

ルーラン錠 4、ルーラン錠 8  
(塩酸ペロスピロン) に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容に関する責任は  
住友製薬株式会社、住友化学工業株式会社にあります。

住 友 製 薬 株 式 会 社  
住友化学工業株式会社

# 目 次

|                         | (頁) |
|-------------------------|-----|
| イ. 起原又は発見の経緯及び特性        | 1   |
| 1. 起原                   | 1   |
| 2. 開発の経緯                | 4   |
| (1) 非臨床試験               | 4   |
| (2) 臨床試験                | 6   |
| 3. 特長及び有用性              | 12  |
| (1) 非臨床試験における特性         | 12  |
| (2) 臨床試験における特性          | 12  |
| 4. 特許                   | 14  |
| 5. 外国における使用状況           | 14  |
| 6. 一般的名称                | 14  |
| (1) J A N               | 14  |
| (2) I N N               | 14  |
| 7. 販売名                  | 14  |
| 8. 同種同効品                | 15  |
| ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法 | 33  |

|             |    |
|-------------|----|
| ハ. 安定性..... | 33 |
|-------------|----|

|                                              |     |
|----------------------------------------------|-----|
| 二. 毒性                                        | 149 |
| 総 括                                          | 149 |
| 1. 急性毒性                                      | 156 |
| 2. 亜急性毒性                                     | 160 |
| 3. 慢性毒性                                      | 163 |
| 4. 生殖に及ぼす影響                                  | 169 |
| 5. 依存性                                       | 186 |
| 6. 抗原性                                       | 191 |
| 7. 変異原性                                      | 192 |
| 8. がん原性                                      | 205 |
| ホ. 薬理作用                                      | 217 |
| ホー 1 薬効を裏付ける試験                               | 217 |
| 総 括                                          | 217 |
| 1. 薬効薬理作用                                    | 220 |
| (1) 抗精神病作用を示唆する薬理学的性質                        | 220 |
| 1) 抗ドーパミン作用                                  | 220 |
| 2) 条件回避反応抑制作用 (ラット)                          | 221 |
| 3) 抗セロトニン作用                                  | 222 |
| 4) 恐怖条件付け誘発すくみ行動抑制作用 (ラット)                   | 224 |
| 5) 脳内 5-HT <sub>2</sub> 受容体に対する反復投与の影響 (ラット) | 225 |
| 6) 薬効薬理試験および臨床試験における血清中濃度の推定                 | 225 |
| (2) 錐体外路系副作用に関連する薬理学的性質                      | 226 |
| 1) カタレプシー誘発作用 (ラット、マウス)                      | 227 |
| 2) ポールテスト法でのブラジキネジア誘発作用 (マウス)                | 227 |
| 3) 抗ドーパミン作用との比較                              | 227 |
| 4) 反復投与による影響                                 | 228 |



|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 2. 作用機序                                                           | 230 |
| (1) 脳内作用部位                                                        | 230 |
| 1) 各種神経伝達物質受容体に対する結合親和性 (in vitro)                                | 230 |
| 2) 標識体の脳内特異的結合部位の性質 (in vitro)                                    | 231 |
| 3) 5-HT <sub>2</sub> およびD <sub>2</sub> 受容体結合における他剤との比較 (in vitro) | 231 |
| 4) 5-HT <sub>2</sub> およびD <sub>2</sub> 受容体に対する in vivo 占有率 (ラット)  | 232 |
| (2) 作用様式                                                          | 232 |
| 1) ヒトD <sub>2L</sub> 受容体発現細胞における作用 (in vitro)                     | 232 |
| 2) 線条体切片でのアセチルコリン遊離に対する作用 (in vitro)                              | 233 |
| 3) 中枢ドーパミン神経活動に対する作用 (ラット)                                        | 233 |
| 4) ドーパミン代謝回転に対する作用 (ラット)                                          | 234 |
| 5) Fos 蛋白発現に対する作用 (ラット)                                           | 234 |
| 6) 5-HT による血小板凝集促進に対する作用 (in vitro)                               | 235 |
| 7) 5-HT <sub>2</sub> 受容体の関与                                       | 236 |
| 3. 中枢神経系に対するその他の作用                                                | 238 |
| 4. 起立性低血圧誘発作用におけるリスペリドンとの比較                                       | 243 |
| 5. 主要代謝物の中枢薬理作用                                                   | 244 |
| 6. 薬理試験における有効量と臨床用量の差について                                         | 245 |
| ホー2 一般薬理作用                                                        | 247 |
| 1. ペロスピロンの一般薬理作用                                                  | 247 |
| 2. ペロスピロン主要代謝物の一般薬理作用                                             | 251 |
| 3. ID-11614 の呼吸・循環器系作用の機序および種差検討                                  | 253 |
| へ. 吸収、分布、代謝、排泄                                                    | 257 |
| 総括                                                                | 257 |
| 1. 被験物質、定量法および薬物動態パラメータの算出方法                                      | 263 |
| (1) 標識体                                                           | 263 |
| (2) 非標識体                                                          | 264 |
| (3) 動物試験における薬物動態パラメータの算出方法                                        | 265 |
| 2. 動物における成績                                                       | 266 |
| (1) 吸収                                                            | 266 |
| (2) 分布                                                            | 277 |
| (3) 代謝                                                            | 290 |
| (4) 排泄                                                            | 306 |
| (5) 主要代謝物の体内動態                                                    | 309 |
| (6) 薬物相互作用                                                        | 311 |
| 3. ヒトにおける成績                                                       | 314 |
| (1) 血清中濃度                                                         | 315 |
| (2) 尿中排泄                                                          | 321 |

|                                         |     |
|-----------------------------------------|-----|
| (3) 食事の影響                               | 322 |
| (4) 代謝                                  | 324 |
| (5) 生物学的同等性                             | 326 |
| (6) ペロスピロンの血中濃度のバラツキおよび食事により影響を受ける点について | 335 |
| ト. 臨床試験                                 | 337 |
| 総括                                      | 337 |
| 1. 臨床試験成績                               | 349 |
| (1) 第Ⅰ相試験                               | 349 |
| 1) 単回投与試験                               | 349 |
| 2) 反復投与試験                               | 352 |
| (2) 前期第Ⅱ相試験                             | 355 |
| (3) 後期第Ⅱ相試験                             | 373 |
| (4) 長期投与試験                              | 401 |
| (5) 第Ⅲ相比較試験                             | 415 |
| (5)-1 ハロペリドールを対照薬とした試験                  | 415 |
| (5)-2 塩酸モサプラミンを対照薬とした試験                 | 447 |
| (5)-3 第Ⅲ相 2 試験の成績について                   | 475 |
| (5)-4 第Ⅲ相 2 試験の成績の違いに関する考察              | 482 |
| (6) 一般臨床試験                              | 502 |
| 1) 細粒剤                                  | 502 |
| 2) 参考とした一般臨床試験                          | 510 |
| (7) 臨床薬理試験                              | 512 |
| 1) 定量脳波におよぼす影響                          | 512 |
| 2) 食事の影響                                | 514 |
| (8) 生物学的同等性試験                           | 515 |
| 1) 申請剤型(4 mg 錠および8 mg 錠)                | 515 |
| 2) 2%細粒剤および4 mg 錠                       | 516 |
| 2. 臨床試験成績のまとめ                           | 517 |
| (1) 有効性のまとめ                             | 517 |
| (2) 安全性のまとめ                             | 520 |
| 1) 副作用発現率                               | 520 |
| 2) 副作用の種類別発現率                           | 520 |
| 3) 臨床検査値異常発現率                           | 525 |
| 4) 循環器系の副作用について                         | 530 |
| 5) プロラクチン上昇に関連する副作用について                 | 537 |
| 6) 腎・肝機能関連検査値が高い症例での安全性                 | 538 |
| 7) 高齢者での安全性                             | 540 |
| 8) 重篤な有害事象                              | 541 |

|                                       |         |
|---------------------------------------|---------|
| (3) 臨床試験方法、試験結果に関する考察                 | 544     |
| 1) 最終全般改善度の具体的評価基準について                | 544     |
| 2-1) 用量設定試験等を適宜増減法で実施した理由             | 570     |
| 2-2) 至適用量について                         | 577     |
| 3) 本剤投与後の症状悪化について                     | 591     |
| 4) 除外例の影響について                         | 596     |
| 5) 臨床検査未実施症例の安全性評価について                | 602     |
| 6) 他の抗精神病薬併用例での本剤の有効性・安全性             | 609     |
| 7) 今回の臨床試験結果に基づく本剤の臨床的位置づけについて        | 612     |
| 3. 「効能・効果」、「用法・用量」および「使用上の注意(案)」設定の根拠 | 623     |
| (1) 効能・効果                             | 623     |
| (2) 用法・用量                             | 624     |
| (3) 使用上の注意(案)                         | 625     |
| <br>毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ                 | <br>631 |

## イ. 起原又は発見の経緯及び特性

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 1. 起原 .....           | 1  |
| 2. 開発の経緯 .....        | 4  |
| (1) 非臨床試験 .....       | 4  |
| (2) 臨床試験 .....        | 6  |
| 3. 特長及び有用性 .....      | 12 |
| (1) 非臨床試験における特性 ..... | 12 |
| (2) 臨床試験における特性 .....  | 12 |
| 4. 特許 .....           | 14 |
| 5. 外国における使用状況 .....   | 14 |
| 6. 一般的名称 .....        | 14 |
| (1) J A N .....       | 14 |
| (2) I N N .....       | 14 |
| 7. 販売名 .....          | 14 |
| 8. 同種同効品 .....        | 15 |

## イ. 起原又は発見の経緯及び特性

### 1. 起原

精神分裂病治療は、1952年の Delayらによるクロルプロマジン<sup>1)</sup>の導入に加え、1958年の Janssen によるハロペリドールの導入によって画期的な進歩がもたらされて来た。さらに、これらの薬剤の作用機序解明に伴って精神分裂病は、中脳－皮質ドーパミン神経系の過剰興奮によって引き起こされるとの説（ドーパミン仮説）が提唱された（Seemanら、1976年<sup>2)</sup>；Carlsson, 1978年<sup>3)</sup>）。上記のフェノチアジン系やブチロフェノン系薬剤に加え、チオキサントシン系、チエピン系、イミノジベンジル系およびベンズアミド系のドーパミン 2 (D<sub>2</sub>) 受容体遮断剤が抗精神病薬として続々開発され、精神分裂病の薬物療法は整ったかに見えた。

しかし、その後これらの薬剤によっても改善しにくい精神分裂病の症状があることが明らかとなって来た。Crow (1980年)<sup>4)</sup>は、精神分裂病を薬物に反応しやすい幻覚・妄想（陽性症状）を中心としたⅠ型および感情平板化などの陰性症状を中心とし、脳の器質的病変が関与しているⅡ型の2症候群に分類した。これは本来、神経病理学的な観点で出来上がったものではあるが、複雑でしかも異質性の精神分裂病について簡潔な解釈を加えた所に大きな意義がある。精神分裂病の経過に関する研究から、陽性症状は特に良く治療に反応し消失するが、陰性症状に対する薬物効果は極めて悪いとされている。また、慢性荒廃型では着実に陰性症状が進行するとされている。従って、生産性障害や自立性障害の原因となる陰性症状を確実に改善する薬剤の開発は極めて重要である。

さらに、これまでの抗精神病薬は優れた陽性症状治療効果を示す一方で、黒質－線条体ドーパミン神経系の神経伝達遮断による錐体外路系の運動障害（パーキンソンズム、ジストニア、アカシジア、遅発性ジスキネジアなど）を惹起するという極めて大きな欠点を有している（Davisら、1983年）<sup>4)</sup>。こうした背景からクロルプロマジンやハロペリドールなどの定型抗精神病薬に比べ錐体外路系副作用の弱い、いわゆる非定型抗精神病薬の開発が望まれた。

こうした抗精神病薬開発の新しい流れの中で、当社においても1980年代半ばより非定型抗精神病薬の研究を開始し、抗精神病作用に関連するドーパミン遮断作用は強いが錐体外路系副作用に関連するカタレプシー誘発作用は弱い化合物の合成研究を始めた。その結果1987年に至って従来の抗精神病薬と全く異なった化学構造すなわちベンズイソチアゾール骨格を有し、非定型抗精神病薬としての優れた特徴を有する化合物、塩酸ペロスピロン（以下ペロスピロン）を1985年に住友製薬株式会社研究所で合成された化合物群の中から見出した。その薬理作用を検討する中で本化合物はドーパミン 2 受容体のみでなくセロトニン 2 (5-HT<sub>2</sub>) 受容体にも強い結合活性を示すことが明らかとなった。一方、Ceulemans ら (1985年)<sup>5)</sup>および Reyntjens ら (1986年)<sup>6)</sup>によりセロトニン 2 受容体遮断薬であるリタンセリンおよびセトペロンが従来の抗精神病薬では効果のみられない精神分裂病の陰性症状を改善することが報告された。また、Bersani ら (1986年)<sup>7)</sup>により同じリタンセリンが抗精神病薬による錐体外路系副作用を改善することが報告された。従って、抗ドーパミン 2 作用と抗セロトニン 2 作用を併せ持つ薬物は臨床において錐体外路系副作用を軽減するのみならず精神分裂病の陰性症状を改善する作用を示すと考えられた。この考え方を基に、ペロスピロンも臨床において同様の優れた薬理作用を

示す化合物であると期待されたので、1989年に臨床開発を開始するに至った。

ところで、従来の抗精神病薬に関する問題点として治療抵抗性の患者の存在がある。すなわち、従来の薬剤によっても10～20%の患者では満足な治療効果が得られず (Davisら、1980年)<sup>8)</sup>、加えて初発時に効果があった患者の20～30%は、2年以内に再発し慢性化することが明らかになった (Kaneら、1987年)<sup>9)</sup>。Kaneら (1988年)<sup>10)</sup>は、過去に2系統以上のグループに属する3種類の抗精神病薬をクロルプロマジン換算1,000mg以上用いて無効であり、最近5年間に Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)の総合得点が45以上、Clinical Global Impression Scale (CGI)の総合得点が4以上の重症度を有する治療抵抗性患者 268名を無作為的にクロルプロマジン群とクロザピン群に割り付けて6週間の二重盲検比較試験を行った。その結果、治療抵抗性の患者においてクロルプロマジン群4%に対し、クロザピン群30%の効果が確認された。クロザピン反応例が30%という値は、治療抵抗性分裂病のみを対象としたことを考えると極めて高い。

Meltzer (1989年)<sup>11)</sup> は、クロザピンの作用機序の中からセロトニン2受容体遮断作用に注目し、Ceulemans ら (1985年)<sup>5)</sup> およびReyntjens ら (1986年)<sup>6)</sup> の考え方を発展させ精神分裂病においてドーパミン神経系のみならず、他の神経系特にセロトニン神経系の機能不全が生じているという考えを提唱した。あわせて、錐体外路系副作用の発現においてもセロトニン神経系の過剰興奮が増悪因子となっていると考えている。その結果、精神分裂病の陰性症状などに有効性が期待され、安全性の極めて高い新しいタイプの非定型抗精神病薬として、セロトニン・ドーパミン遮断剤 (SDA) が世界的に注目されることになった。なお、クロザピンについてはセロトニン遮断作用以外に多くの受容体に作用することから、非定型抗精神病薬のうちリスペリドン等をSDAに分類し、クロザピンはそれ以外の非定型抗精神病薬に分類される場合もある<sup>12)</sup>。

その後、こうした新しい薬剤 (SDA) による社会復帰性 (就業・学業) に関する研究がなされ、クロザピン治療前15%であった社会復帰率が、2年間にわたる治療の結果、56%まで増加した (Meltzer ら、1993年)<sup>13)</sup>。また、QOL 研究 (Meltzer ら、1990年)<sup>14)</sup> においても、従来の治療と比較して生活の質的向上が見られた例は、58%にもおよんでいる。特に対人関係 (72%)、認知・意欲・感情などの精神内界 (71%) および役割遂行 (65%) の改善が認められた。一方、精神分裂病患者の自殺率は年率 0.8%とされている (Cohenら、1990年)<sup>15)</sup> が、クロザピンの2年にわたる治療では、自殺念慮が40%の患者で減少している。また、1993年5月まで米国でクロザピンの治療を受けた51,333人の患者のうち、自殺既遂は38例で年率換算では0.09%であるとされている (Meltzerら、1995年)<sup>16)</sup>。

さらに、精神分裂病は急性期を脱しても、しばしば再発を繰り返す。その際、再発の直接的な引き金は抗精神病薬の断薬とされ (大月ら、1993年)<sup>17)</sup>、抗精神病薬服用群の4～6ヵ月の再発率は20%であるのに対し、プラセボ服用群の再発率は53%と高率であるとの報告 (Davis、1985年)<sup>18)</sup> もあり、薬物治療のコンプライアンス率は重要な課題となっている。また、抗精神病薬による錐体外路系副作用は、抑うつ気分や寡動を惹起し、コンプライアンス率を低下させる<sup>19)</sup>。クロザピン治療では有効性及び錐体外路系副作用の低減といった安全性を反映しコンプライアンス率は93%とされ、極めて高い (Lindström ら、1994年)<sup>20)</sup>。

このように、精神分裂病をとりまく薬物療法は、ペロスピロンの臨床開発着手前後からこの

10年間に急速に進歩したといえる。近年みられる社会復帰率の増加や生活の質的向上、自殺率の低下並びにコンプライアンスの改善は、精神分裂病の陰性症状に対する改善作用を持つと同時に錐体外路系副作用が少なく安全性の高い薬剤の開発に負うところが非常に大きいと考えられる。

しかしながら、臨床的有用性の高いクロザピンは、顆粒球減少症といった重篤な副作用があって、本邦ではいまだ市販されていない。また、SDAとしてリスペリドンが上市されたが、国内の臨床試験成績（二重盲検比較試験）において明確な陰性症状への効果や錐体外路系副作用が極めて少ないことは報告されていない（工藤ら、1994年；村崎ら、1993年）<sup>21, 22)</sup>。

従って、SDAの2番手としてペロスピロンを臨床開発することは医療上意義があると考えられ、臨床試験を実施した。その結果、ペロスピロンは第Ⅲ相の二重盲検比較試験において陰性症状に対する改善効果が統計学的有意差を持って認められた。リスペリドンの場合、強い中枢抑制作用を有し、陰性症状への改善効果が減弱することが知られている<sup>23, 24)</sup>。このため、陰性症状への改善効果が明確に出なかったものと考えられた。以上より、ペロスピロンを今回申請するに至った。

## 2. 開発の経緯

ペロスピロンの開発の年譜を図イー 1 に示した。

### (1) 非臨床試験

1985年以降、当社では新規抗精神病薬候補化合物のスクリーニング薬理試験を開始し、それら化合物の中から1987年にペロスピロンが選ばれた後、ペロスピロンの非臨床試験として物理的・化学的性質、安定性の検討を進める一方、薬理試験、各種毒性試験、薬物動態試験を実施して来た。

#### ①構造決定、物理的・化学的性質、規格および試験方法

各種分析法を用いて化学構造を決定し、各種物理的・化学的性質の解析を行った。これらの成績を基に原薬および製剤の規格および試験方法を確定した。

#### ②安定性試験

原薬は加温条件下で結晶水が離脱し水分が減少するが、その他には変化を認めなかった。結晶水の脱離防止のための保存容器使用下での36ヵ月長期保存試験および6ヵ月加速試験において原薬は安定であった。製剤は、予想されたすべての包装形態の安定性を保証するため無包装（無色透明ガラス瓶／開栓）で室温で保存し、36ヵ月間は安定であることが確認された。

#### ③薬効薬理試験

ペロスピロンは従来の抗精神病薬と同様に各種のドーパミン神経刺激剤による動物での行動変化ならびにラットでの条件回避反応を抑制した（メタンフェタミン誘発運動亢進抑制作用のED<sub>50</sub>値：2.2mg/kg）ことから、臨床でも精神分裂病治療効果を持つと推定された。また、ペロスピロンはリスペリドンと同様に各種のセロトニン神経刺激剤による動物での異常行動を抑制するとともに、抗不安薬や抗うつ薬などが反応する情動モデルにおいても改善作用を示すことから、精神分裂病の陰性症状や不安・抑うつなど神経症様症状（情緒障害）の改善作用を持つことが示唆された。さらに、錐体外路系副作用の動物での評価モデルであるカタレプシー誘発試験で他の抗精神病薬より弱い作用を示し、臨床で錐体外路系副作用が少ないことが予測された。その他、ペロスピロン3mg/kgによりラットでプロラクチン値上昇作用が認められた。以上のようにペロスピロンは抗ドーパミン2作用以外に抗セロトニン2作用を示す点において、リスペリドンと同様に従来の薬剤とは異なる新しいタイプのSDA系抗精神病薬と位置づけられると考えられた。

#### ④一般薬理試験

ペロスピロンは自発運動抑制、体温低下等他の抗精神病薬にも認められる中枢抑制作用を示す以外に、 $\alpha_1$ 遮断作用に由来すると考えられる降圧作用を示した。さらに胃液分泌抑制作用、胆汁分泌減少作用、平滑筋収縮抑制作用、制吐作用等を示したが、これらの作用はいずれも他の抗精神病薬にも認められるものであった。

#### ⑤毒性試験

経口投与のLD<sub>50</sub>値はマウスで約700mg/kg、ラットの雄で約1200mg/kg、雌で約900mg/kgであり、サルでの概略致死量は約2000mg/kgであった。亜急性毒性についてはラットの雌の1mg/kg以上でプロラクチン分泌作用を介すると考えられる生殖器の組織学的変化が認められた。



ラットの3mg/kg以上およびサルの1mg/kg以上で自発運動減少、振戦等、ペロスピロンの中枢薬理作用に関連すると考えられる影響が認められ、無毒性量は得られなかったが、これらの変化は休薬により消失し回復性が認められた。慢性毒性試験でも亜急性毒性試験とほぼ同様の変化が認められ、無毒性量はラットおよびサルともに0.2mg/kgであった。生殖におよぼす影響については、0.5mg/kg以上で雌の生殖機能に影響がみられたが休薬による回復性が確認された。また、胎児致死作用、催奇形作用は認めなかった。身体依存形成能や精神依存性は認められず、抗原性も示さなかった。変異原性については細菌での遺伝子突然変異性試験で弱い変異原性を有する可能性があるものの、哺乳動物に対する変異原性はないと考えられた。がん原性については、マウスおよびラットの雌の乳腺、マウス雌の下垂体前葉およびラット雄の膵臓島細胞の腺腫が増加した。これらの腫瘍は他の抗精神病薬によっても、げっ歯類で増加することが知られておりペロスピロンに特有のものではなかった。

#### ⑥薬物動態試験

<sup>14</sup>C標識ペロスピロン10mg/kg をラットに経口投与した結果、血清中放射能濃度は投与30分後に最高となった。投与量の約60%が吸収されており、消化管からの吸収は速やかで良好であると考えられた。吸収後、放射能は殆どの組織に速やかに分布し、消化管、肝臓、腎臓で特に高かった。投与した放射能の22%が尿中に74%が糞中に速やかに排泄された。食餌によって吸収の遅れが認められた。14日間の反復投与によって血清中放射能濃度に蓄積性は認められなかった。血清中未変化体濃度は放射能濃度に比べて低く、体内で速やかに代謝されることが示唆された。特に水酸化体ID-15036は主要な代謝物と考えられた。血清中未変化体濃度には用量反応性が認められ、作用部位である脳内に未変化体が分布していることが確認された。第I相試験移行に向けての薬物濃度測定法については、当時の技術水準で出来る限り高感度のものを確立したにも関わらず、低い用量でのヒトの血中濃度推移を追跡するには不十分な可能性があったが、薬物の吸収は十分モニターできると考えられた。

以上薬効薬理試験よりペロスピロンのSDA系抗精神病薬としての特徴が明らかとなり毒性試験でも他の抗精神病薬と比較して問題となる点は認められなかったことから、臨床開発する意義のある薬剤と考えられた。また、ペロスピロンの薬効用量のED<sub>50</sub>値やプロラクチン上昇作用を示す用量とLD<sub>50</sub>値には数百倍近い差があることや測定感度は不十分であったが少なくとも薬物の吸収は検出できると考えられる薬物濃度測定法を確立したことから、他の抗精神病薬に認められると同様の中枢薬理作用、錐体外路系副作用およびプロラクチン遊離作用に留意しながら低用量から漸次用量を増加していく方法により第I相臨床試験を実施することは問題ないと判断した。

一方、原薬であるペロスピロンは、精製工程における溶媒を

変更したため、 年 月に無水物から二水和物へと変更した。しかし、無水物と二水和物の原薬の物性については、無水物と水和物の差による物理的・化学的性質を除き、品質および安定性において差は認められなかった。また、製剤に関しても無水物から製造された製剤も水和物から製造された製剤も同等であると判断されたので無水物から二水和物への変更を行った。なお、原薬の製造を行う住友化学工業株式会社と住友製薬株式会社の間で共

同開発契約が締結されている。

## (2) 臨床試験

### 1) 第Ⅰ相試験 (1989年12月～1990年6月)

ペロスピロンの健常人における安全性・忍容性および薬物動態を検討するため第Ⅰ相試験を計画した。しかしながら、ペロスピロンの場合、他の抗精神病薬と同様に臨床での推定使用量まで用量を上昇させると、抗精神病薬が共通して持つ強い眠気や倦怠感等中枢薬理作用が健常人の場合強く出現し、倫理的に問題であると考えられた。そこでペロスピロンの用量を段階的に上昇させ、中枢薬理作用が出現した用量を健常人での忍容性についての上限用量とし、代表的抗精神病薬であるハロペリドールと比較し臨床でのペロスピロン推定使用量を設定することとした。

ペロスピロン1～8mg単回投与試験において安全性に特に問題となる所見は認められず、4mgおよび8mg投与において薬理作用と考えられる眠気、倦怠感等の自覚症状が認められた。ペロスピロン8mg投与後にクレペリンテストの平均作業量の低下が認められ、その作用の強さは、ハロペリドール2mg投与による作用と同程度と考えられた。また、薬物動態の検討において薬物の吸収が確認されたので、引き続き反復投与試験に進むことは妥当と判断された。

ペロスピロン4mg1日1回3日間の反復投与試験において安全性に特に問題となる所見は認められず、単回投与で出現した自覚症状の増強も認められなかった。また、薬物動態の検討においても蓄積性は認められなかった。そこで、単回投与試験におけるクレペリンテストでの作業量抑制効果の比較より、ペロスピロンがハロペリドールの4倍の用量により同様の中枢薬理作用を示すと推定されたことを考慮の上で、引き続き前期第Ⅱ相に移行して、精神分裂病での臨床的有効性、安全性の検討を行うことは妥当と判断された。

### 2) 前期第Ⅱ相試験 (1990年11月～1992年7月)

薬効評価のためには、前治療抗精神病薬（前薬）のない均一な患者を対象とすることが理想であるが、精神分裂病の患者で前薬を服用していない患者は非常に少ない。また、前薬の効果を消失させるための wash out には、症状悪化に伴う自殺の危険性を初め倫理的な問題が多数指摘されている。従って、前薬がある場合、急激な症状悪化を避けるため前薬から治験薬への切り換え投与による薬効評価が本邦においては一般的に実施されている。そこで前薬のある例も含めた精神分裂病患者72例における興奮、幻覚、妄想状態、自発性欠如、感情鈍麻などに対するハロペリドール1日3～12mgに相当すると考えられるペロスピロン1日12～48mg（1日3回）漸増漸減投与による臨床的有効性および安全性を非盲検法で検討した。

ペロスピロンは最終全般改善度での中等度以上改善率が49%（35/72例）と従来の抗精神病薬の同様の臨床試験における改善率27～42%（村崎ら、1989年<sup>25)</sup>；金野ら、1989年<sup>26)</sup>；工藤ら、1989年<sup>27)</sup>）と比べて十分な改善率を示した。

副作用出現率（概括安全度における臨床検査値異常も含めた副作用ありの割合）は、56%（40/72例）で、従来の抗精神病薬の60～85%<sup>25～27)</sup>に比べ低かったが、錐体外路系副作用は39%（28/72例）に発現しており抗パーキンソン剤の併用は必要と考えられた。

以上の成績および安全性に特に問題となる所見は認められなかったので、引き続き至適用量の検討を目的とする後期第Ⅱ相試験への移行および長期投与による有効性、安全性の検討を行うことは妥当と判断した。

### 3) 後期第Ⅱ相試験 (1992年7月～1994年6月)

一般的に至適用量設定を目的とした後期第Ⅱ相試験は、プラセボを対照とした固定用量により二重盲検法等を用いて実施されることが多いが、精神分裂病では多岐に渡る各種精神症状に対する至適用量が大幅に異なることや wash out の場合と同様の倫理的問題から、非盲検法を用いて漸増漸減法により至適用量の幅を設定する後期第Ⅱ相試験が実施されている。そこで、精神分裂病患者 167例における興奮、幻覚、妄想状態、自発性欠如、感情鈍麻等に対するペロスピロン 1日12～96mg (1日3回) 投与の臨床的有效性と安全性および至適用量を非盲検法における漸増漸減法にて検討した。

その結果、精神分裂病の幻覚・妄想など陽性症状を前景とする症例には、12～48mgまでの広い用量範囲で有効性が認められた〔中等度以上改善率52% (30/58例) 〕。一方、自発性欠如・感情鈍麻など陰性症状を前景とする慢性経過の症例には、12～24mgの低・中用量に限局した有効性が認められた〔中等度以上改善率61% (20/33例) 〕。また、症状別改善率については、陽性症状、神経症様症状および陰性症状の改善が認められた。副作用出現率は、用量依存的に増加した。48mgを超える投与量での副作用出現率は74% (17/23例) であり、比較的高用量の投与が有効である幻覚・妄想など陽性症状を前景とする症例においても有効率は中等度以上改善率が33% (2/6例) と低く臨床上的有益性は認められなかった。従って、抗精神病薬として各種精神症状に有効性を示すペロスピロンの至適用量の幅は、1日12～48mg、1日3回と比較的広範囲な用量が妥当と考えられた。また、ハロペリドール単剤治療からペロスピロンへの切り替え投与例で同程度の効果が見られる用量を比較した結果、ペロスピロンの臨床的効力の用量比はハロペリドールを1として14例の平均で3.8(約4)であった。

以上より、ペロスピロンは陽性、陰性症状および神経症様症状に対して臨床的有效性を示し、至適用量の幅およびハロペリドールと比較した臨床効果の等力価量も明らかになった。また、安全性に特に問題となる所見もみられなかったので引き続き、対照薬との二重盲検比較により本剤の有効性と安全性を検証するための第Ⅲ相試験へ移行することは妥当と判断した。

### 4) 長期投与試験 (1992年7月～1995年4月)

後期第Ⅱ相試験で比較的良好にコントロールされた症例のうち、6ヵ月以上1年をめぐとした長期間投与への移行の同意が取得された精神分裂病患者55例において、ペロスピロン 1日12～96mg (1日3回) の長期投与時の臨床的有效性及び安全性を非盲検法における漸増漸減法にて検討した。

中等度以上の改善率は、1日12～36mgの投与量で74% (29/39例) であり、1日40～48mgの投与量で44% (4/9例) であったが、さらに高用量の1日52～96mgの投与量では33% (1/3例) と低かった。副作用出現率は、1日12～48mgの投与量で73% (33/45例) 、1日52～96mgの投与量では75% (6/8例) と大差なかった。これは、症状に応じ用量が増減されるため、

長期間では用量相関性が明らかでなくなるためと考えられる。一方、副作用（自他覚症状）の発現率は73%（40/55例）で、後期第Ⅱ相試験に比べ投与期間が長い分高く、そのうち錐体外路系副作用は56%（31/55例）と顕著であった。月別全般改善度での中等度以上改善率は12ヵ月間にわたり大きな変動はなく、平均投与量の増加も見られなかった。以上より、長期投与における維持用量については、1日12～48mg、1日3回が妥当と考えられた。

以上の結果から、抗精神病薬として長期投与による効果の減弱や遅延性の副作用などの問題も少なく、維持療法での臨床的有用性が期待された。

## 5) 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験では、精神分裂病の幻覚・妄想や自発性欠如など各種症状に対するペロスピロンの有効性を検証するため、現在の臨床の場で広く用いられる代表的抗精神病薬であるハロペリドールとの比較試験を実施した。さらにペロスピロンと同様抗ドーパミン2作用と弱いながら抗セロトニン2作用を併せ持ち、臨床の場で広く用いられている塩酸モサプラミンとの比較試験を実施した。以上、ペロスピロンの有効性及び安全性を十分に確認するために二重盲検法による第Ⅲ相試験を2試験実施した。

### ①ハロペリドールを対照薬とした試験（1994年6月～1996年11月）

精神分裂病に対する臨床的有効性と安全性をハロペリドールを対照薬とした二重盲検法にて比較検討した。後期第Ⅱ相試験よりペロスピロンとハロペリドールの用量比は、4：1と考えられたので、ペロスピロン4mg錠（1日用量幅：8～48mg）とハロペリドール1mg錠（1日用量幅：2～12mg）を用いて比較試験を実施することとした。

中等度以上の改善率はペロスピロン44%（31/70例）、ハロペリドール33%（25/75例）であり、両薬剤間の有効性について同等性が検証された。副作用出現率はペロスピロン61%（43/70例）、ハロペリドール67%（50/75例）であったが、両薬剤間に有意差は認められなかった。一方、最終全般改善度と概括安全度を総合して判定した全般的有用度は、かなり有用以上がペロスピロン41%（29/70例）、ハロペリドール21%（16/75例）であり、両薬剤間に有意差が認められた。PANSS評価における症状で、ハロペリドールに比べてペロスピロンで改善率が有意に高かったのは、陰性症状の情動の平板化、情動的引きこもり、受動性／意欲低下による社会的引きこもりおよび総合精神病理の運動減退、自主的な社会回避であった。

錐体外路系副作用は、ペロスピロンで40%（28/70例）、ハロペリドールで53%（40/75例）に認められたが両薬剤間に有意差は認められなかった。他方、錐体外路系副作用の評価尺度による検討では、試験終了時点で両薬剤のスコアを比較すると、ペロスピロンの方がハロペリドールより有意に低いスコアであった。

### ②塩酸モサプラミンを対照薬とした試験（1994年6月～1996年10月）

精神分裂病に対する臨床的有効性と安全性を塩酸モサプラミンを対照薬とした二重盲検法にて比較検討した。塩酸モサプラミンのハロペリドールを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験の成績および塩酸モサプラミンの常用されている錠剤が25mg錠であることを考慮して、塩酸モサプラミン25mg錠（1日用量幅：50～300mg）およびペロスピロン4mg錠（1日用量幅：8～48mg）を用いて、比較試験を実施することとした。

中等度以上の改善率がペロスピロン37% (29/78例)、塩酸モサプラミン37% (30/81例) であり、両薬剤間の有効性について同等性は検証されなかった。しかし、抗精神病薬の効果に影響を及ぼす因子として重要と考えられる初発年齢・前治療薬の効果あるいは経過類型・前治療薬の効果の予後因子で調整解析した場合には、両薬剤の改善率の差は90%信頼区間の下限で-10%を上回った。副作用出現率はペロスピロン72% (56/78例)、塩酸モサプラミン77% (62/81例) であり、全般有用度はかなり有用以上がペロスピロン27% (21/78例)、塩酸モサプラミン28% (23/81例) であり、いずれも両薬剤間には有意差は認められなかった。PANS S評価において塩酸モサプラミンに比べてペロスピロンで改善率が有意に高い症状は情動の平板化であり、有意に低い症状は非協調性であった。

錐体外路系副作用は、ペロスピロンで46% (36/78例)、塩酸モサプラミンで56% (45/81例) に認められ、両薬剤間に有意差は認められなかった。他方、錐体外路系副作用の評価尺度による検討では、抗パーキンソン剤併用率で両薬剤に有意差が認められ始める投与2週後においてペロスピロンは、塩酸モサプラミンに比べて有意に低い錐体外路系副作用スコアを示した。

以上の第Ⅲ相試験の結果から、ペロスピロンは弱いながら類似の薬理学的特徴 (SDA 的特徴) を持つ塩酸モサプラミンとの比較においては明確ではなかったが、精神分裂病の陰性症状に有効性を示すこと、症状スコアで比較した場合、錐体外路症状を引き起こしにくい薬剤であることが二重盲検比較試験で確認された。従って、ペロスピロンは抗精神病薬として有用性の高い薬剤であると考えられた。

## 6) 臨床薬理試験

### ① 定量脳波学的検討 (1993年4月～1994年4月)

ペロスピロンは、用量依存的に脳波の徐波 ( $\delta$ 、 $\theta$  波) を増加し、 $\alpha$  波を減少した。一方、ハロペリドールは、脳波の徐波 ( $\delta$ 、 $\theta$  波) および速波 ( $\beta_2$ 、 $\beta_3$ ) を増加し、 $\alpha$  波を減少させた。ペロスピロンの作用特性は、基本的には抗精神病薬型に属するパターンであったが、速波の増加が認められなかった点については、強い抗セロトニン2作用が影響しているものと考えられた。

### ② 食事の影響

ペロスピロンの食後投与により  $T_{max}$ 、 $C_{max}$  および AUC は、絶食下投与に比べ、それぞれ 1.4 倍、1.6 倍および 2.4 倍大きくなった。このうち AUC には、有意差が認められた。従って、用法として食後投与が妥当と考えられた。

## 7) 細粒剤一般臨床試験 (1994年9月～1996年4月)

精神分裂病においては、製剤として細粒剤が繁用されるため、細粒剤を用いた一般臨床試験を非盲検法による漸増漸減法により検討した。中等度以上の改善率は49% (20/41例) であり、概括安全度は副作用発現率が67% (28/42例) であった。以上の所見は錠剤における成績と大差はなかった。しかしながら、生物学的同等性試験において、AUC には両剤間に差がなかったものの細粒剤の  $C_{max}$  は平均値差が37.7%で基準値を超え生物学的同等性は検証されなかった。このため今回は細粒剤の申請は行わないこととしたが、今回検討

した安全性の情報はペロスピロンの安全性評価において除外すべきでないと考えられたので全体集計に加えることとした。

#### 8) 錠剤 (4mgおよび8mg) の生物学的同等性試験

申請製剤である4mg錠 (×2) および8mg錠について、生物学的同等性試験を実施した結果、両製剤間に生物学的同等性が確認された。

#### 9) 脳血管障害に伴う諸症状を対象とする試験

脳卒中後遺症等の脳血管障害に伴う諸症状 (情緒障害、精神症状等) を有する患者を対象とする後期第Ⅱ相試験を今回の申請時 (1997年3月) に実施していたが、その後、治験を中止した。

以上より、非臨床試験の成績より期待されたペロスピロンのSDAとしての特長、陰性症状への効果や錐体外路系副作用の弱い点および陽性症状や神経症様症状に効果を示す点が、前期第Ⅱ相、後期第Ⅱ相および長期投与試験など非盲検試験で示唆され、ハロペリドールと塩酸モサプラミンを対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験において臨床的に確認されたので、今回の申請を行うこととした。

# 図イー１ ペロスピロン開発年譜

### 3. 特長および有用性

#### (1) 非臨床試験における特性

- 1) ペロスピロンは、動物実験において精神分裂病の陽性症状改善効果と関連性が深いとされるドーパミン神経刺激剤による行動変化ならびに条件回避反応の抑制作用を示した。その効力は、経口投与時の50%有効量（ED<sub>50</sub>値）の比較からハロペリドールの約1/3～1/5、塩酸モサプラミンの約2～10倍であった（220～222頁）。
- 2) ペロスピロンは、精神分裂病の陰性症状改善効果と関連性が示唆されている種々のセロトニン神経刺激剤による動物での異常行動抑制作用を示し、その効力は経口投与時のED<sub>50</sub>値の比較からハロペリドールおよび塩酸モサプラミンの10倍以上であった。また、精神分裂病の神経様症状改善効果と関連性が示唆される情緒障害モデルにおいて、ペロスピロンは改善作用を示したが、ハロペリドールおよび塩酸モサプラミンでは改善作用は認められなかった（222～223頁）。
- 3) カタレプシー誘発試験等の各種の動物実験における錐体外路系症状誘発作用で、ペロスピロンはハロペリドールに比べ弱く、塩酸モサプラミンに比べ強かった。錐体外路系症状誘発作用と抗ドーパミン作用との効力比を比較した結果、ペロスピロンの主作用選択性はハロペリドールに比べ3倍以上高いことが示唆された。一方、塩酸モサプラミンとの間には明らかな差はみられなかった（226～229頁）。
- 4) ペロスピロンは脳内において、5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>2</sub>受容体に高い結合親和性を示した。  
また、ドーパミン代謝回転および Fos蛋白発現などを指標とした作用機序の検討から、ペロスピロンの線条体部位（錐体外路の一部）に対する作用選択性が、ハロペリドールと比較して低いことが示唆された（230～237頁）。
- 5) 各種毒性試験では、他の抗精神病薬と同様の高プロラクチン血症の誘発によって偽妊娠様の諸変化、骨代謝回転の促進、ならびにげっ歯類ではよく知られている乳腺、下垂体、脾臓の島細胞における腫瘍の増加が認められた（163～168、205～216頁）。  
また、一般薬理試験によって他の抗精神病薬と同様の血圧下降作用、抗ヒスタミン作用、胃液分泌抑制作用、胆汁分泌抑制作用、制吐作用が認められた（247～250頁）。
- 6) 薬物動態の検討において、消化管からの吸収は速やかであり、初回通過効果によって広範な代謝を受け、加齢による影響や、肝機能・腎機能の変化による血中濃度の変化が認められた。反復投与による蓄積性は認められなかった（269～311頁）。

以上の非臨床試験より、ペロスピロンは従来の抗精神病薬と同様に精神分裂病の陽性症状改善作用に関連する抗ドーパミン作用を持つこと、さらに陰性症状改善作用に関連すると考えられている抗セロトニン作用を持つことが示され、SDAとしての特長を有することが明らかとなった。

#### (2) 臨床試験における特性

- 1) 全症例についての層別解析から、中等度以上の改善は幻覚・妄想（陽性症状）が前景の患者において50%に認められ、自発性欠如・感情鈍麻（陰性症状）が前景Ⅰ（新鮮な破瓜型など）およびⅡ（慢性経過・症状固定のもの）の場合48～55%の患者で中等度以上の改善が認められた。また、病型においても緊張型で改善率が平均値をやや下回ったが、大部



分の症例である解体型や妄想型、残遺型で、中等度以上の改善率は49～57%であった。以上の成績から、精神分裂病への広範な有効性が示唆された(518～519頁)。

2) 全症例における副作用で錐体外路系症状は43%に認められ、主な症状はアカシジア25%、振戦15%、筋強剛12%、構音障害11%、仮面様顔貌9%、流涎8%、歩行障害6%等であった。精神神経系の主な症状は、不眠22%、眠気14%、焦躁・不安8%、めまい・ふらつき6%、過剰鎮静5%等であった。消化器系では、便秘8%、食欲減退5%等が認められた。また、その他では、脱力倦怠感9%、口渇6%等が認められた。臨床検査値異常発現として、プロラクチンの上昇が測定症例中28%に認められた。肝機能では、GOT上昇3%、GPT上昇3%等が認められた。その他、CPKの上昇が7%認められた(523～525頁)。

3) 第Ⅲ相二重盲検比較試験では、ペロスピロンは対照薬ハロペリドールとの比較において、最終全般改善度での中等度以上改善率が、ペロスピロン44%、ハロペリドール33%であり、同等性が検証された。また、副作用出現率(概括安全度における臨床検査値異常も含めた副作用ありの割合)は、ペロスピロン61%とハロペリドール67%で有意差はないが、最終全般改善度と概括安全度を総合して判定された全般有用度では、有用率(かなり有用以上)が41%と22%で有意差が認められた。さらにBPRS評価やPANSS評価において陰性症状(情動鈍麻/平板化、情動的引きこもり、運動減退、意欲低下による社会的引きこもり等)の改善がハロペリドールに比べ有意に優れていた。他方、錐体外路系副作用発現率はペロスピロン40%、ハロペリドール53%で有意差はなかった。しかし、錐体外路系副作用の評価尺度による検討では、試験終了時点で両薬剤のスコアを比較すると、ペロスピロンの方がハロペリドールより有意に低いスコアであった(426～446頁)。

対照薬塩酸モサプラミンとの比較においては、最終全般改善度での中等度以上改善率がペロスピロン37%、塩酸モサプラミン37%と同率で、同等性は検証されなかった。しかし、抗精神病薬の効果に影響を及ぼす因子として重要と考えられる初発年齢・前治療薬の効果あるいは経過類型・前治療薬の効果の予後因子で調整解析した場合には、両薬剤の改善率の差は90%信頼区間の下限で-10%を上回った。副作用出現率は、ペロスピロン72%、塩酸モサプラミン77%で有意差はなく、全般有用度での有用率(かなり有用以上)もそれぞれ27%および28%で有意差は認められなかった。BPRS評価やPANSS評価の改善率では、ペロスピロンは塩酸モサプラミンに比し有意に情動平板化(陰性症状)で高く、非協調性で低かった。錐体外路系副作用の発現率は、ペロスピロン46%、塩酸モサプラミン56%で有意差はなかったが、錐体外路系副作用の評価尺度による検討では、抗パーキンソン剤併用率で両薬剤間に有意差が認められ始める投与2週後においてペロスピロンは塩酸モサプラミンに比べて有意に低い錐体外路系副作用スコアを示した(453～474頁)。

以上の臨床試験結果より、非臨床試験において予測されたペロスピロンの特長すなわち従来の抗精神病薬と同様の精神分裂病の陽性症状に対する効果およびSDAとしての陰性症状への改善効果が明らかにされた。また、錐体外路系副作用の評価尺度を用いた詳細な検討により、従来の抗精神病薬に比べペロスピロンの本副作用は弱いことが明らかになった。

#### 4. 特許

#### 5. 外国における使用状況

平成12年8月現在、外国における開発は行われていない。

#### 6. 一般的名称

##### (1) JAN

平成5年5月27日の平成5年第4回医薬品名称調査会において「塩酸ペラスピロン 水和物」と決定された。それに基づいて「peraspirone」でINN申請を行ったところ、「perospirone」に変更するよう指示があり、当社としては特に異議はない旨、回答した。その後INNの決定を受けて、JANも「塩酸ペロスピロン 水和物」に変更され、平成8年6月25日付薬研第24号により通知された。

JAN：(日本名)「塩酸ペロスピロン 水和物」

(英名) perospirone hydrochloride hydrate

化学名：(日本名) *cis-N*-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]ブチル]シクロヘキサン-1,2-ジカルボキシイミド 塩酸塩 二水和物

(英名) *cis-N*-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]cyclohexane-1,2-dicarboximide monohydrochloride dihydrate

##### (2) INN

perospirone

[rec. INN List 35, WHO Drug Information Vol.9. No.3 (1995)]

#### 7. 販売名

・住友製薬株式会社

原薬：ルーラン原末住友(小分け)

製剤：ルーラン錠4

ルーラン錠8

・住友化学工業株式会社

原薬：ルーラン原末

## 8. 同種同効品

同種同効品として二重盲検比較試験における対照薬であるハロペリドールおよび塩酸モサプラミン、ならびに最近承認されたリスペリドン、その他代表的抗精神病薬である塩酸クロルプロマジンについて一覧表に示した（表イー１）。

---

## 引用文献

- 1) Seeman, P., et al. : Synapse, 1, 133(1976)
- 2) Carlsson, A. : Am. J. Psychiatry, 135, 164(1978)
- 3) Crow, T. J. : Br. Med. J., 12, 66(1980)
- 4) Davis, J. M., et al. : Behavioral and Clinical Perspectives (N. Y. Revens Press), 15(1983)
- 5) Ceulemans, D. L. S. et al. : Psychopharmacology, 85, 329(1985)
- 6) Reyntjens, A. et al. : Drug Dev. Res., 8, 205(1986)
- 7) Bersani, G. et al. : Curr. Ther. Res., 40, 492(1986)
- 8) Davis, J. M., et al. : Schizophr. Bull., 6, 70(1980)
- 9) Kane, J. M., et al. : Psychopharmacology, the third generation of progress (N. Y. Revens Press), 1103(1987)
- 10) Kane, J. M., et al. : Arch. Gen. Psychiatry, 45, 789(1988)
- 11) Meltzer, H. Y. : Psychopharmacology, 99(sup.), 18(1989)
- 12) 石郷岡 純 : 臨床精神薬理, 1, 47(1998)
- 13) Meltzer, H. Y., et al. : Am. J. Psychiatry, 150, 1630(1993)
- 14) Meltzer, H. Y., et al. : Hosp. Commun. Psychiatry, 41, 892(1990)
- 15) Cohen, L. J., et al. : Am. J. Psychiatry, 147, 602(1990)
- 16) Meltzer, H. Y., et al. : Am. J. Psychiatry, 152, 183(1995)
- 17) 大月三郎 他 : 神経精神薬, 15, 553(1993)
- 18) Davis, J. M. : J. Clin. Psychiatry, 11 (Sec. 2), 18(1985)
- 19) Hummer, M., et al. : CNS Drugs, 5 (sppl. 1), 13(1996)
- 20) Lindström, L. H., et al. : Acta Psychiatr. Scand., 380, 74(1994)
- 21) 工藤義雄 他 : 臨床精神医学, 23, 233(1994)
- 22) 村崎光邦 他 : 臨床評価, 21, 221(1993)
- 23) Mesotten, F., et al. : Psychopharmacology, 99, 445(1989)
- 24) Claus, A., et al. : Acta. Psychiatr. Scand., 85, 295(1992)
- 25) 村崎光邦 他 : 薬理と治療, 17, 4347(1989)
- 26) 金野 滋 他 : 薬理と治療, 17, 2657(1989)
- 27) 工藤義雄 他 : 臨床医療, 5, 1813(1989)



表イ-1 同種同効品一覧表

## ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法

### ハ. 安定性

#### 1. 有効成分に関する理化学知見

##### (1) 名称

###### 1) 一般名

塩酸ペロスピロン 水和物 (perospirone hydrochloride hydrate)

###### 2) 化学名

*cis*-N-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]cyclohexane-1,2-dicarboximide monohydrochloride dihydrate

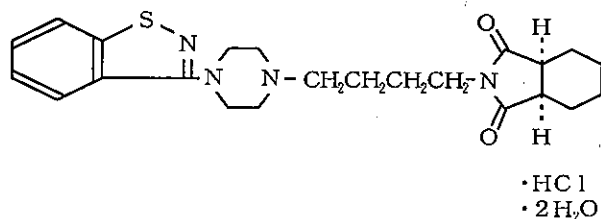
###### 3) 分子式

$C_{23}H_{30}N_4O_2S \cdot HCl \cdot 2H_2O$

###### 4) 分子量

499.07

###### 5) 構造式



#### (2) 物理的・化学的性質

##### 1) 性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### 2) 溶解性

メタノール又はエタノール (95) にやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

##### 3) 融点

98℃付近で溶け始め、120℃付近で固化し、185℃付近より再び溶け始め、190℃付近で澄明となった。

## 2. 製剤学的事項

### (1) 組成

ルーラン錠4：1錠中塩酸ペロスピロン4mgを含有する。

ルーラン錠8：1錠中塩酸ペロスピロン8mgを含有する。

### (2) 性状

ルーラン錠4：白色～帯黄白色のフィルムコート錠

ルーラン錠8：割線を施した淡黄色のフィルムコート錠

### (3) 安定性

すべての包装形態の安定性を保証するため無包装（無色透明ガラス瓶／開栓）で実施した安定性試験（加速試験、長期保存試験）の結果より、ルーラン錠4及びルーラン錠8は室温で3年間はその品質を保持するものと考えられた。





## 二. 毒 性

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 総 括                         | 149 |
| 1. 急性毒性                     | 156 |
| (1) マウスにおける経口投与急性毒性         | 156 |
| (2) ラットにおける経口投与急性毒性         | 156 |
| (3) サルにおける経口投与急性毒性          | 156 |
| (4) ラットにおける静脈内投与急性毒性        | 157 |
| (5) 主要代謝物の急性毒性              | 159 |
| 2. 亜急性毒性                    | 160 |
| (1) ラットにおける3ヵ月投与試験          | 160 |
| (2) サルにおける3ヵ月投与試験           | 160 |
| 3. 慢性毒性                     | 163 |
| (1) ラットにおける試験               | 163 |
| (2) 雌ラットにおける骨病変検討試験         | 163 |
| (3) サルにおける試験                | 164 |
| 4. 生殖に及ぼす影響                 | 169 |
| (1) 妊娠前・妊娠初期経口投与試験          | 169 |
| (2) 胎児の器官形成期経口投与試験          | 171 |
| (3) 周産期および授乳期経口投与試験         | 172 |
| 5. 依存性                      | 186 |
| (1) アカゲザルにおける急性中枢神経系効果観察    | 186 |
| (2) アカゲザルにおけるバルビタール退薬症候抑制実験 | 187 |
| (3) アカゲザルにおける静脈内自己投与実験      | 188 |
| (4) ラットにおける急性中枢神経系効果        | 189 |
| (5) ラットにおける薬物混餌法による身体依存形成実験 | 189 |
| 6. 抗原性                      | 191 |
| 7. 変異原性                     | 192 |
| (1) ペロスピロンの変異原性             | 192 |
| (2) 主要代謝物の変異原性              | 192 |
| 8. がん原性                     | 205 |
| (1) マウス                     | 205 |
| (2) ラット                     | 206 |

#### 試験成績表中用語の説明

- ・ ↑、↓：対照値に比べ、統計学的・生物学的に有意な増加あるいは減少(低下)を示す変化
- ・ ↑傾向、↓傾向：対照値に比べ、統計学的な有意差はないが、生物学的に意義ある増加あるいは減少(低下)を示す変化
- ・ 増加、減少(低下)：対照群に比べ、統計学的・生物学的に有意な変化
- ・ 増加傾向、減少(低下)傾向：対照値に比べ、統計学的な有意差はないが、生物学的に意義ある変化
- ・ 体重増加抑制、体重増加亢進：投与期間の体重の増加量が、対照群の増加量より統計学的に有意に低いあるいは高い変化
- ・ 体重増加抑制傾向：投与期間の体重の増加量が、対照群の増加量より統計学的に有意差はないが、生物学的に意義ある低い変化

## 二. 毒 性

### 総 括

塩酸ペロスピロン（以下ペロスピロンと略す）の毒性について各種の検討を行い、以下の結果を得た。

1. 急性毒性：経口投与における LD<sub>50</sub> 値はマウスで約 700mg/kg、ラットでは雄で約 1200mg/kg、雌で約 900mg/kg であり、サルでの概略の致死量は約 2000mg/kg であった。いずれの動物種でも、ペロスピロンの中枢薬理作用に関連すると考えられる自発運動減少、眼瞼下垂、腹臥およびカタレプシーが共通してみられた。ラットでの静脈内投与における LD<sub>50</sub> 値は約 30mg/kg であった。5 種の主要代謝物の静脈内あるいは腹腔内投与による急性毒性試験で、4 種の代謝物の毒性はペロスピロンと同等かより弱かった。代謝物 ID-11614 の静脈内投与での概略の致死量はペロスピロンをわずかに下回ったが、ID-11614 はヒトでの生成量も少なく、臨床における安全性の面で関与する可能性は低いと考えられた。
2. 亜急性毒性：ラットおよびサルにおいて検討した。ラットでは、雌で 1mg/kg からプロラクチン分泌作用を介すると考えられる生殖器（乳腺、子宮、膈）の組織学的変化が認められ、症状としては眼瞼下垂、自発運動減少等が 3mg/kg 以上でみられ、10mg/kg から腹臥、体重増加抑制が、30mg/kg ではカタレプシーがみられた。サルでは、1mg/kg から動作緩慢、カタレプシー様姿勢、振戦がみられ、さらに 5mg/kg から観察者への反応低下、うずくまり・脱力、閉眼、嘔吐、横臥および流涎が、25mg/kg で縮瞳がみられた。ラットおよびサルともに低用量からペロスピロンの中枢薬理作用に関連すると考えられる影響がみられたため、無毒性量は得られなかったが、投与期間中に認められた変化は休薬により消失し回復性が認められた。
3. 慢性毒性：ラットおよびサルにおいて検討した。ラット、サルともに、ペロスピロンの中枢薬理作用に関連すると考えられる症状が亜急性とほぼ同じ用量でみられたほか、ラットでは 5mg/kg 以上の雄と 1mg/kg 以上の雌で血清中プロラクチンの増加が、雌ではさらに、1mg/kg 以上で性周期の発情休止期への偏り、骨塩量減少を伴う大腿骨の骨量減少と骨髄の脂肪浸潤増加が、5mg/kg 以上で胸骨骨髄の脂肪浸潤増加と卵巣および乳腺の変化がみられた。雌ラットでみられた骨の変化は、プロラクチンの変動を介した二次的な機序による卵巣の機能的変化が持続的低エストロゲン状態を引き起こすことによって生じると考えられた。無毒性量は、ラットおよびサルともに 0.2mg/kg であった。
4. 生殖に及ぼす影響：ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験において、0.5mg/kg 以上で雌の生殖機能に影響（発情周期の延長）がみられ、50mg/kg で黄体数の低値に伴う着床数および生存胎児数の低値がみられ、胎児体重の低値も認められたが、胎児致死作用および催奇形作用は認められなかった。分割投与の結果、妊娠前投与では、10mg/kg から黄体数、着床数および生存胎児数の低値を認めたが、妊娠初期投与では、30mg/kg まで胎児に対する影響は認められなかった。なお、交配前 14 日間投与でみられる影響は、休薬することにより回復することが確認された。ラットの器官形成期投与では、10mg/kg までの投与で胚・児致死作用および催奇形作用は認められず、生後の F<sub>1</sub> 児の生存や機能発達にも影響はなかった。ウサギの器官形成期投与では、40mg/kg までの投与でも胎児に影響を及ぼさなかった。ラットの周産期・授乳期投与では、5mg/kg で F<sub>1</sub> 児の出生率および 4 日生存率の低下が認められたが、F<sub>1</sub> 児の離乳以降の機能発達には影響を及ぼさなかった。
5. 依存性：サルおよびラットを用いて検討した。サル（経口、静脈内）およびラット（経口）における急性中枢神経系効果観察において、ペロスピロンには明らかな急性中枢神経系抑制効果がみられた。サルにおけるバルビタール退薬症候抑制実験においてペロスピロンは退薬症候を抑制せず、バルビタール型の交差身体依存能はないと考えられた。サルにおける静脈内自己投与実験において、ペロスピロンの自発摂取回数は極めて低かった。ラットにおける薬物混餌法による身体依存形成実

験において、身体依存形成能を示さなかった。以上の結果から、ペロスピロンには明らかな急性中枢神経系抑制効果がみられたが、身体依存形成能も、またバルビタール型の交差身体依存能もないと考えられた。また、本薬には強化効果もみられず、従って本実験条件下ではペロスピロンに精神依存性は認められなかった。

6. 抗原性：モルモットを用いて、皮内反応、全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応およびゲル内沈降反応の試験を行った結果、いずれの抗体検出系においても陰性であり、ペロスピロンはモルモットにおいて抗原性を示さないと考えられた。
7. 変異原性：ペロスピロン（無水物）の Ames 試験において、S9mix 存在下でネズミチフス菌の 1 株（TA98）にのみ弱い変異原性（1000  $\mu$ g/プレートでの復帰変異コロニー数が溶媒対照値の 1.9 倍）が認められたが、他の菌株では陰性であった。製剤原体であるペロスピロン（水和物）での Ames 試験（TA98 を含む）ではすべての菌株で陰性であり、哺乳類の培養細胞を用いる in vitro 遺伝子突然変異性試験（チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞）、哺乳類の培養細胞を用いる in vitro 染色体異常試験（チャイニーズハムスター肺由来 CHL/IU 細胞）、マウス小核試験（骨髓細胞）およびラット肝細胞を用いる in vivo/in vitro 不定期 DNA 合成（UDS）試験ではすべて陰性の結果が得られた。以上より、ペロスピロンは細菌を用いた遺伝子突然変異性試験において弱い変異原性を有する可能性はあるものの、哺乳類の培養細胞における遺伝子突然変異性および哺乳動物における DNA 損傷性は認められず、染色体異常誘発性も認められなかったことから、哺乳動物に対する変異原性はないと考えられた。ペロスピロンの主要代謝物（ID-15010, ID-15036, ID-20234, ID-20235 および ID-11614）の変異原性について Ames 法による復帰突然変異試験で検討したところ、いずれの代謝物も S9mix の存在下および非存在下ともに陰性であった。
8. がん原性：マウスおよびラットを用いて混餌投与で検討した。マウスでは、雌で乳腺において 100 mg/kg 以上で腺癌が、300mg/kg で腺棘細胞腫が増加し、300mg/kg では下垂体前葉の腺腫も増加した。ラットでは、雌の乳腺において 5mg/kg 以上で腺癌が増加し、雄の 15mg/kg で脾臓の島細胞腺腫が増加した。ペロスピロン投与によりマウスおよびラットで増加したこれらの腫瘍は、抗ドーパミン作用を有する類薬でもげっ歯類で増加することが知られており、プロラクチンの増加に起因する腫瘍と考えられる。一方、疫学調査の結果より、ヒトにおけるこの種の薬剤の長期間投与と腫瘍発生の関連性は示されていない。

実施した毒性試験とその要約ならびに実施施設を資料番号とともに表ニー 1 に一覧表として示した。なお、これらは「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」（昭和 59 年 2 月 15 日付薬審第 118 号、平成元年 9 月 11 日付薬審 1 第 24 号および平成 5 年 8 月 10 日付薬新薬第 88 号）に準拠して実施された。

表二-1 毒性試験一覧表

| 試験項目     |                            | 動物種又は試験条件 | 投与(処理)経路、期間     | 投与量又は処理濃度 mg/kg/日                               | 結果 mg/kg/日                           |                                                                                                           | 実施施設 |
|----------|----------------------------|-----------|-----------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 急性       |                            | マウス       | 経口、単回           | 10～1540                                         | LD <sub>50</sub>                     | 660(♂)、720(♀)                                                                                             |      |
|          |                            | ラット       | 経口、静脈内単回        | po : 0.3～2000<br>iv : 14～40                     |                                      | po : 1240(♂)、870(♀)<br>iv : 28～40(♂)、33 (♀)                                                               |      |
|          |                            | サル        | 経口、単回           | ♂500～2000、<br>♀2000                             |                                      | 死亡なし(♂)、2000(♀) <sup>a)</sup>                                                                             |      |
| 亜急性      |                            | ラット       | 経口、3ヵ月          | 1、3、10、30                                       | 無毒性量                                 | 1未満                                                                                                       |      |
|          |                            | サル        | 経口、3ヵ月          | 1、5、25                                          |                                      | 1未満                                                                                                       |      |
| 慢性       |                            | ラット       | 経口、12ヵ月         | 0.2、1、5、25                                      | 無毒性量                                 | 0.2                                                                                                       |      |
|          |                            | サル        | 経口、12ヵ月         | 0.2、1、5                                         |                                      | 0.2                                                                                                       |      |
|          |                            | 骨病変検討     | ラット             | 雌ラット骨病変検討<br>経口、6ヵ月                             | 5、25                                 | 血清中プロラクチン上昇に伴う血清中エストロジオール低下、骨密度低下                                                                         |      |
| 生殖に及ぼす影響 | Seg. I 雄生殖機能、雌の妊娠初期投与      | ラット       | 経口、雄：交配前、雌：妊娠初期 | 1、10、30                                         | 無毒性量                                 | F <sub>0</sub> 雄：1、雄生殖能：30<br>F <sub>0</sub> 雌：0.5、雌生殖能：0.1<br>F <sub>1</sub> ：3<br>性周期異常および黄体数低値は休薬により回復 |      |
|          | Seg. I 雌の検討                | ラット雌      | 経口、雌：妊娠前、妊娠初期   | 50                                              |                                      |                                                                                                           |      |
|          | Seg. I 性周期の回復性、その後の生殖機能    | ラット雌      | 経口、雌：交配前投与後休薬   | 1、10、30、50                                      |                                      |                                                                                                           |      |
|          | Seg. I 雌生殖機能、次世代発生の無毒性量    | ラット雌      | 経口、雌：妊娠前、妊娠初期   | 0.1、0.5、1、3                                     |                                      |                                                                                                           |      |
|          | Seg. I 交配前投与の影響及び休薬後の黄体数低値 | ラット雌      | 経口、雌：妊娠前        | 10、30                                           |                                      |                                                                                                           |      |
|          | Seg. II                    | ラット       | 経口、器官形成期        | 1、3、10                                          | 無毒性量                                 | F <sub>0</sub> ：1、F <sub>0</sub> 生殖能：10<br>F <sub>1</sub> ：10 (胎児・出生児)                                    |      |
|          |                            | ウサギ       | 経口、器官形成期        | 2.5、10、40                                       | 無毒性量                                 | F <sub>0</sub> ：2.5<br>F <sub>1</sub> ：40                                                                 |      |
|          | Seg. III                   | ラット       | 経口、周産期・授乳期      | 0.2、1、5                                         | 無毒性量                                 | F <sub>0</sub> ：0.2未満、F <sub>0</sub> 生殖能：1<br>F <sub>1</sub> ：1                                           |      |
| 依存性      | サル・急性中枢神経系効果               | 静脈内       |                 | 0.00375、0.015、0.06                              | 中枢神経系抑制に基づく変化                        |                                                                                                           |      |
|          |                            | 経口        |                 | 1、2、4                                           | 中枢神経系抑制に基づく変化                        |                                                                                                           |      |
|          | サル・バルビタル退薬症候抑制             | 経口        |                 | 1、2、4<br>ジアゼパム：8、16                             | バルビタル退薬症候抑制なし<br>ジアゼパムでは退薬症候抑制顕著     |                                                                                                           |      |
|          | サル・静脈内自己投与                 | 静脈内       |                 | 0.001、0.004、0.008mg/kg/回                        | ベントバルビタル高頻度自発摂取サルで、ベロストロン自発摂取回数極めて低い |                                                                                                           |      |
|          | ラット・急性中枢神経系効果              | 経口        |                 | 1、4、16、64、256                                   | 中枢神経系抑制に基づく変化                        |                                                                                                           |      |
|          | ラット・身体依存形成                 | 混餌        |                 | 高濃度：0.3～1.2mg/g<br>低濃度：高濃度の1/4<br>ジアゼパム：2～8mg/g | 身体依存形成能なし                            |                                                                                                           |      |

被験物質秤量時の換算方法: 投与液等の調製に際して、脱水物に相当する含量 (A mg) を得るための二水和物 (B mg) は以下の換算式から求めた。

換算式:  $B = A \times 100 / \text{脱水物換算前の含量}(\%)$

$= A \times 100 / 93.0$

$= A \times 1.075$

a) 概略の致死量

表ニー 1 (つづき)

| 試験項目     |                 | 動物種又は試験条件                | 投与(処理)経路、期間               | 投与量又は処理濃度 mg/kg/日                | 結果 mg/kg/日                                      | 実施施設                        |  |
|----------|-----------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|--|
| 抗原性      |                 | モルモット                    | 経口：隔日3日<br>筋肉内(+FCA)：隔日3日 | 0.6mg/匹<br>3.0mg/匹               | 皮内反応、全身性アナフィキシー反応、PCA 反応、ゲル内沈降反応はいずれも陰性         |                             |  |
| 変異原性     | 復帰突然変異(無水物)     | ネisseria 大腸菌             | 直接法<br>代謝活性化法             | 50～5000 μg/プレート                  | TA98 株の代謝活性化 1000 μg/plate で溶媒対照の 1.9 倍：弱い変異原性  |                             |  |
|          | 復帰突然変異(二水和物)    | ネisseria 大腸菌             | 直接法<br>代謝活性化法             | 78.1～5000 μg/プレート                | 陰性                                              |                             |  |
|          | 染色体異常           | チャイニーズハムスター肺由来 CHL/IU 細胞 | 直接法<br>代謝活性化法             | 2.5～20 μg/ml<br>17～160 μg/ml     | 陰性                                              |                             |  |
|          | 遺伝子突然変異         | チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞    | 直接法<br>代謝活性化法             | 20～50 μg/ml<br>40～80 μg/ml       | 陰性                                              |                             |  |
|          |                 | マウスリンフォーマ L5178Y 細胞      | 直接法<br>代謝活性化法             | 5～30 μg/ml<br>40～100 μg/ml       | 陰性                                              |                             |  |
|          | 小核試験            | マウス骨髓細胞                  | 経口、単回                     | 80、160、320                       | 陰性                                              |                             |  |
|          | 不定期 DNA 合成(UDS) | ラット肝細胞                   | 経口、単回                     | 450、900                          | 陰性                                              |                             |  |
| がん原性     |                 | マウス                      | 混餌、雄 91 週、雌 95 週          | 雄 7、20、70、200<br>雌 10、30、100、300 | 雌：下垂体前葉腺腫 300、乳腺腺癌 100 以上、乳腺腺癌細胞腫 300 で増加       |                             |  |
|          |                 | ラット                      | 混餌、104 週                  | 雄 1、5、15<br>雌 1、5、30             | 雄：甲状腺細胞腺腫 15 で増加<br>雌：乳腺腺癌 5 以上で増加              |                             |  |
|          |                 | 予備試験                     | マウス                       | 混餌、13 週                          | 10、30、100、300、1000                              | 最大耐量 1000 は毒性が強すぎる雄で雌より強い反応 |  |
|          |                 |                          | ラット                       | 混餌、13 週                          | 1、5、15、50                                       | 最大耐量 50 は毒性が強い雄で雌より強い反応     |  |
| 代謝物      | 急性毒性            | ラット                      | 静脈内：<br>ベネクトン             | 20、40                            | 概略の致死量、mg/kg (nmol/kg)<br>♂♀20-40 (0.043-0.086) |                             |  |
|          |                 |                          | ID-20234                  | 60、80                            | ♂60-80 (0.136-0.181)、<br>♀>80 (>0.181)          |                             |  |
|          |                 |                          | ID-20235                  | 40、60                            | ♂♀40 (0.091)                                    |                             |  |
|          |                 |                          | ID-11614                  | 10、20                            | ♂10-20 (0.046-0.091)、♀10 (0.046)                |                             |  |
|          |                 |                          | ID-15010                  | 60                               | ♂♀60 (>0.251)                                   |                             |  |
|          |                 |                          | 腹腔内：<br>ベネクトン             | 400、600                          | 概略の致死量、mg/kg<br>♂♀>600                          |                             |  |
|          | 変異原性<br>復帰突然変異  | ネisseria 大腸菌             | ID-15036                  | 39.1～5000 μg/プレート                | 陰性                                              |                             |  |
|          |                 |                          | ID-20234                  | 39.1～5000 μg/プレート                | 陰性                                              |                             |  |
|          |                 |                          | ID-20235                  | 39.1～5000 μg/プレート                | 陰性                                              |                             |  |
|          |                 |                          | ID-11614                  | 19.5～5000 μg/プレート                | 陰性                                              |                             |  |
| ID-15010 |                 |                          | 313～5000 μg/プレート          | 陰性                               |                                                 |                             |  |

被験物質秤量時の換算方法：投与液等の調製に際して、脱水物に相当する含量 (A mg) を得るための二水和物 (B mg) は以下の換算式から求めた。

換算式：B = A × 100 / 脱水物換算前の含量 (%)

= A × 100 / 93.0

= A × 1.075

この他に、以下 も参考 と した。

| 試験項目      | 動物種    | 投与(処理)経路、期間     | 備 考                                     | 実施施設 |
|-----------|--------|-----------------|-----------------------------------------|------|
| 亜急性       | ラット    | 経口、2週間          | ラット3ヵ月の用量設定                             |      |
| 慢性        | 雌ラット   | 経口、6ヵ月          | ラット慢性毒性でみられた骨病変の類薬(ハペリトール、クロルプロマジン)での検討 |      |
| 血清中濃度測定試験 | サル     | 経口、52週間         | 慢性毒性試験における血清中ベロキロン濃度                    |      |
|           |        |                 | 慢性毒性試験における血清中ブアラチン濃度                    |      |
| 生殖に及ぼす影響  | ラット    | 経口、器官形成期        | Seg. II試験の用量設定                          |      |
|           | ウサギ    | 経口、非妊娠2週間       | Seg. II試験の用量設定                          |      |
|           | ラット    | 経口、周産期・授乳期      | Seg. III試験の用量設定                         |      |
| 変異原性      | ラット肝細胞 | 経口、単回           | 不定期DNA合成(UDS)試験の用量設定                    |      |
| がん原性      | マウス    | 混餌、2週間          | 3ヵ月がん原性試験の用量設定                          |      |
|           | ラット    | 混餌、2週間          | 3ヵ月がん原性試験の用量設定                          |      |
| 生殖に及ぼす影響  | ラット    | 経口、器官形成期        | 催奇形性(第I相臨床試験着手時の評価に使用)                  |      |
| 一般毒性      | サル     | 経口、単回、13週間、52週間 |                                         |      |

表二—2 亞急性・慢性毒性試驗檢查項目一覽

[illegible]

○：実施

1): 投与50週には、対照および5mg/kg投与群で網膜電図検査も実施した。

2) : 雌のみ実施。

3) : 赤血球総数のみ測定。

4) : 白血球総数のみ測定。

5) : 総蛋白および血糖は測定せず。



表ニ-2 (つづき)

| 検 査 項 目                                                       |              | 動物種<br>投与期間<br>その他 | ラット<br>3ヵ月 | サル<br>13週 | ラット<br>12ヵ月 | サル<br>52週 | マウス<br>91/95週<br>混 餌 | ラット<br>104週<br>混 餌 | マウス<br>13週<br>混 餌 | ラット<br>13週<br>混 餌 | 雌ラット<br>骨病変 |
|---------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|------------|-----------|-------------|-----------|----------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| 病<br>理<br>組<br>織<br>学<br>的<br>検<br>査<br>・<br>臓<br>器<br>重<br>量 | 脳            |                    | ○          | ○         | ○           | ○         | □                    | □                  | ○                 | ○                 |             |
|                                                               | 下垂体          |                    | ○          | ○         | ○           | ○         | □                    | □                  | ○                 | ○                 |             |
|                                                               | 甲状腺          |                    | ○          | ○         | ○           | ○         | □                    | □                  | ○                 | ○                 |             |
|                                                               | 顎下腺          |                    | □          | ○         | □           | ○         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 胸腺           |                    | ○          | ○         | □           | ○         | □                    | □                  | ○                 | ○                 |             |
|                                                               | 肺(気管支)       |                    | □          | ○         | □           | ○         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 心臓           |                    | ○          | ○         | ○           | ○         | □                    | □                  | ○                 | ○                 |             |
|                                                               | 肝臓           |                    | ○          | ○         | ○           | ○         | □                    | □                  | ○                 | ○                 |             |
|                                                               | 脾臓           |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 脾臓           |                    | ○          | ○         | ○           | ○         | □                    | □                  | ○                 | ○                 |             |
|                                                               | 腎臓           |                    | ○          | ○         | ○           | ○         | □                    | □                  | ○                 | ○                 |             |
|                                                               | 副腎           |                    | ○          | ○         | ○           | ○         | □                    | □                  | ○                 | ○                 |             |
|                                                               | 胃            |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 小腸           |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 精巣           |                    | ○          | ○         | ○           | ○         | □                    | □                  | ○                 | ○                 |             |
|                                                               | 前立腺          |                    | ○          | ○         | ○           | ○         | □                    | □                  | □                 | ○                 |             |
|                                                               | 卵巣           |                    | ○          | ○         | ○           | ○         | □                    | □                  | ○                 | ○                 | ○           |
|                                                               | 子宮           |                    | □          | ○         | □           | ○         | □                    | □                  | ○                 | ○                 | ○           |
|                                                               | 眼球(含視神経)     |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 涙腺           |                    |            |           |             | □         |                      |                    |                   |                   |             |
|                                                               | 気管           |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 大動脈          |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 舌            |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 食道           |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 大腸           |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 胆嚢           |                    |            | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 顎下リンパ節       |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 腸間膜リンパ節      |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 膀胱           |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 上皮小体         |                    | □          | □         | □           | □         |                      |                    |                   |                   |             |
|                                                               | 精嚢           |                    | □          | ○         | □           | ○         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 精巣上体         |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 乳腺           |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 | □           |
|                                                               | 脊髄           |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 坐骨神経         |                    | □          |           | □           |           | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 胸骨骨髓         |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 大腿部筋肉        |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 皮膚           |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 大腿骨(含骨髓)     |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 | ○           |
|                                                               | ハーダー腺        |                    | □          |           | □           |           | □                    | □                  | □                 | □                 | □           |
|                                                               | 膺            |                    | □          | □         | □           | □         | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 喉頭           |                    | □          |           |             |           | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
|                                                               | 陰核腺          |                    |            |           |             |           | □                    | □                  |                   |                   |             |
|                                                               | 包皮腺          |                    |            |           |             |           | □                    | □                  |                   |                   |             |
|                                                               | その他(肉眼的異常部位) |                    |            |           | □           |           | □                    | □                  | □                 | □                 |             |
| <電 頭>                                                         |              |                    |            |           |             |           |                      |                    |                   |                   |             |
| 肝臓                                                            |              |                    | □          | □         |             | □         |                      |                    |                   |                   |             |
| 腎臓                                                            |              |                    | □          | □         |             | □         |                      |                    |                   |                   |             |
| 心臓                                                            |              |                    |            |           |             | □         |                      |                    |                   |                   |             |
| 大腿骨骨塩量                                                        |              |                    |            |           | ○           |           |                      |                    |                   |                   | ○           |

○：実施(病理組織学的検査・臓器重量については両項目実施を意味する)

□：病理組織学的検査のみ

## 1. 急性毒性

ペロスピロンの急性毒性を ICR 系マウス (po)、SD 系ラット (po, iv) およびサル (po) を用いて検討し、ペロスピロンの主要代謝物の急性毒性を SD 系ラット (iv, ip) を用いて検討した。結果を表ニー 3 に示した。

### (1) マウスにおける経口投与急性毒性

雌雄ともに 10, 25, 200, 400, 560, 780, 1100 および 1540mg/kg を投与した。雌雄ともに 560mg/kg 以上で死亡を認め、LD<sub>50</sub> 値は雄 660 mg/kg、雌 720 mg/kg であった。

雌雄ともに 25 mg/kg 以上で自発運動減少および眼瞼下垂を、200 mg/kg 以上で腹臥およびカタレプシーを、400 mg/kg 以上で側臥、失調性歩行および呼吸不規則を、さらに 560 mg/kg 以上で間代性痙攣、流涎および尿失禁を認めた。剖検では、途中死亡動物の肝臓、腎臓および脾臓の褪色および肺の暗赤色化、胃の褐色点あるいは褐色斑を認めた。観察期間終了時の屠殺動物ではペロスピロン投与の影響を認めなかった。途中死亡動物の病理組織学的検査では、肝細胞の細胞質内の空胞形成、腎臓の近位および遠位尿細管の管腔拡張、近位尿細管上皮の細胞質内空胞形成、肺のうっ血および脾臓の血液含量の減少を認めた。

### (2) ラットにおける経口投与急性毒性

雌雄ともに 0.3, 1, 3, 10, 100, 700, 1000, 1400 および 2000mg/kg を投与した。

雄では 1400mg/kg 以上、雌では 1000mg/kg 以上で死亡を認め、LD<sub>50</sub> 値は雄 1240 mg/kg、雌 870 mg/kg であった。

雌雄ともに 3 mg/kg 以上で自発運動減少および眼瞼下垂を、100 mg/kg 以上で腹臥、カタレプシー、呼吸不規則および流涎を、さらに 700 mg/kg 以上で失調性歩行、側臥、間代性痙攣および尿失禁を認めた。剖検では、途中死亡動物の肝臓、腎臓および脾臓の褪色および肺の暗赤色化、胃に褐色点あるいは褐色斑を認めた。観察期間終了時の屠殺動物ではペロスピロン投与の影響を認めなかった。途中死亡動物の病理組織学的検査では、肝細胞の細胞質内の空胞形成、腎臓の近位および遠位尿細管の管腔拡張、近位尿細管上皮の細胞質内空胞形成、肺のうっ血および脾臓の血液含量の減少を認めた。

### (3) サルにおける経口投与急性毒性

雄各群 2 頭に 500, 1000, および 2000mg/kg を投与し、死亡例がなかったため、雌では 2000mg/kg のみを 2 頭に投与した。

いずれの投与群においても、投与後 30 分頃から自発運動の減少、うずくまりあるいは横臥、閉眼、脱力、動作緩慢および観察者への反応低下等の中枢抑制状態が発現した。これらの症状は徐々に強度となり、第 2 日以降にも持続して認められた。2000mg/kg を投与した雌の 1 例は上記の抑制状態が継続し、摂餌がまったくないまま第 7 日に死亡した。

いずれの例にもカタレプシーが観察され、その発現は投与後 30 分から第 10 日までの間であった。ほとんどのサルで投与後 24 時間までに嘔吐がみられた。

500mg/kg を投与した 1 例で第 2 日から第 10 日まで、1000mg/kg を投与した 1 例で第 4 日に血尿と思われる赤色尿が観察された。

生存例は中枢抑制状態が 3 日間から 15 日間継続したが、いずれの例も徐々に回復した。

死亡した 2000mg/kg 投与の雌を剖検した結果、るい瘦が明らかであり、皮膚および皮下組織が軽度乾燥し、脾臓および胃の萎縮が認められた。肝臓および腎臓が大きく黄色調を帯びており、脂肪肝および腎近位尿細管上皮の脂肪変性が著明であった。また心筋にも微細な脂肪滴の沈着が認められた。

副腎も腫大しており皮質束状帯の脂肪滴の減少が明らかであった。

2000mg/kg 投与時の死亡は雄が2例中0例、雌が2例中1例であったことから、概略の致死量はおおよそ2000mg/kgと考えられた。

以上のとおり、経口投与でのLD<sub>50</sub>値はマウスで約700mg/kg、ラットでは雄約1200mg/kg、雌約900mg/kgであり、サルでの概略の致死量は約2000mg/kgであった。いずれの動物種においても共通した症状として、自発運動減少、眼瞼下垂（または閉眼）、腹臥（または側臥、横臥、うずくまり）およびカタレプシーが認められ、これらの症状はペロスピロンの中樞薬理作用に基づくものと考えられた。

#### (4) ラットにおける静脈内投与急性毒性

雌雄ともに14, 20, 28 および40mg/kgを投与した。

雄では40mg/kg、雌では28mg/kg以上で死亡を認め、LD<sub>50</sub>値は雄28~40 mg/kg、雌33 mg/kgであった。

雌雄ともに14 mg/kg以上で自発運動減少、腹臥、カタレプシー、呼吸不規則、流涙および眼瞼下垂、20mg/kg以上で側臥、28mg/kgで失調性歩行を認めた。剖検では、途中死亡動物および観察期間終了時の屠殺動物ともペロスピロン投与の影響を認めなかった。

表ニ－3 マウス、ラットおよびカニクイザルにおける急性毒性試験成績

| 動物種<br>(系統)   | 投与<br>経路         | LD <sub>50</sub> 値<br>雄       | (mg/kg)<br>雌     | 条件・症状・剖検・組織学的所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |             |                  |     |      |      |            |         |         |         |         |
|---------------|------------------|-------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------|-----|------|------|------------|---------|---------|---------|---------|
| マウス<br>(ICR系) | po               | 660<br>(465-937) <sup>a</sup> | 720<br>(550-943) | 条件：5週齢購入 6週齢使用（体重雄 23.8g～29.7g、雌 18.6g～22.0g）<br>1群雌雄各5匹<br>投与液：0.5%メチルセルロース溶液に懸濁<br>観察期間 14日間<br>LD <sub>50</sub> ：Litchfield and Wilcoxon 法<br>症状：自発運動減少、眼瞼下垂、腹臥、カタレプシー、失調性歩行、呼吸不規則、側臥、間代性痙攣、流涎、尿失禁<br>剖検：（途中死亡動物）<br>肝臓、脾臓、腎臓：褪色<br>肺：暗赤色化<br>胃：褐色点・斑<br>組織：（途中死亡動物）<br>肝臓：肝細胞細胞質内空胞形成（脂肪沈着）<br>腎臓：近位・遠位尿細管の管腔拡張<br>近位尿細管上皮の細胞質内空胞形成<br>肺：うっ血<br>脾臓：血液含量減少 |             |                  |     |      |      |            |         |         |         |         |
|               |                  |                               |                  | <table><tr><td>投与量 (mg/kg)</td><td>560<sup>b</sup></td><td>780</td><td>1100</td><td>1540</td></tr><tr><td>死亡例数 (雄・雌)</td><td>3/5・1/5</td><td>2/5・3/5</td><td>5/5・5/5</td><td>4/5・5/5</td></tr></table>                                                                                                                                                        | 投与量 (mg/kg) | 560 <sup>b</sup> | 780 | 1100 | 1540 | 死亡例数 (雄・雌) | 3/5・1/5 | 2/5・3/5 | 5/5・5/5 | 4/5・5/5 |
| 投与量 (mg/kg)   | 560 <sup>b</sup> | 780                           | 1100             | 1540                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |                  |     |      |      |            |         |         |         |         |
| 死亡例数 (雄・雌)    | 3/5・1/5          | 2/5・3/5                       | 5/5・5/5          | 4/5・5/5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |             |                  |     |      |      |            |         |         |         |         |
|               |                  |                               |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |             |                  |     |      |      |            |         |         |         |         |

表ニ-3 (つづき)

| 動物種<br>(系統)   | 投与<br>経路           | LD <sub>50</sub> 値<br>雄               | (mg/kg)<br>雌       | 条件・症状・剖検・組織学的所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |                    |            |            |            |         |         |         |
|---------------|--------------------|---------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|------------|------------|------------|---------|---------|---------|
| ラット<br>(SD 系) | po                 | 1240<br>(1040-<br>1480) <sup>a)</sup> | 870<br>(725-1040)  | 条件：5 週齢購入 6 週齢使用 (体重雄 162g~191g、雌 128g~151g)<br>1 群雌雄各 5 匹<br>投与液：0.5%メチルセルロース溶液に懸濁<br>観察期間 14 日間<br>LD <sub>50</sub> ：Litchfield and Wilcoxon 法<br>症状：自発運動減少、眼瞼下垂、腹臥、カタレプシー、呼吸不規則、<br>流涙、失調性歩行、側臥、間代性痙攣、尿失禁、立毛<br>剖検：(途中死亡動物)<br>肝臓、脾臓、腎臓：褪色<br>肺：暗赤色化<br>胃：褐色点・斑<br>組織：(途中死亡動物)<br>肝臓：肝細胞細胞質内空胞形成 (脂肪沈着)<br>腎臓：近位・遠位尿細管の管腔拡張<br>近位尿細管上皮の細胞質内空胞形成<br>肺：うっ血<br>脾臓：血液含量減少<br><table><tr><td>投与量 (mg/kg)</td><td>1000<sup>b)</sup></td><td>1400</td><td>2000</td></tr><tr><td>死亡例数 (雄・雌)</td><td>0/5・4/5</td><td>4/5・5/5</td><td>5/5・5/5</td></tr></table>                                                                                           | 投与量 (mg/kg) | 1000 <sup>b)</sup> | 1400       | 2000       | 死亡例数 (雄・雌) | 0/5・4/5 | 4/5・5/5 | 5/5・5/5 |
| 投与量 (mg/kg)   | 1000 <sup>b)</sup> | 1400                                  | 2000               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |                    |            |            |            |         |         |         |
| 死亡例数 (雄・雌)    | 0/5・4/5            | 4/5・5/5                               | 5/5・5/5            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |                    |            |            |            |         |         |         |
| ラット<br>(SD 系) | iv                 | 28~40                                 | 33<br>(28-40)      | 条件：5 週齢購入 6 週齢使用 (体重雄 182g~210g、雌 144g~171g)<br>1 群雌雄各 5 匹<br>投与液：生理食塩液に溶解<br>観察期間 14 日間<br>LD <sub>50</sub> ：Litchfield and Wilcoxon 法<br>症状：自発運動減少、腹臥、側臥、カタレプシー、失調性歩行、呼吸<br>不規則、流涙、眼瞼下垂<br>剖検：影響認めず<br><table><tr><td>投与量 (mg/kg)</td><td>28<sup>b)</sup></td><td>40</td></tr><tr><td>死亡例数 (雄・雌)</td><td>0/5・1/5</td><td>5/5・4/5</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 投与量 (mg/kg) | 28 <sup>b)</sup>   | 40         | 死亡例数 (雄・雌) | 0/5・1/5    | 5/5・4/5 |         |         |
| 投与量 (mg/kg)   | 28 <sup>b)</sup>   | 40                                    |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |                    |            |            |            |         |         |         |
| 死亡例数 (雄・雌)    | 0/5・1/5            | 5/5・4/5                               |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |                    |            |            |            |         |         |         |
| カンクイザル        | po                 | >2000 <sup>c)</sup>                   | 2000 <sup>d)</sup> | 条件：3 才~4 才 (体重雄 3.0kg~4.6kg、雌 2.3kg~2.4kg)<br>雄各群 2 頭、雌 2 頭<br>投与液：0.5%メチルセルロース溶液に懸濁<br>観察期間 14 日間<br>症状：自発運動減少、動作緩慢、うずくまりあるいは横臥、閉眼、脱力、<br>観察者への反応低下、カタレプシー、嘔吐、赤色尿<br>剖検：(死亡動物：雌 2000・1 例)：るい瘦、皮膚・皮下組織の軽度<br>乾燥、皮下脂肪少、脾臓萎縮、白脾髄小、胃萎縮、胃粘膜出血性潰<br>瘍、肝臓肥大・黄色調、腎臓軽度腫大・灰黄色調、副腎腫大・皮質<br>幅拡大<br>組織：(死亡動物)<br>肝臓：脂肪肝、肝細胞脂肪沈着、単細胞壊死増加、巣状肝細胞<br>壊死、毛細胆管拡張<br>腎臓：近位尿細管上皮細胞脂肪沈着<br>心臓：心筋細胞質に微細脂肪滴軽度瀰漫性沈着、心筋細胞壊死<br>散見<br>胃：胃粘膜潰瘍軽度<br>脾臓：脾小節硝子様変性、脾小節の萎縮<br>脾臓、顎下腺：分泌顆粒減少<br>副腎：束状帯肥大、束状帯細胞に脂肪滴少<br>大腿骨骨髓：細胞数減少<br>胸腺：萎縮<br>腸間膜リンパ節：硝子様変性<br><table><tr><td>投与量 (mg/kg)</td><td>2000<sup>e)</sup></td></tr><tr><td>死亡例数 (雄・雌)</td><td>0/2・1/2</td></tr></table> | 投与量 (mg/kg) | 2000 <sup>e)</sup> | 死亡例数 (雄・雌) | 0/2・1/2    |            |         |         |         |
| 投与量 (mg/kg)   | 2000 <sup>e)</sup> |                                       |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |                    |            |            |            |         |         |         |
| 死亡例数 (雄・雌)    | 0/2・1/2            |                                       |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |                    |            |            |            |         |         |         |

症状、剖検、組織については、被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。

a) 95%信頼限界 b) 最小致死量 c) 死亡は認められなかった。 d) 概略の致死量

e) 雄ではいずれの投与量でも死亡は認められなかった。雌の投与量は2000mg/kgのみ。

# (5) 主要代謝物の急性毒性

ペロスピロンの主要代謝物として、実験動物の血清および尿で同定されて比較的生成量が多いものとして ID-20234, ID-20235, ID-11614, ID-15010 および ID-15036 を選んだ。

SD 系ラットを用いて、ID-20234, ID-20235, ID-11614 および ID-15010 は単回静脈内投与で、ID-15036 は静脈内投与の媒体への溶解度が不十分のため腹腔内投与で、それぞれペロスピロンと比較検討した (表ニ-4)。

代謝物の急性毒性をペロスピロンのそれと比較すると、ID-20234 および ID-15010 は弱く、ID-20235 および ID-15036 はほぼ同じで、ID-11614 はわずかに強かった。ID-11614 は代謝物としてラットでは比較的多いが、ヒトでは血清中および尿中にわずかに検出されるのみで生成量が少ないため (324～325 頁)、ヒトにおいて ID-11614 が安全性の面で関与する可能性は低いと考えられた。

ID-15010 では 60mg/kg 投与でも症状の発現を認めず、その他の代謝物で認められた症状は、ID-20234 での間代性痙攣および ID-11614 での強直性痙攣を除いてペロスピロンと同様であった。ID-15036 の腹腔内投与ではペロスピロンと同様の症状が認められたが、回復は ID-15036 の方が早かった。代謝物投与動物の剖検においてはペロスピロンと同様に、被験物質に起因する変化を認めなかった。

表ニ-4 主要代謝物の急性毒性試験成績

| 動物種           | 投与経路 | 概略致死量 mg/kg (mmol/kg)                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                 | 条件・症状・剖検                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |      | 雄                                                                                                                                                                                                                         | 雌                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ラット<br>(SD 系) | iv   | <p>[ペロスピロン]<br/>20～40<br/>(0.043～0.086)</p> <p>[ID-20234]<br/>60～80<br/>(0.136～0.181)</p> <p>[ID-20235]<br/>40<br/>(0.091)</p> <p>[ID-11614]<br/>10～20<br/>(0.046～0.091)</p> <p>[ID-15010]<br/>&gt;60<br/>(&gt;0.251)</p> | <p>[ペロスピロン]<br/>20～40<br/>(0.043～0.086)</p> <p>[ID-20234]<br/>&gt;80<br/>(&gt;0.181)</p> <p>[ID-20235]<br/>40<br/>(0.091)</p> <p>[ID-11614]<br/>10<br/>(0.046)</p> <p>[ID-15010]<br/>&gt;60<br/>(&gt;0.251)</p> | <p>条件: 5 週齢購入、6 週齢使用 (体重雄 185～211g、雌 144～170g)<br/>1 群雌雄各 5 匹<br/>投与液: 生理食塩液に溶解<br/>観察期間 14 日間</p> <p>症状: [ペロスピロン] 側臥、呼吸不規則、眼瞼下垂、腹臥、カレブシ、失調性歩行、自発運動減少、流涙、尿失禁</p> <p>[ID-20234] 側臥、呼吸不規則、眼瞼下垂、腹臥、カレブシ、失調性歩行、自発運動減少、流涙、間代性痙攣</p> <p>[ID-20235] 側臥、呼吸不規則、眼瞼下垂、失調性歩行、自発運動減少、流涙</p> <p>[ID-11614] 呼吸不規則、失調性歩行、自発運動減少、強直性痙攣</p> <p>[ID-15010] 異常なし</p> <p>剖検: 異常なし</p> |
|               | ip   | <p>[ペロスピロン]<br/>&gt;600</p> <p>[ID-15036]<br/>&gt;600</p>                                                                                                                                                                 | <p>[ペロスピロン]<br/>&gt;600</p> <p>[ID-15036]<br/>&gt;600</p>                                                                                                                                                       | <p>条件: 5 週齢購入、6 週齢使用 (体重雄 181～211g、雌 146～166g)<br/>1 群雌雄各 5 匹<br/>投与液: 0.5% メチルセロソール溶液に懸濁<br/>観察期間 14 日間</p> <p>症状: [ペロスピロン] 腹臥、自発運動減少、呼吸不規則、側臥、眼瞼下垂、流涙、縮瞳、眼脂、尿失禁</p> <p>[ID-15036] 腹臥、自発運動減少、呼吸不規則、眼瞼下垂、流涙、縮瞳、眼脂、尿失禁</p> <p>剖検: 異常なし</p>                                                                                                                        |

症状、剖検については、被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。

## 2. 亜急性毒性

ペロスピロンの亜急性毒性について、ラットおよびサルを用いて3ヵ月投与により検討した（表ニ－5）。検査項目の一覧を表ニ－2に示した。

表ニ－5 亜急性毒性試験一覧

| 投与期間 | 動物種(系統) | 投与経路 | 投与量(mg/kg) | 備 考           |
|------|---------|------|------------|---------------|
| 3ヵ月  | ラット(SD) | po   | 1、3、10、30  | 投薬後に6週間の休薬を実施 |
| 3ヵ月  | カニクイザル  | po   | 1、5、25     | 投薬後に4週間の休薬を実施 |

### (1) ラットにおける3ヵ月投与試験

雄10mg/kg以上および雌30mg/kgで摂餌量の低下を伴う体重増加抑制がみられた。症状としては眼瞼下垂、自発運動減少が3mg/kg以上で、さらに高用量では閉眼および腹臥（雌10mg/kg以上、雄30mg/kg）、陰嚢部筋弛緩（雄10mg/kg以上）、および雌の1～2例では30mg/kgでカタレプシー様姿勢が認められた。これらの症状は本薬の中樞神経系の抑制作用に基づくものと考えられる。眼科学的検査で縮瞳が雌3mg/kg以上および雄10mg/kg以上で認められた。血液学的検査では、血色素量およびヘマトクリット値の高値が雄10mg/kg以上で認められた。血液生化学的検査では、カルシウムおよびリン脂質の低値が雌10mg/kg以上で、総コレステロールの低値が雌30mg/kgで認められた。剖検および臓器重量ではいずれの投与群でも異常を認めなかったが、病理組織学的検査において雌の1mg/kg以上で、プロラクチン分泌作用によると考えられる乳腺腺房細胞増生、子宮内膜筋層萎縮および膣の粘液円柱上皮化が認められ、本試験において無毒性量は得られなかった。なお、投与期間中に認められた変化は、いずれも6週間の休薬期間中に消失し、回復を示した（表ニ－6）。

### (2) サルにおける3ヵ月投与試験

5mg/kg以上で体重の減少が、1mg/kg以上で摂餌量の減少が認められ、これらの影響は投与開始1週目が顕著であった。症状としては、運動障害（動作緩慢）、カタレプシー様姿勢、振戦および糞便量減少が1mg/kg以上のすべての投与群で認められ、さらに高用量では反応低下、うずくまり・脱力の異常姿勢、閉眼、嘔吐、横臥および流涎が5mg/kg以上で、縮瞳が25mg/kgで認められた。尿検査では、1mg/kg以上で尿比重の高値、5mg/kg以上で尿量の低値が認められた。血液学的検査では、雌25mg/kgで白血球数およびリンパ球数の低値が認められた。その他、25mg/kgでは胸腺の萎縮および重量減少、雄1例で一過性の心拍数減少およびQT時間の延長、雌で乳汁様液分泌が認められた。本試験において無毒性量は得られなかったが、1mg/kgで認められた症状はいずれも本薬の薬理作用に起因しており、ほとんど軽度な変化で一過性であった。投与期間中に認められた変化はいずれも4週間の休薬期間中に回復を示した（表ニ－7）。

表ニ－6 ラットにおける3ヵ月間経口投与試験成績

|      |                  |                                                                                                                                                                                                                                              |                                |                                |                                        |                                                                  |
|------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 試験方法 | 動物               | ラット (SD 系)、5 週齢 体重雄 132～154g 雌 112～136g<br>1 群雌雄各 18 または 12 匹 (対照、10、30mg/kg のみ 6 匹の休業群を含む)                                                                                                                                                  |                                |                                |                                        |                                                                  |
|      | 投与量および設定根拠       | 投与量 : 1、3、10、30mg/kg<br>設定根拠 : 先に実施した 2 週間連続経口投与試験において、雌雄とも 50mg/kg 以上で中毒症状 (自発運動減少、腹臥位、筋弛緩等) が認められ、50mg/kg で雄 34%、雌 39% の顕著な体重抑制が認められた。従って、本試験の最高用量は 3 ヶ月の連続投与が可能でかつ中毒症状の発現と体重抑制が予想される 30mg/kg を設定し、以下の用量は公比約 3 をもって 10、3 および 1mg/kg を設定した。 |                                |                                |                                        |                                                                  |
|      | 投与方法             | 投与液量が 5ml/kg となるように、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、1 日 1 回経口投与、対照群には溶媒のみを同様に同量投与した。                                                                                                                                                                      |                                |                                |                                        |                                                                  |
|      | 投与期間             | 3 ヶ月間、休業期間 : 6 週間                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                |                                        |                                                                  |
| 試験結果 | 投与量 (mg/kg)      | 対照                                                                                                                                                                                                                                           | 1                              | 3                              | 10                                     | 30                                                               |
|      | 死亡               | 雄 0/18、雌 0/18                                                                                                                                                                                                                                | 雄 0/12、雌 0/12                  | 雄 0/12、雌 0/12                  | 雄 0/18、雌 0/18                          | 雄 0/18、雌 0/18                                                    |
|      | 症状               | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                         | 異常なし                           | 眼瞼下垂、自発運動減少                    | 眼瞼下垂、自発運動減少<br>(雌) 閉眼、腹臥<br>(雄) 陰嚢部筋弛緩 | 眼瞼下垂、自発運動減少、閉眼、腹臥<br>(雄) 陰嚢部筋弛緩<br>(雌) カルプー様姿勢<br>(1～2 例 1 週目のみ) |
|      | 体重               | —                                                                                                                                                                                                                                            | (雌) 増加                         | 異常なし                           | (雄) 増加抑制                               | 増加抑制                                                             |
|      | 摂餌量              | —                                                                                                                                                                                                                                            | (雌) 軽度増加                       | 異常なし                           | 軽度減少                                   | 軽度減少                                                             |
|      | 摂水量              | —                                                                                                                                                                                                                                            | 異常なし                           | 異常なし                           | (雄) 軽度減少                               | 軽度減少                                                             |
|      | 眼科学的検査           | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                         | 異常なし                           | (雌) 縮瞳                         | 縮瞳                                     | 縮瞳                                                               |
|      | 尿検査              | —                                                                                                                                                                                                                                            | 異常なし                           | 異常なし                           | 異常なし                                   | 異常なし                                                             |
|      | 血液学的検査           | —                                                                                                                                                                                                                                            | 異常なし                           | 異常なし                           | (雄) 血色素量・ヘマトクリット値 ↑                    | (雄) 血色素量・ヘマトクリット値 ↑                                              |
|      | 血液生化学的検査         | —                                                                                                                                                                                                                                            | 異常なし                           | 異常なし                           | (雌) Ca・リン脂質 ↓                          | (雌) Ca・リン脂質・コレステロール ↓                                            |
|      | 剖検               | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                         | 異常なし                           | 異常なし                           | 異常なし                                   | 異常なし                                                             |
|      | 臓器重量             | —                                                                                                                                                                                                                                            | 異常なし                           | 異常なし                           | 異常なし                                   | 異常なし                                                             |
|      | 病理組織学的検査 (光顕、電顕) | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                         | (雌) 乳腺腺房細胞増生、子宮内膜筋層萎縮、膣粘液円柱上皮化 | (雌) 乳腺腺房細胞増生、子宮内膜筋層萎縮、膣粘液円柱上皮化 | (雌) 乳腺腺房細胞増生、子宮内膜筋層萎縮、膣粘液円柱上皮化         | (雌) 乳腺腺房細胞増生、子宮内膜筋層萎縮、膣粘液円柱上皮化                                   |
|      | 回復試験             | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                         |                                |                                | 投与期間終了時に認められた変化はすべて消失                  | 投与期間終了時に認められた変化はすべて消失                                            |
| 無毒性量 |                  | 1mg/kg 未満                                                                                                                                                                                                                                    |                                |                                |                                        |                                                                  |

対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。ただし、対照群は所見あるいは検査値等の基準になりうる場合を「異常なし」あるいは「—」と記載した。

