

衛 研 発 第 3055 号

平成 12 年 10 月 31 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

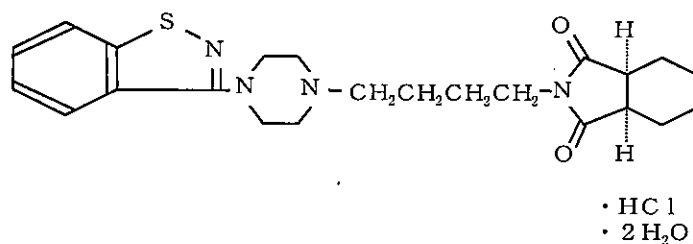
審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名] ルーラン原末、ルーラン原末住友、ルーラン錠 4、ルーラン錠 8  
[一般名] 塩酸ペロスピロン 水和物  
[申請者名] 住友製薬株式会社、住友化学工業株式会社  
[申請年月日] 平成 9 年 3 月 28 日  
[剤型・含量] 1 錠中塩酸ペロスピロン 4mg 又は 8mg を含有するフィルムコート錠  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) (新有効成分含有医薬品)  
[化学構造] 別紙  
[審査担当部] 審査第二部  
[調査会] 新医薬品第三調査会

別紙



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-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

## 審査結果

平成 12 年 10 月 31 日

[販売名]           ルーラン原末、ルーラン原末住友、ルーラン錠 4、ルーラン錠 8  
[一般名]           塩酸ペロスピロン 水和物  
[申請者名]        住友製薬株式会社、住友化学工業株式会社  
[申請年月日]     平成 9 年 3 月 28 日

### [審査結果]

提出された承認申請資料から、精神分裂病に対する有効性・安全性が示されたと判断する。ただし、精神分裂病の陰性症状に対しては有効性が十分確認されたとはいえないことから、申請者から陰性症状が問題となる症例を対象とした市販後調査により有効性を確認するとの回答が出されている。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能・効果]

精神分裂病

### [用法・用量]

通常、塩酸ペロスピロンとして成人 1 回 4mg 1 日 3 回より始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 12～48mg を 3 回に分けて食後経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 48mg を超えないこと。

## 審査報告（1）

平成 12 年 8 月 31 日作成

### 1. 品目の概要

[販売名]	ルーラン原末、ルーラン原末住友、ルーラン錠 4、ルーラン錠 8
[一般名]	塩酸ペロスピロン 水和物
[申請者名]	住友製薬株式会社、住友化学工業株式会社
[申請年月日]	平成 9 年 3 月 28 日
[剤型・含量]	1 錠中塩酸ペロスピロン 4mg 又は 8mg を含有するフィルムコート錠
[申請時効能・効果]	精神分裂病
[申請時用法・用量]	塩酸ペロスピロンとして、通常、成人 1 日 12~48mg を 3 回に分けて食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 48mg を超えないこと。

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

（本品目については審査センターにおいて審査がなされている他、新医薬品第三調査会（以下調査会と略す。）でも審議されている。）

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

塩酸ペロスピロンは 1985 年に住友製薬株式会社で合成されたベンズイソチアゾール骨格を有する抗精神病薬である。本薬は抗ドーパミン 2 (D<sub>2</sub>) 作用及び抗セロトニン 2 (5-HT<sub>2</sub>) 作用を併せ持つ、いわゆるセロトニン・ドーパミン遮断剤 (SDA) と考えられており、錐体外路系副作用を軽減し、及び精神分裂病の陰性症状を改善する薬剤として、住友製薬株式会社により開発がなされた。(SDA としては、本邦ではリスペリドンが既に承認されている。) 本薬は外国では開発は行われていない (2000 年 8 月現在)。

なお、申請後に申請者は用法・用量を「成人 1 回 4mg 1 日 3 回より始め、徐々に増量」するように変更しており、この変更された用法・用量をもって調査会で審議された。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

原薬は、その構造を元素分析、IR、NMR、MS 等で決定している。物理的・化学的性質として、融点は温度上昇に従い脱水して無水物になった後に融解するため、98℃付近より溶け始め、120℃付近で再び固化し、185℃付近より再び溶け始め、190℃付近で澄明となったとしている。結晶多形については、種々の溶媒から再結晶させ粉末 X 線回折等の分析機器による測定を行い、結晶多形は存在しないと推定している。また類縁物質については液体

クロマトグラフ法によって測定したところいずれも %未満の結果であった。

なお、製剤の類縁物質については、混在が予想される 種の物質について液体クロマトグラフ法を用いて確認したところ、実測値はすべて定量限界 ( %) 未満で、製剤由来の類縁物質も確認されなかったことより規格としての設定を行っていない。

審査センターでは、合成方法についてより具体的に記載すること、割線で分割した製剤による重量偏差試験等を行うこと、原薬の水分に関する規格について規格幅の妥当性を説明すること、製剤の溶出試験に関して試験時間及び規格値の妥当性を説明すること等を照会した。その結果、原薬の水分については実測値に基づき規格幅を狭める、製剤の溶出試験についても規格を厳しくする等の回答を得、いずれも妥当であると判断した。

また、前期第Ⅱ相臨床試験まで使用した治験薬の原体として塩酸ペロスピロン無水物を用いたが、その後精製工程で溶媒を変更したことにより後期第Ⅱ相臨床試験以後の治験薬の原体として水和物 (申請原体) を用いた経緯について、新・旧製法により製した製剤の同等性について判断理由を説明し、かつ新・旧原体及び製剤がどの試験に使用されたかを資料 に記載するよう求めた。申請者から両製剤は同等である旨の回答がなされ、また、資料 の記載も整備されたため、審査センターは了承した。

#### ハ. 安定性に関する資料

安定性については、原薬で苛酷試験の加温条件によって結晶水の脱離がみられるが、包装容器での長期保存試験、加速試験では安定であったとしている。また製剤については、まず予備試験では包装形態等の違いによる影響の有無はなかった。苛酷試験では若干の水分の増加及び類縁物質の増加等がみられたが、長期保存試験、加速試験においては 4mg 錠に変色がみられ、4mg 錠、8mg 錠で水分の増加が確認されたが、いずれも軽微であり安定性に問題はないとしている。

審査センターでは、4mg 錠の変色に関して「フィルムコーティング剤中の成分が原因と考えられる」としている根拠を示すこと、旧製法による原薬を使用した製剤を臨床試験に用いた際の安定性を明らかにすること等を照会したところ、コーティング剤に用いている日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース が変色しやすい性質を有していること、旧製法による原薬を用いた製剤も安定であること等が示され、妥当な回答が得られたと判断した。

#### ニ. 毒性に関する資料

急性毒性試験は、マウス、ラット及びサルを用いて経口あるいは静脈内投与により実施された。経口投与における LD<sub>50</sub> 値はマウス雄で 660mg/kg、雌で 720mg/kg、ラット雄で 1,240mg/kg、雌で 870mg/kg、サルにおける概略の致死量は雄で 2,000mg/kg を上回る量、雌で 2,000mg/kg であると推察された。静脈内投与における LD<sub>50</sub> 値はラット雄で 28~40mg/kg、

雌で 33mg/kg であると推察された。

亜急性及び慢性毒性試験は、ラット及びサルを用いて経口投与により実施された。ラット 3 ヶ月間投与（6 週間休薬）では雌で最低用量である 1mg/kg/日群以上から本薬のプロラクチン分泌作用によると考えられる生殖器（乳腺、子宮、膺）の病理組織学的変化が認められ、一般状態の変化として、3mg/kg/日群以上で眼瞼下垂、自発運動減少等が観察された。サル 3 ヶ月間投与（4 週間休薬）でも最低用量である 1mg/kg/日群以上から一般状態の変化として、動作緩慢、カタレプシー様姿勢、振戦等が観察された。従ってラット及びサル共に最低用量群で本薬の中樞薬理作用に関連すると考えられる影響が認められたため、明確な無毒性量は得られず、共に 1mg/kg/日未満と推察された。なお、ラット及びサル共に投与期間中に観察された変化は休薬により消失し回復性が認められた。ラット及びサル 12 ヶ月間投与では共に本薬の中樞薬理作用に関連すると考えられる一般状態の変化が亜急性毒性試験とほぼ同用量で観察されたほか、ラットでは 5mg/kg/日群以上の雄と 1mg/kg/日群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/日群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梁減少と骨髄の脂肪浸潤増加が、5mg/kg/日群以上で胸骨骨髄の脂肪浸潤増加と卵巣の重量増加及び乳腺の乳腺腺房細胞増生等が認められた。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、無毒性量はラット及びサル共、0.2mg/kg/日と推察された。ラットを用いた慢性毒性試験で、雌に認められた骨への軽度な影響の発現機序と回復性を検討するため、雌ラットに 5 及び 25mg/kg/日を 6 ヶ月間投与し、3 ヶ月間休薬する雌ラット骨病変検討試験が実施された。雌における骨量（骨密度）の減少を伴う病理組織学的な骨梁の減少は、本薬の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、性周期が停止して卵巣からのエストロゲン分泌が減少し、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で見られるものと同様の機序により発現したものと考えられた。骨病変は、3 ヶ月の休薬により 5mg/kg/日群では回復傾向を示した。また、抗ドーパミン(D<sub>2</sub>)作用を有するハロペリドール及び塩酸クロロプロマジンに雌ラットに投与したところ、同様に内分泌及び骨への影響が認められ、本薬の骨に対する影響が抗ドーパミン(D<sub>2</sub>)作用によることを支持するものと考えられた。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。ラット妊娠前・妊娠初期投与試験において F<sub>0</sub> 雌で性周期の異常が認められ、通常の試験デザインの適用が困難であったため、①雄交配前・雌妊娠初期投与試験（雄の生殖機能及び雌の妊娠初期投与の検討）、②雌妊娠前・妊娠初期投与試験（雌の検討）及び③雌交配前投与後休薬試験（雌性周期の回復性及びその後の生殖機能の検討）の 3 つに分割して試験が実施された。また、これらの試験で F<sub>0</sub> 雌に対する無毒性量が得られなかったため④追加試験 I（雌の生殖機能及び次世代発生の無毒性量の検討）を、また、交配前投与の影響に関する検討並びに休薬後に認められた黄体数の低値に関する検討として⑤追加試験 II（交配前投与の影響及び休薬後の黄体数低値の検討）が実施された。

①について、F<sub>0</sub> 雄では、10mg/kg/日群以上で本薬の中枢薬理作用に関連すると考えられる一般状態の変化が認められたが、生殖能については、交尾率、受胎率、妊娠黄体数及び着床数に影響は認められず、F<sub>0</sub> 雄の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は、1mg/kg/日及び30mg/kg/日と推察された。また、これらの投与雄と交配させた無処置 F<sub>0</sub> 雌への妊娠初期投与では、1mg/kg/日群から F<sub>0</sub> 雄と同様な一般状態の変化が認められたが、30mg/kg/日群でも胚・胎児に対する影響は認められず、F<sub>0</sub> 雌の妊娠初期投与による次世代の発生に対する無毒性量は 30mg/kg/日と推察された。

②について、F<sub>0</sub> 雌の交配前投与でも、1 mg/kg/日群以上から本薬の中枢薬理作用に関連すると考えられる一般状態の変化及び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、無処置雄と交配させた妊娠前・妊娠初期投与の 50mg/kg/日群では、交尾成立所要日数の延長、交尾率及び受胎率の低値、並びに妊娠黄体数の低値に伴う着床数及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、胎児致死作用及び催奇形性作用は認められなかった。よって、妊娠前・妊娠初期投与による F<sub>0</sub> 雌の生殖能に対する無毒性量は求められなかった。

③について、2 週間休薬後に無処置雄と交配させた 1、10、30mg/kg/日群の F<sub>0</sub> 雌と 50mg/kg/日群の未交尾雌では、休薬後速やかに性周期は回復し、交尾率及び受胎率に影響は認められなかったが、1mg/kg/日群から用量相関性のない黄体数の低値並びにそれに伴う着床数及び生存胎児数の低値を認めた。よって、F<sub>0</sub> 雌の一般毒性及び次世代の発生に対する無毒性量は、共に 1 mg/kg/日未満と推察された。

