVA	ホモバニリン酸 (Homovanillic acid)
NE	ノルエピネフリン (Norepinephrine)
5HIAA	5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-Hydroxyindoleacetic acid)
EEDQ	N-ｴﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ-1,2-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷﾉﾘﾝ (N-Ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline)

略語　一覧表（続き）

略語	略語内容
M1	(11-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[*b,f*][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-7-ｵｰﾙ
M2	11-[4-[2-(2-ﾋﾄﾞﾛｷｼｴﾄｷｼ)ｴﾁﾙ]ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ -1-ｲﾙ] ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[*b,f*][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-7-ｵｰﾙ
M3	11-[4-[2-(2-ﾋﾄﾞﾛｷｼｴﾄｷｼ)ｴﾁﾙ]ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ -1-ｲﾙ] ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[*b,f*][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-8-ｵｰﾙ
M4	2-[2-[4-(5-ｵｷｿｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[*b,f*][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙ)ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]ｴﾄｷｼ]ｴﾀﾉｰﾙ
M5	11-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[*b,f*][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ
M6	2-(4-ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[*b,f*][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)ｴﾀﾉｰﾙ
M7	[4-(5-ｵｷｿｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[*b,f*][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)酢酸
M8	[2-[4-(5-ｵｷｿｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[*b,f*][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙ)ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]ｴﾄｷｼ]酢酸
M9	(4-ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[*b,f*][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)酢酸
M10	[2-(4-ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[*b,f*][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)ｴﾄｷｼ]酢酸

各代謝物の構造式については　　図ヘ−13 に示している。また、薬理試験ではクエチアピン原末として塩酸クエチアピン（「本薬」と表記）を用いたが、in vivo 試験での投与量はクエチアピン換算量として表示した。

ホ.薬理作用

1.効力を裏付ける試験

総括

1950年代にクロルプロマジンが導入されて以来、ハロペリドール等多くのドパミン（DA）受容体遮断薬が精神分裂病の治療に使用され、幻覚、妄想等の陽性症状に効果を示したが、無為、無欲、引きこもり、情動鈍麻等の陰性症状には無効であった。さらに、これらの薬物には、遅発性ジスキネジア（TD）を含む錐体外路症状（EPS）等の副作用があり、QOL の点から大きな問題となってきている。1970 年代に登場したクロザピンは、それまでの抗精神病薬と異なり、ドパミン D_2 受容体だけでなくセロトニン $5HT_2$ 受容体をはじめ多くの受容体に親和性を示し（p.256、表ホ- 10）、また、抗精神病作用を有し陰性症状にもある程度有効であるが、EPS をほとんど起こさず、行動薬理学的にもカタレプシー惹起作用を示さないという特徴を有することから[1]、非定型抗精神病薬と位置付けられている。しかし、クロザピンは海外で顆粒球減少症が高率に発症し、死亡例が報告される[2] など、安全性に問題がある（本邦では未承認）。そこで、クロザピンの知見をもとに、陰性症状にも有効であり、かつ副作用の少ない薬物を目標として、ジベンゾチアゼピン誘導体であるクエチアピンを開発した。

クエチアピンは、D_2 受容体をはじめ複数の受容体に親和性を示し、相対的に D_2受容体よりも $5HT_2$ 受容体に対し高い親和性を有する。このように、クエチアピンは、クロザピン類似の非定型抗精神病薬の特徴と考えられている DA 及びセロトニン両受容体に対する拮抗作用を有し、このことから EPS や血漿プロラクチンに及ぼす影響が少ないことが予想される。

クエチアピンの、抗精神病作用や TD を含む EPS 誘発能を予測しうる行動薬理学的、電気生理学的、生化学的作用を単回及び反復投与により検討した。比較対照薬としては、上記のようなクエチアピンの開発経緯からクロザピン及び定型抗精神病薬としてハロペリドールを中心に用いた。また、これらの他に主要代謝物の薬効薬理試験及び各種塩の薬効薬理試験も実施した。

効力を裏付ける薬理試験

1.本薬は、サルの条件回避反応を用量依存的かつ有意に抑制した。ED_{50} 値は本薬 10.5 mg/kg、クロザピン 23.8 mg/kg（単回経口投与）であり、本薬の効力はクロザピンの約 2.3 倍であった。

2.本薬は、DA の直接作動薬であるアポモルヒネで誘発した瞬目、よじ登り及び遊泳障害ならびに間接作動薬であるアンフェタミンで誘発した自発運動亢進を抑制した。これらの DA 拮抗作用のうち、瞬目抑制作用はクエチアピンのほうが、よじ登り及び遊泳障害ならびに自発運動亢進に対する抑制作用はクロザピンのほうがそれぞれ強い作用を示した。

3.本薬は、セロトニン作動薬であるキパジンで誘発したラットの首振り運動を抑制した。 ED_{50} 値は本薬 5.0 mg/kg、クロザピン 1.5 mg/kg であり、クロザピンの効力は本薬の約 3.3 倍であった。

4.本薬はアンフェタミンで誘発したサルの社会隔離行動を有意に抑制した。この結果は、本薬の陽性及び陰性症状に対する臨床上の有効性を示唆するものと考えられる。

5. 本薬は、フェンシクリジン（PCP）誘発 prepulse inhibition（PPI）障害に対し有意な回復作用を示した。PCP 誘発 PPI 障害は治療抵抗性精神分裂病の症状のうち、認知障害のモデルと考えら

れることから、このような症例に対し有用となる可能性が示唆された。

6. ハロペリドール感作及び未感作サルのジストニア惹起作用、ラットにおけるカタレプシー惹起作用が弱いことから、本薬の EPS 誘発作用は弱いことが示唆された。

作用機序

1. 本薬の電気生理学的作用を検討した結果、単回投与時には腹側被蓋野（A10）でのみ自発発火をおこす DA 細胞数が増加し、反復投与時には減少した。しかし、いずれの投与時にも黒質（A9）の DA 細胞の自発発火では変化はみられなかったことから、本薬は腹側被蓋野-辺縁系に対し選択性を有することが示された。
2. 本薬投与により、DA 受容体遮断によると考えられる、DA 代謝回転の亢進（脳内 DA 代謝物 DOPAC 及び HVA 量の上昇）が認められた。また、本薬は、血漿中プロラクチン濃度を一過性に上昇させたが、本薬の反復投与時に D_2 受容体過感受性は発現しなかった。
3. 本薬は、脳内セロトニン $5HT_{1A}$, $5HT_2$ 受容体（IC_{50} はそれぞれ 717, 148 nM）及びドパミン D_1, D_2 受容体（IC_{50} はそれぞれ 1268, 329 nM）に親和性を示した。また、ヒスタミン H_1 受容体（IC_{50} は 30 nM）、アドレナリン α_1 受容体（IC_{50} は 94 nM）及びアドレナリン α_2 受容体（IC_{50} は 271 nM）に対しても親和性を示したが、コリン作動性ムスカリン受容体及びベンゾジアゼピン受容体（いずれも IC_{50} は >5000 nM）には親和性は認められなかった。

主要代謝物の薬効薬理試験

ヒト血漿中における主要代謝物である M4 及び M10 は D_2 及び $5HT_2$ 受容体に対して親和性を示さず、行動薬理試験でも作用はみられなかった。一方、動物血漿中における主要代謝物である M2 及び M1 はいずれもクエチアピンに比べ、D_2 及び $5HT_2$ 受容体に対して高い親和性を示した。また、M2 は D_2 受容体拮抗作用を検討した行動薬理試験においても、クエチアピンに比べ、より強い作用を示した。しかし、両者ともヒト血漿中では検出限界以下あるいはそれと同程度であった（ 表へ-23 及び 表へ-38）。

各種塩の薬効薬理試験

クエチアピンは、当初複数の塩で開発を進めたことから、前臨床薬理試験で用いた 、ならびに臨床試験で用いたフマル酸塩を含む 4 種の塩の薬理活性の差異を生化学試験及び行動薬理試験で評価したが、明確な差異はみられなかった。

以上の結果から、クエチアピンは DA、セロトニンを含む複数の受容体に親和性を示し、種々の行動薬理試験で効果がみとめられ、EPS 誘発作用が弱かったことから、非定型抗精神病薬としての特徴を有し、EPS 誘発作用の弱い抗精神病薬となり得ると考えられる。

表ホ- 1　　効力を裏付ける試験成績一覧表（その 1）

		試験項目	細胞/動物	投与量 投与経路	比較対照	結果
効力を裏付ける試験	行動・薬理作用、作用	条件回避反応に対する作用	リスザル (n=15-20)	5, 10, 20 mg/kg (po)	クロザピン (po) クロルプロマジン (po) ハロペリドール (po)	ED_{50}値 (mg/kg、po) はそれぞれ、クエチアピン 10.5、クロザピン 23.8、クロルプロマジン 2.92、ハロペリドール 0.298 であり、クエチアピンのクロザピンに対する効力比は約 2.3 倍であった。
		アポモルヒネ誘発瞬目に対する作用	リスザル (n=18-20)	1.25, 2.5, 5, 10, 20 mg/kg (po)	クロザピン (po) クロルプロマジン (po)	ED_{50}値 (mg/kg,po) はそれぞれ、クエチアピン 2.1、クロザピン 7.7、クロルプロマジン 1.7 であり、クエチアピンのクロザピンに対する効力比は約 3.7 倍であった。
		アポモルヒネ誘発よじ登り及び遊泳障害に対する作用	マウス (n=20)	10, 20, 40, 80 mg/kg (po)	クロザピン (po)	クエチアピンの、よじ登り試験及び遊泳障害試験における最小有効用量 (MED) は、それぞれ 80 及び 40 mg/kg であった。両試験におけるクロザピンの MED は 40 mg/kg であった。
		アンフェタミン誘発自発運動亢進に対する作用	ラット (n=20)	10, 20, 40, 80 mg/kg (po)	クロザピン (po) フルペラピン (po)	有意な抑制作用はクエチアピンが 20 mg/kg 以上、クロザピン及びフルペラピンは 10 mg/kg 以上で認められた。
		キパジン誘発首振り運動に対する作用	ラット (n=12)	2.5, 5, 10, 20 mg/kg (po)	クロザピン (po) オランザピン (po) リスペリドン (po)	ED_{50}値 (mg/kg、po) はそれぞれ、クエチアピン 5、クロザピン 1.5、オランザピン 0.2、リスペリドン 0.01 であり、クロザピンのクエチアピンに対する効力比は約 3.3 倍であった。
		アンフェタミン誘発社会隔離に対する作用	カニクイザル (n=3-4)	1, 3.3, 10 mg/kg (im)	クロザピン (im)	クエチアピン (3.3 mg/kg 以上) 及びクロザピン (0.33 mg/kg 以上) の投与により、社会隔離の回復行動がみられた。
		フェンシクリジン誘発 prepulse inhibition (PPI) 障害に対する作用	ラット (n=8-12)	2.5, 5, 7.5 mg/kg (sc)	クロザピン (ip) リスペリドン (sc) ハロペリドール (sc)	クエチアピン及びクロザピンは、2.5 mg/kg 以上で PPI 障害を回復させた。リスペリドン（最高 1.0 mg/kg）及びハロペリドール（0.1 mg/kg）は作用を示さなかった。
	錐体外路系に対する作用	ジストニア惹起作用（感作動物）	オマキザル (n=1-13)	2.5, 5, 10, 20, 40 mg/kg (po)	クロザピン (po) ハロペリドール (po) チオリダジン (po)	クエチアピンは、10 mg/kg 以下ではジストニアは認められず、20 mg/kg で 15% の動物にジストニアが認められた。クロザピンではジストニアは認められず、ハロペリドール及びチオリダジンのジストニア誘発 MED_{50} はそれぞれ、0.25 及び 5 mg/kg po であり、用量依存的であった。
		ジストニア惹起作用（未感作動物）	オマキザル (n=13)	20 mg/kg (po)、週 1 回 12 週間	クロザピン (po)、ハロペリドール (po)	クエチアピン 20 mg/kg po 作用 13 頭中 中度 1 頭 弱-中度 1 頭 弱度 5 頭 作用なし 6 頭 ハロペリドール 0.25mg/kg po 作用 26 頭中 強度 10 頭 強-中度 11 頭 中度 3 頭 作用なし 2 頭 クロザピン 10mg/kg po 作用 4 頭中 全例 作用なし
		カタレプシー惹起作用	ラット (n=12)	20, 40, 80 mg/kg (ip)	クロザピン (ip)、ハロペリドール (ip)	クエチアピン 20 mg/kg 以上の投与により、用量依存的なカタレプシー惹起がみられた。クエチアピン 80 mg/kg ip により、ハロペリドール 4 mg/kg ip と同程度のカタレプシーがみられたが、クロザピン (80 mg/kg ip) ではみられなかった。

表ホ- 1　　効力を裏付ける試験成績一覧表（その 2）

分類		試験項目	細胞/動物	投与量 投与経路	比較対照	結果
作用機序	電気生理学的作用	DA 神経細胞数 (単回投与)	ラット (n=6-13)	5, 10, 20 mg/kg (po)	クロザピン (po)、 ハロペリドール (po)	クエチアピン及びクロザピンはA10においてのみ自発発火 DA 細胞数を増加させたが、ハロペリドールはA9及びA10において自発発火 DA 細胞数を増加させた。
		DA 神経細胞数 (反復投与)	ラット (n=9)	20 mg/kg (po)	クロザピン (po)、 ハロペリドール (po)	クエチアピン及びクロザピンは A10 でのみ自発発火 DA 細胞数を減少させたが、ハロペリドールはA9及びA10において自発発火 DA 細胞数を減少させた。
	生化学的薬理試験	受容体結合 (in vitro)	ラット (組織)	−	クロザピン	クエチアピン IC_{50} (nM)　クロザピン IC_{50} (nM) ドパミンD_2　329　132 ドパミンD_1　1268　322 セロトニン5-HT_2　148　20 セロトニン5-HT_{1A}　717　316 アドレナリンα_1　94　50 アドレナリンα_2　271　28 ムスカリン　>10000　287 ベンゾジアゼピン　> 5000　> 5000
		受容体結合 (in vitro) (Pan Labs 社で実施した試験)	ラット (組織)	−	−	IC_{50} (nM)　Ki (nM) アデノシン A_1　>10000　- アデノシン A_2　>10000　- アドレナリン α_1　50　13 アドレナリン α_2　860　782 アドレナリン β_1　>10000　- アドレナリン β_2　>10000　- ドパミン D_1　920　558 ドパミン D_2　690　531 $GABA_A$　>10000　- グルタミン酸　>10000　- グリシン　>10000　- ヒスタミン H_1　30　10 ムスカリン M_2　5740　2150 ムスカリン M_3　>10000　- NMDA　>10000　- PCP　>10000　- 5-HT_1　1297　557 5-HT_2　460　288 σ　90　87
		DA 代謝に対する作用 (in vivo)	ラット (n=5-8)	20 mg/kg (po)	クロザピン (po)	クエチアピン及びクロザピンとも線条体において DA, DOPAC, HVA 量を増加させた。また、脳内 DA, NE, 5-HT 量は変化しなかった。
		血漿プロラクチン濃度に及ぼす影響 (in vivo)	ラット (n=6-8)	20 mg/kg (po 及び ip)	クロザピン (po 及び ip)、 ハロペリドール (ip)	クエチアピン 20 mg/kg (po, ip) は血漿プロラクチン量を増加させ、15 分後に最大となった。ハロペリドール (0.25 mg/kg ip) でも 120 分後まで高濃度が持続したが、クロザピン (20 mg/kg ip) は作用を示さなかった。また、アポモルヒネ投与により、クエチアピンによる血漿プロラクチン量増加は用量依存的に抑制された。
		DA 及びセロトニン受容体結合 (in vivo 占有率)	ラット (n=8)	40 mg/kg (ip)	クロザピン (ip)、 ハロペリドール (ip)	クエチアピン 40 mg/kg ip 60 分後の占有率 5-HT_2 : 31 % D_2 : 31 % クロザピン 40 mg/kg ip 60 分後の占有率 5-HT_2 : 21 % D_2 : 40 % ハロペリドール 1 mg/kg ip 60 分後の占有率 5-HT_2 : 0 % D_2 : 64 %
		DA 受容体に及ぼす影響 (ex vivo)	ラット (n=16)	20 mg/kg/日 (ip) 3 週間	クロザピン (ip)	クエチアピン及びクロザピンともに D_2受容体の K_D 及び B_{max} に対し、有意な作用を示さなかった。
主要代謝物の薬効薬理試験			・受容体結合能試験 (in vitro) ・アポモルヒネ誘発よじ登り及び遊泳障害試験（マウス、po 及び ip） ・ハロペリドール感作サルでのジストニア惹起作用（オマキザル、po）			ヒト血漿中における主要代謝物 M4 及び M10 は、D_1, D_2, 5HT_2 受容体に対して親和性を示さず、行動薬理試験では作用を示さなかった。動物血漿中における主要代謝物 M2 及び M1 は、D_1, D_2, 5HT_2受容体に対して、クエチアピンに比べ、同等以上の受容体親和性がみられ、特に M2 は行動薬理試験でもクエチアピンより強い作用を示した。
各種塩の薬効薬理試験 (　　、　　、 フマル酸塩、　　)			・DA 代謝に対する作用（ラット、po 及び ip） ・条件回避反応に対する作用（リスザル、po）			4 種の塩の薬理活性に明確な差異はみられなかった。

(1)効力を裏付ける試験

本項目中、各試験のクエチアピン及び比較薬の用量は予備検討の結果から設定した。さらに溶媒対照群は，注釈がない限り、水酸化プロピルメチルセルロース（HPMC）を用いた。

1）行動薬理学的作用

複数の動物種を用いて行動薬理試験を実施し、クエチアピンの DA 及びセロトニン受容体遮断作用について検討した。

DA 神経の機能亢進が精神分裂病の陽性症状と関連するという、ドパミン仮説に基づいた考え、すなわち、DA 受容体遮断薬が臨床で抗精神病作用を有するという考えは広く受け入れられている。また、セロトニン $5\text{-}HT_2$ 受容体遮断薬を DA 受容体遮断薬と併用することで精神症状の改善効果の増強、EPS の軽減が認められたとの報告[3]が集積し、精神分裂病の治療におけるセロトニン受容体遮断作用の重要性が注目されている。このようなことから、クロザピンのような DA 受容体遮断作用とセロトニン受容体遮断作用を併せ持つ薬物の開発が盛んに行われている。したがって、行動薬理試験において DA 及びセロトニン受容体遮断作用を示した場合、臨床で抗精神病作用を有することが期待される。

① リスザルの条件回避反応に対する作用

条件回避反応は、長年抗精神病薬の効力を予測し得る典型的な試験として用いられ、多くの抗精神病薬がこの試験で評価されている[4]。

• 方法

試験には雌雄リスザル（1 群 17-20 頭）を使用した。警告刺激（音及び光）を 5 秒間、これに続き嫌悪刺激（約 500 V、持続時間 0.5 msec 未満、1Hz の電気ショック刺激）を 10 秒間与えた。警告刺激期間中にレバー押しをすれば警告刺激は停止し、嫌悪刺激は与えられない（回避反応）。この期間にレバーを押さなければ警告刺激は持続し、同時に嫌悪刺激が与えられるが、嫌悪刺激期間中のレバー押しにより、両刺激は共に停止する（逃避反応）。この期間中にもレバー押しがなかった場合、嫌悪刺激期間終了まで両刺激とも持続する（逃避失敗）。クエチアピン（5, 10, 20 mg/kg）、クロザピン（10, 20, 40 mg/kg）、クロルプロマジン（1.25, 2.5, 5 mg/kg）またはハロペリドール（0.125, 0.25, 0.5 mg/kg）を経口投与し、その直後から上記の刺激を 1 分に 1 回の間隔で 2 時間加え、回避反応の回数を測定した。このスケジュールで計 3 回（合計 6 時間）薬物の作用を検討した。回避反応の発現率が 75% 以下に低下した場合に有効と判断した。なお、リスザルは、95% 以上の反応を回避できるようになるまで訓練した上で試験に用いた。

• 結果

条件回避の結果を表ホ- 2 に示す。クエチアピンは用量依存的に条件回避反応を抑制した。有効動物数をもとに算出した各薬物の ED_{50} 値は、クエチアピン 10.5、ハロペリドール 0.30、クロルプロマジン 2.9 クロザピン 23.8（mg/kg）であった。この試験では、クエチアピンはハロペリドールやクロルプロマジンよりも効力は低かったが、クロザピンに対しての効力比は約 2.3 倍であった。

表ホ- 2 リスザルの条件回避反応に対する作用

処置	投与量 (mg/kg po)	平均反応回数±標準誤差			有効頭数/ 使用頭数 [a]	回避反応に対する ED_{50} (mg/kg po)
		回避反応	逃避反応	逃避失敗		
溶媒対照群	-	117.9±0.6	2.1±0.6	0.1±0.1	0/20	-
クエチアピン	5	114.5±1.9	5.0±1.7	0.6±0.7	1/20	
	10	61.5±7.4*	36.7±6.6*	21.9±6.6*	15/20	10.5
	20	40.9±5.4*	46.5±7.0*	32.7±7.9*	19/20	
クロザピン	10	104.5±6.8*	15.5±6.7*	0.0±0.2	2/17	
	20	92.2±7.6*	24.6±5.9*	3.1±3.0	6/17	23.8
	40	33.0±8.0*	48.5±8.4*	38.5±10.3*	14/15 [b]	
ハロペリドール	0.125	118.1±0.5	1.6±0.3	0.3±0.4	0/20	
	0.250	85.3±8.1*	24.7±5.5*	10.1±4.5*	10/20	0.298
	0.500	39.6±8.3*	44.9±5.9*	35.6±7.1*	19/20	
クロルプロマジン	1.25	100.5±7.9*	11.9±3.1*	7.7±5.4	3/20	
	2.50	78.1±8.4*	30.9±6.5*	11.1±4.8*	8/20	2.92
	5.00	30.9±5.9*	37.2±5.5*	51.9±6.8*	19/20	

*: $p<0.05$；溶媒対照群との比較（Student's t 検定）
a)（回避反応の発現が 75%以下に低下した動物数）/（試験に使用した動物数）
b) 死亡（極度の低血圧による）した 3 頭を含まない

② リスザルのアポモルヒネ誘発瞬目に対する作用

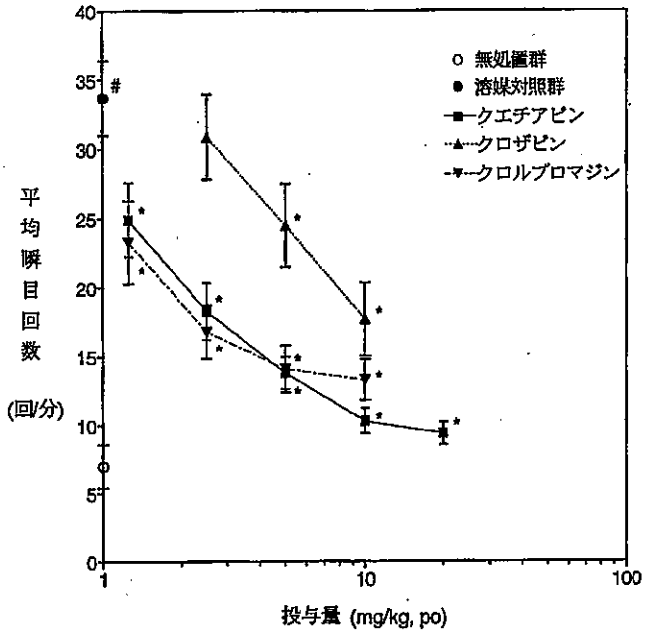
DA の直接作動薬であるアポモルヒネは、リスザルの瞬目回数を用量依存的に増加させる[5]。一方、精神分裂病患者では瞬目回数が増加するという報告[6,7]がある。さらに、クロルプロマジン等の抗精神病薬はこの作用に拮抗することが報告されている[5]ことから、クエチアピンについてもその作用を検討した。

• 方法

クエチアピン（1.25, 2.5, 5, 10, 20 mg/kg)、クロザピン（2.5, 5, 10 mg/kg)、クロルプロマジン(1.25, 2.5, 5, 10 mg/kg）または溶媒（生理食塩水）を雌雄リスザル（1 群 10～20 頭）に経口投与し、その 1 時間後にアポモルヒネ 0.125 mg/kg を筋肉内投与した。アポモルヒネ投与 5, 15, 30 分後における 1 分間の瞬目回数を測定し、3 回の平均値を求めた。

• 結果

結果を図ホ- 1 に示す。アポモルヒネ誘発瞬目に対するクエチアピンとクロルプロマジンの抑制効果はほぼ同等であり、ED_{50}値（平均瞬目回数を溶媒対照群の 50% に抑制する経口用量）はそれぞれ 2.1 及び 1.7 mg/kg であった。一方、クロザピンの ED_{50}は 7.7 mg/kg であり、クエチアピンはクロザピンの約 3.7 倍高い効力を示した。



図ホ-1　リスザルにおけるアポモルヒネ誘発瞬目に対する作用(平均値±標準誤差、n = 18-20)

#：p<0.05 無処置群との比較　(Student's t 検定)

*：p<0.05 溶媒対照群との比較 (Student's t 検定)

③ マウスのアポモルヒネ誘発よじ登り及び遊泳障害に対する作用

臨床効果を示す抗精神病薬は、マウスのアポモルヒネ誘発よじ登り運動を抑制することが報告されている[8,9]ことから、クエチアピンについてもその作用を検討した。さらにアポモルヒネ誘発遊泳障害試験もアポモルヒネ誘発よじ登り試験の直後に実施した。この試験では、アポモルヒネによる正常な遊泳行動の障害が、抗精神病薬により抑制され、遊泳が正常化される[5]。

- **方法**

1 群 20 匹の雌性 Swiss-Webster 系マウスに、クエチアピン (10, 20, 40, 80 mg/kg)、クロザピン (10, 20, 40, 80 mg/kg) または溶媒を経口投与した。30 分後、マウスにアポモルヒネ (1.25 mg/kg、sc) を投与し、測定用ケージに入れた。アポモルヒネ投与 30 分後、マウスを 1 分間観察し、マウスが登った横木の数をスコアとして記録した。すなわち、よじ登り運動が現れなかった場合 (マウスがケージの床に留まっていた場合) を 0 点、観察時間内に最上段 (28 段目) まで到達した場合には 28 点とした。この観察終了直後にマウスを水槽に入れ 2 分間泳がせ、水槽に沿って 180° 泳いだ回数を 1 回とし、その回数を記録した。

- **結果**

試験結果を表ホ- 3 に示す。 クエチアピンとクロザピンはアポモルヒネ誘発よじ登り行動を用量依存的に抑制した。最小有効用量 (MED) はそれぞれ 80 及び 40 mg/kg であった。また、遊泳障害試験においては、クエチアピンとクロザピン投与によりいずれも有意かつ用量依存的なスコアの増加がみられ、MED はいずれも 40 mg/kg であり効力はほぼ同等であった。

表ホ- 3　マウスのアポモルヒネ誘発よじ登り及び遊泳障害に対する作用（n = 20）

薬物	投与量 (mg/kg po)	よじ登りスコア (平均値±標準誤差)	水泳スコア (中央値)
溶媒対照群	－	18.5 ± 2.4	0
クエチアピン	10	19.9 ± 2.1	0
	20	18.8 ± 2.4	0
	40	14.9 ± 2.8	8**
	80	7.8 ± 2.7**	20**
クロザピン	10	22.8 ± 2.2	0.5
	20	19.5 ± 2.7	1.5
	40	5.1 ± 2.2**	13.5**
	80	0.1 ± 0.1**	15.5**

** $p<0.01$：溶媒対照群との比較（Student's t 検定）

④ ラットのアンフェタミン誘発運動亢進に対する作用

ラットのアンフェタミン誘発自発運動亢進の抑制は、抗精神病作用を評価する方法として広く用いられている。その理由としては、アンフェタミンで誘発されたヒトでの幻覚妄想状態は幻覚妄想型精神分裂病で認められる症状と類似していること[10]、またアンフェタミン投与により DA 等のカテコールアミンが放出・増量されることが知られており、精神分裂病患者ではシナプス後 DA 受容体において機能亢進（受容体数の増加）が生じていると考えられていること、さらに抗精神病薬はアンフェタミンで誘発されたラットの自発運動亢進を抑制すること[11]が挙げられる。

• 方法

1 群 20 匹の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに、アンフェタミン 0.25 mg/kg を腹腔内投与し、同時に溶媒、クエチアピン（10, 20, 40, 80 mg/kg）、クロザピン（10, 20, 40, 80 mg/kg）、またはクエチアピン類似化合物のフルペラピン（10, 20, 40mg/kg）を経口投与した。ラットの運動量を測定するため、通路の中央線を越えて移動するとカウンターが作動するチャンバー型通路を用いて 2 時間観察を行い、中央線を越えた回数を運動量スコアとして測定した。

• 結果

結果を表ホ- 4 に示す。クエチアピン、クロザピン及びフルペラピンのいずれも、アンフェタミン誘発自発運動亢進を有意に減少させた。クエチアピンは 20 mg/kg 以上で有意な作用を示し、10 mg/kg 以上で有意な作用を示したクロザピンやフルペラピンよりも効力は弱かった。

表ホ- 4　ラットのアンフェタミン誘発運動亢進に対する作用（平均値±標準誤差、n=20）

処置	投与量 (mg/kg po)	運動量スコア
溶媒対照群	−	148.3 ± 12.2
クエチアピン	10	118.3 ± 9.4
	20	92.3 ± 9.3**
	40[a]	91.4 ± 10.8**
	80	39.8 ± 7.6**
クロザピン	10	76.6 ± 12.1**
	20	48.8 ± 9.9**
	40	17.1 ± 1.9**
	80	17.9 ± 1.4**
フルペラピン	10	89.6 ± 9.8**
	20	65.9 ± 9.7**
	40	48.9 ± 5.4**

** $p<0.01$：溶媒対照群との比較（Student's　t 検定）
a)　n=40（この用量のみ 2 回試験を実施した）

⑤ ラットのキパジン誘発首振り運動に対する作用

キパジンはセロトニン作動薬で、ラットにおいて首振り運動を引き起こす[12]。セロトニン作動薬（5-ヒドロキシ-L-トリプトファン）で誘発した首振り運動に対する抑制作用の強さは、セロトニン受容体への結合親和性、すなわち $5HT_2$受容体拮抗作用の強さに相関する[13]。

• 方法

1 群 12 匹の雄性 Sprague-Dawley 系ラットにクエチアピン（2.5, 5, 10, 20 mg/kg）、クロザピン（0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5, 20 mg/kg）、リスペリドン（0.005, 0.01, 0.02, 0.04, 0.07 mg/kg）、オランザピン（0.035, 0.070, 0.155, 0.310, 0.62 mg/kg）、または溶媒を経口投与し、その 20 分後にマレイン酸キパジン（2.5 mg/kg）を腹腔内投与した。その後速やかにラットをアクリル製の円筒に移し、その 5 分後から 15 分間首振り運動の回数を測定した。さらに、in vitro において、^{3}H-ケタンセリンをリガンドとして $5\text{-}HT_2$ 受容体結合能を測定した。

これとは別に、各薬物の ED_{90}値に近いと考えられる用量をラットへ経口投与し、その 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間後に上記と同様のスケジュールで 15 分間の首振り運動の回数を測定し、阻害作用の持続時間を検討した。

• 結果

表ホ- 5 に、クエチアピン及び比較対照薬物の結果を in vitro における $5HT_2$ 受容体結合親和性（Ki）とともに示した。クエチアピンはラットにおけるキパジン誘発首振り運動を用量依存的に抑制し、ED_{50} 値は 5 mg/kg であった。クロザピンの ED_{50} 値は 1.5 mg/kg でクエチアピンより 3.3 倍強く、オランザピン及びリスペリドンの ED_{50} 値はそれぞれ 0.2 及び 0.01 mg/kg であり、クエチアピンに比べ強かった。また、in vitro における $5HT_2$ 受容体結合親和性の検討結果から、キパジン誘発首振り運動に対する抑制作用は、$5HT_2$受容体拮抗作用の強さを反映していると考えられた。

また、抑制作用の持続時間に関する結果を表ホ- 6 に示す。その結果、クエチアピンの作用持続時間はクロザピン及びリスペリドンよりも短く、オランザピンと同程度であった。

表ホ－ 5 キパジン誘発首振り運動抑制作用及び $5HT_2$ 受容体に対する親和性（平均値、n = 9）

薬物	投与量 (mg/kg po)	首振り運動の回数 (平均値±標準誤差)	抑制率(%) (平均値±標準誤差)	ED_{50} (mg/kg po)	$5HT_2$ 受容体親和性 Ki (nM)
クエチアピン	0	13.6 ± 2.8	—	5.0	151
	2.5	16.1 ± 1.6	-19 ± 12		
	5	6.8 ± 1.2*	50 ± 9		
	10	4.6 ± 0.9**	66 ± 6		
	20	2.7 ± 1.0**	80 ± 8		
クロザピン	0	15.6 ± 2.2	—	1.5	11
	0.31	16.0 ± 2.7	-3 ± 17		
	0.62	6.7 ± 1.2**	57 ± 8		
	1.25	5.2 ± 1.3**	66 ± 8		
	2.5	7.6 ± 1.4**	51 ± 9		
	5	2.2 ± 1.1**	86 ± 7		
	20	0 ± 0**	100 ± 0		
オランザピン	0	10.2 ± 1.9	—	0.2	1.2
	0.035	12.9 ± 1.4	-26 ± 14		
	0.070	6.9 ± 2.1	33 ± 20		
	0.155	5.8 ± 1.5	43 ± 15		
	0.310	3.6 ± 1.0**	65 ± 10		
	0.62	0.7 ± 0.3**	94 ± 3		
リスペリドン	0	16.3 ± 2.5	—	0.01	0.2
	0.005	10.7 ± 1.8	35 ± 11		
	0.01	8.8 ± 1.7	46 ± 10		
	0.02	4.7 ± 1.7**	71 ± 11		
	0.04	1.3 ± 0.6**	92 ± 4		
	0.07	1.3 ± 0.6**	92 ± 4		

** $p<0.01$、* $p<0.05$：溶媒対照群との比較（Student's t 検定）

表ホ－ 6 ラットにおけるキパジン誘発首振り運動抑制作用の持続時間（平均値、n=12）

薬物	投与量 (mg/kg po)	投与後時間	抑制率(%) (平均値±標準誤差)	持続時間 (時間)
クエチアピン	20	1	73 ± 7**	4
		2	55 ± 7**	
		4	37 ± 9*	
		6	4 ± 11	
クロザピン	5	1	96 ± 3**	6
		2	87 ± 7**	
		4	75 ± 6**	
		6	51 ± 9**	
		8	30 ± 14	
オランザピン	0.62	1	95 ± 2**	4
		2	77 ± 4**	
		4	39 ± 6**	
		6	24 ± 8	
		8	32 ± 10	
リスペリドン	0.04	1	97 ± 2**	8
		2	80 ± 4**	
		4	54 ± 10**	
		6	56 ± 8**	
		8	46 ± 8*	
		24	11 ± 11	

** $p<0.01$、* $p<0.05$：溶媒対照群との比較（Student's t 検定）

⑥ カニクイザルの社会隔離に対する作用

精神分裂病の陽性及び陰性症状を動物で評価する試験法の一つとして、社会隔離試験がある[14]。社会集団で生活しているサルにアンフェタミンを投与すると、強い社会隔離（身づくろい行動等の社会行動の減少）及び服従行動の増加を示す[15]。また、臨床的に陰性症状に対して効果が弱いと考えられている定型抗精神病薬（ハロペリドール及びクロルプロマジン）は、サルの社会隔離に対して効果を示さない[16]。さらに、服従行動の増加は精神分裂病の陽性症状（妄想）のモデルと考えられている[14]。

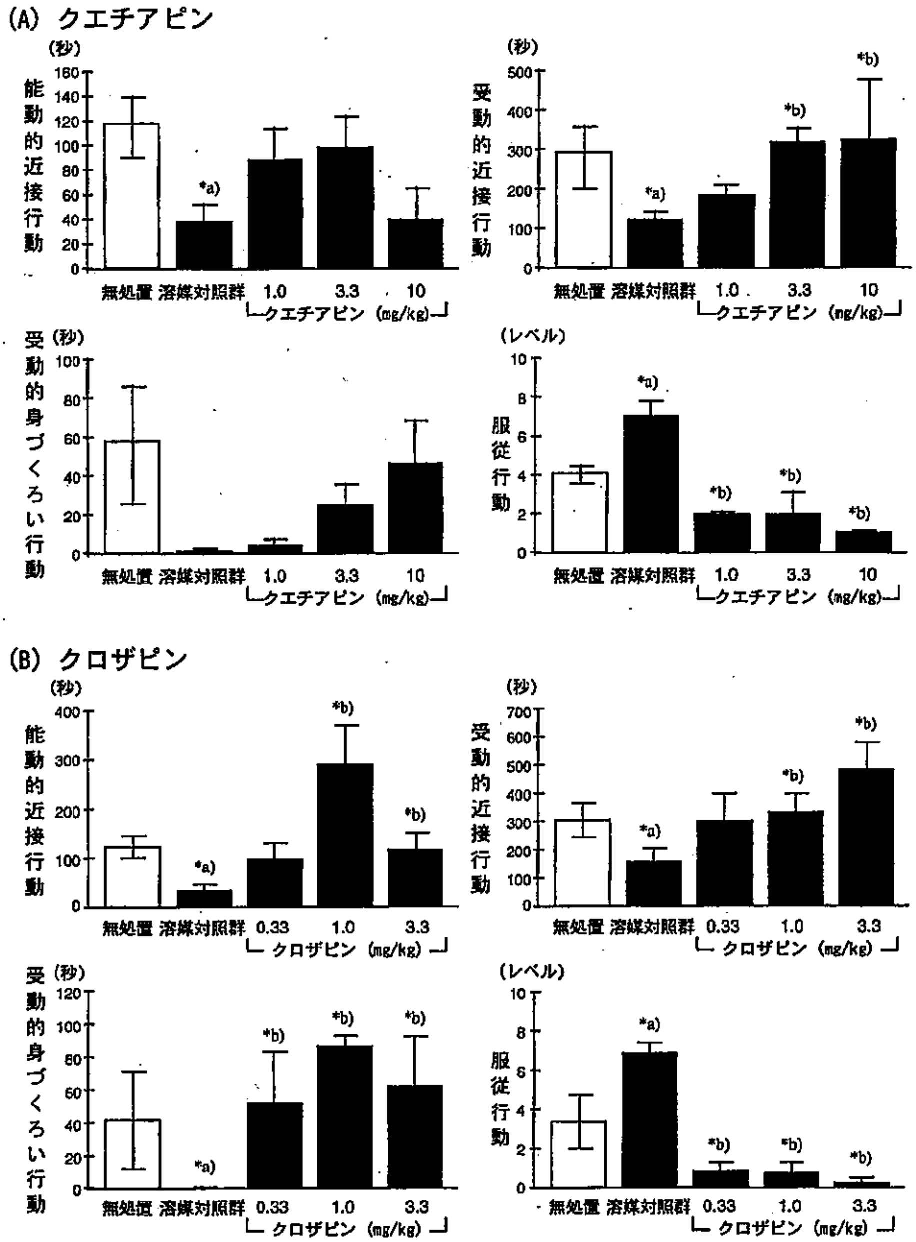
- **方法**

同一飼育室内で飼育した雄 3 頭、雌 2 頭及び幼若 3 頭の計 8 頭のカニクイザルを用いた。このうち、4 頭（雄 2 頭（ボスザルを除く）及び雌 2 頭）のいずれか 1 頭に溶媒、クエチアピン（1, 3.3, 10 mg/kg）あるいはクロザピン（0.33, 1, 3.3 mg/kg）をアンフェタミン（0.5 mg/kg）とともに筋肉内投与した。投与後群れに戻し、投与後 30～60 分の 30 分間、ビデオカメラを用い行動観察を行ない、下表のように定義した受動的身づくろい行動、能動的・受動的近接行動及び服従行動を評価した。服従行動ではその程度を観察し、それ以外は行動していた時間を測定した。無処置群及び溶媒対照群は 4 回、クエチアピン投与群は 3 回試験を実施した。

行動	定義
受動的身づくろい行動	他のサルから身づくろいされる
能動的近接行動	他のサルに自分から向かっていき、他のサルの腕の届く範囲まで接近する
受動的近接行動	他のサルが、腕の届く範囲まで接近する
服従行動	歯をむき出したり、舌なめずりをするなどの服従の身振りを自分から示す。

- **結果**

結果を図ホ- 2 に示す。クエチアピン 1-10 mg/kg の投与により、社会隔離の回復行動である受動的な近接行動の有意な増加及び受動的身づくろい運動の増加傾向が認められた。能動的近接行動に対する作用には一定の傾向はみられなかった。また、クエチアピンは、服従行動の増加を有意に抑制した。クロザピン投与群においても、クエチアピンと同様の社会隔離の回復行動及び服従行動増加の抑制が認められた。以上の結果から、クエチアピンは精神分裂病の陽性及び陰性症状に対し臨床効果を有することが予測された。



図ホ- 2　カニクイザルの社会隔離に対するクエチアピン (A) 及びクロザピン (B) の作用 (3-4 実験の平均値±標準誤差)

＊ p<0.05　a) 無処置群との比較 (分散分析)、b) 溶媒対照群との比較 (分散分析及びDuncan の検定)。

⑦ ラットのフェンシクリジン誘発 prepulse inhibition (PPI) 障害に対する作用

Prepulse inhibition (PPI) は、予備刺激を与えることにより感覚刺激による驚愕反応が抑制される現象である。精神分裂病患者及びフェンシクリジン (PCP) 処置したラットのいずれにおいてもPPI の障害が認められる。ハロペリドールは PCP 誘発 PPI 障害を回復させないが、クロザピンは回復させるので[17,18]、この試験方法はクロザピン類似の非定型抗精神病作用を評価できると考えられる。

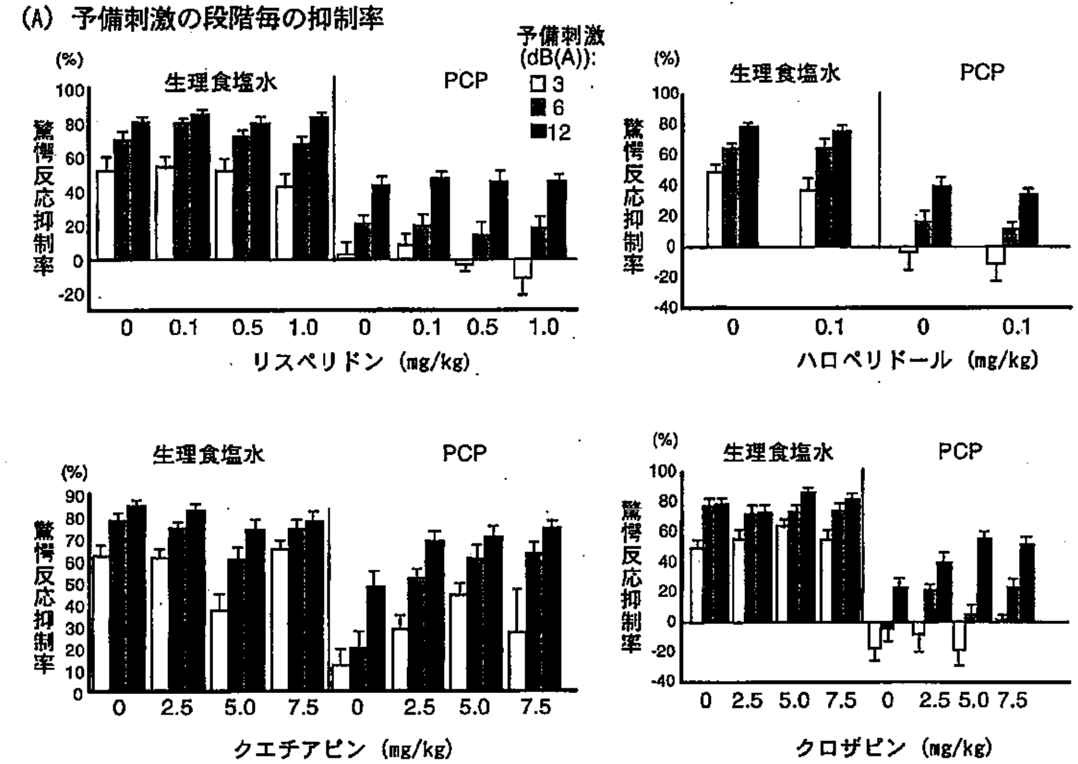
• **方法**

音刺激に対して訓練された雄性 Sprague-Dawley 系ラット (一群 8-12 匹) に、溶媒対照 (生理食塩水)、クエチアピン (2.5, 5.0, 7.5 mg/kg, sc)、クロザピン (2.5, 5.0, 7.5 mg/kg, ip)、リスペリドン (0.1, 0.5, 1.0 mg/kg, sc) あるいはハロペリドール (0.1 mg/kg, sc) を投与した。次にクロザピン投与群はその 30 分後に、その他の群は 10 分後に生理食塩水 (溶媒対照群) またはPCP を 1.25 mg/kg 皮下投与し、さらにその 10 分後に試験装置にラットを戻し試験を実施した。試験装置として SR-LAB システムを用い、 118 dB、40 msec の音刺激 (驚愕刺激) に対する驚愕反応を、振動センサーにより測定した。予備刺激はバックグランドノイズ (70 dB) より +3、+6 あるいは +12 dB 強い音刺激を、20 msec 間与えた。予備刺激と驚愕刺激との間隔は 100 msec とした。驚愕刺激単独時及び予備刺激+驚愕刺激時の驚愕反応を求め、驚愕反応抑制率を求めた。

