

示した。一方、妊娠 6～8 日に 1 日 1 回反復経口投与した時、50mg/kg/日で着床後死亡率が平均 80%を示し、妊娠 8 日の血清プロゲステロン値は低値であった。以上より、着床及び妊娠維持に関する無毒性量は 5mg/kg/日と判断された。

L-dopa 併用による胚・胎児発生に関する試験では、ウサギの器官形成期（妊娠 6～18 日の 13 日間）に L-dopa（250mg/kg/日）と同時に本薬 10mg/kg/日を 1 日 1 回反復投与し、それぞれの単独投与時と比較して、親動物及び胎児に対する毒性の増強の有無を評価した結果、L-dopa 併用群において、胎児体重の低値の増強はみられなかったが、顔面奇形（眼瞼開存、小顎）、指の奇形（無指、欠指）、尾の奇形（短尾、曲尾）及び仙・尾椎骨格奇形の発現頻度の増強が認められた。

6) 局所刺激性試験

本剤は経口投与されるため、局所刺激性試験の成績は提出されていない。

7) 抗原性試験

本薬は、モルモット能動全身性アナフィラキシー反応及びマウスの抗体産生能（マウスラット系の受動的皮膚アナフィラキシー反応）において陰性を示し、抗原性はないと判断された。

8) 依存性試験

依存性試験はサルを用いて実施され、身体依存性、フェノバルビタール及びモルヒネ交差依存性、並びに胃内自己投与方法による精神依存性の形成能が評価された結果、いずれも陰性と判断された。

9) 主要代謝物及び劣化品の単回投与毒性試験

本薬の血中及び尿中主要代謝物である SK&F104557、SK&F89124 及び SK&F97930 の毒性評価は、マウス又はラットを用いた単回静脈内投与試験により実施された。ヒト血中の主要代謝物である SK&F104557 及びヒト尿中代謝物である SK&F97930 については、マウスで 10mg/kg まで毒性所見は認められず、本薬と比較して明らかに毒性は弱いと判断された。一方、ヒト尿中でのみ総投与量の 1%程度検出される代謝物 SK&F89124 については、ラットで 1mg/kg より衰弱及び眼瞼下垂がみられた。一方、予備試験として塩酸ロピニロールのマウス及びラットを用いた単回静脈内投与試験では 5mg/kg/日群より攻撃性、自発運動抑制等が観察され、その毒性は本薬とほぼ同等と考えられた。

0.5mg 錠の劣化品を用いたマウスにおける 14 日間反復投与試験では、毒性徴候に劣化による影響は認められなかった。

2. 機構における審査の概略

機構は、ラット及びサルの反復投与毒性試験における生殖器系の所見並びに雌性ラットの一般生殖能試験における出生児の毒性学的意義及び無毒性量の判断理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。ラット及びサルの反復投与毒性試験における生殖器系・内分泌器系の所見については、本薬の抗パーキンソン病作用とは関連のない薬理作用であり、ヒトでもプロラクチン分泌抑制（副作用）が発現していることから、毒性学的意義を有すると判断し、

無毒性量を修正した。また、雌性ラットの一般生殖能試験における出生児の体重増加抑制、身体的及び行動学的発達遅延はプロラクチン分泌抑制に起因した母動物の授乳障害によるものと考えられ、本所見についても毒性学的意義を有すると判断し、無毒性量を修正した。

機構はこの回答を了承した。

機構は、ラットに発生した精巣間細胞（Leydig 細胞）腫の発生機序を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。ラットではプロラクチンが Leydig 細胞表面にある黄体形成ホルモン（LH）受容体の数を調節しており、ドパミン受容体作動薬投与により誘発された血漿中プロラクチン濃度の低値は、Leydig 細胞表面にあるプロラクチン受容体を介し、LH 受容体数を減少させ、Leydig 細胞の過形成を引き起こすと考えられている。一方、ヒトでは Leydig 細胞表面上にプロラクチン受容体が発現しないことから、プロラクチンが Leydig 細胞表面上の LH 受容体数を直接的に調節することはなく、血漿中プロラクチン濃度の低値が Leydig 細胞増殖を引き起こすことはないと考えられ、Leydig 細胞の増殖性変化は、本薬のプロラクチン分泌抑制作用に起因したラットに特異的な現象と考えられた。

機構はこの回答を了承した。

以上のとおり、主たる毒性試験において、本薬でみられた行動異常、生殖器系及び内分泌系変化はドパミン受容体作動に起因すると考えられ、類薬でみられていない新たな有害事象を発現する可能性は低いと考えられた。なお、生殖発生毒性試験において、ラット胎児に指の奇形が認められており、使用上の注意として、妊婦、産婦授乳婦等への投与について注意喚起が行われている。