④について、F<sub>0</sub> 雌の生殖機能に対する無毒性量を得る目的で実施した追加試験 I では、1mg/kg/日群以上で眼瞼下垂が認められ、発情周期の延長等が 0.5mg/kg/日群以上で認められたことより、F<sub>0</sub> 雌の無毒性量は、一般毒性、生殖機能に対して 0.5mg/kg/日、0.1mg/kg/日、次世代の発生に対して 3mg/kg/日と推察された。

⑤について、交配前投与の影響及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加試験 II では、10mg/kg/日群以上の交配前投与で黄体数の低値並びに着床数及び生存胎児数の低値を認めたが、休薬により、30mg/kg/日投与でも回復する可逆性の変化であることが確認された。追加試験 I の結果と総合して、胚・胎児に対する無毒性量は 3mg/kg/日と推察された。雌で認められた発情休止期の延長は、他の抗精神病薬を投与した雌ラットでもみられるもので、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（応用薬理、38(2)、pp113-119、1989；基礎と臨床、19(4)、pp7-27、1985）。また、黄体数については交配前投与後 14 日間休薬試験で用量相関性のない低値がみられたが、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、同様の機序によるものと考えられた（Endocrinology 61:341-351, 1957; Endocrinology 79:1130-1134, 1966）。ラット胎児の器官形成期投与試験では、F<sub>0</sub> 雌の 3mg/kg/日群以上で体重増加抑制がみられたが、10mg/kg/日までの投与で胚・胎児致死作用及び催奇形性は認められず、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。よって無毒性量



はF<sub>0</sub>雌の一般毒性、生殖能に対して1mg/kg/日、10mg/kg/日、次世代の発生に対して10mg/kg/日と推察された。ウサギ胎児の器官形成期投与では、F<sub>0</sub>雌の10mg/kg/日群以上で摂餌量の低値及び体重増加抑制がみられたが、40mg/kg までの投与でも胎児に影響を及ぼさなかった。よって無毒性量は F<sub>0</sub> 雌の一般毒性、生殖能に対して 2.5mg/kg/日、40mg/kg/日、次世代の発生に対して 40mg/kg/日と推察された。ラット周産期・授乳期投与試験では、0.2mg/kg/日群以上で体重増加抑制及び摂餌量の低値がみられた。また、5mg/kg で F<sub>1</sub> 児の出生率及び4日齢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。よって無毒性量は F<sub>0</sub> 雌の一般毒性、生殖能に対して 0.2mg/kg/日未満、1mg/kg/日、次世代の発生に対して 1mg/kg/日と推察された。

依存性試験はラット及びサルを用いて実施された。サル（経口、静脈内）及びラット（経口）における急性中枢神経系効果観察において、本薬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試験において本薬は退薬症候を抑制せず、バルビタール型の交差身体依存性はないと推察された。サルにおける静脈内自己投与実験において、本薬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、本薬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推察された。また、本薬には強化効果もみられず、本実験条件下では本薬に精神依存性はないと推察された。

抗原性試験は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反応及びゲル内沈降反応を実施した結果、いずれの抗体検出系においても陰性であり、本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

遺伝毒性試験では、本薬（無水物）の細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 法）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 μg/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、他の菌株ではすべて陰性であった。製剤原体である本薬（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。哺乳類の培養細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験、哺乳類の培養細胞を用いる *in vitro* 遺伝子突然変異試験では陰性の結果が得られた。また、マウス小核試験及びラット肝細胞を用いる *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成(UDS) 試験でもすべて陰性の結果が得られた。以上の結果より、本薬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及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、哺乳動物の生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて混餌投与で実施された。マウスでは、100mg/kg/日群以上で雌の乳腺で腺癌が、300mg/kg/日群では腺棘細胞腫及び下垂体前葉の腺腫も増加した。トキシコキネティクスの結果、本薬に対する平均血漿中濃度は雌雄で差がなく、雄では線形、雌では非線形であり、主要代謝物である ID-15036 では雌雄ともに非線形であった。本薬及び 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、

投与第3週までに定常状態に達していると考えられた。ラットでは、5mg/kg/日群以上で雌の乳腺で腺癌が増加し、雄の15mg/kg/日群で膵臓の島細胞腺腫が増加した。トキシコキネティクスの結果、本薬及びID-15036に対する平均血漿中濃度は、雌雄とも概ね線形であり、雌が雄より高かった。また、本薬及びID-15036の血漿中濃度は、104週間の投与期間の時間に依存した上昇を示した。この上昇は、加齢動物を用いた体内動態試験成績より、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。本薬投与によりマウス及びラットで増加した乳腺、下垂体及び膵臓の腫瘍は、ドーパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗作用を持つ薬剤のげっ歯類への投与では、しばしば認められ、プロラクチン分泌亢進に起因するものと考えられている(Risperidon, FDA, CAC Package for NDA 20272, 1993; Asendin, FDA, Summary of basal approval, NDA 18-021, 1980)。疫学調査の結果より、ヒトにおいてこれらの薬剤の投与が発癌リスクを高めることはなく、げっ歯類で認められるこの種の薬剤の発癌性は、ヒトでの発癌性に結びつかないとされており、この種の薬剤の長期投与と腫瘍発生との関連性は示されていない(精神医学 23: 875-884, 1981; J Epidemiol Community Health, 43: 43-47, 1989; Schizophr Res, 12: 185-194, 1994)。本薬は遺伝毒性試験において哺乳動物に対し遺伝子突然変異原性及び染色体異常誘発性を認めなかったことから、マウス及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。

本薬の主要代謝物(ID-20234、ID-20235、ID-11614、ID-15010)を用いたラット静脈内投与急性毒性試験、及びID-15036については静脈内投与の媒体への溶解度が不十分なためラット腹腔内投与急性毒性試験が実施された。代謝物の概略の致死量を本薬のそれ(静脈内:雌雄20~40mg/kg、腹腔内:雌雄>600mg/kg)と比較すると、ID-20234及びID-15010は弱く(雄60~80mg/kg、雌>80mg/kg及び雌雄>60mg/kg)、ID-20235及びID-15036はほぼ同じで(雌雄40mg/kg及び雌雄>600mg/kg)、ID-11614はわずかに強かった(雄10~20mg/kg、雌10mg/kg)。ID-11614は、ヒトの血清中及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、ヒトにおいて安全性の面で関与する可能性は低いと考えられた。また、主要代謝物の遺伝毒性について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の存在下及び非存在下ともに陰性であった。

調査会では申請者に対し、

①ラット妊娠前・妊娠初期投与試験における、雌交配前投与後休薬試験で、F<sub>0</sub>雌における交配前投与期間及び休薬期間が共に14日で実施されていることについての設定根拠、性周期異常等が発現する最短期間、休薬後十分な回復の得られた最短期間、これらの期間に関するヒトへの外挿、

②各生殖発生毒性試験で本薬投与に起因すると考えられる胎児及び出生児への悪影響の出現する投与量と投与期間についての動物からヒトへの外挿、

③ラットがん原性試験において雄ラットで膵島細胞腺腫が認められ、プロラクチン血症の持続により誘発されたものと推察されたが、プロラクチンが持続的に刺激するとなぜ膵

島細胞腺種が起こるのかそのメカニズム、  
について説明を求めた。

申請者からは、次の回答が提出された。

①について：交配前投与期間及び休薬期間である14日間は、ラットの性周期が2周期以上確認でき、性周期への影響を検出するのに適した期間、同様に十分な回復性を確認できる期間と判断した。また、本薬では2週間の投薬期間の間、雌動物の性周期は大部分が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し、投与開始後2性周期以上の正常な周期を示した例はほとんどなかったが、14日間の休薬により正常な性周期の回復が確認でき、大部分の動物で休薬後約4日以内で発情期がみられるようになった。ラット黄体の寿命は短く、妊娠不成立の場合速やかに退化し通常4~5日の性周期を示すが、ヒト黄体はしばらく活発にプロゲステロンを分泌し、約30日の月経周期を示す点でラットの性周期と異なる。また、ラットではプロラクチンに黄体維持作用があるが、ヒトでは認められていないためラットの成績をヒトに外挿するのは困難であると思われたが、本薬をラットに投与した場合に認められる高プロラクチン血症は、ヒトでも本薬の服薬に起因すると考えられる月経異常が服薬開始後1~2ヵ月以内に発現し、投与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。また、ヒトでは服用中止後プロラクチン値の正常化がみられ、約2ヵ月間で月経周期を回復する症例が多く、ヒトの月経周期を約30日とすると1~2周期で回復することになり、回復に要する期間でもラットと類似していることが示唆された。薬物による高プロラクチン血症では、長期投与例の中に服用中止後も無月経等の高プロラクチン血症に起因する症状が消失しない場合も知られており（産婦人科学書1 生殖医学、森崇英他編、pp266-276、金原出版株式会社、1994）、本薬は長期に連用されることが少なくないと予想されるため、プロラクチン上昇に伴う月経異常について、使用上の注意の「4.副作用(2)その他の副作用」に発現頻度を明示することとされた。

②について：ラット妊娠前・妊娠初期投与試験では、50mg/kg/日（ヒト臨床用量を12~48mg/日；0.2~0.8mg/kg/日とすると、その約62.5~250倍量）を交配前14日から妊娠7日まで投与した場合に胎児体重低下及び骨化遅延がみられたが、胎児の発育に対する無毒性量は3mg/kg/日であるため、安全域は3.75~15であり、胎児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認め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ものと推察される。ラット胎児の器官形成期投与用量設定試験では、30mg/kg/日（ヒト臨床用量を12~48mg/日；0.2~0.8mg/kg/日とすると、その約37.5~150倍量）を妊娠7日から17日まで投与した場合に胎児体重低下がみられたが、安全域は12.5~50であり、明らかな母動物毒性のある10mg/kg/日で胎児に影響がなく、さらに重篤な影響が母動物に認められている30mg/kg/日でも軽度な胎児体重低下がみられたのみである。以上から、本薬の臨床用量でヒトの発生異常が生じる可能性は低いと考えられたが、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、女性への投与には注意喚起した。ラット周産期及び授乳期投与試験では、5mg/kg/日（ヒト臨床用量を12~48mg/日；0.2~0.8mg/kg/日とすると、その約6.25~25倍量）を妊娠17日~分娩後20日まで投与した場合に母動物に重篤な影響が認められ、安全域は1.25~5と狭いが、周産期死亡の増加、生存率の低下及び生後体重の低下の原因が母動物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。しかし、動物実験で胎児移行性及び乳汁中移行性が認められたため、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、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。

③について：詳細なメカニズムについては不明であるが、本薬の投与により持続的な高プロラクチン血症が惹起され、膵島細胞の生理的機能や細胞増殖（グルコース刺激によるインスリン分泌、インスリン合成、ベータ細胞の肥大及び増殖等）の亢進が継続したことで、当該試験に使用したラットが膵島細胞腺腫を比較的発現しやすいという背景が重なったことによるものと推察される。

審査センターはこれらの回答は了承できるものと判断している。

なお、げっ歯類を使用したがん原性試験で観察された高プロラクチン血症に起因すると考えられる乳腺腫瘍等の発現率増加と、抗精神病薬の長期投与におけるヒトでの腫瘍原性との関連性について、類薬の米国における添付文書等にみられるように、審査センターでは明確な結論は出ていないことを承知している。

## ホ. 薬理作用に関する資料

### 1. 薬効を裏付ける試験

本薬は、メタンフェタミン誘発ラット運動亢進反応及びアポモルヒネ誘発ラット常同行動を抑制し（ED<sub>50</sub>: 2.2 mg/kg, 5.8 mg/kg, p.o.）、その効力はハロペリドールの約1/3~1/5、塩酸モサプラミン（モサプラミン）の約2~10倍であった。また、メタンフェタミン誘発ラット運動亢進に対する本薬の抑制作用は投与4時間後まで持続し、本薬10日間反復経口投与によっても抑制作用は変動しなかった。さらに、本薬はラット条件回避反応を用量依存的に抑制し（ED<sub>50</sub>: 3.6 mg/kg, p.o.）、その作用はハロペリドール（ED<sub>50</sub>: 0.89 mg/kg, p.o.）より弱かった。以上から、本薬が抗精神病作用を有することが示唆された。