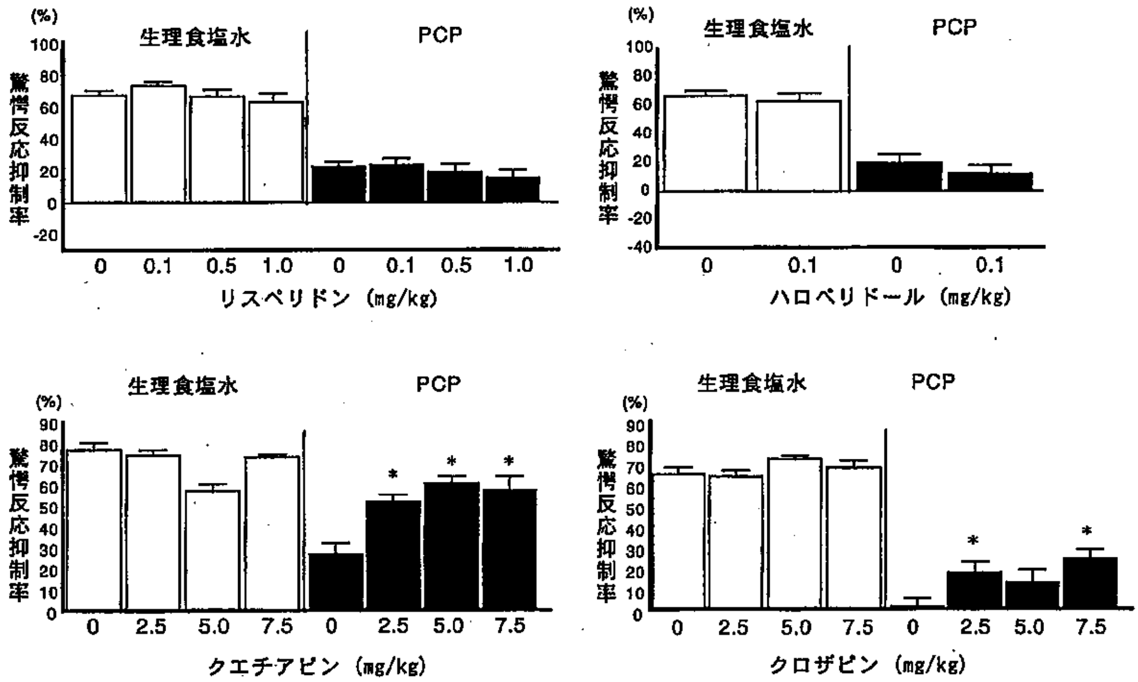
• **結果**

結果を図ホ- 3 に示す。クエチアピン及びクロザピンは PCP による PPI 障害に対し、有意な回復作用を示したが、リスペリドン及びハロペリドールでは回復は認められなかった。クエチアピンの最大作用は、5.0 mg/kg 投与群でみられた。クロザピンの作用はクエチアピンより弱かったが、統計学的に有意な作用であった。また、PCP 誘発 PPI 障害は、治療抵抗性精神分裂病患者でみられる認知障害のモデルであると考えられる[18]ことから、クエチアピンがこのような患者に対して有効な薬物となる可能性があると考えられる。一方、リスペリドンは、本試験ではハロペリドールと同様にPCP 誘発 PPI 障害の回復を示さず、リスペリドンが定型薬の性質を持つという臨床での知見[19,20,21]と一致した。

(A) 予備刺激の段階毎の抑制率



(B) 用量毎の抑制率



図ホ- 3　ラットの PCP 誘発 PPI 障害に対する作用
(平均値±標準誤差、n=8-12)
驚愕反応抑制率：[1-(予備刺激+驚愕刺激時の反応)/(驚愕刺激単独時の反応)]x100
*p<0.05：PCP-溶媒群との比較 (post hoc 手法による対応のある分散分析)
(A) は各段階の予備刺激における抑制率を、(B) は用量毎にまとめた全ての段階の予備刺激における抑制率を表示

⑧ 行動薬理学的作用のまとめ

クエチアピンは種々の行動薬理試験において作用を示した。すなわち、本薬はサルにおける条件回避試験において抑制作用を示し、マウス及びサルにおいて DA 作動薬による行動変化を抑制した。これらの結果から、クエチアピンが臨床において抗精神病作用を示すことが予測される。

また、キパジン誘発首振り運動試験では、$5HT_2$ 遮断作用が認められた。これらの結果はクエチアピンの非定型抗精神病薬としての特徴を示している。

カニクイザルでの社会隔離試験では、本薬は陰性症状モデルに対する有効性を示し、PCP 誘発 PPI 抑制試験では PPI 障害を抑制し、クエチアピンの治療抵抗性精神分裂病に対する有効性（本資料ト、1.(6)1)）が示唆された。

また、本資料に記載しなかった行動薬理試験における結果は以下の通りである。

1. ネコにおけるアポモルヒネ誘発視覚的探索行動試験においてクエチアピンはクロザピンの約 2 倍の活性を示した。
2. マウスにおけるアンフェタミン誘発遊泳障害試験では、クエチアピンの効力は経口投与ではクロザピンより低かったものの、腹腔内投与では同等の効力が得られた。
3. マウスでの反復投与試験では、本薬のアンフェタミン誘発遊泳障害回復作用において耐性はみられなかった。
4. サルにおける薬物弁別試験[22]において、クロザピン類似の弁別反応を示した。

以上のように、クエチアピンは、実施した行動薬理試験の結果から、精神分裂病の陽性及び陰性症状ならびに治療抵抗性精神病患者に対しても有効となる可能性が予測された。

2) 錐体外路系に対する作用

① ハロペリドール感作サルにおけるジストニア惹起作用

臨床において抗精神病薬の長期間投与の際にみられる遅発性ジスキネジア（TD）と、サルにおけるハロペリドール反復投与によるジストニア発現（感作）が類似していること[23]から、本試験によって臨床での TD 発現が予測できるものと考えられる。

• 方法

雌雄オマキザルに、ハロペリドール 1 mg/kg を、ジストニアがみられる（感作）まで 1 週間に 1 回経口投与した。ジストニアは、反復的な舌前突、ケージに対する反復的な噛み付きあるいは舐める行動、四肢の痙攣運動及び躯間や首のねじれを一つ以上含むことと定義した[24]。これらが継続して発現した場合、感作されたとみなし試験に用いた。2 週間以上の休薬後、感作オマキザルにクエチアピン（2.5, 5, 10, 20, 40 mg/kg）、クロザピン（10, 20, 40, 60 mg/kg）、ハロペリドール（0.125, 0.25, 0.5, 1 mg/kg）またはチオリダジン（2.5, 5.0, 10 mg/kg）を経口投与し、薬物投与後 6-7 時間連続してジストニアを観察した。

• 結果

ハロペリドール感作オマキザルに対する各薬物の作用を表ホ-7 に示す。ハロペリドール投与群及びチオリダジン投与群ではジストニアの発現率が高かった。ハロペリドール投与群は 0.25～1 mg/kg の経口投与で全てのサルで発現した。チオリダジン投与群は 5 mg/kg の経口投与でジストニアの発現率が最高となった（7 頭中 7 頭）。これに対しクエチアピン投与群では、20 mg/kg の経口投与で 13 頭中 2 頭にジストニアが惹起したが、40 mg/kg の経口投与では試験に用いた 5 頭のいずれにおいてもジストニアは発現しなかった。クロザピン投与群ではいずれの用量においてもジス

トニアはみられなかった。MED_{50}値（検討したサルのうち 50% 以上にジストニアを誘発する薬物の最小用量）はハロペリドール投与群では 0.25 mg/kg、チオリダジン投与群で 5 mg/kg であった。本薬投与群ではジストニアがほとんど発現せず、いずれの用量でも発現率は 15% を上回らなかったため、MED_{50}値を算出できなかった。

表ホ- 7　ハロペリドール感作オマキザルにおけるジストニア惹起作用

処置	用量 (mg/kg po)	ジストニア発症数/被験頭数	死亡数 (頭数)
クエチアピン	2.5	0/13	0
	5	1/13	0
	10	1/13	0
	20	2/13	0
	40	0/5	1
クロザピン	10	0/1	0
	20	0/13	0
	40	0/11	2
	60	0/5	2
ハロペリドール	0.125	3/12	0
	0.250	6/6	0
	0.5	2/2	0
	1.0	13/13	0
チオリダジン	2.5	4/13	0
	5.0	7/7	0
	10.0	11/13	0

② ハロペリドール未感作ザルにおけるジストニア惹起作用

ハロペリドール感作オマキザルにおけるクエチアピンによるジストニアの発現頻度は低く、その強度も比較的弱いことが示された（本資料(1)2)①）ため、臨床において、クエチアピン投与によりジストニアが発現する可能性は低いと考えられる。これを確認し、臨床における反復投与による薬物誘発性ジストニアを惹起する可能性を検討する目的で、ハロペリドール未感作サルにおけるクエチアピンの感作能を検討した。

• **方法**

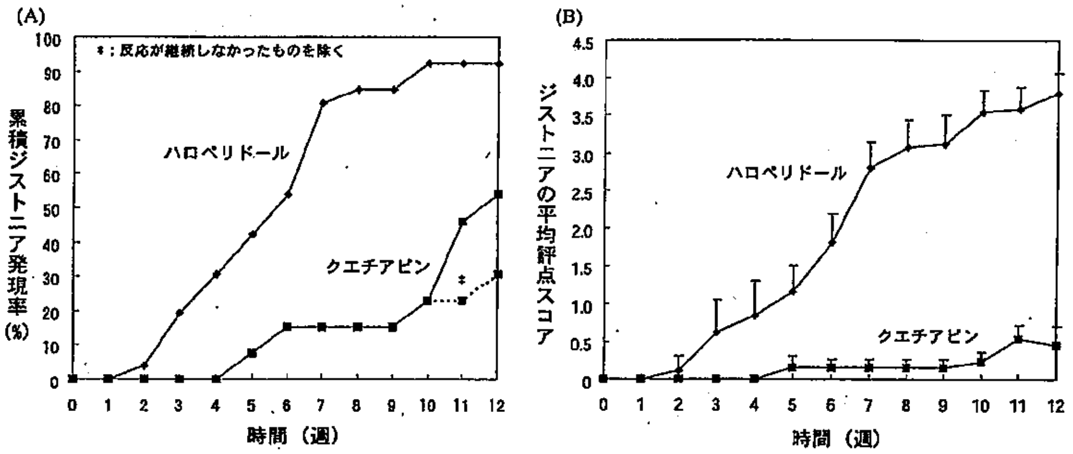
雌雄オマキザルにハロペリドール（1 mg/kg）、クエチアピン（20 mg/kg）またはクロザピン(20 mg/kg）を 1 週間に 1 度、12 週間経口投与した。クエチアピン及びクロザピンの投与量は、ハロペリドール感作サルにおけるジストニア惹起試験の結果から、死亡がみられない最大用量であると予測される 20 mg/kg とした。鎮静の有無、ジストニアの発現状況、強度、及びその他の薬物に関連する影響について観察し、反応の概括強度を弱度、弱から中等度、中等度、中等から強度、強度の 5 段階の指標を用いて評価した（1～5 点で評価）。

• **結果**

結果を図ホ- 4 及び表ホ- 8に示す。ハロペリドール投与群では 12 週投与後、26 頭中 24 頭（92.3 %）で顕著なジストニアがみられた。クエチアピン投与群では 12 週投与後、13 頭中 7 頭（53.8 %）にジストニアが認められた。本薬投与後にジストニアが現れた 7 頭のうち、3 頭の反応は弱く、反応発現の 2 週間後には反応はみられなかった。つまり、これら 3 頭は実際には感作されていないと考えられ、これらを除外した場合、ジストニア累積発現率は 30.8% となる（13 頭中 4 頭）。一方、クロザピン投与群ではジストニアは全くみられなかった。

ハロペリドール投与群でのジストニア発現は、投与開始2週後という早期にみられ、反応強度は12週間の投与期間中に速やかに上昇した。対照的に、本薬投与群では第5週で初めて反応がみられており（図ホ- 4 (A)）、反応強度は試験期間を通して低い状態が保たれていた（図ホ- 4 (B)）。またハロペリドール投与後に現れたジストニアの発現率と強度は、本薬投与群に比べ高かった。反応の程度は、本薬投与群においては全て弱度～中等度であり（スコア：0～3）、ハロペリドール投与群では全て中等度～強度（スコア：3～5）であった（表ホ- 8）。クエチアピン投与群で中等度以上の反応がみられたのは、投与期間中1頭のみであった。一方、ハロペリドール投与群24頭のうち中等度の反応がみられたのは3頭、残る21頭では中等度～強度、あるいは強度の反応がみられた。

今回のハロペリドール未感作ザルで得られた結果は、ハロペリドール感作ザルで得られた結果と一致した。すなわち、クエチアピンは、ハロペリドールと比較して、抗精神病薬誘発性ジストニアを誘発する可能性は低いと考えられる。これらの結果から、臨床においてクエチアピンの反復投与時にTDを生じる可能性は、ハロペリドールに比し低いことが予測された。



図ホ- 4　ハロペリドール未感作サルにおけるクエチアピン（n=13）及びハロペリドール(n=26）による累積ジストニア発現率（A），ならびにハロペリドール及びクエチアピンによるジストニアの平均評点スコア±標準誤差（B）

表ホ- 8　ハロペリドール未感作オマキザルにおけるクエチアピン（n=13）及びハロペリドール(n=26）の反復投与によるジストニア発現動物数とその強度[A, B]

ジストニアの強度（評点値）[C]	クエチアピン（20 mg/kg, po）			ハロペリドール（1 mg/kg, po）		
	反応発現動物数[D]	反応発現率（%）	評点スコア[E]	反応発現動物数[D]	反応発現率（%）	評点スコア[E]
反応なし(0)	6	46.2	0	2	7.7	0
弱度(1)	5	38.5	5	0	0	0
弱～中等度(2)	1	7.7	2	0	0	0
中等度(3)	1	7.7	3	3	11.5	9
中等～強度(4)	0	0	0	11	42.3	44
強度(5)	0	0	0	10	38.5	50
評点スコア合計			10			103
評点スコア平均[F]			0.77±0.26			3.96±0.26***

A:　12週間の投与スケジュール中に観察された最も強度の高いスコア
B:　クロザピン投与群ではジストニアは全く見られなかった。
C:　評点システム；例：強度＝5　　D:　例数；クエチアピン：n=13，ハロペリドール:n=26
E:　評点スコア＝反応発現数×評点値
F:　平均値±標準誤差
***　p<0.001(Student-t 検定)；クエチアピン 投与群 とハロペリドール投与群との比較

③ ラットにおけるカタレプシー惹起作用

カタレプシー試験は、抗精神病薬の TD を含む EPS を生じる程度を評価する目的で用いられている。これはヒトで EPS を発現する薬物のほとんどがラットでカタレプシーを発現することによる。ヒトでの EPS 発現が少ないクロザピンもこの試験でごく弱いカタレプシーを発現する[5]。またカタレプシー発現用量と、DA 作動薬誘発行動抑制作用もしくは DA 代謝回転増大作用の有効用量を比較することにより、EPS 発現の有無を予測することが可能である。

- **方法**

雄性 Wistar 系ラット（1 群 12 匹）に対し、溶媒、クエチアピン（20, 40, 80 mg/kg)、クロザピン（10, 20, 40, 80 mg/kg）またはハロペリドール（0.25, 0.5, 1, 2, 4 mg/kg）を腹腔内投与した。薬物投与 1 時間後からカタレプシー発現を 4 分間毎に、1 時間（合計 15 回）観察した。観察時には、ラットの足を 4 個のコルク栓の上に乗せ、前足がコルク上に静止している時間を測定した。コルクに 60 秒以上静止している場合は、スコアは 60 秒とした。

- **結果**

クエチアピンとクロザピンは 20-40 mg/kg ip において統計学的には有意なカタレプシー惹起作用を示した（表ホ- 9）。クエチアピン 80 mg/kg 投与時にハロペリドール 4 mg/kg 投与時と同等のカタレプシーが認められた。ハロペリドール様カタレプシーを惹起するにはクエチアピンでは比較的高用量（80 mg/kg）が必要であり、さらに DA 作動薬誘発の行動の抑制（アンフェタミン誘発自発運動亢進に対する抑制（表ホ- 4）やラットでの DA 代謝回転の増大（表ホ- 12)）はより低用量(20 mg/kg）で起こることを考慮すると、クエチアピンの EPS 誘発能はクロザピンよりは強いが、ハロペリドールより弱いと考えられた。

表ホ- 9. ラットにおけるカタレプシー惹起作用（平均値±標準誤差、n=12)

薬　物	用量 (mg/kg, ip)	コルク上に静止していた時間 (秒)
無処置群	−	0.42 ± 0.20
クエチアピン	20	3.67 ± 0.91**
	40	8.32 ± 2.28**
	80	37.88 ± 4.51**
クロザピン	10	2.92 ± 1.97
	20	2.56 ± 0.83**
	40	8.74 ± 3.99**
	80	9.45 ± 2.66**
ハロペリドール	0.25	2.22 ± 0.85
	0.5	11.47 ± 2.40**
	1	20.64 ± 4.56**
	2	22.58 ± 4.15**
	4	38.92 ± 3.25**

* p<0.05 , ** p<0.01：無処置群との比較（Student-t 検定）

④ 錐体外路系に対する作用のまとめ

クエチアピンの EPS や TD 誘発作用は、クロザピンよりは強いが、ハロペリドールより弱いと考えられる。これはハロペリドール感作及び未感作ザルにおけるジストニア誘発作用が弱いことや、カタレプシー惹起試験においてカタレプシー惹起作用が弱かったことから示された。また、本資料には記載しなかったが、ラットにおけるクエチアピン（20 mg/kg）28 日間反復腹腔内投与による過感受性の検討において、アポモルヒネ誘発行動の亢進はみられなかった。また、ラット四肢試験（paw test）においてカタレプシー惹起作用は弱かった。

これらの結果は、後述の電気生理学的試験及び生化学試験の結果と一致した。

(2) 作用機序

1) 電気生理学的作用

抗精神病薬（ハロペリドールやクロルプロマジンなど）を 21～28 日間にわたり反復経口投与すると、黒質緻密質（A9）及び腹側被蓋野（A10）のいずれにおいても自発発火を示す DA 細胞の数が減少する[25,26]。細胞を脱分極させ発火させるグルタミン酸は、これらの非活性化した A9 及び A10 DA 神経細胞を活性化することはないが、細胞を過分極させ発火を停止させるガンマアミノ酪酸（GABA）は、これらの細胞を逆説的に発火させる。このため、抗精神病薬の反復投与による DA 細胞の非活性化は、脱分極状態が維持されていることによると考えられる（脱分極性非活性化）。したがって、過分極により細胞を再分極させる薬物（例、GABA、低用量アポモルヒネ）は、自発発火を回復すると考えられる。

また、EPS の発現が低い抗精神病薬であるクロザピンの反復投与後には、A10 DA 神経細胞において脱分極性非活性化がみられたが、A9 DA 神経細胞においてはみられなかった[27]。つまり、辺縁系 A10 DA 神経細胞の非活性化は抗精神病作用に関連すると考えられるのに対し、錐体外路系の A9 DA 神経細胞の非活性化は副作用の発現に関与すると考えられている。また、抗精神病薬を単回投与した場合には自発発火を示す細胞数が増加するが、この現象は、反復投与した場合に自発発火を示す細胞数が減少する部位のみにみられるとの報告があることから[25,26]、このような単回投与による急性作用も、抗精神病薬の治療効果や副作用の発現傾向の予測に用いることが可能であると考えられる。

そこで、対照薬としてクロザピン及びハロペリドールを用いて、クエチアピン単回及び反復投与による A9 及び A10 DA 神経細胞の自発発火に対する作用を検討した。

• 方法

試験には雄性 Sprague-Dawley 系ラット（1 群 6-13 匹）を用いた。単回試験では、クエチアピン（5, 10, 20 mg/kg）、クロザピン（5, 10, 20 mg/kg）、ハロペリドール（0.25, 0.5, 1 mg/kg）または溶媒を経口投与し、60 分後に麻酔（抱水クロラール 400 mg/kg、ip）した。反復試験での投与量は、単回試験で A10 DA 神経細胞に選択的に作用を示した最高用量であるクエチアピン 20 mg/kg、クロザピン 20 mg/kg 及びハロペリドール 1 mg/kg とし、1 日 1 回 28 日間経口投与し、最終投与の 24 時間後に麻酔した。麻酔後、薬物の静脈内投与のために大腿静脈にカニューレを挿入後、脳定位固定装置に固定した。その後、A9 及び A10 上の頭蓋に小孔をあけ、この小孔から、微小電極を脳地図に従い脳定位的に A9 あるいは A10 に刺入した。A9 または A10 内を微小電極が通過する時に発火が認められる DA 神経細胞数を測定した。微小電極刺入は A9 及び A10 でそれぞれ 12 回行い、電極刺入がすべて A9 あるいは A10 内で行われたことを確認した後、平均細胞数を求めた。また、反復試験において脱分極性非活性化がみられた場合、アポモルヒネ（0.063 mg/kg, iv）を追加投与し回復を検討した。

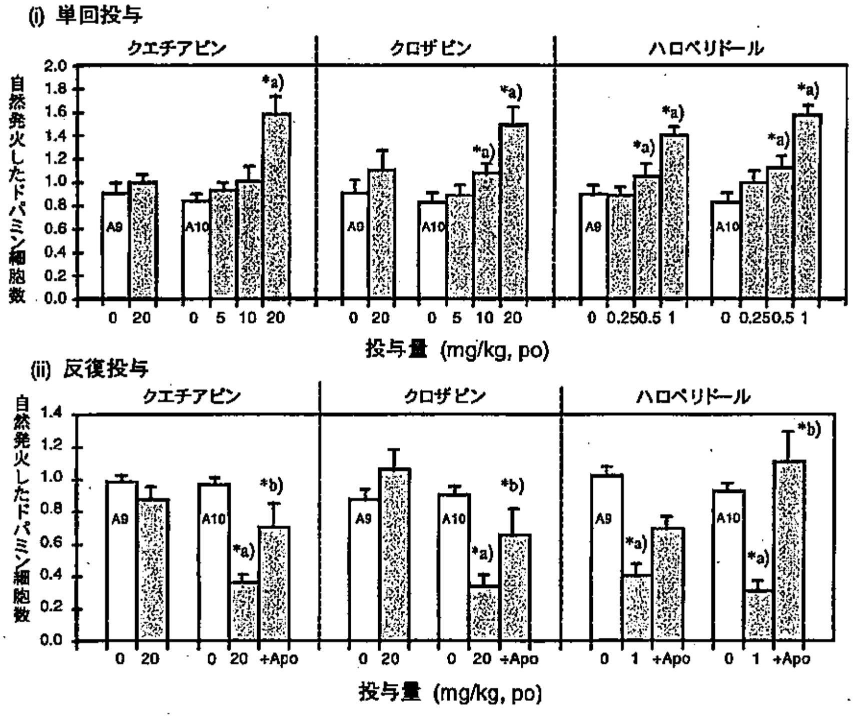
• 結果

結果を図ホ-5 に示す。単回投与試験では、A10 においてクエチアピンは自発発火している DA 神経細胞数を増加させた。一方、A9 においては A10 の発火細胞数を顕著に増加させた用量（20 mg/kg po）でも発火細胞数を増加させなかった。したがって、クエチアピンは A10 DA 神経細胞に対し選択性を有すると考えられる。クロザピンも 20 mg/kg では、クエチアピンと同様の A10 DA 神経細胞の発火細胞数増加作用及び A10 に対する選択性を示した。一方、クエチアピン及びクロザピンとは対照的に、ハロペリドールはクエチアピン（20 mg/kg po）と同程度に A10 DA 神経細胞の発火細胞

数を増加させる用量は A9 DA 神経細胞の発火細胞数をも有意に増加させた。

反復投与試験において、本薬投与群では、単回投与試験において発火細胞数の有意の増加がみられた A10 においてのみ DA 神経細胞の発火細胞数が有意に減少した。A9 では有意な減少はみられなかった。この A10 における DA 神経細胞の発火細胞数の減少は、低用量のアポモルヒネ投与により有意に回復し、発火細胞数が増加したことから、脱分極性非活性化に起因することが示された。クロザピンの反復投与ではクエチアピンと類似した作用がみられ、A10 における DA 神経細胞の発火細胞数は有意に減少し、アポモルヒネの投与により再び増加したが、A9 に対しては、統計学的に有意な作用は認められず、軽度の増加しかみられなかった。これとは対照的に、ハロペリドールの反復投与の場合は A9 及び A10 のいずれにおいても発火細胞数の有意な減少が認められ、アポモルヒネ投与により回復したことから、A9 及び A10 の両領域において脱分極性不活性化が生じたことが示唆された。

以上の結果から、クエチアピンはクロザピンと同様 A10 DA 神経細胞に選択的な作用を有することが明らかになった。すなわち、クエチアピンは A10 DA 細胞に対し脱分極性非活性化作用を有するが、A9 DA 神経細胞に対しては脱分極性非活性化作用はみられず、行動薬理試験で抗精神作用を示すが、EPS 発現が弱かったという結果と一致した。



図ホ- 5 単回 (i) 及び反復 (ii, 28 日間) 投与時の A9 及び A10 における自発発火 DA 細胞数 (平均値 ± 標準誤差、n=6-13)

* $p<0.05$ (Student's t 検定) a):各溶媒対照群との比較 b):各薬物投与群との比較
アポモルヒネ (+Apo ; 0.063 mg/kg, iv) は有意差がみられた時にのみ投与。
(自発発火した DA 細胞数)=(微小電極が A9 または A10 内を通過する際に発火が認められる DA 神経細胞数)

この試験の他に、d-アンフェタミンによる DA 神経細胞発火抑制に対するクエチアピン、クロザピン、ハロペリドールの発火回復試験も実施した (本資料にデータを記載せず)。 A9 及び A10 にお

ける DA 神経細胞の自発発火に対する d-アンフェタミンの抑制作用は、抗精神病薬により拮抗される[28,29,30]。d-アンフェタミンは A9 DA 神経細胞に作用して、 DA を遊離し、その再取り込みを阻害することにより、DA を増加させ[28,29]、DA 受容体を刺激し、線条体から網様質への抑制を減弱させる結果、網様質から A9 DA 神経細胞への抑制が増加する。さらに、増加した DA はシナプス前自己受容体を直接刺激する。これらにより、DA 神経細胞の自発発火は抑制される。したがって、抗精神病薬による A9 DA 神経細胞の発火回復は、シナプス前自己受容体及び線条体のシナプス後 DA 受容体の遮断によるものと考えられている。一方、A10 DA 神経細胞においては、 DA を増加させることによりシナプス前自己受容体を刺激して発火を抑制し、抗精神病薬は DA の作用を遮断することにより d-アンフェタミンの作用に拮抗すると考えられる[31]。また、抗精神病作用を持たない薬物は d-アンフェタミンによる DA 神経細胞発火抑制に対し拮抗作用を示さないことが明らかにされている[29,30]。この発火抑制に対する回復試験においてもクエチアピンは、クロザピン同様に A10 に選択的に作用したことから、選択性のみられなかったハロペリドールとは異なり、EPS の発現が少ないことが示唆された。

2) 生化学的薬理作用

抗精神病薬のもつ様々な薬理作用のうち、脳内の DA 拮抗作用については詳細な研究が行われている。抗精神病薬投与後にみられる DA 代謝の変化は、DA 受容体の遮断によるものであり、抗精神病薬による DA 代謝回転の亢進は、抗精神病作用と相関することが示唆されている[32,33,34]。

クエチアピンの生化学的作用、特に DA 作動性の伝達に対する作用は、次の 3 種類の試験により検討した。1) DA 等の神経伝達物質の受容体に対する in vitro 受容体結合能試験、2) DA 代謝に対する影響、及び 3) 血漿中プロラクチン濃度に対する影響である。さらに、反復投与による DA 受容体に対する影響についても検討した。いずれの試験においても、クロザピンと比較した。

① In vitro での受容体結合能

• 方法

雄性 Sprague-Dawley 系ラットを屠殺し、摘出した脳組織をホモジナイズ、遠心分離し、沈渣を受容体標品とした。表ホ- 10 及び表ホ- 11 に示した ^{3}H 標識リガンドを用いて、各受容体への結合に対するクエチアピン及びクロザピンの IC_{50} 値（表ホ- 11 では IC_{50} 値及び Ki 値）を求めた。

• 結果

結果を表ホ- 10 に示す。クエチアピンは、脳内セロトニン $5HT_{1A}$, $5HT_2$ 受容体（IC_{50} 値はそれぞれ 717 及び 148 nM）ならびにドパミン D_1, D_2 受容体（IC_{50} 値はそれぞれ 1268 及び 329 nM）に親和性を示した。すなわち、クエチアピンは、DA 及びセロトニン受容体双方に対する親和性を示し、相対的に D_2 受容体に比べ $5HT_2$ 受容体に高い親和性を有する。また、アドレナリン α_1 受容体（IC_{50} 値は 94 nM）及びアドレナリン α_2 受容体（IC_{50} は 271 nM）に対しても親和性を示したが、コリン作動性ムスカリン受容体及びベンゾジアゼピン受容体（それぞれ IC_{50} は >10000 及び >5000 nM）には親和性を示さなかった。このようなクエチアピンの受容体親和性は、クロザピンに類似しており、クエチアピンは非定型抗精神病薬として特徴付けられると考えられる。しかし、クエチアピンはクロザピンと異なりコリン作動性ムスカリン受容体に親和性を示さなかったことから、抗コリン作用による副作用はクロザピンと比較すると少なくなるものと予測された。

さらに、クエチアピンについては他の受容体の結合能の検討も行った（Pan Labs 社で実施）。こ

の結果を表ホ- 11 に示す。クエチアピンは、上述した受容体以外に、ヒスタミン H_1 受容体（IC_{50} 値は 30 nM）にも親和性を示した。これは、クエチアピンの鎮静作用と関連するものと考えられる。また、クエチアピンは、σ受容体とも親和性を示したが、抗精神病薬としての既知の薬理学的特徴とこの受容体の関連は明確ではない。

表ホ- 10 クエチアピン及びクロザピンの脳内各種受容体結合能
（1 実験の値または 3-4 実験の平均値）

受容体	リガンド	クエチアピン (IC_{50}, nM)	クロザピン (IC_{50}, nM)
ドパミンD_2	[^{3}H]スピペロン	329	132
ドパミンD_1	[^{3}H]SCH 23390	1268	322
セロトニン 5-HT_2	[^{3}H]ケタンセリン	148$^{a)}$	20
セロトニン 5-HT_{1A}	[^{3}H]8-OH DPAT	717$^{a)}$	316$^{a)}$
アドレナリン α_1	[^{3}H]プラゾシン	94$^{a)}$	50$^{a)}$
アドレナリン α_2	[^{3}H]ラウオルシン	271	28
ムスカリン	[^{3}H]QNB	>10000$^{a)}$	287$^{a)}$
ベンゾジアゼピン	[^{3}H]フルニトラゼパム	> 5000$^{a)}$	>5000$^{a)}$

a）1 実験の値

表ホ- 11 クエチアピンの脳内各種受容体結合能（n=2）(Pan Labs 社で実施した試験)

受容体	リガンド	IC_{50} (nM)	Ki (nM)
アデノシン A_1	[^{3}H]DPCPX	>10000	
アデノシン A_2	[^{3}H]CGS-21680	>10000	
アドレナリン α_1	[^{3}H]プラゾシン	50	13
アドレナリン α_2	[^{3}H]ラウオリシン	860	782
アドレナリン β_1	[^{3}H]CGP-12177	>10000	
アドレナリン β_2	[^{3}H]CGP-12177	>10000	
ドパミン D_1	[^{3}H]SCH-23390	920	558
ドパミン D_2	[^{3}H]ラクロプリド	690	531
GABA	[^{3}H]ムスシモール	>10000	
グルタミン酸	[^{3}H]L-グルタミン酸	>10000	
グリシン（ストリキニーネ選択的）	[^{3}H] ストリキニーネ	>10000	
ヒスタミン H_1	[^{3}H]ピリラミン	30	10
ムスカリン M_2	[^{3}H]NMS	5740	2150
ムスカリン M_3	[^{3}H]NMS	>10000	
NMDA	[^{3}H]CGS-19755	>10000	
PCP	[^{3}H]TCP	>10000	
セロトニン 5-HT_1	[^{3}H]5-HT	1297	557
セロトニン 5-HT_2	[^{3}H]ケタンセリン	460	288
σ	[^{3}H]DTG	90	87

② In vivo 試験

a）DA 代謝に対する作用

DA 受容体が遮断されると、代償的に DA 遊離が促進され DA の代謝回転が亢進する。この DA 代謝回転の亢進は、3-メトキシチラミン（3MT）、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）などの DA 代謝物の脳内濃度の上昇として現れる[35,36,37]。3MT は通常速やかに代謝され、脳内にはほとんど存在しないため[35]、DOPAC 及び HVA の脳内濃度を測定して、クエチアピンの DA 代謝に対する作用を検討した。

• 方法

雄性 Sprague-Dawley 系ラット（1 群 5-8 匹）にクエチアピンあるいはクロザピン（それぞれ

20 mg/kg）を単回経口投与し、1 時間後に（経時変化をみた試験では 0.5～4 時間後に）脳内酵素を不活化させる目的で、頭部に 4 秒間マイクロ波（2450Mhz、1.6KW）を照射して屠殺した[35]。次に線条体及び嗅結節部位を摘出し、DA 及び DA 代謝物（DOPAC, HVA）、ノルエピネフリン（NE）、セロトニン（5HT）及び 5HT の主要代謝物である 5-ヒドロキシインドール酢酸（5HIAA）量を経時的に測定した。

• **結果**

クエチアピン及びクロザピンは、HVA 及び DOPAC 濃度を同程度に上昇（嗅結節では上昇傾向）させたことから、D_2 受容体が遮断されたことが示唆された（表ホ- 12）。嗅結節における作用が線条体よりも弱かった理由としては、D_2 受容体遮断による DOPAC 及び HVA の上昇が、嗅結節よりも線条体において、より強く $5HT_2$ 受容体拮抗作用の影響を受ける（促進される）ためと考えられる[38]。また、両薬物とも脳全体の DA, NE 及び 5HT 濃度には影響を与えなかった（表ホ- 13）。クエチアピンとクロザピンの経時的作用は類似し、経口投与後 1 時間でピークがみられ、同等の作用持続時間が観察された（図ホ- 6）。

このほか、本資料に記載しなかった結果は以下の通りである。

1. 3MT の代謝を抑制して本薬を投与した場合の 3MT 濃度を測定した。その結果、線条体において用量依存的な 3MT の蓄積がみられた。DA から 3MT への代謝酵素は、クエチアピンによって遊離された DA のみを代謝し、DA 遊離量を調べる良い指標となると考えられる[35]ことから、クエチアピン及びクロザピン投与による DA 遊離が証明されたものと考えられる。
2. 肝代謝酵素阻害剤の SKF525A を用いて、本薬投与時に認められる DA の代謝回転の亢進に肝の薬物代謝酵素系が関与するか否かを検討した。クエチアピンによる DA 代謝物の増加は SKF525A で阻害されなかったことから、薬物代謝酵素はクエチアピンの DA 代謝回転亢進作用においては重要でないことが示唆された。

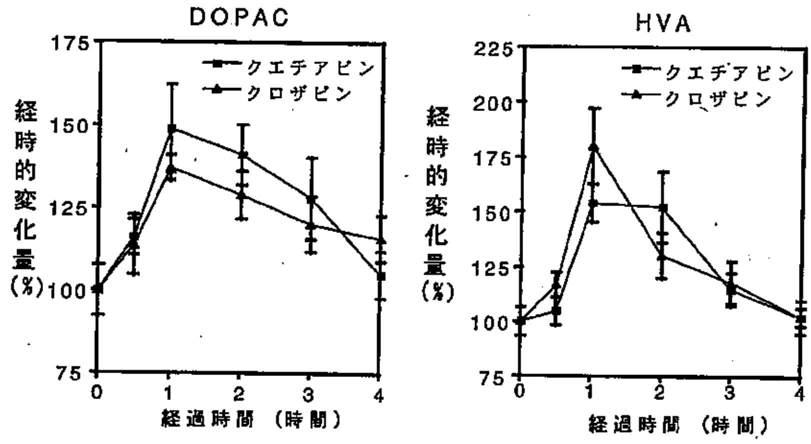
表ホ- 12 クエチアピン及びクロザピン経口投与 1 時間後のラット線条体及び嗅結節における DA 及び DA 代謝物濃度（平均値±標準誤差、n=5-8）

	薬物	DA (μg/g)	DOPAC (μg/g)	HVA (μg/g)
線条体	溶媒対照群	5.55 ± 0.22	0.77 ± 0.05	0.97 ± 0.03
	クエチアピン（20 mg/kg）	7.03 ± 0.33*	1.60 ± 0.19*	1.47 ± 0.14*
	クロザピン（20 mg/kg）	6.76 ± 0.29*	1.38 ± 0.16*	1.42 ± 0.11*
嗅結節	溶媒対照群	2.44 ± 0.29	0.46 ± 0.07	0.66 ± 0.10
	クエチアピン（20 mg/kg）	2.91 ± 0.29	0.67 ± 0.10	0.85 ± 0.20
	クロザピン（20 mg/kg）	2.43 ± 0.15	0.66 ± 0.10	0.83 ± 0.05

* $p < 0.05$ 溶媒群との比較（Newman-Keuls 検定）。

表ホ- 13 クエチアピン及びクロザピン経口投与 1 時間後の脳全体におけるカテコールアミン量（平均値±標準誤差、n=7-8）

処置	DA (μg/g)	NE (μg/g)	5-HT (μg/g)
溶媒対照群	0.64±0.04	0.26±0.03	0.38±0.02
クエチアピン（20 mg/kg）	0.58±0.01	0.24±0.01	0.41±0.02
クロザピン（20 mg/kg）	0.53±0.04	0.26±0.02	0.42±0.03



図ホ- 6 クエチアピン及びクロザピンをラットへ単回経口投与した時の線条体における DOPAC 及び HVA 量の経時的変化（平均値±標準誤差、n=5-8）

b) 血漿プロラクチン濃度に及ぼす影響

抗精神病薬投与時の最も重大な内分泌系の副作用は、プロラクチン分泌が増加することである[39]。ヒトにおいてプロラクチンの増加がみられると無月経や乳汁漏出を引き起こす。プロラクチン分泌は、漏斗隆起路の DA 神経系により直接的に抑制性の制御を受けており[40,41]、抗精神病薬投与により D_2 受容体が遮断されると血中プロラクチン濃度が上昇する。しかし、クロザピンは、他の抗精神病薬とは異なり、ヒトにおいて血漿プロラクチン濃度の上昇を示さないか、示すとしても軽微である[39]。ラットにおいては、単回腹腔内投与により血漿プロラクチン濃度の上昇がみられたが[42]、その持続時間は他の定型抗精神病薬と比べ短かったことが報告されている[39]。また、薬物投与によるプロラクチン分泌の増加が D_2 受容体阻害によるかどうかは、DA 作動薬（例えばアポモルヒネ）を用いて評価できる。そこで、クエチアピンについても、血漿プロラクチン濃度に及ぼす影響及びその作用に対するアポモルヒネの影響を検討した。

- 方法

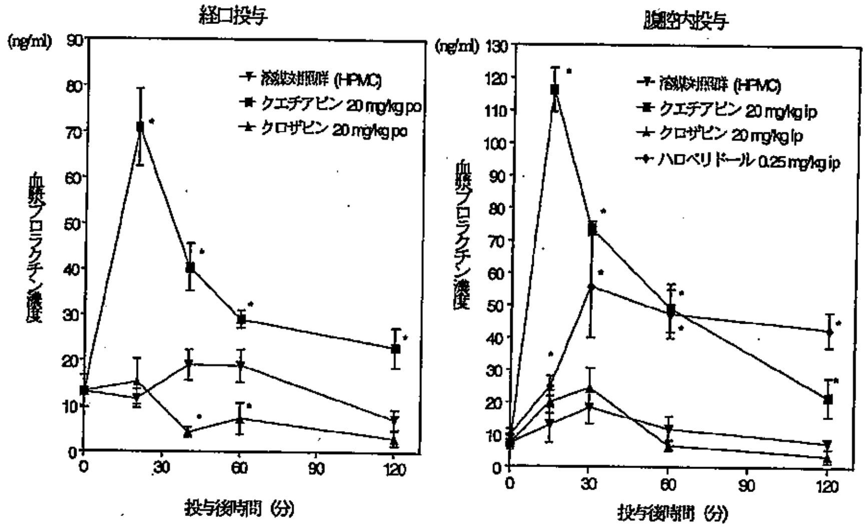
雄性 Sprague-Dawley 系ラットにクエチアピン（20 mg/kg, po 及び ip)、クロザピン（20 mg/kg, po 及び ip）またはハロペリドール（0.25 mg/kg ip）を投与後 0, 15, 30, 60, 120 分に採血し、血漿中プロラクチン濃度をラジオイムノアッセイ法で測定した。また、プロラクチン分泌増加に対するアポモルヒネの影響をみる試験では、クエチアピン、クロザピンあるいは溶媒を腹腔内投与 10 分後にアポモルヒネあるいは溶媒を皮下投与し、さらに 30 分後に屠殺してプロラクチン濃度を測定した。

- 結果

図ホ- 7 に示したとおり、クエチアピンは経口及び腹腔内投与後、血漿プロラクチン濃度を上昇させた。本薬腹腔内投与時の血漿プロラクチン濃度上昇は、ハロペリドール投与群に比し大きかった。しかし、両薬物投与群の経時的変化は異なり、本薬投与群では経口及び腹腔内投与の両方で、15 分後に血漿プロラクチンのピークがみられた。また 120 分後には溶媒対照群に比べ有意に高かったものの急速に回復する傾向が認められた。これに対し、ハロペリドールの腹腔内投与による血漿プロラクチン上昇は持続的であり、ピーク値が 120 分後にも維持された。クロザピン投与群では、

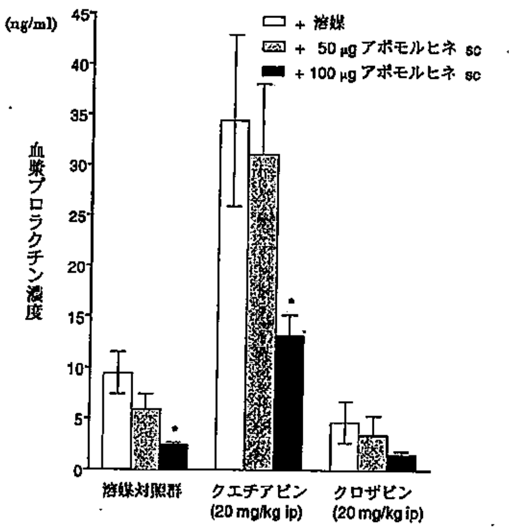
血漿プロラクチン濃度は、経口投与後には若干ではあるが有意に減少し、腹腔内投与後には若干上昇したが有意には変化しなかった。また、クエチアピンによる血漿プロラクチン濃度の増加は、アポモルヒネ投与により、用量依存的に抑制された（図ホ- 8)。

なお、本剤の臨床試験（最大 750 mg/日を 最長 8 週間投与）においては、国内及び海外のいずれにおいても、本剤投与群における血漿プロラクチン濃度の変動がみられたが、プラセボ投与群と同程度であり[43]、重篤なものは認められなかった（: 表ト-311)。



図ホ- 7 クエチアピン、クロザピン及びハロペリドールをラットへ経口投与及び腹腔内投与した時の血漿プロラクチン濃度（平均値±標準誤差、n=8-10)

＊ p<0.05：溶媒対照群との比較（Student's t 検定)



図ホ- 8 クエチアピン及びクロザピンをラットへ腹腔内投与した時のプロラクチン分泌増加に対するアポモルヒネ（皮下投与）の影響（平均値±標準誤差、n=8)

＊ p<0.05：アポモルヒネ非投与群との比較 (Student's t 検定)

c) DA 及びセロトニン受容体占有率

クエチアピンの D_2 受容体及び $5HT_2$ 受容体の占有率を、N-エトキシカルボニル-1,2 ジハイドロキノリン（EEDQ）による受容体不活化に対する防御作用により評価した。EEDQ を単独投与した場合、速やかに DA やセロトニン等の受容体が不活化される。したがって、この不活化に対する薬物の防御作用から、それぞれの薬物の受容体占有率を測定することができる。また、この方法の特長は、in vivo における受容体占有率を測定できることである[44]。

• 方法

1 群 8 匹の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに、クエチアピン(40 mg/kg)、クロザピン(40 mg/kg)、ハロペリドール（1 mg/kg）または溶媒を腹腔内投与し、30, 60, 180, 240 分後に EEDQ（10 mg/kg）または溶媒を腹腔内投与した。24 時間後に断頭し、線条体の膜標品を作成した。$5HT_2$ 受容体及び D_2 受容体数は、リガンドとしてそれぞれ [^{3}H]ケタンセリン及び [^{3}H]スピペロンを用い測定した。

• 結果

結果を表ホ- 14 に示す。クエチアピンとクロザピンは D_2 受容体より $5HT_2$ 受容体の占有率が高かった。また、いずれの薬物も $5HT_2$ 受容体より D_2 受容体に対する占有率は速やかに減少した。対照的に、ハロペリドールの D_2 受容体における占有率は、4 時間の実験期間中持続して高かったが、$5HT_2$ 受容体に対する占有はみられなかった。 D_2 受容体より $5HT_2$ 受容体の占有率が高いというクエチアピンの結果は、EPS 誘発作用が低いとされる非定型抗精神病薬の特徴と一致した[39]。

表ホ- 14　$5HT_2$ 及び D_2 受容体占有率の経時的変化（平均値、n=5-8）

薬物	投与量 (mg/kg ip)	投与後時間 (分)	占有率 (%)[a]	
			$5\text{-}HT_2$	D_2
クエチアピン	40	30	ND[b]	ND
		60	31	31*
		180	35*	16
		240	26	13
クロザピン	40	30	68**	60**
		60	21	40*
		120	38*	11
		240	32*	0
ハロペリドール	1	30	0	57**
		60	0	64**
		120	ND	66**
		240	ND	62**

a)：100×[(薬物-EEDQ 群のリガンド結合)-(溶媒-EEDQ 群のリガンド結合)] / [(無処置群のリガンド結合)-(溶媒-EEDQ 群のリガンド結合)]

b)：ND 測定せず (Not determined)

* $p < 0.05$、** $p < 0.01$：溶媒-EEDQ 群との比較（Student's t 検定）.

