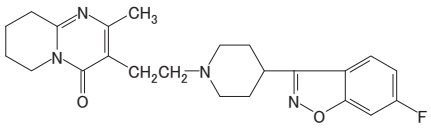
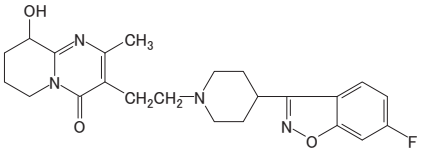
目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 3
2.4.3 毒性試験 3
2.4.3.1 反復投与毒性試験 4
2.4.4 総括及び結論 6
2.4.5 参考文献 7

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
リスペリドン	3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one		主薬
9-OH-リスペリドン	(±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one		代謝物（リスペリドンの主活性代謝物）

略号又は略称	名称及び内容
AUC	area under the concentration-time curve（濃度－時間曲線下面積）
AUC_t	area under the concentration-time curve from time zero to time t （0 時間から t 時間までの濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{\tau,ss}$	area under the concentration-time curve during the dosing interval at steady state （定常状態における投与間隔内の濃度－時間曲線下面積）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
SD	Sprague-Dawley

2.4.1　非臨床試験計画概略

リスペリドンは，米国において「自閉性障害に伴う易刺激性」の適応で承認されている。一方，本邦では，自閉性障害に関連した適応で承認されている薬剤は，第一世代の抗精神病薬のピモジドのみであり，リスペリドンをはじめとした第二世代の抗精神病薬，並びにその他の薬剤は適応外で使用されているのが現状である【2.5.1.2.2】。当該状況を踏まえ，「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で小児の自閉性障害に対しリスペリドンは医療上の必要性が高いと評価された。その後，国内の小児領域の関連学会からの開発要望を受け，「自閉性障害に伴う易刺激性」に対する適応で小児・青年を対象に臨床開発を行った【2.5.1.3.2】。リスペリドンが臨床において小児・青年に使用されることを考慮し，小児・青年に対する安全性評価を補完するために幼若動物を用いた毒性試験を実施した。

本申請は「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能・効果追加にかかわる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請であり，リスペリドンの非臨床薬理，薬物動態及び毒性試験は，成人患者を対象とした統合失調症の適応で経口剤（リスパダール®）の承認申請時に提出した資料【CTD 1.13「リスパダール錠 1 mg，リスパダール錠 2 mg，リスパダール細粒 1%　資料概要（平成 8 年 4 月 16 日承認）」参照】に基づき審査されている。非臨床薬理試験の効力を裏付ける試験に関しては，自閉性障害に伴う易刺激性に関連した自傷行為や攻撃性に対するリスペリドンの改善効果が，ヒト及び動物モデル【2.4.2】において既に確認されていることから実施しなかった。

2.4.2　薬理試験

ヒトにおいては以前より，自閉スペクトラム症に関連した自傷行為，攻撃性，常同行動，多動に対して，ドパミン受容体拮抗薬が有効であることが報告されており[1)]，これらの行動障害にはドパミン受容体の過剰な活性亢進が関与することが示唆されている[1)]。

リスペリドンは *in vitro* 及び *in vivo* において，ドパミン D_2 及びセロトニン 5-HT_2 受容体に対して高い結合親和性を示し，抗精神病薬の評価に用いられる種々の動物モデルにおいて有効性を示すことが明らかになっている【CTD 1.13「リスパダール錠 1 mg，リスパダール錠 2 mg，リスパダール細粒 1%　資料概要 114～132 頁（平成 8 年 4 月 16 日承認）」参照】。また，自傷行為及び攻撃性の動物モデルにおいて，これら行動障害の発現は主としてドパミン受容体の過剰な活性亢進が関与することが示唆されている[2) 3)]。リスペリドンは動物モデルにおいて，自傷行為及び攻撃性を改善することが報告されている[2) 4) 5)]。

したがって，自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対するリスペリドンの改善効果には，リスペリドンのドパミン D_2 受容体拮抗作用が主に関与すると考えられる。

2.4.3　毒性試験

毒性試験（トキシコキネティクス試験を含む）として，幼若ラット 39 日間反復経口投与毒性試験及び幼若イヌ 40 週間反復経口投与毒性試験を実施した。いずれの試験も，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。

表 2.4.3-1 リスペリドンの主要な毒性試験の一覧表

試験の種類	投与方法	動物種/試験系	被験物質	GLP
反復投与毒性試験				
39 日間反復投与毒性試験	強制経口	幼若ラット	リスペリドン	適
40 週間反復投与毒性試験	強制経口	幼若イヌ	リスペリドン	適

