

リスパダール コンスタ筋注用
25mg, 同 37.5mg, 同 50mg

CTD 第2部 CTDの概要
2.4 非臨床試験の概括評価

ヤンセン ファーマ株式会社

目次

2.4	非臨床試験の概括評価.....	4
2.4.1	非臨床試験計画概略.....	4
2.4.2	薬理試験.....	5
2.4.3	薬物動態試験.....	7
2.4.4	毒性試験.....	11
2.4.5	総括及び結論.....	15
2.4.6	参考文献.....	17

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

リスペリドンは、ベンズイソオキサゾール骨格を有する抗精神病薬で、薬理的にはドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体に対する強力な親和性を有するセロトニン・ドパミンアンタゴニスト (SDA) に分類される薬剤である。

リスペリドン (リスパダール®) は、抗精神病薬に共通する強力なドパミン D₂ 受容体拮抗作用により統合失調症における陽性症状に優れた効果を有する一方で、セロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用によって陰性症状にも効果を示し、錐体外路系の副作用を軽減するなど優れた特徴を有する非定型抗精神病薬である。1992 年に英国で承認されて以来、現在では世界各国で使用されており、国内においても統合失調症を適応症として錠剤、細粒剤 (以上、1996 年承認) 及び内用液 (2002 年承認) が市販され、広く臨床使用されている。

リスペリドン持効性注射剤 (本剤) は、リスペリドンの徐放性製剤として、Janssen Research Foundation (ベルギー、現在は米国の Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L. C.) により開発された、世界で最初の非定型抗精神病薬の持効性注射剤である。リスペリドンはその化学構造に遊離水酸基を有していないため、従来の抗精神病薬の持効性注射剤のように脂肪酸エステル化による徐放製剤化が不可能であった。そこで、本剤ではリスペリドンを生体内分解性ポリマーである d,l-ラクチド-グリコリド共重合体 (75 : 25) (PLGA) を用いてマイクロスフェアとし、用時、専用懸濁用液にて懸濁して臀部筋肉内投与することで、この共重合体が注射部位で加水分解を受けてリスペリドンを数週間にわたって緩徐に放出させることを可能にした。

本剤の有効成分であるリスペリドンの薬理試験 (効力を裏付ける試験、作用機序及び一般薬理試験)、非臨床薬物動態試験並びに毒性試験 (単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験、依存性試験及び類縁物質における単回投与毒性試験) は、既承認の経口剤開発時に実施又は文献考察しており、その試験成績は経口剤承認申請時に提出した資料に基づき審査されている。

今回の承認申請にあたって、効力を裏付ける試験として本剤の薬理作用の発現時間と持続時間を確認した。また、安全性薬理試験としてリスペリドン及びその主代謝物である 9-OH-リスペリドンの心室再分極過程に及ぼす影響並びに血小板機能、凝固及び線溶系に対する影響を検討した。

薬物動態試験として、本剤を筋肉内投与したときの血漿中濃度、組織内分布及び代謝について検討した。また、血漿中濃度に及ぼす製剤の専用懸濁用液の影響についても併せて検討した。

更に、本剤を用いたラット及びイヌにおける単回筋肉内投与毒性試験、ラットにおける 6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験及び 12 ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験、イヌにおける 6 及び 12 ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、ラットにおける 24 ヶ月間反復筋肉内投与がん原性試験、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験及びモルモットにおける抗原性試験を実施し、臨床投与経路の違いによる毒性学的影響を検討した。

2.4.2 薬理試験

実施した薬理試験を表 2.4.2-1 に示す。

表 2.4.2-1. リスペリドン持効性注射剤に関する薬理試験の一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 ^{a)}	記載箇所
効力を裏付ける試験^{b)}				
作用発現時間及び作用持続時間の検討	無麻酔イス	単回筋肉内	2.5 mg/kg	4.2.1.1.1
安全性薬理試験^{c)}				
カリウム電流に及ぼす影響	HERGを導入したヒト胎児由来腎臓細胞株	<i>In vitro</i>	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 µM	4.2.1.3.1 4.2.1.3.2
その他の膜電流に及ぼす影響	モルモット単離心室筋細胞	<i>In vitro</i>	10 µM	4.2.1.3.3*
活動電位に及ぼす影響	摘出イヌブルキンエ線維, 摘出モルモット乳頭筋	<i>In vitro</i>	0.01, 0.1, 1, 10 µM	4.2.1.3.4
	摘出ウサギブルキンエ線維	<i>In vitro</i>	0.1, 0.3, 1, 3 µM	4.2.1.3.5 4.2.1.3.6
心循環系に及ぼす影響	麻酔下モルモット	単回静脈内	0.08, 0.16, 0.31, 0.63, 1.25, 5 mg/kg ^{d)}	4.2.1.3.7 4.2.1.3.8
心電図に及ぼす影響	無麻酔イス	単回経口	0.08, 0.31 mg/kg	4.2.1.3.9 4.2.1.3.10
不整脈モデルにおける検討	麻酔下ウサギ	単回静脈内持続投与 (60 分間)	0.04, 0.08, 0.16 mg/kg/分	4.2.1.3.11 4.2.1.3.12
血小板機能, 凝固, 線溶系に及ぼす影響	ヒト血小板, 血液	<i>In vitro</i>	10 µM	4.2.1.3.13*

a) : 特記なき場合リススペリドン並びに 9-OH-リススペリドンの投与量, b) : リススペリドン持効性注射剤を用いた試験, c) : 全ての試験項目でリススペリドン及び 9-OH-リススペリドンを用いた, d) : リススペリドンの投与量を示す。9-OH-リススペリドンの投与量は 0.08, 0.16, 0.32, 0.64, 1.25, 5 mg/kg, * : 参考資料