表ニ－７ サルにおける13週間経口投与試験成績

|      |                        |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                                                            |                                                                           |
|------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 試験方法 | 動物                     | カニクイザル、2～7才 体重雄3.3～5.0kg 雌2.9～4.1kg、<br>1群雌雄各3頭（1および5mg/kg）または5頭（対照および25mg/kg；うち2頭は休業群）                                                                                                                                                             |                                      |                                                                            |                                                                           |
|      | 投与量および設定根拠             | 投与量：1, 5, 25mg/kg<br>設定根拠：本試験に先立って実施した4週間連続経口投与予備試験において、5, 20 および 80 mg/kgを雌雄各1頭に連日経口投与した。すべての動物で中枢抑制症状が継続して発現し、それに伴い摂餌量の低下と体重の減少が用量に応じて強く認められた。また、20mg/kg以上で雌の尿検査においてケトン体とビリルビンが陽性を示したことから、本試験での高用量として25mg/kgを設定し、公比5で下げた5mg/kgを中用量、1mg/kgを低用量とした。 |                                      |                                                                            |                                                                           |
|      | 投与方法                   | 投与液量が4 ml/kgとなるように、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、1日1回カテーテルにて胃内強制経口投与、対照群には溶媒のみを同様に同量投与した。                                                                                                                                                                      |                                      |                                                                            |                                                                           |
|      | 投与期間                   | 3ヵ月間、休業期間：4週間                                                                                                                                                                                                                                       |                                      |                                                                            |                                                                           |
| 試験結果 | 投与量 (mg/kg)            | 対照                                                                                                                                                                                                                                                  | 1                                    | 5                                                                          | 25                                                                        |
|      | 死亡                     | 雄0/5, 雌0/5                                                                                                                                                                                                                                          | 雄0/3, 雌0/3                           | 雄0/3, 雌0/3                                                                 | 雄0/5, 雌0/5                                                                |
|      | 症状 <sup>a)</sup>       | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                | 運動障害（動作緩慢）、<br>カラルプシ様姿勢、振戦、<br>糞便量減少 | 運動障害（動作緩慢）、反応<br>低下、異常姿勢（カラルプシ様・<br>うずくまり・脱力）、閉眼、<br>嘔吐、振戦、横臥、流涎、糞<br>便量減少 | 運動障害（動作緩慢）、反応低下、<br>異常姿勢（カラルプシ様・うずくま<br>り・脱力）、縮瞳、閉眼、嘔吐、<br>振戦、横臥、流涎、糞便量減少 |
|      | 体重                     | —                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし                                 | 減少（投与1週目のみ）                                                                | 減少                                                                        |
|      | 摂餌量                    | —                                                                                                                                                                                                                                                   | 減少（投与1週目）                            | 減少（投与1週目に顕著）                                                               | 減少（投与1週目に顕著）                                                              |
|      | 眼科学的検査                 | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                | 異常なし                                 | 異常なし                                                                       | 異常なし                                                                      |
|      | 尿検査                    | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                | （雌）尿比重↑                              | 尿量↓、尿比重↑                                                                   | 尿量↓、尿比重↑                                                                  |
|      | 血液学的検査                 | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                | 異常なし                                 | 異常なし                                                                       | （雌）白血球数↓、リンパ球数↓                                                           |
|      | 血液生化学的検査 <sup>b)</sup> | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                | 異常なし                                 | （雄）γ-GTP↑<br>（雌）K・Ca↑、総蛋白↑                                                 | （雄）アルカリホスファターゼ↓、総蛋白・<br>α-GTP↑、γ-GTP↑<br>（雌）血糖↓、K・Ca・総蛋白↑                 |
|      | 心電図                    | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                | 異常なし                                 | 異常なし                                                                       | （雄1例）心拍数↓、QT延長                                                            |
|      | 剖検                     | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                | 異常なし                                 | 異常なし                                                                       | （雌1例）胆汁粘度上昇、胆砂、<br>乳頭乳汁様液分泌                                               |
|      | 臓器重量 <sup>c)</sup>     | —                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし                                 | 異常なし                                                                       | 胸腺↓<br>（雄）肝臓↓、下垂体・甲状腺・<br>副腎↑                                             |
|      | 病理組織学的検査<br>（光顕、電顕）    | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                | 異常なし                                 | 異常なし                                                                       | 胸腺皮質萎縮<br>（雌1例）胸腺萎縮、脾臓脾小節<br>萎縮<br>（雄1例）胸腺皮質萎縮線維症                         |
|      | 回復試験                   | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                | 投与期間中に認められた変化はいずれも消失した <sup>d)</sup> |                                                                            |                                                                           |
| 無毒性量 |                        | 1mg/kg 未満                                                                                                                                                                                                                                           |                                      |                                                                            |                                                                           |

・対照群との比較により各投与群の異常所見を記載した。ただし、対照群は所見あるいは検査等の基準になりうる場合を「異常なし」あるいは「—」と記載した。

a) 1mg/kg から振戦あるいはカタレプシー様姿勢を認め、無毒性量は得られなかったが、これらの症状はいずれも本薬の薬理作用に起因しており、ほとんど軽度な変化で一過性であった。

b) 血液生化学的検査でみられた変化は雌雄で共通した項目はなく、変動の程度はいずれも非常に軽度でサルの生理的変動範囲内であり、明らかな投与の影響とは考えられなかった。

c) 25mg/kg 雄の下垂体、甲状腺、副腎の重量体重比が対照群に比し高値であったが、これらの臓器に病理組織学的変化を認めなかった。

d) 症状のうち運動障害および振戦は雌雄で回復第1日まであるいは20日まで引き続いてみられたが、時間経過に従い、程度は弱くなった。



### 3. 慢性毒性

ペロスピロンの慢性毒性について、ラットおよびサルを用いて12ヵ月間経口投与により検討した。また、雌ラットに認められた骨病変につき追加検討した（表ニ－8）。検査項目の一覧を表ニ－2に示した。

表ニ－8 慢性毒性試験一覧

| 投与期間             | 動物種(系統)  | 投与経路 | 投与量(mg/kg)                            | 備考                      |
|------------------|----------|------|---------------------------------------|-------------------------|
| 12 ヲ月            | ラット(SD)  | po   | 0.2, 1, 5, 25                         |                         |
| 6 ヲ月<br>(休薬3 ヲ月) | 雌ラット(SD) | po   | 5, 25                                 | 骨病変に関する追加検討             |
|                  | 雌ラット(SD) | po   | ハロペリドール 2, 10<br>塩酸クロルプロマジン<br>25, 50 | 骨病変に関する追加検討<br>(類薬での検討) |
| 12 ヲ月            | カンクイサル   | po   | 0.2, 1, 5                             |                         |

#### (1) ラットにおける試験

雄の1 mg/kg 以上と雌の5 mg/kg 以上で中枢薬理作用に関連すると考えられる自発運動減少、眼瞼下垂等が認められ、雄の5 mg/kg 以上と雌の1 mg/kg 以上で血清中プロラクチンの増加が認められた。雌では、1 mg/kg 以上で発情休止期への偏りおよび大腿骨骨髓の脂肪浸潤増加が認められ、骨塩量の減少を伴う骨梁減少も認められた。さらに雌では、5 mg/kg 以上で胸骨骨髓の脂肪浸潤増加、卵巣の重量増加および乳腺の腺房細胞増生の発現頻度の増加と程度の増強が認められた。また、雌雄の25mg/kg で体重増加抑制等の全身性の影響が認められ、雄では肝臓の小葉周辺性肝細胞空胞化の減少が認められた。その他の血液生化学的検査項目、尿検査項目あるいは臓器重量においても変動が認められたが、各変動項目に関連すると考えられる臓器に組織学的変化は認められなかった。無毒性量は0.2mg/kg と考えられた（表ニ－9）。

#### (2) 雌ラットにおける骨病変検討試験

ラットを用いた慢性毒性試験において、骨への軽度な影響が雌に認められたことから、その発現機構と回復性を検討するため、雌ラットに5 および 25mg/kg を6 ヲ月間投与し、3 ヲ月間休薬する試験を実施した。投与期間中に認められた症状および体重の推移は慢性毒性試験の状況を再現した。表ニ－10 に骨病変関連の検査結果のみをまとめて示した。

本試験では、投与期間終了後の被験物質投与群で、骨量（骨密度）の減少を伴う病理組織学的な骨梁減少が認められ、12 ヲ月間慢性毒性試験と同質の変化が6 ヲ月間の投与においても発現することが明らかとなった。この試験では、卵巣機能の変化による血清中エストロゲン濃度の持続的な低下が認められていることに加え、骨吸収系が活性化していることを示唆するパラメータである尿中デオキシピリジノリン、および、骨形成系が活性化していることを示唆するパラメータである血清中オステオカルシンの両項目ともに、被験物質投与群で有意かつ顕著な高値を示した。こうしたエストロゲンおよび骨代謝パラメータの変動は、ヒトの閉経期や卵巣摘出動物における「高骨代謝回転型骨粗鬆症」<sup>1-4)</sup>でみられる変化と同様である。本試験では、薬理作用に起因した高プロラクチン血症により卵巣黄体が発達して性周期が停止し、エストロゲン分泌が減少したことで閉経や卵巣摘出と同様の状態になったと考えられた。

エストロゲンは骨代謝過程に直接的あるいは間接的に深く関与し、強力な骨吸収抑制作用を示すが、卵巣からのエストロゲン分泌低下（あるいは消失）が生じると骨吸収抑制作用が解除されて骨

吸収系が過剰に活性化し、骨密度減少が生じると考えられている<sup>9)</sup>。また、エストロジェンの低下は、同時に各種サイトカインの産生亢進等による骨形成系の活性化も促すため<sup>9)</sup>、骨吸収系の反応が骨形成系の反応を上回った状態ではあるものの、骨代謝パラメータの変動としては両系の活性化を示す（すなわち高骨代謝回転状態を示す）。このように、本薬の投与によって認められた骨の変化は、内分泌異常による間接的な影響、すなわち、骨代謝過程を直接的あるいは間接的に調節しているエストロジェンの持続的低下により骨吸収および形成の両系が活性化した高骨代謝回転状態が惹起され、生じたと考えられた。

また、抗ドーパミン ( $D_2$ ) 作用を有するハロペリドールおよび塩酸クロルプロマジンに雌ラットに投与したところ、同様に内分泌、生殖器および骨への影響が認められ（表ニ-11）、ペロスピロンの骨に対する影響が抗ドーパミン ( $D_2$ ) 作用によることを支持するものと考えられた。

なお、今回認められた骨病変は、3ヵ月の休薬により 5mg/kg では回復傾向を示した。

### (3) サルにおける試験

雄の 5mg/kg において、投与第 2 日目の投与後 7 時間頃より動作緩慢を主体とする運動障害、観察者への反応低下、カタレプシー様姿勢、振戦、縮瞳などの中枢抑制症状が出現した。これらの症状はその後、投与後 30 分頃より毎日みられ、投与後 7 時間にも観察されたが翌日の投与時にはほぼ消失していた。しかし運動障害および振戦は投与後 24 時間でもなお残存していた。雌の 5mg/kg では症状の強さの程度および発現の頻度ともに同じ投与量の雄より弱かった。

雄の 1mg/kg の 1 頭において、投与第 8 週より投与第 36 週にわたって、運動障害、運動失調およびカタレプシー様姿勢などの中枢抑制症状が認められた。

雌雄の 1 および 5mg/kg において、投与第 1 週に摂餌量の減少あるいは減少傾向がみられたが、雌の両群では第 2 週以降回復の傾向がみられた。

臓器重量では、25mg/kg で精巣、顎下腺、卵巣重量の減少が認められたが、いずれの臓器にも組織学的変化は認められなかった。

この試験において採取した血清中のプロラクチン濃度は、個体間でバラツキがみられたが平均すると投与量の高い群ほど高く、雌が雄よりも高い値を示した。また、血清中ペロスピロン濃度とプロラクチン濃度の関係は雄では明確でなかったが、雌では血清中ペロスピロン濃度が高い例ほどプロラクチン濃度も高い傾向を示した。なお、雌雄ともに投与期間が長くなるにつれてプロラクチン濃度が高くなる傾向は認められず、長期投与によりプロラクチン分泌が亢進することはないと考えられた。

0.2mg/kg においても振戦が認められ、本試験では無影響量は得られなかった。しかし、0.2mg/kg での振戦は、雄 1 例のみに認められたこと、短期間にのみみられたこと、および薬物を投与していないサルにもしばしばみられる変化であることから、無毒性量は 0.2mg/kg とみなして差し支えないと考えられた（表ニ-12）。

---

### 引用文献

- 1) 西崎孝道：女性ホルモンの意義 3 閉経と骨、薬の知識, 46, 147-149 (1995)
- 2) 太田博明 他：骨粗鬆症各論 閉経後および卵摘後骨粗鬆, 日本臨床, 52, 148-160 (1994)
- 3) 福本誠二：骨粗鬆症の病型と病態生理, 骨・カルシウム代謝の調節系と骨粗鬆症, 松本俊夫 編, 羊土社, 128-137 (1994)
- 4) 中村利孝：組織計測からみた骨粗鬆症のリモデリング異常, ホルモンと臨床, 43, 755-758 (1995)
- 5) 井上 聡：エストロゲンの骨作用と骨粗鬆症, 実験医学, 13, 437-441 (1995)

表ニー9 ラットにおける12ヵ月間経口投与試験成績

|      |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                                  |                                                                    |                                                                                                  |
|------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験方法 | 動物                                       | ラット (SD系)、5週齢 体重雄135~162g 雌89~130g<br>1群雌雄各30匹                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              |                                  |                                                                    |                                                                                                  |
|      | 投与量および設定根拠                               | 投与量 : 0.2、1、5、25mg/kg<br>設定根拠 : 3ヵ月間連続経口投与試験 において、3mg/kg 以上で眼瞼下垂・自発運動減少が、10mg/kg 以上で腹臥位・閉眼・陰嚢部の筋弛緩が認められた。また、雄10mg/kg 以上および雌3mg/kg 以上で縮瞳が認められ、本剤の薬理作用に起因する中枢抑制作用が示唆された。また、投与した雌全群で乳腺腺房細胞増生、子宮内膜筋層萎縮および膀胱粘膜上皮細胞粘液性円柱上皮化が認められた。雄の10mg/kg 以上および雌の30mg/kg で摂餌量・摂水量の減少および体重増加抑制を認めた。従って、本試験の最高用量は体重増加抑制および毒性学的徴候の把握が期待できる25mg/kg を設定し、最低用量は雌における無毒性量把握を期して0.2mg/kg とした。また、中間用量群として5mg/kg および1mg/kg を設定した。 |              |                                  |                                                                    |                                                                                                  |
|      | 投与方法                                     | 投与液量が5ml/kg となるように、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、1日1回経口投与、対照群には溶媒のみを同様に同量投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |                                  |                                                                    |                                                                                                  |
|      | 投与期間                                     | 12ヵ月間 (52週間)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |                                  |                                                                    |                                                                                                  |
| 試験結果 | 投与量 (mg/kg)                              | 対照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0.2          | 1                                | 5                                                                  | 25                                                                                               |
|      | 死亡 <sup>a)</sup>                         | 雄2/30, 雌1/30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 雄0/30, 雌2/30 | 雄1/30, 雌2/30                     | 雄1/30, 雌0/30                                                       | 雄3/30, 雌0/30                                                                                     |
|      | 症状                                       | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 異常なし         | (雄)眼瞼下垂、自発運動減少                   | 眼瞼下垂、自発運動減少<br>(雌)流涙<br>(雄)陰嚢部筋弛緩                                  | 眼瞼下垂、自発運動減少、流涙<br>(雄)陰嚢部筋弛緩                                                                      |
|      | 体重                                       | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | 異常なし                             | (雌)↑傾向                                                             | (雌)増加抑制                                                                                          |
|      | 摂餌量                                      | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | 異常なし                             | (雌)↑                                                               | ↓                                                                                                |
|      | 摂水量                                      | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | 異常なし                             | 異常なし                                                               | 軽度減少                                                                                             |
|      | 眼科学的検査                                   | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 異常なし         | 縮瞳                               | 縮瞳                                                                 | 縮瞳                                                                                               |
|      | 尿検査                                      | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | (雌)尿量↑浸透圧↓                       | pH・Na・Cl↑<br>(雌)尿量↑、浸透圧↓<br>Na/K・K↑                                | pH・Na・Cl・Na/K↑<br>尿量↑、浸透圧↓                                                                       |
|      | 上欄：中間時<br>下欄：終了時                         | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | 異常なし                             | Na・Cl↑                                                             | Na・Cl・Na/K↑<br>(雄)K↑                                                                             |
|      | 血液学的検査                                   | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | 異常なし                             | 異常なし                                                               | 異常なし                                                                                             |
|      | 上欄：中間時<br>下欄：終了時                         | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | (雌)赤血球数↑                         | (雌)赤血球数↑                                                           | (雌)赤血球数↑<br>(雄)血色素量・ヘマトクリット値↑                                                                    |
|      | 血液生化学的検査                                 | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | (雌)α <sub>2</sub> -グロブリン↓        | (雌)α <sub>2</sub> -グロブリン・コレステロール・トリグリセリド・リン脂質・Ca↓、ロイシン/アミノ酸・チターゼ↑、 | (雌)α <sub>2</sub> -グロブリン・コレステロール・トリグリセリド・リン脂質・Ca↓、ロイシン/アミノ酸・チターゼ・γ-グロブリン・アルカリホスファターゼ・尿素窒素・クレアチン↑ |
|      | 上欄：中間時<br>下欄：終了時                         | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | (雌)ロイシン/アミノ酸・チターゼ↑、リン脂質↓         | (雌)コレステロール・リン脂質・Na↓、ロイシン/アミノ酸・チターゼ・γ-グロブリン↑、<br>(雄)K↓              | (雌)コレステロール・トリグリセリド・リン脂質・Ca・Na↓、ロイシン/アミノ酸・チターゼ・γ-グロブリン↑、<br>(雄)α <sub>2</sub> -グロブリン・K↓、γ-グロブリン↑、 |
|      | 血清中プロラクチン <sup>b)</sup><br>/腫瘍検査(雌)      | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | (雄)↑傾向<br>(雌)↑傾向/発情休止期を示した動物数の増加 | (雄)↑<br>(雌)↑/発情休止期を示した動物数の増加                                       | (雄)↑<br>(雌)↑/発情休止期を示した動物数の増加                                                                     |
|      | 上欄：最終投与後1~2時間<br>下欄：最終投与翌日               | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | 異常なし<br>/発情休止期を示した動物数の増加         | (雄)↓<br>(雌)↓/発情休止期を示した動物数の増加                                       | (雄)↓<br>/発情休止期を示した動物数の増加                                                                         |
|      | 血清中エストロゲン <sup>c)</sup><br>最終投与後1~2時間(雌) | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | 異常なし                             | 異常なし                                                               | 異常なし                                                                                             |
|      | 剖検                                       | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 異常なし         | 異常なし                             | 異常なし                                                               | 肝臓小型化<br>(雄)肝臓小葉像明瞭化の減少                                                                          |
|      | 臓器重量                                     | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし         | 異常なし                             | (雌)卵巣↑                                                             | 副腎↑<br>(雌)卵巣・腎臓・心臓・甲状腺↑<br>(雄)下垂体↑                                                               |

表二-9 (つづき)

| 投与量 (mg/kg)   | 対照       | 0.2  | 1                       | 5                                           | 25                                                                 |
|---------------|----------|------|-------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 病理組織学的検査 (光顕) | 異常なし     | 異常なし | (雌) 大腿骨骨髓脂肪浸潤増加、大腿骨骨梁減少 | (雌) 大腿骨骨髓脂肪浸潤増加、乳腺腺房細胞増生、胸骨骨髓脂肪浸潤増加、大腿骨骨梁減少 | (雄) 肝臓小葉周辺性肝細胞空胞化減少<br>(雌) 大腿骨骨髓脂肪浸潤増加、乳腺腺房細胞増生、胸骨骨髓脂肪浸潤増加、大腿骨骨梁減少 |
| 骨塩量 (大腿骨)     | —        | 異常なし | (雌) 骨塩密度↓               | (雌) 骨塩密度↓                                   | (雌) 骨塩密度↓                                                          |
| 無毒性量          | 0.2mg/kg |      |                         |                                             |                                                                    |

・対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。ただし、対照群は所見あるいは検査値等の基準になりうる場合を「異常なし」あるいは「—」と記載した。

a) 途中死亡または切迫屠殺例の死因内訳：雌の全例 (0.2, 1mg/kg 各2例) では、本系統の高年齢ラットにしばしば認められる下垂体腺腫が認められ、全身状態の悪化を惹起したことが死因であると考えられた。その他の例は自然発生病変あるいは偶発的変化による。

b) 血清中プロラクチン濃度は雌については性周期の各期毎に解析したが、1mg/kg 以上の群ではほとんどの例が発情休止期に偏っていたため、表中には発情休止期についての結果のみ示した。

表二-10 雌ラットにおける骨病変検討試験成績 (追加検討)

|                             | 6ヵ月間投与              |           | 回復性 <sup>a)</sup> |                  |
|-----------------------------|---------------------|-----------|-------------------|------------------|
| 動物 (系統)、動物数                 | 雌ラット (SD)、30 匹/群    |           | 雌ラット (SD)、20 匹/群  |                  |
| 投与量 (mg/kg)                 | 5                   | 25        | 5                 | 25               |
| 性周期                         | 休止期で停止              | 休止期で停止    | 休止期以外の諸期が観察される    | 休止期以外の諸期が観察される   |
| ホルモン測定                      |                     |           |                   |                  |
| 血清プロラクチン                    | 増加 (14 倍)           | 増加 (19 倍) | —                 | —                |
| 血清エストロゲン                    | 減少 (43%)            | 減少 (52%)  | —                 | —                |
| 生殖器                         |                     |           |                   |                  |
| 子宮重量                        | 減少                  | 減少        | 減少                | 減少               |
| 卵巣重量                        | 増加傾向                | 増加傾向      | 増加 <sup>b)</sup>  | 増加 <sup>c)</sup> |
| 子宮組織：萎縮                     | 11/30 <sup>b)</sup> | 13/28     | 2/20              | 6/20             |
| 卵巣組織：大型黄体                   | 26/30               | 26/28     | 0/20              | 0/20             |
| 膈組織：粘液円柱上皮化                 | 13/30               | 17/28     | 1/20              | 3/20             |
| 乳腺組織：腺房増生                   | 26/30               | 28/28     | 1/20              | 2/19             |
| 骨代謝                         |                     |           |                   |                  |
| 血清オステオカルシン <sup>d)</sup>    | 増加 (23%)            | 増加 (40%)  | —                 | 増加 (14%)         |
| 尿中オキシピリジノリン <sup>d)</sup>   | 増加 (36%)            | 増加 (55%)  | —                 | —                |
| 大腿骨                         |                     |           |                   |                  |
| 骨組織：骨梁減少                    | 9/30                | 7/28      | 2/20              | 5/19             |
| 骨髄組織：脂肪浸潤増加                 | 9/30                | 12/28     | 7/20              | 8/19             |
| 海綿骨骨塩密度 (3mm) <sup>e)</sup> | 減少 (20%)            | 減少 (25%)  | 減少 (15%)          | 減少 (27%)         |
| (10mm)                      | 減少 (28%)            | 減少 (30%)  | 減少傾向 (18%)        | 減少 (30%)         |
| 皮質骨骨塩密度 (3mm)               | —                   | —         | —                 | —                |
| (10mm)                      | —                   | —         | —                 | —                |

対照群 (6ヵ月投与30匹、回復性20匹) の結果は記載省略し、投与群についてのみ記載した。( ) 内の数値は対照値増減割合。

—：特記すべき影響なし、a)：6ヵ月間投与後3ヵ月間休薬、b)：病変出現頻度、c)：骨形成マーカー、d)：骨吸収マーカー、e)：骨端線からの測定距離、f)：対照群に加齢性の黄体消失を示す例が多かったことを反映した見かけ上の増加である可能性が考えられた。

表二-11 抗D<sub>2</sub>剤の雌ラットにおける骨病変検討試験成績（参考資料）

|                                                | 動物（系統）、動物数                 | 6ヵ月間投与              |                | 回復性 <sup>a)</sup> |                |
|------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|----------------|-------------------|----------------|
|                                                |                            | 雌ラット（SD）、20匹/群      | 雌ラット（SD）、10匹/群 | 雌ラット（SD）、10匹/群    | 雌ラット（SD）、10匹/群 |
| ハ<br>ロ<br>ペ<br>リ<br>ド<br>ー<br>ル                | 投与量(mg/kg)                 | 2                   | 10             | 2                 | 10             |
|                                                | 性周期                        | 休止期で停止              | 休止期で停止         | 休止期以外の諸期が観察される    | 休止期以外の諸期が観察される |
|                                                | ホルモン測定                     |                     |                |                   |                |
|                                                | 血清プロラクチン                   | 増加（6倍）              | 増加（5倍）         | —                 | —              |
|                                                | 血清エストラジオール                 | 減少（24%）             | 減少傾向（18%）      | —                 | —              |
|                                                | 生殖器                        |                     |                |                   |                |
|                                                | 子宮重量                       | 減少                  | 減少             | 減少                | 減少傾向           |
|                                                | 卵巢重量                       | 増加                  | 増加             | —                 | 増加傾向           |
|                                                | 子宮組織：萎縮                    | 10/20 <sup>b)</sup> | 14/20          | 3/10              | 3/10           |
|                                                | 卵巢組織：大型黄体                  | 15/20               | 18/20          | —                 | —              |
|                                                | 膣組織：粘液円柱上皮化                | 10/20               | 11/20          | —                 | 2/10           |
|                                                | 乳腺組織：腺房増生                  | 20/20               | 20/20          | 4/10              | 6/10           |
|                                                | 骨代謝                        |                     |                |                   |                |
|                                                | 血清オステカルシオン <sup>c)</sup>   | —                   | —              | —                 | —              |
|                                                | 尿デヒドロキシリンゴリン <sup>d)</sup> | 増加（73%）             | 増加（47%）        | —                 | —              |
| 塩<br>酸<br>ク<br>ロ<br>ル<br>プ<br>ロ<br>マ<br>ジ<br>ン | 投与量(mg/kg)                 | 25                  | 50             | 25                | 50             |
|                                                | 性周期                        | 休止期で停止              | 休止期で停止         | 休止期以外の諸期が観察される    | 休止期以外の諸期が観察される |
|                                                | ホルモン測定                     |                     |                |                   |                |
|                                                | 血清プロラクチン                   | 増加（12倍）             | 増加（8倍）         | —                 | —              |
|                                                | 血清エストラジオール                 | 減少傾向（12%）           | 減少傾向（12%）      | —                 | —              |
|                                                | 生殖器                        |                     |                |                   |                |
|                                                | 子宮重量                       | 減少                  | 減少             | 減少傾向              | 減少             |
|                                                | 卵巢重量                       | 増加傾向                | 増加傾向           | —                 | —              |
|                                                | 子宮組織：萎縮                    | 7/20 <sup>b)</sup>  | 12/20          | 2/10              | 2/10           |
|                                                | 卵巢組織：大型黄体                  | 17/20               | 19/20          | —                 | —              |
|                                                | 膣組織：粘液円柱上皮化                | 7/20                | 10/20          | —                 | —              |
|                                                | 乳腺組織：腺房増生                  | 14/20               | 18/20          | 1/10              | 1/10           |
|                                                | 骨代謝                        |                     |                |                   |                |
|                                                | 血清オステカルシオン <sup>c)</sup>   | 増加（12%）             | 増加（13%）        | —                 | —              |
|                                                | 尿デヒドロキシリンゴリン <sup>d)</sup> | 増加（73%）             | 増加（73%）        | —                 | —              |
|                                                | 大腿骨                        |                     |                |                   |                |
|                                                | 骨組織：骨梁減少                   | 2/20                | 5/20           | —                 | 2/10           |
|                                                | 骨髄組織：脂肪浸潤増加                | 11/20               | 12/20          | 8/10              | 6/10           |
|                                                | 海綿骨骨密度(3mm) <sup>e)</sup>  | 減少（30%）             | 減少（30%）        | 減少（36%）           | 減少傾向（20%）      |
|                                                | (10mm)                     | 減少（45%）             | 減少（50%）        | 減少（50%）           | 減少（40%）        |
|                                                | 皮質骨骨塩密度(3mm)               | —                   | —              | —                 | —              |
|                                                | (10mm)                     | —                   | —              | —                 | —              |

対照群（6ヵ月投与20匹、回復性10匹）の結果は記載省略し、投与群についてのみ記載した。（ ）内の数値は対照値増減割合。

—：特記すべき影響なし、a)：6ヵ月間投与後3ヵ月間休薬、b)：病変出現頻度、c)：骨形成マーカー、d)：骨吸収マーカー、

e)：骨端線からの測定距離

表ニ-12 サルにおける52週間経口投与試験成績

|      |                        |                                                                                                                     |            |                                                |                                                                                  |
|------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 試験方法 | 動物                     | カニクイザル、3～7才、体重雄2.7～4.5kg 雌2.1～3.4kg、<br>1群雌雄各4頭                                                                     |            |                                                |                                                                                  |
|      | 投与量および設定根拠             | 投与量 : 0.2, 1, 5mg/kg<br>設定根拠 : 本試験に先立って実施した13週間連続経口投与試験において中枢抑制症状および体重減少などがみられた5mg/kgを高用量とし、公比5で1および0.2 mg/kgを設定した。 |            |                                                |                                                                                  |
|      | 投与方法                   | 投与量が4ml/kgとなるように、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、1日1回カテーテルにて胃内強制経口投与、対照群には溶媒のみを同様に同量投与した。                                        |            |                                                |                                                                                  |
|      | 投与期間                   | 52週間                                                                                                                |            |                                                |                                                                                  |
| 試験結果 | 投与量 (mg/kg)            | 対照                                                                                                                  | 0.2        | 1                                              | 5                                                                                |
|      | 死亡                     | 雄0/4, 雌0/4                                                                                                          | 雄0/4, 雌0/4 | 雄0/4, 雌0/4                                     | 雄0/4, 雌0/4                                                                       |
|      | 症状 <sup>a)</sup>       | 異常なし                                                                                                                | (雄1例)振戦    | 運動障害(動作緩慢)、運動失調、振戦、縮瞳、異常姿勢(カバチン様・うずくまり・脱力)、横腹臥 | 運動障害(動作緩慢)、振戦、縮瞳、異常姿勢(カバチン様・うずくまり・脱力)、反応性低下、閉眼、糞便量減少<br>(雌では強さの程度、発現の頻度ともに雄より弱い) |
|      | 体重                     | —                                                                                                                   | 異常なし       | 異常なし                                           | 異常なし                                                                             |
|      | 摂餌量                    | —                                                                                                                   | 異常なし       | 減少<br>(雌では投与2週目以降回復傾向)                         | 減少<br>(雌では投与2週目以降回復傾向)                                                           |
|      | 眼科学的検査                 | 異常なし                                                                                                                | 異常なし       | 異常なし                                           | 異常なし                                                                             |
|      | 尿検査                    | —                                                                                                                   | 異常なし       | 異常なし                                           | 異常なし                                                                             |
|      | 血液学的検査                 | —                                                                                                                   | 異常なし       | 異常なし                                           | 異常なし                                                                             |
|      | 血液生化学的検査 <sup>b)</sup> | —                                                                                                                   | 異常なし       | (雌)クレアチニン↑                                     | (雌)クレアチニン↑                                                                       |
|      | 心電図                    | —                                                                                                                   | 異常なし       | 異常なし                                           | 異常なし                                                                             |
|      | 剖検                     | 異常なし                                                                                                                | 異常なし       | 異常なし                                           | 異常なし                                                                             |
|      | 臓器重量                   | —                                                                                                                   | 異常なし       | 異常なし                                           | (雄)精巣↓<br>(雌)顎下腺・卵巣↓                                                             |
|      | 病理組織学的検査(光顕、電顕)        | 異常なし                                                                                                                | 異常なし       | 異常なし                                           | 異常なし                                                                             |
| 無毒性量 |                        | 0.2mg/kg                                                                                                            |            |                                                |                                                                                  |

・対照群との比較により、各投与群の異常所見を記載した。ただし、対照群は所見あるいは検査値等の基準になりうる場合を「異常なし」あるいは「—」と記載した。

a) 1mg/kg 群の雄1例で認めた振戦の発現は断続的であり、短期間のものであった。振戦は無処置のカニクイザルでもしばしばみられ、当該試験の投与開始前1週間の観察においても2例に認められている。

b) 雌1および5mg/kgの血液生化学的検査で認められたクレアチニンの高値は各群の投与前値に対しては差がなく、BUN、電解質等の変化もみられず、腎臓の病理組織学的検査においても異常がみられないことから偶発的なものと考えられた。

また、別途血清中プロラクチン濃度測定を実施した結果、0.2mg/kg以上の群でプロラクチン濃度の上昇を認めた。

#### 4. 生殖に及ぼす影響

ペロスピロンの生殖に及ぼす影響について、ラットおよびウサギによる検討を行った（表ニ-13）。

表ニ-13 生殖毒性試験一覧

| 試験項目       | 動物種              | 投与量<br>(mg/kg)             | 備考                                          | 表番号   |
|------------|------------------|----------------------------|---------------------------------------------|-------|
| 妊娠前・妊娠初期投与 | ラット<br>(SD 系)    | 1, 10,<br>30, 50 (雌の<br>み) | 雄交配前、雌妊娠初期<br>投与(1, 10, 30mg/kg)            | 表ニ-14 |
|            |                  |                            | 雌妊娠前・妊娠初期投<br>与(50mg/kg)                    | 表ニ-15 |
|            |                  |                            | 雌交配前投与後 14 日<br>間休業<br>(1, 10, 30, 50mg/kg) | 表ニ-16 |
|            | ラット<br>(SD 系)    | 0.1, 0.5, 1,<br>3          | 追試 I (雌妊娠前・妊<br>娠初期投与)                      | 表ニ-17 |
|            | ラット<br>(SD 系)    | 10, 30                     | 追試 II (雌交配前投与)                              | 表ニ-18 |
| 胎児の器官形成期投与 | ラット<br>(SD 系)    | 1, 3, 10                   |                                             | 表ニ-19 |
|            | ウサギ<br>(JW-NIBS) | 2.5, 10,<br>40             |                                             | 表ニ-20 |
| 周産期・授乳期投与  | ラット<br>(SD 系)    | 0.2, 1, 5                  |                                             | 表ニ-21 |

##### (1) 妊娠前・妊娠初期経口投与試験

F<sub>0</sub> 雌で性周期の異常が認められ、通常のデザインの妊娠前・妊娠初期投与試験の実施は困難であったため、雌雄を分けて実施し、さらに、雌については妊娠前から妊娠初期までの投与、妊娠初期のみの投与、ならびに交配前投与後休業の 3 つに分割した。加えてこれらの試験で F<sub>0</sub> 雌に対する無毒性量を得られなかったため追試 I を、また、交配前投与の影響に関する検討ならびに休業後に認めた黄体数の低値に関する検討として追試 II を実施した。

F<sub>0</sub> 雄では、10mg/kg 以上で眼瞼下垂、陰囊部の弛緩および自発運動の減少が認められ、10mg/kg から体重増加の抑制、30mg/kg では摂餌量の低値が認められたが、生殖能については、交尾率、授胎率、妊娠黄体数および着床数に影響は認められず、F<sub>0</sub> 雄の生殖能に対する無毒性量は 30mg/kg であった。また、これらの投与雄と交配させた無処置 F<sub>0</sub> 雌の妊娠初期投与では、1mg/kg から症状が認められ、10mg/kg から体重および摂餌量に影響が認められたが、胚、胎児に対する影響は 30mg/kg までの投与で認められなかった(表ニ-14)。

F<sub>0</sub> 雌の交配前投与では、1mg/kg 以上で眼瞼下垂、10mg/kg 以上で自発運動の減少、30mg/kg 以上で腹臥位、50mg/kg でカタレプシーがそれぞれ投与量に相関して認められ、50mg/kg では体重増加抑制も認められた。1mg/kg から発情周期の延長ないし発情休止期の持続が投与量に相関して認められた。無処置雄と交配させた妊娠前・妊娠初期投与の 50mg/kg では、交尾成立所要日数の高値、交尾率および受胎率の低値ならびに妊娠黄体数の低値に伴う着床数および生存胎児数の低値が認められ、さらに胎児体重の低値がみられた。しかし胎児致死作用および催奇形作用は認められなかった。2 週間休業後に無処置雄と交配させた 1, 10, 30mg/kg の F<sub>0</sub> 雌と 50mg/kg の未交尾雌では、休業後速やかに性周期は回復し、交尾率および受胎率に影響は認められなかったが、1mg/kg から用量相関のない黄体数の低値ならびにそれに伴う着床数および生存胎児数の低値を認めた(表ニ-15、16)。

F<sub>0</sub> 雌の生殖能に対する無毒性量を得るために実施した追試 I では、1mg/kg 以上で眼瞼下垂が認められ、発情周期の延長は 0.5mg/kg 以上で認められた。1mg/kg 以上で交尾成立所要日数の延長傾向また

は延長、3mg/kg で受胎率の低値傾向が認められたが、交尾率には影響を認めず、子宮内所見ならびに胎児の観察でも 3mg/kg まで投与の影響は認められなかった。従って、F<sub>0</sub> 雌の生殖能に対する無毒性量は、0.1mg/kg であった(表ニ-17)。

交配前投与の影響および休薬後に認めた黄体数の低値について検討するために実施した追試Ⅱでは、10mg/kg 以上の交配前投与で黄体数の低値ならびに着床数および生存胎児数の低値を認めたが、30mg/kg 投与でも休薬により回復する可逆性の変化であることが確認された(表ニ-18)。追試Ⅰの結果と総合して、胚・胎児に対する無毒性量は 3mg/kg と考えられた。

雌で認められた発情休止期の延長は、他の抗精神病薬(エモナプリド等)を投与した雌ラットでもみられるもので<sup>1,2)</sup>、その要因はプロラクチンの分泌促進であると報告されており、本薬の薬理作用によるものと考えられた。また、交配前投与後 14 日間休薬試験(表ニ-16)で用量相関のない黄体数の低値が 1mg/kg からみられたが、追試ⅠおよびⅡの結果、3mg/kg までの投与では影響はなく、10mg/kg 以上の妊娠前投与により低値となること、ならびに休薬により回復する変化であることが明らかとなった。このような黄体数への影響はハロペリドール、クロルプロマジン等の抗精神病薬で、下垂体からの LH 分泌阻害により排卵が抑制されるという報告があることから<sup>3,4)</sup>、同様の機序によるものと考えられた。

本試験でみられた性周期の異常は、多くの場合、投与開始後最初の発情期の後に次の発情が認められずに発情周期が延長するもので、投与開始後 2 周期以上の正常な周期を示した例はほとんどない。一方、14 日間の休薬により正常な性周期の回復が確認できたが、ほとんどの動物で休薬後 4 日以内程度で発情期がみられ、速やかに回復することが示唆されている。他の抗精神病薬の場合も同様に投与開始後速やかに発情周期の延長がみられるようになり<sup>1,2,5,6)</sup>、1 週間の休薬で発情周期の回復が認められることが知られており<sup>2,6)</sup>、性周期異常の発現と休薬による回復はこれらの抗精神病薬で共通している。従って、本剤投与による性周期異常の発現と休薬による回復は他の抗精神病薬の場合と同様であると考えられる。

ヒトの場合、高プロラクチン血症では月経周期が止まり、無月経などの月経異常が生じることが知られている<sup>7)</sup>。また、本剤の臨床試験でも高プロラクチン値を示す例がみられており(525 頁表ト-96)、頻度は多くないもののプロラクチン上昇に起因すると考えられる月経異常が報告されている(523 頁表ト-95)。プロラクチン上昇に伴う月経異常については、使用上の注意(案)の「4. 副作用 (2) その他の副作用」の項に発現頻度を明示した。

ドーパミン拮抗剤などは薬剤性的高プロラクチン血症を誘発する<sup>8,9,10)</sup>。ドーパミン拮抗剤の一つであるスルピリドはヒトで高プロラクチン血症を誘発することが知られているが、服用開始後 1 ないしは 2 周期のうちに無月経になることが報告されており<sup>11)</sup>、投薬開始後速やかに発情周期が遅延するラットの場合と類似していると思われる。本剤の場合でも投与に起因すると考えられる月経異常は投薬開始後 1 ないし 2 ヶ月以内に発現している。また、薬物による高プロラクチン血症では、服用中止後プロラクチンレベルの正常化がみられ、約 2 ヶ月で月経周期を回復する症例が多い<sup>10)</sup>ことが知られている。ヒトの月経周期が通常約 30 日であることを考慮すると、1~2 周期で回復することになり、回復に要する期間(周期数)の点でもラットの場合と類似していることが示唆される。なお、一般にヒトでは性周期に対する医薬品の副作用が重篤であることは少なく、大部分は可逆的であるとされている<sup>12)</sup>。

また、本試験では 50mg/kg という大量を妊娠前から妊娠初期まで通して投与した場合に胎児体重低



下および化骨遅延がみられたが、妊娠前あるいは妊娠初期に分割投与した場合は 30mg/kg まで次世代に対して影響はない。50mg/kg の投与では、母動物は、眼瞼下垂、自発運動減少およびカタレプシー等の症状を呈し、妊娠期間中、体重増加および摂餌量は対照に比較して各々18%および15%の低下を示しているため、母動物の栄養状態悪化に起因した胎児の胎内発育の二次的な抑制を反映したものと考えられ、その程度も比較的軽度であり、胎児体重は対照群に比べて3~5%程度ならびに化骨数は約5%程度の減少であった。従って、ラットにおける試験では母動物にカタレプシー、眼瞼下垂などの症状が発現し、体重増加や摂餌量の低値がみられる用量で、妊娠前から妊娠初期まで通して投与した時に、二次的で軽度な胎児の胎内発育抑制が生じたものと考えられた。

胎内発育抑制に関する所見は同種同効品である塩酸モサプラミンでもみられている。ラットの妊娠前・妊娠初期投与試験で100mg/kg の投与により胎児の化骨遅延がみられており<sup>9)</sup>、塩酸モサプラミンの臨床用量は通常 30~150mg/日 (0.5~2.5mg/kg) であることから、臨床用量の 40~200 倍での発現であり、安全域は 4~20 程度(胎内発育に対する無毒性量 10mg/kg より算出)であった。一方、リスペリドンではラットの妊娠前・妊娠初期に 2.5mg/kg を投与しても胎児には異常はみられておらず<sup>13)</sup>、臨床用量は通常 2~8mg/日 (0.03~0.13mg/kg) であるので、20~80 以上の安全域があることになる。本剤では臨床用量が 12~48mg/日 (0.2~0.8mg/kg/日) であることから、胎児体重低下および化骨遅延は臨床用量の 62.5~250 倍量でみられた影響で、安全域は 3.75~15(胎内発育に対する無毒性量 3mg/kg より算出)となり、塩酸モサプラミンの場合と同程度であると考えられる。ハロペリドール、塩酸モサプラミンおよびリスペリドンでは胎児の胎内発育が抑制されたとの有害事象報告はなく<sup>14)</sup>、本剤と同系統の薬剤により誘発される胎内発育の抑制に関してヒトが特異的に高い感受性を有する可能性は少ないものと推察される。さらに、胎内発育への影響は母動物の一般状態の重度な悪化を伴う量を妊娠前から妊娠初期にかけて連用した場合に限りみられていることを考慮すると、ヒトで生じる可能性は少ないと考えられる。

## (2) 胎児の器官形成期経口投与試験

ラットにおいて、F<sub>0</sub>では10mg/kgで流涙および摂餌量の低値が認められ、3mg/kg以上で体重増加抑制が認められたが、妊娠の維持、分娩および哺育ならびに剖検所見に影響は認められなかった。F<sub>1</sub>胎児では、胚・児致死作用および催奇形作用ならびに胎児発育に影響は認められなかった。F<sub>1</sub>児の発育、情動性、学習および生殖能力にも影響は認められなかった。従って、F<sub>0</sub>に対する無毒性量は1mg/kg、F<sub>0</sub>の妊娠維持、分娩および哺育に対する無毒性量は10mg/kg、F<sub>1</sub>胎児およびF<sub>1</sub>児に対する無毒性量は10mg/kgであった(表ニ-19)。

ウサギにおいて、F<sub>0</sub>では10mg/kg以上で摂餌量の一過性の低値および体重増加抑制が認められたが、流産はみられず、妊娠の維持に影響はなかった。F<sub>1</sub>胎児では、胚・児致死作用および催奇形作用はなく、胎児発育にも影響は認められなかった。F<sub>0</sub>に対する無毒性量は2.5mg/kg、F<sub>1</sub>児に対する無毒性量は40mg/kgであった(表ニ-20)。

一方、ラットの用量設定試験では30mg/kgを胎児の器官形成期に投与した場合に、催奇形作用および胚致死作用は認められなかったが、対照群に比較して7ないしは8%程度の軽度な胎児体重の低値がみられた。次世代に対する無毒性量は10mg/kg、母動物に対する無毒性量は1mg/kgであり、30mg/kgでは母動物に流涙、眼瞼下垂およびカタレプシーが投与開始直後からみられ、体重では対照に対して20%、摂餌量では10%の減少がみられている。従って、胎児体重の低値は母体に重度の状態悪化を伴う量で生じた影響と考えられる。

本剤の同種同効品で動物実験によって胎児の器官形成期投与による胎児体重の低下がみられるものとしてハロペリドール<sup>15)</sup>、塩酸モサプラミン<sup>16)</sup>ならびにリスペリドン<sup>13)</sup>がある。ハロペリドールはマウスで胎児死亡の増加、発育抑制および催奇形性が認められる<sup>15)</sup>ため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対し禁忌<sup>17)</sup>となっており、毒性発現量(25mg/kg)と臨床用量(3~6mg/日)との差は250~500倍、安全域は100~200(無毒性量10mg/kgより算出)である。塩酸モサプラミンではラットで300mg/kgならびにウサギで100mg/kgを投与した時、胎児死亡が増加している<sup>16)</sup>。マウスでは催奇形性が認められているため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対しては禁忌とされている<sup>18)</sup>が、毒性発現量(100mg/kg)と臨床用量(30~150mg/日)との差は40~200倍、安全域は12~60程度(無毒性量30mg/kgより算出)である。また、リスペリドンはラットで胎児体重低下および化骨遅延がみられている<sup>13)</sup>ものの、毒性発現量(10mg/kg)と臨床用量(2~8mg/日)との差は77~333倍、安全域は19~83程度(無毒性量2.5mg/kgより算出)である。

本剤で胎児体重への影響がみられた30mg/kgは臨床用量(12~48mg/日)の約37.5~150倍量であり、安全域は12.5~50(無毒性量10mg/kgより算出)で、同効他剤と同程度である。ハロペリドールでは奇形誘発の疑いのある症例報告もあるが、現在のところはヒトでの催奇形性について否定的な見解が多く<sup>14)</sup>、また、その他の同効他剤では胎児の器官形成期投与による胎児への重大な副作用報告もみられていない<sup>14)</sup>。明らかな母動物毒性のある10mg/kgで胎児に影響がなく、さらに高用量で重度の影響が母体に及んでいる30mg/kgで、他剤の重篤な発生毒性に比較すると軽度な胎児体重低下がみられたのみであるため、本剤においても臨床用量でヒトの発生毒性が生じる可能性が高いとは考えられない。しかしながら、動物実験で催奇形性は認められていないものの胎児移行性が認められており、臨床試験における安全性は確立していないことから、使用上の注意には「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与」と記載し、女性への投与に対して注意喚起をした。

### (3) 周産期および授乳期経口投与試験

F<sub>0</sub>では症状の発現はなかったが、0.2mg/kg以上で体重増加抑制および摂餌量の低値を認めた。妊娠期間および分娩に影響はなかったが、5mg/kgでF<sub>0</sub>の哺育能の低下に起因するF<sub>1</sub>児の周産期死亡率の高値および出生率の低値ならびに4日生存率の低値を認めた。F<sub>1</sub>児の離乳後の生存、形態分化、機能発達、行動、学習および生殖能に影響は認められなかった。従って、F<sub>0</sub>に対する無毒性量は0.2mg/kg未満、F<sub>0</sub>の分娩および哺育に対する無毒性量は1mg/kg、F<sub>1</sub>に対する無毒性量は1mg/kgであった(表ニ-21)。

本試験では5mg/kgを周産期から分娩初期に投与した場合に出生児への悪影響として周産期死亡増加、生存率低下および生後体重低下がみられた。哺育中のラットで母体血清中よりも高濃度で乳汁中への移行性が認められているものの、出生後4日以後のF<sub>1</sub>児の生存率には影響がみられないため、乳汁を介したF<sub>1</sub>児への直接的影響とは考え難く、母動物の哺育能低下に起因するものと考えられる。周産期死亡の増加、生存率の低下および生後体重の低下は他の抗精神病薬でも知られており、分娩直後の哺育行動不良に起因した影響が推察されている<sup>19~23)</sup>。

本剤は5mg/kgを周産期のラットに投与することで、母動物の症状には特に変化はみられなかったが、体重および摂餌量は投与開始翌日より対照に対して各々14~25%および10%前後の減少を示し、母動物に対しては重度の状態悪化を伴う量であった。

同種同効品である塩酸モサプラミンでは周産期・授乳期投与試験で10mg/kgからF<sub>1</sub>児の周産期死亡

率の高値および生存率の低値がみられている<sup>10)</sup>が、臨床用量は通常 30～150mg/日 (0.5～2.5mg/kg/日) であり、妊婦および妊娠する可能性のある婦人に対しては禁忌となっているものの、動物実験での影響量との差は数倍から 20 倍程度、安全域は 1.2～6 (無毒性量 3mg/kg より算出) である。リスペリドンでは臨床用量の 1/10 量から新生児期の死亡の増加がみられ、1.5 倍程度の量で死産の増加がみられている<sup>14)</sup>。また、本剤と同様、抗ドーパミン作用を持つネモナプリドでは、0.3mg/kg から周産期死亡の増加がみられている<sup>21)</sup>が、臨床用量は通常 9～36mg/日 (0.15～0.6mg/kg/日) であるため、影響量との差は 0.5～2 倍程度であり、無毒性量は臨床用量を下回っている。

本剤の場合、臨床用量が 12～48mg/日 (0.2～0.8mg/kg/日) であるため、動物実験で周産期死亡などの影響のみられた 5mg/kg とは 6～20 倍程度の差であり、安全域は 1.25～5 と狭いが、同種同効薬と同程度かそれ以上である。また、周産期死亡の増加、生存率の低下および生後体重の低下の原因が母体による哺育不良であることを考慮すると、新生児の死亡等がヒトで生じる可能性は低いものと考えられる。

なお、同種同効薬の場合を参考にし、かつ、動物実験で胎児移行性および乳汁移行性が認められているため、使用上の注意(案)には「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与」と記載し、また、「授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること」と明記した。

---

#### 引用文献

- 1) 柴田正勝, 大島武二: Emonapride (YM-09151) の雌ラットにおける経口投与時の一般生殖能試験. 応用薬理, 38(2), 113-119(1989)
- 2) 藤井登志之 他: Tiapride Hydrochloride の毒性試験. 基礎と臨床, 19(4), 7-27(1985)
- 3) Barraclough, C. A. and Sawyer, C. H.: Blockade of the release of pituitary ovulating hormone in the rat by chlorpromazine and reserpine. Endocrinology, 61, 341-351(1957)
- 4) Harrington, F. E., Eggert, R. G., Wilbur, R. D. and Linkenheimer, W. H.: Effect of coitus chlorpromazine inhibition of ovulation in the rat. Endocrinology, 79, 1130-1134(1966)
- 5) 米山 充 他: (±)-3-Chloro-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine dihydrochloride (Y-516) のラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験. 応用薬理, 38, 79-90(1989)
- 6) 高木史朗 他: DD-3480(注)の妊娠前および妊娠初期投与試験 - 雌への影響 -. 薬理と治療, 13 suppl. 5, 1225-1245(1985)
- 7) 青野敏博 他: Prolactin による gonadotropin の short feedback regulation. ホルモンと臨床, 35, 137-141(1987)
- 8) 石橋みゆき: プロラクチン異常症. ホルモンと臨床, 42, 417-422(1994)
- 9) 山路 徹: プロラクチノーマの臨床. ホルモンと臨床, 37, 1079-1088(1989)
- 10) 森 崇英 他編: 産婦人科学書 1 生殖医学, 金原出版株式会社, 東京, 266-276(1994)
- 11) Oseko, F. et al.: Effects of chronic sulpiride-induced hyperprolactinemia on menstrual cycles of normal women. Obstet. Gynecol., 72, 267-271(1988)
- 12) 桑原慶紀: 女性と医薬品の副作用. 薬務公報 第 1497 号(平成 2 年 11 月 21 日), 20-21(1990)
- 13) Cauteren, H. V.: リスペリドンの生殖試験. 基礎と臨床, 27, 3023-3034(1993)
- 14) REPROTOX. MICROMEDEX TOMES CPS system, Vol. 42, Expires October, 31(1999)
- 15) 西村秀雄監修: 催奇形性等発生毒性に関する薬品情報(第 2 版), 株式会社東洋書店(1977)

- 16) 今西雅典 : (±)-3-Chloro-5-[3-(2-oxo-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-octahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10, 11-dihydro-5H-dibenz[b, f]azepine dihydrochloride (Y-516) のラットおよびウサギにおける胎仔器官形成期投与試験. 応用薬理, 38, 91-107(1981)
- 17) セレネース(ハロペリドール) 使用上の注意
- 18) クレミン(塩酸モサプラミン) 使用上の注意
- 19) 今西雅典 他 : (±)-3-Chloro-5-[3-(2-oxo-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-octahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10, 11-dihydro-5H-dibenz[b, f]azepine dihydrochloride (Y-516) のラット周産期および授乳期投与試験. 応用薬理, 38, 203-214(1989)
- 20) 畠山義朗 他 : Fluphenazine decanoate の周産期および授乳期筋肉内投与によるラット生殖試験. 実中研・前臨床研究報, 16, 43-61(1990)
- 21) 柴田正勝 他 : Emonapride(YM-09151) のラットにおける周産期および授乳期経口投与試験. 応用薬理, 38, 125-129(1989)
- 22) 高木史朗 他 : DD-3480(注) のラット周産期および授乳期投与試験. 薬理と治療, 13(Suppl. 5), 197-220(1985)
- 23) 澁谷靖義 他 : 1, 2, 3, 4-Tetrahydro-2-methyl-9H-dibenzo[3, 4:6, 7]cyclohepta[1, 2-c]pyridine maleate (MO-8282) の毒性研究(第6報) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験. 医薬品研究, 20, 123-135(1989)

## 4- (1) ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験

表ニ-14 ラットにおける雄交配前・雌妊娠初期投与試験成績  
(雄の生殖機能及び雌の妊娠初期投与の検討)

|                        |                    |                                                                                                                                                                     |                       |                       |                                  |                                  |                    |
|------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| 試験方法                   | 動物                 | ラット (SD系)、雄7週齢 (体重 202~238g)、雌12週齢 (体重 209~290g)、1群雄25匹、雌20匹 (対照群は25匹)                                                                                              |                       |                       |                                  |                                  |                    |
|                        | 投与量及び設定根拠          | 投与量 : 1、10、30mg/kg<br>設定根拠: ラットの3ヵ月間投与試験では、死亡例はなく雌雄とも 3mg/kg 以上で眼瞼下垂および自発運動減少、また 30mg/kg 以上で体重増加抑制を認めた。従って、明らかな影響が認められると考えられる 30mg/kg を高用量とし、以下 10 及び 1mg/kg を設定した。 |                       |                       |                                  |                                  |                    |
|                        | 投与方法               | 投与液量が5ml/kg となるように 0.5%メチルセルロース溶液で懸濁し、1日1回経口投与、対照群には溶媒のみを同様に同容量投与した。                                                                                                |                       |                       |                                  |                                  |                    |
|                        | 投与期間               | 雄は交配 63 日前から交配期間中を経て剖検前日まで、雌は妊娠 0 日から妊娠 7 日まで                                                                                                                       |                       |                       |                                  |                                  |                    |
| 試験結果                   | 投与量 (mg/kg)        |                                                                                                                                                                     | 対 照                   | 1                     | 10                               | 30                               |                    |
|                        | F <sub>0</sub> 雄   | 死亡状況                                                                                                                                                                | 0 / 25<br>異常なし        | 0 / 25<br>異常なし        | 0 / 25<br>眼瞼下垂、陰嚢部の弛緩、<br>自発運動減少 | 0 / 25<br>眼瞼下垂、陰嚢部の弛緩、<br>自発運動減少 |                    |
|                        |                    | 体重                                                                                                                                                                  | —                     | 異常なし                  | ↓傾向                              | ↓                                |                    |
|                        |                    | 摂餌量                                                                                                                                                                 | —                     | 異常なし                  | 異常なし                             | ↓                                |                    |
|                        |                    | 交尾率 <sup>a)</sup>                                                                                                                                                   | 100 (25 / 25)         | 100 (20 / 20)         | 100 (20 / 20)                    | 100 (20 / 20)                    |                    |
|                        | F <sub>0</sub> 雌   | 授胎率 <sup>b)</sup>                                                                                                                                                   | 100 (25 / 25)         | 100 (20 / 20)         | 100 (20 / 20)                    | 95.0 (19 / 20)                   |                    |
|                        |                    | 剖検 <sup>c)</sup>                                                                                                                                                    | 異常なし                  | 異常なし                  | 異常なし                             | 異常なし                             |                    |
|                        |                    | 死亡状況                                                                                                                                                                | 0 / 25<br>異常なし        | 0 / 20<br>眼瞼下垂        | 0 / 20<br>眼瞼下垂、自発運動減少            | 0 / 19<br>眼瞼下垂、自発運動減少、<br>腹臥位    |                    |
|                        |                    | 体重                                                                                                                                                                  | —                     | 異常なし                  | 増加抑制                             | 増加抑制                             |                    |
|                        | 結 果                | F <sub>0</sub> 雌                                                                                                                                                    | 摂餌量                   | —                     | 異常なし                             | ↓                                | ↓                  |
|                        |                    |                                                                                                                                                                     | 剖検                    | 異常なし                  | 異常なし                             | 異常なし                             | 異常なし               |
|                        |                    |                                                                                                                                                                     | 平均黄体数                 | 16.8 ± 1.49           | 16.6 ± 1.54                      | 16.8 ± 2.12                      | 17.1 ± 1.70        |
|                        |                    |                                                                                                                                                                     | 平均着床数 <sup>d)</sup>   | 15.7 ± 1.18 (93.5)    | 15.6 ± 2.52 (93.4)               | 15.3 ± 1.22 (91.8)               | 15.6 ± 3.29 (91.3) |
|                        |                    | F <sub>1</sub>                                                                                                                                                      | 平均生存胎児数               | 15.2 ± 1.15           | 15.0 ± 2.61                      | 14.8 ± 1.24                      | 14.9 ± 3.39        |
| 平均胎・児死亡率 <sup>e)</sup> |                    |                                                                                                                                                                     | 3.0 (12/392)          | 3.9 (11/312)          | 3.2 (10/306)                     | 5.1 (13/297)                     |                    |
| 平均性比 <sup>f)</sup>     |                    |                                                                                                                                                                     | 49                    | 47                    | 52                               | 49                               |                    |
| 平均胎児体重(g、雄/雌)          |                    |                                                                                                                                                                     | 3.83±0.213/3.59±0.238 | 3.77±0.170/3.60±0.193 | 3.74±0.164/3.51±0.161            | 3.61±0.310/3.44±0.361            |                    |
| 胎 児                    |                    | F <sub>1</sub>                                                                                                                                                      | 外形異常                  | 0 / 380               | 0 / 301                          | 0 / 296                          | 0 / 284            |
|                        |                    |                                                                                                                                                                     | 骨格異常                  | 1 / 253<br>頸椎弓癒合・肋骨癒合 | 1 / 200<br>半脊椎・肋骨癒合              | 0 / 197                          | 0 / 189            |
|                        | 骨格変異 <sup>g)</sup> |                                                                                                                                                                     | 舌骨体未化骨                | 9 ( 3.6)              | 2 ( 1.0)                         | 7 ( 3.5)                         | 3 ( 1.5)           |
|                        |                    | 頸椎弓分離                                                                                                                                                               | 1 ( 0.4)              | 1 ( 0.5)              | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          |                    |
|                        |                    | 胸椎体分離                                                                                                                                                               | 2 ( 0.8)              | 3 ( 1.4)              | 3 ( 1.7)                         | 2 ( 1.0)                         |                    |
|                        | F <sub>1</sub>     | 仙椎前椎骨贅の变化                                                                                                                                                           | 2 ( 0.7)              | 1 ( 1.7)              | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          |                    |
| 13肋骨短小                 |                    | 0 ( 0 )                                                                                                                                                             | 1 ( 0.5)              | 0 ( 0 )               | 0 ( 0 )                          |                                  |                    |
| 平均14 肋骨                |                    | 41 (16.1)                                                                                                                                                           | 35 (19.5)             | 16 ( 8.6)             | 13 ( 6.8)                        |                                  |                    |
| F <sub>1</sub>         | 平均仙尾椎化骨数           | 7.9 ± 0.34                                                                                                                                                          | 7.9 ± 0.32            | 7.8 ± 0.22            | 7.6 ± 0.66                       |                                  |                    |
|                        | 内臓異常               | 1 / 127<br>心室中隔欠損                                                                                                                                                   | 1 / 101<br>心室中隔欠損     | 1 / 99<br>心室中隔欠損      | 0 / 95                           |                                  |                    |
|                        | F <sub>1</sub>     | 内臓軽度異常 <sup>h)</sup> 平均                                                                                                                                             | 胸腺頸部遺残                | 0 ( 0 )               | 1 ( 1.0)                         | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )            |
|                        |                    |                                                                                                                                                                     | 腎盂拡張                  | 0 ( 0 )               | 0 ( 0 )                          | 2 ( 2.0)                         | 0 ( 0 )            |
| 腸管の重複                  |                    |                                                                                                                                                                     | 2 ( 1.6)              | 0 ( 0 )               | 1 ( 1.0)                         | 1 ( 1.1)                         |                    |
| 左臍帯動脈                  |                    |                                                                                                                                                                     | 0 ( 0 )               | 0 ( 0 )               | 0 ( 0 )                          | 1 ( 0.8)                         |                    |
| 無 毒 性 量                |                    | F <sub>0</sub> 雄: 1mg/kg、雄生殖能: 30mg/kg、雌妊娠初期投与による次世代の発生: 30mg/kg                                                                                                    |                       |                       |                                  |                                  |                    |

症状、体重、摂餌量については、対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。

a) ( )内は交尾成立動物数/使用動物数

b) ( )内は妊娠雌数/交尾成立動物数

c) 10及び30mg/kg群の各1例で、精巣・精巣上体の小型化及び軟化が認められたが、少数であり、本系統のラットでしばしば認められることから、偶発例と考えられた。

d) ( )内は平均着床率

e) 個々の胎・児死亡率の平均値を表示、( )内は胎・児死亡数/着床数

f) 雄/雌×100

表ニ-15 雌ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験成績 (雌の検討)

|      |                |                                                                                                              |                                                                                                                 |                                                                                                                                                            |
|------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験方法 | 動物             | ラット (SD系)、雌10週齢 (体重 203~251g) [投与開始時]、各群雌25匹                                                                 |                                                                                                                 |                                                                                                                                                            |
|      | 投与量            | 投与量 : 50mg/kg                                                                                                |                                                                                                                 |                                                                                                                                                            |
|      | 設定根拠           | 設定根拠: 当初計画していた妊娠前及び妊娠初期投与試験で雌のみより明らかな影響が認められると考えられる用量として 50mg/kg を設定した。                                      |                                                                                                                 |                                                                                                                                                            |
|      | 投与方法           | 投与液量が 5ml/kg となるように 0.5%メチルセルロース溶液で懸濁し、1日1回経口投与、対照群には溶媒のみを同様に同容量投与した。                                        |                                                                                                                 |                                                                                                                                                            |
| 試験結果 | 投与期間           | 交配 14 日前から妊娠 7 日まで                                                                                           |                                                                                                                 |                                                                                                                                                            |
|      | 投与量 (mg/kg)    | 対 照 <sup>a)</sup>                                                                                            | 50                                                                                                              |                                                                                                                                                            |
|      | F <sub>0</sub> | 死亡<br>状態<br>体重<br>摂餌量<br>性周期<br>交尾率 <sup>b)</sup><br>受胎率 <sup>d)</sup><br>剖検<br>平均黄体数<br>平均着床数 <sup>e)</sup> | 0 / 25<br>異常なし<br>—<br>—<br>異常なし<br>100 (25 / 25)<br>100 (25 / 25)<br>異常なし<br>16.8 ± 1.49<br>15.7 ± 1.18 (93.5) | 0 / 25<br>眼瞼下垂、自発運動減少、腹臥位、カバプーシ増加抑制<br>↓<br>発情休止期の延長<br>76.0* (19 <sup>e)</sup> / 25)<br>63.2** (12 / 19)<br>異常なし<br>14.8** ± 1.90<br>13.4** ± 1.38 (90.9) |
|      | F <sub>1</sub> | 平均生存胎児数<br>平均胚・児死亡率 <sup>f)</sup><br>平均性比 <sup>g)</sup><br>平均胎児体重(g、雄/雌)                                     | 15.2 ± 1.15<br>3.0 (12/392)<br>49<br>3.83 ± 0.213 / 3.59 ± 0.238                                                | 12.9** ± 1.38<br>3.7 (6/161)<br>51<br>3.65* ± 0.305 / 3.50 ± 0.258                                                                                         |
| 胎児   | 外形異常           | 0 / 380                                                                                                      | 0 / 155                                                                                                         |                                                                                                                                                            |
|      | 骨格異常           | 1 / 253 [頸椎弓癒合・肋骨癒合]                                                                                         | 0 / 103                                                                                                         |                                                                                                                                                            |
|      | 骨格変異           | 舌骨体未化骨<br>頸椎弓分離<br>胸椎体分離<br>仙椎前椎骨数の変化<br>(%,平均) 14 肋骨                                                        | 9 (3.6)<br>1 (0.4)<br>2 (0.8)<br>2 (0.7)<br>41 (16.1)                                                           | 3 (3.1)<br>1 (0.8)<br>0 (0)<br>0 (0)<br>12 (11.5)                                                                                                          |
|      | 平均仙尾椎化骨数       | 7.9 ± 0.34                                                                                                   | 7.5** ± 0.44                                                                                                    |                                                                                                                                                            |
|      | 内臓異常           | 1 / 127 [心室中隔欠損]                                                                                             | 2 / 52 [心室中隔欠損(2)]                                                                                              |                                                                                                                                                            |
|      | 内臓軽度異常         | 胸腺頭部遺残<br>停留精巢<br>腸管の重複<br>(%,平均) 左臍帯動脈                                                                      | 0 (0)<br>0 (0)<br>2 (1.6)<br>0 (0)                                                                              | 1 (2.1)<br>1 (2.1)<br>0 (0)<br>1 (2.1)                                                                                                                     |
|      | 結論             | 50mg/kg の妊娠前・妊娠初期投与によって、種々の影響が認められたが、胎児致死作用及び催奇形作用は認められなかった。                                                 |                                                                                                                 |                                                                                                                                                            |

症状、体重、摂餌量、性周期については、対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。

a) 対照群は、表ニ-14と共通である。 b) ( )内は交尾成立動物数/使用動物数

c) 交尾成立所要日数の高値が認められた。未交尾の6例は休薬試験(表ニ-16)に組み入れた。

d) ( )内は妊娠雌数/交尾成立動物数 e) ( )内は平均着床率

f) 個々の胚・児死亡率の平均値を表示、( )内は胚・児死亡数/着床数 g) 雄/雌×100

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01

表ニ-16 雌ラットにおける交配前投与後休薬試験成績  
(性周期の回復性及びその後の生殖機能の検討)

|         |                        |                                                                                                                                              |                   |                     |                    |                    |                   |                        |
|---------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------------|
| 試験方法    | 動物                     | ラット (SD系)、雌10週齢 (体重 203~251g)、各群雌25匹 (50mg/kg群のみ6匹)                                                                                          |                   |                     |                    |                    |                   |                        |
|         | 投与量及び設定根拠              | 投与量 : 1、10、30、50mg/kg<br>設定根拠: 表ニ-14、15に記載の設定根拠に従い、雌に交配前14日間投与したところ、全投与群で性周期の異常が認められたため、14日間休薬し性周期の異常の回復性を確認した後、無処置雄と交配させその後の生殖機能を検討することとした。 |                   |                     |                    |                    |                   |                        |
|         | 投与方法                   | 投与液量が5ml/kg となるように 0.5%メチルセルロース溶液で懸濁し、1日1回経口投与、対照群には、溶媒のみを同様に同容量投与した。                                                                        |                   |                     |                    |                    |                   |                        |
|         | 投与期間                   | 14日間投与後 14日間休薬し、無処置雄と交配させた。 <sup>a)</sup>                                                                                                    |                   |                     |                    |                    |                   |                        |
| 試験結果    | 投与量 (mg/kg)            |                                                                                                                                              | 対 照 <sup>b)</sup> | 1                   | 10                 | 30                 | 50                |                        |
|         | F <sub>0</sub>         | 死 亡                                                                                                                                          | 0 / 25            | 0 / 25              | 0 / 25             | 0 / 25             | 0 / 6             |                        |
|         |                        | 投与期間                                                                                                                                         | 症 状               | 異常なし                | 眼瞼下垂               | 眼瞼下垂、自発運動減少        | 眼瞼下垂、自発運動減少、腹臥位   | 眼瞼下垂、自発運動減少、腹臥位、カタレプシー |
|         |                        |                                                                                                                                              | 体 重               | —                   | 異常なし               | 異常なし               | 異常なし              | 増加抑制                   |
|         |                        |                                                                                                                                              | 摂餌量               | —                   | 異常なし <sup>c)</sup> | 異常なし <sup>c)</sup> | ↓ <sup>c)</sup>   | ↓ <sup>c)</sup>        |
|         |                        |                                                                                                                                              | 性 周 期             | 異常なし                | 発情周期の延長            | 発情休止期の延長           | 発情休止期の延長          | 発情休止期の延長               |
|         | 雌                      | 症 状                                                                                                                                          |                   | 異常なし                | 異常なし               | 異常なし               | 異常なし              |                        |
|         |                        | 体 重                                                                                                                                          |                   | 異常なし                | 異常なし               | 異常なし               | 増加抑制傾向            |                        |
|         |                        | 摂餌量                                                                                                                                          |                   | 異常なし                | 異常なし               | 異常なし               | 低下傾向              |                        |
|         |                        | 性 周 期                                                                                                                                        |                   | 回 復                 | 回 復                | 回 復                | 回 復               |                        |
|         |                        | 交 尾 率 <sup>d)</sup>                                                                                                                          | 100 (25 / 25)     | 100 (25 / 25)       | 100 (25 / 25)      | 96.0 (24 / 25)     | 100 (6 / 6)       |                        |
|         | 結 果                    | 受 胎 率 <sup>e)</sup>                                                                                                                          | 100 (25 / 25)     | 100 (25 / 25)       | 100 (25 / 25)      | 100 (24 / 24)      | 100 (6 / 6)       |                        |
|         |                        | 剖 検                                                                                                                                          | 異常なし              | 異常なし                | 両側腎盂拡張(1)          | 異常なし               | 異常なし              |                        |
|         |                        | 平均黄体数                                                                                                                                        | 16.8 ± 1.49       | 15.3** ± 1.21       | 14.8** ± 1.64      | 15.2** ± 1.27      | 15.3 ± 2.34       |                        |
|         |                        | 平均着床数 <sup>f)</sup>                                                                                                                          | 15.7 ± 1.18(93.5) | 14.1** ± 1.59(92.6) | 14.1* ± 2.20(95.5) | 14.2 ± 2.12(93.3)  | 14.7 ± 1.51(96.5) |                        |
|         |                        | 胎 児                                                                                                                                          | 平均生存胎児数           | 15.2 ± 1.15         | 13.4** ± 1.63      | 13.6* ± 2.20       | 12.8** ± 2.57     | 13.7 ± 1.63            |
|         | 平均胚・児死亡率 <sup>g)</sup> |                                                                                                                                              | 3.0 (12/392)      | 5.3 (19/353)        | 3.3 (12/353)       | 9.8* (32/340)      | 6.9 (6/88)        |                        |
|         | 平均性比 <sup>h)</sup>     |                                                                                                                                              | 49                | 50                  | 50                 | 46                 | 57                |                        |
|         | 平均胎児体重 (g)             |                                                                                                                                              | 雄                 | 3.83 ± 0.213        | 3.82 ± 0.287       | 3.84 ± 0.228       | 3.88 ± 0.287      | 3.76 ± 0.234           |
|         |                        |                                                                                                                                              | 雌                 | 3.59 ± 0.238        | 3.60 ± 0.314       | 3.66 ± 0.206       | 3.66 ± 0.241      | 3.54 ± 0.214           |
| 外 形 異 常 | 0 / 380                |                                                                                                                                              | 0 / 334           | 0 / 341             | 0 / 308            | 0 / 82             |                   |                        |
| 無 毒 性 量 |                        | F <sub>0</sub> 雌: 1mg/kg 未満、雌生殖能: 1mg/kg 未満                                                                                                  |                   |                     |                    |                    |                   |                        |
| 結 論     |                        | 雌投与による性周期の異常は、休薬による回復性が認められ、生殖機能にも影響は認められなかった。                                                                                               |                   |                     |                    |                    |                   |                        |

症状、体重、摂餌量、性周期については、対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。

a) 50mg/kg 群については、表ニ-15の試験で14日間投与後15日間の交配期間中に交尾しなかったものを14日間休薬し、交配させた (計29日間投与)。

b) 対照群は表ニ-14と共通である。従って、とくに休薬期間に相当する観察期間は設けていない。

c) 交配前投与期間に一過性の高値が認められた。

d) ( )内は交尾成立動物数/使用動物数 e) ( )内は妊娠雌数/交尾成立動物数 f) ( )内は平均着床率

g) 個々の胚・児死亡率の平均値を表示、( )内は胚・児死亡数/着床数

h) 雄/雌雄×100

\* p < 0.05、\*\* p < 0.01

表ニ-17 雌ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験成績  
(雌の生殖機能および次世代の発生の無毒性量の検討)

|                        |             |                     |                                                                                                                                                                   |                                  |                                  |                                  |                                  |           |
|------------------------|-------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 試験方法                   | 動物          |                     | ラット (SD系)、雌10週齢 (体重 195~249g) [投与開始時]、各群雌25匹                                                                                                                      |                                  |                                  |                                  |                                  |           |
|                        | 投与量及び設定根拠   |                     | 投与量 : 0.1、0.5、1、3 mg/kg<br>設定根拠: 妊娠前・妊娠初期投与試験の雌の交配前投与において、低用量の 1mg/kg から発情周期の延長が認められ、無毒性量が得られなかったため、1mg/kg を高用量とし、以下 0.5、0.1mg/kg を設定し同時に用量相関をみるために 3mg/kg を設定した。 |                                  |                                  |                                  |                                  |           |
|                        | 投与方法        |                     | 投与量が 5ml/kg となるように 0.5%メチルセルローズ溶液で懸濁し、1日1回経口投与、対照群には、溶媒のみを同様に同容量投与した。                                                                                             |                                  |                                  |                                  |                                  |           |
|                        | 投与期間        |                     | 交配14日前から妊娠7日まで                                                                                                                                                    |                                  |                                  |                                  |                                  |           |
| 試験結果                   | 投与量 (mg/kg) |                     | 対 照                                                                                                                                                               | 0.1                              | 0.5                              | 1                                | 3                                |           |
|                        | F<br>雌      | 死 亡 状 態             | 0 / 25<br>異常なし                                                                                                                                                    | 0 / 25<br>異常なし                   | 0 / 25<br>異常なし                   | 0 / 25<br>眼瞼下垂                   | 0 / 25<br>眼瞼下垂                   |           |
|                        |             | 体 重                 | —                                                                                                                                                                 | 異常なし                             | 異常なし                             | 異常なし                             | 増加抑制                             |           |
|                        |             | 摂 餌 量               | —                                                                                                                                                                 | 異常なし                             | 異常なし                             | 異常なし <sup>a)</sup>               | 異常なし <sup>a)</sup>               |           |
|                        |             | 性 周 期               | 異常なし                                                                                                                                                              | 異常なし                             | 発情周期の延長                          | 発情休止期の延長                         | 発情休止期の延長                         |           |
|                        |             | 交 尾 率 <sup>b)</sup> | 100 (25 / 25)                                                                                                                                                     | 100 (25 / 25)                    | 100 (25 / 25)                    | 100 (25 / 25)                    | 100 (25 <sup>c)</sup> / 25)      |           |
|                        |             | 受 胎 率 <sup>d)</sup> | 100 (25 / 25)                                                                                                                                                     | 96.0 (24 / 25)                   | 100 (25 / 25)                    | 96.0 (24 / 25)                   | 88.0 (22 / 25)                   |           |
|                        | F<br>胎児     | 剖 検                 | 異常なし                                                                                                                                                              | 異常なし                             | 異常なし                             | 異常なし                             | 異常なし                             |           |
|                        |             | 平均黄体数               | 16.4 ± 1.60                                                                                                                                                       | 16.3 ± 1.94                      | 16.6 ± 2.42                      | 17.1 ± 1.35                      | 16.8 ± 1.93                      |           |
|                        |             | 平均着床数 <sup>e)</sup> | 15.5 ± 1.71 (94.6)                                                                                                                                                | 15.1 ± 2.17 (92.7)               | 14.8 ± 2.20 (89.7)               | 16.2 ± 1.25 (95.0)               | 15.5 ± 1.79 (92.4)               |           |
|                        |             | 平均生存胎児数             | 14.6 ± 2.00                                                                                                                                                       | 14.4 ± 2.16                      | 13.6 ± 3.33                      | 15.7 ± 1.37                      | 14.3 ± 2.44                      |           |
| 平均胚・児死亡率 <sup>f)</sup> |             | 5.7 (22/387)        | 4.9 (18/363)                                                                                                                                                      | 9.9 (29/370)                     | 3.3 (13/389)                     | 7.3 (25/340)                     |                                  |           |
| 結 果                    | F<br>胎児     | 平均性比 <sup>g)</sup>  | 49                                                                                                                                                                | 47                               | 42                               | 55                               | 49                               |           |
|                        |             | 平均胎児体重 (g)          | 雄 3.86 ± 0.233<br>雌 3.66 ± 0.196                                                                                                                                  | 雄 3.80 ± 0.300<br>雌 3.58 ± 0.262 | 雄 3.84 ± 0.252<br>雌 3.60 ± 0.300 | 雄 3.78 ± 0.249<br>雌 3.59 ± 0.226 | 雄 3.77 ± 0.196<br>雌 3.61 ± 0.148 |           |
|                        | 胎児          | 外形異常                | 0 / 365                                                                                                                                                           | 0 / 345                          | 0 / 341                          | 0 / 376                          | 0 / 315                          |           |
|                        |             | 骨格異常                | 0 / 243                                                                                                                                                           | 0 / 228                          | 1 / 229<br>頸椎弓癒合                 | 1 / 253<br>波状肋骨                  | 0 / 209                          |           |
|                        |             | 骨格変異<br>(%平均)       | 舌骨体未化骨                                                                                                                                                            | 12 ( 4.8)                        | 13 ( 5.6)                        | 19 ( 8.2)                        | 10 ( 4.0)                        | 18 ( 7.8) |
|                        |             |                     | 頸椎弓分離                                                                                                                                                             | 0 ( 0 )                          | 2 ( 1.2)                         | 1 ( 0.5)                         | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )   |
|                        |             |                     | 胸椎体分離                                                                                                                                                             | 1 ( 0.4)                         | 1 ( 0.5)                         | 0 ( 0 )                          | 3 ( 1.2)                         | 2 ( 0.9)  |
|                        | 仙椎前椎骨数の変化   |                     | 4 ( 1.5)                                                                                                                                                          | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          |           |
|                        | 児           | 14 肋骨               | 36 (13.8)                                                                                                                                                         | 13 ( 5.6)                        | 20 ( 8.4)                        | 30 (12.2)                        | 33 (16.4)                        |           |
|                        |             | 胸骨核非対称              | 1 ( 0.4)                                                                                                                                                          | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          |           |
| 胸骨核分離                  |             | 1 ( 0.5)            | 0 ( 0 )                                                                                                                                                           | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          |                                  |           |
| 平均仙尾椎化骨数               |             | 8.1 ± 0.31          | 7.8 ± 0.35                                                                                                                                                        | 7.9 ± 0.44                       | 7.9 ± 0.42                       | 8.0 ± 0.27                       |                                  |           |
| 内臓異常                   |             | 0 / 122             | 2 / 117<br>心室中隔欠損 (1)、<br>心室中隔欠損・右鎖骨下動脈起始異常 (1)                                                                                                                   | 0 / 112                          | 0 / 123                          | 1 / 106<br>心室中隔欠損                |                                  |           |
| 内臓軽度異常<br>(%平均)        |             | 胸腺頸部遺残              | 0 ( 0 )                                                                                                                                                           | 1 ( 0.7)                         | 0 ( 0 )                          | 1 ( 0.7)                         | 1 ( 1.1)                         |           |
|                        |             | 腎盂拡張                | 1 ( 0.8)                                                                                                                                                          | 1 ( 0.8)                         | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          |           |
|                        | 卵巣位置異常      | 0 ( 0 )             | 1 ( 0.8)                                                                                                                                                          | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          |                                  |           |
|                        | 腸管の重複       | 0 ( 0 )             | 0 ( 0 )                                                                                                                                                           | 0 ( 0 )                          | 0 ( 0 )                          | 1 ( 0.8)                         |                                  |           |
| 左臍帯動脈                  | 0 ( 0 )     | 1 ( 0.8)            | 3 ( 2.5)                                                                                                                                                          | 3 ( 2.4)                         | 0 ( 0 )                          |                                  |                                  |           |
| 無 毒 性 量                |             |                     | F <sub>0</sub> 雌: 0.5mg/kg、雌生殖能: 0.1mg/kg、 F <sub>1</sub> : 3mg/kg                                                                                                |                                  |                                  |                                  |                                  |           |

症状、体重、摂餌量、性周期については、対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。

a) 交配前投与期間に一過性の増加が認められた。 b) ( )内は交尾成立動物数/使用動物数

c) 交尾成立所要日数の高値が認められた。 d) ( )内は妊娠雌数/交尾成立動物数 e) ( )内は平均着床率

f) 個々の胚・児死亡率の平均値を表示、( )内は胚・児死亡数/着床数 g) 雄/雌×100



表ニ-18 雌ラットにおける交配前投与試験成績  
(交配前投与の影響および休薬後の黄体数の低値の検討)

|      |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |                              |                    |                                     |
|------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| 試験方法 | 動物                                          | ラット (SD系)、雌10週齢 (体重 201~252g)、各群雌20匹                                                                                                                                                                                                                                           |                       |                              |                    |                                     |
|      | 投与量及び設定根拠                                   | 投与量 : 10、30mg/kg<br>設定根拠: ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験で、1、10、30mg/kg の妊娠0~7日投与では帝王切開所見に何ら影響を認めなかったが、同用量を交配前14日間投与し14日間休薬後、生殖能力検査した結果、1mg/kg 以上で黄体数と着床数の低値を認めた。追加検討では妊娠前および妊娠初期に通期で投与しても 3mg/kg までは影響を認めなかった。以上の結果より、妊娠前投与の影響を検索するために 10 及び 30mg/kg を、休薬による影響の有無を確認するために 30mg/kg を設定した。 |                       |                              |                    |                                     |
|      | 投与方法                                        | 投与量が 5ml/kg となるように 0.5%メチルセルロース溶液で懸濁し、1日1回経口投与、対照群には、溶媒のみを同様に同容量投与した。                                                                                                                                                                                                          |                       |                              |                    |                                     |
|      | 投与期間                                        | 交配14日前から交尾成立まで。30mg/kg の休薬群は14日間投与後14日間休薬し、交配。                                                                                                                                                                                                                                 |                       |                              |                    |                                     |
| 試験結果 | 投与量 (mg/kg)                                 | 対 照                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10                    | 30                           | 休 薬 試 験            |                                     |
|      |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |                              | 対 照                | 30                                  |
|      | 死 亡                                         | 0 / 20                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0 / 20                | 0 / 20                       | 0 / 20             | 0 / 20                              |
|      | 症 状                                         | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                                           | 眼瞼下垂、流涙、自発運動減少、カタレプシー | 眼瞼下垂、流涙、自発運動減少、カタレプシー        | 異常なし               | (休薬期間) 投与期間に認められた症状は消失。             |
|      | 体 重                                         | —                                                                                                                                                                                                                                                                              | 異常なし                  | 増加抑制                         | —                  | 増加抑制 <sup>a)</sup>                  |
|      | 摂 餌 量                                       | —                                                                                                                                                                                                                                                                              | ↓ <sup>b)</sup>       | ↓ <sup>b)</sup>              | —                  | ↓ <sup>a)</sup>                     |
|      | 性 周 期                                       | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                                           | 発情休止期の延長              | 発情休止期の延長                     | 異常なし               | ほぼ全例回復                              |
|      | 交 尾 率 <sup>c), d)</sup>                     | 95.0 (19 / 20)                                                                                                                                                                                                                                                                 | 95.0 (19 / 20)        | 95.0 (19 <sup>e)</sup> / 20) | 100 (19 / 19)      | 100 (20 / 20)                       |
|      | 受 胎 率 <sup>f)</sup>                         | 94.7 (18 / 19)                                                                                                                                                                                                                                                                 | 84.2 (16 / 19)        | 89.5 (17 <sup>e)</sup> / 19) | 89.5 (17 / 19)     | 100 (20 / 20)                       |
|      | 剖 検                                         | 脾臓の大型化・脾臓被膜の腹部癒着(1)                                                                                                                                                                                                                                                            | 肝臓小隆起(1)、水腎症(1)       | 水腎症(1)                       | 異常なし               | 異常なし                                |
|      | 平均黄体数                                       | 18.9 ± 3.12                                                                                                                                                                                                                                                                    | 17.4 ± 2.53           | 16.1** ± 2.42                | 17.3 ± 1.72        | 16.9 ± 1.92                         |
|      | 平均着床数 <sup>g)</sup>                         | 15.9 ± 1.47 (84.4)                                                                                                                                                                                                                                                             | 14.6 ± 2.68 (83.8)    | 14.4 ± 3.07 (89.1)           | 16.2 ± 1.51 (93.5) | 15.8 ± 1.82 (93.5)                  |
|      | 平均生存胎児数                                     | 15.3 ± 1.61                                                                                                                                                                                                                                                                    | 13.6* ± 2.60          | 13.7 ± 3.44                  | 15.5 ± 1.50        | 15.0 ± 1.97                         |
|      | 胚・児死亡率 <sup>h)</sup>                        | 3.8 (11/287)                                                                                                                                                                                                                                                                   | 6.4 (15/233)          | 4.8 (11/230)                 | 4.0 (11/275)       | 5.1 (16/316)                        |
|      | 性比(雄/雌×100)                                 | 51                                                                                                                                                                                                                                                                             | 50                    | 52                           | 51                 | 49                                  |
|      | 平均胎児体重 (g)                                  | 雄                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3.32 ± 0.224          | 3.37 ± 0.223                 | 3.33 ± 0.537       | 3.31 ± 0.228                        |
|      |                                             | 雌                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3.13 ± 0.215          | 3.16 ± 0.314                 | 3.18 ± 0.501       | 3.12 ± 0.214                        |
|      | 外 形 異 常                                     | 2 / 276<br>小眼球(1)、鎖肛を伴う痕跡尾(1)                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 / 218<br>口蓋裂を伴う下顎短小 | 1 / 219<br>無眼球・唇裂・部分浮腫       | 0 / 264            | 2 / 300<br>鎖肛を伴う痕跡尾(1)、鎖肛を伴う尾の血腫(1) |
| 結 論  | ペロスピロン投与で認められる性周期の異常及び黄体数の低値はいずれも休薬により回復する。 |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |                              |                    |                                     |

症状、体重、摂餌量、性周期については、対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。

a) 妊娠後の体重増加量及び摂餌量には影響は認められなかった。 b) 交配前投与期間に一過性の高値が認められた。

c) 10および30mg/kg群で交尾成立所要日数の延長が認められた。 d) ( )内は交尾成立動物数/使用動物数

e) 生殖能力検査時交尾の確認はできなかったが、剖検時妊娠を認めた1例を含む。

f) ( )内は妊娠雌数/交尾成立動物数 g) ( )内は総着床数/総黄体数×100

h) 胚・児死亡率は総胚・児死亡数/総着床数により算出、( )内は胚・児死亡数/着床数

\* p < 0.05、\*\* p < 0.01

## 4-(2) ラットにおける胎児の器官形成期投与試験

表ニ-19 ラットにおける器官形成期投与試験成績

| 試験方法 | 動物                                                                  | ラット (SD系)、10週齢、体重 雌 219~276g、1群の妊娠雌数34~35匹                                                                                                                                                          |                                                            |                                                            |                                                                           |
|------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|      | 投与量                                                                 | 投与量 : 1、3、10mg/kg<br>設定根拠: 先に実施した用量設定のための催奇形性試験の結果、10mg/kg 以上で流涙及び眼瞼下垂が発現し、体重増加が抑制された。さらに 30mg/kg ではカタレプシーが発現し、摂餌量にも値がみられたことから、高用量は、母獣に症状および体重増加の抑制が現れると考えられる 10mg/kg とし、以下公比約3で減じた3及び1mg/kg を設定した。 |                                                            |                                                            |                                                                           |
|      | 投与方法                                                                | 投与液量が5ml/kg となるように 0.5%メチルセルロース溶液で懸濁し、1日1回経口投与。対照群には、溶媒のみを同様に同容量投与した。                                                                                                                               |                                                            |                                                            |                                                                           |
|      | 投与期間                                                                | 妊娠7日から17日まで。                                                                                                                                                                                        |                                                            |                                                            |                                                                           |
| 試験結果 | 投与量 (mg/kg)                                                         | 対 照                                                                                                                                                                                                 | 1                                                          | 3                                                          | 10                                                                        |
|      | 動物数<br>妊娠末期解剖/自然分娩                                                  | 23 / 12                                                                                                                                                                                             | 22 / 12                                                    | 23 / 12                                                    | 23 / 12                                                                   |
|      | 死 亡 状 況<br>症 体 重<br>損 傷 量                                           | 0 / 35<br>異常なし<br>—                                                                                                                                                                                 | 0 / 34<br>異常なし<br>異常なし<br>異常なし                             | 0 / 35<br>異常なし<br>増加抑制<br>異常なし                             | 0 / 35<br>流涙<br>増加抑制<br>↓                                                 |
|      | 妊 娠 期 間 (日)                                                         | 21.1                                                                                                                                                                                                | 21.3                                                       | 21.3                                                       | 21.3                                                                      |
|      | 出 産 率 <sup>a)</sup>                                                 | 100 (12/12)                                                                                                                                                                                         | 100 (12/12)                                                | 100 (12/12)                                                | 100 (12/12)                                                               |
|      | 分 娩 異 常                                                             | 0                                                                                                                                                                                                   | 0                                                          | 0                                                          | 0                                                                         |
|      | 剖 検<br>(帝王切開時)                                                      | 肝臓の白色斑(1)                                                                                                                                                                                           | 異常なし                                                       | 異常なし                                                       | 腎臓の陥凹(1)、脾臓の脂肪組織との癒着・黄白色斑散在(1)                                            |
|      | 平均黄体数/平均着床数                                                         | 16.4±2.35/14.9±2.57                                                                                                                                                                                 | 16.6±1.43/15.5±1.65                                        | 16.7±1.42/15.8±1.15                                        | 16.2±1.93/15.3±1.37                                                       |
|      | 平均生存胎児数<br>胚・児死亡率 <sup>b)</sup><br>性比(雄/雌雄×100)<br>平均生存胎児体重(g, 雄/雌) | 14.5 ± 2.57<br>2.9 (10/343)<br>51<br>3.76±0.189/3.57±0.171                                                                                                                                          | 14.6 ± 1.59<br>5.6 (19/341)<br>48<br>3.73±0.205/3.53±0.223 | 15.1 ± 1.42<br>4.4 (16/364)<br>51<br>3.71±0.156/3.52±0.138 | 14.4 ± 1.44<br>6.2* (22/353) <sup>c)</sup><br>44<br>3.78±0.278/3.58±0.251 |
|      | 外 形 異 常                                                             | 0 / 333                                                                                                                                                                                             | 0 / 322                                                    | 1 / 348<br>鎖肛を伴う痕跡尾                                        | 0 / 331                                                                   |
| 胎 果  | 骨 格 異 常                                                             | 0 / 223                                                                                                                                                                                             | 0 / 217                                                    | 0 / 232                                                    | 0 / 220                                                                   |
|      | 骨格変異 (%)                                                            |                                                                                                                                                                                                     |                                                            |                                                            |                                                                           |
|      | 胸椎体分離                                                               | 0 (0)                                                                                                                                                                                               | 2 (0.9)                                                    | 3 (1.3)                                                    | 0 (0)                                                                     |
|      | 14 肋骨                                                               | 44 (19.7)                                                                                                                                                                                           | 62 (28.6)                                                  | 47 (20.3)                                                  | 45 (20.5)                                                                 |
|      | 頸 肋                                                                 | 0 (0)                                                                                                                                                                                               | 2 (0.9)                                                    | 2 (0.9)                                                    | 0 (0)                                                                     |
|      | 仙椎前椎骨数27                                                            | 7 (3.1)                                                                                                                                                                                             | 1 (0.5)                                                    | 1 (0.5)                                                    | 1 (0.5)                                                                   |
|      | 平均仙尾椎化骨数(雄/雌)                                                       | 8.0±0.41 / 7.8±0.39                                                                                                                                                                                 | 8.0±0.49 / 8.0±0.47                                        | 8.0±0.30 / 8.0±0.27                                        | 8.1±0.49 / 8.0±0.45                                                       |
|      | 内 臓 異 常                                                             | 7 / 110<br>腎乳頭欠損(1)、肺動脈分岐異常(6)                                                                                                                                                                      | 5 / 105<br>肺動脈分岐異常(5)                                      | 6 / 115<br>腎乳頭欠損(1)、肺動脈分岐異常(5)                             | 6 / 111<br>肺動脈分岐異常(6)                                                     |
|      | 内 臓 異 常 (%)                                                         |                                                                                                                                                                                                     |                                                            |                                                            |                                                                           |
|      | 胸腺頸部遺残                                                              | 1 (0.9)                                                                                                                                                                                             | 0 (0)                                                      | 1 (0.9)                                                    | 3 (2.7)                                                                   |
| 児    | 心臓過剰冠状動脈口                                                           | 0 (0)                                                                                                                                                                                               | 0 (0)                                                      | 0 (0)                                                      | 1 (0.9)                                                                   |
|      | 左 臍 帯 動 脈                                                           | 0 (0)                                                                                                                                                                                               | 1 (1.0)                                                    | 0 (0)                                                      | 0 (0)                                                                     |
|      | 尿管拡張                                                                | 2 (1.8)                                                                                                                                                                                             | 6 (5.7)                                                    | 3 (2.6)                                                    | 3 (2.7)                                                                   |
|      | 尿管蛇行                                                                | 23 (20.9)                                                                                                                                                                                           | 16 (15.2)                                                  | 28 (24.3)                                                  | 17 (15.3)                                                                 |

症状、体重、摂餌量については、対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。

a) ( )内は生存児分娩動物数/妊娠動物数 b) 胚・児死亡率は総胚・児死亡数/総着床数により算出、( )内は胚・児死亡数/着床数

c) 背景データ (2.5 ~ 7.5%) の範囲内であり、また用量設定のための催奇形性試験 では、30mg/kg を投与しても胚・児死亡率は増加しなかったことから、対照群の値が比較的低かったことによるもので投与の影響ではないと考えられた。

表ニ-19 (つづき)

| 投 与 量 (mg/kg) |                |                                 | 対 照                                                                                  | 1                                 | 3                          | 10                         |                |
|---------------|----------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| 試 験 結 果       | F <sub>0</sub> | 出 生 率 <sup>a)</sup>             | 91.9 (171/186)                                                                       | 92.2 (165/179)                    | 91.8 (178/194)             | 94.6 (174/184)             |                |
|               |                | 周産期死亡率 <sup>b)</sup>            | 2.3 (4/175)                                                                          | 1.8 (3/168)                       | 2.7 (5/183)                | 2.2 (4/178)                |                |
|               |                | 平均体重(g,雄/雌)                     | 6.4±0.48 / 6.0±0.39                                                                  | 6.6±0.61 / 6.2±0.73               | 6.5±0.62 / 6.1±0.53        | 6.5±0.48 / 6.0±0.34        |                |
|               |                | 時 外 形 異 常                       | 0 / 171                                                                              | 0 / 165                           | 0 / 178                    | 0 / 174                    |                |
|               |                | 哺 乳                             | 生 存 率                                                                                | 99.4 (170/171)                    | 99.4 (164/165)             | 97.2 (173/178)             | 98.3 (171/174) |
|               |                |                                 | 4日 <sup>c)</sup>                                                                     |                                   |                            |                            |                |
|               |                |                                 | 21日 <sup>d)</sup>                                                                    | 100 (96/96)                       | 100 (96/96)                | 100 (96/96)                | 100 (96/96)    |
|               | 育 時            | 21日 平均体重(g,雄/雌)                 | 55.6±4.01/53.1±3.27                                                                  | 56.7±5.73/54.1±5.19               | 56.7±4.92/53.7±5.28        | 53.5±5.79/51.4±4.57        |                |
|               | 時              | 形 態 分 化                         | 異常なし                                                                                 | 異常なし                              | 異常なし                       | 異常なし                       |                |
|               |                | 生 得 反 射 <sup>e)</sup>           | 異常なし                                                                                 | 異常なし                              | 異常なし                       | 異常なし                       |                |
|               | 生 離            | 死 亡                             | 0 / 71                                                                               | 0 / 71                            | 0 / 72                     | 1 / 71                     |                |
|               |                | 70日 平均体重(g,雄/雌)                 | 422±28.2/236±24.0                                                                    | 427±49.8/249±25.4                 | 432±37.1/257*±20.9         | 412±25.3/248±21.6          |                |
|               |                | 形 態 分 化                         | 異常なし                                                                                 | 臍開口未分化(1)                         | 精巣下降未分化(1)、<br>臍開口未分化(2)   | 異常なし                       |                |
|               |                | 脳 重 量                           | —                                                                                    | 異常なし                              | 異常なし                       | 異常なし                       |                |
|               |                | 行動検査 <sup>f)</sup> (28日)        | 異常なし                                                                                 | 雌：潜時↓                             | 異常なし                       | 異常なし                       |                |
|               |                | 乳                               | 学習能力                                                                                 | (35~39日)                          | 異常なし                       | 異常なし                       | 試行2回目雄誤反応↓     |
|               |                |                                 | 検査 <sup>g)</sup> (49~53日) <sup>h)</sup>                                              | 異常なし                              | 異常なし                       | 異常なし                       | 試行2回目雄誤反応↓     |
|               | 後 殖 能          |                                 | 生 交配数(雄/雌)                                                                           | 12 / 12                           | 12 / 12                    | 12 / 12                    | 12 / 12        |
|               |                | 妊 娠 雌                           | F <sub>1</sub> 雄                                                                     | 12 / 12                           | 12 / 12                    | 11 / 12                    | 11 / 12        |
|               |                |                                 | 交尾数 F <sub>1</sub> 雌                                                                 | 12 / 12                           | 12 / 12                    | 11 / 12                    | 11 / 12        |
|               |                | 平均黄体数/平均着床数                     | 14.4±2.07/12.6±3.12                                                                  | 14.1±1.73/13.2±2.59               | 15.1±1.70/12.1±3.78        | 14.2±1.89/12.5±3.14        |                |
| 果             | F <sub>2</sub> | 平均生存胎児数<br>胚・児死亡率 <sup>i)</sup> | 12.0 ± 3.02<br>4.6 (7/151)                                                           | 12.7 ± 2.96<br>3.8 (6/158)        | 11.4 ± 3.47<br>6.0 (8/133) | 11.8 ± 3.52<br>5.1 (7/137) |                |
|               |                | 性比(雄/雌×100)                     | 53                                                                                   | 54                                | 48                         | 54                         |                |
|               |                | 平均胎児体重(g,雄/雌)                   | 3.59±0.341/3.50±0.182                                                                | 3.70±0.202/3.51±0.181             | 3.74±0.194/3.54±0.251      | 3.65±0.318/3.42±0.273      |                |
|               |                | 外 形 異 常                         | 1/144 [全身軽度浮腫]                                                                       | 0 / 152                           | 0 / 125                    | 0 / 130                    |                |
|               | 胎 児            | 骨 格 異 常                         | 1 / 95 [波状肋骨]                                                                        | 0 / 101                           | 0 / 83                     | 0 / 86                     |                |
|               |                | 骨格変異 (%)                        | 胸椎体分離                                                                                | 1 ( 1.1)                          | 1 ( 1.0)                   | 1 ( 1.2)                   | 0 ( 0 )        |
|               |                |                                 | 14 肋骨                                                                                | 14 (14.7)                         | 17 (16.8)                  | 10 (12.0)                  | 10 (11.6)      |
|               |                |                                 | 仙椎前椎骨数27                                                                             | 0 ( 0 )                           | 0 ( 0 )                    | 2 ( 2.4)                   | 2 ( 2.3)       |
|               | 平均仙尾椎化骨数(雄/雌)  | 8.1±0.35 / 7.9±0.36             | 7.9±0.40 / 7.7±0.47                                                                  | 7.9±0.46 / 7.7±0.73               | 7.9±0.32 / 7.8±0.32        |                            |                |
|               | 内 臓 異 常        |                                 | 3 / 48<br>肺動脈分岐異常(3)                                                                 | 4 / 51<br>肺動脈分岐異常(3)、腎<br>乳頭欠損(1) | 4 / 42<br>肺動脈分岐異常(4)       | 5 / 44<br>肺動脈分岐異常(5)       |                |
| 内臓変異 (%)      |                | 胸腺頸部遺残                          | 0 ( 0 )                                                                              | 0 ( 0 )                           | 0 ( 0 )                    | 1 ( 2.3)                   |                |
|               |                | 尿管拡張                            | 1 ( 2.1)                                                                             | 1 ( 2.0)                          | 0 ( 0 )                    | 0 ( 0 )                    |                |
|               |                | 尿管蛇行 <sup>j)</sup>              | 3 ( 6.3)                                                                             | 15 (29.4*)                        | 11 (26.2)                  | 3 ( 6.8)                   |                |
| 無 毒 性 量       |                |                                 | F <sub>0</sub> : 1mg/kg、F <sub>0</sub> 生殖能: 10mg/kg、F <sub>1</sub> : 10mg/kg(胎児・出生児) |                                   |                            |                            |                |

- a) ( )内は分娩観察時生存児数/着床痕数      b) ( )内は分娩観察時死亡児数/分娩時生存児数  
c) ( )内は生後4日生存児数/生産児数      d) ( )内は生後21日生存児数/間引後児数  
e) 正向反射、後肢屈曲反射、角膜反射、耳介反射、聴覚、痛覚、背地走性。  
f) オープンフィールド試験。      g) 明暗弁別学習能力検査。  
h) 追加検査を同腹児(雄)を用いて実施。35~39日にみられた「雄誤反応↓」は再現せず。  
i) 胚・児死亡率は総胚・児死亡数/総着床数により算出、( )内は胚・児死亡数/着床数  
j) 1mg/kg群で尿管蛇行の発現頻度が高値を示したが用量相関性はなく、投与の影響とは考えられなかった。  
\* p < 0.05