2.4.3.1 反復投与毒性試験

2.4.3.1.1 幼若ラット 39 日間反復経口投与毒性試験（第 1 回目，低用量）

幼若 SD ラット（生後 12 日，雌雄）にリスペリドンを 0，0.04，0.16 及び 0.63 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回，39 日間（生後 50 日まで）反復強制経口投与し，また，14 日間の休薬期間を設けた。

0.16 mg/kg/日以上の雌雄で，投与期間中に一部閉眼及び自発運動の低下がみられた。体重は離乳前（生後 12～21 日）の期間のみ体重増加量が対照群に比べて軽度減少した。身体発育検査，長骨の発育及び行動検査で，本薬投与による影響はみられなかった。

0.16 mg/kg/日以上の雄及び 0.04 mg/kg/日以上の雌で，血漿中プロラクチン濃度が増加したが，性成熟（亀頭包皮分離又は腟開口）の時期に影響はみられず，性成熟に対する本薬投与の影響はないものと考えられた。また，生殖能に対する本薬投与による影響もみられなかった。

0.63 mg/kg/日群の雌で子宮重量の減少及び 0.04 mg/kg/日以上の雌雄で脾臓重量の減少がみられたが，いずれも休薬により回復した。病理組織学的検査において，0.04 mg/kg/日以上の雌で偽妊娠がみられ，これと関連したプロラクチン介在性の所見が腟（上皮の粘液形成化），卵巣（黄体数の増加），子宮（休止期像及び子宮内膜顆粒球浸潤の減少）及び乳腺（腺房増殖・分泌活性化）にみられたが，これらの変化のほとんどは休薬により回復した。

トキシコキネティクスの測定では，活性成分（リスペリドンと 9-OH-リスペリドンの総和）の薬物動態パラメータに顕著な性差は認められず，AUC は用量にほぼ比例して増加した。

以上，0.16 及び 0.63 mg/kg/日群の体重増加量の減少は一過性であること，プロラクチン介在性の病理組織学的変化はほとんど可逆性であること，及びこれらの変化は行動発達，性成熟及び生殖能に対して有害作用につながらないことから，本試験における無毒性量は 0.63 mg/kg/日と判断した。

2.4.3.1.2 幼若ラット 39 日間反復経口投与毒性試験（第 2 回目，高用量）

幼若 SD ラット（生後 12 日，雌雄）を用いた第 2 回目の試験として，0，1.25 及び 2.5 mg/kg/日の用量で第 1 回目の試験計画と同様に試験を開始した。なお，2.5 mg/kg/日を投与した動物では，一般状態の悪化及び体重減少がみられたため，生後 14 又は 15 日以降は用量を 2.5 mg/kg/日から 1.25 mg/kg/日に変更し，離乳（生後 21 日）以降は 1.25 mg/kg/日群に組み入れて評価した。

離乳前に 2.5/1.25 mg/kg/日のリスペリドンを投与した動物では，本薬投与に関連した死亡又は切迫屠殺は 10 例であった。また，離乳前に 1.25 及び 2.5/1.25 mg/kg/日のリスペリドンを投与した動物では，自発運動の低下，浅速呼吸，散発性の筋攣縮，一部閉眼，体重増加量の減少及び眼瞼開裂の軽度遅延（雌）がみられた。

離乳後では長骨の発育（雄）の軽度遅延がみられ，また，学習・記憶（雌）及び自発運動量（雌雄）に軽度の影響がみられたが，休薬後に本薬投与による影響はみられなかった。雌雄で血漿中プロラクチン濃度の増加がみられたが，性成熟（亀頭包皮分離又は腟開口の時期）に本薬投与に関連した影響はみられなかったことから，性成熟に影響はないと考えられた。病理組織学的検査では，雌に乳腺の腺房増殖・分泌活性化，子宮の軽度萎縮及び性周期の変化がみられたが，乳腺への影響以外は休薬により回復した。生殖能には本薬投与に関連した影響はみられなかった。

トキシコキネティクスの測定では，活性成分の薬物動態パラメータに顕著な性差は認められなかった。

以上，2.5 mg/kg/日で毒性がみられ，1.25 mg/kg/日では軽度の影響（身体発育の遅延，学習・記憶及び自発運動量）がみられたが，休薬後に本薬投与による影響はみられなかった。

2.4.3.1.3 幼若イヌ 40 週間反復経口投与毒性試験

ビーグル犬（生後 10 週）にリスペリドンを 0，0.31，1.25 及び 5 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回，40 週間（生後 50 週まで）反復強制経口投与し，また，12 週間の休薬期間を設けた。