本薬は、トリプタミン誘発ラット前肢けいれんを用量依存的に抑制し（ED<sub>50</sub>: 1.4 mg/kg, p.o.）、その作用はリスペリドンより弱く、ハロペリドール及びモサプラミンより強かった。さらに、p-クロロアンフェタミン（p-CAMP）誘発体温上昇、5-ヒドロキシトリプトファン（5-HTP）誘発 wet dog shake 行動及び5-メトキシトリプタミン（MT）誘発首振り行動を抑制した（ED<sub>50</sub>: 1.8, 1.4, 3.9 mg/kg, p.o.）。本薬の5-HTP誘発 wet dog shake 行動抑制作用は、投与8時間後まで持続し、トリプタミン誘発ラット前肢けいれん抑制作用は10日間

反復投与しても単回投与時と ED<sub>50</sub> 値は変わらなかった。以上から、本薬が抗 5-HT 作用を有し、5-HT 神経機能異常に基づく精神症状に効果を示す可能性が示唆された。

本薬は、恐怖条件付け誘発ラットすくみ行動を抑制した (0.3~6 mg/kg、p.o.)。また、本薬 (10 mg/kg/day、p.o.) の 2 週間反復投与により、ラット大脳皮質における 5-HT<sub>2</sub> 受容体の最大結合量 (B<sub>max</sub> 値) は低下した。以上から、本薬が不安・抑うつ症状を改善する可能性が示唆された。

各薬理試験における ED<sub>50</sub> 値と、ラットに本薬 1 及び 10 mg/kg を経口投与したときの血清中濃度の C<sub>max</sub> 値 (5、78 ng/ml) から推定した、薬効発現用量における推定血清中濃度は 8.4~44 ng/ml であり、ヒトの有効量での血清中濃度 1.1~11 ng/ml と比較すると、ラットにおける作用はヒトの約 4~8 倍の血清中濃度域で認められると説明された。

本薬は、ラット及びマウスにおいてカタレプシー誘発作用を示し (ED<sub>50</sub>: 150、57 mg/kg、p.o.)、その作用はハロペリドール及びリスペリドンより弱く、モサプラミンより強かった。また、本薬 (44 mg/kg、p.o.) はポールテスト法によるマウスブラジキネジア誘発作用を示し、その作用はハロペリドール及びリスペリドンより弱かった。錐体外路系副作用誘発作用と抗ドパミン作用の効力比を比較すると、ラットでは本薬>モサプラミン=リスペリドン=ハロペリドール、マウスではモサプラミン>本薬>リスペリドン≧ハロペリドールの順で主作用選択性が高いと考えられた。本薬 (10 mg/kg/day、p.o.) の 2 週間反復投与によるドパミン神経機能に対する作用について、ハロペリドール (3 mg/kg/day、p.o.) はラット線条体での D<sub>2</sub> 受容体数を増加させ、アポモルヒネ誘発ラット常同行動及び口腔ジスキネジアモデルとしての SKF 38393 誘発ラット口腔 vacuous chewing movement (VCM) 発現を亢進させたが、本薬は影響を及ぼさなかった。以上から、本薬は錐体外路系副作用が比較的弱い可能性が示唆された。

## 2. 作用機序

脳内作用部位の検討で、本薬は、大脳皮質 5-HT<sub>2</sub> 及び線条体 D<sub>2</sub> 受容体に親和性を示した (K<sub>i</sub> 値: 0.61、1.4 nM)。脳内ヒスタミン H<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> 値: 1.8 nM)、5-HT<sub>1A</sub> (K<sub>i</sub> 値: 2.9 nM)、アドレナリン α<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> 値: 17 nM)、D<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> 値: 210 nM) 及び α<sub>2</sub> (K<sub>i</sub> 値: 410 nM) 受容体にも親和性を示し、ムスカリン、ニコチン、アドレナリン β、ヒスタミン H<sub>2</sub>、オピオイド、ベンゾジアゼピン、GABA、グルタミン酸受容体等に対しては結合活性を示さなかった。α<sub>1</sub> 受容体拮抗作用が認められたが、ウサギの起立による血圧降下に対して、本薬 (0.01~1 mg/kg、i.p.) は起立性低血圧誘発作用を示さなかった。ラット脳切片において、<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、線条体、嗅結節、外側中隔等において高い分布を示し、前頭葉皮質、側坐核、嗅結節では 5-HT<sub>2</sub> 受容体に、線条体では 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。

*In vivo* 占有率について、本薬 (0.01~5 mg/kg、i.p.) は用量依存的にラット脳内 5-HT<sub>2</sub> 及び D<sub>2</sub> 受容体に結合したが、D<sub>1</sub> 受容体に対しては結合性は弱かった。

作用様式について、ヒト D<sub>2L</sub> 受容体発現 CHO 培養細胞において、本薬は <sup>3</sup>H-スピペロン

結合を阻害し (Ki 値 : 0.24 nM)、ドパミンによるアデニル酸シクラーゼ活性抑制反応を阻害した (EC<sub>50</sub> : 3.8 nM)。また、本薬は、D<sub>2</sub> 受容体作動薬であるキンピロールによるラット線条体からの ACh 遊離抑制反応を濃度依存的に阻害したこと (EC<sub>50</sub> 値 : 13 nM)、D<sub>2</sub> 受容体を介したドパミンによるラット腹側被蓋野ドパミン神経活動抑制反応を抑制したこと、D<sub>2</sub> 受容体遮断による脳内ドパミン代謝回転を促進したこと、ラット側坐核及び線条体において Fos 蛋白発現を促進したが (1~10 mg/kg, p.o.) 線条体における作用は弱かったこと、5-HT による *in vitro* 血小板凝集促進作用を濃度依存的に抑制したこと (EC<sub>50</sub> 値 : 4.1 nM)、錐体外路系症状及び情緒障害に及ぼす作用等から、本薬が D<sub>2</sub> 及び 5-HT<sub>2</sub> 受容体に対して拮抗薬として作用することが示された。ドパミン代謝回転について、ハロペリドールは大脳皮質に比べ線条体で顕著であったが、本薬は同程度であったこと、Fos 発現について、側坐核より線条体における作用が弱く、線条体における作用はハロペリドールより弱かったこと、線条体における D<sub>2</sub> 拮抗作用は錐体外路系症状と関連していると言われていたこと等の結果も得られている。本薬はいわゆる非定型抗精神病薬としての特徴を有していることが示された。

その他の中枢神経系作用として、自発運動の抑制、ヘキソバルビタール及びエタノール麻酔の増強、筋弛緩の誘発、協調運動抑制、体温低下等を示したが、類薬とほぼ同程度であり問題ないものとされた。抗ノルアドレナリン (NA) 作用を示すこと、ウサギの大脳皮質脳波を徐波化することも示された。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上昇、オペラント行動抑制、弱い馴化作用が認められた。また、本薬は低用量でハロペリドールの抗ド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は影響を及ぼさなかった。本薬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。一方、ハロペリドールは本薬の抗ドパミン作用及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、ピペリデンは本薬の抗ド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。ビンボセチンは本薬の抗ドパミン作用を増強した。

本薬の主要代謝物である ID-15036、ID-20234、ID-20235、ID-11614 は 5-HT<sub>2</sub> 及び D<sub>2</sub> 受容体に結合親和性を示したが、5-HT<sub>2</sub> 受容体について本薬の約 1/8~1/49、D<sub>2</sub> 受容体で約 1/11~1/421 と比較的弱かった。また、行動薬理試験において、本薬の約 1/8~1/15 の抗 5-HT 作用を示した。

### 3. 一般薬理作用

本薬は、麻酔ネコの静脈内投与で血圧に対して用量依存的な下降作用を示し、交感神経系抑制作用を示した。降圧作用はハロペリドール及びモサブラミンより強かったが、リスペリドンより弱かった。その他、 $\alpha_1$  受容体遮断作用に起因する作用が認められた。また、モルモット回腸においてヒスタミン収縮抑制作用が認められたが、主薬効濃度より高く、類薬でも認められると説明された。対照薬の作用と類似しており、本薬に特異的なものではないと説明された。

調査会では、以下の点について回答を求めた。

ED<sub>50</sub> 値と臨床用量との乖離について説明を求めたところ、薬物の体内動態に関する種差、薬効評価法の違い等が関与し、他の抗精神病薬にも共通することと説明された。

本薬の反復投与により、ラット大脳皮質における 5-HT<sub>2</sub> 受容体に対する <sup>3</sup>H-ケタンセン結合の最大結合量 (Bmax) が減少したこと、及びラット線条体における D<sub>2</sub> 受容体に対する <sup>3</sup>H-ペロスピロン結合の Bmax 値に変化を起さなかったことについて説明を求めた。5-HT<sub>2</sub> 拮抗薬反復投与による down-regulation の分子メカニズムについては一致した見解が得られていないと説明された。また、線条体の D<sub>2</sub> 受容体数が変化しないことについて、本薬は線条体 D<sub>2</sub> 受容体遮断効果がハロペリドールに比べて弱いこと等から、他の非定型抗精神病薬と同様に線条体 D<sub>2</sub> 受容体の up-regulation を起こしにくいと説明された。また、これらの現象に関連して、線条体 D<sub>2</sub> 受容体遮断効果が 5-HT<sub>2</sub> 拮抗薬により軽減されたこと、定型抗精神病薬の反復投与時にみられる線条体 D<sub>2</sub> 受容体の up-regulation も 5-HT<sub>2</sub> 拮抗薬との併用により抑制されたという報告があること (J Pharmacol Exp Ther, 253: 1162-1170, 1990) から、本薬は 5-HT<sub>2</sub> 拮抗作用が寄与して非定型抗精神病薬としての薬理学的特性を示すものと説明された。

本薬は H<sub>1</sub> 受容体に対する親和性を持つことからその影響について説明を求めたところ、精神分裂病薬でみられる眠気、過度鎮静、体重増加が本薬の臨床試験で認められているが、H<sub>1</sub> 受容体親和性が弱いとされているモサプラミンやハロペリドールとほぼ同程度の発現率であったことが説明された。その他、抗精神病薬投与による鎮静作用の発現には大脳皮質の H<sub>1</sub> 受容体が重要な役割を果たしていると説明された。

上記回答について審査センターは了承できるものと判断した。

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体、<sup>14</sup>C 標識体 (カルボニル標識体、イソチアゾール標識体) が用いられ、標識体の放射化学的純度はいずれも 96%以上であった。

### 1. 動物における成績

<sup>14</sup>C-ペロスピロンを 10 mg/kg 単回経口投与したとき、血清中放射能濃度の T<sub>max</sub> は、ラットでは投与後 30 分、カニクイザルでは投与後 1~4 時間に認められた。ラットにおいて、胆汁及び尿中排泄率より算出された吸収率は約 60%、経口投与及び静脈内投与時の尿中排泄率より推定した吸収率は約 80% であったが、AUC 比より算出されたバイオアベイラビリティは 1.7% であり、初回通過効果を強く受けるとされた。サルにおける吸収率は約 90% であるとされた。ラットでは、血清中ペロスピロン濃度は 10~100 mg/kg の投与量で非線形性を示し、初回通過効果における代謝の飽和によるとされた。また、血清中放射能の C<sub>max</sub> 及び AUC

は雄が雌よりも高かったが、ペロスピロンでは雄が雌よりも低値傾向を示し、肝代謝能の雌雄差によるとされた。ラット及びサルにおける薬物動態に食餌の影響が認められ、食餌により吸収が遅延したとされた。20ヵ月齢ラット、肝障害（四塩化炭素投与）及び腎障害（5/6腎摘除）ラットでは、血清中放射能及びペロスピロン濃度が上昇し、肝及び腎機能低下によるとされた。ラットに10 mg/kgを1日1回14日間反復経口投与したとき、血清中放射能濃度に蓄積性は認められなかったとされた。

<sup>14</sup>C-ペロスピロン10 mg/kgをラット及びサルに単回経口投与したとき、放射能は速やかに各組織に分布、特に消化管、肝臓及び腎臓の濃度が高かった。全身オートラジオグラフィによる放射能の分布パターンには、種差、雌雄差、加齢の影響（7週齢及び20ヵ月齢ラット）及び標識体の影響（カルボニル及びイソチアゾール）は認められなかったとされた。カニクイザルでは、ラットと同様の組織の他に眼のブドウ膜に高濃度の放射能が認められ、168時間においても濃度の変化は僅かであった。ラットへの14日間反復投与時の組織中濃度は単回投与時の3倍以下であり、組織への著しい蓄積はないとされた。妊娠ラットに<sup>14</sup>C-ペロスピロン10 mg/kgを経口投与したとき、胎児に放射能の移行が認められたが、胎児中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。