ホ. 薬理作用に関する資料

(I) 薬効を裏付ける薬理試験

1) パーキンソン病様症状改善作用の検討

① 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 誘発症状改善作用 (資料ホ-1)

MPTP は、脳内でモノアミン酸化酵素の B 型によって代謝された後、黒質線条体に選択的に取り込まれて神経を傷害し、パーキンソン病様症状（運動障害）を惹起すると考えられている。

i) 単回投与による検討

MPTP (2.5mg/kg を 1 週間間隔で 2 回静脈内投与) 処置約 2 ヶ月後にパーキンソン病様症状を呈した雌雄マウス (9~50 ヶ月齢、n=4) に、本薬 0.1~3mg/kg 又はメシル酸ブロモクリプチン (以下、BRO) 0.5~10mg/kg を単回経口投与すると、本薬群では 0.1mg/kg より総自発運動量 (投与直後から投与 5 時間後までの運動量の積算) が増加し、0.15mg/kg 以上では有意かつ用量依存的な増加が認められた。BRO の 0.5mg/kg 以上の投与でも同様の傾向が認められ、10mg/kg 群で有意な増加がみられた。本薬投与後、作用は速やかに発現し、1mg/kg 群では投与直後~15 分後においても自発運動量の有意な増加がみられ、投与 1~2 時間後にピークに達し、投与 5 時間後まで有意な増加が持続した。一方、BRO の作用は 3mg/kg 群では投与 2~5 時間後で認められた。巧緻運動についても、本薬は用量依存的に改善し、1 及び 3mg/kg 群では投与 30 分~5 時間後において有意な効果がみられた。3mg/kg 群の投与 2~3 時間後では全例で常同行動は観察されなかった。BRO では 3 及び 10mg/kg 群で巧緻運動の改善が認められ、10mg/kg 群においては投与 3 時間後に作用がピークとなった。

ii) L-dopa との併用投与による検討

MPTP 誘発パーキンソン病様モデル雌雄マウセット (9~50 カ月齢、n=4) に L-dopa 20 又は 40mg/kg と被験薬 (本薬 0.2mg/kg 又は BRO 0.5mg/kg) を同時投与した。本薬と L-dopa 40mg/kg を同時投与した時の総自発運動量の増加は、L-dopa 単独投与時と比較して相加効果がみられ、BRO と L-dopa 併用投与時より強力であった。また、L-dopa 20mg/kg と本薬を併用した時の総自発運動量の増加及び巧緻運動改善作用は、BRO 併用群よりも速やかに発現した。

iii) 反復投与による検討

MPTP 誘発パーキンソン病様モデル雌雄マウセット (9~50 カ月齢、n=5) に本薬 0.2 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したところ、投与期間中を通じて総自発運動量の高値がみられた。巧緻運動も投与 1 日目から改善し、投与期間中に改善の程度の減弱は認められなかった。なお、作用は休業により速やかに消失した。

② 抗振戦作用 (資料ホ-1)

i) 中脳腹側被蓋野破壊誘発振戦に対する作用

中脳腹側被蓋野を電気凝固により破壊し、パーキンソン病様の自発振戦が持続的に発現している雄性カニクイザル (3~7 歳、n=3) において、本薬は 0.1~1mg/kg の単回経口投与で、有意かつ用量依存的 (ED_{50} : 0.183mg/kg、95%信頼限界: 0.121~0.292mg/kg) に振戦スコアを減少させ、0.1mg/kg 以上の群で投与 30 分後には有意な低値を示した。1mg/kg 群では全例において投与 2 時間後に振戦は完全に抑制された。BRO 2~10mg/kg の単回経口投与でも有意な抗振戦作用がみられたが (ED_{50} : 2.629 mg/kg、95%信頼限界: 1.063~6.450 mg/kg)、作用発現は、概ね本薬より遅かった。

2) *In vitro* での中枢性ドパミン受容体に対する作用の検討

① *In vitro* でのドパミン D_2 受容体系に対する親和性 (ヒト脳膜標品) (参考資料ホ-参 1)

放射性リガンドとして [3H]-spiperone を用いて測定した本薬のヒト尾状核組織の細胞膜分画ドパミン D_2 受容体系に対する親和性は、陽性対照のキンピロール、(+)-4-propyl-9-hydroxynaphthoxazine (以下、PHNO) 及び RU24213 (ドパミン D_2 受容体作動薬) とほぼ同等であった。

② *In vitro* でのドパミン D_2 受容体系に対する親和性 (ラット脳膜標品) (参考資料ホ-参 2)

本薬及びその代謝物のラット線条体の細胞膜分画ドパミン D_2 受容体系に対する親和性は、放射性リガンドとして [3H]-sulpiride を用いた場合、SK&F89124 > 本薬 = SK&F104557 であり、[3H]-spiperone を用いた場合、SK&F89124 > 本薬 > SK&F104557 であった。

