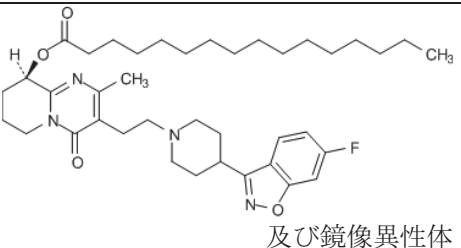
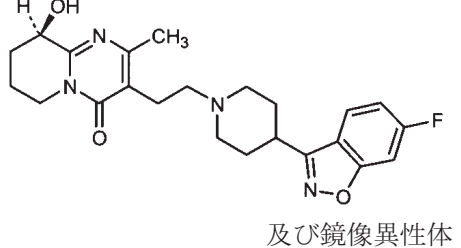


## 目次

2.4.1	非臨床試験計画概略.....	3
2.4.1.1	薬理試験.....	3
2.4.1.2	薬物動態試験.....	3
2.4.1.3	毒性試験.....	4
2.4.1.4	製剤.....	4
2.4.2	薬理試験.....	5
2.4.3	薬物動態試験.....	6
2.4.3.1	分析法.....	7
2.4.3.2	吸収.....	7
2.4.3.3	分布.....	8
2.4.3.4	代謝.....	9
2.4.4	毒性試験.....	10
2.4.4.1	単回投与毒性試験.....	10
2.4.4.2	反復投与毒性試験.....	11
2.4.4.3	遺伝毒性試験.....	11
2.4.4.4	がん原性試験.....	12
2.4.4.5	生殖発生毒性試験.....	12
2.4.4.6	局所刺激性試験.....	13
2.4.4.7	その他の毒性試験.....	13
2.4.5	総括及び結論.....	15
2.4.5.1	本剤の特徴.....	15
2.4.6	参考文献.....	16

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
パリペリドン パルミチン酸エステル	(9 <i>RS</i> )-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin-9-yl palmitate	 及び鏡像異性体	主薬
パリペリドン	(9 <i>RS</i> )-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin-4-one	 及び鏡像異性体	活性 本体

略号又は略称	名称及び内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
C <sub>max</sub>	最高濃度 (maximum concentration)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
DIFP	diisopropylfluorophosphate
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (Good Laboratory Practice)
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)
LSC	液体シンチレーションカウンタ (liquid scintillation counter)
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (還元型) (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form) )
PRL	プロラクチン (prolactin)
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー (quantitative whole-body autoradiography)
t <sub>1/2</sub>	消失半減期 (elimination half-life)
t <sub>max</sub>	最高濃度到達時間 (time to reach the maximum concentration)
UV	紫外線 (ultraviolet)

### 2.4.1 非臨床試験計画概略

パリペリドンは、非定型抗精神病薬リスペリドンの主活性代謝物（9-ヒドロキシ-リスペリドン）であり、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体及びドパミン D<sub>2</sub> 受容体に高い親和性を有するセロトニン・ドパミンアンタゴニストである。現在までに国内では1日1回投与のパリペリドン経口製剤であるインヴェガ錠が承認されている。

パリペリドンパルミチン酸エステルは、パリペリドンをパルミチン酸エステル化したプロドラッグであり、本剤は月1回の筋肉内投与により血漿中パリペリドン濃度を維持できる非定型抗精神病薬の持効性注射剤（水性懸濁注射液）である。

ヒト及び動物にパリペリドンパルミチン酸エステルを筋肉内投与すると、大部分のパリペリドンパルミチン酸エステルは投与部位で溶解し、活性本体であるパリペリドンに加水分解後吸収され、パリペリドンパルミチン酸エステルとしてはほとんど全身循環に到達しない【2.4.3.2及び2.7.2.3参照】。そのため、パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与後の全身作用は、パリペリドンに起因するものと考えられる。

したがって、本剤の承認申請にあたり、以下の計画に基づきパリペリドンパルミチン酸エステルの非臨床試験を実施した。

#### 2.4.1.1 薬理試験

パリペリドンの薬理学的特性は、インヴェガ錠承認申請時に提出した資料【1.13 2.6.2参照】で評価されており、パリペリドンパルミチン酸エステルを用いた新たな薬理試験は実施しなかった。

#### 2.4.1.2 薬物動態試験

活性本体であるパリペリドンの全身循環到達後の薬物動態については、インヴェガ錠承認申請時の提出資料【1.13 2.6.4参照】で既に評価されていることから、筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルがパリペリドンとして全身循環に到達するまでの過程を明らかにするための検討を実施した。

すなわち、*in vivo* 試験では、パリペリドンパルミチン酸エステルを、毒性試験で用いた動物種であるラット、イヌ及びブタに筋肉内、脂肪内又は静脈内投与したときのパリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態を検討した。また、パリペリドンパルミチン酸エステルの放射性標識体を用い、投与部位及び全身の分布を検討した。更に、*in vitro* 試験では、パリペリドンパルミチン酸エステルからパリペリドンへのエステル加水分解に関する検討を行った。

