

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6728221号  
(P6728221)

(45) 発行日 令和2年7月22日(2020.7.22)

(24) 登録日 令和2年7月3日(2020.7.3)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/519 (2006.01)  
A 6 1 P 25/18 (2006.01)A 6 1 K 31/519 ZMD  
A 6 1 P 25/18

請求項の数 27 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2017-552890 (P2017-552890)	(73) 特許権者	514010601
(86) (22) 出願日	平成28年3月30日 (2016.3.30)		ヤンセン ファーマシューティカルズ、イ
(65) 公表番号	特表2018-510894 (P2018-510894A)		ンコーポレーテッド
(43) 公表日	平成30年4月19日 (2018.4.19)		アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/024841		08560, タイタスビル, トレントノー
(87) 国際公開番号	W02016/164218		ハーバートン ロード 1125
(87) 国際公開日	平成28年10月13日 (2016.10.13)	(74) 代理人	100092783
審査請求日	平成31年3月19日 (2019.3.19)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	62/144,054	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成27年4月7日 (2015.4.7)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100093676
(31) 優先権主張番号	62/162,596		弁理士 小林 純子
(32) 優先日	平成27年5月15日 (2015.5.15)	(74) 代理人	100120134
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 大森 規雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 長時間作用型注射可能パリペリドンエステル剤の投与量のための投与レジメン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

注射可能3ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤（PP3M）で治療している、精神病、統合失調症、または双極性障害のための治療を必要とする患者に、注射可能パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤を投与するための投与レジメンで用いるための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が注射可能パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤であり、

前記患者が、9ヶ月よりも前にPP3M注射を最後に投与していたものであり、次に予定された前記PP3Mの維持投与量を前記患者に投与すべきであり、

前記投与レジメンが、

（1）注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤（PP1M）の150mg当量の第1の再開負荷投与量を前記患者の三角筋に筋肉内投与する工程と、

（2）前記第1の再開負荷投与量の投与後、約4日目～約12日目に、PP1Mの100mg当量の第2の再開負荷投与量を前記患者の三角筋に筋肉内投与する工程と、

（3）前記第2の再開負荷投与量の投与後、約23日目～約37日目に、PP1Mの50mg当量～約150mg当量の第1の再開維持投与量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程と、

（4）前記第1の再開維持投与量の投与後、約23日目～約37日目に、PP1Mの約50mg当量～約150mg当量の第2の再開維持投与量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程と、

10

20

(5) 前記第2の再開維持投与量の投与後、約23日目～約37日目に、PP1Mの約50mg当量～約150mg当量の第3の再開維持投与量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程と、

(6) 注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルの前記第3の再開維持投与量の投与後、約23日目～約37日目に、PP3Mの約175mg当量～約525mg当量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程と、を含む、医薬組成物。

【請求項2】

前記患者が、精神病の治療を必要としている、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記患者が、統合失調症の治療を必要としている、請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項4】

前記患者が、双極性障害の治療を必要としている、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

PP3Mで治療している、精神病、統合失調症、または双極性障害のための治療を必要とする患者に、注射可能パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤を投与するための投与レジメンで用いるための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が注射可能パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤であり、

前記患者が、4～9ヶ月前にPP3M注射を最後に投与していたものであり、次に予定されたPP3Mの維持投与量を前記患者に投与すべきであり、

前記投与レジメンが、

20

(1) PP1Mの第1の再開負荷投与量を前記患者の三角筋に筋肉内投与する工程と、

(2) 前記第1の再開負荷投与量の投与後、約4日目～約12日目に、PP1Mの第2の再開負荷投与量を前記患者の三角筋に筋肉内投与する工程と、

(3) PP1Mの前記第2の再開負荷投与量の投与後、約23日目～約37日目に、PP3Mの再開投与量で前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程と、を含み、

前記第1及び第2の再開負荷投与量並びに前記PP3Mの再開投与量が、抜かした投与量の量に基づいて以下の表から選択される、医薬組成物。

【表1】

PP3Mの抜かした投与量	PP1Mの第1及び第2の再開負荷投与量	PP3Mの再開投与量
175mg当量	50mg当量	175mg当量
263mg当量	75mg当量	263mg当量
350mg当量	100mg当量	350mg当量
525mg当量	100mg当量	525mg当量