効力を裏付ける試験

【*In vitro* 試験】

(経口剤承認申請時概要 114 及び 127 頁)

リススペリドンは *in vitro* の受容体結合試験で、高いドパミン D₂ 受容体親和性とセロトニン 5-HT₂ 受容体親和性を示した (K_i 値がそれぞれ 3.0 nM と 0.12 nM)。主代謝物である 9-OH-リススペリドンのドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体に対する親和性はリススペリドンと同程度であった。

【*In vivo* 試験】

In vivo における受容体結合親和性, ドパミン及びセロトニン拮抗作用, 病態モデル

(経口剤承認申請時概要 114~117, 121, 122 及び 127 頁)

リススペリドンは *in vivo* の受容体結合試験でも、高いドパミン D₂ 受容体親和性とセロトニン 5-HT₂ 受容体親和性を示した (ED₅₀ 値がそれぞれ 0.5~1.2 mg/kg と 0.03 mg/kg)。また、リススペリドンは *in vivo* においては、錐体外路系副作用の発現に関与しているとされる線条体のドパミン D₂ 受容体より、抗精神病作用に関与しているとされる辺縁系 (嗅結節) や前頭葉皮質のドパミン D₂ 受容体に対して親和性が高く、この点において線条体への親和性が高いハロペリドールとは逆の特徴がみられた。リススペリドンは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し、統合失調症の陽性症状及び陰性症状に対する影響を評価することができることから、本疾患の包括的な動物モデルと考えられているフェンシクリジン (PCP) モデルにおいても有効性を示した。9-OH-リススペリドンの *in vivo* におけるドパミン及びセロトニン拮抗作用もリススペリドンと同程度であった。

リスペリドン持効性注射剤の作用発現時間及び作用持続時間

(評価資料 4.2.1.1.1)

本剤は持効性製剤である。そこで、筋肉内投与後の作用発現までの時間とその後の作用持続時間をイヌを用いて検討した。本剤の有効成分であるリスペリドン及びその主代謝物である 9-OH-リスペリドンは、ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用によりその薬効を発現するものと考えられている。そこで、ドパミン受容体を介するアポモルヒネによる嘔吐の抑制を薬理作用の指標とした。その結果、投与日には初期バーストによるものと考えられる嘔吐抑制がみられたがこれは一過性のものであり、その後嘔吐がみられた後、投与 20 日前後から少なくとも 1 週間以上持続する嘔吐抑制がみられた。この持続的な嘔吐抑制がみられた期間は、メインピークに相当しているものと思われる。したがって、本試験結果は、本剤の臨床使用時の持効性を裏付けるものと思われた。

安全性薬理試験【心室再分極過程に及ぼす影響】

(評価資料 4.2.1.3.1 及び 4.2.1.3.2, 評価資料 4.2.1.3.4～4.2.1.3.12, 参考資料 4.2.1.3.3)

経口剤承認後、国際的に心循環器系作用薬以外の薬剤による心室再分極過程への影響が見直されるなか、リスペリドンの心臓電気生理学的影響が再検討された。その結果、リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンにより急速活性化遅延整流カリウム電流の抑制及び活動電位持続時間の延長が認められたが、これらの作用はドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体への K_i 値と比較して 217 倍以上高く、本剤の臨床推奨最高用量投与後の活性成分（リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの合計）の血漿中濃度と比較しても 6 倍以上高濃度で発現するものであった。また、モルモット及びイヌの心電図 QTc 間隔に対しても上記血漿中活性成分（リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの合計）濃度の 5 倍で無影響であり、ウサギにおいては 22 倍の高濃度で QTc 間隔が延長したが QT 延長に関連した心室頻拍及び心室細動は誘発されなかった。以上のことから、本剤は臨床使用上、心室再分極過程に悪影響を及ぼさないものと思われた。

【血小板機能、凝固、線溶系に及ぼす影響】

(参考資料 4.2.1.3.13)

リスペリドンは 10 µM でヒト血小板のエピネフリンによる凝集を部分的に抑制したが、ADP 又はコラーゲンによる凝集に無影響で、血小板の形状を変化させず、凝集を惹起しなかった。また、リスペリドンは 10 µM で血小板のアラキドン酸代謝に無影響であり、凝固系パラメータ及び線溶系にも無影響であった。9-OH-リスペリドンによっても同様の結果が得られた。