③ DA 受容体に及ぼす反復投与の影響（ex vivo）

種々の試験より、定型抗精神病薬の反復投与を行うと線条体の D_2 受容体の過感受性が生じることが示されている[34]。このことは受容体結合試験により、 D_2 受容体数の増加（B_{max}）として証明されている[34]。さらに、線条体における DA 受容体の過感受性の発現は TD の発現と関連があることが示唆されている[45]。実際、TD 発現傾向がないことで特徴づけられているクロザピンは、ラットへの反復投与により受容体の過感受性が生じないことが報告されている[46]。そこで、クエチアピンについて、反復投与後の D_2 受容体数の変化の有無を調べ、 D_2 受容体の過感受性と TD 誘発能との関連を検討した。

• **方法**

1 群 16 匹の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに、クエチアピン（20 mg/kg ip）あるいはクロザピン（20 mg/kg ip）を 1 日 1 回 3 週間反復投与した。5 日間休薬後、屠殺し線条体を摘出してホモジナイズし、Scatchard 解析により、B_{max} 及び K_D（平衡解離定数）を求めた。

• **結果**

クエチアピン及びクロザピンは 3 週間の反復投与後、線条体 D_2 受容体の B_{max} 及び K_D に対し有意な増加を示さなかった（表ホ- 15）。本薬反復投与後にアポモルヒネ誘発噛み付き試験において過敏反応がみられなかったこと（本資料にデータを記載せず）と併せて考えると、クエチアピンは TD 誘発能が低いことが示唆された。

表ホ- 15 クエチアピン及びクロザピンの反復腹腔内投与後のラット線条体膜への ^{3}H-スピロペリドール 結合能（平均値±標準誤差、n=16）

処置	K_D (nM)	B_{max} (fmol/mg tissue)
溶媒対照群	0.32±0.06	30.6±4.3
クエチアピン（20 mg/kg ip）	0.40±0.10	35.8±5.1
溶媒対照群	0.29±0.03	65.6±3.1
クロザピン（20 mg/kg ip）	0.31±0.07	59.8±8.6

④ 生化学的薬理作用のまとめ

クエチアピンの脳内セロトニン $5HT_{1A}$ 及び $5HT_2$ 受容体に対する IC_{50} 値は 717 及び 148 nM であり、ドパミン D_1 及び D_2 受容体に対しては、それぞれ 1268 及び 329 nM であった。すなわち、クエチアピンは、D_2 に比して相対的に $5HT_2$ 受容体に対する親和性が高いという非定型抗精神病薬としての特徴を示した（表ホ- 16）。また、D_2 に比して $5HT_2$ 受容体に対する親和性が高いことは in vivo においても、EEDQ を用いて求めた受容体占有率から確認された。

さらにヒスタミン H_1（IC_{50} 値 30 nM）、α_1（IC_{50} 値 90 nM）及び α_2 受容体（IC_{50} 値 271 nM）にも親和性を示したが、ムスカリン及びベンゾジアゼピン受容体に対しては親和性がみられなかった。生化学的指標（DA 代謝物 DOPAC、HVA、あるいはプロラクチン濃度等）を用いた試験結果から、クエチアピンは DA 拮抗薬として作用することが示された。クエチアピンは血漿中プロラクチン上昇を誘発したが、一過性であった。反復投与試験では D_2 受容体に過感受性を惹起しなかった。また、本概要には記載しなかったが、前脳での Fos 蛋白発現パターンから、クエチアピンは辺縁系へ選択的に作用することが示された[47]。これらの性質は、クロザピンではみられるがハロペリドールではみられない非定型抗精神病薬としての特徴を示しており、TD を含む EPS の誘発能は低いと予測された。また、反復投与による D_2 受容体の過感受性も認められなかった。

表ホ-16　各種非定型抗精神病薬の D_2 及び $5HT_2$ 受容体親和性

化合物	受容体親和性（Ki、nM）		相対比[a]
	D_2	$5HT_2$	
クエチアピン[b]	192	80	2.4
クロザピン[c]	125	12	10.4
リスペリドン[d]	3.1	0.16	19.4
オランザピン[c]	11	4	2.8
ペロスピロン[e]	1.4	0.61	2.3

a)：D_2 受容体に対する親和性（Ki 値）/ $5HT_2$ 受容体に対する親和性（Ki 値）
b)：本概要 p.263、表ホ-17 の値
c)：文献 48 の値　d)：文献 49 の値　e)：文献 50 の値

(3)主要代謝物の薬効薬理試験

クエチアピンの主要代謝物の薬効を評価する目的で、受容体結合能試験、アポモルヒネ誘発よじ登り及び遊泳障害試験ならびにハロペリドール感作サルでのジストニア誘発試験を実施した。ラット、イヌ、カニクイザル及びヒトにおける代謝を検討した試験において、クエチアピン（未変化体）濃度は、総放射能濃度の一部（ラット、イヌ、カニクイザル：1.5～8.4％、ヒト：23.2%）を占めるに過ぎず、試験した全ての動物種で、多くのクエチアピン代謝物が認められたが、種により主要代謝物の比率は異なった（　　表へ-23）。

• **方法**

受容体親和性及び行動薬理試験は、クエチアピン（未変化体）の場合と同様の方法（p.241、249 及び 255 参照）で実施した。

• **結果**

結果を表ホ-17 に示す。ヒト血漿中における主要代謝物である M4 及び M10（　　表へ-23）は D_2 及び $5HT_2$ 受容体に対して親和性を示さず、行動薬理試験でも作用はみられなかった。一方、動物血漿中における主要代謝物である M2 及び M1（　　表へ-23）は、いずれもクエチアピンに比べ、D_1、D_2 及び $5HT_2$ 受容体に対して高い親和性を示した。また、M2 は行動薬理試験においてもクエチアピンに比べより強い作用を示した。しかし、両者ともヒト血漿中では検出限界以下あるいはそれと同程度であった（　　表へ-23 及び表へ-38）。

表ホ- 17 クエチアピン及び主要代謝物の薬理作用（2 実験の平均値）

(4) 各種塩による薬効薬理試験

クエチアピンは当初、　　　　　　　　　　、フマル酸塩及び　　　　　　の 4 種類の塩についての開発が考えられていた。そこで、これらの塩の薬理活性について生化学的試験及び行動薬理試験を行い比較検討した。なお、既述した薬理試験では　　　　を用いており、申請製剤はフマル酸塩である。

1) 生化学的試験（DA 代謝に対する作用）

• 方法

クエチアピンの 4 種類の塩（　　　　　　　　　　、フマル酸塩及び　　　　　）の生化学的作用を調べる目的で、DA 代謝に対する作用（HVA 及び DOPAC の濃度上昇）を検討した。1 群 6-8 匹の雄性 Sprague-Dawley 系ラットに、HPMC に懸濁した各塩を 20 mg/kg 経口または腹腔内投与した。その後、既述の方法（本資料 (2) 2) ② a)）で試験標本を作成し、薬物投与 1 時間後の線条体における DA 代謝物濃度を測定した。

• 結果

検討した全ての塩によっても HVA 及び DOPAC 量は上昇（　　　　の DOPAC は上昇傾向）した。4 種の塩で薬理活性に明確な差異はみられなかった（表ホ- 18）。

表ホ- 18　各種塩投与１時間後の線条体におけるDA代謝に対する作用
（平均値±標準誤差、n=6-8）

	経口投与（溶媒対照群に対する% a)）		腹腔内投与（溶媒対照群に対する%a)）	
	HVA	DOPAC	HVA	DOPAC
	114±13*	125±13	231±15*	215±17*
	136±5*	162±7*	249±27*	243±31*
フマル酸塩	120±4*	147±9*	196±14*	187±13*
	123±7*	138±12*	195±13*	190±14*

$p<0.05$：溶媒対照群との比較（Student's t 検定）

2）行動薬理試験（リスザルにおける条件回避試験）

● 方法

1 群 20 頭の雌雄リスザルに、クエチアピン量として 5 mg/kg の各種塩を経口投与後、既述の方法（本資料（1）1）①）により回避反応の回数を測定し、各種塩による回避反応の抑制（DA 拮抗）作用を検討した。

● 結果

結果を表ホ- 19 に示す。4 種の塩で薬理活性に明確な差異はみられなかった。

表ホ- 19　各種塩による条件回避反応試験

	有効頭数 / 使用頭数 a)			
			フマル酸塩	
クエチアピン（5 mg/kg、po）	10/20	14/20	13/20	8/20

a)：（回避反応の発現が 75 %以下に低下した動物数）/（試験に使用した動物数）

以上の結果から、4 種の塩の薬理活性に明確な差異は認められなかった。したがって、既述の薬理試験において認められた作用は、申請製剤の作用を十分反映しているものと考えられる。

2. 一般薬理試験

総括

クエチアピンは 50 mg/kg の経口投与により、顕著な鎮静作用を示したが、25 mg/kg では、局所麻酔作用は認められたものの、電撃痙攣、協調運動あるいはバルビタール睡眠に影響を及ぼさず、鎮痛作用は認められなかった。In vitro 試験において、クエチアピンは用量依存的な H_1（回腸）及び 5-HT_2（尾動脈）受容体に対する拮抗作用を示し、高濃度（10^{-5} M）では抗ムスカリン作用（回腸）、抗 α_1（輸精管）及び抗 H_2 作用（右心房）が認められた。その他、α_2（輸精管）及び β_2 受容体（気管鎖）に対する拮抗作用は認められず、また、検討した全ての受容体に対して作動作用は認められなかった。クエチアピンは血圧下降等循環器系に対する作用を示したが、この作用はアドレナリン α_1 受容体拮抗作用によると考えられる。消化器系においては 50 mg/kg の経口投与により胃酸分泌の抑制及び炭末輸送能の抑制が認められた。しかし、水及び電解質代謝に対する作用は認められなかった。

また、動物における主要な血漿中代謝物である M2 及び M1 はクエチアピンと同様の作用を示したが、ヒトでの主要代謝物 M4 は局所麻酔作用及び H1 受容体拮抗作用以外には作用を示さなかった。

(1) クエチアピンの一般薬理試験

クエチアピンの高用量投与時に認められる特徴のある薬理作用として、鎮静作用がある。この作用は、一般症状（例えば自発運動量低下）や循環器系（例えば心拍数及び血圧の減少）等に対して影響を及ぼす。50 mg/kg を投与した試験では、顕著な鎮静がみられ、試験結果を解析する上で影響を与えた。そこで、鎮静作用のみられなかった最高用量である 25 mg/kg を以後の一般薬理試験の用量とした。この用量は、アポモルヒネ誘発リスザル瞬目試験での ED_{50} 値（2.1 mg/kg）の 10 倍以上、臨床用量（150 ～ 750 mg/日）の約 2 ～ 10 倍（体重 60 kg として計算）に相当する。また、in vitro 試験での最高濃度（10^{-5} M）は、カニクイザルに 10 mg/kg 単回経口投与時の未変化体 Cmax（3.1×10^{-7} M、　図へ-10）の 30 倍以上、ヒト（750 mg/日）での定常状態の Cmax（3.0×10^{-6} M、表へ-42）の約 3.3 倍に相当する。

1) 一般症状及び行動に対する作用

クエチアピン 50 mg/kg をマウスに経口投与したとき、鎮静作用が認められ、自発運動量及び体温が低下した。しかし、25 mg/kg 投与時には、鎮静作用はみられず、測定した項目について作用は認められなかった。

2) 中枢及び体性神経系に対する作用

クエチアピンを 25 mg/kg 経口投与したとき、マウスにおける電撃痙攣閾値、ラットにおける回転棒上の協調運動及びマウスにおけるバルビタール誘発睡眠時間に対し影響はみられず、また、マウスにおいて鎮痛作用（ホットプレート法）も認められなかった。さらにクエチアピン 12.5 及び 25 mg/kg 膝窩内（坐骨神経領域）投与時、マウスの、逆さにされた金網上の歩行を阻害し、局所麻酔作用を示した。

3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

モルモット回腸において、10^{-7} M 以上でクエチアピンはヒスタミン H_1 受容体に対し拮抗作用を示し、10^{-5} M でムスカリン受容体に対し非特異的と考えられる拮抗作用を示した。モルモット右心房においては、10^{-5} M で H_2 受容体に対し拮抗作用を示した。マウス輸精管ではアドレナリン α_1 受容体に対し 10^{-5} M で拮抗作用を示し、ラット尾動脈ではセロトニン $5HT_2$ 受容体に対し用量依存的な拮抗作用を示した。ラット胃底条片では、10^{-5} M で拮抗作用がみられた。その他、α_2（輸精管）及び β_2 受容体（気管鎖）に対する拮抗作用は認められず、測定した全ての受容体では作動作用は認められなかった。

4) 呼吸器に対する作用

麻酔イヌにおいて、クエチアピン 2.5 mg/kg 及び 10 mg/kg の静脈内投与では、気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対する影響はみられなかった。なお、10 mg/kg 静脈内投与時に統計学的に有意（$p<0.01$）な血圧低下がみられたため、これ以上の用量増加は行なわなかった。

5) 循環器系に対する作用

自然発症高血圧ラット（SHR）では、50 mg/kg の経口投与で降圧作用がみられた。無麻酔イヌに 25 mg/kg を経口投与したとき、収縮期血圧の低下及び心拍数増加が認められ、心電図において軽度の PR 間隔短縮が認められた。麻酔下のイヌに対して 2.5 mg/kg を静脈内投与した時、血圧及び心拍数を若干低下させたが、心電図において PR 間隔及び QT 間隔には変化は認められなかった。10 mg/kg 静脈内投与時には拡張期及び収縮期血圧の低下が認められた。

以上のように、ラット及びイヌで循環器系への作用がみられたが、これはクエチアピンのアドレナリン α_1 受容体拮抗作用及び鎮静作用に関連すると考えられる。なお、毒性試験では、イヌにおける 6 ヵ月及び 12 ヵ月経口投与毒性試験（最高用量 100 mg/kg/日）ならびにサルにおける 56 週間経口投与毒性試験（最高用量 225 mg/kg/日）の三試験で心循環器系に対する作用を検討し、このうち、イヌ 6 ヵ月経口投与毒性試験で、心拍数の増加及び一過性の頻脈（50 mg/kg/日以上）が認められたものの、他の二試験では心循環器系に対する作用は認められなかった（　　表ニ-10、表ニ-12 及び表ニ-13）。

表ホ- 20　クエチアピンの一般薬理試験成績一覧表

試験項目	動物種（n）	投与量（濃度）・経路	結果	
一般症状及び行動に対する作用				
一般症状及び行動（多次元観察）	マウス（n=8）	50 mg/kg po	鎮静作用が認められ、自発運動量、体温が有意に低下した。	
	マウス（n=8）	25 mg/kg po	作用なし	
中枢及び体性神経系に対する作用				
痙攣作用（電気刺激）	マウス（n=6）	25 mg/kg po	作用なし	
運動協調性（回転棒）	ラット（n=8）	25 mg/kg po	作用なし	
麻酔作用	ラット（n=8）	25 mg/kg po	作用なし	
鎮痛作用（ホットプレート法）	マウス（n=10）	25 mg/kg po	作用なし	
局所麻酔作用（逆さ歩行）	マウス（n=10）	6.25、12.5、25 mg/kg 膝窩内	12.5 及び 25 mg/kg で作用を示した。	
自律神経系及び平滑筋に対する作用 (in vitro)			作動作用	拮抗作用
回腸（ムスカリン、H_1）	モルモット（n=4）	10^{-7}, 10^{-5} M	作用なし	10^{-5} M で作用あり（ムスカリン受容体）。用量依存的な作用あり（H_1受容体）
右心房（H_2）	モルモット（n=4）	10^{-7}, 10^{-5} M	作用なし	10^{-5} M で作用あり
気管鎖（β_2）	モルモット（n=4）	10^{-7}, 10^{-5} M	作用なし	作用なし
輸精管（α_1）	マウス（n=4）	10^{-7}, 10^{-5} M	作用なし	10^{-5} M で作用あり
輸精管（α_2）	マウス（n=4）	10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5} M	作用なし	作用なし
尾動脈（$5HT_2$）	ラット（n=4）	10^{-7}, 10^{-5} M	作用なし	用量依存的な作用あり
胃底条片（$5HT_1$）	ラット（n=4）	10^{-7}, 10^{-5} M	作用なし	10^{-5} M で作用あり
呼吸器系に対する作用				
気道抵抗・動肺コンプライアンス	麻酔イヌ（n=3）	2.5, 10 mg/kg iv	作用なし	
循環器系に対する作用				
抗高血圧作用	自然発症高血圧ラット（n=4-6）	50 mg/kg po	投与 2, 5 時間後において、血圧低下が認められた。	
血圧・心拍数・心電図	無麻酔イヌ（n=5）	25 mg/kg po	軽度の、収縮期血圧低下、心拍数増加、PR 間隔の短縮がみられた。	
血流量・血圧・心拍数・心電図	麻酔イヌ（n=5）	2.5 mg/kg iv	血圧及び心拍数の低下がみられた。	
血圧・心拍数	麻酔イヌ（n=3）	2.5, 10 mg/kg iv	10 mg/kg で拡張期及び収縮期血圧の低下が認められた。	
消化器系に対する作用				
胃液分泌	イヌ（n=3）	50 mg/kg po	胃酸分泌抑制が認められた。	
炭末輸送能	マウス（n=10）	50 mg/kg po	輸送能低下が認められた。	
水及び電解質代謝に対する作用				
尿量・尿中電解質	ラット（n=4）	50 mg/kg po	作用なし	

6) 消化器系に対する作用

イヌにおいて 50 mg/kg 経口投与時に、鎮静作用に関連すると考えられる胃酸分泌抑制がみられた。また、マウスにおける 50 mg/kg 経口投与時にも、鎮静作用に関連すると思われる炭末輸送能の低下がみられた。

7) 水及び電解質代謝に対する作用

50 mg/kg の経口投与では、生理食塩液負荷ラットにおける尿量、ナトリウム、カリウム及びクロライド排泄に対して、投与後 6 時間影響を及ぼさず、利尿あるいは抗利尿作用を有さないものと考えられる。

(2)代謝物の一般薬理試験

ラット、イヌ、サル及びヒトでの主代謝物の M2、M1 及び M4 について、一般薬理試験を実施した。設定用量はクエチアピンと同じ 25 mg/kg (po) とした。

1) 一般症状及び行動に対する作用

M2 を 25 mg/kg 経口投与時、 運動失調、眼瞼下垂ならびに運動量及び体温の低下がみられた。M1 及び M4 は作用は示さなかった。

2) 中枢及び体性神経系に対する作用

M2、M1、M4 を 12.5 及び 25 mg/kg 膝窩内(坐骨神経領域)投与時、マウスの、逆さにされた金網上の歩行を阻害し、局所麻酔作用を示した。いずれの薬物も、協調運動及びバルビタール睡眠に対して影響を及ぼさず、鎮痛作用も示さなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

M2 は 10^{-7} M 以上で、回腸のヒスタミン H_1 受容体及びムスカリン受容体に対し非競合的な拮抗作用を示した。さらに、ラット大動脈のセロトニン $5HT_2$ 受容体に対し非競合的な拮抗作用を示した。

M1 は 10^{-5} M で、回腸のヒスタミン H_1 受容体に対して非競合的な拮抗作用及びムスカリン受容体に対し競合的な拮抗作用を示した。また、10^{-6} M で、ラット大動脈のセロトニン $5HT_2$ 受容体に対し、非競合的な拮抗作用を示した。

M4 においては、10^{-7} M 以上で、回腸のヒスタミン H_1 受容体に対し非競合的な、ムスカリン受容体に対し競合的な拮抗作用を示した。

いずれの薬物も、β_2 受容体(気管鎖)ならびに β_1 及び H_2 受容体(右心房)に対しては拮抗作用を示さず、 また、測定した全ての受容体で作動作用を示さなかった。

その他の循環器系、消化器系ならびに水及び電解質代謝に対しては作用を示さず、一般薬理試験において、主要代謝物はクエチアピンに比して特記すべき作用を示さなかった。

表ホ- 21　クエチアピン代謝物の一般薬理試験成績一覧表

引用文献一覧

[1] Stille, G. and Hippius, G.: Pharmakopsychitrie, 4, 182-191, 1971
[2] Amsler, H.A.: Acta Psychiat. Scand., 56, 241-248, 1977
[3] Duinkerke, S.J., et al.: Br. J. Psychiatry, 163, 451-455, 1993
[4] Cook, L. and Catania, A.C.: Fed. Proc., 23, 818-835, 1964
[5] Migler, B.M. et al.: Psychopharmacology, 112, 299-307, 1993
[6] Stevens, J.R.: Am. J. Psychiatry, 135, 223-226, 1978
[7] Karson, C. et al.: Biological Psychiatry, 16, 679-682, 1981
[8] Martres, M.P. et al.: Brain Research, 136, 319-337, 1977
[9] Moore, N. and Axton, M.S.: Psychopharmacology, 94, 263-266, 1988
[10] Griffith, J.D.: Amphetamines and Related Compounds. Costa, E., Garattini, S. (Eds) Raven Press, New York, p897-904, 1970
[11] Megens, A.A.H.P. et al.: Drug Dev. Res., 26, 129-145, 1992
[12] Robinson, M.B. et al.: J. Neurochem., 58, 1016-1022, 1992
[13] Lucki, I. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 228, 133-139, 1984
[14] Ellenbroek, B.A.: Animal models in Psychopharmacology. Olivier, B., Mos. J., Slangen. J.L. (Eds) Birkhauser Verlag, Basel p265-284, 1991
[15] Ellenbroek, B. A. Et al.: Neuropsychopharmacology, 2, 191-199, 1989
[16] Miczek, K.M. et al.: Psychopharmacology, 76, 163-171, 1982
[17] Keith, V.A. et al.: Biol. Psychiatry, 30, 557-566, 1991
[18] Wiley, J.L.: Pharmacol. Biochem. Behav., 49, 1025-1028, 1994
[19] Addington, D.E. et al.: J. Clin. Psychiatry, 56, 484-485, 1995
[20] Radford, J.M. et al.: J. Clin. Psychopharmacol., 15, 225-226, 1996
[21] Rich, S.S. et al.: J. Clin. Psychiatry, 56, 556-559, 1995
[22] Carey, G. et al.: Behavioral Pharmacology, 5 (Suppl. 1), 114, 1994
[23] Casey, D.E. et al.: Schizophrenia. Hirsch, S.R., Weinberger, D.R. (Eds) Blackwell Science Ltd., UK, p546-565, 1995
[24] Weiss, B. Et and Santelli, S.: Science, 200, 799-801, 1978
[25] Chiodo, L.A. et al.: J. Neurosci., 3, 1607-1619, 1983
[26] White, F.J. et al.: Science, 221, 1054-1057, 1983
[27] Chiodo, L.A. and Bunney B.S.: J. Neurosci., 5, 2539-2544, 1985
[28] Bunney, B.S.: The Neurobiology of Dopamine. Horn, A.S., Korf, J., Westerink, B.H.C. (Eds) Academic Press, New York p417-452, 1979
[29] Bunney, B.S. and Aghajanian, G.K.: Antipsychotic Drugs, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. Sedvall, G., Uvnas, B., Zotterman, Y. (Eds) Pergamon, New York p305-318, 1975
[30] Bunney, B.S. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 185, 560-571, 1973
[31] Wang, R.Y. et al.: Brain/Research Reviews, 3, 153-165, 1981
[32] Roos, B.E.: J. Pharm. Pharmacol., 820-821, 1965
[33] Anden, N-E. et al.: Eur. J. Pharmacol., 11, 303-314, 1970
[34] Seeman, P.: Pharmacological Review, 32, 229-313, 1980
[35] Saller, C.F. and Salama, A.I.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 334, 125-132, 1986
[36] Leysen, J.E. et al.: Mol. Pharmacol., 41, 494-508, 1992
[37] Anden, N.E. and Stock, G.: J. Pharm. Pharmacol., 24, 346-348, 1973
[38] Saller, C.F. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 253, 1162-1170, 1990
[39] Meltzer, H.Y.: Novel Antipsychotic Drugs. Meltzer HY (Ed) Raven Press Ltd., New York p1-13, 1992
[40] Clemens, J.A. et al.: Fed. Proc., 39, 2907-2911, 1980
[41] Saller, C.F. and Salama, A.I.: Eur. J. Pharmacol., 122, 139-142, 1986
[42] Meltzer, H.Y. et al.: Life Sciences, 17, 339-342, 1975
[43] Hamner, M.B. et al.: Psychopharmacol. Bull., 32, 107-110, 1996
[44] Saller, C.F. et al.: Life Sciences, 45, 917-929, 1989
[45] Klawans, H.L.: Am. J. Psychiatry, 130, 82-86, 1973
[46] Sayers, A.C. et al.: Psychopharmacologia, 41, 97-104, 1975
[47] Robertson, G.S. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 271, 1058-1066, 1994
[48] Bymaster, F.P. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 87-96, 1996
[49] Leysen, J.E. et al. : Psychopharmacology, 112, S40-S54, 1993
[50] Kato T. et al. : Japan. J. Pharmacol., 54, 478-481, 1990

略語一覧表

略語	略語内容
クエチアピン	2-[2-(4-ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙ-1-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾆﾙ)ｴﾄｷｼ]ｴﾀﾉｰﾙ なお、試験に用いたクエチアピン原末はフマル酸塩（本概要ロ項、表ロ－1）である。
M 1	11-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-7-ｵｰﾙ
M 2	11-[4-[2-(2-ﾊｲﾄﾞﾛｷｼｴﾄｷｼ)ｴﾁﾙ]ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-7-ｵｰﾙ
M 3	11-[4-[2-(2-ﾊｲﾄﾞﾛｷｼｴﾄｷｼ)ｴﾁﾙ]ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-8-ｵｰﾙ
M 4	2-[2-[4-(5-ｵｷｿｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙ)ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]ｴﾄｷｼ]ｴﾀﾉｰﾙ
M 5	11-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ
M 6	2-(4-ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)ｴﾀﾉｰﾙ
M 7	[4-(5-ｵｷｿｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙ)ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]酢酸
M 8	[2-[4-(5-ｵｷｿｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙ)ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]ｴﾄｷｼ]酢酸
M 9	(4-ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)酢酸
M 10	[2-(4-ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)ｴﾄｷｼ]酢酸
M 11	[2-[4-(7-ﾋﾄﾞﾛｷｼｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙ)ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]ｴﾄｷｼ]酢酸
M 12	11-[4-(2-ﾊｲﾄﾞﾛｷｼｴﾁﾙ)ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-7-ｵｰﾙ
M 13	4-(5-ｵｷｿｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b,f][1,4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-11-ｲﾙﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)ｴﾀﾉｰﾙ
HPLC-UV	紫外吸光光度計を検出器とする高速液体クロマトグラフィ
HPLC-UV/ECD	紫外吸光検出器及び電気化学検出器を用いる高速液体クロマトグラフィ
GC-MS	質量分析計を検出器とするガスクロマトグラフィ
LC-MS/MS	タンデム型質量分析計を検出器とする高速液体クロマトグラフィ
Cmax	最高血漿中濃度
Tmax	Cmax 到達時間
AUC_{0-t}	時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$t_{1/2}$	血漿中濃度推移における終末相の半減期
CL	全身クリアランス
CL/f	経口投与時の血漿中濃度推移に基づく、みかけの全身クリアランス
Vss	定常状態におけるみかけの分布容積
V_z/f	経口投与時の血漿中濃度推移に基づく、みかけの分布容積
T_4	サイロキシン
UDP	ウリジン-5'-二リン酸
UDP-GT	UDP-グルクロン酸転移酵素

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄

総括

表ヘ－１　動物における吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表

試験項目			種	性	被験物質	投与経路：投与量 (mg/kg)
吸収	血漿中濃度	単回投与	ラット	雌雄	^{14}C-クエチアピン	静注：10 、経口：25, 125
			イヌ	雄	^{14}C-クエチアピン	静注：1 、経口：10
			イヌ	雌	^{14}C-クエチアピン	静注：1 、経口：10
			カニクイザル	雄	^{14}C-クエチアピン	静注：0.5 、経口：10
		反復投与	ラット	雌雄	^{14}C-クエチアピン	経口：25
			ラット	雌雄	クエチアピン	経口：25,50,150
			ラット	雌雄	クエチアピン	経口：25,50,150
			ラット	雌雄	クエチアピン	経口：25,50,150
			ラット	雌雄	クエチアピン	経口：25,50,150,300
			イヌ	雌雄	クエチアピン	経口：25,50,100
			イヌ	雌雄	クエチアピン	経口：25,50,100
			カニクイザル	雌雄	クエチアピン	経口：43.5
			カニクイザル	雌雄	クエチアピン	経口：25,100,225
	吸収部位		ラット	雄	クエチアピン	－
分布	組織内濃度	単回投与	ラット	雄	^{14}C-クエチアピン	経口：25
		単回・反復投与	ラット	雌雄	^{14}C-クエチアピン	経口：25
		単回・反復投与	イヌ	雄	^{14}C-クエチアピン	経口：25, 100
	全身オートラジオグラフィ	単回投与	ラット	雄	^{14}C-クエチアピン	経口：25
	胎盤通過性		ラット	雌	クエチアピン	経口：200
			ウサギ	雌	クエチアピン	経口：100
	血漿蛋白結合		ラット、イヌ、ヒト	－	^{14}C-クエチアピン	*in vitro*
			マウス、ウサギ	－	^{14}C-クエチアピン	*in vitro*
	血球への分配		ラット	－	^{14}C-クエチアピン	*in vitro*
代謝	血液、尿、糞中代謝物		ラット、イヌ、ヒト カニクイザル	－	^{14}C-クエチアピン	経口：2 (ヒト)、10 (イヌ、サル)、25 (ラット)
	胆汁中代謝物		ラット	雄	^{14}C-クエチアピン	経口：25
	酵素誘導		マウス	雄	クエチアピン	混餌投与：400-750
			ラット	雌雄	クエチアピン	経口：25,50,150
			ラット	雌雄	クエチアピン	経口：300
			イヌ	雌雄	クエチアピン	経口：25,50,100
	酵素阻害		ラット	雌雄	クエチアピン	経口：150
排泄	尿、糞中排泄	単回投与	ラット	雌雄	^{14}C-クエチアピン	静注：2 、経口：25
			イヌ	雄	^{14}C-クエチアピン	静注：1 、経口：10
			イヌ	雌	^{14}C-クエチアピン	静注：1 、経口：1, 10
			カニクイザル	雄	^{14}C-クエチアピン	静注：0.5 、経口：10
		反復投与	ラット	雌雄	^{14}C-クエチアピン	経口：25
	胆汁中排泄	単回投与	ラット	雄	^{14}C-クエチアピン	静注：5 、経口：5
			ラット	雄	^{14}C-クエチアピン	経口：25
			ラット	雌	^{14}C-クエチアピン	静注：5 、経口：5 , 25
			イヌ	雄	^{14}C-クエチアピン	静注、経口：1
	乳汁移行	単回投与	ラット	雌	^{14}C-クエチアピン	経口：25

(注) 投与剤形：クエチアピンは　　　塩で投与し、投与量はクエチアピン換算量で表示した。

表ヘー 2 ヒトにおける試験一覧表

試験項目		被験者	性	被験物質	投与経路：投与量
血漿中濃度	単回投与	健常人	男	クエチアピン	経口：1, 5, 10, 20 mg
	反復投与	健常人	男	クエチアピン	経口：10 mg
		患者	男	クエチアピン	経口：100 mg [b)]
		外国人患者	男女	クエチアピン	経口：100, 250, 375 mg [b)] 75, 150, 250 mg [a)]
食事の影響		健常人	男	クエチアピン	経口：20 mg
		外国人患者	男	クエチアピン	経口：100 mg [a)]
肝障害による影響		外国人 [g)]	男女	クエチアピン	経口：25 mg 単回投与
腎障害による影響		外国人 [h)]	男女	クエチアピン	経口：25 mg 単回投与
高齢者の試験		患者	男	クエチアピン	経口：100 mg [b)]
		外国人患者	男女	クエチアピン	経口：100, 250 mg [a)]
代謝及び排泄		外国人患者	男	^{14}C-ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	経口：150 mg [a)]
P450 分子種の同定		(ヒト)	−	^{14}C-ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	*in vitro*
酵素阻害		(ヒト)	−	クエチアピン	*in vitro*
薬物相互作用 本薬が及ぼす影響		外国人患者	男	クエチアピン アンチピリン	経口：250 mg [a)] 経口：1000 mg 単回投与
		外国人患者	男女	クエチアピン リチウム	経口：250 [a)] 経口：300-1200 mg×2/日
		外国人患者	男	クエチアピン ロラゼパム	経口：250 mg [a)] 経口：2 mg 単回投与
本薬が受ける影響		外国人患者	男	クエチアピン シメチジン	経口：150 mg [a)] 経口：400 mg×3/日（10 回投与）
		外国人患者	男	クエチアピン フェニトイン	経口：250 mg [a)] 経口：100 mg×3/日（10日間投与）
		外国人患者	男	クエチアピン イミプラミン ﾌﾙｵｷｾﾁﾝ	経口：300 mg [b)] 経口：75 mg×2/日（7 日間） 経口：60 mg×1/日（9 日間）
		外国人患者	男	クエチアピン ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ リスペリドン チオリダジン	経口：300 mg [b)] 経口：7.5 mg×2/日（9 日間） 経口：3 mg×2/日（9 日間） 経口：200 mg×2/日（9 日間）
		健常外国人	男	クエチアピン ｹﾄｺﾅｿﾞｰﾙ	経口：25 mg 経口：200 mg/日（4日間投与）
生物学的同等性		健常外国人	男	クエチアピン	経口：25mg 単回投与（25mg 錠 [c, d)]）
		外国人患者	男	クエチアピン	経口：200 mg [b)] (100mg錠 [c)]及び200mg錠 [e)])
		外国人患者	男	クエチアピン	経口：100 mg [b)] (25mg 錠 [d)]及び 100mg 錠 [d)])
	溶出試験	−	−	クエチアピン	25mg 錠 [c, d)] 及び 100mg 錠 [c, d)]
		−	−	クエチアピン	100mg 錠 [c, d)]
		−	−	クエチアピン	100mg 錠 [d)]及び 200mg 錠 [e)]
		−	−	クエチアピン	25mg 錠 [f)]及び 100mg 錠 [f)]

a) 初回投与量を 25mg とする 1 日 3 回反復投与・用量漸増試験
b) 初回投与量を 25mg とする 1 日 2 回反復投与・用量漸増試験
c) 第Ⅱ相試験使用製剤
d) 　%コーティング申請製剤（第Ⅲ相試験使用製剤）
e) 着色剤以外の成分含有率が申請製剤 100mg 錠と同じ錠剤
f) 　%コーティング申請製剤
g) 健常外国人及び肝障害を持つ外国人
h) 健常外国人及び腎障害を持つ外国人

動物における試験成績

(1) 吸収

胆管カニューレを施したラット及びイヌにおける尿、胆汁中排泄率から、クエチアピンの吸収率は 83%以上であると推察された。また、経口及び静脈内投与時の尿中排泄率の比較から、カニクイザルにおけるクエチアピンの吸収率はほぼ 100%であると示唆された。

ラット、イヌ及びカニクイザルおけるクエチアピンの吸収は速やかであり、投与後 3 時間以内に Cmax が認められた。また、クエチアピンの初回通過効果は大きく、クエチアピンの代謝は速やかであると考えられた。

(2) 分布

ラットに ^{14}C-クエチアピンを単回経口投与したところ、放射能は全身に広く分布した。消化管以外では副腎、ハーダー腺、下垂体、腎臓、肝臓及び肺に高い放射能濃度が認められ、投与後 0.5−1 時間に最高濃度を示した。腎臓、肝臓、脾臓及び甲状腺以外の組織では、投与後 168 時間までに組織内放射能濃度が検出限界と同程度となった。また、1 日 1 回反復経口投与した場合、組織内放射能濃度は投与開始後 9 日以内に定常状態に到達し、その消失速度は単回投与時と同程度であった。さらに、ラット及びイヌおいて、眼のメラニン含有組織への分布が認められた。

ラット及びウサギにおいて、胎児組織へのクエチアピンの分布が認められた。また、ラットの乳汁中にクエチアピン及びその代謝物が検出された。

ヒト、ラット、イヌ、マウス及びウサギの血漿におけるクエチアピンの蛋白結合率は約 63-83% であり、クエチアピン濃度による変化はなかった。

(3) 代謝

ラット、イヌ及びカニクイザルにおいて、芳香環の水酸化、脱アルキル化、側鎖の酸化、S-オキシド化及び第二相抱合化が認められ、第二相抱合化反応はグルクロン酸抱合化であると推定された（図へ－ 13）。主代謝経路は、ラット及びカニクイザルでは、M１への芳香環の水酸化及びN-脱アルキル化であり、イヌではM２への水酸化であった。しかしながら、側鎖の酸化及びS-オキシド化等の他の代謝経路によって生成する代謝物も認められた。また、イヌ及びカニクイザルでは、血漿中の抱合型代謝物の割合が高かった。

薬物代謝酵素系に及ぼす影響を検討したところ、ラットの高用量群でクエチアピンはフェノバルビタール型の酵素誘導作用を示したが、その作用はフェノバルビタールよりも弱かった。一方、イヌにおける酵素誘導作用は認められなかった。

(4) 排泄

ラット及びイヌに ^{14}C-クエチアピンを投与したときの尿、糞及び胆汁中放射能排泄率から、主排泄経路は胆汁を介する糞への排泄であると考えられた。また、ラット及びイヌにおいて、放射能の排泄に性差は認められなかった。一方、カニクイザルに ^{14}C-クエチアピンを投与したところ、放射能は尿及び糞へほぼ均等に排泄された。さらに、ラットでは投与後 24 時間までに投与量の 80%以上が排泄され、放射能の排泄は速やかであった。

ラット及びイヌにおける胆汁中放射能排泄率は高かったが、クエチアピン及びクエチアピン抱合体の胆汁中排泄率は低く、クエチアピンの腸肝循環は示唆されなかった。

ヒトにおける試験成績

(1) 健常人における試験成績

単回経口投与後のクエチアピンの吸収及び消失は速やかであった。クエチアピン 10 及び 20 mg の用量における薬物動態パラメータの比較から線形性が示唆された。また、クエチアピンの吸収に及ぼす食事の影響はないと推察された。さらに、1 日 1 回反復投与中の血漿中クエチアピン濃度に明らかな蓄積は認められなかった。

(2) 精神分裂病患者における試験成績

健常人の場合と同様に、クエチアピンの吸収及び消失は速やかであった。活性代謝物であるM 1 及びM 2 の AUC_{0-12h} はクエチアピンの 2.9%及び 5.6%であった。また、外国人における試験結果から、臨床用量におけるクエチアピンの体内動態はほぼ線形であること、及び食事の影響をほとんど受けないことが示された。さらに、外国人の試験で肝障害及び腎障害の影響を検討したところ、肝障害によるクリアランスの低下が示唆されたが、腎障害の指標であるクレアチニンクリアランスとクエチアピンのクリアランスとの間には明らかな相関関係が認められなかった。

(3) 高齢精神分裂病患者における試験成績

高齢精神分裂病患者では、血漿中クエチアピン濃度が非高齢患者に比較して高く推移する被験者が認められ、クエチアピン肝クリアランスの低下が示唆された。また、外国人における試験でも高齢者におけるみかけのクリアランス（CL/f）の低下がみられ、高齢患者に対する用量調節には注意が必要であると考えられた。

(4) 代謝及び排泄

ヒトに ^{14}C-クエチアピンを投与したときの尿及び糞中への累積放射能排泄率は、各々72.8±1.1%及び 20.2±1.1%であった。また、尿中主代謝物はM 8 及びM 10 であり、ヒトにおける主代謝経路は側鎖の酸化及びS-オキシド化であると考えられた。さらに、ヒト肝ミクロソームによるクエチアピン代謝に関与する主なチトクローム P-450 は CYP3A4 であった。

ヒト P-450 に対する *in vitro* 阻害作用を検討したところ、クエチアピン及びその代謝物は阻害能を示したが、ヒト血漿中濃度を考慮すれば、臨床上問題となる阻害能ではないと予測された。

(5) 薬物相互作用

クエチアピンとの併用及び薬物相互作用の可能性を考慮して併用薬剤を選択し、クエチアピンとの薬物相互作用について検討した。

アンチピリン、リチウム及びロラゼパムの体内動態に及ぼすクエチアピン併用の影響を検討したところ、薬物相互作用は示唆されなかった。

フェニトイン（CYP3A4 誘導剤）あるいはチオリダジンを併用投与したところ、血漿中クエチアピン濃度が低下し、これらの薬剤との併用時にはクエチアピンを増量する必要があると考えられた。なお、シメチジン（非特異的 P-450 阻害剤）、イミプラミン、フルオキセチン、リスペリドンあるいはハロペリドールを併用投与した場合には、クエチアピンの体内動態に変化は認められなかった。

(6) クエチアピンの体内動態に関する日本人と外国人との比較

健常人にクエチアピンを単回経口投与したときのクリアランス（CL/f）を日本人と外国人との間で比較したところ、その平均値及び被験者間変動は同程度であった。

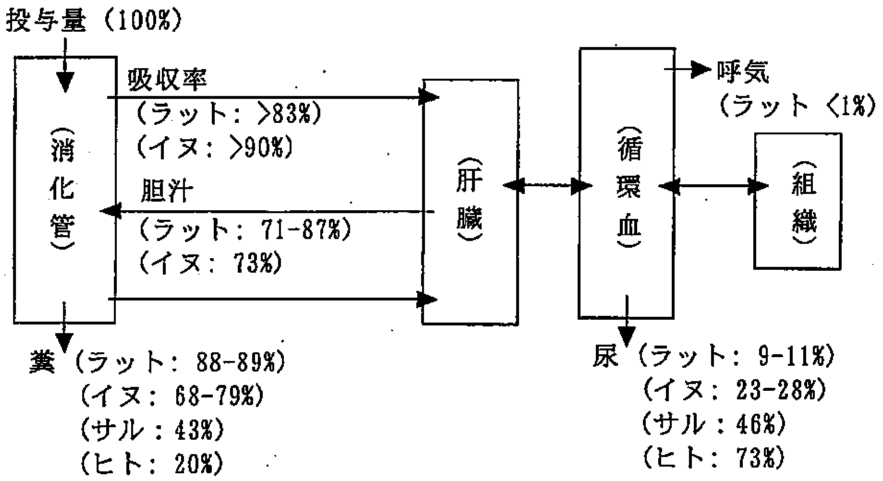
また、精神分裂病患者にクエチアピン 100mg を反復投与したときの定常状態における血漿中クエチアピン濃度推移を比較した。非高齢者及び高齢者における血漿中クエチアピン濃度は、日本人と外国人との間で同様の推移を示した。

(7) 生物学的同等性

後期第Ⅱ相試験終了後に製剤処方の変更が実施された。また、第Ⅲ相試験で使用した製剤におけるコーティング剤の含量は %であったが、申請製剤ではコーティング剤の含量を %に変更した。さらに、外国での使用を目的として 200mg 錠が製造されている。

ヒトにおける生物学的同等性試験を実施し、25mg 錠間の比較、第Ⅱ相試験製剤 100mg 錠と外国市販用製剤 200mg 錠との比較及び第Ⅲ相試験製剤の含量違いの比較を行った。また、溶出試験により、第Ⅲ相試験製剤 100mg 錠と外国市販用製剤 200mg 錠を比較を行うとともに、コーティング含量の変更による影響を検討した。以上の試験結果から、第Ⅱ相試験製剤、第Ⅲ相試験製剤及び申請製剤の間の生物学的同等性が示されるものと判断した。

図へ－ 1に本薬の動物及びヒトにおける体内動態の概要を示す。



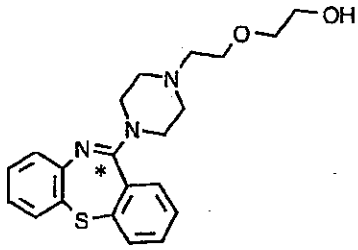
図へ－ 1 クエチアピンの体内動態

1. 被験物質及びその定量法

(1) 標識体

1) 被験物質

クエチアピンのジベンゾチアゼピン環を放射性同位元素 ^{14}C で標識した。すなわち、
を出発原料とし、
を合成した後、 と反応させ、^{14}C-クエチアピン（図へ－ 2）を合成した。^{14}C-クエチアピンを英国ゼネカ社にて合成したところ、標識化合物の放射化学的純度は 98%以上であった（表へ－ 3）。なお、試験に用いた ^{14}C-クエチアピンの原末はフマル酸塩である。



図へ－ 2　^{14}C-クエチアピンの化学構造式（＊：^{14}C の標識位置）

表へ－ 3　^{14}C-クエチアピンの比放射能及び放射化学的純度

ロット番号	比放射能	放射化学的純度
U31078	24.8 (μCi/mg)	>98 (%)
1R1	52.1	>98

2) 定量法

液体試料（尿、血漿、胆汁及びケージ洗浄液）に適量のシンチレーターを添加し、その放射能濃度を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。糞試料及び組織試料は必要に応じてホモジナイズし、サンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC にて放射能濃度を測定した。また、未変化体及び代謝物の測定には HPLC を用い、質量分析法にて代謝物の構造を推定した。

(2) 非標識体

1) 被験物質

試験にはクエチアピンをフマル酸塩として用いた。なお、本資料中に記載した用量は、クエチアピン換算値である。

2) 定量法

ラット及びイヌ血漿中におけるクエチアピン及び代謝物（Ｍ２及びＭ４）の定量を目的とし、HPLC-UV 法を確立した 。ついで、ヒト血漿中におけるクエチアピン及びＭ２の高感度な定量法として、GC-MS 法を確立した 。また、HPLC によるヒト血漿中におけるクエチアピン及び代謝物

（Ｍ１及びＭ２）の高感度定量法として、HPLC-UV/ECD 法を確立した　　。さらに、測定操作の簡便・迅速化のために、LC-MS/MS によるヒト血漿中クエチアピン、Ｍ１及びＭ２の同時定量法も確立した　　。以上の定量法に関する真度、精度及び直線性の検討結果を表へー 4から表へー 7に示す。なお、サル血漿中濃度の測定には、HPLC-UV/ECD 法を適用した。

表へー 4 HPLC-UV によるラット血漿中クエチアピン、Ｍ２及びＭ４の定量に関するバリデーション

表へー 5 GC-MS によるヒト血漿中クエチアピン及びＭ２の定量に関するバリデーション

表へ－6　HPLC-UV/ECD によるヒト血漿中クエチアピン、Ｍ１及びＭ２の定量に関するバリデーション

表へ－7　LC-MS/MS によるヒト血漿中クエチアピン、Ｍ１及びＭ２の定量に関するバリデーション

2. 動物における試験成績

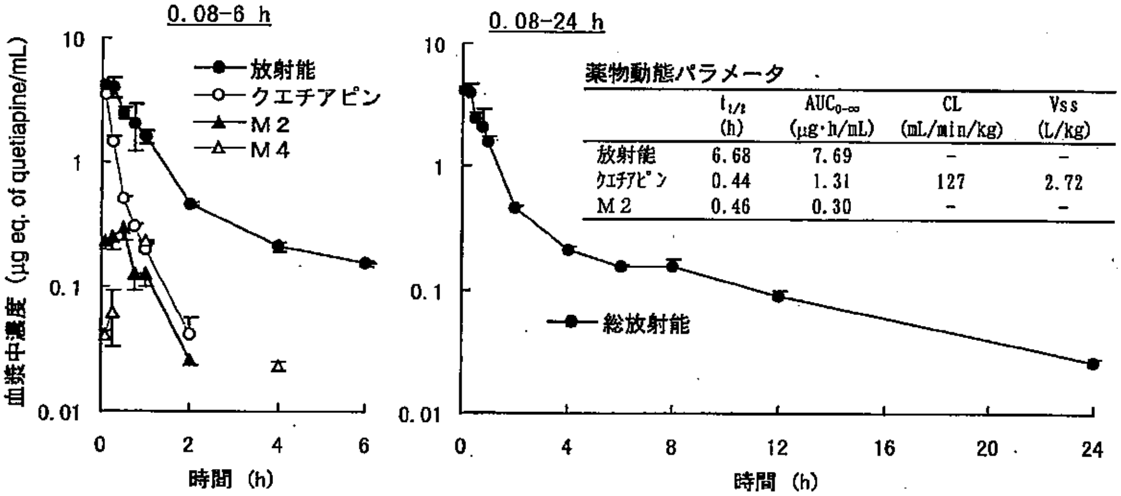
(1) 吸収

1) ラットにおける血漿中濃度推移

① 単回静脈内投与試験

雌雄ラットに ^{14}C-クエチアピンを 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、放射能、クエチアピン、M 2 及びM 4 の血漿中濃度を測定した（図へ－ 3）。血漿中からのクエチアピンの消失は速やかであり、投与後 0.5 時間の血漿中クエチアピン濃度は血漿中M 2 濃度と同程度であった。雄及び雌におけるクエチアピンの血漿クリアランスは 127 及び 120 mL/min/kg であり、$t_{1/2}$ は 0.44 及び 0.27 時間であった。また、放射能の $t_{1/2}$ は雄で 6.68 時間であり、雌で 7.94 時間であった。以上のことから、クエチアピンの代謝は速やかであり、クエチアピンの消失に性差がないことが示唆された。