③ *In vitro* でのドパミン D_2 受容体系機能に対する作用 (資料ホ-3、参考資料ホ-参 2)

ラットを用いて、線条体コリン作動性神経終末ドパミン D_2 受容体系刺激による神経終末からの [3H]-acetylcholine (以下、ACh) の遊離阻害を指標としてドパミン D_2 受容体系機能に対する本薬及びその代謝物の作用を評価した。本薬及び SK&F89124 は、陽性対照の PHNO 及びキンピロールと同様に [3H]-ACh の遊離を最大 50~60%阻害し、その作用強度はドパミン D_2 受容体系に対する親和性と関連していた。

④ *In vitro* でのドパミン D_2 受容体系サブタイプ (D_2 、 D_3 及び D_4 受容体) に対する親和性

i) ドパミン D_2 及び D_3 受容体サブタイプに対する親和性 (資料ホ-2)

チャイニーズハムスター卵巣細胞由来の CHO 細胞表面上に発現させたラット及びヒトのドパミン D_3 受容体の高親和性結合部位に対する本薬の親和性は、ドパミン D_2 受容体と比較してそれ

ぞれ約 10 倍及び約 20 倍高かった。同様に代謝物 SK&F89124、SK&F96990 及び SK&F104557 のドパミン D₃ 受容体に対する親和性もドパミン D₂ 受容体と比較して高く、両受容体に対する親和性の強度は SK&F89124>SK&F96990>本薬=SK&F104557 であった。SK&F97930 はいずれの受容体にも親和性を有さなかった。また、ドパミン D₂ 及び D₃ 受容体の低親和性結合部位に対しても、本薬及び代謝物の親和性強度の順は同様であった。

ii) *In vitro* でのドパミン D₄ 受容体に対する親和性 (資料ホ-5)

放射性リガンドとして [³H]-nemonapride を用いて、ヒト胚の腎細胞系 (HEK 293) に発現させたドパミン D₂ 受容体系のサブタイプである D_{4.4} 受容体に対する本薬の親和性を検討したところ、K_i 値は 1,130nM であり、陽性対照のドパミンの K_i 値は 322nM であった。

⑤ *In vitro* でのドパミン D₁ 受容体系に対する親和性 (参考資料ホ-参 2)

放射性リガンドとして [³H]-SCH23390 を用いて検討したところ、本薬、SK&F89124 及び SK&F104557 はいずれもドパミン D₁ 受容体系に対する親和性は認められなかったが、ペルゴリド及び BRO では親和性が認められた。

⑥ *In vitro* でのドパミン D₁ 受容体系機能に対する作用 (資料ホ-4)

ラット尾状核において、本薬及び SK&F89124 はいずれもドパミン D₁ 受容体系刺激を介するアデニル酸シクラーゼ活性化を増強しなかった。

3) *In vivo* での中枢性ドパミン受容体に対する作用

① 6-hydroxydopamine (6-OHDA) 処置片側黒質破壊ラットを用いた旋回運動誘発作用 (資料ホ-1)

6-OHDA を片側黒質に注入し、ドパミン神経を片側性に破壊すると、病変側線条体におけるシナプス後ドパミン受容体の過剰感受性が惹起され、さらに、ドパミン受容体作動薬を投与すると、動物は病変側と逆方向への旋回運動を呈する。Ungerstedt の方法 (Brain Res. 24, 485-493, 1970) に従い、SD 系雄性ラット (6 週齢、n=10) の片側黒質内に 6-OHDA 8μg の投与 7 日後にアポモルヒネ 1mg/kg 腹腔内投与し、破壊反対側への旋回運動を呈したラットを用い、本薬の旋回運動誘発作用を BRO と比較した。被験物質の効果は、投与 0.5、1、2、3、4 及び 5 時間後の 3 分間に出現する旋回運動を呈した動物数で評価した。本薬及び BRO はいずれも 10mg/kg 以上の単回経口投与で用量依存的に破壊反対側への旋回運動を誘発し、ドパミン受容体への直接作用を有することが示唆された。

② レセルピン誘発カタレプシーに対する作用 (資料ホ-1)

レセルピンは脳内モノアミン類をシナプス前末端より枯渇させることにより、ラットにカタレプシー様症状を誘発するが、ドパミン受容体作動薬はこのカタレプシー様症状を抑制する。レセルピン 5mg/kg を SD 系雄性ラット (n=10) に腹腔内投与し誘発させたカタレプシーに対する本薬の作用を投与 0.5、1、2、3、4 及び 5 時間後にカタレプシーを呈した動物数で評価し、BRO と比較した。本薬及び BRO はいずれも単回経口投与 (それぞれ 20 及び 15mg/kg 以上の用量で有意) によりレセルピン誘発カタレプシーを用量依存的に抑制した。