【一般薬理試験】

(経口剤承認申請時概要 133～140 頁)

リスペリドンの皮下投与によりマウスにおいて眼瞼下垂、鎮静、運動失調を認め、これらの ED₅₀ は 1 mg/kg 前後であった。リスペリドン 0.005 mg/kg 以上の静脈内投与により麻酔下イヌにおいて血圧低下及び心拍数増加などが認められ、PQ 及び QT 間隔の短縮が認められた。また、0.32 mg/kg の経口投与により無麻酔イヌにおいて一過性の心拍数増加が認められたが QTc 間隔には変化がなかった。イヌ及びモルモット心筋に対しては、生理学的に意義のある作用を示さなかった。9-OH-リスペリドンはリスペリドンと同程度の作用を示した。

2.4.3 薬物動態試験

動物における薬物動態試験の一覧を表 2.4.3-1 に示す。リスペリドンとその主代謝物である 9-OH-リスペリドンの薬理活性は同程度であることから、主にこれらを合わせた成分（活性成分）として薬物動態を評価した。本剤を筋肉内投与したときの特徴として、投与直後に少量のリスペリドンの放出により血漿中濃度が上昇し（初期バースト）、その後リスペリドンがほとんど放出されない期間があり、投与後 20 日前後からリスペリドンが多量に放出され、数週間にわたって持続した血漿中濃度（メインピーク）が得られる。また、新製剤（国内臨床試験及び海外第 III 相臨床試験で使用した製剤）は、旧製剤（海外第 I 相及び第 II 相臨床試験で使用した製剤）の専用懸濁用液から懸濁化剤（ソルビトール）を除き、緩衝剤（リン酸水素二ナトリウム二水和物）及び等張化剤（塩化ナトリウム）を加えたことにより、初期バーストとメインピークの間に血漿中濃度の上昇（partial early release）が認められなくなった。

表 2.4.3-1 リスペリドン持効性注射剤に関する非臨床薬物動態試験

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	記載箇所
吸収				
単回投与：血漿中未変化体，9-OH-リスペリドン及び活性成分濃度 ^{a)}	ラット	筋肉内	8 ^{b)}	4.2.2.3.1.2
単回投与：血漿中活性成分濃度	イヌ	筋肉内	5 ^{c)}	4.2.2.2.4
単回投与：血漿中活性成分濃度	イヌ	筋肉内	5 ^{c)}	4.2.2.2.5
単回投与：血漿中活性成分濃度	イヌ	筋肉内	5 ^{b), c)}	4.2.2.2.6
単回投与：血漿中未変化体，9-OH-リスペリドン及び活性成分濃度 ^{a)}	イヌ	筋肉内	8 ^{b)}	4.2.3.1.3
反復投与：血漿中活性成分濃度 ^{a)}	ラット	筋肉内	5 ^{b)} 及び 40 ^{b)}	4.2.3.4.1.1
反復投与：血漿中未変化体，9-OH-リスペリドン及び活性成分濃度 ^{a)}	ラット	筋肉内 混餌	40 ^{b)} (筋肉内) 12.8 (混餌)	4.2.3.7.3.3
反復投与：血漿中活性成分濃度	イヌ	筋肉内	5 ^{c)}	4.2.2.2.10
反復投与：血漿中活性成分濃度 ^{a)}	イヌ	筋肉内	0.63→5→20 ^{c)} 2.5→10→40 ^{c)} 10→20→80 ^{c)}	4.2.3.2.5
反復投与：血漿中活性成分濃度 ^{a)}	イヌ	筋肉内	2.5→5→10 ^{c)} 5→10→20 ^{c)} 20→40→80 ^{c)}	4.2.3.2.6
反復投与：血漿中活性成分濃度 ^{a)}	イヌ	筋肉内	1.25→2.5→5 ^{b)} 2.5→5→10 ^{b)} 5→10→20 ^{b)}	4.2.3.2.7
分布				
反復投与：組織内活性成分濃度 ^{a)}	イヌ	筋肉内	2.5→5→10 ^{c)} 5→10→20 ^{c)} 20→40→80 ^{c)}	4.2.3.2.6
反復投与：組織内未変化体，9-OH-リスペリドン及び活性成分濃度 ^{a)}	イヌ	筋肉内	1.25→2.5→5 ^{b)} 2.5→5→10 ^{b)} 5→10→20 ^{b)}	4.2.3.2.7
妊娠又は授乳動物における試験				
単回投与：血漿中未変化体，9-OH-リスペリドン及び活性成分濃度 ^{a)}	ラット	筋肉内	10 ^{b)} 及び 20 ^{b)}	4.2.3.5.2.3
単回投与：血漿中未変化体，9-OH-リスペリドン及び活性成分濃度	ラット	筋肉内	20 ^{b)} 及び 80 ^{b)}	4.2.3.5.2.1

a) : GLP 適合試験, b) : 新製剤, c) : 旧製剤

(1) 分析法

1) 筋肉内投与

a) 非標識体

① RIA

イヌに本剤（旧製剤及び新製剤）を筋肉内投与したときの血漿中リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンを合わせた活性成分濃度は、リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンに対して同等の親和性を有する抗血清を用いるラジオイムノアッセイ法（RIA，定量下限：0.20 ng/mL）で測定した。