ペロスピロンの*in vitro*血清蛋白結合率（0.1、1、10  $\mu$ g/mL）は、マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて92~98%であり、ラット及びサルにおける<sup>14</sup>C-ペロスピロン10mg/kg経口投与時の放射能の血清/血液濃度比は0.8~1.38であった。

ラット及びサルにおいて、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-酸化及びイソチアゾール環の開環等の代謝反応を受け、多くの代謝物が生成するが、1位水酸化体（ID-15036）が主代謝物であるとされた。ラットに単回投与又は1日1回14日間反復投与（10及び100mg/kg）したとき、肝薬物代謝酵素系の誘導及び阻害は認められなかった。

<sup>14</sup>C-ペロスピロン10 mg/kgを経口投与したとき、ラットでは投与放射能の22%が尿中に、74%が糞中に、サルでは40%が尿中に、46%が糞中に排泄された。ラットにおいて、尿及び糞中排泄率には、食餌、雌雄、加齢、標識体及び反復投与による影響は認められなかったが、高投与量（100mg/kg）では尿中排泄率が上昇したとされた。放射能の尿中排泄率は肝障害ラットでは上昇、腎障害ラットでは低下し、胆汁排泄を含む肝機能又は腎排泄機能の低下に起因するとされた。<sup>14</sup>C-ペロスピロン10 mg/kgを経口投与したとき、投与放射能の約40%が胆汁排泄され、排泄された放射能の14%は再吸収され、腸肝循環を受けるとされた。哺育中のラットに<sup>14</sup>C-ペロスピロン10 mg/kgを経口投与したとき、乳汁中に血清中より高濃度の放射能が認められ、ピーク時点の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。

## 2. ヒトにおける成績

ヒトにおける薬物動態は、健康成人を対象に検討され、また、患者における治療期間中の血清中薬物濃度が測定された。



健康成人男性にペロスピロン1、2、4及び8mgを単回経口投与したとき、ペロスピロン及び主代謝物ID-15036のTmaxは0.5～4時間に認められ、4及び8mg投与時のペロスピロン及びID-15036のCmax及びAUCは投与量の増量に対応して上昇し、ID-15036のCmax及びAUCはペロスピロンに比べ約2～数倍高かった。8 mg投与時のCmaxは2.2～5.7ng/ml、AUCは10.1～15.7ng・hr/ml、血清中ペロスピロンは二相性の消失を示し、消失相の半減期は5～8時間であった。4mg及び8mg投与後48時間までにペロスピロンは投与量の0.26及び0.36%が、ID-15036は4.6及び4.4%が尿中に排泄された。食事の影響試験及び生物学的同等性試験では、安定同位体<sup>13</sup>C-ペロスピロン水溶液及び錠剤の同時投与により薬物動態の検討がなされた。空腹時投与と比較して、食後投与ではペロスピロンのTmax、Cmax及びAUCはそれぞれ1.4、1.6及び2.4倍であり、AUCへの影響は有意 (p<0.05) であるとされた。また、申請製剤である8mg錠 (1錠) と4mg錠 (2錠) について、検出力に関する考察及び信頼区間による評価から両製剤は生物学的に同等であると判断された。健康成人男性に4mg 1日1回3日間反復投与したとき、血清中ペロスピロン及びID-15036の薬物動態は投与1日目と3日目で大差なく、反復投与による血清中濃度への影響はないとされた。

後期第Ⅱ相試験で精神分裂病患者に1回4～32mg 1日3回4週間あるいは8週間反復投与した時、血清中ペロスピロン及びID-15036の濃度には、同一投与量 (1回4～24mg) の同時期 (4週及び8週時点) では被験者間で10倍を超える変動が認められたが、4週と8週の時点で比較した場合、血清中濃度には大きな差はないとされた。

ペロスピロンの*in vitro*ヒト血清蛋白結合率 (0.1、1、10 μg/mL) は、95.9～97.3%であり、血清アルブミン及びα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質に結合するとされた。ヒト肝ミクロソーム及びP450発現系を用いた*in vitro*代謝試験において、ラット血清及び尿で認められた代謝物の生成が認められ、P450分子種のうちでCYP1A1、2C8、2D6及び3A4がペロスピロンの代謝に関与し、多数の代謝物が生成するとされた。ヒト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、ID-15036の水酸化体 (MX11) 及び1、2-シクロヘキサンジカルボキシイミドの脱水素体 (ID-11926) がID-15036の約3分の1の濃度で認められた。ヒトでは、動物と比較して、血清及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が高濃度を示すとされた。

薬物相互作用については、*in vitro*で検討された試験成績が提出された。

ビペリデン (25ng/mL)、フルニトラゼパム (20ng/mL)、ハロペリドール (10ng/mL) 及びジアゼパム (400ng/mL) とペロスピロン (100ng/mL) の間でヒト血清を用いた蛋白結合における相互作用及びヒト肝ミクロソームを用いた代謝における相互作用 (上記薬物及びペロスピロンの検討濃度0.1～100ng/mL) が検討され、併用薬との間に薬物相互作用は認められなかったとされた。ケトコナゾールにより、ヒト肝ミクロソームにおけるペロスピロンの代謝が強く阻害された (阻害定数は0.170 μM)。

調査会では、本薬の代謝にCYP1A1、2C8、2D6、3A4が関与していることが見出されているが、それぞれのCYP分子種がどの代謝経路に関与しているかについて示すと共に、本

薬とマクロライド系抗生物質の併用により、心電図に QT 延長はみられないのか、また、心停止の危険性はないのか説明するよう求めた。申請者より、P450 発現系を用いた検討の結果、CYP1A1、2C8、2D6 及び 3A4 のいずれの分子種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及び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、中でも CYP3A4 の寄与が最も大きいと回答された。In vitro 代謝試験の結果からは臨床で併用される可能性のある他薬の代謝を阻害する可能性は低いと考えられること、ケトコナゾール併用時の血中ペロスピロン濃度の上昇の程度は 16~47%と推定されること及びカニクイザルを用いた毒性試験成績より、心電図に QT 延長がみられる可能性及び心停止の危険性は低いと考えるとの回答が提出された。また、臨床試験において、3 例で CYP3A4 を阻害する薬剤、74 例で CYP3A4 で代謝される薬剤が併用されたが、これらの薬剤併用例での心電図検査結果より、ペロスピロンとの相互作用により心電図異常が誘引されることは示唆されなかったとの回答が提出された。

また、調査会では、本薬は他組織に比べてブドウ膜に高濃度に分布し、かつ、投与 168 時間後においても、ブドウ膜における濃度変化はわずかであることから、本薬のメラニン親和性及びブドウ膜への影響について更に詳細に説明することを求めた。申請者より、本薬の眼への分布及び消失を更に詳しく検討するために有色ラットを用いて実施した追加試験成績が提出された。<sup>14</sup>C-ペロスピロン 10mg/kg を経口投与したとき、眼に分布した放射能は、投与後 24 時間に最高濃度を示したのち、168 時間から低下しはじめ、眼球中放射能の消失半減期はカルボニル標識体で 197 日、イソチアゾール標識体で 126 日であったと回答された。放射活性物質としては、未変化体及びペロスピロン投与後の動物及びヒト血清中に認められるのと同種の多種の代謝物が認められたが、ID-11614 の占める比率が高かったとされた。個々の代謝物によるブドウ膜への影響については検討がなされていないが、有色ラットの眼組織への分布が認められた成分はいずれもヒト血清及び尿並びに毒性試験で使用した白色ラット及びカニクイザルで認められていることから、これら毒性試験の成績より考察可能であり、ラット及びサルにおける慢性及び亜急性毒性試験での病理組織学的検査、また、サルを用いた慢性毒性試験での眼科学的検査において異常は認められなかったとされた。以上より、ペロスピロン及びその代謝物は眼のブドウ膜に分布するものの、視覚器系への直接的な影響を及ぼすものではないと考えるとの回答が提出されている。

さらに、調査会では、本薬の吸収に及ぼす食事の影響を錠剤が崩壊し、ペロスピロンが溶解するまでの過程における変動としている点について説明することを求めたところ、安定同位体 (<sup>13</sup>C-ペロスピロン) により評価した空腹時及び食後投与の薬物動態パラメータが提示され、食事は錠剤としての特徴に基づく崩壊及び溶出過程に影響したと考えるとの回答が提出されている。

動物における試験成績に関して、雄ラットと比較して雌ラットで認められる代謝能の低下に関与する代謝経路及びラットにおいて認められた高投与量で飽和する初回通過効果に関与する代謝経路について説明を求めたところ、代謝能の雌雄差については、ブチレン鎖

とピペラジンの N-脱アルキルによる開裂能が低く、飽和する代謝経路としては、1、2-シクロヘキサンジカルボキシイミド部分の水酸化及びプ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共に飽和するが、飽和の程度は後者が大きいと考えると回答された。カルボニル標識体を反復経口投与後のラット大脳中の代謝物 ID-11926 が未変化体よりも高い濃度を示した理由について説明を求めたところ、脳内に分布した ID-11926 の消失が遅く脳内に蓄積したと推察されるが、14 回投与までには脳内 ID-11926 はほぼ定常状態に達していると考えたとの回答が提出されている。

審査センターでは、申請者より提出された回答について了承できるものと判断したが、動物実験により眼組織へ高濃度に分布することから、長期投与時の安全性について今後適切な市販後調査の実施により検討する必要があると考える。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### <提出された試験成績>

#### (1) 第 I 相試験

健康成人を対象にした単回投与試験では、試験 (1) では本剤 1、2、4、8mg が各 2 例 (非盲検)、試験 (2) では本剤 4mg 及び 8mg が各 6 例に、対照薬としてハロペリドール 1、2mg が各 2 例に (単盲検) 投与された。その結果、試験 (1)、(2) とも 4、8mg で用量依存的に眠気が増強する傾向が認められた。眠気以外にはぼうつとする感じ、頭重感、だるさ、口渇感、脱力感等、多種類の症状が認められたため、8mg が忍容性を示す用量の上限と判断され、当初計画されていた 16mg の投与は実施されなかった。臨床検査値はプロラクチンが本剤 2mg 以上の投与で上昇した。血圧、脈拍等、理学的所見に異常はなかった。クレペリンの平均作業量は本剤 8mg 投与後に低下が認められ、ハロペリドール 2mg 投与時とほぼ同程度と考えられた。

反復投与試験では本剤 4mg 3 日間を 6 例に、ハロペリドール 1mg 3 日間を 2 例に投与した (単盲検)。本剤群において単回投与とほぼ同様の症状が認められたが、アカシジア等の錐体外路症状は認めなかった。プロラクチン濃度は本剤血中濃度に比例して上昇した。脳波検査では本剤群 6 例中 5 例に徐波化が認められた。血圧・脈拍、体温等の理学的所見及び検査値異常は認められなかった。

#### (2) 前期第 II 相試験

前期第 II 相試験は、精神分裂病患者における興奮、幻覚、妄想状態、自発性欠如、感情鈍麻等に対する有効性及び安全性を検討するために、ICD-9 で診断された精神分裂病患者を対象に、非盲検法 (漸増漸減法) で行われ、観察期間は 8 週間とした。第 I 相試験において本剤はハロペリドールの 4 倍量にて同程度の臨床薬理効果 (クレペリンテスト) を示したため、初回投与量は 1 日 12mg、最高用量は 48mg とした。また投与回数は本剤の半減

期が約2時間と短いことから1日3回とした。治験薬投与前に抗精神病薬を服用している場合、原則として1週間のwashout期間を設定するとされたが、washoutが不可能な場合は直接本剤に切り替えることとした。