30

【請求項6】

前記患者が、精神病の治療を必要としている、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記患者が、統合失調症の治療を必要としている、請求項5に記載の医薬組成物。

40

【請求項8】

前記患者が、双極性障害の治療を必要としている、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記PP1Mの第2の再開負荷投与量が、前記PP1Mの第1の再開負荷投与量の投与の約7日後に投与される、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記PP1Mの第2の再開負荷投与量が、前記PP1Mの第1の再開負荷投与量の投与の7日後に投与される、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

50

前記 P P 3 M の再開投与量が、前記 P P 1 M の第 2 の再開負荷投与量の投与の約 30 日後に投与される、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 P P 3 M の再開投与量が、前記 P P 1 M の第 2 の再開負荷投与量の投与の 30 日後に投与される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記 P P 3 M の再開投与量が、前記 P P 1 M の第 2 の再開負荷投与量の投与の約 1 ヶ月後に投与される、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 P P 3 M の再開投与量が、前記 P P 1 M の第 2 の再開負荷投与量の投与の 1 ヶ月後に投与される、請求項 13 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 15】

前記 P P 1 M の第 2 の再開負荷投与量が、前記 P P 1 M の第 1 の再開負荷投与量の投与の約 7 日後に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記 P P 1 M の第 2 の再開負荷投与量が、前記 P P 1 M の第 1 の再開負荷投与量の投与の 7 日後に投与される、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記 P P 1 M の第 1 の再開維持投与量が、前記 P P 1 M の第 2 の再開負荷投与量の投与の約 30 日後に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 18】

前記 P P 1 M の第 1 の再開維持投与量が、前記 P P 1 M の第 2 の再開負荷投与量の投与の 30 日後に投与される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記 P P 1 M の第 2 の再開維持投与量が、前記 P P 1 M の第 1 の再開維持投与量の投与の約 30 日後に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記 P P 1 M の第 2 の再開維持投与量が、前記 P P 1 M の第 1 の再開維持投与量の投与の 30 日後に投与される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

30

前記 P P 1 M の第 3 の再開維持投与量が、前記 P P 1 M の第 2 の再開維持投与量の投与の約 30 日後に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記 P P 1 M の第 3 の再開維持投与量が、前記 P P 1 M の第 2 の再開維持投与量の投与の 30 日後に投与される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

P P 3 M が、前記 P P 1 M の第 3 の再開維持投与量の投与の約 30 日後に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

P P 3 M が、前記 P P 1 M の第 3 の再開維持投与量の投与の 30 日後に投与される、請求項 23 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 25】

P P 3 M が、前記 P P 1 M の第 3 の再開維持投与量の投与の約 1 ヶ月後に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

P P 3 M が、前記 P P 1 M の第 3 の再開維持投与量の投与の 1 ヶ月後に投与される、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記投与レジメンが、前記第 3 の再開維持投与量の投与後、第 4 の再開維持投与量を、前記患者に投与する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、パリペリドンパルミチン酸エステル<sub>3</sub>ヶ月持続放出性注射可能懸濁液製剤の治療を抜かした患者の治療方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

抗精神病薬の薬物療法は、統合失調症、統合失調症性感情障害、及び統合失調症様障害の治療において主力である。抗精神病薬は、1950年代半ばに初めて導入された。これらの典型的な薬剤又は第一世代薬剤は、通常、統合失調症の陽性症状を制御する上で有効であるが、陰性症状又は疾患に関連する認識機能障害を緩和する上でさほど有効ではない。リスペリドン及びオランザピンによって代表される、非定型抗精神病薬又は第二世代薬剤は、1990年代に開発され、一般的に、統合失調症に関連する陽性症状及び陰性症状の両方に対する有効性を特徴とする。

## 【0003】

パリペリドンパルミチン酸エステルは、第二世代薬剤の非定型抗精神病薬の特徴的ドーパミンD<sub>2</sub>及びセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン型2A)拮抗作用を呈するモノアミン作動性拮抗薬である、パリペリドン(9-ヒドロキシ-リスペリドン)のパルミチン酸エステルである。パリペリドン(9-OHリスペリドン)は、リスペリドンの主要活性代謝物である。持続放出(ER)浸透圧制御放出経口送達(OROS)パリペリドンは、錠剤として、統合失調症の治療及び効果維持のために米国において販売されている。