③ マウス自発運動量に対する作用 (参考資料ホ-参 3)

マウスにドパミン受容体作動薬を投与した場合、低用量ではシナプス前受容体 (自己受容体) が刺激されることにより自発運動量が減少し、高用量ではシナプス後受容体が刺激されることにより自発運動量が増加することを踏まえて、以下のマウス自発運動量試験が実施された。

i) ケージ内自発運動量に対する作用

BKW 系雄性マウス（体重：25~35g、n=6~10）への本薬 0.876~8.76mg/kg の単回腹腔内投与では、ケージ内自発運動量の用量依存的な減少傾向が認められたが、87.6mg/kg では著明な増加が認められた。この二相性の反応は、ドパミン遊離作用を示すアンフェタミンの 0.001~1mg/kg 腹腔内投与及びドパミン受容体作動薬であるアポモルヒネの 0.032~0.25mg/kg 経口投与でも同様に観察された。

ii) 回転カゴ内自発運動量に対する作用

BKW 系雄性マウス（体重：25~35g、n=10）への本薬 0.876 及び 8.76mg/kg の単回腹腔内投与では、アンフェタミン及びアポモルヒネと同様に回転カゴ内自発運動量を用量依存的に減少させたが、87.6mg/kg では自発運動を亢進した。

iii) 登攀行動に対する作用

BKW 系雄性マウス（体重：25~35g、n=10）への本薬 0.876mg/kg の腹腔内投与では自発登攀行動を減少させ、87.6mg/kg では低用量群に比較して増加傾向を示した。アンフェタミン及びアポモルヒネでは低用量で減少、高用量で増加の二相性反応が観察された。

④ ラット自発運動量に対する作用

i) 単回皮下投与による検討（参考資料ホ-参 4）

Lister Hooded 系雄性ラット（体重：250~350g、n=8）への本薬 0.263mg/kg の単回皮下投与では自発運動量の有意な減少が、0.876~26.3mg/kg では用量依存的で有意な亢進が認められた。

ii) 単回側坐核内投与による検討（参考資料ホ-参 3）

本薬 8.76 μ g を SD 系雄性ラット（体重：250~350g、n=6~8）の脳辺縁系近傍の側坐核内に直接注入すると、アンフェタミンと同様に著明な自発運動亢進が認められ、本薬の自発運動量に対する作用が中枢性ドパミン受容体刺激による可能性が示唆された。

⑤ 常同行動誘発作用（参考資料ホ-参 3）

本薬 0.876~87.6mg/kg を BKW 系雄性マウス（体重：25~35g、n=10）に単回腹腔内投与すると、87.6 mg/kg 群で嗅ぎ回り行動の軽度亢進が認められたが、非特異的なドパミン受容体系刺激作用の指標である明らかな常同行動は誘発されなかった。一方、アンフェタミン 1~10mg/kg 又はアポモルヒネ 0.5~2 mg/kg の単回投与では、用量依存的かつ著明な常同行動が誘発された。

⑥ ドパミン性ニューロンの発火に対する作用（参考資料ホ-参 5）

本薬 0.876~56 μ g/kg を麻酔下の SD 系雄性ラット（体重：225~325g、n=11）に単回静脈内投与後、黒質細胞層（A9 領域）の自発的発火を単一バレル型マイクロ電極にて測定し、本薬のニューロン発火抑制作用を評価した。本薬は、ドパミン受容体作動薬と同様に、脳内黒質におけるドパミン性ニューロンの自発的発火を用量依存的に抑制した（ED₅₀：6.2~32.4 μ g/kg）。また、本作用はドパミン受容体拮抗薬であるハロペリドール 0.05~0.1mg/kg の静脈内投与により回復した。

⑦ 神経伝達物質の脳内代謝回転に対する作用（資料ホ-6）

ドパミン D₂ 受容体作動薬は、シナプス前受容体に作用してドパミン放出及び代謝を抑制する。本薬を CD1 系雄性マウス（体重：24.4~40.3g、n=7~8）に単回経口投与し、脳ホモジネート中の神経伝達物質代謝回転に及ぼす影響を検討したところ、本薬 0.03~10mg/kg はドパミンの代謝物であるホモバニリン酸及び水酸化フェニル酢酸の脳内濃度を用量依存的に低下させた。一方、ノルアドレナリン及びセロトニンの脳内濃度には影響を及ぼさなかった。また、本薬をマウスに 14 日間反復経口投与した後にも同様な傾向が認められた。