試験薬が投与された72症例全例が解析対象とされ、完了例は54例、中止・脱落例は18例であった。最終全般改善度(中等度改善以上)は49%(35/72)で、最終投与量は16~24mgがもっとも多く、臨床用量としては12~48mgを含む範囲の用量が妥当と判断された。開始時の状態像別最終全般改善度において、中等度改善以上は、幻覚・妄想が前景となる群で42%(10/24)、自発性欠如・感情鈍麻が前景Ⅱとなる群(慢性経過、症状固定のもの)で42%(10/24)、妄想が前景となる群で67%(4/6)、自発性欠如・感情鈍麻が前景Ⅰとなる群(新鮮な破瓜型等)で80%(4/5)であった。「かなり有用」以上の全般有用度は40%(29/72)であった。前治療薬との有用度比較では、前薬と同等ないしそれ以上が53%(27/51)であった。BPRSの症状別改善度をクラスター毎にみると、情緒障害または神経症様症状の「不安抑うつ」、陰性症状の「欲動性低下」に分類される症状の一段階以上改善率は約40~60%と高く、陽性症状では幻覚、緊張、疑惑等の症状で改善率が高かった。

副作用は54%(39/72)に認められた。そのうち発現頻度が5%以上の副作用は、錐体外路系副作用39%(28/72)、不眠17%(12/72)、眠気13%(9/72)、便秘8%(6/72)、めまい・ふらつき7%(5/72)、脱力・倦怠感7%(5/72)、焦燥・不安6%(4/72)であった。検査値異常はプロラクチン上昇26%(6/23)、GPT上昇3%(2/61)、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球増加、GOT上昇、総コレステロール上昇、CPK上昇、尿蛋白及び尿糖の異常各1例であった。

症状悪化により中止・脱落となった7例は、BPRSの思考障害、興奮、敵意—疑惑のクラスターに属する症状が悪化した症例が多かった。試験中止後には他の抗精神病薬に切り替える等の処置により症状の悪化はほぼ全例で改善した。副作用により中止・脱落となった4例のうち、1例はアカシジア、排尿障害のため、1例は消化器症状、めまい・ふらつき、血圧上昇・心悸亢進・胸部苦悶感等の循環器症状のため、1例は錐体外路症状のため、1例は錐体外路症状と全身の紅斑のため、それぞれ中止となった。自殺、自殺企図等重篤な副作用はなかった。これらの症例のうち、1例に軽度の臨床検査値異常(プロラクチン上昇等)がみられている。

### (3) 後期第Ⅱ相試験

後期第Ⅱ相試験は、精神分裂病患者(ICD-9)を対象に、非盲検法(漸増漸減法)で行われ、観察期間は至適用量の検索期間(5週間)と至適用量継続期間(3週間)の8週間とした。初回投与量は1日12mgとし、最高用量は96mgとした。抗精神病薬のwashoutは行われていない。

総症例は171例で、4例は解析から除外された。試験完了は114例、中止・脱落は53例であった。中止・脱落の理由は、症状悪化37.7%(20/53)、患者の希望32.1%(17/53)、副作用13.2%(7/53)等であった。最終全般改善度(中等度改善以上)は50%(84/167)で、

最終投与量は 16~24mg が最も多く、この群での中等度改善以上の改善率は 62% (31/50) であった。開始時の状態像でみると、幻覚・妄想が前景では 12~48mg の間で比較的高い中等度以上の改善率 (44~60%) を示したが、52mg 以上では改善率は 33% と低下した。一方自発性欠如・感情鈍麻が前景Ⅱでは 16~24mg をピーク (中等度改善以上 71%) とするドーム型の改善率を示した。以上の結果と、錐体外路症状のため抗パーキンソン剤を使用した例の平均最終用量が 38mg と高いことから、至適用量は 12~48mg と判断された。

副作用は 60% (100/167) に認められた。そのうち主な副作用の発現頻度は、錐体外路系副作用 41% (68/167)、不眠 23% (39/167)、眠気 13% (22/167)、便秘 7% (11/167)、口渇 7% (11/167)、めまい・ふらつき 5% (9/167)、脱力・倦怠感 5% (9/167)、過剰鎮静 5% (8/167)、体重増加 3.7% (4/109) であった。これらの副作用のほとんどが抗パーキンソン剤、睡眠剤、緩下剤等の処置で対処可能であった。検査値異常は、CPK 上昇 4.6% (5/108)、GPT 上昇 2.9% (4/138)、GOT 上昇 2.2% (3/138)、総コレステロール上昇 0.8% (1/126)、白血球数減少 0.7% (1/139)、血小板数減少 0.7% (1/136)、ALP 上昇 0.7% (1/135)、 $\gamma$ -GTP 上昇 0.7% (1/136)、心電図異常 2.4% (2/84、心室性期外収縮 1 例、洞性頻脈・心室性期外収縮 1 例) が認められた。なお、重大な副作用、検査値異常は認められていない。

中止・脱落となった 53 例のうち 20 例は症状悪化によるもので、これらは BPRS の思考障害、興奮、敵意-疑惑のクラスターに属する症状悪化が顕著であった。なお、これらの症例では、他剤切替後ほとんどの症例で症状の悪化は改善している。副作用により中止・脱落になった症例は 7 例あり、このうち 2 例はアカシジア、ジスキネジア等の錐体外路症状のため、2 例は胃部不快・悪心等の消化器症状のため、1 例は錐体外路症状・発熱・不整脈等の悪性症候群を思わせる症状のため、1 例は顔面・前胸部を中心とした発疹のため、1 例は胸部苦悶感・心悸亢進のため、それぞれ試験中止となった。

#### (4) 長期投与試験

長期投与試験は後期第Ⅱ相試験で効果が認められた症例が引き続き対象になった。投与期間は 6 ヶ月以上 1 年をめどとするとした。総症例 55 例、解析対象 55 例で、中止・脱落例は 14 例認められ、その内訳は症状の不変 (1 例) または悪化 (4 例)、被験者の希望によるもの (4 例)、軽快 (1 例)、副作用 (1 例)、その他 (3 例) であった。試験終了時の最終全般改善度 (中等度改善以上) における改善率は、長期移行時が 80% であったのが、69% (38/55) に低下した。副作用出現率は 73% (40/55) で、併用薬は抗パーキンソン剤が 78% (43/55)、抗精神病薬が後期第Ⅱ相試験終了時 25%、長期投与終了時 35% (19/55)、他の向精神薬 20% (11/55)、睡眠薬が 84% (46/55) であった。全般有用度における「かなり有用」以上は、53% (29/55) であった。

副作用は 73% (40/55) に認められた。そのうち発現頻度が 5% 以上の副作用は、錐体外路系副作用 56% (31/55)、不眠 33% (18/55)、眠気 22% (12/55)、めまい・ふらつき 13% (7/55)、便秘 11% (6/55)、月経異常 10% (3/30)、過剰鎮静 9% (5/55)、興奮・易刺激性 7% (4/55)、悪心・嘔吐 7% (4/55)、口渇 5% (3/55)、脱力・倦怠感 5% (3/55) であった。

これらの副作用は、減量あるいは抗パーキンソン剤、睡眠剤や緩下剤の処置等で対応可能であった。また副作用の発現時期は投与2ヵ月までが大部分であった。臨床検査値異常は、GPT、GOT上昇が各3.6% (2/55)、白血球減少、ALP上昇、総コレステロール上昇、体重増加が各1例であった。なお、重大な副作用、検査値異常は認められていない。

#### (5) 第Ⅲ相比較試験

第Ⅲ相比較試験は、精神分裂病患者を対象に、ハロペリドールと塩酸モサプラミンを対照薬とした二重盲検比較試験が2試験行われた。

##### 1) ハロペリドール対照比較試験

精神分裂病患者 (ICD-10) を対象に、二重盲検法により1日量ハロペリドール1mgまたは本剤4mgを1日3回投与から開始し、漸増漸減法とし、観察期間は8週間とした。Washoutは行われず、試験開始時に前治療抗精神病薬すべてと試験薬剤を切り替えて投与することとし、原則として他の向精神薬の併用は行わないこととした。

本剤群70例、ハロペリドール群75例は全例解析対象とした。投与完了例は本剤群69% (48/70)、ハロペリドール群63% (47/75)であり、統計学的に有意差はなかった。最終全般改善度 (中等度改善以上) は、本剤群44% (31/70)、ハロペリドール群33% (25/75)であり、同等性 (非劣性) が検証された。全般有用度において「かなり有用」以上を示した割合は本剤群41% (29/70)、ハロペリドール群21% (16/75)であり、有意差が認められた。前治療薬より1段階以上改善している症例の割合は本剤群48% (32/67)であり、ハロペリドール群で37% (26/70)であった。また2段階以上改善している症例の割合は本剤群16% (11/67)、ハロペリドール群4% (3/70)であり、2段階以上改善した症例の割合は本剤群で有意に高かった。BPRS評価における症状でハロペリドール群に比し本剤群が改善率において有意に高かったものは、欲動性低下クラスター (陰性症状) に含まれる感情引きこもり、情動鈍麻、及び運動減退であった。8週時におけるBPRS合計スコア、欲動性低下クラスタースコアに有意差はみられなかったが、評価終了時における欲動性低下クラスターの変化では、本剤群がハロペリドール群に有意に優っていた ( $p=0.045$ 、U-検定)。PANSS評価における症状で、ハロペリドール群に比し本剤群が改善率において有意に高かったものは、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及び総合精神病理の運動減退、自主的な社会回避であった。しかしPANSS合計スコア、分類別合計スコアにおいては、8週時、最終評価時とも、ハロペリドール群に対する有意差は認められなかった。なお、最終全般改善度以外の評価にあたって、多重性の調整は行われていない。

副作用は本剤群に59% (41/70)、ハロペリドール群に65% (49/75)認められ、錐体外路系副作用は本剤群で40% (28/70)、ハロペリドール群で53% (40/75)認められた。いずれも両薬剤群間に有意差はみられなかった。錐体外路系副作用スコアは、投与1週後及び6週後において本剤群がハロペリドール群に比し有意に低かったが、他の時点では有意差は

なかった。抗パーキンソン剤併用率はいずれの週でも両群間に有意差はなかった。臨床検査値異常は、プロラクチン上昇が本剤群で30% (9/30)、ハロペリドール群で18% (6/34)に認められた。心電図異常はハロペリドール群に10% (5/50)みられたが、本剤群にはみられなかった。臨床検査値異常例のうち、本剤群の2例 (GOT・GPT・ $\gamma$ -GTPの上昇例及びCPK上昇例) 及びハロペリドール投与1例は、自他覚症状はなかったが、概括安全度において副作用ありとされた。

## 2) 塩酸モサプラミン対照比較試験

精神分裂病患者 (ICD-10) を対象に、二重盲検法により1日量モサプラミン25mgまたは本剤4mgを1日3回投与から開始し、漸増漸減法とし、観察期間は8週間とした。モサプラミンはD<sub>2</sub>受容体遮断作用と、弱いながら5-HT<sub>2</sub>受容体遮断作用を有するとされており、本剤と類似した薬理学的特徴を有していると考えられているため対照薬に選定された。

解析対象例は本剤群78例、モサプラミン群81例であり、そのうち投与完了例は本剤群50例 (64%)、モサプラミン群53例 (65%) であり、中止・脱落例は両群とも28例であり、両群間に統計学的に有意差はみられなかった。最終全般改善度 (中等度改善以上) は、本剤群37% (29/78)、モサプラミン群37% (30/81) で同等性 (非劣性) は検証されなかった。背景因子に偏りが認められた項目で調整後の改善率においても両薬剤群間における同等性は検証できなかった。BPRSにおける各症状評価で本剤群がモサプラミン群に有意に優っている項目はなく、非協調性では本剤群がモサプラミン群に比し有意に劣っていた。BPRS合計スコアにおいて両群間に有意差はなく、経時的には不安-抑うつクラスターにおける4週間後のみにおいて本剤群がモサプラミン群より有意にスコアが改善した。PANSS評価において本剤が有意に改善率が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。

副作用発現率は本剤群で68% (53/78)、モサプラミン群で74% (60/81) であった。錐体外路系副作用は本剤群で46% (36/78)、モサプラミン群で56% (45/81) に認められた。錐体外路系副作用の評価尺度を用いて検討した結果、投与開始後2週間及び3週間の時点で本剤群はモサプラミン群に比し有意に低いスコアであり、抗パーキンソン剤の併用率において2、3、4及び6週間後の時点で本剤群はモサプラミン群に比し有意に低かった。検査値異常では、プロラクチン上昇が本剤群で37% (10/27)、モサプラミン群で67% (18/27) 認められ、本剤群が低かった ( $p=0.056$ )。臨床検査値異常例のうち、概括安全度において副作用と判断されたのは、本剤群3例 (プロラクチン上昇、プロラクチン・CPK上昇、CPK上昇、各1例)、モサプラミン群2例 (CPK上昇1例、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少・白血球分類異常・Na・Cl低下、CPK上昇1例) であった。(なお、最終全般改善度以外の解析にあたって、多重性の調整は行われていない。)