イヌに本剤（旧製剤）を筋肉内投与したときの組織内活性成分濃度は、血漿中濃度測定と同じ方法（定量下限：5.0 ng/g）で測定した。

② LC-MS/MS

本剤（新製剤）投与後のラット及びイヌ血漿中リスペリドン及び 9-OH-リスペリドン濃度は、内標準物質としてそれぞれ R215640 及び R215639 を用いて、高速液体クロマトグラフータンデム型質量分析計（LC-MS/MS，定量下限：リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンともに 0.5 ng/mL）で測定した。

本剤（新製剤）投与後のイヌ組織中リスペリドン及び 9-OH-リスペリドン濃度も血漿中濃度測定と同じ方法（定量下限：リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンともに 10 ng/g）で測定した。

2) 経口投与

a) 非標識体（HPLC）

動物の血漿，尿及び糞を含む各組織中のリスペリドン及びその主代謝物（9-OH-リスペリドン）の定量は高速液体クロマトグラフィー（HPLC，定量下限¹⁾：血漿及び尿中リスペリドン及び 9-OH-リスペリドン濃度はともに 2 ng/mL，組織中リスペリドン及び 9-OH-リスペリドン濃度はそれぞれ 10 及び 12.5 ng/g）により行った。

b) 放射性標識体

リスペリドンの薬物動態試験については，¹⁴C 又は ³H で標識したリスペリドンを用いた。放射能の測定は高速液体クロマトグラフー放射能検出器（定量下限²⁾、³⁾：223～775 dpm）又は液体シンチレーションカウンター（検出下限²⁾：バックグラウンド (BG)+2√BG）で行った。

(2) 吸収

1) 筋肉内投与

（評価資料 4.2.3.1.2 及び 4.2.3.5.2.3，評価資料 4.2.2.2.4～4.2.2.2.6，4.2.3.1.3，4.2.3.4.1.1，4.2.3.7.3.3，4.2.2.2.10，4.2.3.2.5，4.2.3.2.6，4.2.3.2.7，参考資料 4.2.3.5.2.1）

雌雄ラットに本剤（新製剤）を 8 mg/kg の用量で単回筋肉内投与したとき，メインピークに由来すると考えられる血漿中活性成分濃度の上昇は投与後 28 日に認められ，投与部位からの吸収は緩やかであることが示された。血漿中濃度は雌の方が高く，性差が認められた。性差が認められた原因として，雄の肝固有クリアランスの方が雌よりも高いことが示唆された（経口剤承認申請時概要 147～148 頁）。また，血漿中活性成分をリスペリドン及び 9-OH-リスペリドンに分けて比較すると，経口投与では 9-OH-リスペリドンの方がリスペリドンよりも高濃度であったが，筋肉内投与ではリスペリドンの方が 9-OH-リスペリドンよりも高濃度であった。筋肉内投与したとき，リスペリドンの方が高濃度であったのは，肝臓及び消化管上皮細胞による初回通過効果を回避したためであると推察された。

ラットに本剤（新製剤）を単回筋肉内投与したとき、妊娠及び非妊娠ラットの血漿中活性成分の AUC は同程度であったことから、妊娠時における本剤の体内動態に差がないことが示唆された。

雌雄イヌに新製剤及び旧製剤を 5 mg/kg の用量で単回筋肉内投与したとき、活性成分の初期バーストの最高血漿中濃度 ($C_{\max, \text{burst release}}$) はともに投与後 5 時間以内であった。活性成分のメインピークの最高血漿中濃度 ($C_{\max, \text{main release}}$) は投与後 35～42 日であり、新製剤の方が約 2 倍高かった。旧製剤で認められた partial early release に伴う血漿中濃度のピークは、正常筋肉内よりも炎症筋肉内に投与した方が出現頻度は高かった。炎症部位では、マクロファージの浸出により種々のサイトカインが放出されて pH が低下するが、低 pH ではリスペリドンはマイクロスフェアから放出されやすいことから、投与部位で炎症が起こると partial early release が出現しやすくなることが考えられる。一方、新製剤を筋肉内投与したとき、partial early release は検出されなかったことから、製剤の専用懸濁用液の改良により投与部位での炎症は起こりにくくなったことが示唆された。

