持効性抗精神病剤 ゼプリオン® 水懸筋注

Keywords: paliperidone palmitate, long-acting injection, antipsychotics

若松昭秀^{*1)}・曾我長武^{*2)}

XEPLION® Aqueous Suspension for IM Injection

Paliperidone palmitate long-acting injection (Xeplion® aqueous suspension for IM injection, PP) is the long-acting injectable antipsychotic for schizophrenia, which approved in Japan on September 2013. PP is provided as prefilled syringe, which makes enable the injection without preparation just before injection. PP is injected as 150mg at Day 1 and 100mg at Day 8 to deltoid muscles, followed by the injection of 75 mg every 4 week to deltoid or gluteal muscle (appropriately increase or decrease within 25-150mg by depending on the state of patients), indicates the effect on schizophrenia without concomitant oral antipsychotics. In this paper, it is introduced as the characteristics of drug formulation and pharmacokinetics of PP.

パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液(ゼプリオン® 水懸筋注、paliperidone palmitate : PP)は、統合失調症を効能・効果として国内では2013年9月に承認を取得した、抗精神病薬の持効性注射剤である。PPは投与直前の調製が不要のプレフィルドシリンジとして供給される。PPは初回150mg、1週後に100mgを三角筋内に投与し、その後4週間隔で75mgを三角筋内または臀部筋内に投与(患者の状態に応じて25~150mgの範囲で適宜増減)することで、経口抗精神病薬の併用なしに統合失調症に対して効果を示す。今回、PPの製剤的特徴と薬物動態について紹介する。

1. はじめに

[販売名] ゼプリオン® 水懸筋注 25mg シリンジ、同水懸筋注 50mg シリンジ、同水懸筋注 75mg シリンジ、同水懸筋注 100mg シリンジ、同水懸筋注 150mg シリンジ

[一般名] パリペリドンパルミチン酸エステル

パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液(ゼプリオン® 水懸筋注、paliperidone palmitate : PP、図1)は、非定型抗精神病薬であるパリペリドンに、長鎖脂肪酸であるパルミチン酸をエステル結合させ、ナノクリスタル® テクノロジー¹⁾を用いて微小粒子²⁾とすることで、水性溶媒への懸濁を可能とした持効性注射剤である(図2、図3)。パリペリドンは非定型抗精神病

図1 パリペリドンパルミチン酸エステル(ゼプリオン® 水懸筋注)

^{*1)} Akihito Wakamatsu

Medical Affairs Div., Medical Strategy Dept. Janssen Pharmaceutical K.K.
ヤンセンファーマ株式会社 メディカルアフェアーズ本部
メディカル戦略部

^{*2)} Osamu Soga

Research & Development Div., CMC Planning Dept.
Janssen Pharmaceutical K.K.
ヤンセンファーマ株式会社 研究開発本部 CMC 企画部

図2 パリペリドンパルミチン酸エステルのナノクリスタル®テクノロジーによる微小粒子化

図3 パリペリドンパルミチン酸エステルの電子顕微鏡写真(×20,000)と臀部筋肉内単回投与時の血漿中濃度の推移

薬であるリスペリドンの活性主代謝物(9-OH リスペリドン)であり、リスペリドンと同様にドパミン D_2 受容体およびセロトニン $5-HT_{2A}$ 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³⁾。筋肉内に投与されたPPは、投与部位において緩徐に溶解し、セリンエステラーゼにより速やかに加水分解されて、活性成分であるパリペリドンが全身循環へ移行し作用を示す⁴⁾。また、PPは投与開始時に150mg、1週後に100mgを三角筋内に、その後4週間隔で75mgを三角筋内または臀部筋内に投与(患者の状態に応じて25~150mgの範囲で適宜増減)することで、経口剤の併用なしに統合失調症治療を可能とした。

2. 抗精神病薬の持効性注射剤開発の歴史

統合失調症の治療の中心は薬物療法であり、また、再発予防、治療継続および安全性の点で非定型抗精神病薬が定型抗精神病薬よりも推奨されている⁵⁾。統合失調症に対する抗精神病薬による薬物療法が再発を予防することはメタ解析においても示されているが⁶⁾、その効果を発揮するためには薬物治療に対するアドヒアランスの確保が重要な課題として考えられている^{7~9)}。