## (6) 一般臨床試験

申請者は、本薬の細粒剤も錠剤と同時に申請するために、2%細粒剤を用いて精神分裂病

患者を対象に一般臨床試験を非盲検法による漸増漸減法により実施した。しかし、本試験開始後に行われた生物学的同等性試験において、2%細粒剤と 4mg 錠剤の生物学的同等性は検証されなかったため、今回細粒剤の申請はなされなかった。なお、本試験で得られた安全性の情報は本薬の安全性評価において除外すべきでないとの申請者の判断により、全体集計に加えられている。

#### (7) 臨床薬理試験

臨床薬理試験として定量脳波学的検討及び食事の影響の検討が行われた。

脳波検査において本剤は用量依存的に徐波を増加し、 $\alpha$ 波を減少したが、ハロペリドール投与で認めた $\beta$ 波の増加をみななかった。 $\beta$ 波の増加をみななかったことは、本剤の抗 5-HT<sub>2</sub>作用が影響していると考えられた。

食事の影響について、本剤食後投与において絶食下投与に比し T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.4 倍、1.6 倍及び 2.4 倍大きくなった。したがって用法として食後投与が妥当と考えられた。

#### <提出された試験成績の評価>

##### (1) 有効性について

##### 1) 全般改善度と BPRS 及び PANSS の関係

調査会では、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験 2 本を通して主要評価が全般改善度によるものであることから、BPRS、PANSS の変化が全般改善度にどのように反映されたのか尋ねた。申請者は、BPRS 及び PANSS に基づいて全般改善度を評価していることが第Ⅱ相試験ではプロトコールに明記されていなく、第Ⅲ相では明記されていること、本剤の試験開始時、新薬承認審査において全般改善度の妥当性が問題にされており、このため第Ⅲ相試験では主治医の主観的評価の判定根拠を明確にするため BPRS の変化を基本に全般改善度を評価することにしたと述べた。BPRS と最終全般改善度の関連については、概ね BPRS 合計スコアが 1~10 改善すれば GIR を 0~1 段階上げる、11~20 改善すれば GIR を 1~2 段階上げる、21 以上改善すれば 2~3 段階上げる場合が多かったこと、また逆に BPRS 合計スコアが 1~10 悪化すれば GIR を 0~2 段階下げる、11 以上悪化すれば GIR を 2~4 段階下げる場合が多かったと回答した。BPRS の 5 クラスタ、PANSS の 3 クラスタの変化を用いて回帰分析を行ったところ、欲動性低下のクラスタ、興奮のクラスタ、PANSS の陽性クラスタ、ついで不安-抑うつクラスタの影響が強いことが示唆され、思考障害のクラスタ及び PANSS の総合精神病理クラスタはわずかであるが逆方向の推定値を示したことを述べた。以上のことから一部に BPRS や PANSS の変化から最終全般改善度を説明できない症例があったが、大部分は BPRS 及び PANSS の変化を考慮していると回答した。



## 2) 塩酸モサプラミン対照試験で同等性が検証されなかったことについて

塩酸モサプラミンを対照とした第Ⅲ相試験において同等性（非劣性）が検証されていないことについて、治験期間中に塩酸モサプラミンが錐体外路症状を強く出現し、その影響を受けて薬剤の増量が抑制されたため、本剤の有効性が十分に現れるまでの用量が用いられていない可能性があること等が原因ではないかとする旨の説明が申請者からなされた。しかしながら、十分な増量がなされていない可能性があるのは対照薬群においても同様であり、このような推論は一方で両群共に改善率の絶対値が他の試験に比べ低かったことの説明とはなり得るものの、塩酸モサプラミンとの効力の差について非劣性が検証されなかったことの説明としては不十分であり、また、非劣性検証試験である本試験のデザイン等が適切でなかったことを示唆するものであり、これらの結果の解釈には十分な注意が必要と判断する。

## 3) 陰性症状に対する改善作用及び錐体外路症状について

ハロペリドール対照比較試験において、BPRS の陰性症状のいくつかの項目では本剤が対照薬に比して統計学的に有意に優れているが、8 週時 BPRS 欲動性低下クラスターでは対照薬群と統計学的な有意差がないこと、また塩酸モサプラミン対照比較試験では、主要評価項目とした全般改善度において対照薬と同等性（非劣性）が示せなかったことから、調査会は SDA 薬としての本剤の有用性、即ち錐体外路障害が少なく、陰性症状の改善に効果があることがこれらの試験で証明されているか尋ねた。申請者は、塩酸モサプラミン対照試験において改善率が低かったのは、ハロペリドール比較対照試験に比して、本剤の投与量が 1.2 錠少なかったためであり、このために改善率が 7%、陰性症状改善スコアが 0.56 低かったことを述べた。塩酸モサプラミン対照試験において本剤が増量されなかった理由として、申請者は塩酸モサプラミンが錐体外路症状を強く出現し、その影響を受けて本剤の増量が抑制された可能性があるとして述べた。申請者は、ハロペリドール比較対照試験では BPRS 陰性症状のうち 3 項目でハロペリドール群に比して有意な改善作用を示したこと、欲動性低下スコアにおける投与終了時の差がハロペリドール群に比し本剤群で統計学的に有意（多重性の調整は行っていない）に低下していることから、陰性症状に効果があることは示されており、この陰性症状に対する有意な改善効果は他の SDA については、国内試験成績（臨床評価, 21:221, 1993）を参考として、証明されていないと述べた。また錐体外路系副作用は、塩酸モサプラミン対照試験の本剤投与群で、投与 2、3 週目に抗パーキンソン剤の併用率が有意に低かったにも関わらず錐体外路系副作用スコアが有意に低かったことから、塩酸モサプラミンより錐体外路系副作用が少ないと考えると述べた。しかしながら、塩酸モサプラミンを対照とした臨床試験では増量が抑制されていたとの説明が行われているが、適宜増減の基準が明確でない以上両群同様に増量の抑制が行われたかどうかは不明であり、群間の差の評価が適切に行われているとは判断しがたい。また、仮に適切に評価が行われていたとしても、塩酸モサプラミン対照試験における錐体外路副作用スコア

は、投与 8 週目では両群間でほぼ同程度になってしまうことから、2、3 週時点で有意に錐体外路系副作用が少ないと主張する申請者の主張は、長期にわたる薬物治療が必要である精神分裂病患者に対する十分な利点と言えるかは検証されていない。

#### 4) 陽性症状に対する改善作用について

陽性症状の改善については BPRS の陽性症状 10 項目中 9 項目において本剤群がハロペリドール群より 1 段階以上改善率が高かったが、統計学的な有意差はみられなかったこと、一方、塩酸モサプラミン対照試験においては 10 項目中 6 項目において 1 段階以上改善率が高かったが、4 項目においては改善率が低く、多重性の考慮はなされていないものの非協調性ではその改善率が本剤群で有意に低かったことが説明された。このような 2 試験間の違いについて申請者は、塩酸モサプラミン対照試験では、塩酸モサプラミン 25mg 錠の抗 D<sub>2</sub> 作用が本剤 4mg 錠より強く、陽性症状改善作用が強くみられたためと述べた。

#### 5) 陽性症状の悪化例について

症状悪化による中止・脱落例のほとんどが陽性症状の悪化によると考えられることから、本剤使用が適さない患者を予見できるか審査センターでは尋ねた。申請者は悪化例における BPRS での症状別スコア変化は、陽性症状 10 項目と不安の悪化率が 30~60%と高かったこと、最終投与用量を検討したところ、悪化のため中止になった後期第 II 相試験の 20 例中 10 例は投与量が 12mg までの低い投与量で中止になっていること、しかし 2 例は高用量でも陽性症状が悪化して中止になったこと、また開始時状態像では陽性症状が前景の症例で中止例が多かったことを回答した。また使用上の注意の重要な基本的注意の項 (2) に、「興奮、非協調性、緊張、衝動性の調節障害等の陽性症状を悪化させることがある」と記載していること、したがって陽性症状の悪化を防止するためには、初回投与量から短期的かつ確に増量することが望まれるが、過剰投与による賦活作用がかえって陽性症状の悪化を来す可能性もあり、症例ごとに悪化を防止する方法は異なり、使用上の注意にさらに詳細な記載を設けることは困難と回答した。

#### 6) プラセボとの差

試験全体を通じてプラセボ対照試験がなく、各試験の全般改善度の改善率がそれほど高くないことから、本剤のプラセボとの差をどのように考えるのか調査会は尋ねた。申請者は海外の臨床試験等において精神分裂病のプラセボに対する反応率は低く、プラセボ投与により症状が悪化すると報告されていること、また本邦では倫理的側面からプラセボ対照は実施できないのが現状であると述べた。加えて、プラセボ add-on 試験では、本剤の主要な作用である抗 D<sub>2</sub> 作用が、同様の作用を持つ他の抗精神病薬への上乗せでは部分的にしか検出できず、特に前治療薬の抗 D<sub>2</sub> 作用により十分症状が改善している症例では、上乗せによる有効性は検出できない可能性が高いと述べられた。本剤の有効性については、さらに、第 II 相試験における本剤の悪化率 7~14%の数字が、過去に開発が中止になった他の試験

薬における悪化率 36～57% (薬理と治療 20:475, 1992 ; 同 21:241, 1993 ; 臨床評価 7:533, 1979) より低いこと、本剤が有意なプロラクチン上昇作用 (抗 D<sub>2</sub> 作用) を有すること、ハロペリドール比較対照試験において全般有用度で本剤が有意に優れていることが説明されている。

## (2) 安全性について

### 1) 試験を通じての重篤な有害事象について

各試験を通して重篤な有害事象は、長期投与試験における肝癌 (死亡) の 1 例、塩酸モサプタミン対照試験における悪性症候群の 1 例 (因果関係あり)、ハロペリドール対照試験における悪性症候群と嚥下困難発現の 1 例、ハロペリドール対照試験における水中毒発現の 1 例の 4 例、及び本薬の脳血管障害に伴う各種精神症候 (今回の申請効能ではない) に対する後期第Ⅱ相試験における腸閉塞発現の 1 例である。因果関係なしと判断された重篤な有害事象は、塩酸モサプタミン対照試験における子宮体部腫瘍の 1 例と、脳血管障害に伴う各種精神症候に対する後期第Ⅱ相試験における感冒症状悪化による心不全で死亡の 1 例である。

### 2) 悪性症候群

悪性症候群は抗精神病薬使用患者における重大な副作用の一つであり、臨床試験を通して本剤投与 429 例中 2 例に認められた。1 例は本剤 12mg 投与開始翌日の昼頃より嚥下困難、歩行障害が出現し、徘徊、不眠もみられ、夜間発熱 (38.2℃)、翌日深夜から著明な発汗、流涎、喀痰排出困難、上下肢の筋強剛が生じ、治験薬の投与が中止された。CPK は本剤投与前 545 IU/L から 6100 IU/L に上昇し、悪性症候群と診断された。他の 1 例は本剤 12mg 投与 1 週間後に発汗、アカシジア、流涎、次いで翌日には中等度の手指振戦、筋強剛が確認され本剤の投与が中止され、CPK は投与前 49IU/L から 3910IU/L に上昇した。本例において、昏迷・意識障害、発熱はなく重篤でなかったが、悪性症候群と診断された。悪性症候群に関連した臨床検査値異常は CPK 上昇であるが、3000 を超えた 2 例は上記の悪性症候群と診断された症例で、その他 CPK 1000～3000 IU/L の例が 2 例、1000 IU/L 以下の症例が 19 例と、全試験を通して 23 例の CPK 上昇例が認められた。また、第Ⅲ相比較試験において、CPK 上昇例は、ハロペリドール対照試験では本剤群 5 例 (8%)、対照薬群で 5 例 (8%) あり、うち 1 例は CPK が 3000 IU/L を超え、もう 1 例 1000 IU/L を超えた症例が認められた。塩酸モサプタミン対照試験では CPK 上昇例は本剤群で 9 例 (15%)、対照薬群で 11 例 (17%) 認められた。以上のように第Ⅲ相比較試験において本剤群の CPK 上昇例が対照薬群より多くはなかったものの、本剤投与群における CPK 異常上昇の発現率 7.2%は、リスペリドンの公表論文 (新薬と臨床 46:1173, 1997) における 4.3%と比較して高かったことから、使用上の注意において、「用法・用量に関連する使用上の注意」を新たに設定しその 1.に本剤の急激な増量を避ける旨の追加記載を行う、また、「その他の副作用」の表の脚注