一方、プロドラッグであるパリペリドンパルミチン酸エステルを動物に筋肉内投与したときのパリペリドンパルミチン酸エステルの曝露量はわずかであり、ヒトにおいても血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度は、定量下限（0.2 ng/mL）未満又は極めて低値であった【2.4.3.2及び2.7.2.3参照】。また、全身循環に達したパリペリドンの体内動態は、パリペリドンパルミチン酸エステルとパリペリドン投与と同様であると考えられることから、パリペリドンパルミチン酸エステルを用いた胎児移行、血漿たん白結合、血球移行、尿・糞、胆汁及び乳汁中排泄、並びに薬物動態学的薬物相互作用に関する検討は行わなかった。

### 2.4.1.3 毒性試験

主活性代謝物であるパリペリドンの毒性は、パリペリドン経口製剤であるインヴェガ錠承認申請時に実施したパリペリドンの毒性試験（単回投与毒性試験，反復経口投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，免疫毒性試験）及び既承認薬のリスペリドンの毒性試験（反復投与毒性試験，がん原性試験）において既に評価されている【1.13 2.6.6 参照】。

したがって，パリペリドンの全身毒性は既に評価されているものと判断し，今回の承認申請に際しては，主に投与部位局所に対する影響及びパリペリドン経口投与時の毒性プロファイルからは予期し得ない全身毒性発現の有無を評価することを目的とし，パリペリドンパルミチン酸エステルのイヌ及びミニブタを用いた単回筋肉内投与毒性試験，ラット及びミニブタを用いた3カ月間反復筋肉内投与毒性試験，*in vitro* 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験），ラットを用いた24カ月間反復筋肉内投与がん原性試験，ラットを用いた筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験，並びにパリペリドンの光毒性試験及び光遺伝毒性試験を実施した（表 2.4.4-1）。また，パリペリドンパルミチン酸エステル原薬中の不純物及び新添加物（ポリソルベート 20，リン酸二水素ナトリウム一水和物及びマクロゴール 4000 NF）の安全性評価を行った。

### 2.4.1.4 製剤

本剤は製剤開発の過程で数度の処方及び製造工程の変更が行われ，臨床試験には F001 製剤，F002 製剤及び F004 製剤（海外第 I 相臨床試験），F011 製剤（海外第 I 相，第 II 相及び第 III 相臨床試験），並びに F013 製剤（国内臨床試験並びに海外第 I 相及び第 III 相臨床試験で使用した市販予定製剤）が用いられた【2.7.1.1.2 参照】。F013 製剤は，F011 製剤の室温条件下における保存安定性を改善するために，処方をわずかに変更した製剤であり，両剤を筋肉内投与したときの薬物動態はほぼ同様であることが非臨床及び臨床試験成績より確認されている【2.4.3.2 及び 2.7.1.4 参照】。一方，その他の初期臨床製剤は，XXXXXXXXXX  
XX【表 2.4.1-1 及び 2.7.1.1.2 参照】。

以上を踏まえ，本概要ではパリペリドンパルミチン酸エステルの市販予定製剤の非臨床プロファイルを明らかにするために，F011 製剤及び F013 製剤を用いた試験結果を要約する。

表 2.4.1-1 臨床試験に用いられたパリペリドンパルミチン酸エステル製剤の処方

製剤名	処方 (mg/mL)				
	F001	F002	F004	F011	F013 (市販予定製剤)
パリペリドンパルミチン酸エステル <sup>a)</sup>	78	156	78	156	156
ポリソルベート 20					12
ポリエチレングリコール 4000					30
クエン酸水和物					5
無水リン酸一水素ナトリウム					5
リン酸二水素ナトリウム一水和物					2.5
水酸化ナトリウム					2.84
注射用水	全量 1 mL				

a) : パリペリドンパルミチン酸エステル 78 及び 156 mg はそれぞれパリペリドン 50 及び 100 mg に相当

なお、本概要文及び概要表中でパリペリドンパルミチン酸エステルの用量及び添加濃度は、すべてパリペリドン当量として示した。

## 2.4.2 薬理試験

該当資料なし

### 2.4.3 薬物動態試験

活性本体であるパリペリドンの全身循環到達後の薬物動態については、インヴェガ錠承認申請時の提出資料【1.13 2.6.4 参照】で既に評価されている。したがって、筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルがパリペリドンとして全身循環に到達するまでの過程を明らかにするため、表 2.4.3-1 に示す検討を実施した。