リスペリドン投与群の雌雄で自発運動の低下，縮瞳，第三眼瞼腺の逸脱及び強膜の発赤がみられたが，これらは休薬によりほぼ回復した。5 mg/kg/日群の雌雄で体重増加量の減少がみられたが，休薬により回復した。

1.25 mg/kg/日以上の雌で肩の高さの伸長の低下，並びに右大腿骨の近位部及び骨幹の骨密度の減少がみられ，5 mg/kg/日群の雌で右大腿骨の伸長の低下がみられた。これらは休薬により回復したが，5 mg/kg/日群では右大腿骨の長さ及び肩の高さは対照群よりわずかに低値であった。一方，雄では 5 mg/kg/日群で肩の高さの伸長が低下したが，休薬により回復した。

心拍数の増加が 5 mg/kg/日群の雌雄及び 1.25 mg/kg/日群の雌にみられたが，いずれも投与期間中に回復した。

0.31 mg/kg/日以上で，血清中プロラクチン濃度の増加（雌雄）及び血清中テストステロン濃度の減少（雄）がみられたが，これらの変化は休薬により回復した。また，雌の血清中プロゲステロン濃度はリスペリドン投与群で検出限界未満であったが，休薬後では 5 mg/kg/日群のみが検出限界未満であった。

対照群の雌 8 例中 7 例で観察された発情期が，0.31 mg/kg/日群では 8 例中 1 例のみに観察され，1.25 mg/kg/日以上では観察されなかった。休薬後に 0.31 及び 1.25 mg/kg/日群でともに 4 例中 1 例に発情期が観察されたが，5 mg/kg/日群では観察されなかった。精子検査では，投与終了時の剖検で精子数及び精液重量の減少がみられたが有意ではなく，精子の生存率等にも本薬投与の影響はみられなかった。

1.25 mg/kg/日以上の雄で精巣上体重量の減少，5 mg/kg/日群では更に精巣及び前立腺重量の減少がみられ，病理組織学的検査において，1.25 mg/kg/日以上の雄で前立腺にコロイド減少/萎縮がみられた。休薬後の精巣上体重量はやや低値であったが有意ではなく，関連した病理組織学的変化はみられなかった。一方，雌では 0.31 mg/kg/日以上で卵巣及び子宮・子宮頚部の重量の減少がみられた。病理組織学的検査で，対照群で観察された乳腺発達，卵巣での黄体の明確化及び子宮内膜腺の過形成が 0.31 mg/kg/日以上でみられなかったが，休薬後では 0.31 及び 1.25 mg/kg/日群の数例にみられ回復が示唆された。

トキシコキネティクスの測定では，活性成分の薬物動態パラメータに顕著な性差は認められず，AUC は用量にほぼ比例して増加した。

以上より，0.31 mg/kg/日以上の雌雄で性成熟の遅延がみられ，5 mg/kg/日群が最も顕著であった。しかし，0.31 及び 1.25 mg/kg/日群では，休薬後に性成熟遅延は明らかな回復性を示し，軽度であったことから，無毒性量は 1.25 mg/kg/日と判断した。また，右大腿骨発育に対する無影響量は 0.31 mg/kg/日であった。

2.4.4　総括及び結論

リスペリドンの幼若動物に対する毒性を，幼若ラット及び幼若イヌを用いて評価した。

幼若ラット

低用量のリスペリドン（0，0.04，0.16 及び 0.63 mg/kg/日）を用いた第 1 回目の反復投与毒性試験では，0.16 mg/kg/日以上で自発運動の低下及び一部閉眼がみられた。血漿中プロラクチン濃度の増加が 0.16 mg/kg/日以上の雄及びすべての用量の雌にみられた。0.63 mg/kg/日群では，雌の生殖器及び乳腺に高プロラクチン血症に関連した偽妊娠を示す組織変化がみられ，雄の乳腺にも影響がみられた。これらの一般状態及び高プロラクチン血症に関連した所見は，リスペリドンの過剰な薬理作用に起因するものと考えられ，先に成熟ラットを用いて実施した単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験【CTD 1.13「リスパダール錠 1 mg，リスパダール錠 2 mg，リスパダール細粒 1%　資料概要 81 及び 82 頁（平成 8 年 4 月 16 日承認）」参照】でみられた所見と同様であった。さらに，幼若ラットを用いた本試験から，試験したすべての用量で性成熟に対して本薬投与による影響はみられず，また身体発育，長骨の発育，行動及び生殖能にも影響はみられなかった。

