

学位論文題名

Pharmacokinetics of perospirone,  
a second generation antipsychotic drug,  
in healthy subjects and schizophrenic patients.

(第2世代抗精神病薬ペロスピロンの  
健常者・統合失調症患者における薬物動態)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

近年、統合失調症の治療においては、従来型の抗精神病薬と同等の抗精神病作用を持ち、さらに錐体外路症状(EPS)の出現頻度が低い第2世代抗精神病薬(SGA)の使用が推奨されている。これら SGA は共通の薬理学的特徴として、従来型の抗精神病薬よりも弱いドーパミン D<sub>2</sub> 受容体遮断能と強いセロトニン(5-HT)<sub>2A</sub> 受容体遮断能を有することが知られており、この特徴が EPS の軽減に寄与していると考えられる。ペロスピロン(PER)は日本で開発され、臨床的に使用されている SGA である。In vitro の実験によれば、PER は主に肝チトクローム P450 (CYP) 3A4 で代謝され、主代謝産物である ID-15036 は PER と同様に D<sub>2</sub> 受容体と 5-HT<sub>2A</sub> 受容体遮断能を持つ。さらに、ID-15036 は PER に比べて 5-HT<sub>2A</sub> 受容体遮断能が強いことから、EPS の出現頻度がより低いことが予想される。著者は PER に、抗てんかん薬であるカルバマゼピン(CBZ)を併用することで、EPS の出現を抑えながら精神症状を改善し得た症例を経験した。CBZ は CYP3A4 の誘導作用を持つことから、PER の代謝が促進され ID-15036 の比率が高まることにより、EPS が軽減したと推測した。本研究では、健常者を対象として CYP3A4 の誘導・阻害時の PER および ID-15036 の薬物動態を検討し、さらに PER 単剤で副作用の出現無く長期間安定している統合失調症患者の、血中 PER、ID-15036 濃度を測定した。

【対象と方法】

**Study 1**「健常者における PER と CBZ の薬物相互作用」対象は 10 名の健常男性である。第 1 日に PER 8mg を経口投与した。PER 服薬直前、0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 時間後に採血(各 5ml)を行った。第 3～7 日に CBZ 200mg を経口投与し、第 8 日に第 1 日と同様のスケジュールで PER 8mg の経口投与と採血を行った。

**Study 2**「健常者における PER とイトラコナゾール(ITZ)、タンドスピロン(TDS)の薬物相互作用」対象は 9 名の健常男性である。Control phase : Study 1 の第 1 日と同様に PER の投与と採血を行った。ITZ phase : 連続 5 日間 ITZ 200mg を経口投与し、第 6 日に control phase と同様に PER の投与と採血を行った。TDS phase : 連続 5 日間 TDS 10mg を経口投与し、第 6 日に TDS 10mg を経口投与すると共に、control phase と同様に PER の投与と採血を行った。

**Study 3**「統合失調症長期安定例における PER、ID-15036 の薬物濃度測定」対象は PER

の単剤療法が行われており、PER の就寝前単回投与によって2年以上安定している10名の統合失調症患者である。PER 最終服薬時（就寝前）から約半日後に採血を行った。

**薬物濃度測定** PER と ID-15036 の血漿薬物濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。PER と ID-15036 の測定限界と定量限界はそれぞれ、0.1ng/mL、0.2ng/mLであった。PER と ID-15036 の測定に係る日間変動は0.3~30ng/mLの範囲において、それぞれ3.4%、3.7%以下であった。

**統計解析** PER と CBZ の薬物相互作用の検討には、各薬物動態学的パラメータに関して paired t-test を用いた。PER と ITZ, TDS の薬物相互作用の検討には、各相の薬物動態学的パラメータに関して分散分析(ANOVA)を用い、Bonferroni の多重比較の補正を行った。P=0.05 をもって統計的有意とした。

**倫理的配慮と同意** 薬物相互作用に関する健常者を対象とした全ての研究プロトコールおよび、患者を対象とした薬物濃度測定に関する研究プロトコールは北海道大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得ている。また事前に研究の目的、予想される有害事象、任意性について文章で説明し、同意を得た上で研究を開始した。