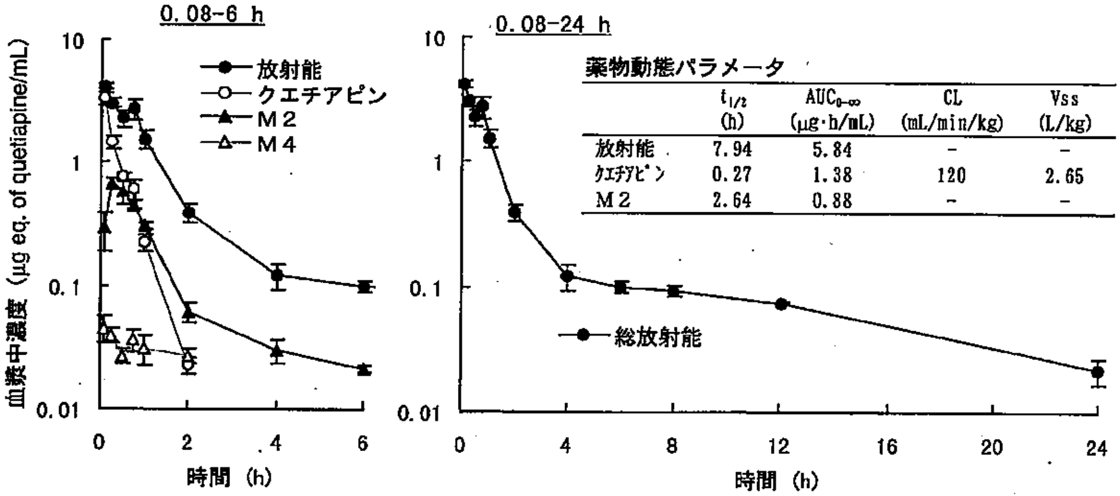
(1) 雄ラット



薬物動態パラメータ

	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)
放射能	6.68	7.69	－	－
ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	0.44	1.31	127	2.72
M 2	0.46	0.30	－	－

(2) 雌ラット



薬物動態パラメータ

	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)
放射能	7.94	5.84	－	－
ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	0.27	1.38	120	2.65
M 2	2.64	0.88	－	－

図へ－ 3　雌雄ラットにおける ^{14}C-クエチアピン（10mg/kg）単回静脈内投与後の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差、n=3）

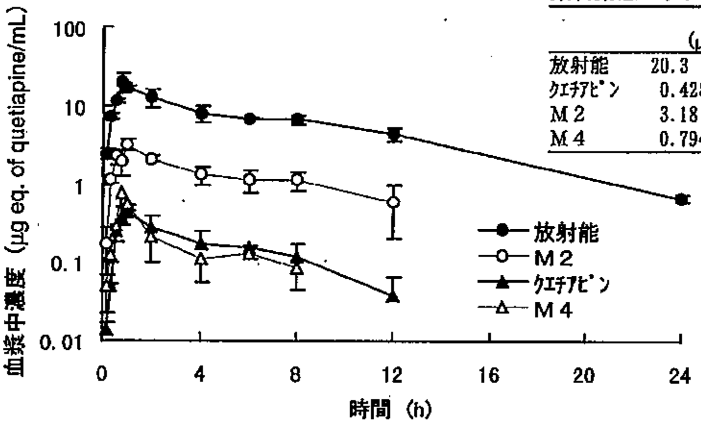
② 単回経口投与試験

雌雄ラットに ^{14}C-クエチアピンを 25 及び 125 mg/kg の用量で単回経口投与し、放射能、クエチアピン、M２及びM４の血漿中濃度を測定した。図へ－ 4に 125 mg/kg の結果を示し、図へ－ 5には 25 mg/kg の結果を反復投与後の血漿中濃度推移とともに示す。投与後 0.33-1 時間にクエチアピンの Cmax が認められ、クエチアピンの吸収は速やかであった。25 mg/kg から 125 mg/kg への用量の増加によって、Cmax は 4.6-4.7 倍に増加した。また、125 mg/kg における $t_{1/2}$ は 3-4 時間であり、クエチアピンの消失は速やかであった。

雌ラットにおけるクエチアピンの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$は、雄ラットの 3.3-3.5 倍であった。一方、雌ラットの血漿中M２濃度及びM４濃度は、雄ラットよりも低かった。従って、雌ラットのクエチアピン代謝速度は、雄ラットよりも遅いと推察された。

経口投与時（125 mg/kg）及び静脈内投与時（10 mg/kg）の $AUC_{0-\infty}$に基づいてクエチアピンの生物学的利用率を求めたところ、雄ラットで 13%であり、雌ラットでは 44%あった。さらに、最初の測定時点（投与後 10 分）における血漿中クエチアピン濃度は血漿中M２濃度よりも低かった。これらのことから、ラットにおけるクエチアピンの初回通過効果は大きく、その程度は雌よりも雄の方が大きいと考えられた。

(1) 雄ラット

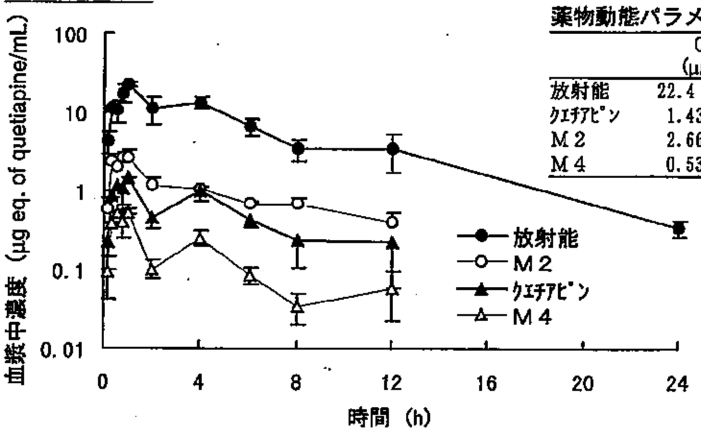


薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	BA (%)
放射能	20.3 ±5.6	0.75	6.4	137	-
ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	0.428±0.037	1.0	3.5	2.13	13
M２	3.18 ±0.493	1.0	5.8	20.8	-
M４	0.794±0.491	0.75	-	-	-

BA：生物学的利用率

(2) 雌ラット



薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	BA (%)
放射能	22.4 ±1.29	1.0	4.5	122	-
ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	1.43 ±0.012	1.0	3.9	7.51	44
M２	2.66 ±0.563	1.0	6.3	14.9	-
M４	0.536 (n=1)	0.5	-	-	-

BA：生物学的利用率

図へ－ 4　雌雄ラットにおける ^{14}C-クエチアピン（125mg/kg）単回経口投与後の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差、n=3）

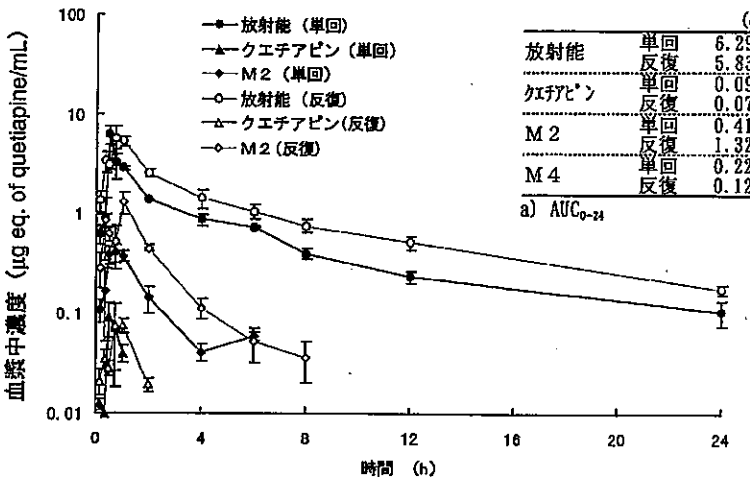
（注）10mg/kg の用量で静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$（図へ－ 3）を用いて生物学的利用率を算出

③ 反復経口投与試験

雌雄ラットに ^{14}C-クエチアピンを 25 mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、放射能、クエチアピン、M２及びM４の血漿中濃度を測定した（図へ－ 5）。

雌雄ラットにおいて、単回及び反復投与後の血漿中クエチアピン濃度は、投与後 2-4 時間には定量限界（20 ng/mL）前後まで低下した。また、反復投与後 24 時間の血漿中放射能濃度（雄：178±19.2 ng/mL、雌：78.0±2.9 ng/mL）は、単回投与後 24 時間の値（雄：105±29.6 ng/mL、雌：69.7±37.4 ng/mL）の 1.1-1.7 倍であった。さらに、放射能の $t_{1/2}$ は 6.6-8.7 時間であり、反復投与による変化は認められなかった。

(1) 雄ラット

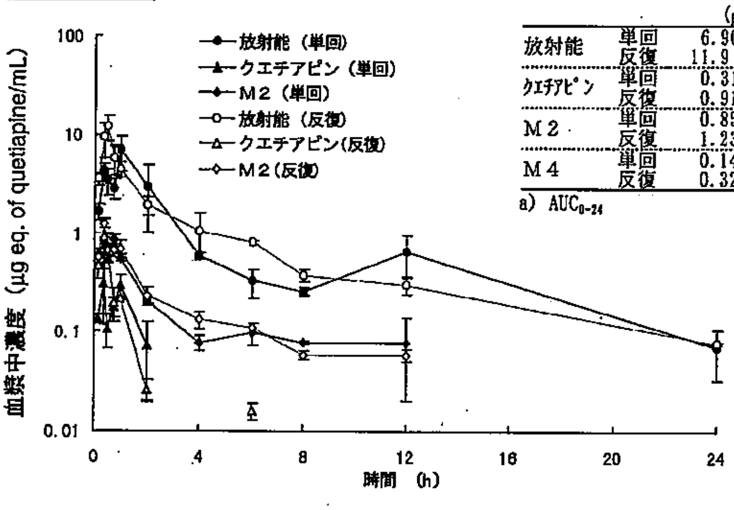


薬物動態パラメータ

		Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)
放射能	単回	6.29 ±1.41	0.5	8.7	13.3[a]
	反復	5.83 ±1.85	0.75	7.7	22.6[a]
ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	単回	0.092±0.034	0.5	－	－
	反復	0.076±0.012	1.0	－	－
M２	単回	0.410±0.088	0.75	1.8	0.978
	反復	1.32 ±0.322	1.0	2.5	2.46
M４	単回	0.227±0.125	0.5	－	－
	反復	0.120±0.082	0.75	－	－

a) AUC_{0-24}

(2) 雌ラット



薬物動態パラメータ

		Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)
放射能	単回	6.90 ±2.71	1.0	6.6	19.3[a]
	反復	11.9 ±3.56	0.5	6.8	19.4[a]
ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	単回	0.312±0.195	0.33	－	－
	反復	0.914±0.493	0.33	－	－
M２	単回	0.855±0.105	0.75	9.5	3.04
	反復	1.23 ±0.126	0.33	4.9	2.58
M４	単回	0.146±0.071	0.33	－	－
	反復	0.326±0.203	0.33	－	－

a) AUC_{0-24}

図へ－ 5　雌雄ラットにおける ^{14}C-クエチアピン（25mg/kg）単回及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差、n=3）

雌雄ラットに 150mg/kg の用量でクエチアピンを 1 日 1 回 6 ヵ月間反復投与し、クエチアピン、M２及びM４の血漿中濃度を測定した（表へ－ 8）　　。単回投与時と同様に、反復投与時の血漿中クエチアピン濃度は雌の方が雄よりも高い値を示した。また、初回及び反復投与後 24 時間の血漿中クエチアピン濃度は定量限界（20ng/mL）以下であり、トラフレベルによる蓄積率の評価はできなかったが、反復投与によって血漿中クエチアピン濃度は増加する傾向が認められた。

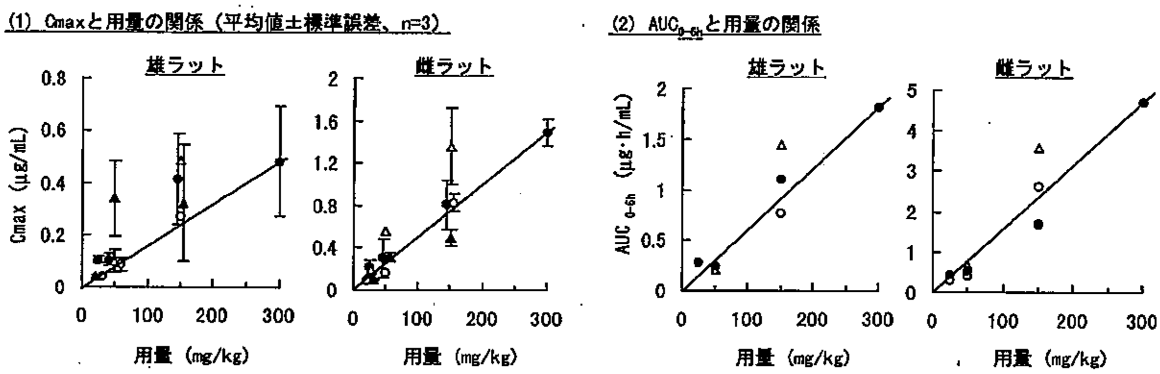
表へ－ 8　ラット 6 ヵ月反復投与毒性試験（150mg/kg、1 日 1 回）におけるクエチアピン、M２及びM４の血漿中濃度

投与回数	Cmax（μg/mL、平均値±標準誤差、n=3）						AUC_{0-24h}（μg·h/mL）					
	雄ラット			雌ラット			雄ラット			雌ラット		
	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	M２	M４	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	M２	M４	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	M２	M４	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	M２	M４
1	0.270 (n=1)	1.45 (n=1)	0.205 (n=1)	0.829±0.082	1.90±0.08	0.343±0.034	1.53	11.6	1.20	4.03 [a)]	14.4	1.14 [a)]
96	1.39±0.19	2.30±0.11	0.617±0.215	2.27±1.19	1.35 (n=2)	0.475 (n=2)	5.32 [a)]	15.5	1.93	8.43 [a)]	15.3	2.04
181	1.14±0.10	2.26±0.27	0.512 (n=2)	2.41 (n=2)	1.75 (n=2)	0.731 (n=2)	4.55 [a)]	23.7	1.82	11.4	19.7	2.88

a) AUC_{0-12h}

④ 線形性

反復投与毒性試験における初回投与時の Cmax 及び AUC_{0-6h} と用量との関係を図へ－ 6に示す。雌雄ラットともに、血漿中クエチアピン濃度に個体差及び試験間変動がみられたが、25-300 mg/kg の用量において Cmax 及び AUC_{0-6h} は線形性を示す傾向にあると推測された。

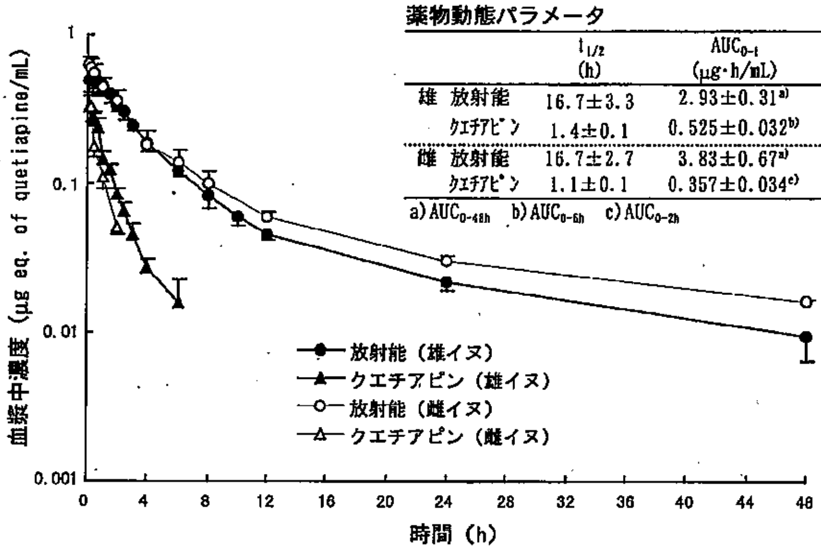


図へ－ 6　ラット反復投与毒性試験における用量と初回投与時の血漿中クエチアピン濃度（Cmax 及び AUC_{0-6h}）との関係
△：4 週間投与試験　　、▲：1 ヵ月投与試験　　、○：6 ヵ月投与試験　　、
●：がん原性予備試験　　、実線：原点と 300mg/kg の点を結ぶ直線

2) イヌにおける血漿中濃度推移

① 単回静脈内投与試験

雌雄イヌに ^{14}C-クエチアピンを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、放射能及びクエチアピンの血漿中濃度を測定した（図へ－ 7）。雌雄イヌにおけるクエチアピンの消失は速やかであり、$t_{1/2}$ は約 1 時間であった。また、投与後 30 分には血漿中クエチアピン濃度が血漿中放射能濃度の 50％以下となり、クエチアピンの代謝は速やかであると考えられた。



薬物動態パラメータ

		$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	CL (mL/min/kg)	Vss (L)
雄	放射能	16.7±3.3	2.93±0.31[a)]	−	−
	クエチアピン	1.4±0.1	0.525±0.032[b)]	−	−
雌	放射能	16.7±2.7	3.83±0.67[a)]	−	−
	クエチアピン	1.1±0.1	0.357±0.034[c)]	40.7±2.5	33.8±2.9

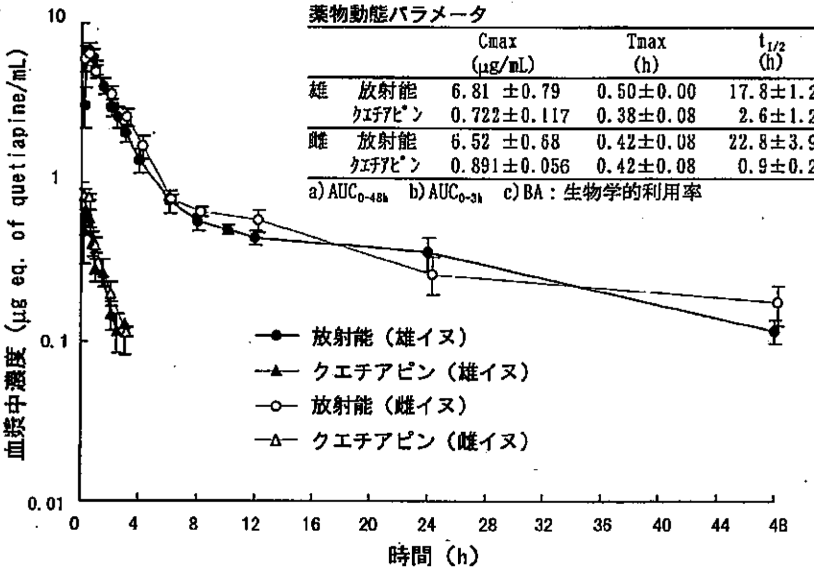
a) AUC_{0-48h}　b) AUC_{0-6h}　c) AUC_{0-2h}

図へ－7　雌雄イヌにおける ^{14}C-クエチアピン（1mg/kg）単回静脈内投与後の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差、雄：n=4、雌：n=3）

（注）雄イヌの血漿中濃度及び AUC の単位は各々μg/g 及びμg·h/g

② 単回経口投与試験

雌雄イヌに ^{14}C-クエチアピン（10 mg/kg）を単回経口投与し、放射能及びクエチアピンの血漿中濃度を測定した（図へ－8）。血漿中クエチアピン濃度に性差は認められず、投与後 0.5 時間以内に Cmax を示し、$t_{1/2}$ は 0.9－2.6 時間であった。また、生物学的利用率は 17.8－29.1％であった。さらに、血漿中放射能濃度の Cmax はクエチアピンの Cmax の約 8 倍であり、クエチアピンの初回通過効果は大きいと考えられた。



薬物動態パラメータ

		Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	BA[c)] (%)
雄	放射能	6.81 ±0.79	0.50±0.00	17.8±1.2	29.8±3.3[a)]	−
	クエチアピン	0.722±0.117	0.38±0.08	2.6±1.2	0.99±0.21[b)]	17.8±5.2
雌	放射能	6.52 ±0.68	0.42±0.08	22.8±3.9	31.5±4.2[a)]	−
	クエチアピン	0.891±0.056	0.42±0.08	0.9±0.2	1.03±0.12[b)]	29.1±3.6

a) AUC_{0-48h}　b) AUC_{0-3h}　c) BA：生物学的利用率

図へ－8　雌雄イヌにおける ^{14}C-クエチアピン（10mg/kg）単回経口投与後の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差、雄：n=4、雌：n=3）

（注 1）雄イヌの血漿中濃度及び AUC の単位は各々μg/g 及びμg·h/g

（注 2）1mg/kg の用量で静脈内投与したときの AUC_{0-t}（図へ－7）を用いて生物学的利用率を算出

③ 反復経口投与試験

イヌの4週間及び6ヵ月毒性試験において、25、50及び100 mg/kgの用量でクエチアピンを1日1回反復経口投与し、血漿中濃度を測定した。

4 週間毒性試験において得られたクエチアピンの薬物動態パラメータを表へ－ 9に示す。反復投与後の結果は単回投与後に得られたものと同程度であり、反復投与中の血漿中クエチアピン濃度に蓄積は認められないことが示唆された。また、Tmaxは用量の増加に伴って長くなる傾向を示した。

6ヵ月毒性試験（100 mg/kg）において得られたクエチアピン、M２及びM４の薬物動態パラメータを表へ－ 10に示す。血漿中クエチアピン濃度は血漿中M４濃度と同程度であり、血漿中M２濃度よりも高かった。試験92日目のクエチアピン及びM４のCmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$は試験1日目よりも大きかったが、試験183 日目と同程度であった。このような濃度推移を示す要因として、血漿中濃度の個体差、あるいは反復投与による吸収、消失過程における変化等が考え得るが、詳細は不明である。

表へ－ 9　イヌの4週間毒性試験におけるクエチアピン1日1回反復経口投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差、n=6）

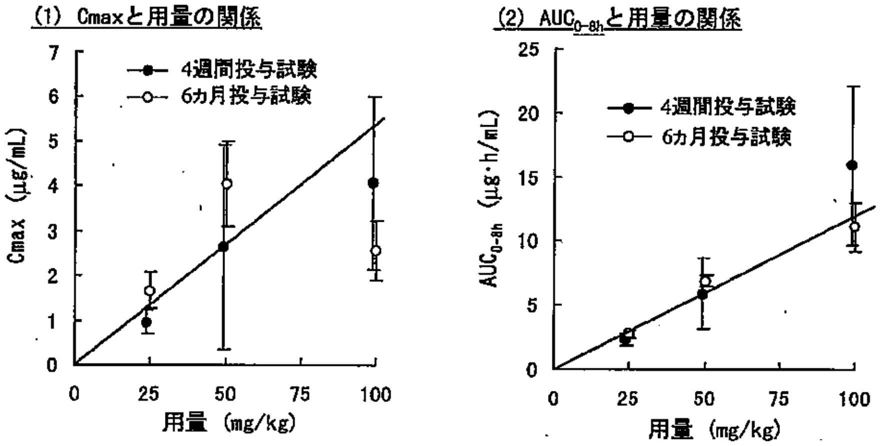
測定対象	用量 (mg/kg/day)	試験日 (日目)	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}8h}$ (μg·h/mL)
ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	25	1	0.96±0.27	1.08±0.74	2.30±0.46
		29	1.29±0.33	1.08±0.49	3.22±0.73
	50	1	2.63±2.29	1.42±1.39	5.94±2.73
		29	1.72±0.62	1.58±1.28	5.83±1.56
	100	1	4.09±1.94	1.92±1.59	15.9 ±6.17
		29	4.37±1.62	1.54±0.58	17.8 ±6.58

表へ－ 10　イヌの6ヵ月毒性試験におけるクエチアピン（100mg/kg）1日1回反復投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差、n=8）

投与	Cmax (μg/mL)			$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)		
回数	クエチアピン	M２	M４	クエチアピン	M２	M４
1	2.57±0.66	0.826±0.109	1.77±0.16	18.2±2.04	4.78±0.41	19.0±1.41
92	7.85±1.11	0.724±0.060	4.21±0.40	29.1±3.31	4.20±0.54	33.2±3.35
183	7.15±1.03	0.459±0.035	3.63±0.36	30.0±2.82	3.33±0.53	31.4±3.23

④ 線形性

反復投与毒性試験における初回投与時のCmax及び$AUC_{0\text{-}8h}$と用量との関係を図へ－ 9に示す。血漿中クエチアピン濃度に個体差及び試験間変動がみられたが、25-100 mg/kgの用量においてCmax及びAUCは線形性を示す傾向にあると推測された。



図へ－ 9　イヌ反復投与毒性試験における用量と初回投与時の血漿中クエチアピン濃度（Cmax 及び AUC_{0-8h}）との関係（平均値±標準誤差、n=4-8）
実線：原点と 50mg/kg（4 週間投与試験）の点を結ぶ直線

3) サルにおける血漿中濃度推移

① 単回投与試験

雄カニクイザルに ^{14}C-クエチアピンを単回静脈内投与（0.5 mg/kg）あるいは単回経口投与（10 mg/kg）したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図へ－ 10に示す。

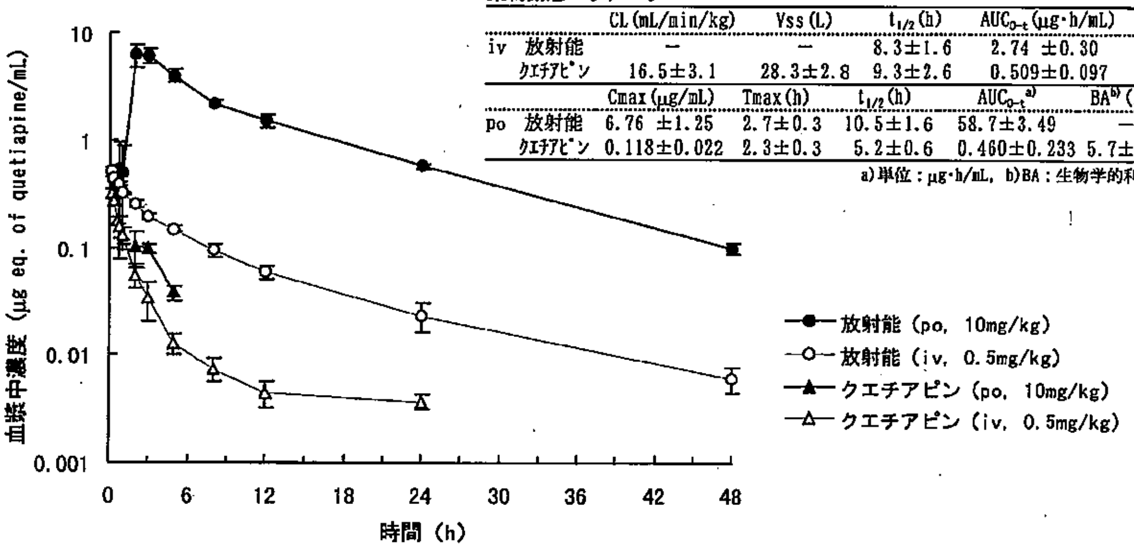
血漿中クエチアピン濃度の消失は速やかであり、静脈内投与時の $t_{1/2}$及び血漿クリアランスは各々 9.3±2.6 時間及び 16.5±3.1 mL/min/kg であった。また、投与後 30 分には血漿中クエチアピン濃度が血漿中放射能濃度の 50％以下となり、クエチアピンの代謝は速やかであると考えられた。

単回経口投与した場合、投与後 2-3 時間に血漿中クエチアピン濃度は Cmax を示した。また、クエチアピンの Cmax は放射能の約２％であり、サルにおけるクエチアピンの初回通過効果は大きいと考えられた。

薬物動態パラメータ

		CL (mL/min/kg)	Vss (L)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	
iv	放射能	－	－	8.3±1.6	2.74 ±0.30	
	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	16.5±3.1	28.3±2.8	9.3±2.6	0.509±0.097	
		Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} a)	BA b) (%)
po	放射能	6.76 ±1.25	2.7±0.3	10.5±1.6	58.7±3.49	－
	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	0.118±0.022	2.3±0.3	5.2±0.6	0.460±0.233	5.7±4.1

a)単位：μg·h/mL, b)BA：生物学的利用率



図へ－ 10　雄カニクイザルにおける ^{14}C-クエチアピン単回投与（経口投与：10mg/kg、静脈内投与：0.5mg/kg）後の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ
（平均値±標準偏差、po：n=3、iv：n=4）

② 反復経口投与試験

雌雄カニクイザルにクエチアピンを43.5mg/kgの用量で1日1回12ヵ月間反復経口投与した。なお、前処置として、1週間毎の用量を各々4.35, 8.7, 17.4, 34.8, 43.5 mg/kg/dayとする用量漸増期間を設けた。43.5 mg/kg/dayの用量で反復投与したときに得られたクエチアピンの薬物動態パラメータは表へ－ 11に示す通りであり、反復投与中の薬物動態パラメータはほぼ一定であった。また、雄のCmax及びAUC_{0-24h}の平均値は雌よりも高い値を示した。

12ヵ月毒性試験において、雌雄カニクイザルにクエチアピンを25、100及び225 mg/kg/dayの用量で1日3回反復経口投与し、血漿中クエチアピン濃度を測定した。なお、用量漸増期間を設け、15 mg/kg/dayの用量から所定の用量に増量した。反復投与1、26及び52週目に得られた薬物動態パラメータを表へ－ 12に示し、1週目のCmax及びAUC_{0-7h}と用量の関係を図へ－ 11に示す。

各用量群における反復投与中の薬物動態パラメータはほぼ一定であった。血漿中クエチアピン濃度のTmax及び$t_{1/2}$は、各々1-2時間及び2-4時間であり、吸収及び消失ともに速やかであると考えられた。図へ－ 11に示すように、雄カニクイザルのCmax及びAUC_{0-7h}には個体間変動がみられ、高値を示した1例を除けば、性差はないと推察された。また、カニクイザルにおける暴露量は25-225 mg/kg/dayの用量範囲で線形性を示す傾向が示唆された。

表へ－ 11 雌雄カニクイザルにおけるクエチアピン（43.5mg/kg）1日1回反復経口投与時のクエチアピンに関する薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差、n=4）

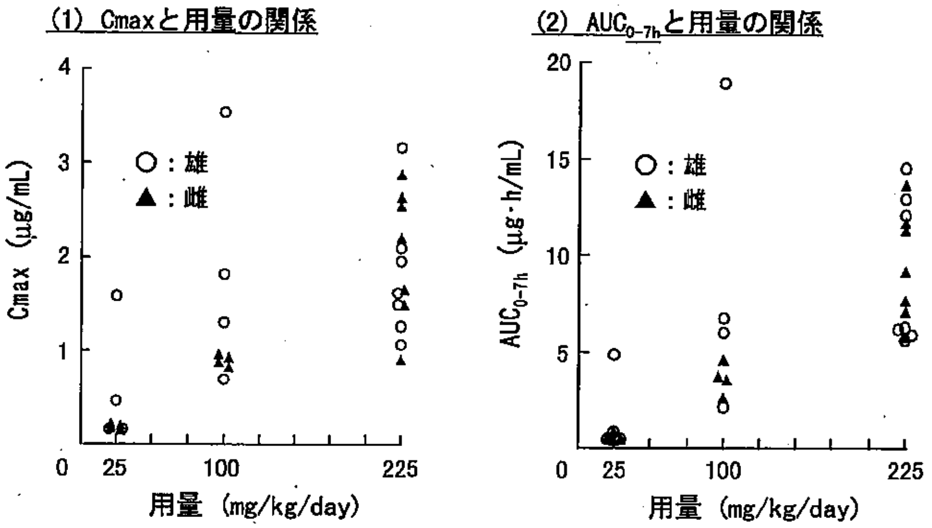
投与期間[a)]（日）	雄 Cmax (μg/mL)	雄 Tmax (h)	雄 AUC_{0-24h} (μg·h/mL)	雌 Cmax (μg/mL)	雌 Tmax (h)	雌 AUC_{0-24h} (μg·h/mL)
1	1.77 ±0.200	1.8±0.5	8.26±3.08	0.580±0.015	0.9±0.1	2.52±0.13
91	0.952±0.207	1.8±0.3	3.96±0.76	0.480±0.082	1.5±0.5	1.88±0.29
182	0.915±0.161	1.6±0.6	3.97±0.47	1.10 ±0.64	1.0±0.0	4.53±2.19
364	1.13 ±0.31	2.0±0.6	5.59±1.08	0.538±0.209	2.0±0.0	2.45±0.38

a) 用量漸増期間を除く.

表へ－ 12 雌雄カニクイザルでのクエチアピン1日3回12ヵ月間反復経口投与毒性試験におけるクエチアピンの薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差）

投与期間[a)]（週）	用量[b)] (mg/kg/day)	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-7h} (μg·h/mL)
1	25[c)]	0.386±0.176	1.04±0.22	1.74±0.10	1.09 ±0.54
	100[c)]	1.36 ±0.34	1.38±0.18	2.95±0.13	6.02 ±1.92
	225[d)]	1.93 ±0.19	1.76±0.36	4.06±0.62	9.26 ±0.88
26	25[c)]	0.169±0.064	1.35±0.27	3.33±0.58	0.610±0.153
	100[c)]	0.853±0.126	1.10±0.14	2.92±0.57	2.90 ±0.41
	225[d)]	2.06 ±0.17	1.50±0.23	3.23±0.23	9.18 ±0.79
52	25[c)]	0.136±0.019	1.18±0.22	1.99±0.18	0.541±0.069
	100[c)]	0.738±0.144	1.40±0.34	3.13±0.26	3.46 ±0.80
	225[d)]	1.98 ±0.26	1.48±0.27	4.14±0.60	8.19 ±0.84

a) 用量漸増期間を除く。
b) 1日用量を25, 100, 225mg/kg/dayとし、投与時刻を午前8時、午後2時及び午後9時とした。また、午後2時から9時の間の所定の時刻に採血し、血漿中濃度を測定した。
c) 雌雄各4例
d) 雌雄各7例



図へ－ 11　カニクイザルへのクエチアピン1日3回反復経口投与時の血漿中クエチアピン濃度（Cmax 及び AUC_{0-7h}）と用量との関係（25, 100mg/kg/day : n=4、225mg/kg/day : n=7）
（注）表へ－ 12における投与1週目の Cmax 及び AUC_{0-7h}

4) 吸収率

ラット、イヌ及びカニクイザルに ^{14}C-クエチアピンを投与したときの尿、糞及び胆汁中放射能排泄率から、クエチアピンの吸収率を検討した。

胆管カニューレを施した雌雄ラット及び雄イヌに ^{14}C-クエチアピンを経口投与（ラット：5, 25 mg/kg、イヌ：1 mg/kg）したときの胆汁中放射能排泄率と尿中放射能排泄率の合計は、83%以上（雄ラット：83-95%、雌ラット：89%、雄イヌ：90%）であった（表へ－ 33）。従って、ラット及びイヌにおけるクエチアピンの吸収率は、83%以上であると考えられた。

また、雄サルにおける経口投与時（10 mg/kg）の尿及び糞中放射能排泄率（46.3%及び 43.4%）は、静脈内投与時（0.5mg/kg、43.6%及び 37.9%）とほぼ同程度であった（表へ－ 32）。この結果から、サルにおけるクエチアピンの吸収率は、ほぼ 100%であると推測された。

5) 吸収部位

ラット腸管を用いる *in situ* ループ法により、クエチアピン（47.9 μg/mL 生理食塩水溶液）の腸管吸収速度を測定した（表へ－ 13）。小腸における平均吸収速度定数は 3.61 h^{-1} であり、結腸では 2.45 h^{-1} であった。従って、小腸から結腸の範囲において、溶解状態のクエチアピンは速やかに吸収されると考えられた。

表へ－ 13　ラット腸管ループにおけるクエチアピンの吸収速度定数

腸管部位	吸収速度定数 (h^{-1})
空腸上部	3.56
空腸下部	2.41
回腸上部	4.86
平均（小腸）	3.61
結腸	2.45

(2)分布

1) 組織内濃度

① ラットにおける単回投与試験

雌雄白色ラットに^{14}C-クエチアピンを 25 mg/kg の用量で単回経口投与し、組織内放射能濃度を測定した。雄及び雌の結果を表へ－ 14及び表へ－ 15に示す 。

血漿中濃度推移と同様に、投与後 0.5 時間の組織内放射能濃度は雌の方が雄よりも高かったが、投与後 1 時間以降は雄の方が雌よりもやや高い値を示した。投与後 0.5-1 時間に最高組織内放射能濃度を示し、全身への分布は速やかであると考えられた。また、副腎、ハーダー腺、下垂体、腎臓、肝臓及び肺において、非常に高い放射能濃度が認められた。肝臓を除く上記の組織における最高放射能濃度は、血漿中放射能濃度（雄の投与後 1 時間：2.69 μg eq./mL, 雌の投与後 0.5 時間：3.39 μg eq./mL）の約 5 倍程度であった。一方、雌雄ラットともに、肝臓中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 20 倍と高かった。骨、脳、眼、脊髄及び精巣における放射能濃度は、全般的に血漿中放射能濃度よりも低かった。

投与後 4 時間以降の組織内放射能分布は、投与後 0.5 及び 1 時間における分布とほぼ同様であった。投与後 24 時間の組織内放射能濃度は、ほとんどの組織で最高濃度の 10％以下であった。また、肝臓、腎臓、甲状腺、骨髄及び腺組織（副腎、ハーダー腺、下垂体、脾臓）における放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも高かった。さらに、腎臓、肝臓、脾臓及び甲状腺以外の組織では、投与後 168 時間の組織内放射能濃度が検出限界と同程度であった。

雄有色ラットに^{14}C-クエチアピンを 25 mg/kg の用量で単回経口投与し、血液、血漿及び眼の放射能濃度を測定した。表へ－ 16に示すように、眼内放射能濃度は血液及び血漿に比べ高く、眼内放射能の消失半減期は 11.6 日であった 。また、表へ－ 14に示した通り、雄性白色ラットにおける投与後 24 時間の眼内放射能濃度は 0.05μg eq./g であり、有色ラットにおける投与後 24 時間の眼内放射能（濃度：5.65μg eq./g）のほとんどがメラニン含有組織に結合していると考えられた。一方、網膜に対して毒性を示す ^{14}C-クロロキン[1]を有色ラットに経口投与したときのブドウ膜中放射能の消失半減期は 187 日であったと報告されている[2]。従って、^{14}C-クエチアピン投与時のメラニン含有組織からの放射能の消失は、^{14}C-クロロキン投与時に比べて速やかであると考えられた。なお、毒性試験及び臨床試験において、クエチアピンのメラニン親和性に起因すると考えられる毒性所見及び有害事象は報告されていない。

② ラットにおける反復投与試験

雄白色ラットに^{14}C-クエチアピンを 25 mg/kg の用量で 1 日 1 回 9 日間反復経口投与し、組織内放射能濃度を測定した（表へ－ 17）。9 日間反復経口投与後の最高組織内放射能濃度は投与後 1 時間に認められ、各組織への放射能分布は単回投与時と同様であると考えられた。また、9 日間反復投与後 24 時間の組織内放射能濃度は 7 日間反復投与時と同程度であり、この投与期間中に定常状態に達していたと考えられた。さらに、反復投与後 168 時間のほとんどの組織における放射能濃度は、単回投与時と同様に検出限界と同程度であったが、骨髄、腎臓、肝臓、脾臓及び甲状腺における放射能濃度は単回投与時よりも高かった（3-12 倍）。

表ヘ－ 14　雄白色ラットにおける^{14}C-クエチアピン（25mg/kg）単回経口投与後の組織内放射能濃度（平均±標準誤差，n=3）

組織	放射能濃度（μg eq./g（/mL））						
	0.5時間	1時間	4時間	12時間	24時間	72時間	168時間
血漿（/mL）	2.45 ± 0.39	2.69 ± 0.47	0.79 ± 0.15	0.21 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.02 ± 0.00	0.04 ± 0.01
血液	1.66 ± 0.35	2.29 ± 0.56	0.60 ± 0.10	0.22 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01
副腎	6.44 ± 0.97	9.73 ± 4.14	2.64 ± 0.49	0.61 ± 0.13	0.32 ± 0.04	0.26 ± 0.11	0.05 ± 0.03
骨	1.42 ± 0.15	1.29 ± 0.45	0.50 ± 0.12	0.25 ± 0.03	0.13 ± 0.04	0.25 ± 0.03	0.02 ± 0.01
骨髄	2.78 ± 0.50	4.91 ± 0.59	1.57 ± 0.26	1.43 ± 0.13	1.33 ± 0.24	0.57 ± 0.19	0.07 ± 0.04
脳	0.38 ± 0.06	0.64 ± 0.17	0.16 ± 0.02	0.06 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
眼	0.57 ± 0.17	0.91 ± 0.04	0.51 ± 0.26	0.09 ± 0.00	0.05 ± 0.01	0.10 ± 0.06	0.00 ± 0.00
褐色脂肪	1.67 ± 0.68	2.93 ± 0.34	0.59 ± 0.14	0.23 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.15 ± 0.05	0.02 ± 0.01
白色脂肪	0.74 ± 0.22	1.58 ± 0.30	0.33 ± 0.05	0.09 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.47 ± 0.13	0.03 ± 0.01
ハーダー腺	3.39 ± 1.11	11.6 ± 0.6	2.43 ± 0.45	0.58 ± 0.02	0.27 ± 0.04	0.17 ± 0.06	0.02 ± 0.01
心臓	1.71 ± 0.59	3.12 ± 0.67	0.57 ± 0.11	0.17 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.01
腎臓	10.3 ± 2.0	14.0 ± 2.6	4.82 ± 0.37	2.26 ± 0.41	1.32 ± 0.06	0.54 ± 0.03	0.25 ± 0.01
大腸	2.02 ± 0.94	7.39 ± 1.88	124 ± 48	80.0 ± 27.2	4.28 ± 1.02	1.69 ± 1.32	0.87 ± 0.70
大腸内容物	8.02 ± 0.96	28.9 ± 6.4	1876 ± 287	1503 ± 328	100 ± 27	29.9 ± 23.4	23.8 ± 19.9
肝臓	27.5 ± 11.9	45.4 ± 9.5	17.5 ± 0.5	9.72 ± 0.17	6.52 ± 0.30	2.29 ± 0.06	0.76 ± 0.13
肺	5.60 ± 0.57	9.78 ± 0.99	3.03 ± 0.42	0.50 ± 0.01	0.16 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.03 ± 0.01
リンパ節（腸間膜）	1.80 ± 0.61	4.25 ± 0.49	3.38 ± 1.68	0.41 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.14 ± 0.05	0.05 ± 0.03
筋肉	1.22 ± 0.20	2.01 ± 0.31	0.43 ± 0.08	0.14 ± 0.01	0.06 ± 0.00	0.30 ± 0.12	0.01 ± 0.01
膵臓	4.31 ± 1.15	5.85 ± 1.07	1.39 ± 0.24	0.26 ± 0.02	0.07 ± 0.04	0.09 ± 0.02	0.01 ± 0.01
下垂体	6.25 ± 2.01	7.98 ± 1.93	3.29 ± 2.18	0.48 ± 0.11	0.15 ± 0.10	0.00 ± 0.00	0.04 ± 0.03
包皮腺	2.48 ± 1.95	5.08 ± 1.70	1.52 ± 0.37	0.83 ± 0.13	0.44 ± 0.14	0.41 ± 0.23	0.06 ± 0.05
前立腺	1.58 ± 0.65	4.20 ± 0.64	4.15 ± 1.52	0.39 ± 0.06	0.08 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.01 ± 0.01
直腸	21.0 ± 19.6	2.26 ± 0.30	0.96 ± 0.37	74.9 ± 24.3	3.34 ± 0.66	0.80 ± 0.50	0.49 ± 0.30
直腸内容物	2.61 ± 2.57	0.68 ± 0.26	0.20 ± 0.07	262 ± 90	11.3 ± 4.9	1.81 ± 1.33	2.69 ± 1.55
皮膚	1.81 ± 0.41	2.26 ± 0.21	0.95 ± 0.41	0.18 ± 0.01	0.06 ± 0.02	1.36 ± 0.21	0.02 ± 0.01
小腸	98.4 ± 17.6	246 ± 43	136 ± 23.2	7.60 ± 1.27	3.29 ± 2.23	0.40 ± 0.20	1.72 ± 1.67
小腸内容物	871 ± 103	2383 ± 175	1195 ± 201	118 ± 10	94.5 ± 84.4	3.65 ± 2.07	26.8 ± 26.4
脊髄	0.65 ± 0.18	0.86 ± 0.29	0.53 ± 0.13	0.10 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01
脾臓	3.77 ± 0.59	5.99 ± 1.06	1.29 ± 0.29	0.53 ± 0.04	0.32 ± 0.02	0.42 ± 0.05	0.41 ± 0.03
胃	439 ± 92	218 ± 70	112 ± 17	0.44 ± 0.11	1.39 ± 1.28	0.18 ± 0.04	0.73 ± 0.72
胃内容物	2520 ± 135	797 ± 380	573 ± 241	0.64 ± 0.17	19.6 ± 19.5	1.31 ± 1.11	17.7 ± 17.7
顎下腺	4.47 ± 0.12	7.60 ± 0.90	2.24 ± 0.59	0.43 ± 0.04	0.08 ± 0.01	0.11 ± 0.04	0.02 ± 0.01
精巣	0.42 ± 0.09	1.05 ± 0.22	0.54 ± 0.10	0.33 ± 0.03	0.17 ± 0.01	0.26 ± 0.12	0.02 ± 0.01
胸腺	1.32 ± 0.24	2.57 ± 0.31	0.80 ± 0.17	0.20 ± 0.03	0.06 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.01
甲状腺	2.91 ± 0.64	4.43 ± 1.24	2.75 ± 0.66	2.17 ± 0.54	1.61 ± 0.19	1.31 ± 0.29	1.05 ± 0.21
膀胱	2.24 ± 1.46	23.3 ± 2.7	27.0 ± 6.86	5.11 ± 1.22	1.30 ± 0.28	0.64 ± 0.28	0.09 ± 0.04