4-(2) ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験

表二-20 ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験成績

|      |                  |                                                                                                                                                                                                          |                                                                   |                                                           |                                                             |                                                             |           |
|------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------|
| 試験方法 | 動物               | ウサギ (JW-NIBS)、5カ月齢、体重 雌2.51~3.12kg、1群の妊娠雌数13~14匹                                                                                                                                                         |                                                                   |                                                           |                                                             |                                                             |           |
|      | 投与量<br>及<br>設定根拠 | 投与量 : 2.5、10、40mg/kg<br>設定根拠: 非妊娠ウサギにおける用量設定試験 において、40mg/kg で失調性歩行及び自発運動減少が発現し、10mg/kg以上で体重増加抑制、剖検では5mg/kg 以上で乳腺の発達がみられた。これよりこの試験における高用量は、妊娠母獣において明らかな体重増加の抑制等がみられると考えられる 40mg/kgとし、以下10及び2.5mg/kgを設定した。 |                                                                   |                                                           |                                                             |                                                             |           |
|      | 投与方法             | 投与液量が5 ml/kg となるように 0.5%メチルセルロース溶液で懸濁し、1日1回経口投与、対照群には溶媒のみを同様に同容量投与した。                                                                                                                                    |                                                                   |                                                           |                                                             |                                                             |           |
|      | 投与期間             | 妊娠6日から18日まで                                                                                                                                                                                              |                                                                   |                                                           |                                                             |                                                             |           |
| 試験結果 | 投与量 (mg/kg)      | 対 照                                                                                                                                                                                                      | 2.5                                                               | 10                                                        | 40                                                          |                                                             |           |
|      | F <sub>0</sub>   | 死 亡<br>流 産<br>症 状<br>体 重<br>摂 餌 量<br>剖 検 <sup>b)</sup><br>平 均 着 床 数                                                                                                                                      | 1 <sup>a)</sup> / 14<br>0<br>異常なし<br>—<br>—<br>異常なし<br>6.9 ± 1.80 | 0 / 14<br>0<br>異常なし<br>異常なし<br>異常なし<br>異常なし<br>5.8 ± 2.29 | 0 / 13<br>0<br>異常なし<br>増加抑制<br>一過性の低下<br>異常なし<br>7.3 ± 1.70 | 0 / 14<br>0<br>異常なし<br>増加抑制<br>一過性の低下<br>異常なし<br>7.5 ± 1.74 |           |
|      | F <sub>1</sub>   | 平均生存胎児数 <sup>c)</sup><br>胚・児死亡率 <sup>c),d)</sup><br>性比(雄/雌×100)<br>平均胎児体重(g、雄/雌)                                                                                                                         | 6.4 ± 1.33<br>7.8 (7/90)<br>48<br>37.3±4.09/37.7±2.64             | 4.4* ± 2.31<br>23.5* (19/81)<br>44<br>39.5±3.70/38.4±3.43 | 6.1 ± 1.71<br>16.8* (16/95)<br>47<br>37.7±3.27/36.2±3.53    | 6.5 ± 1.83<br>13.3 (14/105)<br>56<br>38.2±3.36/35.2±3.71    |           |
|      |                  | 外 形 異 常                                                                                                                                                                                                  | 1 / 83 [眼瞼開存]                                                     | 0 / 62                                                    | 1 / 79 [臍帯ヘルニア]                                             | 0 / 91                                                      |           |
|      |                  | 骨 格 奇 形                                                                                                                                                                                                  | 0 / 82                                                            | 1 / 62 [胸骨裂]                                              | 0 / 78                                                      | 1 / 91 [胸骨裂]                                                |           |
|      |                  | 胎 児 変 異 (%)                                                                                                                                                                                              | 鼻 骨 の 分 離                                                         | 0 ( 0 )                                                   | 1 ( 1.6)                                                    | 3 ( 3.8)                                                    | 1 ( 1.1)  |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 骨 頭 頂 骨 化 骨 不 全                                                   | 1 ( 1.2)                                                  | 2 ( 3.2)                                                    | 1 ( 1.3)                                                    | 4 ( 4.4)  |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 頭 頂 骨 分 離                                                         | 1 ( 1.2)                                                  | 0 ( 0 )                                                     | 1 ( 1.3)                                                    | 3 ( 3.3)  |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 頭 頂 間 骨 分 離                                                       | 0 ( 0 )                                                   | 0 ( 0 )                                                     | 1 ( 1.3)                                                    | 0 ( 0 )   |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 頸 椎 体 ・ 弓 癒 合                                                     | 6 ( 7.3)                                                  | 3 ( 4.8)                                                    | 10 (12.8)                                                   | 13 (14.3) |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 頸 椎 弓 形 成 不 全                                                     | 0 ( 0 )                                                   | 0 ( 0 )                                                     | 1 ( 1.3)                                                    | 0 ( 0 )   |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 胸 骨 核 癒 合                                                         | 1 ( 1.2)                                                  | 2 ( 3.2)                                                    | 0 ( 0 )                                                     | 0 ( 0 )   |
|      | 骨 格 異 常 (%)      | 胸 骨 核 非 対 称                                                                                                                                                                                              | 0 ( 0 )                                                           | 2 ( 3.2)                                                  | 1 ( 1.3)                                                    | 2 ( 2.2)                                                    |           |
|      |                  | 中 節 骨 分 離                                                                                                                                                                                                | 0 ( 0 )                                                           | 1 ( 1.6)                                                  | 0 ( 0 )                                                     | 0 ( 0 )                                                     |           |
|      |                  | 児 格 変 異 (%)                                                                                                                                                                                              | 舌 骨 体 分 離                                                         | 25 (30.5)                                                 | 18 (29.0)                                                   | 26 (33.3)                                                   | 32 (35.2) |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 舌 骨 弓 短 小                                                         | 1 ( 1.2)                                                  | 1 ( 1.6)                                                    | 0 ( 0 )                                                     | 0 ( 0 )   |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 舌 骨 弓 弯 曲                                                         | 6 ( 7.3)                                                  | 3 ( 4.8)                                                    | 2 ( 2.6)                                                    | 3 ( 3.3)  |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 仙 椎 前 椎 骨 数 27                                                    | 3 ( 3.7)                                                  | 1 ( 1.6)                                                    | 1 ( 1.3)                                                    | 2 ( 2.2)  |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 頸 肋                                                               | 5 ( 6.1)                                                  | 0 ( 0 )                                                     | 2 ( 2.6)                                                    | 0 ( 0 )   |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 頸 椎 体 分 離                                                         | 0 ( 0 )                                                   | 0 ( 0 )                                                     | 0 ( 0 )                                                     | 1 ( 1.1)  |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 頸 椎 体 変 形                                                         | 3 ( 3.7)                                                  | 1 ( 1.6)                                                    | 5 ( 6.4)                                                    | 8 ( 8.8)  |
|      |                  |                                                                                                                                                                                                          | 仙 尾 椎 体 変 形                                                       | 3 ( 3.7)                                                  | 4 ( 6.5)                                                    | 2 ( 2.6)                                                    | 2 ( 2.2)  |
|      | 仙 尾 椎 体 偏 位      |                                                                                                                                                                                                          | 3 ( 3.7)                                                          | 5 ( 8.1)                                                  | 4 ( 5.1)                                                    | 3 ( 3.3)                                                    |           |
|      | 13 肋 骨           |                                                                                                                                                                                                          | 10 (12.2)                                                         | 2 ( 3.2)                                                  | 10 (12.8)                                                   | 15 (16.5)                                                   |           |
|      | 胸 骨 核 分 離        | 0 ( 0 )                                                                                                                                                                                                  | 0 ( 0 )                                                           | 1 ( 1.3)                                                  | 1 ( 1.1)                                                    |                                                             |           |

表ニ-20 (つづき)

| 投 与 量 (mg/kg)    |                |                                                                                | 対 照                                                          | 2.5                                                              | 10                                                     | 40                                                     |                                                        |
|------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 試<br>験<br>結<br>果 | F <sub>1</sub> | 化                                                                              | 平均仙尾椎化骨数 <sup>a)</sup>                                       | 18.8±0.58/18.8±0.41                                              | 18.9±0.78/18.6±0.69                                    | 19.0±0.55/18.9±0.60                                    | 19.0±0.51/18.8±0.48                                    |
|                  |                | 骨                                                                              | 平均指骨中節骨化骨数 <sup>a)</sup>                                     | 3.8±0.39/ 3.8±0.37                                               | 3.7±0.42/ 3.7±0.33                                     | 3.8±0.32/ 3.7±0.38                                     | 3.8±0.31/ 3.6±0.40                                     |
|                  |                | 骨                                                                              | 平均指骨基節骨化骨数 <sup>a)</sup>                                     | 5.0±0.14/ 5.0±0.00                                               | 5.0±0.00/ 5.0±0.06                                     | 5.0±0.00/ 5.0±0.00                                     | 5.0±0.00/ 5.0±0.00                                     |
|                  |                | 進                                                                              | 第5・6胸骨核未化骨(%)                                                | 8 ( 9.8)                                                         | 1 ( 1.6)                                               | 6 ( 7.7)                                               | 3 ( 3.3)                                               |
|                  |                | 行                                                                              | 中手骨未化骨(%)                                                    | 0 ( 0 )                                                          | 2 ( 3.2)                                               | 2 ( 2.6)                                               | 0 ( 0 )                                                |
|                  |                | 行                                                                              | 中節骨未化骨(%)                                                    | 0 ( 0 )                                                          | 0 ( 0 )                                                | 0 ( 0 )                                                | 0 ( 0 )                                                |
|                  |                | 行                                                                              | 距骨未化骨(%)                                                     | 0 ( 0 )                                                          | 0 ( 0 )                                                | 0 ( 0 )                                                | 0 ( 0 )                                                |
|                  | 胎              | 内 臓 奇 形                                                                        |                                                              | 4 / 82<br>肺動脈低形成・心室中隔欠損・肺動脈弁閉鎖(2)、<br>肺動脈低形成・心室中隔欠損(1)、心室中隔欠損(1) | 2 / 62<br>右大動脈弓・心室中隔欠損(1)、心室中隔欠損(1)                    | 3 / 78<br>心室中隔欠損(2)、横隔膜ヘルニア・左前大静脈欠損(1)                 | 1 / 91<br>横隔膜ヘルニア・心室中隔欠損(1)                            |
|                  |                | 内臓<br>軽度<br>異常                                                                 | 肺 低 形 成<br>虫 垂 分 岐<br>胆 嚢 低 形 成<br>胆 嚢 変 形<br>(%)<br>胆 嚢 重 複 | 0 ( 0 )<br>3 ( 3.7)<br>1 ( 1.2)<br>0 ( 0 )<br>1 ( 1.2)           | 0 ( 0 )<br>3 ( 4.8)<br>0 ( 0 )<br>1 ( 1.6)<br>1 ( 1.6) | 1 ( 1.3)<br>2 ( 2.6)<br>0 ( 0 )<br>2 ( 2.6)<br>0 ( 0 ) | 1 ( 1.1)<br>1 ( 1.1)<br>0 ( 0 )<br>3 ( 3.3)<br>0 ( 0 ) |
|                  | 児              | 内臓<br>変異                                                                       | 右鎖骨下動脈走行異常<br>後大静脈走行異常<br>肺中間葉低形成<br>(%)<br>心臓過剰冠狀動脈口        | 2 ( 2.4)<br>11 (13.4)<br>0 ( 0 )<br>17 (20.7)                    | 2 ( 3.2)<br>7 (11.3)<br>1 ( 1.6)<br>11 (17.7)          | 3 ( 3.8)<br>10 (12.8)<br>0 ( 0 )<br>12 (15.4)          | 1 ( 1.1)<br>10 (11.0)<br>0 ( 0 )<br>16 (17.6)          |
| 無 毒 性 量          |                | F <sub>0</sub> : 2.5mg/kg、F <sub>0</sub> 生殖能: 40mg/kg、F <sub>1</sub> : 40mg/kg |                                                              |                                                                  |                                                        |                                                        |                                                        |

症状、体重、摂餌量については、対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。

a) 誤投与による死亡

b) 母獣の剖検で、腎臓、胆嚢および消化管の異常等が投与群に散見されたが、いずれの所見も偶発的にみられるもので、被験物質に起因するものではなかった。

c) 2.5 および 10mg/kg群の胚・児死亡率の高値は、当該施設の同系統ウサギの背景データ(7.7~17.4%)と比較して、2.5mg/kg群でやや高い値を示したが、用量依存性はなく、また、40mg/kg群では対照群との差がないことから、偶発的なものと考えられた。なお、2.5mg/kg群の生存胎児数の低値は同群の胚・児死亡率の高値に付随したものと考えられた。

d) 胚・児死亡率は総胚・児死亡数/総着床数により算出、( )内は胚・児死亡数/着床数

e) 雄/雌

\* p < 0.05

## 4-(3) ラットにおける周産期・授乳期投与試験

表ニ-21 ラットにおける周産期・授乳期投与試験成績

|      |                      |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |                              |                      |                                           |                     |
|------|----------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------------------------|---------------------|
| 試験方法 | 動物                   |                     | ラット (SD系)、9 週齢、体重 雌 196~242g、1 群の妊娠雌数23匹                                                                                                                                                                                                                       |                    |                              |                      |                                           |                     |
|      | 投与量<br>及<br>設定<br>根拠 |                     | 投与量 : 0.2、1、5mg/kg<br>設定根拠: 用量設定のための周産期及び授乳期投与試験の結果、5mg/kg 以上で母獣の体重増加量及び摂餌量の低値、ならびに出生率の低値を認めた。さらに 10mg/kg以上の投与では、眼瞼下垂、自発運動減少などを認め、加えて 30mg/kgでは、F <sub>1</sub> 児の周産期死亡率の高値ならびに生下時体重及び生存率の低値を認めた。以上より、最高用量は母獣の体重及び摂餌量に影響を及ぼすと考えられる5mg/kg とし、以下1及び0.2mg/kgを設定した。 |                    |                              |                      |                                           |                     |
|      | 投与方法                 |                     | 投与量が5 ml/kg となるように 0.5%メチルセルローズ溶液で懸濁し、1日1回経口投与、照群には溶媒のみを同様に同容量投与した。                                                                                                                                                                                            |                    |                              |                      |                                           |                     |
|      | 投与期間                 |                     | 妊娠17日から分娩後20日まで                                                                                                                                                                                                                                                |                    |                              |                      |                                           |                     |
| 試験結果 | 投与量 (mg/kg)          |                     | 対 照                                                                                                                                                                                                                                                            | 0.2                | 1                            | 5                    |                                           |                     |
|      | F <sub>0</sub>       | 死 亡 状 況             | 0 / 23<br>異常なし                                                                                                                                                                                                                                                 | 0 / 23<br>異常なし     | 0 / 23<br>異常なし               | 0 / 23<br>膈口周囲赤色液(1) |                                           |                     |
|      |                      | 摂 餌 量               | —                                                                                                                                                                                                                                                              | 増加抑制<br>↓          | 増加抑制<br>↓                    | 増加抑制<br>↓            |                                           |                     |
|      |                      | 妊 娠 期 間 (日)         | 21.0                                                                                                                                                                                                                                                           | 21.1               | 21.3*                        | 21.2                 |                                           |                     |
|      |                      | 出 産 率 <sup>a)</sup> | 100 (23/23)                                                                                                                                                                                                                                                    | 100 (23/23)        | 100 (23/23)                  | 100 (23/23)          |                                           |                     |
|      | 分娩異常                 |                     | 0                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                  | 0                            | 0                    |                                           |                     |
|      | 剖 検                  |                     | 肝臓尾状葉一部黄白色(1)                                                                                                                                                                                                                                                  | 腺胃部黒色点(1)、肝臓小隆起(1) | 肝臓小隆起(2)                     | 異常なし                 |                                           |                     |
|      | F <sub>1</sub>       | 出生時                 | 出 生 率 <sup>b)</sup>                                                                                                                                                                                                                                            | 94.4 (334/354)     | 92.1 (316/343)               | 91.9 (316/344)       | 87.1* (316/363)                           |                     |
|      |                      |                     | 周 産 期 死 亡 率 <sup>c)</sup>                                                                                                                                                                                                                                      | 0.9 (3/337)        | 0.6 (2/318)                  | 2.8 (9/325)          | 8.1** (28/344)                            |                     |
|      |                      |                     | 平均体重(g、雄/雌)                                                                                                                                                                                                                                                    | 6.0±0.42/5.6±0.45  | 6.2±0.57/5.8±0.51            | 6.3±0.82/5.9±0.79    | 5.9±0.70/5.6±0.68                         |                     |
|      |                      | 外 形 異 常             |                                                                                                                                                                                                                                                                | 0 / 334            | 0 / 316                      | 0 / 316              | 0 / 316                                   |                     |
|      |                      | 哺 育 期               | 生 存 率                                                                                                                                                                                                                                                          | 4日 <sup>d)</sup>   | 98.8 (330/334)               | 99.1 (313/316)       | 99.7 (315/316)                            | 89.9** (284/316)    |
|      |                      |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                | 21日 <sup>e)</sup>  | 99.5 (183/184)               | 99.5 (182/183)       | 98.9 (181/183)                            | 100 (172/172)       |
|      |                      |                     | 平均体重(g、雄/雌)                                                                                                                                                                                                                                                    | 4日                 | 10.1±0.86/9.5±0.94           | 10.2±1.54/9.8±1.38   | 10.5±1.74/10.1±1.68                       | 9.6±1.50/9.1±1.46   |
|      |                      |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                | 21日                | 58.0±4.62/55.7±4.17          | 58.0±5.92/55.8±5.83  | 59.7±5.43/57.4±4.75                       | 56.1±7.57/52.9±9.78 |
|      |                      | 生 後 期               | 形 態 分 化                                                                                                                                                                                                                                                        |                    | 異常なし                         | 異常なし                 | 異常なし                                      | 異常なし                |
|      |                      |                     | 生 得 反 射 <sup>f)</sup>                                                                                                                                                                                                                                          |                    | 異常なし                         | 異常なし                 | 異常なし                                      | 異常なし                |
|      | 剖 検 <sup>g)</sup>    |                     | 21日                                                                                                                                                                                                                                                            | 異常なし               | 異常なし                         | 水腎症(1)               | 側脳室拡大(1)                                  |                     |
|      | 臓 器 重 量              |                     | 21日                                                                                                                                                                                                                                                            | —                  | 異常なし                         | 異常なし                 | 脾臓↑(雄) <sup>h)</sup><br>卵巣↓ <sup>i)</sup> |                     |
|      | 児 乳 後                | 離 生 存 率             | 56日 <sup>j)</sup>                                                                                                                                                                                                                                              | 100 (92/92)        | 100 (92/92)                  | 100 (91/91)          | 100 (88/88)                               |                     |
|      |                      |                     | 70日 <sup>k)</sup>                                                                                                                                                                                                                                              | 100 (46/46)        | 100 (46/46)                  | 100 (46/46)          | 100 (45/45)                               |                     |
|      |                      | 平均体重(g、雄/雌)         | 56日                                                                                                                                                                                                                                                            | 357±23.5/228±15.7  | 356±30.3/228±17.8            | 357±27.3/230±13.9    | 347±28.4/225±19.3                         |                     |
|      |                      |                     | 70日                                                                                                                                                                                                                                                            | 459±27.9/273±23.6  | 458±38.3/272±25.1            | 450±31.8/272±18.0    | 442±41.0/266±20.8                         |                     |
| 症 状  |                      | 異常なし                | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                           | 異常なし               | 削瘦・円背位・爪先歩行(1) <sup>l)</sup> |                      |                                           |                     |

表ニ-21 (つづき)

| 投 与 量 (mg/kg)         |                               |                           |                       | 対 照                                                                            | 0.2                      | 1                     | 5                   |                     |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| 試<br>験<br>生<br>結<br>果 | F <sub>1</sub><br>出<br>生<br>後 | 離<br>乳                    | 形 態 分 化               |                                                                                | 異常なし                     | 異常なし                  | 異常なし                | 異常なし                |
|                       |                               |                           | 行 動 検 査 <sup>a)</sup> | 28日                                                                            | —                        | 区画横切り回数↑<br>排尿回数↓ (雌) | 区画横切り回数↑            | 脱糞数↓ (雌)            |
|                       |                               | 学 習 能 力 検 査 <sup>a)</sup> |                       | 異常なし                                                                           | 異常なし                     | 異常なし                  | 異常なし                |                     |
|                       |                               | 剖 検 <sup>b)</sup>         |                       | 56日                                                                            | 肝臓尾状葉一部黄色<br>(1)、腎盂拡張(1) | 肝臓小隆起(1)              | 肝臓尾状葉暗赤色(1)         | 腎臓表面白色斑(1)          |
|                       |                               | 臓 器 重 量                   |                       | 56日                                                                            | —                        | 異常なし                  | 異常なし                | 異常なし                |
|                       | 生<br>殖<br>能                   | 交 配 数 (雄/雌)               |                       | 23 / 23                                                                        | 23 / 23                  | 23 / 23               | 22 / 23             |                     |
|                       |                               | 妊娠数/交尾数                   | 雄                     | 19 / 23                                                                        | 22 / 23                  | 21 / 22               | 18 / 21             |                     |
|                       |                               |                           | 雌                     | 19 / 23                                                                        | 21 / 22                  | 22 / 23               | 19 / 22             |                     |
|                       |                               | 平均着床数/平均黄体数               |                       |                                                                                | 14.4±2.65/15.9±2.27      | 13.8±2.30/15.0±1.82   | 14.5±1.50/15.2±1.51 | 14.2±1.89/15.2±2.07 |
|                       | F <sub>2</sub><br>胎<br>児      | 平 均 生 存 胎 児 数             |                       | 13.9 ± 2.68                                                                    | 13.1 ± 2.52              | 14.0 ± 1.68           | 13.6 ± 2.24         |                     |
|                       |                               | 胚・児 死 亡 率 <sup>b)</sup>   |                       | 2.9 (8/273)                                                                    | 4.5 (13/289)             | 3.1 (10/319)          | 4.1 (11/269)        |                     |
|                       |                               | 性 比 (雄/雌雄×100)            |                       | 51                                                                             | 51                       | 52                    | 52                  |                     |
|                       |                               | 平均胎児体重                    | 雄                     | 3.69 ± 0.474                                                                   | 3.71 ± 0.232             | 3.71 ± 0.210          | 3.68 ± 0.189        |                     |
|                       |                               |                           | (g)<br>雌              | 3.49 ± 0.397                                                                   | 3.52 ± 0.248             | 3.51 ± 0.211          | 3.51 ± 0.178        |                     |
|                       | 外 形 異 常                       |                           |                       | 1 / 265<br>臍帯ヘルニア・頸部浮腫                                                         | 1 / 276<br>肝臓及び腸管脱出      | 0 / 309               | 0 / 258             |                     |
| 無 毒 性 量               |                               |                           |                       | F <sub>0</sub> : 0.2mg/kg未満、F <sub>0</sub> 生殖能: 1mg/kg、F <sub>1</sub> : 1mg/kg |                          |                       |                     |                     |

症状、体重、摂餌量については、対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。

a) ( )内は生存児分娩動物数/妊娠動物数

b) ( )内は分娩観察時生存児数/着床痕数

c) ( )内は分娩観察時死亡児数/分娩児数

d) ( )内は生後4日生存児数/生産児数

e) ( )内は生後21日生存児数/間引後児数

f) 正向反射、後肢屈曲反射、角膜反射、耳介反射、聴覚、痛覚、背地走性。

g) これらの他に対照群を含む各群の雌雄で肝臓の小隆起及び腎臓の水胞点、対照群及び5mg/kgで雌に腎盂拡張が少数例に認められた。

h) 脾臓の体重比重量の高値は雄のみの変化であり、2週間経口投与試験では認められていないことから偶発的なものと考えられた。

i) 卵巣は絶対・体重比重量共低値を認めたが、病理組織学的検査で対照群と差はなく、膈開口の発現に影響はみられず、生後56日の臓器重量でも異常を認めなかったことから偶発的なものと考えられた。

j) ( )内は生後56日生存児数/離乳後児数

k) ( )内は生後70日生存児数/生後56日解剖後児数

l) 離乳時の体重が低値であった雌1例のみに認められ、生後35日以降はいずれの症状も回復したため、母獣の哺育能の低下が要因と考えられた。

m) オープンフィールド試験

n) 明暗弁別学習能力検査

o) これらの他に、腎臓の陥凹点あるいは水胞点が各群雌雄に、精巣の小、大または弾力性欠如が雄で5mg/kg群を除く全群に散見された。

p) 胚・児死亡率は総胚・児死亡数/総着床数により算出、( )内は胚・児死亡数/着床数

\* p < 0.05、\*\* p < 0.01

## 5. 依存性

アカゲザルおよびラットを用いて以下の検討を行った（表ニ-22）。

表ニ-22 薬物依存性試験一覧

| 動物種<br>(系統) | 試験項目         | 投与経路     | 投与量 (mg/kg/日)                                                                             |
|-------------|--------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| アカゲザル       | 急性中枢神経系効果    | iv<br>po | 0.00375, 0.015, 0.06<br>1, 2, 4                                                           |
|             | バルビタール退薬症候抑制 | po       | 1, 2, 4 <sup>a)</sup><br>ジエタム <sup>b)</sup> : 8, 16                                       |
|             | 静脈内自己投与試験    | iv       | 0.001, 0.004, 0.008 mg/kg/回 <sup>b)</sup>                                                 |
| ラット         | 急性中枢神経系効果    | po       | 1, 4, 16, 64, 256                                                                         |
|             | 身体依存形成       | 混餌       | 高濃度: 0.3~1.2mg/g food <sup>c)</sup><br>低濃度: 高濃度の 1/4<br>ジエタム <sup>b)</sup> : 2~8mg/g food |

a) 経口投与の一般状態観察で明らかな中枢神経抑制効果がみられた用量として 1, 2 および 4mg/kg を選定した。

b) 十数回摂取した時の総量が、静脈内投与の一般状態観察で明らかな中枢神経抑制効果がみられた 0.015mg/kg/日となる単位用量として 0.001mg/kg/回を選定し、以後自発摂取の有無や摂取中の変化を参考として、0.004 および 0.008mg/kg/回を選定した。

c) 中枢神経抑制効果が持続的に認められた用量 (64mg/kg 以上)、および 2 週間経口投与試験で体重増加抑制 (50mg/kg 以上)、摂餌量低下 (150mg/kg 以上) が認められた用量を勘案し、1 日あたりの摂取量が 60~150mg/kg となる 1.2mg/g food を第 4 週の飼料中濃度の目安とし、0.3mg/g food から経過をみながら増量した。

### (1) アカゲザルにおける急性中枢神経系効果観察

静脈内投与試験では、各群 1 ないし 4 頭のサルに 0.00375, 0.015 および 0.06mg/kg を投与し、一般状態を観察した。0.00375mg/kg では、観察者に対する攻撃行動の増強がみられたが、これは媒体投与後にもみられたものであった。0.015mg/kg では、運動低下、動作緩慢、閉眼、観察者への反応低下、観察者への攻撃行動の減弱等の中枢神経系抑制に基づく変化がみられた。0.06mg/kg では、横臥、閉眼、抱腹姿勢、咳等の強い変化も観察された。これらの症状のうち、攻撃行動の減弱および動作緩慢は投与 5~8 時間後まで持続して認められた。

経口投与試験では、各群 2 あるいは 3 頭のサルに 1, 2 および 4mg/kg を投与し、一般状態を観察した。いずれの用量においてもカタレプシー、動作緩慢、閉眼、観察者への反応低下、運動低下等の中枢神経系抑制に基づく変化がみられた（表ニ-23）。



表ニ-23 アカゲザルにおける急性中枢神経系効果

| 症候     | 発現例数                             |             |           |          |                                 |       |       |       |
|--------|----------------------------------|-------------|-----------|----------|---------------------------------|-------|-------|-------|
|        | 静脈内投与 mg/kg (動物数 <sup>a)</sup> ) |             |           |          | 経口投与 mg/kg (動物数 <sup>a)</sup> ) |       |       |       |
|        | 0 (4)                            | 0.00375 (2) | 0.015 (4) | 0.06 (1) | 0 (4)                           | 1 (3) | 2 (3) | 4 (2) |
| 流涎     | 1                                |             |           |          |                                 |       |       |       |
| 攻撃行動増強 | 2                                | 2           | 1         |          |                                 |       | 1     |       |
| 怯え表情減弱 | 1                                |             | 2         |          |                                 | 1     | 1     |       |
| 摂食低下   |                                  |             | 1         |          |                                 | 1     |       | 2     |
| 啼鳴     |                                  |             | 1         |          |                                 | 1     |       | 1     |
| 立毛     |                                  |             | 1         |          |                                 |       |       |       |
| 攻撃行動減弱 |                                  |             | 2         |          |                                 |       |       |       |
| 怯え表情増強 |                                  |             | 1         | 1        |                                 | 1     |       | 1     |
| 抱腹姿勢   |                                  |             | 1         | 1        |                                 |       | 2     |       |
| 横臥     |                                  |             | 1         | 1        |                                 | 1     |       | 2     |
| 反応性低下  |                                  |             | 2         | 1        |                                 | 2     | 2     | 2     |
| 閉眼     |                                  |             | 2         | 1        |                                 | 2     | 2     | 2     |
| 運動低下   |                                  |             | 3         | 1        |                                 | 2     | 3     | 2     |
| 動作緩慢   |                                  |             | 3         | 1        |                                 | 2     | 1     | 2     |
| あくび    |                                  |             |           | 1        |                                 | 1     |       |       |
| 咳      |                                  |             |           | 1        |                                 |       |       |       |
| カタレプシー |                                  |             |           |          |                                 | 1     | 1     | 2     |

a) 6頭のサルを5日以上の間隔をあげ、反復使用した。静脈内投与2回、経口投与2回の順で各用量を無作為割付けしたが、同じ動物に同一用量をくりかえし割付けないようにした。

## (2) アカゲザルにおけるバルビタール退薬症候抑制実験

バルビタール退薬症候を発現しているサル（各用量2あるいは3頭）に、ペロスピロン（1, 2および4mg/kg）およびジアゼパム（8および16 mg/kg）を単回経口投与した。

ペロスピロン投与では、4mg/kgの1頭で退薬症候の抑制が「軽度」であった以外はすべて「なし」と判定された。「軽度」と判定されたサルでは投与前にたまたま痙攣がみられ、このことにより投与後の抑制程度の判定が「軽度」となった。しかし、この抑制の程度は自然変動の範囲内であり、本薬自体の影響によるものとは考えられなかった。ジアゼパム投与では、上記用量での退薬症候の抑制は「中等度」あるいは「顕著」と判定された（表ニ-24）。

よって、ジアゼパムにはバルビタールとの間の交差身体依存能が認められたが、ペロスピロンにはこのような交差身体依存能はないと考えられた。

表ニ-24 バルビタール身体依存アカゲザルにおける退薬症候抑制効果

| 薬物          | 投与量<br>(mg/kg) | 動物数 <sup>a)</sup> | 退薬症候の程度<br>[投与前]<br>( ) : のべ動物数 | 退薬症候の抑制<br>[投与後]<br>( ) : のべ動物数 |
|-------------|----------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 対照 (0.5%MC) | 0              | 3                 | 中等度 (3)                         | - (3)                           |
| ペロスピロン      | 1              | 2                 | 中等度 (2)                         | - (2)                           |
|             | 2              | 2                 | 中等度 (2)                         | - (2)                           |
|             | 4              | 3                 | 中等度 (2)<br>重度 (1)               | - (2)<br>+ (1) <sup>b)</sup>    |
| ジアゼパム       | 8              | 3                 | 中等度 (3)                         | ++ (2)<br>+++ (1)               |
|             | 16             | 2                 | 中等度 (2)                         | +++ (2)                         |

- : 抑制なし、+ : 軽度抑制、++ : 中等度抑制、+++ : 顕著な抑制

a) 6頭のサルを13日以上の間隔をあけ、3回反復使用した。各テストでは0.5%MCに1頭、ペロスピロンおよびジアゼパムのいずれかの用量を3～5頭に無作為に割付けた。各テスト間で同一用量をくりかえし割付けないようにした。

b) 投与前に痙攣が認められ重度の退薬症候と判定された動物に軽度抑制が観察された。

### (3) アカゲザルにおける静脈内自己投与実験

自己投与実験経験のあるサル4頭を用い、薬物および媒体を静脈内に植え込んだカテーテルを介して、サルがレバーを押す毎に静脈内に注入し、毎日の摂取回数および一般症状を観察した。

第1および第3観察期間は、生理食塩水の1日の摂取回数が7日間連続して10回以下となるまで続けた。第2観察期間は、ペントバルビタールの1日の摂取回数が連続5日間で25～30回になるまで続けた（但し、過量摂取を避けるため最大30回に制限した）。

第4、5、6観察期間は、ペロスピロンの単位用量0.001、0.004および0.008mg/kgについて各2週間自発摂取を観察した。

ペントバルビタールでは、4頭ともに自発摂取が明らかに増加し、同薬の強化効果が確認されたが、これらのサルにおいてペロスピロンのいずれの単位用量においても自発摂取の明らかな増加はみられなかった（表ニ-25）。一般状態観察において、サルにより摂食低下がみられることがあった。レバーに干しブドウをつけて、ペロスピロンの自発摂取を誘導した場合には、サルにより、運動低下、うずくまり姿勢、横臥、動作緩慢等の中枢神経抑制症状がみられることがあった。

従って、アカゲザルにおいて静脈内経路で与えたペロスピロンには強化効果はないと考えられた。

表ニ-25 アカゲザルにおける静脈内自己投与実験結果

|         |           |             | 1日当たりの自己投与回数（平均±標準誤差） |                       |          |          |
|---------|-----------|-------------|-----------------------|-----------------------|----------|----------|
| 動物No. 性 |           |             | 1321 雌                | 1359 雄                | 1369 雄   | 1370 雄   |
| 時期      | 薬物        | 投与量         |                       |                       |          |          |
| 1       | 生食        | 0.25 ml/kg  | 0.7±0.3               | 0.4±0.2               | 1.3±0.6  | 4.4±1.2  |
| 2       | ペントバルビタール | 1 mg/kg     | 29.0±1.0              | 30.0±0.0              | 29.2±0.8 | 29.2±0.8 |
| 3       | 生食        | 0.25 ml/kg  | 2.1±0.5               | 3.7±0.8               | 6.0±1.1  | 6.4±1.0  |
| 4       | ペロスピロン    | 0.001 mg/kg | 1.4±0.4               | 2.1±0.4               | 3.8±0.8  | 7.3±1.0  |
| 5       | ペロスピロン    | 0.004 mg/kg | 1.4±0.4               | 1.1±0.3               | 1.6±0.3  | 8.3±1.0  |
| 6       | ペロスピロン    | 0.008 mg/kg | 1.1±0.3 <sup>a)</sup> | 0.6±0.3 <sup>a)</sup> | 2.2±0.4  | 4.9±0.9  |
| 7       | 生食        | 0.25 ml/kg  | 0.7±0.3               | 0.3±0.2               | 1.7±0.8  | 4.3±0.9  |

a) 10日目と11日目にレバー上に干しブドウをつけて、レバー押し反応を誘導した。

#### (4) ラットにおける急性中枢神経系効果

各用量4匹のラットに、1, 4, 16, 64 および 256mg/kg を経口投与し、一般状態を観察した。1mg/kg では媒体投与の場合と区別できる変化はみられず、4 mg/kg では閉眼がみられた。16mg/kg 以上では閉眼、眼瞼下垂および刺激に対する反応性低下が、64mg/kg 以上では、さらに動作緩慢、呼吸不規則および筋弛緩がみられた。256mg/kg では加えて、横臥、カタレプシー様姿勢保持、低体温および下腹部の汚れがみられた。これらは基本的には中枢神経系抑制に基づく変化であった（表ニ-26）。

表ニ-26 ラットにおける急性中枢神経系効果

| 症候        | 発現例数 <sup>a)</sup>    |   |    |    |     |
|-----------|-----------------------|---|----|----|-----|
|           | 胃内投与 mg/kg (動物数：4匹/群) |   |    |    |     |
|           | 1                     | 4 | 16 | 64 | 256 |
| 閉眼        |                       | 1 | 3  | 4  | 4   |
| 呼吸不規則     |                       |   | 1  | 3  | 2   |
| 筋弛緩       |                       |   | 1  | 2  | 3   |
| 反応性低下     |                       |   | 2  | 3  | 4   |
| 眼瞼下垂      |                       |   | 3  | 4  | 4   |
| 啼鳴        |                       |   |    | 1  | 1   |
| 横臥        |                       |   |    | 1  | 3   |
| 動作緩慢      |                       |   |    | 4  | 3   |
| 反応性亢進     |                       |   |    | 1  |     |
| 開口        |                       |   |    |    | 1   |
| 匍匐        |                       |   |    |    | 1   |
| 運動低下の消失   |                       |   |    |    | 1   |
| 低体温       |                       |   |    |    | 2   |
| 下腹部の汚れ    |                       |   |    |    | 2   |
| カタレプシー様姿勢 |                       |   |    |    | 3   |

a) 媒体投与後の同一観察時間でみられなかった変化のみをペロスピロン投与による変化として選び出した。

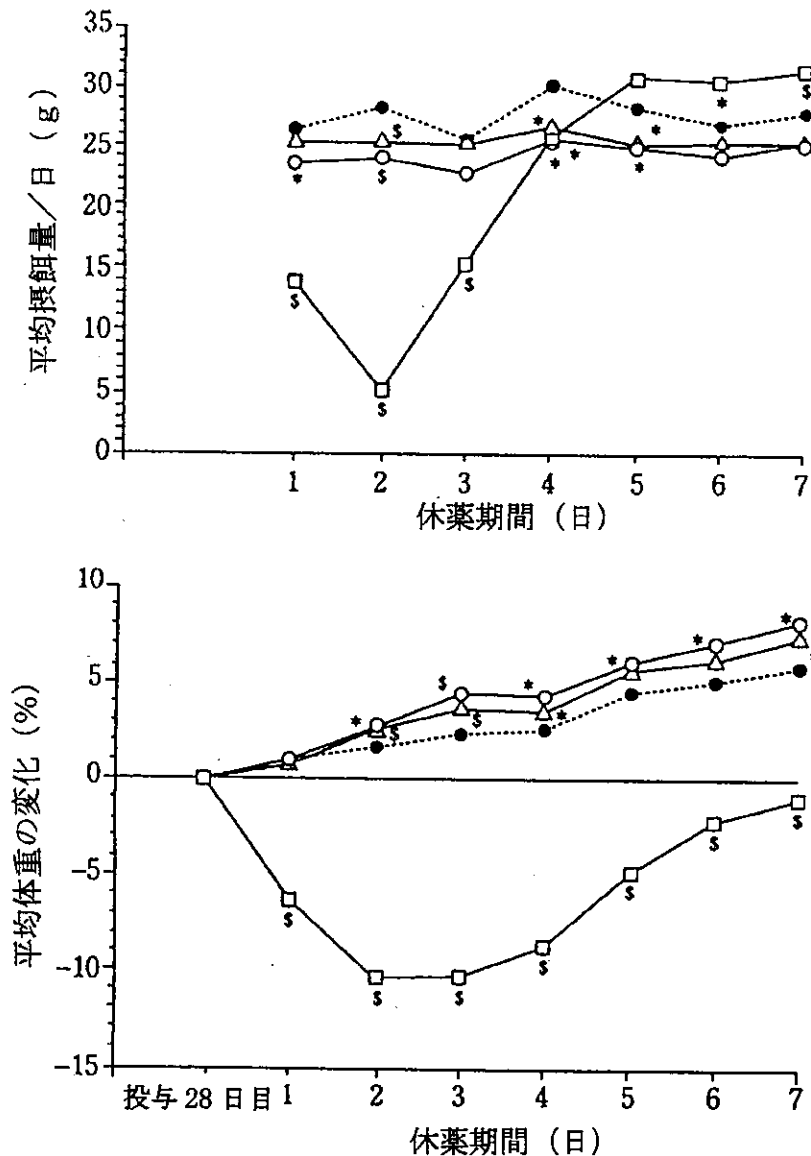
#### (5) ラットにおける薬物混餌法による身体依存形成実験(図ニ-1)

各群9あるいは10匹の4群を設けた。対照群には普通飼料のみを、ペロスピロン高濃度群には普通飼料にペロスピロンを0.3~1.2mg/g foodの濃度で混入したものを、ペロスピロン低濃度群には高濃度群の1/4のペロスピロン濃度の飼料を、またジアゼパム群には普通飼料にジアゼパムを2~8mg/g foodの濃度で混入したものを、いずれも4週間与えた。これらの適用期間における1日あたりの平均薬物摂取量は、ペロスピロン高濃度群で25.5~89.8mg/kg、低濃度群で6.2~22.7mg/kg、ジアゼパム群で177.6~672.8mg/kgであった。

この後、普通飼料に切り替えて休薬観察を行ったところ、ジアゼパム群では摂餌量と体重が第2あるいは第3日をピークとして著しく減少した。これに対して、ペロスピロンの両群では体重の減少はみられず、摂餌量の減少はあったもののジアゼパム群のようなピークはみられなかった。

適用期間中には、いずれの群においても明らかな中枢抑制効果はみられなかったが、休薬期間中の退薬症候観察において、ジアゼパム群では刺激に対する反応性亢進がみられた。

従って、この実験でジアゼパムの身体依存形成能が確認されたが、ペロスピロンには身体依存形成能は認められなかった。



図二一 ラットにおける薬物混餌法による身体依存形成実験

休薬期間におけるラットの平均摂餌量/日 (上) および平均体重変化 (下)

対照群 (n=9) を除き各群 n=10

● : 対照群 (普通飼料を 28 日間摂取)

△ : ペロスピロン低濃度群 (ペロスピロン, 0.075-0.3mg/g food を 28 日間摂取)

○ : ペロスピロン高濃度群 (ペロスピロン, 0.3-1.2mg/g food を 28 日間摂取)

□ : ジアゼパム群 (ジアゼパム, 2-8mg/g food を 28 日間摂取)

\* :  $P < 0.05$ , \$ :  $P < 0.01$  (対照群と比較して)

以上の結果から、ペロスピロンには明らかな急性中枢神経系抑制効果がみられたが、身体依存形成能およびバルビタール型の交差身体依存能はないと考えられた。また、本薬には強化効果もみられず、従ってペロスピロンに精神依存性があることを示唆する成績は認められなかった。

## 6. 抗原性

ペロスピロンの抗原性について、モルモットを用いて、皮内反応、全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応およびゲル内沈降反応の試験を行った結果、いずれの抗体検出系においても陰性であり、ペロスピロンはモルモットにおいて抗原性を示さないと考えられた（表ニ-27）。

表ニ-27 抗原性試験成績

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |               |           |         |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------|---------|
| 動 物               | モルモット（Hartley系）、雄 体重 350～440g、使用動物数 50 匹                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |               |           |         |
| 抗 原               | ペロスピロン<br>ペロスピロン+FCA <sup>a)</sup><br>Egg Albumin+FCA（陽性対照）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |           |         |
| 感 作               | ペロスピロン：0.6mg/匹 隔日3日 経口投与<br>ペロスピロン+FCA：3.0mg/匹 隔日3日 筋肉内投与<br>Egg Albumin+FCA：1.0mg/匹 隔日3日 筋肉内投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |               |           |         |
| 試験方法              | <p>1. 皮内反応<br/>最終感作17日後に生理食塩液に溶解したペロスピロン50<math>\mu</math>g/0.05mlを皮内投与し、4、24及び48時間後に局所反応を観察。</p> <p>2. 全身性アナフィラキシー反応<br/>皮内反応誘発7日後に生理食塩液に溶解したペロスピロン200<math>\mu</math>gを静脈内投与し、アナフィラキシー反応の有無を観察。</p> <p>3. PCA反応<br/>無処置モルモットに抗血清を皮内投与し、4時間後にペロスピロン200<math>\mu</math>g・エバンスブルー混合液を静脈内投与し、抗血清投与部位の色素斑直径を測定。</p> <p>4. ゲル内沈降反応<br/>寒天層中心のくぼみの抗原液とその周囲のくぼみの抗血清との間の沈降線形成の有無を室温で、2日間観察。</p> <p>1～4についてEgg Albuminも同様に処置・観察。</p> |               |           |         |
| 試験項目<br>及び<br>結 果 | 皮 内 反 応                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 全身性アナフィラキシー反応 | P C A 反 応 | ゲル内沈降反応 |
|                   | 陰 性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 陰 性           | 陰 性       | 陰 性     |
|                   | Egg Albumin は全項目で陽性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |               |           |         |
| 結 論               | 抗原性は認められない。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |           |         |

a) Freund's complete adjuvant

## 7. 変異原性

### (1) ペロスピロンの変異原性

ペロスピロン（無水物）の Ames 試験において、S9mix 存在下でネズミチフス菌の 1 株 (TA98) にのみ弱い変異原性（1000  $\mu$ g/プレートでの復帰変異コロニー数が溶媒対照値の 1.9 倍）が認められたが他の菌株では陰性であった（表ニ-28）。製剤原体であるペロスピロン（水和物）での Ames 試験では TA98 を含むすべての菌株で陰性であった（表ニ-29）。

哺乳類の培養細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験（チャイニーズハムスター肺由来 CHL/IU 細胞）（表ニ-30）、哺乳類の培養細胞を用いる *in vitro* 遺伝子突然変異性試験（チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞）（表ニ-31、32）、では陰性の結果が得られた。

また、マウス小核試験（骨髓細胞）（表ニ-33）およびラット肝細胞を用いる *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験（表ニ-34）でもすべて陰性の結果が得られた。

以上より、本剤は細菌を用いた復帰突然変異試験において弱い変異原性を有する可能性はあるものの、哺乳類の培養細胞における遺伝子突然変異性および哺乳動物における DNA 損傷性は認められず、染色体異常誘発性も認められなかったことから、哺乳動物に対する変異原性はないと考えられる。

### (2) 主要代謝物の変異原性

ペロスピロンの主要代謝物（ID-15036, ID-20234, ID-20235, ID-11614 および ID-15010）の変異原性について Ames 法による復帰突然変異試験で検討したところ、いずれの代謝物も S9mix の存在下および非存在下ともに復帰変異コロニー数の増加はみられず、陰性と判定された（表ニ-35）。

表二-28 細菌を用いる復帰突然変異試験成績 (Ames法)

| 化 合 物                | 添 加 量<br>( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )                                                                   | プレートあたりの復帰変異コロニー数 (1回目結果／2回目結果) |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |                 |                 | 判 定      |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|----------|
|                      |                                                                                                          | E. coli                         |                 | S. typhimurium  |                 |                 |                 |                 |                  |                 |                 |          |
|                      |                                                                                                          | WP2uvrA                         |                 | TA100           |                 | TA1535          |                 | TA98            |                  | TA1537          |                 |          |
|                      |                                                                                                          | S9mix                           | —               | +               | —               | +               | —               | +               | —                | +               | —               |          |
| 溶媒対照<br>(ジメチルスルホキシド) | (100 $\mu\text{l}$ )                                                                                     | 20<br>24                        | 22<br>32        | 143<br>145      | 116<br>138      | 14<br>16        | 15<br>13        | 34<br>28        | 53<br>44         | 11<br>12        | 19<br>28        |          |
| ペロスピロン<br>(無水物)      | 50                                                                                                       | NT                              | NT              | 149             | 118             | 14              | 15              | 25              | NT               | 10              | 19              | 弱い<br>陽性 |
|                      |                                                                                                          | NT                              | NT              | 156             | 144             | 14              | 21              | 32              | NT               | 7               | 22              |          |
|                      | 100                                                                                                      | 21                              | 26              | 155             | 128             | 13              | 18              | 32              | 58               | 9               | 18              |          |
|                      |                                                                                                          | 32                              | 29              | 150             | 149             | 14              | 13              | 26              | 46               | 7               | 22              |          |
|                      | 200                                                                                                      | 21                              | 26              | 153             | 128             | 16              | 14              | 35              | 61               | 12              | 28              |          |
|                      |                                                                                                          | 28                              | 32              | 157             | 154             | 9               | 19              | 34              | 58               | 12              | 33              |          |
|                      | 500                                                                                                      | 22                              | 26              | 135             | 146             | 16              | 16              | 36              | 79               | 12              | 29              |          |
|                      |                                                                                                          | 27                              | 33              | 152             | 149             | 11              | 14              | 27              | 67               | 12              | 26              |          |
|                      | 1000                                                                                                     | 19                              | 31              | 119             | 112             | 12              | 19              | 33              | 97               | 14              | 18              |          |
|                      |                                                                                                          | 29                              | 30              | 144             | 124             | 11              | 10              | 28              | 85               | 8               | 26              |          |
|                      | 2000                                                                                                     | 15                              | 25              | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 41 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> |          |
|                      |                                                                                                          | 20                              | 27              | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 33 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> |          |
|                      | 5000                                                                                                     | 0 <sup>a)</sup>                 | 0 <sup>a)</sup> | NT              | NT              | NT              | NT              | NT              | 0 <sup>a)</sup>  | NT              | NT              |          |
|                      |                                                                                                          | 0 <sup>a)</sup>                 | 0 <sup>a)</sup> | NT              | NT              | NT              | NT              | NT              | 0 <sup>a)</sup>  | NT              | NT              |          |
| 陽性対照                 |                                                                                                          | 230<br>214                      | 636<br>608      | 281<br>356      | 970<br>934      | 346<br>314      | 297<br>278      | 202<br>337      | 761<br>679       | 1631<br>1223    | 264<br>286      | 陽性       |
| 結 論                  | TA98株のS9mix 存在下復帰変異コロニー数が濃度依存的に増加する傾向が認められ、1000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 処理群では溶媒対照値の1.9倍を示し、弱い変異原性を認めた。 |                                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |                 |                 |          |

陽性対照化合物 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) :

|         | S9mix 非存在下                             | S9mix 存在下       |
|---------|----------------------------------------|-----------------|
| WP2uvrA | N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(2)            | 2-アミノアントラセン(20) |
| TA100   | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01) | ベンゾ(a)ピレン(5)    |
| TA1535  | アザナトリウム(0.5)                           | 2-アミノアントラセン(2)  |
| TA98    | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.1)  | ベンゾ(a)ピレン(5)    |
| TA1537  | 9-アミノアクリジン(80)                         | ベンゾ(a)ピレン(5)    |

a) : 被験物質による生育阻害作用が認められた。

NT : 試験せず。

表ニ-29 細菌を用いる復帰突然変異試験成績 (Ames法)

| 化 合 物               | 添 加 量 <sup>b)</sup><br>(μg/プレート) | プレートあたりの復帰変異コロニー数 (1回目結果／2回目結果) |                 |                   |                  |                 |                 |                 |                  |                 |                 | 判 定 |
|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----|
|                     |                                  | E. coli                         |                 | S. typhimurium    |                  |                 |                 |                 |                  |                 |                 |     |
|                     |                                  | WP2uvrA                         |                 | TA100             |                  | TA1535          |                 | TA98            |                  | TA1537          |                 |     |
|                     |                                  | S9mix                           | －               | ＋                 | －                | ＋               | －               | ＋               | －                | ＋               | －               |     |
| 溶媒対照<br>(メチルスルホキシド) | (100 μℓ )                        | 22<br>18                        | 25<br>23        | 99<br>89          | 101<br>103       | 7<br>7          | 8<br>14         | 15<br>18        | 30<br>28         | 6<br>13         | 17<br>23        |     |
| ペロスピロン<br>(二水和物)    | 78.1                             | NT                              | NT              | 94                | NT               | NT              | NT              | NT              | NT               | NT              | NT              | 陰性  |
|                     |                                  | NT                              | NT              | 106               | NT               | NT              | NT              | NT              | NT               | NT              | NT              |     |
|                     | 156                              | 23                              | 26              | 87                | 119              | 11              | 6               | 18              | 30               | 8               | 17              |     |
|                     |                                  | 19                              | 30              | 101               | 126              | 12              | 11              | 17              | 33               | 18              | 25              |     |
|                     | 313                              | 19                              | 31              | 90                | 115              | 9               | 9               | 19              | 32               | 9               | 17              |     |
|                     |                                  | 27                              | 30              | 105               | 119              | 9               | 10              | 19              | 29               | 18              | 30              |     |
|                     | 625                              | 17                              | 32              | 98                | 126              | 12              | 12              | 22              | 36               | 6               | 11              |     |
|                     |                                  | 20                              | 23              | 98                | 131              | 9               | 13              | 21              | 36               | 20              | 30              |     |
|                     | 1250                             | 10                              | 20              | 69 <sup>a)</sup>  | 117              | 8               | 9               | 17              | 40               | 6               | 9               |     |
|                     |                                  | 20                              | 25              | 107 <sup>a)</sup> | 100              | 9               | 15              | 25              | 49               | 22              | 28              |     |
|                     | 2500                             | 0 <sup>a)</sup>                 | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup>   | 17 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 3 <sup>a)</sup> | 7 <sup>a)</sup> | 5 <sup>a)</sup>  | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> |     |
|                     |                                  | 9 <sup>a)</sup>                 | 6 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup>   | 26 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 5 <sup>a)</sup> | 6 <sup>a)</sup> | 17 <sup>a)</sup> | 4 <sup>a)</sup> | 6 <sup>a)</sup> |     |
|                     | 5000                             | 0 <sup>a)</sup>                 | 0 <sup>a)</sup> | NT                | 0 <sup>a)</sup>  | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup>  | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> |     |
|                     |                                  | 0 <sup>a)</sup>                 | 0 <sup>a)</sup> | NT                | 0 <sup>a)</sup>  | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup>  | 0 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> |     |
| 陽性対照                |                                  | 175<br>154                      | 731<br>592      | 656<br>604        | 580<br>553       | 275<br>269      | 146<br>152      | 315<br>307      | 213<br>225       | 1104<br>873     | 89<br>146       | 陽性  |
| 結 論                 | ペロスピロン二水和物に突然変異誘発能はない。           |                                 |                 |                   |                  |                 |                 |                 |                  |                 |                 |     |

陽性対照化合物 ( $\mu$ g/プレート) :

|         | S9mix 非存在下                             | S9mix 存在下        |
|---------|----------------------------------------|------------------|
| WP2uvrA | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01) | 2-アミノアントラセン(10)  |
| TA100   | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01) | 2-アミノアントラセン(1)   |
| TA1535  | アジ化トリカド(0.5)                           | 2-アミノアントラセン(2)   |
| TA98    | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.1)  | 2-アミノアントラセン(0.5) |
| TA1537  | 9-アミノアクリジン(80)                         | 2-アミノアントラセン(2)   |

a) : 被験物質による生育阻害作用が認められた。

b) : 添加量はペロスピロン無水物換算。

NT : 試験せず。



表ニ-30 培養細胞を用いる染色体異常試験成績

| 使用細胞   |      |                   | チャイニーズハムスター肺由来CHL/IU細胞   |                   |     |     |     |     |      |         |      |      |      |     |     |        |
|--------|------|-------------------|--------------------------|-------------------|-----|-----|-----|-----|------|---------|------|------|------|-----|-----|--------|
|        | S 9  | 時間                | 濃 度                      | 構 造 異 常           |     |     |     |     |      | 異常細胞(%) |      | 判 定  | 数的異常 |     | 判 定 |        |
|        | mix  | (h)               | (μg/ml)                  | N                 | gap | ctb | cte | csb | cse  | 0th     | +g   |      | -g   | N   |     | 倍数体(%) |
| 直 接 法  | —    | 24-0              | 溶媒対照                     | 200               | 2   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0       | 1.0  | 0.0  | —    | 200 | 0.5 | —      |
|        |      |                   | 5                        | 200               | 0   | 0   | 0   | 0   | 1    | 0       | 0.5  | 0.5  | —    | 200 | 0.0 | —      |
|        |      |                   | 10                       | 200               | 1   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0       | 0.5  | 0.0  | —    | 200 | 0.0 | —      |
|        |      |                   | 20                       | 150 <sup>a)</sup> | 0   | 1   | 1   | 0   | 0    | 0       | 1.3  | 1.3  | —    | 150 | 0.7 | —      |
|        |      |                   | 陽性対照                     | 200               | 6   | 17  | 28  | 0   | 1    | 0       | 24.0 | 22.5 | +    | 200 | 0.0 | —      |
| 法      | —    | 48-0              | 溶媒対照                     | 200               | 1   | 2   | 0   | 0   | 0    | 0       | 1.5  | 1.0  | —    | 200 | 0.0 | —      |
|        |      |                   | 2.5                      | 200               | 0   | 1   | 1   | 0   | 0    | 0       | 1.0  | 1.0  | —    | 200 | 0.0 | —      |
|        |      |                   | 5                        | 200               | 2   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0       | 1.0  | 0.0  | —    | 200 | 0.0 | —      |
|        |      |                   | 10                       | 200               | 2   | 1   | 1   | 1   | 1    | 0       | 3.0  | 2.0  | —    | 200 | 0.0 | —      |
|        |      |                   | 陽性対照                     | 100 <sup>b)</sup> | 1   | 10  | 28  | 0   | 1    | 0       | 35.0 | 35.0 | +    | 100 | 0.0 | —      |
| 代謝活性化法 | +    | 6-18              | 溶媒対照                     | 200               | 0   | 2   | 1   | 0   | 0    | 0       | 1.5  | 1.5  | —    | 200 | 0.0 | —      |
|        |      |                   | 68                       | 200               | 1   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0       | 0.5  | 0.0  | —    | 200 | 1.0 | —      |
|        |      |                   | 90                       | 200               | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0       | 0.0  | 0.0  | —    | 200 | 0.5 | —      |
|        |      |                   | 120                      | 200               | 1   | 1   | 7   | 1   | 1    | 0       | 4.5  | 4.5  | —    | 200 | 1.0 | —      |
|        |      |                   | 160                      | Toxic             | —   | —   | —   | —   | —    | —       | —    | —    | —    | —   | —   | —      |
|        | 陽性対照 | 100 <sup>b)</sup> | 3                        | 13                | 49  | 1   | 0   | 0   | 55.0 | 54.0    | +    | 200  | 0.0  | —   |     |        |
|        | —    | 6-18              | 溶媒対照                     | 200               | 2   | 1   | 0   | 0   | 0    | 0       | 1.5  | 0.5  | —    | 200 | 0.0 | —      |
| 17     |      |                   | 200                      | 0                 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0.0     | 0.0  | —    | 200  | 0.5 | —   |        |
| 23     |      |                   | 200                      | 0                 | 0   | 2   | 0   | 0   | 0    | 1.0     | 1.0  | —    | 200  | 0.5 | —   |        |
| 30     |      |                   | 200                      | 2                 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 1.0     | 0.0  | —    | 200  | 0.0 | —   |        |
| 40     |      |                   | Toxic                    | —                 | —   | —   | —   | —   | —    | —       | —    | —    | —    | —   | —   |        |
| 陽性対照   | 200  | 0                 | 0                        | 0                 | 0   | 0   | 0   | 0.0 | 0.0  | —       | 200  | 0.0  | —    |     |     |        |
| 結 論    |      |                   | CHL/IU細胞に対する染色体異常誘発性はない。 |                   |     |     |     |     |      |         |      |      |      |     |     |        |

時間：処理時間一回復時間

N：観察細胞数

gap：染色体ギャップ及び染色体ギャップ，ctb：染色体切断

cte：染色体交換，csb：染色体切断

cse：染色体交換(二動原体、環状染色体等)，0th：断片化

+g：ギャップを含む異常

-g：ギャップを除く異常

溶媒対照：ジメチルスルホキシド 0.5%v/v

陽性対照：直接法 マイトマイシンC 0.02 $\mu$ g/ml代謝活性化法 シクロホスファミド 10 $\mu$ g/ml

Toxic：毒性のため標本が作製できなかった。

a)：毒性のため1標本は50細胞しか観察できなかった。

b)：明らかに陽性と判断されたので標本あたり50細胞で観察を打ち切った。

表二-31 培養細胞を用いる遺伝子突然変異性試験成績

| 使用細胞   |      | チャイニーズハムスター肺由来V79細胞        |                  |                                  |                                                               |    |
|--------|------|----------------------------|------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------|----|
| S9 mix |      | 濃度<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | 生存率<br>(%)       | コロニー形成率<br>(%)<br>(平均値 $\pm$ SD) | 突然変異率 <sup>a)</sup><br>( $\times 10^{-6}$ )<br>(平均値 $\pm$ SD) | 判定 |
| -      | 試験1  | 溶媒対照                       | 100              | 80.0 $\pm$ 6.3                   | 7.5 $\pm$ 4.7                                                 | -  |
|        |      | 20                         | 86.3             | 70.6 $\pm$ 4.2                   | 7.1 $\pm$ 2.5                                                 |    |
|        |      | 30                         | 72.5             | 83.4 $\pm$ 7.6                   | 4.8 $\pm$ 2.5                                                 |    |
|        |      | 40                         | 12.5             | 76.6 $\pm$ 9.8                   | 2.2 $\pm$ 4.2                                                 |    |
|        |      | 50                         | 0                | ND                               | ND                                                            |    |
|        | 陽性対照 | 86.4                       | 84.2 $\pm$ 9.9   | 201.5 $\pm$ 33.4                 | +                                                             |    |
|        | 試験2  | 溶媒対照                       | 100              | 87.6 $\pm$ 7.1                   | 9.1 $\pm$ 5.7                                                 | -  |
|        |      | 20                         | 82.4             | 94.0 $\pm$ 9.4                   | 6.4 $\pm$ 4.4                                                 |    |
|        |      | 30                         | 28.1             | 85.2 $\pm$ 8.5                   | 9.8 $\pm$ 6.5                                                 |    |
|        |      | 40                         | 0.2              | 90.8 $\pm$ 7.2                   | 7.7 $\pm$ 4.7                                                 |    |
|        |      | 50                         | 0.2              | ND                               | ND                                                            |    |
|        | 陽性対照 | 98.9                       | 85.6 $\pm$ 9.6   | 198.2 $\pm$ 34.3                 | +                                                             |    |
| +      | 試験1  | 溶媒対照                       | 100              | 67.0 $\pm$ 6.2                   | 3.5 $\pm$ 3.4                                                 | -  |
|        |      | 40                         | 92.3             | 80.2 $\pm$ 6.3                   | 3.3 $\pm$ 3.3                                                 |    |
|        |      | 50                         | 80.4             | 70.4 $\pm$ 5.2                   | 3.3 $\pm$ 4.5                                                 |    |
|        |      | 60                         | 90.2             | 67.2 $\pm$ 11.7                  | 3.5 $\pm$ 4.1                                                 |    |
|        |      | 70                         | 94.6             | 73.8 $\pm$ 8.0                   | 5.9 $\pm$ 3.7                                                 |    |
|        |      | 80                         | 28.1             | 80.4 $\pm$ 6.6                   | 8.3 $\pm$ 4.8                                                 |    |
|        | 陽性対照 | 86.2                       | 73.6 $\pm$ 6.4   | 276.3 $\pm$ 19.9                 | +                                                             |    |
|        | 試験2  | 溶媒対照                       | 100              | 79.8 $\pm$ 6.1                   | 0.4 $\pm$ 1.3                                                 | -  |
|        |      | 40                         | 107.0            | 82.4 $\pm$ 13.0                  | 2.8 $\pm$ 3.8                                                 |    |
|        |      | 50                         | 106.7            | 70.4 $\pm$ 9.6                   | 5.2 $\pm$ 2.7                                                 |    |
|        |      | 60                         | 96.0             | 66.4 $\pm$ 7.4                   | 2.0 $\pm$ 3.5                                                 |    |
|        |      | 70                         | 58.6             | 75.2 $\pm$ 7.8                   | 6.2 $\pm$ 4.3                                                 |    |
| 80     |      | 0.4                        | ND               | ND                               |                                                               |    |
| 陽性対照   | 76.8 | 66.2 $\pm$ 7.0             | 321.2 $\pm$ 46.1 | +                                |                                                               |    |
| 結論     |      | V79細胞に対する突然変異誘発性はない。       |                  |                                  |                                                               |    |

ND：細胞毒性が強く発現し、細胞が死滅してデータが得られなかった。

溶媒対照：ジメチルスルホキシド 1%

陽性対照：S9mix 非存在下 メタンスルホン酸エチル 200  $\mu\text{g/ml}$

S9mix 存在下 9, 10-ジメチル-1, 2-ベンズアントラセン 5  $\mu\text{g/ml}$

a)：当該試験実施時点での溶媒対照値のHistorical data

-S9：許容範囲 (平均値 $\pm$ 3SD) = 0~12.2 $\times 10^{-6}$  平均値=4.8 $\times 10^{-6}$ , SD=2.47 $\times 10^{-6}$  (n=42)

+S9：許容範囲 (平均値 $\pm$ 3SD) = 0~12.5 $\times 10^{-6}$  平均値=5.2 $\times 10^{-6}$ , SD=2.42 $\times 10^{-6}$  (n=28)

表ニ-32 培養細胞を用いる遺伝子突然変異性試験成績

| 使用細胞   |      | マウスリンフォーマL5178Y細胞          |            |                |            |                               |    |
|--------|------|----------------------------|------------|----------------|------------|-------------------------------|----|
| S9 mix |      | 濃度<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | RSG<br>(%) | コロニー形成率<br>(%) | RTG<br>(%) | 突然変異率<br>( $\times 10^{-6}$ ) | 判定 |
| -      | 試験1  | 溶媒対照                       | 100        | 99.3           | 100        | 59.4                          |    |
|        |      | 5                          | 96.7       | - a)           | - a)       | - a)                          |    |
|        |      | 10                         | 88.4       | 98.2           | 87.4       | 77.9                          |    |
|        |      | 15                         | 82.4       | 95.8           | 79.5       | 74.1                          |    |
|        |      | 20                         | 59.3       | 92.2           | 55.0       | 95.9                          |    |
|        |      | 22.5                       | 54.5       | 101.7          | 55.8       | 68.5                          | -  |
|        |      | 25                         | 15.4       | 94.8           | 14.7       | 86.1                          |    |
|        |      | 27.5                       | 9.9        | T              | T          | T                             |    |
|        |      | 30                         | T          | T              | T          | T                             |    |
|        | 陽性対照 | 47.9                       | 34.5       | 16.6           | 572.0      | +                             |    |
|        | 試験2  | 溶媒対照                       | 100        | 119.0          | 100        | 49.9                          |    |
|        |      | 5                          | 94.6       | 105.3          | 83.7       | 59.8                          |    |
|        |      | 10                         | 98.0       | 111.2          | 91.6       | 58.2                          |    |
|        |      | 15                         | 89.8       | 112.7          | - b)       | - b)                          | -  |
|        |      | 20                         | 79.7       | 110.5          | 74.1       | 55.7                          |    |
|        |      | 22.5                       | 65.5       | 115.7          | 63.7       | 56.5                          |    |
|        |      | 25                         | 37.8       | 117.3          | 37.2       | 56.0                          |    |
|        | 陽性対照 | 46.5                       | 41.0       | 16.0           | 533.3      | +                             |    |
| +      | 試験1  | 溶媒対照                       | 100        | 94.3           | 100        | 85.5                          |    |
|        |      | 40                         | 89.0       | 108.3          | 102.2      | 71.1                          |    |
|        |      | 60                         | 82.1       | 97.3           | 84.7       | 91.8                          |    |
|        |      | 80                         | 42.9       | 86.8           | 39.4       | 137.2                         |    |
|        |      | 90                         | 13.7       | 93.3           | 13.6       | 146.1                         |    |
|        |      | 92.5                       | 3.1        | T              | T          | T                             | -  |
|        |      | 95                         | 4.5        | T              | T          | T                             |    |
|        |      | 97.5                       | T          | T              | T          | T                             |    |
|        |      | 100                        | T          | T              | T          | T                             |    |
|        | 陽性対照 | 11.6                       | 12.2       | 1.5            | 1071.2     | +                             |    |
|        | 試験2  | 溶媒対照                       | 100        | 106.3          | 100        | 63.9                          |    |
|        |      | 40                         | 84.7       | 118.8          | 94.6       | 66.2                          |    |
|        |      | 60                         | 84.9       | 116.2          | 92.8       | 66.9                          |    |
|        |      | 80                         | 71.1       | 116.5          | 77.9       | 74.1                          |    |
|        |      | 85                         | 66.6       | 110.8          | 69.4       | 82.4                          | -  |
|        |      | 90                         | 48.2       | 115.8          | 52.5       | 86.0                          |    |
|        |      | 92.5                       | 39.9       | 110.2          | 41.3       | 95.0                          |    |
|        | 陽性対照 | 38.4                       | 55.3       | 20.0           | 484.9      | +                             |    |
| 結論     |      | L5178Y細胞に対する突然変異誘発性はない。    |            |                |            |                               |    |

溶媒対照：ジメチルスルホキシド 1%

陽性対照：S9mix 非存在下 メタンスルホン酸メチル 20  $\mu\text{g/ml}$ S9mix 存在下 20-メチルコラントレン 2  $\mu\text{g/ml}$ 

$$\text{RSG} = \frac{\text{処理群の累積細胞濃度}}{\text{陰性対照の累積細胞濃度}} \times 100 (\%)$$

$$\text{RTG} = \text{RSG} \times \text{コロニー形成率} (\%)$$

- a) : 突然変異細胞の検出は実施しなかった。

- b) : 3枚のプレートの内2枚にカビの混入が認められたため評価しなかった。

T : 強い細胞毒性のためデータが得られなかった。

表ニ-33 マウスにおける小核試験成績

|      |                        |                                                                                                                                                                                                                             |             |                                   |                                   |    |
|------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----|
| 試験方法 | 動物                     | マウス (BDF <sub>1</sub> 系)、雄9週齢、体重 25.3~28.4g、各群 6 匹                                                                                                                                                                          |             |                                   |                                   |    |
|      | 投与量及び設定根拠              | 投与量 : 80、160、320mg/kg<br>設定根拠: 予備試験で 480mg/kg で 1 例の死亡が認められ、320mg/kg で小核多染性赤血球出現頻度の増加傾向がわずかに認められたが統計学的に有意な増加ではなく、標本作製時期 (24、48、72 時間) による頻度の差は認められなかった。従って、320mg/kg を高用量とし以下公比 2 で 160 及び 80mg/kg を設定し、標本作製時期は投与後 24 時間とした。 |             |                                   |                                   |    |
|      | 投与方法                   | 投与液量が 10ml/kg となるように 1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、1 回経口投与、対照群には溶媒のみを同様に同容量投与した。マイトマイシン C は滅菌生理食塩液に溶解し、1 回腹腔内投与した。                                                                                                                      |             |                                   |                                   |    |
|      | 骨髓塗抹標本                 | 投与 24 時間後に屠殺、常法通り骨髓塗抹標本作製。                                                                                                                                                                                                  |             |                                   |                                   |    |
| 試験結果 | 観察                     | 1 匹につき、1000 個の多染性赤血球を観察し、小核の発現頻度を求める。                                                                                                                                                                                       |             |                                   |                                   |    |
|      | 投与量 (mg/kg)            | 観察時間 (hr)                                                                                                                                                                                                                   | 観察した多染性赤血球数 | 全赤血球中の多染性赤血球の比率 (%) <sup>a)</sup> | 小核を有する多染性赤血球出現率 (%) <sup>a)</sup> | 判定 |
|      | 溶媒対照                   | 24                                                                                                                                                                                                                          | 6,000       | 57.9 ± 6.8                        | 0.28 ± 0.21                       | —  |
|      | 80                     | 24                                                                                                                                                                                                                          | 6,000       | 55.6 ± 6.9                        | 0.23 ± 0.14                       |    |
|      | 160                    |                                                                                                                                                                                                                             | 6,000       | 52.4 ± 3.9                        | 0.30 ± 0.13                       |    |
|      | 320                    |                                                                                                                                                                                                                             | 6,000       | 50.3 ± 7.2                        | 0.45 ± 0.25                       |    |
| 結論   | 陽性対照                   | 24                                                                                                                                                                                                                          | 6,000       | 39.3 ± 4.4**                      | 6.40 ± 0.83**                     | +  |
|      | マウス骨髓中赤芽球に対して小核を誘起しない。 |                                                                                                                                                                                                                             |             |                                   |                                   |    |

マウスにおける動態試験で、骨髓中にペロスピロンおよび代謝物が検出され、骨髓への曝露が確認された。

溶媒対照: 1%メチルセルロース水溶液

陽性対照: マイトマイシン C 2mg/kg

a) 平均±標準偏差

\*\* : p < 0.01

表二-34 ラット肝細胞を用いる in vivo/in vitro 不定期DNA合成 (UDS) 試験成績

|      |                        |                                                                                                                                                                                                              |     |       |                    |                      |                       |                                 |    |
|------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------|----|
| 試験方法 | 動物                     | ラット (F344系)、雄8週齢、体重 184~205g、各群3匹                                                                                                                                                                            |     |       |                    |                      |                       |                                 |    |
|      | 投与量及び設定根拠              | 投与量 : 450、900mg/kg<br>設定根拠: 予備試験の結果、1120 及び 1400mg/kg で3例中2例が死亡し、投与群のすべての生存例で体温低下、自発運動減少、流涙、歩行困難及び腹臥位等の症状が観察された。従って、最大耐量付近と考えられる 900mg/kg を高用量とし、公比2で除した 450mg/kg を低用量とした。                                   |     |       |                    |                      |                       |                                 |    |
|      | 投与方法                   | 投与用量が 10ml/kg となるように 0.5%メチルセルローズ水溶液に懸濁し、1 回経口投与、溶媒対照群には溶媒のみを同様に同容量投与した。<br>2 時間処理の陽性対照としては、ジメチルニトロソアミン (DMN) 5mg/kg を注射用水に溶解、16 時間処理の陽性対照としては、2-アセチルアミノフルオレン (2 A A F) 100mg/kg をトウモロコシ油に懸濁し、それぞれ1 回経口投与した。 |     |       |                    |                      |                       |                                 |    |
|      | 標本の作製                  | 投与2、16 時間後に肝灌流、摘出、培養し、 <sup>3</sup> H-チミジンの取り込み後、オートラジオグラフを作製した。                                                                                                                                             |     |       |                    |                      |                       |                                 |    |
|      | 観察                     | 1 匹につき、100個の肝細胞を観察し、グレイン数を計測した。                                                                                                                                                                              |     |       |                    |                      |                       |                                 |    |
| 試験結果 |                        | 投与量<br>(mg/kg)                                                                                                                                                                                               | 動物数 | 観察細胞数 | 核グレイン数<br>(平均値±SD) | 細胞質グレイン数<br>(平均値±SD) | ネット核グレイン数<br>(平均値±SD) | 修復細胞数 <sup>a)</sup><br>(平均値±SD) | 判定 |
|      | 2 時間処理                 | 溶媒対照                                                                                                                                                                                                         | 3   | 300   | 7.5±0.7            | 9.5±0.7              | -2.1±0.1              | 0.7±0.6                         | -  |
|      |                        | 450                                                                                                                                                                                                          | 3   | 300   | 7.0±0.6            | 9.3±0.6              | -2.4±0.2              | 0.0±0.0                         |    |
|      |                        | 900                                                                                                                                                                                                          | 3   | 300   | 7.1±0.1            | 9.5±1.0              | -2.4±1.1              | 0.3±0.6                         |    |
|      |                        | 陽性対照                                                                                                                                                                                                         | 3   | 300   | 34.3±3.0           | 9.0±0.3              | 25.3±2.8              | 99.0±1.0                        |    |
|      | 16 時間処理                | 溶媒対照                                                                                                                                                                                                         | 3   | 300   | 6.1±0.5            | 8.7±0.5              | -2.6±0.3              | 0.3±0.6                         | -  |
|      |                        | 450                                                                                                                                                                                                          | 3   | 300   | 7.3±0.5            | 9.0±0.9              | -1.7±0.5              | 0.3±0.6                         |    |
|      |                        | 900                                                                                                                                                                                                          | 3   | 300   | 6.2±1.0            | 7.9±1.2              | -1.7±0.3              | 0.3±0.6                         |    |
|      |                        | 陽性対照                                                                                                                                                                                                         | 3   | 300   | 24.7±2.2           | 7.6±0.5              | 17.0±2.6              | 96.7±2.5                        |    |
| 結論   | ラット肝細胞に対するDNA修復誘発性はない。 |                                                                                                                                                                                                              |     |       |                    |                      |                       |                                 |    |

ラットにおける動態試験で、肝臓中にベロスピロンおよび代謝物が検出され、肝臓への曝露が確認された。

a) 修復細胞 (ネット核グレイン数が5以上を示す細胞) の数 (%)

溶媒対照: 0.5%メチルセルローズ水溶液

陽性対照: 2時間処理 ジメチルニトロソアミン 5mg/kg

16時間処理 2-アセチルアミノフルオレン 100mg/kg

表ニ-35 (1) 主要代謝物、ID-15036 の細菌を用いる復帰突然変異試験成績

| 化 合 物                | 添 加 量<br>( $\mu$ g/プレート) | プレートあたりの復帰変異コロニー数 (1回目結果/2回目結果) |                 |                   |                  |                 |                 |                  |                 |                 |                 | 判 定 |    |
|----------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----|----|
|                      |                          | E. coli                         |                 | S. typhimurium    |                  |                 |                 |                  |                 |                 |                 |     |    |
|                      |                          | WP2uvrA                         |                 | TA100             |                  | TA1535          |                 | TA98             |                 | TA1537          |                 |     |    |
|                      |                          | S9mix                           | —               | +                 | —                | +               | —               | +                | —               | +               | —               |     | +  |
| 溶媒対照<br>(ジメチルスルホキシド) | (100 $\mu$ l)            | 26                              | 26              | 103               | 114              | 8               | 7               | 23               | 28              | 9               | 9               |     |    |
|                      |                          | 15                              | 28              | 102               | 94               | 7               | 6               | 29               | 26              | 9               | 11              |     |    |
| ID-15036             | 39.1                     | NT                              | NT              | 123               | NT               | NT              | NT              | NT               | NT              | NT              | NT              | NT  | 陰性 |
|                      |                          | NT                              | NT              | 115               | NT               | NT              | NT              | NT               | NT              | NT              | NT              | NT  |    |
|                      | 78.1                     | NT                              | NT              | 119               | NT               | 7               | 14              | NT               | NT              | NT              | Nt              |     |    |
|                      |                          | NT                              | NT              | 102               | NT               | 11              | 9               | NT               | NT              | NT              | NT              |     |    |
|                      | 156                      | 19                              | 28              | 119               | 111              | 12              | 9               | 19               | 30              | 8               | 14              |     |    |
|                      |                          | 20                              | 28              | 114               | 122              | 8               | 14              | 20               | 28              | 6               | 13              |     |    |
|                      | 313                      | 19                              | 27              | 115               | 119              | 5               | 13              | 23               | 30              | 11              | 11              |     |    |
|                      |                          | 21                              | 29              | 94                | 113              | 13              | 9               | 20               | 39              | 15              | 8               |     |    |
|                      | 625                      | 22                              | 26              | 111               | 119              | 8               | 7               | 21               | 28              | 12              | 8               |     |    |
|                      |                          | 20                              | 20              | 90 <sup>a)</sup>  | 107              | 8               | 7               | 19               | 29              | 12              | 8               |     |    |
|                      | 1250                     | 17                              | 22              | 117 <sup>a)</sup> | 115              | 8               | 9               | 24               | 37              | 16              | 11              |     |    |
|                      |                          | 19                              | 26              | 95 <sup>a)</sup>  | 125              | 7               | 12              | 19               | 35              | 8               | 10              |     |    |
|                      | 2500 <sup>b)</sup>       | 15                              | 18              | NT                | 46 <sup>a)</sup> | 4 <sup>a)</sup> | 6 <sup>a)</sup> | 14 <sup>a)</sup> | 22              | 3               | 7               |     |    |
|                      |                          | 13                              | 13              | NT                | 51 <sup>a)</sup> | 3 <sup>a)</sup> | 6 <sup>a)</sup> | 12 <sup>a)</sup> | 37              | 5               | 7               |     |    |
|                      | 5000 <sup>c)</sup>       | 17                              | 0 <sup>a)</sup> | NT                | 0 <sup>a)</sup>  | NT              | NT              | 23 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 4 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> |     |    |
|                      |                          | 20                              | 0 <sup>a)</sup> | NT                | 0 <sup>a)</sup>  | NT              | NT              | 13 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> | 5 <sup>a)</sup> | 0 <sup>a)</sup> |     |    |
| 陽性対照                 |                          | 158                             | 592             | 700               | 624              | 266             | 146             | 332              | 249             | 552             | 131             | 陽性  |    |
|                      |                          | 136                             | 466             | 629               | 547              | 264             | 147             | 275              | 193             | 542             | 112             |     |    |
| 結 論                  | 突然変異性なし                  |                                 |                 |                   |                  |                 |                 |                  |                 |                 |                 |     |    |

陽性対照化合物 ( $\mu$ g/プレート) :

|         | S9mix 非存在下                             | S9mix 存在下        |
|---------|----------------------------------------|------------------|
| WP2uvrA | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01) | 2-アミノアントラセン(10)  |
| TA100   | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01) | 2-アミノアントラセン(1)   |
| TA1535  | 7-ヒナトリウム(0.5)                          | 2-アミノアントラセン(2)   |
| TA98    | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.1)  | 2-アミノアントラセン(0.5) |
| TA1537  | 9-アミノアクリジン(80)                         | 2-アミノアントラセン(2)   |

a) : 被験物質による生育阻害作用が認められた。

b) : S9mix非存在下で被験物質の析出が認められた。

c) : S9mix存在下、非存在下共に被験物質の析出が認められた。

NT : 試験せず。

表ニ-35(2) 主要代謝物、ID-20234 の細菌を用いる復帰突然変異試験成績

| 化 合 物           | 添 加 量<br>(μg/プレート) | プレートあたりの復帰変異コロニー数 (1回目結果/2回目結果) |                  |                  |                   |                  |                 |                  |                  |                 |                  | 判 定 |
|-----------------|--------------------|---------------------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|-----|
|                 |                    | E. coli                         |                  | S. typhimurium   |                   |                  |                 |                  |                  |                 |                  |     |
|                 |                    | WP2uvrA                         |                  | TA100            |                   | TA1535           |                 | TA98             |                  | TA1537          |                  |     |
|                 |                    | S9mix                           | －                | ＋                | －                 | ＋                | －               | ＋                | －                | ＋               | －                |     |
| 溶媒対照<br>(滅菌精製水) | (100μℓ)            | 26                              | 33               | 95               | 112               | 10               | 7               | 26               | 27               | 8               | 13               |     |
|                 |                    | 23                              | 25               | 124              | 97                | 15               | 8               | 30               | 30               | 8               | 13               |     |
| ID-20234        | 39.1               | 25                              | NT               | 103              | 118               | 7                | 8               | 23               | 29               | 7               | NT               | 陰性  |
|                 |                    | 20                              | NT               | 114              | 96                | 8                | 10              | 28               | 36               | 10              | NT               |     |
|                 | 78.1               | 22                              | NT               | 102              | 120               | 8                | 11              | 22               | 41               | 7               | 15               |     |
|                 |                    | 22                              | NT               | 138              | 81                | 6                | 7               | 28               | 32               | 10              | 11               |     |
|                 | 156                | 27                              | 31               | 90               | 126               | 7                | 12              | 21               | 31               | 5               | 7                |     |
|                 |                    | 18                              | 20               | 120              | 98                | 8                | 7               | 33               | 40               | 8               | 11               |     |
|                 | 313                | 23                              | 35               | 80               | 128               | 7                | 10              | 22               | 38               | 5               | 10               |     |
|                 |                    | 18                              | 26               | 123              | 126               | 8                | 10              | 20               | 37               | 5               | 8                |     |
|                 | 625                | 19                              | 35               | 95 <sup>a)</sup> | 114               | 7 <sup>a)</sup>  | 15              | 17 <sup>a)</sup> | 32               | 6 <sup>a)</sup> | 16               |     |
|                 |                    | 20                              | 26               | 93 <sup>a)</sup> | 125               | 10 <sup>a)</sup> | 9               | 19 <sup>a)</sup> | 39               | 3 <sup>a)</sup> | 13               |     |
|                 | 1250               | 19 <sup>a)</sup>                | 28               | 78 <sup>a)</sup> | 106 <sup>a)</sup> | 7 <sup>a)</sup>  | 8 <sup>a)</sup> | 16 <sup>a)</sup> | 27 <sup>a)</sup> | 5 <sup>a)</sup> | 13 <sup>a)</sup> |     |
|                 |                    | 16 <sup>a)</sup>                | 25               | 78 <sup>a)</sup> | 104 <sup>a)</sup> | 5 <sup>a)</sup>  | 7 <sup>a)</sup> | 8 <sup>a)</sup>  | 27 <sup>a)</sup> | 3 <sup>a)</sup> | 7 <sup>a)</sup>  |     |
|                 | 2500               | NT                              | 21 <sup>a)</sup> | NT               | NT                | NT               | NT              | NT               | NT               | NT              | 7 <sup>a)</sup>  |     |
|                 |                    | NT                              | 18 <sup>a)</sup> | NT               | NT                | NT               | NT              | NT               | NT               | NT              | 8 <sup>a)</sup>  |     |
|                 | 5000               | NT                              | 11 <sup>a)</sup> | NT               | NT                | NT               | NT              | NT               | NT               | NT              | NT               |     |
|                 |                    | NT                              | 18 <sup>a)</sup> | NT               | NT                | NT               | NT              | NT               | NT               | NT              | NT               |     |
| 陽性対照            |                    | 129                             | 644              | 593              | 608               | 309              | 144             | 276              | 258              | 645             | 109              | 陽性  |
|                 |                    | 164                             | 566              | 690              | 673               | 274              | 154             | 255              | 251              | 609             | 168              |     |
| 結 論             | 突然変異性なし            |                                 |                  |                  |                   |                  |                 |                  |                  |                 |                  |     |

陽性対照化合物 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) :

S9mix 非存在下  
 WP2uvrA 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01)  
 TA100 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01)  
 TA1535 7-ヒナトリウム(0.5)  
 TA98 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.1)  
 TA1537 9-アミノアクリジン(80)

S9mix 存在下  
 2-アミノアントラセン(10)  
 2-アミノアントラセン(1)  
 2-アミノアントラセン(2)  
 2-アミノアントラセン(0.5)  
 2-アミノアントラセン(2)

a) : 被験物質による生育阻害作用が認められた。  
 NT : 試験せず。

表ニ-35(3) 主要代謝物、ID-20235 の細菌を用いる復帰突然変異試験成績

| 化 合 物           | 添 加 量<br>( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) | プレートあたりの復帰変異コロニー数 (1回目結果／2回目結果) |                  |                  |                   |                 |                  |                  |                  |                 |                 | 判 定 |
|-----------------|----------------------------------------|---------------------------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----|
|                 |                                        | E. coli                         |                  | S. typhimurium   |                   |                 |                  |                  |                  |                 |                 |     |
|                 |                                        | WP2uvrA                         |                  | TA100            |                   | TA1535          |                  | TA98             |                  | TA1537          |                 |     |
|                 |                                        | S9mix                           | －                | ＋                | －                 | ＋               | －                | ＋                | －                | ＋               | －               |     |
| 溶媒対照<br>(滅菌精製水) | (100 $\mu\text{L}$ )                   | 23                              | 28               | 87               | 116               | 8               | 8                | 18               | 36               | 7               | 13              |     |
|                 |                                        | 21                              | 24               | 108              | 108               | 7               | 11               | 27               | 24               | 6               | 13              |     |
| ID-20235        | 39.1                                   | 25                              | NT               | 90               | 124               | 7               | NT               | 15               | NT               | 4               | NT              | 陰性  |
|                 |                                        | 30                              | NT               | 111              | 113               | 14              | NT               | 29               | NT               | 8               | NT              |     |
|                 | 78.1                                   | 20                              | NT               | 108              | 132               | 6               | NT               | 26               | NT               | 12              | 14              |     |
|                 |                                        | 23                              | NT               | 106              | 107               | 9               | NT               | 23               | NT               | 8               | 11              |     |
|                 | 156                                    | 21                              | 26               | 95               | 125               | 6               | 6                | 27               | 33               | 8               | 14              |     |
|                 |                                        | 29                              | 29               | 118              | 118               | 9               | 10               | 25               | 31               | 7               | 15              |     |
|                 | 313                                    | 20                              | 26               | 99               | 129               | 7               | 12               | 13               | 38               | 10              | 14              |     |
|                 |                                        | 25                              | 26               | 106              | 108               | 7               | 7                | 24               | 31               | 6               | 12              |     |
|                 | 625                                    | 24                              | 27               | 101              | 126               | 8               | 11               | 14 <sup>a)</sup> | 43               | 7               | 12              |     |
|                 |                                        | 23                              | 23               | 92               | 136               | 8               | 10               | 14               | 34               | 10              | 9               |     |
|                 | 1250                                   | 13                              | 20               | 70 <sup>a)</sup> | 109 <sup>a)</sup> | 5 <sup>a)</sup> | 9                | 16 <sup>a)</sup> | 36               | 6 <sup>a)</sup> | 10              |     |
|                 |                                        | 19 <sup>a)</sup>                | 28               | 83 <sup>a)</sup> | 106 <sup>a)</sup> | 6 <sup>a)</sup> | 14               | 18 <sup>a)</sup> | 34               | 2 <sup>a)</sup> | 6               |     |
|                 | 2500                                   | NT                              | 20               | NT               | NT                | NT              | 11 <sup>a)</sup> | NT               | 28 <sup>a)</sup> | NT              | 7 <sup>a)</sup> |     |
|                 |                                        | NT                              | 19 <sup>a)</sup> | NT               | NT                | NT              | 13 <sup>a)</sup> | NT               | 22 <sup>a)</sup> | NT              | 4 <sup>a)</sup> |     |
|                 | 5000                                   | NT                              | 16               | NT               | NT                | NT              | 5 <sup>a)</sup>  | NT               | 20 <sup>a)</sup> | NT              | NT              |     |
|                 |                                        | NT                              | 14 <sup>a)</sup> | NT               | NT                | NT              | 5 <sup>a)</sup>  | NT               | 13 <sup>a)</sup> | NT              | NT              |     |
| 陽性対照            |                                        | 161                             | 575              | 574              | 622               | 302             | 152              | 224              | 288              | 788             | 128             | 陽性  |
|                 |                                        | 162                             | 591              | 683              | 647               | 274             | 178              | 259              | 242              | 673             | 142             |     |
| 結 論             | 突然変異性なし                                |                                 |                  |                  |                   |                 |                  |                  |                  |                 |                 |     |

陽性対照化合物 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) :

S9mix 非存在下  
 WP2uvrA 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01)  
 TA100 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01)  
 TA1535 アジ化トリウム(0.5)  
 TA98 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.1)  
 TA1537 9-アミノアクリン(80)

S9mix 存在下  
 2-アミノアントラセン(10)  
 2-アミノアントラセン(1)  
 2-アミノアントラセン(2)  
 2-アミノアントラセン(0.5)  
 2-アミノアントラセン(2)

a) : 被験物質による生育阻害作用が認められた。  
 NT : 試験せず。



表ニ-35(4) 主要代謝物、ID-11614 の細菌を用いる復帰突然変異試験成績

| 化 合 物                | 添 加 量<br>(μg/プレート) | プレートあたりの復帰変異コロニー数 (1回目結果/2回目結果) |                  |                   |                   |                  |                  |                  |                  |                  |                  | 判 定 |
|----------------------|--------------------|---------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----|
|                      |                    | E. coli                         |                  | S. typhimurium    |                   |                  |                  |                  |                  |                  |                  |     |
|                      |                    | WP2uvrA                         |                  | TA100             |                   | TA1535           |                  | TA98             |                  | TA1537           |                  |     |
|                      |                    | S9mix                           | —                | +                 | —                 | +                | —                | +                | —                | +                | —                |     |
| 溶媒対照<br>(ジメチルスルホキシド) | (100μℓ)            | 22                              | 26               | 136               | 139               | 14               | 13               | 14               | 42               | 10               | 12               |     |
|                      |                    | 22                              | 26               | 128               | 136               | 8                | 11               | 18               | 46               | 7                | 10               |     |
| ID-11614             | 19.5               | NT                              | NT               | NT                | NT                | NT               | NT               | 21               | NT               | NT               | NT               | 陰性  |
|                      |                    | NT                              | NT               | NT                | NT                | NT               | NT               | 21               | NT               | NT               | NT               |     |
|                      | 39.1               | NT                              | NT               | 153               | NT                | 11               | NT               | 24               | NT               | 11               | NT               |     |
|                      |                    | NT                              | NT               | 147               | NT                | 12               | NT               | 16               | NT               | 12               | NT               |     |
|                      | 78.1               | NT                              | NT               | 159               | NT                | 9                | 10               | 15               | NT               | 5                | NT               |     |
|                      |                    | NT                              | NT               | 156               | NT                | 9                | 14               | 16               | NT               | 5                | NT               |     |
|                      | 156                | 26                              | 30               | 163               | 195               | 11               | 12               | 19               | 36               | 10               | 13               |     |
|                      |                    | 22                              | 27               | 140               | 194               | 6                | 14               | 17               | 31               | 4                | 13               |     |
|                      | 313                | 27                              | 21               | 150               | 210               | 9                | 10               | 28               | 32               | 16               | 13               |     |
|                      |                    | 25                              | 21               | 138               | 189               | 9                | 12               | 16               | 27               | 8                | 18               |     |
|                      | 625                | 27                              | 23               | 173               | 217               | 12               | 8                | 11 <sup>a)</sup> | 41               | 15               | 11               |     |
|                      |                    | 28                              | 27               | 134               | 202               | 12               | 16               | 20 <sup>a)</sup> | 39               | 13               | 14               |     |
|                      | 1250               | 20                              | 30               | 118 <sup>a)</sup> | 202               | 6 <sup>a)</sup>  | 6                | NT               | 30               | 11 <sup>a)</sup> | 17               |     |
|                      |                    | 22                              | 25               | 128 <sup>a)</sup> | 240               | 13 <sup>a)</sup> | 10               | NT               | 39               | 10 <sup>a)</sup> | 15               |     |
|                      | 2500 <sup>b)</sup> | 17 <sup>a)</sup>                | 33 <sup>a)</sup> | NT                | 163 <sup>a)</sup> | NT               | 6 <sup>a)</sup>  | NT               | 39               | NT               | 14 <sup>a)</sup> |     |
|                      |                    | 15 <sup>a)</sup>                | 28 <sup>a)</sup> | NT                | 165 <sup>a)</sup> | NT               | 12 <sup>a)</sup> | NT               | 30 <sup>a)</sup> | NT               | 12 <sup>a)</sup> |     |
|                      | 5000 <sup>b)</sup> | 21 <sup>a)</sup>                | 23 <sup>a)</sup> | NT                | 92 <sup>a)</sup>  | NT               | NT               | NT               | 0 <sup>a)</sup>  | NT               | 7 <sup>a)</sup>  |     |
|                      |                    | 17 <sup>a)</sup>                | 17 <sup>a)</sup> | NT                | 0 <sup>a)</sup>   | NT               | NT               | NT               | 0 <sup>a)</sup>  | NT               | 7 <sup>a)</sup>  |     |
| 陽性対照                 |                    | 166                             | 550              | 623               | 654               | 315              | 216              | 389              | 242              | 535              | 142              | 陽性  |
|                      |                    | 154                             | 511              | 560               | 611               | 309              | 205              | 366              | 253              | 470              | 131              |     |
| 結 論                  | 突然変異性なし            |                                 |                  |                   |                   |                  |                  |                  |                  |                  |                  |     |

陽性対照化合物 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) :

|         | S9mix 非存在下                             | S9mix 存在下        |
|---------|----------------------------------------|------------------|
| WP2uvrA | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01) | 2-アミノアントラセン(10)  |
| TA100   | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01) | 2-アミノアントラセン(1)   |
| TA1535  | アフラトキシンA(0.5)                          | 2-アミノアントラセン(2)   |
| TA98    | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.1)  | 2-アミノアントラセン(0.5) |
| TA1537  | 9-アミノアクリジン(80)                         | 2-アミノアントラセン(2)   |

a) : 被験物質による生育阻害作用が認められた。

b) : S9mix存在下で被験物質の析出が認められた。

NT : 試験せず。

表ニ-35(5) 主要代謝物、ID-15010 の細菌を用いる復帰突然変異試験成績

| 化 合 物                | 添 加 量<br>( $\mu$ g/プレート) | プレートあたりの復帰変異コロニー数 (1回目結果/2回目結果) |     |                |     |        |     |      |     |        |     | 判 定 |     |    |
|----------------------|--------------------------|---------------------------------|-----|----------------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|-----|-----|----|
|                      |                          | E. coli                         |     | S. typhimurium |     |        |     |      |     |        |     |     |     |    |
|                      |                          | WP2uvrA                         |     | TA100          |     | TA1535 |     | TA98 |     | TA1537 |     |     |     |    |
|                      |                          | S9mix                           | —   | +              | —   | +      | —   | +    | —   | +      | —   |     | +   |    |
| 溶媒対照<br>(ジメチルスルホキシド) | (100 $\mu$ l )           | 20                              | 25  | 97             | 102 | 10     | 13  | 26   | 32  | 6      | 15  |     |     |    |
|                      |                          | 27                              | 31  | 89             | 98  | 7      | 13  | 16   | 23  | 6      | 8   |     |     |    |
| ID-15010             | 313                      | 20                              | 24  | 105            | 113 | 6      | 9   | 29   | 24  | 8      | 7   | 陰性  |     |    |
|                      |                          | 15                              | 33  | 82             | 111 | 14     | 7   | 21   | 32  | 10     | 11  |     |     |    |
|                      | 625                      | 17                              | 23  | 106            | 104 | 8      | 10  | 17   | 23  | 8      | 14  |     |     |    |
|                      |                          | 15                              | 24  | 93             | 93  | 7      | 8   | 18   | 29  | 5      | 13  |     |     |    |
|                      | 1250                     | 20                              | 24  | 96             | 101 | 9      | 5   | 19   | 23  | 6      | 14  |     |     |    |
|                      |                          | 20                              | 24  | 78             | 100 | 6      | 7   | 14   | 29  | 7      | 10  |     |     |    |
|                      | 2500                     | 20                              | 23  | 96             | 108 | 8      | 5   | 25   | 28  | 8      | 14  |     |     |    |
|                      |                          | 26                              | 32  | 75             | 97  | 16     | 7   | 21   | 32  | 8      | 18  |     |     |    |
|                      | 5000                     | 13                              | 24  | 85             | 89  | 8      | 11  | 22   | 29  | 5      | 10  |     |     |    |
|                      |                          | 23                              | 29  | 90             | 96  | 5      | 12  | 11   | 24  | 7      | 7   |     |     |    |
|                      | 陽性対照                     |                                 | 146 | 616            | 803 | 719    | 307 | 176  | 330 | 277    | 830 |     | 177 | 陽性 |
|                      |                          |                                 | 146 | 530            | 552 | 610    | 313 | 154  | 286 | 275    | 726 |     | 115 |    |
| 結 論                  | 突然変異性なし                  |                                 |     |                |     |        |     |      |     |        |     |     |     |    |

陽性対照化合物 ( $\mu\text{g}$ /プレート) :

|         | S9mix 非存在下                             | S9mix 存在下        |
|---------|----------------------------------------|------------------|
| WP2uvrA | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01) | 2-アミノアントラセン(10)  |
| TA100   | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.01) | 2-アミノアントラセン(1)   |
| TA1535  | アジ化ナトリウム(0.5)                          | 2-アミノアントラセン(2)   |
| TA98    | 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(0.1)  | 2-アミノアントラセン(0.5) |
| TA1537  | 9-アミノアクリジン(80)                         | 2-アミノアントラセン(2)   |

## 8. がん原性

ペロスピロンのがん原性を ICR 系 CD-1 マウスおよび SD 系 CD ラットを用いて検討した。これらの系統は、がん原性試験によく用いられており、かつ試験施設における背景値が豊富であることより選択した。また、同時にトキシコキネティクスについても検討を行った。

投与量はマウスおよびラットともに、本試験に先立って実施したトキシコキネティクスを含む 3 ヶ月間混餌投与予備試験の結果をもとに設定した（表ニ-46、47）。

### (1) マウス

雄には 7, 20, 70 および 200mg/kg を 91 週間、雌には 10, 30, 100 および 300mg/kg を 95 週間にわたり混餌投与した結果、雄の 70mg/kg 以上、雌の 100mg/kg 以上で眼瞼下垂が認められ、雄では 70mg/kg 以上で摂餌量の低値、20mg/kg 以上で体重増加抑制が認められたが、雌では摂餌量に対する影響は明らかでなく体重はむしろ対照群の増加を上回る傾向を認めた。雌の 30mg/kg 以上で死亡率の上昇が認められ、剖検および病理組織学的検査結果から主な死因は悪性乳腺腫瘍であることが示唆された。雌の病理組織学的検査では下垂体腫瘍の増加も認めた（表ニ-42、43）。これらの腫瘍の発現例数のまとめを表ニ-36 および 37 に示し、IARC 推奨による Time-to-tumor 法<sup>1)</sup>による統計学的解析結果を以下に述べる。

下垂体腫瘍…前葉の腺腫が 300mg/kg 群で有意に増加し ( $p<0.01$ )、これは施設の背景データを上回った。Time-to-tumor 法では、全投与群を含めた場合、下垂体腫瘍の総数（良性および悪性）において増加の傾向が有意に認められた ( $p<0.001$ ) が、300mg/kg 群を除くともはや有意ではなかった ( $p=0.20$ )。悪性腫瘍については、統計学的有意差はなく（傾向検定で  $p=0.097$ ）、良性腫瘍の増加が 300mg/kg 群でのみ有意に認められた。

表ニ-36 雌マウスでの下垂体腫瘍発現例数

| 投 与 群<br>(mg/kg/day) | 対 照 |    | 10 |    | 30 |    | 100 |    | 300 |     |
|----------------------|-----|----|----|----|----|----|-----|----|-----|-----|
|                      | D   | T  | D  | T  | D  | T  | D   | T  | D   | T   |
| 下垂体腺腫（良性）            | 0   | 0  | 1  | 1  | 0  | 2  | 0   | 2  | 2   | 5** |
| 下垂体腺癌（悪性）            | 0   | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  | 0   | 0  | 0   | 1   |
| 検査例数                 | 17  | 28 | 19 | 29 | 25 | 21 | 28  | 22 | 33  | 17  |

\*\* :  $p<0.01$  片側-Fisher's Exact Test による増加

D : 途中死亡／切迫屠殺例

T : 投与終了時屠殺例

乳腺腫瘍…300mg/kg/day 群で悪性乳腺腫瘍が統計学的に有意に増加し ( $p<0.01$ )、施設の背景データの範囲を越えており、100 および 30mg/kg/day 群の値を大きく上回った。Time-to-tumor 法では、全投与群を含めた場合、乳腺腫瘍の総数（良性および悪性）において増加の傾向が有意に認められ ( $p<0.001$ )、300mg/kg/day 群を除いてもまだその傾向は有意であった ( $p=0.042$ ) が、対照群から 30mg/kg/day 群までの比較ではその傾向は有意ではなかった ( $p=0.16$ )。悪性腫瘍の増加については、高度に統計学的に有意であり ( $p<0.001$ )、300mg/kg/day 群を除いた場合もまだその傾向は有意であった ( $p=0.042$ ) が、対照群から 30mg/kg/day 群までの比較ではもはやその傾向は有意ではなかった ( $p=0.16$ )。すなわち、100 および 300mg/kg/day 群に対して悪性乳腺腫瘍の発現が有意に増加した。

表ニ-37 雌マウスでの乳腺腫瘍発現例数

| 投与群 (mg/kg/day) | 対照 |    | 10 |    | 30 |    | 100 |    | 300  |     |
|-----------------|----|----|----|----|----|----|-----|----|------|-----|
|                 | D  | T  | D  | T  | D  | T  | D   | T  | D    | T   |
| 乳腺腺腫 (良性)       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0  | 1    | 0   |
| 乳腺腺癌 (悪性)       | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 4   | 0  | 10** | 6** |
| 乳腺腺棘細胞腫 (悪性)    | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  | 0  | 0   | 1  | 3    | 3*  |
| 検査例数            | 19 | 31 | 20 | 30 | 27 | 23 | 28  | 22 | 33   | 17  |

\*: p&lt;0.05, \*\*: p&lt;0.01 片側-Fisher's Exact Test による増加

D: 途中死亡/切迫屠殺例

T: 投与終了時屠殺例

非腫瘍性病変としては、下垂体および乳腺の腫瘍性病変に関連するものとして、雌の全投与群で乳腺腺葉の過形成が認められ、これら乳腺の変化に関連して腺房細胞および導管の拡張と乳汁嚢胞の増加も認められた。その他、心臓、肝臓、腎臓、卵巣および包皮腺に老化に関連した変化が認められた。雌の300mg/kg/day 群では肺泡沫マクロファージ (程度は軽度) の発現例数が増加した。

トキシコキネティクスの結果、ペロスピロンに対する全身曝露 (平均血漿中濃度) は雌雄で差がなく、雄では投与量非依存的 (線形)、雌では投与量依存的 (非線形) であり、ID-15036 に対する全身曝露は、雌雄ともに投与量依存的 (非線形) であった。ペロスピロンおよび ID-15036 の平均血漿中濃度は投与期間を通して比較的一定であり、第3週までに定常状態に達していると考えられた (表ニ-38)。

表ニ-38 マウスがん原性試験におけるトキシコキネティクス

| 投与群<br>(mg/kg/day) |        | 平均血漿中濃度 (ng/ml) |      |       |       |      |      |       |        |
|--------------------|--------|-----------------|------|-------|-------|------|------|-------|--------|
|                    |        | 雄               |      |       |       | 雌    |      |       |        |
|                    |        | 7               | 20   | 70    | 200   | 10   | 30   | 100   | 300    |
| ペロスピロン             | Week3  | 1.59            | 2.38 | 4.34  | 27.71 | ND   | 1.59 | 5.91  | 21.98  |
|                    | Week13 | ND              | 2.60 | 16.90 | 26.87 | ND   | ND   | 7.60  | 37.54  |
|                    | Week26 | ND              | 3.15 | 6.17  | 23.30 | 2.83 | 1.90 | 9.26  | 36.31  |
|                    | Week52 | 1.43            | 5.49 | 8.43  | 29.00 | 1.63 | 4.33 | 18.36 | 103.36 |
|                    | Week78 | 2.38            | 4.25 | 15.70 | 32.07 | NQ   | 3.73 | 12.00 | 48.73  |
| ID-15036           | Week3  | ND              | 2.17 | 11.65 | 61.01 | ND   | 2.45 | 15.22 | 65.25  |
|                    | Week13 | ND              | 1.59 | 18.55 | 53.00 | ND   | 2.31 | 22.52 | 146.62 |
|                    | Week26 | ND              | 4.62 | 17.73 | 80.14 | ND   | 7.63 | 28.69 | 158.32 |
|                    | Week52 | 1.86            | 5.49 | 15.80 | 76.38 | 2.10 | 9.42 | 36.63 | 214.94 |
|                    | Week78 | 1.43            | 3.41 | 14.30 | 50.18 | 2.47 | 4.86 | 21.99 | 110.90 |

ND: &lt;1.25ng/ml

NQ: 定量できなかった。

## (2) ラット

雄には1,5および15mg/kg、雌には1,5および30mg/kgを104週間にわたり混餌投与した結果、雌雄とも5mg/kg以上で摂餌量の低値および体重増加抑制が認められたが、一般状態、死亡率、血液学的検査に影響は認められなかった。病理組織学的検査では、雄の全投与群で脾臓腫瘍、雌の5mg/kg以上の群で乳腺腫瘍の増加をそれぞれ認めた (表ニ-44、45)。これらの腫瘍の発現例数のまとめを表ニ-39および40に示し、Time-to-tumor法<sup>1)</sup>による統計学的解析結果を以下に述べる。

脾臓腫瘍…Time-to-tumor法では、全投与群に対して傾向検定を用いると、腫瘍の総数 (良性および悪性) は投与量の増加に従って統計学的に有意に増加した (p=0.003) が、15mg/kg群を除くと、もはや有意差はなくなった (p=0.058)。対照群との対比較では全用量群について

有意であったが (1, 5 および 15mg/kg 群に対してそれぞれ  $p=0.039, 0.026, 0.002$ )、1 および 5mg/kg 群での腺腫の発現例数 8/50 および 9/50 は施設の背景データの範囲内の頻度であった。