アドヒアランスが低下する原因¹⁰⁾としては、経口薬の飲み忘れが最も多い理由としてあげられており、そのほか、患者に病識がなく薬物治療の必要性を認識できないこと、不快な副作用の存在、ならびに人前での服薬によっ

て病気を人に知られることを避けたい気持ち、服薬そのものに対するストレスなども影響することが知られている。

抗精神病薬の持続性注射剤(LAI)は、筋肉内に投与されることで長時間にわたって有効かつ安全な範囲で抗精神病薬の血中濃度の維持を可能とし、統合失調症被験者における再発リスクを低減させることが示されている^{11,12)}。日本では1980年代後半から90年初頭にかけてデカン酸フルフェナジンおよびデカン酸ハロペリドールが承認された。これらのLAIは、OH基を有する抗精神病薬と長鎖脂肪酸(デカン酸等)をエステル結合させ、油性溶媒に溶解されている¹³⁾。筋肉内投与後、リンパ吸収されて末梢組織のエステラーゼによって徐々に加水分解され、薬理活性のある抗精神病薬(フルフェナジンもしくはハロペリドール)が血中に拡散することが持続性のメカニズムである¹³⁾。しかしながら、いずれも定型抗精神病薬であることに加えて、油性溶媒であるために注射部位反応が生じやすいとされている。また、当時は持続性注射剤が服薬不良患者などへ懲罰的に使用されたこ

となどもあり、国内での持続性注射剤の普及は十分ではなかった。

1996年に非定型抗精神病薬であるリスベリドンが日本で承認され、剤形の豊富さ(錠剤、散剤、口腔内崩壊錠、水溶液)もあり、定型抗精神病薬ではなく非定型抗精神病薬で治療することが一般的となっていた。しかしながら、非定型抗精神病薬の治療が一般的になってもアドヒアランスの問題は残り、薬効が認められない場合、その薬の効果が不足しているのか、服用がなされていないのが不明であり、それが薬物用量の増加および多剤併用となる傾向への一因となることが続いていた。

ヤンセン社は非定型抗精神病薬のLAIの開発を始めたが、リスベリドンは化学構造中にOH基が存在しないため、脂肪酸エステル化による徐放化は困難であった。したがって、生体内分解性ポリマー(ラクチド-グリコリド共重合体(75:25))を用いたマイクロスフェアによる持続性注射剤として開発した¹⁴⁾。マイクロスフェアは投与されてから3週間は緩徐に水和され、その間はリスベリドンもほとんど放出されない。その後マイクロス

図4 リスベリドン持続性注射剤(RLAI)のマイクロスフェアメカニズム

図5 リスベリドン持続性注射剤単回投与時の薬物動態

フェアは安定して崩壊を始め、リスベリドンが2～3週間かけて放出されることで持続性を示す(図4、図5)。マイクロフェア製剤としたことで、溶媒に油性成分を使用することなく、水性筋注射剤とすることが可能となるメリットはあったが、統合失調症で病院に通う患者では月1回の診察が多いのに対して、2週ごとの投与が必要であった。さらに、マイクロフェアの加水分解に時間がかかり、投与開始から3～4週間は血中濃度が上昇しないため、その間は経口抗精神病薬の併用が必要で、用量を増加する際にもその効果が確認される前に次回投与が必要であった¹⁴⁾。さらには、マイクロフェアの粒子径が比較的大きく(直径約100 μm)、投与時に注射針に詰まることを避けるため専用針(20G、50mm)が必要であること、懸濁性が悪いため使用直前に十分に振盪し均一に懸濁させることが必要であること、マイクロフェアは溶媒中でも加水分解されるため投与直前の調製が必要であること、冷蔵保存が必要であり投与時には室温に戻してから投与する必要があることなどの問題点もあった。

リスベリドンの主活性代謝物であるパリペリドンは、チトクローム P450 によりほとんど代謝されず未変化体として腎排泄される¹⁵⁾ため、代謝による個体差が少なく、

薬物相互作用も生じにくいことから、長期間安定した血中濃度を維持する目的で使用する持続性製剤の主薬として使用するのには、より適切である。また、パリペリドンはリスベリドンと異なり OH 基があることから、エステル結合によるプロドラッグ化が可能であった。