雌雄ラットに本剤（新製剤）を 2 週間に 1 回 24 ヶ月間反復筋肉内投与したとき、雌雄ともに投与 6 回目までに定常状態に達していることが示唆された。

雌雄イヌに本剤（旧製剤）を 1 ヶ月に 1 回 6 ヶ月間反復筋肉内投与したとき、投与 2 回目から定常状態に達していることが示唆された。

2) 経口投与

（経口剤承認申請時概要 142 頁）

ラット及びイヌにリスペリドンを経口投与したとき、それぞれ投与後 15 分及び 1.3 時間で $C_{\max}$ に達した後、それぞれ 0.9～1.4 及び 0.9 時間の消失半減期 ($t_{1/2}$) で速やかに消失した。リスペリドンの消失に伴い、9-OH-リスペリドンが血漿中に認められたが、この $t_{1/2}$ はラットで 2.0～3.6 時間、イヌで 17 時間と長く、リスペリドンに対する AUC 比もそれぞれ 1.3～2.9 及び 7.4 倍と高かった。ラットでは、リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの最高血漿中濃度 ($C_{\max}$) 及び AUC は雌の方が高かった。雌ラットに反復経口投与した場合、血漿中放射能濃度は 4 回目投与以降に定常状態に達した。

(3) 分布

1) 筋肉内投与

（評価資料 4.2.3.2.6 及び 4.2.3.2.7）

雌雄イヌに本剤（新製剤）を反復筋肉内投与したとき、組織内活性成分濃度は投与部位の筋肉を除くと、肺が最も高く、次いで肝臓、腎臓、リンパ節及び脳で高かった。血漿、肝臓、腎臓及びリンパ節では、9-OH-リスペリドンの方がリスペリドンよりも高濃度であったが、脳ではリスペリドンの方が 9-OH-リスペリドンよりも高濃度であったことから、リスペリドンの方が 9-OH-リスペリドンよりも血液脳関門を通過しやすいことが示唆された。

2) 経口投与

（経口剤承認申請時概要 142～143 頁）

雌雄ラットに ^{14}C -リスペリドンを単回経口投与したときの組織内分布に性差は認められず、反復経口投与しても分布パターンに差は認められなかった。

ラット及びイヌの血漿たん白結合率はともに約 90% で、血球移行率はそれぞれ 24.2 及び 7.5% であった。

(4) 代謝

1) 筋肉内投与

(評価資料 4.2.3.1.2 及び 4.2.3.1.3)

本剤を筋肉内投与したときの AUC は、ラット血漿中ではリスペリドンの方が 9-OH-リスペリドンよりも高く、イヌ血漿中では 9-OH-リスペリドンの方がリスペリドンよりも高かった。種差が認められた原因として、リスペリドンを経口投与したときと同様に、ラットではイヌに比べて 9-OH-リスペリドン以外の代謝物（水酸化又は酸化の N-脱アルキル化された代謝物）が多く生成された可能性が考えられた。

2) 経口投与

(経口剤承認申請時概要 143 頁)

ラット及びイヌ血漿中の主代謝物は 9-OH-リスペリドンであった。尿及び糞中のリスペリドンはラット及びイヌともに投与放射能の約 1%であった。イヌでは尿及び糞中の主代謝物は 9-OH-リスペリドンであったが、ラットでは更に水酸化又は酸化の N-脱アルキル化された代謝物が認められた。

(5) 排泄

1) 筋肉内投与

本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中濃度は約 2 ヶ月間認められるため、尿及び糞中への排泄はリスペリドンを単回経口投与したときよりも緩やかであると考えられる。しかし、吸収後の本薬の排泄経路に投与経路による違いが生じる可能性は低いと考えられるため、本剤を筋肉内投与したときの新たな排泄試験は実施していない。

2) 経口投与

(経口剤承認申請時概要 143 頁)

¹⁴C-リスペリドンを単回経口投与したとき、ラットでは投与放射能の約 20%が尿中に、約 80%が胆汁を介して糞中に排泄されたが、イヌでは約 50%が尿中に、約 40%が糞中に排泄された。反復投与後の排泄率は単回投与時と同様であった。ラットに ¹⁴C-リスペリドンを単回経口投与したとき、胆汁中に排泄された放射能の約 14%が腸肝循環することが推定された。イヌに経口投与したとき、リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンは乳汁中に移行し、血漿中濃度と同等若しくはそれ以上の濃度を示した。