4) 他の中樞性受容体に対する作用

① ドパミン受容体以外の受容体に対する親和性（資料ホ-7、参考資料ホ-参 1、参 2）

本薬及びその代謝物（SK&F89124 及び SK&F104557）は、アドレナリン受容体（ α_1 ：ラット大脳皮質、 α_2 ：ヒト血小板、ラット大脳皮質、 β ：ヒト側脳皮質、ラット大脳皮質）、セロトニン受容体（5-HT₁：ラット前脳、5-HT₂：ラット前脳）、ベンゾジアゼピン受容体（中枢性 BZ：ウシ大脳皮質、末梢性 BZ：ヒト血小板）、GABA 受容体（GABA_A：ウシ小脳）及び ACh 性受容体（ムスカリン：ラット前脳）に対してほとんど親和性を示さなかった。

② オピオイド受容体に対する作用（参考資料ホ-参 6）

放射性リガンドとして [³H]-naloxone を用い、モルモット脳で検討した本薬のオピオイド受容体に対する親和性は、BRO 及び PHNO と比較して高かったが、モルヒネの約 1/100 であった。さらに、[³H]-DAGOL、[³H]-DPDPE 及び [³H]-U-69593 を用いてオピオイド受容体のサブタイプ別（それぞれ、 μ 、 δ 及び κ 受容体）に検討した結果、本薬の親和性は、それぞれモルヒネの約 1/300、約 1/50 及び約 1/4 倍であった。

③ オキシトレモリン誘発振戦に対する作用（資料ホ-1）

ムスカリン受容体に作用して振戦を誘発するオキシトレモリン 0.5mg/kg を腹腔内投与した CD1 系雄性マウス（6 週齢、n=10）において、本薬及び BRO は単回経口投与で、いずれも 100mg/kg まで振戦に影響を与えなかった。一方、硫酸アトロピンは 1～20mg/kg の単回経口投与で用量依存的にオキシトレモリン誘発振戦を抑制し、本薬の抗パーキンソン病作用は抗コリン作用によらないことが示唆された。

④ 脳波に対する作用（資料ホ-8）

本薬の 0.2 及び 1mg/kg 単回経口投与では、日本白色種雄性ウサギ（体重：3.02～3.87kg、n=3～4）の大脳皮質、海馬及び扁桃核における脳波に対して影響を及ぼさなかったが、10mg/kg 投与では覚醒期を著明に延長させた。また、徐波軽睡眠期及び徐波深睡眠期を減少させ、速波睡眠期を消失させた。本薬は、一部のドパミン受容体作動薬で認められている、脳波上での鎮静作用を示すアドレナリン α_2 受容体への作用を介した鎮静作用を示さなかった。

5) 主要代謝物の中樞薬理作用

本薬の血中及び尿中主要代謝物である SK&F104557、SK&F89124、SK&F97930 及び SK&F96990 の中樞薬理作用が検討された。

① ラット自発運動量に対する作用（資料ホ-9）

SK&F104557 は 26.6mg/kg の皮下投与で、Lister Hooded 系雄性ラット（体重：250～350g、n=6）のケージ内自発運動量を有意に減少させた。

② 6-OHDA 処置片側黒質破壊ラットを用いた旋回運動誘発作用（資料ホ-10）

本薬及び SK&F89124 は 0.05～3.2mg/kg の皮下投与で、6-OHDA 処置 Lister Hooded 系雄性ラット（体重：225～250g、n=2～8）の黒質破壊反対側への旋回運動をほぼ同等の強度で用量依存的に誘発した。一方、SK&F104557、SK&F96990 及び SK&F97930 は、15mg/kg の皮下投与で旋回運動を誘発しなかった。

(2) その他の薬理作用に関する試験

1) 抗うつ様作用（強制水泳法による検討）

① 単回腹腔内投与（参考資料ホ-参 3、参 7）

BKW 系雄性マウス（体重：25～30g、n=5～12）への本薬 0.876 及び 8.76mg/kg の単回腹腔内投与は、用量依存的に強制水泳法（Porsolt test）における無動時間を短縮し、その作用はアミトリプチリンより強力であった。一方、BRO は 1 及び 10mg/kg の単回腹腔内投与で無動時間を延長した。

② アミトリプチリンとの併用投与（参考資料ホ-参 8）

BKW 系雄性マウス（体重：25～30g、n=6）で、アミトリプチリン 20mg/kg の 1 日 2 回 7 日間反復腹腔内投与は無動時間を短縮したのに対して、本薬 0.876mg/kg の腹腔内投与は影響を及ぼさなかった。

2) 抗不安作用（明暗箱を用いた検討）

① 単回投与（参考資料ホ-参 3、参 7）

本薬の抗不安様作用について明暗箱を用いて検討したところ、BKW 系雄性マウス（体重：25～30g、n=5～10）への本薬 0.0876～8.76mg/kg の単回腹腔内投与は、ジアゼパム 0.125～5mg/kg の腹腔内投与と同様に明部での行動時間を延長させたが、BRO 0.1～10mg/kg は同作用を示さなかった。