に CPK 異常上昇がみられた場合の対処法について追加記載を行うこととしている。

### 3) 自殺・自殺企図・自殺念慮

自殺は精神分裂病の重大な死因のひとつであり、全試験を通して有害事象に自殺・自殺企図・自殺念慮の有無について尋ねたところ、本剤投与群においてこれらの有害事象はなかったこと、自殺は第Ⅲ相比較試験において塩酸モサプラミン群において1例認められたと回答した。

### 4) 錐体外路症状

抗精神病薬における抗 D<sub>2</sub> 作用により、カタレプシー、パーキンソニズム等の錐体外路症状が認められ、本剤が有する抗 5HT<sub>2</sub> 作用により軽減することが期待される。しかし比較対照試験において両対照薬より錐体外路症状の発現率、抗パーキンソン剤併用率が少ない傾向にあるものの8週時点での評価では有意差はなく、長期投与された場合に本剤による錐体外路症状が類薬よりも少ないか否かについては、今後の検証が必要である。

### 5) 起立性低血圧

本剤が薬理評価において $\alpha_1$ 受容体拮抗作用を示しているため、試験を通じて低血圧・起立性低血圧、また関連した有害事象の頻度について審査センターは尋ねた。申請者は、今回の臨床試験における本剤投与429例中、「低血圧」が6例認められたこと、また起立性低血圧に関連する症状として、「めまい・ふらつき」が24例に認められたが、「立ちくらみ」はみられなかったと回答した。また申請者はリスペリドンで報告された（新薬と臨床46:1173, 1997）血圧低下1.0%に対し本剤1.4%、リスペリドンの立ちくらみ3.5%に対し本剤0%、リスペリドンのめまい2.8%、ふらつき4.3%に対し、本剤群のめまい・ふらつき5.6%と、低血圧・起立性低血圧関連症状の発現率は、リスペリドンと本剤ではほぼ同等であると回答した。一方、無麻酔ウサギを用いた動物実験では、本剤はリスペリドンに比して起立性低血圧誘発作用が少ないことが示されている。また試験を通じて心血管障害は、脳血管障害に対する後期第Ⅱ相試験において肺炎に合併した心不全による死亡の1例である。添付文書には併用注意に、降圧剤を本剤と併用することにより降圧作用が増強する可能性がある」と記載されている。

### 6) 高プロラクチン血症

ハロペリドール比較対照試験において血中プロラクチン濃度の投与前と投与後の中央値の変化量は、本剤投与群において4.2ng/mlの減少(17.0→12.8)、ハロペリドール投与群において4.1ng/mlの減少(12.2→8.1)を示した。塩酸モサプラミン比較対照試験においては、本剤投与群において12.2ng/mlの減少(23.0→10.8)、塩酸モサプラミン投与群において21.5ng/mlの増加(21.5→43.0)を示した。これらのことから、本剤4mg錠のプロラクチン上昇作用は、ハロペリドール1mg錠とほぼ同程度と考えられ、塩酸モサプラミン25mg錠

より低いと考えられた。プロラクチン上昇と関連する有害事象の月経異常と射精障害は、それぞれ 2.8%、0.8%であった。

#### 7) 抗ヒスタミン H<sub>1</sub> 作用

本作用に基づくと考えられる眠気 (13.8%)、過剰鎮静 (5.4%) が認められた。眠気はハロペリドール比較対照試験で本剤群に多く認められたが、塩酸モサプラミン比較対照試験では、眠気、過剰鎮静とも対照薬より多くはなかった。

#### 8) 高齢者への使用

動物実験では 20 ヶ月齢ラットに投与したところ、 $t_{1/2}$  が 2.8 倍、AUC が 2.0 倍に上昇し、また血清及び尿中放射能に占める未変化体の比率が上昇している。また高齢者を対象にした試験は行われていない。これらのことから高齢者に対する安全性について審査センターは尋ねた。申請者は、一般的に抗精神病薬は高齢者において副作用発現率が高く、錐体外路症状、起立性低血圧 (それに伴う転倒)、錯乱状態、便秘が起こりやすいと言われていることを述べ、試験を通じて高齢者は 429 例中 13 例と少なかったが、高齢者の副作用発現率 69.2% (9/13)、及び錐体外路症状発現率 38.5% (5/13) は、非高齢者の発現率 (それぞれ 62.0% (258/416)、43.3% (180/416)) に比較して著しく高くはなかったものの、起立性低血圧に関連すると考えられる症状として「めまい・ふらつき」あるいは「ふらつき」が高齢者群に 15.4% (2/13) みられ、非高齢者の 5.3% (22/416) に比して多い可能性が考えられることを述べた。このため、使用上の注意の「1.慎重投与」に「高齢者」を記載し、高齢者の使用上の注意に 1 回 4mg から慎重に投与することと記載していることを回答した。

#### 9) 肝障害時の使用

本剤において、肝機能障害患者における試験は行われていない。本剤の肝機能に関する臨床検査値異常は、GOT 上昇 3.4% (13/381)、GPT 上昇 3.4% (13/381)、 $\gamma$ -GTP 上昇 0.5% (2/366) であり、肝機能障害のために中止となった症例はなかった。しかし本剤は CYP3A4 を主とする肝代謝を受けるため、肝障害患者における安全性について審査センターは尋ねた。申請者は試験を通じて GOT・GPT 異常高値例は 88 例、Al-P・ $\gamma$ -GTP 異常高値例は 84 例みられたが、投与前に比し投与後に低下する傾向を示しており、少なくとも軽度の肝機能障害患者に対して、本剤が肝機能をさらに悪化させる可能性は低いと判断された。またこれらの肝機能高値例における副作用発現率 (62.0%)、錐体外路症状発現率 (38.0%) は、肝機能検査値異常を有しない例の発現率 (それぞれ 62.3%、44.7%) に比較して、高いことを回答した。

#### 10) 腎障害時の使用

腎障害 (5/6 腎摘除) ラットにおいて投与後 168 時間までの尿中総放射能排泄率 (9.8%) は、対照ラット (17.1%) に比べ低下していること、また腎機能障害における試験は行わ

れていないことから、腎機能障害患者における安全性について審査センターは尋ねた。申請者は、試験を通じて投与前 BUN 異常高値は 19 例、平均値 18.0mg/dl であったのが、投与後には 14.9mg/dl と低下し、クレアチニン異常高値は 18 例、平均値 1.04mg/dl であったのが、投与後には 0.98mg/dl と低下したため、少なくとも軽度 BUN・クレアチニン上昇を伴った腎機能障害患者においては、腎機能を悪化させる可能性は低いと判断された。またこれらの腎機能高値例における副作用発現率 (50.0%)、錐体外路症状発現率 (35.0%) は、腎機能検査値異常を有しない例の発現率 (それぞれ 62.8%、43.5%) に比較して、高くないことを回答した。

#### 11) 嚥下障害、イレウス

抗精神病薬によりしばしば食道の機能障害が生じ、窒息、誤嚥性肺炎が生じることが知られているが、悪性症候群を合併した 1 例に嚥下障害がみられた。また本剤は弱いながら抗コリン作用を有しており、脳血管障害に対する後期第Ⅱ相試験でイレウスを発症した症例があることから、高齢者、開腹手術の既往のある患者への投与は観察を十分に行う必要があると考えられる。なお、使用上の注意の重大な副作用に、麻痺性イレウスが記載されている。

#### 12) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)

SIADH の副作用について調査会は尋ねたところ、申請者は D<sub>2</sub> 拮抗作用を有する抗精神病薬を高用量、長期服用することが口渴の増強、多飲、低ナトリウム血症の危険因子となることを述べ、試験を通じて水中毒、低ナトリウム血症、SIADH と診断された 1 例があったことを述べた。また添付文書の使用上の注意に、高用量、長期間投与が SIADH の危険因子になるとの報告があることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」を新たに設定し、その 2. に漫然と高用量を長期間投与することを避ける旨の追加記載をすると回答した。

#### 13) 痙攣発作

痙攣発作は試験を通じて認められていないが、痙攣閾値を低下させるおそれがあることから、使用上の注意において慎重投与の項に、てんかん等の痙攣性疾患の既往のある患者が記載されている。

#### 14) 心電図異常

調査会は本剤による QT 延長について尋ねたところ、申請者はカニクイザルの 13 週間経口投与試験において 25mg/kg の 1 例に心拍数の減少及び QT 延長が認められたが、投与 12 週目には全例とも異常は認められず一過性の変化であったことから、ヒトにおける QT 延長の可能性、心停止の危険は低いと考えられたと回答した。

#### 15) 併用薬

本剤の代謝には CYP1A1、2C8、2D6、3A4 が関与しているが、中でも CYP3A4 の寄与が最も大きいと申請者は述べた。マクロライド系抗生物質の併用について調査会は尋ねたところ、申請者はマクロライド系抗生物質との併用については直接の試験では検討していないが、ケトコナゾールを用いた *in vitro* の試験からの予測では併用時の本剤濃度は AUC で 16~47%上昇する可能性があることを回答した。マクロライド系抗生物質は CYP3A4 を選択的に阻害するために、同様に AUC が上昇すると考えられることから、使用上の注意において相互作用の項に注意が記載されている。

#### 16) ブドウ膜への蓄積

本剤のカニクイザルへの投与試験において、ブドウ膜に高濃度に分布し、168 時間後にも検出されていることから、ブドウ膜への影響について調査会は尋ねた。申請者は実験を追加し、168 時間以降はブドウ膜の放射性活性は低下すること、蓄積している代謝物は血清中と同様のものではあったこと、亜急性及び慢性毒性試験における病理組織学的検査、及び網膜電図を含む眼科的検査でも異常は認められなかったことから、直接視覚機能に及ぼす影響は少ないと考えたと回答した。

#### (3) 用法・用量について

調査会は、投与量と最終全般改善度に用量反応性がみられないこと、及び「症状別に用量反応性が異なる」とする申請者の主張の根拠が明確でないことを指摘した。申請者は、後期第Ⅱ相試験において、幻覚・妄想が前景になっている症例（陽性症状が前景）における BPRS 合計スコア及び陽性症状スコアは、最終用量が 40~48mg の群が最も改善していること、自発性欠如（Ⅱ）の症例（陰性症状が前景）における BPRS 合計スコア及び陰性症状スコアは、最終投与用量において 28~36mg 群が最も改善していることを回答した。審査センターは他の試験について同様な傾向か尋ねたところ、前期第Ⅱ相試験でも陽性症状 3 項目中 2 項目では、最終用量が 28~48mg の群が最も改善していること、自発性欠如（Ⅱ）の症例における BPRS 合計スコア及び陰性症状スコアは最終用量が 16~24mg の群が最も改善していることを回答した。第Ⅲ相比較対照試験のうち、ハロペリドール対照試験では、幻覚・妄想が主体になっている症例が 8 例と少なく、そのすべてが 12~24mg までしか投与されておらず、陽性症状のスコアの改善と最終用量との関係は明らかでなかった。一方、自発性欠如（Ⅱ）の症例は 46 例存在し、BPRS 合計スコア、陰性症状スコアが最も改善しているのが最終用量 28~36mg の群であったが、この群は 5 例しか存在しなかった。塩酸モサプラミン対照試験では、十分増量できた例数が少なく、最終用量と、陰性症状、陽性症状の合計点の改善との関係を見出すことは困難と考えている。4 試験の合計では、幻覚・妄想が前景の群 117 例中、陽性症状 3 クラスターの中で 2 項目（興奮、敵意・疑惑）は最終投与用量が 40~48mg と、高用量群での改善がみられたが、陽性症状の 1 項目（思考障害）と BPRS 合計スコアの最も高い改善は幻覚妄想が前景の患者の最終投与用量 4~8mg