2.4.4 毒性試験

実施した毒性試験を以下に示す。これらの試験は、いずれも GLP に準拠して実施した。

表 2.4.4-1 リスベリドン持効性注射剤の毒性試験の一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	投与量(mg/kg)	記載箇所
単回投与毒性試験	ラット	筋肉内, 単回	8	4.2.3.1.2
	イヌ	筋肉内, 単回	8	4.2.3.1.3
反復投与毒性試験				
6 ヶ月間投与試験	ラット	皮下, 月に 1 回, 6 ヶ月間 (用量漸増)	対照群: 0 投薬群: 20→40→80 40→80→160 160→320→640	4.2.3.2.2
6 ヶ月間投与試験	ラット	皮下, 2 週に 1 回, 6 ヶ月間 (用量漸増)	対照群: 0 投薬群: 10→20→40 20→40→80 40→80→160	4.2.3.2.3
12 ヶ月間投与試験	ラット	筋肉内, 2 週に 1 回, 12 ヶ月間	0, 5, 40	4.2.3.2.4
6 ヶ月間投与試験	イヌ	筋肉内, 月に 1 回, 6 ヶ月間 (用量漸増)	対照群: 0 投薬群: 2.5→5→10 5→10→20 20→40→80	4.2.3.2.6
12 ヶ月間投与試験	イヌ	筋肉内, 2 週に 1 回, 12 ヶ月間 (用量漸増)	対照群: 0 投薬群: 1.25→2.5→5 2.5→5→10 5→10→20	4.2.3.2.7
遺伝毒性試験				
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i>	<i>in vitro</i>	25~2500 µg/plate	4.2.3.3.1.1
がん原性試験				
24 ヶ月間投与 がん原性試験	ラット	筋肉内, 2 週に 1 回, 24 ヶ月間	0, 5, 40	4.2.3.4.1.1
生殖発生毒性試験				
胚・胎児発生に 関する試験	ラット	筋肉内, 単回	0, 10, 20	4.2.3.5.2.3
その他の毒性試験				
抗原性試験	モルモット	ASA	感作: 筋肉内/皮下 週に 1 回, 3 週間 (計 3 回) 惹起: 静脈内 最終感作 14 日後	4.2.3.7.1.1
		PCA	感作: 皮内 ASA 試験の動物 の最終感作 12 日 後の血清 惹起: 静脈内 感作の 4 時間後	
毒性発現の機序に 関する試験	イヌ	筋肉内, 単回	100 mg	4.2.3.7.3.2
	ラット	筋肉内, 2 週に 1 回, 計 4 回	40	4.2.3.7.3.3

(1) 単回投与毒性試験

1) リスペリドンにおける単回投与毒性試験

(経口剤承認申請時概要 80 頁)

経口剤承認申請時にリスペリドンの単回投与毒性試験を実施し、マウス及びラットに対するリスペリドンの LD₅₀ 値は、経口で 56.6～113 mg/kg、静脈内で 26.9～35.4 mg/kg、皮下で 98.0～172 mg/kg であった。イヌに対しては経口で雌雄ともに 18.3 mg/kg であった。いずれの動物種も生存例の症状はすべて 14 日間の観察期間内に回復したことが既に明らかにされている。

2) リスペリドン持効性注射剤における単回投与毒性試験

(評価資料 4.2.3.1.2 及び 4.2.3.1.3)

本剤の開発に際して、ラット及びイヌに本剤の 8 mg/kg を単回筋肉内投与した結果、病理組織学的検査では、投与後 1 日において投薬群及びプラセボ群の投与部位に単核細胞浸潤、好中球浸潤、被験物質様残留物及び出血がみられ、ラットにおいては投与後 91 日、イヌにおいては投与後 182 日までに消失したことが確認された。

(2) 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

1) リスペリドンにおける反復投与毒性試験

(経口剤承認申請時概要 80 頁)

経口剤承認申請時にリスペリドンの反復投与毒性試験を実施し、ラットとイヌの 3 ヶ月間及び 12 ヶ月間投与試験において、本薬に関連した死亡例並びに一般状態への重大な影響は認められなかった。無毒性量は、ラットの 3 ヶ月間投与では 0.63 mg/kg、12 ヶ月間投与では 2.5 mg/kg、イヌでは 3 ヶ月間及び 12 ヶ月間投与ともに 0.31 mg/kg であった。ラットの前立腺、乳腺及び雌生殖器並びにイヌの雄生殖器系に病理組織学的な変化がみられたが、これらは本薬の薬理作用であるドパミン D₂ 受容体拮抗作用に関連するプロラクチン上昇に起因するものであった。休薬期間後、本薬の薬理作用に基づく生殖器系への影響は回復傾向を示し、その他の毒性学的所見はすべて回復したことが既に明らかにされている。

2) リスペリドン持効性注射剤における反復投与毒性試験

(評価資料 4.2.3.2.2, 4.2.3.2.3, 4.2.3.2.4, 4.2.3.2.6 及び 4.2.3.2.7)

本剤の開発に際して、ラットに 6 ヶ月間皮下投与及び 12 ヶ月間筋肉内投与、イヌに 6 及び 12 ヶ月間筋肉内投与した結果、標的器官は主として、下垂体、乳腺、雌雄生殖器であった。いずれの所見も経口剤開発時に実施されたリスペリドンの反復経口投与毒性試験結果から予測されない毒性の発現は認められなかった。病理組織学的検査では、プラセボ群を含むすべての投薬群において投与部位に被包化したマイクロスフェアを示す粉末状の沈着物及び炎症反応が認められた。本所見はマイクロスフェアの緩徐な生体内分解に関連していると考えられた。更に、本剤の刺激作用に関連する所見として、被包化した沈着物の膿瘍形成及び軽度の炎症反応が認められたが、投与部位における肉眼的所見が認められていないこと及び認められた病理組織学的所見の程度は軽微であることから、本剤の刺激性は弱いと判断された。

(3) 遺伝毒性試験

1) リスペリドンにおける遺伝毒性試験

(経口剤承認申請時概要 80 頁)