## 【0004】

3ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルは、通常は抗精神病薬で治療される統合失調症及び他の関連疾患の治療用に、長時間作用型で筋肉内(i.m.)注入可能な水性ナノ懸濁液として開発されている。非常に低い水溶性のため、パリペリドンパルミチン酸エステル等のパリペリドンエステルは、パリペリドンに加水分解され、体循環に使用可能になる前に、筋肉内注入後に緩慢に溶解する。

## 【0005】

多くの精神疾患の患者は、使用可能な経口抗精神病薬の薬物療法で症状の安定に至るが、最大で75%が毎日の経口治療レジメンを守ることが困難であると推定される(即ち、遵守問題)。遵守問題は、しばしば、症状の悪化、準最適治療反応、頻繁な再発及び再入院、並びにリハビリ療法及び心理社会的療法からの効果の取得不能をもたらす。月1回のパリペリドンパルミチン酸エステル注射液は、パリペリドンの持続した血漿濃度を与えるように開発されており、これは、投与コンプライアンスを大いに高め得る。水性ナノ懸濁液として製剤化されるパリペリドンパルミチン酸エステルは、米国特許第6,077,843号及び同第6,555,544号に記載される。加えて、患者を治療するためのパリペリドンパルミチン酸エステルの投与レジメンは、米国特許出願公開第20090163519号に記載される。

## 【0006】

パリペリドンパルミチン酸エステルは、注入によって投与される非定型抗精神病薬である。パリペリドンパルミチン酸エステルの原型製剤は、月1回の抗精神病薬であり、多くの国で成人の統合失調症の治療用に承認された。月1回のパリペリドンパルミチン酸エステルの急性及び持続性効果並びに忍容性プロファイルは、合計3800人を超す患者の臨床研究で実証されている。症状の急性的悪化に対して初期にパリペリドンパルミチン酸エステルに反応した患者に月1回のパリペリドンパルミチン酸エステルで治療を継続すると、プラセボに無作為に割り付けられた患者と比べて再発リスクが約4倍低下した。最近開発された3ヶ月製剤は、実質的により長い投与間隔を提供し、注射液は3ヶ月毎に1回投与される。この延長された投与間隔は、現在使用可能な長時間作用型注射可能製剤より不履行の機会が少ないと見込まれ、したがって統合失調症の患者において治療量以下の血漿濃度とその関連するマイナスの因果関係との結果としての再発リスクを減少させる。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

3ヶ月毎又は12週間(±3週間)若しくは13週間±2週間毎に1回投与される薬剤でも、患者は時に自身の投薬量を抜かしてしまう。その結果、自身の定期的に予定された投薬量を抜かした患者に対して投与レジメンを再開する必要がある。したがって、本出願の目的は、自身のパリペリドンパルミチン酸エステル製の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の3ヶ月(±2週間)の投与量を抜かした、治療を必要とする患者に、パリペリドンパルミチン酸エステル製の投与レジメンを提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

本発明の一実施形態では、注射可能3ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤で治療している、精神科治療を必要とする患者に、注射可能パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤を投与するための投与レジメンを提供し、前記患者が、約4ヶ月～約9ヶ月の期間(例えば、4ヶ月以上であるが9ヶ月以下を含む)、次に予定された注射可能3ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の維持投与量を抜かしており、投与レジメンは以下の工程を含む。

(1) 1日目に、注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の第1の再開負荷投与量を前記患者の三角筋に筋肉内投与する工程、

(2) 前記第1の再開負荷投与量の投与後、約8日目±4日(例えば、4日目～約12日目)に、注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の第2の再開投与量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程、及び

## 【0009】

## 【表1】

抜かしたPP3Mの 投与量	PP1Mの投与、2回の投与量(三角筋内)		その後のPP3Mの投与 (三角筋*又は殿筋内)
	第1の再開投与量	第2の再開 投与量	維持投与量
175mg当量	50mg当量	50mg当量	175mg当量
263mg当量	75mg当量	75mg当量	263mg当量
350mg当量	100mg当量	100mg当量	350mg当量
525mg当量	100mg当量	100mg当量	525mg当量