② 反復投与（参考資料ホ-参 9）

BKW 系雄性マウス（体重：25～30g、n=5～10）に本薬 0.876mg/kg を 1 日 2 回 14 日間反復腹腔内投与した時、投与期間中には本薬の抗不安様作用は減弱せず、休薬後に徐々に減弱したが、不安行動の発現は観察されなかった。一方、ジアゼパム 2.5 及び 10mg/kg の同様の投与では、休薬後 48 時間までに退薬徴候が観察された。

③ ジアゼパムとの併用投与（参考資料ホ-参 8）

BKW 系雄性マウス（体重：25～30g、n=5）にジアゼパム 1mg/kg を 1 日 2 回 7 日間反復腹腔内投与した時、明暗箱を用いた検討において、暗部での行動時間の短縮がみられ、その作用は本薬の 0.876mg/kg 単回腹腔内投与により影響を受けなかった。

(3) 一般薬理試験

1) 本薬の一般薬理作用の検討（資料ホ-8、11～17、参考資料ホ-参 10～12）

CD-1 系雄性マウス（27～31g）を用いた一般症状観察（Irwin 法）において本薬 8.76mg/kg の経口投与時には抑鬱症状が、本薬 87.6mg/kg の経口投与時には常同行動が発現した。本薬 876mg/kg の経口投与時には投与 40 分後までに 2/3 例が死亡し、生存例では抑鬱症状が認められた。

中枢神経系への作用に関して、Hole-board を用いた自発運動量測定試験では、CD-1 系雄性マウス（27～31g）への本薬 87.6mg/kg の経口投与時に、探索行動及び総運動量が有意に低下し、本薬 8.76mg/kg 以上の経口投与で hexobarbital 誘発睡眠時間（麻酔作用）が有意に延長したが、痙攣作用及び痛覚には影響を及ぼさなかった。日本白色種雄性ウサギ（3.02～3.87kg）では、本薬 10mg/kg の経口投与時に覚醒波の増加、徐波軽睡眠期及び速波深睡眠期の減少並びに速波睡眠期の消失が認められた。SD 系雄性ラット（8～9 週齢）への本薬 8.76mg/kg の経口投与で体温の低下傾向がみられ、本薬 87.6mg/kg では有意な深部体温の低下がみられた。本薬は、ddY 系雄性マウス（23～

27g) における協調運動に影響を及ぼさなかった。

自律神経系及び平滑筋への作用に関して、本薬は日本白色種雄ウサギ (2.42~2.53kg) 摘出回腸の自動運動の振幅高を 10^{-5} g/ml 添加で減少させ、 10^{-4} g/ml 添加では振幅高の減少、静止張力の減少及び律動性の低下を惹起した。Hartley 系雄性モルモット (270~330g) 摘出回腸では、自動運動の振幅高を 10^{-5} g/ml 添加で減少、静止張力を 10^{-4} g/ml 添加で増加又は減少させ、ACh、ヒスタミン及び塩化バリウム刺激収縮を 10^{-4} g/ml 添加時にそれぞれ 28、68 及び 57%抑制した。

呼吸・循環器系への作用に関して、雌雄カニクイザル (2.37~3.16kg) では、本薬 43.8 μ g/kg 以上の急速静脈内投与により最高血圧及び心拍数が低下した。雌雄ビーグル犬では、8.76 μ g/kg 以上の静脈内持続投与により平均血圧、総末梢抵抗及び房室間酸素分圧差の減少が、87.6 μ g/kg 投与時には冠状動脈血流量及び心筋酸素消費量の減少傾向が認められた。また、本薬 43.8 μ g/kg 以上の静脈内持続投与により雄性ネコ (3.45~3.85kg) の安静時血圧及び心拍数が低下し、雌雄ネコ (2.6~3.8kg) のノルエピネフリン、ACh 及び両側総頸動脈結紮誘発昇圧反応並びに頻脈反応を有意に増強し、ACh 誘発降圧反応を有意に減弱し、迷走神経電気刺激誘発徐脈反応を有意に減弱したが、迷走神経電気刺激誘発降圧反応には影響を及ぼさなかった。麻酔下の SD 系雄性ラット (239~280g) では、本薬 394 μ g/kg の静脈内持続投与により体位変換誘発降圧反応が増強した。覚醒下の Smirk 系雌雄自然発症高血圧ラット (以下、SHR、195~350g) に本薬 0.438~4.38 μ g/kg を静脈内投与した時、2.19 μ g/kg 以上で血圧が有意に低下し、心拍数も減少した。また、8.76~35.0mg/kg を経口投与した時、17.5 mg/kg 以上で血圧が有意に低下し、心拍数も減少した。覚醒下の Smirk 系雌雄 SHR に本薬 8.76、17.5 及び 35.0mg/kg をそれぞれ 2~7 日間経口投与 (1 日 2 回) 後に 438 μ g/kg を静脈内持続投与すると、本薬で誘発される降圧反応及び心拍数の減少は抑制され、速やかに耐性が発現した。

