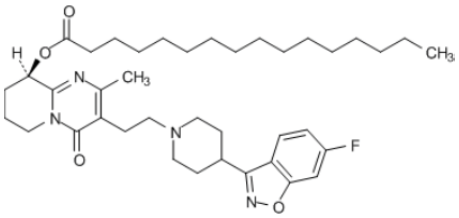
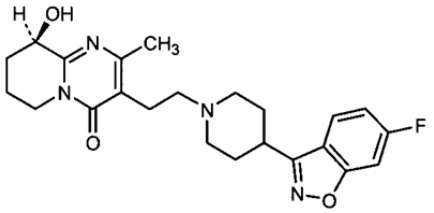
目次

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
2.4.2　毒性試験 4
2.4.2.1　局所刺激性試験 5
2.4.2.2　その他の毒性試験 5
2.4.3　総括及び結論 5
2.4.3.1　毒性試験結果から得られた本剤の特徴 5
2.4.4　参考文献 6

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*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate	 及び鏡像異性体	主薬
パリペリドン	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2- *a*]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
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）
PP1M	パリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤（Paliperidone palmitate 1-month formulation）
PP3M	パリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤（Paliperidone palmitate 3-month formulation）
[redacted]	[redacted]（[redacted]）

2.4.1　非臨床試験計画概略

パリペリドンパルミチン酸エステルは，リスペリドンの主活性代謝物であるパリペリドンのパルミチン酸エステル体であり，パリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤（PP3M）は 3 カ月間に 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持効性注射剤である。なお，本邦においては，現在までに 1 日 2 回経口投与のリスペリドン錠（リスパダール®錠），2 週間に 1 回のリスペリドン持効性懸濁注射液（リスパダール コンスタ®）及び 1 日 1 回経口投与のパリペリドン徐放錠（インヴェガ®錠），並びにパリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤（ゼプリオン®水懸筋注，以下 PP1M）が統合失調症治療薬として承認されている。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_{2A} 受容体及びドパミン D_2 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。

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緩徐に溶解し，活性本体であるパリペリドンに加水分解後吸収される。

PP3M は，PP1M と同じ工程により製造され，有効成分は PP1M と同一であるが，[redacted]（[redacted]）は PP1M が [redacted] μm に対して PP3M が [redacted] μm，有効成分濃度は PP1M が [redacted] mg/mL（パリペリドンとして 100 mg eq./mL）に対して PP3M が [redacted] mg/mL（パリペリドンとして 200 mg eq./mL）であり，賦形剤処方も PP1M と異なっている。さらに，注射剤としての臨床最大投与容量は，PP1M が 1.5 mL（パリペリドンとして 150 mg 相当）に対し，PP3M は 2.625 mL（パリペリドンとして 525 mg 相当）に増量された。

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 PP3M の非臨床試験を実施した。

2.4.1.1　薬理試験

PP3M の薬理学的特性は，PP1M 承認申請時と同様【1.13.1-3 既承認資料 CTD2.6.2 参照】，インヴェガ®錠承認申請時に提出した資料で既に評価されており，PP3M 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，PP1M 承認申請時と同様，インヴェガ®錠承認申請時に提出した資料で既に評価されている。また，筋肉内投与し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薬物動態については，PP1M 承認申請時に提出した資料で既に評価されている【1.13.1-3 既承認資料 CTD2.6.4 参照】。したがって，PP3M を用いた新たな薬物動態試験は実施しなかった。なお，PP3M 投与後の曝露量は，毒性（トキシコキネティクス）及び臨床薬理【2.7.2 参照】試験で評価されている。

2.4.1.3　毒性試験

PP3M の活性本体であるパリペリドンの毒性は，PP1M 承認申請時と同様【1.13.1-3 既承認資料 CTD2.6.6 参照】，インヴェガ®錠承認申請時に提出した資料（パリペリドンの単回投与毒性試験，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）及びリスペリドン承認申請時に提出した資料（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。また，PP1M の承認申請時に，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，パリペリドンパルミチン酸エステルの筋肉内投与における局所刺激性及び全身毒性が既に評価されている。

上記のとおり，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毒性は既に評価されているが，PP1M の臨床最大投与容量が 1.5 mL（パリペリドンとして 150 mg 相当，以下 150 mg eq.）に対し，PP3M は 2.625 mL（パリペリドンとして 525 mg 相当，以下 525 mg eq.）に増量し，PP3M の有効成分濃度及び投与容量は PP1M よりも高いことから，ミニブタを用いて PP3M の筋肉内投与による局所刺激性試験を実施し，投与部位における忍容性を PP1M と比較検討した。

なお，開発当初，PP3M の臨床最大用量は 450 mg eq.であったことから，この用量に基づいて局所刺激性を評価したが（局所刺激性試験 1 回目），開発途中で臨床最大用量が 525 mg eq.に増量されたことに伴い，新たに局所刺激性試験を実施し，投与部位に対する影響を評価した（局所刺激性試験 2 回目）。