筋肉内に投与された PP は、投与部位においてパリペリドンパルミチン酸エステルが緩徐に溶解し、セリンエステラーゼにより活性成分であるパリペリドンに速やかに加水分解されて全身循環へ移行し、作用を示す⁴⁾。すなわち、本剤は投与後の溶解過程が律速となり、ナノクリスタル® テクノロジーにより原薬の粒子径を微小化し表面積を制御することで、吸収性の調整を行うことができる。最終的に、粒子径を適切な範囲内に制御することで、水性溶媒に対する懸濁性を高めたことに加え、表面積を増やしたことで溶解性を高め、1カ月に1回の反復投与で安定した血中動態が得られることが示された⁴⁾。

以上のことをまとめると、PP ではこれまでの LAI 製剤と比べ、以下に示す特徴をもっている。①リスベリドン LAI(RLAI)と比較すると、リスベリドン LAI が2週ごとの投与であるのに対して、4週ごとの投与で血漿中パリペリドン濃度が安定して維持される、②プレフィルドシリンジを用いることで、投与直前の調製が不要とな

るとともに無菌性も向上し、細菌汚染や異物混入の防止にも有用である、③専用針を使用することなく市販の注射針で投与が可能である。すなわち、本剤はパリペリドンがもつ非定型抗精神病薬としての治療効果に加えて、LAI がもつ確実なアドヒアランスが担保できるという性質と投与の利便性を備えた薬剤である。

3. 持効性注射剤と薬物の血中動態

抗精神病薬により早期に症状改善効果を得るためには、抗精神病薬の血漿中濃度を速やかに治療濃度域に到達させることが重要と考えられる。

RLAI はマイクロスフェアの崩壊が律速となり、血中濃度が上昇するまで投与後から3~4週間かかるが、マイクロスフェアの崩壊が進むとリスペリドンが放出された後速やかに吸収されることから、初回投与分のRLAIからの吸収が続いている投与後6週目には定常状態に達し、薬効を示す濃度で安定した血中動態が速やかに得られるために、その時点で経口剤を中止することが可能となる。

一方、PP は先に示したように溶解するところが律速となる。ナノクリスタル化により表面積を増やし、水性懸濁液として拡散性を高めてはいるものの、PP 単回投与時の最高血中濃度到達時間(T_{max})は10日を超え、4週ごとの投与により定常状態に達するには4~6か月かかることも確認された⁴⁾。もし、この期間中に十分な薬物濃度を得るために経口剤を併用すると、PPの投与ごとに併用経口剤の用量を減量する必要があり、医療者および患者の双方に負担がかかる懸念があった。

そこで、PPの開発初期より、経口抗精神病薬の併用なしに速やかに薬効を示す濃度まで血漿中濃度を上昇させる投与方法が模索された。その結果、1週間隔でPPを2回投与し、その後は4週間隔で投与した場合に、血漿中パリペリドン濃度がより早期にみかけの定常状態へ到達し、その後安定した血中動態が示された⁴⁾。

しかしながら、PPを初回および1週間後2回目の投与とともに50mgで開始し、3回目以降の投与量については25~100mgの範囲とし、投与部位を臀部筋内と設定した初期のRLAIとの二重盲検非劣性試験において、血漿中パリペリドン濃度が薬効を示すのに十分な濃度に到達するまでに数か月かかるという結果が示され、RLAIに対する非劣性が確認されなかった⁴⁾。したがって、治療初期の血漿中パリペリドン濃度を速やかに上昇させる用量設定が必要であると考えられた。

一方、血漿中薬物濃度を速やかに十分な濃度まで上昇

させるために、初期の投与間隔と投与量のほかに、投与部位についての検討も行った。三角筋内および臀部筋内を用いた単回筋肉内投与において、三角筋内投与により、臀部筋内投与と比較し最高血中濃度(C_{max})が高値を示した⁴⁾ことから、1回目・2回目の投与を三角筋とすることで、血漿中パリペリドン濃度がより速やかに立ち上がることが示された。