消化器系に関して、Wistar 系雄性ラットで、本薬 100mg/kg の経口投与は軽度の胃粘膜刺激性を示したが、ddY 系雄性マウスの胃腸管輸送能には影響を及ぼさなかった。

水及び電解質排泄への作用に関して、SD 系雄性ラットにおいて、本薬 2.63 μ g/kg/min 以上の静脈内点滴投与 (20 分間) により尿量、カリウム排泄及び尿素排泄が用量依存的に減少し、26.3 μ g/kg/min 投与時には有意であった。また、本薬は有効腎血漿流量を一過性に減少させたが、糸球体濾過率には影響を及ぼさなかった。

血液系への作用に関して、本薬は Wistar 系雄性ラットの血小板凝集に影響を及ぼさなかった。

以上の成績から、本薬は一般的に知られているドパミン D_2 受容体作動薬と同様の作用を有することが示唆された。また、臨床使用時に起立性低血圧を誘発する恐れがある降圧作用に関しては、比較的容易に耐性を獲得する可能性が示唆された。

2) 代謝物 (SK&F89124) の一般薬理作用の検討 (資料ホ-18、19)

CD-1 系雄性マウス (27~31g) を用いた一般症状観察及び中枢神経系への作用 (自発運動量測定試験、麻酔作用試験、痛覚試験) の検討並びに Smirk 系雌雄 SHR (195~350g) 及び雌雄雑種イヌ (12~20kg) を用いた呼吸・循環器系への作用の検討から、SK&F89124 は本薬と同様の作用を示し、特に循環器系に対する作用は本薬より強力であったが、ヒト血中において SK&F89124 は検出されておらず、臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

2. 機構における審査の概略

機構は、本薬のドパミン D_2 受容体系作動作用について、臨床用量の本薬が線条体における ACh

遊離を抑制することを示す *in vivo* 薬理試験成績により直接証明するよう求めた。

申請者は当初、承認申請時に提出した資料のみで証明はできていると回答したが、ドパミン D₂ 受容体に対する結合阻害定数及び *in vitro* における D₂ 受容体からの [³H]-ACh 遊離阻害定数を示したのみでは、*in vivo* における ACh 遊離の抑制作用は証明したことにならないとの機構の指摘を受け、追加試験を実施し、以下のように回答した。MPTP 誘発パーキンソン病様モデルマーマーモセットの線条体における ACh 遊離に及ぼす影響について、コリンエステラーゼ阻害薬を添加しない条件下の *in vivo* マイクロダイアリシス法により検討した（追加参考資料追参 1）。MPTP 誘発パーキンソン病様モデル雌雄マーマーモセット（21～43 ヲ月齡、n=5）の線条体に透析用プローブを挿入し、プローブ内を ACh エステラーゼ阻害薬不添加の人工脳脊髄液を 1.0μL/min の速度で灌流し、20 分間毎に採取した灌流液中 ACh 量を測定した。本薬 1mg/kg の経口投与により、線条体での ACh 遊離量が溶媒投与群と比較して有意に低下した。なお、本邦における本薬の推定最大臨床投与量 15mg は、ヒトの体重を 50kg として換算すると 0.3mg/kg となり、本試験での有効投与量である 1mg/kg と大きく乖離していない。

機構は、本薬が、ドパミン D₂ 受容体系サブタイプ D₂ 受容体よりドパミン D₂ 受容体系サブタイプ D₃ 受容体に対する親和性が高いことの意義を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ドパミン D₂ 受容体は尾状核、被殻、側坐核、嗅結節等に、ドパミン D₃ 受容体は側坐核、腹側淡蒼球、黒質等に分布し（Pharmacol. Ther. 90: 231-259, 2001、神経精神薬理. 16: 25-35, 1994）、いずれもパーキンソン病と関連の深い脳部位に分布している。また、D₂ 受容体よりも D₃ 受容体に対して高い親和性を有するペルゴリド、タリペキソール及びブラミペキソールは MPTP 誘発パーキンソン病モデルにおいて抗パーキンソン病作用を示し、臨床においてもパーキンソン病の治療薬として広く用いられている（Pharmacol. Ther. 90: 231-259, 2001、神経治療. 11: 233-246, 1994、CMAJ. 168: 293-301, 2003）。これらのことから、抗パーキンソン病作用の発現においてドパミン D₂ 受容体及びドパミン D₃ 受容体の両方が重要であると考えられ、ドパミン D₂ 受容体よりドパミン D₃ 受容体に対する親和性が高いことの *in vivo* における寄与については不明であるが、本薬は D₂ 受容体及び D₃ 受容体の両方に作用することにより、抗パーキンソン病作用を発現すると考えられる。