表へ－ 15　雌白色ラットにおける ^{14}C-クエチアピン（25mg/kg）単回経口投与後の組織内放射能濃度（平均±標準誤差，n=3）

組織	放射能濃度（μg eq./g（/mL））						
	0.5時間	1時間	4時間	12時間	24時間	72時間	168時間
血漿（/mL）	3.39 ± 0.66	1.39 ± 0.37	0.59 ± 0.11	0.29 ± 0.08	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00
血液	2.83 ± 0.85	1.13 ± 0.33	0.40 ± 0.09	0.22 ± 0.05	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.01
副腎	18.3 ± 8.6	5.14 ± 1.91	1.55 ± 0.18	1.18 ± 0.37	0.22 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.03
骨	1.86 ± 0.26	0.91 ± 0.29	0.58 ± 0.15	0.28 ± 0.07	0.37 ± 0.01	0.25 ± 0.04	0.05 ± 0.01
骨髄	6.78 ± 0.90	3.00 ± 0.96	2.28 ± 0.33	2.43 ± 0.57	1.58 ± 0.07	1.06 ± 0.05	0.31 ± 0.04
脳	0.93 ± 0.22	0.39 ± 0.16	0.13 ± 0.04	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
眼	1.16 ± 0.18	0.58 ± 0.14	0.24 ± 0.04	0.37 ± 0.26	0.02 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00
褐色脂肪	3.23 ± 0.37	1.68 ± 0.54	0.54 ± 0.10	0.25 ± 0.04	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.01
白色脂肪	2.31 ± 0.29	1.22 ± 0.46	0.65 ± 0.16	0.15 ± 0.02	0.03 ± 0.00	0.16 ± 0.03	0.00 ± 0.00
ハーダー腺	11.4 ± 1.3	7.09 ± 1.24	4.09 ± 0.99	1.17 ± 0.09	0.11 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.00 ± 0.00
心臓	4.44 ± 0.52	1.85 ± 0.48	0.62 ± 0.12	0.25 ± 0.04	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
腎臓	14.5 ± 3.2	5.33 ± 1.56	1.80 ± 0.25	0.89 ± 0.28	0.20 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.07 ± 0.00
大腸	5.08 ± 0.91	4.82 ± 1.08	199 ± 56	129 ± 21	4.00 ± 0.96	0.23 ± 0.10	0.06 ± 0.04
大腸内容物	20.6 ± 9.1	13.0 ± 3.4	2794 ± 142	2455 ± 329	67.6 ± 26.6	5.09 ± 2.07	0.62 ± 0.53
肝臓	51.5 ± 0.6	31.1 ± 7.8	13.0 ± 0.4	5.98 ± 0.94	1.17 ± 0.04	0.45 ± 0.10	0.19 ± 0.00
肺	11.8 ± 1.2	9.92 ± 4.41	2.08 ± 0.47	0.68 ± 0.10	0.09 ± 0.02	0.05 ± 0.01	0.01 ± 0.01
リンパ節（腸間膜）	4.96 ± 0.29	1.66 ± 0.54	1.57 ± 0.32	0.45 ± 0.06	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.01 ± 0.01
乳腺	2.61 ± 0.58	2.23 ± 1.12	1.01 ± 0.49	0.37 ± 0.11	0.05 ± 0.01	1.22 ± 0.41	0.02 ± 0.01
筋肉	2.80 ± 0.29	1.25 ± 0.35	0.59 ± 0.19	0.16 ± 0.02	0.01 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00
卵巣	6.52 ± 0.76	3.27 ± 0.67	1.55 ± 0.80	0.36 ± 0.17	0.02 ± 0.01	0.05 ± 0.04	0.02 ± 0.00
膵臓	9.07 ± 1.24	15.6 ± 6.14	1.41 ± 0.19	0.37 ± 0.04	0.02 ± 0.01	0.09 ± 0.07	0.00 ± 0.00
下垂体	8.01 ± 1.23	11.4 ± 4.94	1.54 ± 0.55	0.45 ± 0.18	0.10 ± 0.06	0.10 ± 0.10	0.01 ± 0.01
包皮腺	2.01 ± 0.69	3.80 ± 1.29	12.5 ± 10.8	1.25 ± 0.28	0.46 ± 0.20	0.21 ± 0.10	0.04 ± 0.02
直腸	3.09 ± 0.57	1.65 ± 0.70	1.57 ± 0.37	125 ± 57	6.17 ± 2.40	0.15 ± 0.05	0.01 ± 0.01
直腸内容物	0.70 ± 0.25	0.16 ± 0.05	0.25 ± 0.08	502 ± 80	14.1 ± 3.2	0.40 ± 0.26	0.01 ± 0.01
皮膚	2.49 ± 0.25	1.09 ± 0.24	0.74 ± 0.17	0.40 ± 0.09	0.03 ± 0.01	0.34 ± 0.07	0.01 ± 0.01
小腸	171 ± 11	178 ± 25	162 ± 5	22.9 ± 1.5	1.67 ± 0.57	0.17 ± 0.05	0.03 ± 0.01
小腸内容物	1187 ± 154	668 ± 63	886 ± 93	200 ± 19	17.1 ± 7.2	1.19 ± 0.66	0.07 ± 0.07
脊髄	1.09 ± 0.22	0.89 ± 0.25	0.45 ± 0.09	0.11 ± 0.03	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00
脾臓	8.61 ± 0.47	4.69 ± 0.75	1.33 ± 0.26	0.61 ± 0.03	0.31 ± 0.03	0.38 ± 0.03	0.53 ± 0.06
胃	410 ± 76	868 ± 185	77.3 ± 8.8	5.90 ± 1.85	5.96 ± 3.70	0.11 ± 0.05	0.01 ± 0.00
胃内容物	2265 ± 206	1653 ± 357	319 ± 97	6.71 ± 1.46	30.8 ± 17.5	1.52 ± 1.39	0.05 ± 0.05
顎下腺	8.42 ± 0.66	4.35 ± 1.23	2.01 ± 0.07	0.78 ± 0.09	0.05 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00
胸腺	3.52 ± 0.38	1.75 ± 0.41	0.68 ± 0.16	0.23 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.03 ± 0.02	0.00 ± 0.00
甲状腺	6.55 ± 0.76	2.85 ± 0.51	2.65 ± 0.80	0.80 ± 0.30	1.43 ± 0.08	1.26 ± 0.53	1.69 ± 0.37
子宮	4.29 ± 0.57	1.85 ± 0.62	1.62 ± 1.07	0.28 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.07 ± 0.03	0.02 ± 0.01
膀胱	7.21 ± 1.84	2.57 ± 1.56	5.49 ± 3.82	1.53 ± 0.54	0.10 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00

表へ－ 16　雄有色ラットにおける ^{14}C-クエチアピン（25mg/kg）単回経口投与後の眼内放射能濃度（平均±標準誤差，n=8）

組織	放射能濃度（μg eq./g）				消失半減期a)
	1時間	24時間	72時間	168時間	
眼	9.24±2.01	5.65±0.21	5.21±1.19	3.98±0.32	11.6日
血漿	2.65±0.20	0.07±0.01	<0.04	<0.04	－
血液	1.92±0.15	0.10±0.00	<0.07	<0.07	－

a）投与後24-168時間の濃度に基づいて算出

表へ－ 17 雄白色ラットにおける ^{14}C-クエチアピン（25mg/kg）7日間あるいは9日間1日1回反復経口投与後の組織内放射能濃度　（平均±標準誤差, n=3）

組織	放射能濃度（μg eq./g（/mL））							
	7日間投与	9日間投与						
	24時間	0.5時間	1時間	4時間	12時間	24時間	72時間	168時間
血漿（/mL）	0.13 ± 0.04	1.94 ± 0.78	2.43 ± 0.39	0.91 ± 0.15	0.43 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.01 ± 0.00
血液	0.17 ± 0.01	1.35 ± 0.50	1.90 ± 0.28	0.79 ± 0.10	0.47 ± 0.04	0.21 ± 0.01	0.09 ± 0.00	0.04 ± 0.01
副腎	0.70 ± 0.08	5.64 ± 2.60	8.42 ± 1.76	3.09 ± 0.43	1.50 ± 0.13	0.83 ± 0.08	0.46 ± 0.02	0.38 ± 0.03
骨	0.68 ± 0.15	1.05 ± 0.65	1.90 ± 0.45	1.07 ± 0.23	0.97 ± 0.26	0.67 ± 0.09	0.47 ± 0.11	0.18 ± 0.02
骨髄	5.67 ± 0.58	7.61 ± 1.32	8.59 ± 1.10	6.59 ± 1.44	4.98 ± 0.65	4.16 ± 0.27	2.06 ± 0.22	0.66 ± 0.03
脳	0.18 ± 0.14	0.39 ± 0.16	0.43 ± 0.03	0.25 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.06 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00
眼	0.10 ± 0.02	0.60 ± 0.25	0.87 ± 0.06	0.36 ± 0.06	0.21 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.05 ± 0.00	0.06 ± 0.01
褐色脂肪	0.32 ± 0.02	1.84 ± 0.76	2.69 ± 0.41	1.27 ± 0.20	0.70 ± 0.06	0.29 ± 0.04	0.22 ± 0.01	0.13 ± 0.03
白色脂肪	0.10 ± 0.01	0.75 ± 0.31	1.06 ± 0.21	0.70 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.13 ± 0.01	0.06 ± 0.00	0.04 ± 0.01
ハーダー腺	0.49 ± 0.05	4.24 ± 1.97	7.78 ± 0.93	4.63 ± 0.91	1.66 ± 0.17	0.47 ± 0.03	0.18 ± 0.02	0.08 ± 0.02
心臓	0.17 ± 0.01	1.87 ± 0.76	2.81 ± 0.53	0.89 ± 0.18	0.40 ± 0.07	0.18 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.05 ± 0.00
腎臓	2.73 ± 0.16	12.0 ± 3.5	15.0 ± 2.1	7.35 ± 0.83	5.15 ± 0.33	3.22 ± 0.28	1.82 ± 0.09	1.05 ± 0.06
大腸	13.6 ± 5.8	15.0 ± 4.6	24.3 ± 6.7	182 ± 48	184 ± 20	17.8 ± 7.71	0.35 ± 0.05	0.18 ± 0.01
大腸内容物	584 ± 346	354 ± 84.9	498 ± 110	3737 ± 867	2834 ± 561	508 ± 226	7.84 ± 0.51	3.91 ± 0.43
肝臓	13.0 ± 0.56	44.1 ± 8.8	64.1 ± 7.0	31.2 ± 2.6	26.8 ± 0.9	14.7 ± 1.46	7.09 ± 0.38	2.41 ± 0.02
肺	0.40 ± 0.06	5.35 ± 2.03	8.23 ± 1.37	3.41 ± 0.80	1.37 ± 0.12	0.46 ± 0.02	0.26 ± 0.03	0.16 ± 0.01
リンパ節（腸間膜）	0.40 ± 0.06	2.64 ± 1.11	4.32 ± 0.99	2.72 ± 1.07	0.65 ± 0.30	0.71 ± 0.20	0.24 ± 0.03	0.19 ± 0.02
筋肉	0.11 ± 0.01	1.07 ± 0.45	1.71 ± 0.25	0.59 ± 0.09	0.30 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.15 ± 0.05
膵臓	0.16 ± 0.01	4.66 ± 0.82	4.73 ± 0.82	1.74 ± 0.39	0.63 ± 0.02	0.16 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.03
下垂体	0.70 ± 0.11	4.18 ± 1.16	7.38 ± 3.38	2.66 ± 0.19	1.79 ± 0.58	0.47 ± 0.07	0.15 ± 0.07	0.17 ± 0.13
包皮腺	1.36 ± 0.12	4.00 ± 0.71	5.16 ± 1.09	3.27 ± 0.29	2.99 ± 0.37	1.55 ± 0.46	0.81 ± 0.27	0.44 ± 0.02
前立腺	0.30 ± 0.03	1.58 ± 0.62	2.82 ± 0.55	1.40 ± 0.21	0.81 ± 0.18	0.22 ± 0.03	0.08 ± 0.00	0.04 ± 0.01
直腸	15.0 ± 8.7	6.70 ± 2.05	11.5 ± 4.2	24.4 ± 6.64	76.9 ± 48.3	7.34 ± 4.73	0.23 ± 0.03	0.20 ± 0.07
直腸内容物	41.7 ± 22.0	44.3 ± 15.4	40.9 ± 11.0	107 ± 28	520 ± 77	67.4 ± 42.5	0.83 ± 0.41	0.25 ± 0.12
皮膚	0.19 ± 0.02	1.13 ± 0.41	1.95 ± 0.24	0.92 ± 0.18	0.50 ± 0.03	0.21 ± 0.02	0.12 ± 0.02	0.23 ± 0.15
小腸	6.44 ± 4.44	95.3 ± 30.9	170 ± 13	155 ± 40	33.5 ± 7.4	4.04 ± 1.30	0.41 ± 0.01	0.23 ± 0.01
小腸内容物	146 ± 113	982 ± 332	3167 ± 785	1790 ± 317	269 ± 65	51.4 ± 18.4	3.76 ± 0.20	1.48 ± 0.47
脊髄	0.04 ± 0.00	0.60 ± 0.30	0.58 ± 0.08	0.67 ± 0.29	0.29 ± 0.15	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00
脾臓	2.81 ± 0.38	9.31 ± 1.85	9.65 ± 2.79	5.45 ± 1.13	4.84 ± 0.11	3.69 ± 0.30	3.14 ± 0.26	2.76 ± 0.10
胃	3.03 ± 1.94	201 ± 23	705 ± 169	97.4 ± 35.7	3.22 ± 1.25	3.22 ± 1.72	0.12 ± 0.02	0.11 ± 0.01
胃内容物	137 ± 120	5677 ± 817	2230 ± 971	1529 ± 394	2.90 ± 0.72	48.5 ± 39.1	0.24 ± 0.12	0.60 ± 0.24
顎下腺	0.24 ± 0.03	4.10 ± 1.68	8.32 ± 1.38	4.69 ± 1.22	1.65 ± 0.30	0.27 ± 0.05	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.01
精巣	0.38 ± 0.01	0.78 ± 0.15	1.16 ± 0.17	1.11 ± 0.09	0.82 ± 0.03	0.36 ± 0.04	0.20 ± 0.03	0.17 ± 0.01
胸腺	0.17 ± 0.01	1.42 ± 0.52	2.46 ± 0.36	0.95 ± 0.19	0.53 ± 0.02	0.21 ± 0.00	0.12 ± 0.01	0.08 ± 0.01
甲状腺	24.7 ± 3.0	14.2 ± 0.8	17.9 ± 7.4	20.8 ± 6.9	21.6 ± 5.9	14.4 ± 7.6	11.4 ± 2.6	12.5 ± 2.6
膀胱	2.38 ± 0.27	5.07 ± 1.45	18.1 ± 2.8	13.6 ± 2.3	12.4 ± 0.31	3.13 ± 0.81	0.67 ± 0.16	0.61 ± 0.15

③ イヌにおける試験

イヌにおける反復投与毒性試験において白内障が認められたことから（　　二、2.(4)）、^{14}C-クエチアピン投与後の眼内放射能分布を検討した。雄イヌに ^{14}C-クエチアピンを 25 及び 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復投与し、単回投与後 24 時間、7 回投与後 0.5 及び 24 時間の眼内放射能濃度を測定した。

表へ－ 18に示すように、メラニン含有組織（虹彩及び他の眼組織）における放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも高く、血漿中濃度との比は反復投与により増加した。本試験結果より、クエチアピン及びその代謝物はメラニンに対して親和性を持つことが示唆された。しかしながら、白内障が認められた水晶体の放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも低かった。

表へ－ 18　イヌに ^{14}C-クエチアピンを単回及び 1 日 1 回反復投与したときの組織内放射能分布
（n=1、単位： μg eq./g）

組織	用量 (mg/kg)	放射能濃度 (μg eq./g) [血漿中濃度に対する比] 単回投与後24時間	7回投与後0.5時間	7回投与後24時間
血漿	25	0.49 [1]	6.41 [1]	0.76 [1]
	100	1.47 [1]	23.4 [1]	3.75 [1]
涙腺	25	1.19 [2.4]	4.58 [0.7]	3.49 [4.6]
	100	1.62 [1.1]	16.1 [0.7]	9.82 [2.6]
虹彩	25	19.0 [38.8]	282 [44.0]	173 [228]
	100	78.3 [53.3]	594 [25.4]	1140 [304]
硝子体液	25	0.54 [1.1]	0.18 [0.03]	0.09 [0.1]
	100	0.11 [0.1]	1.04 [0.04]	0.16 [0.04]
角膜	25	0.21 [0.4]	0.97 [0.2]	0.58 [0.8]
	100	NQ a)	7.39 [0.3]	14.3 [3.8]
眼房水	25	0.02 [0.04]	0.12 [0.02]	0.07 [0.1]
	100	0.27 [0.2]	0.69 [0.03]	0.51 [0.1]
水晶体	25	0.13 [0.3]	3.29 [0.5]	0.26 [0.3]
	100	0.22 [0.2]	1.37 [0.1]	1.55 [0.4]
他の眼組織（毛様体、脈絡膜、網膜等）	25	11.1 [22.7]	22.0 [3.4]	33.6 [44.2]
	100	26.1 [17.8]	138 [5.9]	100 [26.7]

a) 定量限界（0.14 μg eq./tissue）以下

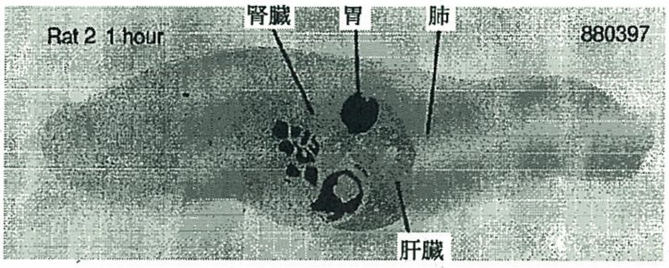
2) 全身オートラジオグラフィ

雄白色ラット及び雄有色ラットに ^{14}C-クエチアピンを 25 mg/kg の用量で経口投与し、全身オートラジオグラフィにより放射能の分布を調べた。所定の時間に作成したオートラジオグラムを図へ－ 12に、投与後 168 時間までの相対的組織内放射能レベルを表へ－ 19に示す。

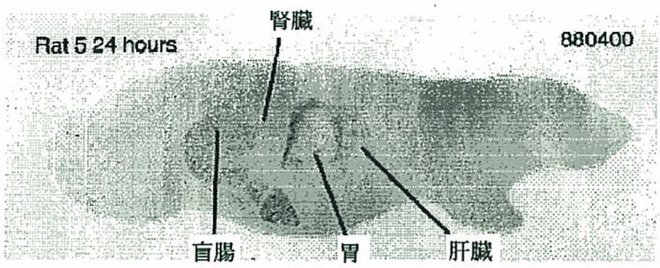
白色ラットでは、主に肝臓、腎臓及び肺に放射能が認められ、投与後 168 時間には全組織で放射能が検出されなかった。一方、有色ラットでは、眼の脈絡膜に最も高い放射能が認められたが、その他の組織における放射能の分布像は白色ラットに類似していた。

(1) 雄白色ラット

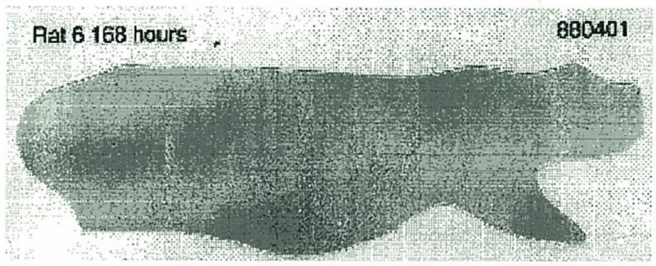
投与後 1 時間



投与後 24 時間

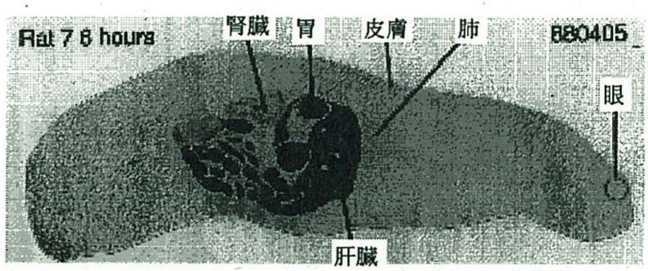


投与後 168 時間

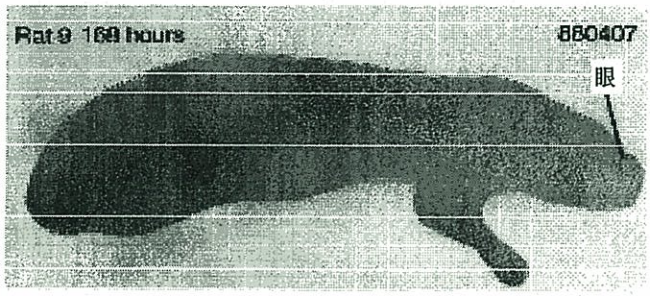


(2) 雄有色ラット

投与後 6 時間



投与後 168 時間



図へ－ 12　雄ラットへの ^{14}C-クエチアピン (25mg/kg) 単回経口投与後の全身オートラジオグラム

表へ－ 19　白色及び有色ラットへの ^{14}C-クエチアピン（25mg/kg）単回経口投与後の全身オートラジオグラムにおける相対的組織内放射能レベル

	白色ラット						有色ラット		
放射能レベル	0.5時間	1時間	2時間	6時間	24時間	168時間	6時間	24時間	168時間
高 ↑ ↓ 低	肝臓 腎臓 肺	肝臓 腎臓 肺 骨髄 下垂体 ハーダー腺 唾液腺 包皮腺	肝臓 腎臓 肺	肝臓 腎臓 肺	肝臓 腎臓	全組織において放射能が検出されなかった	眼 肝臓 腎臓 肺 下垂体 ハーダー腺 甲状腺 唾液腺 骨髄 脾臓 皮膚 血液	眼 肝臓 腎臓	眼

同一個体における組織内放射能レベルの比較を示すものであり、異なる時点の動物間の比較を意図するものではない。
片カッコ内の組織における放射能レベルは同程度である。

3) 胎盤通過性

ラット及びウサギの器官形成期投与試験（　　　ニ、3.(3)及び(5)）において、経口投与（各々200及び100 mg/kg/day）後2時間の妊娠ラット（妊娠15日）及びウサギ（妊娠18日）から母獣血漿及び胎児組織を採取した。胎児組織中濃度及び母獣血漿中濃度を表へ－ 20に示す。同じ個体から得られた血漿中濃度及び胎児組織中濃度の測定結果から、本薬の胎盤通過性ならびに母獣及び胎児へのクエチアピンの暴露が明らかとなった。また、ラット及びウサギにおける胎児中クエチアピン濃度は母獣の血漿中クエチアピン濃度の2倍及び0.9倍であった。

表へ－ 20　器官形成期投与試験における投与後2時間の胎児組織及び母獣血漿中濃度（平均値±標準誤差）

種	用量 (mg/kg/day)	試験日	n	クエチアピン濃度 胎児組織	クエチアピン濃度 母獣血漿	濃度比 (胎児組織/母獣血漿)
ラット	200	妊娠15日	2	0.94(μg/g)	0.48(μg/mL)	1.97
ウサギ	100	妊娠18日	4	1.93±0.29	2.48±0.90	0.92±0.15

4) 血漿蛋白結合

^{14}C-クエチアピンのラット、イヌ、マウス、ウサギ及びヒト血漿に対する *in vitro* 蛋白結合率を平衡透析法により検討した。ラット、イヌ及びヒトの血漿ではクエチアピン濃度を0.2-3.0μg/mLとし、マウス及びウサギの血漿では0.25-5.0μg/mLとした。表へ－ 21に示すように、クエチアピンの血漿蛋白結合率は62.8-83.0%であった。また、上記濃度範囲において、クエチアピンの血漿蛋白結合率に濃度による変動は認められなかった。

表へ－ 21　ラット、イヌ、マウス、ウサギ及びヒト血漿に対する ^{14}C-クエチアピンの血漿蛋白結合率（平均値±標準誤差、n=7）

種	血漿蛋白結合率	クエチアピン濃度（μg/mL）
ヒト	83.0 ± 0.4（%）	0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 2.0, 3.0
ラット	62.8 ± 1.1	
イヌ	68.6 ± 0.6	
マウス	64.9 ± 1.0	0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 5.0
ウサギ	70.9 ± 0.5	

5）血球への分配

ラットの血漿及び血球への ^{14}C-クエチアピン（0.25-5.0 μg/mL）の分配を検討した（表へ－ 22）。検討した濃度範囲において、クエチアピンの平均血球分配率は 27.8%であり、血液中でクエチアピンは主に血漿中に存在すると考えられた。

表へ－ 22　血液中におけるクエチアピンの分布

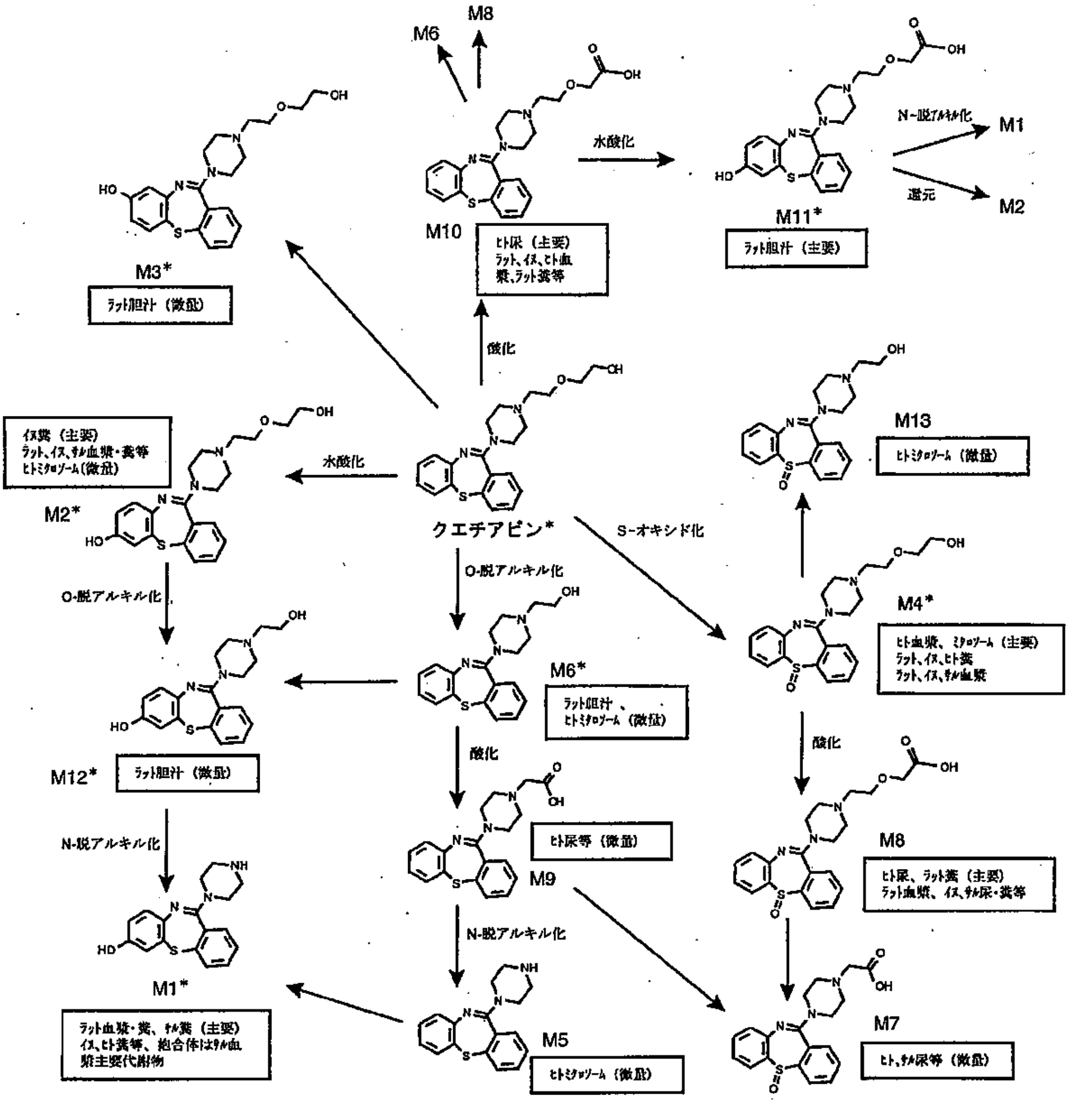
血液中濃度 (μg/mL)	血漿中濃度 (μg/mL)	分配率（%）	
		血漿 a)	血球 b)
0.22	0.30	73.6	26.4
0.43	0.66	82.9	17.1
0.86	1.18	74.1	25.9
1.36	1.86	73.9	26.1
1.79	2.39	72.1	27.9
2.51	2.92	62.8	37.2
4.79	5.83	65.7	34.3
平均値±標準誤差		72.2±2.5	27.8±2.5

a)（血漿中濃度／血液中濃度）×［100 －（ヘマトクリット値：46）］／100
b) 100 －（血漿への分配率）

(3) 代謝

1）推定代謝経路

ラット、イヌ、カニクイザル及びヒトにおける推定代謝経路を図へ－ 13に示す。各動物種及びヒトにおける代謝経路として、側鎖の酸化、脱アルキル化、芳香環の水酸化、S-オキシド化及び第二相抱合化が認められた。また、単離代謝物の質量分析結果から、第二相抱合化反応はグルクロン酸抱合化であると推定された。図へ－ 13に示すように、生体試料中には多数の代謝物が認められ、生成する代謝物の種類に種差はないと考えられたが、各代謝物の生成量には種差が認められた。ヒトでは側鎖の酸化及びS-オキシド化が主代謝経路であったが、ラット及びカニクイザルではM１への芳香環の水酸化及びN-脱アルキル化が主代謝経路であり、イヌではM２への水酸化が主代謝経路と考えられた。しかしながら、ラット、イヌ及びカニクイザルにおいても、側鎖の酸化及びS-オキシド化によって生成する代謝物が認められた。また、イヌ及びカニクイザルでは、血漿中の抱合型代謝物の割合が高かった。さらに、ヒト肝ミクロゾームによるクエチアピンの代謝物を検討したところ、主要代謝物としてM４が生成し、M２、M５、M６及びM 13も検出された（　　へ、3.(5) 1)）。



図へ－ 13　クエチアピンの推定代謝経路
＊：グルクロン酸抱合化を受けると推定される代謝物

2) 血漿中代謝物

① ラットにおける試験

ラットに ^{14}C-クエチアピンを 25 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 0.5 時間の血漿中未変化体及び代謝物組成を調べた（表へ－ 23）。クエチアピンの割合は血漿中放射能の 1.5%であった。また、血漿中主代謝物はＭ１、Ｍ２、Ｍ４、Ｍ８及びＭ 10 であり、各代謝物の血漿中放射能に対する割合は、各々28.7%、13.5%、4.1%、8.6%及び 11.0%であった。この結果は、図へ－ 4に示したクエチアピン、Ｍ２及びＭ４の血漿中濃度とほぼ一致すると考えられた。

② イヌにおける試験

イヌに ^{14}C-クエチアピンを 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 0.5 時間の血漿中未変化体及び代謝物組成を調べた（表ヘ－ 23）　。クエチアピンの割合は血漿中放射能の 8.4%であったが、同様の割合でM２、M４及びM 10、ならびに未変化体、M２及びM４の抱合体が存在した。

また、図ヘ－ 8に示した雄イヌの試験において、投与後 0.5 時間に血漿中代謝物濃度を測定した　。表ヘ－ 24に示すように、血漿中放射濃度は 6.8μg/mL であり、放射能に対する未変化体、M２及びM４の割合は各々 8.8%（0.60μg/mL）、6.3%（0.43μg/mL）及び 10.9%（0.74μg/mL）であった。

③ カニクイザルにおける試験

カニクイザルに ^{14}C-クエチアピンを 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 2 時間の血漿中未変化体及び代謝物組成を調べた（表ヘ－ 23）　。クエチアピンの割合は血漿中放射能の 2.6%であった。血漿中主代謝物はM１抱合体であり、血漿中放射能の 33.7%に相当した。ついで、M２、M２抱合体及びM４の割合が高く、それぞれ放射能の 8.5%、9.8%及び 6.9%に相当した。

また、図ヘ－ 10に示した試験において、投与後 2 時間に血漿中代謝物濃度を測定した　。表ヘ－ 24に示すように、血漿中放射能濃度は 6.2μg/mL であり、血漿中主代謝物であるM１抱合体は 1.4μg/mL（放射能の 23.1%）であった。さらに、未変化体、M２、M２抱合体及びM４の放射能に対する割合は、1.7-7.5%であった。

表ヘ－ 23　ラット、イヌ、カニクイザル及びヒトにおける血漿中代謝物組成

種	用量 (mg/kg)	時間 (h)	血漿中代謝物組成（血漿中放射能濃度に対する%）													
			未変化体	未変化体抱合体	M1	M1抱合体	M2	M2抱合体	M4	M4抱合体	M7	M8	M9	M10	その他	合計
ラット	25	0.5	1.5	0.5	28.7	1.5	13.5	0.5	4.1	0.4	1.6	8.6	2.4	11.0	19.9	94.2
イヌ	10	0.5	8.4	12.4	ND	1.0	8.7	9.1	8.0	4.2	1.8	2.7	2.7	13.8	23.7	96.5
サル	10	2	2.6	0.5	0.9	33.7	8.5	9.8	6.9	0.9	2.0	2.8	4.7	2.1	21.6	97.0
ヒト	150mg	1	23.2	ND a)	ND	1.4	ND	2.5	15.1	ND	<0.5	0.9	3.4	14.7	32.2	93.7

a) ND：検出限界以下

表ヘ－ 24　雄イヌ（n=4）及び雄カニクイザル（n=3）における血漿中代謝物濃度（平均値±標準誤差）

種	用量 (mg/kg)	時間 (h)	血漿中濃度（μg/mL）							
			放射能	未変化体	未変化体抱合体	M1抱合体	M2	M2抱合体	M4	M4抱合体
イヌ	10	0.5	6.8±0.8	0.60±0.07	0.37±0.06	−	0.43±0.10	0.14±0.02	0.74±0.08	0.18±0.07
サル	10	2	6.2±1.4	0.10±0.04	0.05±0.01	1.4±0.4	0.31±0.13	0.46±0.11	0.20±0.05	0.04±0.01

3) 尿、胆汁及び糞中代謝物

① ラットにおける試験

ラットに ^{14}C-クエチアピンを 25 mg/kg の用量で単回経口投与し、尿糞中の未変化体及び代謝物組成を調べた（表へ－ 25）。投与された放射能の 79.4%が糞中代謝物として検出され、糞中主代謝物は、M 1 （15.3%）、M 8 （13.5%）、M 10 （8.7%）及びM 2 抱合体（6.7%）であった。また、胆管カニューレを施したラットに ^{14}C-クエチアピン（25 mg/kg）を投与したところ、胆汁中主代謝物としてM 1 （5.1%）、M 2 （11.6%）及びM 11 （28.1%）が検出された 。M 11 は糞中に検出されなかったことから、消化管内において脱アルキル化あるいは還元を受けてM 1 あるいはM 2 へと代謝されると推察された。

② イヌにおける試験

イヌに ^{14}C-クエチアピンを 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、尿糞中の未変化体及び代謝物組成を調べた（表へ－ 25）。投与された放射能の 74.1%が糞中に排泄され、クエチアピンの糞中排泄率（23.8%）が最も高かった。ついで、M 2 及びM 8 の糞中排泄率が高く、それぞれ 18.1%及び 6.0%であった。

③ カニクイザルにおける試験

カニクイザルに ^{14}C-クエチアピンを 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、尿糞中の未変化体及び代謝物組成を調べた（表へ－ 25）。サルでは放射能の尿中排泄率と糞中排泄率が同程度であり、尿及び糞中の主代謝物は各々M 1 抱合体（7.5%）及びM 1 （13.3%）であった。また、抱合化を受けない代謝物（M 7 ～M 10）の尿中排泄率は、それらの糞中排泄率よりも高かった。同様の傾向がヒトでも認められたが、ラットでは抱合化を受けない代謝物のほとんどが糞中に検出された。従って、放射能の排泄経路に認められた種差の一因として、抱合化を受けない代謝物の胆汁排泄における種差が示唆された。

表へ－ 25　ラット、イヌ、カニクイザル及びヒトにおける尿糞中代謝物排泄率

種	用量 (mg/kg)	試料	時間 (h)	尿糞中代謝物組成（投与量に対する％）													
				未変化体	未変化体抱合体	M1	M1抱合体	M2	M2抱合体	M4	M4抱合体	M7	M8	M9	M10	その他	合計
ﾗｯﾄ	25	尿	0-6	ND [a]	ND	0.3	0.6	ND	<0.5	0.6	<0.5	1.2	<0.5	<0.5	<0.5	3.1	8.8
		糞	0-24	ND	<0.5	15.3	0.8	3.5	6.7	4.0	1.6	ND	13.5	2.0	8.7	23.1	79.4
ｲﾇ	10	尿	0-6	<0.5	<0.5	0.5	0.7	<0.5	1.5	0.5	<0.5	0.9	2.8	1.8	2.9	10.1	22.4
		糞	0-24	23.8	4.5	4.6	1.0	18.1	3.8	2.3	0.5	ND	6.0	1.6	3.0	5.1	74.1
ｻﾙ	10	尿	0-6	<0.5	0.6	1.2	7.5	0.7	3.3	0.7	0.6	4.1	5.1	2.9	3.7	14.6	45.2
		糞	0-24	<0.5	<0.5	13.3	1.4	4.1	2.3	ND	<0.5	ND	3.1	0.8	1.0	12.3	39.1
ﾋﾄ	150mg	尿	2-4	<0.5	1.4	0.6	0.2	<0.5	<0.5	4.4	0.5	2.3	24.1	2.9	27.4	4.4	68.8
		糞	0-12	0.5	<0.5	3.4	<0.5	0.5	1.0	1.5	<0.5	ND	3.6	0.8	1.8	4.3	18.0

a) ND：検出限界以下

4) 薬物代謝酵素系に及ぼす影響

① ラットにおける試験

a) 酵素誘導

雌雄ラットにクエチアピンを 25、50 及び 150 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響を検討した（表へ－ 26）　。雄ラットの 150mg/kg 群において、エトキシレゾルフィン 0-脱エチル化酵素活性が増加したが、その他に有意な増加は認められなかった。従って、150mg/kg の用量でクエチアピンは、雄ラットに対して弱い酵素誘導作用を示すと考えられた。

一方、毒性試験（　　二、2.(3)）において、酵素誘導作用に起因すると考えられる所見が肝臓及び甲状腺に認められたことから、クエチアピン用量を 300 mg/kg として 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのペントキシレゾルフィン 0-脱アルキル化酵素（PROD）及びサイロキシン UDP グルクロン酸転移酵素（T4 UDP-GT）の活性に及ぼす影響を検討した　。表へ－ 27に示すように、PROD 及び T4 UDP-GT の誘導が認められた。フェノバルビタールも PROD 及び T4 UDP-GT を誘導するとされており[3,4,5]、高用量のクエチアピンはフェノバルビタールと同様の酵素誘導作用を示すと考えられた。

表へ－ 26　クエチアピン 1 日 1 回 14 日間反復投与によるラット肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響（平均値±標準偏差）

用量 (mg/kg)	性	n	P450含量 (nmol/mg)	チトクローム c 還元酵素活性 (nmol/mg/min)	アミノピリン N-脱メチル化酵素活性 (nmol/mg/min)	エトキシクマリン 0-脱エチル化酵素活性 (nmol/mg/min)	エトキシレゾルフィン 0-脱エチル化酵素活性 (pmol/mg/min)
0	雄	6	0.908±0.069	75.5±10.2	1.987±0.357	0.907±0.156	31.3± 8.2
	雌	6	0.758±0.045	57.3±10.1	0.825±0.123	0.690±0.097	40.7± 8.5
25	雄	5	0.824±0.090	64.2± 8.5	1.732±0.546	0.918±0.111	35.6± 9.9
	雌	6	0.720±0.115	58.5±10.5	0.843±0.133	0.738±0.160	34.8±10.2
50	雄	5	0.762±0.048**	74.8±10.4	1.478±0.202*	1.056±0.151	32.2± 6.0
	雌	6	0.702±0.113	60.2±12.0	0.870±0.093	0.750±0.107	35.8± 7.1
150	雄	6	0.805±0.096*	69.5± 7.5	1.547±0.270*	0.960±0.235	40.7± 4.1*
	雌	6	0.855±0.500	63.3± 8.9	0.990±0.336	0.667±0.064	43.8±10.0

*：p<0.05、**：p<0.01（t 検定）

表へ－ 27　クエチアピン 1 日 1 回 14 日間反復投与によるラット肝 P450 及びサイロキシン UDP グルクロン酸転移酵素活性に及ぼす影響（平均値±標準偏差、n=10）

用量 (mg/kg)	性	P450 含量 (nmol/mg)	ペントキシレゾルフィン 0-脱エチル化酵素活性 (pmol/mg/min)	サイロキシンUDPグルクロン酸転移酵素活性		
				pmol/h/ mg protein	pmol/h/ g liver	nmol/h/ whole liver
0	雄	0.86±0.14	< 10	53.3±10.2	509± 63	8.56±1.04
	雌	0.53±0.08	< 10	40.3±11.5	325± 72	3.05±0.80
300	雄	0.96±0.13	369±167**	59.7±12.8	616± 79*	10.7 ±2.0*
	雌	0.78±0.14**	114± 96**	57.0±10.9*	603±156**	7.85±2.17**

*：p<0.01、**：p<0.001（t 検定）

b) 酵素阻害

雌雄ラットにクエチアピン（150 mg/kg）を単回経口投与した後、アンチピリン（50 mg/kg）を静脈内投与し、アンチピリンのクリアランス及び $t_{1/2}$ に及ぼすクエチアピンの影響を検討した。表へ－ 28に示すように、クエチアピンの投与によって、アンチピリンのクリアランスが低下し、$t_{1/2}$ が増加する傾向を示した。この結果から、クエチアピン投与によるアンチピリン代謝の阻害が示唆された。

クエチアピンがP450との結合差スペクトルを示すか否か、ラット肝ミクロソームを用いて検討したところ、結合差スペクトルは認められなかった。従って、*in vivo* におけるアンチピリン代謝に対する影響はクエチアピンの代謝物に起因する可能性が示唆された。

表へ－ 28　ラットにおけるアンチピリンの体内動態に及ぼすクエチアピンの影響
（平均値±標準偏差、n=3）

処置	用量 (mg/kg)	性	ｱﾝﾁﾋﾟﾘﾝ 投与時間	クリアランス (mL/min/kg)	$t_{1/2}$ (h)
クエチアピン	0	雄	1 (h)	4.27 ±0.18	2.05±0.06
		雌	1	2.15 ±0.60	4.34±1.73
	150	雄	1	2.08 ±0.46 **	6.10±2.92
		雌	1	1.35 ±0.23	6.31±0.69
メチラポン（陽性対照）	150	雄	1.5	1.27 ±0.12 **	4.53±0.47
		雌	1.5	0.673±0.192 *	14.4 ±6.8

*：p<0.05、**：p<0.01（t検定）

② イヌにおける試験

雌雄イヌにクエチアピンを25、50及び100 mg/kgの用量で1日1回4週間反復経口投与し、肝薬物代謝酵素系への影響を検討した。表へ－ 29に示すように、クエチアピン投与による有意な変化は認められず、本試験に用いた用量では、クエチアピンはイヌに対して酵素誘導作用を示さないと考えられた。

表へ－ 29　クエチアピン1日1回4週間反復投与によるイヌ肝薬物代謝系に及ぼす影響
（平均値±標準偏差、n=3）

用量 (mg/kg/day)	性	P450含量 (nmol/mg)	ﾁﾄｸﾛｰﾑ c 還元酵素活性 (nmol/mg/min)	ｱﾐﾉﾋﾟﾘﾝ N-脱ﾒﾁﾙ化酵素活性 (nmol/mg/min)	ｴﾄｷｼｸﾏﾘﾝ O-脱ｴﾁﾙ化酵素活性 (nmol/mg/min)	ｴﾄｷｼﾚｿﾞﾙﾌｨﾝ O-脱ｴﾁﾙ化酵素活性 (pmol/mg/min)
0	雄	0.70±0.08	74.0±14.5	1.98±0.21	1.74±0.27	35.3±10.6
	雌	0.83±0.05	91.0±17.4	2.26±0.41	1.88±0.24	33.0±12.2
25	雄	0.80±0.10	71.0± 5.3	1.88±0.50	1.70±0.28	28.7±26.4
	雌	0.78±0.19	81.0± 7.0	2.56±0.37	2.22±0.38	63.7±34.6
50	雄	0.77±0.13	73.3±10.3	2.10±0.40	1.75±0.41	54.0±10.4
	雌	0.84±0.06	82.7±12.9	2.39±0.40	2.00±0.25	59.0±15.1
100	雄	0.80±0.10	71.3± 4.0	2.25±0.24	1.62±0.15	21.0±16.4
	雌	0.88±0.09	85.0± 9.8	2.65±0.54	2.15±0.09	26.0±14.8

5) 甲状腺ホルモンの代謝に及ぼす影響

毒性試験において、甲状腺ホルモンの代謝亢進を示唆する所見が認められたことから（本資料二、2.(3)）、マウス及びラットにおけるサイロキシンのクリアランス及び $t_{1/2}$ に及ぼすクエチアピンの影響を検討した。すなわち、クエチアピンを所定の用量（マウス：400, 500, 600, 750 mg/kg/day で1週間毎に増量し28日間混餌投与、ラット：300mg/kg/day の用量で1日1回18日間反復経口投与）で投与した後、^{125}I-サイロキシン（マウス：50μCi/kg、ラット：20μCi/kg）を静脈内投与した。表へ－ 30に示すように、クエチアピンの投与によってサイロキシンのクリアランス及び $t_{1/2}$ は有意に変化し、サイロキシン代謝が亢進していると考えられた。

表へ－ 30 サイロキシン代謝に及ぼすクエチアピンの影響

種	性	用量 (mg/kg/day)	投与期間 (日)	n	クリアランス (cpm/mL/min)		$t_{1/2}$ (h)	
					対照群	投与群	対照群	投与群
ラット	雄	300	18	20	3.97	5.25 *	20.3	14.5 *
	雌			20	4.44	6.75 *	16.6	11.3 *
マウス	雄	400-750	28	10	1.37	2.68 *	11.5	7.87

*：p<0.001（ラット：t検定、マウス：Jonckheere-Terpstra 検定）

(4)排泄

1) 尿及び糞中排泄

① ラットにおける試験

雌雄ラットに ^{14}C-クエチアピンを経口投与（25 mg/kg）あるいは静脈内投与（5 mg/kg）したときの尿糞中放射能排泄率を表へ－ 31に示す。経口投与した放射能の大部分が糞中に排泄され（雄：88.7%、雌：87.8%）、尿中放射能排泄率は10%前後であった（雄：9.4%、雌：10.7%）。また、静脈内投与後の尿糞中放射能排泄率は経口投与時と同程度であり、投与経路は放射能の排泄に影響を与えないと考えられた。

1日1回7日間反復経口投与したときの尿糞中放射能排泄率を累積投与量に基づいて算出した。表へ－ 31に示すように、単回投与時と同程度の排泄率を示し、反復投与による変化は認められなかった。また、初回投与後24時間までに投与量の80%以上が回収され、放射能の排泄は速やかであると考えられた。さらに、単回投与時と同様に、放射能の排泄に性差は認められなかった。