## 【結果】

**Study 1:** PER 単剤投与時、PER は投与8時間後まで検出可能であり、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ )、消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) はそれぞれ  $4.0 \pm 4.3 \text{ ng/mL}$ 、 $1.4 \pm 0.6 \text{ h}$  であった。ID-15036 の  $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$  はそれぞれ  $11.7 \pm 7.1 \text{ ng/mL}$ 、 $1.7 \pm 0.9 \text{ h}$  であった。CBZ 投与後、10名中6名ではどの時点でも PER は検出されず、残り4名でも最高血漿 PER 濃度は減少していた ( $< 1.9 \text{ ng/mL}$ )。CBZ 投与後 ID-15036 濃度も減少していたが、全ての対象者で PER 投与5hまで検出可能であり、 $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$  はそれぞれ  $6.0 \pm 1.7 \text{ ng/mL}$ 、 $1.2 \pm 0.3 \text{ h}$  であった。

**Study 2:** ITZ 併用により PER の  $C_{max}$  は  $22.8 \pm 10.2 \text{ ng/mL}$  に増加、 $T_{1/2}$  は  $3.2 \pm 0.9 \text{ h}$  に延長した。また、ID-15036 の  $C_{max}$  は  $15.5 \pm 4.6 \text{ ng/mL}$  で有意な変化を認めなかったが、 $T_{1/2}$  は  $3.8 \pm 1.4 \text{ h}$  に延長した。TDS 併用時には PER の  $T_{max}$  は短縮したが、その他の PER、ID-15036 の薬物動態に有意な変化は認められなかった。

**Study 3:** 対象統合失調症患者10名の、PER 服薬量は  $17.6 \pm 9.7 \text{ mg}$  であり、最終服薬時から採血までは  $13.5 \pm 1.7$  時間であった。PER 濃度は  $0.49 \pm 0.5 \text{ ng/mL}$ 、ID-15036 濃度は  $2.89 \pm 3.1 \text{ ng/mL}$  であり、3名では PER 濃度が検出限界以下であったが、ID-15036 濃度が検出限界以下になったのは1名のみであった。

## 【考察】

PER を CBZ と併用した際に、血中 PER 濃度は検出感度以下に減少し、ID-15036 のみが残存していた。また、選択的かつ強力に CYP3A4 を阻害する ITZ と併用した際に、PER の血中濃度は約6倍に上昇した。PER と同じく CYP3A4 で代謝される TDS と PER を併用した際には、PER、ID-15036 とともに薬物動態に明らかな変化を認めなかった。これら健常者での結果から、ヒトにおける PER の代謝には CYP3A4 の関与が大きい事が示された。CBZ 併用により EPS と精神症状の両方を改善し得た症例では、健常者の場合と同様に、PER 自体が著明に減少し ID-15036 は残存していたと考えられる。

長期間 PER の就寝前単回投与で安定している統合失調症患者では、服薬半日後に PER は極少量しか存在せず、ID-15036 が PER の約6倍存在していた。精神症状を維持するためには  $D_2$  受容体を70%程度遮断し続ける必要があると考えられてきたが、今回の結果からは、一過性の強い  $D_2$  受容体遮断と、それに引き続く持続的な弱い  $D_2$  受容体遮断があれば、精神症状を維持できる事が示唆された。また、PER による強い  $D_2$  受容体遮断が一過性であることが、ID-15036 による強力かつ持続的な  $5\text{-HT}_{2A}$  受容体遮断と併せて、EPS の出現を抑えている可能性がある。

**【結論】**

ヒトにおける PER の代謝は CYP3A4 活性の影響を大きく受ける事を健常者を用いて示した。また、PER 就寝前単回投与で維持されている統合失調症患者では、日中、PER が血中から消失し ID-15036 のみが残存していた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 山 司  
副 査 教 授 渡 辺 雅 彦  
副 査 教 授 吉 岡 充 弘

学 位 論 文 題 名

## Pharmacokinetics of perospirone, a second generation antipsychotic drug, in healthy subjects and schizophrenic patients.