(3) 注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステル製の第2の再開投与量の投与後、約30日目±7日(例えば、23日目～約37日目)に、パリペリドンパルミチン酸エステル製の3ヶ月製剤を約175mg当量～約525mg当量の範囲で前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程。

## 【0010】

本発明の別の実施形態では、注射可能3ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤で治療している、精神科治療を必要とする患者に、注射可能パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤を投与するための投与レジメンを提供し、前記患者が、9ヶ月を超える期間、次に予定された注射可能3ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の維持投与量を抜かしており、投与レジメンは以下の工程を含む。

(1) 注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の150mg当量の第1の再開負荷投与量を前記患者の三角筋に筋肉内投与する工程、

(2) 前記第1の再開負荷投与量の投与後、約4日目～約12日目に、注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の100mg当量の第2の再開負荷投与量を前記患者の三角筋に筋肉内投与する工程、

(3) 前記第2の再開負荷投与量の投与後、約23日目～約37日目に、注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の50mg当量～約150mg当量の第1の再開維持投与量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程、

(4) 第1の維持追加投与量の投与後、約23日目～約37日目に、注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポー剤の約50mg当量～約150mg当量の第2の再開維持投与量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程、

(5) 第2の維持投与量の投与後、約23日目～約37日目に、注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポー剤の約50mg当量～約150mg当量の第3の再開維持投与量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程、及び

(6) 注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルの第3の維持投与量の投与後、約23日目～約37日目に、パリペリドンパルミチン酸エステルの3ヶ月製剤の約175mg当量～約525mg当量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程。

【0011】

10

パリペリドンパルミチン酸エステルの3ヶ月製剤の再投与前に、追加の維持投与量を投与してもよい(例えば、第4の維持投与量、第5の維持投与量)。

【0012】

本発明の本目的及び他の目的、並びに利点は、本出願を再考して理解され得る。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】17週間±1週間の不履行におけるPP1MからPP3Mへの切り替えを示す。

【図2A】定期的に予定された12週間の投与間隔付近での投与期間を示す。(A)525mg当量のPP3M及び(B)175mg当量のPP3Mの定期的に予定された注射の前の投与のモデル化された結果のグラフ。

20

【図2B】定期的に予定された12週間の投与間隔付近での投与期間を示す。(A)525mg当量のPP3M及び(B)175mg当量のPP3Mの定期的に予定された注射の前の投与のモデル化された結果のグラフ。

【図3】PP1M及びPP3Mの投与レジメンの投与期間を示す。

【図4A】PP3M(525mg当量)の予想血漿濃度を示す。抜かした投与が(A)<4ヶ月、(B)4～9ヶ月、(C)>9ヶ月のモデル化された結果のグラフ。

【図4B】PP3M(525mg当量)の予想血漿濃度を示す。抜かした投与が(A)<4ヶ月、(B)4～9ヶ月、(C)>9ヶ月のモデル化された結果のグラフ。

【図4C】PP3M(525mg当量)の予想血漿濃度を示す。抜かした投与が(A)<4ヶ月、(B)4～9ヶ月、(C)>9ヶ月のモデル化された結果のグラフ。

30

【発明を実施するための形態】

【0014】

パリペリドンパルミチン酸エステルの3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液は、活性成分パリペリドンのエステルである抗精神病薬である。パリペリドンは、精神病の治療に有効であり、統合失調症及び統合失調性感情障害を治療するために使用されている。パリペリドンパルミチン酸エステルの3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液は、統合失調症及び/又は統合失調性感情障害を含むがこれらに限定されない精神病性障害の治療に適している。パリペリドンパルミチン酸エステルの3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液は、パリペリドンパルミチン酸エステルの1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液(例えば、INVEGA SUSTENNA(登録商標))で数ヶ月間十分に治療した患者に投与することが推奨され、少なくとも4ヶ月間が推奨される。

40

【0015】

パリペリドンパルミチン酸エステルの3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液は、好ましくは、一般にパリペリドンパルミチン酸エステルの約250mg～約900mgの範囲でパリペリドンパルミチン酸エステルの十分な投与量で提供され、患者に3ヶ月の投与間隔にわたってパリペリドンの持続した治療濃度を提供するであろう。好ましくは、筋肉注射可能な水性持続放出性懸濁液は、パリペリドンパルミチン酸エステルの約273mg、410mg、546mg、及び819mgの投与量濃度で提供されるであろう。製剤は、活性部分のパリペリドンに加水分解され、それぞれパリペリドンの175mg当量、263mg当量、350mg当量、及び525mg当量の投与量濃度を生じる。パリペリドンパルミ