機構は、本薬がドパミン D₂ 受容体よりドパミン D₃ 受容体に対する親和性が高いことの意義は不明ではあるものの、本薬はパーキンソン病治療薬として臨床現場で使用されている類薬と同様のドパミン受容体の阻害プロファイルを有することから、薬理学的観点からは本薬がそれら類薬と同様に抗パーキンソン病作用を発現する可能性は示されていると考える。

機構は、中枢性ドパミン受容体に対する作用（*in vivo*）について、本薬の効果が BRO と同等もしくはそれよりも低い理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。MPTP 処置マーマーモセットを用いたパーキンソン病様症状改善作用試験では、本薬の ED₅₀ 値が BRO の約 1/5 であるにもかかわらず、6-OHDA 処置片側黒質破壊ラットを用いた旋回運動誘発作用試験及びラットを用いたレセルピン誘発カタレプシーに対する作用試験では、本薬の効果が BRO と同等もしくは低い理由として、MPTP 処置マーマーモセットを用いたパーキンソン病様症状改善作用試験では、薬物投与直後から 5 時間後までの測定値の総和で評価したのに対し、他の試験の結果は薬物投与後から 4 時間後における最大効果値で評価したことが考えられる。本薬は、BRO と比較して作用発現が速く、かつ持続的であるとの特徴を有するため、測定値の総和では本薬の優位性が示されたものの、最大効果値では本薬の効果は BRO

と同等又はそれ以下であった。

機構は、これらの回答は概ね妥当であると判断した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 非臨床薬物動態試験成績（資料へ-4～32）

1) 吸収

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 0.5mg/kg を単回経口投与した時、投与 4 時間後に血液中放射能は最高濃度（以下、 C_{max} ）となった。その後、放射能濃度は経時的に減少し、投与 24～30 時間後には定量限界以下となった。雌雄ラットに本薬の ^{14}C 標識体 0.5、2、10 及び 50mg/kg を単回経口投与した時、 C_{max} は 0.5～10mg/kg の範囲で、血中濃度－時間曲線下面積（以下、 AUCt ）は 0.5～50mg/kg の範囲で線形性が認められ、最高濃度到達時間（以下、 T_{max} ）は高用量ほど遅延したことから、投与量増加により吸収の遅れが生じるが、吸収率は変化しないと考えられた。なお、血液中放射能濃度推移に性差は認められなかった。雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 0.5mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時の C_{max} 及び AUCt は単回投与時の約 2～3 倍高い値を示したが、最終投与 24～48 時間後には血液中から放射能は検出されなかった。

雄性サルに本薬の ^{14}C 標識体 0.5mg/kg を単回経口投与した時、投与 1～4 時間後に血漿中放射能濃度は C_{max} となった。未変化体濃度は全放射能から換算した濃度の 1%程度であり、未変化体の消失は全放射能よりも速かった。一方、本薬のサルにおける主代謝物である SK&F104557 は全放射能の AUCt の約 40%を占めており、SK&F104557 の消失速度は全放射能と同程度であった。雄性サルに本薬の ^{14}C 標識体 0.5mg/kg を 21 日間反復経口投与した時の放射能及び SK&F104557 濃度は、単回投与時の 2～3 倍高かったが、未変化体は単回投与時と同程度であった。また、本薬 1.5、5 及び 15mg/kg を単回経口投与した時の未変化体の C_{max} 及び AUCt は、投与量増加の割合を上回る増加を示したが、SK&F104557 は用量に依存した増加を示した。また、サルに本薬 1.5 mg/kg を経口投与した時の生物学的利用率は 0.33%と低く、SK&F104557 の T_{max} は未変化体より短かったことから、本薬は吸収後速やかに SK&F10457 に代謝されるが、その代謝能は用量増加により低下すると考えられた。

雌雄マウスに本薬 5、15 及び 50mg/kg を単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与 18～47 分後に C_{max} となり、投与 8 時間後には定量限界（1ng/mL）付近であり、血漿中未変化体の薬物動態に性差は認められなかった。

本薬の ^{14}C 標識体を経口及び静脈内単回投与した時の尿中排泄率は、ラットでそれぞれ 57.4 及び 61.3%、サルでそれぞれ 71.6 及び 72.1%であり、経口及び静脈内投与時でほぼ同程度であり、吸収は良好と判断された。

雄性ラットの消化管を胃、小腸上部、小腸下部及び大腸で結紮してループを作製し、各ループに本薬の ^{14}C 標識体 0.5mg/kg を注入後、所定の時間に各部位を摘出したところ、投与 15 分後の胃、小腸上部、小腸下部及び大腸からの放射能吸収率は、それぞれ 16、90、75 及び 69%であり、120 分後では、それぞれ 19、100、86 及び 96%であった。

2) 分布

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回経口投与した時、臓器内及び組織内放射能濃度