(第2世代抗精神病薬ペロスピロンの  
健常者・統合失調症患者における薬物動態)

統合失調症の治療にはドーパミン D2 受容体遮断能を有する抗精神病薬が使用されるが、副作用としての錐体外路症状が問題となってきた。近年、セロトニン 2A 受容体遮断能を併せ持ち、錐体外路症状の出現頻度が少ない第2世代抗精神病薬が治療の主軸となっているが、なお錐体外路症状のために十分量の抗精神病薬を使用できない症例があり臨床的な問題となっている。本論文は統合失調症に対する薬物療法において、錐体外路症状の抑制と治療効果を両立した治療戦略の確立に資することを目的として、以下にあげる一連の報告を総合的にまとめた。まず、第2世代抗精神病薬であるペロスピロンとカルバマゼピンを併用する事によって、錐体外路症状を回避しながら精神症状を安定しえたという臨床的な経験について国際雑誌 *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* に掲載された報告を引用した。その機序を検討する目的で健常者を対象として行った薬物相互作用に関する実験結果について、国際雑誌 *Therapeutic Drug Monitoring* と *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* に掲載された2編の論文を引用して説明した。さらに、統合失調症患者における血中薬物濃度に関して *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* に掲載された論文を引用して考察を深めている。

質疑応答では、吉岡充弘教授から、薬物動態学的パラメータの算出方法について質問があり、申請者は専用のソフトウェアを用いて算出した事を説明した。次に、健常者を用いた実験でカルバマゼピン併用時のペロスピロン濃度の変化率に関する質問があり、測定限界の具体的な数値を上げた上で、薬物濃度が測定限界以下まで減少しているため各パラメータの算出は不可能であるが、薬物濃度は十分の一～数十分の一にまで減少していると返答した。次に、活性代謝産物である ID-15036 が理想的な抗精神病薬と言えるかという質問に対し、ID-15036 がドーパミン D2 受容体遮断能を有しながらペロスピロンに比べてセロトニン 2A 受容体遮断能が強いことを理由としてあげ、錐体外路症状を軽減するという目的からは理想的な抗精神病薬と言えるかと返答した。次に渡辺雅彦教授から、精神症状の差に

よって血中薬物濃度に個体差が生じる可能性があるかという質問があり、申請者は本研究に参加した患者が全て精神症状が安定している症例であった事を理由としてあげ、精神症状が血中薬物濃度に影響した可能性は無視できる程度であろうと返答した。次に、治療の主軸が第2世代抗精神病薬に移った事によって治療の標的が変化したのかという質問に対して、治療標的がドーパミン D2 受容体の遮断にある事には変わりがないと返答した。さらに、錐体外路症状を抑制する目的でセロトニン 2A 受容体遮断薬を併用することが有用かとの質問に対して、第2世代抗精神病薬が開発された歴史的な経緯に言及し、セロトニン 2A 受容体遮断薬の使用は十分合理的であろうと返答した。次に小山司教授から、薬物相互作用の知見を精神科臨床に還元するための展望に関する質問があり、申請者は統合失調症治療に限らず、気分障害の薬物併用療法などへの展望が見いだせる可能性があると返答した。最後にペロスピロンを使用する場合には分散せずに単回投与の方が有用かという質問に対し、本研究で参加した患者の特性から維持療法に限るという条件であれば単回投与が有益であろうと返答した。

この論文は、統合失調症の治療において大きな課題である治療効果と錐体外路症状の抑制の両立を目的として、臨床的な観察から生じた仮説を健常者を用いた実験によって検証し、さらに実際の患者から得られた結果を加えて理論を発展させている。実験計画、結果の解釈、理論の展開は全て精巧かつ現実的であり、統合失調症の薬物療法の発展に大きく寄与する論文として高く評価される。今後、本研究の知見をさらに臨床的に応用することにより、多くの精神疾患患者が快適に薬物療法の恩恵を享受できるようになることが期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。