また，PP3M の添加剤として，PP1M と同様に，ポリソルベート 20，マクロゴール 4000NF 及びリン酸二水素ナトリウム一水和物が含まれている。これらの添加剤は PP1M の承認審査時に新添加剤として評価されているが，PP3M では，1 日最大投与量が PP1M の使用前例を上回ることから，新添加剤に該当する。よって，新添加剤（ポリソルベート 20，マクロゴール 4000 NF 及びリン酸二水素ナトリウム一水和物）の安全性評価を行った。

2.4.2　毒性試験

実施した毒性試験概要を以下に示す（表 2.4.2-1 参照）。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 2.4.2-1 PP3M 及び PP1M の毒性試験の一覧表

試験の種類	投与経路	被験物質/投与量 （mg eq./kg）	動物種	GLP
3 カ月間局所刺激性試験 1 回目	筋肉内 PP3M：3 カ月 1 回 PP1M：1 カ月 1 回 （計 3 回）	PP3M：0（0.9%生理食塩液）， 0（プラセボ），15，60 PP1M：0（0.9%生理食塩液）， 0（プラセボ），5，20	ミニブタ	適
3 カ月間局所刺激性試験 2 回目	筋肉内 PP3M：3 カ月 1 回 PP1M：1 カ月 1 回 （計 3 回）	PP3M：0（0.9%生理食塩液）， 0（プラセボ），17.5，70 PP1M：0（0.9%生理食塩液）， 0（プラセボ），5，20	ミニブタ	適

2.4.2.1　局所刺激性試験

2.4.2.1.1　ミニブタを用いた局所刺激性試験（1 回目）

1 群雄性 3 例の Göttingen ミニブタに PP3M を 15 及び 60 mg eq./kg の用量で大腿二頭筋に単回筋肉内投与，PP1M を 5 及び 20 mg eq./kg の用量で 1 カ月ごとに 1 回，計 3 回，大腿二頭筋に反復筋肉内投与した。その結果，PP3M 及び PP1M 投与群ともに死亡は認められなかった。剖検において，PP3M 及び PP1M 投与群ともに投与部位反応が用量依存的にみられたが，両製剤間で明らかな違いは認められなかった。病理組織学的検査において，PP3M 及び PP1M 投与群ともに炎症性反応が用量依存的に認められ，主に高用量群では肉芽腫形成を伴っていた。炎症細胞反応パターン及び結晶物質の大きさに違いがみられたが，PP3M 及び PP1M 投与群間で限局性又は多巣性の慢性炎症に本質的な差は認められなかった。

2.4.2.1.2　ミニブタを用いた局所刺激性試験（2 回目）

1 群雄性 3 例の Göttingen ミニブタに PP3M を 17.5 及び 70 mg eq./kg の用量で大腿二頭筋に単回筋肉内投与，PP1M を 5 及び 20 mg eq./kg の用量で 1 カ月ごとに 1 回，計 3 回，大腿二頭筋に反復筋肉内投与した。その結果，PP3M 及び PP1M 投与群ともに死亡は認められなかった。剖検において， PP3M 及び PP1M 投与群ともに投与部位反応が用量依存的にみられたが，両製剤間で明らかな違いは認められなかった。病理組織学的検査において，PP3M 及び PP1M 投与群ともに炎症性反応が用量依存的に認められ，肉芽腫形成を伴うこともあった。1 回目の局所刺激性試験と同様に，炎症細胞反応パターン及び結晶物質の大きさに違いがみられたが，PP3M 及び PP1M 投与群間で限局性又は多巣性の慢性炎症に本質的な差は認められなかった。

2.4.2.2　その他の毒性試験

2.4.2.2.1　新添加剤の毒性試験

PP3M の新添加剤として，PP1M と同様に，ポリソルベート 20，マクロゴール 4000NF 及びリン酸二水素ナトリウム一水和物が含まれるが，これらの添加剤の安全性は「ゼプリオン®水懸筋注」の承認審査時において既に評価され，安全性が確認されている【表 2.6.6-5 参照】。さらに，PP3M のプラセボ投与群では，賦形剤投与によると考えられる局所刺激性は認められていない。したがって，臨床使用において，これらの添加剤に起因する有害事象が発現する可能性は極めて低いと判断した。

2.4.3　総括及び結論

2.4.3.1　毒性試験結果から得られた本剤の特徴

PP3M 及び PP1M 投与群ともに投与部位反応が用量依存的に認められた。炎症細胞反応パターン及び結晶物質の大きさに違いはみられたが，PP3M 及び PP1M 投与群間で限局性又は多巣性の慢性炎症に本質的な差は認められなかった。

以上のとおり，PP3M の投与部位に対する忍容性は既承認の PP1M と同様であることから，PP3M は臨床使用において良好な局所忍容性を示すものと考えられた。

2.4.4　参考文献

該当資料なし