経口剤承認申請時にネズミチフス菌及び大腸菌での復帰突然変異試験、CHL 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、リスペリドンに変異原性はないことが既に明らかにされている。

2) リスペリドン持効性注射剤における遺伝毒性試験

(評価資料 4.2.3.3.1.1)

本剤の開発に際して、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験を実施した結果、本剤に遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

1) リスペリドンにおけるがん原性試験

(経口剤承認申請時概要 80 頁)

経口剤承認申請時にマウスに 18 ヶ月間、ラットに 25 ヶ月間リスペリドンを 0.63, 2.5 及び 10 mg/kg/日の用量で混餌経口投与し、腫瘍発生率を検討した。薬理作用から予測し得るプロラクチン依存性の腫瘍発生率は用量依存的に増加する傾向を示したが、プロラクチン非依存性腫瘍の発生率は群間で統計学的に差を認めなかったことから、リスペリドンは一次発癌物質ではないことが既に明らかにされている。

2) リスペリドン持効性注射剤におけるがん原性試験

(評価資料 4.2.3.4.1.1)

本剤の開発に際して、ラットにおける 24 ヶ月間反復筋肉内投与がん原性試験を実施した結果、投与部位に腫瘍形成を示唆する所見は認められなかった。また、下垂体、乳腺及び脾臓における腫瘍発生率の増加は、経口剤開発時に実施されたリスペリドンの経口投与によるマウス及びラットにおけるがん原性試験でみられた所見と一致していたが、経口剤承認申請時に実施されたがん原性試験では認められていない所見として、副腎髄質腫瘍及び腎皮質尿細管腺腫の発生率の増加がみられた。更に、経口剤承認申請時に実施されたがん原性試験では認められていない所見として、雌雄ラットにおいて骨形成異常と腎臓の慢性進行性病変が認められたが、試験に用いた動物の系統差によるものと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) リスペリドンにおける生殖発生毒性試験

(経口剤承認申請時概要 80 頁)

経口剤承認申請時にラット及びウサギを用いた試験において、ラットで 2.5 mg/kg 以上、ウサギで 5 mg/kg を投与した親動物に軽度の体重増加抑制がみられ、またラットの全投与群で薬理作用に起因したと考えられる哺育行動の低下が認められたが、生殖能への影響はみられなかった。また、全群で胎児毒性及び催奇形性は認められなかったことが既に明らかにされている。

2) リスペリドン持続性注射剤における生殖発生毒性試験

(評価資料 4.2.3.5.2.3)

本剤の開発に際して、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験を実施した結果、全投薬群において、黄体数、着床数、着床前死亡率に投与に関連する所見はみられなかった。また、胎児では吸収胚数、着床後死亡率、生存胎児数、性比、外表観察、内臓観察及び骨格観察では異常はみられず、催奇形性は認められなかった。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験

(評価資料 4.2.3.7.1.1)

本剤の構成成分であるリスペリドン及び PLGA、並びに PLGA の分解物の抗原性について、モルモットを用いて能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 試験及び受身皮内アナフィラキシー (PCA) 試験を実施した結果、いずれの成分においても抗原性は認められなかった。

2) 毒性発現の機序に関する試験

(評価資料 4.2.3.7.3.2 及び 4.2.3.7.3.3)

a) 注射部位病変の回復性に関する試験

(評価資料 4.2.3.7.3.2)

本剤の開発に際して、本剤を筋肉内投与した後の投与部位の回復性及びマイクロスフェアの残存期間を検討した結果、投与後 3 ヶ月では全例の投与部位に慢性炎症性の線維肉芽腫、巨細胞を伴うマイクロスフェア被包化及び中等度のマイクロスフェア崩壊が認められたが、投与後 3 ヶ月以降の経時的検査では、巨細胞を伴う線維肉芽腫及びマイクロスフェアの残存を示す所見は明らかに減少した。

b) ラットにおける 7 週間反復経口投与及び筋肉内投与毒性試験

(評価資料 4.2.3.7.3.3)

本剤の開発に際して、本剤を筋肉内投与したときの定常状態におけるプロラクチンに対する影響をリスペリドンの経口投与による影響と比較検討した結果、剖検では、プロラクチンを介した所見として軽微な乳腺刺激及び前立腺の黄色斑点がみられ、リスペリドン群で顕著であった。病理組織学的検査では、凝固腺、前立腺及び精囊の上皮低形成、前立腺の炎症及び腫大、分泌活性を伴う乳腺刺激及び下垂体中間部腫大が認められた。これらの所見のうち、乳腺刺激はリスペリドン群で顕著であり、雄性副生殖器における所見は本剤群で顕著であった。血漿中プロラクチン濃度測定では、両投与群で高値を示し、リスペリドン群は本剤群に比し、より高値を示した。また、プロラクチン濃度の 24 時間推移では、リスペリドン群で不規則な摂餌に起因した変動がみられたが、本剤群では、安定した濃度推移がみられた。

3) 依存性試験

(経口剤承認申請時概要 80 頁)