表 2.4.3-1 パリペリドンパルミチン酸エステルに関する薬物動態試験の一覧表

試験の種類	試験系	投与経路	被験物質	CTD における記載箇所
吸収				
単回投与				
血漿中パリペリドン濃度	雌雄イヌ	筋肉内	F011 製剤	4.2.3.1.2
血漿中パリペリドン濃度	雄性ブタ	筋肉内	F013 製剤	4.2.2.2.1
血漿中及び投与部位筋肉内パリペリドン濃度	雄性ブタ	筋肉内	F013 製剤	4.2.3.1.3
血漿中パリペリドン濃度	雄性ブタ	筋肉内	F011 製剤及びパリペリドン	4.2.2.2.2
血漿中パリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステル濃度	雄性ブタ	筋肉内 脂肪内 静脈内	F011 製剤	4.2.2.2.3
反復投与				
血漿中パリペリドン濃度	雌雄ラット	筋肉内	F011 製剤	4.2.3.2.2
血漿中パリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステル濃度	雌雄ラット	筋肉内	F013 製剤	4.2.3.4.1.1
血漿中パリペリドン濃度	雄性ブタ	筋肉内	F013 製剤	4.2.3.2.3
分布				
組織内放射能濃度	雄性ラット	筋肉内	<sup>14</sup> C-パリペリドン-パルミチン酸エステル及びパリペリドン- <sup>3</sup> H-パルミチン酸エステル	4.2.2.3.1
代謝				
<i>In vitro</i> 代謝	雌雄ラット, 雄性イヌ及びヒト (血液, 血漿, 肝細胞, 肝細胞画分, 筋ホモジネート及びリンパ液)	<i>In vitro</i>	パリペリドンパルミチン酸エステル	4.2.2.4.1
<i>In vitro</i> 代謝	ヒト (肝, 筋及び腎細胞画分)	<i>In vitro</i>	パリペリドンパルミチン酸エステル	4.2.2.4.2
代謝酵素	ヒト (肝ミクロソーム及び血液)			

ラット：Sprague-Dawley 又は Wistar ラット, イヌ：ビーグル犬, ブタ：Göttingen ミニブタ

### 2.4.3.1 分析法

#### 2.4.3.1.1 非標識体

##### 2.4.3.1.1.1 パリペリドンパルミチン酸エステル

ラット及びブタの血漿中パリペリドンパルミチン酸エステルの定量にはバリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いた。血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度の定量下限はいずれも 0.2 ng/mL であった。

##### 2.4.3.1.1.2 パリペリドン

ラット、イヌ及びブタの血漿中、並びにブタの筋肉内パリペリドンの定量にはバリデートされた LC-MS/MS 法を用いた。血漿中パリペリドン濃度の定量下限はブタで 0.1 ng/mL、ラット及びイヌで 0.5 ng/mL であった。また、ブタ筋肉内パリペリドン濃度の定量下限は 2 ng/g であった。

#### 2.4.3.1.2 標識体

パリペリドンパルミチン酸エステルの組織分布を検討した試験では、パリペリドンパルミチン酸エステルのパルミチン酸部分を  $^3\text{H}$  で標識したパリペリドン- $^3\text{H}$ -パルミチン酸エステル及びパリペリドン部分を  $^{14}\text{C}$  で標識した  $^{14}\text{C}$ -パリペリドン-パルミチン酸エステルを混合して用いた。放射能の定量は液体シンチレーションカウンタ (LSC) 又は定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) で行った。

QWBA における  $^3\text{H}$  濃度の検出下限は 772 ng eq/g であった。また、LSC 及び QWBA における  $^{14}\text{C}$  濃度の検出下限は、それぞれ 11.2 及び 447 ng eq/g であった。

### 2.4.3.2 吸収

F011 製剤及び F013 製剤の薬物動態について、動物種、投与経路、用量及び採血時点の同じ 2 試験【評価資料 4.2.2.2.1 及び評価資料 4.2.2.2.3】の結果を比較したところ、血漿中パリペリドン濃度推移は類似し、薬物動態パラメータも製剤間で同程度であったことから、これら 2 つの製剤の薬物動態は同様であることが示唆された。またヒトにおいても、F011 製剤及び F013 製剤の薬物動態は類似していることが確認されている【2.7.1.4 参照】。

雌雄イヌにパリペリドンパルミチン酸エステルを単回筋肉内投与したとき、血漿中パリペリドンの薬物動態に性差は認められず、投与 292 時間後に最高濃度 ( $C_{\max}$ ) に達し、77 時間の消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) で減少した。また、雄性ブタにパリペリドンパルミチン酸エステルを単回筋肉内投与したとき、血漿中パリペリドン濃度は投与 180~300 時間後に  $C_{\max}$  に達し、180~264 時間の  $t_{1/2}$  で減少した。雄性ブタにパリペリドンを単回筋肉内投与したときの  $t_{1/2}$  は 4.8 時間であり、パリペリドンパルミチン酸エステルを筋肉内投与したときに比べ極めて短時間であったことから、パリペリドンパルミチン酸エステル投与時の血漿中パリペリドン濃度推移は flip-flop 型の薬物動態となっており、血漿中パリペリドン濃度の  $t_{1/2}$  は体内からのパリペリドンの消失速度ではなく、投与部位からの吸収速度 (投与部位でのパリペリドンパルミチン酸エステルの溶解~循環血中へ移行するまでの過程を含む) を反映していることが示された。一方、雄性ブタにパリペリドンパ



ルミチン酸エステルを単回静脈内投与したときの血漿中パリペリドン濃度は 54.0 時間の  $t_{1/2}$  で消失し、筋肉内投与時よりも短縮するものの、静脈内投与時においてもある程度の徐放性を有することが示された。なお、脂肪内投与時の血漿中パリペリドン濃度は筋肉内投与時に比べやや低く推移し、 $t_{1/2}$  は延長 (549 時間) する傾向が認められた。