50

チン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液は、好ましくは(273mg、410mg、546mg、又は819mgのパリペリドンパルミチン酸エステルとして)175mg当量(0.875mL)、263mg当量(1.315mL)、350mg当量(1.75mL)、又は525mg当量(2.625mL)のパリペリドン懸濁液のいずれかで充填されたプレフィルドシリンジ(環状オレフィンコポリマー)において、プランジャストップ及び先端キャップ(プロモブチルゴム)、バックストップ、並びに薄肉22G、3.8cm(1 1/2インチ)安全針及び薄肉22G、2.5cm(1インチ)安全針の2種類の市販針を備えて提供される。

#### 【0016】

パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液は、筋肉内使用のみが意図される。いずれか他の経路で投与しないことが推奨されない。不注意による血管内注射を防ぐように注意すべきである。投与量は1回の注射で投与されるべきであり、分割した注射で投与されるべきでなく、これは、放出プロフィールを変化させると考えられ、臨床試験で検討されていないためである。注射は、緩徐に三角筋又は殿筋内に深く投与されることが好ましい。パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液は、閉塞リスクを減らすために薄肉針のみを使用して投与されることが好ましい。

10

#### 【0017】

##### 三角筋注射

現在では、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の三角筋内への投与に推奨される針のサイズは、患者の体重で決定される。

20

・患者の体重が90kg未満の場合、2.5cm(1インチ)の22ゲージ薄肉針が推奨される。

・患者の体重が90kg以上の場合、3.8cm(1 1/2インチ)の22ゲージ薄肉針が推奨される。

#### 【0018】

現在では、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液は、三角筋の中心に投与されることが好ましい。また、好ましくは、三角筋注射は、2つの三角筋で交互に行われるべきである。

#### 【0019】

##### 殿筋注射

現在では、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の殿筋内への投与に好ましい針のサイズは、患者の体重にかかわらず、3.8cm(1 1/2インチ)の22ゲージ薄肉針である。パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液は、殿筋の上部外側1/4区に投与されることが好ましい。また、好ましくは、殿筋注射は、2つの殿筋で交互に行われるべきである。

30

#### 【0020】

##### 不完全投与

パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の不完全な投与を防ぐために、投与量が完全に投与されたことを保証するため、シリンジを激しく振とう及び/又は機械的に攪拌し、懸濁液の均一な分散を得ることが推奨され、好ましくは、均質な懸濁液を保証し、針が注射中に詰まらないことを保証するために、懸濁液は投与前の5分以内に少なくとも15秒間激しく振とうされるであろう。

40

#### 【0021】

パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液は、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液(例えば、INVEGA SUSTENNA(登録商標))が少なくとも4ヶ月間で十分な治療として確立された後でのみ使用されることが好ましい。一貫した維持投与量を確立するために、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の開始前に、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の少なくとも最後の2回の投与量が同

50

じ用量濃度であることが好ましい。

#### 【 0 0 2 2 】

パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液で患者に投与を開始する好ましい時期は、表1に示すような前の1ヶ月注射液の投与量に基づくパリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の投与量を用いて、次の1ヶ月のパリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>投与量が予定されていたときである。パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液は、次に予定されたパリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の1ヶ月投与量の毎月の時点の前後約7日間以内で投与され得る。

#### 【 0 0 2 3 】

##### 【表2】

表1. 最後のパリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液（INVEGA SUSTENNA（登録商標））の投与量からパリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液（INVEGA TRINZA（商標））の投与量への、乗数として3.5を使用した変換

最後のパリペリドンパルミチン酸エステル <sup>®</sup> の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の投与量がおおよそ以下の値である場合:		パリペリドンパルミチン酸エステル <sup>®</sup> の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液をおおよそ以下の投与量で開始する:
50mg当量	→	175mg当量
75mg当量	→	263mg当量
100mg当量	→	350mg当量
150mg当量	→	525mg当量

39mgのパリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液からの変換は検討されなかった。

#### 【 0 0 2 4 】

最初のパリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液に続いて、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液を3ヶ月毎に投与すべきである。必要に応じて、個々の患者の忍容性及び/又は有効性に基づいて、273mg～819mgの範囲内で増加させて3ヶ月毎に投与量の調整を行うことができる。パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の長時間作用性のため、調整した投与量に対する患者の反応は数ヶ月間現れないことがある。

#### 【 0 0 2 5 】

抜かした投与量

投与期間

パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の投与量を抜くことは、避けるべきである。しかしながら、例外的な場合には、3ヶ月時点の前後約2週間以内で患者に注射を提供してもよい。

#### 【 0 0 2 6 】

抜かした投与量が最後の注射から3 1/2ヶ月超～4ヶ月未満

パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の最後の注射から3 1/2ヶ月超（最大4ヶ月であるが4ヶ月未満）が経過している場合、前回投与されたパリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の投与量ができるだけ早く投与し、その後、この投与量に続いて3ヶ月注射液で継続すべきである。

#### 【 0 0 2 7 】

抜かした投与量が最後の注射から4ヶ月以上～最大9ヶ月

パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の最後の注射か

10

20

30

40

50



ら4～9ヶ月が経過している場合、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の次の投与量を投与してはならない。代わりに、表2に示す再開レジメンを使用する。

【0028】

【表3】

表2. 3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の投与量を4ヶ月以上～最大9ヶ月まで抜かした後の再開レジメン

最後の3ヶ月 持続放出性注 射可能懸濁 液の投与量	PP1Mの投与、1週間空けた2回の 投与量(三角筋内)				その後の3ヶ月持続 放出性注射可能懸濁 液投与量の投与 (三角筋 <sup>a</sup> 又は殿筋内)
	1日目		8日目		8日目の1ヶ月後
175mg当量	50mg当量	→	50mg当量	→	175mg当量
263mg当量	75mg当量	→	75mg当量	→	263mg当量
350mg当量	100mg当量	→	100mg当量	→	350mg当量
525mg当量	100mg当量	→	100mg当量	→	525mg当量

10

<sup>a</sup> 三角筋用注射針の体重に基づく選択に関しては、使用説明書を参照されたい。

【0029】

抜かした投与量が最後の注射から9ヶ月超

パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の最後の注射から9ヶ月超が経過している場合、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液を使用して、この製品の処方情報に記載されているように治療を再開する。その後、患者が少なくとも4ヶ月間、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液で十分に治療した後、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の3ヶ月持続放出性注射可能懸濁液を再開することができる。

20

【0030】

パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の投与

パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液であるINVEGA SUSTENNA（登録商標）の公表された米国医薬品ラベルは、かかる製品の様々な投与量での適切な投与指示を提供している。この投与レジメンは、1ヶ月持続放出性製剤でパリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>としてパリペリドンを使用した精神病

患者の治療に関して、米国特許出願公開第20090163519号にも概ね記載されている。治療的血漿レベルのパリペリドンに達するために、患者は、治療の1日目にパリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の第1の投与量、その後、治療の4日目～12日目（好ましくは約6日目～10日目）に第2の投与量、次に治療開始の29日目～約43日目（好ましくは約33日目～約39日目）に第3の投与量を受けるように投与される。患者が、1日目に第1の投与量、第1の投与量投与後の8日目に第2の投与量、第1の投与量投与後の36日目に第3の投与量を投与されるのが好適である。最初の2回の投与量は、三角筋内に注入されるべきである。その後、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>は、約1ヶ月に1回（例えば、4週間に1回）、注入により投与され得る。潜在的な治療的血漿レベルのパリペリドンに達することを確実にするために、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>として、少なくとも約150mg当量のパリペリドンの第1の負荷投与量が治療の1日目に投与され得る。患者が潜在的な治療的血漿レベルのパリペリドンに達することを更に確実にするために、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>として、約100mg当量～約150mg当量である第1の負荷投与量及び第2の負荷投与量が投与され得る。血漿中の治療レベルを維持するために、1ヶ月当たりその後続く投与量又は維持投与量が約25mg当量～150mg当量で投与され得る。維持投与量は、三角筋又は殿筋中に筋肉内投与され得、殿筋が好適である。当業者は、維持投与量が薬物治療及び腎機能への反応等の患者の状態を考慮して、増量又は減量され得ることを理解する。