表ニ-39 雄ラットでの脾臓腫瘍発現例数

| 投与群 (mg/kg/day) | 対照 |    | 1  |    | 5  |    | 15 |    |
|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                 | D  | T  | D  | T  | D  | T  | D  | T  |
| ラ氏島細胞腺腫 (良性)    | 2  | 2  | 3  | 5  | 1  | 8  | 3  | 12 |
| ラ氏島細胞癌 (悪性)     | 1  | 0  | 1  | 1  | 1  | 2  | 0  | 4  |
| ラ氏島細胞腫瘍を有する動物総数 | 2  | 2  | 4  | 6  | 2  | 10 | 3  | 15 |
| 検査例数            | 21 | 29 | 21 | 29 | 21 | 29 | 17 | 33 |

D: 途中死亡/切迫屠殺例

T: 投与終了時屠殺例

乳腺腫瘍…Time-to-tumor 法によると、傾向検定では 5 および 30mg/kg 群で増加が示された (それぞれ  $p=0.002$  と  $p<0.001$ ) が、1mg/kg 群では有意ではなかった ( $p=0.21$ )。非直線性検定では、悪性腫瘍については統計学的に有意ではなかったが、腫瘍の総数 (良性および悪性) では有意であった ( $p=0.016$ )。対照群との対比較では、5 および 30mg/kg 群で乳腺腫瘍の総数の増加が確認された (それぞれ  $p=0.002$  と  $p=0.026$ ) が、1mg/kg 群では有意ではなかった ( $p=0.20$ )。

表ニ-40 雌ラットでの乳腺腫瘍発現例数

| 投与群 (mg/kg/day) | 対照 |    | 1  |    | 5  |    | 30 |    |
|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                 | D  | T  | D  | T  | D  | T  | D  | T  |
| 乳腺腺腫 (良性)       | 8  | 14 | 9  | 13 | 13 | 16 | 7  | 9  |
| 乳腺腺癌 (悪性)       | 5  | 2  | 6  | 6  | 12 | 7  | 11 | 17 |
| 乳腺腫瘍を有する動物総数    | 11 | 14 | 13 | 16 | 20 | 18 | 14 | 20 |
| 検査例数            | 28 | 22 | 20 | 30 | 29 | 21 | 23 | 27 |

D: 途中死亡/切迫屠殺例

T: 投与終了時屠殺例

非腫瘍性病変としては、乳腺の腫瘍性病変に関連して過形成、限局性上皮異型性、嚢胞様導管および導管拡張が雌あるいは雄で認められた。その他、雄では 15mg/kg で前立腺の腺腔内上皮過形成、5mg/kg 以上で肺泡沫マクロファージの増加、雌 30mg/kg で肺泡沫マクロファージ、肺胞内好酸性物質および肺肺炎が有意に増加した。

トキシコキネティクスの結果、ペロスピロンおよび ID-15036 に対する全身曝露 (平均血漿中濃度) は、雌雄とも概ね投与量非依存的 (線形) であり、雌が雄より高かった。また、ペロスピロンおよび ID-15036 の血漿中濃度は、104 週間の投与期間に時間に依存した上昇を示した (表ニ-41)。この上昇は、加齢動物を用いた体内動態試験結果 (表ヘ-30) より、老化に伴う肝薬物代謝能の低下等に起因するものと推察された。

表ニ-41 ラットがん原性試験におけるトキシコキネティクス

| 投 与 群<br>(mg/kg/day) |         | 平均血漿中濃度 (ng/ml) |       |       |        |       |       |
|----------------------|---------|-----------------|-------|-------|--------|-------|-------|
|                      |         | 雄               |       |       | 雌      |       |       |
|                      |         | 1               | 5     | 15    | 1      | 5     | 30    |
| ペロスピロン               | Week3   | ND              | 0.98  | 3.07  | ND     | 3.34  | 24.17 |
|                      | Week13  | ND              | 1.07  | 3.78  | ND     | 2.64  | 15.00 |
|                      | Week26  | ND              | 2.57  | 5.23  | (0.98) | 3.07  | 35.60 |
|                      | Week52  | ND              | 2.01  | 6.38  | (1.01) | 4.50  | 36.87 |
|                      | Week78  | ND              | 2.72  | 11.92 | 2.16   | 6.84  | 32.78 |
|                      | Week104 | ND              | 7.94  | 53.05 | 2.12   | 3.40  | 44.69 |
| ID-15036             | Week3   | (0.81)          | 3.71  | 10.67 | 1.23   | 8.38  | 49.22 |
|                      | Week13  | (0.81)          | 4.80  | 14.36 | 1.33   | 8.97  | 49.23 |
|                      | Week26  | 1.28            | 7.00  | 16.84 | 3.09   | 12.27 | 67.21 |
|                      | Week52  | (0.89)          | 5.47  | 15.78 | 1.93   | 11.39 | 98.20 |
|                      | Week78  | 2.12            | 8.93  | 28.05 | 4.03   | 16.06 | 62.36 |
|                      | Week104 | (1.12)          | 12.04 | 41.27 | 2.64   | 9.79  | 65.70 |

ND : &lt;0.5ng/ml

( ) は定量下限以下であるが、参考に載せた。

以上のように、マウスおよびラットのがん原性試験の結果、乳腺、下垂体および脾臓で腫瘍の発生率が増加した。乳腺および下垂体については、本剤と同様のドーパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗作用（抗ドーパミン作用）を有する薬剤のげっ歯類への投与でしばしば認められ<sup>2,3)</sup>、プロラクチン分泌亢進に起因すると考えられている。

脾臓の脾島細胞腺腫の発生頻度の増加についても、抗ドーパミン作用を有し、高プロラクチン血症を惹起する他の向精神薬（リスペリドン<sup>2,3)</sup>、スルピリド<sup>3)</sup>、クロルプロマジン<sup>3)</sup>、ペンフルリドール<sup>3)</sup>あるいはアモキサピン<sup>4,5)</sup>）をラットに長期間投与した際に認められており、高プロラクチン血症との関連性が示唆されている。プロラクチンは脾島細胞のプロラクチン受容体を増加させ<sup>6)</sup>、BrdUの取り込みを増加させる<sup>7-9)</sup>ことが知られており、脾島細胞の生理的機能を促進的に調節してβ-cellの肥大および増殖を亢進させることが知られている。腫瘍発生と非遺伝毒性物質による細胞増殖の亢進との関連性については、詳細は未だ明らかにされていないが、発癌が細胞分裂の頻度の増加によって起こりうるという報告がある<sup>10)</sup>。ほか、げっ歯類では、プロラクチン及びこれに反応して卵巣で分泌亢進されたプロゲステロンによって、乳腺上皮細胞の増殖が亢進し、これが継続すれば過形成や腫瘍の発生が起こりうるという考えも示されている<sup>11)</sup>。さらに、本薬のラットがん原性試験の実施施設におけるSD系ラット（雄）の脾島細胞腺腫の自然発生頻度は、背景データから2～24%であり<sup>12)</sup>、また、一般にラットでは雌よりも雄で発現率が高いこと、がん原性評価でよく使用されている系統ではSD系の発現率が比較的高い(7.5%)ことが知られている<sup>13)</sup>。以上のことから、詳細なメカニズムについては不明であるが、本剤の投与により持続的な高プロラクチン血症が惹起され、脾島細胞の増殖亢進が継続したことと、当該試験に使用したラットが脾島細胞腺腫を比較的发現しやすいという背景が重なったことによって、脾島細胞腺腫の発現頻度が増加したものと考えられた。

マウスおよびラットの雌で認めた体重増加の亢進、卵巣および子宮内膜にみられた変化も、プロラクチンに関連するものであり、雄ラットの前立腺の変化もプロラクチンに起因するホルモンバランスの不均衡を反映したものと考えられた。

従って、ペロスピロン投与によりマウスおよびラットで増加した腫瘍は、抗ドーパミン作用を有する類薬でも増加することが知られている変化であり、プロラクチンの増加に起因する腫瘍と考えられる。

なお、抗ドーパミン作用を有し、高プロラクチン血症を惹起する他の向精神薬において、ペロスビ

ロンと同様に、げっ歯類への長期間投与により膵島細胞腫瘍、乳腺腫瘍あるいは下垂体腫瘍の発現率増加が報告されているが<sup>2-6, 14-20)</sup>、疫学調査の結果<sup>21-23)</sup>より、ヒトにおけるこの種の薬剤の長期間投与と腫瘍発生の関連性は示されていない。

ペロスピロンは、変異原性試験において哺乳動物に対し遺伝子突然変異原性および染色体異常誘発性を認めなかったことから、マウスおよびラットのがん原性試験で認められた腫瘍性の変化が遺伝子への直接の発癌作用を示すものではないと考えられる。

---

## 引用文献

- 1) Peto R. et al : "Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments." In: Long-term and Short-term Screening Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal. IARC Monographs on the evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Supplement 2, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 311-426(1980)
- 2) Risperdal (risperidone), Janssen Pharmaceutica 添付文書(1993)
- 3) Risperidone, FDA, CAC Package for NDA 20272(1993)
- 4) Asendin (Amoxapine), FDA, Summary of basal approval, NDA 18-021(1980)
- 5) Asendin, Physicians' Desk Reference, 47<sup>th</sup> edition, Supplement for revisions, pp1225-1226(1993)
- 6) Sorenson, R. L. and Stout, L. E. : Prolactin receptors and JAK2 in Islet of Langerhans: An immunohistochemical analysis, Endocrinology, 136, 4092-4098(1995)
- 7) Parsons, J. A., Brelje, T. C. and Sorenson, R. L. : Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: Increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion, Endocrinology, 130, 1459-1466(1992)
- 8) Brelje, T. C., Allaire, P., Hegre, O. and Sorenson, R. L. : Effect of prolactin Versus growth hormone on islet function and the importance of using homologous mammosomatotropic hormones, Endocrinology, 125, 2392-2399(1989)
- 9) Brelje, T. C., Scharp, D. W., Lacy, P. E., Ogren, L., Talamantes, F., Robertson, M., Friesen, E. G. and Sorenson, R. L. : Effect homologous placental lactogens, prolactins and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse and human islets: Implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy, Endocrinology, 132, 879-887 (1993)
- 10) Key, T. J. A. and Beral, V. : Sex hormones and cancer, In: Vainio, H. et al. (Eds.), Mechanism of Carcinogenesis in Risk Identification, IARC, Lyon, 255-269(1992)
- 11) 林 裕造, 松本一彦 : 日薬理誌, 113, 19-30(1999)
- 12)
- 13) Heath, J. E. : Adenoma and Carcinoma, Pancreatic Islets, Rat. In: Jones, T. C., Capen, C. C. and Mohr, U. (Eds.) Endocrine System Second Edition, Springer-Verlag, Berlin Hyderberg, 371-378(1996)
- 14) ハロペリドール, 日本医薬品集 1994 年 8 月版, 薬業時報社, 947-948(1994)
- 15) ブロムペリドール, 日本医薬品集 1994 年 8 月版, 薬業時報社, 1172-1173(1994)
- 16) スルピリド, 日本医薬品集 1994 年 8 月版, 薬業時報社, 589-590(1994)
- 17) 塩酸スルトプリド, 日本医薬品集 1994 年 8 月版, 薬業時報社, 588-589(1994)
- 18) チミペロン, 日本医薬品集 1994 年 8 月版, 薬業時報社, 735-736(1994)
- 19) ネモナブリド, 日本医薬品集 1994 年 8 月版, 薬業時報社, 911-912(1994)
- 20) 塩酸モサブラミン, 日本医薬品集 1994 年 8 月版, 薬業時報社, 1344-1345(1994)
- 21) 太田保之 他 : 精神医学, 23, 875-884(1981)
- 22) Preben Bo Mortensen : Journal of Epidemiology and Community Health, 43, 43-47(1989)
- 23) Preben Bo Mortensen : Schizophrenia Research, 12, 185-194(1994)

表二-42 マウスにおけるがん原性試験成績

|      |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                              |                                             |
|------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|
| 試験方法 | 動物                 | マウス (CD-1 (ICR) BR 系)、投与開始時: 6 週齢、体重雄 24~34g 雌 18~26g<br>主群雌雄各 50 匹、TK 群雌雄各 36 匹                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                              |                              |                              |                                             |
|      | 投与量および設定根拠         | 投与量 : 雄 7, 20, 70, 200mg/kg、雌 10, 30, 100, 300mg/kg<br>設定根拠 : 用量設定のために実施した 3 ヶ月間混餌投与試験の結果、1000mg/kg では死亡が頻発し、投与を中止した。雄では 300mg/kg でも 1 例が死亡し、100mg/kg 以上で体重増加量の低値を認めたが、雌では 300mg/kg でも体重に影響はなかった。雄では 300mg/kg で死亡が認められたこと、および体重に対する影響に性差が認められたことにより、雄は 200mg/kg、雌は 300mg/kg を高用量とし、またトキシコキネティクスでデータで投与期間の延長に伴う代謝物 ID-15036 に対する全身曝露の増加傾向が示されたため、4 用量群を設定し、高用量群以下、雄は 70, 20 および 7mg/kg、雌は 100, 30 および 10mg/kg を設定した。 |                              |                              |                              |                                             |
|      | 投与方法               | 飼料中に混合して投与した。各投与量に設定するために、添加濃度は、体重および摂餌量により可能な限り調整した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                              |                              |                                             |
|      | 投与期間 <sup>a)</sup> | 雄 91 週間、雌 95 週間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                              |                                             |
| 試験結果 | 投与量 (mg/kg)        | 対照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 雄 7、雌 10                     | 雄 20、雌 30                    | 雄 70、雌 100                   | 雄 200、雌 300                                 |
|      | 死亡主群 (%)           | 雄 23/50 (46)<br>雌 19/50 (38)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 雄 22/50 (44)<br>雌 20/50 (40) | 雄 17/50 (34)<br>雌 27/50 (54) | 雄 22/50 (44)<br>雌 28/50 (56) | 雄 17/50 (34)<br>雌 33 <sup>**</sup> /50 (66) |
|      | 症状                 | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 異常なし                         | 異常なし                         | 眼瞼下垂                         | 眼瞼下垂                                        |
|      | 体重                 | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 雄: 増加抑制<br>雌: 増加傾向           | 雄: 増加抑制<br>雌: 増加傾向           | 雄: 増加抑制<br>雌: 増加傾向           | 雄: 増加抑制<br>雌: 増加傾向                          |
|      | 摂餌量                | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし                         | 異常なし                         | 雄: 減少<br>雌: 減少傾向             | 雄: 減少<br>雌: 減少傾向                            |
|      | 血液学的検査             | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし                         | 異常なし                         | 異常なし                         | 異常なし                                        |
|      | 剖検                 | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 異常なし                         |                              |                              |                                             |
|      | 下垂体                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雌: 肥大増加                      | 雌: 肥大増加                                     |
|      | 脳: 腹側面             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                              | 雌: 陥凹増加                                     |
|      | 皮下                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                              | 雌: 腫瘍増加                                     |
|      | 乳腺                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                              | 雌: 肥厚増加                                     |
|      | 卵巢                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                              | 雌: 囊胞減少                                     |
|      | 子宮                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              | 雌: 肥厚減少                      | 雌: 肥厚減少                      | 雌: 肥厚減少                                     |
|      | 肺                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                              | 雌: 淡色巣増加                                    |
|      | 肝臓                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雌: 褪色増加 <sup>b)</sup>        | 雌: 褪色増加 <sup>b)</sup>                       |
|      | 腎臓                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雌: 囊胞増加                      | 雌: 囊胞増加                                     |
|      | 胃: 前胃              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雌: 肥厚増加 <sup>b)</sup>        | 肥厚増加 <sup>b)</sup>                          |
|      | 病理組織検査 (非腫瘍性所見)    | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                              |                              |                              |                                             |
|      | 肺                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                              | 雌: 泡沫細胞増加                                   |
|      | 心臓: 心筋             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雌: 線維化増加                     | 雌: 線維化増加                                    |
|      | 肝臓: 肝細胞<br>クッパー細胞  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                              | 雄: 肥大増加                                     |
|      | 腎臓: 皮質             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雌: 褐色色素増加                    | 雌: 褐色色素増加                                   |
|      | 卵巢: セイト細胞<br>卵胞    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              | 雌: 増加<br>雌: 囊胞減少             | 雌: 増加<br>雌: 囊胞減少             | 雌: 増加<br>雌: 囊胞減少                            |
|      | 子宮: 内膜腺            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 雌: 過形成減少                     | 雌: 過形成減少、囊胞減少                | 雌: 過形成減少、囊胞減少                | 雌: 過形成減少、囊胞減少                               |
|      | 下垂体: 前葉            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雌: 過形成増加                     | 雌: 過形成増加                                    |
|      | 乳腺: 腺房             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 雌: 過形成増加                     | 雌: 過形成増加                     | 雌: 過形成増加、異型上皮                | 雌: 過形成増加、異型上皮                               |
|      | 導管/腺房              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雌: 拡張増加                      | 雌: 拡張増加、乳汁囊胞増加                              |
|      | 脳: 腹側              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                              | 雌: 圧迫増加 (下垂体腫瘍による)                          |
|      | 包皮腺                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                              | 雄: 囊胞性萎縮増加                                  |

対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。ただし、対照群は所見あるいは検査値等の基準になりうる場合を「異常なし」あるいは「—」と記載した。

\*\* :  $p < 0.01$

a) 投与期間は当初 78 週を予定していたが、対照および低用量群で雌雄共生存率が高かったため、雄は 91 週、雌は 95 週まで延長した。

b) 病理組織学的検査で影響なし



表ニ-43 マウスの諸臓器における腫瘍発生例数

| 投与量 (mg/kg/日)                     |                     | 対照     |       | 雄7、雌10 |        | 雄20、雌30 |        | 雄70、雌100 |        | 雄200、雌300 |        |
|-----------------------------------|---------------------|--------|-------|--------|--------|---------|--------|----------|--------|-----------|--------|
| 動物数                               |                     | 雄50    | 雌50   | 雄50    | 雌50    | 雄50     | 雌50    | 雄50      | 雌50    | 雄50       | 雌50    |
| 腫瘍発生例数 <sup>a)</sup> (括弧内は内途中死亡例) |                     | 27(10) | 22(8) | 30(12) | 23(12) | 27(11)  | 28(14) | 25(12)   | 25(14) | 18(8)     | 33(19) |
| リンパ/造血系                           | リンパ芽球性リンパ腫 (悪性)     | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 1(1)   | 0(0)    | 1(0)   | 1(1)     | 0(0)   | 0(0)      | 1(1)   |
|                                   | 免疫芽球性リンパ腫 (悪性)      | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 1(1)   |
|                                   | 悪性リンパ腫 (悪性)         | 2(0)   | 3(0)  | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)    | 6(3)   | 1(1)     | 1(1)   | 0(0)      | 1(0)   |
|                                   | 多形性リンパ肉腫 (悪性)       | 0(0)   | 3(2)  | 1(1)   | 0(0)   | 2(1)    | 6(5)   | 0(0)     | 2(2)   | 0(0)      | 2(2)   |
|                                   | 組織球性肉腫 (悪性)         | 1(1)   | 1(1)  | 0(0)   | 2(1)   | 0(0)    | 1(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 肺                                 | 肺腺腫 (良性)            | 10(3)  | 6(2)  | 9(3)   | 6(3)   | 6(2)    | 4(1)   | 8(3)     | 9(3)   | 6(3)      | 7(3)   |
|                                   | 肺腺癌 (悪性)            | 5(2)   | 2(1)  | 9(4)   | 3(2)   | 2(0)    | 3(1)   | 7(3)     | 1(1)   | 6(3)      | 1(1)   |
| リンパ節-腸間膜                          | 血管肉腫 (悪性)           | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 1(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 脾臓                                | 血管腫 (良性)            | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 1(1)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
|                                   | 血管肉腫 (悪性)           | 0(0)   | 2(1)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 1(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 肝臓                                | 肝細胞腺腫 (良性)          | 8(3)   | 0(0)  | 10(1)  | 0(0)   | 12(2)   | 1(0)   | 4(1)     | 2(2)   | 3(0)      | 0(0)   |
|                                   | 肝細胞癌 (悪性)           | 3(2)   | 0(0)  | 6(4)   | 0(0)   | 6(3)    | 0(0)   | 4(2)     | 0(0)   | 2(2)      | 1(0)   |
|                                   | 肝芽細胞腫 (悪性)          | 1(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
|                                   | 血管腫 (良性)            | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 1(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
|                                   | 血管肉腫 (悪性)           | 2(1)   | 0(0)  | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 1(0)   | 1(0)      | 0(0)   |
| 腎臓                                | 腎腺腫 (良性)            | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 1(0)     | 0(0)   | 1(0)      | 0(0)   |
|                                   | 腎間葉腫 (悪性)           | 0(0)   | 1(1)  | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 精巣                                | 間細胞腫 (良性)           | 2(1)   | —     | 0(0)   | —      | 0(0)    | —      | 0(0)     | —      | 0(0)      | —      |
|                                   | 精巣網の腺腫 (良性)         | 0(0)   | —     | 0(0)   | —      | 0(0)    | —      | 0(0)     | —      | 1(0)      | —      |
| 精囊                                | 腺腫 (良性)             | 0(0)   | —     | 1(0)   | —      | 0(0)    | —      | 0(0)     | —      | 0(0)      | —      |
| 卵巣                                | 黄体腫 (良性)            | —      | 1(0)  | —      | 1(1)   | —       | 0(0)   | —        | 0(0)   | —         | 0(0)   |
|                                   | 顆粒膜細胞腫 (悪性)         | —      | 0(0)  | —      | 0(0)   | —       | 0(0)   | —        | 0(0)   | —         | 1(1)   |
| 子宮                                | 子宮内膜腺腫 (良性)         | —      | 0(0)  | —      | 1(0)   | —       | 0(0)   | —        | 0(0)   | —         | 0(0)   |
|                                   | 子宮内膜ポリープ状腺腫 (良性)    | —      | 0(0)  | —      | 1(1)   | —       | 0(0)   | —        | 0(0)   | —         | 0(0)   |
|                                   | 子宮内膜間質肉腫 (悪性)       | —      | 2(1)  | —      | 0(0)   | —       | 3(1)   | —        | 0(0)   | —         | 0(0)   |
|                                   | 脱落膜を伴う子宮内膜間質肉腫 (悪性) | —      | 0(0)  | —      | 0(0)   | —       | 0(0)   | —        | 1(0)   | —         | 0(0)   |
|                                   | 絨毛上皮腫 (悪性)          | —      | 0(0)  | —      | 0(0)   | —       | 0(0)   | —        | 1(1)   | —         | 0(0)   |
|                                   | 平滑筋腫 (良性)           | —      | 2(0)  | —      | 2(1)   | —       | 1(1)   | —        | 1(1)   | —         | 0(0)   |
|                                   | 血管肉腫 (悪性)           | —      | 0(0)  | —      | 1(0)   | —       | 0(0)   | —        | 0(0)   | —         | 0(0)   |
|                                   | 線維腫 (良性)            | —      | 1(0)  | —      | 0(0)   | —       | 0(0)   | —        | 0(0)   | —         | 0(0)   |
|                                   | 線維肉腫 (悪性)           | —      | 0(0)  | —      | 1(0)   | —       | 0(0)   | —        | 0(0)   | —         | 0(0)   |
|                                   | 血管腫 (良性)            | —      | 1(0)  | —      | 0(0)   | —       | 0(0)   | —        | 0(0)   | —         | 0(0)   |
| 膣                                 | 血管腫 (良性)            | —      | 1(0)  | —      | 0(0)   | —       | 0(0)   | —        | 0(0)   | —         | 0(0)   |
| 甲状腺                               | 濾胞腺腫 (良性)           | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 1(1)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 副腎                                | 皮質腺腫 (良性)           | 0(0)   | 0(0)  | 1(1)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 下垂体                               | 下垂体腺腫 (良性)          | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 2(1)   | 0(0)    | 2(0)   | 0(0)     | 2(0)   | 0(0)      | 7(2)   |
|                                   | 下垂体腺癌 (悪性)          | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 1(1)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 1(0)   |
|                                   | 中間部の下垂体腺腫 (良性)      | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 1(0)   |
| 胃                                 | 非腺胃部の扁平上皮乳頭腫 (良性)   | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 1(1)      | 0(0)   |
| 皮膚                                | 線維肉腫 (悪性)           | 1(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 1(1)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 皮下                                | 血管腫 (良性)            | 1(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
|                                   | 血管肉腫 (悪性)           | 0(0)   | 0(0)  | 1(1)   | 0(0)   | 2(2)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
|                                   | 線維肉腫 (悪性)           | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 1(1)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 1(1)   |
| 乳腺                                | 乳腺腺腫 (良性)           | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 1(1)   |
|                                   | 乳腺腺癌 (悪性)           | 0(0)   | 1(0)  | 0(0)   | 2(1)   | 0(0)    | 3(1)   | 0(0)     | 4(4)   | 0(0)      | 16(10) |
|                                   | 乳腺腺棘細胞腫 (悪性)        | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 1(0)   | 0(0)      | 6(3)   |
| ハーダー腺                             | 腺腫 (良性)             | 4(1)   | 3(1)  | 1(1)   | 1(1)   | 5(2)    | 0(0)   | 1(0)     | 2(1)   | 1(1)      | 4(2)   |
| 脳                                 | 嗅球部血管肉腫 (悪性)        | 0(0)   | 1(1)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 大腿骨/関節                            | 血管肉腫 (悪性)           | 0(0)   | 1(1)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 骨                                 | 粘液肉腫 (悪性)           | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 1(1)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
|                                   | 骨肉腫 (悪性)            | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 1(1)   | 0(0)      | 0(0)   |
|                                   | 頭蓋骨血管肉腫 (悪性)        | 0(0)   | 1(1)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 頭部                                | 血管腫 (良性)            | 1(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
|                                   | 耳介扁平上皮癌 (悪性)        | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 1(1)   |
| 胸腔                                | 異型性肉腫 (悪性)          | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 1(1)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 腹腔                                | 血管肉腫 (悪性)           | 0(0)   | 0(0)  | 1(1)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
|                                   | 骨肉腫 (悪性)            | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 1(1)   | 1(1)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 四肢                                | 骨腫 (良性)             | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 1(0)   | 0(0)      | 0(0)   |
| 尾                                 | 粘液肉腫 (悪性)           | 0(0)   | 0(0)  | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)     | 0(0)   | 0(0)      | 0(0)   |

a) リンパ/造血系腫瘍を除いた例数。リンパ/造血系の腫瘍については各臓器の腫瘍発生例数から記載省略した。

表二-44 ラットにおけるがん原性試験成績

|      |                    |                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                                                                         |
|------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 試験方法 | 動物                 | ラット (CD (SD)BR 系)、投与開始時:7 週齢、体重雄 142~199g 雌 123~167g<br>主群雌雄各 50 匹、TK 群雌雄各 35 匹                                                                                                                                     |                              |                              |                                                                         |
|      | 投与量および設定根拠         | 投与量 : 雄 1, 5, 15mg/kg、雌 1, 5, 30mg/kg<br>設定根拠 : 用量設定のために実施した 3 ヶ月間混餌投与試験の結果、中枢抑制症状の発現に性差が認められ、体重増加抑制も雄では 15mg/kg から認めたが、雌では 50mg/kg のみで認められた。体重への影響を考慮し、雄は 15mg/kg、雌は 30mg/kg を高用量とし、以下の用量は雌雄とも 5 および 1mg/kg を設定した。 |                              |                              |                                                                         |
|      | 投与方法               | 飼料中に混合して投与した。各投与量に設定するために、添加濃度は、体重および摂餌量により可能な限り調整した。                                                                                                                                                               |                              |                              |                                                                         |
|      | 投与期間               | 104 週間                                                                                                                                                                                                              |                              |                              |                                                                         |
| 試験結果 | 投与量 (mg/kg)        | 対照                                                                                                                                                                                                                  | 1                            | 5                            | 雄 15、雌 30                                                               |
|      | 死亡主群 (%)           | 雄 21/50 (42)<br>雌 28/50 (56)                                                                                                                                                                                        | 雄 21/50 (42)<br>雌 20/50 (40) | 雄 21/50 (42)<br>雌 29/50 (58) | 雄 17/50 (34)<br>雌 23/50 (46)                                            |
|      | 症状                 | 異常なし                                                                                                                                                                                                                | 皮下腫瘍増加                       | 皮下腫瘍増加                       | 皮下腫瘍増加                                                                  |
|      | 体重                 | —                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし                         | 増加抑制                         | 増加抑制                                                                    |
|      | 摂餌量                | —                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし                         | 減少                           | 減少                                                                      |
|      | 血液学的検査             | —                                                                                                                                                                                                                   | 異常なし                         | 雌:白血球数↑                      | 雌:白血球数↑                                                                 |
|      | 剖検                 | 異常なし                                                                                                                                                                                                                |                              |                              |                                                                         |
|      | 脾臓                 |                                                                                                                                                                                                                     | 雄:腫瘍増加                       | 雄:腫瘍増加                       | 雄:腫瘍増加                                                                  |
|      | 副腎                 |                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雄:肥大増加 <sup>a)</sup> 、雌:鬱血 <sup>a)</sup>                                |
|      | 下垂体                |                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 肥大増加 <sup>a)</sup>                                                      |
|      | 乳腺                 |                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雄:肥厚増加、嚢胞増加                                                             |
|      | 肺                  |                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 淡色域/果増加                                                                 |
|      | 精巣                 |                                                                                                                                                                                                                     |                              | 雄:小型化 <sup>a)</sup>          |                                                                         |
|      | 腎臓                 |                                                                                                                                                                                                                     | 雄:不規則な皮質の瘢痕 <sup>a)</sup>    |                              |                                                                         |
|      | 皮下                 |                                                                                                                                                                                                                     | 雌:腫瘍増加                       | 雌:腫瘍増加                       | 雌:腫瘍増加                                                                  |
|      | 尾                  |                                                                                                                                                                                                                     |                              | 雌:膿疱増加 <sup>a)</sup>         | 雄:膿疱増加                                                                  |
|      | 卵巣                 |                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雌:嚢胞増加 <sup>a)</sup>                                                    |
|      | リンパ節:腰部            |                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雄:嚢胞様肥大                                                                 |
|      | 陰核腺                |                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雌:腫瘍増加 <sup>a)</sup>                                                    |
|      | 四肢                 |                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              | 雄:腫瘍増加                                                                  |
|      | 病理組織検査<br><非腫瘍性所見> | 異常なし                                                                                                                                                                                                                |                              |                              |                                                                         |
|      | 肺:肺胞               |                                                                                                                                                                                                                     |                              | 雄:泡沫細胞増加                     | 泡沫細胞増加<br>雌:好酸性物質増加<br>雌:肺炎増加                                           |
|      | 乳腺                 |                                                                                                                                                                                                                     |                              | 雄:嚢胞様導管増加<br>雄:導管拡張増加        | 雄:嚢胞様導管増加<br>雄:導管拡張増加<br>雄:限局性上皮異型性増加<br>雌:過形成(異型性含む)増加<br>雄:腺腔内上皮過形成増加 |
|      | 前立腺                |                                                                                                                                                                                                                     |                              |                              |                                                                         |

対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。ただし、対照群は所見あるいは検査値等の基準になりうる場合を「異常なし」あるいは「—」と記載した。

a) 病理組織学的検査で影響なし

表ニ-45 ラットの諸臓器における腫瘍発生例数

| 投与量 (mg/kg/日)                     |                   | 対照     |        | 1      |        | 5      |        | 雄15、雌30 |        |
|-----------------------------------|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|
| 動物数                               |                   | 雄50    | 雌50    | 雄50    | 雌50    | 雄50    | 雌50    | 雄50     | 雌50    |
| 腫瘍発生例数 <sup>a)</sup> (括弧内は内途中死亡例) |                   | 40(20) | 43(25) | 41(20) | 45(20) | 42(18) | 46(27) | 45(16)  | 44(21) |
| リンパ／造血系                           | リンパ芽球性リンパ腫 (悪性)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 1(1)    | 0(0)   |
|                                   | 組織球性肉腫 (悪性)       | 1(1)   | 0(0)   | 1(1)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 骨髄性白血病 (悪性)       | 0(0)   | 0(0)   | 1(1)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 多形性リンパ腫 (悪性)      | 1(1)   | 1(1)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 大型顆粒リンパ球リンパ腫 (悪性) | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
| 肺                                 | 肺腺癌 (悪性)          | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 骨肉腫 (悪性)          | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 1(1)   |
| 心臓                                | 心臓横紋筋肉腫 (悪性)      | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 血管肉腫 (悪性)         | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 1(1)   | 0(0)   | 1(0)    | 0(0)   |
| リンパ節<br>— 腸間膜                     | 血管腫 (良性)          | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)    | 0(0)   |
|                                   | 肝細胞腺腫 (良性)        | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
| 肝臓                                | 肝細胞癌 (悪性)         | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 1(1)   | 0(0)   | 1(1)    | 0(0)   |
|                                   | 血管肉腫 (悪性)         | 0(0)   | 1(1)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | ラ氏島細胞腺腫 (良性)      | 4(2)   | 5(1)   | 8(3)   | 1(0)   | 9(1)   | 3(1)   | 15(3)   | 1(1)   |
| 膵臓                                | ラ氏島細胞腺癌 (悪性)      | 1(1)   | 2(1)   | 2(1)   | 1(0)   | 3(1)   | 2(2)   | 4(0)    | 1(1)   |
|                                   | 腎脂肪腫 (良性)         | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 1(1)    | 0(0)   |
| 腎臓                                | 腎脂肪肉腫 (悪性)        | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 1(1)   |
| 膀胱                                | 移行上皮細胞癌 (悪性)      | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
| 精巣                                | 間細胞腫 (良性)         | 3(2)   | —      | 1(0)   | —      | 1(0)   | —      | 0(0)    | —      |
| 前立腺                               | 腺癌 (悪性)           | 0(0)   | —      | 1(1)   | —      | 0(0)   | —      | 0(0)    | —      |
| 卵巢                                | 管状腺腫 (良性)         | —      | 1(0)   | —      | 1(0)   | —      | 1(0)   | —       | 0(0)   |
|                                   | 顆粒膜細胞腫 (良性)       | —      | 1(0)   | —      | 1(0)   | —      | 0(0)   | —       | 0(0)   |
|                                   | 莢膜細胞腫 (良性)        | —      | 0(0)   | —      | 1(0)   | —      | 0(0)   | —       | 0(0)   |
|                                   | 子宮内膜間質肉腫 (悪性)     | —      | 1(0)   | —      | 0(0)   | —      | 0(0)   | —       | 0(0)   |
| 子宮                                | 腺癌 (悪性)           | —      | 0(0)   | —      | 0(0)   | —      | 0(0)   | —       | 1(1)   |
|                                   | 子宮内膜間質ポリープ (良性)   | —      | 0(0)   | —      | 1(0)   | —      | 0(0)   | —       | 0(0)   |
|                                   | 扁平上皮癌 (悪性)        | —      | 1(0)   | —      | 0(0)   | —      | 0(0)   | —       | 0(0)   |
| 膺                                 | 血管肉腫 (悪性)         | —      | 0(0)   | —      | 1(1)   | —      | 0(0)   | —       | 0(0)   |
|                                   | 濾胞腺腫 (良性)         | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 2(0)    | 0(0)   |
| 甲状腺                               | 濾胞癌 (悪性)          | 1(1)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 2(1)   | 1(0)   | 1(0)    | 1(1)   |
|                                   | C細胞腺腫 (良性)        | 3(2)   | 6(3)   | 1(1)   | 1(1)   | 4(3)   | 2(2)   | 5(0)    | 5(1)   |
|                                   | C細胞癌 (悪性)         | 4(1)   | 1(0)   | 2(1)   | 0(0)   | 0(0)   | 4(4)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 癌 (悪性)            | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
| 副腎                                | 褐色細胞腫 (良性)        | 4(0)   | 1(0)   | 5(2)   | 1(0)   | 4(3)   | 0(0)   | 5(1)    | 0(0)   |
|                                   | 皮質腺腫 (良性)         | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 2(2)   | 1(1)    | 0(0)   |
|                                   | 神経節細胞腫 (良性)       | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 2(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 悪性褐色細胞腫 (悪性)      | 0(0)   | 0(0)   | 2(1)   | 1(1)   | 2(1)   | 0(0)   | 2(0)    | 1(1)   |
| 下垂体                               | 下垂体腺腫 (良性)        | 22(9)  | 26(18) | 17(10) | 29(16) | 26(16) | 22(17) | 23(11)  | 20(12) |
|                                   | 下垂体腺癌 (悪性)        | 0(0)   | 1(1)   | 1(1)   | 1(1)   | 0(0)   | 2(2)   | 0(0)    | 1(0)   |
| 十二指腸                              | 腺癌 (悪性)           | 0(0)   | 1(1)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
| 骨格筋                               | 皮脂上皮腫 (良性)        | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 線維腫 (良性)          | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)    | 0(0)   |
| 皮膚                                | 扁平上皮乳頭腫 (良性)      | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 皮脂腺腫 (良性)         | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 角化棘細胞腫 (良性)       | 3(0)   | 0(0)   | 2(0)   | 0(0)   | 3(0)   | 0(0)   | 4(0)    | 0(0)   |
|                                   | 基底扁平乳頭腫 (良性)      | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 基底細胞癌 (悪性)        | 0(0)   | 0(0)   | 2(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 1(1)    | 0(0)   |
|                                   | 毛嚢上皮腫 (良性)        | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 線維腫 (良性)          | 1(1)   | 0(0)   | 2(1)   | 0(0)   | 2(1)   | 1(1)   | 1(0)    | 0(0)   |
|                                   | 線維肉腫 (悪性)         | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 1(1)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 皮膚線維腫 (良性)        | 2(0)   | 0(0)   | 2(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 1(0)    | 0(0)   |
|                                   | 基底細胞腺腫 (良性)       | 0(0)   | 0(0)   | 2(1)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 脂肪腫 (良性)          | 0(0)   | 0(0)   | 1(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|                                   | 基底扁平細胞腺腫 (良性)     | 0(0)   | 1(1)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |

表ニ-45 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日) |                     | 対照   |       | 1    |       | 5    |        | 雄15、雌30 |        |
|---------------|---------------------|------|-------|------|-------|------|--------|---------|--------|
| 皮下            | 線維腫 (良性)            | 3(2) | 0(0)  | 3(1) | 1(0)  | 1(0) | 1(1)   | 3(1)    | 0(0)   |
|               | 線維肉腫 (悪性)           | 4(3) | 1(0)  | 3(1) | 0(0)  | 1(0) | 1(0)   | 2(1)    | 0(0)   |
|               | 脂肪腫 (良性)            | 3(3) | 2(0)  | 3(3) | 0(0)  | 3(0) | 1(0)   | 3(1)    | 0(0)   |
|               | 角化棘細胞腫 (良性)         | 0(0) | 0(0)  | 1(1) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|               | 皮膚線維腫 (良性)          | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)   | 1(0)    | 0(0)   |
|               | 毛嚢上皮腫 (良性)          | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)   | 1(0)    | 0(0)   |
|               | 血管肉腫 (悪性)           | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 1(1)  | 0(0) | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
| 乳腺            | 乳腺腺癌 (悪性)           | 0(0) | 7(5)  | 1(1) | 12(6) | 0(0) | 19(12) | 0(0)    | 28(11) |
|               | 乳腺腺腫 (良性)           | 0(0) | 5(2)  | 0(0) | 3(2)  | 1(0) | 6(5)   | 0(0)    | 1(1)   |
|               | 異型上皮を伴う乳腺腺腫 (良性)    | 0(0) | 10(4) | 0(0) | 7(3)  | 0(0) | 11(3)  | 0(0)    | 10(4)  |
|               | 異型上皮を伴う乳管内乳腺腺腫 (良性) | 0(0) | 1(0)  | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)   | 0(0)    | 1(1)   |
|               | 乳腺線維腺腫 (良性)         | 0(0) | 9(4)  | 0(0) | 9(4)  | 1(0) | 10(4)  | 0(0)    | 1(1)   |
|               | 異型上皮を伴う乳腺線維腺腫 (良性)  | 0(0) | 4(1)  | 0(0) | 10(1) | 0(0) | 12(4)  | 0(0)    | 5(1)   |
|               |                     |      |       |      |       |      |        |         |        |
| 脳             | 星状膠細胞腫 (悪性)         | 1(1) | 2(2)  | 0(0) | 0(0)  | 1(1) | 1(1)   | 0(0)    | 1(1)   |
|               | 髄膜腫 (良性)            | 0(0) | 1(0)  | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
| 脊髄            | 星状膠細胞腫 (悪性)         | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)   | 1(1)    | 0(0)   |
| 骨             | 軟骨腫 (良性)            | 0(0) | 0(0)  | 1(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
| 陰核腺           | 腺癌 (悪性)             | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 1(1)   | 0(0)    | 0(0)   |
| 頭部            | ジソンパル腺の扁平上皮癌 (悪性)   | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 1(0) | 1(1)   | 0(0)    | 0(0)   |
|               | 粘液腫 (良性)            | 0(0) | 0(0)  | 1(1) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
|               | 線維肉腫 (悪性)           | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 1(1)  | 0(0) | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
| 脂肪組織          | 脂肪腫 (良性)            | 0(0) | 0(0)  | 1(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   |
| 腹腔            | 線維肉腫 (悪性)           | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)   | 1(1)    | 0(0)   |

a) リンパ/造血系腫瘍を除いた例数。リンパ/造血系の腫瘍については各臓器の腫瘍発生例数から記載省略した。

表ニ-46 マウスにおける3ヵ月間混餌投与試験成績

|      |                                |                                                                                                                                                                                                    |                  |                    |                                                    |                                |
|------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
| 試験方法 | 動物                             | マウス (CD-1(ICR)BR 系)、投与開始時: 6 週齢、体重雄 22~31g 雌 19~25g<br>主群雄雌各 20 匹 (プロラクチン定量群各 10 匹を含む)、TK 群: 10, 100, 1000mg/kg 雌雄各 80 匹                                                                           |                  |                    |                                                    |                                |
|      | 投与量および<br>設定根拠                 | 投与量 : 10, 30, 100, 300, 1000mg/kg/day<br>設定根拠 : 2 週間の摂食性毒性試験の結果、1000mg/kg/day で症状、体重、摂餌量、摂水量などに投与の影響が認められたが、症状を除き一過性の変化であったことより、本試験においても 1000mg/kg を高用量とし、以下公比 3 で 300, 100, 30 および 10mg/kg を設定した。 |                  |                    |                                                    |                                |
|      | 投与方法                           | 飼料中に混合して投与した。各投与量に設定するために、添加濃度は、体重および摂餌量により可能な限り調整した。対照群にはペロスピロンを含まない飼料を与えた。                                                                                                                       |                  |                    |                                                    |                                |
|      | 投与期間                           | 13 週間 (3 ヶ月間)                                                                                                                                                                                      |                  |                    |                                                    |                                |
|      | 投 与 量 <sup>a)</sup><br>(mg/kg) | 対 照                                                                                                                                                                                                | 1 0              | 3 0                | 1 0 0                                              | 3 0 0                          |
| 試験結果 | 死亡 <sup>b)</sup>               | 雄 0/20<br>雌 0/20                                                                                                                                                                                   | 雄 1/20<br>雌 0/20 | 雄 0/20<br>雌 0/20   | 雄 0/20<br>雌 6/20                                   | 雄 2/20<br>雌 1/20               |
|      | 症状                             | 異常なし                                                                                                                                                                                               | 異常なし             | 眼瞼下垂 (雄)           | 眼瞼下垂                                               | 眼瞼下垂                           |
|      | 体重                             | —                                                                                                                                                                                                  | 異常なし             | 異常なし               | 増加抑制 (雄)                                           | 増加抑制 (雄)                       |
|      | 摂餌量                            | —                                                                                                                                                                                                  | 異常なし             | 異常なし               | 減少 (雄)                                             | 減少                             |
|      | 摂水量                            | —                                                                                                                                                                                                  | 異常なし             | 減少 (雌)             | 減少 (雌)                                             | 減少                             |
|      | 摂餌効率                           | —                                                                                                                                                                                                  | 異常なし             | 異常なし               | 異常なし                                               | 減少 (投与 1 週)                    |
|      | 腫瘍検査                           | 異常なし                                                                                                                                                                                               | 異常なし             | 角化上皮細胞減少<br>性周期の異常 | 角化上皮細胞減少<br>性周期の異常                                 | 角化上皮細胞減少<br>性周期の異常             |
|      | プロラクチン                         | —                                                                                                                                                                                                  | 異常なし             | 異常なし               | 異常なし                                               | 異常なし                           |
|      | 血液学的検査                         | —                                                                                                                                                                                                  | 異常なし             | 異常なし               | 異常なし                                               | 異常なし                           |
|      | 血液生化学的<br>検査                   | —                                                                                                                                                                                                  | 異常なし             | LDH 増加傾向 (雌)       | LDH 増加傾向 (雌)<br>アルカリホスファターゼ <sup>c)</sup> 低下傾向 (雌) | LDH ↑ (雌)<br>アルカリホスファターゼ ↓ (雌) |
|      | 剖検                             | 異常なし                                                                                                                                                                                               | 異常なし             | 異常なし               | 異常なし                                               | 異常なし                           |
|      | 臓器重量                           | —                                                                                                                                                                                                  | 異常なし             | 雌: 子宮 ↓            | 雌: 子宮 ↓                                            | 雌: 子宮 ↓、下垂体・<br>腎臓 ↑           |
|      | 病理組織学的<br>検査                   | 異常なし                                                                                                                                                                                               |                  |                    |                                                    |                                |
|      | 肝臓                             |                                                                                                                                                                                                    |                  |                    | 小葉中心帯肝細胞肥<br>大 (雄)                                 | 小葉中心帯肝細胞肥<br>大 (雄)             |
|      | 子宮                             |                                                                                                                                                                                                    |                  | 萎縮                 | 萎縮                                                 |                                |
| 膣    |                                | 粘液円柱上皮化                                                                                                                                                                                            | 粘液円柱上皮化          | 粘液円柱上皮化            | 粘液円柱上皮化                                            |                                |

|            |          |   |        |          |                 |                          |          |                 |                          |
|------------|----------|---|--------|----------|-----------------|--------------------------|----------|-----------------|--------------------------|
| トキシコキネティクス |          |   |        | 100mg/kg |                 |                          | 300mg/kg |                 |                          |
|            |          |   |        | Tmax     | Cmax<br>(ng/ml) | AUC (0-24)<br>(ng・hr/ml) | Tmax     | Cmax<br>(ng/ml) | AUC (0-24)<br>(ng・hr/ml) |
|            | ペロスピロン   | 雄 | Week2  | 19:00    | 15.6            | 258.4                    | 8:00     | 74.8            | 796.6                    |
|            |          |   | Week13 | 22:00    | 21.7            | 329.4                    | 22:00    | 69.5            | 651.1                    |
|            |          | 雌 | Week2  | 1:00     | 26.0            | 359.6                    | 1:00     | 61.0            | 872.1                    |
|            |          |   | Week13 | 19:00    | 16.8            | 263.6                    | 19:00    | 60.2            | 752.6                    |
|            | ID-15036 | 雄 | Week2  | 12:00    | 19.7            | 283.2                    | 12:00    | 70.4            | 1041.0                   |
|            |          |   | Week13 | 19:00    | 19.3            | 320.9                    | 22:00    | 79.6            | 1211.0                   |
|            |          | 雌 | Week2  | 22:00    | 11.3            | 200.5                    | 16:00    | 72.6            | 970.2                    |
|            |          |   | Week13 | 20:00    | 16.7            | 310.4                    | 19:00    | 109.0           | 1396.0                   |

対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。ただし、対照群は所見あるいは検査値等の基準になりうる場合を「異常なし」あるいは「—」と記載した。

- a) 1000mg/kg 群で投与 1 週に死亡が頻発したため、この群の投与は中止した。1000mg/kg 群のプロラクチン定量群および TK 群の生存動物には 300mg/kg を投与し TK 群 (雄 40 匹、雌 60 匹) とした。
- b) 死亡例内訳: 投与に起因する死亡は、300mg/kg 群の雄 1 例のみであった。
- c) トキシコキネティクスの結果、ペロスピロンおよび ID-15036 に対する全身曝露 (AUC) は、雌雄で差がなく、投与量非依存的 (線形) であり、24 時間の採血期間中、血漿中濃度は比較的一定であった。また、ID-15036 に対する全身曝露は 2 週より 13 週で時間に依存して上昇する傾向を示した。

表ニ-47 ラットにおける3ヵ月間混餌投与試験成績

|      |             |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |                                    |                                          |                                                   |
|------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 試験方法 | 動物          | ラット (CD (SD) BR 系)、投与開始時: 6 週齢、体重雄 155~196g 雌 122~148g<br>主群雌雄各 20 匹 (プロラクチン定量群各 10 匹を含む)、TK 群: 5, 15, 50 mg/kg 雌雄各 24 匹                                                                                                                                             |                  |                                    |                                          |                                                   |
|      | 投与量および設定根拠  | 投与量 : 1, 5, 15, 50mg/kg<br>設定根拠 : 2 週間混餌投与による摂食性毒性試験の結果、30、100、300 および 1000mg/kg/day の全ての用量で明らかな影響が認められ、300 および 1000mg/kg/day ではそれ以降の投与は不可能と判断され、投与 1 週中に全動物が屠殺された。30 および 100mg/kg/day では全動物が投与終了まで生存したが、臨床症状、摂餌・摂水量および体重に投与による影響が継続して認められた。これらの情報に基づき、本試験の投与量を設定した。 |                  |                                    |                                          |                                                   |
|      | 投与方法        | 飼料中に混合して投与した。各投与量に設定するために、添加濃度は、体重および摂餌量により可能な限り調整した。                                                                                                                                                                                                                |                  |                                    |                                          |                                                   |
|      | 投与期間        | 13 週間 (3 ヶ月間)                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |                                    |                                          |                                                   |
| 試験結果 | 投与量 (mg/kg) | 対照                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1                | 5                                  | 15                                       | 50                                                |
|      | 死亡 (%)      | 雄 0/20<br>雌 0/20                                                                                                                                                                                                                                                     | 雄 0/20<br>雌 0/20 | 雄 0/20<br>雌 0/20                   | 雄 0/20<br>雌 0/20                         | 雄 0/20<br>雌 0/20                                  |
|      | 症状          | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                                 | 異常なし             | 眼瞼下垂                               | 眼瞼下垂、嗜眠<br>(投与 1 週のみ)                    | 眼瞼下垂、嗜眠<br>(投与 1~2 週)                             |
|      | 体重          | —                                                                                                                                                                                                                                                                    | 雄: 累積増加抑制        | 雄: 増加抑制 (1 週)<br>累積増加抑制<br>雌: 増加亢進 | 雄: 増加抑制 (1 週)<br>累積増加抑制<br>雌: 増加抑制 (1 週) | 雄: 増加抑制 (1 週)<br>累積増加抑制<br>雌: 増加抑制 (1 週~)         |
|      | 摂餌量         | —                                                                                                                                                                                                                                                                    | 異常なし             | 異常なし                               | 減少                                       | 減少                                                |
|      | 摂水量         | —                                                                                                                                                                                                                                                                    | 異常なし             | 減少                                 | 減少                                       | 減少                                                |
|      | 摂餌効果        | —                                                                                                                                                                                                                                                                    | 異常なし             | 異常なし                               | 異常なし                                     | 減少 (雌: 投与 1 週)                                    |
|      | 膣垢検査        | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                                 | 平均性周期日数↑         | 性周期の異常                             | 性周期の異常                                   | 性周期の異常                                            |
|      | プロラクチン      | —                                                                                                                                                                                                                                                                    | 異常なし             | 異常なし                               | 異常なし                                     | 異常なし                                              |
|      | 血液学的検査      | —                                                                                                                                                                                                                                                                    | 異常なし             | 異常なし                               | 異常なし                                     | 異常なし                                              |
|      | 血液生化学的検査    | —                                                                                                                                                                                                                                                                    | 異常なし             | 雌: コルステロール↓<br>雄: コルステロール↓傾向       | コルステロール↓<br>雌: リン脂質↓                     | コルステロール・リン脂質・LDH↓<br>雄: トリグリセリド↓傾向<br>雌: トリグリセリド↓ |
|      | 剖検          | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                                 | 異常なし             | 異常なし                               | 異常なし                                     | 異常なし                                              |
|      | 臓器重量        | —                                                                                                                                                                                                                                                                    | 異常なし             | 雌: 子宮↓                             | 雌: 子宮↓                                   | 雌: 子宮↓                                            |
|      | 病理組織学的検査    | 異常なし                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |                                    |                                          |                                                   |
|      | 乳腺腺         |                                                                                                                                                                                                                                                                      | 異常なし<br>粘液円柱上皮化  | 雌: 過形成<br>粘液円柱上皮化                  | 雌: 過形成<br>粘液円柱上皮化                        | 雌: 過形成<br>粘液円柱上皮化                                 |

|               |          |   |        |                 |                          |         |                 |                          |         |                 |                          |        |
|---------------|----------|---|--------|-----------------|--------------------------|---------|-----------------|--------------------------|---------|-----------------|--------------------------|--------|
| a) トキシコキネティクス |          |   | 5mg/kg |                 |                          | 15mg/kg |                 |                          | 50mg/kg |                 |                          |        |
|               |          |   | Tmax   | Cmax<br>(ng/ml) | AUC (0-24)<br>(ng・hr/ml) | Tmax    | Cmax<br>(ng/ml) | AUC (0-24)<br>(ng・hr/ml) | Tmax    | Cmax<br>(ng/ml) | AUC (0-24)<br>(ng・hr/ml) |        |
|               | ペロスピロン   | 雄 | Week2  | 4:00            | 8.5                      | 51.0    | 22:00           | 7.1                      | 94.4    | 22:00           | 19.3                     | 304.2  |
|               |          |   | Week13 | 8:00            | 4.2                      | 50.8    | 1:00            | 16.9                     | 155.6   | 22:00           | 121.9                    | 1158.0 |
|               |          | 雌 | Week2  | 16:00           | 4.5                      | 60.2    | 19:00           | 13.2                     | 218.1   | 22:00           | 59.2                     | 953.2  |
|               |          |   | Week13 | 22:00           | 4.3                      | 70.1    | 22:00           | 23.2                     | 247.1   | 22:00           | 41.4                     | 791.3  |
|               | ID-15036 | 雄 | Week2  | 4:00            | 3.3                      | 60.3    | 22:00           | 15.1                     | 216.6   | 22:00           | 69.7                     | 621.6  |
|               |          |   | Week13 | 22:00           | 6.9                      | 107.5   | 22:00           | 18.6                     | 287.5   | 22:00           | 94.1                     | 1298.0 |
|               |          | 雌 | Week2  | 1:00            | 4.8                      | 98.2    | 4:00            | 24.4                     | 459.4   | 22:00           | 82.0                     | 1419.0 |
|               |          |   | Week13 | 22:00           | 11.1                     | 148.5   | 22:00           | 31.8                     | 495.1   | 22:00           | 92.5                     | 1348.0 |

対照群との比較により、各投与群の被験物質投与の影響と考えられる所見を記載した。ただし、対照群は所見あるいは検査値等の基準になりうる場合を「異常なし」あるいは「—」と記載した。

a) トキシコキネティクスの結果、ペロスピロンおよび ID-15036 の血漿中濃度は 24 時間の採血期間中比較的一定であった。また、全身曝露 (AUC) は、投与量非依存的 (線形) であり、投与期間を通して持続的であった。平均血漿中濃度は 2 週より 13 週で時間に依って上昇する傾向を示した。

## ホ. 薬理作用

|                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ホー1 薬効を裏付ける試験                                                                              | 217 |
| 総 括                                                                                        | 217 |
| 1. 薬効薬理作用                                                                                  | 220 |
| (1) 抗精神病作用を示唆する薬理学的性質                                                                      | 220 |
| 1) 抗ドーパミン作用                                                                                | 220 |
| ①メタンフェタミン誘発運動亢進モデル (ラット)                                                                   | 220 |
| ②アポモルヒネ誘発常同行動モデル (ラット)                                                                     | 220 |
| ③アポモルヒネ誘発クライミング行動モデル (マウス)                                                                 | 221 |
| ④作用の持続性および反復投与の影響 (ラット)                                                                    | 221 |
| 2) 条件回避反応抑制作用 (ラット)                                                                        | 221 |
| 3) 抗セロトニン作用                                                                                | 222 |
| ①トリプタミン誘発前肢けいれんモデル (ラット)                                                                   | 222 |
| ②p-クロロアンフェタミン (p-CAMP) 誘発体温上昇モデル (ラット)                                                     | 223 |
| ③5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) 誘発wet dog shake行動および<br>5-メトキシトリプタミン (5-MT) 誘発首振り行動モデル (ラットおよびマウス) | 223 |
| ④作用の持続性および反復投与の影響 (ラット)                                                                    | 223 |
| 4) 恐怖条件付け誘発すくみ行動抑制作用 (ラット)                                                                 | 224 |
| 5) 脳内5-HT <sub>2</sub> 受容体に対する反復投与の影響 (ラット)                                                | 225 |
| 6) 薬効薬理試験および臨床試験における血清中濃度の推定                                                               | 225 |
| (2) 錐体外路系副作用に関連する薬理学的性質                                                                    | 226 |
| 1) カタレプシー誘発作用 (ラット、マウス)                                                                    | 227 |
| 2) ポールテスト法でのブラジキネジア誘発作用 (マウス)                                                              | 227 |
| 3) 抗ドーパミン作用との比較                                                                            | 227 |
| 4) 反復投与による影響                                                                               | 228 |
| ①アポモルヒネ誘発常同行動モデル (ラット)                                                                     | 228 |
| ②SKF 38393誘発口腔ジスキネジアモデル (ラット)                                                              | 228 |
| ③脳内D <sub>2</sub> 受容体に対する作用 (ラット)                                                          | 229 |
| 2. 作用機序                                                                                    | 230 |
| (1) 脳内作用部位                                                                                 | 230 |
| 1) 各種神経伝達物質受容体に対する結合親和性 (in vitro)                                                         | 230 |
| 2) 標識体の脳内特異的結合部位の性質 (in vitro)                                                             | 231 |
| 3) 5-HT <sub>2</sub> およびD <sub>2</sub> 受容体結合における他剤との比較 (in vitro)                          | 231 |
| 4) 5-HT <sub>2</sub> およびD <sub>2</sub> 受容体に対するin vivo占有率 (ラット)                             | 232 |
| (2) 作用様式                                                                                   | 232 |
| 1) ヒトD <sub>2L</sub> 受容体発現細胞における作用 (in vitro)                                              | 232 |
| 2) 線条体切片でのアセチルコリン遊離に対する作用 (in vitro)                                                       | 233 |
| 3) 中枢ドーパミン神経活動に対する作用 (ラット)                                                                 | 233 |
| 4) ドーパミン代謝回転に対する作用 (ラット)                                                                   | 234 |
| 5) Fos蛋白発現に対する作用 (ラット)                                                                     | 234 |

|                                                      |            |
|------------------------------------------------------|------------|
| 6) 5-HTによる血小板凝集促進に対する作用 (in vitro) .....             | 235        |
| 7) 5-HT <sub>2</sub> 受容体の関与 .....                    | 236        |
| 3. 中枢神経系に対するその他の作用 .....                             | 238        |
| 4. 起立性低血圧誘発作用におけるリスペリドンとの比較 .....                    | 243        |
| 5. 主要代謝物の中枢薬理作用 .....                                | 244        |
| 6. 薬理試験における有効量と臨床用量の差について .....                      | 245        |
| (1) ヒトと動物間の種差 .....                                  | 245        |
| 1) 血中濃度 .....                                        | 245        |
| 2) 代謝物 .....                                         | 245        |
| 3) D <sub>2</sub> および5-HT <sub>2</sub> 受容体への結合 ..... | 245        |
| (2) 各種抗精神病薬との比較 .....                                | 246        |
| <b>ホー2 一般薬理作用 .....</b>                              | <b>247</b> |
| 1. ペロスピロンの一般薬理作用 .....                               | 247        |
| 2. ペロスピロン主要代謝物の一般薬理作用 .....                          | 251        |
| 3. ID-11614の呼吸・循環器系作用の機序および種差検討 .....                | 253        |



## ホ. 薬理試験

### ホー 1 薬効を裏付ける試験

#### 総 括

塩酸ペロスピロン（以下ペロスピロンと略す）は以下に示す薬理学的特徴を有し、化学構造面での新規性に加え、その薬理作用やメカニズムの面からも従来の薬剤とは異なる新しいタイプの抗精神病薬として位置づけることができる。

- (1) ペロスピロンは、種々のドーパミン神経刺激剤による動物での行動変化ならびにラットでの条件回避反応を抑制した。これらの作用は従来の抗精神病薬の効果と類似し、臨床でのペロスピロンの精神分裂病改善効果を裏付けるものと考えられる。
- (2) ペロスピロンは、種々のセロトニン神経刺激剤により誘発される動物での異常行動を抑制するとともに、抗不安薬あるいは抗うつ薬などが反応する情緒障害モデルにおいても改善作用を示した。このことは、精神分裂病の陰性症状、不安、抑うつ症状などに対するペロスピロンの改善効果と結びつくものと考えられる。
- (3) カタレプシー誘発試験など各種の錐体外路系症状評価系におけるペロスピロンの作用はハロペリドールに比べ弱く、これら副作用が比較的弱いことが予測される。
- (4) ペロスピロンは脳内において、セロトニン-2(5-HT<sub>2</sub>)およびドーパミン-2(D<sub>2</sub>)受容体に高い結合親和性を示し、5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>2</sub>受容体に対する複合拮抗薬として作用することが示された。また、ドーパミン代謝回転およびFos蛋白発現などを指標とした作用様式の検索から、ペロスピロンの線条体部位に対する作用選択性が、ハロペリドールに比べ低いことが示唆された。これらの成績は、ペロスピロンの非定型抗精神病薬としての薬理学的特性を生化学的に裏付けるものと考えられる。

#### 1. 薬効薬理作用

##### (1) 抗精神病作用

- 1) ペロスピロンは、各種のドーパミン神経刺激剤による動物での異常行動をいずれも抑制し、その効力は経口投与時の50%有効量（ED<sub>50</sub>値）の比較からハロペリドールの約1/3～1/5、リスペリドンの約2倍～1/20、塩酸モサプラミン（以下モサプラミンと略す）の約2～10倍であった。また、抗精神病作用の評価モデルとして広く用いられているラットでの条件回避反応試験においても、ハロペリドールの約1/4の抑制作用を示した。一般に、中枢D<sub>2</sub>受容体を遮断することにより、幻覚、妄想、興奮などの主として精神分裂病陽性症状が改善されること、また、各種抗精神病薬の抗ドーパミン作用の有効量と臨床用量との間には正の相関関係があることが知られていることから<sup>1-4)</sup>、ペロスピロンが臨床においても有効な抗精神病作用を示すことが示唆された。
- 2) ペロスピロンは、各種のセロトニン神経刺激剤により発現する動物での異常行動を顕著に抑制し、その作用は経口投与時のED<sub>50</sub>値の比較からリスペリドンに比べ1/7～1/20と弱いものの、ハロペリドールやモサプラミンに比べ10倍以上強力であった。さらに、抗不安薬、抗うつ薬あるいは一部の抗精神病薬が反応する情緒障害モデル(恐怖条件付け誘発ラットすくみ行動試験)においても、有意な改善作用を示した。中枢セロトニン神経系の機能異常は陰性症状を含む精神分裂病症状の発現に関与することが知られていることから<sup>4,5)</sup>、ペロスピロンがこれらセロトニン神経機能の異常に基づく精神症状に効果を示すことが示唆された。

## (2) 錐体外路系副作用およびその他の作用

- 1) 錐体外路系副作用の評価モデルとして最もよく用いられるカタレプシー誘発試験において、ペロスピロンの作用は経口投与時のED<sub>50</sub>値の比較からハロペリドールの約1/10～1/20、リスペリドンの約1/7～1/70、モサブラミンの約3～4倍であった。また、マウスでのポールテスト法においても、ペロスピロンのブラジキネジア(寡動)誘発作用はハロペリドール、リスペリドンの約1/40～1/70と弱かった。これら錐体外路系症状の誘発作用と主作用である抗ドーパミン作用との効力比を比較した結果、ペロスピロンの主作用選択性がハロペリドール、リスペリドンに比べ3～13倍高いことが示唆された。一方、モサブラミンとの間には明らかな差はみられなかった。
- 2) 遅発性ジスキネジアなど慢性期の錐体外路系副作用の発症には、抗精神病薬の反復投与に伴うドーパミン神経機能の感受性亢進が一部関与していると考えられている。ハロペリドールの2週間反復投与は、ラット線条体でのD<sub>2</sub>受容体密度を有意に増加し、ドーパミン神経刺激剤に対する動物の反応感受性を有意に亢進した。これに対し、ペロスピロンの反復投与はドーパミン神経機能に有意な影響を及ぼさなかった。
- 3) 中枢抑制作用の評価において、ペロスピロンは麻酔増強作用、筋弛緩作用、協調運動抑制作用などの症状を示したが、これら作用は経口投与時のED<sub>50</sub>値の比較からモサブラミンよりやや強く、ハロペリドールに比べ約3～13倍、リスペリドンに比べ約31～67倍弱いものであった。

## 2. 作用機序

- (1) In vitroでの受容体結合実験により、ペロスピロンは脳内において5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>2</sub>受容体に高い結合親和性を示し、大脳皮質、大脳辺縁系(側坐核、嗅結節など)および線条体などの脳部位に特異的に結合することが示された。
- (2) また、1) ヒトD<sub>2L</sub>受容体発現細胞でのアデニル酸シクラーゼ活性に関する検討、2) 線条体切片でのアセチルコリン遊離に関する検討、3) 中枢ドーパミン神経活動に対する作用検討、4) 脳内ドーパミン代謝回転に関する検討、5) 脳内Fos蛋白発現に関する検討、6) 5-HTによる血小板凝集促進に対する作用検討、さらに、先に述べた種々のドーパミンおよびセロトニン神経系の行動変化に関する検討から、ペロスピロンはD<sub>2</sub>および5-HT<sub>2</sub>受容体の両者に対して拮抗薬として作用することが示された。
- (3) 脳内でのD<sub>2</sub>拮抗作用を反映すると考えられるドーパミン代謝回転およびFos蛋白発現を指標とした作用様式の検索から、ペロスピロンの線条体部位に対する作用選択性がハロペリドールに比べ弱いことが示唆された。これらの結果は、ペロスピロンの非定型抗精神病薬としての薬理学的特性を生化学的に裏付けるものと考えられる。

以上の成績から、ペロスピロンは臨床においても、D<sub>2</sub>受容体拮抗作用を介して精神分裂病の陽性症状を改善することが示唆される。さらに、ペロスピロンは強力な5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用を併せ持つことから、精神分裂病陰性症状の改善や錐体外路系副作用の軽減といった臨床的な作用を示すことが推察される。

## 引用文献

- 1) Seeman, P. : Synapse, 1, 133-152(1987)
- 2) Kuribara, H. : Pharmacol. Biochem. Behav., 14, 181-192(1981)
- 3) 田所作太郎 他 : 行動薬理学の実践 -薬物による行動変化-, 星和書店, 152-160(1991)
- 4) Bleich, A. et al. : Schizophrenia Bull., 14, 297-315(1988)
- 5) 山脇成人 : 神経精神薬理, 13, 49-52(1990)

表ホ1-1 ペロスピロンと他剤の効力一覧表

| 項目       | 試験内容                                                                                                              | 動物                | 試験成績                                                                       |                                                                              |                                                                          |                                                                            |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|          |                                                                                                                   |                   | ペロスピロン                                                                     | ハロペリドール <sup>a)</sup>                                                        | モサプラミン <sup>a)</sup>                                                     | リスベリドン <sup>a)</sup>                                                       |
| 抗精神作用    | 抗ドーパミン作用<br>メタンフェタミン誘発運動亢進<br>アポモルヒネ誘発常同行動<br>アポモルヒネ誘発クライミング行動                                                    | ラット<br>ラット<br>マウス | ED <sub>50</sub> : 2.2<br>ED <sub>50</sub> : 5.8<br>ED <sub>50</sub> : 3.5 | ED <sub>50</sub> : 0.56<br>ED <sub>50</sub> : 2.0<br>ED <sub>50</sub> : 0.67 | ED <sub>50</sub> : 21<br>ED <sub>50</sub> : 31<br>ED <sub>50</sub> : 7.9 | ED <sub>50</sub> : 1.1<br>ED <sub>50</sub> : 11<br>ED <sub>50</sub> : 0.17 |
|          | 条件回避反応                                                                                                            | ラット               | ED <sub>50</sub> : 3.6                                                     | ED <sub>50</sub> : 0.89                                                      | —                                                                        | —                                                                          |
|          | 抗セロトニン作用<br>トリプタミン誘発前肢けいれん<br>p-クロロアンフェタミン誘発体温上昇                                                                  | ラット<br>ラット        | ED <sub>50</sub> : 1.4<br>ED <sub>50</sub> : 1.8                           | ED <sub>50</sub> : 14<br>ED <sub>50</sub> : >30                              | ED <sub>50</sub> : 49<br>ED <sub>50</sub> : 110                          | ED <sub>50</sub> : 0.20<br>ED <sub>50</sub> : 0.098                        |
|          | 恐怖条件付け誘発すくみ行動モデル                                                                                                  | ラット               | MED: 3                                                                     | 作用なし<br>(0.1~3 mg/kg)                                                        | 作用なし<br>(3~100 mg/kg)                                                    | MED: 0.1                                                                   |
|          | 脳内 5-HT <sub>2</sub> 受容体数 (反復投与)                                                                                  | ラット               | 減少<br>(10 mg/kg, 2週間)                                                      | 作用なし<br>(3 mg/kg, 2週間)                                                       | —                                                                        | —                                                                          |
|          | 単回投与<br>カタレプシー誘発作用<br>(抗ドーパミン作用との効力比) <sup>a)</sup><br>ブラジキネジア誘発作用 <sup>b)</sup><br>(抗ドーパミン作用との効力比) <sup>c)</sup> | ラット<br>マウス<br>マウス | ED <sub>50</sub> : 150(68)<br>ED <sub>50</sub> : 57(16)<br>ED: 44(13)      | ED <sub>50</sub> : 12(21)<br>ED <sub>50</sub> : 3.1(4.6)<br>ED: 0.66(0.99)   | ED <sub>50</sub> : 480(23)<br>ED <sub>50</sub> : 240(30)<br>—            | ED <sub>50</sub> : 23(21)<br>ED <sub>50</sub> : 0.85(5.0)<br>ED: 1.1(6.5)  |
| 錐体外路系副作用 | 反復投与<br>アポモルヒネ常同行動                                                                                                | ラット               | 作用なし<br>(10 mg/kg, 2週間)                                                    | 促進<br>(3 mg/kg, 2週間)                                                         | —                                                                        | —                                                                          |
|          | 口腔ジスキネジアモデル<br>(vacuous chewing movement)                                                                         | ラット               | 作用なし<br>(10 mg/kg, 2週間)                                                    | 促進<br>(3 mg/kg, 2週間)                                                         | —                                                                        | —                                                                          |
|          | 脳内D <sub>2</sub> 受容体数                                                                                             | ラット               | 作用なし<br>(10 mg/kg, 2週間)                                                    | 増加<br>(3 mg/kg, 2週間)                                                         | —                                                                        | —                                                                          |
| 作用機序     | D <sub>2</sub> 受容体親和性<br>5-HT <sub>2</sub> 受容体親和性<br>(D <sub>2</sub> 受容体親和性との比) <sup>d)</sup>                     | ラット<br>(in vitro) | K <sub>i</sub> : 1.4 nM<br>K <sub>i</sub> : 0.61 nM<br>(2.3)               | K <sub>i</sub> : 1.8 nM<br>K <sub>i</sub> : 120 nM<br>(0.015)                | K <sub>i</sub> : 78 nM<br>K <sub>i</sub> : 180 nM<br>(0.43)              | K <sub>i</sub> : 3.7 nM<br>K <sub>i</sub> : 0.66 nM<br>(5.6)               |
|          | D <sub>2</sub> 受容体シグナル伝達系に対する拮抗作用 (adenylate cyclase系)                                                            | ヒト<br>(in vitro)  | EC <sub>50</sub> : 3.8 nM                                                  | EC <sub>50</sub> : 4.1 nM                                                    | —                                                                        | —                                                                          |
|          | キンピロール誘発アセチルコリン遊離抑制に対する拮抗作用                                                                                       | ラット<br>(in vitro) | EC <sub>50</sub> : 13 nM                                                   | EC <sub>50</sub> : 8.4 nM                                                    | —                                                                        | —                                                                          |
|          | 大脳皮質、線条体でのドーパミン代謝回転促進作用                                                                                           | ラット               | 大脳皮質、線条体で同程度促進<br>(0.3~30 mg/kg)                                           | 線条体でより選択的に促進<br>(0.1~10 mg/kg)                                               | —                                                                        | —                                                                          |
|          | 側坐核、線条体での Fos 蛋白発現作用                                                                                              | ラット               | 側坐核でより選択的に促進<br>(1~10 mg/kg)                                               | 側坐核、線条体で同程度促進<br>(0.3~10 mg/kg)                                              | —                                                                        | —                                                                          |
|          | 線条体での c-fos mRNA 発現作用                                                                                             | ラット               | 作用なし<br>(1~30 mg/kg)                                                       | 促進<br>(0.3~30 mg/kg)                                                         | —                                                                        | —                                                                          |

ED<sub>50</sub>: 50%有効量(mg/kg, p.o.), MED: 最小有効量(mg/kg, p.o.): 特に示したものの以外は投与後1時間における値を示すK<sub>i</sub>: 結合阻害定数, EC<sub>50</sub>: 50%有効濃度

a) 抗ドーパミン作用 (ラット: メタンフェタミン誘発運動亢進抑制作用、マウス: アポモルヒネ誘発クライミング行動抑制作用) に対するカタレプシー誘発作用の効力比

b) ED: ブラジキネジア誘発 (ボール降下時間の50%延長) 用量(mg/kg, p.o.)を示す

c) 抗ドーパミン作用 (アポモルヒネ誘発クライミング行動抑制作用) に対するブラジキネジア誘発作用の効力比

d) D<sub>2</sub>受容体親和性に対する5-HT<sub>2</sub>受容体親和性の比

e) 今回評価した対照薬の抗ドーパミン作用、条件回避反応、抗セロトニン作用、カタレプシー誘発作用における有効量およびその相対的な効力比は、実験方法や測定方法の違いによりバラツキはみられるものの、公表文献の成績と概ね類似する [Seeger, T. F. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 275, 101-113(1995)、Moore, N. A. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 545-551(1992)、Rigdon, G. C. et al.: Neuropsychopharmacology, 15, 231-242(1996)、福田武美 他: 日本薬理学雑誌, 86, 197-208(1985)]。

—: データなし

## 1. 薬効薬理作用

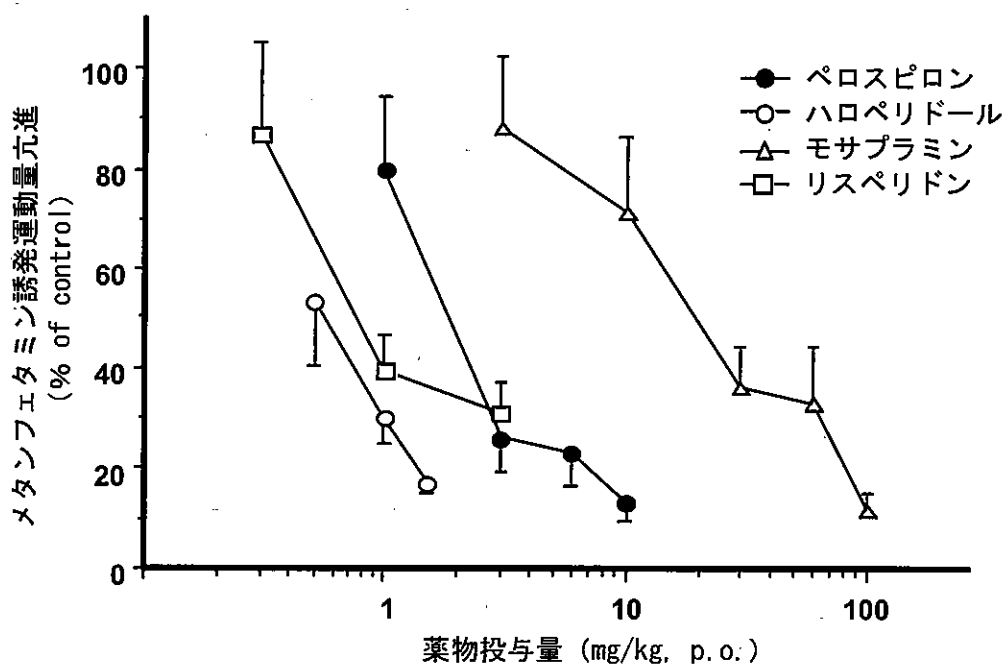
### (1) 抗精神病作用を示唆する薬理学的性質

臨床での抗精神病作用の指標となると考えられる 1) 抗ドーパミン作用、2) 条件回避反応抑制作用、3) 抗セロトニン作用、4) 恐怖条件付け誘発すくみ行動抑制作用の各試験において、ペロスピロンの作用をハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンなどと比較検討した。

#### 1) 抗ドーパミン作用

##### ①メタンフェタミン誘発運動亢進モデル（ラット）

メタンフェタミン(2 mg/kg, i. p.) 投与によるラットでの運動亢進反応に対するペロスピロンの作用を、ハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンと比較した。ペロスピロンは、メタンフェタミンによるラットの運動量増加を用量依存的に抑制し、そのED<sub>50</sub>値は2.2 mg/kg(p. o.)であった(図ホ1-1、表ホ1-2)。同様の抑制作用はハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンの投与によっても認められ、ED<sub>50</sub>値はそれぞれ0.56、21および1.1 mg/kg(p. o.)であった(図ホ1-1、表ホ1-2)。



図ホ1-1 メタンフェタミン誘発運動亢進反応に対するペロスピロンの作用

[対照群の運動量に対する%値を示す、経口投与1時間後における作用、平均値±標準誤差、n=5~9]

##### ②アポモルヒネ誘発常同行動モデル（ラット）

アポモルヒネ(1.25 mg/kg, i. v.) 投与によるラットでの常同行動（連続した舐め、噛み行動）の発現に対するペロスピロンの作用を、ハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンと比較した。ペロスピロンは、アポモルヒネ投与によるラットでの常同行動の発現を抑制し、そのED<sub>50</sub>値は5.8 mg/kg(p. o.)であった(表ホ1-2)。同様の抑制作用はハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンの投与によっても認められ、ED<sub>50</sub>値はそれぞれ2.0、31および11 mg/kg(p. o.)であった(表ホ1-2)。

### ③アポモルヒネ誘発クライミング行動モデル（マウス）

アポモルヒネ(1 mg/kg, s. c.)投与によるマウスでのクライミング（ケージ登り付き）行動の発現に対するペロスピロンの作用を、ハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンと比較した。ペロスピロンは、アポモルヒネ投与によるマウスのクライミング行動を抑制し、そのED<sub>50</sub>値は3.5 mg/kg(p. o.)であった（表ホ1－2）。同様の抑制作用はハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンの投与によっても認められ、そのED<sub>50</sub>値は、それぞれ0.67、7.9および0.17 mg/kg(p. o.)であった（表ホ1－2）。

表ホ1－2 ペロスピロンの抗ドーパミン作用

| 薬 物     | メタンフェタミン誘発<br>運 動 亢 進 | アポモルヒネ誘発<br>常 同 行 動 | アポモルヒネ誘発<br>クライミング行動 |
|---------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| ペロスピロン  | 2.2 (1.0-4.9)         | 5.8 (3.6-9.5)       | 3.5 (1.1-11)         |
| ハロペリドール | 0.56 (0.28-1.1)       | 2.0 (1.2-3.3)       | 0.67 (0.13-3.3)      |
| モサプラミン  | 21 (7.5-57)           | 31 (18-53)          | 7.9 (2.1-30)         |
| リスペリドン  | 1.1 (0.46-2.9)        | 11 (6.2-18)         | 0.17 (0.11-0.28)     |

数値は経口投与1時間後のED<sub>50</sub>値 (mg/kg)を示す  
括弧内の数値は95%信頼限界を示す

### ④作用の持続性および反復投与の影響（ラット）

ペロスピロンの抗ドーパミン作用（メタンフェタミン誘発ラット運動亢進に対する抑制作用）は投与後4時間まで持続した後、8時間目で1時間値の約1/6、12時間目で約1/18へと徐々に減弱した（表ホ1－3）。また、この作用は、本剤を10日間反復投与したラットにおいても有意な変動を受けなかった（表ホ1－3）。

表ホ1－3 ペロスピロンの抗ドーパミン作用持続性および反復投与後の変化

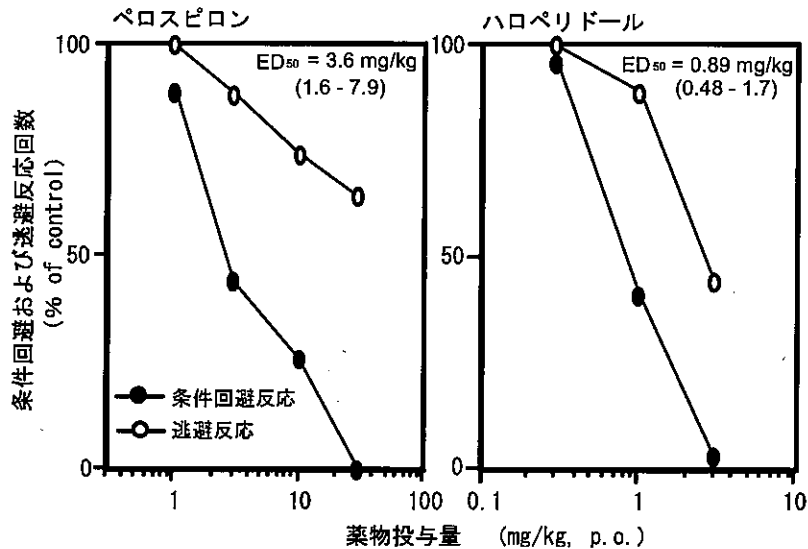
| 抗ドーパミン作用                         | 経口投与後の時間 <sup>a)</sup> |                   |                |                 | 10日間反復 <sup>b)</sup><br>投与(1時間値) |
|----------------------------------|------------------------|-------------------|----------------|-----------------|----------------------------------|
|                                  | 1時間                    | 4時間               | 8時間            | 12時間            |                                  |
| ED <sub>50</sub> 値(mg/kg, p. o.) | 2.2<br>(1.0-4.9)       | 2.5<br>(0.78-7.7) | 14<br>(4.4-41) | 39<br>(7.5-210) | 4.7<br>(2.8-8.0)                 |

a)メタンフェタミン(2 mg/kg, i. p.)誘発ラット運動亢進に対する抑制作用

b)ペロスピロン(0.3-10 mg/kg/day, p. o.)を10日間反復投与した動物での、最終投与1時間後におけるメタンフェタミン(2 mg/kg, i. p.)誘発ラット運動亢進抑制作用  
括弧内の数値は95%信頼限界を示す

### 2) 条件回避反応抑制作用（ラット）

シャトルボックス法を用い、条件回避反応（光および音の条件刺激に応じてフットショックを回避する反応）を学習させたラットにおけるペロスピロンおよびハロペリドールの作用を比較した。ペロスピロンはラットの条件回避反応を用量依存的に抑制し、そのED<sub>50</sub>値は3.6 mg/kg(p. o.)であった（図ホ1－2）。同様の条件回避反応の抑制はハロペリドールの投与によっても認められ、ED<sub>50</sub>値は0.89 mg/kg(p. o.)であった（図ホ1－2）。

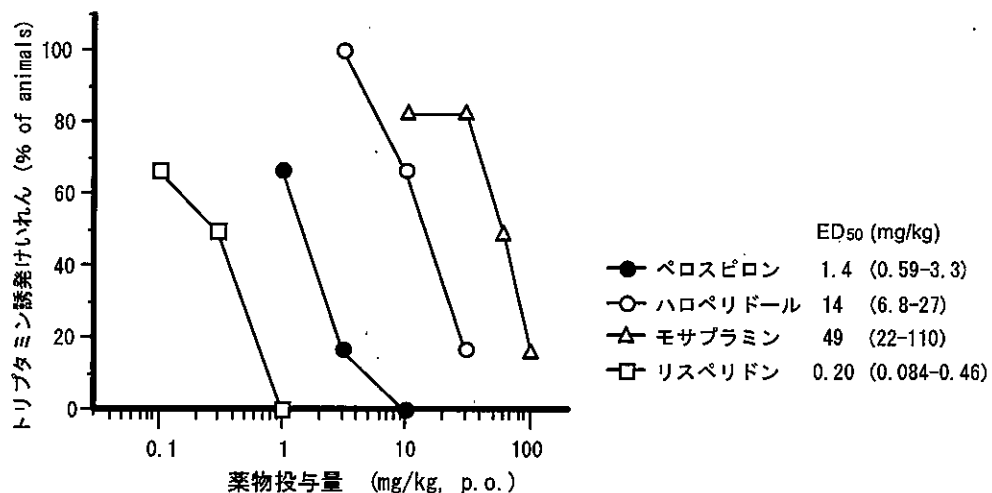


図ホ 1-2 ラット条件回避反応に対するペロスピロンの作用  
 [薬物投与前の対照反応数に対する%値を示す、経口投与1時間後における作用、  
 n=8~16の平均値、括弧内の数値は95%信頼限界を示す]

### 3) 抗セロトニン作用

#### ①トリプタミン誘発前肢けいれんモデル (ラット)

トリプタミン(40 mg/kg, i.v.)投与によるラットでの前肢間代性けいれんの発現に対するペロスピロンの作用を、ハロペリドール、モサプラミンおよびリスベリドンと比較した。ペロスピロンは、トリプタミンによるラットの前肢間代性けいれんを用量依存的に抑制し、そのED<sub>50</sub>値は1.4 mg/kg(p.o.)であった(図ホ 1-3)。同様の抑制作用はリスベリドン(ED<sub>50</sub>値=0.20 mg/kg, p.o.)によっても認められたが、ハロペリドール(ED<sub>50</sub>値=14 mg/kg, p.o.)およびモサプラミン(ED<sub>50</sub>値=49 mg/kg, p.o.)の抑制作用は弱かった(図ホ 1-3)。



図ホ 1-3 トリプタミン誘発けいれんに対するペロスピロンの作用  
 [一群6匹のラットにおけるトリプタミン誘発けいれんの出現率を示す、  
 経口投与1時間後における作用、括弧内の数値は95%信頼限界を示す]

## ② p-クロロアンフェタミン(p-CAMP)誘発体温上昇モデル (ラット)

p-CAMP (4 mg/kg, s.c.) 投与によるラットでの体温上昇反応に対するペロスピロンの作用を、ハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンと比較した。ペロスピロンは、p-CAMPによるラットでの体温上昇反応を抑制し、そのED<sub>50</sub>値は1.8 mg/kg (p.o.) であった (表ホ1-4)。同様の抑制作用はリスペリドン (ED<sub>50</sub>値=0.098 mg/kg, p.o.) によっても認められたが、ハロペリドールおよびモサプラミンの作用は弱く、そのED<sub>50</sub>値はそれぞれ >30および110 mg/kg (p.o.) であった (表ホ1-4)。

表ホ1-4 p-CAMP 誘発ラット体温上昇に対するペロスピロンの作用

|                       | ペロスピロン            | ハロペリドール | モサプラミン          | リスペリドン                |
|-----------------------|-------------------|---------|-----------------|-----------------------|
| p-CAMP 誘発<br>体温上昇抑制作用 | 1.8<br>(0.91-3.4) | >30     | 110<br>(65-180) | 0.098<br>(0.039-0.25) |

数値は経口投与1時間後のED<sub>50</sub>値(mg/kg)を示す

括弧内の数値は95%信頼限界を示す

p-CAMP : p-クロロアンフェタミン

## ③ 5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)誘発 wet dog shake 行動および 5-メトキシトリプタミン(5-MT)誘発首振り行動モデル (ラットおよびマウス)

ペロスピロンは、5-HTP (100 mg/kg, i.p.) 投与によるラットでのwet dog shake行動および5-MT (2.5 mg/kg, i.v.) 投与によるマウスでの首振り行動を抑制し、そのED<sub>50</sub>値はそれぞれ1.4 および3.9 mg/kg (p.o.) であった。

## ④ 作用の持続性および反復投与の影響 (ラット)

ペロスピロンの抗セロトニン作用(5-HTP誘発ラットwet dog shakeに対する抑制作用)は投与8時間後まで持続し、その後12時間目で1時間値の約1/3へと徐々に減弱した (表ホ1-5)。また、ペロスピロンの抗セロトニン作用(トリプタミン誘発ラット前肢けいれん抑制作用)は、本剤を10日間反復投与したラットにおいても単回投与時 (ED<sub>50</sub>値=1.4mg/kg, p.o.) とほとんど変化しなかった (図ホ1-3、表ホ1-5)。

表ホ1-5 ペロスピロンの抗セロトニン作用持続性および反復投与後の変化

| 抗セロトニン作用                        | 経口投与後の時間 <sup>a)</sup> |                   |                   |                 | 10日間反復 <sup>b)</sup><br>投与(1時間値) |
|---------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|
|                                 | 1時間                    | 4時間               | 8時間               | 12時間            |                                  |
| ED <sub>50</sub> 値(mg/kg, p.o.) | 1.4<br>(0.61-3.4)      | 1.7<br>(0.82-3.6) | 2.0<br>(0.67-6.1) | 4.3<br>(1.5-12) | 2.0<br>(1.0-3.8)                 |

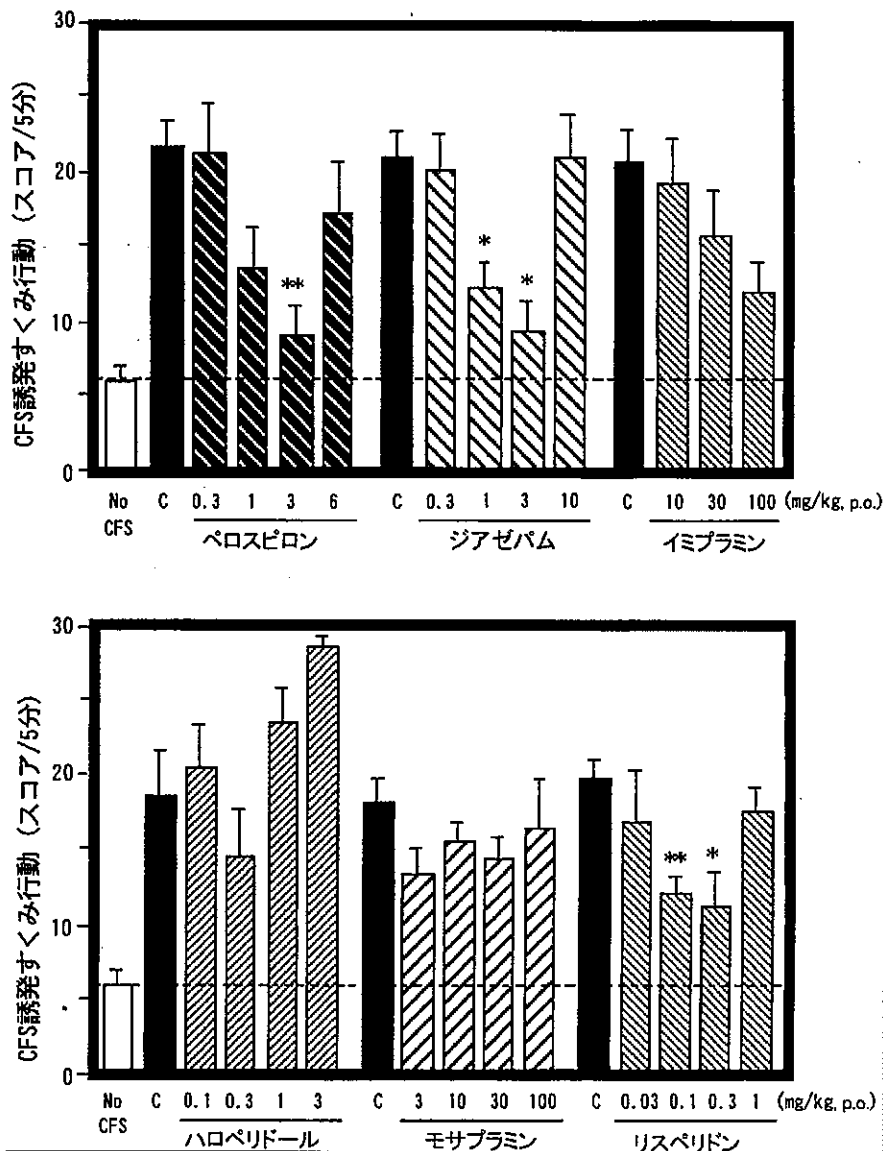
a) 5-HTP (100 mg/kg, i.p.) 誘発ラット wet dog shake に対する抑制作用

b) ペロスピロン (0.3-5 mg/kg/day, p.o.) を10日間反復投与した動物での、最終投与1時間後におけるトリプタミン (40 mg/kg, i.v.) 誘発ラット前肢けいれん抑制作用

括弧内の数値は95%信頼限界を示す

#### 4) 恐怖条件付け誘発すくみ行動抑制作用 (ラット)

一定の試験箱内でラットにフットショックを与え、約24時間後に同一環境(試験箱)に動物を戻すと、顕著なすくみ行動(無動状態)が観察される。この恐怖条件付け(conditioned fear stress, CFS)により誘発されるラットでのすくみ行動に対するペロスピロンの作用を検討し、ハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンなどと比較した。ペロスピロンは恐怖条件付けによるすくみ行動を有意に抑制し、この作用は抗不安薬のジアゼパムあるいは抗うつ薬のイミプラミンに類似した(図ホ1-4)。一方、ハロペリドールおよびモサプラミンは恐怖条件付けによるすくみ行動に有意な作用を示さず、リスペリドンはすくみ行動を抑制した(図ホ1-4)。なお、ペロスピロン、リスペリドン、ジアゼパムのすくみ行動抑制作用は、動物の自発運動量を低下すると考えられる高用量の投与で、いずれも見かけ上減弱した。



図ホ1-4 恐怖条件付け(CFS)誘発すくみ行動に対するペロスピロンの作用

[平均値±標準誤差、n=6~12 (ただし、No CFSはn=36)、経口投与1時間後における作用、\*p<0.05, \*\*p<0.01 (対照群(C)との比較、Steel's test)]



#### 5) 脳内5-HT<sub>2</sub>受容体に対する反復投与の影響 (ラット)

ラット脳内 5-HT<sub>2</sub>受容体に対するペロスピロン反復投与の影響を、受容体結合実験により検討した。ペロスピロン(10 mg/kg/day, p. o.)の2週間反復投与は、ラット大脳皮質での5-HT<sub>2</sub>受容体に対する<sup>3</sup>H-ケタンセリン結合の最大結合量(B<sub>max</sub>値)を381.6 から310.6 fmoles/mg proteinへと有意に低下し、約20%の5-HT<sub>2</sub>受容体数の減少が認められた。5-HT<sub>2</sub>受容体の親和性には変化は見られなかった。一方、ハロペリドール(3 mg/kg/day, p. o., 2週間)の反復投与では5-HT<sub>2</sub>受容体数ならびに親和性に変化は見られなかった。一般に、大脳皮質5-HT<sub>2</sub>受容体数は抗うつ薬をはじめ<sup>1)</sup>、5-HT<sub>2</sub>拮抗作用を有する薬剤の反復投与により低下することが知られており<sup>2,3)</sup>、ペロスピロンの作用も5-HT<sub>2</sub>拮抗作用に起因するものと考えられる。

#### 6) 薬効薬理試験および臨床試験における血清中濃度の推定

ペロスピロンの薬効薬理評価として、種々の動物モデル系を用いて本剤の抗精神病作用を検討した。その結果、ペロスピロンがラットにおいて、1.4~5.8 mg/kgの経口投与(ED<sub>50</sub>値)で抗ドーパミン作用、条件回避反応抑制作用、抗セロトニン作用などの薬効薬理作用を発現することが示された(表ホ1-6)。

ラットに1および10 mg/kgのペロスピロンを経口投与した場合の血清中ペロスピロン濃度のC<sub>max</sub>は5および78 ng/mlであることが示されている(270頁表へー7)。血清中ペロスピロン濃度は、10 mg/kg以下の用量では投与量に応じて増加すると考えられることから、薬効発現量(ED<sub>50</sub>値、1.4~5.8 mg/kg)のペロスピロンを経口投与した際の血清中ペロスピロン濃度(C<sub>max</sub>)は約8.4~44 ng/mlと推定される(表ホ1-6)。

一方、これまでの第I相臨床試験、臨床薬理試験および生物学的同等性試験の結果から、健康人に8 mgのペロスピロンを経口投与した場合の血清中濃度(C<sub>max</sub>)は2.2~5.7 ng/mlの範囲であった(318頁表へー60)。精神分裂病患者での臨床試験におけるペロスピロンの有効量は1回量4~16mg(1日量として12~48mg)であることから、臨床有効量における血清中ペロスピロン濃度(C<sub>max</sub>)は投与量換算で約1.1~11 ng/mlと推定される。

以上のように、薬効薬理試験における有効量での血清中ペロスピロン濃度8.4~44 ng/mlと臨床試験における有効量での血清中ペロスピロン濃度1.1~11 ng/mlを比較すると、ラットにおける薬理学的有効性はヒトの約4~8倍の血清中濃度域で認められると考えられる。

---

#### 引用文献

- 1) 竹内潤一 他: 松下正明 他編, 臨床精神医学講座 24, 中山書店, 東京, 122(1999)
- 2) Conn, P. J. and E. Sanders-Bush: J. Neurosci., 6, 3669-3675(1986)
- 3) Pranzatelli, M. R.: Biochem. Pharmacol., 42, 1099-1105(1991)

表ホ1-6 ラットにおける薬効発現用量および推定血清中濃度

| 動物<br>(投与経路) | 薬理作用                                              | 薬効発現用量<br>(ED <sub>50</sub> , mg/kg) | 推定血清中濃度<br>(C <sub>max</sub> , ng/ml) |
|--------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| ラット<br>(経口)  | メタンフェタミン(2 mg/kg, i. p.)<br>誘発運動亢進に対する抑制作用        | 2.2                                  | 15                                    |
| ラット<br>(経口)  | アポモルヒネ(1.25 mg/kg, i. v.)<br>誘発常同行動に対する抑制作用       | 5.8                                  | 44                                    |
| ラット<br>(経口)  | 条件回避反応に対する抑制作用                                    | 3.6                                  | 26                                    |
| ラット<br>(経口)  | トリプタミン(40 mg/kg, i. v.)誘発<br>前肢けいれんに対する抑制作用       | 1.4                                  | 8.4                                   |
| ラット<br>(経口)  | p-CAMP(4 mg/kg, s. c.)誘発体温上昇<br>に対する抑制作用          | 1.8                                  | 12                                    |
| ラット<br>(経口)  | 5-HTP(100 mg/kg, i. p.)誘発wet dog<br>shakeに対する抑制作用 | 1.4                                  | 8.4                                   |
| ラット<br>(経口)  | 恐怖条件付け誘発すくみ行動に<br>対する抑制作用                         | 3.0 <sup>a)</sup>                    | 21                                    |

a)最小有効量 (mg/kg) を示す

#### 抗精神病作用 (まとめ)

- ①ペロスピロンは、各種のドーパミン神経刺激剤による動物での興奮行動や異常行動の発現をいずれも抑制し、その経口投与下における抗ドーパミン活性は経口投与時のED<sub>50</sub>値の比較からハロペリドールの約1/3~1/5、リスペリドンの約2倍~1/20、モサプラミンの約2~10倍であった。また、抗精神病作用の評価モデルとして広く用いられているラットでの条件回避反応試験においても、ハロペリドールの約1/4の抑制作用を示した。これらの成績は、ペロスピロンが臨床においても有効な抗精神病作用を示すことを示唆する。
- ②一方、中枢セロトニン神経系、特に5-HT<sub>2</sub>受容体機能の異常が、陰性症状を含む精神分裂病症状の発現に関与していることが知られている<sup>1,2)</sup>。ペロスピロンは、各種のセロトニン神経刺激剤による動物の行動変化に対しても顕著な抑制作用を示し、その作用は経口投与時のED<sub>50</sub>値の比較からリスペリドンに比べ1/7~1/20と弱いものの、ハロペリドールやモサプラミンに比べ10倍以上強力であった。これらの成績は、ペロスピロンが臨床においても、陰性症状などのセロトニン神経機能の異常に基づく精神症状に効果を示すことを示唆する。
- ③さらにペロスピロンは、抗不安薬あるいは抗うつ薬が反応する情緒障害モデル(恐怖条件付け誘発すくみ行動試験)において、有意な改善作用を示した。また、抗うつ作用を持つ薬剤で一般に認められる様に、ペロスピロンの反復投与は大腦皮質での5-HT<sub>2</sub>受容体数を有意に低下した。これらのことから、ペロスピロンが不安・抗うつ症状を改善する可能性が示唆される。

#### (2) 錐体外路系副作用に関連する薬理学的性質

臨床での錐体外路系副作用の評価モデルと考えられるカタレプシー誘発試験およびボールテスト法を用いたブラジキネジア誘発試験において、ペロスピロンの作用をハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンと比較した。また、ペロスピロン反復投与後のドーパミン神経機能に対する作用をハロペリドールと比較した。

### 1) カタレプシー誘発作用（ラット、マウス）

ペロスピロンのラットおよびマウスにおけるカタレプシー（両前肢を水平棒に置き起立させた状態での不動姿勢）誘発作用をハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンと比較した。ペロスピロンはカタレプシー誘発作用を示し、そのED<sub>50</sub>値はラットで150 mg/kg (p. o.)、マウスで57 mg/kg (p. o.)であった（表ホ1-7）。同様のカタレプシー誘発作用はハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンの投与によっても認められ、ペロスピロンの作用はハロペリドールおよびリスペリドンに比べ弱く、モサプラミンに比べ強かった（表ホ1-7）。

### 2) ポールテスト法でのブラジキネジア誘発作用（マウス）

ポールテスト法を用い、ペロスピロンのマウスにおけるブラジキネジア（暴動）誘発作用をハロペリドールおよびリスペリドンと比較した。ペロスピロンは垂直に立てたポール（長さ45 cmの棒）上でのマウスの回転・降下時間を延長し、そのブラジキネジア誘発用量（ポール降下時間を50%延長する用量）は44 mg/kg (p. o.)であった（表ホ1-7）。同様のポール降下時間の延長はハロペリドールおよびリスペリドンによっても認められ、ブラジキネジア誘発用量はそれぞれ0.66および1.1 mg/kg (p. o.)であった（表ホ1-7）。

### 3) 抗ドーパミン作用との比較

ペロスピロンの主作用選択性を評価する目的で、本剤の錐体外路系副作用誘発作用と抗ドーパミン作用との効力比を求め、ハロペリドール、モサプラミンおよびリスペリドンと比較した。各薬剤の効力比は、ラットでペロスピロン > モサプラミン = リスペリドン = ハロペリドール、マウスでモサプラミン > ペロスピロン > リスペリドン ≧ ハロペリドールの順であり、ペロスピロンの主作用選択性がハロペリドールおよびリスペリドンに比べ約3～13倍高いことが示された。一方、モサプラミンとの間には明らかな差は認められなかった（表ホ1-7）。

表ホ1-7 ペロスピロンの錐体外路系副作用誘発作用

| 薬 物     | ラット・カタレプシー                           |                                 | マウス・カタレプシー                           |                                 | マウス・ブラジキネジア                          |                                 |
|---------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
|         | ED <sub>50</sub> 値<br>(mg/kg, p. o.) | 抗ドーパミン <sup>a)</sup><br>作用との効力比 | ED <sub>50</sub> 値<br>(mg/kg, p. o.) | 抗ドーパミン <sup>b)</sup><br>作用との効力比 | 誘発用量 <sup>c)</sup><br>(mg/kg, p. o.) | 抗ドーパミン <sup>b)</sup><br>作用との効力比 |
| ペロスピロン  | 150<br>(55-430)                      | 68                              | 57<br>(33-96)                        | 16                              | 44                                   | 13                              |
| ハロペリドール | 12<br>(6.2-23)                       | 21                              | 3.1<br>(1.6-6.0)                     | 4.6                             | 0.66                                 | 0.99                            |
| モサプラミン  | 480<br>(270-870)                     | 23                              | 240<br>(140-410)                     | 30                              | — <sup>d)</sup>                      | —                               |
| リスペリドン  | 23<br>(15-33)                        | 21                              | 0.85<br>(0.44-1.6)                   | 5.0                             | 1.1                                  | 6.5                             |