雌雄ラットにパリペリドンパルミチン酸エステルを 1 カ月 (4 週) に 1 回 3 又は 24 カ月間反復筋肉内投与したとき、他の動物種に投与したときとは異なり、投与後 24 時間以内に 1 つ目のピーク及び速やかな消失が認められた。これはラットでは被験物質の一部が静脈内に投与されたことによるものと考えられ、その後、血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与 168~336 時間後に 2 度目のピークに達した。なお、パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時の血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度は投与直後からパリペリドン濃度に比べて著しく低く (パリペリドンパルミチン酸エステルの曝露量はパリペリドンの 1% 未満)、投与部位筋肉からの吸収過程で、大部分のパリペリドンパルミチン酸エステルがパリペリドンへ加水分解されることが示唆された。血漿中パリペリドンの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は投与回数に伴い増加する傾向が認められたが、24 カ月間投与試験において、3 及び 13 回投与 672 時間後の血漿中パリペリドン濃度は同程度であった。

雌雄ラット及び雄性ブタにパリペリドンパルミチン酸エステルを単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの AUC は、ともに検討した用量範囲 (ラット: 20~160 mg eq/kg, ブタ: 5~20 mg eq/kg) で用量にほぼ比例した。また、ラットにおいてパリペリドンの曝露量は、雄性ラットに比べ雌性ラットでやや大きく、性差が認められた。Sprague-Dawley ラットにおけるパリペリドンの代謝は雄性>雌性である【1.13 2.6.4.5 参照】ことから、ラットで認められたパリペリドンの曝露量の性差の原因としては、パリペリドンの代謝の性差 (雄性>雌性) が考えられる。

### 2.4.3.3 分布

放射性標識したパリペリドンパルミチン酸エステル ( $^{14}\text{C}$ -パリペリドン-パルミチン酸エステル及びパリペリドン- $^3\text{H}$ -パルミチン酸エステルの混合物) を雄性ラットに投与し、QWBA により投与部位筋肉内の分布を検討した。投与部位筋肉の切片に白色凝集物が認められ、薬物粒子が筋肉内に凝集したものであることが示唆された。また、この白色凝集物を中心に放射能濃度の勾配が確認され、この凝集物から薬物が周辺へと放出されることが示唆された。更に、投与部位周辺組織における  $^{14}\text{C}$  及び総放射能 ( $^3\text{H}$  及び  $^{14}\text{C}$ ) の分布を検討したところ、投与部位周辺に  $^3\text{H}$  のみが検出される領域 (総放射能としては検出されるが  $^{14}\text{C}$  が検出されない領域) が認められたことから、プロドラッグであるパリペリドンパルミチン酸エステルが筋肉内でパリペリドン及びパルミチン酸に加水分解されること、並びにパルミチン酸及びその代謝物がパリペリドンに比べ投与部位周辺に長く留まったことが示唆された。この  $^3\text{H}$  の長時間の滞留は、筋肉細胞内で遊離パルミチン酸及びその代謝物が再利用されたことによるもの<sup>1)</sup> と考えられる。

一方、組織内  $^{14}\text{C}$  濃度は、腸内容物、尿及び唾液腺で高く、血液の最高濃度到達時間 ( $t_{\text{max}}$ ) である投与 168 時間後における組織内/血液中放射能濃度比は、それぞれ 264, 129 及び 127 であった。 $^{14}\text{C}$ -パリペリドン経口投与時も、唾液腺、腸 (小腸及び大腸) 及び泌尿器系 (腎臓や膀胱) で比較的高い放射能濃度が認められており、投与放射能の 15% が尿中に、85% が糞中に排泄された【1.13 2.6.4.4 及び 1.13 2.6.4.6 参照】ことから、放射性標識したパリペリドンパルミチン酸



エステル投与時に腸内容物及び尿で認められた高い<sup>14</sup>C濃度は、パリペリドンの消失経路を反映していると考えられる。

#### 2.4.3.4 代謝

雌雄ラット、雄性イヌ及びヒトの血液、血漿、肝細胞及び肝細胞画分、並びに雄性イヌのリンパ液及び筋ホモジネートを用いたパリペリドンパルミチン酸エステルのエステル加水分解の検討において、いずれの動物種でも肝臓及び血液でパリペリドンパルミチン酸エステルが加水分解を受けることが示唆された。一方、ラット血漿ではパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解が確認されたが、イヌ及びヒトの血漿における加水分解はわずかであり、血漿でのエステル加水分解には種差が認められた。また、ヒトの肝細胞画分並びに筋及び腎 12000 × g 上清を用いた検討において、すべての試料でパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解が認められた。吸収及び分布試験の結果と併せると、筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルの多くは投与部位筋肉周辺で加水分解を受けてパリペリドンとして吸収されることが示唆された。また、未変化体として吸収されたパリペリドンパルミチン酸エステルは、血液及び肝臓においてパリペリドンに加水分解されると考えられる。