表へ－ 31 ラットにおける ^{14}C-クエチアピン投与後の尿糞中排泄率（平均値±標準誤差、n=3）

用量	投与経路	性	時間 (日)	累積排泄率（投与量に対する%） 尿	糞	合計（含ケージ洗浄液）
5mg/kg 単回投与	静注	雄	0-5	11.0±1.0	80.5±1.0	91.5±1.8
		雌	0-5	5.8±0.4	84.9±1.0	90.8±0.6
25mg/kg 単回投与	経口	雄	0-5	9.4±0.3	88.7±0.6	98.5±0.5
		雌	0-5	10.7±1.2	87.8±0.9	99.0±2.1
25mg/kg 1日1回 7日間 反復投与	経口	雄	0-1	7.6±0.6	78.1±3.6	85.6±3.0
			0-7	8.0±0.5	86.4±2.6	94.4±2.8
			0-14	8.4±0.6	87.7±2.7	96.1±2.8
		雌	0-1	6.0±1.3	75.0±8.9	81.1±8.8
			0-7	7.0±1.4	88.8±2.1	95.8±1.1
			0-14	7.4±1.4	90.1±1.9	97.5±1.0

② イヌにおける試験

雌雄イヌに ^{14}C-クエチアピンを単回経口投与（1 及び 10mg/kg）あるいは静脈内投与（1mg/kg）したときの尿糞中放射能排泄率を表へ－ 32に示す。経口投与した放射能の大部分が糞中に排泄され、1 及び 10 mg/kg の用量における糞中排泄率は雄イヌで 73.9％及び 78.9％であり、雌イヌでは 68.1％及び 69.1％であった。

静脈内投与後の尿糞中放射能排泄率は経口投与時と同程度であり、投与経路は放射能の排泄に影響を与えないと考えられた。また、表へ－ 32に示すように、放射能の尿糞中排泄に性差は認められなかった。さらに、雌イヌに投与された放射能の 90％前後が投与後 3 日目までに回収された。

③ カニクイザルにおける試験

カニクイザルに ^{14}C-クエチアピンを単回経口投与（10 mg/kg）あるいは静脈内投与（0.5 mg/kg）したときの尿糞中放射能排泄率を表へ－ 32に示す。両投与経路において、尿中放射能排泄率と糞中放射能排泄率は同程度であり、放射能は尿及び糞へほぼ均等に排泄されると考えられた。また、静脈内投与後の尿糞中放射能排泄率は経口投与時と同程度であり、投与経路は放射能の排泄に影響を与えないと考えられた。さらに、雄カニクイザルに投与された放射能の 80-90％前後が投与後 3 日目までに回収された。

表へ－ 32　イヌ及びカニクイザルにおける ^{14}C-クエチアピン単回投与後の尿糞中排泄率（平均値±標準誤差）

種	性	投与経路	用量 (mg/kg)	n	時間 (日)	累積排泄率（投与量に対する％）		
						尿	糞	合計（含ケージ洗浄液）
イヌ	雄	静注	1	4	0-5	20.7±3.4	78.3± 3.2	98.9± 1.5
		経口	1	4	0-5	24.8±2.2	73.9± 2.4	98.6± 1.3
			10	4	0-5	23.2±4.1	78.9± 6.0	102.1± 5.2
	雌	静注	1	3	0-1	4.8±4.8	4.0± 4.0	8.9± 8.9
					0-2	20.6±2.3	50.6± 5.5	72.5± 8.6
					0-3	23.7±1.3	64.4± 2.9	88.0± 2.3
					0-5	25.0±1.6	72.2± 0.9	99.0± 2.3
		経口	1	3	0-1	12.4±6.5	22.9±11.7	35.5±18.3
					0-2	25.5±2.6	55.5± 4.1	81.5± 2.5
					0-3	27.6±3.1	64.7± 3.7	92.3± 3.3
					0-5	28.3±3.1	68.1± 3.5	97.7± 2.4
			10	3	0-1	9.1±4.6	＜0.1	9.4± 4.7
					0-2	11.1±5.6	22.9±13.8	36.5±19.5
					0-3	24.8±1.5	46.8±14.2	85.2± 4.8
					0-5	25.9±1.5	69.1± 0.8	96.3± 0.7
カニクイザル	雄	静注	0.5	4	0-1	38.5±3.4	20.6± 4.8	66.9± 5.4
					0-2	41.7±3.3	31.2± 4.2	73.2± 4.2
					0-3	42.9±3.3	36.6± 5.7	79.6± 4.8
					0-5	43.6±3.4	37.9± 5.9	82.5± 5.1
		経口	10	3	0-1	41.7±1.6	19.3± 4.4	61.5± 5.0
					0-2	45.1±2.0	40.3± 0.8	85.6± 2.8
					0-3	45.9±2.1	42.6± 1.5	88.6± 3.6
					0-5	46.3±2.1	43.4± 1.7	90.6± 3.8

2) 胆汁中排泄及び腸肝循環

① 胆汁中排泄

a) ラットにおける試験

胆管カニューレを施した雌雄ラットに ^{14}C-クエチアピンを静脈内投与（5 mg/kg）あるいは経口投与（5 及び 25mg/kg）したときの胆汁中放射能排泄率を表へ－ 33に示す。

投与した放射能の大部分が胆汁中に排泄され、5mg/kg 経口投与後の胆汁中放射能排泄率は雄で75.9％であり、雌では 79.6％であった。また、胆汁への放射能の排泄は投与後 24 時間までにほぼ終了し、放射能の胆汁への排泄は速やかであると考えられた。さらに、投与経路及び用量（5 及び 25 mg/kg）による尿、糞及び胆汁中放射能排泄率への影響は認められなかった。

b) イヌにおける試験

胆管カニューレを施した雄イヌに ^{14}C-クエチアピン（1 mg/kg）を静脈内投与あるいは経口投与したときの胆汁排泄率を検討した（表へ－ 33）。投与した放射能の大部分が胆汁中に排泄され（経口投与：73.0％、静脈内投与：85.5％）、胆汁への放射能の排泄は投与後 24 時間までにほぼ終了した。また、尿、糞及び胆汁中放射能排泄率には投与経路による顕著な差は認められなかった。

表へ－ 33　ラット及びイヌにおける ^{14}C-クエチアピン単回投与後の尿、糞及び胆汁中排泄率（平均値±標準誤差）

種	性	用量 (mg/kg)	投与経路	n	時間 (h)	排泄率（投与量に対する％） 胆汁	尿	糞	合計（含ケージ洗浄液）
ラット	雄	5	静注	6	0- 6	67.3±8.0	－	－	－
					0-24	75.7±4.8	－	－	－
					0-48	77.3±4.7	9.8±2.1	2.1±0.4	89.2±3.9
		5	経口	7	0- 6	57.0±5.5	－	－	－
					0-24	75.3±4.7	－	－	－
					0-48	75.9±4.7	7.3±1.3	3.6±0.6	86.7±4.3
		25	経口	5	0- 6	71.8±6.2	－	－	－
					0-24	86.6±2.4	6.9±1.7	1.9±0.6	95.4±2.1
					0-48	87.4±2.2	7.5±1.6	2.9±1.2	98.4±2.1
	雌	5	静注	5	0- 6	64.8±9.4	－	－	－
					0-24	69.9±8.5	12.5±6.3	0.5±0.2	82.9±6.2
					0-48	70.5±8.5	12.9±6.5	0.9±0.3	86.3±5.7
		5	経口	5	0- 6	58.4±6.8	－	－	－
					0-24	78.6±5.4	7.4±3.8	1.0±0.3	86.8±2.3
					0-48	79.6±5.6	9.1±2.2	1.5±0.6	91.0±2.2
		25	経口	5	0- 6	39.5±9.2	－	－	－
					0-24	69.2±6.6	11.2±4.4	1.7±0.5	82.1±6.0
					0-48	77.0±5.9	12.0±4.6	2.4±0.5	93.3±1.0
イヌ	雄	1	静注	1	0- 6	76.6	－	－	－
					0-24	84.9	11.9	2.0	98.8
					0-72	85.5	12.2	2.5	100.2
		1	経口	1	0- 6	66.3	－	－	－
					0-24	72.6	16.4	5.1	94.1
					0-72	73.0	16.8	5.1	94.9

② 腸肝循環

ラット及びイヌに投与された放射能の大半が胆汁中に排泄されたことから、腸肝循環の可能性が示唆された。しかしながら、未変化体及びその抱合体について合計したラット胆汁中排泄率は、投与量の0.4%以下であったことから　　、腸肝循環に関する試験を実施しなかった。

3) ラットにおける乳汁移行

分娩後哺育中ラットに ^{14}C-クエチアピンを 25 mg/kg の用量で単回経口投与し、全血及び乳汁を採取した。表へー 34に示すように、乳汁中放射能濃度は同じ時点の全血中濃度の 1-2 倍であった。また、投与後 24 時間の全血中及び乳汁中の放射能濃度は、投与後 0.5 時間（最高濃度）の 3%以下であった。さらに、投与後 4 時間までの乳汁試料を用い、クエチアピン、M１，M２及びM４の濃度を測定したところ、各々の最高乳汁中濃度は 107、22.3、135 及び 54.8 ng/mL であった。

以上の結果から、ラットに投与された放射能は速やかに乳汁中へ移行し、主に本試験で測定しなかった代謝物として存在すると考えられた。

表へー 34　ラットにおける ^{14}C-クエチアピン（25mg/kg）経口投与後の全血中及び乳汁中放射能濃度（平均値±標準誤差、n=4）

		時間（時間）					
	試料	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	24.0
放射能 (μg. eq./mL)	全血	2.95±0.26	2.03±0.16	0.744±0.082	0.433±0.048	0.289±0.015	0.084±0.013
	乳汁	4.75±0.44	3.78±0.30[a]	1.24 ±0.15	0.555±0.074[a]	0.579±0.039	0.091±0.016

a) n=3

3. ヒトにおける試験成績

(1)健常人における血漿中濃度

1) 単回投与試験

男性健常人にクエチアピン（5、10 及び 20mg）を単回経口投与し、血漿中クエチアピン濃度を測定した。なお、試験条件は表へ－ 35に示す通りである。

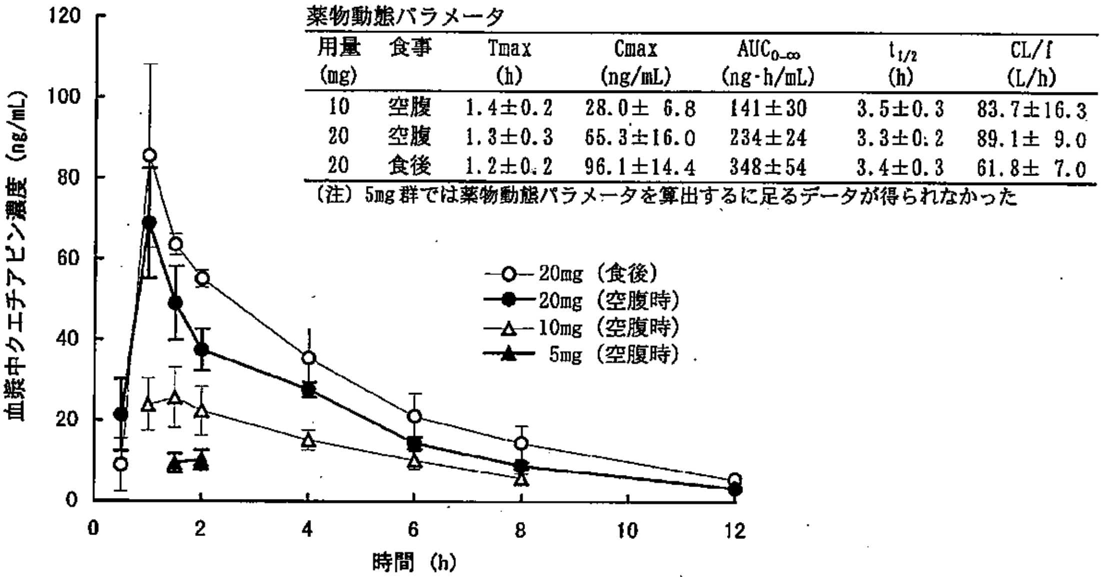
図へ－ 14に示すように、クエチアピンの吸収は速やかであり、投与後 1.2-1.4 時間に Cmax が認められた。その後、血漿中クエチアピン濃度は一相性の消失を示し、$t_{1/2}$は 3.3-3.5 時間であった。また、20mg の用量で空腹時にクエチアピンを投与したときの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$は、10mg 投与時の約 2 倍の値を示し、10-20mg の用量範囲における血漿中クエチアピン濃度推移の線形性が示唆された。

食事の影響を検討するために、20mg の用量で空腹時及び食後にクエチアピンを投与し、血漿中クエチアピン濃度を測定した。図へ－ 14に示すように、食後投与時の血漿中クエチアピン濃度は空腹時投与に比べて高く推移したが、薬物動態パラメータに有意差（対応のある t-検定）は認められなかった（Tmax：p=0.83、Cmax：p=0.19、$AUC_{0-\infty}$：p=0.061、$t_{1/2}$：p=0.57）。また、次項に示すように、10mg の用量で反復投与（食後投与）したときに得られた薬物動態パラメータの値（図へ－ 15）は、本試験の 10mg 投与時に得られた値と同程度であった。以上のことから、クエチアピンの吸収に及ぼす食事の影響はないことが示唆された。

なお、本試験において尿中クエチアピン濃度を測定したところ、尿中にはクエチアピンが検出されず（検出限界：30 ng/mL）、クエチアピンの全身クリアランスに占める腎クリアランスの割合は 1％未満であると推定された。

表へ－ 35　試験条件

試験デザイン	単盲検、無作為、プラセボ対照試験（食事の影響：クロスオーバー法）
被験者	健常男性日本人、年齢：22 歳（20-28 歳）、体重：64.1kg（49.4-82.2kg）
用量	1、5、10、20 mg（食事の影響：20 mg）
食事	空腹時投与：投与前 10 時間以上、投与後 4 時間まで絶食 食後投与：投与前 30 分に朝食摂取
食事の内容	食パン 2 枚、ジャム、マーガリン、マーマレード、チキンオムレツ、みかん缶、牛乳
定量法	GC-MS
薬物動態パラメータの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $t_{1/2}$：血漿中濃度推移（片対数）における終末相の回帰直線の傾きから消失速度定数（k）を求め、$t_{1/2}$ = 0.693 / k の関係式を用いて算出した。 AUC_{0-t}：投与後時間 t までの AUC を台形法にて求めた。 $AUC_{0-\infty}$：AUC_{0-t} と $AUC_{t-\infty}$ (= C_t/k) とを合計して求めた。ここで、C_t は時間 t の血漿中濃度である。 CL/f：CL/f =（用量）/$AUC_{0-\infty}$の関係式から求めた。



図へー 14　健常人におけるクエチアピン (5、10 及び 20mg) 単回経口投与後の血漿中クエチアピン濃度推移 (平均値±標準誤差、n=5)

2) 反復投与試験

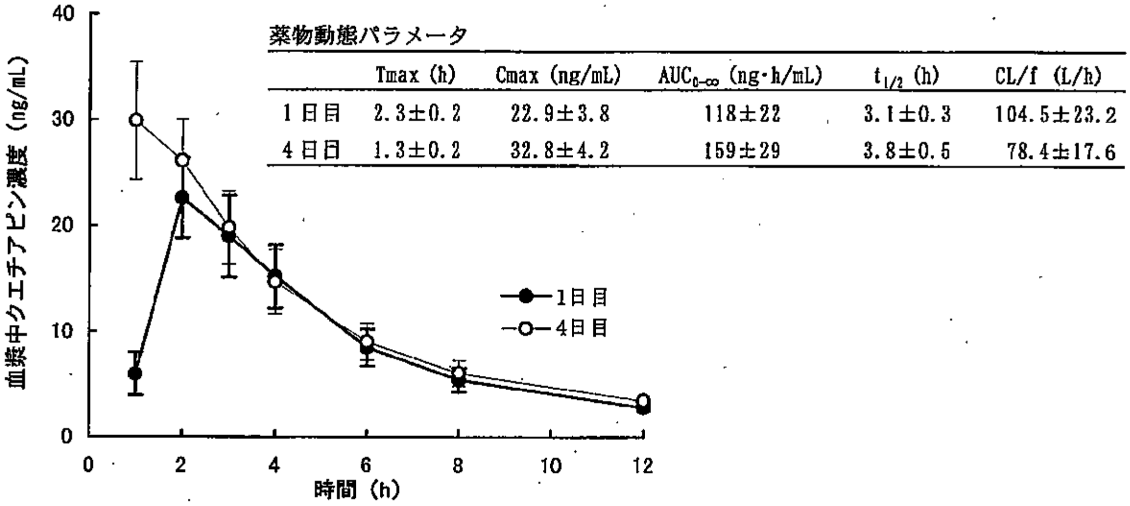
男性健常人にクエチアピンを 10mg の用量で 1 日 1 回 4 日間反復投与し、投与 1 及び 4 日目の血漿中クエチアピン濃度を測定した (図へー 15)。なお、試験条件は表へー 36に示す通りである。

投与 4 日目の Cmax は 1 日目よりも早い時点に認められ、Cmax の値は反復投与により増加した (1 日目 : 22.9 ng/mL、4 日目 : 32.8 ng/mL)。しかしながら、図へー 15に示すように、投与後 2 時間以降の血漿中クエチアピン濃度には、反復投与による変化は認められなかった。このことから、反復投与中の血漿中クエチアピン濃度に明らかな蓄積はみられないと考えられた。

なお、健常人に対するクエチアピンの忍容性を考慮し、臨床用量におけるクエチアピンの体内動態は精神分裂病患者を対象とする用量漸増試験にて検討した。

表へー 36　試験条件

試験デザイン	単盲検、無作為、プラセボ対照試験
被験者	健常男性日本人、年齢 : 24 歳 (21-26 歳)、体重 : 64.6kg (54.6-73.5kg)
用量	10 mg (1 日 1 回 4 日間反復投与)
食事	投与前 1 時間に朝食摂取
食事の内容	1 日目 : パン、ジャム、マーガリン、チキンオムレツ (サラダ付)、みかん缶、牛乳 2 日目 : パン、ジャム、マーガリン、サラダボークハム、マヨネーズ、フルーツ、牛乳 3 日目 : パン、ジャム、マーガリン、茹卵、塩、サラダ、ドレッシング、フルーツカクテル缶、牛乳 4 日目 : パン、ジャム、マーガリン、チーズ、サラダ、塩、生フルーツ、牛乳
定量法	GC-MS
薬物動態パラメータの算出法	Cmax 及び Tmax : 実測値より求めた。 $t_{1/2}$: 血漿中濃度推移 (片対数) における終末相の回帰直線の傾きから消失速度定数 (k) を求め、$t_{1/2}$ = 0.693 / k の関係式を用いて算出した。 AUC_{0-t} : 投与後時間 t までの AUC を台形法にて求めた。 $AUC_{0-\infty}$: AUC_{0-t} と $AUC_{t-\infty}$ (= C_t/k) とを合計して求めた。ここで、C_t は時間 t の血漿中濃度である。 CL/f : CL/f = (用量) /$AUC_{0-\infty}$の関係式から求めた。



	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/f (L/h)
1日目	2.3±0.2	22.9±3.8	118±22	3.1±0.3	104.5±23.2
4日目	1.3±0.2	32.8±4.2	159±29	3.8±0.5	78.4±17.6

図へ－ 15　健常人におけるクエチアピン（10mg）1日1回4日間反復投与時の血漿中クエチアピン濃度推移（平均値±標準誤差、n=6）

(2)患者及び高齢者における血漿中濃度

年齢20-39歳（平均31歳）の非高齢精神分裂病患者及び年齢65-74歳（平均69歳）の高齢精神分裂病患者にクエチアピンを1日2回反復経口投与し、25-100mgの範囲で用量を漸増した。100mgの用量において、7回反復投与後の血漿中クエチアピン濃度推移を測定した。なお、試験条件は表へ－ 37に示す通りである。

表へ－ 38に示すように、非高齢患者群におけるクエチアピンのCmaxは投与後2.6時間（範囲：0.5-8時間）に認められ、その値は397 ng/mL（範囲：163-929ng/mL）であった。クエチアピンの$t_{1/2}$は3.5時間であった。また、図へ－ 16に示すように、活性代謝物であるM１及びM２の血漿中濃度はクエチアピンの約10分の1以下の濃度で推移し、各々のCmaxはクエチアピンの1.8%及び4.9%であった。さらに、M１及びM２のAUC_{0-12h}はクエチアピンの2.9%及び5.6%に相当した。

一方、高齢者群では、投与後2時間以降の血漿中クエチアピン濃度が非高齢者群よりも高く推移し（図へ－ 16）、高齢者群のAUC_{0-12h}（2.59 μg·h/mL）は非高齢者群（1.69 μg·h/mL）の1.5倍であった。また、高齢者群11例中の2例におけるAUC_{0-12h}の平均値は非高齢者群の3.5倍であったが、この2例を除いた高齢者群（9例）の薬物動態パラメータは非高齢者群と同程度の値を示した（表へ－ 38）。この2例の高齢被験者におけるクリアランス（CL/f）は、非高齢者群平均の約4分の1であり、高齢者群平均の約3分の1であった。しかしながら、この2例における肝機能及び腎機能検査値に異常値は認められなかった。

一般に、代謝が速く初回通過効果の大きな薬物では、老化に伴い肝でのクリアランスの減少が起こり、経口投与後の生物学的利用率が増加すると考えられている[6,7]。クエチアピンは広範な代謝を受けて速やかに消失する薬物であることから、高齢者では代謝クリアランスの減少によってクエチアピンの生物学的利用率が増加する可能性があると考えられた。

表へ－ 37　試験条件

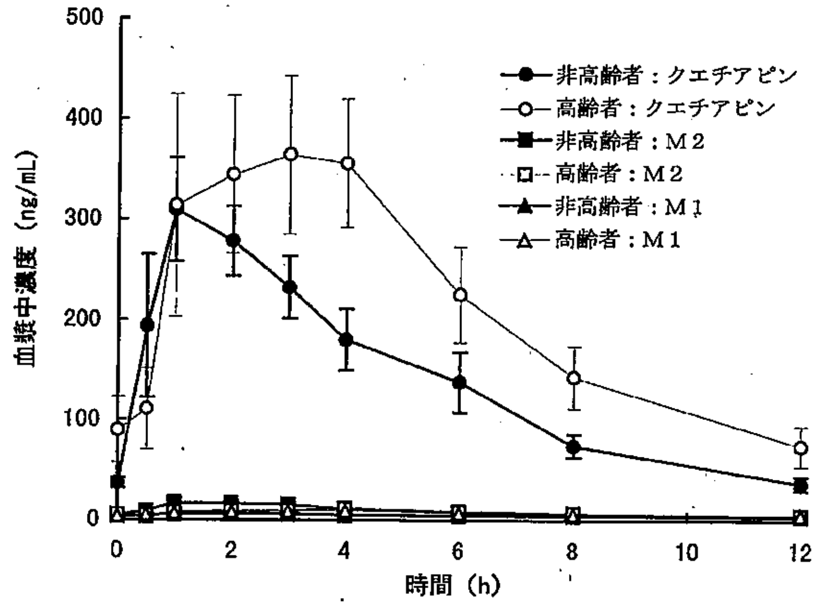
試験デザイン		多施設共同オープン試験
被験者		男性精神分裂病患者（日本人） （非高齢者群）年齢：31 歳（20-39 歳）、体重：65.7kg（52.0-80.2kg） （高齢者群）年齢：69 歳（65-74 歳）、体重：53.5kg（39.0-65.0kg）
用量及び投与法		75 － 600 mg/日（1 日 2 回反復投与） 25mg（1 回）、50mg（5 回）、100mg（8 回）の順に増量し、その後適宜増減
食事		朝投与前 30 分に朝食摂取、夕方投与前 2 時間に夕食摂取
朝食の内容 a)	高齢者	米飯、味噌汁、漬物、いり豆腐
		米飯、味噌汁、牛乳、焼きとり缶、ﾁﾝｹﾞﾝ菜炒め、かか和え
		パン粥、フレンチサラダ、チョコレート
		米飯、味噌汁、漬物、牛乳、スクランブルエッグ、味もやし
		米飯、味噌汁、牛乳、炒り卵、味もやし、ひたし
		米飯、味噌汁、漬物、牛乳、がんも煮付け、子持ち若布
		米飯、味噌汁、漬物、牛乳、キャベツそぼろ煮、味付のり
		米飯、味噌汁、漬物、厚あげ煮付
		米飯、味噌汁、漬物、牛乳、ロースハム、野菜炒め
		米飯、味噌汁、漬物、納豆、磯漬若布
		米飯、味噌汁、漬物、納豆、磯漬若布
	非高齢者	米飯、味噌汁、漬物、いり豆腐
		米飯、味噌汁、生卵、煮豆
		米飯、味噌汁、生卵、煮豆
		食パン、ｼﾞｬﾑ、ﾏｰｶﾞﾘﾝ、牛乳、ハムソテー
		ブドウパン、ﾏｰｶﾞﾘﾝ、ｻﾗﾀﾞ、ﾏﾖﾈｰｽﾞ、フルーツ、牛乳
		米飯、味噌汁、牛乳、梅干、がんも煮付け、山菜風味
		米飯、味噌汁、わさび漬、鉄砲漬、牛乳、納豆
		米飯、味噌汁、牛乳、生卵、きゃらぶき、磯和え
		バターロール、ﾋﾟｰﾅｯﾂﾍﾟｰｽﾄ、サラダ
		パン、ポテトサラダ、フルーツ缶、牛乳
		米飯、味噌汁、わさび漬、牛乳、生揚煮、浸し
		米飯、味噌汁、漬物、含め煮
定量法		LC-MS/MS
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法		Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $t_{1/2}$：血漿中濃度推移（片対数）における終末相の回帰直線の傾きから消失速度定数（k）を求め、$t_{1/2}$ = 0.693 / k の関係式を用いて算出した。 AUC_{0-12h}：投与後 12 時間までの AUC を台形法にて求めた。 CL/f：CL/f = （用量）/AUC_{0-12h} の関係式から求めた。

a) クエチアピンを 100mg の用量で 7 回目の投与を行う前の朝食

表ヘ－ 38　精神分裂病患者におけるクエチアピン（100mg）1 日 2 回反復投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差）

群	化合物	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC_{0-12h} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/f (L/h)
非高齢者	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	12	397±57	2.6±0.7	1.69±0.19	3.5±0.2	67.1±7.1
	Ｍ1	12	7.2±0.6	2.3±0.6	0.049±0.006	11.8±2.4	-
	Ｍ2	12	19.5±4.4	3.1±1.0	0.094±0.018	4.3±0.5	-
高齢者	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	11[a)]	483±96	2.9±0.3	2.59±0.54	3.6±0.3	50.9±6.7
		9[b)]	401±95	2.9±0.4	1.85±0.19	3.3±0.2	58.4±5.5
		2[c)]	852 (740, 963)	3.1 (3.1, 3.0)	5.91 (4.87, 6.95)	4.9 (6.0, 3.9)	17.5 (20.5, 14.4)
	Ｍ1	11	10.7±1.2	3.4±0.4	0.080±0.008	9.9±1.4	-
	Ｍ2	11	13.2±2.1	3.2±0.4	0.090±0.015	5.4±0.4	-

a) 全被験者 11 例
b) 薬物動態パラメータが非高齢者群と同程度であった高齢被験者（11 例中 9 例）
c) 高い血漿中クエチアピン濃度推移を示した高齢被験者（11 例中 2 例、括弧内は各個体値）



図ヘ－ 16　精神分裂病患者におけるクエチアピン（100mg）1 日 2 回反復投与時の血漿中クエチアピン濃度推移（平均値±標準誤差、非高齢者：n=12、高齢者：n=11）

(3)外国人における血漿中濃度

1) 反復投与中の血漿中濃度

本項に記載する結果に関する試験条件は表へ－ 39に示す通りである。

表へ－ 39　試験条件

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td colspan="4">オープン試験</td></tr>
<tr><td rowspan="5">被験者</td><td colspan="4">男女精神分裂病患者</td></tr>
<tr><td></td><td>男性1日2回投与群</td><td>男性1日3回投与群</td><td>女性1日3回投与群</td></tr>
<tr><td>年齢（歳）</td><td>34（22-48）</td><td>31（20-42）</td><td>34（21-42）</td></tr>
<tr><td>体重（kg）</td><td>82.2（66.3-97.2）</td><td>73.5（63.6-99.0）</td><td>68.1（45.4-108.5）</td></tr>
<tr><td>人種</td><td>白人6名、黒人6名</td><td>白人4名、黒人8名</td><td>白人3名、黒人6名、ﾋｽﾊﾟﾆｯｸ2名、東洋人1名、混血1名</td></tr>
<tr><td rowspan="2">用量及び投与法</td><td colspan="4">1日2回投与群：　25mg（2回）、50mg（3回）、100mg（6回）、150mg（4回）、
(50-750mg/日)　250mg（6回）、300mg（4回）、375mg（6回）の順に増量</td></tr>
<tr><td colspan="4">1日3回投与群：　25mg（3回）、50mg（4回）、75mg（9回）、100mg（3回）、
(75-750mg/日)　150mg（9回）、200mg（9回）、250mg（9回）の順に増量</td></tr>
<tr><td>食事</td><td colspan="4">投与後の血漿中濃度推移測定時は投与前8時間から投与後3時間まで絶食</td></tr>
<tr><td>定量法</td><td colspan="4">HPLC-UV/ECD</td></tr>
<tr><td>薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法</td><td colspan="4">Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。
$t_{1/2}$：血漿中濃度推移（片対数）における終末相の回帰直線の傾きから消失速度定数（k）を求め、$t_{1/2}$ = 0.693 / k の関係式を用いて算出した。
AUC_{0-t}：投与後時間 t までの AUC を台形法にて求めた。
CL/f：CL/f =（用量）/AUC_{0-t} の関係式から求めた。
Vz/f：Vz/f = CL/f / k の関係式から求めた。</td></tr>
</table>

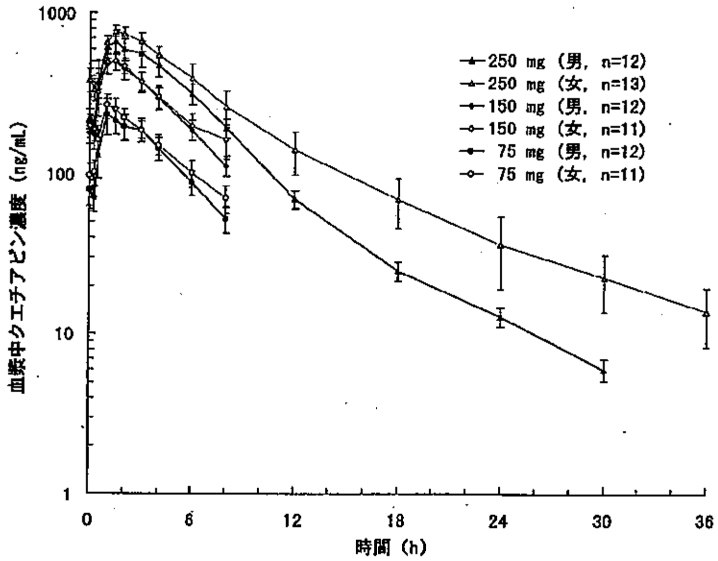
① 1日3回反復投与試験

精神分裂病患者（男女）にクエチアピンを1日3回反復経口投与し、25-250mg の範囲で用量を漸増した。75、150 及び 250mg の用量において、反復投与9回目の血漿中クエチアピン濃度推移を測定した（図へ－ 17及び表へ－ 40）。Tmax 及び $t_{1/2}$ は各々1.0-1.5 時間及び 5.8-6.6 時間であり、クエチアピンの吸収及び消失は速やかであると考えられた。

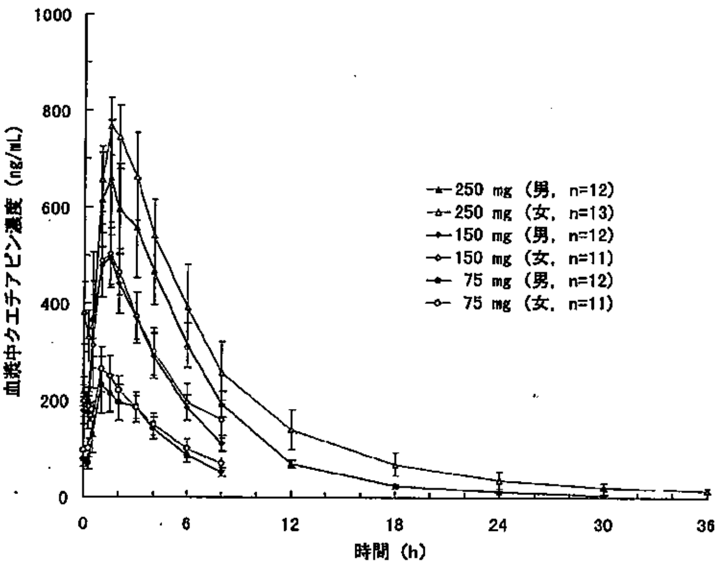
線形性を検討するために、Cmax 及び AUC_{0-8h} を用量補正し、分散分析による用量間の比較を行った。男性被験者の Cmax に有意差が認められたが（p=0.047）、男性被験者の AUC_{0-8h}（p=0.16）ならびに女性被験者の Cmax (p=0.22) 及び AUC_{0-8h} (p=0.49) には有意差は認められなかった。従って、75-250mg の用量において、クエチアピンの吸収量は用量に比例して増加すると考えられた。また、本薬の1日最大投与量は 750mg（1回 250mg）であることから、臨床用量範囲内ではクエチアピンの体内動態は線形であると推測された。

薬物動態パラメータを男女間で比較したところ、表へ－ 40に示すように有意差は認められず、クエチアピンの体内動態に性差はないことが示唆された。また、定常状態に到達していることを確認するために、投与後8時間の血漿中クエチアピン濃度（Cmin）を反復投与5回目と8回目との間で比較した。表へ－ 41に示すように、両時点の Cmin 間には有意差が認められず、表へ－ 40に示した値は定常状態における薬物動態パラメータであると考えられた。

(1) 片対数プロット



(2) 普通目盛プロット



図へ－ 17 外国人精神分裂病患者におけるクエチアピン 1 日 3 回反復投与時（用量漸増、75、150 及び 250mg）の血漿中クエチアピン濃度推移（平均値±標準誤差）

表へ－ 40 外国人精神分裂病患者におけるクエチアピン 1 日 3 回反復投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差）

用量	性	n	Cmax (μg/mL) a)	AUC_{0-8h} (μg·h/mL) a)	Tmax (h) b)	$t_{1/2}$ (h)	CL/f (L/h)	V_z/f (L)
75	男	12	0.277±0.054 (3.7±0.7)	1.07±0.19 (14.3±2.6)	1.0 (0.5-3.0)	2.7±0.1 f)	89±12	－
(mg)	女	13	0.294±0.041 (3.9±0.6)	1.20±0.17 (16.0±2.3)	1.0 (0.5-3.0)	3.4±0.3 f)	86±16	－
150	男	12	0.625±0.121 (4.2±0.8)	2.30±0.33 (15.4±2.2)	1.0 (0.5-4.0)	3.0±0.3 f)	78±10	－
	女	11	0.572±0.063 (3.8±0.4)	2.41±0.34 (16.1±2.3)	1.5 (0.5-4.0)	4.4±0.8 f)	73± 8	－
250	男	12	0.778±0.108 (3.1±0.4)	3.38±0.46 (13.5±1.8)	1.5 (0.5-4.0)	5.8±0.3 g)	87±10	710 ± 93
	女	11	0.879±0.072 (3.5±0.3)	4.08±0.53 (16.3±2.1)	1.5 (1.0-3.0)	6.6±0.8 g)	72± 9	672 ± 116
p 値 c)			0.44 d)	0.31 d)	0.63 d)	0.36 e)	0.42 d)	0.80 e)

a) 括弧内の値は用量補正値、b) 中央値（範囲）、c) 男女間の比較、d) 分散分析、e) t 検定（250mg 群）
f) 投与後 3-8 時間の半減期、g) 終末相の半減期

表へ－ 41　投与後 8 時間の血漿中クエチアピン濃度（Cmin）

性	用量（mg）	n	Cmin（ng/mL、平均値±標準誤差）		p 値 [a]
			5 回反復投与	8 回反復投与	
男	75	12	76.5±12.4	79.4±16.6	0.76
	150	12	164 ±25	178 ±27	0.42
	250	12	240 ±31	218 ±31	0.31
女	75	13	89.2±18.5	97.6±18.3	0.38
	150	12	190 ±39	198 ±33 [b]	0.66
	250	11	338 ±61	382 ±64	0.42

a）対応のある t 検定，b）n=11

② 1 日 2 回反復投与

男性精神分裂病患者にクエチアピンを 1 日 2 回反復経口投与し、25-375mg の範囲で用量を漸増した。100、250 及び 375mg の用量において、反復投与 6 回目の血漿中クエチアピン濃度推移を測定した。表へ－ 42に薬物動態パラメータを示す。Cmax 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ を用量補正し、分散分析による用量間の比較を行ったところ、Cmax にはわずかな差が認められたが（p=0.051）、$AUC_{0\text{-}12h}$ には有意差は認められなかった（p=0.79）。また、375mg 群の Tmax は 1.75 時間であったが、他の用量群では 1.0 時間であった。従って、375mg の用量ではクエチアピンの吸収速度が遅くなる傾向が示唆されたが、クエチアピンの吸収量は用量に比例すると考えられた。また、本薬の 1 日最大投与量は 750mg（1 回 375mg）であることから、臨床用量範囲内ではクエチアピンの体内動態は線形であると推測された。

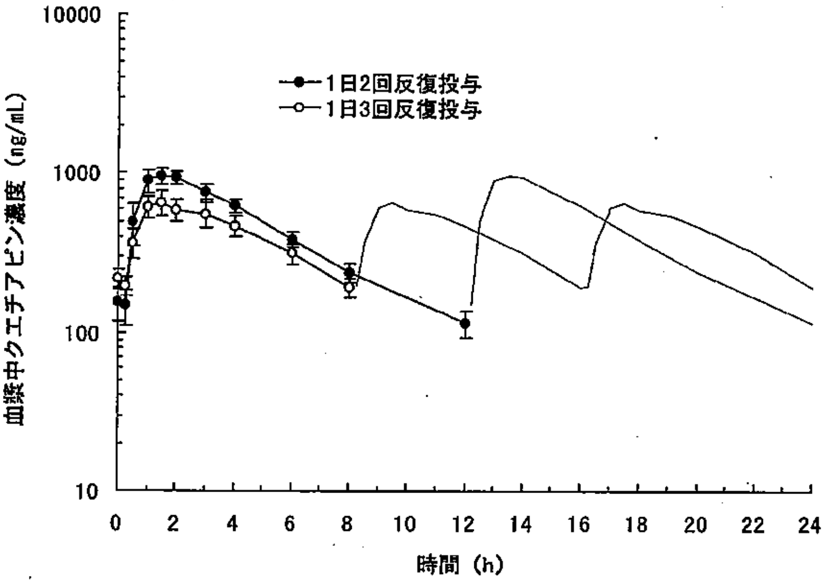
表へ－ 42　外国人精神分裂病患者におけるクエチアピン 1 日 2 回反復投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差、n=12）

用量	性	Cmax（μg/mL） [a]	$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·h/mL） [a]	Tmax（h） [b]	$t_{1/2}$（h）	CL/f（L/h）	V_z/f（L）
100	男	0.390±0.034（3.9±0.3）	1.51±0.16（15.1±1.6） [c]	1.0（0.5-3.0）	－	75± 9 [c]	－
250	男	0.815±0.066（3.3±0.3）	3.62±0.36（14.5±1.4）	1.0（1.0-2.0）	－	78± 9	－
375	男	1.14 ±0.114（3.0±0.3）	5.51±0.51（14.7±1.3） [c]	1.75（0.5-4.0）	6.9±0.8 [c]	74± 6 [c]	681± 53 [c]

a）括弧内の値は用量補正値、b）中央値（範囲）、c）n=11

③ 1 日 2 回反復投与と 1 日 3 回反復投与の比較

用法による血漿中クエチアピン濃度推移の違いを検討するために、1 日用量が一致する 375mg 1 日 2 日回投与時及び 250mg 1 日 3 回投与時に得られた血漿中クエチアピン濃度を図へ－ 18に比較する。なお、比較のために、各々の投与間隔に相当する時間内に得られた濃度推移を繰り返して図示した。用法を 1 日 2 回投与とした場合、1 日 3 回投与に比べて 1 回に投与する用量が高く投与間隔が長くなるため、1 日 2 回投与の方が Cmax は高く、Cmin は低くなった（表へ－ 43）。しかしながら、AUC の 1 日換算値は投与回数に関係なく同程度の値を示した。従って、1 日用量が同じであれば、1 日あたりの AUC には投与回数による差は生じないと考えられた。



図へ－ 18　クエチアピンを750mg/日の用量で1日2回あるいは1日3回反復経口投与したときの血漿中クエチアピン濃度推移（平均値±標準誤差、n=12）

（注）1日2回反復投与の12時間以降及び1日3回反復投与の8時間以降は、それまでの推移を繰り返して図示した。

表へ－ 43　クエチアピンを1日2回あるいは1日3回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与回数	用量（mg）		Cmax	Cmin	AUC（μg·h/mL）	
	1回用量	1日用量	(μg/mL)	(μg/mL)	AUC_τ a)	1日換算値 b)
1日2回	375	750	1.14±0.11	0.115±0.022	5.51±0.51	11.0
1日3回	250	750	0.778±0.108	0.193±0.027	3.38±0.46	10.1

a)　投与間隔τにおけるAUC
b)　AUC_τ×（1日投与回数）

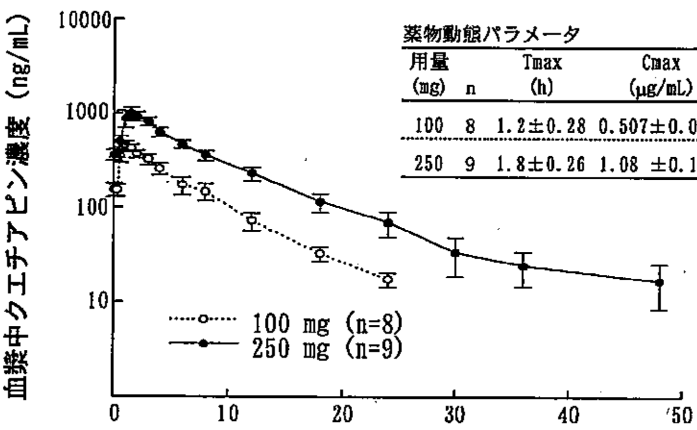
2) 高齢者における試験

年齢 63-85 歳（平均 71 歳）の精神分裂病患者にクエチアピンを 1 日 3 回反復投与し、100mg 及び 250mg の用量での定常状態における血漿中クエチアピン濃度推移を測定した（図へ－ 19）。なお、試験条件は表へ－ 44に示す通りである。

前述した試験（表へ－ 40）の男性被験者年齢は平均 31 歳（20-42 歳）であり、その結果と本試験結果を比較した。Tmax 及び $t_{1/2}$ は同程度であったが、クリアランス（Cl/f）は高齢者の方が 50%程度低く、平均血漿中クエチアピン濃度は高齢者の方が高く推移した。このことから、高齢患者におけるクエチアピンの用量調節には注意が必要であると考えられた。

表へ－ 44　試験条件

試験デザイン	多施設共同オープン試験
被験者	精神分裂病患者（男性 8 名、女性 1 名） 年齢：70 歳（63-85 歳）、体重：79.9kg（70.0-101.8kg） 人種：白人 7 名、黒人 1 名、ヒスパニック 1 名
用量及び投与法	75 － 750 mg/日（1 日 3 回反復投与） 25mg（9-15 回）、50mg（9-15 回）、75mg（9-15 回）、100mg（10-16 回）、150mg（6-12 回）、200mg（9-15 回）、250mg（7 回）の順に増量
食事	投与後の血漿中濃度推移測定時は投与前 8 時間から投与後 3 時間まで絶食
定量法	HPLC-UV/ECD
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $t_{1/2}$：血漿中濃度推移（片対数）における終末相の回帰直線の傾きから消失速度定数（k）を求め、$t_{1/2}$ = 0.693 / k の関係式を用いて算出した。 AUC_{0-8h}：投与後 8 時間までの AUC を台形法にて求めた。 CL/f：CL/f ＝（用量）/AUC_{0-8h} の関係式から求めた。 Vz/f：Vz/f ＝（CL/f）/ k の関係式から求めた。



薬物動態パラメータ

用量 (mg)	n	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	AUC_{0-8h} (μg･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/f (L/h)	V_z/f (L)
100	8	1.2±0.28	0.507±0.043	2.13±0.24	6.2±0.4	51.5±5.9	471±72.9
250	9	1.8±0.26	1.08 ±0.12	4.94±0.50	6.8±0.6	54.7±5.2	513±25.8

図へ－ 19　外国人高齢精神分裂病患者におけるクエチアピン 1 日 3 回反復投与時（用量漸増、100 及び 250mg）の血漿中クエチアピン濃度推移（平均値±標準誤差、n=8-9）

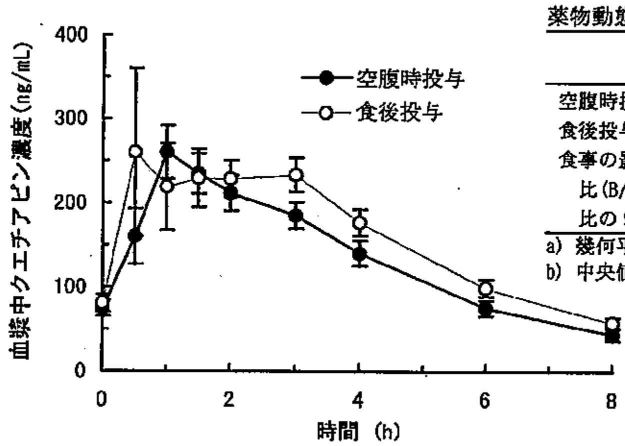
3) 食事の影響

精神分裂病患者にクエチアピンを 1 日 3 回反復投与し、100mg の用量での定常状態において、血漿中クエチアピン濃度推移に対する食事の影響を検討した（表へ－ 45）。空腹時及び食後投与後の血漿中クエチアピン濃度推移及び薬物動態パラメータを図へ－ 20に示す。食後投与群の血漿中クエチアピン濃度は空腹時投与群に比べ高い濃度で推移したが、Cmax 及び AUC_{0-8h} に対する両群の比は各々1.25 及び 1.15 であり、その信頼区間は各々0.87-1.80 及び 0.99-1.34 であった。また、図へ－ 20に示すように、食後投与後 0.5－3 時間の平均血漿中クエチアピン濃度はほぼ同程度の値を示し、空腹時投与後に得られた濃度推移の形状との相違がみられた。さらに、空腹時投与の Tmax は 10 例中 9 例で 2 時間以内であったが、食後投与では 10 例中 4 例の Tmax が 3 時間であった。