経口剤承認申請時にリスペリドンは、現在まで依存性が認められていないハロペリドールと薬理作用及び効能・効果において異質的薬物ではないと考えられることから依存性試験を実施しなかったことが既に了承されている。

2.4.5 総括及び結論

リスペリドン及びリスペリドン持続性注射剤を用いた薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験成績から、本剤の特徴として以下の知見を得た。

2.4.5.1 本剤の特徴

非臨床薬理試験の結果

- 1) 本剤 2.5 mg/kg をイヌに単回筋肉内投与すると、アポモルヒネによる嘔吐に対する持続的な抑制が、本剤投与 20 日前後から観察され、この抑制作用は少なくとも 1 週間以上持続した。
- 2) リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンにより急速活性化遅延整流カリウム電流の抑制及び活動電位持続時間の延長が認められたが、これらの作用はドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体への K_i 値と比較して 217 倍以上高く、本剤の臨床推奨最高用量投与後の活性成分（リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの合計）の血漿中濃度と比較しても 6 倍以上高濃度で発現するものであった。また、モルモット及びイヌの心電図 QTc 間隔に対しても上記血漿中活性成分（リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの合計）濃度の 5 倍で無影響であり、ウサギにおいては 22 倍の高濃度で QTc 間隔が延長したが QT 延長に関連した心室頻拍及び心室細動は誘発されなかった。
- 3) リスペリドンは 10 µM でヒト血小板のエピネフリンによる凝集を部分的に抑制したが、ADP 又はコラーゲンによる凝集に無影響で、血小板の形状を変化させず、凝集を惹起しなかった。また、リスペリドンは 10 µM で血小板のアラキドン酸代謝に無影響であった。更に、リスペリドンは 10 µM で凝固系パラメータに無影響であり、線溶系にも無影響であった。9-OH-リスペリドンによっても同様の結果が得られた。

非臨床薬物動態試験の結果

- 1) ラット及びイヌに本剤を筋肉内投与したとき、投与直後に少量のリスペリドンの放出による血漿中濃度の上昇（初期バースト）後、リスペリドンがほとんど放出されない期間があり、投与後 20 日前後から数週間にわたりリスペリドンが多量に放出され、持続した血漿中濃度（メインピーク）が得られた。
- 2) 本剤を筋肉内投与したとき、ラットでは血漿中活性成分濃度は雌の方が雄よりも高く、性差が認められたが、イヌでは性差は認められなかった。
- 3) 雌雄ラットに本剤を 2 週間に 1 回 24 ヶ月間反復筋肉内投与したとき、投与 6 回目までに定常状態に達していることが示唆された。一方、雌雄イヌに本剤を 1 ヶ月に 1 回 6 ヶ月間反復筋肉内投与したとき、投与 2 回目から定常状態に達していることが示唆された。
- 4) 本剤を筋肉内投与したときの AUC は、ラット血漿中ではリスペリドンの方が 9-OH-リスペリドンよりも高く、イヌ血漿中では 9-OH-リスペリドンの方がリスペリドンよりも高かった。一方、イヌの脳内では、リスペリドンの方が 9-OH-リスペリドンよりも高濃度で分布した。

非臨床毒性試験の結果

- 1) 本剤を筋肉内投与した毒性試験の結果から、毒性の主標的器官がリスペリドンを経口投与した毒性試験で既に特定されている器官と同様であることが認められた。
- 2) 発現した毒性は、本剤から放出されたリスペリドンの過剰薬理作用によるものであり、中枢神経系に対する作用のみではなくプロラクチンに関連した変化であった。

- 3) 投与部位においては、主としてマイクロスフェアの残留を示す、マイクロスフェア被包化と線維肉芽腫が認められた。これらの所見は、マイクロスフェアの生体内分解の過程に関連する変化と判断された。

以上の結果から、本剤を用いた薬理試験結果は、本剤の持効性を裏付けるものと思われた。また、本剤は臨床使用上、心室再分極過程、血小板機能、凝固及び線溶系に対して悪影響を及ぼさないものと思われた。更に、本剤の筋肉内投与による毒性試験の結果をリスペリドンの経口投与による毒性試験の結果と比較した場合、予期し得ない新たな毒性所見は認められず、本剤において临床上の有用性を上回るような副作用が発現する可能性は低いことが示唆された。

2.4.6 参考文献

- 1) Woestenborghs R, et al. HPLC-method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in plasma, urine and animal tissues. Janssen Research Foundation R64766/FK1207, 1991. (社内資料)
- 2) Beijsterveldt LV, et al. Absorption, tissue distribution, metabolism and excretion of risperidone in the female Wistar rat after single oral administration at 0.63 mg/kg and after repeated oral administration at 0.63 mg/kg/day for 7 days. Janssen Research Foundation R64766/FK1318, 1993. (社内資料)
- 3) Meuldermans W, et al. The metabolism and excretion of risperidone after a single oral dose in dogs. Janssen Research Foundation R64766/FK790, 1991. (社内資料)