*In vitro* 加水分解試験において生成したパリペリドンは、ラットでは(-)-パリペリドンに比べ(+)-パリペリドンの方が多く、イヌでも(+)-パリペリドンがやや多い傾向が認められ、ヒトでは同程度か(-)-パリペリドンの方がやや多い傾向が認められた。ラット、イヌ及びヒトの肝細胞及び肝細胞画分において、パリペリドンの代謝率にエナンチオマー間差はなく、また、(+)-パリペリドンから(-)-パリペリドンにはキラル変換するが、(-)-パリペリドンから(+)-パリペリドンにはほとんど変換しない【1.13 2.6.4.5 参照】ことから、*in vitro* 加水分解試験において生成したパリペリドンエナンチオマーの不均衡の原因として、ラット及びイヌではパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解に立体選択性 [(+)>(-)] があること、並びにヒトではパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解に立体選択性 [(-)>(+)] がある又は生成した(+)-パリペリドンが(-)-パリペリドンにキラル変換したことが考えられる。

ヒト血液及び肝ミクロソームを用いたパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解に関するエステラーゼ種の検討において、血液中ではセリンエステラーゼ阻害薬である diisopropylfluorophosphate (DIFP) 及び paraoxon により最大 40~80% 程度の阻害が認められ、肝ミクロソームでは DIFP により加水分解がほぼ完全に阻害されたことから、パリペリドンパルミチン酸エステルは主にセリンエステラーゼによって加水分解されることが示唆された。ヒト血漿中では血液中に比べ加水分解率が低く、エステル加水分解は主に血球で進行することが示唆されたが、これはセリンエステラーゼが膜結合型エステラーゼであるという報告<sup>2)</sup>と一致する。また、パリペリドンパルミチン酸エステルのエステル加水分解はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型、NADPH）に依存せず、チトクローム P450 (CYP) は関与しないことが示唆された。

### 2.4.4 毒性試験

実施した毒性試験を以下に示す。主な毒性試験は、いずれ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 2.4.4-1 パリペリドンパルミチン酸エステルの毒性試験の一覧表

試験の種類	投与経路	動物種/試験系	被験物質	GLP
単回投与毒性試験				
単回投与試験	筋肉内, 単回	イヌ	F011 製剤	不適
単回投与試験	筋肉内, 単回	ブタ	F013 製剤	適
反復投与毒性試験				
3カ月間投与試験	筋肉内, 月1回	ラット	F011 製剤	適
3カ月間投与試験	筋肉内, 月1回	ブタ	F013 製剤	適
遺伝毒性試験				
復帰突然変異試験		<i>S. typhimurium</i> : TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	パリペリドンパルミチン酸エステル	適
マウスリンフォーマ TK 試験		マウスリンフォーマ L5178Y TK <sup>+/+</sup> 細胞	パリペリドンパルミチン酸エステル	適
がん原性試験				
24カ月間投与試験	筋肉内, 月1回	ラット	F013 製剤	適
生殖発生毒性試験				
胚・胎児発生に関する試験	筋肉内, 単回	ラット	F013 製剤	適
その他の毒性試験				
光毒性試験		Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	パリペリドン	適
光遺伝毒性試験		<i>S. typhimurium</i> : TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102*, <i>E. coli</i> : WP2 uvrA	パリペリドン	適
		<i>E. coli</i> : WP2	パリペリドン	不適

ラット：Sprague-Dawley ラット，イヌ：ビーグル犬，ブタ：Göttingen ミニブタ

\*：光遺伝毒性試験における TA102 株を用いた検討のみ GLP 不適

#### 2.4.4.1 単回投与毒性試験

イヌ及びミニブタの単回筋肉内投与毒性試験において、概略の致死量はそれぞれ 5 及び 20 mg eq/kg 超であった。

イヌでは単回筋肉内投与後 2 カ月間の観察を実施したところ、主な所見である投与部位反応は、投与 5 週間にはほとんどの動物で回復した。病理組織学的所見としては、投与部位筋肉の慢性炎症及び筋線維の限局性壊死、筋内膜及び筋周膜の限局性肥厚、並びに投与部位付近の皮下組織の線維化が認められた。

ミニブタでは単回筋肉内投与後 5 カ月間の観察期間を設け、投与後 8, 29, 57, 92 又は 149 日に剖検し、病理組織学的検査を実施して投与部位の経時的变化を観察した。主な所見として、身震い、不安定立位、平衡障害、緩慢な活動性及び反応などの中枢神経系への影響、並びに投与部

位反応が認められた。病理組織学的検査では、投与部位筋肉に肉芽腫性炎症がみられたが、投与57日後以降経時的な回復性が認められた。

#### 2.4.4.2 反復投与毒性試験

パリペリドンパルミチン酸エステルの有効成分であるパリペリドンの全身曝露を介した影響は、インヴェガ錠承認申請時において審査され、既に明らかにされている。

したがって、本剤の反復筋肉内投与毒性試験では、主に投与部位の局所に対する影響、及びパリペリドン経口投与時の毒性プロファイルから予期し得ない全身毒性が発現するかどうかを評価するために、1カ月1回の筋肉投与により、ラットを用いた3カ月間反復筋肉内投与毒性試験（0, 20, 80, 160 mg eq/kg/月）及びミニブタを用いた3カ月間反復筋肉内投与毒性試験（0, 5, 20 mg eq/kg/月）を実施した。