数値は経口投与1時間後のデータを示す 括弧内の数字は95%信頼限界を示す

a) カタレプシー誘発でのED<sub>50</sub>値/メタンフェタミン誘発運動亢進抑制でのED<sub>50</sub>値

b) カタレプシー誘発でのED<sub>50</sub>値あるいはブラジキネジア誘発用量/アボモルヒネ誘発クライミング行動抑制でのED<sub>50</sub>値

c) ポール降下時間を対照群の50%延長する用量

d) 運動障害による落下のため測定できず

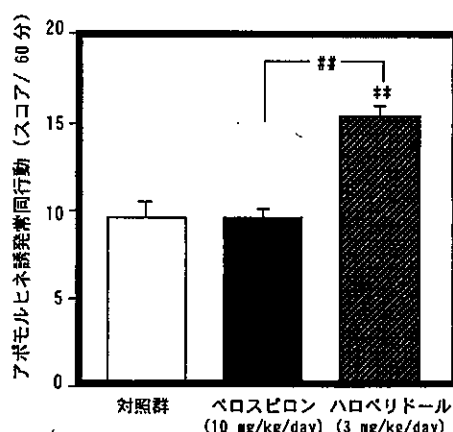
### 引用文献

- 1) Bleich, A. et al. : Schizophrenia Bull., 14, 297-315(1988)
- 2) 山脇成人 : 神経精神薬理, 13, 49-62(1990)

#### 4) 反復投与による影響

##### ①アポモルヒネ誘発常同行動モデル (ラット)

アポモルヒネ投与によるラットでの常同行動発現を指標に、ドーパミン神経機能に及ぼすペロスピロン反復投与の影響を検討した。ペロスピロン(10 mg/kg/day, p. o.)の2週間反復投与は、アポモルヒネ(0.1 mg/kg, s. c.)による常同行動の発現に明らかな作用を示さなかった(図ホ1-5)。一方、ハロペリドール(3 mg/kg/day, p. o.、2週間)の反復投与は、動物のアポモルヒネに対する反応感受性を亢進し、常同行動の発現は有意に増加した(図ホ1-5)。

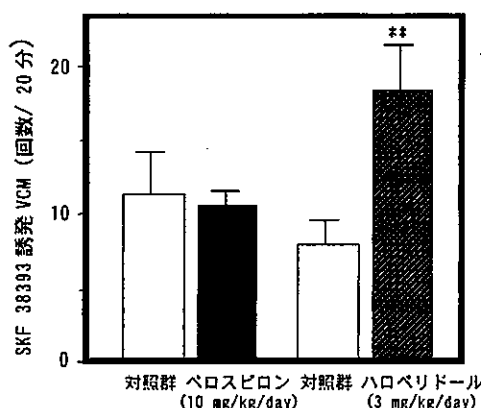


図ホ1-5 アポモルヒネ誘発常同行動に対するペロスピロン反復投与の影響

[各薬物を2週間反復投与し、3日間の休薬後に常同行動を観察。平均値±標準誤差、n=7、\*\*p<0.01(対照群との比較、U-test)、##p<0.01(ペロスピロン群とハロペリドール群間の比較、U-test)]

##### ②SKF 38393 誘発口腔ジスキネジアモデル (ラット)

口腔ジスキネジアモデルと考えられているラットでのSKF 38393誘発vacuous chewing movement (VCM)を指標に、ドーパミン神経機能に及ぼすペロスピロン反復投与の影響を検討した。ペロスピロン(10 mg/kg/day, p. o.)の2週間反復投与は、SKF 38393(3 mg/kg, i. p.)によるVCMの発現に何ら作用を示さなかったが、ハロペリドール(3 mg/kg/day, p. o.、2週間)の反復投与はVCMの発現を有意に亢進した(図ホ1-6)。



図ホ1-6 SKF 38393誘発vacuous chewing movement (VCM)に対するペロスピロン反復投与の影響

[各薬物を2週間反復投与し、3日間の休薬後にVCMを観察。平均値±標準誤差、n=6~14、\*\*p<0.01(対照群との比較、Student's t-test)]

### ③脳内D<sub>2</sub>受容体に対する作用（ラット）

ラット脳内ドーパミンD<sub>2</sub>受容体に対するペロスピロン反復投与の影響を、受容体結合実験により検討した。ペロスピロン(10 mg/kg/day, p. o.)の2週間反復投与は、ラット線条体でのD<sub>2</sub>受容体に対する<sup>3</sup>H-スピペロン結合の最大結合量 (B<sub>max</sub>値) および親和性に対し有意な影響を及ぼさなかった。一方、ハロペリドール(3 mg/kg/day, p. o.、2週間)の反復投与は、<sup>3</sup>H-スピペロン結合のB<sub>max</sub>値を186.0から284.5 fmoles/mg proteinへと有意に上昇し、約50%のD<sub>2</sub>受容体数の増加が認められた。なお、結合親和性には変化は見られなかった。一般に、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬は反復投与により線条体D<sub>2</sub>受容体数を増加するが、非定型抗精神病薬ではこの作用が弱いことが知られている<sup>1,2)</sup>。従って、ペロスピロンは非定型抗精神病薬としての薬理学的特性を有するものと考えられる。

#### 錐体外路系副作用（まとめ）

①錐体外路系副作用の評価モデルとして最もよく用いられるカタレプシー試験において、ペロスピロンはカタレプシーを誘発したが、その作用は経口投与時のED<sub>50</sub>値の比較からハロペリドールの約1/10～1/20、リスペリドンの約1/7～1/70、モサプラミンの約3～4倍であった。また、マウスでのボールテストにおいても、ペロスピロンのブラジキネジア誘発作用はハロペリドール、リスペリドンの約1/40～1/70と弱かった。さらに、錐体外路系症状の誘発作用と本剤の主作用である抗ドーパミン作用との効力比を比較した結果、ペロスピロンの主作用選択性がハロペリドール、リスペリドンに比べ約3～13倍高いことが示唆された。一方、モサプラミンとの間には明らかな差はみられなかった。

②ペロスピロン反復投与後のドーパミン神経機能に対する作用をハロペリドールと比較した結果、ハロペリドールの2週間反復投与ではラット線条体でのD<sub>2</sub>受容体数を増加し、アポモルヒネにより誘発される常同行動およびSKF 38393によるVCMの発現を有意に促進した。これに対し、ペロスピロンの反復投与ではドーパミン神経機能の有意な変化は認められなかった。

これらの成績は、ペロスピロンが錐体外路系副作用の比較的弱い非定型抗精神病薬としての薬理学的特性を有することを示唆する。

#### 引用文献

- 1) Wilmot, C. A. and Azczebanik, A. M. : Azczebanik, Brain Res., 487, 288-298(1989)
- 2) See, R. E. et al. : J. Neural. Transm., 82, 93-109(1990)

## 2. 作用機序

### (1) 脳内作用部位

#### 1) 各種神経伝達物質受容体に対する結合親和性(in vitro)

In vitro受容体結合実験により、各種神経伝達物質受容体に対するペロスピロンの結合親和性を評価した。ペロスピロンは5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>2</sub>受容体に高い結合親和性を示し、その結合阻害定数(K<sub>i</sub>値)は0.61および1.4 nMであった。さらにペロスピロンは、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体(K<sub>i</sub>値=1.8 nM)、5-HT<sub>1A</sub>受容体(K<sub>i</sub>値=2.9 nM)、α<sub>1</sub>受容体(K<sub>i</sub>値=17 nM)、D<sub>1</sub>受容体(K<sub>i</sub>値=210 nM)およびα<sub>2</sub>受容体(K<sub>i</sub>値=410 nM)の順に結合親和性を示したが、その他の受容体(ムスカリン性およびニコチン性アセチルコリン受容体、アドレナリンβ受容体、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体、オピオイド受容体、ベンゾジアゼピン受容体、γ-アミノ酪酸-A受容体、グルタミン酸受容体など)に対してはほとんど結合活性を示さなかった(表ホ1-8)。

表ホ1-8 ペロスピロンの脳内各種受容体に対する結合親和性

| 受容体                | 脳部位  | 標識リガンド                       | 結合親和性<br>(K <sub>i</sub> 値, nM) |
|--------------------|------|------------------------------|---------------------------------|
| セロトニン系             |      |                              |                                 |
| 5-HT <sub>2</sub>  | 大脳皮質 | <sup>3</sup> H-Ketanserin    | 0.61±0.11                       |
| 5-HT <sub>1A</sub> | 海馬   | <sup>3</sup> H-8-OH-DPAT     | 2.9±0.4                         |
| ドーパミン系             |      |                              |                                 |
| D <sub>2</sub>     | 線条体  | <sup>3</sup> H-Spiperone     | 1.4±0.23                        |
| D <sub>1</sub>     | 線条体  | <sup>3</sup> H-SCH23390      | 210±18                          |
| ノルアドレナリン系          |      |                              |                                 |
| α <sub>1</sub>     | 大脳皮質 | <sup>3</sup> H-WB4101        | 17±2.3                          |
| α <sub>2</sub>     | 大脳皮質 | <sup>3</sup> H-Clonidine     | 410±11                          |
| β                  | 全脳   | <sup>3</sup> H-DHA           | >1000 <sup>a)</sup>             |
| アセチルコリン系           |      |                              |                                 |
| muscarinic         | 大脳皮質 | <sup>3</sup> H-QNB           | >1000 <sup>a)</sup>             |
| nicotinic          | 全脳   | <sup>3</sup> H-Cytisine      | >1000 <sup>a)</sup>             |
| ヒスタミン系             |      |                              |                                 |
| H <sub>1</sub>     | 全脳   | <sup>3</sup> H-Pyrilamine    | 1.8±0.18                        |
| H <sub>2</sub>     | 線条体  | <sup>125</sup> I-IAPD        | >1000 <sup>a)</sup>             |
| オピオイド              | 大脳皮質 | <sup>3</sup> H-Naloxone      | >1000 <sup>a)</sup>             |
| ベンゾジアゼピン           | 全脳   | <sup>3</sup> H-Flunitrazepam | >1000 <sup>a)</sup>             |
| γ-アミノ酪酸-A          | 全脳   | <sup>3</sup> H-Muscimol      | >1000 <sup>a)</sup>             |
| グルタミン酸             | 全脳   | <sup>3</sup> H-Glutamate     | >1000 <sup>a)</sup>             |

8-OH-DPAT : 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin

DHA : Dihydroalprenolol

QNB : Quinuclidinyl benzilate

IAPD : Iodoaminopotentidine

平均値±標準誤差、n=3~6

a) IC<sub>50</sub>値を示す

## 2) 標識体の脳内特異的結合部位の性質 (in vitro)

ペロスピロンの<sup>3</sup>H標識体を用い、ラット脳切片における結合特性を検討した。<sup>3</sup>H-ペロスピロンの特異的結合は前頭葉皮質、側坐核、尾状核-被殻(線条体)、嗅結節、外側中隔などにおいて高い分布を示し、その主な結合部位は5-HT<sub>2</sub>受容体、D<sub>2</sub>受容体、5-HT<sub>1A</sub>受容体およびα<sub>1</sub>受容体からなると考えられた。このうち特に、前頭葉皮質、側坐核、嗅結節では5-HT<sub>2</sub>受容体に、尾状核-被殻ではD<sub>2</sub>受容体に、外側中隔では5-HT<sub>1A</sub>受容体に対する結合が多く認められた(表ホ1-9)。

表ホ1-9 <sup>3</sup>H-ペロスピロンのラット脳内特異的結合部位(Autoradiography)

| 脳部位    | <sup>3</sup> H-ペロスピロン<br>特異的結合<br>(fmol/mg tissue) | 特異的結合に対する抑制率 (%)              |                           |                           |                                                  |
|--------|----------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|
|        |                                                    | DPAT<br>(5-HT <sub>1A</sub> ) | Domp<br>(D <sub>2</sub> ) | Praz<br>(α <sub>1</sub> ) | Ket+Praz<br>(5-HT <sub>2</sub> +α <sub>1</sub> ) |
| 前頭葉皮質  | 139 ± 3                                            | 22 ± 2                        | 13 ± 3                    | 19 ± 3                    | 56 ± 1                                           |
| 外側中隔   | 162 ± 5                                            | 78 ± 2                        | 12 ± 2                    | 16 ± 3                    | 17 ± 3                                           |
| 尾状核-被殻 | 129 ± 3                                            | 8 ± 3                         | 55 ± 2                    | 13 ± 3                    | 28 ± 1                                           |
| 側坐核    | 121 ± 4                                            | 9 ± 4                         | 26 ± 3                    | 16 ± 3                    | 58 ± 2                                           |
| 嗅結節    | 145 ± 4                                            | 20 ± 4                        | 28 ± 3                    | 21 ± 4                    | 57 ± 2                                           |

平均値±標準誤差、n=20~22

<sup>3</sup>H-ペロスピロンの添加濃度は1 nM

DPAT:8-OH-DPAT(100 nM), Domp:domperidone(50 nM), Praz:prazosin(10 nM), Ket:ketanserin(50 nM)  
括弧内には各化合物により抑制を受ける受容体を示す

## 3) 5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>2</sub>受容体結合における他剤との比較 (in vitro)

ペロスピロンのin vitroにおける5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>2</sub>受容体親和性を他剤と比較した。ペロスピロンはD<sub>2</sub>受容体に比べ、5-HT<sub>2</sub>受容体に対してより高い結合親和性を示した。同様の5-HT<sub>2</sub>受容体に対する結合選択性はリスペリドンにおいても認められたが、ハロペリドールはD<sub>2</sub>受容体に高い結合活性を示し、5-HT<sub>2</sub>受容体に対する親和性は低かった。モサブラミンの5-HT<sub>2</sub>受容体に対する結合選択性はペロスピロンの約1/5、ハロペリドールの約30倍であった(表ホ1-10)。

表ホ1-10 ペロスピロンの5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>2</sub>受容体親和性比較

| 薬 物     | 受容体結合親和性 (K <sub>i</sub> 値, nM)     |                                  |                                     |
|---------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|         | 5-HT <sub>2</sub> 受容体 <sup>a)</sup> | D <sub>2</sub> 受容体 <sup>b)</sup> | 5-HT <sub>2</sub> 選択性 <sup>c)</sup> |
| ペロスピロン  | 0.61 ± 0.11                         | 1.4 ± 0.23                       | 2.3                                 |
| リスペリドン  | 0.66 ± 0.066                        | 3.7 ± 1.5                        | 5.6                                 |
| ハロペリドール | 120 ± 9.6                           | 1.8 ± 0.46                       | 0.015                               |
| モサブラミン  | 180 ± 26                            | 78 ± 30                          | 0.43                                |

平均値±標準誤差、n=3~4

a) ラット大脳皮質膜での<sup>3</sup>H-ケタンセリンの5-HT<sub>2</sub>受容体結合に対する阻害実験

b) ラット線条体膜での<sup>3</sup>H-スピアロンのD<sub>2</sub>受容体結合に対する阻害実験

c) D<sub>2</sub>受容体結合におけるK<sub>i</sub>値/5-HT<sub>2</sub>受容体結合におけるK<sub>i</sub>値の比

#### 4) 5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>2</sub>受容体に対するin vivo占有率(ラット)

EEDQ (N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1, 2-dihydroquinoline) 法を用いてペロスピロン腹腔内投与後の5-HT<sub>2</sub>、D<sub>2</sub>およびD<sub>1</sub>受容体に対するin vivo占有率を測定した。ペロスピロンは0.01~5 mg/kg (i. p.) の範囲で、用量依存的にラット脳内の5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>2</sub>受容体に結合したが、D<sub>1</sub>受容体に対しては明らかな結合活性を示さなかった(表ホ1-11)。一方、ハロペリドール(3 mg/kg, i. p.) はD<sub>2</sub>受容体に高い結合性を示し、5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>1</sub>に対する結合活性は弱かった(表ホ1-11)。

表ホ1-11 5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>2</sub>受容体に対するペロスピロンのin vivo占有率

| 薬物      | 用量<br>(mg/kg, i. p.) | 受容体占有率 (%)        |                |                |
|---------|----------------------|-------------------|----------------|----------------|
|         |                      | 5-HT <sub>2</sub> | D <sub>2</sub> | D <sub>1</sub> |
| ペロスピロン  | 0.01                 | 2.8               | 3.5            | 6.6            |
|         | 0.1                  | 35                | 15             | 6.0            |
|         | 1                    | 79                | 78             | 0.0            |
|         | 5                    | 81                | 82             | 1.4            |
| ハロペリドール | 3                    | 12                | 130            | 0.0            |

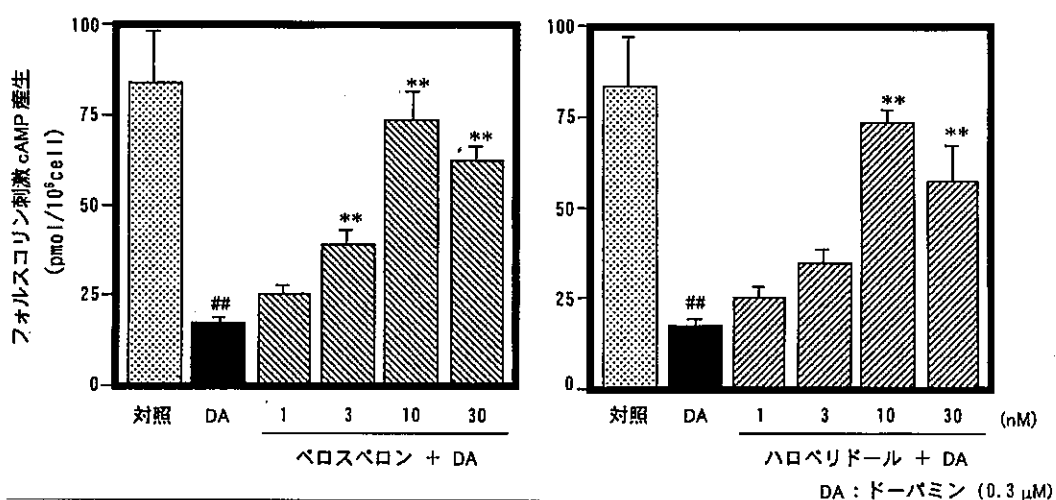
腹腔内投与1時間後における作用

受容体占有率(%) = {(薬物・EEDQ投与群) - (EEDQ投与群)} / {(薬物投与群) - (EEDQ投与群)} × 100,  
n=4~8

#### (2) 作用様式

##### 1) ヒトD<sub>2L</sub>受容体発現細胞における作用(in vitro)

ヒトD<sub>2L</sub>受容体を発現させたCHO培養細胞系を用い、ペロスピロンのヒトD<sub>2L</sub>受容体への結合親和性およびその細胞内シグナル伝達系に対する作用を検討した。ペロスピロンはヒトD<sub>2L</sub>受容体に対する<sup>3</sup>H-ス피ペロン結合を阻害し、そのK<sub>i</sub>値は0.24 nMであった。また、ドーパミン(0.3 μM)によるアデニル酸シクラーゼ活性の抑制反応を有意に拮抗し、その50%有効濃度(EC<sub>50</sub>値)は3.8 nMであった(図ホ1-7)。ヒトD<sub>2L</sub>受容体に対する同様の拮抗作用は、ハロペリドール(K<sub>i</sub>値=0.56 nMおよびEC<sub>50</sub>値=4.1 nM)においても認められた(図ホ1-7)。



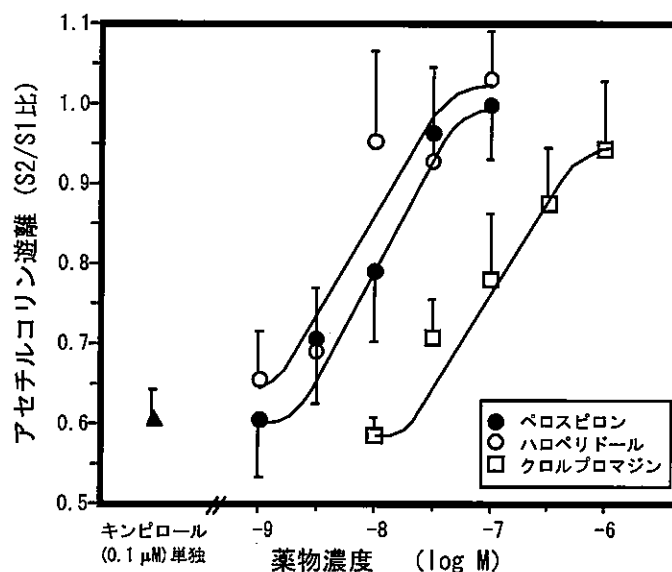
図ホ1-7 ドーパミンによるアデニル酸シクラーゼ活性抑制に対するペロスピロンの作用

[ヒトD<sub>2L</sub>受容体を発現させたCHO細胞での反応、平均値±標準誤差、n=5、##p<0.01(対照群との比較、Student's t-test)、\*\*p<0.01(ドーパミン単独添加群との比較、Dunnett's test)]



## 2) 線条体切片でのアセチルコリン遊離に対する作用 (in vitro)

D<sub>2</sub>受容体作動薬のキンピロールによるラット線条体からのアセチルコリン遊離抑制反応に対するペロスピロンの作用を検討した。ペロスピロンはキンピロール(0.1  $\mu$ M)によるアセチルコリン遊離抑制反応を濃度依存的に拮抗し、そのEC<sub>50</sub>値は13 nMであった(図ホ1-8)。同様の拮抗作用はハロペリドールの添加によっても認められた(EC<sub>50</sub>値=8.4 nM)(図ホ1-8)。



図ホ1-8 キンピロールによる線条体アセチルコリン遊離抑制に対するペロスピロンの作用

[ラット線条体切片での灌流法による検討、平均値±標準誤差、n=5~10]

## 3) 中枢ドーパミン神経活動に対する作用 (ラット)

D<sub>2</sub>受容体を介した腹側被蓋野ドーパミン神経活動の抑制反応に対するペロスピロンの作用を麻酔ラットを用いて検討した。マイクロイオントフォレーシス法により記録神経細胞近傍に局所投与されたペロスピロンは、ドーパミンによる腹側被蓋野ドーパミン神経活動の抑制反応を有意に拮抗した(表ホ1-12)。

表ホ1-12 ペロスピロンの腹側被蓋野ドーパミン神経活動に対する作用

| ペロスピロン<br>(40 nA) | ドーパミン<br>(60 nA) | スパイク発火<br>(sp 発火数/10 秒) | 反応ニューロン数 <sup>a)</sup> |
|-------------------|------------------|-------------------------|------------------------|
| —                 | —                | 24 ± 3.3                |                        |
| —                 | +                | 10 ± 1.8 **             | 9/9 ↓                  |
| +                 | —                | 21 ± 5.2                | 0/9                    |
| +                 | +                | 17 ± 3.2 ##             | 7/9 ↑                  |

平均値±標準誤差、n=9、\*\*P<0.01 (薬物投与前値(最上段)との比較、paired Student's t-test)、

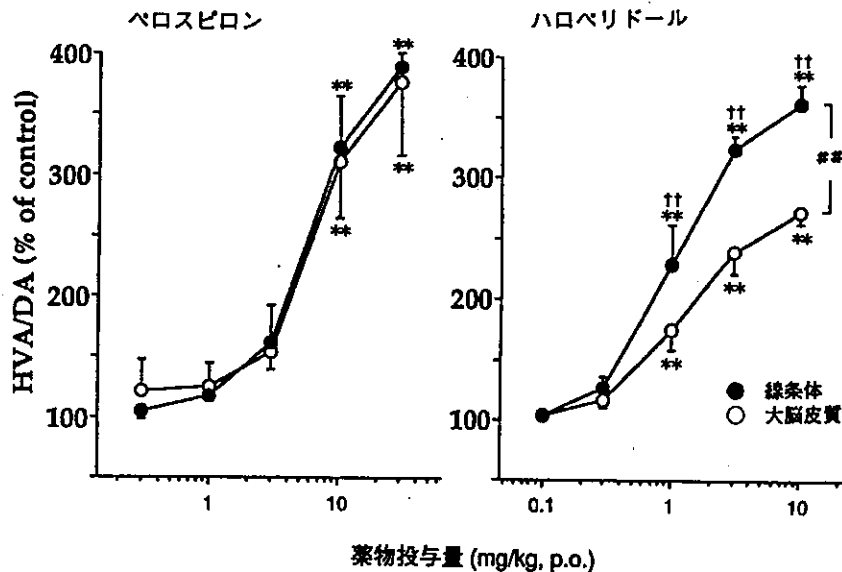
##P<0.01 (ドーパミン単独投与群との比較、paired Student's t-test)

a) 薬物処置に反応したニューロン数/試験ニューロン数

↓: 発火減少、↑: 発火増加

#### 4) ドーパミン代謝回転に対する作用(ラット)

抗精神病薬の投与に伴うD<sub>2</sub>受容体の遮断により、その代償反応として脳内局所でのドーパミン代謝回転が亢進することが知られている。ペロスピロンは、大脳皮質および線条体でのドーパミン代謝物(HVAおよびDOPAC)レベルを特異的に増加し、両部位でのドーパミン代謝回転(HVA/DA比あるいはDOPAC/DA比)を促進した。ペロスピロンのドーパミン代謝回転に対する作用は大脳皮質および線条体で同程度に発現したが、ハロペリドールは大脳皮質に比べ線条体でより顕著なドーパミン代謝回転の亢進を引き起こした(図ホ1-9)。

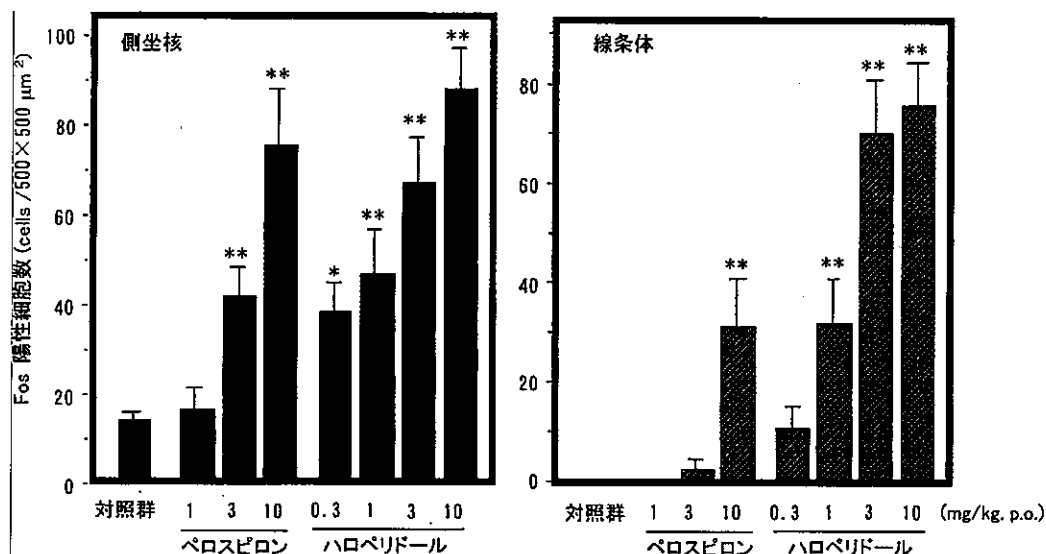


図ホ1-9 ペロスピロンのラット脳内ドーパミン代謝回転に対する作用

[平均値±標準誤差、n=6、経口投与1時間後における作用、\*\*p<0.01(対照群との比較、Williams' test)、++p<0.01(大脳皮質との比較、Williams' test)、##p<0.01(大脳皮質と線条体における反応の比較、two-way ANOVA)]

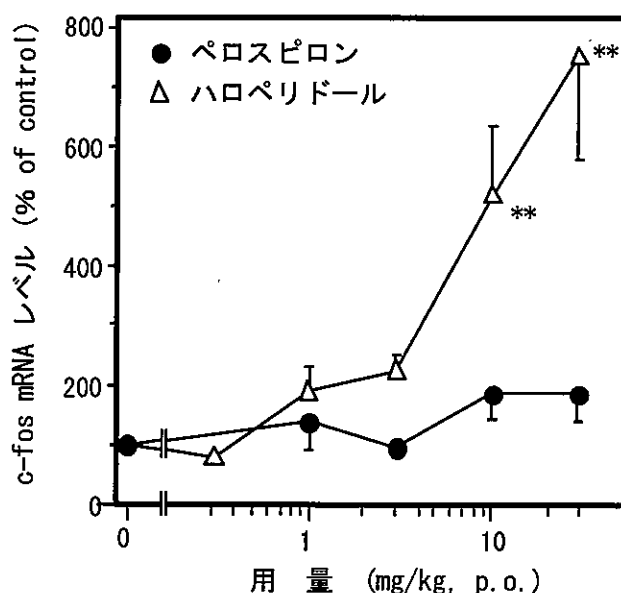
#### 5) Fos蛋白発現に対する作用(ラット)

抗精神病薬の投与に伴うD<sub>2</sub>受容体の遮断により、側坐核(大脳辺縁系の一部)や線条体でのFos蛋白およびc-fos mRNAの発現が上昇する。そこで、免疫組織化学的手法を用い、これらの脳部位でのペロスピロンのFos蛋白発現作用を、ハロペリドールと比較した。ハロペリドールは側坐核および線条体の両部位でいずれも用量依存的なFos蛋白発現作用を示した。一方、ペロスピロンは側坐核においてFos蛋白発現を顕著に促進したが、線条体での作用は比較的弱かった(図ホ1-10)。さらに、Northern blot法によるc-fos mRNAの解析からも、ペロスピロンの線条体におけるc-fos mRNA発現作用がハロペリドールに比べ弱いことが示された(図ホ1-11)。



図ホ 1-10 ペロスピロンのラット側坐核および線条体におけるFos蛋白発現作用

[平均値±標準誤差、n=6~15、経口投与2時間後における作用、\*p<0.05, \*\*p<0.01(対照群との比較、Dunnett's test)]

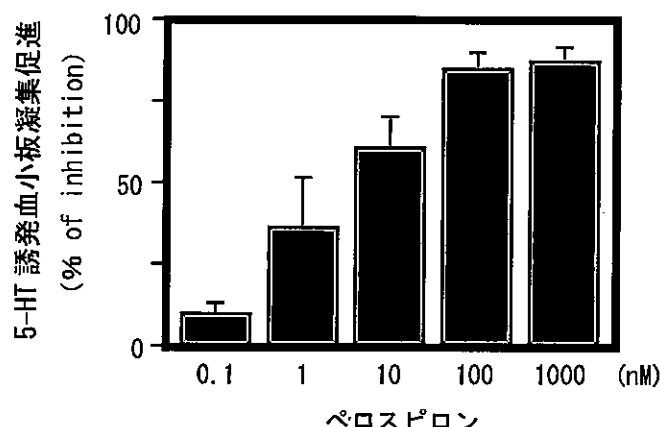


図ホ 1-11 ペロスピロンのラット線条体におけるc-fos mRNA発現作用

[平均値±標準誤差、n=8~11、経口投与30分後における作用、\*\*p<0.01(対照群との比較、Dunnett's test)]

#### 6) 5-HTによる血小板凝集促進に対する作用 (in vitro)

ペロスピロンの5-HT<sub>2</sub>受容体に対する作用を細胞レベルで評価する目的で、5-HTによるウサギの血小板凝集促進反応に対するペロスピロンの作用を検討した。ペロスピロンは5-HT (10 μM) 添加によるin vitroでの血小板凝集促進反応を濃度依存的に拮抗し、そのEC<sub>50</sub>値は4.1 nMであった (図ホ 1-12)。



図ホ 1-12 5-HTによる血小板凝集促進に対するペロスピロンの作用

[5-HT (10  $\mu$ M) および アドレナリン (10  $\mu$ M) 共存下の凝集反応、平均値  $\pm$  標準誤差、n=4]

#### 7) 5-HT<sub>2</sub>受容体の関与

ペロスピロンの薬理作用における5-HT<sub>2</sub>受容体の役割を探る目的で、抗精神病薬による錐体外路系副作用発現に対する選択的5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬の作用を検討した。5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬(リタンセリン、シプロヘプタジン)の投与は、ハロペリドールにより誘発される 1) マウスでのブラジキネジアの誘発、2) 反復投与後にみられるラットでのドーパミン神経機能の感受性亢進、3) ラット線条体でのc-fos mRNAの発現など、錐体外路系副作用と関連する変化をいずれも有意に抑制した(表ホ 1-13)。また、5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬は、ラットでの恐怖条件付け誘発すくみ行動を有意に抑制した(表ホ 1-13)。これらの結果は、脳内での5-HT<sub>2</sub>受容体の遮断が錐体外路系副作用の軽減と情緒障害の改善に寄与している可能性を示唆する。

表ホ 1-13 5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬の錐体外路系症状および情緒障害に対する作用

| 試 験                        | 動物  | 評 価 項 目                                                                                                  | 5-HT <sub>2</sub> 受容体拮抗薬の作用                                                 |
|----------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| ハロペリドール誘発ブラジキネジア(暴動)       | マウス | ハロペリドール (3 mg/kg, p.o.) によるブラジキネジア誘発に対する効果(ポールテスト法)                                                      | リタンセリン併用:<br>0.1~3 mg/kg (i.p.) で抑制<br>シプロヘプタジン併用:<br>1, 3 mg/kg (i.p.) で抑制 |
| ハロペリドール反復投与によるドーパミン神経機能の亢進 | ラット | ハロペリドール (3 mg/kg/day, p.o.) 2週間投与によるSKF 38393 (3 mg/kg, i.p.) 誘発 vacuous chewing movement (VCM) 亢進に対する効果 | リタンセリン併用:<br>3 mg/kg/day (i.p.) 2週間投与でVCM感受性亢進を抑制                           |
| ハロペリドール誘発線条体c-fos mRNA発現   | ラット | ハロペリドール (10 mg/kg, p.o.) による線条体c-fos mRNA発現に対する効果(Northern blot法)                                        | リタンセリン併用:<br>0.1~3 mg/kg (i.p.) でc-fos mRNA発現誘導を抑制                          |
| 恐怖条件付け誘発すくみ行動              | ラット | 恐怖条件付け(試験の24時間前に条件付けフットショック)によるすくみ行動の発現に対する抑制効果                                                          | リタンセリン単独:<br>0.1~3 mg/kg (p.o.) ですくみ行動発現を抑制                                 |

#### 作用機序（まとめ）

- ①In vitroでの受容体結合実験により、ペロスピロンは脳内において5-HT<sub>2</sub>受容体およびD<sub>2</sub>受容体に高い結合親和性を示し、大脳皮質、大脳辺縁系（側坐核、嗅結節など）および線条体などの脳部位に特異的に結合することが示された。
- ②1) ヒトD<sub>2L</sub>受容体発現細胞でのアデニル酸シクラーゼ活性に関する検討、2) 線条体切片でのアセチルコリン遊離に関する検討、3) 中枢ドーパミン神経活動に対する作用検討、4) 脳内ドーパミン代謝回転に関する検討、5) 脳内Fos蛋白発現に関する検討、6) 5-HTによる血小板凝集促進に対する作用検討、また、先に述べた種々のドーパミンおよびセロトニン神経系の行動変化に関する検討から、ペロスピロンがD<sub>2</sub>および5-HT<sub>2</sub>両受容体に対して拮抗薬として作用することが示された。
- ③脳内でのD<sub>2</sub>受容体拮抗作用を反映すると考えられるドーパミン代謝回転およびFos蛋白発現を指標にペロスピロンの作用様式を検索した結果、ハロペリドールと異なる特徴が示された。すなわち、両薬物の大脳皮質/辺縁系領域に対する作用と線条体に対する作用を比較した結果、ペロスピロンの線条体に対する作用選択性がハロペリドールに比べ低いことが示唆された。一般に、線条体でのD<sub>2</sub>拮抗作用は錐体外路系症状の発現に関連すると考えられており、これらペロスピロンの作用様式は本剤の非定型抗精神病薬としての薬理学的特性を裏付けるものと考えられる。
- ④さらに、選択的5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬がハロペリドールによる錐体外路系症状を軽減し、ラットでの恐怖条件付け誘発すくみ行動を抑制したことから、脳内での5-HT<sub>2</sub>受容体の遮断が錐体外路系副作用の軽減と情緒障害の改善に寄与している可能性が推察された。

### 3. 中枢神経系に対するその他の作用

ペロスピロンの中枢神経系に対するその他の作用を、主にハロペリドール、リスペリドンおよびモサプラミンと比較して表ホ1-14にまとめた。

ペロスピロンは動物の自発運動を抑制し、ヘキソバルビタールおよびエタノール麻酔の増強、筋弛緩の誘発、協調運動の抑制、体温低下などの中枢抑制症状を示した。これらの症状はハロペリドール、リスペリドンあるいはモサプラミンの投与によっても認められ、ペロスピロンの中枢抑制作用（ヘキソバルビタールおよびエタノール麻酔の増強、筋弛緩の誘発、協調運動の抑制）は、経口投与時のED<sub>50</sub>値の比較からモサプラミンの約1~3倍、ハロペリドールの約1/3~1/13、リスペリドンの約1/31~1/67であった。また、ペロスピロンは、ハロペリドールあるいはクロルプロマジンに類似して抗ノルアドレナリン作用を示し、ウサギの脳皮質脳波を徐波化したが、脳波覚醒反応、漸増反応、海馬後発射およびネコでの脊髄反射活動に対しては作用を示さなかった。けいれん発現に対する抑制あるいは助長作用は認められなかった。一方、5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬8-OH-DPATによる体温低下および海馬律動性緩徐活動の抑制を有意に減弱したことから、ペロスピロンが5-HT<sub>1A</sub>受容体に対して拮抗作用を有することが示唆された。さらにハロペリドールに類似する作用として、血清中プロラクチン値の上昇、オペラント行動の抑制、弱い馴化作用が認められた。その他、抗アセチルコリン作用が弱く、鎮痛作用、学習障害(受動的回避反応)作用および脳内でのモノアミン再取り込み機構に対する作用をほとんど示さないことが示唆された。

次に、臨床で併用される可能性のある薬剤と考えられるハロペリドール、ジアゼパム、ビペリデン、イミプラミン、フェニトイン、ニカルジピン、ビンボセチンおよびシメチジンとの相互作用を検討した。ペロスピロンは低用量でハロペリドールの抗ドーパミン作用を増強したが、カタレプシー誘発作用に対して作用を示さなかった。また、ペロスピロンはシメチジンの胃酸分泌抑制作用を増強し、ジアゼパムの抗コンフリクト作用を軽度増強する傾向を示したが、その他薬剤（イミプラミン、フェニトイン、ニカルジピン、ビンボセチン）の作用に対しては明らかな作用を示さなかった。一方、ハロペリドールはペロスピロンの抗ドーパミン作用およびカタレプシー誘発作用を軽度増強する傾向を示した。また、ビペリデンはペロスピロンの抗ドーパミン作用を軽度減弱する傾向を示し、カタレプシー誘発作用を減弱した。ビンボセチンは単独投与で弱い抗ドーパミン作用を示し、ペロスピロンの抗ドーパミン作用を増強した。その他の薬剤（ジアゼパム、イミプラミン、フェニトイン、ニカルジピン、シメチジン）との併用によっては、ペロスピロンの抗ドーパミン作用は影響を受けなかった。さらに、ペロスピロンの抗セロトニン作用はいずれの薬剤によってもほとんど影響されなかった。

表木1-14 中枢神経系に対するその他の作用

| 試験項目   | 動物  | 投与経路  | 実験方法                              | 結 果                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------|-----|-------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |     |       |                                   | ペロスピロン                                                                                                                              | 対 照 薬 剤                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 一般症状   | マウス | p. o. | Irwinの方法に準じて投与直後から観察              | 1 mg/kgまで作用なし<br>3 mg/kgより自発運動、探索行動の抑制<br>10 mg/kgより眼瞼下垂<br>30 mg/kgより音刺激への反応性低下、疼痛反射の抑制、呼吸数の減少<br>100 mg/kgより筋弛緩、カタレプシー、耳介・角膜反射の抑制 | ハロペリドール：<br>0.3 mg/kgまで作用なし<br>1 mg/kgより自発運動、探索行動の抑制<br>3 mg/kgより眼瞼下垂、音刺激への反応性低下、カタレプシー、耳介反射・疼痛反射の抑制<br>10 mg/kgより筋弛緩、呼吸数の減少、角膜反射の抑制<br>30 mg/kgより伏臥<br>モサプラミン：<br>30 mg/kgまで作用なし<br>100 mg/kgより自発運動・探索行動の抑制、眼瞼下垂<br>300 mg/kgより呼吸数の減少、カタレプシー、耳介反射の抑制<br>1000 mg/kgより筋弛緩、音刺激への反応性低下、伏臥、疼痛反射の抑制 |
| 自発運動   | マウス | p. o. | オートメックス                           | 用量依存的な抑制<br>ED <sub>50</sub> =15 mg/kg                                                                                              | ハロペリドール：<br>抑制ED <sub>50</sub> =0.73 mg/kg<br>モサプラミン：<br>抑制ED <sub>50</sub> =18 mg/kg                                                                                                                                                                                                          |
|        | ラット | p. o. | オープンフィールド試験                       | Line-crossingの抑制<br>ED <sub>50</sub> =5.9 mg/kg<br>Rearing反応の抑制<br>ED <sub>50</sub> =3.7 mg/kg                                      | ハロペリドール：<br>Line-crossingの抑制<br>ED <sub>50</sub> =0.48 mg/kg<br>Rearing反応の抑制<br>ED <sub>50</sub> =0.54 mg/kg                                                                                                                                                                                   |
| 麻酔増強   | マウス | p. o. | ヘキソバルビタール<br>(70 mg/kg, i. p.)    | 用量依存的な増強<br>ED <sub>50</sub> =37 mg/kg                                                                                              | ハロペリドール：<br>増強 ED <sub>50</sub> =11 mg/kg<br>モサプラミン：<br>増強 ED <sub>50</sub> =97 mg/kg<br>リスベリドン：<br>増強 ED <sub>50</sub> =0.55 mg/kg                                                                                                                                                            |
|        | マウス | p. o. | エタノール<br>(3.5 g/kg, i. p.)        | 用量依存的な増強<br>ED <sub>50</sub> =7.1 mg/kg                                                                                             | ハロペリドール：<br>増強 ED <sub>50</sub> =0.64 mg/kg<br>モサプラミン：<br>増強 ED <sub>50</sub> =22 mg/kg<br>リスベリドン：<br>増強 ED <sub>50</sub> =0.14 mg/kg                                                                                                                                                          |
| 筋弛緩    | マウス | p. o. | Traction試験                        | 用量依存的な誘発<br>ED <sub>50</sub> =200 mg/kg                                                                                             | ハロペリドール：<br>誘発 ED <sub>50</sub> =33 mg/kg<br>モサプラミン：<br>誘発 ED <sub>50</sub> =390 mg/kg<br>リスベリドン：<br>誘発 ED <sub>50</sub> =4.4 mg/kg                                                                                                                                                            |
| 協調運動   | マウス | p. o. | Rota-rod試験                        | 用量依存的な抑制<br>ED <sub>50</sub> =34 mg/kg                                                                                              | ハロペリドール：<br>抑制 ED <sub>50</sub> =2.7 mg/kg<br>モサプラミン：<br>抑制 ED <sub>50</sub> =40 mg/kg<br>リスベリドン：<br>抑制 ED <sub>50</sub> =1.1 mg/kg                                                                                                                                                            |
| けいれん抑制 | マウス | p. o. | 最大電撃けいれん<br>(16 mA, 0.2sec)       | 300 mg/kgまで作用なし                                                                                                                     | ハロペリドール：<br>抑制 ED <sub>50</sub> =99 mg/kg<br>モサプラミン：<br>1000 mg/kgまで作用なし<br>リスベリドン：<br>100 mg/kgまで作用なし                                                                                                                                                                                         |
|        |     |       | ペンチレンテトラゾール<br>(110 mg/kg, s. c.) | 300 mg/kgまで作用なし                                                                                                                     | ハロペリドール：<br>100 mg/kgまで作用なし<br>モサプラミン：<br>1000 mg/kgまで作用なし<br>リスベリドン：<br>100 mg/kgまで作用なし                                                                                                                                                                                                       |
| けいれん助長 | マウス | p. o. | 電撃けいれん<br>(8 mA, 0.2sec)          | 300 mg/kgまで作用なし                                                                                                                     | ハロペリドール：<br>100 mg/kgまで作用なし<br>モサプラミン：<br>1000 mg/kgまで作用なし                                                                                                                                                                                                                                     |
|        |     |       | ペンチレンテトラゾール<br>(60 mg/kg, s. c.)  | 100 mg/kgまで作用なし                                                                                                                     | 実施せず                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

(表ホ1-14つづき)

| 試験項目                   | 動物  | 投与経路  | 実験方法                                                                   | 結 果                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------|-----|-------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |     |       |                                                                        | ペロスピロン                                                                                                                                                        | 対 照 薬 剤                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 正常体温                   | ラット | p. o. | 直腸温 (4時間後まで)                                                           | 10 mg/kgまで作用なし<br>30 mg/kgより低下                                                                                                                                | ハロペリドール：<br>100 mg/kgより低下                                                                                                                                                                                                                                     |
| 鎮痛作用                   | マウス | p. o. | 圧刺激法                                                                   | 100 mg/kgまで作用なし                                                                                                                                               | 実施せず                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 抗コンフリクト作用              | ラット | p. o. | Vogel型水飲みコンフリクト試験                                                      | 0.3~30 mg/kgで罰期水飲み反応を軽度増加する傾向                                                                                                                                 | 実施せず                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 馴化作用                   | マウス | p. o. | 闘争行動試験                                                                 | 用量依存的な抑制<br>ED <sub>50</sub> =25 mg/kg                                                                                                                        | ハロペリドール：<br>抑制ED <sub>50</sub> =16 mg/kg                                                                                                                                                                                                                      |
| 強制水泳                   | ラット | p. o. | 無動時間の測定                                                                | 30 mg/kgまで作用なし                                                                                                                                                | 実施せず                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 受動的回避反応                | ラット | p. o. | Step-through型試験                                                        | 10 mg/kgまで作用なし                                                                                                                                                | 実施せず                                                                                                                                                                                                                                                          |
| オペラント行動                | ラット | p. o. | FR-20スケジュール                                                            | 用量依存的な抑制<br>ED <sub>50</sub> =2.8 mg/kg                                                                                                                       | ハロペリドール：<br>抑制ED <sub>50</sub> =0.23 mg/kg                                                                                                                                                                                                                    |
| 抗5-HT <sub>1A</sub> 作用 | ラット | p. o. | 8-OH-DPAT (0.3 mg/kg, s. c.) 誘発体温低下                                    | 用量依存的な抑制<br>MED=30 mg/kg                                                                                                                                      | ハロペリドール：<br>10 mg/kgまで作用なし                                                                                                                                                                                                                                    |
|                        | ウサギ | i. v. | 8-OH-DPAT (0.1 mg/kg, i. v.) による海馬律動性緩徐活動の抑制                           | 用量依存的な抑制<br>ED <sub>50</sub> =0.049 mg/kg                                                                                                                     | ハロペリドール：<br>0.3 mg/kgまで作用なし                                                                                                                                                                                                                                   |
| 抗ノルアドレナリン作用            | ラット | p. o. | ノルアドレナリン (1.25 mg/kg, i. v.) 誘発致死                                      | 用量依存的な抑制<br>ED <sub>50</sub> =5.1 mg/kg                                                                                                                       | ハロペリドール：<br>30 mg/kgまで作用なし<br>クロルプロマジン：<br>抑制 ED <sub>50</sub> =16 mg/kg                                                                                                                                                                                      |
|                        | マウス | p. o. | 眼瞼下垂                                                                   | 用量依存的な誘発<br>ED <sub>50</sub> =8.7 mg/kg                                                                                                                       | ハロペリドール：<br>誘発 ED <sub>50</sub> =4.1 mg/kg<br>クロルプロマジン：<br>誘発 ED <sub>50</sub> =6.0 mg/kg                                                                                                                                                                     |
| 抗アセチルコリン作用             | マウス | p. o. | オキントレモリン (0.5 mg/kg, s. c.) 誘発振戦                                       | 用量依存的な抑制<br>ED <sub>50</sub> =150 mg/kg                                                                                                                       | ハロペリドール：<br>抑制 ED <sub>50</sub> =23 mg/kg<br>クロルプロマジン：<br>抑制 ED <sub>50</sub> =36 mg/kg                                                                                                                                                                       |
| 脳 波                    | ウサギ | i. v. | 急性実験<br>①自発脳波<br>②脳波覚醒反応 (中脳網様体刺激)<br>③漸増反応 (視床正中核刺激)<br>④海馬後発射 (海馬刺激) | ① 0.001 mg/kgまで作用なし<br>0.01, 0.1 mg/kgで<br>大脳皮質：<br>高電位徐波化<br>海馬：θ波の脱同期化<br>1 mg/kgで<br>軽度の覚醒化傾向<br><br>② 3 mg/kgまで作用なし<br>③ 3 mg/kgまで作用なし<br>④ 3 mg/kgまで作用なし | ハロペリドール：<br>① 0.1~1 mg/kgで<br>大脳皮質：高電位徐波化<br>海馬：θ波の脱同期化<br>3 mg/kgで軽度の覚醒化傾向<br>② 0.3 mg/kgで抑制<br>③ 3 mg/kgまで作用なし<br>クロルプロマジン：<br>① 0.1~1 mg/kgで<br>大脳皮質：高電位徐波化<br>海馬：θ波の脱同期化<br>3 mg/kgで軽度の覚醒化傾向<br>② 0.3, 3 mg/kgで抑制<br>③ 3 mg/kgまで作用なし<br>④ 1, 3 mg/kgで増強傾向 |



(表ホ1-14つづき)

| 試験項目                    | 動物      | 投与経路     | 実験方法                                                 | 結 果                                                                                               |                            |                            |
|-------------------------|---------|----------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                         |         |          |                                                      | ペロスピロン                                                                                            | 対 照 薬 剤                    |                            |
| 脊髄反射                    | ネコ      | i. v.    | 急性実験<br>ガラミン非動化                                      | 単シナプス反射：<br>3 mg/kgまで作用なし<br>多シナプス反射：<br>3 mg/kgまで作用なし                                            | 実施せず                       |                            |
| プロラクチン遊離                | ラット     | p. o.    | 投与1時間後の血清中レベル                                        | 用量依存的な増加<br>MED=3 mg/kg                                                                           | ハロペリドール：<br>増加 MED=1 mg/kg |                            |
| 脳内ノルアドレナリン(NA)および5-HT代謝 | ラット     | p. o.    | 投与1時間後の脳内レベル(HPLC-ECD法)<br>5-HT, 5-HIAA<br>NA, MOPEG | 10 mg/kgで作用なし                                                                                     | 実施せず                       |                            |
| モノアミン取り込み阻害             | ラット     | in vitro | 大脳皮質、線条体シナプトソーム                                      | NA: IC <sub>50</sub> >1000 nM<br>5-HT: IC <sub>50</sub> >1000 nM<br>DA: IC <sub>50</sub> >1000 nM | 実施せず                       |                            |
| 他 剤 併 用 (相 互 作 用)       | ハロペリドール | マウス      | p. o.                                                | 抗ドーパミン作用<br>(ハロペリドール、<br>0.1~1 mg/kg, p. o.)                                                      | 1 mg/kgで増強                 |                            |
|                         |         | ラット      | p. o.                                                | カタレプシー誘発作用<br>(ハロペリドール、<br>3~20 mg/kg, p. o.)                                                     | 10 mg/kgで作用なし              |                            |
|                         |         | マウス      | p. o.                                                | 抗ドーパミン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p. o.)                                                        |                            | ハロペリドール：<br>0.3 mg/kgで増強傾向 |
|                         |         | ラット      | p. o.                                                | 抗セロトニン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p. o.)                                                        |                            | ハロペリドール：<br>3 mg/kgで作用なし   |
|                         |         | ラット      | p. o.                                                | カタレプシー誘発作用<br>(ペロスピロン、<br>10~300 mg/kg, p. o.)                                                    |                            | ハロペリドール：<br>5 mg/kgで増強傾向   |
|                         | ジアゼパム   | ラット      | p. o.                                                | Vogel型コンフリクト試験 (ジアゼパム、<br>10 mg/kg, p. o.)                                                        | 3, 10 mg/kgで増強傾向           |                            |
|                         |         | マウス      | p. o.                                                | Traction試験 (ジアゼパム、<br>3~100 mg/kg, p. o.)                                                         | 10 mg/kgで作用なし              |                            |
|                         |         | マウス      | p. o.                                                | 抗ドーパミン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p. o.)                                                        |                            | ジアゼパム：<br>10 mg/kgで作用なし    |
|                         |         | ラット      | p. o.                                                | 抗セロトニン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p. o.)                                                        |                            | ジアゼパム：<br>10 mg/kgで作用なし    |
|                         | ビペリデン   | マウス      | p. o.                                                | 抗ドーパミン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p. o.)                                                        |                            | ビペリデン：<br>10 mg/kgで減弱傾向    |
|                         |         | ラット      | p. o.                                                | 抗セロトニン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p. o.)                                                        |                            | ビペリデン：<br>10 mg/kgで作用なし    |
|                         |         | ラット      | p. o.                                                | カタレプシー誘発作用<br>(ペロスピロン、<br>30~1000 mg/kg, p. o.)                                                   |                            | ビペリデン：<br>10 mg/kgで減弱      |

抗ドーパミン作用：アポモルヒネ(1 mg/kg, s. c.)誘発クライミング行動に対する抑制作用

抗セロトニン作用：トリプタミン(40 mg/kg, i. v.)誘発前肢けいれんに対する抑制作用

(表ホ1-14つづき)

| 試験項目                                   | 動物     | 投与経路                | 実験方法                                           | 結 果            |                                       |
|----------------------------------------|--------|---------------------|------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------|
|                                        |        |                     |                                                | ペロスピロン         | 対 照 薬 剤                               |
| 他<br>剤<br>併<br>用<br>(相<br>互<br>作<br>用) | イミプラミン | ラット                 | p.o. 強制水泳試験<br>(イミプラミン、<br>100 mg/kg, p.o.)    | 10 mg/kgまで作用なし |                                       |
|                                        |        | マウス                 | p.o. 抗ドーパミン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p.o.) |                | イミプラミン：<br>100 mg/kgで作用なし             |
|                                        |        | ラット                 | p.o. 抗セロトニン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p.o.) |                | イミプラミン：<br>100 mg/kgで作用なし             |
|                                        | フェニトイン | マウス                 | p.o. 最大電撃いれん<br>(フェニトイン、<br>3~10 mg/kg, p.o.)  | 10 mg/kgで作用なし  |                                       |
|                                        |        | マウス                 | p.o. 抗ドーパミン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p.o.) |                | フェニトイン：<br>10 mg/kgで作用なし              |
|                                        |        | ラット                 | p.o. 抗セロトニン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p.o.) |                | フェニトイン：<br>10 mg/kgで作用なし              |
|                                        | ニカルジピン | 高血圧<br>ラット<br>(SHR) | p.o. 降圧作用<br>(ニカルジピン、<br>3 mg/kg, p.o.)        | 3 mg/kgで作用なし   |                                       |
|                                        |        | マウス                 | p.o. 抗ドーパミン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p.o.) |                | ニカルジピン：<br>3 mg/kgで作用なし               |
|                                        |        | ラット                 | p.o. 抗セロトニン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p.o.) |                | ニカルジピン：<br>3 mg/kgで作用なし               |
|                                        | ビンボセチン | マウス                 | p.o. KCN致死<br>(ビンボセチン、<br>500 mg/kg, p.o.)     | 10 mg/kgまで作用なし |                                       |
|                                        |        | マウス                 | p.o. 抗ドーパミン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p.o.) |                | ビンボセチン：<br>500 mg/kgで増強 <sup>a)</sup> |
|                                        |        | ラット                 | p.o. 抗セロトニン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p.o.) |                | ビンボセチン：<br>500 mg/kgで作用なし             |
|                                        | シメチジン  | ラット                 | i.d. 胃酸分泌抑制作用<br>(シメチジン、<br>100 mg/kg, p.o.)   | 3, 10 mg/kgで増強 |                                       |
|                                        |        | マウス                 | p.o. 抗ドーパミン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p.o.) |                | シメチジン：<br>100 mg/kgで作用なし              |
|                                        |        | ラット                 | p.o. 抗セロトニン作用<br>(ペロスピロン、<br>1~10 mg/kg, p.o.) |                | シメチジン：<br>100 mg/kgで作用なし              |

i. d. : 十二指腸内投与

抗ドーパミン作用：アポモルヒネ(1 mg/kg, s.c.)誘発クライミング行動に対する抑制作用

抗セロトニン作用：トリプタミン(40 mg/kg, i.v.)誘発前肢けいれんに対する抑制作用

a) 単独投与でアポモルヒネ誘発クライミング行動を約35%抑制

#### 4. 起立性低血圧誘発作用におけるリスペリドンとの比較

薬理評価において、ペロスピロンが比較的強いノルアドレナリン $\alpha_1$ 受容体拮抗作用を示したことから、 $\alpha_1$ 受容体拮抗作用と関連が深い起立性低血圧誘発作用についてペロスピロンと同効薬リスペリドンの作用比較を行った。実験には無麻酔下のウサギを用い、1分間の起立操作を行った際の血圧降下反応に対するペロスピロンおよびリスペリドン腹腔内投与の影響を検討した。ペロスピロンは0.01~1 mg/kg (i. p.) の用量において起立性低血圧モデルでの各評価パラメーター（起立中の血圧回復度、起立性低血圧反応値および起立性低血圧指数）に有意な影響を与えなかった（表ホ1-15）。一方、リスペリドンは用量依存的な起立性低血圧誘発作用を示し、これらの変化は0.05 mg/kg (i. p.) 以上の用量で有意であった。

表ホ1-15 起立性低血圧誘発作用におけるリスペリドンとの比較

| 薬 物                    | 投与量<br>(mg/kg, i. p.) | 起立時血圧反応                                     |                         |                               |
|------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
|                        |                       | 起立中の血圧回復度 <sup>a)</sup><br>( $\Delta$ mmHg) | 起立性低血圧反応値 <sup>b)</sup> | 起立性低血圧指数 <sup>c)</sup><br>(%) |
| 0.5% メチルセル<br>ロース (溶媒) | 投与前                   | 40.9 $\pm$ 4.5                              | 1.77 $\pm$ 0.06         | —                             |
|                        | 1回目                   | 43.4 $\pm$ 7.7                              | 1.75 $\pm$ 0.07         | 99.3 $\pm$ 5.7                |
|                        | 2回目                   | 48.8 $\pm$ 5.7                              | 1.86 $\pm$ 0.05         | 105.1 $\pm$ 0.6               |
|                        | 3回目                   | 53.2 $\pm$ 3.7                              | 1.85 $\pm$ 0.04         | 104.6 $\pm$ 2.9               |
| ペロスピロン                 | 投与前                   | 45.8 $\pm$ 7.0                              | 1.77 $\pm$ 0.06         | —                             |
|                        | 0.01                  | 35.0 $\pm$ 5.0                              | 1.66 $\pm$ 0.08         | 93.6 $\pm$ 4.2                |
|                        | 0.1                   | 32.4 $\pm$ 3.1                              | 1.75 $\pm$ 0.06         | 99.0 $\pm$ 4.0                |
|                        | 1.0                   | 27.5 $\pm$ 6.7                              | 1.56 $\pm$ 0.06         | 88.3 $\pm$ 5.5                |
| リスペリドン                 | 投与前                   | 51.0 $\pm$ 4.7                              | 1.79 $\pm$ 0.03         | —                             |
|                        | 0.005                 | 52.1 $\pm$ 12.1                             | 1.71 $\pm$ 0.02         | 95.7 $\pm$ 0.6                |
|                        | 0.05                  | 36.9 $\pm$ 2.9                              | 1.43 $\pm$ 0.05**       | 79.8 $\pm$ 2.0###             |
|                        | 0.5                   | 18.2 $\pm$ 4.5*                             | 1.20 $\pm$ 0.07**       | 67.1 $\pm$ 3.4###             |

平均値 $\pm$ 標準誤差、n=4 (0.5% メチルセルロース投与群はn=3)

各用量の被験薬を65分毎累積的に腹腔内投与し、各用量の投与30分後における値を示した。

a) 起立操作中の最大血圧下降時から起立後50秒までの血圧上昇度

b) 起立性低血圧反応値：(起立10秒後の平均血圧 + 起立50秒後の平均血圧) / 起立前の平均血圧

c) 起立性低血圧指数：薬物投与前後における起立性低血圧反応値のパーセント変化

\*P<0.05、\*\*P<0.01：薬物投与前値との比較 (Dunnett's test)

###P<0.01：溶媒 (0.5% メチルセルロース) 投与群との比較 (Dunnett's test)

## 5. 主要代謝物の中樞薬理作用

ペロスピロンは体内に入ると比較的速やかに代謝され、複数の代謝物を生成することが知られている。特に主要代謝物として同定され比較的生成量の多いものとしてID-15036、ID-20234、ID-20235、ID-15010、ID-11614、ID-15002、ID-15001を選別し、その中樞薬理作用をペロスピロンの作用と比較した(表ホ1-16)。

In vitroでの5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>2</sub>受容体結合実験において、ID-15036、ID-20234、ID-20235およびID-11614の4化合物が両受容体に結合親和性を示したが、その親和性は5-HT<sub>2</sub>受容体結合でペロスピロンの約1/8～1/49、D<sub>2</sub>受容体結合で約1/11～1/421と比較的弱いものであった。ラットでの行動薬理試験において、これら4種の代謝物はペロスピロンの約1/8～1/15の抗セロトニン作用を示したが、抗ドーパミン作用およびカタレプシー誘発作用はいずれの代謝物においてもほとんど認められなかった。また、マウスでの行動薬理評価において、高用量で一部の代謝物(ID-15036、ID-20234、ID-20235)に眼瞼下垂および自発運動の抑制が認められたが、麻酔増強作用、協調運動抑制作用、筋弛緩作用、けいれん抑制作用などの中枢抑制作用が弱いことが示された。

これらの結果から、ID-15036など一部の代謝物の抗セロトニン活性がペロスピロンの薬理作用に関与している可能性が示唆されるが、これら代謝物の抗ドーパミン作用および一般中枢薬理作用は弱いものと考えられる。

表ホ1-16 ペロスピロン主要代謝物の中樞薬理作用

| 試験項目                                   | 動物       | 実験方法                                              | ペロスピロン                                                         | ID-15036                                  | ID-20234                                 | ID-20235                                 | ID-15010            | ID-11614            | ID-15002            | ID-15001            |
|----------------------------------------|----------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 5-HT <sub>2</sub> 受容体親和性 <sup>a)</sup> | in vitro | RBA <sup>b)</sup> による <sup>3</sup> H-ketanserin結合 | 0.61                                                           | 4.9                                       | 19                                       | 11                                       | >1000 <sup>d)</sup> | 30                  | >1000 <sup>d)</sup> | >1000 <sup>d)</sup> |
| D <sub>2</sub> 受容体親和性 <sup>a)</sup>    | in vitro | RBA <sup>b)</sup> による <sup>3</sup> H-spiperone結合  | 1.4                                                            | 16                                        | 23                                       | 38                                       | >1000 <sup>d)</sup> | 590                 | >1000 <sup>d)</sup> | >1000 <sup>d)</sup> |
| 抗セロトニン作用 <sup>c)</sup>                 | ラット      | トリプタミン誘発前肢けいれん                                    | 11                                                             | 93                                        | 140                                      | 160                                      | >1000               | 120                 | >1000               | >1000               |
| 抗ドーパミン作用 <sup>c)</sup>                 | ラット      | アポモルヒネ誘発常同行動                                      | 24                                                             | >1000                                     | >1000                                    | >1000                                    | >1000               | >1000               | >1000               | >1000               |
| 錐体外路系副作用 <sup>c)</sup>                 | ラット      | カタレプシー誘発作用                                        | 67                                                             | >1000                                     | >1000                                    | >1000                                    | >1000               | >1000               | >1000               | >1000               |
| 一般症状(主な変化)                             | マウス      | Irwinの方法に準じて投与直後から観察                              | 30μg/kg:<br>自発運動抑制<br>100μg/kg:<br>眼瞼下垂<br>300μg/kg:<br>疼痛反応抑制 | 300μg/kg:<br>眼瞼下垂<br>1000μg/kg:<br>自発運動抑制 | 100μg/kg:<br>眼瞼下垂<br>300μg/kg:<br>自発運動抑制 | 100μg/kg:<br>眼瞼下垂<br>300μg/kg:<br>自発運動抑制 | 1000μg/kg<br>まで作用なし | 1000μg/kg<br>まで作用なし | 1000μg/kg<br>まで作用なし | 1000μg/kg<br>まで作用なし |
| 自発運動抑制 <sup>c)</sup>                   | マウス      | オートメックス(投与直後から10分間)                               | 38                                                             | 530                                       | 690                                      | 750                                      | >1000               | >1000               | >1000               | >1000               |
| 麻酔増強 <sup>c)</sup>                     | マウス      | ヘキシバルピタール(70mg/kg, i.p.)                          | 100                                                            | >1000                                     | 560                                      | >1000                                    | >1000               | >1000               | >1000               | >1000               |
| 協調運動抑制 <sup>c)</sup>                   | マウス      | Rota-rod試験                                        | 89                                                             | 900                                       | >1000                                    | >1000                                    | >1000               | >1000               | >1000               | >1000               |
| 筋弛緩 <sup>c)</sup>                      | マウス      | Traction試験                                        | 860                                                            | >1000                                     | >1000                                    | >1000                                    | >1000               | >1000               | >1000               | >1000               |
| けいれん抑制 <sup>c)</sup>                   | マウス      | 最大電撃けいれん                                          | >1000                                                          | >1000                                     | >1000                                    | >1000                                    | >1000               | >1000               | >1000               | >1000               |

a) K<sub>i</sub>値(nM)、b) RBA: Receptor binding assay、c) ED<sub>50</sub>値(μg/kg, i.v.)、d) IC<sub>50</sub>値(nM)

## 6. 薬理試験における有効量と臨床用量の差について

ペロスピロンの抗精神病作用を種々の動物モデルにおいて検討した結果、ラットにおいて1.4～5.8 mg/kgの経口投与で薬効薬理作用が認められた(219頁表ホ1-1)。これらの投与量はペロスピロンの臨床用量12～48 mg/日(0.2～0.8 mg/kg、体重60kg換算)に比べると約2～29倍量にあたり、臨床用量との間には開きが認められる。

一般に、ヒトと動物における薬理有効量に大きな差を生じさせる要因としては、動物とヒトとの間の種差(体内動態、受容体親和性などの差)が重要と考えられる。以下にそれらについて考察するとともに、他の抗精神病薬との比較を行った。

### (1) ヒトと動物間の種差

ヒトおよび動物に存在する薬物の生体内代謝系や薬物反応性に関与する機構はそれぞれの動物の長い進化の過程で生じたものであり、種によって大きく異なる。従って、ヒトや動物によって生体内動態や反応性が異なり、その薬理的な有効量に差がでてくることは充分考えられる。薬効薬理の種差に大きな影響を及ぼす要因として、特に体内動態(血中濃度)、代謝、薬物受容体結合性などが重要であると考えられる。

#### 1) 血中濃度

薬物の血中濃度は薬効発現部位での量を規定し、薬物反応の強さを反映しているといわれている。ペロスピロンをラットに1 mg/kg経口投与すると、ペロスピロン未変化体の $C_{max}$ は5 ng/mlであった(270頁表へー7)。一方、ヒトでペロスピロンを8 mg(0.13 mg/kg、体重60 kg換算)投与したときの $C_{max}$ は2.2～5.7 ng/mlであった(318頁表へー60)。同じ用量を投与したデータがないので直接的な比較はできないが、ラットではヒトと同じ血中濃度を得るために、より高い投与量が必要であると考えられる。

#### 2) 代謝物

ヒトおよびラットにおいて、ペロスピロンは1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミドの水酸化、ブチレン鎖の開裂、S-酸化反応を受け、約10種類の代謝物に変換される(291頁図へー13)。ペロスピロン投与後におけるこれら代謝物の血清中濃度比はヒトとラット間で若干異なるものの(292頁表へー26および325頁図へー24)、ID-15036を除く代謝物の薬理作用はいずれも弱く(抗ドーパミン $D_2$ 作用:1/40以下、抗セロトニン $5-HT_2$ 作用:1/10以下、244頁表ホ1-16)、ペロスピロンの薬効に寄与する可能性は低いと考えられる。一方、ペロスピロンの約1/8程度の抗セロトニン $5-HT_2$ 作用を有するID-15036の血清中濃度比はヒトとラット間で類似した(未変化体の3～4倍、292頁表へー26および325頁図へー24)。これらのことから、代謝物がペロスピロンの薬効の種差に関与している割合は大きくないものと思われる。

#### 3) $D_2$ および $5-HT_2$ 受容体への結合

ペロスピロンの主たる作用部位である $D_2$ および $5-HT_2$ 受容体に関しては、それぞれヒト型およびラット型の受容体遺伝子がクローニングされており、両受容体の生化学的性質(各種リガンドに対する結合特性など)の検討がなされている<sup>1,2)</sup>。 $D_2$ 受容体に関しては、ヒト型およびラット型でのアミノ酸配列の相同性は96%であり、これらの遺伝子を発現させた細胞における各種リガンドの親和性がヒト型とラット型の受容体間で類似することが示されている<sup>1)</sup>。また、 $5-HT_2$ 受容体に関しても、ヒト遺伝子を発現させた細胞における各種リガンドの親和性がラット脳組織でのそれと類似すること

が示されている<sup>2)</sup>。これらのことから、D<sub>2</sub>および5-HT<sub>2</sub>受容体のリガンド結合性はヒトとラット間で類似しており、結合親和性の差が薬効の種差に関与している割合は大きくないと思われる。

## (2) 各種抗精神病薬との比較

これまで精神分裂病の動物モデルは種々作成され、特に条件回避反応や各種ドーパミン刺激剤による興奮行動などが広く用いられている。これら動物モデルにおける各種抗精神病薬の薬理有効量と臨床用量（1日当たりの投与量）との間には高い正の相関性があることが知られ<sup>3)</sup>、臨床効果（抗精神病作用）を予測するための優れたモデルと考えられている。表ホ1-17に、ペロスピロンおよび現在市販されている各種抗精神病薬のラット条件回避反応における薬理有効量と臨床用量の比をまとめた。この表から示されるように、いずれの薬剤についても臨床用量と薬理有効量の間に乖離が認められた。これら薬剤との比較において、ペロスピロンの薬理有効量と臨床用量との開き（5～18倍）は類薬とほぼ同程度であると考えられる。

以上考察したように、ペロスピロンの薬理有効量と臨床用量との間には開きが認められたが、この要因としては、薬物の体内動態におけるヒトと動物間の種差などが関与しているものと考えられた。しかしながら、同様の乖離は他の多くの抗精神病薬においても認められ、現状の実験薬理学のレベルでは、多くの抗精神病薬に共通する所見であると思われる。

表ホ1-17 各種抗精神病薬の臨床用量および薬理有効量（ラット条件回避反応）比較

| 抗精神病薬     | 臨床用量（1日量）        |                     | 薬理有効量<br>mg/kg (p. o.) | 薬理有効量／<br>臨床用量の比 |
|-----------|------------------|---------------------|------------------------|------------------|
|           | mg <sup>a)</sup> | mg/kg <sup>b)</sup> |                        |                  |
| ペロスピロン    | 12～48            | 0.2～0.8             | 3.6 <sup>c)</sup>      | 5～18             |
| ハロペリドール   | 3～6              | 0.05～0.1            | 0.89 <sup>c)</sup>     | 9～18             |
| リスペリドン    | 2～8              | 0.033～0.13          | 0.9 <sup>d)</sup>      | 7～27             |
| スピペロン     | 1.5～4.5          | 0.025～0.075         | 0.34 <sup>e)</sup>     | 5～14             |
| トリフルオペラジン | 5～30             | 0.083～0.50          | 1.5 <sup>e)</sup>      | 3～18             |
| プロペリシアジン  | 10～60            | 0.17～1.0            | 3.3 <sup>e)</sup>      | 3～19             |
| プロクロルペラジン | 15～45            | 0.25～0.75           | 4.3 <sup>e)</sup>      | 6～17             |
| チオプロベラジン  | 10～60            | 0.17～1.0            | 5.8 <sup>e)</sup>      | 6～34             |
| レボメプロマジン  | 25～200           | 0.42～3.3            | 9.6 <sup>e)</sup>      | 3～23             |
| クロルプロマジン  | 50～450           | 0.83～7.5            | 11 <sup>e)</sup>       | 1～13             |
| チオリダジン    | 30～90            | 0.50～1.5            | 13 <sup>e)</sup>       | 9～26             |

a) 医薬品要覧（薬業時報社）より引用（ペロスピロンは除く）

b) 体重60 kgとして換算

c)

d) Moore, N. A., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 545-551 (1992)

e) Kuribara, H. and Tadokoro, S. : Pharmacol. Biochem. Behav., 14, 181-192 (1981)

## 引用文献

- 1) Grandy, D. K. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci., 86, 9762-9766 (1989)
- 2) Branchek, T. et al. : Mol. Pharmacol., 38, 604-609 (1990)
- 3) 栗原 久, 田所作太郎 : 生物学的精神医学Vol. 5—抗精神病薬, 学会出版センター, 67-86 (1994)

## ホー２ 一般薬理作用

### 1. ペロスピロンの一般薬理作用

ペロスピロンの主薬効薬理作用あるいは中枢薬理作用以外の一般薬理作用、すなわち、体性神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、平滑筋、消化器系および泌尿器系に及ぼす影響を対照薬のハロペリドール、モサプラミンまたはリスベリドンと比較検討した。

その結果、呼吸・循環器系および自律神経系において、ペロスピロンは麻酔ネコの静脈内投与で呼吸、心拍数、心電図および血流量には顕著な影響を与えなかったが、血圧に対して用量依存的な下降を示した。また、交感神経系抑制作用を示した。

受容体結合実験において、ペロスピロンは $\alpha_1$ 受容体に比較的高い親和性を有し、また、摘出血管や輸精管において、ノルアドレナリンによる筋収縮を抑制したことから、降圧作用の機序は $\alpha_1$ 受容体遮断作用に起因すると考えられた。降圧作用は、ハロペリドールおよびモサプラミンに比して強かったが、リスベリドンよりも弱かった。無麻酔正常血圧ラットでの経口投与では、主薬効量の約10倍においても血圧への影響は認められなかった。自然発症高血圧ラット（SHR）での経口投与では、主薬効量の約10倍で降圧作用を示したが、その作用はリスベリドンの約1/100であった。また、ペロスピロンはモルモット摘出回腸を用いた平滑筋試験においてリスベリドンとほぼ同等のヒスタミン収縮抑制作用を示したが、その発現濃度は主薬効濃度や $\alpha_1$ 受容体遮断作用発現濃度よりも高かった。さらに、ペロスピロンは、消化器系において胃液分泌抑制作用および胆汁分泌減少作用を示した。しかし、これらの作用は対照薬でも同様に認められた。ペロスピロンはイヌで制吐作用を示した。

その他、各種摘出器官（横隔膜神経・筋、心房、子宮、気管）、腸管内輸送能、尿量に影響がみられたが、これらの作用の発現用量は主薬効量に比べて極めて高用量あるいは高濃度であった。

以上のように、ペロスピロンは諸種薬理作用を示したが、主薬効量に比較すると高用量であり、また、これらの作用は対照薬の作用と類似しており、ペロスピロンに特異的な一般薬理作用は認められなかった。

表ホ 2-1 にペロスピロンの一般薬理作用を一覧表にして示した。

表ホ 2-1 ペロスピロンの一般薬理作用一覧表

| 試験項目                 | 動物  | 投与<br>経路    | 実験方法                | 結 果                                                              |                                                                                                                                                      |
|----------------------|-----|-------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |     |             |                     | ペロスピロン                                                           | 対 照 薬 剤                                                                                                                                              |
| 体性神経系<br>神経・筋<br>接合部 | ラット | in<br>vitro | 横隔膜神経電気刺激<br>による筋収縮 | $10^{-6} \sim 10^{-5}$ g/ml: 無作用<br>$3 \times 10^{-5}$ g/ml : 抑制 | —                                                                                                                                                    |
| 呼吸・循環器系<br>呼吸        | ネコ  | i. v.       | ウレタン麻酔              | 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 $\mu$ g/kg:<br>無作用                        | ハロペリドール<br>1, 3, 10, 30, 100 $\mu$ g/kg:<br>無作用<br>モサプラミン<br>3, 10, 30, 100 $\mu$ g/kg:<br>無作用<br>リスベリドン<br>0.01, 0.1, 1, 10, 100 $\mu$ g/kg:<br>無作用 |

— : 実施せず

表ホ2-1 (つづき)

| 試験項目    | 動物   | 投与経路  | 実験方法     | 結 果               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------|------|-------|----------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |      |       |          | ペロスピロン            | 対 照 薬 剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 呼吸・循環器系 | 血 圧  | ネ コ   | i. v.    | ウレタン麻酔            | ハロペリドール<br>1 $\mu\text{g/kg}$ : 無作用<br>3 : 5 mmHg下降<br>10 : 13 mmHg下降<br>30 : 18 mmHg下降<br>100 : 28 mmHg下降<br>40分後には回復<br>モサブラミン<br>3 $\mu\text{g/kg}$ : 無作用<br>10 : 5 mmHg下降<br>30 : 13 mmHg下降<br>100 : 17 mmHg下降<br>5分後には回復<br>リスベリドン<br>0.01 $\mu\text{g/kg}$ : 無作用<br>0.1 : 5 mmHg下降<br>1 : 10~20 mmHg下降<br>10 : 20~30 mmHg下降<br>100 : 30~40 mmHg下降<br>60分後でも回復なし |
|         |      |       |          |                   | 3 $\mu\text{g/kg}$ : 無作用<br>10 : 15 mmHg下降<br>30 : 25 mmHg下降<br>100 : 27 mmHg下降                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|         |      |       |          |                   | 10, 30mg/kg: 無作用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|         |      |       |          |                   | リスベリドン<br>0.3 mg/kg: 12 mmHg下降<br>3 : 70 mmHg下降<br>30 : 90 mmHg下降                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|         | 心拍数  | ネ コ   | i. v.    | ウレタン麻酔            | ハロペリドール<br>1, 3, 10, 30, 100 $\mu\text{g/kg}$ : 無作用<br>モサブラミン<br>3, 10, 30, 100 $\mu\text{g/kg}$ : 無作用<br>リスベリドン<br>0.01, 0.1, 1 $\mu\text{g/kg}$ : 無作用<br>10 $\mu\text{g/kg}$ : 5~20 beats/minの減少 (2/3例)<br>100 $\mu\text{g/kg}$ : 10~35 beats/minの減少 (2/3例)                                                                                                         |
|         |      |       |          |                   | 3, 10, 30 $\mu\text{g/kg}$ : 無作用<br>100 $\mu\text{g/kg}$ : 減少傾向                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|         |      |       |          |                   | 10, 30 mg/kg: 無作用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|         | 心電図  | ネ コ   | i. v.    | ウレタン麻酔<br>第II誘導法  | 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 $\mu\text{g/kg}$ : 無作用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|         | 血流量  | ネ コ   | i. v.    | ウレタン麻酔<br>大腿動脈血流量 | 0.3, 1, 3 $\mu\text{g/kg}$ : 無作用<br>10, 30, 100 $\mu\text{g/kg}$ : 軽度増加                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|         | 摘出心房 | モルモット | in vitro | 収縮力 (右心房)         | $10^{-6}, 3 \times 10^{-6}$ g/ml: 無作用<br>$10^{-5}, 3 \times 10^{-5}$ g/ml: 低下                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|         |      |       |          | 心拍数 (右心房)         | $10^{-6}, 3 \times 10^{-6}$ g/ml: 無作用<br>$10^{-5}, 3 \times 10^{-5}$ g/ml: 減少                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

— : 実施せず



表ホ2-1 (つづき)

| 試験項目  | 動物     | 投与経路  | 実験方法     | 結 果                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |
|-------|--------|-------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |        |       |          | ペロスピロン                                                                                                                                                 | 対 照 薬 剤                                                                                                                                                                                              |
| 自律神経系 | 交感神経系  | ネコ    | i.v.     | ウレタン麻酔<br>頸部交感神経節前線<br>維電気刺激による瞬<br>膜収縮反応<br><br>0.3, 1, 3, 10 $\mu\text{g/kg}$ : 無作用<br>30, 100 $\mu\text{g/kg}$ : 抑制                                 | ハロベリドール<br>1, 3, 10, 30, 100 $\mu\text{g/kg}$<br>: 無作用<br>モサブラミン<br>3, 10, 30, 100 $\mu\text{g/kg}$<br>: 無作用<br>リスベリドン<br>0.01, 0.1, 1, 10 $\mu\text{g/kg}$<br>: 無作用<br>100 $\mu\text{g/kg}$ : 抑制    |
|       |        |       |          |                                                                                                                                                        | ハロベリドール<br>1, 3, 10, 30, 100 $\mu\text{g/kg}$<br>: 無作用<br>モサブラミン<br>3, 10, 30, 100 $\mu\text{g/kg}$<br>: 無作用<br>リスベリドン<br>0.01, 0.1, 1 $\mu\text{g/kg}$<br>: 無作用<br>10, 100 $\mu\text{g/kg}$<br>: 抑制 |
|       | 副交感神経系 | ネコ    | i.v.     | ウレタン麻酔<br>迷走神経電気刺激に<br>よる降圧および心拍<br>数減少反応<br><br>0.3, 1, 3, 10, 30, 100 $\mu\text{g/kg}$ :<br>無作用                                                      | —                                                                                                                                                                                                    |
|       |        |       |          | ウレタン麻酔<br>アセチルコリン<br>(0.25 $\mu\text{g/kg}$ i.v.)<br>による降圧反応<br><br>0.3, 1, 3, 10, 30, 100 $\mu\text{g/kg}$ :<br>無作用                                   | —                                                                                                                                                                                                    |
| 平滑筋   | 摘出回腸   | モルモット | in vitro | 単独作用<br><br>$3 \times 10^{-5}$ g/mlまで: 無作用                                                                                                             | ハロベリドール、モサブラミン、<br>リスベリドン<br>$3 \times 10^{-5}$ g/mlまで: 無作用                                                                                                                                          |
|       |        |       |          | アセチルコリン<br>( $10^{-7}$ g/ml)収縮<br><br>$10^{-6}$ g/mlまで : 無作用<br>$3 \times 10^{-6}$ g/ml以上: 抑制<br>IC <sub>50</sub> 値: $10^{-5}$ g/ml                    | ハロベリドール<br>IC <sub>50</sub> 値: $1.5 \times 10^{-5}$ g/ml<br>モサブラミン<br>IC <sub>50</sub> 値: $4.2 \times 10^{-6}$ g/ml<br>リスベリドン<br>IC <sub>50</sub> 値: $3.0 \times 10^{-5}$ g/ml以上                     |
|       |        |       |          | ヒスタミン<br>( $2 \times 10^{-7}$ g/ml)収縮<br><br>$3 \times 10^{-9}$ g/mlまで: 無作用<br>$10^{-8}$ g/ml以上 : 抑制<br>IC <sub>50</sub> 値: $1.4 \times 10^{-8}$ g/ml  | ハロベリドール<br>IC <sub>50</sub> 値: $6.4 \times 10^{-7}$ g/ml<br>モサブラミン<br>IC <sub>50</sub> 値: $5.6 \times 10^{-7}$ g/ml<br>リスベリドン<br>IC <sub>50</sub> 値: $2.2 \times 10^{-8}$ g/ml                       |
|       |        |       |          | 塩化バリウム<br>( $3 \times 10^{-4}$ g/ml)収縮<br><br>$3 \times 10^{-7}$ g/mlまで: 無作用<br>$10^{-6}$ g/ml以上 : 抑制<br>IC <sub>50</sub> 値: $9.8 \times 10^{-6}$ g/ml | ハロベリドール<br>IC <sub>50</sub> 値: $6.3 \times 10^{-6}$ g/ml<br>モサブラミン<br>IC <sub>50</sub> 値: $1.9 \times 10^{-6}$ g/ml<br>リスベリドン<br>IC <sub>50</sub> 値: $3.0 \times 10^{-5}$ g/ml以上                     |
|       | 摘出血管   | ラット   | in vitro | 胸部大動脈条片<br>40 mM KCl収縮、下降<br>法<br><br>$10^{-6}$ g/ml : 無作用<br>$3 \times 10^{-5}$ g/ml以上: 弛緩<br>EC <sub>50</sub> 値: $2.3 \times 10^{-5}$ g/ml           | ハロベリドール<br>EC <sub>50</sub> 値: $4.4 \times 10^{-6}$ g/ml<br>リスベリドン<br>EC <sub>50</sub> 値: $3.0 \times 10^{-5}$ g/ml以上                                                                                |
|       |        |       |          | 胸部大動脈条片<br>ノルアドレナリン<br>( $10^{-10} \sim 10^{-6}$ g/ml)<br>収縮<br><br>$10^{-9}, 10^{-8}$ g/ml: 抑制<br>pA <sub>2</sub> 値: 8.7                              | ハロベリドール<br>pA <sub>2</sub> 値: 7.2<br>モサブラミン<br>pA <sub>2</sub> 値: 6.3<br>リスベリドン<br>pA <sub>2</sub> 値: 8.3                                                                                            |

— : 実施せず

表ホ2-1 (つづき)

| 試験項目 |          | 動物    | 投与経路     | 実験方法                                    | 結 果                                                                                                            |                                                                                                                                                                             |
|------|----------|-------|----------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |          |       |          |                                         | ペロスピロン                                                                                                         | 対 照 薬 剤                                                                                                                                                                     |
| 平滑筋  | 摘出輸精管    | モルモット | in vitro | 単独作用                                    | 3×10 <sup>-5</sup> g/mlまで:無作用                                                                                  | ハロペリドール、モサプラミン、リスベリドン<br>3×10 <sup>-5</sup> g/mlまで:無作用                                                                                                                      |
|      |          |       |          | ノルアドレナリン<br>(2×10 <sup>-8</sup> g/ml)収縮 | 10 <sup>-10</sup> g/mlまで :無作用<br>3×10 <sup>-10</sup> g/ml以上:抑制<br>IC <sub>50</sub> 値:1.2×10 <sup>-9</sup> g/ml | ハロペリドール<br>IC <sub>50</sub> 値:4.0×10 <sup>-8</sup> g/ml<br>モサプラミン<br>IC <sub>50</sub> 値:3.8×10 <sup>-8</sup> g/ml<br>リスベリドン<br>IC <sub>50</sub> 値:3.0×10 <sup>-9</sup> g/ml |
|      | 摘出子宮     | ラット   | in vitro | 非妊娠子宮運動                                 | 10 <sup>-5</sup> g/mlまで:無作用<br>3×10 <sup>-5</sup> g/ml :約50%抑制                                                 | —                                                                                                                                                                           |
|      | 摘出気管     | モルモット | in vitro | 単独作用                                    | 10 <sup>-6</sup> g/ml :無作用<br>3×10 <sup>-6</sup> g/ml以上:弛緩<br>EC <sub>50</sub> 値:1.6×10 <sup>-5</sup> g/ml     | —                                                                                                                                                                           |
| 消化器系 | 腸管内輸送能   | マウス   | p. o.    | 炭素末懸濁<br>小腸内移行                          | 10, 30 mg/kg:無作用<br>100 :抑制                                                                                    | —                                                                                                                                                                           |
|      | 胃液分泌     | ラット   | i. d.    | 幽門結紮4時間法                                | 1, 3 mg/kg :無作用<br>10 :抑制                                                                                      | ハロペリドール<br>1 mg/kg :無作用<br>3, 10, 30 :抑制<br>モサプラミン<br>10 mg/kg :無作用<br>30, 100 :抑制                                                                                          |
|      | 胆汁分泌     | ラット   | i. d.    | ウレタン麻酔<br>輸胆管カニキュレ                      | 3, 10 mg/kg :無作用<br>30 :減少                                                                                     | ハロペリドール<br>1 mg/kg :無作用<br>3, 10 :減少<br>モサプラミン<br>30 mg/kg :無作用<br>100 :減少                                                                                                  |
|      | 胃・十二指腸粘膜 | ラット   | p. o.    | 潰瘍係数                                    | 10, 30, 100 mg/kg:<br>刺激作用なし                                                                                   | —                                                                                                                                                                           |
|      | 嘔吐       | イヌ    | p. o.    | アポモルヒネ<br>(40μg/kg, i. v.)<br>誘発嘔吐      | 1 mg/kg :抑制                                                                                                    | —                                                                                                                                                                           |
|      | 尿量       | ラット   | p. o.    | 生理食塩液<br>(25ml/kg)負荷                    | 10 mg/kg:無作用<br>30, 100 :増加                                                                                    | —                                                                                                                                                                           |
| 泌尿器系 | 尿中電解質排泄  | ラット   | p. o.    | 生理食塩液<br>(25ml/kg)負荷                    | 10, 30, 100 mg/kg:無作用                                                                                          | —                                                                                                                                                                           |

— : 実施せず

i. d. : 十二指腸内投与

## 2. ペロスピロン主要代謝物の一般薬理作用

ペロスピロンの主要代謝物は、ID-15036、ID-20234、ID-20235、ID-11614、ID-15010、ID-15001およびID-15002の7種である。これら代謝物のヒトにおける血清中濃度はペロスピロンを健常人に2mg経口投与して調べられ、ID-15036の濃度が最も高く、次いでペロスピロンであり、その他の上記代謝物はほとんど検出されなかった（324頁）。代謝物の中枢薬理作用以外の一般薬理作用に関しては、ペロスピロンで影響がみられた項目（呼吸・循環器系、自律神経系、平滑筋および消化器系）について検討し、ペロスピロンの作用と比較した。代謝物の試験用量は、消化器系試験では、ペロスピロンを30 mg/kg経口投与した時のID-15036のラット血清中濃度を考慮して50  $\mu$ g/kg(i.v.)を用い、その他の試験では、ペロスピロンの試験用量・濃度に合わせて、in vivoでは100  $\mu$ g/kg(i.v.)、in vitroでは $3 \times 10^{-5}$  g/mlを上限量として用いた。

ID-15010、ID-15001およびID-15002はいずれの項目に対しても影響を示さなかった。ID-15036、ID-20234およびID-20235は呼吸・循環器系において、麻酔ネコ静脈内投与で、 $\alpha_1$ 受容体遮断作用に起因すると思われる血圧下降作用、自律神経系において頸部交感神経節前線維電気刺激による瞬膜収縮を抑制する作用（交感神経系の抑制）を示し、モルモットの摘出回腸を用いた平滑筋試験では、ヒスタミン収縮抑制作用を示した。これらの作用はペロスピロンの薬理プロファイルに類似していたが、作用の強さはペロスピロンとほぼ同等もしくは弱いものであった。

これに対し、ID-11614は麻酔ネコ静脈内投与で、1  $\mu$ g/kgより本体ではみられない一時的な呼吸停止、ならびに本体よりも強い血圧下降および心拍数減少作用を示した。しかしながら、上述したようにID-11614はヒト血清中でほとんど検出されなかったことから、臨床的に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。呼吸・循環器系以外への作用はほとんど認められなかった。

表ホ2-2にペロスピロン主要7代謝物の一般薬理作用を一覧表にして示した。

表ホ2-2 ペロスピロン主要代謝物の一般薬理作用

| 試験項目                            |     | 動物  | 投与<br>経路 | 実 験 方 法 | 結 果                                                           |                                                                                  |                                                                         |                                                                         |                                  |
|---------------------------------|-----|-----|----------|---------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                 |     |     |          |         | ID-15036                                                      | ID-20234                                                                         | ID-20235                                                                | ID-11614                                                                | ID-15010<br>ID-15001<br>ID-15002 |
| 呼<br>吸<br>・<br>循<br>環<br>器<br>系 | 呼吸  | ネ コ | i. v.    | ウレタン麻酔  | 1, 3, 10,<br>30, 100<br>μg/kg:<br>無作用                         | 0. 1, 0. 3,<br>μg/kg:<br>無作用<br>1, 3, 10,<br>30, 100<br>μg/kg:<br>軽度増加           | 0. 3, 1<br>μg/kg:<br>無作用<br>3, 10, 30,<br>100<br>μg/kg:<br>軽度増加         | 0. 3<br>μg/kg:<br>無作用<br>1, 3, 10,<br>30, 100<br>μg/kg:<br>一時的な<br>呼吸停止 | 30, 100<br>μg/kg:<br>無作用         |
|                                 | 血圧  | ネ コ | i. v.    | ウレタン麻酔  | 1μg/kg:<br>無作用<br>3, 10, 30,<br>100<br>μg/kg:<br>用量依存<br>的な下降 | 0. 1<br>μg/kg:<br>無作用<br>0. 3, 1. 3,<br>10, 30,<br>100<br>μg/kg:<br>用量依存<br>的な下降 | 0. 3<br>μg/kg:<br>無作用<br>1, 3, 10,<br>30, 100<br>μg/kg:<br>用量依存<br>的な下降 | 0. 3<br>μg/kg:<br>無作用<br>1, 3, 10,<br>30, 100<br>μg/kg:<br>用量依存<br>的な下降 | 30, 100<br>μg/kg:<br>無作用         |
|                                 | 心拍数 | ネ コ | i. v.    | ウレタン麻酔  | 1μg/kg:<br>無作用<br>3, 10, 30,<br>100<br>μg/kg:<br>軽度増加         | 0. 1, 0. 3,<br>1, 3, 10<br>μg/kg:<br>無作用<br>30, 100<br>μg/kg:<br>軽度減少            | 0. 3, 1, 3,<br>10, 30<br>μg/kg:<br>無作用<br>100<br>μg/kg:<br>軽度減少         | 0. 3<br>μg/kg:<br>無作用<br>1, 3, 10,<br>30, 100<br>μg/kg:<br>用量依存<br>的な減少 | 30, 100<br>μg/kg:<br>無作用         |

表ホ2-2 (つづき)

| 試験項目  |        | 動物    | 投与経路     | 実験方法                                                         | 結 果                                                                                                               |                                                                                                          |                                                                                                                   |                                                                                                           |                                                                                                                         |
|-------|--------|-------|----------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |        |       |          |                                                              | ID-15036                                                                                                          | ID-20234                                                                                                 | ID-20235                                                                                                          | ID-11614                                                                                                  | ID-15010<br>ID-15001<br>ID-15002                                                                                        |
| 自律神経系 | 交感神経系  | ネコ    | i. v.    | ウレタン麻酔<br>頸部交感神経節前線<br>維電気刺激による瞬<br>膜収縮反応                    | 1, 3, 10<br>μg/kg:<br>無作用<br>30, 100<br>μg/kg:<br>抑制                                                              | 0.1, 0.3,<br>1, 3, 10<br>μg/kg:<br>無作用<br>30, 100<br>μg/kg:<br>抑制                                        | 0.3, 1, 3,<br>10, 30<br>μg/kg:<br>無作用<br>100<br>μg/kg:<br>抑制                                                      | 0.3, 1, 3,<br>10, 30,<br>100<br>μg/kg:<br>無作用                                                             | 30, 100<br>μg/kg:<br>無作用                                                                                                |
|       | 副交感神経系 | モルモット | in vitro | 単独作用<br><br>ヒスタミン<br>( $2 \times 10^{-7}$ g/ml) 収縮           | $10^{-9} \sim$<br>$3 \times 10^{-8}$<br>g/ml:<br>無作用<br><br>IC <sub>50</sub> 値:<br>$1.2 \times$<br>$10^{-8}$ g/ml | $10^{-8} \sim$<br>$10^{-7}$<br>g/ml:<br>無作用<br><br>IC <sub>50</sub> 値:<br>$2.8 \times$<br>$10^{-8}$ g/ml | $10^{-8} \sim$<br>$3 \times 10^{-7}$<br>g/ml:<br>無作用<br><br>IC <sub>50</sub> 値:<br>$7.8 \times$<br>$10^{-8}$ g/ml | $10^{-7}$ ,<br>$3 \times 10^{-7}$<br>g/ml:<br>無作用<br>$10^{-6} \sim$<br>$10^{-5}$<br>g/ml:<br>濃度依存<br>的な収縮 | $10^{-7} \sim$<br>$3 \times 10^{-5}$<br>g/ml:<br>無作用<br><br>IC <sub>50</sub> 値:<br>$3.0 \times$<br>$10^{-5}$ g/ml<br>以上 |
| 平滑筋   | 摘出回腸   | ラット   | in vitro | 胸部大動脈条片<br>ノルアドレナリン<br>( $10^{-10} \sim 10^{-6}$ g/ml)<br>収縮 | pA <sub>2</sub> 値:<br>7.7                                                                                         | pA <sub>2</sub> 値:<br>7.9                                                                                | pA <sub>2</sub> 値:<br>7.8                                                                                         | pA <sub>2</sub> 値:<br>5.7                                                                                 | $3 \times 10^{-5}$<br>g/ml:<br>無作用                                                                                      |
|       | 摘出血管   | ラット   | in vitro | 同上                                                           | 同上                                                                                                                | 同上                                                                                                       | 同上                                                                                                                | 同上                                                                                                        | 同上                                                                                                                      |
| 消化器系  | 胃液分泌   | ラット   | i. v.    | 幽門結紮4時間法                                                     | 10, 50<br>μg/kg:<br>無作用                                                                                           | 50 μg/kg:<br>無作用                                                                                         | 50 μg/kg:<br>無作用                                                                                                  | 50 μg/kg:<br>無作用                                                                                          | 50 μg/kg:<br>無作用                                                                                                        |
|       | 胆汁分泌   | ラット   | i. v.    | ウレタン麻酔<br>輸胆管カニューレ                                           | 50 μg/kg:<br>無作用                                                                                                  | 50 μg/kg:<br>減少                                                                                          | 50 μg/kg:<br>無作用                                                                                                  | 50 μg/kg:<br>無作用                                                                                          | 50 μg/kg:<br>無作用                                                                                                        |

### 3. ID-11614の呼吸・循環器系作用の機序および種差検討

主要代謝物の1つであるID-11614は、呼吸・循環器系において麻酔ネコ静脈内投与で、ペロスピロンではみられない一時的な呼吸停止、ならびにペロスピロンよりも強い血圧下降および心拍数減少作用を示したので、その作用機序および種差の検討を行った。結果については表ホ2-3に一覧表にして示した。

ID-11614によるネコ呼吸・循環器系抑制作用はセロトニン (5-HT<sub>3</sub>) 受容体拮抗薬 (MDL72222) あるいは両側迷走神経切断の前処置により消失した。また、副交感神経遮断薬のメチルアトロピン前処置によって、血圧下降および心拍数減少作用は抑制された。ID-11614の摘出器官 (心房、気管、血管および横隔膜神経・筋) に対する直接作用は、呼吸・循環器系抑制濃度を超える濃度においてもほとんど認められなかった。これらの結果ならびに各種受容体結合実験でID-11614が5-HT<sub>3</sub>受容体に対し比較的高い親和性を有する

ことを考え合わせると、ID-11614の呼吸・循環器系抑制作用の機序は5-HT<sub>3</sub>受容体の活性化、迷走神経の関与が示唆され、おそらく迷走神経を介する反射 (Benzold-Jarish反射) に由来するものと考えられた。なお、ID-11614の無麻酔ネコ皮下投与では呼吸異常は観察されなかった。

ID-11614による呼吸・循環器系作用について各種動物で検討したところ、その作用の強さは発現量で比較した場合、ネコ>ウサギ>イヌの順であった。ラットにおいては、高用量で軽度の血圧下降作用を示すのみであった。

表ホ2-3 ID-11614の呼吸・循環器系作用

| 試験項目 | 動物 | 投与経路 | 実験方法                           | 結果                                              |                                                                                                                                |
|------|----|------|--------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |    |      |                                | ID-11614                                        | ペロスピロン                                                                                                                         |
| 作用   | ネコ | i.v. | ウレタン麻酔                         | 1 $\mu$ g/kg:呼吸停止 (5秒)<br>3 :呼吸停止 (18~24秒)      | 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 $\mu$ g/kg <sup>2</sup> 無作用                                                                             |
|      |    |      | 両側迷走神経切断、前処置                   | 3 $\mu$ g/kgでの作用は消失                             | —                                                                                                                              |
|      |    |      | メチルアトロピン (1 mg/kg, i.v.) 前処置   | 3 $\mu$ g/kgでの作用は影響されず <sup>2</sup>             | —                                                                                                                              |
|      |    |      | MDL72222 (0.5 mg/kg, i.v.) 前処置 | 3 $\mu$ g/kgでの作用は消失                             | —                                                                                                                              |
| 機序   | ネコ | i.v. | ウレタン麻酔                         | 1 $\mu$ g/kg:下降 (18 mmHg)<br>3 :下降 (43~45 mmHg) | 0.3 mg/kg <sup>2</sup> 無作用<br>1 : 4 mmHg下降<br>3 : 13 mmHg下降<br>10 : 25 mmHg下降<br>30 : 30 mmHg下降<br>100 : 40 mmHg下降<br>60分後には回復 |
|      |    |      | 両側迷走神経切断、前処置                   | 3 $\mu$ g/kgでの作用は消失                             | —                                                                                                                              |
|      |    |      | メチルアトロピン (1 mg/kg, i.v.) 前処置   | 3 $\mu$ g/kgでの作用は抑制                             | —                                                                                                                              |
|      |    |      | MDL72222 (0.5 mg/kg, i.v.) 前処置 | 3 $\mu$ g/kgでの作用は消失                             | —                                                                                                                              |

— : 実施せず       : 表ホ2-1より再掲

表ホ2-3 (つづき)

| 試験項目 | 動物      | 投与経路  | 実験方法     | 結 果                                                                                                             |                                                                                                                                                               |
|------|---------|-------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |         |       |          | ID-11614                                                                                                        | ペロスピロン                                                                                                                                                        |
| 作用機序 | 心拍数     | ネコ    | i.v.     | ウレタン麻酔<br>1 $\mu$ g/kg : 減少<br>(50 beats/min)<br>3 : 減少<br>(63~66 beats/min)                                    | 0.3, 1, 3 $\mu$ g/kg : 無作用<br>10 $\mu$ g/kg : 無作用 (5/6)<br>15 beats/min : 減少 (4/6)<br>30, 100 $\mu$ g/kg : 10 beats/min : 減少 (5/6)<br>15 beats/min : 減少 (4/6) |
|      |         |       |          |                                                                                                                 | ——                                                                                                                                                            |
|      |         |       |          |                                                                                                                 | ——                                                                                                                                                            |
|      |         |       |          |                                                                                                                 | ——                                                                                                                                                            |
|      | 摘出心房    | モルモット | in vitro | 収縮力 (右心房、電気駆動左心房)<br>10 <sup>-7</sup> g/ml : 無作用<br>10 <sup>-6</sup> : ごく軽度の増大                                  | 10 <sup>-6</sup> , 3 $\times$ 10 <sup>-6</sup> g/ml : 無作用<br>10 <sup>-6</sup> , 3 $\times$ 10 <sup>-6</sup> g/ml : 低下 (右心室のみ)                                 |
|      |         |       |          | 心拍数 (右心房)<br>10 <sup>-7</sup> g/ml : 無作用<br>10 <sup>-6</sup> : ごく軽度の増加                                          | 10 <sup>-6</sup> , 3 $\times$ 10 <sup>-6</sup> g/ml : 無作用<br>10 <sup>-6</sup> , 3 $\times$ 10 <sup>-6</sup> g/ml : 減少                                         |
|      | 摘出血管    | ラット   | in vitro | 胸部大動脈条片<br>40 mM KCl収縮、下降法<br>10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> g/ml : 無作用                                    | 10 <sup>-6</sup> g/ml : 無作用<br>3 $\times$ 10 <sup>-6</sup> g/ml以上 : 収縮<br>EC <sub>50</sub> : 1.6 $\times$ 10 <sup>-5</sup> g/ml                               |
|      | 摘出気管    | モルモット | in vitro | 単独作用<br>10 <sup>-6</sup> g/ml : 無作用                                                                             | 10 <sup>-6</sup> g/ml : 無作用<br>3 $\times$ 10 <sup>-6</sup> g/ml以上 : 収縮<br>EC <sub>50</sub> : 1.6 $\times$ 10 <sup>-5</sup> g/ml                               |
|      | 神経・筋接合部 | ラット   | in vitro | 横隔膜神経電気刺激による筋収縮<br>10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> g/ml : 無作用                                               | 10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-5</sup> g/ml : 無作用<br>3 $\times$ 10 <sup>-5</sup> g/ml : 抑制                                                                        |
|      | 一般症状    | ネコ    | s.c.     | 無麻酔<br>10 $\mu$ g/kg : 無作用                                                                                      | ——                                                                                                                                                            |
| 種差   | 呼吸      | イヌ    | i.v.     | ペントバルビタール Na麻酔<br>1, 3 $\mu$ g/kg : 無作用<br>10, 30 : 呼吸回数の一過性増加                                                  | 1, 3, 10, 30, 100, 300 $\mu$ g/kg : 無作用                                                                                                                       |
|      |         | ウサギ   | i.v.     | ペントバルビタール Na麻酔<br>3 $\mu$ g/kg : 無作用<br>10, 30, 100 $\mu$ g/kg : 用量依存的な呼吸回数の増加および呼吸振幅の減少                        | ——                                                                                                                                                            |
|      |         |       |          | MDL72222 (50 $\mu$ g/kg, i.v.) 前処置<br>30 $\mu$ g/kgでの呼吸回数増加作用は抑制傾向                                              | ——                                                                                                                                                            |
|      |         | ラット   | i.v.     | ウレタン麻酔<br>10, 30, 100 $\mu$ g/kg : 無作用                                                                          | 3, 10, 30, 100 $\mu$ g/kg : 無作用                                                                                                                               |
|      | 血圧      | イヌ    | i.v.     | ペントバルビタール Na麻酔<br>1, 3 $\mu$ g/kg : 無作用<br>10 : 下降 (29 mmHg) 後 上昇 (13 mmHg)<br>30 : 下降 (45 mmHg) 後 上昇 (63 mmHg) | ——                                                                                                                                                            |
|      |         |       |          | ペントバルビタール Na麻酔<br>3 $\mu$ g/kg : 10 mmHg 下降<br>10 : 20 mmHg 下降<br>30 : 28 mmHg 下降<br>100 : 40 mmHg 下降           | 1 $\mu$ g/kg : 無作用<br>3 : 10 mmHg 下降<br>10 : 16 mmHg 下降<br>30 : 20 mmHg 下降<br>100 : 29 mmHg 下降<br>300 : 35 mmHg 下降                                            |
|      |         | ウサギ   | i.v.     | MDL72222 (50 $\mu$ g/kg, i.v.) 前処置<br>30 $\mu$ g/kgでの作用は抑制                                                      | 100 $\mu$ g/kgでの作用は影響されず                                                                                                                                      |