以上の結果をもとに実施した海外プラセボ対照二重盲検比較試験において、初回150mgを三角筋に、1週間後から4週ごとに25mg、100mg、150mgを三角筋または臀部筋に投与することで、速やかな血中薬物濃度の上昇とそれにとまなう薬効発現が認められた⁴⁾。なお、初回に150mgより投与開始しているが、有害事象の発現はより低用量で開始した臨床試験で得られた結果と同程度であった。

これら海外臨床試験から得られた血漿中パリペリドン濃度値(1,795例、18,530ポイント)を用いて母集団薬物動態解析(PPK解析)を実施し、得られた最終母集団薬物動態モデルにより血漿中パリペリドン濃度を混合効果モデル法で推定された⁴⁾。

その結果、パリペリドン徐放錠の中心用量である6mg/日を反復経口投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度のうち、濃度値の上位90%を超えた値である7.5ng/mLを目標値と設定した場合、ほぼ同程度となるPPの用量は、75mg/4週と推定された。また、初回に150mgを三角筋内に投与した際、投与1週間後に血漿中パリペリドン濃度が目標値を上回ると推定されたことから、初回投与量として150mgを選択した。また、2回目投与量について、100mgを投与開始1週間後に三角筋内に投与した場合に、投与開始5週間後(3回目投与前)における血漿中パリペリドン濃度が、目標値に最も類似していたことから、2回目投与量として100mgを選択した。また、3回目以降の投与量は投与前に服用していた経口剤の用量をもとに、パリペリドン徐放錠6mgとPP75mgが等価となるよう設定したことから、パリペリドン徐放錠12mgではPP150mg、パリペリドン徐放錠2mg相当がPP25mgと等価になる。

このシミュレーション結果を踏まえて、日本、韓国および台湾で実施したプラセボ対照二重盲検試験¹⁶⁾においては、初回150mg、1週間後100mgを三角筋に投与(導入レジメン)、その後4週ごとに75mgを三角筋または中臀筋に投与する方法にて実施した。その結果、プラセボに対して有意な症状改善が認められるとともに、血中薬物濃度は速やかにみかけの定常状態に達した後、安定した推移を示した(図6)¹⁷⁾。したがって、本投与方法に

Day1 :150mg、Day8 :100mg 三角筋投与、Day36 and Day64 : 75mg 三角筋又は臀部筋投与
中央値 (50%) および 90% 予測区間 (5 ~ 95%)

図6 アジア共同Ⅲ相試験における推定血漿中バリバリドン濃度-時間推移と実測濃度値の比較

バリバリドン徐放錠 : Day 1-Day7まで12mgを1日1回朝食後投与¹⁸⁾
PP : Day1,8,36,64に150mgを三角筋投与⁴⁾

バリバリドン徐放錠の承認用量は、バリバリドンとして6mgを1日1回朝食後に経口投与、症状により1日12mgを超えない範囲で適宜増減。
PPの承認用量は、バリバリドンとして初回150mg、1週後に100mgを三角筋内に投与し、その後4週間隔で75mgを三角筋内または臀部筋内に投与（患者の状態に応じて25-150mgの範囲で適宜増減）。
これらのデータは同一時期に条件を揃えて行った試験ではない。

図7 バリバリドン徐放錠とPPの投与初期における血中動態比較

より経口抗精神病薬の併用なしに持効性注射剤のみで治療が可能であることが示され、本投与方法で承認を得るにいたった。

しかしながら、1週間隔で本剤の高用量を投与することで、血中濃度が急激に上昇しすぎるのではないかと懸念もある。そこで、改めて過去の臨床試験で得られているパリペリドン徐放錠の血中動態¹⁸⁾と、PPの血中動態を確認してみたい(図7)。

パリペリドン徐放錠は反復投与後3~4日で定常状態に達するとされている。パリペリドン徐放錠12mg/日を1日1回朝食後投与したとき、定常状態に達している6日目の C_{max} は46.1ng/mLであった¹⁸⁾。

PP単回投与時の T_{max} は10日を超えるが、速やかに定常状態に到達させるためシミュレーションを行った結果、初回150mg、その1週後に100mgを三角筋投与、その後4週ごとに25~150mgを三角筋または臀部筋投与を行う導入レジメンにより、2回目投与時(初回投与の1週間後)から見かけの定常状態に達することが示された。開発時の臨床試験において、PP150mgを初回150mg投与の1週後に2回目150mg投与、さらにその後4週ごとに150mgを三角筋に投与したとき(ただし、添付文書において承認された用量とは異なる)、2回目