以上のことから、クエチアピンの吸収に及ぼす食事の影響として、吸収遅延の可能性が示唆されたが、Cmax 及び AUC への影響はわずかであり、臨床上問題となる食事の影響はないと推察された。

表へ－ 45　試験条件

試験デザイン	クロスオーバー、オープン試験
被験者	男性精神分裂病患者 年齢：31 歳（19-44 歳）、体重：73.6kg（63.6-90.9kg） 人種：白人 9 名、黒人 3 名、ヒスパニック 1 名
用量及び投与法	50 － 450 mg/日（1 日 3 回反復投与） 25mg（6 回）、50mg（6 回）、75mg（6 回）、100mg（9 回）、150mg（6 回）の順に増量
食事	空腹時投与（100mg で 6 回目の投与）する場合、投与前 8 時間から投与後 3 時間まで絶食とし、食後投与（100mg で 9 回目の投与）する場合は、投与前 8 時間絶食して朝食摂取後直ちに投薬した。
食事の内容	卵、ベーコン、トースト、ポテト、牛乳
定量法	HPLC-UV
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 AUC_{0-8h}：投与後 8 時間までの AUC を台形法にて求めた。



薬物動態パラメータ

	C_{max} a) (ng/mL)	AUC_{0-8h} a) (μg·h/mL)	T_{max} b) (h)
空腹時投与（A）	291	1.09	1.25（0.5-4.0）
食後投与（B）	364	1.25	1.25（0.5-3.0）
食事の影響			
比（B/A）	1.25	1.15	－
比の 90％信頼区間	0.87-1.80	0.99-1.34	－

a）幾何平均値
b）中央値（範囲）

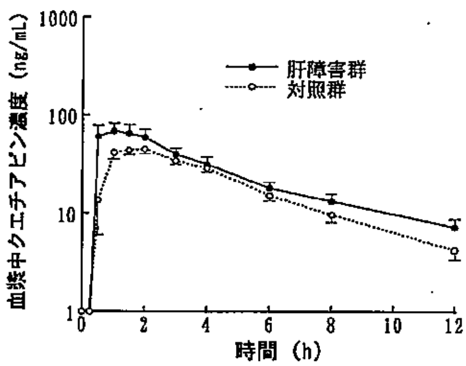
図へ－ 20　外国人精神分裂病患者における血漿中クエチアピン濃度推移への食事の影響（平均値、n=10）

4) 肝障害の影響

肝障害（アルコール性肝硬変）を持つ被験者にクエチアピン（25mg）を単回経口投与し、その血漿中クエチアピン濃度推移を健常被験者と比較した（表へ－ 46）。図へ－ 21に示すように、肝障害群の Cmax 及び AUC_{0-8h} は対照群の約 1.5 倍程度の値を示し、$t_{1/2}$ は 3.06±0.20 時間から 5.54±0.97 時間へと増大した。クエチアピンは広範な肝代謝を受けることから、肝障害によってクエチアピンの代謝速度が低下すると推察された。以上のことから、肝障害による用量調節の必要性が示唆された。

表へ－ 46　試験条件

試験デザイン	並行群間比較、オープン試験		
被験者	肝硬変患者及び健常人		
		肝障害群	対照群
	年齢（歳）	57.2（49.6 － 63.7）	56.1（48.3 － 63.8）
	体重（kg）	75.4（50.0 － 99.1）	72.2（50.5 － 90.0）
	人種	各群それぞれ白人 2 名、ヒスパニック 6 名	
	性	各群それぞれ男性 7 名、女性 1 名	
	喫煙	各群それぞれ喫煙者 4 名、非喫煙者 4 名	
用量及び投与法	25mg 単回投与		
食事	投与前 8 時間から投与後 4 時間まで絶食		
定量法	HPLC-UV/ECD		
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $t_{1/2}$：血漿中濃度推移（片対数）における終末相の回帰直線の傾きから消失速度定数（k）を求め、$t_{1/2}$ = 0.693 / k の関係式を用いて算出した。 AUC_{0-t}：投与後時間 t までの AUC を台形法にて求めた。 $AUC_{0-\infty}$：AUC_{0-t} と $AUC_{t-\infty}$（= C_t/k）とを合計して求めた。ここで、C_t は時間 t の血漿中濃度である。 CL/f：CL/f = （用量）/$AUC_{0-\infty}$の関係式から求めた。 Vz/f：Vz/f = （CL/f）/ k の関係式から求めた。		



薬物動態パラメータ

	対照群	肝障害群
用量（mg）	25	25
Tmax（h）[a]	1.25（0.6 － 3.0）	1.0（0.5 － 1.5）
Cmax（ng/mL）	53.0±3.5	78.5±14.4
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	248±20	386±77
$t_{1/2}$（h）	3.06±0.20	5.54±0.97
CL/f（L/h）	105±8	79.4±10.7
V_z/f（L）	455±29	573±69

a）中央値（範囲）

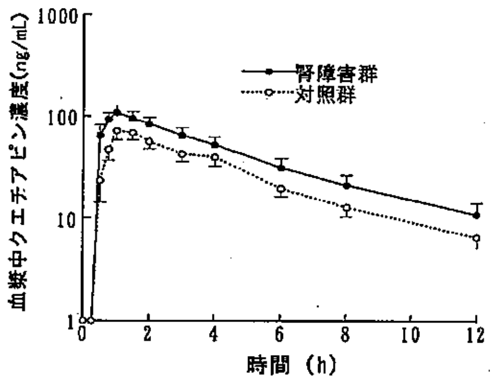
図へ－ 21　血漿中クエチアピン濃度推移に対する肝障害の影響（平均値±標準誤差、n=8）

5）腎障害の影響

腎障害（クレアチニンクリアランス<30 mL/min/1.73m²）を持つ被験者にクエチアピン（25mg）を単回経口投与し、その血漿中クエチアピン濃度推移を健常被験者と比較した（表へ－ 47）。図へ－ 22 に示すように、腎障害群の Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$は対照群の約 1.5 倍程度の値を示したが、腎障害による $t_{1/2}$ の増大は認められなかった。また、各被験者のクエチアピンの CL/f とクレアチニンクリアランスの間には明らかな相関関係がみられなかった（図へ－ 23）。さらに、本資料3.(1) 1 に記載したように、クエチアピンの全身クリアランスに占める腎クリアランスの割合は非常に小さく、腎障害による用量調節の必要はないと判断した。

表へ－ 47　試験条件

試験デザイン	並行群間比較、オープン試験		
被験者	腎障害（ｸﾚｱﾁﾆﾝｸﾘｱﾗﾝｽ < 30 mL/min/1.73m²）及び健常人		
		腎障害群	対照群
	年齢（歳）	48.7（35.0 － 58.3）	48.9（36.0 － 60.3）
	体重（kg）	79.2（66.8 － 109.5）	79.6（67.3 － 101.4）
	人種	各群それぞれ白人 6 名、黒人 1 名、東洋人 1 名	
	性	各群それぞれ男性 6 名、女性 2 名	
	喫煙	各群それぞれ喫煙者 1 名、非喫煙者 7 名	
用量及び投与法	25mg 単回投与		
食事	投与前 8 時間から投与後 3 時間まで絶食		
定量法	HPLC-UV/ECD		
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $t_{1/2}$：血漿中濃度推移（片対数）における終末相の回帰直線の傾きから消失速度定数（k）を求め、$t_{1/2}$ = 0.693 / k の関係式を用いて算出した。 AUC_{0-t}：投与後時間 t までの AUC を台形法にて求めた。 $AUC_{0-\infty}$：AUC_{0-t} と $AUC_{t-\infty}$（= C_t/k）とを合計して求めた。ここで、C_t は時間 t の血漿中濃度である。 CL/f：CL/f ＝（用量）/$AUC_{0-\infty}$の関係式から求めた。 Vz/f：Vz/f ＝（CL/f）/ k の関係式から求めた。		

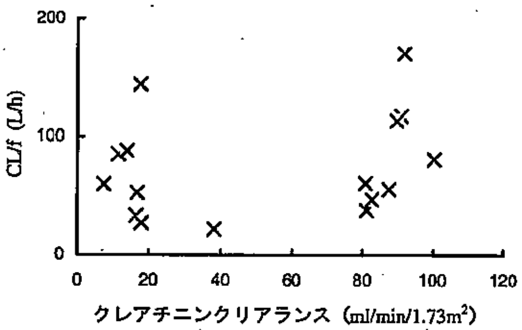


薬物動態パラメータ

	対照群	腎障害群
用量（mg）	25	25
Tmax（h）a)	1.0（0.5-2.0）	1.0（0.6-1.5）
Cmax（ng/mL）	78.7±12.1	117±18
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	366±62	553±119
$t_{1/2}$（h）	5.08±0.59	4.08±0.69
CL/f（L/h）	85.8±16.0	64.2±14.4
V_z/f（L）	593±104	310±42

a) 中央値（範囲）

図へ－ 22　血漿中クエチアピン濃度推移に対する腎障害の影響（平均値±標準誤差、n=8）



図へ－ 23　クエチアピンの CL/f とクレアチニンクリアランスの関係

(4)代謝及び排泄

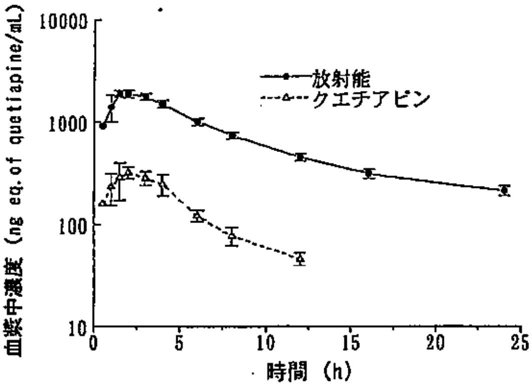
外国人精神分裂病患者にクエチアピンを 1 日 3 回反復経口投与し、150mg の用量で定常状態に達したところで、^{14}C-クエチアピン 150mg（100μCi）を単回経口投与した（表へ－ 48）。血漿中放射能濃度及び血漿中クエチアピン濃度の測定結果を図へ－ 24に、尿糞中放射能排泄率を図へ－ 25にそれぞれ示す。

血漿中クエチアピン濃度は血漿中放射能濃度の 1/5 から 1/10 程度の濃度で推移し、クエチアピンは速やかに代謝を受けることが示唆された。また、最高血漿中放射能濃度を示す時点における血漿中代謝物組成を検討したところ、放射能の約 62%が未変化体及び既知の代謝物に相当した（表へ－ 23）。Ｍ４及びＭ 10 が血漿中主代謝物であり、それぞれ放射能の 15.1%及び 14.7%に相当した。本試験では活性代謝物であるＭ１及びＭ２が検出されなかったが、表へ－ 38に示したように、Ｍ１及びＭ２の最高血漿中濃度はクエチアピンの 5%以下であった。

図へ－ 25に示すように、投与後 168 時間までに投与した放射能の 93.0±1.2%（平均値±標準誤差）が回収され、尿及び糞中への累積放射能排泄率は 72.8±1.1%及び 20.2±1.1%であった。従って、ヒトにおけるクエチアピンの吸収率は少なくとも 72.8%以上であると考えられた。また、投与後 48 時間までに大部分の放射能が排泄され、排泄は速やかであると考えられた。さらに、表へ－ 25 に示したように、尿中主代謝物はＭ８及びＭ 10 であった。

表へ－ 48　試験条件

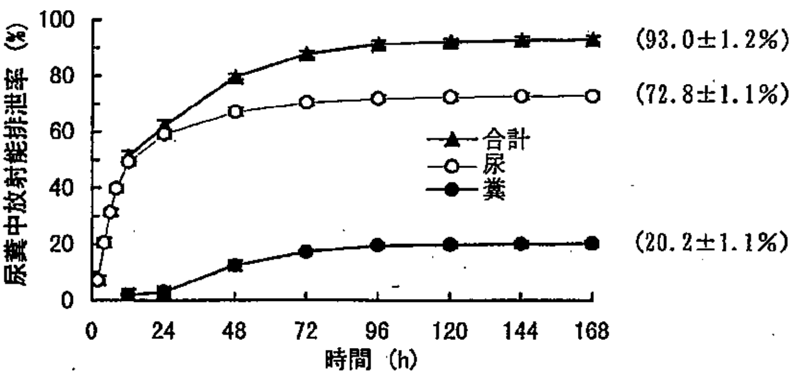
試験デザイン	オープン試験
被験者	男性精神分裂病患者 年齢：40 歳（32-46 歳）、体重：71kg（67-74kg）、 人種：白人 3 名、黒人 3 名
用量及び投与法	50 － 450 mg/日（1 日 3 回反復投与） 非標識クエチアピン 25mg（5 回）、50mg（6 回）、75mg（6 回）、100mg（6 回）、150mg（6 回）の順に増量した後、^{14}C-クエチアピン 150mg を投与した。
食事	投与前 8 時間から投与後 4 時間まで絶食
定量法	クエチアピン及びＭ２：HPLC-UV 放射能の測定：液体シンチレーションカウンターによる測定
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $t_{1/2}$：血漿中濃度推移（片対数）における終末相の回帰直線の傾きから消失速度定数（k）を求め、$t_{1/2}$ = 0.693 / k の関係式を用いて算出した。 AUC_{0-t}：投与後時間 t までの AUC を台形法にて求めた。 $AUC_{0-\infty}$：AUC_{0-t} と $AUC_{t-\infty}$（= C_t/k）とを合計して求めた。ここで、C_t は時間 t の血漿中濃度である。



薬物動態パラメータ

	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
放射能	2.3±0.4	2.08 ±0.16	18.5 ±2.4	8.2±1.8
ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	1.9±0.4	0.403±0.062	1.89±0.22	3.0±0.3

図ヘ－ 24　クエチアピン1日3回反復経口投与により150mgの用量で定常状態となった外国人精神分裂病患者に^{14}C-クエチアピン150mgを単回経口投与した後の血漿中放射能及びクエチアピン濃度推移（平均値±標準偏差、n=6）



図ヘ－ 25　外国人精神分裂病患者に^{14}C-クエチアピン150mg単回経口投与後の尿糞中放射能排泄率（平均値±標準誤差、n=6）

(5) ヒト肝試料を用いる *in vitro* 代謝試験

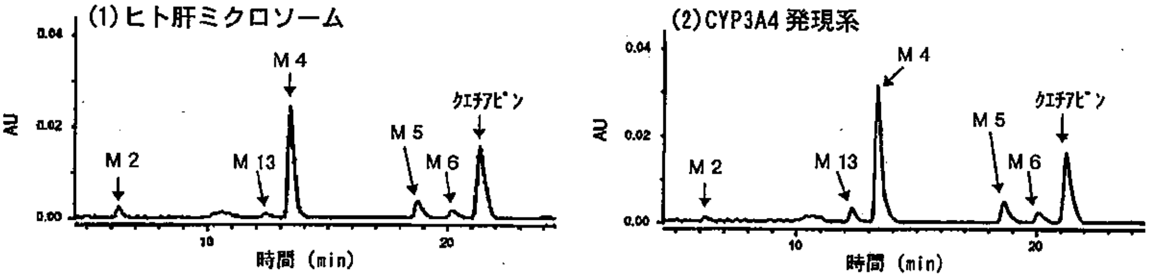
1) クエチアピン代謝に関与するP450アイソフォーム

^{14}C-クエチアピンをヒト肝ミクロソーム中でインキュベーションしたところ、主代謝物としてＭ４が認められ、その他にＭ２、Ｍ５、Ｍ６及びM13が検出された（図ヘ－ 26）。Ｍ10（カルボン酸体）はヒト血漿及び尿における主代謝物であったが（表ヘ－ 23及び表ヘ－ 25）、ヒト肝ミクロソームでは産生されなかった。従って、Ｍ10への代謝には肝ミクロソームに存在しない酵素の寄与が推察された。また、CYP3A4発現系による^{14}C-クエチアピン *in vitro* 代謝を検討したところ、ヒト肝ミクロソームと同様のHPLCクロマトグラムが得られた（図ヘ－ 26）。なお、CYP2D6発現系を用いた場合はＭ２が検出されたが、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2E1の発現系ではクエチアピンの代謝物は認められなかった。

CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4に対する特異的阻害剤による^{14}C-クエチアピン *in vitro*

代謝への影響を検討した（表へー 49）。CYP3A4 の特異的阻害剤であるケトコナゾールはＭ４、Ｍ５及びＭ６への代謝を濃度依存的に阻害した。また、キニジン（CYP2D6 阻害剤）は 1μM 以上の濃度でＭ２への代謝を 50％以上阻害し、スルファフェナゾール（CYP2C9 阻害剤）は 100μM の濃度でクエチアピンの代謝を 50％以上阻害した。

以上のことから、ヒト肝ミクロゾームによるクエチアピン代謝に関与する主要な P450 アイソフォームは CYP3A4 であると考えられた（図へー 27）。また、Ｍ２への代謝には CYP2D6 が関与すると示唆されたが、図へー 16に示したように、ヒトにおけるＭ２の AUC はクエチアピンの 5.6％であり、Ｍ２はヒトにおける主要代謝物ではなかった。従って、CYP3A4 の誘導剤及び阻害剤によってクエチアピン代謝は影響を受けることが予測されたが、喫煙（CYP1A2 を誘導）及び人種による影響はないと推察された。

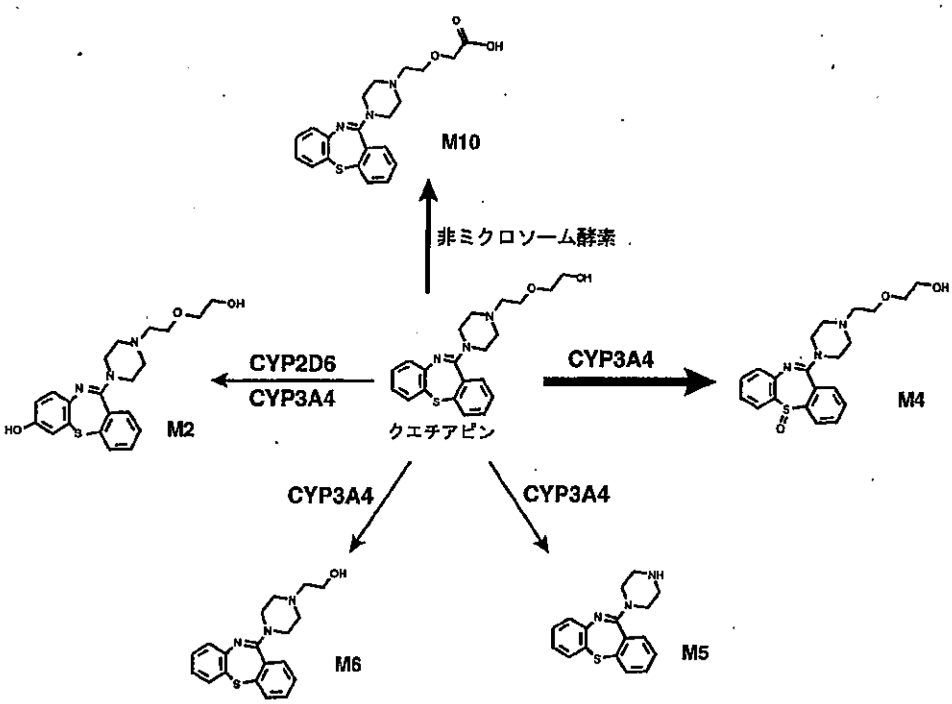


図へー 26　ヒト肝ミクロソーム及び CYP3A4 発現系による ^{14}C-クエチアピンの in vitro 代謝生成物の HPLC クロマトグラム

表へー 49　ヒト肝ミクロゾームによるクエチアピン（15μM）代謝に及ぼす P450 特異的阻害剤の影響

阻害剤 (P450)	阻害剤濃度 (μM)	代謝活性残存率（％）[a]			
		M2：7-水酸化	M4：S-ｵｷｼﾄﾞ化	M5：N-脱ｱﾙｷﾙ化	M6：O-脱ｱﾙｷﾙ化
フラフィリン (CYP1A2)	1	103	97	93	95
	5	87	97	96	98
	25	111	90	93	88
ｽﾙﾌｧﾌｪﾅｿﾞｰﾙ (CYP2C9)	5	80	86	89	86
	25	76	68	71	94
	100	41	19	28	49
キニジン (CYP2D6)	0.2	74	88	93	87
	1	42	79	84	86
	5	44	82	77	82
ｼﾞｴﾁﾙｼﾞﾁｵｶﾙﾊﾞﾒｲﾄ (CYP2E1)	5	90	85	87	95
	25	78	76	84	84
	100	82	80	88	105
ケトコナゾール (CYP3A4)	0.02	90	40	72	81
	0.1	107	18	49	65
	1	91	2	10	28

a）阻害剤非存在下における代謝物生成量に対する阻害剤存在下での代謝物生成量の割合



図へ－ 27　ヒトにおけるクエチアピン代謝に関与すると推定される酵素

2) クエチアピン及び代謝物の *in vitro* 代謝阻害能

ヒト肝ミクロソームにクエチアピンあるいは代謝物を添加し、P450 アイソフォームの代謝活性に及ぼす影響を検討した。なお、クエチアピン及び代謝物の濃度は、クエチアピンを 375mg の用量で 1 日 2 回反復投与したときのクエチアピン Cmax の約 10 倍（30μM）及び 50 倍（150μM）に設定した。
表へ－ 50に示すように、すべての化合物がP450 に対する阻害能を示し、30μM における最高阻害率は M 9（CYP2C19）の 54%であった。しかしながら、クエチアピン及び各代謝物のヒト血漿中濃度を考慮すれば、本試験で認められた *in vitro* 代謝阻害能は臨床上問題となるものではないと予測された。

表へ－ 50　クエチアピン及び代謝物の *in vitro* 代謝阻害能

		代謝阻害率（%）									
P450（基質）		CYP1A2（フェナセチン）		CYP2C9（トルブタミド）		CYP2C19 [a]（S-メフェニトイン）		CYP2D6（デキストロメトルファン）		CYP3A4（ニフェジピン）	
化合物濃度		30μM	150μM	30μM	150μM	30μM	150μM	30μM	150μM	30μM	150μM
化合物	クエチアピン	— [b]	17	—	47	—	40	30	62	—	40
	M 1	33	51	30	63	52	68	50	61	16	89
	M 2	—	37	—	50	47	68	43	57	—	9
	M 4	—	14	—	47	—	—	18	59	33	56
	M 5	—	43	—	37	—	50	37	76	52	87
	M 6	—	21	—	38	—	—	41	65	8	53
	M 7	—	20	—	40	—	—	37	53	—	31
	M 8	—	20	—	42	—	24	—	49	—	13
	M 9	—	37	35	72	54	76	—	50	—	11
	M 10	—	12	—	47	—	3	—	6	—	19

a) M 4、M 6 及びM 7 と S-メフェニトイン代謝物との分離が不十分であったため、これら代謝物の阻害率は求められなかった。
b) 150μM における阻害率が 50%以下であったので、試験しなかった。

(6) 薬物相互作用 （外国における試験）

1) クエチアピンが他剤に及ぼす影響

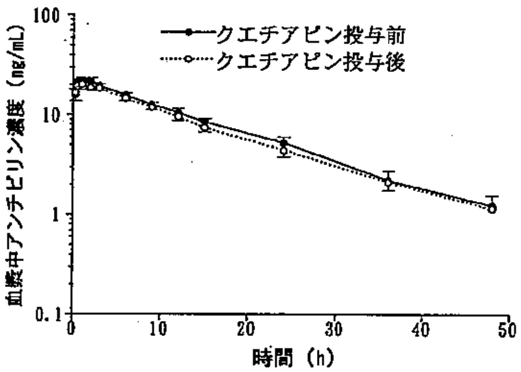
クエチアピンがP450代謝に及ぼす影響を検討するために、クエチアピン投与前後の血漿中アンチピリン濃度推移を測定した。また、併用の可能性がある向精神薬（リチウム及びロラゼパム）の体内動態に及ぼすクエチアピンの影響も調べた。なお、被験者にはクエチアピンを1日3回反復投与し、250mgまで用量を漸増した。

① アンチピリンへの影響

精神分裂病患者にクエチアピンを250mgの用量で1日3回3日間反復投与した後、アンチピリン1000mgを単回経口投与した（表へ－51）。得られた血漿中アンチピリン濃度推移をクエチアピン投与前の結果と比較した（図へ－28）。血漿中アンチピリン濃度推移にクエチアピン反復投与による変化が認められず、ヒトではクエチアピンはアンチピリン代謝に影響を及ぼさないことが示唆された。

表へ－51　試験条件

試験デザイン	クロスオーバー、オープン試験
被験者	男性精神分裂病患者 年齢：37歳（26-44歳）、体重：71.5kg（58.6-96.8kg）、人種：白人2名、黒人10名
用量及び投与法	クエチアピン：75 - 750 mg/日（1日3回反復投与） 25mg（3回）、50mg（3回）、75mg（3回）、100mg（3回）、150mg（3回）、200mg（3回）、250mg（9回）の順に増量した。 アンチピリン：1gをクエチアピン投与前2日及び最終投与後10時間に単回投与した。
食事	アンチピリン投与前8時間から投与後4時間まで絶食
定量法	アンチピリンの定量：HPLC-UV
薬物動態パラメータの算出法	Cmax及びTmax：実測値より求めた。 $t_{1/2}$：血漿中濃度推移（片対数）における終末相の回帰直線の傾きから消失速度定数（k）を求め、$t_{1/2}$ = 0.693 / kの関係式を用いて算出した。 AUC_{0-t}：投与後時間tまでのAUCを台形法にて求めた。 $AUC_{0-\infty}$：AUC_{0-t}と$AUC_{t-\infty}$（= C_t/k）とを合計して求めた。ここで、C_tは時間tの血漿中濃度である。 CL/f：CL/f =（用量）/$AUC_{0-\infty}$の関係式から求めた。 Vz/f：Vz/f =（CL/f）/ kの関係式から求めた。



薬物動態パラメータ

	クエチアピン投与前	クエチアピン投与後
Tmax (h)	1.2± 0.3	1.1± 0.3
Cmax (μg/mL)	25.0± 1.7	24.7± 1.8
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	368 ±36.4	334 ±27
$t_{1/2}$ (h)	10.6± 1.0	11.0± 1.0
CL/f (mL/min)	49.3± 4.0	53.6± 4.4
V_z/f (L)	42.2± 2.9	47.3± 1.8

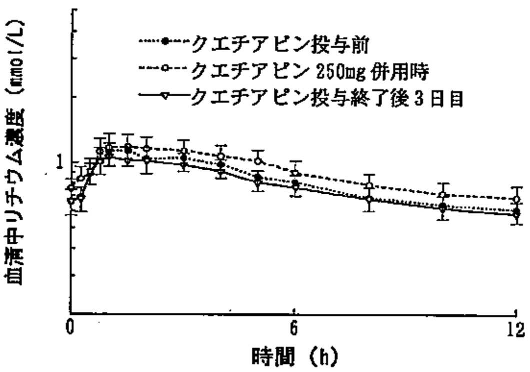
図へ－28　クエチアピンが血漿中アンチピリン濃度推移に及ぼす影響（平均値±標準誤差、n=12）

② リチウムへの影響

血清中リチウム濃度のトラフレベルが0.4-1.2 mmol/L の範囲にある精神分裂病患者を対象とし、クエチアピン投与前、クエチアピン 250mg 併用時及びクエチアピン投与終了 3 日目の血清中リチウム濃度推移を測定した（表へ－ 52）。図へ－ 29に示すように、クエチアピン併用投与時の血漿中リチウム濃度は、クエチアピン投与前後に比べて高く推移したが、その増加率は $AUC_{0\text{-}12h}$ で 1.1-1.2 倍であった。この結果から、クエチアピン併用投与時にリチウムの用量調節を行う必要はないと判断した。

表へ－ 52　試験条件

試験デザイン	クロスオーバー、オープン試験
被験者	精神分裂病患者（男性 9 名、女性 1 名） 年齢：32 歳（26-44 歳）、体重：87.6kg（74.1-111.4kg）、人種：白人 9 名、混血 1 名
用量及び投与法	クエチアピン：75 - 750 mg/日（1 日 3 回反復投与） 25mg（3 回）、50mg（3 回）、75mg（3 回）、100mg（3 回）、125mg（3 回）、150mg（3 回）、200mg（3 回）、250mg（12 回）の順に増量した。 リチウム：300-1200mg で 1 日 2 回反復投与した。投与期間は少なくともクエチアピン投与前 10 日から最終投与後 4 日までとした。
食事	血清中リチウム濃度測定時のリチウム投与前 8 時間から投与後 4 時間まで絶食
定量法	リチウムの定量：原子吸光分析（670.8nm）
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $AUC_{0\text{-}12h}$：投与後 12 時間までの AUC を台形法にて求めた。



薬物動態パラメータ

	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ 投与前	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ 併用時	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ 投与終了後
n	10	9	10
Tmax（h）	1.66±0.38	1.88±0.37	1.65±0.35
Cmax（mmol/L）	1.21±0.17	1.26±0.18	1.15±0.17
$AUC_{0\text{-}12h}$（mmol・h/L）	10.0±1.34	11.1±1.41	9.51±1.30

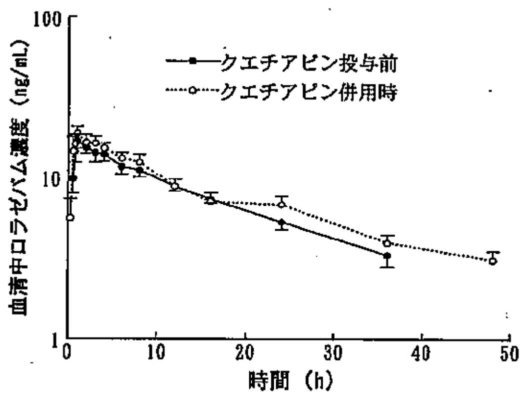
図へ－ 29 クエチアピンが血清中リチウム濃度推移に及ぼす影響（平均値±標準誤差、n=10）

③ ロラゼパムへの影響

精神分裂病患者にロラゼパム 2mg を単回経口投与し、クエチアピン投与前及びクエチアピン 250mg 併用投与時の血清中ロラゼパム濃度推移を測定した（表へー 53）。図へー 30に示すように、クエチアピン併用時の Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はクエチアピン投与前の 1.1 倍及び 1.3 倍であり、ロラゼパムの用量調節の必要性を示唆するものではないと考えられた。

表へー 53 試験条件

試験デザイン	クロスオーバー、単盲検、プラセボ対照試験
被験者	男性精神分裂病患者 年齢：42 歳（24-58 歳）、体重：88.5kg（59.1-112.4kg） 人種：白人 8 名、混血 1 名、アジア人 1 名
用量及び投与法	クエチアピン：75 - 750 mg/日（1 日 3 回反復投与） 25mg（3 回）、50mg（3 回）、75mg（3 回）、100mg（3 回）、150mg（3 回）、200mg（3 回）、250mg（12 回）の順に増量した。 ロラゼパム：2mg をクエチアピン投与前 3 日及びクエチアピン 250mg 反復投与 7 回目に単回投与した。
食事	ロラゼパム投与前 8 時間から投与後 4 時間まで絶食
定量法	ロラゼパムの定量：GC-ECD
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $t_{1/2}$：血漿中濃度推移（片対数）における終末相の回帰直線の傾きから消失速度定数（k）を求め、$t_{1/2}$ = 0.693 / k の関係式を用いて算出した。 AUC_{0-t}：投与後時間 t までの AUC を台形法にて求めた。 $AUC_{0-\infty}$：AUC_{0-t} と $AUC_{t-\infty}$（= C_t/k）とを合計して求めた。ここで、C_t は時間 t の血漿中濃度である。 CL/f：CL/f =（用量）/$AUC_{0-\infty}$の関係式から求めた。 Vz/f：Vz/f =（CL/f）/ k の関係式から求めた。



薬物動態パラメータ

	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ投与前	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ併用時
Tmax（h）	1.54± 0.35（10）	1.42± 0.38（9）
Cmax（ng/mL）	20.0± 1.65（10）	21.6± 1.68（9）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	368 ±37.8 （9）	465 ±47.6 （6）
$t_{1/2}$（h）	17.8± 1.64 （9）	23.2± 2.33 （6）
CL/f（mL/min）	98.2± 9.83 （9）	75.8± 8.23 （6）
V_z/f（L）	142 ± 7.20 （9）	150 ±17.5 （6）

平均値±標準誤差（n）

図へー 30 クエチアピンが血清中ロラゼパム濃度推移に及ぼす影響（平均値±標準誤差）

2) 他剤がクエチアピンに及ぼす影響

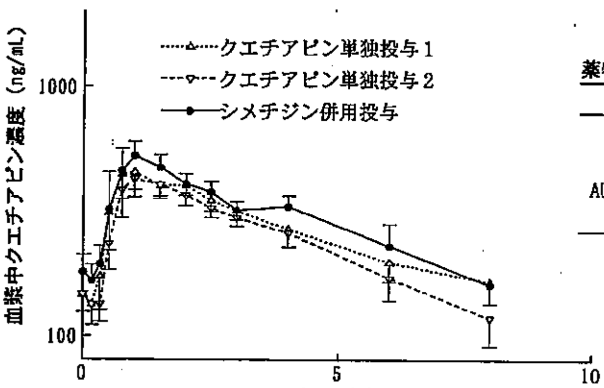
① P450 阻害剤（シメチジン）による影響

精神分裂病患者にクエチアピンを 1 日 3 回反復投与し、150mg の用量での定常状態における血漿中クエチアピン濃度に及ぼすシメチジン（非特異的 P450 阻害剤）の影響を検討した（表へ－ 54）。個体内変動を調べるために、クエチアピン単独投与時の血漿中クエチアピン濃度推移を 2 回測定し、シメチジン（400mg）併用投与 10 回目の血漿中クエチアピン濃度推移と比較した（図へ－ 31）。

クエチアピンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ はシメチジンの併用により 20％程度の増加を示した。しかしながら、単独投与時に 2 回測定した結果の間にも 15％程度の差が認められ、シメチジン併用投与時にみられた Cmax 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ の増加は個体内変動の影響によるものと推察された。

表へ－ 54　試験条件

試験デザイン	クロスオーバー、オープン試験
被験者	男性精神分裂病患者 年齢：33 歳（21-39 歳）、体重：91.2kg（66.4-140.0kg） 人種：白人 3 名、黒人 3 名、混血 1 名
用量及び投与法	クエチアピン：75 － 450 mg/日（1 日 3 回反復投与） 25mg（3 回）、50mg（3 回）、75mg（3 回）、100mg（3 回）、125mg（3 回）、150mg（34 回）の順に増量した。 シメチジン：400mg をクエチアピン 150mg 反復投与 23 回目から 34 回目までクエチアピンと同時投与した。
食事	血漿中クエチアピン濃度測定時の投与前 8 時間から投与後 4 時間まで絶食
定量法	HPLC-UV/ECD
薬物動態パラメータの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $AUC_{0\text{-}8h}$：投与後 8 時間までの AUC を台形法にて求めた。 CL/f：CL/f ＝（用量）/$AUC_{0\text{-}8h}$ の関係式から求めた。



薬物動態パラメータ

	単独 1	単独 2	シメチジン併用
Tmax（h）	1.07±0.19	1.20±0.18	1.74±0.71
Cmax（ng/mL）	576±90	500±61.2	591±78
$AUC_{0\text{-}8h}$（μg·h/mL）	2.23±0.30	1.97±0.23	2.41±0.24
CL/f（L/h）	74.3±9.3	84.4±12.2	66.7±7.83

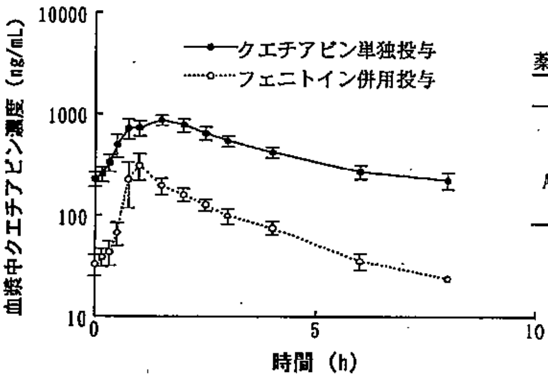
図へ－ 31　シメチジンによる血漿中クエチアピン濃度推移への影響（平均値±標準誤差、n=7）

② CYP3A4 誘導剤（フェニトイン）による影響

精神分裂病患者にクエチアピンを 1 日 3 回反復投与し、250mg の用量での定常状態における血漿中クエチアピン濃度に及ぼすフェニトイン（CYP3A4 誘導剤）の影響を検討した（表へ－ 55）。クエチアピン単独投与時及びフェニトイン（100mg×3/日）併用投与 10 日目の血漿中クエチアピン濃度推移を図へ－ 32に示す。フェニトイン併用投与によってクエチアピンの CL/f が約 5 倍に増加し、CYP3A4 の誘導によるクエチアピン代謝の亢進が示唆された。この結果から、フェニトイン併用投与時にはクエチアピンの増量が必要であると考えられた。

表へ－ 55　試験条件

試験デザイン	クロスオーバー、オープン試験
被験者	男性精神分裂病患者 年齢：42 歳（36-46 歳）、体重：76.7kg（70.0-87.5kg）、人種：白人 3 名、黒人 7 名
用量及び投与法	クエチアピン：75 － 750 mg/日（1 日 3 回反復投与） 25mg（3 回）、50mg（3 回）、75mg（3 回）、100mg（3 回）、125mg（3 回）、150mg（3 回）、200mg（3 回）、250mg（40 回）の順に増量した。 フェニトイン：100mg をクエチアピン 250mg 反復投与 11 回目から 39 回目までクエチアピンと同時投与した。
食事	血漿中クエチアピン濃度測定時の投与前 8 時間から投与後 4 時間まで絶食
定量法	HPLC-UV/ECD
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $AUC_{0\text{-}8h}$：投与後 8 時間までの AUC を台形法にて求めた。 CL/f：CL/f ＝（用量）/$AUC_{0\text{-}8h}$の関係式から求めた。



薬物動態パラメータ

	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ単独	ﾌｪﾆﾄｲﾝ併用
Tmax（h）	1.40±0.16	1.13±0.11
Cmax（μg/mL）	1.05±0.11	0.359±0.104
$AUC_{0\text{-}8h}$（μg·h/mL）	3.64±0.43	0.728±0.141
CL/f（L/h）	80.3±11.4	440±68

図へ－ 32 フェニトインによる血漿中クエチアピン濃度推移への影響（平均値±標準誤差、n=10）

③ CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール）による影響

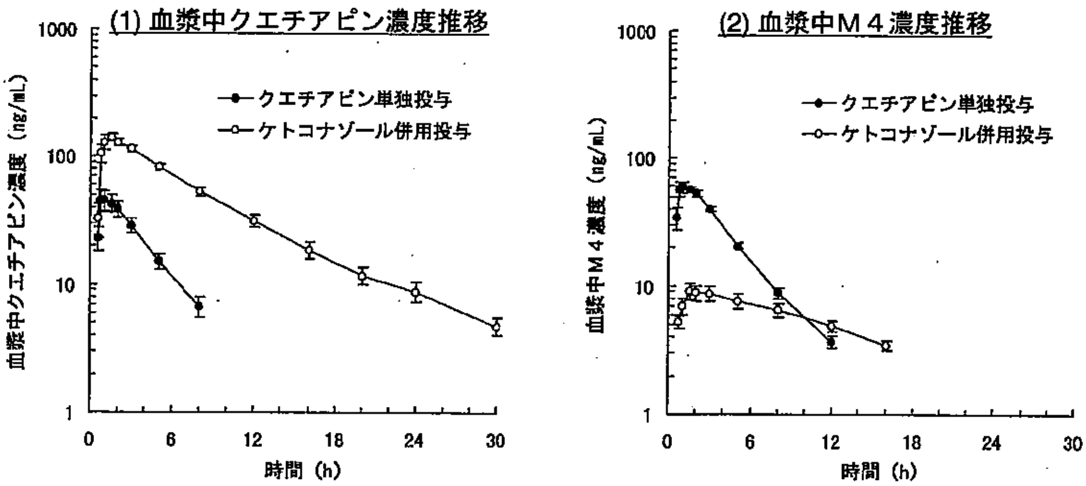
健常成人男子にクエチアピンを 25mg の用量で単回経口投与し、クエチアピン及び M4 の血漿中濃度に及ぼすケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）の影響を検討した（表へ－ 56）。

図へ－ 33及び表へ－ 57に示す通り、ケトコナゾールとの併用によって血漿中クエチアピン濃度は明らかに上昇し、併用時の Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ単独投与時の 3.35 倍及び 6.22 倍であった。また、クエチアピンの経口クリアランス（CL/F）はケトコナゾール併用投与によって 84%低下した。一方、血漿中 M4 濃度はケトコナゾール併用投与によって低下し、併用時の Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ単独投与時の 13%及び 54%であった。

以上のことから、クエチアピンの消失に対する CYP3A4 の寄与率は 84%以上であり、クエチアピン代謝に関与する主要な代謝酵素は CYP3A4 であると推察された。

表へ－ 56　試験条件

試験デザイン	オープン試験
被験者	健常成人男子、年齢：33 歳（24-42 歳）、人種：黒人 9 名、白人 3 名
用量及び投与法	クエチアピン：試験 2 日目及び 7 日目の午前 8 時に 25mg の用量で経口投与した。 ケトコナゾール：試験 4～7 日目の午前 6 時に 200mg の用量で経口投与した。
食事	クエチアピン投与前 8 時間から投与後 3 時間まで絶食
定量法	HPLC-MS/MS
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $t_{1/2}$：血漿中濃度推移（片対数）における終末相の回帰直線の傾きから消失速度定数（k）を求め、$t_{1/2}$ = 0.693 / k の関係式を用いて算出した。 AUC_{0-t}：投与後時間 t までの AUC を台形法にて求めた。 $AUC_{0-\infty}$：AUC_{0-t} と $AUC_{t-\infty}$ (= C_t/k) とを合計して求めた。ここで、C_t は時間 t の血漿中濃度である。 CL/f：CL/f ＝（用量）/$AUC_{0-\infty}$の関係式から求めた。 Vz/f：Vz/f ＝（CL/f）/ k の関係式から求めた。



図へ－ 33　ケトコナゾール併用投与によるクエチアピン及び M4 の血漿中濃度推移に及ぼす影響（平均値±標準誤差、n=12）

表ヘ－ 57　ケトコナゾール併用投与によるクエチアピン及びM4 の薬物動態パラメータに及ぼす影響 (n=12)

パラメータ	幾何平均値（95%信頼区間）		ｹﾄｺﾅｿﾞｰﾙ併用の影響	
	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ単独投与	ｹﾄｺﾅｿﾞｰﾙ併用投与	比又は差	90%信頼区間
クエチアピンの薬物動態パラメータ				
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	181 (129～254)	1123 (944～1337)	6.22 [a)]	4.93～7.83
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	165 (115～238)	1074 (906～1274)	6.49 [a)]	5.07～8.31
Cmax (ng/mL)	45 (31～65)	150 (130～173)	3.35 [a)]	2.51～4.47
CL/f (L/h)	138 (98～195)	22 (19～26)	0.16 [a)]	0.13～0.20
Tmax (h)	1.25 (0.75～2) [b)]	1.25 (0.75～3) [b)]	－	－
$t_{1/2}$ (h)	2.61 (0.18) [c)]	6.76 (0.24) [c)]	4.15 [d)]	3.65～4.64
Vz/f (L)	548.42 (67.2) [c)]	220.5 (14.26) [c)]	-328 [d)]	-434～-222
M4の薬物動態パラメータ				
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	270 (232～314)	145 (122～173)	0.54 [a)]	0.47～0.62
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	253 (215～298)	89 (62～127)	0.35 [a)]	0.27～0.46
Cmax (ng/mL)	65 (56～76)	9 (6～12)	0.13 [a)]	0.11～0.17
Tmax (h)	2.5 (1.5～5) [b)]	1.0 (0.75～2) [b)]	－	－
$t_{1/2}$ (h)	2.70 (0.2) [c)]	6.76 (1.28) [c)]	8.27 [d)]	6.07～10.48

a) 比（併用投与／単独投与）、b) 中央値（範囲）、c) 算術平均値（標準誤差）、d) 差（併用投与－単独投与）

④ 向精神薬による影響

クエチアピンとの併用及び薬物相互作用の可能性を考慮して併用薬剤を選択し、クエチアピンの体内動態に及ぼす影響を検討した（表へ－ 58及び表へ－ 59）。精神分裂病患者にクエチアピンを1日2回反復投与し、300mg の用量での定常状態における血漿中クエチアピン濃度を向精神薬併用時に測定した。併用薬剤には、抗精神病薬であるハロペリドール（7.5mg×2/日、9日間）、リスペリドン（3mg×2/日、9日間）及びチオリダジン（200mg×2/日、9日間）、ならびに抗うつ薬であるイミプラミン（75mg×2/日、7日間）及びフルオキセチン（60mg×1/日、9日間）を併用薬として選択した。なお、ハロペリドール、チオリダジン、イミプラミン及びフルオキセチンはCYP2D6阻害剤である[8]。

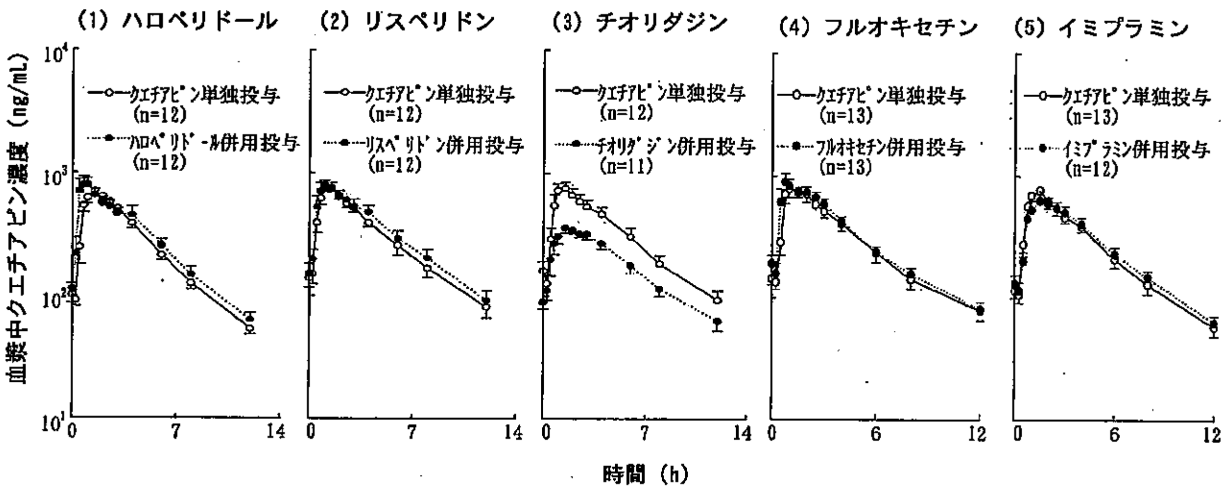
図へ－ 34に示すように、チオリダジン併用投与時において血漿中クエチアピン濃度の明らかな低下が認められ、クエチアピンの CL/f が増加した（表へ－ 60）。一方、他の向精神薬を併用した場合には、血漿中クエチアピン濃度に顕著な変化は認められなかった。