—— : 実施せず       : 表ホ2-1より再掲

表ホ2-3 (つづき)

| 試験項目               |     | 動物  | 投与<br>経路 | 実 験 方 法           | 結 果                                                                                                                                  |                                                                          |
|--------------------|-----|-----|----------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                    |     |     |          |                   | ID-11614                                                                                                                             | ペロスピロン                                                                   |
| 種<br><br><br><br>差 | 血圧  | ネコ  | i. v.    | ウレタン麻酔            | 10, 30 $\mu$ g/kg: 無作用<br>100 : 軽度の下降                                                                                                | 3 $\mu$ g/kg: 無作用<br>10 : 15 mmHg下降<br>30 : 25 mmHg下降<br>100 : 27 mmHg下降 |
|                    | 心拍数 | イヌ  | i. v.    | ペントバルビタール<br>Na麻酔 | 1, 3 $\mu$ g/kg: 無作用<br>10 : 減少(44 beats/min)後<br>増加(10 beats/min)<br>30 : 減少(58 beats/min)後<br>増加(43 beats/min)                     | —                                                                        |
|                    |     | ウサギ | i. v.    | ペントバルビタール<br>Na麻酔 | 3 $\mu$ g/kg : 12 beats/min減少<br>10 $\mu$ g/kg : 31 beats/min減少<br>30 $\mu$ g/kg : 51 beats/min減少<br>100 $\mu$ g/kg : 61 beats/min減少 | 1, 3, 10, 30, 100 $\mu$ g/kg:<br>無作用                                     |
|                    |     |     |          |                   | MDL72222<br>(50 $\mu$ g/kg, i. v.)<br>前処置                                                                                            | 30 $\mu$ g/kgでの作用は抑制傾<br>向                                               |
|                    |     | ラット | i. v.    | ウレタン麻酔            | 10, 30, 100 $\mu$ g/kg: 無作用                                                                                                          | 3, 10, 30 $\mu$ g/kg: 無作用<br>100 : 減少傾向                                  |

— : 実施せず





## へ. 吸収、分布、代謝、排泄

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| 総括                                | 257 |
| 1. 被験物質、定量法および薬物動態パラメータの算出方法      | 263 |
| (1) 標識体                           | 263 |
| 1) 被験物質および代謝物の <sup>14</sup> C標識体 | 263 |
| 2) 放射能の測定法                        | 264 |
| 3) 安定同位体標識体                       | 264 |
| (2) 非標識体                          | 264 |
| 1) 被験物質および代謝物                     | 264 |
| 2) 動物試験における定量分析法                  | 264 |
| 3) ヒト試験における定量分析法                  | 265 |
| (3) 動物試験における薬物動態パラメータの算出方法        | 265 |
| 2. 動物における成績                       | 266 |
| (1) 吸収                            | 266 |
| 1) 吸収率                            | 266 |
| 2) 血清中濃度                          | 266 |
| ①種差                               | 266 |
| ②性差                               | 268 |
| ③投与経路（初回通過効果）                     | 269 |
| ④線形性                              | 270 |
| ⑤食餌の影響                            | 271 |
| ⑥加齢の影響                            | 273 |
| ⑦病態の影響                            | 274 |
| ⑧反復投与                             | 275 |
| (2) 分布                            | 277 |
| 1) 全身オートラジオグラフィ                   | 277 |
| 2) 組織中放射能濃度                       | 280 |
| ①雌雄ラット                            | 280 |
| ②反復投与                             | 282 |
| ③20カ月齢ラット                         | 283 |
| ④雄カニクイザル                          | 284 |
| 3) メラニンへの分布                       | 286 |
| 4) 胎盤通過性                          | 287 |
| 5) 乳汁移行性                          | 289 |
| 6) 蛋白結合                           | 289 |
| 7) 血球への移行性                        | 290 |
| (3) 代謝                            | 290 |
| 1) 代謝経路                           | 290 |
| 2) 血清中代謝物                         | 292 |
| 3) 尿中代謝物                          | 296 |
| 4) 胆汁中代謝物                         | 299 |

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| 5) 組織中代謝物                                            | 300 |
| 6) 胎児および乳汁中代謝物                                       | 303 |
| 7) 代謝酵素系 (in vitro試験)                                | 304 |
| 8) 肝薬物代謝酵素系に対する影響                                    | 305 |
| (4) 排泄                                               | 306 |
| 1) 尿、糞および呼気への排泄                                      | 306 |
| ①単回投与                                                | 306 |
| ②反復投与                                                | 307 |
| 2) 胆汁排泄および腸肝循環                                       | 308 |
| (5) 主要代謝物の体内動態                                       | 309 |
| (6) 薬物相互作用                                           | 311 |
| 1) 蛋白結合                                              | 311 |
| 2) 代謝                                                | 312 |
| 3. ヒトにおける成績                                          | 314 |
| (1) 血清中濃度                                            | 315 |
| 1) 単回投与                                              | 315 |
| ①第 I 相臨床試験                                           | 315 |
| ②臨床薬理 (定量脳波) 試験                                      | 317 |
| ③同一投与量 (8mg) 単回投与時の血清中濃度 (まとめ)                       | 317 |
| 2) 反復投与                                              | 318 |
| ①第 I 相臨床試験                                           | 318 |
| ②後期第 II 相臨床試験                                        | 319 |
| (2) 尿中排泄                                             | 321 |
| 1) 第 I 相臨床試験                                         | 321 |
| ①単回投与                                                | 321 |
| ②反復投与                                                | 321 |
| (3) 食事の影響                                            | 322 |
| 1) 個体内変動の補正法                                         | 322 |
| 2) 水溶液投与によるペロスピロンと安定同位体標識体 <sup>13</sup> C-ペロスピロンの比較 | 322 |
| 3) 血清中濃度                                             | 322 |
| 4) 尿中排泄                                              | 324 |
| (4) 代謝                                               | 324 |
| 1) 血清中代謝物                                            | 324 |
| 2) 尿中代謝物                                             | 325 |
| (5) 生物学的同等性                                          | 326 |
| 1) 4mg錠と2%細粒剤との生物学的同等性試験                             | 326 |
| ①予備試験の結果                                             | 326 |
| ②本試験の結果                                              | 328 |
| 2) 4mg錠と8mg錠との生物学的同等性試験                              | 330 |
| ①分散分析                                                | 330 |
| ②生物学的同等性の判定                                          | 331 |
| (6) ペロスピロンの血中濃度のバラツキおよび食事により影響を受ける点について              | 335 |

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄

### 総 括

#### 1. 動物における成績

塩酸ペロスピロン（以下ペロスピロンと略す）および $^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンをラットおよびカンクイザルに経口または静脈内投与し、吸収、分布、代謝および排泄について検討した。

##### 1) 吸収性および血清中濃度

動物に $^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与した時、最高血清中放射能濃度は、ラットでは投与後30分に、サルでは投与後1~4時間に認められ、消化管からの吸収は速やかであった。胆汁および尿中への排泄率の合計から計算した吸収率は、ラットについて約60%であり、経口投与した時と静脈内投与した時の尿中排泄率の比から推定した吸収率は、ラットでは約80%、サルでは約90%であり、いずれの動物においても消化管からの吸収は良好であると考えられた。

ラットにおいて、血清中濃度の $C_{\max}$ およびAUCは、放射能では雄が雌よりも高値傾向を示したが、ペロスピロンでは雄が雌よりも低値傾向を示した。

ラットに1、10および100 mg/kgを経口投与した時、血清中ペロスピロン濃度が非線形に上昇した。これは、吸収率が変化したためではなく、10 mg/kgと100 mg/kgの間の投与量で初回通過効果における代謝が飽和するためと考えられた。

ラットおよびサルに10 mg/kg経口投与した時、食餌によって血清中ペロスピロン濃度が低下した。これは吸収率が変化したためではなく、食餌により吸収が遅れたためと考えられた。

20カ月齢ラット、肝障害ラットおよび腎障害ラットでは、肝臓および腎臓の機能低下によると考えられる血清中放射能およびペロスピロン濃度のAUCの上昇傾向が認められた。

ラットに10 mg/kg/dayで14日間反復経口投与した時、血清中放射能濃度に蓄積性は認められなかった。

##### 2) 分布

$^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンをラットおよびサルに10 mg/kg経口投与した時、放射能は速やかに組織に分布し、ほとんどの組織で血清中よりも高い濃度を示した。中でも、消化管、肝臓および腎臓の濃度が高かった。放射能の分布パターンに、ラットとサル、雄ラットと雌ラット、7週齢ラットと20カ月齢ラットおよびカルボニル標識体とイソチアゾリル標識体それぞれの間で違いは認められなかった。有色動物では、眼のブドウ膜や皮膚等のメラニン含有組織に特異的な分布が認められたが、毒性に直接結びつくものではないと考えられた。

ラットに10 mg/kg/dayで14日間反復投与した時にも、単回投与後と比較して放射能の分布パターンは変化せず、各組織中濃度はやや上昇したが、単回投与した時の3倍以下の濃度であった。副腎および甲状腺は、単回投与後の濃度の消失が比較的遅かったが、これらの組織においても、濃度は3倍以下であった。

妊娠ラットに $^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した時、胎児に放射能の移行が認められたが、胎児における濃度は母体血清中濃度よりも低く、胎児への分布量の合計は投与量の0.1%未満であった。哺育中のラットに $^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した時、乳汁中に血清中よりも高濃度の放射能の移行が認められ、ピーク時点における乳汁中ペロスピロン濃度は血清中濃度の約2倍であった。乳汁中放射能濃度は、血清中と同様に時間とともに低下した。

ペロスピロンのin vitroでの血清蛋白結合率は、マウス、ラット、イヌ、サルおよびヒト血清に対して92~98%と高く、血清アルブミンおよび $\alpha_1$ 酸性グリコプロテインに結合することが示された。また、 $^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを経口投与したラットおよびサルにおける血清中放射能の蛋白結合率は、ペロスピロンそのものの結合率よりも低く、血清中に存在する代謝物の蛋白結合率はペロスピロンよりも低いと考えられた。

### 3) 代謝

ラットおよびサルにおいて、ペロスピロンは、1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミドの水酸化、ブチレン鎖とピペラジンのN-脱アルキルによる開裂、イソチアゾール環のS-酸化およびイソチアゾール環の開環等の代謝反応を受け、多数の代謝物が認められた。

1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミドの水酸化体であるID-15036、MX1およびMX11は血清、組織、胆汁および尿に認められ、中でも1位水酸化体であるID-15036が高い比率を示した。

ヒト肝ミクロソームを用いたin vitroの系において、ラット血清および尿で認められた代謝物の生成が認められた。従って、ヒトにおいても、動物と同様の代謝反応を受け、多数の代謝物が生成すると考えられた。また、ヒト肝ミクロソームP450の酵母発現系を用いて検討した結果、P450分子種のうちで1A1、2C8、2D6および3A4が代謝活性を示し、動物で認められた代謝物が生成した。

動物およびヒト試料中に認められた代謝物の薬理活性を調べた結果、脳内でペロスピロン以外に薬効発現に寄与する可能性のある代謝物の活性として、ID-15036、MX1およびID-11614の抗セロトニン活性が考えられた。しかし、ラットの大脳における各代謝物の濃度を測定した結果、薬効発現に主に寄与しているのはペロスピロンそのものであると考えられた。

### 4) 排泄

$^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した時、投与放射能は、ラットでは尿中に22%、糞中に74%が、サルでは尿中に40%、糞中に46%が排泄された。ラットにおいて、尿および糞への排泄率に、雄と雌、7週齢と20カ月齢、食餌の有無およびカルボニル標識体とイソチアゾリル標識体による変化は認められなかった。ただし、100 mg/kgの高用量を投与した場合は、尿中排泄率が上昇する傾向が認められた。対照ラットに比べ、尿中排泄率は肝障害ラットでは上昇し、腎障害ラットでは低下した。

$^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンをラットに10 mg/kg経口投与した時、投与放射能の約40%が胆汁中に排泄された。また、胆汁中に排泄された放射能の14%は、再吸収され、腸肝循環していることが示された。サルにおいても、胆嚢中に高濃度の放射能が認められたことから、胆汁中排泄率が高いことが示唆された。

ラットに10 mg/kg/dayで14日間反復経口投与した時にも、尿および糞中排泄率は単回投与時と同様であり、反復投与による変化は認められなかった。

## 5) 主要代謝物の体内動態

ID-15036の $^{14}\text{C}$ 標識体をラットに1.5 mg/kg単回静脈内投与した時、血清中放射能およびID-15036濃度は $^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを1.5 mg/kg単回静脈内投与した時の血清中放射能およびペロスピロン濃度とそれぞれ同様の推移を示し、消失は速やかであった。

## 6) 薬物相互作用

ビペリデン、フルニトラゼパム、ハロペリドールおよびジアゼパムを代表的な併用薬として検討したところ、これら併用薬とペロスピロンの間に、蛋白結合における相互作用は認められなかった。また、代謝の阻害も相互に認められなかった。ただし、CYP3A4の特異的阻害剤であるケトコナゾールにより、ペロスピロンのヒト肝ミクロソームにおける代謝が強く阻害されたことから、アゾール系抗真菌剤やマクロライド系抗生物質等の、CYP3A4の阻害作用を持つ薬剤と併用する際は、血清中ペロスピロン濃度が上昇する可能性があることに注意が必要であると考えられた。ケトコナゾールと併用した場合、予想される血中ペロスピロン濃度のAUC上昇率は16～47%であり、死に至る重篤な副作用が発現する可能性は極めて低いと考えられた。

## 2. ヒトにおける成績

健常成人男子被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験、臨床薬理試験、食事の影響試験および生物学的同等性試験において薬物動態を食後投与を基本条件として検討した。また前期第Ⅱ相試験および後期第Ⅱ相試験で患者における治療期間中の血清中薬物濃度を検討した。

### 1) 血清中濃度

1, 2, 4および8mgを投与したとき、血清中ペロスピロン濃度の最高値は投与後0.5～4時間に認められ、その濃度( $C_{\max}$ )は投与量の増量に対応して上昇した。主代謝物ID-15036の $C_{\max}$ およびAUCはペロスピロンに比べ約2～数倍高かった。

8mgを投与したとき、血清中ペロスピロン濃度の $C_{\max}$ は2.2～5.7ng/ml、 $T_{\max}$ は1.4～2.3 hr、AUCは10.1～15.7ng・hr/mlであり、消失は二相性を示し、投与後6時間前後までは $t_{1/2\alpha}$ 、1～3時間、それ以降は $t_{1/2\beta}$ 、5～8時間であった。

絶食下投与では、食後投与と比べて血清中ペロスピロン濃度の $C_{\max}$ 、AUCがともに約2分の1と低かった。

1日1回、4mgを3日間反復投与したとき、血清中ペロスピロンおよびID-15036の $C_{\max}$ 、AUCおよび $t_{1/2}$ は投与1日目と3日目で大差なく、反復投与により、血清中濃度の上昇や低下はないと考えられた。

後期第Ⅱ相試験で患者に1回用量として4～32mgを4週間あるいは8週間反復投与したとき、血清中ペロスピロンおよびID-15036の濃度をそれぞれ同投与量で比較すると投与開始後4週目と8週目で大差なく、また、血清中ペロスピロン濃度の平均値は用量依存的に上昇する傾向を示した。以上より、第Ⅰ相臨床試験において健常人の反復投与で示唆されたように、患者での長期反復投与においても蓄積性を示唆する血清中濃度の変動はないと考えられた。

### 2) 尿中排泄

4mgおよび8mgを投与後24時間までにペロスピロンは投与量の約0.3%が、ID-15036は投与量の約4%が尿中に排泄され、24～48時間のペロスピロンおよびID-15036の尿中排泄はわずかで

あった。1～8 mg投与において、ペロスピロンおよびID-15036の尿中排泄率に投与量による変動は認められなかった。

1日1回、4 mgを3日間反復投与したとき、投与1、2および3日目の投与後24時間までの尿中排泄率は、ペロスピロンおよびID-15036ともにそれぞれ変化せず、反復投与による排泄率の変動はないと考えられた。

絶食下に投与した場合のペロスピロンおよびID-15036の尿中排泄率は食後投与と比べて約3分の2と低く、吸収率の低下が示唆された。

### 3) 代謝

各種動物で同定あるいは推定された12種の代謝物およびペロスピロンについて、血清および尿を用いて検討した。

絶食下および食後投与において最も血清中濃度が高い代謝物はID-15036であり、次いでペロスピロン、MX11およびID-11926がID-15036の約3分の1の濃度で認められ、測定した他の代謝物はさらに低濃度であった。

投与後4時間までの尿には、ID-15036が最も多く排泄された。

ヒトでは、動物と比較して、血清および尿中でブチレン鎖の開裂した代謝物の比率が低く、ID-15036が高い濃度を示すことから、ヒトの脳内においては、薬効は主にペロスピロンに由来しており、一部ID-15036が寄与していると推定される。

### 4) 生物学的同等性試験

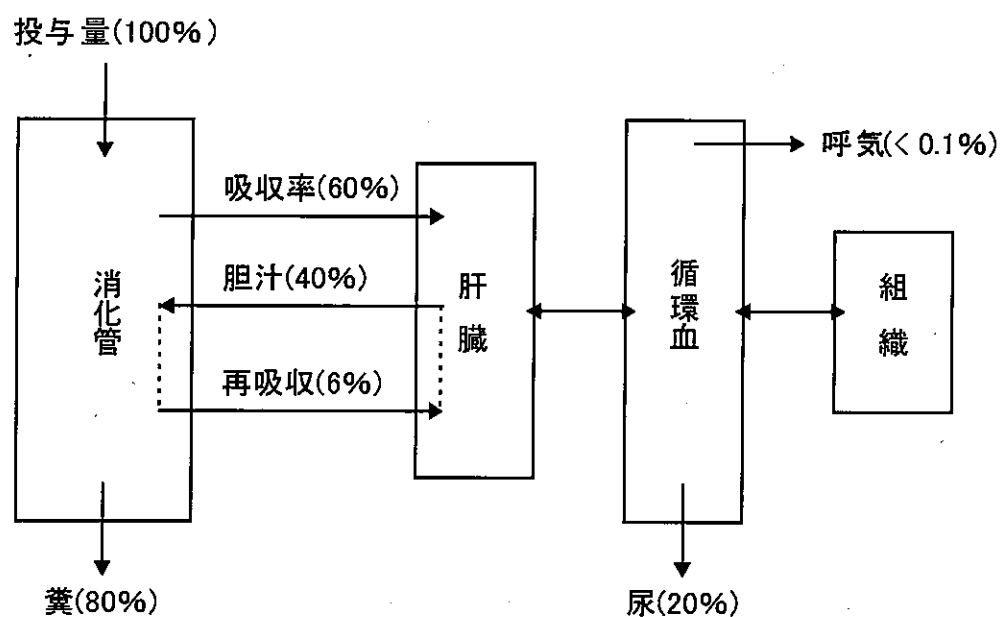
申請製剤である8mg錠と4mg錠の間に生物学的同等性が認められた。一方、細粒剤と4mg錠の間の生物学的同等性は検証されなかった。

実施した試験の一覧を表へー1に示した。また、動物における体内動態を図へー1にまとめた。

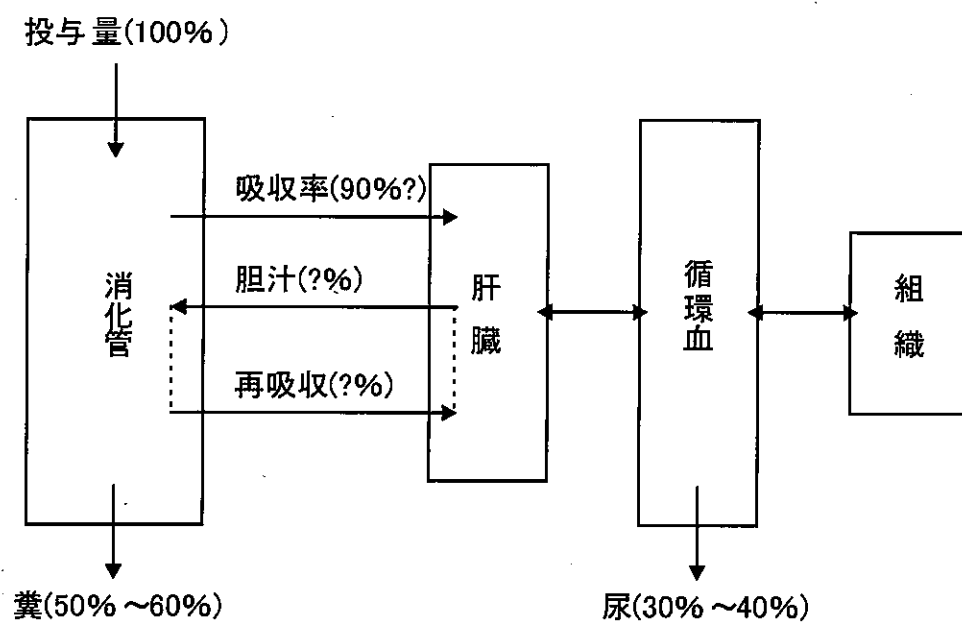
表ヘー１ ペロスピロンの薬物動態試験一覧表

| 試験                   | 項目          | 動物種       |     |    |    |    | 要 点                                                                                                     |
|----------------------|-------------|-----------|-----|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |             | マウス       | ラット | イヌ | サル | ヒト |                                                                                                         |
| 吸収<br>(血中濃度)         | 吸収率         |           | ○   |    | ○  |    | 速やか、ラット:約60%以上、サル:約90%。                                                                                 |
|                      | 放射能濃度       |           | ○   |    | ○  |    | ラットはC0ラベル、THラベル、サルは差なし。                                                                                 |
|                      | 未変化体濃度      |           | ○   |    | ○  | ○  | 未変化体の放射能に占める比率低い。                                                                                       |
|                      | 性差          |           | ○   |    |    |    | <sup>14</sup> Cは雄<雌、未変化体は雄<雌。                                                                           |
|                      | 投与経路        |           | ○   |    | ○  |    | バイオペラデリティーはラットで1.7%。                                                                                    |
|                      | 投与量         |           | ○   |    |    |    | 非線形。初回通過効果の飽和。                                                                                          |
|                      | 食餌の影響       |           | ○   |    | ○  | ○  | ラットは食餌により吸収が遅れるが吸収率は大差なし。<br>サルで未変化体のC <sub>max</sub> 、AUCが約1/2に低下。<br>ヒトは、C <sub>max</sub> 、AUCが約2倍高い。 |
|                      | 加齢          |           | ○   |    |    |    | 代謝能の低下によりAUCが2倍に上昇。                                                                                     |
|                      | 病態          |           | ○   |    |    |    | 肝障害は代謝の低下で未変化体のC <sub>max</sub> は6倍、AUCは10倍。腎障害の影響少ない。                                                  |
|                      | 反復投与        |           | ○   |    |    | ○  | ラットでC <sub>max</sub> は低下傾向、動態変化・蓄積性なし。<br>ヒトで蓄積性なし。                                                     |
| 分布/摘出<br><br>ARG     | 放射能濃度       |           | ○   |    | ○  |    | 組織>血清、肝・腎が高く、脳は低い。副腎消失遅い。                                                                               |
|                      | 性差          |           | ○   |    |    |    | 性差なし。                                                                                                   |
|                      | 有色動物        |           | ○   |    | ○  |    | タン含有組織に特異的に長期間分布。                                                                                       |
|                      | 反復投与        |           | ○   |    |    |    | 組織中濃度上昇は3倍以下。著しい蓄積性なし。                                                                                  |
|                      | パターン        |           | ○   |    |    |    | 肝・腎で高く、脳で低く、副腎で消失遅い。                                                                                    |
|                      | 投与経路        |           | ○   |    |    |    | 投与経路による差なし。                                                                                             |
|                      | 有色動物        |           | ○   |    |    |    | タン含有組織に特異的に分布し長期間残留する。                                                                                  |
|                      | 妊娠動物        |           | ○   |    |    |    | 胎児に分布する。                                                                                                |
|                      | 胎盤通過        |           | ○   |    |    |    | 胎児試料中濃度<母体血清中濃度、胎児分布量<0.1%。                                                                             |
|                      | 乳汁移行        |           | ○   |    |    |    | 乳汁に移行(M/P比1.4~5.4)。時間と共に濃度低下。                                                                           |
| 胎盤通過<br>乳汁移行<br>蛋白結合 | in vitro    | ○         | ○   | ○  | ○  | ○  | 結合率92~98%。HSA、α <sub>1</sub> -AGPIにも結合する。                                                               |
|                      | in vivo     |           | ○   |    | ○  |    | 結合率は血清中代謝物<未変化体と考えられる。                                                                                  |
|                      | 血清/血液比      |           | ○   |    | ○  |    | 血清/血液濃度比は1.2~1.4。                                                                                       |
|                      | 代謝物の同定      |           | ○   |    | ○  | ○  | ヒトの水酸化、ブチル鎖の開裂、s-酸化、イザゾールの開環等により多数の代謝物が生成する。                                                            |
|                      | 血清中代謝物      |           | ○   |    | ○  | ○  | ラットは開裂体・ID-15036、サルは未変化体とOH体が多い。<br>ヒトは ID-15036が多い。                                                    |
|                      | 尿中代謝物       |           | ○   |    | ○  | ○  | ラットは開裂体、サルはOH体が多い。                                                                                      |
|                      | 胆汁中代謝物      |           | ○   |    | ○  |    | 開環体が認められる。ヒト側開裂体は殆ど無い。                                                                                  |
|                      | 組織中代謝物      |           | ○   |    | ○  |    | 肝臓と胆汁、腎臓と尿パターン類似。脳にID-11926多い。<br>有色ラットドリン膜にID-11614多い。                                                 |
|                      | 胎児中代謝物      |           | ○   |    |    |    | 母体血清と同じ代謝物が認められる。                                                                                       |
|                      | 乳汁中代謝物      |           | ○   |    |    |    | 未変化体、ID-11926、MX6、MX9が血清より高い。                                                                           |
| 代謝                   | 肝薬物代謝酵素系    |           | ○   |    |    |    | 肝薬物代謝酵素系に対する影響は認められない。                                                                                  |
|                      | in vitro代謝  |           | ○   |    | ○  | ○  | ヒト肝ミクロソームP450のCYP1A1、2C8、2D6、3A4で主に代謝。                                                                  |
|                      | 排泄率         |           | ○   |    | ○  | ○  | 尿にラットは約20%、サルは30~40%。性差なし。<br>高用量で尿中排泄率上昇。                                                              |
|                      | 反復投与        |           | ○   |    |    |    | 反復投与による影響なし。                                                                                            |
|                      | 胆汁排泄        |           | ○   |    |    |    | 胆汁に35~40%が排泄される。                                                                                        |
|                      | 腸肝循環        |           | ○   |    |    |    | 排泄胆汁の14%が再吸収される。                                                                                        |
|                      | 主要代謝物の体内動態  |           | ○   |    |    |    | ID-15036ivの動態はペロスピロンと同様であった。                                                                            |
|                      | 相互作用        | 蛋白結合      |     |    |    | ○  | 併用薬と相互に影響なし。                                                                                            |
|                      |             | 代謝        |     |    |    | ○  | 併用薬と相互に影響なし。<br>ケツゾールによる阻害定数: 0.170μM。                                                                  |
|                      | 生物学的<br>同等性 | 4mg錠対細粒   |     |    |    | ○  | 4mg錠と細粒剤は生物学的同等性不成立。                                                                                    |
|                      |             | 4mg錠対8mg錠 |     |    |    | ○  | 4mg錠と8mg錠は生物学的に同等。                                                                                      |

<ラット>



<サル>



図へー1 ペロスピロンの体内動態



## 1. 被験物質、定量法および薬物動態パラメータの算出方法

### (1) 標識体

#### 1) 被験物質および代謝物の $^{14}\text{C}$ 標識体

カルボニル炭素を $^{14}\text{C}$ 標識したペロスピロン ( $[\text{CO-}^{14}\text{C}]$ ペロスピロン)、イソチアゾール環を $^{14}\text{C}$ 標識したペロスピロン ( $[\text{TH-}^{14}\text{C}]$ ペロスピロン) およびイソチアゾール環を $^{14}\text{C}$ 標識した代謝物ID-15036 ( $[\text{TH-}^{14}\text{C}]$ ID-15036) は、いずれも住友化学工業株式会社において図へー2に示す方法で合成されたものを使用した。各標識体の使用時の放射化学的純度は96%以上であった。また、各標識体のLot No. および比放射能を表へー2に示した。

図へー2  $^{14}\text{C}$ 標識体の合成法

表へー 2  $^{14}\text{C}$ 標識体のLot. No. および比放射能

| 標識体                            | Lot No.  | 比放射能          |
|--------------------------------|----------|---------------|
| [CO- $^{14}\text{C}$ ]ペロスピロン   | C-88-071 | 1.33 GBq/mmol |
|                                | C-89-126 | 1.28 GBq/mmol |
|                                | C-90-151 | 535 MBq/mmol  |
|                                | C-91-039 | 1.44 GBq/mmol |
|                                | RIS93019 | 1.37 GBq/mmol |
|                                | RIS94020 | 1.93 GBq/mmol |
|                                | RIS95001 | 2.00 GBq/mmol |
|                                | RIS95027 | 2.34 GBq/mmol |
|                                | RIS96013 | 2.16 GBq/mmol |
|                                | RIS99015 | 2.23 GBq/mmol |
| [TH- $^{14}\text{C}$ ]ペロスピロン   | C-89-043 | 1.23 GBq/mmol |
|                                | RIS93033 | 1.72 GBq/mmol |
|                                | RIS95004 | 2.16 GBq/mmol |
|                                | RIS99016 | 2.14 GBq/mmol |
| [TH- $^{14}\text{C}$ ]ID-15036 | RIS94042 | 2.24 GBq/mmol |

## 2) 放射能の測定法

試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンター、フォスファーイメージングシステムおよびX線フィルムを用いて測定した。

## 3) 安定同位体標識体

$^{13}\text{C}$ -ペロスピロンを合成し、ヒトでの食事の影響試験および生物学的同等性試験において試験精度を改善する目的で水溶液として製剤と同時に投与し、その血清中濃度を非標識体の項に示す方法により製剤由来の非標識体と同時に分離定量した。

## (2) 非標識体

### 1) 被験物質および代謝物

ペロスピロン (Lot No. S-1-1) およびペロスピロン二水和物 (Lot No. ICG003および6CG002、無水物含量93.0%および93.2%) ならびにID-15036 (Lot No. M1106) は、住友製薬株式会社で合成したものを使用した。また、代謝物標品として、住友化学工業株式会社または住友製薬株式会社で合成した以下の化合物を使用した。

ID-11926、MX1 (ID-20234およびID-20235のラセミ混合物)、MX3、MX4、MX11、MX13、ID-15010、MX6、MX9、ID-11614、ID-15001、ID-15002、MX21、MX22、MX23、MX24

## 2) 動物試験における定量分析法

高速液体クロマトグラフィー・蛍光検出法 (LC-蛍光法) により、食餌の影響の検討におけるカニクイザルの血清および尿中のペロスピロンおよび代謝物ID-15036を測定した。定量下限はペロスピロン、ID-15036ともに血清は試料0.5 mlを使用して2 ng/ml、尿は試料1 mlを使用して1 ng/mlであった。

また、薄層クロマトグラフィー・ラジオルミノグラフィー (TLC-RLG) により、 $^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを投与後の試料中各放射性成分放射能の試料中総放射能に占める比率を測定し、試料中ペロスピロンおよび代謝物濃度を算出した。TLC-RLGにおける定量下限は、試料中総放射能濃度

および被験物質の比放射能によって異なるため一律にその濃度を記載することはできないが、原則として試料中総放射能の0.05%を目標定量下限とし、実際の定量下限濃度は各報告書の表ごとに記載した。

### 3) ヒト試験における定量分析法

#### ①第Ⅰ相試験および前期第Ⅱ相試験

高速液体クロマトグラフィー・蛍光法 (LC-蛍光法) により、血清中および尿中のペロスピロンと代謝物ID-15036を測定した。定量下限は血清、尿ともにペロスピロンが0.5ng/ml、ID-15036が1ng/mlであった。但し、第Ⅰ相予備試験実施時のペロスピロンの定量下限は1ng/mlであった。

#### ②後期第Ⅱ相試験および臨床薬理試験

高速液体クロマトグラフィートリプルステージ四重極型質量分析計・スプレーイオン化法 (LC-MS/MS法) により、血清中のペロスピロンと代謝物ID-15036を測定した。定量下限はペロスピロンとID-15036ともに0.1ng/mlであった。

#### ③生物学的同等性試験

LC-MS/MS法により、血清中のペロスピロンおよび個体内変動の補正のため同時投与した $^{13}\text{C}$ -ペロスピロンを測定した。定量下限はペロスピロンと $^{13}\text{C}$ -ペロスピロンともに0.02ng/mlであった。

#### ④食事の影響試験

生物学的同等性試験と同じLC-MS/MS法により、血清中のペロスピロンと $^{13}\text{C}$ -ペロスピロンおよび代謝物ID-15036を測定した。定量下限はペロスピロンと $^{13}\text{C}$ -ペロスピロンが0.02 ng/ml、ID-15036が0.1 ng/mlであった。尿中のペロスピロンと代謝物ID-15036は、LC-蛍光法により測定した。

食事の影響検討のための測定後の血清および尿の一部の残検体については、代謝物の検討のため、LC-MS/MS法により、ペロスピロンおよび推定代謝物を一斉に分析した。

### (3) 動物試験における薬物動態パラメータの算出方法

例数が2例以上の場合は、結果を平均値±標準偏差で示した。

特に断った場合を除き、最高血清中濃度 ( $C_{\max}$ ) および最高血清中濃度到達時点 ( $T_{\max}$ ) は、各測定時点ごとの例数の平均値のうち最も高い濃度およびその時点とした。

半減期 ( $t_{1/2}$ ) は、算出期間の各時点ごとの平均値の対数を時間に対して直線回帰し、得られた直線の傾きから見かけの半減期として求めた。

血清中濃度対時間曲線下面積 (AUC) は、同一個体から経時的に測定した場合は、算出期間の各時点の濃度を用いて直線台形法で個別に算出したのち、平均値±標準偏差を算出した。各時点で動物を屠殺して測定した場合のAUCは、算出期間の各時点の平均濃度を用いて同様の方法で算出し、この場合は標準偏差は求められなかった。静脈内投与した場合は、投与後最初の数時点の濃度の対数を、時間に対してプロットしたグラフ上で投与後0時間に外挿し、得られた投与後0時間の濃度を用いてAUCを算出した。

## 2. 動物における成績

雌雄のラットおよび雄のカニクイザルを用いて体内動態を検討した。特に記載しない場合、ラットはSprague-Dawley (SD) 系の白色ラットの雄を使用し、有色ラットとしてLong-Evans (LE) 系の雄のラットを使用した。また、特に記載しない場合、ラットは非絶食下で、サルは絶食下で投与した。

### (I) 吸収

#### 1) 吸収率

$^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した時の胆汁および尿中放射能排泄率の合計から求めた吸収率は、ラットにおいて約60%であった（表へー3）。また、 $^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した時と1.5 mg/kg静脈内投与した時の尿中放射能排泄率の比から見積もった推定吸収率は、ラットで約80%、カニクイザルで約90%であった（表へー3）。以上の結果から、動物にペロスピロンを経口投与した時、60%以上が吸収され、吸収は良好であることが示された。

表へー3 各種動物におけるペロスピロンの推定吸収率

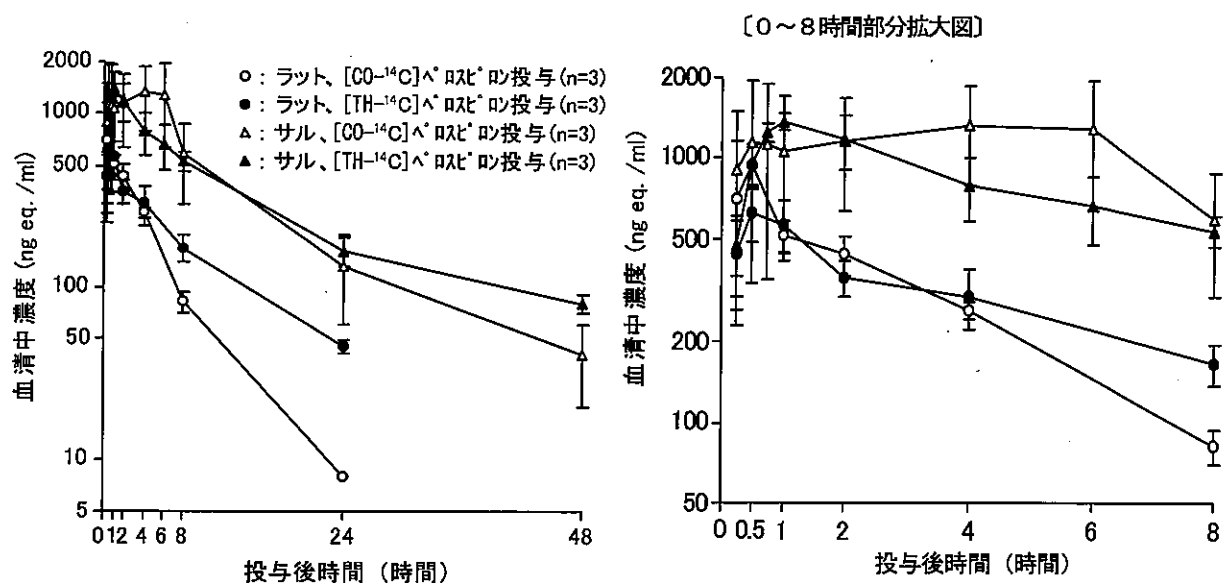
| 動物種 | 標識体                       | 投与量<br>(mg/kg)      | 計算方法                                                                 | 推定吸収率<br>(%)       |
|-----|---------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------|
| ラット | $\text{CO-}^{14}\text{C}$ | po : 10             | $^{14}\text{C}$ 排泄率 雄:尿(20.5%) + 胆汁(39.5%)<br>雌:尿(17.8%) + 胆汁(40.4%) | 雄: 60.0<br>雌: 58.2 |
|     | $\text{TH-}^{14}\text{C}$ | po : 10<br>iv : 1.5 | 尿中 $^{14}\text{C}$ 排泄率 [0~72時間]<br>経口投与(21.8%) / 静脈内投与(28.2%)        | 77                 |
| サル  | $\text{CO-}^{14}\text{C}$ | po : 10<br>iv : 1.5 | 尿中 $^{14}\text{C}$ 排泄率 [0~168時間]<br>経口投与(39.6%) / 静脈内投与(42.3%)       | 94                 |

### 2) 血清中濃度

#### ①種差

$^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットおよびカニクイザルにおいて、血清中放射能濃度はラットでは投与後30分に、サルでは投与後1~4時間に $\text{C}_{\text{max}}$ を示し、吸収が速やかであることが示された（図へー3、表へー4）。また、血清中放射能は $\text{C}_{\text{max}}$ 後の低下も速やかであった。

ラットではカルボニル標識体投与時に比べて、イソチアゾリル標識体投与時の方が $\text{C}_{\text{max}}$ が低く、 $t_{1/2}$ が長く、AUCが大きかったが、サルでは動態に標識位置による差は認められなかった。これは、ラットではペロスピロンのブチレン鎖が酸化的開裂を受け易く、血清中の放射性成分が両標識体投与後で異なるためであると考えられた。



図ヘー 3  $^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットおよびカニクイザルにおける血清中放射能濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差)  
ラットについては投与後24時間まで検討した。

表ヘー 4  $^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットおよびカニクイザルにおける血清中放射能濃度の薬物動態パラメータ

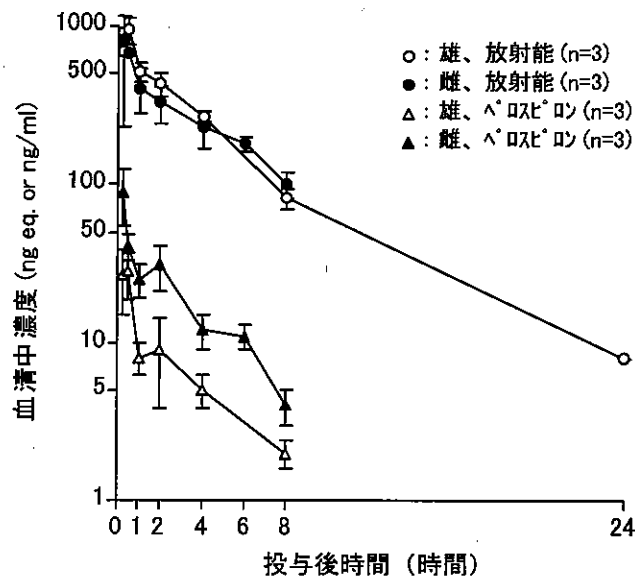
| 動物種 | 投与量<br>(mg/kg) | 標識体                       | $C_{\max}^a)$<br>(ng eq./ml) | $T_{\max}$<br>(hr) | $t_{1/2}$<br>(hr) | $AUC^{a)}$<br>(ng eq. $\cdot$ hr/ml) |
|-----|----------------|---------------------------|------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------|
| ラット | 10<br>(n=3)    | $\text{CO-}^{14}\text{C}$ | 949 $\pm$ 176                | 0.5                | 4.8[8-24]         | 3248 [0-24]                          |
|     |                | $\text{TH-}^{14}\text{C}$ | 624 $\pm$ 140                | 0.5                | 8.4[8-24]         | 4239 [0-24]                          |
| サル  | 10<br>(n=3)    | $\text{CO-}^{14}\text{C}$ | 1330 $\pm$ 540               | 4                  | 8.2[4-48]         | 16800 $\pm$ 5900 [0-48]              |
|     |                | $\text{TH-}^{14}\text{C}$ | 1370 $\pm$ 110               | 1                  | 7.8[1-24]         | 16400 $\pm$ 2100 [0-72]              |

a) 平均値 $\pm$ 標準偏差 (ラットは各時点で屠殺しているため、AUCの標準偏差は算出できない)  
[ ] 内は算出期間 (hr)

## ②性差

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した雌雄ラットにおいて、血清中放射能濃度のC<sub>max</sub>およびAUCは、雄が雌よりも高値傾向を示したが、血清中ペロスピロン濃度のC<sub>max</sub>およびAUCは、雄が雌よりも低値傾向を示した（図へー4、表へー5）。

これは、一般的にラットの雌は雄よりも肝臓の代謝能が低いためであると考えられた。



図へー4 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した雌雄ラットにおける血清中放射能およびペロスピロン濃度（平均値±標準偏差）  
雌の投与後24時間の放射能は検出されなかった（<10 ng eq./ml）。  
ペロスピロンは投与後8時間まで検討した。

表へー5 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した雌雄ラットにおける血清中放射能およびペロスピロン濃度の薬物動態パラメータ

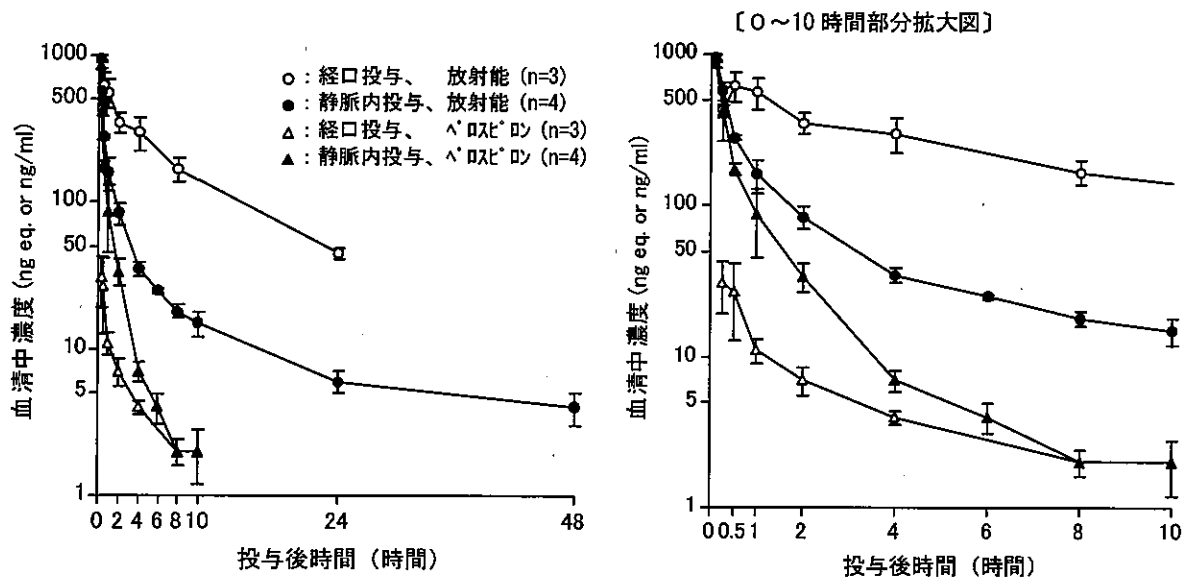
| 動物種 | 投与量<br>(mg/kg) | 性 | 成分              | C <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(ng eq. or ng/ml) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC<br>(ng eq. or ng·hr/ml) |
|-----|----------------|---|-----------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| ラット | 10<br>(n=3)    | 雄 | <sup>14</sup> C | 949±176                                             | 0.5                      | 4.8[8-24]                | 3248[0-24]                  |
|     |                |   | ペロスピロン          | 28±9                                                | 0.5                      | 3.0[4-8]                 | 56[0-8]                     |
|     |                | 雌 | <sup>14</sup> C | 820±160                                             | 0.25                     | 3.4[2-8]                 | 2170[0-8]                   |
|     |                |   | ペロスピロン          | 90±35                                               | 0.25                     | 2.5[4-8]                 | 153[0-8]                    |

a) 平均値±標準偏差（各時点で屠殺しているため、AUCの標準偏差は算出できない）

[ ] 内は算出期間（hr）

### ③投与経路（初回通過効果）

[TH-<sup>14</sup>C] ペロスピロンを10 mg/kg経口投与または1.5 mg/kg静脈内投与したラットにおいて、投与量を補正した両投与経路における血清中ペロスピロン濃度のAUC比(AUC<sub>po</sub>/AUC<sub>iv</sub>)は1.7%であった。また、経口投与後の血清中放射能のC<sub>max</sub>（投与後30分）に占めるペロスピロンの比率は4%と低い、静脈内投与後5分における比率は91%と高く、ペロスピロンは、経口投与後初回通過効果による代謝を強く受けることが示唆された（図へー5、表へー6）。



図へー5 [TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与または1.5 mg/kg静脈内投与したラットにおける血清中放射能およびペロスピロン濃度（平均値±標準偏差）

経口投与の放射能は投与後24時間まで検討した。

ペロスピロンは経口投与後8時間、静脈内投与後10時間まで検討した。

表へー6 [TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与または1.5 mg/kg静脈内投与したラットにおける血清中放射能およびペロスピロン濃度の薬物動態パラメータ

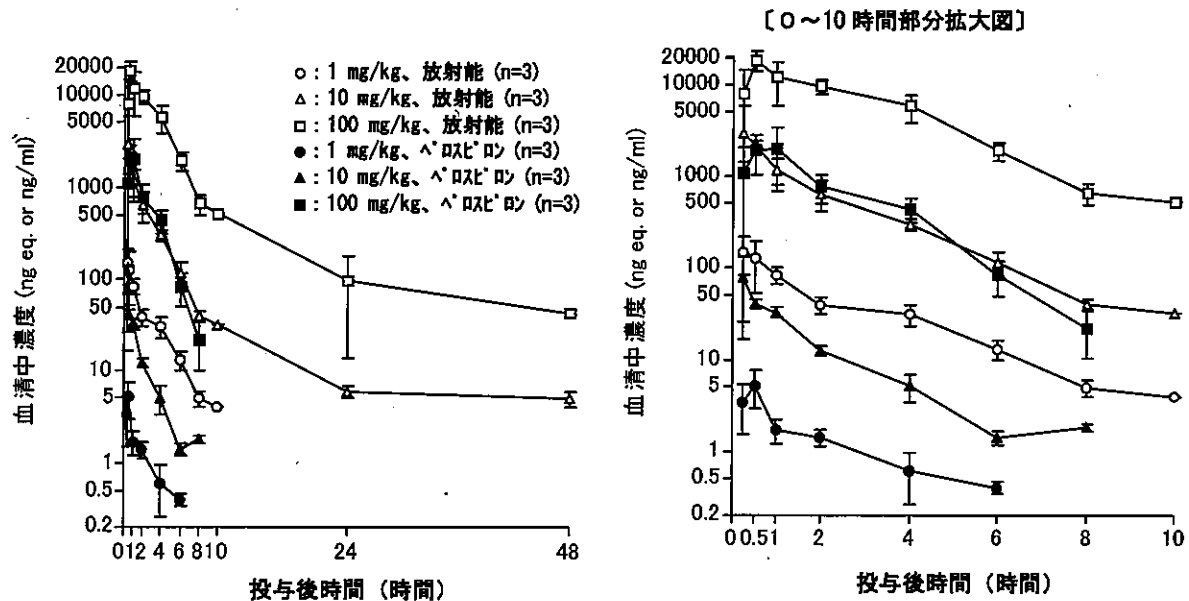
| 種   | 投与量<br>(mg/kg) | 経路 | 成分              | C <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(ng eq. or ng/ml) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC<br>(ng eq. or ng·hr/ml) |
|-----|----------------|----|-----------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| ラット | 10<br>(n=3)    | po | <sup>14</sup> C | 624±140                                             | 0.5                      | 8.4[8-24]                | 4239[0-24]                  |
|     |                |    | ペロスピロン          | 31±12                                               | 0.25                     | 4.0[4-8]                 | 53[0-8]                     |
|     | 1.5<br>(n=4)   | iv | <sup>14</sup> C | 953±53                                              | 0.083                    | 10.6[10-24]              | 1081[0-48]                  |
|     |                |    | ペロスピロン          | 867±54                                              | 0.083                    | 2.2[4-8]                 | 456[0-10]                   |

a) 平均値±標準偏差（各時点で屠殺しているため、AUCの標準偏差は算出できない）

[ ] 内は算出期間 (hr)

#### ④線形性

[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを1, 10, 100 mg/kgの各用量でラットに単回経口投与した時、血清中放射能濃度のC<sub>max</sub>およびAUCは、投与量に比例して上昇し、吸収率は変化していないと考えられた。一方、血清中ペロスピロン濃度のC<sub>max</sub>およびAUCは、10 mg/kgから100 mg/kgに投与量が増加するに伴い、投与量の上昇比率以上に上昇し、血清中放射能濃度に占めるペロスピロンの比率も上昇して、非線形性が認められた(図へー6、表へー7)。このことから、10 mg/kgと100 mg/kgの間で初回通過効果における代謝が飽和していると考えられる。



図へー6 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを1, 10および100 mg/kg経口投与したラットにおける血清中放射能およびペロスピロン濃度 (平均値±標準偏差)

1 mg/kgの投与後24時間の放射能は検出されなかった (<2 ng eq./ml)。ペロスピロンについては、1 mg/kgは投与後6時間まで、10および100 mg/kgは投与後8時間まで検討した。

表へー7 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを1, 10および100 mg/kg経口投与したラットにおける血清中放射能およびペロスピロン濃度の薬物動態パラメータ

| 動物種 | 投与量 (mg/kg) | 成分                          | C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng eq. or ng/ml) | T <sub>max</sub> (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) | AUC (ng eq. or ng·hr/ml) |
|-----|-------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| ラット | 1 (n=3)     | <sup>14</sup> C<br>ペ°ロスピ°ロソ | 151±66<br>5±2                                    | 0.25<br>0.5           | 6.2[8-10]<br>3.4[4-6] | 338[0-10]<br>8[0-6]      |
|     | 10 (n=3)    | <sup>14</sup> C<br>ペ°ロスピ°ロソ | 3005±2979<br>78±61                               | 0.25<br>0.25          | 5.8[8-24]<br>2.7[4-8] | 4800[0-48]<br>93[0-8]    |
|     | 100 (n=3)   | <sup>14</sup> C<br>ペ°ロスピ°ロソ | 18537±4503<br>2048±1357                          | 0.5<br>1.0            | 5.7[8-24]<br>0.9[4-8] | 56300[0-48]<br>4644[0-8] |

a) 平均値±標準偏差 (各時点で屠殺しているため、AUCの標準偏差は算出できない)

[ ] 内は算出期間 (hr)

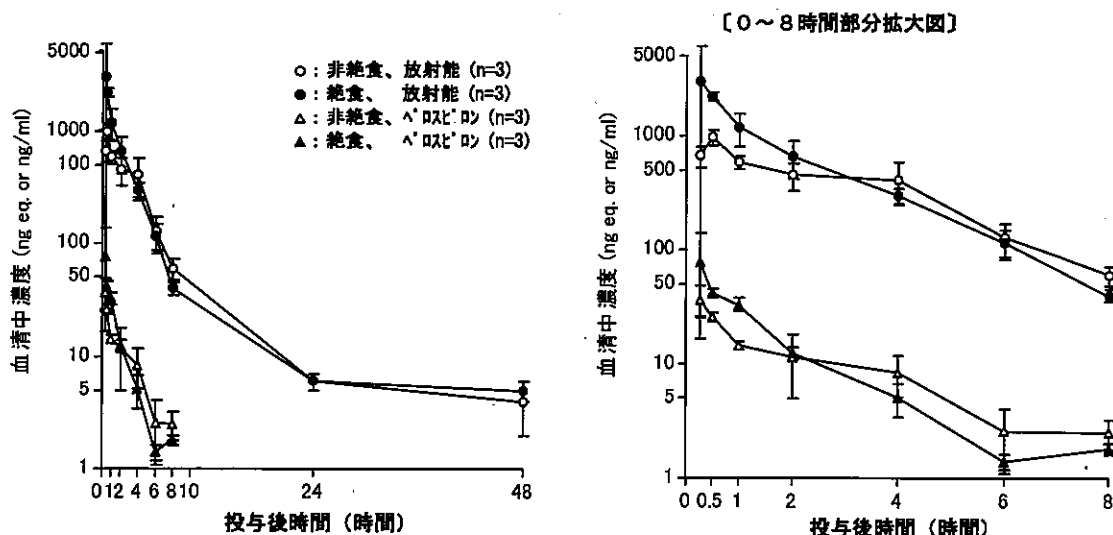


## ⑤食餌の影響

[C<sup>14</sup>] ペロスピロンをラットに10 mg/kg経口投与した時、絶食下投与では非絶食下投与と比べて血清中放射能濃度のT<sub>max</sub>が早く、C<sub>max</sub>は放射能 (3.1倍) およびペロスピロン (2.1倍) ともに高かったが、AUCの差は放射能 (1.4倍) およびペロスピロン (1.3倍) ともに小さかった (図へー7A、表へー8)。尿・糞中放射能排泄率 (306頁表へー45 (1)) および代謝物組成 (296頁表へー31および297頁表へー33) に食餌の有無で大きな差は認められないことから、食餌による吸収率の変化はほとんどないと考えられる。従って、食餌による血清中放射能およびペロスピロン濃度のC<sub>max</sub>の変化は、一般に食餌により吸収が遅れることが原因と考えられた。

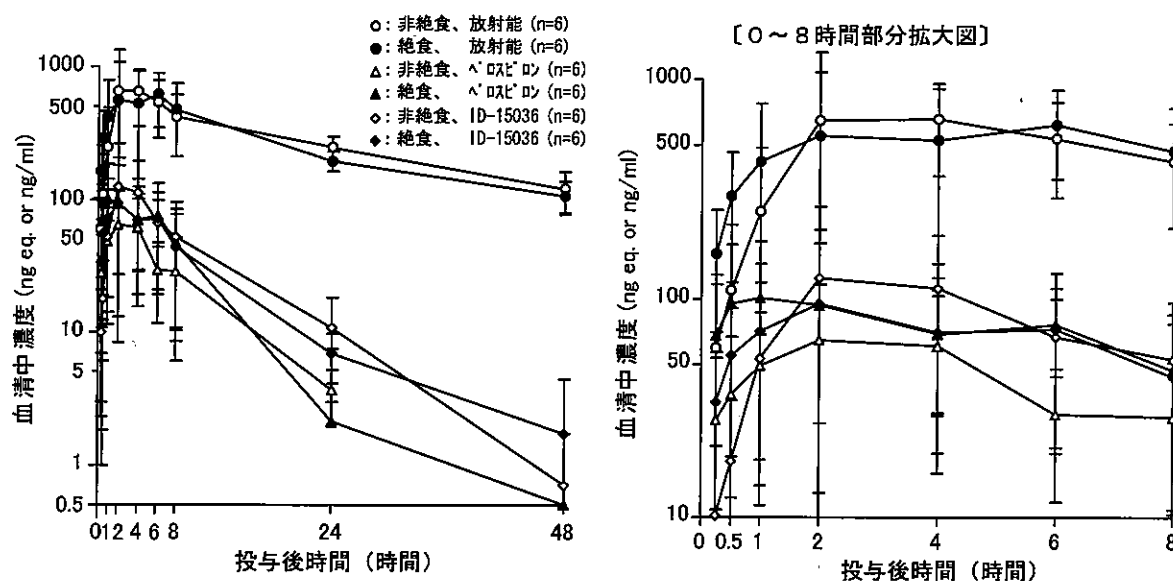
[TH-<sup>14</sup>C] ペロスピロンをサルに10 mg/kg経口投与した時、血清中放射能濃度のAUCに食餌の影響は認められず (表へー8)、投与後168時間までの尿・糞中放射能排泄率 (尿中：絶食下30.4%、非絶食下28.2%、糞中：絶食下63.5%、非絶食下63.8%) にも、食餌の影響が認められなかったことから、サルにおいても食餌による吸収率の変化はないと考えられた。また、サルではT<sub>max</sub>は食餌によってほとんど変化しなかったものの、個別の血清中放射能濃度は、投与後15分では6例中5例、投与後30分では6例中4例で絶食下投与の方が高い濃度を示し、ラットと同様に食餌によって吸収が遅くなることが示唆された。サルで吸収速度に対する食餌の影響がT<sub>max</sub>では検出されにくかったのは、血清中放射能のT<sub>max</sub>がサルではラットに比べて遅く認められるためと考えられる (絶食下投与時、ラット：0.25時間、サル：3.8時間)。この原因としては、ブチレン鎖の開裂した代謝物 (ID-15010、MX6およびMX9) はラット血清中では多く認められるが (292頁表へー26)、サル血清中ではほとんど認められず (293頁表へー27)、血清中ペロスピロン濃度もサルの方が高いことから、サルに比べてラットで代謝が速やかであることが考えられる。

サルに [TH-<sup>14</sup>C] ペロスピロン10 mg/kg溶液およびペロスピロン8 mg錠を経口投与した時、食餌により血清中ペロスピロン濃度のC<sub>max</sub>およびAUCは低下し、主要代謝物であるID-15036のペロスピロンに対するAUCの比率が上昇した (図へー7B、C、表へー8)。これは、食餌による吸収速度の低下によってペロスピロンが代謝を受ける機会が増加したためと考えられた。なお、錠剤投与では食餌によってID-15036のC<sub>max</sub>、AUCが低下したが (図へー7C、表へー8)、これは食餌による吸収の遅れに伴いID-15036が代謝を受ける機会も増加し、ID-15036の生成量の増加を上回ったためと考えられる。

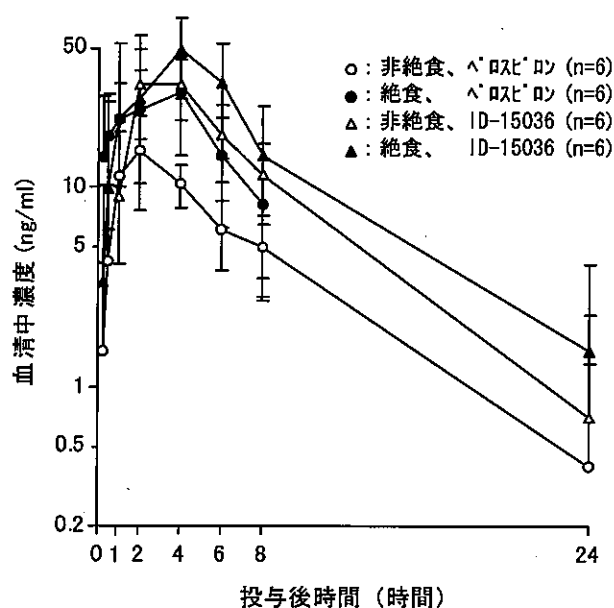


図へー7A 絶食下または非絶食下に[C<sup>14</sup>]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットにおける血清中放射能およびペロスピロン濃度 (平均値±標準偏差)

ペロスピロンについては投与後8時間まで検討した。



図ヘー7B 絶食下または非絶食下に $[TH-^{14}C]$ ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した  
 カニクイザルにおける血清中放射能、ペロスピロンおよびID-15036濃度  
 (平均値 $\pm$ 標準偏差)  
 非絶食下投与後48時間のペロスピロンは全例検出されなかった ( $<2$  ng/ml)。



図ヘー7C 絶食下または非絶食下にペロスピロン錠剤 (8 mg) を経口投与した  
 カニクイザルにおける血清中ペロスピロンおよびID-15036濃度  
 (平均値 $\pm$ 標準偏差)  
 ペロスピロンは、絶食下投与後24時間、非絶食下投与後48時間には  
 全例検出されなかった ( $<2$  ng/ml)。  
 ID-15036は、投与後48時間には全例検出されなかった ( $<2$  ng/ml)。

表へー 8 絶食下または非絶食下に<sup>14</sup>C標識ペロスピロンを10mg/kg経口投与したラットおよび  
カニクイザル並びにペロスピロン錠剤を経口投与したカニクイザルにおける血清中  
放射能、ペロスピロンおよびID-15036濃度の薬物動態パラメータ

| 種           | 投与量                   | 食 餌 | 成 分                       | C <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(ng eq. or ng/ml) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sup>b)</sup><br>(ng eq. or ng·hr/ml) |
|-------------|-----------------------|-----|---------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| ラ<br>ッ<br>ト | 10<br>mg/kg<br>(n=3)  | 非絶食 | <sup>14</sup> C<br>ペロスピロン | 981 ± 148                                           | 0.5                      | 4.2[8-24]                | 3440 [0-48]                               |
|             |                       |     |                           | 37 ± 12                                             | 0.25                     | 2.3[4-8]                 | 72 [0-8]                                  |
|             |                       | 絶 食 | <sup>14</sup> C<br>ペロスピロン | 3005 ± 2979                                         | 0.25                     | 5.8[8-24]                | 4800 [0-48]                               |
|             |                       |     |                           | 78 ± 61                                             | 0.25                     | 2.7[4-8]                 | 93 [0-8]                                  |
| サ<br>ル      | 10<br>mg/kg<br>(n=6)  | 非絶食 | <sup>14</sup> C<br>ペロスピロン | 977 ± 455                                           | 3.3                      | 25.1[24-48]              | 13774 ± 3011 [0-48]                       |
|             |                       |     |                           | 99 ± 37                                             | 2.4                      | 6.3[4-24]                | 620 ± 289 [0-48]                          |
|             |                       |     | ID-15036                  | 191 ± 107                                           | 3.7                      | 6.2[4-24]                | 1203 ± 600 [0-48]                         |
|             |                       | 絶 食 | <sup>14</sup> C<br>ペロスピロン | 873 ± 398                                           | 3.8                      | 28.4[24-48]              | 13099 ± 3168 [0-48]                       |
|             |                       |     |                           | 155 ± 63                                            | 2.7                      | 4.2[4-24]                | 1011 ± 381 [0-48]                         |
|             |                       |     | ID-15036                  | 137 ± 89                                            | 4.1                      | 7.4[4-48]                | 999 ± 304 [0-48]                          |
|             | 8mg錠<br>1錠/匹<br>(n=6) | 非絶食 | ペロスピロン                    | 18 ± 6                                              | 2.2                      | 3.9[4-8]                 | 114 ± 23 [0-24]                           |
|             |                       |     | ID-15036                  | 40 ± 9                                              | 2.8                      | 2.7[1-8]                 | 269 ± 57 [0-24]                           |
|             |                       | 絶 食 | ペロスピロン                    | 41 ± 9                                              | 2.8                      | 2.2[1-8]                 | 227 ± 56 [0-24]                           |
|             |                       |     | ID-15036                  | 69 ± 15                                             | 3.5                      | 2.5[4-8]                 | 372 ± 111 [0-24]                          |

a) 平均値±標準偏差 (サルは個体ごとのC<sub>max</sub>の平均値±標準偏差)

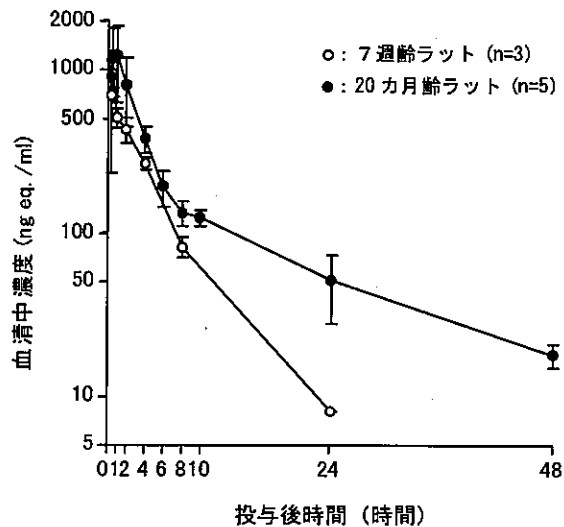
b) 平均値±標準偏差 (ラットは各時点で屠殺しているため、AUCの標準偏差は算出できない)

[ ] 内は算出期間 (hr)

#### ⑥加齢の影響

[CO-<sup>14</sup>C] ペロスピロンを20カ月齢ラットに10 mg/kg経口投与した時、血清中放射能濃度のC<sub>max</sub>は、7週齢ラットの1.3倍で大差なかったが、t<sub>1/2</sub>が2.8倍に延長し、AUCは2.0倍であった(図へー 8、表へー 9)。20カ月齢ラットでは、7週齢ラットと比べて血清および尿中放射能に占める未変化体の比率が上昇している(295頁表へー30及び298頁表へー35(1))。ことから、加齢によって代謝能が低下していると考えられる。このことが20カ月齢ラットにおいて血清中放射能濃度推移が変化した原因と考えられた。

なお、ペロスピロンの高齢者への投与に関しては、血中未変化体濃度が上昇する可能性があるため、使用上の注意(案)の「5. 高齢者への投与」の項に、「少量(1回4 mg)から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」と記載し、注意を喚起することとした。



図へー 8  $[C-^{14}]$ ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した7週齢および20カ月齢ラットにおける血清中放射能濃度（平均値±標準偏差）  
7週齢ラットについては投与後24時間まで検討した。

表へー 9  $[C-^{14}]$ ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した7週齢および20カ月齢ラットにおける血清中放射能濃度の薬物動態パラメータ

| 動物種 | 齢          | 投与量<br>(mg/kg) | $C_{max}^a)$<br>(ng eq./ml) | $T_{max}$<br>(hr) | $t_{1/2}$<br>(hr) | AUC <sup>a)</sup><br>(ng eq.·hr/ml) |
|-----|------------|----------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------|
| ラット | 7週 (n=3)   | 10             | 949±176                     | 0.5               | 4.8[8-24]         | 3248 [0-24]                         |
|     | 20カ月 (n=5) | 10             | 1254±570                    | 0.5               | 13.6[8-48]        | 6448±1338 [0-48]                    |

a) 平均値±標準偏差（7週齢ラットは各時点で屠殺しているため、AUCの標準偏差は算出できない）  
[ ] 内は算出期間 (hr)

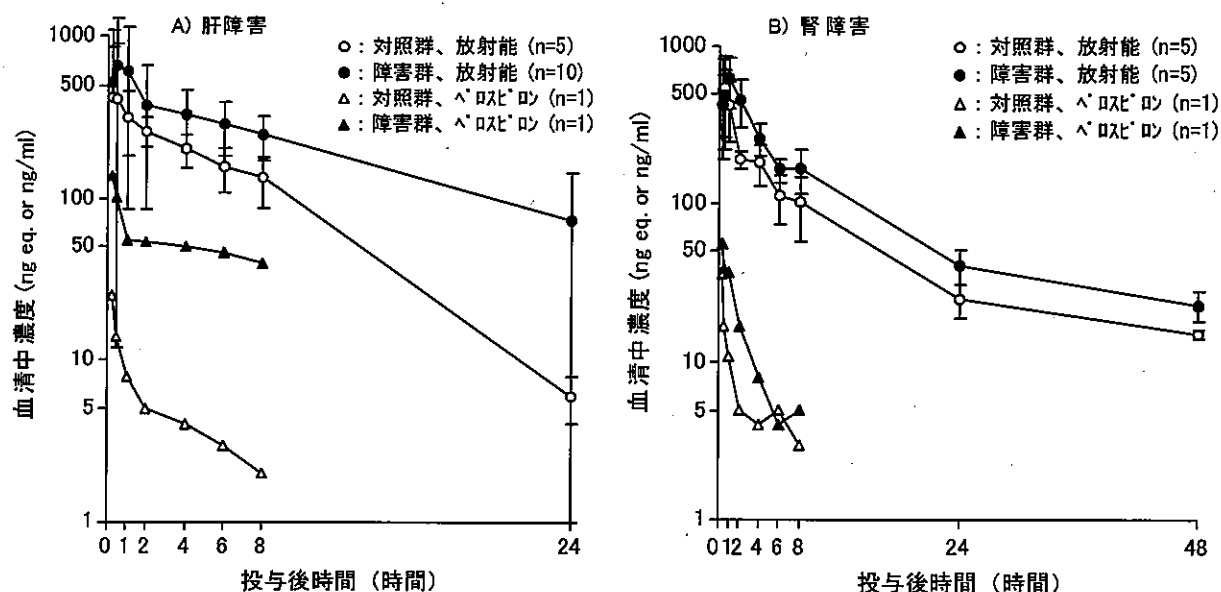
#### ⑦病態の影響

四塩化炭素投与により作成した肝障害ラットに $[C-^{14}]$ ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した時、血清中放射能濃度の $C_{max}$ は対照ラットに比べて1.6倍、AUCは1.9倍であった。血清中ペロスピロン濃度の $C_{max}$ は5.6倍に、AUCは約10倍に上昇した（図へー9A、表へー10）。

5/6腎摘除により作成した腎障害ラットに $[C-^{14}]$ ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した時、血清中放射能濃度の $C_{max}$ は対照ラットに比べて1.2倍、AUCは1.6倍であった。ペロスピロン濃度の $C_{max}$ は1.6倍、AUCは2.1倍であった（図へー9B、表へー10）。

肝機能および腎機能の低下により、血清中ペロスピロン濃度の上昇が認められるが、ペロスピロンは、経口投与後初回通過効果による広範な代謝を受けるため、肝臓の代謝機能が低下している肝障害ラットでは血清中ペロスピロン濃度が大きく上昇したものと考えられる。一方、ペロスピロン投与後の胆汁および尿中排泄率は、放射能の約40%および約20%に対して、未変化体は0.2~0.3%および0.1%と低く、主に代謝によって消失することから、腎障害の影響は肝障害の影響に比べればわずかであると考えられる。

このことから使用上の注意（案）の「肝障害のある患者」、「腎障害のある患者」の項に「障害モデル動物（ラット）で本剤の血中濃度の増大が認められている」と記載し、注意を喚起することとした。



図ヘー9 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した肝障害ラットおよび腎障害ラットにおける血清中放射能およびペロスピロン濃度 (平均値±標準偏差)

A) 投与後48時間の放射能は検出されなかった (<5 ng eq./ml)。

ペロスピロンは投与後8時間まで検討した。

B) ペロスピロンは投与後8時間まで検討した。

表ヘー10 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した肝障害ラットおよび腎障害ラットにおける血清中放射能およびペロスピロン濃度の薬物動態パラメータ

|     | 群            | 成分                        | C <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(ng eq. or ng/ml) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sup>a)</sup><br>(ng eq. or ng·hr/ml) |
|-----|--------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| 肝障害 | 対照<br>(n=5)  | <sup>14</sup> C<br>ペロスピロン | 422±441<br>25                                       | 0.25<br>0.25             | 3.6[8-24]<br>—           | 2861±451 [0-24]<br>41 [0-8]               |
|     | 障害<br>(n=10) | <sup>14</sup> C<br>ペロスピロン | 657±645<br>139                                      | 0.5<br>0.25              | 9.1[8-24]<br>—           | 5430±1746 [0-24]<br>429 [0-8]             |
| 腎障害 | 対照<br>(n=5)  | <sup>14</sup> C<br>ペロスピロン | 543±322<br>36                                       | 0.5<br>0.25              | 7.9[8-24]<br>—           | 3145±421 [0-48]<br>52 [0-8]               |
|     | 障害<br>(n=5)  | <sup>14</sup> C<br>ペロスピロン | 626±217<br>57                                       | 1<br>0.25                | 7.8[8-24]<br>—           | 4910±763 [0-48]<br>111 [0-8]              |

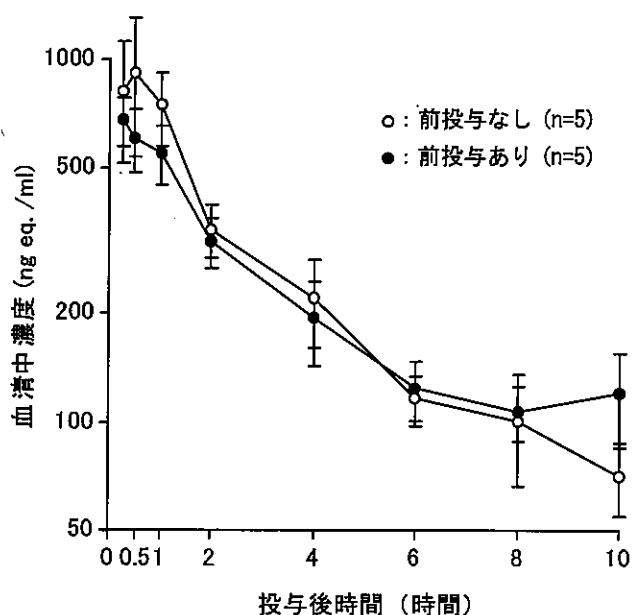
a) 平均値±標準偏差 (ペロスピロンは試料をプールし、n=1で測定した)

[ ] 内は算出期間 (hr)、—: 算出せず

### ⑧反復投与

ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回13日間反復経口投与後に、[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与したラットにおいて、血清中放射能濃度のAUCは前投与を行わない場合と大差なかった。従って、ペロスピロンの体内動態は、反復投与によって変化しないと考えられた (図ヘー10、表ヘー11)。

[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回14日間反復経口投与したラットにおいて、単回投与時の血清中放射能濃度のC<sub>max</sub>にあたる各回投与後30分の濃度が2回目投与以降低下したが（表へー12）、これは2回目投与以降は投与に際して動物を絶食させなかったための食餌によるC<sub>max</sub>の低下（273頁表へー8）と考えられた。また、各回投与直前（前回投与後24時間）の濃度に上昇は認められなかったことから、ペロスピロンの反復投与による蓄積性はないと考えられた（図へー11）。



図へー10 ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回13日間反復経口投与後に[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与したラットにおける血清中放射能濃度（平均値±標準偏差）

前投与なしの投与後24時間は検出されなかった（<20 ng eq./ml）。

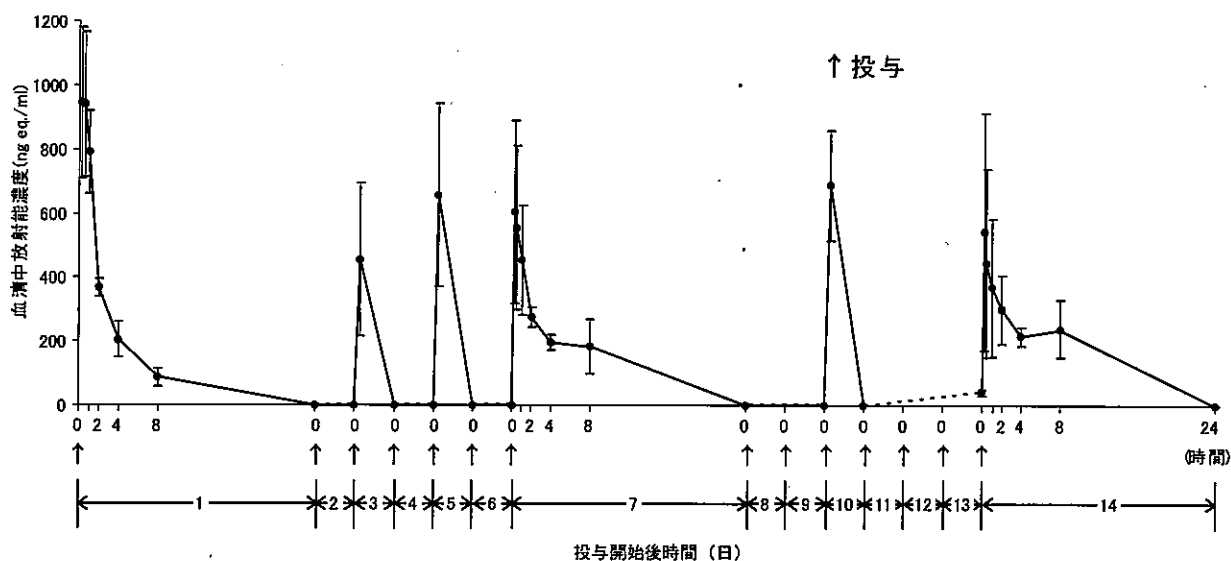
前投与ありの投与後24時間は検出されなかった（<35 ng eq./ml）。

表へー11 ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回13日間反復経口投与後に[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与したラットにおける血清中放射能濃度の薬物動態パラメータ

| 動物種 | 前投与     | C <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(ng eq./ml) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sup>a)</sup><br>(ng eq.·hr/ml) |
|-----|---------|-----------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| ラット | なし(n=5) | 923±383                                       | 0.5                      | 3.5[2-10]                | 3093±352 [0-24]                     |
|     | 有り(n=5) | 681±104                                       | 0.25                     | 3.0[2-6]                 | 2255±146 [0-10]                     |

a) 平均値±標準偏差

[ ] 内は算出期間 (hr)



図ヘー11 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回14日間反復経口投与したラットにおける血清中放射能濃度（5例の平均値±標準偏差）

表ヘー12 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回14日間反復経口投与したラットにおける血清中放射能濃度の薬物動態パラメータ

| 動物種          | 投与回数<br>(回) | C <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(ng eq./ml) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sup>a)</sup><br>(ng eq.・hr/ml) |
|--------------|-------------|-----------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| ラット<br>(n=5) | 1           | 944±235                                       | 0.25                     | 2.9[2-8]                 | 3350±409 [0-24]                     |
|              | 14          | 543±371                                       | 0.25                     | —                        | 4357±820 [0-24]                     |

a) 平均値±標準偏差

[ ] 内は算出期間 (hr)、—: 算出せず

## (2) 分布

### 1) 全身オートラジオグラフィー

[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンをラットに10 mg/kg経口投与または1.5 mg/kg静脈内投与した時、放射能は速やかに組織に分布し、組織では肝臓、腎臓および胆汁で最も高い濃度を示した。脳および中枢神経系の放射能濃度は、他の組織に比べて低かった（図ヘー12①）。静脈内投与した時にも消化管内容物に高濃度の放射能が認められ、胆汁排泄率が高いことが示唆された（図ヘー12②）。

[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンおよび[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した有色ラットでは、いずれの場合にも眼（網膜）および皮膚（有色部）等のメラニン含有組織への特異的な分布が認められた（図ヘー12③、④）。

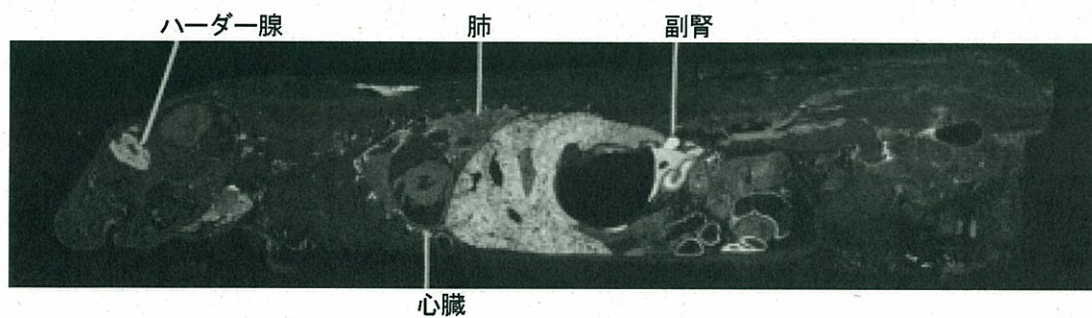
[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した雌ラットにおける分布は、雄と差がなかった（図ヘー12⑤）。また、妊娠動物において、胎児に放射能の移行が認められた（図ヘー12⑥）。

[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した肝障害ラットおよび腎障害ラットにおける放射能分布は、正常ラットと同様の分布パターンを示した（図ヘー12⑦、⑧）。

①SD系雄ラット[CO- $^{14}$ C]ペロスピロン10mg/kg経口投与後30分



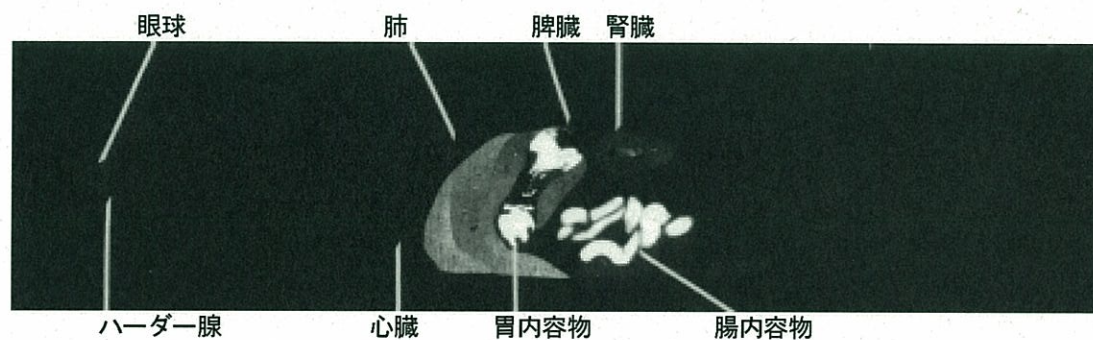
②SD系雄ラット[CO- $^{14}$ C]ペロスピロン1.5 mg/kg静脈内投与後5分



③LE系雄ラット[CO- $^{14}$ C]ペロスピロン10mg/kg経口投与後1時間



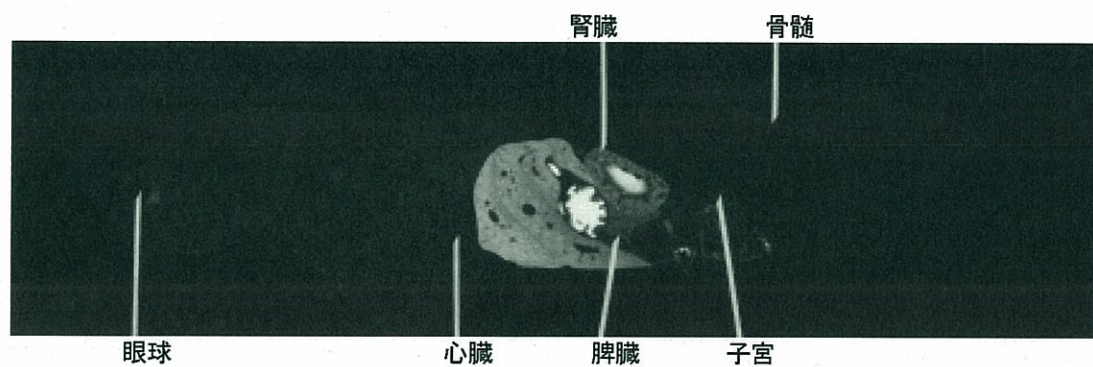
④LE系雄ラット[TH- $^{14}$ C]ペロスピロン10mg/kg経口投与後1時間



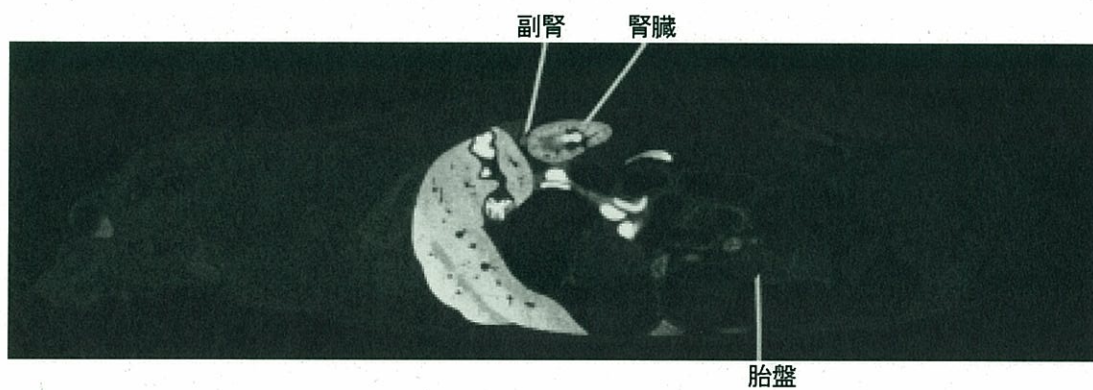
図ヘー12  $^{14}$ C標識ペロスピロンを投与したラットにおける全身オートラジオグラム  
正中面に平行な断面 白い部分が放射能の存在を示す



⑤SD系雌ラット[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロン10 mg/kg経口投与後30分



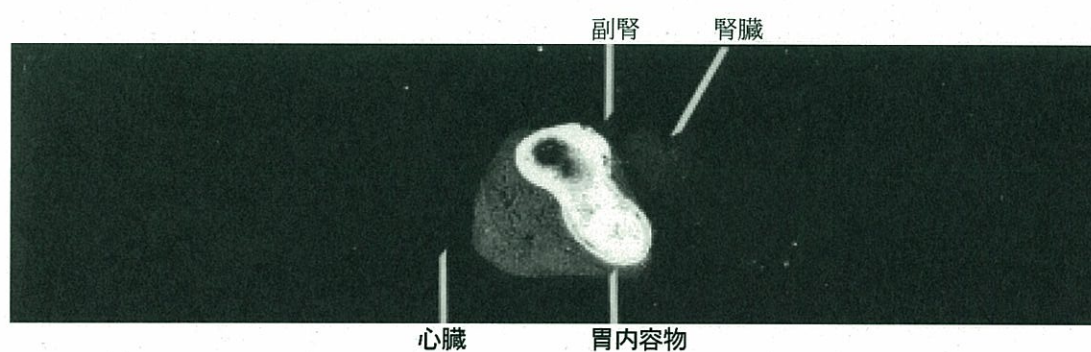
⑥SD系妊娠20日目雌ラット[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロン10 mg/kg経口投与後30分



⑦SD系CCl<sub>4</sub>肝障害ラット[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロン10 mg/kg経口投与後30分



⑧SD系5/6腎摘徐腎障害ラット[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロン10 mg/kg経口投与後30分



図ヘー12 <sup>14</sup>C標識ペロスピロンを投与したラットにおける全身オートラジオグラム  
(つづき)

## 2) 組織中放射能濃度

### ①雌雄ラット

[C<sup>14</sup>O]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した雌雄ラットにおいて、放射能は速やかに各組織に分布し、ほとんどの組織で血清よりも高い濃度を示したのち、血清中濃度の低下に伴い速やかに低下した。雄ラットにおける精巣の最高濃度は血清中濃度より低く、脂肪や筋肉と同程度であった。雌における卵巣の濃度は血清中濃度より高く、甲状腺、顎下腺、ハーダー腺等の腺組織と同様の推移を示した。雌における子宮および乳腺は、血清と同程度の濃度で推移した。その他の組織における放射能の分布パターンは雌雄で同様であり、放射能濃度は、胃、肝臓および腎臓で特に高く、大脳および小脳の濃度は血清より低かった。副腎および甲状腺の濃度は、他の組織に比べて消失が遅かった（表へー13、14）。

表へー13 [C<sup>14</sup>O]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した雄ラットにおける  
組織中放射能濃度（平均値±標準偏差）

| 組織  | 組織中濃度 (μg eq./g または ml) (n=5) |               |              |             |             |
|-----|-------------------------------|---------------|--------------|-------------|-------------|
|     | 30分                           | 2時間           | 6時間          | 24時間        | 168時間       |
| 血清  | 0.74± 0.251                   | 0.41± 0.096   | 0.14± 0.053  | < 0.035     | 0.09± 0.055 |
| 血液  | 0.61± 0.209                   | 0.40± 0.088   | 0.18± 0.054  | < 0.02      | < 0.02      |
| 大脳  | 0.11± 0.033                   | 0.14± 0.055   | 0.07± 0.007  | < 0.035     | < 0.035     |
| 小脳  | 0.11± 0.032                   | 0.12± 0.029   | 0.06± 0.007  | < 0.035     | 0.04± 0.776 |
| 脊髄  | 0.10± 0.027                   | 0.12± 0.021   | 0.08± 0.009  | < 0.035     | 0.05± 0.080 |
| 顎下腺 | 0.89± 0.284                   | 0.98± 0.179   | 0.79± 0.219  | 0.21± 0.035 | 0.07± 0.034 |
| 甲状腺 | 1.08± 0.206                   | 0.98± 0.233   | 0.81± 0.135  | 0.55± 0.210 | 0.24± 0.229 |
| 胸腺  | 0.41± 0.175                   | 0.45± 0.181   | 0.17± 0.048  | < 0.07      | < 0.07      |
| 心臓  | 0.61± 0.205                   | 0.43± 0.115   | 0.19± 0.046  | 0.04± 0.023 | < 0.035     |
| 肺   | 1.15± 0.408                   | 0.95± 0.192   | 0.63± 0.108  | 0.26± 0.047 | 0.04± 0.027 |
| 肝臓  | 14.95± 3.377                  | 14.46± 2.063  | 11.78± 1.554 | 2.57± 0.731 | 0.28± 0.040 |
| 腎臓  | 8.62± 3.379                   | 3.08± 0.605   | 1.51± 0.613  | 0.21± 0.015 | 0.09± 0.019 |
| 副腎  | 2.83± 1.059                   | 2.57± 0.280   | 1.98± 0.483  | 1.57± 0.396 | 0.64± 0.084 |
| 脾臓  | 0.77± 0.287                   | 0.58± 0.120   | 0.35± 0.052  | 0.15± 0.032 | 0.06± 0.011 |
| 膵臓  | 1.25± 0.424                   | 0.98± 0.265   | 0.41± 0.056  | 0.13± 0.013 | 0.06± 0.037 |
| 膀胱  | 3.35± 1.983                   | 4.33± 2.899   | 3.28± 4.670  | < 0.07      | < 0.07      |
| 精巣  | 0.14± 0.033                   | 0.21± 0.052   | 0.15± 0.017  | 0.08± 0.015 | < 0.035     |
| 胃   | 17.69± 9.883                  | 10.13± 4.255  | 0.50± 0.233  | 0.06± 0.007 | < 0.035     |
| 小腸  | 13.77± 18.971                 | 32.62± 42.434 | 1.59± 0.767  | 0.15± 0.004 | 0.11± 0.120 |
| 大腸  | 1.25± 0.758                   | 0.98± 0.446   | 3.34± 2.201  | 0.77± 0.334 | 0.04± 0.067 |
| 脂肪  | 0.19± 0.034                   | 0.31± 0.139   | 0.11± 0.028  | < 0.07      | < 0.07      |
| 筋肉  | 0.28± 0.092                   | 0.20± 0.038   | 0.11± 0.023  | < 0.035     | < 0.035     |
| 骨髄  | 0.57± 0.225                   | 0.42± 0.089   | 0.24± 0.047  | 0.06± 0.007 | < 0.035     |
| 皮膚  | 0.39± 0.136                   | 0.29± 0.049   | 0.16± 0.047  | < 0.035     | < 0.035     |

表へー14 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した雌ラットにおける  
組織中放射能濃度 (平均値±標準偏差)

| 組織      | 組織中濃度 (μg eq./g または ml) (n=3) |             |           |           |           |
|---------|-------------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|
|         | 30分                           | 2時間         | 6時間       | 24時間      | 168時間     |
| 血清      | 0.67±0.03                     | 0.33±0.09   | 0.18±0.02 | < 0.01    | < 0.01    |
| 血液      | 0.66±0.05                     | 0.38±0.14   | 0.25±0.02 | 0.03±0.01 | < 0.01    |
| 大脳      | 0.17±0.01                     | 0.18±0.05   | 0.14±0.02 | 0.04±0.01 | 0.01±0.00 |
| 小脳      | 0.14±0.01                     | 0.19±0.07   | 0.14±0.05 | 0.06±0.01 | 0.02±0.01 |
| 脳下垂体    | 1.31±0.02                     | 1.46±0.30   | 1.50±0.82 | 0.73±0.43 | 0.10±0.01 |
| 脊髄      | 0.16±0.02                     | 0.21±0.06   | 0.15±0.02 | 0.06±0.01 | 0.02±0.00 |
| 眼球      | 0.16±0.02                     | 0.17±0.07   | 0.13±0.01 | 0.05±0.01 | 0.02±0.00 |
| ハーパー腺   | 1.98±0.22                     | 2.69±1.31   | 2.38±0.08 | 0.58±0.03 | 0.13±0.03 |
| 甲状腺     | 1.66±0.25                     | 1.97±0.79   | 1.58±0.21 | 1.36±0.70 | 0.37±0.11 |
| 顎下腺     | 1.64±0.29                     | 1.82±0.78   | 1.59±0.34 | 0.25±0.07 | 0.08±0.01 |
| 胸腺      | 0.92±0.06                     | 0.73±0.17   | 0.47±0.04 | 0.06±0.01 | 0.02±0.00 |
| 心臓      | 0.84±0.08                     | 0.62±0.23   | 0.44±0.06 | 0.09±0.02 | 0.02±0.00 |
| 肺       | 1.91±0.12                     | 1.96±0.85   | 1.68±0.12 | 0.52±0.09 | 0.06±0.01 |
| 肝臓      | 8.98±0.98                     | 7.18±0.99   | 7.56±0.79 | 1.61±0.60 | 0.50±0.05 |
| 腎臓      | 4.52±0.97                     | 2.61±0.90   | 1.67±0.19 | 0.24±0.02 | 0.10±0.01 |
| 副腎      | 4.19±0.28                     | 3.36±0.70   | 2.94±0.33 | 2.12±0.25 | 0.79±0.12 |
| 脾臓      | 1.70±0.21                     | 1.32±0.39   | 1.03±0.14 | 0.36±0.04 | 0.18±0.00 |
| 膵臓      | 3.04±0.25                     | 2.19±0.59   | 1.35±0.08 | 0.19±0.04 | 0.07±0.01 |
| 胃       | 7.47±2.35                     | 3.32±0.34   | 2.64±1.53 | 0.11±0.02 | 0.03±0.01 |
| 回腸      | 1.14±0.32                     | 16.86±14.43 | 5.46±4.36 | 0.27±0.03 | 0.04±0.01 |
| 結腸      | 1.34±0.49                     | 1.30±0.58   | 0.76±0.05 | 0.50±0.13 | 0.03±0.00 |
| 腸間膜リンパ節 | 1.43±0.20                     | 1.44±0.75   | 1.05±0.13 | 0.16±0.02 | 0.06±0.01 |
| 膀胱      | 4.91±3.62                     | 2.15±1.64   | 2.28±0.44 | 0.05±0.03 | 0.02±0.00 |
| 子宮      | 0.79±0.11                     | 0.54±0.11   | 0.41±0.06 | 0.11±0.03 | 0.03±0.01 |
| 卵巣      | 1.52±0.11                     | 1.29±0.32   | 1.21±0.15 | 0.64±0.13 | 0.21±0.08 |
| 乳腺      | 0.53±0.19                     | 0.58±0.33   | 0.35±0.04 | 0.07±0.01 | 0.02±0.00 |
| 脂肪      | 0.36±0.04                     | 0.57±0.43   | 0.33±0.03 | 0.05±0.01 | 0.01±0.01 |
| 筋肉      | 0.49±0.05                     | 0.36±0.13   | 0.24±0.02 | 0.04±0.01 | 0.01±0.00 |
| 骨       | 0.23±0.06                     | 0.21±0.09   | 0.15±0.02 | 0.04±0.01 | 0.01±0.00 |
| 骨髓      | 1.44±0.29                     | 1.22±0.39   | 0.83±0.05 | 0.23±0.07 | 0.05±0.01 |
| 皮膚      | 0.52±0.03                     | 0.39±0.12   | 0.24±0.01 | 0.06±0.00 | 0.02±0.01 |

## ②反復投与

ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回13日間経口投与後に、 $[C^{14}]$ ペロスピロンを10mg/kg単回経口投与したラットにおいて、組織中放射能濃度は単回投与時と差がなく、前投与の影響は認められなかった（表へー15）。

また、 $[C^{14}]$ ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回14日間反復経口投与したラットにおいて、組織中放射能濃度はいずれの組織においても単回投与時よりもやや高い濃度を示したが、その濃度は単回投与後の3倍以下であった。比較的放射能の消失の遅い副腎および甲状腺においても組織中濃度は単回投与時の3倍以下であり、投与後24時間までは同様の濃度で推移し、ほぼ定常状態に達していると考えられた。副腎および甲状腺の放射能濃度も、時間とともに低下した（表へー16）。

以上の結果から、ペロスピロンを反復投与した時、組織への著しい蓄積はないと考えられた。

表へー15 ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回13日間経口投与後に $[C^{14}]$ ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与したラットにおける組織中放射能濃度（平均値±標準偏差）

| 組織  | 組織中濃度 ( $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ または $\text{ml}$ ) (n=3) |             |             |             |             |
|-----|------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|     | 30分                                                        | 2時間         | 6時間         | 24時間        | 168時間       |
| 血清  | 1.04± 0.505                                                | 0.41± 0.158 | < 0.035     | < 0.035     | < 0.035     |
| 血液  | 0.86± 0.300                                                | 0.51± 0.131 | 0.11± 0.038 | 0.14± 0.000 | 0.11± 0.020 |
| 大脳  | 0.11± 0.067                                                | 0.11± 0.036 | 0.05± 0.006 | < 0.035     | < 0.035     |
| 小脳  | 0.11± 0.061                                                | 0.11± 0.010 | 0.04± 0.000 | 0.05± 0.012 | < 0.035     |
| 脊髄  | 0.12± 0.078                                                | 0.12± 0.060 | 0.05± 0.006 | 0.06± 0.040 | < 0.035     |
| 顎下腺 | 0.93± 0.261                                                | 0.66± 0.112 | 0.14± 0.021 | 0.09± 0.047 | 0.06± 0.021 |
| 甲状腺 | 1.48± 0.459                                                | 1.22± 0.064 | 0.88± 0.173 | 0.47± 0.012 | 0.47± 0.087 |
| 胸腺  | 0.49± 0.217                                                | 0.33± 0.045 | < 0.07      | < 0.07      | < 0.07      |
| 心臓  | 0.54± 0.087                                                | 0.34± 0.105 | 0.06± 0.006 | < 0.035     | < 0.035     |
| 肺   | 1.19± 0.525                                                | 0.70± 0.260 | 0.23± 0.012 | 0.11± 0.015 | 0.05± 0.006 |
| 肝臓  | 11.45± 2.234                                               | 9.63± 3.750 | 2.74± 0.137 | 0.86± 0.214 | 0.25± 0.031 |
| 腎臓  | 5.52± 0.577                                                | 2.92± 1.396 | 0.22± 0.000 | 0.20± 0.098 | 0.11± 0.038 |
| 副腎  | 1.88± 0.409                                                | 1.30± 0.210 | 0.87± 0.140 | 0.48± 0.101 | 0.40± 0.050 |
| 脾臓  | 0.83± 0.284                                                | 0.46± 0.146 | 0.15± 0.015 | 0.11± 0.010 | 0.06± 0.010 |
| 膵臓  | 1.29± 0.577                                                | 0.63± 0.169 | 0.11± 0.012 | 0.10± 0.055 | 0.06± 0.006 |
| 膀胱  | 2.02± 0.419                                                | 2.13± 1.172 | 0.11± 0.056 | < 0.07      | < 0.07      |
| 精巣  | 0.16± 0.099                                                | 0.13± 0.038 | 0.07± 0.006 | 0.05± 0.010 | < 0.035     |
| 胃   | 10.16± 1.648                                               | 4.39± 1.937 | 0.13± 0.046 | < 0.035     | < 0.035     |
| 小腸  | 4.26± 5.878                                                | 5.60± 1.301 | 0.18± 0.036 | 0.08± 0.020 | < 0.035     |
| 大腸  | 1.17± 0.657                                                | 0.89± 0.514 | 1.15± 1.218 | 0.16± 0.051 | < 0.035     |
| 脂肪  | 0.20± 0.080                                                | 0.15± 0.042 | 0.07± 0.000 | < 0.07      | < 0.07      |
| 筋肉  | 0.27± 0.076                                                | 0.19± 0.068 | 0.05± 0.006 | < 0.035     | < 0.035     |
| 骨髄  | 0.69± 0.255                                                | 0.37± 0.111 | 0.09± 0.021 | 0.06± 0.010 | < 0.035     |
| 皮膚  | 0.35± 0.089                                                | 0.23± 0.076 | 0.06± 0.010 | < 0.035     | < 0.035     |