30

40

【0031】

モデルは、パリペリドンパルミチン酸エステル<sup>®</sup>の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液の第

50

2の負荷投与量と維持投与レジメンの維持投与量との持続期間に柔軟性が存在し得ることを示している。例えば、第2の負荷投与量は、第1の負荷投与量の投与後、約8日目±4日（又は約1週間±4日）の持続期間以内に投与され得る。したがって、第2の負荷投与量は、初回投与の第1の負荷投与量の後、約4日目～約12日目に投与され得る。同様に、維持投与量は、第1の負荷投与量の投与後、約30日目±7日の持続期間以内に投与され得る。したがって、維持投与量は、初回投与の第2の負荷投与量の投与後、約23日目～約37日目に投与され得る。柔軟な投与のタイミングは、治療有効性に影響を及ぼすことなく予定された治療の短い時間枠内で、より早期の投与を必要とし得る患者又は自身の投与量を抜かしてしまった患者に付加的治療利益を提供する。

#### 【0032】

モデル又はシミュレーションは、パリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液が、三角筋又は殿筋のいずれかに筋肉内注入により投与され得ることも示す。開始レジメンの第1及び第2の負荷投与量は、三角筋中に投与され得、維持レジメンの維持投与量は、三角筋又は殿筋のいずれに投与されてもよい。三角筋への注入は、患者の体重に基づいて、2.5cm（1インチ）の23ゲージ（G）又は3.8cm（1.5インチ）の22G針によって送達され得る。体重が約90kg又は200ポンド未満である患者には、投与に2.5cm（1インチ）の23G針が使用され得、体重が約90kg又は200ポンド以上である患者には、投与に3.8cm（1.5インチ）の22G針が使用され得る。殿筋への注入は、全ての体重において、3.8cm（1.5インチ）の22G針によって送達され得る。

#### 【0033】

一例として、投与レジメンは、患者を他の注射可能抗精神病薬からパリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液に切り替えるために提供され、約234mgのパリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>の第1の負荷投与量を含む最初の投与レジメンを三角筋に投与する工程と、第1の負荷投与量の投与後約23日目～約37日目に、約39mg～約234mgのパリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>の毎月の維持投与量を含む維持レジメンを三角筋又は殿筋に投与する工程と、を含む。

#### 【0034】

経口抗精神病薬を以前に受けた患者について、パリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>の1ヶ月持続放出性注射可能懸濁液への切り替え治療は、最初の投与レジメン及び毎月の投与レジメンを含み得る。最初の投与レジメンは、1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>の第1の負荷投与量を投与する工程と、1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>の第2の負荷投与量を投与する工程と、を含み得、維持投与レジメンは、1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>の維持投与量を投与する工程を含み得る。以前の経口抗精神病薬は、切り替え治療の開始時、即ち1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>の第1の負荷投与量の投与開始時に中止され得る。

#### 【0035】

毎月の維持投与量は、患者の状態及び/又は疾患の重症度に基づいて決定され得る。好ましい第1の負荷投与量は、約156mg～約234mgのパリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>の範囲であってよく、より好ましくは約234mgである。好ましい第2の負荷投与量は、約78mg～約156mgの範囲であってよく、より好ましくは約156mgである。好ましい毎月の維持投与量は、約39mg～約234mgの範囲であってよく、より好ましくは約117mgである。その後、患者の忍容性及び/又は薬の効果に基づいて、最適な治療有効性を得るために、維持投与量を更に毎月調整してもよい。患者は、パリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>の持効性放出特徴の理由から、投与量調整の最大効果を確保するために数ヶ月間監視され得る。

#### 【0036】

薬物動態シミュレーションに基づいて、経口錠剤中のパリペリドンで以前に安定した患者は、毎月のパリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>筋肉内注入での維持治療中に、同様のパリペリドン定常状態の曝露に達し得る。例えば、約3mgの経口パリペリドンで安定した