高用量のリスペリドン（0，1.25 及び 2.5/1.25 mg/kg/日）を用いた第 2 回目の反復投与毒性試験では，身体発育の遅延（長骨の発育及び眼瞼開裂の軽度遅延）がみられたが，性成熟及び生殖能に本薬投与に関連した影響はみられなかった。また，血漿中プロラクチン濃度が増加し，それに伴いプロラクチンに関連した変化が病理組織学的検査でみられた。

以上，2 つの幼若ラットを用いた試験の結果から，幼若ラットに対する無毒性量は 0.63 mg/kg/日と判断した。

幼若イヌ

リスペリドン（0，0.31，1.25 及び 5 mg/kg/日）を離乳後の幼若イヌ（10 週齢）に成熟イヌに達するまで（40 週間）強制経口投与したとき，1.25 mg/kg/日以上の雌で右大腿骨の発育遅延がみられた。血清中テストステロン及びプロゲステロン濃度の減少が，前立腺，乳腺，卵巣及び子宮におけるプロラクチン介在性の病理組織学的所見，並びに雄の外部刺激による精子採取の不能とともに観察された。これらはすべての用量の雌雄で性成熟の遅延がみられたことを示唆しており，5 mg/kg/日群で最も顕著であった。12 週間の回復性の評価において，5 mg/kg/日群の雌に血清中プロゲステロン濃度の減少及び性成熟の遅延がみられたが，これら以外はほとんど回復した。以上より，本試験における無毒性量は 1.25 mg/kg/日と判断された。

本試験において，雌雄で観察された高プロラクチン血症及びプロラクチン介在性の病理組織学的変化は，リスペリドンの過剰な薬理作用に起因するものと考えられ，先に実施した成熟イヌの反復投与毒性試験【CTD 1.13「リスパダール錠 1 mg，リスパダール錠 2 mg，リスパダール細粒

1%　資料概要 83 及び 86 頁（平成 8 年 4 月 16 日承認）」参照】でみられた所見と同様であり，性成熟の遅延も予測可能な所見であった。

外国人の小児・青年患者に，リスペリドン経口錠剤 1 mg を 1 日 2 回（2 mg/日）経口投与したときの活性成分の $AUC_{\tau,ss}$ は，5 歳～12 歳未満では 316 ng·h/mL，12 歳～18 歳未満では 254 ng·h/mL であった【5.3.3.2.1】。これらの $AUC_{\tau,ss}$ から日本人の小児・青年患者に最大臨床用量（3 mg/日）を投与したときの AUC_{24h} を推定すると 762～948 ng·h/mL となる。幼若ラットにおける無毒性量（0.63 mg/kg/日）での活性成分の AUC_{24h} は 751～888 ng·h/mL であり，これは小児・青年患者の推定 AUC_{24h} とほぼ同等であった。一方，幼若イヌの右大腿骨発育に対する無影響量（0.31 mg/kg/日）での AUC_{24h} は 1317～1405 ng·h/mL であり，これは小児・青年患者の推定 AUC_{24h} の約 1.5 倍であった。

以上，幼若動物を用いた試験の結果から，小児・青年患者の最大臨床用量（3 mg/日）に対するリスペリドンの安全域は約 1～1.5 倍と考えられた。幼若動物を用いた上記試験でみられた毒性所見は，成熟動物を用いた試験と同様であり，小児・青年に新たな毒性が発現する可能性は低いと考えられた。なお，小児・青年患者を対象とした国内及び海外臨床試験において認められた有害事象は，本剤の国内添付文書（成人の統合失調症）に記載されている既知の事象であり，小児・青年患者と成人患者に対する本剤の安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられる【2.5.5】。したがって，リスペリドンの臨床使用において，臨床上の有用性を上回る副作用が発現する可能性は低いものと推察された。

2.4.5　参考文献

1）　Kristen SL, et al. Neurochemical correlates of autistic disorder: A review of the literature. Res Dev Disabil. 2006; 27: 254-89.

2）　Skrebuhhova-Malmros T, et al. The serotonin 5-HT_{2A} receptor subtype does not mediate apomorphine-induced aggressive behaviour in male Wistar rats. Pharmacol Biochem Behav. 2000; 67: 339-43.

3）　Mori T, et al. Effects of dopamine- and serotonin-related compounds on methamphetamine-induced self-injurious behavior in mice. J Pharmacol Sci. 2004; 96: 459-64.

4）　Ricci LA, et al. Risperidone exerts potent anti-aggressive effects in a developmentally immature animal model of escalated aggression. Biol Psychiatry. 2007; 62: 218-25.

5）　Wagner GC, et al. Risperidone reduction of amphetamine-induced self-injurious behavior in mice. Neuropharmacology. 2004; 46: 700-8.