表へー16 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回14日間反復経口投与したラットにおける組織中放射能濃度 (平均値±標準偏差)

| 組織  | 組織中濃度 (μg eq./g または ml) (n=3) |              |             |             |             |                   |
|-----|-------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------------|
|     | 30分                           | 2時間          | 24時間        | 72時間        | 168時間       | 5週間 <sup>a)</sup> |
| 血清  | 1.42± 0.367                   | 0.44± 0.061  | < 0.035     | < 0.035     | < 0.035     | < 0.035           |
| 血液  | 1.24± 0.211                   | 0.64± 0.006  | 0.18± 0.015 | 0.16± 0.025 | 0.15± 0.023 | < 0.035           |
| 大脳  | 0.15± 0.010                   | 0.25± 0.060  | 0.09± 0.038 | 0.06± 0.017 | 0.05± 0.012 | < 0.035           |
| 小脳  | 0.17± 0.059                   | 0.17± 0.029  | 0.07± 0.015 | 0.07± 0.012 | < 0.035     | < 0.035           |
| 脊髄  | 0.15± 0.015                   | 0.22± 0.047  | 0.11± 0.069 | 0.09± 0.052 | 0.05± 0.006 | < 0.035           |
| 顎下腺 | 1.69± 0.067                   | 1.11± 0.485  | 0.77± 0.199 | 0.32± 0.050 | 0.14± 0.015 | 0.08± 0.016       |
| 甲状腺 | 3.27± 0.113                   | 3.42± 0.285  | 3.17± 0.100 | 1.93± 0.371 | 1.56± 0.298 | 1.04± 0.363       |
| 胸腺  | 0.69± 0.085                   | 0.80± 0.566  | 0.18± 0.072 | 0.10± 0.029 | 0.10± 0.026 | < 0.07            |
| 心臓  | 0.98± 0.202                   | 0.54± 0.045  | 0.24± 0.091 | 0.11± 0.006 | 0.09± 0.025 | < 0.035           |
| 肺   | 1.94± 0.331                   | 1.47± 0.131  | 1.03± 0.475 | 0.39± 0.031 | 0.24± 0.072 | 0.08± 0.025       |
| 肝臓  | 35.83±12.860                  | 22.78± 2.224 | 7.50± 2.266 | 4.20± 0.740 | 1.76± 0.331 | 0.17± 0.005       |
| 腎臓  | 11.20± 5.204                  | 4.66± 1.552  | 1.11± 0.112 | 0.77± 0.086 | 0.57± 0.076 | 0.19± 0.020       |
| 副腎  | 3.70± 0.487                   | 2.53± 1.383  | 2.65± 0.256 | 2.25± 0.454 | 2.02± 0.164 | 0.93± 0.108       |
| 脾臓  | 1.83± 0.242                   | 1.52± 0.191  | 1.32± 0.469 | 0.83± 0.096 | 0.86± 0.240 | 0.37± 0.100       |
| 膵臓  | 1.59± 0.321                   | 1.50± 0.610  | 0.36± 0.075 | 0.26± 0.045 | 0.19± 0.025 | 0.08± 0.015       |
| 膀胱  | 2.98± 2.805                   | 1.15± 0.416  | 0.35± 0.162 | 0.10± 0.015 | 0.07± 0.010 | < 0.07            |
| 精巣  | 0.35± 0.026                   | 0.34± 0.035  | 0.28± 0.061 | 0.25± 0.038 | 0.18± 0.010 | 0.12± 0.022       |
| 胃   | 27.56± 6.384                  | 10.72± 2.087 | 0.25± 0.069 | 0.14± 0.012 | 0.10± 0.012 | 0.05± 0.003       |
| 小腸  | 29.67±23.520                  | 20.86±12.282 | 0.72± 0.171 | 0.89± 0.717 | 0.56± 0.179 | 0.26± 0.027       |
| 大腸  | 5.38± 4.048                   | 3.63± 1.530  | 3.28± 0.603 | 0.48± 0.055 | 0.18± 0.032 | 0.05± 0.008       |
| 脂肪  | 0.29± 0.067                   | 0.28± 0.066  | 0.14± 0.035 | 0.09± 0.006 | 0.12± 0.035 | < 0.07            |
| 筋肉  | 0.38± 0.021                   | 0.33± 0.067  | 0.10± 0.025 | 0.08± 0.035 | 0.05± 0.010 | < 0.035           |
| 骨髓  | 1.00± 0.111                   | 0.65± 0.036  | 0.35± 0.115 | 0.24± 0.021 | 0.20± 0.017 | 0.09± 0.021       |
| 皮膚  | 0.53± 0.090                   | 0.36± 0.010  | 0.16± 0.057 | 0.06± 0.000 | 0.05± 0.006 | < 0.035           |

a) n=2

### ③20カ月齢ラット

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを20カ月齢ラットに10 mg/kg経口投与した時、各組織中放射能濃度は7週齢ラットと比べて高値を示したが、組織中放射能分布パターンに差は認められず、血清中濃度の上昇に平行した濃度上昇と考えられた (表へー17)。

表へー17 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した20カ月齢ラットにおける  
組織中放射能濃度 (平均値±標準偏差)

| 組織      | 組織中濃度 (μg eq./g または ml) (n=3) |              |              |            |            |
|---------|-------------------------------|--------------|--------------|------------|------------|
|         | 30分                           | 2時間          | 6時間          | 24時間       | 168時間      |
| 血清      | 1.31±0.517                    | 1.03±0.414   | 0.56±0.327   | 0.04±0.012 | < 0.02     |
| 血液      | 1.04±0.334                    | 0.89±0.220   | 0.45±0.255   | 0.06±0.018 | 0.02±0.004 |
| 大脳      | 0.42±0.219                    | 0.51±0.318   | 0.17±0.051   | 0.15±0.071 | 0.04±0.020 |
| 脳下垂体    | 1.60±0.567                    | 1.49±0.278   | 1.20±0.627   | 1.64±1.307 | 0.36±0.352 |
| 脊髄      | 0.32±0.105                    | 0.20±0.090   | 0.13±0.074   | 0.26±0.285 | 0.02±0.012 |
| 眼球      | 0.27±0.064                    | 0.21±0.043   | 0.22±0.121   | 0.15±0.100 | 0.03±0.022 |
| ハーダー腺   | 2.95±1.702                    | 1.76±0.884   | 1.07±0.149   | 1.42±0.986 | 0.13±0.062 |
| 顎下腺     | 4.35±2.280                    | 2.55±0.700   | 2.43±0.870   | 3.76±2.269 | 0.16±0.054 |
| 甲状腺     | 4.05±2.000                    | 3.52±1.418   | 2.85±1.292   | 2.60±0.173 | 0.84±0.436 |
| 心臓      | 1.32±0.480                    | 1.01±0.142   | 0.77±0.171   | 0.62±0.406 | 0.12±0.050 |
| 肺       | 3.25±1.607                    | 1.68±0.285   | 1.61±0.344   | 1.26±0.576 | 0.19±0.116 |
| 肝臓      | 22.35±2.323                   | 23.34±4.327  | 18.82±0.846  | 5.88±1.174 | 1.11±0.469 |
| 腎臓      | 24.62±18.778                  | 8.05±3.429   | 3.42±1.153   | 2.09±1.476 | 0.41±0.256 |
| 副腎      | 4.50±1.467                    | 2.96±0.483   | 3.13±0.588   | 2.59±1.056 | 1.03±0.387 |
| 脾臓      | 3.25±1.000                    | 3.20±0.632   | 3.82±1.735   | 4.97±3.863 | 1.06±0.539 |
| 膵臓      | 3.09±1.707                    | 1.90±0.929   | 1.22±0.439   | 0.63±0.260 | 0.11±0.036 |
| 膀胱      | 1.76±1.585                    | 3.61±1.218   | 2.30±1.394   | 0.31±0.120 | 0.03±0.016 |
| 精巣      | 0.60±0.276                    | 0.56±0.078   | 0.35±0.074   | 0.55±0.379 | 0.10±0.055 |
| 胃       | 48.24±19.957                  | 13.14±3.287  | 19.86±10.696 | 1.24±0.677 | 0.08±0.014 |
| 大腸      | 3.13±1.463                    | 41.07±68.199 | 5.09±5.847   | 6.59±3.900 | 0.10±0.042 |
| 小腸      | 12.48±15.401                  | 24.03±19.526 | 24.78±21.518 | 1.55±0.078 | 0.41±0.092 |
| 腸間膜リンパ節 | 2.55±0.998                    | 2.32±0.730   | 3.06±1.532   | 1.49±0.849 | 0.19±0.104 |
| 脂肪      | 0.43±0.340                    | 0.24±0.049   | 0.20±0.020   | 0.12±0.054 | < 0.02     |
| 筋肉      | 0.70±0.292                    | 0.56±0.219   | 0.71±0.660   | 0.44±0.381 | 0.05±0.049 |
| 骨髄      | 1.38±0.596                    | 0.86±0.257   | 1.07±0.432   | 0.43±0.232 | 0.13±0.086 |
| 皮膚      | 0.65±0.144                    | 0.53±0.298   | 0.99±1.160   | 0.23±0.143 | < 0.02     |

#### ④雄カニクイザル

[C0-<sup>14</sup>C] ペロスピロンおよび [TH-<sup>14</sup>C] ペロスピロンを10mg/kg経口投与したサルにおいて、組織中放射能濃度は、両標識体で同様の分布パターンを示し、ラットと同様に、胃、肝臓および腎臓で特に高い濃度を示し、大脳および小脳の濃度は低かった。胆嚢内の胆汁に、極めて高濃度の放射能が認められたことから、サルにおいても胆汁中排泄率が高いことが示唆された。また、ブドウ膜に高濃度の放射能が認められ、投与後168時間においても、濃度の変化はわずかであった (表へー18、19)。

ブドウ膜への高濃度分布は、本剤が塩基性および脂溶性の両性質を併せ持つ化合物で、メラニン親和性を有するためと考えられる。しかし、ペロスピロンのサル慢性毒性試験で5mg/kgを50週間投与した時点で実施した網膜電図を含む眼科学的検査でも異常が認められなかったことから、メラニンへの特異的分布は直接毒性に結びつくものではないと考えられた。

表へー18 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したカニクイザルにおける  
組織中放射能濃度

| 組織      | 組織中濃度 (μg eq./g または ml) (n=1) |                   |        |
|---------|-------------------------------|-------------------|--------|
|         | 4時間                           | 24時間              | 168時間  |
| 血清      | 0.60 ( 1.00)                  | 0.05 ( 1.00)      | < 0.03 |
| 血液      | 0.45 ( 0.75)                  | 0.07 ( 1.40)      | < 0.03 |
| 大脳      | 0.39 ( 0.65)                  | 0.28 ( 5.60)      | 0.11   |
| 小脳      | 0.32 ( 0.53)                  | 0.23 ( 4.60)      | 0.07   |
| 脳下垂体    | 0.29 ( 0.48)                  | 0.34 ( 6.80)      | 0.17   |
| 脊髄      | 0.21 ( 0.53)                  | 0.17 ( 3.40)      | 0.04   |
| 第三眼瞼腺   | 0.89 ( 1.48)                  | 0.44 ( 8.80)      | 0.61   |
| ブドウ膜    | 15.09 ( 25.15)                | 18.37 ( 367.40)   | 23.31  |
| 甲状腺     | 1.60 ( 2.67)                  | 0.85 ( 17.00)     | 1.59   |
| 顎下腺     | 1.91 ( 3.18)                  | 1.01 ( 20.20)     | 0.47   |
| 顎下リンパ節  | 0.68 ( 1.13)                  | 0.44 ( 8.80)      | 0.22   |
| 胸腺      | 0.87 ( 1.45)                  | 0.69 ( 13.80)     | 0.29   |
| 心臓      | 0.76 ( 1.27)                  | 0.31 ( 6.20)      | 0.10   |
| 肺       | 1.37 ( 2.28)                  | 0.33 ( 6.60)      | 0.25   |
| 肝臓      | 11.61 ( 19.35)                | 7.94 ( 158.80)    | 1.94   |
| 腎臓 (皮質) | 8.37 ( 13.95)                 | 3.48 ( 69.60)     | 2.70   |
| 腎臓 (髄質) | 5.62 ( 9.37)                  | 1.61 ( 32.20)     | 0.89   |
| 副腎      | 2.99 ( 4.98)                  | 1.66 ( 33.20)     | 1.70   |
| 脾臓      | 1.84 ( 3.07)                  | 0.58 ( 11.60)     | 0.21   |
| 膵臓      | 1.66 ( 2.77)                  | 1.42 ( 28.40)     | 0.69   |
| 膀胱      | 32.09 ( 53.48)                | 0.68 ( 13.60)     | 0.11   |
| 精巣      | 0.46 ( 0.77)                  | 0.30 ( 6.00)      | 0.09   |
| 精巣上部    | 0.63 ( 1.05)                  | 0.38 ( 7.60)      | 0.18   |
| 前立腺     | 1.60 ( 2.67)                  | 0.68 ( 13.60)     | 0.14   |
| 胃       | 146.14 ( 243.57)              | 0.78 ( 15.60)     | 0.21   |
| 回腸      | 2.86 ( 4.77)                  | 2.00 ( 40.00)     | 0.81   |
| 結腸      | 0.66 ( 1.10)                  | 0.25 ( 5.00)      | 0.20   |
| 腸間膜リンパ節 | 1.58 ( 2.63)                  | 1.86 ( 37.20)     | 0.52   |
| 皮下脂肪    | 0.31 ( 0.52)                  | 0.06 ( 1.20)      | 0.07   |
| 脂肪      | 0.42 ( 0.70)                  | 0.06 ( 1.20)      | 0.13   |
| 筋肉      | 0.22 ( 0.37)                  | 0.07 ( 1.40)      | < 0.02 |
| 骨髄      | 0.86 ( 1.43)                  | 0.19 ( 3.80)      | 0.17   |
| 皮膚      | 0.98 ( 1.63)                  | 0.51 ( 10.20)     | 0.23   |
| 胆汁      | 740.40 (1234.00)              | 604.49 (12089.80) | 11.73  |

括弧内の数値は血清中濃度に対する各組織中濃度の比率を示している。

表へー19 [TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したカニクイザル  
における組織中放射能濃度

| 組織      | 組織中濃度 (μg eq./gまたは ml) (n=1) |                 |        |
|---------|------------------------------|-----------------|--------|
|         | 1時間                          | 24時間            | 168時間  |
| 血清      | 0.67 ( 1.0)                  | 0.11 ( 1.0)     | < 0.03 |
| 血液      | 0.51 ( 0.8)                  | 0.11 ( 1.0)     | < 0.03 |
| 大脳      | 0.29 ( 0.4)                  | 0.61 ( 5.5)     | < 0.2  |
| 小脳      | < 0.2                        | 0.43 ( 3.9)     | < 0.2  |
| ブドウ膜    | 1.96 ( 2.9)                  | 14.81 ( 134.6)  | 11.19  |
| 甲状腺     | 0.55 ( 0.8)                  | 3.25 ( 29.5)    | 1.09   |
| 肝臓      | 12.86 ( 19.2)                | 3.01 ( 27.4)    | 1.24   |
| 腎臓 (皮質) | 11.57 ( 17.3)                | 8.09 ( 73.5)    | 0.69   |
| 腎臓 (髄質) | 14.14 ( 21.1)                | 6.50 ( 59.1)    | 0.20   |
| 副腎      | 1.08 ( 1.6)                  | 2.12 ( 19.3)    | 0.49   |
| 脾臓      | 0.96 ( 1.4)                  | 0.71 ( 6.5)     | 0.39   |
| 膵臓      | 1.42 ( 2.1)                  | 1.19 ( 10.8)    | 0.42   |
| 脂肪      | 0.37 ( 0.6)                  | 0.54 ( 4.9)     | 0.08   |
| 筋肉      | 0.24 ( 0.4)                  | 0.12 ( 1.1)     | < 0.03 |
| 皮膚      | 0.41 ( 0.6)                  | 0.56 ( 5.1)     | 0.38   |
| 胆汁      | 705.67 (1053.2)              | 246.97 (2245.2) | 0.49   |

括弧内の数値は血清中濃度に対する各組織中濃度の比率を示している。

### 3) メラニンへの分布

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンおよび[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10mg/kg単回経口投与したDA系雄性有色ラットにおいて、眼球中放射能は、投与後24時間に最高濃度を示したのち、投与後168時間から低下し始め、その後は時間の経過とともに低下した(表へー20)。また、ペロスピロン投与後30日～26週の結果から求めた眼球中放射能の消失半減期は、[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロン投与では197日、[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロン投与では126日であり、視覚器系へ影響を及ぼし、同時にメラニンへの親和性を有することが良く知られているクロロキンの半減期(187日)と同程度に長かった。

しかし、メラニン親和性を有する化合物は、ブドウ膜等メラニン含有組織に高濃度に分布することが知られているが、近年、メラニンに分布する化合物の多くは視覚器系に影響を及ぼさないことが報告されている<sup>1,2)</sup>。クロロキンについても視覚器系への影響のメカニズムは明らかにされておらず、メラニンとの結合が直接的に視覚器系へ有害な影響を及ぼすことはないと考えられつつある<sup>3)</sup>。このように、ヒトおよび動物における薬物性の網膜への影響とメラニン結合性には直接の関連はなく、むしろ薬物の本質的な毒性に起因しているとの考えが一般的である<sup>3)</sup>。

また、クロロキンではネコを用いた12ヵ月間反復投与試験(1.2～25mg/kg)およびマウスを用いた6ヵ月間反復投与試験(100mg/kg)で病理組織検査で網膜における変化が報告されている<sup>4)</sup>のに対して、ペロスピロンは、白色ラットを用いた慢性毒性試験(0.2、1、5および25mg/kgの1年間投与)ならびにサルを用いた亜急性毒性試験(1、5および25mg/kgの3ヵ月間投与)および慢性毒性試験(0.2、1および5mg/kgの1年間投与)のいずれにおいても、病理組織学的検査で眼に対する異常は認められず、サルを用いた慢性毒性試験で5mg/kgを50週投与した時点で実施



した網膜電図を含む眼科学的検査でも異常は認められなかった（162頁表ニー 7、168頁表ニー 12）。また、臨床試験においては総症例数429例中4症例（0.9%）に眼に関する所見が見られたが（523頁表トー95）、網膜異常を示唆する重篤な副作用の発現は認められなかった。

以上に述べたとおり、メラニン親和性を有する化合物の中には、眼における機能的変化（網膜電図）ならびに形態学的変化（病理組織学的検査）を発現させるものもあるが、ペロスピロンおよびその代謝物は、眼のブドウ膜に分布するものの、直接視覚器系への影響を及ぼすものではないと推察される。

表へー20 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンまたは[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与したDA系有色ラットにおける血清および眼球中放射能濃度推移（平均値±標準偏差）

| 標識体   | 放射能濃度 (ng eq. /g) (n=3) |                |                       |            |
|-------|-------------------------|----------------|-----------------------|------------|
|       | [CO- <sup>14</sup> C]   |                | [TH- <sup>14</sup> C] |            |
| 時点    | 血 清                     | 眼 球            | 血 清                   | 眼 球        |
| 1時間   | 499 ± 33.9              | 297 ± 47.5     | 446 ± 87.3            | 1674 ± 693 |
| 24時間  | 5.69 ± 1.08             | 576 ± 77.3     | 48.9 ± 2.07           | 3449 ± 384 |
| 168時間 | <2                      | 560*(468, 652) | <2                    | 1571 ± 286 |
| 30日   | <2                      | 214 ± 54.1     | <2                    | 716 ± 64.8 |
| 13週間# | <2                      | 121            | <2                    | 572        |
| 26週間# | <2                      | 120            | <2                    | 314        |

\*：2例の平均値と括弧内は個別値

#：3例分をプールしてn=1で検討した。

#### 4) 胎盤通過性

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した妊娠13日目および20日目のラットにおいて、母体の組織中放射能分布パターンは非妊娠の雌ラットと差がなかった。妊娠20日目のラットでは各組織中濃度が上昇し、胎児に放射能の移行が認められた。しかし、胎児における放射能濃度は、母体血清よりも低く、胎児への分布量の合計は、投与量の0.1%未満であった（表へー21）。

なお、ラットおよびウサギにおける器官形成期投与試験等で、ペロスピロンの催奇形性は認められていないが、胎児への移行が認められたので、使用上の注意（案）には、「妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と記載した。

#### 引用文献

- 1) Ings, R. M. J. : The melanin binding of drugs and its implications. Drug Metab. Rev., 15, 1183-1212(1984)
- 2) Salazar-Bookaman, M. M., Wainer, L., and Patil, P. N. : Relevance of drug-melanin interactions to ocular pharmacology and toxicology. J. Ocular Pharmacol., 10, 217-239(1994)
- 3) Leblanc, B. et al. : Binding of Drugs to Eye Melanin Is Not Predictive of Ocular Toxicity. Reg. Toxicol. Pharmacol., 28, 124-132(1998)
- 4) Kuhn, H. et al. : Lack of Correlation Between Melanin Affinity and Retinopathy in Mice and Cats Treated with Chloroquine or Flunitrazepam. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Ophthalmol., 216, 177-190(1981)

表へー21 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した非妊娠、妊娠13日目および20日目  
ラットにおける組織中放射能濃度 (平均値±標準偏差)

| 組織                    | 組織中濃度 (μg eq./g または ml) (n=3) |           |            |           |             |           |
|-----------------------|-------------------------------|-----------|------------|-----------|-------------|-----------|
|                       | 非妊娠ラット                        |           | 妊娠13日目ラット  |           | 妊娠20日目ラット   |           |
|                       | 30分                           | 24時間      | 30分        | 24時間      | 30分         | 24時間      |
| 母体                    |                               |           |            |           |             |           |
| 血清                    | 0.67±0.03                     | < 0.01    | 0.99±0.34  | < 0.01    | 1.94± 0.96  | 0.02±0.01 |
| 血液                    | 0.66±0.05                     | 0.03±0.01 | 0.94±0.32  | 0.03±0.01 | 2.22± 1.24  | 0.05±0.01 |
| 大脳                    | 0.17±0.01                     | 0.04±0.01 | 0.23±0.06  | 0.05±0.01 | 0.45± 0.22  | 0.09±0.01 |
| 小脳                    | 0.14±0.01                     | 0.06±0.01 | 0.19±0.06  | 0.06±0.01 | 0.41± 0.21  | 0.10±0.02 |
| 脳下垂体                  | 1.31±0.02                     | 0.73±0.43 | 1.77±0.61  | 0.85±0.18 | 4.87± 2.52  | 1.71±0.46 |
| 甲状腺                   | 1.66±0.25                     | 1.36±0.70 | 3.02±1.67  | 1.13±0.22 | 7.12± 3.48  | 1.83±0.23 |
| 顎下腺                   | 1.64±0.29                     | 0.25±0.07 | 3.14±1.17  | 1.28±1.07 | 6.56± 2.17  | 3.29±0.42 |
| 胸腺                    | 0.92±0.06                     | 0.06±0.01 | 1.16±0.37  | 0.10±0.02 | 2.84± 1.28  | 0.22±0.04 |
| 心臓                    | 0.84±0.08                     | 0.09±0.02 | 1.20±0.33  | 0.18±0.02 | 3.22± 1.73  | 0.44±0.14 |
| 肺                     | 1.91±0.12                     | 0.52±0.09 | 2.77±0.78  | 0.86±0.13 | 6.77± 3.35  | 1.47±0.13 |
| 肝臓                    | 8.98±0.98                     | 1.61±0.60 | 16.20±5.44 | 1.94±0.51 | 26.65±22.26 | 3.45±0.38 |
| 腎臓                    | 4.52±0.97                     | 0.24±0.02 | 7.83±3.13  | 0.35±0.03 | 44.56±37.96 | 0.85±0.10 |
| 副腎                    | 4.19±0.28                     | 2.12±0.25 | 4.75±1.49  | 1.83±0.17 | 10.50± 5.29 | 2.42±0.21 |
| 脾臓                    | 1.70±0.21                     | 0.36±0.04 | 2.21±0.70  | 0.93±0.09 | 5.85± 2.83  | 1.30±0.42 |
| 膵臓                    | 3.04±0.25                     | 0.19±0.04 | 4.25±1.37  | 0.26±0.02 | 8.75± 4.27  | 0.53±0.14 |
| 脂肪                    | 0.36±0.04                     | 0.05±0.01 | 0.24±0.08  | 0.07±0.01 | 0.82± 0.59  | 0.20±0.04 |
| 筋肉                    | 0.49±0.05                     | 0.04±0.01 | 0.71±0.23  | 0.08±0.01 | 1.70± 0.91  | 0.20±0.05 |
| 骨                     | 0.23±0.06                     | 0.04±0.01 | 0.32±0.12  | 0.05±0.01 | 0.71± 0.42  | 0.08±0.01 |
| 骨髓                    | 1.44±0.29                     | 0.23±0.07 | 1.82±0.59  | 0.32±0.13 | 4.18± 1.73  | 0.53±0.05 |
| 皮膚                    | 0.52±0.03                     | 0.06±0.00 | 0.66±0.27  | 0.09±0.02 | 1.38± 0.71  | 0.15±0.01 |
| 子宮                    | 0.79±0.11                     | 0.11±0.03 | 0.92±0.32  | 0.08±0.03 | 1.84± 0.52  | 0.14±0.08 |
| 卵巣                    | 1.52±0.11                     | 0.64±0.13 | 1.98±0.49  | 0.91±0.18 | 3.33± 1.36  | 0.96±0.25 |
| 乳腺                    | 0.53±0.19                     | 0.07±0.01 | 0.95±0.20  | 0.31±0.07 | 2.67± 1.37  | 1.03±0.25 |
| 胎盤                    | —                             | —         | 0.84±0.24  | 0.16±0.08 | 2.58± 1.18  | 0.41±0.05 |
| 卵黄囊液                  | —                             | —         | 0.03±0.01  | < 0.005   | —           | —         |
| 羊水                    | —                             | —         | —          | —         | 0.17± 0.08  | 0.28±0.02 |
| 胎児                    | —                             | —         | 0.22±0.06  | 0.03±0.01 | 0.64± 0.28  | 0.27±0.03 |
| 胎児                    |                               |           |            |           |             |           |
| 血清                    | —                             | —         | —          | —         | 0.41± 0.22  | 0.05±0.01 |
| 血液                    | —                             | —         | —          | —         | 0.46± 0.31  | 0.09±0.01 |
| 脳                     | —                             | —         | —          | —         | 0.43± 0.19  | 0.12±0.12 |
| 肝臓                    | —                             | —         | —          | —         | 1.71± 0.76  | 1.26±0.03 |
| 腎臓                    | —                             | —         | —          | —         | 0.89± 0.37  | 0.28±1.28 |
| 胎児(投与量に対する分布量) (%/胎児) |                               |           | < 0.01     | < 0.01    | 0.06± 0.03  | 0.04±0.00 |

—: 検討せず

非妊娠ラットの結果は、表へー14から再掲した。

胎児は妊娠13日目はそのまま測定し、妊娠20日目は水でホモジネートとして測定した。

## 5) 乳汁移行性

[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した哺育中の雌ラットにおいて、乳汁中に放射能の移行が認められた（表へー22）。ピーク時点における乳汁中ペロスピロン濃度は血清中の約2倍であった。乳汁中放射能濃度は、血清中放射能濃度と同様に時間とともに低下した。なお、使用上の注意（案）の「授乳婦」の項に、乳汁中へ移行することを記載し、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止するよう注意を喚起することとした。

表へー22 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した哺育中の雌ラットにおける血清および乳汁中放射能およびペロスピロン濃度（平均値±標準偏差）

| 投与後時間<br>(時間) | 血 清 (n=3)            |                     | 乳 汁 (n=3)            |                     |
|---------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|               | 放射能濃度<br>(ng eq./ml) | ペロスピロン濃度<br>(ng/ml) | 放射能濃度<br>(ng eq./ml) | ペロスピロン濃度<br>(ng/ml) |
| 0.5           | 709±145              | 52±13               | 995±254(1.4)         | 111±24(2.1)         |
| 4             | 183±48               | 9±3                 | 336±28(1.8)          | 20±7(2.2)           |
| 8             | 66±15                | 4 <sup>a)</sup>     | 197±15(3.0)          | 13±8(3.3)           |
| 24            | 5±1                  | —                   | 27±5(5.4)            | —                   |

括弧内の数値は、血清中濃度に対する乳汁中濃度の比率を示している。

a) 例数分をプールしてn=1で検討した。

—：測定せず。

## 6) 蛋白結合

[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを用いて、平衡透析法で求めた各種動物およびヒト血清に対するペロスピロンの蛋白結合率は、92～98%と高く、血清アルブミンおよびα<sub>1</sub>-酸性グロブリンに結合することが示された（表へー23）。

また、[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した7週齢および20カ月齢ラット並びにサルにおける血清中放射能の蛋白結合率は、ペロスピロンそのものの蛋白結合率よりも低く、血清中に存在する代謝物の蛋白結合率はペロスピロンよりも低いと考えられた（表へー24）。

表へー23 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンの各種動物およびヒト血清ならびに血清蛋白に対する蛋白結合率（平均値±標準偏差）

|     |                           | 蛋白結合率 (%) (n=3) |           |           |
|-----|---------------------------|-----------------|-----------|-----------|
| 項 目 |                           | ペロスピロン濃度(μg/ml) |           |           |
|     |                           | 0.1             | 1         | 10        |
| 血 清 | マウス                       | 94.3±0.67       | 94.3±0.21 | 92.3±0.12 |
|     | ラット                       | 96.7±0.10       | 96.4±0.04 | 93.7±0.38 |
|     | イヌ                        | 98.1±0.20       | 98.4±0.05 | 95.6±0.24 |
|     | サル                        | 97.8±0.12       | 97.8±0.23 | 93.6±0.30 |
|     | ヒト                        | 97.3±0.21       | 96.8±0.06 | 95.9±0.11 |
| 蛋 白 | 4% HSA                    | 86.0±0.64       | 76.9±2.63 | 63.6±1.12 |
|     | 0.66% α <sub>1</sub> -AGP | 98.3±0.18       | 97.1±0.24 | 47.4±0.41 |

表へー24 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与したラットおよびカニクイザル  
血清における放射能の蛋白結合率 (平均値±標準偏差)

| 動物種         | 投与後時間<br>(時間) | 放射能濃度<br>( $\mu\text{g eq. /ml}$ ) | 蛋白結合率 (%)<br>(n=3) |
|-------------|---------------|------------------------------------|--------------------|
| ラット (7週齢)   | 0.5           | 1.83                               | 56.1± 3.97         |
| ラット (20カ月齢) | 0.5           | 1.32                               | 58.0± 1.77         |
| サル          | 4             | 5.96                               | 78.9±14.56         |

#### 7) 血球への移行性

[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットおよびサルにおける放射能の血清/血液濃度比は、0.8~1.38であり、血球に特異的に分布する傾向は認められなかった (表へー25)。

表へー25 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを投与したラットおよびカニクイザルに  
おける血清/血液放射能濃度比 (平均値±標準偏差)

| 動物種          | 投与後時間<br>(時間) | 放射能濃度 ( $\mu\text{g eq. /ml}$ ) |            | 血清/血液濃度比   |
|--------------|---------------|---------------------------------|------------|------------|
|              |               | 血 清                             | 血 液        |            |
| ラット<br>(n=5) | 0.5           | 0.74±0.251                      | 0.61±0.209 | 1.20±0.040 |
|              | 6             | 0.14±0.053                      | 0.18±0.054 | 0.80±0.370 |
| サル<br>(n=3)  | 0.5           | 1.14±0.80                       | 0.82±0.54  | 1.38±0.117 |
|              | 24            | 0.13±0.07                       | 0.14±0.08  | 0.96±0.032 |

### (3) 代謝

#### 1) 代謝経路

<sup>14</sup>C標識ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットおよびサルにおいて、ペロスピロンは、1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミド部分の水酸化、ブチレン鎖とピペラジンのN-脱アルキルによる開裂、イソチアゾール環のS-酸化およびイソチアゾール環の開環等の代謝反応を主に受け、多くの代謝物が認められた。

ペロスピロンの推定代謝経路を図へー13に示した。また、ヒト肝ミクロソームP450発現系を用いた検討結果から、各代謝経路への関与が示唆された分子種を併せて図へー13に示した。ヒトP450分子種の中ではCYP3A4がペロスピロンの代謝に最も大きく寄与しており、1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミドの水酸化体であるID-15036の生成がペロスピロンの最も主要な代謝経路であると考えられた。



ブチレン鎖の開裂した1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミド側に由来する代謝物ID-15010、MX6およびMX9は、ラットの血清中（表へー26）および尿中（297頁表へー33）では、他の代謝物に比べて比率が高かったが、胆汁中（299頁表へー37）には認められなかった。一方ピペラジン側に由来するID-11614、ID-15001およびID-15002は、尿中（表へー33）では比較的高い比率で認められ、胆汁中（表へー37）にも低い比率で認められた。ブチレン鎖の開裂した代謝物は、サルではラットより比率が低く（表へー27、297頁表へー34及び301頁表へー39）、1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミド側代謝物はサルの血清中（表へー27）には認められなかった。

イソチアゾール環の開環した代謝物MX21～24の比率が胆汁中（表へー37、39）では高かったが、これらの代謝物は血清中および尿中には認められず、初回通過時に肝臓で生成し、生成した後は循環血に入らずそのまま胆汁中に排泄されていると考えられる。

肝臓は胆汁と、腎臓は尿とそれぞれ同様の代謝物組成を示した（300頁表へー38及び301頁表へー39）。ラットの脳中にはペロスピロンおよびID-15036が速やかに認められた他、1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミドの脱水素体であるID-11926も認められ（表へー38）、反復投与後の脳中では、ID-11926の比率が高かった（302頁表へー40）。

ブチレン鎖の開裂反応は、1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミドの水酸化反応に比べれば優位でなく、高用量の投与による初回通過効果の飽和（表へー28）、四塩化炭素投与による肝障害（表へー30）および雄ラットに対する雌ラット（表へー29）等の代謝能が低下する条件では、ブチレン鎖の開裂反応によって生成する代謝物の比率が低下する傾向を示した。

## 2) 血清中代謝物

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットの血清中では、ブチレン鎖が開裂を受けたID-15010、MX6、MX9および1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミドが水酸化されたID-15036の濃度が高く、MX11もペロスピロンより高い濃度を示した（表へー26）。

一方サルの血清中では、ペロスピロンの濃度が高く、次いで水酸化体であるID-15036およびMX1であり、ブチレン鎖が開裂した代謝物の濃度は低かった（表へー27）。このことから、サルではラットに比べてペロスピロンの代謝におけるブチレン鎖開裂反応の寄与が小さいと考えられた。

表へー26 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンまたは[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与した非絶食ラットにおける血清中ペロスピロンおよび代謝物濃度（平均値±標準偏差）

| 標識体<br>投与量<br>(mg/kg)                | 成 分      | 血清中濃度 (ng eq./ml) |          |         |         |         |        |
|--------------------------------------|----------|-------------------|----------|---------|---------|---------|--------|
|                                      |          | 15分               | 30分      | 1時間     | 2時間     | 4時間     | 8時間    |
| [CO- <sup>14</sup> C]<br>10<br>(n=3) | ペロスピロン   | 27±12.0           | 28± 9.2  | 8± 1.8  | 9± 5.2  | 5± 1.2  | 2±0.4  |
|                                      | ID-15036 | 55±30.5           | 80±27.7  | 33± 5.1 | 25± 7.9 | 14± 2.8 | 4±1.3  |
|                                      | MX1      | 12± 7.6           | 16± 5.0  | 7± 1.0  | 8± 1.2  | 5± 1.1  | 1±0.3  |
|                                      | MX11     | 28±18.1           | 26± 5.4  | 18±11.0 | 16± 4.3 | 17± 2.2 | 3±0.5  |
|                                      | MX4(mix) | 11± 8.7           | 18± 5.5  | 13± 4.8 | 15± 5.3 | 12± 3.7 | 2±0.6  |
|                                      | ID-11926 | 4± 2.6            | 8± 2.7   | 3± 0.6  | 2± 0.9  | 2± 0.6  | 1±0.4  |
|                                      | ID-15010 | 87±52.1           | 64±16.2  | 32± 0.8 | 28± 7.0 | 17± 5.5 | 8±4.1  |
|                                      | MX6      | 118±80.4          | 106± 9.5 | 50± 7.0 | 33± 0.3 | 19± 4.6 | 7±2.2  |
|                                      | MX9      | 108±90.5          | 82±40.5  | 47±35.3 | 56±45.4 | 32± 4.4 | 7±4.4  |
| [TH- <sup>14</sup> C]<br>10<br>(n=3) | ペロスピロン   | 31±11.9           | 27±14.4  | 11± 1.9 | 7± 1.5  | 4± 0.4  | 2±0.4  |
|                                      | ID-15036 | 63±24.3           | 80±34.3  | 45± 5.7 | 24± 3.7 | 13± 1.1 | 5±3.7  |
|                                      | MX1      | 8± 3.6            | 11± 2.6  | 12± 2.0 | 7± 1.1  | 5± 0.1  | 2±0.5  |
|                                      | MX11     | 24±17.1           | 35±12.1  | 34± 4.0 | 19± 3.1 | 18± 4.4 | 9±5.3  |
|                                      | MX4(mix) | 11± 9.7           | 8±10.9   | 15± 5.3 | 8± 0.5  | 7± 2.0  | 2±1.9  |
|                                      | ID-11926 | 4± 1.5            | 8± 3.9   | 5± 0.7  | 3± 2.2  | 1± 0.6  | 1±0.5  |
|                                      | ID-11614 | 14± 5.8           | 19± 3.9  | 24± 8.9 | 19± 4.7 | 12± 4.3 | 5±1.3  |
|                                      | ID-15001 | 15± 9.6           | 22± 1.8  | 18± 5.5 | 12± 3.1 | 7± 1.7  | 3±1.2  |
|                                      | ID-15002 | 34±15.1           | 44± 9.7  | 57±16.7 | 35± 9.3 | 28±13.0 | 10±2.1 |

表へー27 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンまたは[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与したカニクイザルにおける血清中ペロスピロンおよび代謝物濃度

| 標識体<br>成 分 | 血清中濃度 (ng eq./ml)     |                       |
|------------|-----------------------|-----------------------|
|            | [C0- <sup>14</sup> C] | [TH- <sup>14</sup> C] |
| ペロスピロン     | 169                   | 317                   |
| ID-15036   | 101                   | 95                    |
| MX1        | 51                    | 50                    |
| MX11       | 11                    | 28                    |
| ID-11926   | 13                    | 10                    |
| ID-15010   | N. D.                 | —                     |
| MX6        | N. D.                 | —                     |
| MX9        | N. D.                 | —                     |
| ID-11614   | —                     | 6                     |
| ID-15001   | —                     | 9                     |
| ID-15002   | —                     | 33                    |

N. D. : < 0.5

— : 標識位置の違いにより検出できない

[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを経口投与したラットの血清中放射能に占めるペロスピロンの比率は、1 mg/kgと10 mg/kgの投与量では差が無かったが、100 mg/kgでは上昇した。この時、ブチレン鎖の開裂を受けない代謝物 (ID-15036、MX11およびID-11926) の比率は上昇し、中でも1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミドの水酸化を受けたID-15036の比率が大きく上昇したが、上昇率はペロスピロンより小さかった。一方、ブチレン鎖の開裂した代謝物 (ID-15010、MX6およびMX9) の比率は低下した。従って、投与量増加に伴って代謝が飽和するが、飽和の程度は1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミドの酸化よりもブチレン鎖の開裂に関係した代謝経路の方が大きいと考えられた (表へー28)。

表へー28 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを各種投与量で単回経口投与した絶食ラットにおける血清中ペロスピロンおよび代謝物濃度 (平均値±標準偏差)

| 投与量<br>(mg/kg) | 成 分      | 血清中濃度 (ng eq./ml) |                |                |               |              |             |            |
|----------------|----------|-------------------|----------------|----------------|---------------|--------------|-------------|------------|
|                |          | 15分               | 30分            | 1時間            | 2時間           | 4時間          | 6時間         | 8時間        |
| 1<br>(n=3)     | ペロスピロン   | 3.4± 1.87         | 5.2± 2.25      | 1.7± 0.49      | 1.4± 0.29     | 0.6± 0.34    | 0.4± 0.06   |            |
|                | ID-15036 | 10.6± 4.72        | 11.6± 6.73     | 5.9± 2.69      | 2.6± 0.15     | 1.5± 0.66    | 0.9± 0.11   |            |
|                | MX1      | 1.8± 0.90         | 2.0± 0.97      | 1.1± 0.28      | 0.5± 0.03     | 0.4± 0.09    | 0.2± 0.04   |            |
|                | MX11     | 2.5± 0.93         | 2.2± 0.63      | 2.2± 1.64      | 0.8± 0.08     | 0.8± 0.22    | 0.8± 0.06   |            |
|                | ID-11926 | 0.8± 0.36         | 0.9± 0.61      | 0.6± 0.27      | 0.3± 0.08     | 0.3± 0.22    | 0.2± 0.03   |            |
|                | ID-15010 | 14.0± 6.18        | 10.8± 7.04     | 7.8± 4.99      | 2.4± 0.50     | 1.8± 1.08    | 0.5± 0.15   |            |
|                | MX6      | 16.9± 8.05        | 6.6± 2.70      | 5.4± 2.92      | 1.5± 0.35     | 2.3± 1.47    | 0.8± 0.14   |            |
|                | MX9      | 3.6± 1.57         | 2.4± 1.50      | 1.5± 0.93      | 0.8± 0.41     | 1.8± 0.84    | 1.2± 0.28   |            |
| 10<br>(n=3)    | ペロスピロン   | 77.7± 61.07       | 41.4± 4.46     | 32.9± 4.21     | 12.4± 1.50    | 5.1± 1.69    | 1.4± 0.22   | 1.8± 0.19  |
|                | ID-15036 | 147.7±111.46      | 123.5± 3.88    | 101.4± 22.20   | 32.9± 6.49    | 14.6± 3.17   | 4.8± 1.08   | 2.0± 0.44  |
|                | MX1      | 34.6± 30.08       | 31.4± 0.84     | 23.6± 5.86     | 8.9± 1.89     | 7.2± 0.64    | 3.3± 0.35   | 1.6± 0.56  |
|                | MX11     | 55.6± 17.02       | 48.5± 6.62     | 62.6± 9.71     | 17.6± 5.10    | 7.9± 0.75    | 11.1± 2.27  | 2.8± 0.95  |
|                | ID-11926 | 16.6± 11.38       | 12.4± 1.15     | 10.4± 1.52     | 3.3± 0.68     | 1.9± 0.19    | 0.9± 0.21   | 0.5± 0.26  |
|                | ID-15010 | 296.7±298.82      | 154.3± 29.77   | 76.7± 31.07    | 44.8± 21.34   | 11.9± 2.68   | 4.0± 2.34   | 1.2± 0.16  |
|                | MX6      | 277.2±251.63      | 151.5± 24.54   | 79.3± 33.34    | 34.3± 26.68   | 17.7± 7.03   | 5.8± 3.25   | 1.7± 0.12  |
|                | MX9      | 167.0±101.15      | 48.1± 16.89    | 67.0± 26.57    | 19.9± 5.60    | 16.6± 12.50  | 10.6± 9.69  | 1.1± 0.17  |
| 100<br>(n=3)   | ペロスピロン   | 1097.6±964.30     | 1974.3± 902.22 | 2048.2±1357.48 | 777.9±268.97  | 436.9±123.37 | 83.8±34.07  | 22.1±11.84 |
|                | ID-15036 | 883.2±924.90      | 2198.9±1080.08 | 2099.2±1510.45 | 1290.8±420.14 | 685.5±240.65 | 190.8±80.38 | 44.4± 8.19 |
|                | MX1      | 175.8±177.36      | 397.6± 246.93  | 406.4± 244.19  | 314.3±107.67  | 201.9± 50.13 | 82.6±14.03  | 7.8± 2.36  |
|                | MX11     | 298.2±374.76      | 813.1± 487.19  | 340.1± 92.02   | 620.4±172.42  | 245.2±146.53 | 81.7±35.81  | 48.7± 3.22 |
|                | ID-11926 | 88.0± 88.18       | 194.6± 85.75   | 214.8± 156.25  | 139.3± 43.08  | 93.1± 25.47  | 38.8±11.66  | 10.0± 2.06 |
|                | ID-15010 | 602.2±506.36      | 1007.4± 380.27 | 1026.9± 771.40 | 562.6± 21.65  | 325.1± 33.64 | 105.1±59.54 | 36.3±13.60 |
|                | MX6      | 456.1±312.47      | 953.6± 394.19  | 540.5± 315.80  | 399.3± 39.13  | 237.8±101.83 | 112.8±35.26 | 33.5± 8.95 |
|                | MX9      | 121.7± 57.08      | 405.1± 190.07  | 175.3± 108.27  | 106.1± 15.79  | 192.4±135.25 | 64.0±19.48  | 15.5± 8.26 |

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した雌ラットの血清中には、雄ラットと同様の代謝物が認められたが、ペロスピロンの比率は雄よりも雌の方が高かった。また、雌ラットでは雄ラットに比べブチレン鎖の開裂を受けない代謝物 (ID-15036、MX11およびID-11926) の比率が高く、ブチレン鎖の開裂した代謝物 (ID-15010、MX6およびMX9) の比率が低かった (表へー29)。これは、一般的にラット肝臓の薬物代謝酵素活性が雌では雄よりも低い、ペロスピロンの場合は特にブチレン鎖開裂代謝能が雌ラットでは雄ラットより弱いためであると考えられた。

なお、ブチレン鎖の開裂を受けない代謝物のペロスピロンに対する相対的な比率は雌雄ではほとんど変わらないことから、1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミドの酸化に関わる代謝能については大きな性差はないと考えられた。

表へー29 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与した非絶食雌ラットにおける血清中ペロスピロンおよび代謝物濃度 (平均値±標準偏差)

| 投与量<br>(mg/kg) | 成 分      | 血清中濃度 (ng eq./ml) |        |       |       |       |      |      |
|----------------|----------|-------------------|--------|-------|-------|-------|------|------|
|                |          | 15分               | 30分    | 1時間   | 2時間   | 4時間   | 6時間  | 8時間  |
| 10<br>(n=3)    | ペロスピロン   | 90±35             | 41± 8  | 25± 6 | 31±10 | 12± 3 | 11±2 | 4±1  |
|                | ID-15036 | 138±17            | 127± 4 | 76±27 | 66±21 | 39±11 | 31±4 | 14±3 |
|                | MX1      | 33±11             | 31± 3  | 19± 6 | 27±13 | 16± 1 | 13±3 | 5±2  |
|                | MX11     | 24± 7             | 44± 8  | 28±11 | 22± 8 | 25± 7 | 17±0 | 10±2 |
|                | ID-11926 | 6± 1              | 9± 1   | 7± 2  | 6± 0  | 4± 1  | 3±1  | 1±1  |
|                | ID-15010 | 73±13             | 34±12  | 23± 5 | 16± 7 | 10± 3 | 7±1  | 4±2  |
|                | MX6      | 53±22             | 42± 3  | 22± 6 | 13± 1 | 11± 2 | 8±1  | 5±3  |
|                | MX9      | 9± 5              | 16± 5  | 11± 4 | 6± 1  | 8± 2  | 4±1  | 3±1  |

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した20カ月齢ラットの血清中では、7週齢ラットと比較してペロスピロン濃度は高く、MX6の濃度は低く、加齢により代謝能が低下していると考えられた (表へー30)。

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した肝障害 (四塩化炭素投与) ラットの血清中では、対照ラットと比較して特にMX6の濃度が低下し、ペロスピロンおよびID-15036は投与後遅い時点でも比較的高い濃度を示したことから、ID-15036からMX6への代謝を含むブチレン鎖開裂反応の寄与が低下している可能性が考えられた (表へー30)。

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した腎障害 (5/6腎摘除) ラットの血清中代謝物組成は、対照ラットと大差なかった (表へー30)。



表へー30  $[^{14}\text{C}]$ ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与した20カ月齢ラット、肝障害  
または腎障害ラットにおける血清中ペロスピロンおよび代謝物濃度

|                                     |             | 成 分      | 血清中濃度 (ng eq./ml) |     |          |     |       |     |     |
|-------------------------------------|-------------|----------|-------------------|-----|----------|-----|-------|-----|-----|
|                                     |             |          | 15分               | 30分 | 1時間      | 2時間 | 4時間   | 6時間 | 8時間 |
| 20歳<br>カ<br>月<br>齢<br>(<br>n=3<br>) | ベロスピロン      |          | 177±89.7          |     | 22± 2.4  |     | 15    |     |     |
|                                     | ID-15036    |          | 86±74.0           |     | 66± 8.3  |     | 36    |     |     |
|                                     | MX1         |          | 29±24.8           |     | 34±11.4  |     | 17    |     |     |
|                                     | MX11        |          | 28±16.6           |     | 31± 5.7  |     | 37    |     |     |
|                                     | ID-11926    |          | 7± 8.3            |     | 7± 4.2   |     | < 0.5 |     |     |
|                                     | ID-15010    |          | 95±62.4           |     | 63±31.9  |     | 51    |     |     |
|                                     | MX6         |          | 90±50.8           |     | 66±30.7  |     | 51    |     |     |
|                                     | MX9         |          | 91±54.5           |     | 107±94.0 |     | 63    |     |     |
| 肝<br>障<br>害<br>(<br>n=1<br>)        | 対<br>照<br>群 | ベロスピロン   | 25                | 14  | 8        | 5   | 4     | 3   | 2   |
|                                     |             | ID-15036 | 65                | 51  | 33       | 21  | 20    | 11  | 12  |
|                                     |             | MX1      | 10                | 9   | 7        | 7   | 8     | 4   | 4   |
|                                     |             | MX11     | 22                | 26  | 20       | 15  | 23    | 9   | 11  |
|                                     |             | ID-11926 | 6                 | 6   | 5        | 4   | 2     | 2   | 1   |
|                                     |             | ID-15010 | 46                | 43  | 26       | 16  | 9     | 12  | 8   |
|                                     |             | MX6      | 54                | 52  | 33       | 24  | 20    | 18  | 10  |
|                                     |             | MX9      | 6                 | 12  | 4        | 7   | 6     | 3   | 2   |
|                                     | 障<br>害<br>群 | ベロスピロン   | 139               | 102 | 55       | 54  | 51    | 46  | 40  |
|                                     |             | ID-15036 | 69                | 93  | 81       | 91  | 78    | 60  | 61  |
|                                     |             | MX1      | 40                | 58  | 64       | 45  | 40    | 34  | 14  |
|                                     |             | MX11     | 14                | 22  | 27       | 10  | 7     | 6   | 16  |
|                                     |             | ID-11926 | 11                | 12  | 11       | 8   | 6     | 4   | 8   |
|                                     |             | ID-15010 | 61                | 95  | 75       | 16  | 11    | 10  | 18  |
|                                     |             | MX6      | 20                | 32  | 32       | 11  | 10    | 8   | 15  |
|                                     |             | MX9      | 8                 | 10  | 12       | 4   | 4     | 4   | 5   |
| 腎<br>障<br>害<br>(<br>n=1<br>)        | 対<br>照<br>群 | ベロスピロン   | 36                | 17  | 11       | 5   | 4     | 5   | 3   |
|                                     |             | ID-15036 | 82                | 72  | 55       | 19  | 22    | 13  | 10  |
|                                     |             | MX1      | 14                | 17  | 14       | 6   | 7     | 5   | 7   |
|                                     |             | MX11     | 9                 | 20  | 10       | 6   | 10    | 3   | 2   |
|                                     |             | ID-11926 | 7                 | 6   | 5        | 3   | 2     | 3   | 2   |
|                                     |             | ID-15010 | 63                | 53  | 30       | 13  | 12    | 8   | 9   |
|                                     |             | MX6      | 40                | 48  | 20       | 14  | 15    | 7   | 11  |
|                                     |             | MX9      | 7                 | 7   | 6        | 7   | 9     | 5   | 3   |
|                                     | 障<br>害<br>群 | ベロスピロン   | 57                | 39  | 37       | 17  | 8     | 4   | 5   |
|                                     |             | ID-15036 | 84                | 78  | 89       | 62  | 30    | 19  | 18  |
|                                     |             | MX1      | 13                | 14  | 18       | 18  | 12    | 6   | 6   |
|                                     |             | MX11     | 6                 | 15  | 19       | 10  | 6     | 4   | 3   |
|                                     |             | ID-11926 | 7                 | 6   | 8        | 6   | 4     | 2   | 2   |
|                                     |             | ID-15010 | 70                | 66  | 83       | 53  | 24    | 15  | 12  |
|                                     |             | MX6      | 52                | 54  | 87       | 67  | 34    | 21  | 26  |
|                                     |             | MX9      | 4                 | 13  | 9        | 11  | 9     | 4   | 5   |

a) 平均値±標準偏差

20カ月齢ラットの投与後6時間は3例分、肝障害群は10例分、腎障害群および対照群は5例分をプールしてn=1で検討した。

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを絶食下および非絶食下に10 mg/kg経口投与したラットの血清中代謝物組成は、食餌の有無によって大きな差は認められなかった（表へー31）。

表へー31 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与した絶食および非絶食ラットにおける血清中ペロスピロンおよび代謝物濃度（平均値±標準偏差）

|                      | 投与量<br>(mg/kg) | 成 分      | 血清中濃度 (ng eq./ml) |             |             |            |            |           |          |
|----------------------|----------------|----------|-------------------|-------------|-------------|------------|------------|-----------|----------|
|                      |                |          | 15分               | 30分         | 1時間         | 2時間        | 4時間        | 6時間       | 8時間      |
| 絶<br>食<br>(n=3)      | 10             | ペロスピロン   | 77.7± 61.07       | 41.4± 4.46  | 32.9± 4.21  | 12.4± 1.50 | 5.1± 1.69  | 1.4±0.22  | 1.8±0.19 |
|                      |                | ID-15036 | 147.7±111.46      | 123.5± 3.88 | 101.4±22.20 | 32.9± 6.49 | 14.6± 3.17 | 4.8±1.08  | 2.0±0.44 |
|                      |                | MX1      | 34.6± 30.08       | 31.4± 0.84  | 23.6± 5.86  | 8.9± 1.89  | 7.2± 0.64  | 3.3±0.35  | 1.6±0.56 |
|                      |                | MX11     | 55.6± 17.02       | 48.5± 6.62  | 62.6± 9.71  | 17.6± 5.10 | 7.9± 0.75  | 11.1±2.27 | 2.8±0.95 |
|                      |                | ID-11926 | 16.6± 11.38       | 12.4± 1.15  | 10.4± 1.52  | 3.3± 0.68  | 1.9± 0.19  | 0.9±0.21  | 0.5±0.26 |
|                      |                | ID-15010 | 296.7±298.82      | 154.3±29.77 | 76.7±31.07  | 44.8±21.34 | 11.9± 2.68 | 4.0±2.34  | 1.2±0.16 |
|                      |                | MX6      | 277.2±251.63      | 151.5±24.54 | 79.3±33.34  | 34.3±26.68 | 17.7± 7.03 | 5.8±3.25  | 1.7±0.12 |
|                      |                | MX9      | 167.0±101.15      | 48.1±16.89  | 67.0±26.57  | 19.9± 5.60 | 16.6±12.50 | 10.6±9.69 | 1.1±0.17 |
| 非<br>絶<br>食<br>(n=3) | 10             | ペロスピロン   | 36.9± 11.71       | 25.8± 2.27  | 14.4± 1.12  | 11.6± 6.58 | 8.4± 3.34  | 2.6±1.50  | 2.5±0.73 |
|                      |                | ID-15036 | 63.9± 18.47       | 85.4±18.40  | 44.0± 9.02  | 30.4±10.68 | 18.5± 6.72 | 9.2±4.48  | 4.6±2.06 |
|                      |                | MX1      | 12.4± 1.71        | 19.8± 1.37  | 10.9± 1.67  | 8.3± 2.69  | 9.3± 3.86  | 3.2±0.99  | 1.7±1.59 |
|                      |                | MX11     | 17.1± 5.92        | 32.5± 6.43  | 24.1±10.59  | 13.2± 7.92 | 7.7± 5.98  | 5.0±1.09  | 4.6±1.41 |
|                      |                | ID-11926 | 5.0± 1.25         | 7.9± 0.62   | 5.1± 1.28   | 3.0± 1.16  | 2.3± 1.12  | 1.3±0.70  | 0.9±0.29 |
|                      |                | ID-15010 | 50.6± 11.19       | 50.1±12.14  | 39.4± 9.15  | 33.8±13.46 | 34.1±24.60 | 7.9±2.96  | 2.9±0.45 |
|                      |                | MX6      | 72.5± 5.76        | 84.4±16.85  | 64.9±10.71  | 32.6±15.78 | 42.2±38.44 | 11.4±4.08 | 3.9±1.03 |
|                      |                | MX9      | 39.3± 20.19       | 56.8±11.28  | 55.5±19.68  | 13.7± 5.41 | 37.1±45.44 | 5.9±1.62  | 5.1±1.49 |

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg/dayで1日1回14日間反復経口投与したラットの血清中代謝物組成は、単回投与後と比較して明らかな差は認められなかった（表へー32）。

表へー32 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg/dayで1日1回14日間反復経口投与したラットにおける血清中ペロスピロンおよび代謝物濃度（平均値±標準偏差）

| 成 分      | 血清中濃度 (ng eq./ml) |         |         |         |        |        |        |
|----------|-------------------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
|          | 30分               | 1時間     | 2時間     | 4時間     | 6時間    | 8時間    | 10時間   |
| ペロスピロン   | 14± 6.1           | 10± 4.1 | 5± 1.4  | 4± 0.4  | 3±1.6  | 5±3.9  | 1±0.5  |
| ID-15036 | 56±27.0           | 31±27.0 | 15± 1.1 | 16± 5.8 | 10±5.3 | 12±8.1 | 3±1.0  |
| MX1      | 10± 5.2           | 9± 7.0  | 4± 0.5  | 4± 1.7  | 2±0.7  | 3±1.2  | 1±0.3  |
| MX11     | 23±11.5           | 30± 3.7 | 9± 3.6  | 15± 3.6 | 7±1.3  | 6±3.7  | 2±0.9  |
| ID-11926 | 6± 2.9            | 5± 3.0  | 2± 0.1  | 2± 0.2  | 2±1.0  | 2±2.0  | <0.05  |
| ID-15010 | 21± 9.8           | 16± 5.1 | 9± 2.8  | 8± 2.3  | 4±1.2  | 5±2.3  | 2±0.6  |
| MX6      | 133±75.1          | 50±31.2 | 37±16.6 | 28±14.9 | 17±6.3 | 15±8.2 | 7±2.5  |
| MX9      | 84±67.0           | 71±38.9 | 28± 7.0 | 25±12.7 | 16±6.1 | 15±8.1 | 11±5.7 |

### 3) 尿中代謝物

[CO-<sup>14</sup>C]または[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg投与したラットおよびサル尿中には、ブチレン鎖が開裂した代謝物（[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロン投与時：1,2-シクロヘキサジカルボキシイミド側代謝物（ID-15010、MX6およびMX9）、[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロン投与時：ピペラジン側代謝物（ID-11614、ID-15001およびID-15002）が多く認められ、サルでは水酸化体（ID-15036およびMX11）の排泄率も高かった（表へー33、34）。なお、尿中総放射能排泄率は、[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを投与した時と[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを投与した時で差がなかったが（306頁表へー45(1)、(2)）、ブチレン鎖が開裂を受けた代謝物の排泄率の合計は、[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロン投与時（ID-15010、MX6およびMX9の合計）が[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロン投与時（ID-11614、ID-15001およびID-15002の合計）よりも大

きくなる傾向が認められた（表へー33、34）。ペロスピロンの代謝物にはイソチアゾール環が開環を受けたものも認められていることから、[TH-<sup>14</sup>C] ペロスピロンを投与後の尿中には、測定した3種の既知代謝物以外にもブチレン鎖が開裂を受けたピペラジン側代謝物が複数存在しているものと考えられる。

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを経口投与したラットにおいて、投与量が10 mg/kgから100 mg/kgに増加するとペロスピロンおよびID-15036の比率が上昇傾向を示し、ブチレン鎖が開裂した代謝物の比率が低下傾向を示した（表へー33）。高用量では、初回通過効果における代謝のうち、特にブチレン鎖の開裂が関与する代謝が飽和すると考えられた。[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを絶食下および非絶食下に10 mg/kg経口投与したラットにおいて、食餌により代謝物の組成に変化は認められなかった（表へー33）。

表へー33 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンまたは[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを1, 10または100mg/kg 単回経口投与したラットにおける尿中代謝物排泄率（平均値±標準偏差）

| 標識体      | 尿中排泄率 (%)                   |          |          |          |          |          |           |          |                             |          |
|----------|-----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|-----------------------------|----------|
|          | [CO- <sup>14</sup> C] (n=5) |          |          |          |          |          |           |          | [TH- <sup>14</sup> C] (n=3) |          |
| 投与量      | 1 mg/kg                     |          | 10 mg/kg |          |          |          | 100 mg/kg |          | 10 mg/kg                    |          |
| 成分       | 絶食                          |          | 絶食       |          | 非絶食      |          | 絶食        |          | 非絶食                         |          |
|          | 0-8時間                       | 8-24時間   | 0-8時間    | 8-24時間   | 0-8時間    | 8-24時間   | 0-8時間     | 8-24時間   | 0-8時間                       | 8-24時間   |
| ペロスピロン   | 0.1±0.02                    | N.D.     | 0.1±0.09 | N.D.     | 0.1±0.11 | N.D.     | 1.3±0.57  | 0.1±0.06 | 0.1±0.01                    | N.D.     |
| ID-15036 | 0.4±0.11                    | 0.1±0.02 | 0.5±0.37 | 0.1±0.02 | 0.3±0.10 | 0.1±0.03 | 3.1±1.07  | 0.5±0.27 | 0.4±0.10                    | 0.1±0.06 |
| MX1      | 0.2±0.03                    | N.D.     | 0.2±0.17 | 0.1±0.03 | 0.1±0.04 | 0.1±0.02 | 1.0±0.42  | 0.2±0.10 | 0.3±0.12                    | 0.2±0.06 |
| MX11     | 0.5±0.13                    | 0.1±0.02 | 0.5±0.24 | 0.1±0.04 | 0.2±0.05 | 0.1±0.04 | 1.9±0.63  | 0.4±0.14 | 0.4±0.06                    | 0.3±0.12 |
| ID-11926 | N.D.                        | N.D.     | N.D.     | N.D.     | N.D.     | N.D.     | 0.1±0.04  | 0.1±0.04 | N.D.                        | N.D.     |
| ID-15010 | 2.0±0.13                    | 0.2±0.03 | 1.9±0.48 | 0.4±0.17 | 1.3±0.13 | 0.4±0.15 | 1.7±0.43  | 0.7±0.20 | —                           | —        |
| MX6      | 3.8±0.27                    | 0.4±0.09 | 3.1±0.25 | 0.6±0.32 | 2.8±0.34 | 0.7±0.29 | 2.5±0.47  | 1.0±0.52 | —                           | —        |
| MX9      | 7.7±2.06                    | 0.7±0.20 | 6.3±0.56 | 1.1±0.72 | 4.5±1.23 | 1.6±0.81 | 4.4±2.07  | 2.2±0.77 | —                           | —        |
| ID-11614 | —                           | —        | —        | —        | —        | —        | —         | —        | 0.5±0.10                    | 0.4±0.10 |
| ID-15001 | —                           | —        | —        | —        | —        | —        | —         | —        | 1.5±0.31                    | 0.6±0.31 |
| ID-15002 | —                           | —        | —        | —        | —        | —        | —         | —        | 2.7±0.38                    | 1.1±0.55 |

N.D. : < 0.05

— : 標識位置の違いにより検出できない

表へー34 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンまたは[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与した カニクイザルにおける尿中代謝物排泄率（平均値±標準偏差）

| 標識体      | 尿中排泄率 (%) (n=3)       |          |                       |          |          |
|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|----------|
|          | [CO- <sup>14</sup> C] |          | [TH- <sup>14</sup> C] |          |          |
| 成分       | 0-8時間                 | 8-24時間   | 0-8時間                 | 8-24時間   | 24-48時間  |
| ペロスピロン   | 1.2±1.01              | 0.5±0.26 | 1.9±0.86              | 1.7±2.19 | 0.4±0.32 |
| ID-15036 | 2.0±1.70              | 1.8±0.26 | 0.8±0.48              | 1.6±1.03 | 0.6±0.49 |
| MX1      | 0.8±0.35              | 1.0±0.40 | 0.6±0.48              | 1.3±0.48 | 1.1±0.27 |
| MX11     | 1.2±1.48              | 1.2±0.22 | 0.5±0.33              | 1.7±0.58 | 1.5±0.42 |
| ID-11926 | 0.1±0.06              | 0.3±0.21 | 0.1±0.09              | 0.2±0.09 | 0.3±0.23 |
| ID-15010 | 0.6±0.25              | 0.8±0.31 | —                     | —        | —        |
| MX6      | 2.0±1.08              | 2.8±0.32 | —                     | —        | —        |
| MX9      | 4.4±3.99              | 4.8±1.37 | —                     | —        | —        |
| ID-11614 | —                     | —        | 0.1±0.07              | 0.3±0.21 | 0.7±0.19 |
| ID-15001 | —                     | —        | 0.6±0.39              | 1.8±0.34 | 1.7±0.58 |
| ID-15002 | —                     | —        | 0.3±0.28              | 1.8±0.16 | 3.9±1.54 |

— : 標識位置の違いにより検出できない

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10mg/kg経口投与した20カ月齢ラットの尿中では、7週齢ラットと比べてペロスピロンの排泄率が上昇し、加齢により代謝能が低下していると考えられた（表へー35(1)）。

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した肝障害（四塩化炭素投与）ラットの尿中では、対照ラットと比べてペロスピロン、ID-15036、MX1およびMX11の排泄率が上昇し、ブチレン鎖が開裂した代謝物であるID-15010、MX6およびMX9の排泄率が低下した。肝障害ラットではペロスピロンの代謝能が低下しており、代謝反応におけるブチレン鎖の開裂反応の寄与率が低下しているためと考えられた（表へー35(2)）。

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した腎障害（5/6腎摘除）ラットの尿中では、ID-15010およびMX6の比率が対照ラットより高かった。ブチレン鎖が開裂した代謝物は、腎からの排泄が低下しても代替経路である胆汁中に排泄されないために、尿中での相対的な比率が上昇したと考えられる（表へー35(2)）。

表へー35(1) [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与した7週齢および20カ月齢ラットにおける尿中代謝物排泄率（平均値±標準偏差）

| 成 分      | 尿中排泄率 (%) (n=3)   |          |          |          |
|----------|-------------------|----------|----------|----------|
|          | 7週齢 <sup>a)</sup> |          | 20カ月齢    |          |
|          | 0-8時間             | 8-24時間   | 0-8時間    | 8-24時間   |
| ペロスピロン   | 0.1±0.11          | <0.05    | 0.4±0.19 | 0.1±0.08 |
| ID-15036 | 0.3±0.10          | 0.1±0.03 | 0.3±0.09 | 0.1±0.07 |
| MX11     | 0.2±0.05          | 0.1±0.04 | 0.2±0.08 | 0.1±0.03 |
| ID-11926 | <0.05             | <0.05    | <0.05    | <0.05    |
| ID-15010 | 1.3±0.13          | 0.4±0.15 | 1.2±0.35 | 0.6±0.18 |
| MX6      | 2.8±0.34          | 0.7±0.29 | 1.5±0.40 | 1.0±0.33 |
| MX9      | 4.5±1.23          | 1.6±0.81 | 2.7±0.69 | 1.9±0.96 |

a) 表へー33部分再掲

表へー35(2) [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与した肝障害または腎障害ラットにおける尿中代謝物排泄率（平均値±標準偏差）

|             | 成 分      | 尿中排泄率 (%) |          |          |           |          |          |
|-------------|----------|-----------|----------|----------|-----------|----------|----------|
|             |          | 対照群 (n=3) |          |          | 障害群 (n=5) |          |          |
|             |          | 0-4時間     | 4-8時間    | 8-24時間   | 0-4時間     | 4-8時間    | 8-24時間   |
| 肝<br>障<br>害 | ペロスピロン   | 0.1±0.02  | N.D.     | 0.1±0.02 | 0.9±0.90  | 0.3±0.16 | 0.5±0.28 |
|             | ID-15036 | 0.3±0.07  | 0.1±0.05 | 0.1±0.08 | 2.0±1.51  | 1.1±0.51 | 1.7±0.69 |
|             | MX1      | 0.2±0.04  | N.D.     | 0.1±0.05 | 0.8±0.59  | 0.5±0.22 | 0.7±0.20 |
|             | MX11     | 0.1±0.07  | 0.1±0.07 | 0.2±0.13 | 0.6±0.43  | 0.4±0.17 | 0.5±0.15 |
|             | ID-11926 | N.D.      | N.D.     | N.D.     | 0.1±0.06  | N.D.     | 0.1±0.03 |
|             | ID-15010 | 1.3±0.31  | 0.4±0.06 | 0.5±0.30 | 0.6±0.23  | 0.4±0.23 | 0.8±0.37 |
|             | MX6      | 2.1±0.66  | 0.5±0.06 | 0.7±0.42 | 0.6±0.19  | 0.5±0.27 | 0.9±0.42 |
|             | MX9      | 2.1±1.25  | 0.8±0.63 | 1.3±1.32 | 0.4±0.09  | 0.4±0.20 | 0.5±0.19 |
| 腎<br>障<br>害 | ペロスピロン   | 0.1±0.03  | N.D.     | N.D.     | 0.1±0.11  | N.D.     | N.D.     |
|             | ID-15036 | 0.2±0.06  | 0.1±0.06 | 0.1±0.03 | 0.1±0.04  | 0.1±0.02 | 0.1±0.04 |
|             | MX1      | 0.1±0.04  | 0.1±0.04 | 0.1±0.02 | 0.1±0.02  | N.D.     | N.D.     |
|             | MX11     | 0.2±0.04  | 0.1±0.09 | 0.2±0.04 | 0.1±0.02  | 0.1±0.02 | 0.1±0.04 |
|             | ID-11926 | N.D.      | N.D.     | N.D.     | N.D.      | N.D.     | N.D.     |
|             | ID-15010 | 1.1±0.36  | 0.6±0.29 | 0.4±0.03 | 0.8±0.16  | 0.4±0.09 | 0.6±0.15 |
|             | MX6      | 1.6±0.43  | 0.9±0.41 | 0.5±0.02 | 1.4±0.11  | 0.7±0.14 | 0.8±0.23 |
|             | MX9      | 1.8±0.49  | 1.4±0.89 | 1.0±0.26 | 0.5±0.21  | 0.4±0.10 | 0.6±0.26 |

N.D. : < 0.05

[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg/dayで1日1回14日間反復経口投与したラットの尿中代謝物排泄率は、単回投与後と比較して大差なかった（表へー36）。

表へー36 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回14日間反復経口投与したラットにおける尿中代謝物排泄率（平均値±標準偏差）

| 成 分      | 尿中排泄率 (%)  |          |            |          |
|----------|------------|----------|------------|----------|
|          | 単回投与 (n=5) |          | 反復投与 (n=3) |          |
|          | 0-8時間      | 8-24時間   | 0-8時間      | 8-24時間   |
| ペロスピロン   | 0.1±0.11   | N. D.    | 0.1±0.01   | N. D.    |
| ID-15036 | 0.3±0.10   | 0.1±0.03 | 0.3±0.06   | 0.1±0.01 |
| MX1      | 0.1±0.04   | 0.1±0.02 | 0.2±0.01   | 0.1±0.01 |
| MX11     | 0.2±0.05   | 0.1±0.04 | 0.2±0.12   | N. D.    |
| ID-11926 | N. D.      | N. D.    | 0.1±0.06   | N. D.    |
| ID-15010 | 1.3±0.13   | 0.4±0.15 | 1.7±0.31   | 0.3±0.21 |
| MX6      | 2.8±0.34   | 0.7±0.29 | 3.3±0.61   | 0.5±0.26 |
| MX9      | 4.5±1.23   | 1.6±0.81 | 7.4±2.26   | 1.4±0.65 |

N. D. : < 0.05

#### 4) 胆汁中代謝物

<sup>14</sup>C標識ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットの胆汁中には、血清および尿中には認められなかったイソチアゾール環の開環した代謝物MX21～24が認められ、胆汁中放射能に占める比率も大きかった。血清中と同様の代謝物も認められたが、ブチレン鎖が開裂した1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミド側の代謝物は、胆汁中にはほとんど認められなかった（表へー37）。

表へー37 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンまたは[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットにおける胆汁中代謝物排泄率（平均値±標準偏差）

| 標識体<br>成 分    | 胆汁中排泄率 (%) (n=3)      |          |                       |          |
|---------------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
|               | [C0- <sup>14</sup> C] |          | [TH- <sup>14</sup> C] |          |
|               | 0-8時間                 | 8-24時間   | 0-8時間                 | 8-24時間   |
| ペロスピロン        | 0.2±0.12              | N. D.    | 0.2±0.06              | 0.1±0.06 |
| ID-15036      | 0.7±0.31              | 0.6±0.12 | 0.6±0.15              | 0.3±0.15 |
| MX1 (mixture) | 0.8±0.31              | 0.9±0.06 | 0.9±0.35              | 0.6±0.29 |
| MX11          | 0.9±0.56              | 0.7±0.35 | 0.7±0.15              | 0.4±0.15 |
| ID-11926      | 0.2±0.15              | 0.1±0.01 | 0.2±0.06              | 0.2±0.06 |
| ID-15010      | N. D.                 | N. D.    | —                     | —        |
| MX6           | N. D.                 | N. D.    | —                     | —        |
| MX9           | N. D.                 | N. D.    | —                     | —        |
| ID-11614      | —                     | —        | 0.1±0.06              | 0.1±0.01 |
| ID-15001      | —                     | —        | 0.5±0.30              | 0.3±0.10 |
| ID-15002      | —                     | —        | 0.6±0.25              | 0.4±0.12 |
| MX21          | 0.9±0.38              | 0.9±0.20 | 0.8±0.17              | 0.4±0.17 |
| MX22          | 0.4±0.12              | 0.4±0.06 | 0.7±0.21              | 0.6±0.21 |
| MX23          | 0.9±0.68              | 1.1±0.79 | 0.5±0.06              | 0.3±0.06 |
| MX24          | 1.0±0.32              | 1.3±0.10 | 1.2±0.15              | 1.3±0.25 |

N. D. : < 0.05

— : 標識位置の違いにより検出できない

# 5) 組織中代謝物

$^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットにおいて、肝臓中には胆汁中に認められた代謝物MX21~24が認められ、その他の代謝物も認められた。腎臓中代謝物組成は、尿と類似しており、ブチレン鎖が開裂した代謝物の濃度が高く、次いで水酸化体ID-15036、MX11およびMX1の濃度が高かった（表へー38）。

脳中ではペロスピロンおよびID-15036の比率が高く、投与後2時間ではID-11926の濃度も高かった（表へー38）。

表へー38(1)  $[\text{C}^{14}]$ ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットにおける  
組織中代謝物濃度（平均値±標準偏差）

| 成 分      | 濃度 (ng eq. /g) (n=3) |         |         |        |          |         |        |      |      |
|----------|----------------------|---------|---------|--------|----------|---------|--------|------|------|
|          | 肝 臓                  |         |         |        | 腎 臓      |         |        | 大 脳  |      |
|          | 30分                  | 2時間     | 6時間     | 24時間   | 30分      | 2時間     | 6時間    | 30分  | 2時間  |
| ペロスピロン   | 69±28                | 15±20   | 57±25   | 23±9   | 64±68    | 14±18   | 21±8   | 22±4 | 19±3 |
| ID-15036 | 333±71               | 314±49  | 270±40  | 41±15  | 369±33   | 126±15  | 68±12  | 14±2 | 13±1 |
| MX1      | 1825±294             | 580±36  | 420±35  | 29±7   | 169±20   | 72±10   | 35±9   | 3±1  | 5±0  |
| MX11     | 138±148              | 113±50  | 63±44   | 40±3   | 255±55   | 84±63   | 100±3  | 8±1  | 8±1  |
| ID-11926 | 45±73                | N.D.    | 95±9    | 105±18 | 40±69    | 18±30   | 54±9   | 9±2  | 13±2 |
| ID-15010 | 12±21                | 7±13    | N.D.    | N.D.   | 526±108  | 179±71  | 86±14  | 3±1  | 3±1  |
| MX6      | 27±46                | N.D.    | N.D.    | N.D.   | 1012±71  | 329±24  | 89±26  | 2±1  | 2±0  |
| MX9      | 268±269              | 43±38   | 3±5     | N.D.   | 1707±583 | 762±103 | 214±21 | 3±2  | 4±1  |
| MX21     | 2220±250             | 594±44  | 421±98  | 14±1   | 52±39    | N.D.    | N.D.   | N.D. | N.D. |
| MX22     | 280±70               | 140±65  | 119±68  | 6±6    | N.D.     | N.D.    | N.D.   | N.D. | N.D. |
| MX23     | 1368±114             | 866±197 | 570±164 | 11±10  | N.D.     | N.D.    | N.D.   | N.D. | N.D. |
| MX24     | 630±120              | 903±416 | 869±392 | 36±11  | N.D.     | N.D.    | N.D.   | N.D. | N.D. |

N.D. : < 0.5

表へー38(2)  $[\text{H}^{14}]$ ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットにおける  
組織中代謝物濃度（平均値±標準偏差）

| 成 分      | 濃度 (ng eq. /g) (n=3) |        |        |       |       |        |      |                    |                    |      |      |      |      |
|----------|----------------------|--------|--------|-------|-------|--------|------|--------------------|--------------------|------|------|------|------|
|          | 肝 臓                  |        |        |       | 腎 臓   |        |      |                    | 副腎                 | 大 脳  |      |      |      |
|          | 1時間                  | 2時間    | 6時間    | 24時間  | 1時間   | 2時間    | 6時間  | 24時間 <sup>a)</sup> | 24時間 <sup>a)</sup> | 1時間  | 2時間  | 6時間  | 24時間 |
| ペロスピロン   | 59±9                 | 46±14  | 21±5   | N.D.  | 13±1  | 12±2   | 6±3  | 2                  | 7                  | 6±0  | 5±0  | 4±1  | 1±0  |
| ID-15036 | 111±4                | 104±19 | 55±18  | 5±5   | 55±7  | 39±2   | 21±9 | 5                  | 16                 | 4±0  | 3±0  | 2±1  | 1±0  |
| MX1      | 149±15               | 82±29  | 24±4   | N.D.  | 22±3  | 16±3   | N.D. | N.D.               | 9                  | 2±2  | 2±4  | 4±0  | N.D. |
| MX11     | 87±16                | 51±11  | 32±10  | 15±5  | 49±5  | 34±3   | 19±5 | 8                  | 40                 | 2±0  | 2±0  | 1±0  | 1±0  |
| ID-11926 | 42±7                 | 35±3   | 31±9   | 35±11 | 13±2  | 10±2   | 9±6  | 17                 | 55                 | 3±0  | 3±0  | 3±1  | 5±3  |
| ID-11614 | 266±25               | 136±42 | 53±7   | 3±1   | 115±5 | 104±23 | 43±9 | 10                 | 4                  | 22±2 | 21±4 | 13±2 | 3±2  |
| ID-15001 | 109±12               | 60±16  | 29±17  | 1±1   | 51±2  | 32±5   | 15±3 | 3                  | 6                  | 2±0  | 1±0  | 1±0  | 1±0  |
| ID-15002 | 280±37               | 172±31 | 100±27 | 26±22 | 32±2  | 25±4   | 24±9 | 6                  | N.D.               | 2±0  | 1±0  | 2±0  | 1±1  |

a) 例数分をプールしてn=1で検討した。

N.D. : < 0.5

$^{14}\text{C}$ 標識ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したサルにおいて、肝臓および胆汁は、よく類似した代謝物組成を示し、MX1の比率が高かった。腎臓中代謝物組成は、尿と類似しており、水酸化体やブチレン鎖が開裂したイソチアゾール環側の代謝物が認められたが、ブチレン鎖が開裂した1,2-シクロヘキサジカルボキシイミド側の代謝物は認められなかった（表へー39）。

表へー39  $[\text{CO-}^{14}\text{C}]$ ペロスピロンまたは $[\text{TH-}^{14}\text{C}]$ ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したカニクイザルにおける組織中代謝物濃度

|          | 濃度 (ng eq. /g または ml) (n=1) |       |       |       |                       |       |       |       |       |
|----------|-----------------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
| 標識体      | [CO- <sup>14</sup> C]       |       |       |       | [TH- <sup>14</sup> C] |       |       |       |       |
| 成 分      | 肝 臓                         | 腎 臓   | 胆 汁   |       | 肝 臓                   | 腎 臓   |       | 胆 汁   |       |
|          | 4時間                         | 4時間   | 4時間   | 24時間  | 1時間                   | 1時間   | 24時間  | 1時間   | 24時間  |
| ペロスピロン   | 279                         | 1134  | 30430 | 5078  | 694                   | 1537  | 399   | 71510 | 4786  |
| ID-15036 | 708                         | 1406  | 47089 | 31736 | 1209                  | 755   | 1107  | 54794 | 15626 |
| MX1      | 1858                        | 1515  | 60787 | 32642 | 2109                  | 1153  | 1672  | 46435 | 16893 |
| MX11     | 279                         | 894   | 21101 | 33428 | 502                   | 530   | 1129  | 17645 | 12811 |
| ID-11926 | 81                          | 76    | 27173 | 4715  | 51                    | 40    | 44    | 7430  | 8447  |
| ID-15010 | N. D.                       | N. D. | N. D. | N. D. | —                     | —     | —     | —     | —     |
| MX6      | N. D.                       | N. D. | N. D. | N. D. | —                     | —     | —     | —     | —     |
| MX9      | N. D.                       | N. D. | N. D. | N. D. | —                     | —     | —     | —     | —     |
| ID-11614 | —                           | —     | —     | —     | N. D.                 | N. D. | N. D. | 5572  | 2956  |
| ID-15001 | —                           | —     | —     | —     | 1196                  | 2915  | 520   | 24146 | 4505  |
| ID-15002 | —                           | —     | —     | —     | 1312                  | 663   | 919   | 49686 | 12529 |
| MX21     | 1019                        | 698   | *     | *     | *                     | *     | *     | 43185 | 15345 |
| MX22     | 251                         | 256   | *     | *     | *                     | *     | *     | 44114 | 13233 |
| MX23     | 1213                        | 287   | *     | *     | *                     | *     | *     | 50150 | 9995  |
| MX24     | 259                         | 155   | *     | *     | *                     | *     | *     | 25539 | 3097  |

N. D. : < 0.5

— : 標識位置の違いにより検出できない

\* : 検討していない

$[\text{CO-}^{14}\text{C}]$ ペロスピロンを10mg/kg/dayで1日1回14日間反復経口投与したラットの組織中代謝物組成は、単回投与後と比較して肝臓および腎臓は大きな差が認められなかったが、大脳は、単回投与後（表へー38(1)）と異なり、ID-11926がペロスピロンよりも高い濃度を示した（表へー40）。血清中ID-11926の濃度および血清中放射能に占める比率は、反復投与によって上昇していないので（296頁表へー32）、反復投与後の脳内でID-11926濃度が高いのは、脳内に分布したID-11926の消失が遅いための蓄積と考えられる。ただし、ペロスピロンを単回投与後の脳中ID-11926濃度は、投与後24時間まで全く低下が認められない（表へー38(2)）ことから、24時間間隔で反復投与した場合の脳中ID-11926濃度は単回投与後の濃度の投与回数倍以上に上昇すると予測されたが、実際にペロスピロンを14回投与後の脳中ID-11926濃度は、単回投与後の濃度の3～5倍しか示さなかった。従って、脳中ID-11926濃度は、14回投与までにほぼ定常状態に達しているものと考えられた。

表へー40 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10mg/kg/dayの割合で1日1回14日間反復経口投与したラットにおける組織中代謝物濃度（平均値±標準偏差）

| 成 分      | 濃 度 (ng eq./g) (n=3) |            |             |           |             |           |           |         |         |  |
|----------|----------------------|------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-----------|---------|---------|--|
|          | 肝 臓                  |            |             |           | 腎 臓         |           |           | 大 腦     |         |  |
|          | 30分                  | 2時間        | 6時間         | 24時間      | 30分         | 2時間       | 6時間       | 30分     | 2時間     |  |
| ペロスピロン   | 77± 66.7             | 49± 22.8   | 93± 38.0    | 35± 3.2   | 71± 6.6     | 52± 10.4  | 24± 8.4   | 5± 2.1  | 17± 5.3 |  |
| ID-15036 | 291±255.4            | 279± 70.1  | 387± 112.2  | 84± 5.0   | 405± 149.2  | 131± 5.8  | 93± 55.0  | 2± 2.5  | 9± 7.6  |  |
| MX1      | 1769±863.2           | 648±285.6  | 592± 251.3  | 110± 36.6 | 140± 55.1   | 123± 46.9 | 80± 27.2  | 1± 1.2  | 5± 2.1  |  |
| MX11     | 358±174.4            | 302±154.6  | 110± 42.9   | 85± 6.2   | 325± 167.7  | 156± 45.4 | 82± 50.5  | 6± 2.1  | 9± 3.1  |  |
| ID-11926 | 117±105.0            | 107± 89.1  | 277± 62.6   | 208± 65.6 | 104± 7.9    | 98± 17.6  | 83± 21.7  | 43±15.1 | 38± 6.2 |  |
| ID-15010 | 75± 51.5             | 23± 32.4   | 8± 13.3     | 38± 24.2  | 830± 323.2  | 167± 36.7 | 112±100.4 | 3± 1.0  | 6± 2.9  |  |
| MX6      | 87± 92.3             | 11± 9.6    | 11± 19.6    | 21± 15.4  | 1058± 530.6 | 250±106.4 | 194±121.9 | 2± 1.2  | 3± 2.3  |  |
| MX9      | 655±357.7            | 145± 87.0  | 19± 13.4    | 27± 16.7  | 2147±1344.5 | 649±371.4 | 395±129.8 | 6± 2.9  | 13±10.0 |  |
| MX21     | 1833±804.4           | 614±176.8  | 567± 271.1  | N. D.     | N. D.       | N. D.     | N. D.     | N. D.   | N. D.   |  |
| MX22     | 168±150.4            | 273± 72.6  | 196± 62.1   | N. D.     | N. D.       | N. D.     | N. D.     | N. D.   | N. D.   |  |
| MX23     | 1923±854.9           | 687±136.6  | 596± 32.7   | N. D.     | N. D.       | N. D.     | N. D.     | N. D.   | N. D.   |  |
| MX24     | 1684±674.7           | 2153±489.8 | 2938±1398.4 | 690±657.8 | N. D.       | N. D.     | N. D.     | N. D.   | N. D.   |  |

N. D. : < 0.5

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンおよび[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10mg/kg単回経口投与したDA系有色ラットにおいて、眼球中に血清中と同様の代謝物が認められたが、ID-11614の眼球中放射能に占める比率は特に高く、本代謝物が眼に特異的に分布することが示された（表へー41）。投与後13週以後の眼には、高極性の代謝物が僅かに残存していた。

DA系有色ラットの眼球中に認められた成分は、いずれも毒性試験で使用した白色ラット、カニクイザルおよびヒトにペロスピロンを投与後の試料（血清および尿）に共通に認められるものであり、ヒトにおけるこれらの成分の眼に対する影響は、白色ラットおよびカニクイザルを用いた毒性試験の成績から考察することが可能と考えられた（286頁）。

表へー41 (1) [CO-<sup>14</sup>C] ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与したDA系有色ラットにおける血清および眼球抽出液中放射性成分濃度（平均値±標準偏差）

| 成分       | 放射能濃度 (ng eq./g) (n=3) |       |       |       |       |       |       |
|----------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|          | 血清                     | 眼 球   |       |       |       |       |       |
|          | 1時間                    | 1時間   | 24時間  | 168時間 | 30日   | 13週間  | 26週間  |
| ペロスピロン   | 7±1                    | 25± 5 | 49±12 | 40±17 | 8     | 2     | 6     |
| ID-11926 | 2±0                    | 5± 1  | 17± 5 | 14± 7 | 4     | 2     | 2     |
| ID-15036 | 18±2                   | 53± 9 | 92±19 | 64±22 | 16    | 3     | 8     |
| MX1      | 10±1                   | 10± 2 | 20± 4 | 19± 8 | 7     | 6     | 4     |
| MX11     | 5±1                    | 48±12 | 94±21 | 69±23 | 15    | 5     | 2     |
| ID-15010 | 27±4                   | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. |
| MX6      | 35±5                   | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. |
| MX9      | 21±4                   | 26± 2 | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. |

168時間は2例の平均値±標準偏差

30日、13、26週間は3例分をプールしてn=1で検討した。

N. D. : ピークが検出されなかった。



表へー41(2) [TH-<sup>14</sup>C] ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与したDA系有色ラットにおける血清および眼球抽出液中放射性成分濃度 (平均値±標準偏差)

| 成 分      | 放射能濃度 (ng eq. /g) (n=3) |         |          |        |     |      |      |
|----------|-------------------------|---------|----------|--------|-----|------|------|
|          | 血清                      | 眼 球     |          |        |     |      |      |
|          | 1時間                     | 1時間     | 24時間     | 168時間  | 30日 | 13週間 | 26週間 |
| ペロスピロン   | 4±1                     | 57±12   | 92±19    | 46±17  | 12  | 5    | 6    |
| ID-11926 | 3±1                     | 25±7    | 40±8     | 21±8   | 7   | 3    | 2    |
| ID-15036 | 16±2                    | 112±36  | 188±32   | 87±28  | 20  | 8    | 8    |
| MX1      | 9±2                     | 69±22   | 157±14   | 54±6   | 9   | 14   | 5    |
| MX11     | 25±5                    | 108±31  | 207±26   | 93±28  | 17  | 13   | 6    |
| ID-11614 | 31±6                    | 675±328 | 1356±189 | 263±41 | 61  | 33   | 5    |
| ID-15001 | 35±10                   | 73±28   | 86±2     | 22±4   | 5   | 8    | 3    |
| ID-15002 | 24±4                    | 80±35   | 144±6    | 61±14  | 11  | 31   | 4    |

30日、13、26週間は3例分をプールしてn=1で分析した。

#### 6) 胎児および乳汁中代謝物

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した妊娠20日目のラットにおいて、母体血清中の代謝物組成は非妊娠の雌ラット (294頁表へー29) と同様であった。また、胎児血清および胎児中には、母体血清中と同様の代謝物が、同様の組成で認められた (表へー42)。

表へー42 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した妊娠20日目のラット血清、胎児および胎児血清における代謝物濃度 (平均値±標準偏差)

| 成 分      | 濃度 (ng eq. /g または ml) (n=3) |                    |       |                    |        |       |
|----------|-----------------------------|--------------------|-------|--------------------|--------|-------|
|          | 母体血清                        |                    | 胎児血清  |                    | 胎 児    |       |
|          | 30分                         | 24時間 <sup>a)</sup> | 30分   | 24時間 <sup>a)</sup> | 30分    | 24時間  |
| ペロスピロン   | 204±104                     | N.D.               | 68±57 | 1                  | 134±51 | 9±3   |
| ID-15036 | 272±80                      | 1                  | 41±23 | 2                  | 68±24  | 15±3  |
| MX1      | 93±30                       | 1                  | N.D.  | N.D.               | 21±11  | 22±2  |
| MX11     | 66±24                       | 1                  | 9±5   | 1                  | 13±3   | 5±1   |
| ID-11926 | 22±9                        | N.D.               | 11±9  | N.D.               | 14±4   | 16±4  |
| ID-15010 | 102±65                      | N.D.               | 87±45 | 2                  | 74±47  | 10±13 |
| MX6      | 91±37                       | 1                  | 41±16 | 13                 | 33±15  | 16±5  |
| MX9      | 30±9                        | 1                  | 5±3   | 3                  | 6±1    | 5±3   |

a) 例数分をプールしてn=1で検討した。

N.D. : < 0.5

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した哺育中の雌ラットにおいて、乳汁中に血清中と同様の代謝物が認められたが、乳汁中ではペロスピロン、ID-11926、MX6およびMX9が血清中よりも高い濃度を示した (表へー43)。

表へー43 [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与した哺育中の雌ラット  
血清および乳汁における代謝物濃度（平均値±標準偏差）

| 成分       | 濃度 (ng eq. /ml) (n=3) |      |                   |        |       |      |
|----------|-----------------------|------|-------------------|--------|-------|------|
|          | 血 清                   |      |                   | 乳 汁    |       |      |
|          | 30分                   | 4時間  | 8時間 <sup>a)</sup> | 30分    | 4時間   | 8時間  |
| ペロスピロン   | 52±13                 | 9±3  | 4                 | 111±24 | 20±7  | 13±8 |
| ID-15036 | 136±33                | 23±5 | 9                 | 84±25  | 21±4  | 14±4 |
| MX1      | 39±4                  | 10±3 | 5                 | 23±8   | 16±3  | 13±2 |
| MX11     | 48±6                  | 16±1 | 6                 | 25±12  | 7±3   | 4±1  |
| ID-11926 | 11±2                  | 5±1  | 2                 | 67±12  | 19±8  | 13±5 |
| ID-15010 | 42±11                 | 9±4  | 3                 | 15±6   | 5±1   | 4±1  |
| MX6      | 40±12                 | 12±7 | 3                 | 99±22  | 40±16 | 14±4 |
| MX9      | 18±1                  | 8±1  | 3                 | 7±2    | 19±5  | 19±3 |

a) 例数分をプールして n=1で検討した。

#### 7) 代謝酵素系 (in vitro試験)

ヒト肝ミクロソームP450の11分子種の酵母発現系を用いた検討で、ペロスピロンの肝ミクロソームにおける代謝には、主にCYP1A1、2C8、2D6、3A4が関与しており、中でもCYP3A4の寄与が最も大きいことが示された。また、各分子種について、CYP1A1はMX6、ID-11614、MX1およびMX11を、CYP2C8はMX1およびID-11614を、CYP2D6はMX1およびID-15002を、CYP3A4はID-15036、ID-11614、MX11およびID-15001を主に生成し、いずれの分子種においても、ペロスピロンの主な代謝経路である、1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミド部分の水酸化反応とブチレン鎖とピペラジンのN-脱アルキルによる開裂の、両経路の代謝物が認められた（291頁図へー13）。従って、CYP2D6の活性が遺伝的に低いヒトにおいても、ペロスピロンは他の分子種で十分代謝され、血清中ペロスピロン濃度の異常な上昇はないものと考えられた。

# 8) 肝薬物代謝酵素系に対する影響

ペロスピロンを10 および100 mg/kg/dayの用量で、ラットに単回または1日1回14日間反復投与した場合、肝薬物代謝酵素系の誘導および阻害は認められなかった（表へー44）。

表へー44 ペロスピロンのラットにおける肝薬物代謝系への影響（平均値±標準偏差, n=5）

|                                                 | 群                              | 相対肝重量<br>(%)           | 酵 素 活 性                       |                                              |                                              |                                                  |
|-------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                 |                                |                        | P-450量<br>nmol/<br>mg protein | アミピリン<br>N-デメチラーゼ<br>nmol/min/<br>mg protein | アニリン<br>ハイドロキシラーゼ<br>nmol/min/<br>mg protein | 7-エトキシマリン<br>O-デメチラーゼ<br>nmol/min/<br>mg protein |
| 単<br>回<br>投<br>与                                | 対照                             | 3.15±0.12<br>(1.00)    | 0.670±0.065<br>(1.00)         | 6.55±1.97<br>(1.00)                          | 0.916±0.137<br>(1.00)                        | 0.841±0.224<br>(1.00)                            |
|                                                 | 10 mg/kg                       | 3.05±0.20<br>(0.97)    | 0.668±0.085<br>(1.00)         | 7.71±0.90<br>(1.18)                          | 0.963±0.052<br>(1.05)                        | 0.799±0.074<br>(0.95)                            |
|                                                 | 100 mg/kg                      | 3.31±0.06<br>(1.05)    | 0.610±0.061<br>(0.91)         | 7.00±0.83<br>(1.07)                          | 0.817±0.046<br>(0.89)                        | 0.658±0.061<br>(0.78)                            |
|                                                 | 陽性対照 <sup>a)</sup><br>80 mg/kg | 3.89±0.17***<br>(1.24) | 1.512±0.171***<br>(2.25)      | 12.62±0.49***<br>(1.93)                      | 1.275±0.051***<br>(1.39)                     | 2.387±0.291***<br>(2.84)                         |
| 14<br>回<br>投<br>与                               | 対照                             | 3.24±0.15<br>(1.00)    | 0.695±0.086<br>(1.00)         | 8.27±1.92<br>(1.00)                          | 0.948±0.100<br>(1.00)                        | 1.036±0.215<br>(1.00)                            |
|                                                 | 10 mg/kg                       | 3.19±0.13<br>(0.98)    | 0.706±0.089<br>(1.01)         | 7.57±1.91<br>(0.91)                          | 0.949±0.073<br>(1.00)                        | 0.944±0.211<br>(0.91)                            |
|                                                 | 100 mg/kg                      | 2.98±0.10*<br>(0.92)   | 0.680±0.104<br>(0.98)         | 6.00±0.52<br>(0.73)                          | 1.058±0.073<br>(1.12)                        | 0.904±0.063<br>(0.87)                            |
|                                                 | 陽性対照 <sup>a)</sup><br>80 mg/kg | 4.08±0.11***<br>(1.26) | 1.586±0.112***<br>(2.28)      | 11.68±0.95**<br>(1.41)                       | 1.284±0.118**<br>(1.35)                      | 2.424±0.397***<br>(2.34)                         |
| 14<br>回<br>投<br>与<br>後<br>1<br>週<br>間<br>休<br>薬 | 対照                             | 3.26±0.15<br>(1.00)    | 0.695±0.061<br>(1.00)         | 9.45±0.87<br>(1.00)                          | 0.973±0.065<br>(1.00)                        | 0.791±0.113<br>(1.00)                            |
|                                                 | 10 mg/kg                       | 3.10±0.14<br>(0.95)    | 0.661±0.046<br>(0.95)         | 9.28±1.00<br>(0.98)                          | 0.978±0.041<br>(1.01)                        | 0.825±0.193<br>(1.04)                            |
|                                                 | 100 mg/kg                      | 3.19±0.13<br>(0.98)    | 0.616±0.057<br>(0.89)         | 8.58±1.03<br>(0.91)                          | 0.958±0.096<br>(0.98)                        | 0.752±0.054<br>(0.95)                            |
|                                                 | 陽性対照 <sup>a)</sup><br>80 mg/kg | 4.02±0.29***<br>(1.24) | 1.369±0.230***<br>(1.97)      | 12.88±1.07***<br>(1.36)                      | 1.149±0.059**<br>(1.18)                      | 2.109±0.309***<br>(2.67)                         |

\* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01, \*\*\* : P < 0.001

(対照群との比較：陽性対照群はStudentのt検定、ペロスピロン投与群はDunnettの多重比較)

a) 陽性対照：フェノバルビタール（80 mg/kg/day で4日間腹腔内投与した。）

#### (4) 排泄

##### 1) 尿、糞および呼吸への排泄

###### ①単回投与

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与した7週齢の雄ラットにおいて、投与放射能の22%が尿中に、74%が糞中に排泄され、呼吸中にはほとんど排泄されなかった(表へー45(1))。尿および糞中排泄率は、雄ラットと雌ラット、食餌の有無、7週齢と20カ月齢、[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンと[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンで変化しなかった(表へー45(1), (3))。100 mg/kgを経口投与した時は、1および10 mg/kgを投与した時に比べて、尿中排泄率が約10%高かった(表へー45(1))。

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したサルにおいて、投与放射能の40%が尿中に、46%が糞中に排泄され、ラットよりも尿中に排泄される比率が高かった(表へー45(2))。[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを投与した時、[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを投与した時と比べて尿中排泄率が約10%低かった(表へー45(2))。

また、対照ラットと比べて肝障害ラットでは尿中排泄率が上昇し、腎障害ラットでは尿中排泄率が低下した(表へー45(3))。これは、それぞれ胆汁排泄を含む肝機能の低下または腎排泄機能の低下に起因すると考えられた。

表へー45(1) [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンまたは[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを単回投与したラットにおける尿、糞および呼吸中放射能排泄率

| 標識位置                  | 投与量<br>(mg/kg)<br>投与経路 | 性別<br>(食餌) | 試料                | 累積放射能排泄率 (% of dose) <sup>a)</sup> |           |            |            |                 |
|-----------------------|------------------------|------------|-------------------|------------------------------------|-----------|------------|------------|-----------------|
|                       |                        |            |                   | 0-8時間                              | 0-24時間    | 0-48時間     | 0-72時間     | 0-168時間         |
| [CO- <sup>14</sup> C] | 10<br>経口<br>(n=5)      | 雄<br>(非絶食) | 尿<br>糞<br>呼吸<br>計 | 14.5±1.80                          | 20.9±1.25 | 21.5±1.26  | 21.7±1.26  | — <sup>b)</sup> |
|                       |                        |            |                   | 0.4±0.74                           | 65.5±5.22 | 73.5±2.58  | 74.0±2.59  | —               |
|                       |                        |            |                   | < 0.1                              | < 0.1     | < 0.1      | < 0.1      | —               |
|                       |                        |            |                   | 15.0±1.89                          | 86.4±4.81 | 95.1±2.25  | 95.8±2.30  | —               |
| [CO- <sup>14</sup> C] | 10<br>経口<br>(n=5)      | 雌<br>(非絶食) | 尿<br>糞<br>計       | 9.8±2.10                           | 14.7±1.24 | 15.1±1.23  | 15.2±1.23  | —               |
|                       |                        |            |                   | < 0.1                              | 57.5±9.47 | 77.5±4.45  | 78.0±4.18  | —               |
|                       |                        |            |                   | 9.8±2.10                           | 72.3±9.93 | 92.6±4.13  | 93.2±3.84  | —               |
| [CO- <sup>14</sup> C] | 1<br>経口<br>(n=5)       | 雄<br>(絶食)  | 尿<br>糞<br>計       | 18.3±2.17                          | 21.1±2.20 | 21.4±2.16  | 21.5±2.16  | 21.6±2.18       |
|                       |                        |            |                   | 0.1±0.02                           | 71.3±8.00 | 74.6±7.33  | 75.3±7.47  | 75.7±7.53       |
|                       |                        |            |                   | 18.3±2.17                          | 92.4±6.63 | 96.0±5.50  | 96.7±5.56  | 97.3±5.61       |
| [CO- <sup>14</sup> C] | 10<br>経口<br>(n=5)      | 雄<br>(絶食)  | 尿<br>糞<br>計       | 16.7±2.99                          | 21.0±1.94 | 21.2±1.92  | 21.4±1.95  | 21.7±1.71       |
|                       |                        |            |                   | 1.2±2.51                           | 70.2±1.38 | 71.7±1.14  | 71.9±1.09  | 72.1±1.09       |
|                       |                        |            |                   | 17.8±5.13                          | 91.3±2.04 | 92.9±1.76  | 93.2±1.78  | 93.7±1.51       |
| [CO- <sup>14</sup> C] | 100<br>経口<br>(n=5)     | 雄<br>(絶食)  | 尿<br>糞<br>計       | 21.7±5.04                          | 29.6±3.18 | 29.9±3.18  | 30.0±3.20  | 30.1±3.13       |
|                       |                        |            |                   | 0.1±0.07                           | 57.4±5.70 | 64.9±0.99  | 65.7±2.11  | 65.9±2.01       |
|                       |                        |            |                   | 21.8±5.09                          | 87.0±6.60 | 94.8±2.65  | 95.7±2.47  | 96.0±2.52       |
| [TH- <sup>14</sup> C] | 10<br>経口<br>(n=5)      | 雄<br>(非絶食) | 尿<br>糞<br>計       | 12.5±2.07                          | 20.4±1.07 | 21.5±1.09  | 21.8±1.10  | —               |
|                       |                        |            |                   | 0.1±0.07                           | 65.6±3.05 | 69.9±1.56  | 70.2±1.52  | —               |
|                       |                        |            |                   | 12.5±2.09                          | 86.0±3.64 | 91.4±2.01  | 92.0±1.98  | —               |
| [TH- <sup>14</sup> C] | 1.5<br>静脈内<br>(n=5)    | 雄<br>(非絶食) | 尿<br>糞<br>計       | 20.5±1.25                          | 26.8±1.09 | 27.9±1.18  | 28.2±1.19  | 28.7±1.26       |
|                       |                        |            |                   | 1.0±0.44                           | 55.6±4.45 | 73.5±2.31  | 74.4±2.31  | 75.3±2.30       |
|                       |                        |            |                   | 21.5±1.01                          | 82.4±3.85 | 101.4±3.17 | 102.6±3.15 | 104.0±3.18      |

a) 平均値±標準偏差

b) 検討せず

表へー45(2) [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンまたは[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを単回投与した  
カニクイザルにおける尿および糞中放射能排泄率

| 標識位置                  | 投与量<br>(mg/kg)<br>投与経路 | 性別<br>(食餌) | 試料          | 累積放射能排泄率 ( % of dose ) <sup>a)</sup> |           |           |           |           |
|-----------------------|------------------------|------------|-------------|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                       |                        |            |             | 0-8時間                                | 0-24時間    | 0-48時間    | 0-72時間    | 0-168時間   |
| [C0- <sup>14</sup> C] | 10<br>経口<br>(n=3)      | 雄<br>(絶食)  | 尿<br>糞<br>計 | 22.2±14.7                            | 34.9± 8.2 | 37.6± 7.1 | 38.3± 7.1 | 39.6± 7.3 |
|                       |                        |            |             | — <sup>b)</sup>                      | 3.5± 3.3  | 29.7± 6.0 | 43.9± 3.1 | 46.1± 4.4 |
|                       |                        |            |             | —                                    | 38.3± 9.5 | 67.2± 9.3 | 82.1± 4.5 | 85.7± 3.9 |
| [TH- <sup>14</sup> C] | 10<br>経口<br>(n=3)      | 雄<br>(絶食)  | 尿<br>糞<br>計 | 8.7± 5.2                             | 23.7± 5.9 | 30.2± 3.3 | 31.1± 3.4 | 31.7± 3.5 |
|                       |                        |            |             | —                                    | 4.5± 3.9  | 36.9±18.6 | 57.6± 4.0 | 58.9± 3.5 |
|                       |                        |            |             | —                                    | 28.2± 8.0 | 67.1±15.3 | 88.7± 1.5 | 90.6± 1.1 |
| [C0- <sup>14</sup> C] | 1.5<br>静脈内<br>(n=1)    | 雄<br>(絶食)  | 尿<br>糞<br>計 | 36.2                                 | 39.8      | 40.7      | 41.2      | 42.3      |
|                       |                        |            |             | —                                    | 21.0      | 40.4      | 41.6      | 42.3      |
|                       |                        |            |             | —                                    | 60.8      | 81.1      | 82.8      | 84.6      |

a) 平均値±標準偏差

b) 検討せず

表へー45(3) [C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg単回経口投与した7週齢、20カ月齢、  
肝障害および腎障害ラットにおける尿および糞中放射能排泄率

|                | 試料          | 累積放射能排泄率 ( % of dose ) <sup>a)</sup> |            |            |           |            |            |
|----------------|-------------|--------------------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|
|                |             | 0-4時間                                | 0-8時間      | 0-24時間     | 0-48時間    | 0-72時間     | 0-168時間    |
| 7週齢<br>(n=5)   | 尿<br>糞<br>計 | — <sup>b)</sup>                      | 14.1± 1.16 | 18.8± 1.51 | 19.1±1.61 | 19.1±1.59  | 19.2±1.59  |
|                |             | —                                    | < 0.05     | 64.6±10.41 | 74.0±2.50 | 74.4±2.57  | 74.7±2.55  |
|                |             | —                                    | 14.1± 1.16 | 83.4± 9.38 | 93.1±2.56 | 93.5±2.71  | 93.9±2.71  |
| 20カ月齢<br>(n=5) | 尿<br>糞<br>計 | —                                    | 13.3± 1.52 | 21.8± 2.30 | 23.3±2.22 | 23.5±2.26  | 23.8±2.33  |
|                |             | —                                    | 0.0± 0.01  | 7.9±11.34  | 73.9±2.36 | 77.1±2.11  | 77.9±2.11  |
|                |             | —                                    | 13.3± 1.53 | 29.7±13.41 | 97.2±2.83 | 100.6±1.15 | 101.7±1.34 |
| 肝障害<br>(n=5)   | 尿<br>糞<br>計 | 9.0±5.78                             | 14.8± 6.64 | 23.9± 4.43 | 27.3±4.07 | 27.6±4.16  | 27.9±4.18  |
|                |             | —                                    | 7.9± 9.40  | 42.4±21.31 | 64.0±3.05 | 67.5±4.60  | 68.7±4.58  |
|                |             | —                                    | 22.7±13.54 | 66.2±22.35 | 91.3±1.56 | 95.1±0.50  | 96.6±0.74  |
| 腎障害<br>(n=5)   | 尿<br>糞<br>計 | 4.1±0.65                             | 6.4± 0.80  | 9.6± 0.86  | 9.7±0.87  | 9.7±0.88   | 9.8±0.89   |
|                |             | —                                    | 0.7± 1.22  | 66.0± 7.21 | 82.4±3.63 | 83.1±3.27  | 83.3±3.23  |
|                |             | —                                    | 7.0± 1.47  | 75.6± 7.15 | 92.9±3.46 | 92.8±2.97  | 93.1±2.95  |

a) 平均値±標準偏差

b) 検討せず

## ②反復投与

ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回13日間前投与後に、[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットにおいて、尿および糞中放射能排泄率は単回投与後と差がなく、前投与の影響は認められなかった(表へー46)。また、[C0-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回14日間反復経口投与したラットにおいて、累積尿および糞中放射能排泄率は、単回投与後と大差なかった(表へー46)。