表へ－ 58　フルオキセチン及びイミプラミンとの相互作用試験に関する試験条件

試験デザイン	クロスオーバー、オープン試験		
被験者	精神分裂病患者		
		フルオキセチン群	イミプラミン群
	年齢（歳）	41（19 － 58）	39（24 － 50）
	体重（kg）	77.3（51.3 － 98.0）	75.9（52.7 － 104）
	人種	白人8名、黒人4名、その他1名	白人10名、黒人2名、アジア人1名
	性	男性11名、女性2名	男性9名、女性4名
用量及び投与法	クエチアピン：50 － 600 mg/日（1日2回反復投与） 25mg（2回）、50mg（2回）、75mg（2回）、100mg（2回）、125mg（2回）、150mg（2回）、225mg（2回）、300mg（54-110回）の順に増量した。		
	フルオキセチン：クエチアピン 300mg を 17 日間以上反復投与した後、60mg を 1 日 1 回反復投与した。		
	イミプラミン：クエチアピン 300mg を 17 日間以上反復投与した後、イミプラミンを 1 日 2 回反復投与した。イミプラミンの用量は 25-75mg とした（25mg×3、50mg×2、75mg×12）。		
食事	血漿中クエチアピン濃度測定時の投与前 8 時間から投与後 4 時間まで絶食		
定量法	HPLC-MS/MS		
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 AUC_{0-12h}：投与後 12 時間までの AUC を台形法にて求めた。 CL/f：CL/f ＝（用量）/AUC_{0-12h}の関係式から求めた。		

表へ－ 59　ハロペリドール、リスペリドン及びチオリダジンとの相互作用試験に関する試験条件

試験デザイン	クロスオーバー、オープン試験			
被験者	精神分裂病患者			
		ハロペリドール群	リスペリドン群	チオリダジン群
	年齢（歳）	38 (26 - 45)	41 (25 - 53)	38 (24 - 54)
	体重（kg）	83.2 (60.0 - 119)	82.7 (61.8 - 96.8)	88.3 (72.7 - 116)
	人種	白人 11 名、ﾋｽﾊﾟﾆｯｸ 1 名	白人 9 名、黒人 1 名、ｱｼﾞｱ人 1 名、混血 1 名	白人 10 名、ﾋｽﾊﾟﾆｯｸ 1 名、その他 1 名
	性	男性 11 名、女性 1 名	男性 8 名、女性 4 名	男性 11 名、女性 1 名
用量及び投与法	クエチアピン：50 - 600 mg/日（1 日 2 回反復投与） 25mg（2 回）、50mg（2 回）、75mg（2 回）、100mg（2 回）、125mg（2 回）、150mg（2 回）、225mg（2 回）、300mg（47-117 回）の順に増量した。 ハロペリドール：クエチアピン 300mg を 12 日間以上反復投与した後、ハロペリドールを 1 日 2 回反復投与した。ハロペリドールの用量は 2.5-7.5mg とした（2.5mg×2、5.0mg×4、7.5mg×3）。 リスペリドン：クエチアピン 300mg を 12 日間以上反復投与した後、リスペリドンを 1 日 2 回反復投与した。リスペリドンの用量は 1-3mg とした（1mg×2、2mg×4、3mg×3）。 チオリダジン：クエチアピン 300mg を 12 日間以上反復投与した後、チオリダジンを 1 日 2 回反復投与した。チオリダジンの用量は 50-200mg とした（50mg×2、100mg×2、150mg×2、200mg×3）。			
食事	血漿中クエチアピン濃度測定時の投与前 8 時間から投与後 4 時間まで絶食			
定量法	HPLC-MS/MS			
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 AUC_{0-12h}：投与後 12 時間までの AUC を台形法にて求めた。 CL/f：CL/f ＝（用量）/AUC_{0-12h} の関係式から求めた。			



図へ－ 34　向精神薬による血漿中クエチアピン濃度推移への影響（平均値±標準誤差）

表へ－ 60　向精神薬併用投与時のクエチアピンの薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差）

	ハロペリドール		リスペリドン		チオリダジン		フルオキセチン		イミプラミン	
	単独	併用	単独	併用	単独	併用	単独	併用	単独	併用
n	12	12	12	12	12	11	13	13	13	12
Tmax[a)]	1.33±0.11	1.24±0.26	1.22±0.12	1.55±0.26	1.83±0.41	1.98±0.28	1.26±0.11	1.29±0.21	1.16±0.14	1.78±0.22
Cmax[b)]	772±66	996±126	874±71.0	864±97.0	870±104	439±43.0	916±114	1130±124	832±107	791±118
AUC_{0-12h}[c)]	3.32±0.29	3.75±0.35	3.75±0.36	4.19±0.52[e)]	3.99±0.50	2.29±0.19	3.73±0.48	4.02±0.36	3.37±0.37	3.31±0.36
CL/f[d)]	101±11.5	94.7±16.7	89.7±10.3	88.6±14.5[e)]	86.1±9.20	143±14.7	99.1±14.4	85.1±10.4	101±9.60	110±18.6

a) 単位：h, b) 単位：ng/mL, c) 単位：μg·h/mL, d)単位：L/h, e) n=11

(7) クエチアピンの体内動態に関する日本人と外国人との比較

1) 民族的要因による影響の受けやすさ

① 線形性

へ項 3.(3) 1)に記載したように、臨床用量におけるクエチアピンの体内動態はほぼ線形であると示唆されている。

② 代謝

へ項 2.(3)に記載したとおり、クエチアピンは複数の経路で代謝され、そのほとんどが代謝物として排泄される（図へ－ 13及び表へ－ 25）。

へ項 3.(5) 1)に記載したとおり、肝ミクロソームでの代謝を担う主な酵素は CYP3A4 である。CYP3A サブファミリーの発現には 10－40 倍の個体差があると考えられているが、CYP3A4 の遺伝的多型はこれまでに証明されていない[9]。また、M 2への代謝には遺伝多型が知られる CYP2D6 の関与が示されたが、M 2はヒトにおける微量代謝物であり、CYP2D6 の遺伝的多型がクエチアピン代謝に及ぼす影響は小さいと考えられた。さらに、M 10への代謝には肝ミクロソームに存在しない酵素の寄与が推察されているが、同定はされていない。

③ 生物学的利用率

ラット、イヌ及びカニクイザルにおけるクエチアピンの吸収率及び生物学的利用率は
へ項 2.(1)4)の本文中、図へ－ 4、図へ－ 8及び図へ－ 10に示した通りである。吸収率（83%以上）に比較して生物学的利用率（5.7-44%）は低く、クエチアピンの初回通過効果は大きいと考えられた。

一方、ヒトではクエチアピンの静脈内投与試験を実施していないことから、ヒトにおける生物学的利用率を算出できなかった。なお、ヒトに ^{14}C-クエチアピンを単回経口投与した時の尿中放射能排泄率から、ヒトにおけるクエチアピンの吸収率は 72.8%以上であると考えられた（　　　　へ項 3.(4)）。

④ 蛋白結合率

クエチアピンのヒト血漿蛋白結合率は 83.0%であった（　　　　へ項 2.(2) 4)）。また、ヒト血清アルブミンに対するクエチアピンの結合率は 63.8%であり、主な結合蛋白はアルブミンであると考えられた[10]。なお、アルブミン濃度に対する人種差は報告されていない。

⑤ 薬物間、薬物-食事及び薬物-疾病間の相互作用

クエチアピンは CYP3A4 によって代謝されることから、CYP3A4 誘導剤及び阻害剤による影響を受けると予測され、CYP3A4 誘導剤であるフェニトインとの併用によってクエチアピンの経口クリアランスは約 5 倍に増加した（　　　　へ項 3.(6)2)②）。また、CYP3A4 の基質であるチオリダジンを併用投与したところ、血漿中クエチアピン濃度が低下が認められ、クエチアピンの経口クリアランスが約 1.7 倍に増加した（　　　　へ項 3.(6)2)③）。その他に、薬物相互作用に関する試験として、アンチピリン、リチウム及びロラゼパムの体内動態に及ぼすクエチアピン併用の影響、及びシメチジン（非特異的 P450 阻害剤）、イミプラミン、フルオキセチン、リスペリドンあるいはハロペリドール併用投与によってクエチアピンが受ける影響について検討しているが、薬物相互作用を示唆する結果は得られなかった。

へ項3.(1)1)及び3.(3)3)に記載した通り、日本人及び外国人におけるクエチアピンの吸収に及ぼす食事の影響はほとんどないと判断している。

クエチアピンー疾病間相互作用に関する試験として、肝障害及び腎障害の影響について検討している（　　　　へ項3.(3)4)及び3.(3)5)）。肝障害によってクエチアピンのクリアランスが低下することが示唆されたが、腎障害の指標であるクレアチニンクリアランスとクエチアピンの経口クリアランスとの間には明らかな相関関係が認められなかった。

⑥ 民族的要因による影響に関するまとめ

「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成10年8月11日、医薬審第672号）の補遺Dに基づいて、クエチアピンの薬物動態学的特性を民族的要因による影響の受けやすさについて分類し、表へー 61に記載する。

民族的要因の影響を受けやすい特性として、生物学的利用率の個体差が挙げられる。また、生物学的利用率の個体差を示唆する要因としては、動物における生物学的利用率が低いこと、クエチアピンはほぼ完全に代謝を受けること、ヒトでの代謝にはCYP3A4が関与すること、CYP3Aサブファミリーの発現には個体差があること、CYP3A4 は消化管にも存在し薬物の初回通過効果に寄与していること、及びM10への代謝に関与する酵素が同定されていないことが考えられる。すなわち、民族的要因の影響を受けやすい特性は、クエチアピン代謝へのCYP3A4の関与及びM10への代謝に起因している。しかしながら、CYP3A4の遺伝的多型はこれまでに証明されていないこと[9]、及びクエチアピンの代謝には複数の酵素が関与していることから、クエチアピンの代謝に人種差が生じる可能性は低いと推察される。

表へー 61に民族的要因の影響を受けにくいと考えられる特性に該当しないものとして挙げられた項目のうち、蛋白結合率に関するもの以外はクエチアピンの代謝に関するものであり、民族的要因の影響を受けやすい特性と同様に考察できる。また、クエチアピンの蛋白結合率は低いとは言えないものの、主要結合蛋白であると考えられるアルブミンの濃度には人種差がない。

以上のことから、クエチアピンの体内動態は民族的要因による影響を受けにくと推察した。

表へー 61　民族的要因の影響に関するクエチアピンの薬物動態学的特性の分類

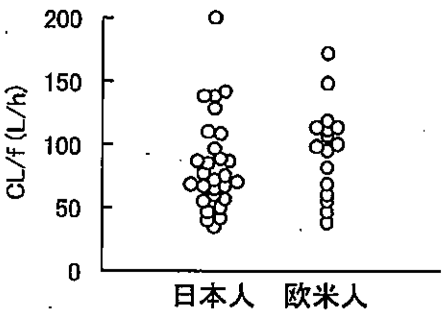
民族的要因の影響を受けにくいと考えられる特性
① 体内動態の線形性が示唆される。
② 代謝がわずかではないが、複数の経路で代謝される。
③ 食事の影響を受けにくい。
民族的要因の影響を受けにくいと考えられる特性に該当しないもの
① 生物学的利用率が高いとは言えない。
② 蛋白結合率が低いとは言えない。
③ CYP3A4 誘導剤及び阻害剤との薬物相互作用を受ける。
④ 肝障害の影響を受ける。
民族的要因の影響を受けやすいと考えられる特性
① 生物学的利用率の個体差が示唆される。

（注）医薬審第672号通知の補遺Dに基づいて分類した。

2) 日本人と外国人との間の血漿中クエチアピン濃度に関する比較

前述した考察の妥当性を確認するために、日本の臨床試験成績を外国の臨床試験成績と比較した。まず、健常人における成績の比較を行ったが、両地域で使用された用量が異なっていたことから、用量に依存しない薬物動態パラメータであるクリアランス（CL/f）を用いて比較した。なお、CL/f は定常状態における平均血漿中濃度の指標となるパラメータである。図へ－ 35に両地域の臨床試験で得られた CL/f の個体別の値を示す。日本人及び外国人における CL/f は、各々84.2±7.2 L/h 及び 95.4±9.0 L/h であり、その被験者間変動は同程度であった。

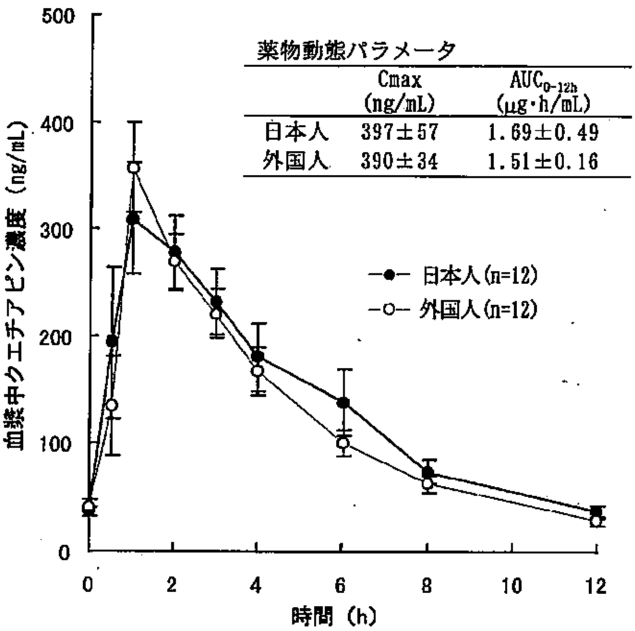
精神分裂病患者（非高齢者）にクエチアピンを 100mg の用量で投与したときの血漿中クエチアピン濃度推移を図へ－ 36に示す。日本人及び外国人の血漿中クエチアピン濃度は同様の推移を示し、Cmax 及び AUC は同程度であった。



図へ－ 35　健常人にクエチアピンを単回経口投与したときのクリアランス（CL/f）

注1：日本人の成績は図へ－ 14及び図へ－ 15の試験の成績

注2：外国人の成績は図へ－ 21及び図へ－ 22の試験（対照群）の成績

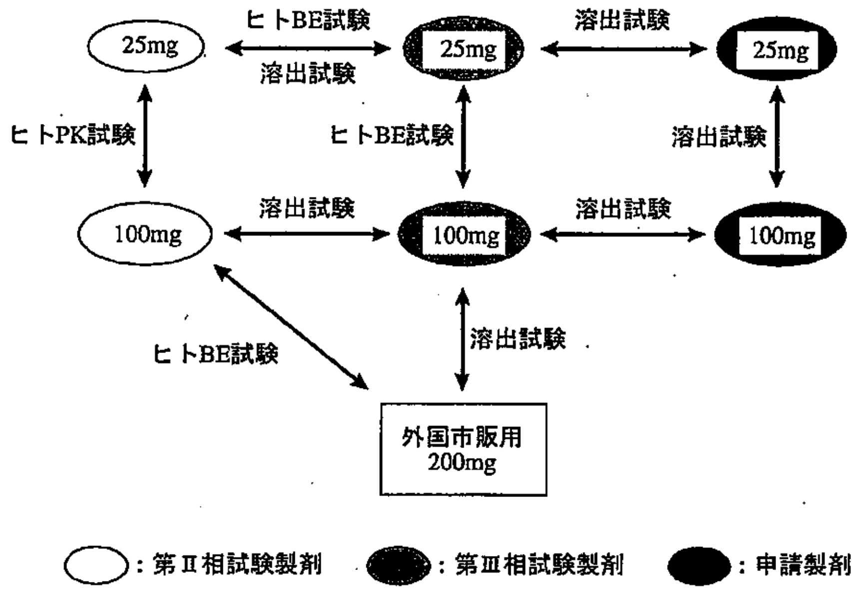


図へ－ 36　精神分裂病患者（非高齢者）にクエチアピン 100mg を反復経口投与したときの定常状態における血漿中クエチアピン濃度推移（平均値±標準誤差）

4. 生物学的同等性

(1)生物学的同等性に関する試験の概要

ロ項、表ロ－64 及び表ロ－65 に示したように、後期第Ⅱ相試験終了後に処方変更を実施した。また、第Ⅲ相試験で使用した製剤におけるコーティング剤の含量は %であったが、申請製剤ではコーティング剤の含量を %に変更した（ロ項、3.参照）。さらに、外国における使用を目的とした 200mg 錠も製造されているが、着色剤（ %未満）以外の成分含有率は第Ⅲ相試験製剤 100mg 錠と同一である。そこで、各製剤の生物学的同等性を確認するために、ヒトにおける生物学的同等性試験（ヒト BE 試験）及び溶出試験を行った。なお、各試験の概要は図へ－ 37に示す通りであり、ヒト BE 試験は欧米人を対象に外国で実施し、溶出試験は「後発品の生物学的同等性ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号）に準じて行った。なお、申請製剤については、ヒト BE 試験及び国内臨床試験を実施していない。



図へ－ 37　クエチアピン製剤の生物学的同等性に関する試験の概要

(2)第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤との間の生物学的同等性

1) ヒトにおける生物学的同等性試験

① 25mg 錠間の比較

第Ⅱ相試験製剤 25mg 錠 1 錠と第Ⅲ相試験製剤 25mg 錠 1 錠によって得られる生物学的利用率を比較するために、男性健常人（35 例）を対象とした無作為クロスオーバー試験を実施した（表へ－ 62）。なお、休薬期間は 1 週間とした。クエチアピンの $AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び Cmax を指標とする分散分析によって、2 製剤間の生物学的同等性を評価し、その結果を Tmax の値と共に表へ－ 63に要約する。また、血漿中クエチアピン濃度推移を図へ－ 38に示す。

$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び Cmax に対する製剤効果を評価したところ、その 90％信頼区間は生物学的同等性の証明に必要な範囲内（0.80-1.25）に含まれていた。この結果から、第Ⅱ相試験製剤 25mg 錠と第Ⅲ相試験製剤 25mg 錠は生物学的に同等であると判定された。

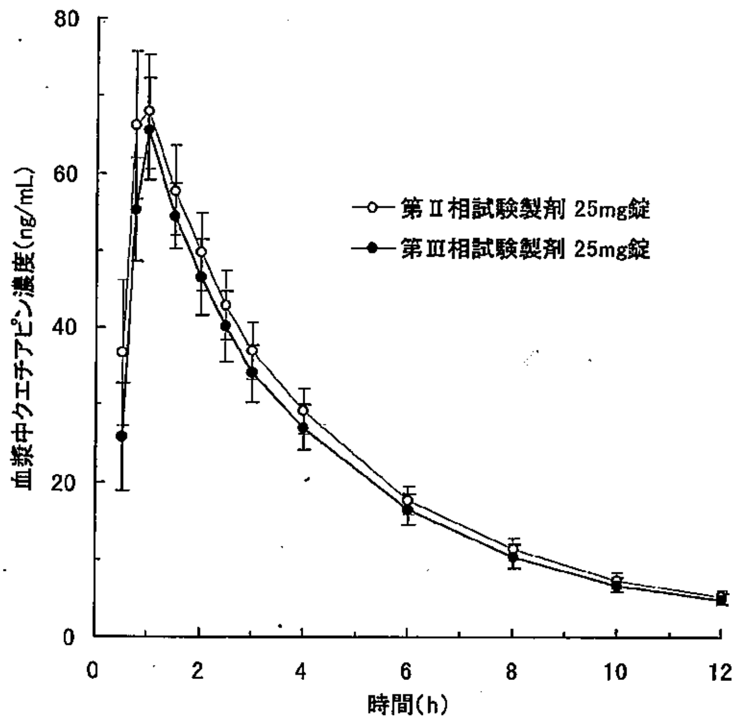
表へ－ 62　試験条件

試験デザイン	二重盲検、無作為、クロスオーバー試験
被験者	男性健常人　　年齢：34 歳（20-62 歳）、体重：78.1kg（61.0-100.0kg） 人種：白人 31 名、アジア人 2 名、黒人 1 名、混血 1 名
用量及び投与法	25mg 単回投与
食事	投与前 8 時間から投与後 4 時間まで絶食
定量法	HPLC-UV/ECD
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $t_{1/2}$：血漿中濃度推移（片対数）における終末相の回帰直線の傾きから消失速度定数（k）を求め、$t_{1/2}$ = 0.693 / k の関係式を用いて算出した。 AUC_{0-t}：投与後時間 t までの AUC を台形法にて求めた。 $AUC_{0-\infty}$：AUC_{0-t} と $AUC_{t-\infty}$（= C_t/k）とを合計して求めた。ここで、C_t は時間 t の血漿中濃度である。

表へ－ 63　第Ⅱ相試験製剤 25mg 錠と第Ⅲ相試験製剤 25mg 錠との間の生物学的同等性試験の結果（分散分析の結果）

パラメータ	対数変換後の最小自乗平均		製剤効果 [a]	90％信頼区間
	第Ⅱ相試験製剤	第Ⅲ相試験製剤		
$AUC_{0-\infty}$(ng·h/mL)	258	240	0.93	0.86-1.01
AUC_{0-t}(ng·h/mL)	236	219	0.93	0.85-1.01
Cmax (ng/mL)	73.0	70.9	0.97	0.85-1.11
Tmax (h)	1.0 [b]	1.0 [b]	－ [c]	－ [c]

a) 対数変換後の最小自乗平均値の比（第Ⅲ相試験製剤／第Ⅱ相試験製剤），b) 中央値，c) 解析せず



図へ－ 38　第Ⅱ相試験製剤 25mg 錠 1 錠あるいは第Ⅲ相試験製剤 25mg 錠 1 錠を男性健常人に単回経口投与したときの血漿中クエチアピン濃度推移（平均値±標準誤差、n=35）

② 第Ⅱ相試験製剤 100mg 錠と外国市販用製剤 200mg 錠との間の生物学的同等性試験

第Ⅱ相試験製剤 100mg 錠 2 錠と外国市販用製剤 200mg 錠 1 錠によって得られる生物学的利用率を比較するために、精神分裂病患者（26 例）を対象とした無作為クロスオーバー試験を実施した（表へ－ 64）。初回投与量を 25mg とする 1 日 2 回反復投与による用量漸増を行い、200mg の用量における定常状態の血漿中クエチアピン濃度を測定した。クエチアピンの $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び Cmax を指標とする分散分析によって、2 製剤間の生物学的同等性を評価し、その結果を Tmax の値と共に表へ－ 65に要約する。また、血漿中クエチアピン濃度推移を図へ－ 39に示す。

$AUC_{0\text{-}12h}$ 及び Cmax に対する製剤効果を評価したところ、その 90％信頼区間は 0.89-1.02 及び 0.79-1.04 であった。従って、ガイドラインの基準に基づいて、クエチアピンの吸収量に 2 製剤間の差はないが、クエチアピンの吸収速度は外国市販用製剤の方が遅いと判断された。しかしながら、本薬を臨床使用する場合、25mg の用量から投与を開始して用量を増加し、患者の症状を観察しながら用量が適宜増減される。このような用法の薬剤において、吸収量に差がない場合に、吸収速度のわずかな低下がその有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと推察された。

以上のことから、本試験結果は 2 製剤間の生物学的同等性を否定するものではないと判断した。

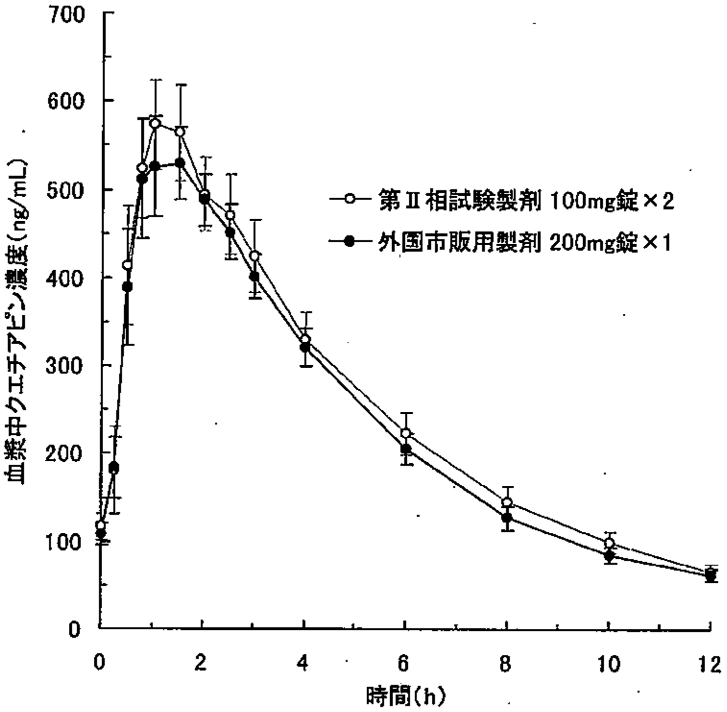
表へ－ 64　試験条件

試験デザイン	無作為、クロスオーバー、オープン試験
被験者	男性精神分裂病患者　年齢：37 歳（20-50 歳）、体重：79.8kg（60.9-102.2kg） 人種：白人 12 名、黒人 11 名、ヒスパニック 2 名、アジア人 1 名
用量及び投与法	50 － 400 mg/日（1 日 2 回反復投与） 25mg（2 回）、50mg（2 回）、75mg（2 回）、100mg（2 回）、150mg（2 回）、200mg（9 回）の順に増量した後、製剤を変更して更に 200mg を 6 回投与した。
食事	血漿中クエチアピン濃度測定時の投与前 8 時間から投与後 4 時間まで絶食
定量法	HPLC-UV/ECD
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $AUC_{0\text{-}12h}$：投与後 12 時間までの AUC を台形法にて求めた。

表へ－ 65　第Ⅱ相試験製剤 100mg 錠 2 錠と外国市販用製剤 200mg 錠 1 錠との間の生物学的同等性試験の結果（分散分析の結果）

パラメータ	対数変換後の最小自乗平均		製剤効果 a)	90％信頼区間
	第Ⅱ相試験製剤 100mg 錠×2	外国市販用製剤 200mg 錠×1		
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·h/mL）	2.87	2.73	0.96	0.89-1.02
Cmax（ng/mL）	697	633	0.91	0.79-1.04
Tmax（h）	1.0 b)	1.0 b)	－ c)	－ c)

a) 対数変換後の最小自乗平均値の比（外国市販用製剤／第Ⅱ相試験製剤），b) 中央値，c) 解析せず



図へ－ 39　第Ⅱ相試験製剤 100mg 錠 2 錠あるいは外国市販用製剤 200mg 錠 1 錠を精神分裂病患者に経口投与したときの血漿中クエチアピン濃度推移（平均値±標準偏差、n=26）

③ 第Ⅲ相試験製剤の含量違いに関する生物学的同等性試験

第Ⅲ相試験製剤 25mg 錠 4 錠と 100mg 錠 1 錠によって得られる生物学的利用率を比較するために、精神分裂病患者（23 例）を対象とした無作為クロスオーバー試験を実施した（表へ－ 66）。初回投与量を 25mg とする 1 日 2 回反復投与による用量漸増を行い、100mg の用量における定常状態の血漿中クエチアピン濃度を測定した。クエチアピンの $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び Cmax を指標とする分散分析によって、2 製剤間の生物学的同等性を評価し、その結果を Tmax の値と共に表へ－ 67に要約する。

$AUC_{0\text{-}12h}$ 及び Cmax に対する製剤効果を評価したところ、その 90％信頼区間は 1.02-1.12 及び 1.00-1.21 であり、第Ⅲ相試験製剤の 25mg 錠と 100mg 錠は生物学的に同等であると判定された。

表へ－ 66　試験条件

試験デザイン	無作為、クロスオーバー、オープン試験
被験者	男性精神分裂病患者　　年齢：40 歳（22-59 歳）、体重：76.6kg（57.0-104.0kg） 人種：白人 21 名、黒人 2 名
用量及び投与法	50 － 200 mg/日（1 日 2 回反復投与） 25mg（2 回）、50mg（2 回）、100mg（9 回）の順に増量した後、製剤を変更して更に 100mg を 6 回投与した。
食事	血漿中クエチアピン濃度測定時の投与前 8 時間から投与後 4 時間まで絶食
定量法	HPLC-MS/MS
薬物動態ﾊﾟﾗﾒｰﾀの算出法	Cmax 及び Tmax：実測値より求めた。 $AUC_{0\text{-}12h}$：投与後 12 時間までの AUC を台形法にて求めた。

表へ－ 67 第Ⅲ相試験製剤 25mg 錠 4 錠と 100mg 錠 1 錠との間の生物学的同等性試験の結果（分散分析の結果）

パラメータ	対数変換後の最小自乗平均		製剤効果 [a]	90％信頼区間
	25mg 錠×4	100mg 錠×1		
AUC_{0-12h} (μg·h/mL)	2.02	1.89	1.07	1.02-1.12
Cmax (ng/mL)	452	409	1.10	1.00-1.21
Tmax (h)	1.0 [b]	1.0 [b]	－ [c]	－ [c]

a) 対数変換後の最小自乗平均値の比（25mg 錠／100mg 錠），b) 中央値，c) 解析せず

④ ヒトにおける生物学的同等性試験の要約

図へ－ 37に示した試験において、第Ⅱ相試験製剤 25mg 錠は第Ⅲ相試験製剤 25mg 錠と生物学的に同等であると判定され、第Ⅱ相試験製剤 100mg 錠と外国市販用製剤 200mg 錠との間には本薬の有効性及び安全性に影響を与えるような差はないと示唆された。また、第Ⅲ相試験製剤 100mg 錠に含まれる着色剤以外の成分含有率は外国市販用製剤 200mg 錠と同一である。さらに、含量違いの第Ⅲ相試験製剤（25mg 錠及び 100mg 錠）は生物学的に同等であった。

以上のことから、後期第Ⅱ相試験終了後に行われた処方変更は、生物学的同等性の点で問題となるものではないと判断した。

2) 後発品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

上述した各試験結果に基づいて、後期第Ⅱ相試験終了後に行われた処方変更は妥当なものであると判断した。しかしながら、平成 9 年 12 月に後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが通知されたことを受け、本ガイドラインに基づいて第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤との間で溶出挙動の比較を行った。なお、100mg 製剤においては上記ガイドラインに定められた pH 6.8 の試験液に溶解しにくかったため、pH 6.8 ではなく pH の条件で溶出試験を実施した。

① 25mg 錠間の溶出試験

日本薬局方崩壊試験の第 1 液（pH 1.2）、第 2 液（pH 6.8）、McIlvaine 緩衝液（pH 3.0）及び水を試験液とし、パドル法（50rpm 及び 100rpm）にて溶出試験を行った。表へ－ 68に示す通り、pH 1.2 以外の試験液では、第Ⅱ相試験製剤は 以内に平均 %以上溶出し、第Ⅲ相試験製剤の の平均溶出率は第Ⅱ相試験製剤の平均溶出率± %の範囲内にあった。また、pH 1.2 の試験液では、 及び における第Ⅱ相試験製剤の平均溶出率は %及び %であり、各時点の第Ⅲ相試験製剤の平均溶出率は第Ⅱ相試験製剤の平均溶出率± %の範囲内にあった。以上のことから、25mg 錠間の溶出挙動は同等であると判定された。

表へ－ 68　25mg 錠間の溶出挙動の比較（平均値±標準偏差、n=12）

② 100mg 錠間の溶出試験

日本薬局方崩壊試験の第１液（pH 1.2）、McIlvaine 緩衝液（pH 5.0）、0.02M リン酸緩衝液（pH 6.2）及び水を試験液とし、パドル法（50rpm 及び 100rpm）にて溶出試験を行った。表へ－ 69に示す通り、溶出開始後　　　では第Ⅲ相試験製剤の方が第Ⅱ相試験製剤よりも　　　%以上高い溶出率を示したが、溶出開始後　　　では両製剤ともに　　%以上の溶出率を示した。従って、両製剤の溶出挙動は同等であるとは判定されなかったが、両製剤間の溶出速度の差はわずかであると推察された。

なお、100mg 錠について、処方変更時に米国ゼネカ社で実施した溶出試験の結果は、表へ－ 70に示す通りである。すなわち、0.1N 塩酸、0.02M リン酸緩衝液（pH6.2）及び水を試験液とし、パドル法（50rpm）にて溶出試験を行ったところ、両製剤は　　　以内に　%以上の溶出率を示し、試験した条件では溶出挙動が同等であると考えられた。

表へ－ 69　100mg 錠間の溶出挙動の比較（平均値±標準偏差、n=12）

表へ－ 70　処方変更時に実施した100mg錠に関する溶出試験（回転数：50rpm）の結果
（平均値±標準偏差、n=12）

③ 100mg錠間の生物学的同等性に関する考察

後発品の生物学的同等性ガイドラインに準じて100mg錠間の生物学的同等性を評価したところ、両製剤の溶出挙動は同等であるとは判定されなかった。従って、100mg錠間の生物学的同等性については、ヒトにおける試験で確認する必要があると考えられた。しかしながら、第Ⅰ相試験において、健常成人男子にクエチアピンを単回経口投与したところ、本薬の薬理作用によると考えられる眠気、ぼんやり感等の症状が発現し、特に20mg投与でこれらの症状が増強したため、これ以上の用量での試験は不可能であると考えられた。そこで、既に得られている試験結果を評価し、100mg錠間の生物学的同等性を検討することにした。

外国で実施した生物学的同等性に関する試験として、第Ⅱ相試験製剤100mg錠2錠と外国市販用製剤200mg錠1錠を比較する試験が既に実施され、両剤は生物学的に同等であると判断されていた（本資料、ヘ項4(2)1）②）。また、外国市販用製剤200mg錠は着色剤（　%未満）以外の成分含有率は第Ⅲ相試験製剤の100mg錠と同一であった。従って、溶出試験によって第Ⅲ相試験製剤100mg錠と外国市販用製剤200mg錠との同等性が証明されれば、図へ－ 37に示した関係から、第Ⅲ相試験製剤100mg錠は外国市販用製剤200mg錠及び第Ⅱ相試験製剤100mg錠と生物学的に同等であると判断できると考えた。そこで、後発品の生物学的同等性ガイドラインに準じ、第Ⅲ相試験製剤100mg錠と外国市販用製剤200mg錠との間で溶出挙動を比較した。

日本薬局方崩壊試験の第1液（pH 1.2）、McIlvaine緩衝液（pH 3.0）、0.02Mリン酸緩衝液（pH 6.2）及び水を試験液とし、パドル法（50rpm及び100rpm）にて溶出試験を行った。表へ－ 71に示す通り、両製剤ともに　　以内に平均　%以上溶出し、第Ⅲ相試験製剤100mg錠2錠と外国市販用製剤200mg錠1錠の溶出挙動は同等であると判定された。このことから、第Ⅱ相試験製剤100mg錠と外国市販用製剤200mg錠の生物学的同等性試験（表へ－ 65）の結果に基づいて、100mg錠間の生物学的同等性を判断したことは妥当であると考えた。

表へ－ 69及び表へ－ 70に示したように、第Ⅲ相試験製剤100mg錠からのフマル酸クエチアピンの溶出速度は第Ⅱ相試験製剤100mg錠よりも速く、外国市販用200mg錠からのフマル酸クエチアピンの溶出速度も第Ⅲ相試験製剤100mg錠と同様に速やかであった（表へ－ 71）。従って、第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤の100mg錠に認められた溶出速度の差がバイオアベイラビリティに影響を及ぼすならば、第Ⅱ相試験製剤100mg錠と外国市販用200mg錠との間にもバイオアベイラビリティの差が生じると考えられる。しかしながら、両製剤投与後に得られる血漿中クエチアピン濃度推移

は同様であり、外国市販200mg錠の吸収速度が逆にやや遅かった。（図へ－ 39）。このことは、第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤の 100mg 錠の溶出試験でみられた溶出速度の差は吸収速度に反映されず、溶出速度の差はバイオアベイラビリティの差を意味するものではないと考えられた。

表へ－ 71　第Ⅲ相試験製剤 100mg 錠 2 錠及び外国市販用 200mg 錠 1 錠の溶出挙動の比較（平均値±標準偏差、n=12）

(3)第Ⅲ相試験製剤と申請製剤との間の生物学的同等性

1）25mg 錠間の溶出試験

日本薬局方崩壊試験の第１液（pH 1.2）、McIlvaine 緩衝液（pH 5.0）、0.02M リン酸緩衝液（pH 6.2）及び水を試験液とし、パドル法（50rpm 及び 100rpm）にて溶出試験を行った。表へ－ 72に示す通り、両製剤ともに　　以内に平均　%以上溶出し、第Ⅲ相試験製剤 25mg 錠と申請製剤 25mg 錠の溶出挙動は同等であると判定された。

表へ－ 72　第Ⅲ相試験製剤 25mg 錠及び申請製剤 25mg 錠の溶出挙動の比較（平均値±標準偏差、n=12）

2）100mg 錠間の溶出試験

日本薬局方崩壊試験の第１液（pH 1.2）、McIlvaine 緩衝液（pH 5.0）、0.02M リン酸緩衝液（pH 6.2）及び水を試験液とし、パドル法（50rpm 及び 100rpm）にて溶出試験を行った。表へ－ 73に示す通り、両製剤ともに　　以内に平均　%以上溶出し、第Ⅲ相試験製剤 100mg 錠と申請製剤 100mg 錠の溶出挙動は同等であると判定された。

表ヘ－ 73　第Ⅲ相試験製剤100mg錠及び申請製剤100mg錠の溶出挙動の比較
（平均値±標準偏差、n=18、12）

3）申請製剤25mg錠と100mg錠との溶出試験

日本薬局方崩壊試験の第１液（pH 1.2）、McIlvaine緩衝液（pH 5.0）、0.02Mリン酸緩衝液（pH 6.2）及び水を試験液とし、パドル法（50rpm及び100rpm）にて溶出試験を行った。表ヘ－ 74に示す通り、両製剤ともに　　以内に平均　%以上溶出し、申請製剤25mg錠と100mg錠の溶出挙動は同等であると判定された。

表ヘ－ 74　申請製剤25mg錠と100mg錠の溶出挙動の比較（平均値±標準偏差、n=12）

4）溶出試験に関する考察

本資料ロ項、3.に示すように、第Ⅲ相試験製剤と申請製剤の核錠の処方は同一であり、コーティング層の量が異なるだけである。本剤のフィルムコート層は機能性をもたせたものではなく、水溶性のコーティングであり、第Ⅱ相試験製剤、第Ⅲ相試験製剤及び申請製剤を用いた溶出試験で試験開始　　以内にフィルムコート層が核錠から完全に剥離することが確認されている。表ヘ－ 72及び表ヘ－ 73に示したように、　　における両製剤の溶出率の差はいずれの試験液においても概して　%以内であったことから、フィルムコーティング層が剥離した核錠から直ちに有効成分であるフマル酸クエチアピンが溶出を開始すると考えられる。また、フマル酸クエチアピンは水に対し良好な溶解性を示し（3.53mg/mL）、溶出試験においても検討した試験条件での溶出率はpH依存性を示さず、健常人及び精神分裂病患者のいずれにおいても血中への吸収は速やかであった（図ヘ－ 38及び図ヘ－ 39参照）。これらの事実から、本剤においては、服用後短時間にフイルムコート層が剥離し、核錠から直ちに有効成分が溶出して速やかに血中に吸収されると推測される。従って、コーティング層の　　%から　　%への変更は溶出挙動に影響を与えるものではなく、ひいてはヒトでの生物学的同等性に大きな影響を与えないものと考えられる。

(4)生物学的同等性に関する考察

図へ－ 40に示した通り、第Ⅱ相試験製剤、第Ⅲ相試験製剤及び申請製剤について、各製剤の生物学的同等性を検討するために、ヒトでの生物学的同等性試験及び溶出試験を実施した。

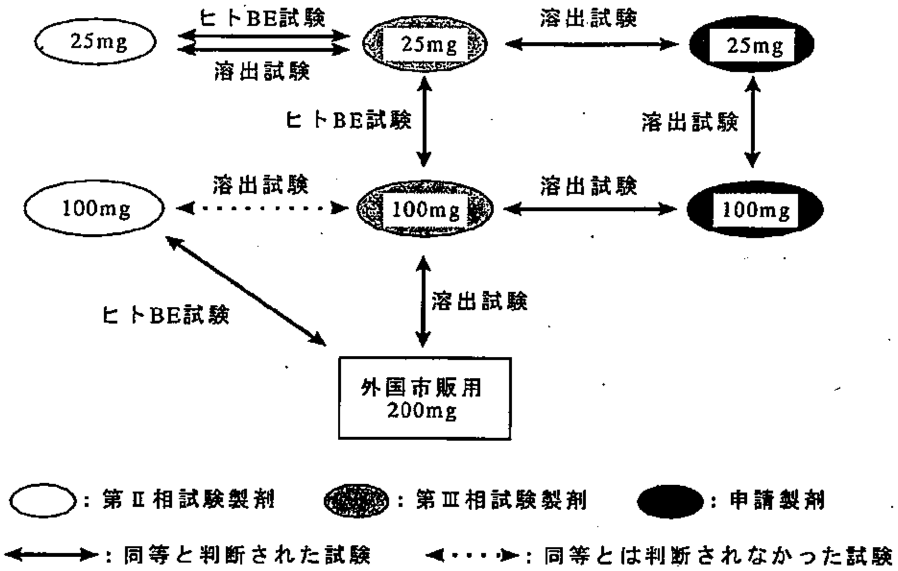
第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤の 25mg 錠間については、ヒトでの生物学的同等性試験及び溶出試験において、両製剤は生物学的に同等であると判定された（表へ－ 63 参照）。また、第Ⅲ相試験製剤の 25mg 錠と 100mg 錠についても、ヒトでの生物学的同等性試験において同等性が確認された（表へ－ 67参照）。

第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤の 100mg 錠については、溶出試験における溶出挙動は同等とはいえなかったが、両製剤の 85%溶出時間は 20 分以内であったことから、両製剤の溶出速度の差はわずかであると考えられた（ 参照）。また、第Ⅱ相試験製剤から第Ⅲ相試験製剤への処方変更時に実施した溶出試験においては、両製剤の 85%溶出時間は 15 分以内であった（ 参照）。さらに、図へ－ 40に示した関係から、第Ⅱ相試験製剤 100mg 錠と外国市販用製剤 200mg 錠との生物学的同等性及び外国市販用製剤 200mg 錠と第Ⅲ相試験製剤 100mg 錠との溶出挙動の同等性に基づいて、第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤の 100mg 錠間における生物学的同等性が支持されるものと考えた。

一般に、攪拌強度や機械的破壊力が緩和な条件下において、溶出速度に差がなければバイオアベイラビリティに差が生じる可能性は少ないが、その溶出速度に差があってもバイオアベイラビリティに差があるとは限らないと考えられている[11]。また、 、第Ⅲ相試験製剤及び外国市販用製剤からのフマル酸クエチアピンの溶出速度は第Ⅱ相試験製剤よりも速やかであったが、第Ⅱ相試験製剤 100mg 錠と外国市販用 200mg 錠との生物学的同等性試験において両製剤での血漿中クエチアピンの濃度推移は同様であり、吸収速度は外国市販用 200mg 錠が逆にやや遅かった（表へ－ 65及び図へ－ 39参照）。従って、第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤の 100mg 錠間にみられた溶出速度の差は、バイオアベイラビリティの差を意味するものではないと考えられた。

第Ⅲ相試験製剤と申請製剤については、第Ⅲ相試験製剤の 25mg 錠と 100mg 錠は生物学的に同等であり（表へ－ 67参照）、申請製剤の 25mg 錠と 100mg 錠との間、第Ⅲ相試験製剤と申請製剤の 25mg 錠間及び 100mg 錠間のそれぞれにおいて検討した試験条件での溶出挙動は同等であった（ 参照）。これらの結果から、申請製剤の 25mg 錠と 100mg 錠との間、第Ⅲ相試験製剤と申請製剤の 25mg 錠間及び 100mg 錠間のそれぞれにおいても生物学的同等性が示せるものと考えた。このことは、緩和な条件下における溶出速度に差がなければバイオアベイラビリティに差が生じる可能性は少ないと考えられていること[11]からも支持されると判断した。

以上のことから、第Ⅱ相試験製剤、第Ⅲ相試験製剤及び申請製剤の間で実施された生物学的同等性試験並びに溶出試験の成績より、3 剤間の同等性が示されるものと考えられる。



図へ－ 40　クエチアピン製剤の生物学的同等性に関する試験結果の概要

引用文献

1. Ings RM; Drug Metab Rev, **15**, 1183-212, 1984
2. 田中眞；日本薬物動態学会第 10 回ワークショップ要旨集，80-85，1996
3. Burke M D *et al*; Biochem. Pharmacol., **34**, 3337-3345, 1985
4. Burke M D *et al*; Biochem. Pharmacol., **48**, 923-936, 1994
5. McClain R M *et al*; Toxicol. Appl. Pharmacol., **99**, 216-228, 1989
6. 加藤隆一；臨床薬物動態学（南江堂），p.149-150，1992
7. Castleden C M & George C F; Br. J. Clin. Pharmac., **7**, 49-54, 1979
8. Glue P *et al*; Human Psychopharamacology, **11**, 97-114, 1996
9. Bertz RJ and Granneman GR; Clin. Pharmacokinet., **32**, 210-258, 1997
10. 試験番号 DMJ036
11. 青柳伸男；医薬品のバイオアベイラビリティと生物学的同等性試験（緒方宏泰 編、薬業時報社），p.79-97，1992

略語一覧表

略語	略語内容
ICD-10	国際疾病分類第 10 改訂版、International Classification of Diseases 10
DSM IIIR	精神疾患の診断と統計マニュアル 3 版改訂
BPRS	簡易精神症状評価尺度、Brief Psychiatric Rating Scale
PANSS	陽性・陰性症状評価尺度、Positive and Negative Syndrome Scale
CGI	Clinical Global Impression
DIEPSS	薬原性錐体外路症状評価尺度、Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
EPS	錐体外路症状、Extrapyramidal Symptom
TSH	甲状腺刺激ホルモン
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
FSH	卵胞刺激ホルモン
LH	黄体形成刺激ホルモン
D_2	ドーパミン 2、Dopamine
5-HT	セロトニン、5-hydroxytryptamine
PET	ポジトロン X 線コンピューター断層法、Positron Emission Tomography
RCA	Raclopride
NMS	N-methyl-sperirone
QTP	フマル酸クエチアピン
HPD	ハロペリドール
MPM	塩酸モサプラミン
M1	11-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b, f][1, 4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-7-ｵｰﾙ
M2	11-[4-[2-(ﾊｲﾄﾞﾛｷｼｴﾄｷｼ)ｴﾁﾙ]ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]ｼﾞﾍﾞﾝｿﾞ[b, f][1, 4]ﾁｱｾﾞﾋﾟﾝ-7-ｵｰﾙ