主な所見として中枢神経系に対する影響がみられ、一般状態観察においてラットでは全投薬群で眼瞼下垂、80 mg eq/kg以上の投与群で鎮静が認められた。ミニブタでは全投薬群で自発運動の低下及び振戦、20 mg eq/kg投与群で流涎及び強迫行動が認められた。中枢神経系に対する影響は、パリペリドン又はリスペリドンの経口投与試験においても認められており、主に $\alpha$ -lytic作用又は薬理作用の過剰発現に関連するものであると考えられる【1.13 2.6.6.3及び1.13 2.6.6.9参照】。

また、パリペリドンパルミチン酸エステル投与により、ラットにおいて雄性では明確ではなかったものの、雌性ではプロラクチン（PRL）濃度の増加が認められ、PRLを介した変化として、全投薬群の雌性で偽妊娠、並びに乳腺の発達及び過形成、全投薬群の雄性で前立腺背側葉の炎症、80 mg eq/kg以上の投与群の雄性で乳腺の雌性化が認められた。PRLを介した影響は、パリペリドン又はリスペリドンの経口投与試験においても認められており、ドパミンD<sub>2</sub>拮抗作用によるものであると考えられる【1.13 2.6.6.3及び1.13 2.6.6.9参照】。

一方、局所に対する影響として、ラットでは全投薬群で用量依存的な肉芽腫性炎症が、ミニブタでは全投薬群で線維性組織球増殖を伴う慢性炎症が認められた。しかし、ラットを用いた3カ月間反復筋肉内投与毒性試験では、左右両側の大腿二頭筋に投与した80及び160 mg eq/kg投与群と異なり、左右交互に片側のみに投与した20 mg eq/kg投与群では、病理組織学的検査において炎症反応は初回及び最終回（3回目）投与を行った投与部位のみに認められ、2回目の投与部位には認められなかったことから、本剤投与に起因した投与部位反応の経時的な回復性が示された。

以上のことから、パリペリドンパルミチン酸エステルを動物に反復筋肉内投与したときの主な全身毒性は、いずれもパリペリドン又はリスペリドン経口投与時と同様であり、新たな所見は認められなかった。一方、パリペリドンパルミチン酸エステルの筋肉内投与により投与部位の炎症反応が認められたが、本剤投与による刺激性は可逆的な変化であることが示唆された。

#### 2.4.4.3 遺伝毒性試験

プロドラッグであるパリペリドンパルミチン酸エステルは筋肉内投与後、全身循環到達前に大部分がパリペリドンに加水分解され【2.4.3参照】、骨髄はパリペリドンパルミチン酸エステルの曝露をほとんど受けないと考えられること、及びパリペリドンの遺伝毒性はインヴェガ錠承認申

請時において審査され、遺伝毒性を有さないことが既に明らかにされていることから【1.13 2.6.6.4 参照】、*in vivo*小核試験は実施せずに、パリペリドンパルミチン酸エステルを用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）及びマウスリンフォーマ TK 試験を実施した。

ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験において、代謝活性化系の有無にかかわらずパリペリドンパルミチン酸エステルに遺伝毒性は認められなかった。

#### 2.4.4.4 がん原性試験

パリペリドンパルミチン酸エステルの有効成分であるパリペリドンのがん原性は、インヴェガ錠承認申請時においてマウス及びラットを用いたリスペリドンの経口投与がん原性試験に基づき審査され、パリペリドンの薬理作用から予測し得る PRL 分泌増加に起因した下垂体及び乳腺における腫瘍発生率の増加がみられたが、他の PRL 非依存性腫瘍の発生はみられないことが既に明らかにされている【1.13 2.6.6.5 参照】。

したがって、パリペリドンパルミチン酸エステルのがん原性については、主に投与部位における催腫瘍性、及びパリペリドンの既知のがん原性プロファイルからは予期し得ない腫瘍が発現する可能性を評価することを目的とし、ラットを用いたパリペリドンパルミチン酸エステルの筋肉内投与がん原性試験を実施した。なお、マウスは体が小さく、パリペリドンパルミチン酸エステルを長期間にわたり反復筋肉内投与することが困難であり、動物倫理的な問題（過度の疼痛反応の可能性等）も想定されることから、マウスを用いたパリペリドンパルミチン酸エステルの筋肉内投与がん原性試験は実施しなかった。

ラットを用いた 24 カ月間反復筋肉内投与がん原性試験（0, 10, 30, 60 mg eq/kg/月）において、投与部位及び周辺組織に腫瘍形成を示唆する所見は認められなかった。一方、雌雄の乳腺に腫瘍発生率の増加が認められたが、これは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、パリペリドンの薬理作用による PRL 分泌増加に起因した変化であり、げっ歯類に特異的な反応であると考えられた。