表へー46 ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回13日間前投与後に[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与または[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg/dayの割合で1日1回14日間反復経口投与したラットにおける尿および糞中放射能排泄率（平均値±標準偏差）

| 投与化合物および回数<br>(10 mg/kg/day)                    | 試料 | 累積放射能排泄率(% of dose) (n=5) |           |           |
|-------------------------------------------------|----|---------------------------|-----------|-----------|
|                                                 |    | 0-24時間                    | 0-48時間    | 0-72時間    |
| [CO- <sup>14</sup> C]ペロスピロン1回                   | 尿  | 18.8± 1.51                | 19.1±1.61 | 19.1±1.59 |
|                                                 | 糞  | 64.6±10.41                | 74.0±2.50 | 74.4±2.57 |
|                                                 | 計  | 83.4± 9.38                | 93.1±2.56 | 93.5±2.71 |
| ペロスピロン13回<br>+<br>[CO- <sup>14</sup> C]ペロスピロン1回 | 尿  | 20.2± 1.93                | 20.5±1.97 | 20.9±2.12 |
|                                                 | 糞  | 66.9± 3.98                | 72.1±3.54 | 72.8±3.47 |
|                                                 | 計  | 87.1± 3.70                | 92.6±3.87 | 93.7±3.38 |
| [CO- <sup>14</sup> C]ペロスピロン14回                  | 尿  | 21.1± 1.18                | 21.2±1.19 | 21.4±1.19 |
|                                                 | 糞  | 73.3± 0.87                | 73.8±0.85 | 73.9±0.83 |
|                                                 | 計  | 94.4± 0.97                | 95.0±0.91 | 95.3±0.90 |

## 2) 胆汁排泄および腸肝循環

[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットにおいて、投与放射能の40%が胆汁中に、21%が尿中に排泄され、合計60%が消化管から吸収されていると考えられた(表へー47)。胆汁、尿および糞中への排泄率は、雄ラットと雌ラット、[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンと[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンで大きな差はなかった(表へー47)。

また、[CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットの投与後24時間までの排泄胆汁を、別のラットの十二指腸に投与した時、投与放射能の7%が胆汁中に、7%が尿中に排泄されたことから、14%が再吸収されていることが示された(表へー47)。

表へー47 [CO-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを10 mg/kg経口投与したラットにおける胆汁排泄および腸肝循環（平均値±標準偏差）

| 試験   | 標識位置<br>投与量                                        | 試料 | 累積放射能排泄率(% of dose) |            |            |           |
|------|----------------------------------------------------|----|---------------------|------------|------------|-----------|
|      |                                                    |    | 0-4時間               | 0-8時間      | 0-24時間     | 0-48時間    |
| 胆汁排泄 | [CO- <sup>14</sup> C]<br>10 mg/kg<br>雄<br>(n=5)    | 胆汁 | 16.8±7.95           | 23.8± 8.22 | 37.5± 6.93 | 39.5±6.44 |
|      |                                                    | 尿  | 4.6±3.28            | 8.7± 4.62  | 19.6± 2.03 | 20.5±2.27 |
|      |                                                    | 糞  | —                   | 0.3± 0.36  | 24.3± 5.96 | 32.8±1.34 |
|      |                                                    | 計  | —                   | 32.8±11.13 | 81.5±10.23 | 92.7±4.93 |
|      | [CO- <sup>14</sup> C]<br>10 mg/kg<br>雌<br>(n=5)    | 胆汁 | 14.8±6.27           | 25.3±10.13 | 36.7± 8.20 | 40.4±5.27 |
|      |                                                    | 尿  | —                   | 4.9± 4.49  | 14.5± 2.86 | 17.8±3.00 |
|      |                                                    | 糞  | —                   | 0.2± 0.38  | 7.9±11.73  | 30.4±5.21 |
|      |                                                    | 計  | —                   | 30.4±11.71 | 59.1±19.16 | 88.6±4.77 |
|      | [TH- <sup>14</sup> C]<br>10 mg/kg<br>雄<br>(n=3)    | 胆汁 | 6.8±6.08            | 12.0±10.20 | 32.3± 3.95 | 35.1±5.14 |
|      |                                                    | 尿  | 2.5±0.33            | 4.1± 1.17  | 14.8± 5.12 | 16.4±4.56 |
|      |                                                    | 糞  | —                   | 0.1± 0.10  | 19.3±11.94 | 37.4±1.34 |
|      |                                                    | 計  | —                   | 16.2±10.25 | 66.4±12.06 | 88.8±0.98 |
| 腸肝循環 | [CO- <sup>14</sup> C]<br>62 µg eq./匹<br>雄<br>(n=5) | 胆汁 | 3.1±2.15            | 5.2± 2.22  | 6.9± 1.93  | 7.3±1.84  |
|      |                                                    | 尿  | —                   | 4.8± 1.00  | 6.7± 1.13  | 6.9±1.23  |
|      |                                                    | 糞  | —                   | 5.1±10.39  | 71.0± 9.38 | 78.2±2.55 |
|      |                                                    | 計  | —                   | 15.1±11.04 | 84.6± 8.69 | 92.4±1.88 |

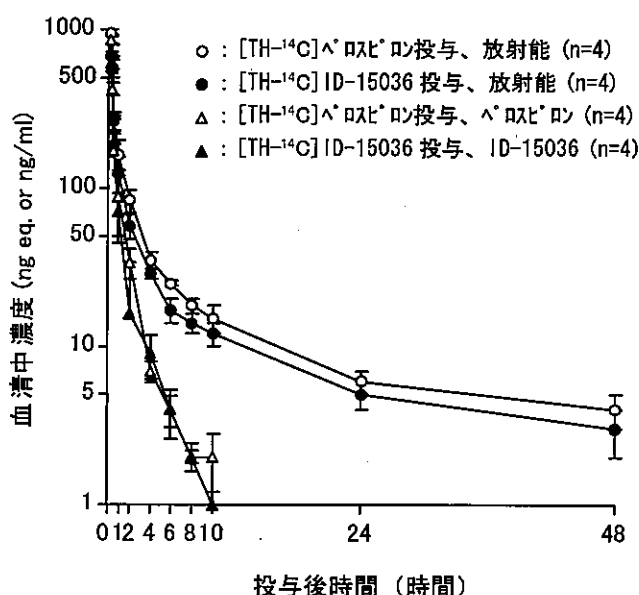
—：検討せず

# (5) 主要代謝物の体内動態

[TH-<sup>14</sup>C]ID-15036を1.5 mg/kg静脈内投与したラットにおいて、血清中放射能濃度は、[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを1.5 mg/kg静脈内投与した場合とほぼ同様の推移を示した（図へー14、表へー48）。

尿および糞中放射能排泄率は、[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを投与した場合と比較して尿中排泄率がやや高かった（表へー49）。

全身オートラジオグラフィーでの体内放射能分布は、[TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンを投与した場合と同様のパターンを示した（図へー15）。血清および尿中放射能の大部分をID-15036が占めた（表へー50、51）。



図へー14 [TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンおよび[TH-<sup>14</sup>C]ID-15036を1.5 mg/kg静脈内投与したラットにおける血清中放射能および未変化体濃度（平均値±標準偏差）  
ペロスピロン、ID-15036は投与後10時間まで検討した。

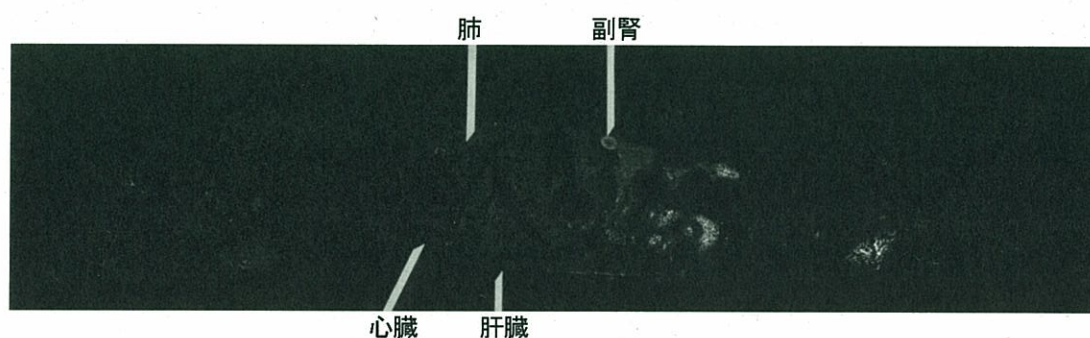
表へー48 [TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンおよび[TH-<sup>14</sup>C]ID-15036を1.5mg/kg静脈内投与したラットにおける血清中放射能および未変化体濃度の薬物動態パラメータ

| 投与物質              | 成分              | C <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(ng eq. or ng/ml) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC<br>(ng eq. or ng·hr/ml) |
|-------------------|-----------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| へ°ロスピ°ン<br>(n=4)  | <sup>14</sup> C | 953±53                                              | 0.083                    | 10.6[10-24]              | 1081[0-48]                  |
|                   | へ°ロスピ°ン         | 867±54                                              | 0.083                    | 2.2[4-10]                | 456[0-10]                   |
| ID-15036<br>(n=4) | <sup>14</sup> C | 687±133                                             | 0.083                    | 11.1[10-24]              | 897[0-48]                   |
|                   | ID-15036        | 614±118                                             | 0.083                    | 1.8[4-10]                | 417[0-10]                   |

a) 平均値±標準偏差（各時点で動物を屠殺しているため、AUCの標準偏差は算出できない）  
[ ] 内は算出期間（hr）

表へー49 [TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンおよび[TH-<sup>14</sup>C] ID-15036を1.5 mg/kg静脈内投与したラットにおける尿および糞中放射能排泄率（平均値±標準偏差）

| 投与物質              | 投与量<br>(mg/kg) | 試料  | 累積放射能排泄率(% of dose) |            |            |            |
|-------------------|----------------|-----|---------------------|------------|------------|------------|
|                   |                |     | 0-8時間               | 0-24時間     | 0-48時間     | 0-168時間    |
| ペロスピロン<br>(n=4)   | 1.5            | 尿糞計 | 20.5±1.25           | 26.8±1.09  | 27.9±1.18  | 28.7±1.26  |
|                   |                |     | 1.0±0.44            | 55.6±4.45  | 73.5±2.31  | 75.8±2.30  |
|                   |                |     | 21.5±1.01           | 82.4±3.85  | 101.4±3.17 | 104.0±3.18 |
| ID-15036<br>(n=4) | 1.5            | 尿糞計 | 25.5±2.75           | 30.0±2.43  | 31.0±2.46  | 31.8±2.50  |
|                   |                |     | 0.2±0.17            | 53.5±11.16 | 64.8±2.94  | 67.0±2.13  |
|                   |                |     | 25.7±2.90           | 83.5±11.55 | 95.8±3.55  | 98.8±2.40  |



図へー15 [TH-<sup>14</sup>C] ID-15036を1.5 mg/kg静脈内投与したラットにおける全身オートラジオグラフィー（投与後5分）

表へー50 [TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンまたは[TH-<sup>14</sup>C] ID-15036を1.5 mg/kg静脈内投与したラットにおける血清中代謝物濃度（平均値±標準偏差）

| 投与物質     | 成分       | 血清中濃度 (ng eq./ml) (n=4) |           |          |         |         |       |       |       |
|----------|----------|-------------------------|-----------|----------|---------|---------|-------|-------|-------|
|          |          | 5分                      | 15分       | 30分      | 1時間     | 2時間     | 4時間   | 6時間   | 10時間  |
| ペロスピロン   | ペロスピロン   | 867±54.0                | 425±39.1  | 175±15.9 | 88±42.5 | 34±7.1  | 7±1.1 | 4±0.9 | 2±0.4 |
|          | ID-15036 | 21±1.2                  | 55±72.5   | 9±1.9    | 6±1.0   | 5±2.4   | 2±0.3 | 1±0.1 | 1±0.1 |
|          | MX1      | 6±1.2                   | 7±2.9     | 4±0.8    | 3±0.6   | 3±0.3   | 2±0.4 | 3±0.7 | 3±0.6 |
|          | MX11     | 7±3.3                   | 8±2.9     | 7±0.5    | 7±0.7   | 3±0.5   | 1±0.2 | 1±0.4 | 1±0.3 |
|          | ID-11926 | 1±0.9                   | 2±1.1     | 1±0.3    | 1±0.2   | 1±0.1   | N.D.  | N.D.  | N.D.  |
|          | ID-11614 | 8±1.2                   | 8±4.7     | 5±1.1    | 4±0.7   | 3±0.8   | 2±0.8 | 1±0.4 | 1±0.1 |
|          | ID-15001 | 4±3.0                   | 3±1.1     | 4±0.4    | 2±0.4   | 3±0.6   | 2±0.0 | 1±0.3 | 1±0.1 |
| ID-15002 | ID-15002 | 6±4.9                   | 10±4.2    | 15±4.0   | 11±2.0  | 8±1.7   | 1±0.4 | 2±0.3 | 1±0.1 |
|          | ID-15036 | 614±118.3               | 575±107.7 | 195±27.1 | 72±22.0 | 16±18.0 | 9±2.8 | 4±1.4 | 2±0.2 |
|          | MX1      | N.D.                    | N.D.      | N.D.     | N.D.    | N.D.    | N.D.  | N.D.  | N.D.  |
|          | MX11     | 4±1.5                   | 4±2.0     | 5±1.3    | 5±3.4   | 1±1.3   | 1±0.2 | N.D.  | N.D.  |
|          | ID-11926 | 2±1.2                   | 1±0.2     | 1±0.2    | N.D.    | N.D.    | N.D.  | N.D.  | N.D.  |
|          | ID-11614 | 6±4.0                   | 12±2.5    | 5±1.9    | 4±0.9   | 2±0.6   | 1±0.1 | 2±0.3 | 1±0.4 |
|          | ID-15001 | 1±0.1                   | 3±0.8     | 2±0.9    | 1±0.6   | 2±0.4   | 1±0.2 | 1±0.3 | 1±0.2 |
| ID-15002 | ID-15002 | 14±4.2                  | 14±1.8    | 14±2.4   | 9±0.7   | 3±0.7   | 1±0.3 | 1±0.2 | 1±0.1 |

N.D. : < 0.5



表へー51 [TH-<sup>14</sup>C]ペロスピロンまたは[TH-<sup>14</sup>C] ID-15036を1.5 mg/kg静脈内投与したラットにおける尿中代謝物排泄率 (平均値±標準偏差)

| 成分       | 尿中排泄率 (%) (n=4) |          |          |           |          |          |
|----------|-----------------|----------|----------|-----------|----------|----------|
|          | ペロスピロン          |          |          | ID-15036  |          |          |
|          | 0-4時間           | 4-8時間    | 8-24時間   | 0-4時間     | 4-8時間    | 8-24時間   |
| ペロスピロン   | 4.0±1.71        | 0.5±0.30 | 0.3±0.13 | N.D.      | N.D.     | N.D.     |
| ID-15036 | 0.4±0.11        | 0.1±0.06 | 0.1±0.05 | 10.8±0.47 | 0.6±0.15 | 0.6±0.21 |
| MX1      | 0.1±0.03        | 0.1±0.04 | 0.2±0.06 | N.D.      | N.D.     | N.D.     |
| MX11     | 0.3±0.10        | 0.1±0.07 | 0.3±0.12 | 0.3±0.01  | N.D.     | 0.1±0.04 |
| ID-11926 | N.D.            | N.D.     | N.D.     | N.D.      | N.D.     | N.D.     |
| ID-11614 | 0.5±0.13        | 0.2±0.13 | 0.5±0.23 | 0.3±0.05  | 0.1±0.05 | 0.2±0.07 |
| ID-15001 | 1.3±0.32        | 0.4±0.28 | 0.4±0.17 | 0.8±0.17  | 0.1±0.03 | 0.2±0.03 |
| ID-15002 | 2.9±0.74        | 0.9±0.62 | 0.7±0.23 | 3.4±0.94  | 0.4±0.14 | 0.5±0.08 |

N.D. : < 0.05

#### (6) 薬物相互作用

ビペリデン、フルニトラゼパム、ハロペリドールおよびジアゼパムを代表的な併用薬として、蛋白結合および代謝におけるペロスピロンとの相互作用について検討した。各薬物の濃度は、分析感度も考慮した上で、臨床で予想される最高血清中濃度付近に設定した。

##### 1) 蛋白結合

併用薬とペロスピロンの相互に、ヒト血清に対するin vitro蛋白結合における共存の影響は認められなかった (表へー52、53)。

表へー52 ペロスピロンのヒト血清蛋白結合における併用薬の影響 (平均値±標準偏差)

| 併用薬 (濃度)            | ペロスピロンの蛋白結合率 (%) |
|---------------------|------------------|
| なし                  | 97.6 ± 0.31      |
| ビペリデン (25 ng/ml)    | 97.7 ± 0.24      |
| フルニトラゼパム (20 ng/ml) | 97.7 ± 0.05      |
| ハロペリドール (10 ng/ml)  | 97.5 ± 0.16      |
| ジアゼパム (400 ng/ml)   | 97.6 ± 0.03      |

数値は3例の平均値±標準偏差を示す

ペロスピロン濃度は100 ng/ml

表へー53 併用薬のヒト血清蛋白結合におけるペロスピロンの影響

| 併用薬 (濃度)            | 併用薬の蛋白結合率 (%) |             |
|---------------------|---------------|-------------|
|                     | ペロスピロン濃度      |             |
|                     | 0 ng/ml       | 100 ng/ml   |
| ビペリデン (25 ng/ml)    | 90.9 ± 0.72   | 88.0 ± 1.23 |
| フルニトラゼパム (20 ng/ml) | 85.3 ± 0.45   | 85.4 ± 1.80 |
| ハロペリドール (10 ng/ml)  | 92.9 ± 1.03   | 93.2 ± 0.69 |
| ジアゼパム (400 ng/ml)   | 98.7 ± 0.01   | 98.8 ± 0.02 |

数値は3例の平均値±標準偏差を示す

## 2) 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた検討で、臨床で予想される併用頻度の高い代表的薬剤4種とペロスピロンの相互に代謝の阻害は認められなかったが(表へー54、55)、ペロスピロンの代謝に主に関与するCYP3A4の特異的阻害剤であるケトコナゾールにより、ペロスピロンのヒト肝ミクロソームにおける代謝が強く阻害され(表へー54)、阻害定数(0.170  $\mu\text{M}$ )等からケトコナゾールとの併用で予想されるAUCの上昇は16~47%と見積もられた。従って、臨床でCYP3A4で代謝される薬剤やマクロライド系抗生物質等のCYP3A4の阻害作用を持つ薬剤と併用した場合は、ペロスピロンの代謝の阻害によって血中ペロスピロン濃度が上昇する可能性が示唆される。しかし、ヒトで1日用量の上限(48mg)を服用した場合を想定しても、併用薬によりケトコナゾールと同程度の強い代謝阻害が認められた場合の予想AUCは、健常人における8mg投与時のAUC(10.1~15.7ng $\cdot$ hr/ml:318頁表へー60)から推定すると、サルに無影響量(5 mg/kg:概略の致死量の約1/400)を投与した場合のAUC(10mg/kg投与時のAUC(620~1011ng $\cdot$ hr/ml:273頁表へー8)から推定)の1/2以下であり、死に至る重篤な副作用が発現する可能性は極めて低いと考えられた。

一方、ペロスピロンの代謝に主に寄与しているCYP3A4は、多くの薬剤の代謝に関与しており、その中で、テルフェナジンは、CYP3A4による代謝が阻害されると血中テルフェナジン濃度が上昇し、心臓に重篤な影響が認められることが報告されている<sup>1)</sup>。そこで、ペロスピロンがCYP3A4で代謝される併用薬の代謝を阻害し、併用薬の血中濃度が上昇する可能性について考察した。CYP3A4で代謝される薬剤として、テルフェナジン<sup>2,3)</sup>、ジアゼパム<sup>4,5)</sup>、ハロペリドール<sup>6,7)</sup>およびペロスピロンについて、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝反応における反応パラメータを表へー56に示した。

4種の化合物のKm値を比較すると、ジアゼパム>ハロペリドール>テルフェナジン>ペロスピロンの順で大きく、ペロスピロンをこれらの化合物と併用した場合、これらの化合物の代謝を阻害する可能性が示唆される。しかし、テルフェナジンよりもKm値が大きく、ペロスピロンによる代謝阻害を受けやすいと考えられるジアゼパムおよびハロペリドールに対して、ペロスピロンは、in vitro代謝実験で臨床でのC<sub>max</sub>の1000倍を超える100 $\mu\text{g/ml}$ (216  $\mu\text{M}$ )でも阻害作用を示さなかった(表へー55)。従って、臨床においてペロスピロンがテルフェナジンの代謝を阻害する可能性は低いと考えられる。

臨床においてCYP3A4で代謝される薬剤との併用が74例、CYP3A4の阻害作用を持つ薬剤との併用が3例認められたが、ペロスピロンとこれら薬剤との併用により、心電図異常を含めて副作用発現率が上昇するという事実は認められなかった(530頁)。ただし、中枢薬理作用の増強には投与量を減量する等の対応が必要と考えられ、使用上の注意(案)の「3.相互作用」の項に、「P450の分子種3A4の選択的阻害剤(マクロライド系抗生物質等)」として、「本剤による副作用が強くあらわれる可能性があるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること」「本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある」と記載し、注意を喚起することとした。

表へー54 ペロスピロンのin vitroヒト肝ミクロソーム代謝における併用薬の影響

| 併用薬濃度(μg/ml) | ペロスピロンの代謝変換率 <sup>a)</sup> |          |         |       |         |
|--------------|----------------------------|----------|---------|-------|---------|
|              | ビヘリテン                      | フルニトラゼパム | ハロペリドール | ジアゼパム | ケトコナゾール |
| 0.1          | 101                        | 103      | 105     | 102   | 41      |
| 1            | 104                        | 103      | 107     | 101   | 0       |
| 10           | 100                        | 97       | 71      | 94    | 0       |
| 100          | 71                         | 50       | 73      | 45    | 0       |

a) 併用薬を共存させない時のペロスピロン(0.2 μg/ml)の代謝変換率を100とした場合の相対値

表へー55 併用薬のin vitroヒト肝ミクロソーム代謝におけるペロスピロンの影響

| ペロスピロン濃度(μg/ml) | 併用薬の代謝変換率 <sup>a)</sup> |                        |                       |                      |
|-----------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|
|                 | ビヘリテン<br>(25 ng/ml)     | フルニトラゼパム<br>(20 ng/ml) | ハロペリドール<br>(10 ng/ml) | ジアゼパム<br>(400 ng/ml) |
| 0.1             | 135                     | 98                     | 172                   | 107                  |
| 1               | 122                     | 105                    | 232                   | 117                  |
| 10              | 78                      | 91                     | 200                   | 131                  |
| 100             | —                       | 106                    | 154                   | 109                  |

a) ペロスピロンを共存させない時の各併用薬の代謝変換率を100とした場合の相対値

—: 検討せず

表へー56 テルフェナジン、ジアゼパム、ハロペリドールおよびペロスピロンの  
in vitro代謝反応パラメータおよび臨床でのCmax

| 薬 剤                     | 代謝反応パラメータ <sup>a)</sup> |             | 臨床データ   |         |              |
|-------------------------|-------------------------|-------------|---------|---------|--------------|
|                         | Km                      | Vmax        | Dose    | Cmax    |              |
|                         | μM                      | nmol/min/mg | mg/man  | ng/ml   | μM           |
| テルフェナジン <sup>2,3)</sup> | 15 (14)                 | 0.46 (0.11) | 60 p.o. | <5      | <0.01        |
| ジアゼパム <sup>4,5)</sup>   | 557                     | 2.12        | 10 i.v. | 221~889 | 0.776~3.12   |
| ハロペリドール <sup>6,7)</sup> | 62                      | 0.289       | 20 p.o. | 10      | 0.0266       |
| ペロスピロン                  | 7.81                    | 6.56        | 32 p.o. | 10~62   | 0.0216~0.134 |

a) 肝ミクロソームにおける代謝反応パラメータ、括弧内はCYP3A4発現系での代謝反応パラメータ。

いずれの化合物の代謝もCYP3A4の寄与が大きいため、肝ミクロソームにおける代謝反応パラメータは主にCYP3A4による代謝反応を反映しているものと考えられる。

## 引用文献

- 1) Peter, K. Honig et al.: Terfenadine-Ketoconazole Interaction Pharmacokinetic and Electrocardiographic Consequences. J. Am. Med. Assoc., 269, 1513-1518(1993)
- 2) Regina, W. et al.: Human cytochrome p-450 3A4: in vitro drug-drug interaction patterns are substrate-dependent. Drug Metabol. Dispos., 28(3), 360-366(2000)
- 3) Honig, P. K. et al.: Terfenadine-ketoconazole interaction pharmacokinetic and electro-cardiographic consequences. J. Am. Med. Assoc., 269(12), 1513-1518(1993)
- 4) Zomorodi, K. et al.: Diazepam-omeprazole inhibition interaction: an in vitro investigation using human liver microsomes. Br. J. Clin. Pharmacol., 42, 157-162(1996)
- 5) Hussey, E. K. et al.: Evaluation of the pharmacokinetic interaction between diazepam and ACC-9653(a phenytoin prodrug) in healthy male volunteers. Pharmaceut. Res., 7, 1172-1176(1990)
- 6) Pan, L. P. et al.: Characterization of the cytochrome P450 isoenzymes involved in the in vitro N-dealkylation of haloperidol. Br. J. Clin. Pharmacol., 44, 557-564(1997)
- 7) Froemming, J. S. et al.: Pharmacokinetics of haloperidol. Clin. Pharmacokinet., 17, 396-423(1989)

### 3. ヒトにおける成績

健常成人男子被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験、臨床薬理試験、食事の影響試験および生物学的同等性試験において薬物動態を検討した。また、精神分裂病患者を対象とした前期第Ⅱ相試験および後期第Ⅱ相試験における患者の血清中薬物濃度を測定した（表へー57(1)）。これらの検討は、食事の影響試験における絶食下投与を除き、全て食後投与により行った。各測定法の感度は分析技術の進歩に伴って変化したが、その時期の基準に従って予め実施したバリデーションにより、検出下限以上の濃度を再現性良く測定可能であることが確認された（表へー57(2)）。

表へー57(1) ヒトにおける薬物動態試験一覧

| 試 験                  | 被験者 (n/群)                                | 投与量 (mg)                            | 測 定 項 目                                                      | 投与回数・期間         | 実施時期                 |
|----------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
| 第Ⅰ相試験                | 健常成人男子<br>単回予備(2)<br>単回本試験(6)<br>反復投与(6) | 1, 2, 4, 8<br>4, 8<br>4/回/日         | PER, M1/血清、尿 <sup>a)</sup>                                   | 単回<br>単回<br>3日間 | 1989. 12<br>～1990. 6 |
| 前期第Ⅱ相試験              | 患者男女(計10)                                | 8-16                                | PER, M1/血清 <sup>b)</sup>                                     | 4-8週間           | 1990. 11<br>～1992. 7 |
| 後期第Ⅱ相試験              | 患者男女(計89)                                | 4-32                                | PER, M1/血清 <sup>b)</sup>                                     | 4, 8週間          | 1992. 7<br>～1994. 6  |
| 臨床薬理<br>(定量脳波)       | 健常成人男子(12)                               | 2, 8                                | PER, M1/血清 <sup>b)</sup>                                     | 単回<br>クロスオーバー   | 1993. 4<br>～1994. 4  |
| 水溶液投与                | 健常成人男子(3)                                | 1 (PER)<br>1 ( <sup>13</sup> C-PER) | PER/血清 <sup>c)</sup><br><sup>13</sup> C-PER/血清 <sup>c)</sup> | 単回              |                      |
| 食事の影響<br>2mg錠        | 健常成人男子(12)                               | 2 (PER)<br>1 ( <sup>13</sup> C-PER) | PER, M1/血清、尿 <sup>c)</sup><br>代謝物/血清、尿 <sup>c)</sup>         | 単回<br>クロスオーバー   |                      |
| 生物学的同等性<br>細粒剤/4mg錠  | 健常成人男子(30)                               | 4 (PER)<br>1 ( <sup>13</sup> C-PER) | PER/血清 <sup>c)</sup><br><sup>13</sup> C-PER/血清 <sup>c)</sup> | 単回<br>クロスオーバー   |                      |
| 生物学的同等性<br>8mg錠/4mg錠 | 健常成人男子(30)                               | 8 (PER)<br>1 ( <sup>13</sup> C-PER) | PER/血清 <sup>c)</sup><br><sup>13</sup> C-PER/血清 <sup>c)</sup> | 単回<br>クロスオーバー   |                      |

PER：ペロスピロン、M1：ID-15036、<sup>13</sup>C-PER：<sup>13</sup>C-ペロスピロン

<sup>13</sup>C-ペロスピロンは個体内変動の補正のために水溶液をペロスピロン製剤と同時に投与した。

a) 定量下限（血清、尿） PER:1ng/ml（予備試験）、0.5ng/ml（本試験）、M1:1ng/ml [LC-蛍光法]

b) 定量下限（血清） PER・M1:0.1ng/ml [LC-MS/MS法]

c) 定量下限（血清） PER・<sup>13</sup>C-PER:0.02ng/ml、M1:0.1ng/ml [LC-MS/MS法]  
（尿） PER:0.5ng/ml、M1:1ng/ml [LC-蛍光法]

表へー57(2) ヒトにおける薬物動態試験に使用されたペロスピロンの定量法のバリデーション結果

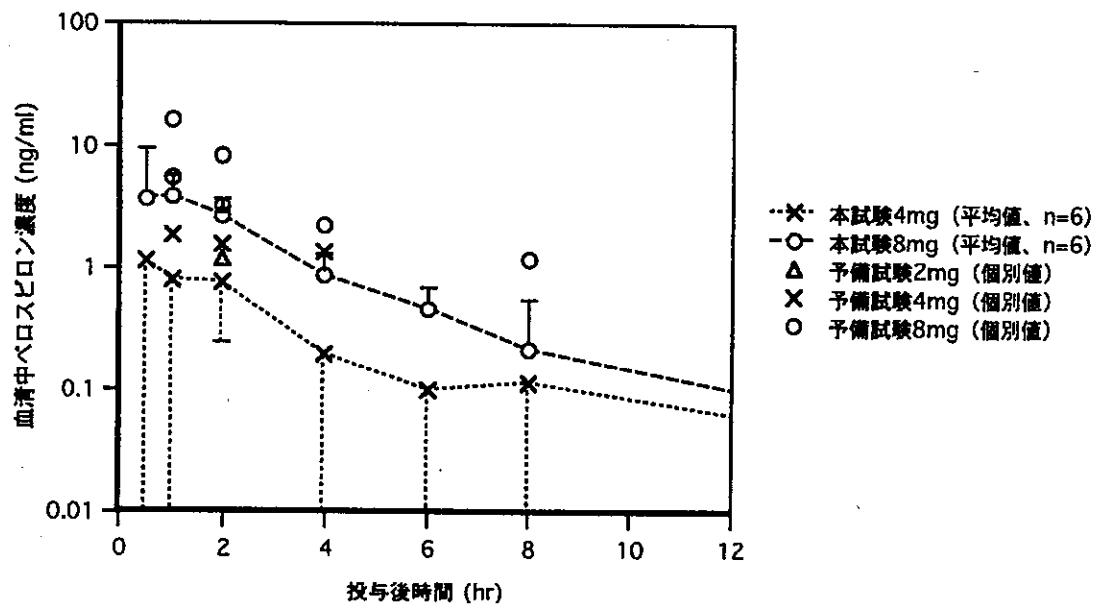
(1) 血清中濃度

1) 単回投与

①第 I 相臨床試験

予備試験において、各群 2 名の健常成人男子被験者に 1, 2, 4 および 8mg を投与した。1 および 2mg 投与では測定感度に比し濃度が低く推移を十分には捉えられなかったが、血清中ペロスピロン濃度の  $C_{max}$  は投与量の増量に対応して上昇した (図へー16、表へー58(1))。

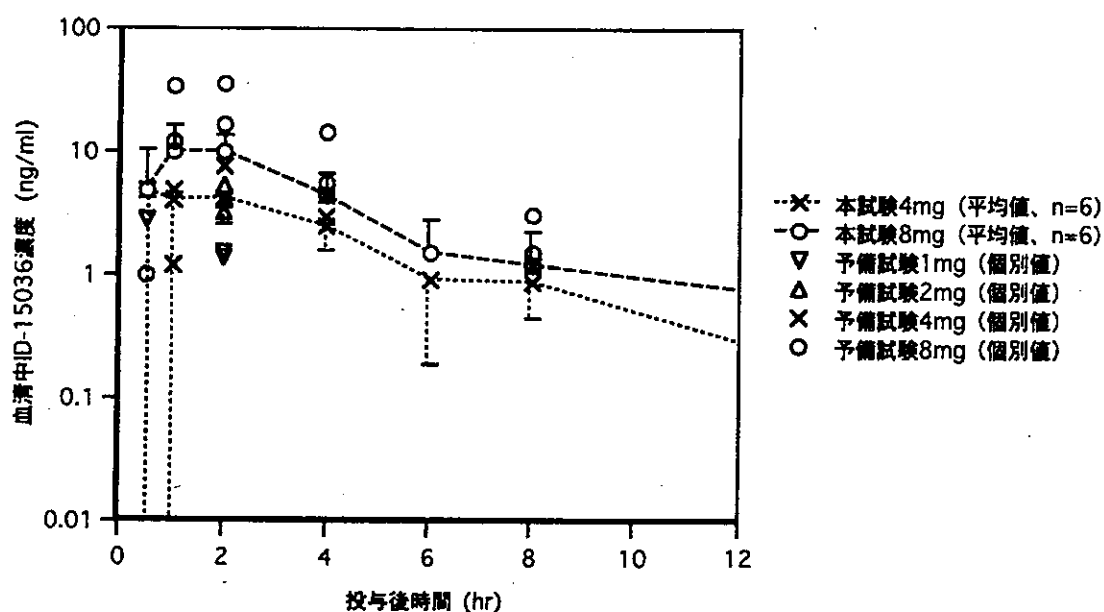
本試験においては各群 6 名の健常成人男子被験者に 4 および 8mg を投与した。血清中ペロスピロンおよび主代謝物 ID-15036 濃度の  $C_{max}$  および AUC は投与量の増量に対応して上昇した。ID-15036 の血清中濃度の  $C_{max}$  および AUC は血清中ペロスピロン濃度の約 2 ～ 数倍高かった (図へー17、表へー58(2))。



図へー16 血清中ペロスピロン濃度 (第 I 相臨床試験、単回投与)

投与後24時間以降は検出されなかった。

縦線は本試験での標準偏差を示す。



図へー17 血清中ID-15036濃度（第Ⅰ相臨床試験、単回投与）

投与後24時間には、4mg投与で8例中1例（1.0ng/ml）、8mg投与で8例中1例（1.2ng/ml）検出された他には検出されず、投与後48時間はすべて検出限界未満であった。

縦線は本試験での標準偏差を示す。

表へー58(1) 第Ⅰ相臨床試験単回投与（予備試験）における血清中ペロスピロンおよびID-15036濃度の薬物動態パラメータ

| 投与量<br>(mg) | 被験者<br>No. | ペロスピロン                   |                             |                   | ID-15036                 |                             |                   |
|-------------|------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------|
|             |            | T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | AUC<br>(ng·hr/ml) | T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | AUC<br>(ng·hr/ml) |
| 1           | A          |                          | N. D.                       |                   | 2                        | 1.5                         |                   |
|             | B          |                          | N. D.                       |                   | 0.5                      | 2.8                         |                   |
| 2           | C          | 2                        | 1.2                         |                   | 2                        | 5.2                         |                   |
|             | D          |                          | N. D.                       |                   | 2                        | 3.3                         |                   |
| 4           | A          | 1                        | 1.9                         | 3.8               | 2                        | 7.8                         | 44.1              |
|             | B          | 2                        | 1.6                         | 6.6               | 4                        | 4.4                         | 20.1              |
| 8           | C          | 1                        | 16.2                        | 43.8              | 2                        | 35.6                        | 153.9             |
|             | D          | 1                        | 5.5                         | 8.9               | 2                        | 16.6                        | 65.9              |

N. D. 検出限界未満 (<1 ng/ml)

表へー58(2) 第Ⅰ相臨床試験単回投与（本試験）における血清中ペロスピロンおよびID-15036濃度の薬物動態パラメータ

| 投与量<br>(mg) | 例数 | ペロスピロン                   |                             |                        |                                                | ID-15036                 |                             |                          |
|-------------|----|--------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|             |    | T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | AUC<br>(ng·hr/ml)      | t <sub>1/2</sub> (4-6hr) <sup>a)</sup><br>(hr) | T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | AUC<br>(ng·hr/ml)        |
| 4           | 6  | 1.7±1.3<br>(0.5~4)       | 1.9±1.2<br>(0.6~3.6)        | 4.0±4.5<br>(1.2~12.9)  |                                                | 1.7±1.3<br>(0.5~4)       | 7.9±4.6<br>(4.1~15.4)       | 26.5±9.9<br>(9.9~36.8)   |
| 8           | 6  | 1.4±0.7<br>(0.5~2)       | 5.7±5.0<br>(2.5~15.5)       | 13.6±6.6<br>(4.4~21.8) | 2.3±0.5<br>(1.6~2.7)                           | 1.4±0.7<br>(0.5~2)       | 13.3±4.5<br>(6.0~20.1)      | 51.3±27.1<br>(12.2~86.5) |

平均値±標準偏差（範囲）

a) 算出時間

## ②臨床薬理（定量脳波）試験

1群3名、4群、計12名の健常成人男子被験者に、ペロスピロン2mgあるいは8mg、ハロペリドール2mgおよびプラセボを4期のクロスオーバーで投与した。

血清中ペロスピロン濃度は、投与後2時間前後に最高となり、C<sub>max</sub>およびAUCは、投与量（2mg、8mg）にほぼ比例して増加した。

血清中ペロスピロン濃度は、2mg投与時には、投与後約2時間に最高となり、以後低下して投与後約8時間には検出限界（0.1ng/ml）以下となった。8mg投与時には、投与後約2時間に最高となり、以後t<sub>1/2</sub>α、0.8時間、t<sub>1/2</sub>β、約5時間（2-コンパートメントモデルを用い最小二乗法で算出）で低下して投与後約24時間には検出限界以下となった（表へー59）。

表へー59 血清中ペロスピロン濃度の薬物動態パラメータ

| 投与量<br>(mg) | n  | T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | AUC<br>(ng·hr/ml) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|-------------|----|--------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------|
| 2           | 12 | 1.7±0.7                  | 0.88±0.70                   | 2.9±2.4           |                          |
| 8           | 12 | 2.2±1.5                  | 3.9±2.9                     | 15.7±10.2         | α : 0.79<br>β : 4.6      |

平均値±標準偏差

## ③同一投与量（8mg）単回投与時の血清中濃度（まとめ）

8mg投与したとき、血清中ペロスピロン濃度の平均C<sub>max</sub>は2.2~5.7ng/ml、平均T<sub>max</sub>は1.4~2.3hr、平均AUCは10.1~15.7ng·hr/mlであり、消失は二相性を示し、投与後6時間前後まではt<sub>1/2</sub>α、1~3時間、それ以降はt<sub>1/2</sub>β、5~8時間であった（表へー60）。

表へー60 8mg投与時の健康人における血清中ペロスピロン濃度推移のパラメータ

| 試 験                | n  | T <sub>max</sub> (hr) | C <sub>max</sub> (ng/ml) | AUC (ng・hr/ml) | t <sub>1/2</sub> (hr) |                    |
|--------------------|----|-----------------------|--------------------------|----------------|-----------------------|--------------------|
|                    |    |                       |                          |                | t <sub>1/2</sub> α    | t <sub>1/2</sub> β |
| 第 I 相試験            | 6  | 1.4±0.7               | 5.7±5.0                  | 13.6± 6.6      | 2.3±0.5 <sup>a)</sup> |                    |
| 臨床薬理               | 12 | 2.2±1.5               | 3.9±2.9                  | 15.7±10.2      | 0.79                  | 4.6                |
| 生物学的同等性<br>4mg錠×2錠 | 30 | 2.3±1.8               | 2.22±1.67                | 10.07± 5.78    | 2.2                   | 8.0                |
| 生物学的同等性<br>8mg×1錠  | 30 | 1.5±1.4               | 2.83±2.43                | 10.69± 7.68    | 2.6                   | 8.0                |

平均値±標準偏差 a) n=5, t<sub>1/2</sub> (算出時間: 4-6hr)

第 I 相試験以外の試験におけるt<sub>1/2</sub>は平均値の推移から算出した。

## 2) 反復投与

### ①第 I 相臨床試験

6名の健康成人男子被験者に1日1回4mgを3日間反復投与した。

血清中ペロスピロンおよびID-15036のC<sub>max</sub>、AUCは投与1日目と3日目で大差なく、反復投与において血清中濃度の上昇や低下はないと考えられた (表へー61、62)。

表へー61 第 I 相反復投与試験における血清中ペロスピロン濃度の薬物動態パラメータ  
(4mg/日×3日間、n=6)

| 投与日<br>(日目) | T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | AUC<br>(ng・hr/ml)    |
|-------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 1           | 0.8±0.3<br>(0.5~1)       | 2.1±1.3<br>(0.6~4.2)        | 3.0±1.6<br>(1.2~6.1) |
| 3           | 1.3±0.8<br>(1~3)         | 1.7±0.8<br>(1.0~2.7)        | 2.9±1.2<br>(0.8~3.8) |

平均値±標準偏差 (範囲)

表へー62 第 I 相反復投与試験における血清中ID-15036濃度の薬物動態パラメータ  
(4mg/日×3日間、n=6)

| 投与日<br>(日目) | T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | AUC<br>(ng・hr/ml)       |
|-------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 1           | 1.2±0.7<br>(0.5~2)       | 6.7±2.8<br>(3.3~10.5)       | 18.6±10.4<br>(9.3~31.9) |
| 3           | 1.2±0.4<br>(1~2)         | 6.9±2.3<br>(3.7~9.6)        | 20.4±6.5<br>(13.2~31.1) |

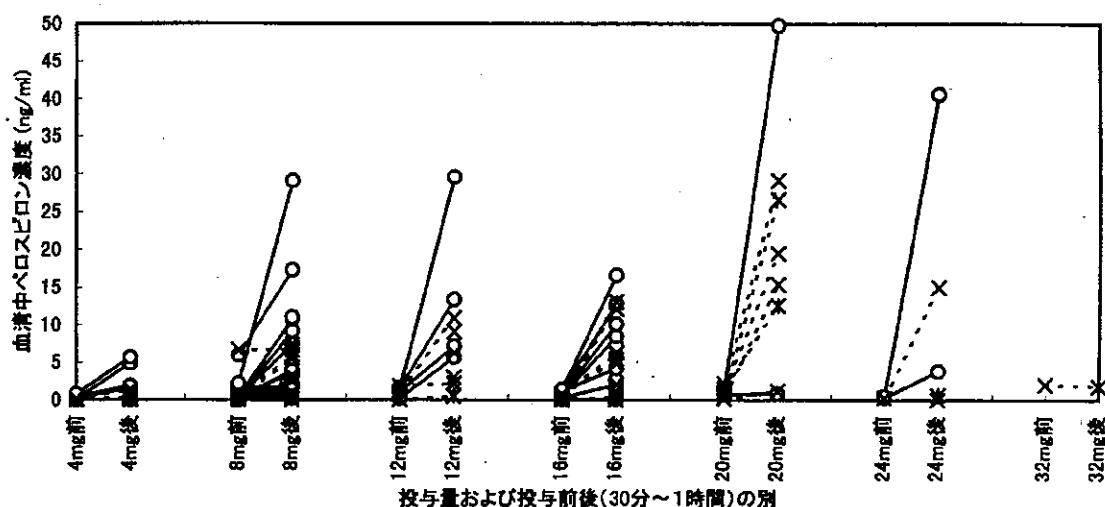
平均値±標準偏差 (範囲)



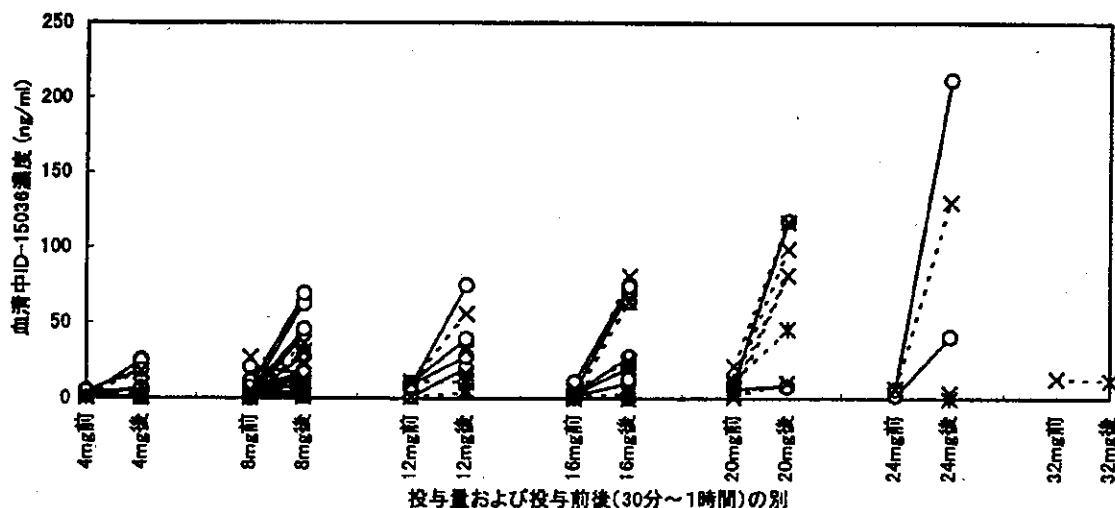
## ②後期第Ⅱ相臨床試験

精神分裂病患者89例にペロスピロンを1回4～32mg、1日3回（1日用量として12～96mg）、4週間あるいは8週間反復投与したとき、投与後30分あるいは1時間における血清中ペロスピロンおよびID-15036の濃度には、同投与量の同時期においても10倍を超えるバラツキが認められた。しかし、各投与量毎に投与開始後4週目と8週目を比較すると、いずれの投与量でも血清中ペロスピロンおよびID-15036濃度について投薬直前値はほぼゼロレベルであり、投薬後の血清中濃度も4週目と8週目で大差なかった（図へー18、19）。

以上より、第Ⅰ相試験健常人反復投与で示唆されたように、患者での長期反復投与においても蓄積性を示唆する血清中濃度の変動はないと考えられた。



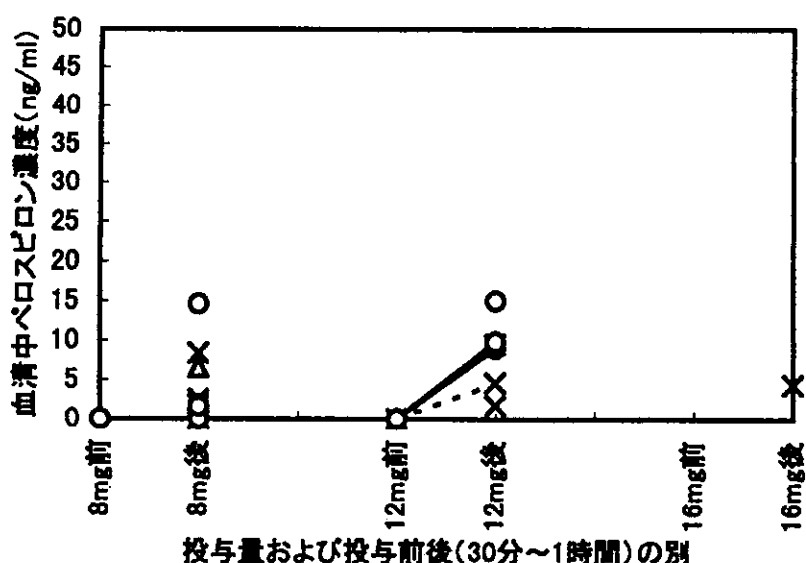
図へー18 後期第Ⅱ相試験においてペロスピロンを4週間あるいは8週間反復投与したときの血清中ペロスピロン濃度  
(○実線：投与4週間目、×点線：投与8週間目)



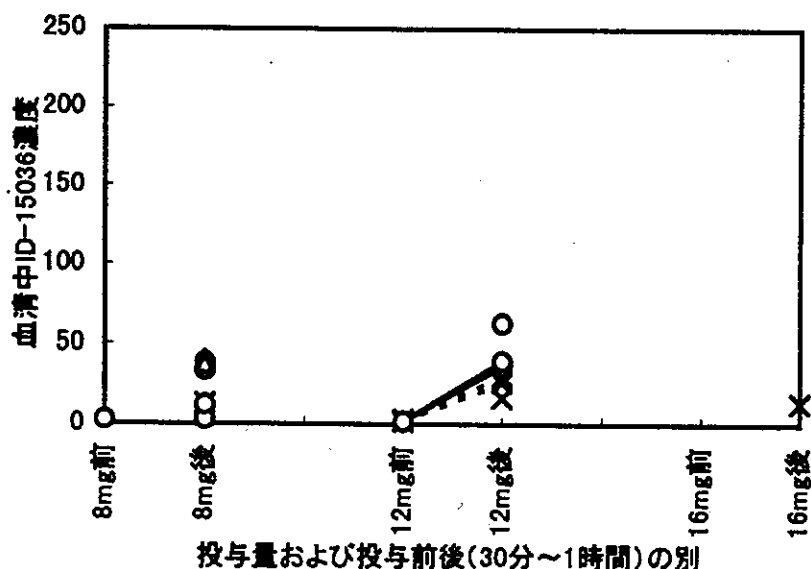
図へー19 後期第Ⅱ相試験においてペロスピロンを4週間あるいは8週間反復投与したときの血清中ID-15036濃度  
(○実線：投与4週間目、×点線：投与8週間目)

なお、前期第Ⅱ相試験において1回8～16mgを1日3回（1日用量として24～48mg）、4、6あるいは8週間反復投与した10例で、投与後30分あるいは1時間における血清中ペロスピロンおよびID-15036の濃度が測定されたが、前述の後期第Ⅱ相試験での結果と同様、蓄積性を示唆する血清中濃度の変動はないと考えられた。

注）前期第Ⅱ相試験においては、治験計画届提出時には、血清中薬物濃度測定については特に考慮していなかったが、試験実施過程において試験担当医師から抗精神病薬の有効性及び安全性を検討する場合には、可能であれば血清中薬物濃度についても検討することが望ましいとの意見が出され、血清採取可能な施設において血清中薬物濃度を測定する旨の治験計画変更届を提出した。しかしながら、血清中薬物濃度が測定された症例（10例）については、測定項目追加に関する施設内治験審査委員会での審議や被験者同意取得が必要と判断されたが、実際はその措置が行われていなかった。従って、これは重大なGCP違反に該当すると判断し、本症例の血清中薬物濃度の成績については参考資料として取扱った。



図へー20 前期第Ⅱ相試験における血清中ペロスピロン濃度  
(○実線：投与4週間目、△：6週間目、×点線：8週間目)



図へー21 前期第Ⅱ相試験における血清中ID-15036濃度  
(○実線：投与4週間目、△：6週間目、×点線：8週間目)

## (2) 尿中排泄

### 1) 第 I 相臨床試験

#### ①単回投与

4および8mg投与後48時間までの尿中排泄率は、ペロスピロン（投与量の0.3および0.4%）、ID-15036（4.6および4.4%）ともに低く（本試験、表へー64）、動物と同程度であった（297頁表へー33、34）。また、1〜8 mg投与で、ペロスピロンおよびID-15036の尿中排泄率に投与量による変動はほとんど認められなかった（表へー63、64）。

表へー63 第 I 相臨床試験単回投与（予備試験）における累積尿中排泄率（%）

| 投与量<br>(mg) | 被験者<br>No. | ペロスピロン |        | ID-15036 |        |
|-------------|------------|--------|--------|----------|--------|
|             |            | 0-24hr | 0-48hr | 0-24hr   | 0-48hr |
| 1           | A          | 0.26   |        | 2.68     |        |
|             | B          | 0.27   |        | 3.91     |        |
| 2           | C          | 0.23   |        | 3.10     |        |
|             | D          | 0.32   | 0.32   | 3.07     | 3.43   |
| 4           | A          | 0.38   | 0.38   | 4.09     | 4.40   |
|             | B          | 0.44   | 0.44   | 3.62     | 3.72   |
| 8           | C          | 0.49   | 0.51   | 3.86     | 4.02   |
|             | D          | 0.41   | 0.43   | 3.81     | 3.95   |

表へー64 第 I 相臨床試験単回投与（本試験）における累積尿中排泄率（%）

| 投与量<br>(mg) | 例数<br>(n) | ペロスピロン    |           | ID-15036  |           |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|             |           | 0-24hr    | 0-48hr    | 0-24hr    | 0-48hr    |
| 4           | 6         | 0.26±0.07 | 0.26±0.07 | 4.19±1.12 | 4.59±1.16 |
| 8           | 6         | 0.34±0.08 | 0.36±0.09 | 4.13±0.93 | 4.35±0.95 |

平均値±標準偏差

#### ②反復投与（4mg/日×3日間、n=6）

投与1、2および3日目の各投与後24時間までの尿中排泄率は、ペロスピロンおよびID-15036ともにそれぞれ変化せず、3日間反復投与による排泄率の変動はないと考えられた（表へー65）。

表へー65 第 I 相臨床試験反復投与における累積尿中排泄率（%）

|          | 0-24hr/1日目 | 0-24hr/2日目 | 0-24hr/3日目 | 0-96hr/total |
|----------|------------|------------|------------|--------------|
| ペロスピロン   | 0.24±0.08  | 0.22±0.04  | 0.20±0.07  | 0.23±0.05    |
| ID-15036 | 4.05±0.79  | 4.19±1.06  | 3.63±0.77  | 4.09±0.75    |

平均値±標準偏差

### (3) 食事の影響

12名の健康成人男子被験者を2群に分け、クロスオーバーで食後又は絶食の条件下に、2mg錠と、測定値の個体内変動を補正するため $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン水溶液 (1mg/100ml) を同時投与した。

#### 1) 個体内変動の補正法

第I相臨床試験および臨床薬理試験において血清中ペロスピロン濃度のバラツキが大きいことが明らかになったため、食事の影響試験および後述する生物学的同等性試験では安定同位体標識体を同時投与して血清中濃度の個体内変動を補正する手法を用いた。

安定同位体標識体 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロンの生体内での挙動が非標識体と差（同位体効果）が無いことを確認した後、試験精度を高めるために製剤と同時に安定同位体標識体 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン1mgの水溶液を投与して製剤由来の血清中非標識体ペロスピロン濃度と安定同位体標識体 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン濃度を同時に分離定量し、補正値を食事の影響および後述の生物学的同等性の評価に用いた。

補正パラメータは以下の方法により求めた。 $C_{\max}$ の補正パラメータである $r\text{-}C_{\max}$ は、血清中ペロスピロン濃度の $C_{\max}$ を、同時に投与した水溶液由来の血清中 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン濃度の $C_{\max}$ で除し、さらに投与量で補正 ( $\times 1/2$ ) した。また、後述の生物学的同等性試験で用いた補正値 $r2\text{-}C_{\max}$ は、血清中ペロスピロン濃度の $C_{\max}$ を、同じ時点（血清中ペロスピロン濃度の $T_{\max}$ ）における血清中 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン濃度で除し、さらに投与量を補正した。 $\text{AUC}$ の補正パラメータである $r\text{-}\text{AUC}$ は、血清中ペロスピロン濃度の $\text{AUC}$ を、同時に投与した水溶液由来の血清中 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン濃度の $\text{AUC}$ で除し、さらに投与量を補正した。

#### 2) 水溶液投与によるペロスピロンと安定同位体標識体 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロンの比較

3名の健康成人男子被験者にペロスピロンと $^{13}\text{C}$ -ペロスピロンの各1mgを水溶液で経口投与した。各被験者において、血清中のペロスピロンと $^{13}\text{C}$ -ペロスピロンの濃度はほぼ一致した推移を示し、ペロスピロンの体内挙動に同位体効果がないと考えられた。

#### 3) 血清中濃度

錠剤由来の血清中ペロスピロン濃度の $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ および $\text{AUC}$ の平均値は、食後投与では絶食下投与に比べてそれぞれ1.4倍、1.6倍および2.4倍（食後/絶食）と大きく、これらのうち $\text{AUC}$ は分散分析において5%水準で有意であった。また、これらパラメータを水溶液由来の血清中 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン濃度のパラメータで補正した $r\text{-}C_{\max}$ 、 $r\text{-}\text{AUC}$ も、食後投与では絶食下投与に比べてそれぞれ2.2倍および1.7倍と大きく、いずれも分散分析において1%水準で有意であった（表へー66、図へー22）。

$^{13}\text{C}$ -ペロスピロン水溶液は、吸収過程に錠剤の崩壊・溶出過程が含まれないため、水溶液由来の血清中 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン濃度のパラメータには、食事の影響のうち錠剤崩壊・溶出以降の動態に対する影響が反映される。従って、これを補正したパラメータ（ $r\text{-}C_{\max}$ 、 $r\text{-}\text{AUC}$ ）には、食事の影響のうち錠剤としての特徴に基づく動態（崩壊・溶出過程等）への影響が反映されることが考えられる。

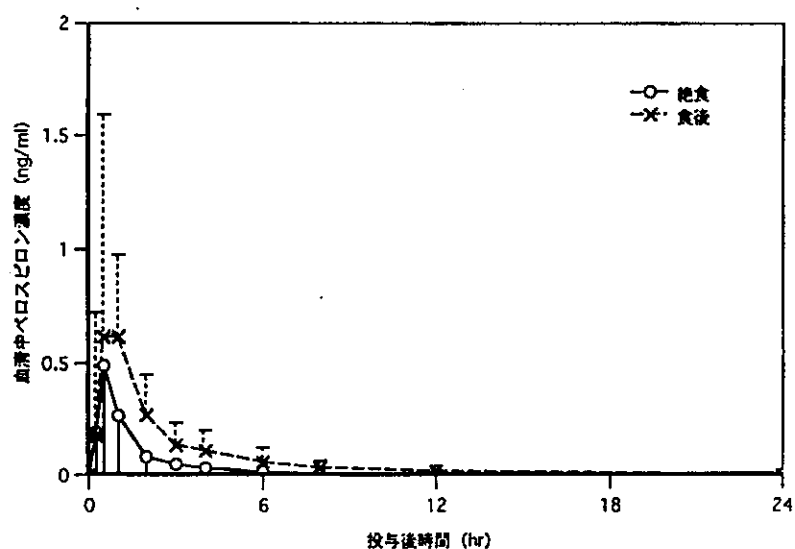
今回、錠剤由来の血清中ペロスピロン濃度に対する食事の影響が、補正パラメータにおいても明確に有意であったことから、食事による $r\text{-}C_{\max}$ および $r\text{-}\text{AUC}$ の上昇は、食事によって、錠剤の崩壊あるいは溶解が促進されたことを示唆すると考えられた。すなわち、食後に投与した場合には、食物により胃での錠剤の崩壊とその後の分散が十分に行われ、食物摂取に伴う胆汁の分泌によって吸収部位で水に溶けにくい性質を持つペロスピロンの分散・溶解が促進されたために、吸収部位のペロスピロンが高濃度となり、吸収される薬物量が増加したのであると考えられる。

錠剤由来の血清中ID-15036濃度の $T_{max}$ 、 $C_{max}$ およびAUCの平均値は、食後投与では絶食下投与に比べてそれぞれ1.7倍、1.3倍および1.6倍と大きく（表へー66、図へー23）、ペロスピロンの吸収に及ぼす食事の影響が代謝物濃度にも反映されたものと考えられた。

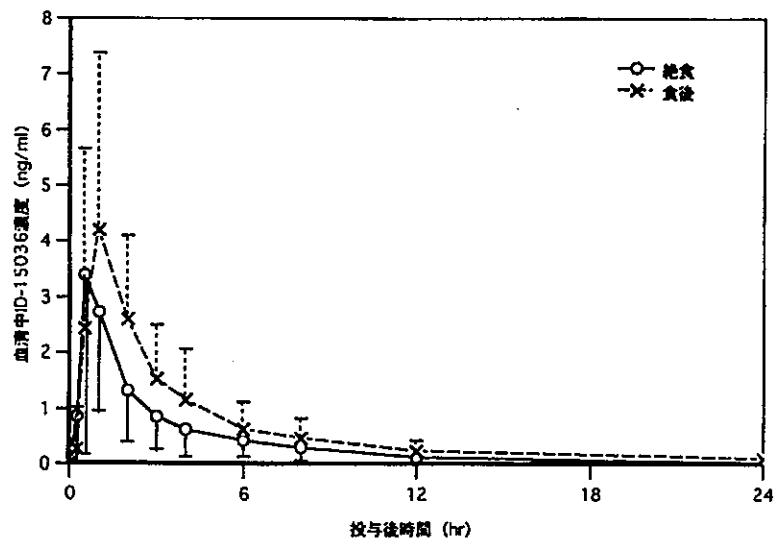
表へー66 血清中ペロスピロンおよびID-15036濃度に及ぼす食事の影響  
(平均値±標準偏差、n=12)

|          | 薬物動態パラメータ         | 絶食下投与       | 食後投与        | 食後/絶食  |
|----------|-------------------|-------------|-------------|--------|
| ペロスピロン   | $T_{max}$ (hr)    | 0.646±0.271 | 0.917±0.417 | 1.42   |
|          | $C_{max}$ (ng/ml) | 0.546±0.618 | 0.882±0.882 | 1.62   |
|          | AUC (ng·hr/ml)    | 0.704±0.994 | 1.685±1.545 | 2.39*  |
|          | $r-C_{max}$       | 0.717±0.302 | 1.558±0.911 | 2.17** |
|          | $r-AUC$           | 0.585±0.300 | 0.983±0.289 | 1.68** |
| ID-15036 | $T_{max}$ (hr)    | 0.708±0.257 | 1.167±0.537 | 1.65   |
|          | $C_{max}$ (ng/ml) | 3.781±2.861 | 4.750±3.474 | 1.26   |
|          | AUC (ng·hr/ml)    | 9.637±7.591 | 15.16±10.78 | 1.57   |

\*, \*\*: 分散分析において食事の影響が有意 (\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ )



図へー22 血清中ペロスピロン濃度に及ぼす食事の影響  
2mg錠、平均値±標準偏差 (n=12)



図へー23 血清中ID-15036濃度に及ぼす食事の影響  
2mg錠、平均値±標準偏差 (n=12)

#### 4) 尿中排泄

食後投与時の投与後24時間までの尿中排泄率は、ペロスピロンおよびID-15036ともにそれぞれ絶食下投与時に比べて約1.5倍高かった（表へー67）。

表へー67 尿中排泄率に及ぼす食事の影響

| 尿中排泄率(%)<br>0-24hr | 絶食下投与       | 食後投与        | 食後/絶食 |
|--------------------|-------------|-------------|-------|
| ペロスピロン             | 0.143±0.068 | 0.211±0.100 | 1.47  |
| ID-15036           | 2.206±0.449 | 3.332±0.936 | 1.51  |

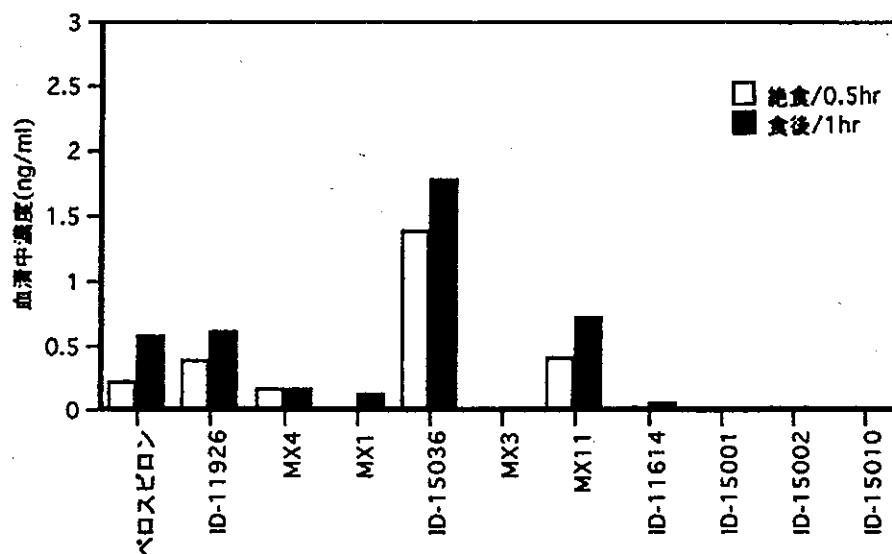
#### (4) 代謝

食事の影響試験における血清および尿を用いて、動物において同定あるいは推定されている12種の推定代謝物およびペロスピロン（291頁図へー13）をLC-MS/MS法により測定した。これらの推定代謝物のうちMX9とMX6は測定における感度が他の測定成分と比べて低く、全ての検体で検出されなかったため、代謝パターンの評価から除外した。

##### 1) 血清中代謝物

絶食下あるいは食後投与において最も濃度が高い代謝物はID-15036であり、次いでペロスピロン、MX11およびID-11926がID-15036の約1/3の濃度で認められた。一部の被験者では、更に低濃度（ID-15036の1/10以下）でMX4とMX1が検出され、更に低濃度でID-11614が6例中2例のみに検出された。

絶食下投与および食後投与でのそれぞれの血清中ペロスピロン濃度が最も高い時点（絶食下投与：0.5時間、食後投与：1時間）で血清中代謝物濃度を比べると、検出されたほとんどの代謝物は食後投与時の方が絶食下投与時より高かった（図へー24）。

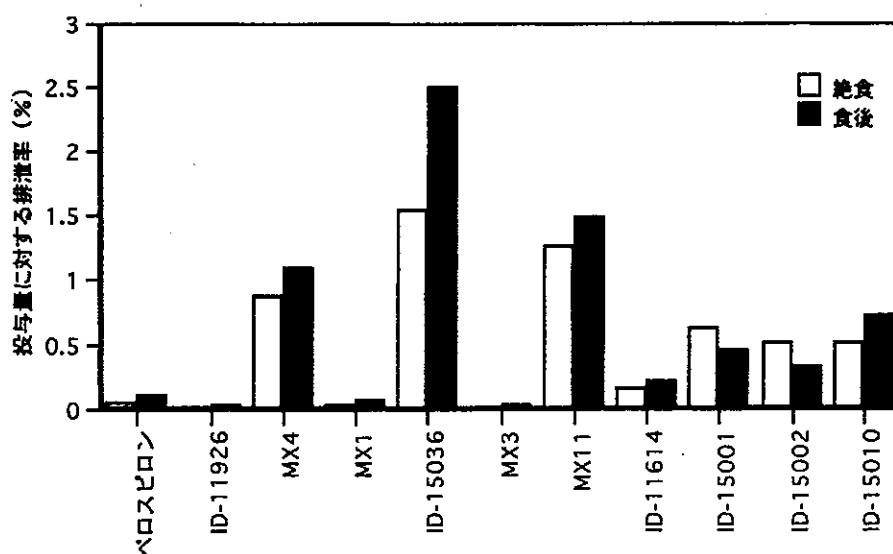


図ヘー24 食後投与と絶食下投与における血清中代謝物  
 平均値 (n=6:No. 1-6) : ペロスピロンの $T_{max}$ における濃度 (ng/ml)

## 2) 尿中代謝物

投与後4時間までの尿中にID-15036が最も多く排泄され、次いでMX4とMX11が多く、さらに次いでID-15001、ID-15002およびID-15010が排泄されるパターンは、絶食下投与でも食後投与と同様であった(図ヘー25)。

投与後4時間までの尿中排泄率を食後投与と絶食下投与で比較すると、ID-15001およびID-15002の絶食下投与での排泄率が食後投与の場合を上回った他は、ほとんどの代謝物の排泄率は食後投与の方が絶食下投与より高かった。



図ヘー25 食後投与と絶食下投与における尿中代謝物  
 平均値 (n=6:No. 1-6) : 投与後0-4hr、投与量に対する排泄率 (%)

血清中代謝物組成を尿中代謝物組成と比べると、ID-15036とMX11は尿中排泄率、血清中濃度ともに比較的高くパターンが似ていたが、MX4、ID-15001、ID-15002、ID-11614およびID-15010は尿中に比較的多く排泄されたが血清中濃度は低いかまたは検出されず、逆にペロスピロンとID-11926は尿中にほとんど排泄されないにもかかわらず、血清中濃度は比較的高かった。これらのことから、MX4、ID-15001、ID-15002、ID-11614およびID-15010では腎クリアランスが比較的高く、ペロスピロンとID-11926では肝臓等の腎クリアランス以外の消失経路が主であると考えられる。

## (5) 生物学的同等性

### 1) 4mg錠と2%細粒剤との生物学的同等性試験

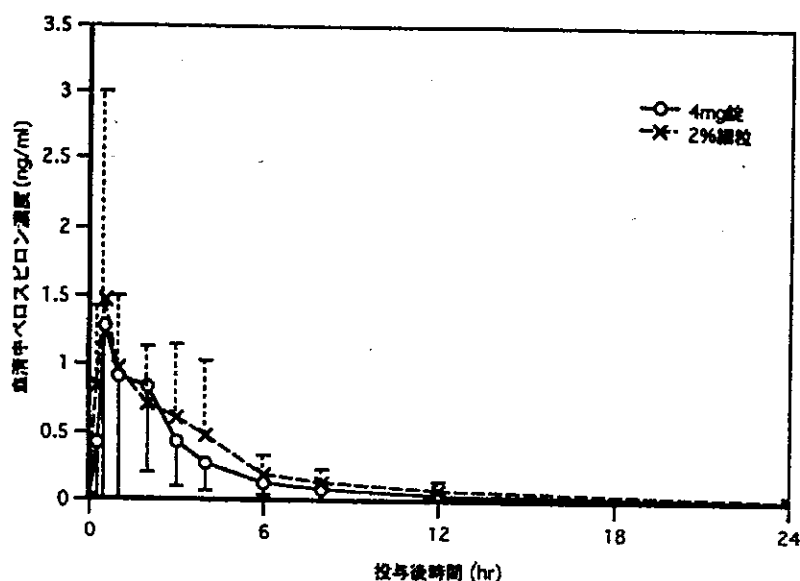
健康成人男子被験者を対象に、4mg錠（1錠）と2%細粒剤（200mg）の生物学的同等性につき、7日間の間隔を置いた2剤2期のクロスオーバー法で検討した。1群3名の2群、計6名の被験者で予備試験を行い、その結果を参考にして本試験を実施した。

#### ①予備試験の結果

血清中ペロスピロン濃度の平均値の推移を図へー26に、薬物動態パラメータの一覧を表へー68に、分散分析の結果を表へー69～72に示した。

$C_{max}$ およびAUCを補正しない場合は、 $\pm 20\%$ の平均値差を検出するのに必要な最少必要例数は $C_{max}$ では246例、AUCでは150例と算定され、補正值を用いないと基準の検出力を満たす生物学的同等性試験は実施不可能と考えられた。

錠剤と比較した細粒剤の平均値の差は $r-C_{max}$ （ $C_{max}$ の補正值）は $-27.6\%$ 、 $r-AUC$ （AUCの補正值）で $+20.1\%$ であり、分散分析によって $\pm 20\%$ の平均値差を検出するのに必要な最少必要例数は $r-C_{max}$ では26例、 $r-AUC$ では56例と算定された。この結果を参考とし、一試験として実施可能な例数も考慮して生物学的同等性試験の本試験における被験者数を30例とした。



図へー26 平均血清中ペロスピロン濃度推移（錠剤と細粒剤の生物学的同等性予備試験）

BE予備試験、4mg投与、平均値 $\pm$ 標準偏差（ $n=6$ ）



表へー68 薬物動態パラメータの比較（平均値±標準偏差、n=6）

| 項 目                        | 4 mg錠             | 2 %細粒               |
|----------------------------|-------------------|---------------------|
| C <sub>max</sub> (ng/ml)   | 1.993±1.698(100%) | 1.572±1.468( 78.9%) |
| AUC (ng・hr/ml)             | 3.882±2.570(100%) | 4.981±4.159(128.3%) |
| r-C <sub>max</sub> (ratio) | 1.446±0.666(100%) | 1.047±0.353( 72.4%) |
| r-AUC (ratio)              | 1.023±0.218(100%) | 1.229±0.508(120.1%) |

表へー69 C<sub>max</sub>に関する分散分析表

| 要 因  | 自由度 | 平均平方   | F 値  | p 値    |
|------|-----|--------|------|--------|
| 群    | 1   | 0.0752 | 0.03 | 0.8792 |
| 個体／群 | 4   | 2.8699 | 1.17 | 0.4413 |
| 製 剤  | 1   | 0.5317 | 0.22 | 0.6657 |
| 時 期  | 1   | 3.8375 | 1.56 | 0.2792 |
| 残 差  | 4   | 2.4525 |      |        |

検出力等

|                           |               |
|---------------------------|---------------|
| 最小検出差：Δ(%)                | 170.7         |
| 検出力：1-β                   | 0.0639        |
| 必要例数：n                    | 246           |
| 95%信頼区間(%)                | -147.1～+104.9 |
| 基準：Δ=20%, α=0.05, 1-β>0.8 |               |

表へー70 AUCに関する分散分析表

| 要 因  | 自由度 | 平均平方    | F 値  | p 値    |
|------|-----|---------|------|--------|
| 群    | 1   | 0.4901  | 0.02 | 0.8857 |
| 個体／群 | 4   | 20.9024 | 3.70 | 0.1165 |
| 製 剤  | 1   | 3.6201  | 0.64 | 0.4682 |
| 時 期  | 1   | 12.8278 | 2.27 | 0.2062 |
| 残 差  | 4   | 5.6465  |      |        |

検出力等

|                           |              |
|---------------------------|--------------|
| 最小検出差：Δ(%)                | 132.9        |
| 検出力：1-β                   | 0.0729       |
| 必要例数：n                    | 150          |
| 95%信頼区間(%)                | -69.8～+126.4 |
| 基準：Δ=20%, α=0.05, 1-β>0.8 |              |

表へー71 r-C<sub>max</sub>に関する分散分析表

| 要 因  | 自由度 | 平均平方   | F 値  | p 値    |
|------|-----|--------|------|--------|
| 群    | 1   | 0.5010 | 1.12 | 0.3495 |
| 個体／群 | 4   | 0.4472 | 3.53 | 0.1247 |
| 製 剤  | 1   | 0.4784 | 3.78 | 0.1239 |
| 時 期  | 1   | 0.0422 | 0.33 | 0.5946 |
| 残 差  | 4   | 0.1267 |      |        |

検出力等

|                           |             |
|---------------------------|-------------|
| 最小検出差：Δ(%)                | 53.4        |
| 検出力：1-β                   | 0.1939      |
| 必要例数：n                    | 26          |
| 95%信頼区間(%)                | -67.1～+11.8 |
| 基準：Δ=20%, α=0.05, 1-β>0.8 |             |

表へー72 r-AUCに関する分散分析表

| 要 因  | 自由度 | 平均平方   | F 値  | p 値    |
|------|-----|--------|------|--------|
| 群    | 1   | 0.3888 | 2.78 | 0.1707 |
| 個体/群 | 4   | 0.1398 | 0.98 | 0.5089 |
| 製 剤  | 1   | 0.1273 | 0.89 | 0.3991 |
| 時 期  | 1   | 0.0054 | 0.04 | 0.8558 |
| 残 差  | 4   | 0.1432 |      |        |

検出力等

|                                                   |             |
|---------------------------------------------------|-------------|
| 最小検出差: $\Delta$ (%)                               | 80.3        |
| 検出力: $1-\beta$                                    | 0.1133      |
| 必要例数: n                                           | 56          |
| 95%信頼区間 (%)                                       | -39.2~+79.4 |
| 基準: $\Delta=20\%$ , $\alpha=0.05$ , $1-\beta>0.8$ |             |

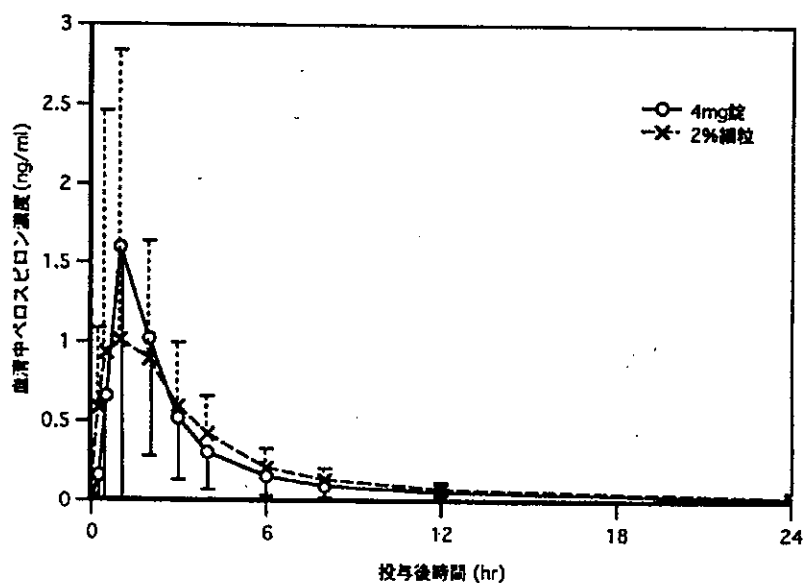
## ②本試験の結果

1群15名の2群、計30名の被験者を対象とした。

血清中ペロスピロン濃度の平均値の推移を図へー27に、薬物動態パラメータの一覧を表へー73に、分散分析の結果を表へー74~77に示した。

細粒剤の平均値を錠剤と比べると、 $C_{max}$ は-40.2%、 $r-C_{max}$ でも-37.7%で基準(±20%以内)を超えた。AUCは+5.3%、 $r-AUC$ が+16.5%で基準内であった。分散分析の結果、 $C_{max}$ 、 $r-C_{max}$ および $r-AUC$ で製剤間に有意差を認めた。 $C_{max}$ の検出力(平均値差20%を検出するための)は0.2579と基準の0.8を満足せず、 $r-C_{max}$ の検出力も0.6607で改善はされたが基準には不足していた。

以上より、4mg錠と2%細粒の間の生物学的同等性は検証されなかった。



図へー27 平均血清中ペロスピロン濃度推移(錠剤と細粒剤の生物学的同等性試験)

BE試験、4mg投与、平均値±標準偏差 (n=30)

表へー73 薬物動態パラメータの比較 (平均値±標準偏差、n=30)

| 項 目                        | 4 mg錠           | 2 %細粒             |
|----------------------------|-----------------|-------------------|
| C <sub>max</sub> (ng/ml)   | 2.09±2.04(100%) | 1.25±0.60( 59.8%) |
| AUC (ng・hr/ml)             | 4.76±3.79(100%) | 5.01±2.90(105.3%) |
| r-C <sub>max</sub> (ratio) | 1.51±0.73(100%) | 0.94±0.19( 62.3%) |
| r-AUC (ratio)              | 1.09±0.25(100%) | 1.27±0.28(116.5%) |

表へー74 C<sub>max</sub>に関する分散分析表 (p値、\* : 統計学的に有意 p<0.05)

| 要 因  | 自由度 | 平均平方    | F値   | p 値     |
|------|-----|---------|------|---------|
| 群    | 1   | 0.6829  | 0.21 | 0.6496  |
| 個体/群 | 28  | 3.2370  | 2.26 | 0.0174* |
| 製 剤  | 1   | 10.6000 | 7.40 | 0.0111* |
| 時 期  | 1   | 0.0537  | 0.04 | 0.8478  |
| 残 差  | 28  | 1.4319  |      |         |

検出力等

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| 最小検出差 : Δ(%)                | 42.9       |
| 検出力 : 1-β                   | 0.2579     |
| 必要例数 : n                    | 132        |
| 95%信頼区間 (%)                 | -70.4~-9.9 |
| 基準 : Δ=20%, α=0.05, 1-β>0.8 |            |

表へー75 AUCに関する分散分析表 (p値、\* : 統計学的に有意 p<0.05)

| 要 因  | 自由度 | 平均平方    | F値    | p 値     |
|------|-----|---------|-------|---------|
| 群    | 1   | 17.9088 | 0.84  | 0.3671  |
| 個体/群 | 28  | 21.3133 | 14.20 | 0.0001* |
| 製 剤  | 1   | 0.9132  | 0.61  | 0.4419  |
| 時 期  | 1   | 2.0498  | 1.37  | 0.2524  |
| 残 差  | 28  | 1.5009  |       |         |

検出力等

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| 最小検出差 : Δ(%)                | 19.3       |
| 検出力 : 1-β                   | 0.8284     |
| 必要例数 : n                    | 30         |
| 95%信頼区間 (%)                 | -8.4~+18.8 |
| 基準 : Δ=20%, α=0.05, 1-β>0.8 |            |

表へー76 r-C<sub>max</sub>に関する分散分析表 (p値、\* : 統計学的に有意 p<0.05)

| 要 因  | 自由度 | 平均平方   | F値    | p 値     |
|------|-----|--------|-------|---------|
| 群    | 1   | 0.0109 | 0.03  | 0.8619  |
| 個体/群 | 28  | 0.3532 | 1.55  | 0.1254  |
| 製 剤  | 1   | 4.9663 | 21.83 | 0.0001* |
| 時 期  | 1   | 0.0514 | 0.23  | 0.6383  |
| 残 差  | 28  | 0.2275 |       |         |

検出力等

|                             |             |
|-----------------------------|-------------|
| 最小検出差 : Δ(%)                | 23.6        |
| 検出力 : 1-β                   | 0.6607      |
| 必要例数 : n                    | 42          |
| 95%信頼区間 (%)                 | -54.7~-21.3 |
| 基準 : Δ=20%, α=0.05, 1-β>0.8 |             |

表へー77 r-AUCに関する分散分析表 (p値、\*：統計学的に有意 p<0.05)

| 要 因  | 自由度 | 平均平方   | F 値   | p 値     | 検出力等                      |            |
|------|-----|--------|-------|---------|---------------------------|------------|
| 群    | 1   | 0.0614 | 0.65  | 0.4286  | 最小検出差：Δ(%)                | 14.2       |
| 個体／群 | 28  | 0.0952 | 2.21  | 0.0198* | 検出力：1-β                   | 0.9758     |
| 製 剤  | 1   | 0.4774 | 11.10 | 0.0024* | 必要例数：n                    | 18         |
| 時 期  | 1   | 0.1048 | 2.44  | 0.1297  | 95%信頼区間(%)                | +6.3~+26.4 |
| 残 差  | 28  | 0.0430 |       |         | 基準：Δ=20%, α=0.05, 1-β>0.8 |            |

## 2) 4mg錠と8mg錠との生物学的同等性試験

1群15名の2群、計30名の健康成人男子被験者を対象に、4mg錠（2錠）と8mg錠（1錠）の生物学的同等性につき、7日間の間隔を置いた2剤2期のクロスオーバー法で検討した。被験者数等の試験条件は、前述の錠剤と細粒剤の生物学的同等性試験の結果等を参考とした。

平均血清中ペロスピロン濃度は、4mg錠投与では投与後1時間に1.6ng/mlの最高濃度を示した後、 $t_{1/2\alpha}$ ：2.2時間、 $t_{1/2\beta}$ ：8.0時間の二相性で低下した。8mg錠投与では投与後1時間に1.8ng/mlの最高濃度を示した後、 $t_{1/2\alpha}$ ：2.6時間、 $t_{1/2\beta}$ ：8.0時間の二相性で低下した（図へー28）。

個別に求めた薬物動態パラメータを表へー78に示した。

### ①分散分析

$C_{max}$ 、AUCおよびそれらの補正パラメータの分散分析結果を表へー79～83に示した。

#### a. 補正なしの場合

$C_{max}$ では、有意な変動要因は個体差と時期であり製剤は有意ではなかったが、検出力（平均値差20%を危険率 $\alpha=0.05$ で検出する時の $1-\beta$ ）が0.28（基準： $\geq 0.8$ ）と低く（検出力が基準を満足するに必要な被験者数は120名）、本試験においては生物学的同等性を評価するパラメータとして不適切であった。

AUCでは、有意な変動要因は個体差のみであり製剤は有意ではなかったが、検出力が0.60と低く（必要被験者数は48名）、本試験においては生物学的同等性を評価するパラメータとして不適切であった。

#### b. 補正した場合

$C_{max}$ およびAUCともに本試験での検出力が低く、症例数が不足したため、各製剤と同時投与した水溶液由来の血清中 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン濃度により各パラメータを補正した。各補正パラメータの補正効果（統計解析におけるバラツキの削減）を、検出力（0.8以上）および必要被験者数（30名以下）により判定した。

$r-C_{max}$ の検出力は0.43と低く（必要被験者数は72名）、本試験においては生物学的同等性を評価するパラメータとして $r-C_{max}$ は不適切であった。

そこで血清中ペロスピロン濃度の $T_{max}$ 時点における血清中 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン濃度を用いて補正した $r2-C_{max}$ について検討した。

$r2-C_{max}$ の検出力は0.85（必要被験者数は28名）で基準を満たしており、本試験においては生物学的同等性を評価するパラメータとして $r2-C_{max}$ は適切であった。 $r2-C_{max}$ の分散分析において有意な変動要因は個体差と時期であり製剤は有意ではなかった。

$r$ -AUCの検出力は0.9998（必要被験者数は10名）と極めて高く、本試験においては生物学的同等性を評価するパラメータとして $r$ -AUCは適切であった。 $r$ -AUCの分散分析において

有意な変動要因は群、個体差および製剤であった。

c. 補正によるバイアスの検討

補正によりバイアスがかかった可能性を検討するために、時期、順序および薬剤別に $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン濃度の $C_{\max}$ とAUCを検討した(表へー84)。時期については、第Ⅰ期の $C_{\max}$ は $0.31 \pm 0.19 \text{ ng/ml}$ 、第Ⅱ期の $C_{\max}$ は $0.28 \pm 0.12 \text{ ng/ml}$ であり、第Ⅰ期に対する第Ⅱ期の比率は0.91であり、第Ⅰ期と第Ⅱ期の層において大きな違いはなかった。AUCについても第Ⅰ期で $1.52 \pm 1.08 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ 、第Ⅱ期で $1.33 \pm 0.76 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ であり、第Ⅰ期の第Ⅱ期に対する比率は0.88であり、第Ⅰ期と第Ⅱ期の層において大きな違いはなかった。順序、薬剤での $C_{\max}$ およびAUCについても、それぞれ二つの層において大きな違いはなく、 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン濃度についてまとめると、時期、順序および薬剤においてそれぞれの層での比率は0.88~0.97の範囲であった。一方、ペロスピロン濃度の $C_{\max}$ およびAUCについて同様に検討してみたところ(表へー85、86)、時期、順序および薬剤においてそれぞれの層での比率は0.71~1.27の範囲であり、 $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン濃度の範囲の方が狭かった。

また、同様に補正後の $r\text{-}C_{\max}$ 、 $r2\text{-}C_{\max}$ 、 $r\text{-}AUC$ についても検討すると、時期、順序および薬剤において各二つの層での比率は0.79~1.35であり(表へー85、86)、 $C_{\max}$ およびAUCでの同比率0.71~1.27と比較して同程度のバラツキであった。

以上より、補正の手段となる $^{13}\text{C}$ -ペロスピロン濃度の推移を上記のように検討したところ、 $C_{\max}$ およびAUCの時期、順序および薬剤において、各層内で大きな違いはなく、偏りはないと考えられた。補正後の $r\text{-}C_{\max}$ 、 $r2\text{-}C_{\max}$ 、 $r\text{-}AUC$ の時期、順序および薬剤ごとにおける違いについても補正前の $C_{\max}$ およびAUCにおける違いと同程度であり、補正法によるバイアスがかかった可能性は小さいと考えられた。

②生物学的同等性の判定

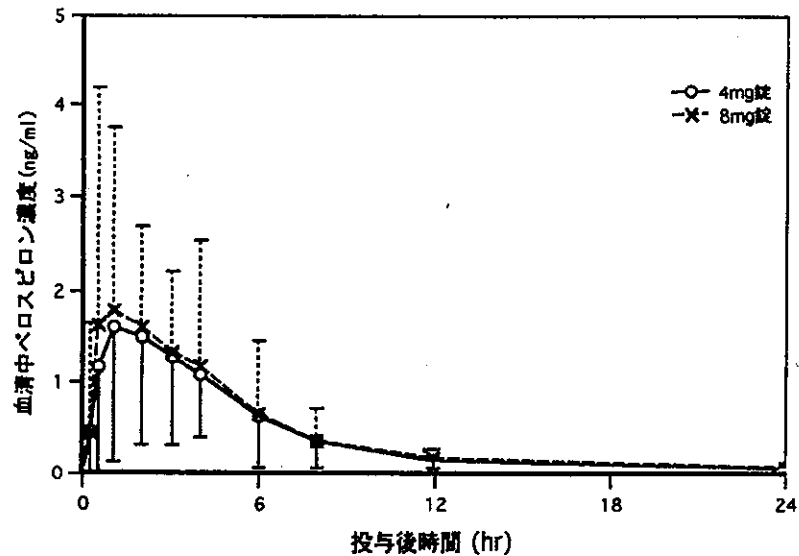
生物学的同等性について前述の分散分析における検出力の点で適切と判断されたパラメータに基づいて評価した。すなわち、bioavailabilityの速度と量の指標として $r2\text{-}C_{\max}$ を、bioavailabilityの量の指標として $r\text{-}AUC$ を用いた。

$r2\text{-}C_{\max}$ は、平均値差(+11.2%)が基準( $\pm 20\%$ 以内)を満たし、分散分析において十分な検出力をもって製剤間に有意な変動を認めなかったため、両製剤間に基準を超える差はないと考えられた。 $r2\text{-}C_{\max}$ の95%信頼区間は-1.9~+24.3%であった。

$r\text{-}AUC$ は、平均値差(+11.2%)が基準( $\pm 20\%$ 以内)を満たし、分散分析において製剤間に有意な変動を認めたものの、検出力が極めて高いために検出されたものであり、95%信頼区間は+3.9~+18.6%で[-20~+20%]を超えなかったため、両製剤間に基準を超える差はないと考えられた。

なお、表へー83の群に有意差が認められる点については、補正前のAUCでは分散分析により群に有意差を認めていないが、検出力は0.5978と低い(表へー80)。一方、 $r\text{-}AUC$ の検出力は0.9997と極めて高く、補正によりデータのバラツキが小さくなったため、本来は平均値に対して意味をもたない程度の小さい差が有意差として現れたものと考えられた。

以上より、ペロスピロンの4mg錠と8mg錠は(ペロスピロンとして同量服薬した場合に)生物学的に同等と判断した。



図へー28 平均血清中ペロスピロン濃度推移 (4mg錠と8mg錠の生物学的同等性試験)  
BE試験、8mg投与、平均値±標準偏差 (n=30)

表へー78 薬物動態パラメータの比較 (平均値±標準偏差、n=30)

| 項 目                  | 4 mg 錠            | 8 mg 錠              |
|----------------------|-------------------|---------------------|
| $C_{max}$ (ng/ml)    | 2.22±1.67 (100%)  | 2.83±2.43 (127.2%)  |
| AUC (ng·hr/ml)       | 10.07±5.78 (100%) | 10.69±7.68 (106.2%) |
| $T_{max}$ (hr)       | 2.3 ±1.8 (100%)   | 1.5 ±1.4 ( 67.9%)   |
| $r-C_{max}$ (ratio)  | 0.88±0.41 (100%)  | 1.19±0.45 (135.4%)  |
| $r2-C_{max}$ (ratio) | 1.22±0.35 (100%)  | 1.36±0.49 (111.2%)  |
| $r-AUC$ (ratio)      | 0.89±0.19 (100%)  | 0.99±0.25 (111.2%)  |

表へー79  $C_{max}$ に関する分散分析表 (p値、\* : 統計学的に有意  $p < 0.05$ )

| 要 因  | 自由度 | 平均平方    | F値   | p値      |
|------|-----|---------|------|---------|
| 群    | 1   | 0.2285  | 0.03 | 0.8592  |
| 個体/群 | 28  | 7.1261  | 4.81 | 0.0001* |
| 製 剤  | 1   | 5.4716  | 3.69 | 0.0649  |
| 時 期  | 1   | 10.8673 | 7.33 | 0.0114* |
| 残 差  | 28  | 1.4820  |      |         |

検出力等

|                                                      |              |
|------------------------------------------------------|--------------|
| 最小検出差 : $\Delta$ (%)                                 | 41.0         |
| 検出力 : $1-\beta$                                      | 0.2768       |
| 必要例数 : n                                             | 120          |
| 95%信頼区間 (%)                                          | -1.8 ~ +56.1 |
| 基準 : $\Delta=20\%$ , $\alpha=0.05$ , $1-\beta > 0.8$ |              |

表へー80 AUCに関する分散分析表 (p値、\* : 統計学的に有意  $p < 0.05$ )

| 要 因  | 自由度 | 平均平方    | F 値  | p 値     |
|------|-----|---------|------|---------|
| 群    | 1   | 6.0840  | 0.07 | 0.7885  |
| 個体/群 | 28  | 82.9197 | 7.13 | 0.0001* |
| 製 剤  | 1   | 5.7772  | 0.50 | 0.4868  |
| 時 期  | 1   | 29.3161 | 2.52 | 0.1237  |
| 残 差  | 28  | 11.6349 |      |         |

検出力等

|                                                      |             |
|------------------------------------------------------|-------------|
| 最小検出差 : $\Delta$ (%)                                 | 25.4        |
| 検出力 : $1-\beta$                                      | 0.5978      |
| 必要例数 : n                                             | 48          |
| 95%信頼区間 (%)                                          | -11.8~+24.1 |
| 基準 : $\Delta=20\%$ , $\alpha=0.05$ , $1-\beta > 0.8$ |             |

表へー81  $r-C_{max}$ に関する分散分析表 (p値、\* : 統計学的に有意  $p < 0.05$ )

| 要 因  | 自由度 | 平均平方   | F 値   | p 値     |
|------|-----|--------|-------|---------|
| 群    | 1   | 0.0644 | 0.31  | 0.5838  |
| 個体/群 | 28  | 0.2097 | 1.51  | 0.1393  |
| 製 剤  | 1   | 1.4602 | 10.54 | 0.0030* |
| 時 期  | 1   | 0.9038 | 6.52  | 0.0164* |
| 残 差  | 28  | 0.1385 |       |         |

検出力等

|                                                      |             |
|------------------------------------------------------|-------------|
| 最小検出差 : $\Delta$ (%)                                 | 31.6        |
| 検出力 : $1-\beta$                                      | 0.4259      |
| 必要例数 : n                                             | 72          |
| 95%信頼区間 (%)                                          | +13.1~+57.7 |
| 基準 : $\Delta=20\%$ , $\alpha=0.05$ , $1-\beta > 0.8$ |             |

表へー82  $r2-C_{max}$ に関する分散分析表 (p値、\* : 統計学的に有意  $p < 0.05$ )

| 要 因  | 自由度 | 平均平方   | F 値  | p 値     |
|------|-----|--------|------|---------|
| 群    | 1   | 0.3013 | 1.19 | 0.2854  |
| 個体/群 | 28  | 0.2540 | 2.78 | 0.0044* |
| 製 剤  | 1   | 0.2793 | 3.05 | 0.0916  |
| 時 期  | 1   | 0.4400 | 4.81 | 0.0368* |
| 残 差  | 28  | 0.0915 |      |         |

検出力等

|                                                      |            |
|------------------------------------------------------|------------|
| 最小検出差 : $\Delta$ (%)                                 | 18.6       |
| 検出力 : $1-\beta$                                      | 0.8539     |
| 必要例数 : n                                             | 28         |
| 95%信頼区間 (%)                                          | -1.9~+24.3 |
| 基準 : $\Delta=20\%$ , $\alpha=0.05$ , $1-\beta > 0.8$ |            |

表へー83  $r-AUC$ に関する分散分析表 (p値、\* : 統計学的に有意  $p < 0.05$ )

| 要 因  | 自由度 | 平均平方   | F 値  | p 値     |
|------|-----|--------|------|---------|
| 群    | 1   | 0.6028 | 9.63 | 0.0043* |
| 個体/群 | 28  | 0.0626 | 4.09 | 0.0002* |
| 製 剤  | 1   | 0.1504 | 9.83 | 0.0040* |
| 時 期  | 1   | 0.0283 | 1.85 | 0.1850  |
| 残 差  | 28  | 0.0153 |      |         |

検出力等

|                                                      |            |
|------------------------------------------------------|------------|
| 最小検出差 : $\Delta$ (%)                                 | 10.4       |
| 検出力 : $1-\beta$                                      | 0.9997     |
| 必要例数 : n                                             | 10         |
| 95%信頼区間 (%)                                          | +3.9~+18.6 |
| 基準 : $\Delta=20\%$ , $\alpha=0.05$ , $1-\beta > 0.8$ |            |

表へー84 時期、順序および薬剤別薬物動態パラメータ比較（血清中<sup>13</sup>C-ペロスピロン）

|    |         | 例数 | C <sub>max</sub> [ng/ml] |       |      | AUC[ng・hr/ml] |       |      |
|----|---------|----|--------------------------|-------|------|---------------|-------|------|
|    |         |    | 平均値±S. D.                | c. v. | 比率   | 平均値±S. D.     | c. v. | 比率   |
| 時期 | I 期     | 30 | 0.31±0.19                | 61    | 0.91 | 1.52±1.08     | 71    | 0.88 |
|    | II 期    | 30 | 0.28±0.12                | 43    |      | 1.33±0.76     | 57    |      |
| 順序 | 4mg→8mg | 30 | 0.31±0.15                | 49    | 0.91 | 1.52±0.94     | 62    | 0.88 |
|    | 8mg→4mg | 30 | 0.28±0.17                | 58    |      | 1.33±0.93     | 70    |      |
| 薬剤 | 4mg錠    | 30 | 0.30±0.15                | 50    | 0.96 | 1.45±0.87     | 60    | 0.97 |
|    | 8mg錠    | 30 | 0.29±0.17                | 57    |      | 1.40±1.01     | 72    |      |

比率：時期、順序および薬剤別の各上の層に対する下の層の比率

表へー85 時期、順序および薬剤別薬物動態パラメータ比較(1)

|    |         | 例数 | C <sub>max</sub> [ng/ml] |       |      | r-C <sub>max</sub> [ng/ml] |       |      | r2-C <sub>max</sub> [ng/ml] |       |      |
|----|---------|----|--------------------------|-------|------|----------------------------|-------|------|-----------------------------|-------|------|
|    |         |    | 平均値±S. D.                | c. v. | 比率   | 平均値±S. D.                  | c. v. | 比率   | 平均値±S. D.                   | c. v. | 比率   |
| 時期 | I 期     | 30 | 2.95±2.63                | 89    | 0.71 | 1.16±0.55                  | 47    | 0.79 | 1.37±0.49                   | 36    | 0.88 |
|    | II 期    | 30 | 2.10±1.27                | 61    |      | 0.92±0.29                  | 32    |      | 1.20±0.33                   | 28    |      |
| 順序 | 4mg→8mg | 30 | 2.46±1.43                | 58    | 1.05 | 1.01±0.38                  | 38    | 1.07 | 1.22±0.37                   | 31    | 1.12 |
|    | 8mg→4mg | 30 | 2.59±2.61                | 101   |      | 1.07±0.52                  | 49    |      | 1.36±0.47                   | 34    |      |
| 薬剤 | 4mg錠    | 30 | 2.22±1.67                | 75    | 1.27 | 0.88±0.41                  | 46    | 1.35 | 1.22±0.35                   | 29    | 1.11 |
|    | 8mg錠    | 30 | 2.83±2.43                | 86    |      | 1.19±0.45                  | 38    |      | 1.36±0.49                   | 36    |      |

比率：時期、順序および薬剤別の各上の層に対する下の層の比率

表へー86 時期、順序および薬剤別薬物動態パラメータ比較(2)

|    |         | 例数 | AUC[ng・hr/ml] |       |      | r-AUC[ng・hr/ml] |       |      |
|----|---------|----|---------------|-------|------|-----------------|-------|------|
|    |         |    | 平均値±S. D.     | c. v. | 比率   | 平均値±S. D.       | c. v. | 比率   |
| 時期 | I 期     | 30 | 11.08±7.66    | 69    | 0.87 | 0.96±0.26       | 27    | 0.96 |
|    | II 期    | 30 | 9.68±5.75     | 59    |      | 0.92±0.18       | 19    |      |
| 順序 | 4mg→8mg | 30 | 10.06±6.26    | 62    | 1.06 | 0.84±0.16       | 20    | 1.24 |
|    | 8mg→4mg | 30 | 10.70±7.30    | 68    |      | 1.04±0.23       | 22    |      |
| 薬剤 | 4mg錠    | 30 | 10.07±5.78    | 57    | 1.06 | 0.89±0.19       | 21    | 1.11 |
|    | 8mg錠    | 30 | 10.69±7.68    | 72    |      | 0.99±0.25       | 25    |      |

比率：時期、順序および薬剤別の各上の層に対する下の層の比率



(6) ペロスピロンの血中濃度のバラツキおよび食事により影響を受ける点について

ペロスピロンの初回通過効果が大きく血中濃度のバラツキが大きい点については、抗精神病薬は一般的に初回通過効果を受けやすいため薬物（未変化体）の血中濃度が低いこと、薬物の血中濃度は代謝の個体差によるバラツキが大きいことが報告されていることから、ペロスピロンに特有のものではないと考えられた。また、代表的抗精神病薬であるハロペリドールについても、血中濃度と臨床効果の相関が検出しにくく、血中薬物動態の情報が治療において重要視される段階に至っていない。食事により影響を受ける点についても他剤に比べて大きいものではなかった。以上の点やペロスピロン未変化体が他の代謝物に比べて脳への移行性が良好であること（292頁表へー26及び300頁表へー38）および中枢薬理活性が強いこと（244頁表ホ1-16）を考慮すると、初回通過効果が大きいという性質はペロスピロンが医薬品として中枢薬理作用を示す場合に大きな問題とはならないと考えられる。

なお、ペロスピロンの薬物動態学的特徴を考慮して、使用上の注意（案）の「2. 重要な基本的注意」に「(5)本剤の吸収は食事の影響を受けやすいので、食後に服用するよう指導すること。本剤は肝酵素により代謝を受けやすく、血中濃度が変動しやすいため、特に肝および腎障害のある患者、高齢者、マクロライド系抗生物質等の代謝阻害剤併用中の患者では、血中濃度が高くなる可能性があるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。」と注意書きを入れた。