投与後の C_{max} は39.5ng/mL(2回目投与後9.99日)、4回目投与時の C_{max} は44.0ng/mL(4回目投与後6.38日)であった⁴⁾。すなわち、見かけの定常状態に達した後、最高血中濃度を示したのは初回投与の約17日後であった。

ただし、これらのデータは同一時期に条件を揃えて行った試験ではなく、血中濃度のばらつきの個人差、経口薬と持効性注射剤の血中動態の相違等のさまざまな要因を考慮する必要があるが、PPがパリペリドン徐放錠に比べて早く定常状態に達するというわけではないことが確認できる。

4. まとめ

PPは、ナノクリスタル[®]テクノロジーにより結晶を微小粒子とすることで、脂溶性の高いエステル結合によるプロドラッグでありながら、水性溶媒に懸濁して投与することを可能とした製剤である。導入レジメン(初回150mg、1週後に100mgを三角筋投与)により持効性注射剤でありながら、速やかな血中濃度の上昇により経口抗精神病薬の併用なしに統合失調症の薬物治療を可能とした、新たな抗精神病薬の持効性注射剤である。

文献

- 1) Bishara, D & Taylor, DM. Paliperidone palmitate — a new long-acting injection for schizophrenia. *Br J Clin Pharm*, 3, 75-78(2011)
- 2) Darville N, et al. Intramuscular administration of paliperidone palmitate extended-release injectable microsuspension induces a subclinical inflammatory reaction modulating the pharmacokinetics in rats. *J Pharm Sci*, 103, 2072-2087(2014)
- 3) Gray JA, et al. The pipeline and future of drug development in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 12(10), 904-922(2007).
- 4) ゼプリオン水懸筋注25mg シリンジ、ゼプリオン水懸筋注50mg シリンジ、ゼプリオン水懸筋注75mg シリンジ、ゼプリオン水懸筋注100mg シリンジ、ゼプリオン水懸筋注150mg シリンジ申請資料概要(<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300116/index.html>(最終閲覧日:2016年10月20日))
- 5) 日本神経精神薬理学会編集. 統合失調症薬物治療ガイドライン. 株式会社医学書院, 東京(2016)
- 6) Davis JM, et al. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 553-564(2003)
- 7) Kane JM, et al. *Engl J Med*, 334, 34-41(1996)
- 8) Weiden PJ, et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 155, 886-891(2004)
- 9) Ascher-Svanum H, et al. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry*, 67, 453-460(2006)
- 10) 池淵恵美監修. 精神障がい者の生活と治療に関するアンケート. 第1版. 公益社団法人 全国精神保健福祉会連合会, 東京(2011)
- 11) McEvoy JP. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 67(suppl 5), 15-18(2006)
- 12) Schooler NR. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 64(suppl 16), 14-17(2003)
- 13) 藤井康男ほか. デポ剤による精神科治療技法のすべて. pp73, 星和書店, 東京(1995)
- 14) 石郷岡純. 新薬展望2010 第Ⅱ部 注目の新薬 持効性抗精神病薬 一般名:リスベリドン持効性注射剤「リスパダール コンスタ[®]筋注用 25mg, 同37.5mg, 同50mg」. 医薬ジャーナル 新薬展望, Vol.46 S-1(2010)
- 15) Sheehan JJ, et al. Atypical antipsychotic metabolism and excretion. *Curr Drug Metab*, Jul, 11(6), 516-525(2010)
- 16) Takahashi N, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study assessing the efficacy and safety of paliperidone palmitate in Asian patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9, 1889-1897(2013)
- 17) 若松昭秀ほか. パリペリドンパルミチン酸エステルの統合失調症被験者を対象とした13週間アジア共同プラセボ対照二重盲検試験における日本人部分集団解析. *Progress in Medicine*, 33, 2377-2392(2013)
- 18) インヴェガ錠3 mg, 同6 mg, 同9 mg申請資料概要(<http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000064/index.html>(最終閲覧日:2016年10月20日))