#### 2.4.4.5 生殖発生毒性試験

パリペリドンパルミチン酸エステルの反復筋肉内投与毒性試験では、パリペリドンの反復経口投与毒性試験と同様に、生殖器官に PRL に関連した影響がみられており、パリペリドンパルミチン酸エステルの生殖器に対する影響は明らかである。一方で、パリペリドンパルミチン酸エステルの有効成分であるパリペリドンの生殖発生毒性については、ラット及びウサギを用いてインヴェガ錠申請時に審査され、雌性受胎能試験で PRL を介した発情遅延に伴って二次的に生じた偽妊娠及び交尾成立前の期間延長が認められ、また着床前死亡率は対照群と比較して有意差は認められなかったが、わずかに高値を示し、その結果として着床数及び生存胚数が減少した【1.13 2.6.6.1.5 及び 1.13 2.6.6.6 参照】。

したがって、一連の生殖発生毒性試験は実施せずにパリペリドンパルミチン酸エステルのラットを用いた筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験のみを実施し、経口投与試験の結果から予期し得ない影響の発現の有無を評価した。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（0, 20, 80, 160 mg eq/kg を妊娠3日に単回筋肉内投与）において、母動物では80 mg eq/kg以上の投与群で眼瞼下垂、体重増加抑制又は体重減少、摂餌量減少が認められたが、黄体数、着床数、早期吸収胚数、後期吸収胚数、着床前死亡率、生存胎児数、死亡胎児数、胎児体重、性比及び着床後死亡率、並びに胎児の外表、内臓及び骨格観察に投与による影響は認められず、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。

#### 2.4.4.6 局所刺激性試験

パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時の投与部位の局所に対する影響は、イヌ及びミニブタを用いた単回投与試験、ラット及びミニブタを用いた反復投与試験並びにラットを用いたがん原性試験において検討した。いずれの試験とも局所刺激性がみられたが、回復性が認められた。

#### 2.4.4.7 その他の毒性試験

##### 2.4.4.7.1 免疫毒性試験

パリペリドンパルミチン酸エステルの有効成分であるパリペリドンの免疫毒性は、インヴェガ錠承認申請時に実施した毒性試験において既に評価済みであり、免疫毒性は認められなかった【1.13 2.6.6.8.1.1 参照】。

##### 2.4.4.7.2 依存性試験

パリペリドンパルミチン酸エステルの有効成分であるパリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンと同等な薬理作用を示すことから、薬理学的プロファイルに基づき、乱用及び依存性のリスクは極めて小さいと考えられる。また、他の定型及び非定型抗精神病薬の臨床使用経験から、乱用及び依存性のリスクは示されていない【1.13 2.6.6.8.2 参照】。したがって、パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時の依存性試験は実施しなかった。

##### 2.4.4.7.3 不純物の毒性試験

パリペリドンパルミチン酸エステル原薬中に含まれる類縁物質のうち、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成14年12月16日付医薬審発第1216001号）に基づいて、規格値が安全性確認の必要な閾値（0.15%）を超える不純物は、**類縁物質A\*、類縁物質B、類縁物質C、類縁物質D、類縁物質E\*及び類縁物質F\***である。

類縁物質A\*の毒性については、パリペリドンパルミチン酸エステル及びパリペリドンの毒性試験において評価されている。一方、その他の不純物はいずれもパリペリドンパルミチン酸エステルと同様に[ ]であり、脂肪酸鎖長のみがわずかに異なったものである。これらの脂肪酸はいずれも内因性の生体成分である。これらのことから、パリペリドンパルミチン酸エステルの毒性試験結果から予期し得ない毒性が、原薬中の不純物により発現する可能性はほとんどないと判断した。

\*新薬承認情報提供時に置き換え



#### 2.4.4.7.4 光安全性試験

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたパリペリドンの光毒性試験において、パリペリドンに光毒性は認められなかった。

ネズミチフス菌株及び大腸菌株を用いた光 Ames 試験において、パリペリドンは紫外線 (UV) 照射下で DNA 修復能欠損ヒスチジン要求性ネズミチフス菌株 TA1535, TA1537, TA98 及び TA100 に対して遺伝子突然変異誘発能を示さなかったものの、DNA 修復能欠損トリプトファン要求性大腸菌株 WP2uvrA に対して遺伝子突然変異誘発能が認められた。そこで、DNA 修復能を有するネズミチフス菌株 TA102 及び大腸菌株 WP2 (大腸菌株 WP2uvrA と同様に A-T 塩基対を有する) を用いて追加検討を行ったところ、UV 照射下でパリペリドンは遺伝子突然変異誘発能を示さなかった。

#### 2.4.4.7.5 新添加物の毒性試験

##### (1) ポリソルベート 20

本剤に含まれる添加物のうち、ポリソルベート 20 は既承認製剤である [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] の承認審査時に新添加物として評価されているが、パリペリドンパルミチン酸エステル製剤 1 シリンジあたりの本添加物の 1 日最大用量 (18 mg) は、この使用前例 ( [REDACTED] mg) を上回ることから新添加物に該当する。したがって、本剤におけるポリソルベート 20 の安全性は、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] <sup>3)</sup> に基づき考察した。