の群（4例）で認められたことから、陽性症状の改善が高用量の投与に伴って得られるかについては、必ずしも明確ではないと考えている。一方、自発性欠如（Ⅱ）の群 186 例中、陰性症状合計スコアは最終投与量が 28~36mg の群で最も改善度が高かった。審査センターでは、これらの漸増漸減法に基づく結果の解釈は、症例数が少ないこと、また、固定用量での説明と異なり複雑な要因を考慮しなければならないことから、「症状別に用量反応性が異なる」等の誤解を招きかねない主張・表現を行わないように指導した。また、用量と BPRS スコアの関係を含めたいわゆる「用量反応性」については、適切な試験デザインのあり方等も考慮した今後の検討が必要と考える。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本品目に係る適合性書面調査は実施されていない。（申請日：平成 9 年 3 月 28 日）

#### (2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

### 4. 審査センターの総合評価

本薬の有効性に関して、塩酸モサプラミンを対照薬とした比較試験では同等性（非劣性）が検証されなかったが、ハロペリドールを対照薬とした比較試験では同等性（非劣性）が検証されている。安全性に関しては、類薬における副作用の発現状況と比較して、問題となる副作用の発現はみられていない。錐体外路系副作用については、抗パーキンソン薬の併用等の評価方法に一部不明確な点があるものの、一部の評価項目においては対照薬との間で有意差（本剤が優る）が認められている。

調査会から出された指示事項等に対する回答への意見も含め、専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合には本薬を承認して差し支えないものとする。



## 審査報告（2）

平成 12 年 10 月 30 日作成

専門協議以降、主として以下の点が検討され、必要な対応がなされた。

### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

調査会からの指導事項に対する回答は特に問題はないものと判断された。

### ニ. 毒性に関する資料

審査センターでは申請者に対して「使用上の注意、9. その他の注意について」の記載内容について、

①げっ歯類（マウス、ラット）のがん原性試験成績の記載内容について、観察された腫瘍の病理組織学的診断名及びげっ歯類におけるがん原性試験で観察された、高プロラクチン血症に起因すると考えられる乳腺腫瘍等の発現率増加と、この種の薬剤の長期投与におけるヒトでの腫瘍原性との関連性、

②動物（雌ラット）の慢性毒性試験で観察された、骨の病理組織学的検査成績に関する記載内容が、資料及び申請時添付資料の内容と矛盾していないか、について説明を求めた。

申請者からは、次の回答が提出された。

①について：試験結果及び資料記載事項を添付文書に可能な限り正確かつ簡潔に反映させる観点から、観察された腫瘍の病理組織学的診断名を資料中に記載されている所見名と同様にするため、使用上の注意の記載を変更する。また、本薬を含む非定型抗精神病薬の長期投与とヒトでの腫瘍原性との関連性についても追加記載する、

②骨の病理組織学的検査成績を資料中に記載されている所見名と同様にするため、使用上の注意の記載を変更する、と回答している。

審査センターは以上の回答を了承した。

### ホ. 薬理作用に関する資料

調査会からの指示事項等に対する回答は特に問題はないものと判断された。

### ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本剤が動物において眼のブドウ膜に蓄積する点について、薬物動態学的な検討に関して

は申請者の回答を了承した。なお、申請者は、市販後に眼科学的安全性を確認する調査を実施すると回答している。

腎障害ラットにおける Cmax 及び AUC の増大について、胆汁排泄率の測定結果に基づいて考察するよう求めたところ、腎障害モデル動物における体内動態を総合的に明らかにするために追加試験を実施し、腎障害ラットにおける胆汁排泄率を測定し、吸収率を求めた上で正常ラットとの比較検討を行う旨回答された。追加試験終了後速やかにその成績及び回答を審査センターに提出することとした。

審査センターは以上の回答を了承した。(なお、CYP3A4 で代謝される薬剤併用時の相互作用についてはト項参照。)

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### 1) 有効性について

審査センターでは、第Ⅲ相比較試験においてハロペリドールと同等性が検証されたがモサプラミンとの同等性は検証されていないこと、また、後期第Ⅱ相試験の中止例 53 例中 20 例の理由が陽性症状悪化であったことから、本剤の実際の臨床場面では単剤投与のみならずハロペリドールあるいはレボメプロマジンに上乘せされる可能性が考えられるため、これらの薬剤との併用時の有効性・安全性について尋ねた。この指摘に対し、申請者はハロペリドールあるいはレボメプロマジン等の抗精神病薬併用の有無によりサブグループ化し解析した有効性(改善率:有効性評価対象例 442 例中 90 例)及び安全性(副作用発現率:安全性評価対象例 429 例中 77 例)について示した。他の抗精神病薬併用例で本剤の改善率は 51.1%(46/90)であり、併用薬なし例の改善率 48.6%(171/352)や全症例の改善率 49.1%(217/442)と変わらなかったこと、安全性については他の抗精神病薬併用例で本剤の副作用発現率は 45.5%(35/77)であり、併用なし例における副作用発現率 65.9%(232/352)や全症例における副作用発現率 62.2%(267/429)と比べて高くないことを示し、他の抗精神病薬併用例で本剤の有効性が低下すること、または副作用発現率が増加する可能性は少ないと考えられると回答した。副作用の内訳、臨床検査値異常の内容についても検討されており、併用例群において明らかに高くなる項目は認められていなかった。

本剤が SDA として期待される特徴である陰性症状に対する効果に関して、ハロペリドール対照比較試験において、陰性症状のいくつかの項目では本剤が対照薬に比して有意に優れているが、8 週時 BPRS 欲動性低下クラスターでは対照薬群と有意差がないこと、また塩酸モサプラミン対照比較試験では、主要評価項目とした最終全般改善度において対照薬と同等性が示せなかったことから、第Ⅲ相試験を補うために今後予定している試験、調査について説明を求めた。申請者は、実際の医療現場において従来の抗精神病薬で十分な効果がみられない陰性症状が問題となる症例に対し、本剤の有効性を確認することが重要と

考えると述べ、これらの症例を対象にした市販後調査を行い本剤の有効性を確認することを回答した。

第Ⅲ相試験で用いられた BPRS や PANSS の評定は、どのようにして評者間信頼性を確保したかを尋ねた。申請者は、評価方法に習熟した評価者間においては BPRS、PANSS の評価者間の信頼性は確保されているとの国内の報告（宮田他、臨床評価 23: 357 (1995); 山田他、臨床精神医学 22: 609 (1993)）があること、今回の治験に参加した多数の評価者間において厳密な検討は行っていないが、マニュアルを配布し治験に際し精読してもらう等の配慮を行ったことを回答した。

ハロペリドールとの比較試験において、BPRS の陰性症状項目で差が出たことは、単に本剤の鎮静効果が少ないことを示しているにすぎないという可能性はないかについて説明を求めた。申請者は、精神分裂病の陰性症状には、患者が本来持つ内因性の陰性症状以外に、抗精神病薬の服用に伴って出現する間接的な陰性症状があるといわれ、すなわち①陰性症状に類似した錐体外路系副作用、②うつ状態（鎮静作用）、③陽性症状の悪化に伴う陰性症状があるといわれていること、現在市販されている SDA は陰性症状に類似した錐体外路系副作用やうつ状態惹起作用が弱いため、あるいは陽性症状改善作用が強いため、見かけ上、陰性症状改善作用が強く現れるのではないかとする説があることを紹介した（Kopelowicz, A. et al., Am. J. Psychiatry, 157, 987 (2000)）。しかし一次性（内因性）の陰性症状に直接的な効果を示している薬剤があるとの報告があることも紹介し（Tollefson, G.D. et al., Am. J. Psychiatry 154, 466(1997)）、本剤についても本来の陰性症状に効くのか、間接的に二次性の陰性症状に効いているのかは検証されていないが、たとえ間接的であっても従来の抗精神病薬では十分な改善がみられなかった症例で陰性症状が改善されることは臨床重要であると考えたと回答した。

リスペリドンと比較し本剤の有用性が明確ではないこと、つまり陰性症状に効果を示すこと、錐体外路症状と起立性低血圧が少ない可能性が推察されているが、本剤とリスペリドンを直接比較した成績ではないので、今後これらの点を検討するための試験計画があるか尋ねた。申請者は資料 におけるリスペリドンと本剤の成績比較の記載を改めるとともに、リスペリドンとの比較は重要と考えるが、市販後は他の抗精神病薬との併用が多くなること等から市販後の調査では 2 薬剤間の差を検出することは難しく、また精神科分野における市販後の大規模な比較試験自体の困難さもあることから、現時点ではリスペリドンを対照にした比較臨床試験は計画していないと回答した。

審査センターでは、以上の回答を了承した。

## 2) 安全性について

審査センターでは、ペロスピロンの肝代謝には、CYP3A4 の寄与が最も大きいことが示されており、今回の治験での併用例数や心電図検査の結果からみて、シサプリド及びトリアゾラム等との薬物相互作用について添付文書に記載する必要はないか再度検討するよう求めた。申請者は、シサプリド及びトリアゾラム等の CYP3A4 によって代謝される薬剤は本剤と併用される可能性があるかと回答した。さらに、臨床試験成績について調査し、CYP3A4 で代謝される薬剤との併用時には副作用発現率(70.3%)が併用なしの症例(60.6%)に比べて約 10%高いこと、併用の多かったトリアゾラム (429 例中 36 例) 及びシサプリド (同 23 例) では副作用の発現率が高かったこと (それぞれ 72.2%及び 82.6%)、及び併用時に特定の副作用が高頻度に発現することはなかったが錐体外路症状や消化器系副作用の発現率が併用なし時に比べ増加したことを回答した。以上の回答を踏まえ、併用によりペロスピロンもしくは併用薬剤の代謝が阻害されて副作用が発現する可能性は否定できないことを述べ、添付文書の相互作用の項に併用注意を要する薬剤として「P450 の分子種 3A4 によって代謝される薬剤 (シサプリド、トリアゾラム等)」を記載すると回答した。一方、CYP3A4 を誘導する薬剤等が併用された場合の有効性・安全性については市販後に調査を行うと回答された。

高プロラクチン血症の発現頻度は塩酸モサプラミンよりは少ないようであるが、ハロペリドールより少ないとは試験結果から考えにくいことから再度説明を求めたところ、申請者は本剤の高プロラクチン上昇に関する点について「ハロペリドール 12mg 以下と同程度と推定された」と資料 の記載を改めると回答した。

審査センターでは、以上の回答を了承した。

### 3) 用法・用量について

本剤の血中半減期が短いため 1 日 3 回投与が必要であるが、このことが患者のコンプライアンスを低下させることにならないか尋ねた。申請者は、精神分裂病の外来患者で仕事に就いている症例では周囲の目を気にして服薬を止めてしまう例があり、服薬コンプライアンスの面で 1 日 1~2 回投与の方が抗精神病薬の投与回数として優れているとの考えがある一方で、実際の本邦の医療現場では抗精神病薬 1 日 3~4 回の分割投与が主流であり、それによるメリットについても述べ、少なくとも本邦においては 1 日 3 回投与がコンプライアンスの上で大きな問題になる可能性は低いと考えられると回答した。

審査センターは回答を了承した。

### ○使用上の注意

CK の上昇、SIADH に係る「用法・用量に関連する使用上の注意」について再検討がなされ、記載場所の変更等の整備がなされた。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目について承認して差し支えないと判断した。なお、本品目は医薬品第一特別部会において審議されることが適当であると判断する。毒薬及び劇薬の指定に関しては、急性毒性等の成績から原体及び製剤は劇薬に該当し、また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は6年とすることが適当と判断する。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
ルーラン原未 ルーラン原未住友 ルーラン錠4 ルーラン錠8	住友化学工業(株) 住友製薬(株)	<p> <math>cis-N-[4-[4-(1,2\text{-hexylidene-piperidin-3-yl})-1\text{-piperazinyl}]butyl]-1,2\text{-ジカボキソリド}</math> 塩酸塩 二水和物  <math>cis-N-[4-[4-(1,2\text{-benzothiazol-3-yl})-1\text{-piperazinyl}]butyl]cyclohexane-1,2\text{-dicarboximide monohydrochloride dihydrate}</math>            (一般的名称: 塩酸ペロスピロン 水和物 perospirone hydrochloride hydrate)            1錠中、塩酸ペロスピロンを4mg又は8mg含有する錠剤            効能・効果は「精神分裂病」            (精神神経用剤: 117)         </p>	6年 規制区分 劇薬 指定医薬品 要指示医薬品	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の( )内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。