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] の承認審査時に、 [REDACTED] の筋肉内投与試験 (単回投与毒性、反復投与毒性、がん原性及び生殖発生毒性) で既に評価されたポリソルベート 20 の含量は、本剤の臨床最大用量投与時におけるポリソルベート 20 の含量を上回ることから <sup>3)</sup>、本剤の投与によりポリソルベート 20 に起因する临床上問題となる有害事象が発現する可能性は低いと判断した。

##### (2) リン酸二水素ナトリウム一水和物

リン酸二水素ナトリウム一水和物は、筋肉内注射での使用前例がないことから新添加物に該当するため、使用前例のある水和物違いのリン酸二水素ナトリウムの筋肉内投与による 1 日最大使用量に基づき評価した。

リン酸二水素ナトリウム一水和物及びその無水物であるリン酸二水素ナトリウムは、水に溶解後は全く同じ性質を有する。また、本剤は水性懸濁注射液であり、リン酸二水素ナトリウム一水和物は水に溶解した状態で投与される。本剤の臨床最大用量投与時に含まれるリン酸二水素ナトリウム一水和物の用量は 3.75 mg であるが、リン酸二水素一ナトリウム (無水物) の筋肉内注射での 1 日最大使用量は 125.5 mg とされていることから、本剤の投与によりリン酸二水素ナトリウム一水和物に起因する临床上問題となる有害事象が発現する可能性は低いと判断した。

### (3) マクロゴール 4000 NF

日局マクロゴール 4000（平均分子量 2600～3800）は筋肉内注射 180 mg での使用前例はあるものの、米国国民医薬品集適合品であるマクロゴール 4000 NF（平均分子量 3600～4400）は使用前例がないことから、新添加物に該当するため、本剤を用いて実施した毒性試験のプラセボ対照群の成績を基に安全性を評価した。

その結果、本剤の臨床最大用量投与時におけるマクロゴール 4000 NF の含量を上回る用量まで、急性毒性、反復投与毒性、がん原性並びに母動物の生殖能及び胚・胎児の発生への影響は認められず、筋肉内投与による局所忍容性も全般的に良好であると考えられた。したがって、本剤の投与によりマクロゴール 4000 NF に起因した臨床問題となる有害事象が発現する可能性は低いと判断した。

## 2.4.5 総括及び結論

### 2.4.5.1 本剤の特徴

#### 2.4.5.1.1 薬物動態試験結果から得られた本剤の特徴

- ・ パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時の血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度は投与直後からパリペリドン濃度に比べて著しく低く、投与部位筋肉からの吸収過程で、大部分のパリペリドンパルミチン酸エステルがパリペリドンへ加水分解されることが示唆された。
- ・ パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時の血漿中パリペリドン濃度推移は flip-flop 型の薬物動態となっていることが示された。
- ・ パリペリドンパルミチン酸エステル単回筋肉内投与時の血漿中パリペリドンの AUC は用量にほぼ比例した。
- ・ パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時の組織分布は、パリペリドン経口投与時の組織分布と同様の傾向を示した。
- ・ ヒトではパリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解に CYP は関与せず、セリンエステラーゼが主に関与することが示唆された。

#### 2.4.5.1.2 毒性試験結果から得られた本剤の特徴

- ・ 主な毒性として、パリペリドン又はリスペリドンと同様に、中枢神経系に対する作用、PRL 関連の作用及び  $\alpha$ -lytic 作用に関連した所見が認められた。
- ・ 遺伝毒性は認められなかった。
- ・ パリペリドンパルミチン酸エステルの筋肉内投与によるがん原性試験ではリスペリドンと同様に、PRL 分泌増加に起因したげっ歯類に特異的な乳腺腫瘍の発生率の増加が認められた。



- ・ 胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。
- ・ 投与部位に可逆的な炎症性反応が認められた。

以上のように、薬物動態の検討において本剤筋肉内投与時の1カ月間にわたる血漿中パリペリドン濃度の維持が確認された。また、パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時の毒性学的プロファイルは、投与部位における可逆的な局所刺激性を除き、パリペリドン経口投与時の毒性学的プロファイルと同様であり、リスペリドン及びパリペリドン経口剤開発時に実施された試験結果から予期し得ない新たな毒性所見は認められなかった。したがって、本剤を統合失調症の治療に用いることは適切と考えられる。

#### 2.4.6 参考文献

- 1) Goeransson G, Olivecrona T. The metabolism of fatty acids in the rat. I. Palmitic acid. *Acta Physiol Scand.* 1964;62:224-39.
- 2) Munger JS, Shi GP, Mark EA, Chin DT, Gerard C, Chapman HA. A serine esterase released by human alveolar macrophages is closely related to liver microsomal carboxylesterases. *J Biol Chem.* 1991; 266:18832-8.
- 3) [REDACTED]