10

20

30

40

50

患者は、約 39 mg ~ 約 78 mg のパリペリドンパルミチン酸エステルの筋肉注射で同様のパリペリドン定常状態を呈し得る。同様に、約 6 mg 及び約 12 mg の経口パリペリドンで安定した患者は、それぞれ約 117 mg 及び約 234 mg のパリペリドンパルミチン酸エステルの筋肉注射で同様のパリペリドン定常状態を呈し得る。したがって、維持レジメンの間、経口錠剤中のパリペリドンで以前に安定した患者は、経口パリペリドンの安定した投与量に相当する注入可能な製剤中のパリペリドンパルミチン酸エステルの適切な投与量で投与され得る。

#### 【 0 0 3 7 】

本明細書で使用される「安定した投与量」という用語は、確立された投与レジメンに従って投与される投与量を指す。好適には、安定した投与量は、抜かした投与量前の毎月の維持投与レジメンの維持投与量であり得る。

10

#### 【 0 0 3 8 】

同様に本明細書で使用される「再開レジメンの第 1 の負荷投与量」、「再開レジメンの第 1 の投与量」、「第 1 の再開投与量」という用語、又はそれらの変形は、患者が治療に戻った 1 日目に投与される投与量を指す。同様に、「再開レジメンの第 2 の負荷投与量」、「再開レジメンの第 2 の投与量」、「第 2 の再開投与量」という用語、又はそれらの変形は、治療 1 日目の 1 週間後に投与される投与量を指し、「再開レジメンの維持投与量」、「再開維持投与量」という用語、又はそれらの変形は、治療 8 日目の後、毎月投与される投与量を指す。

#### 【 0 0 3 9 】

20

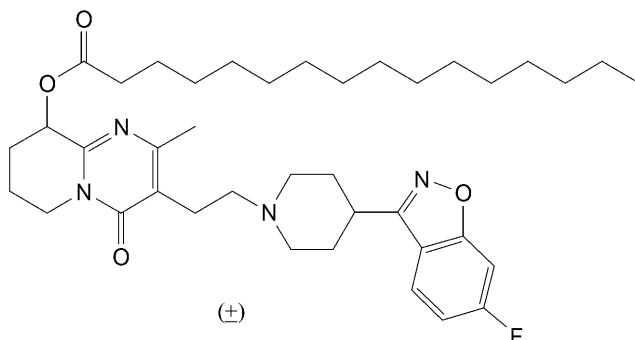
持続放出性注射可能懸濁液製剤

パリペリドンエステルは、( + ) - 及び ( - ) - パリペリドンのラセミ混合物を含有する、ベンズイソキサゾール誘導体の化学分類に属する抗精神病薬であり、それらは、米国特許第 5, 254, 556 号に記載されている（参照により本明細書に組み込まれる）。パリペリドンパルミチン酸エステルの化学名は、( ± ) - 3 - [ 2 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル ) - 1 - ピペリジニル ] エチル ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [ 1, 2 - a ] ピリミジン - 9 - イルヘキサデカノアートである。構造式は、以下である。

#### 【 0 0 4 0 】

##### 【 化 1 】

30



#### 【 0 0 4 1 】

40

パリペリドンエステルは、それらの両方が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 5, 254, 556 号及び同第 6, 077, 843 号に記載されるように、医薬賦形剤で注入可能な剤形に製剤化され得る。注入可能な製剤は、水性担体内で製剤化され得る。

#### 【 0 0 4 2 】

好適な水性デポー製剤は、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 6, 077, 843 号に記載されている。3 ヶ月製剤は、約 20 µm 未満 ~ 約 3 µm の平均寸法を有するであろう。好ましくは、粒子は、約 10 µm ~ 約 3 µm、好ましくは約 9 µm ~ 約 4 µm の平均粒径 ( d 5 0 ) を有するであろう。

#### 【 0 0 4 3 】

50

1ヶ月水性製剤は、好適には、ナノ粒子が約2000nm未満～約100nmの平均寸法である、ナノ粒子懸濁液である。好適には、ナノ粒子は、約1600nm～約400nm、最も好適には、約1400nm～約900nmの平均粒径(d50)を有する。好適には、d90は、約5,000nm未満、より好適には、約4,400nm未満である。  
【0044】

本明細書で使用されるように、約2,000nm未満の有効な平均粒径(d50)は、沈殿場流動文画、光子相関分光、又はディスク遠心分離等の当該技術分野に既知の従来の技術によって測定される時に、少なくとも50%の粒子が2,000nm未満の直径を有することを意味する。有効な平均粒径に関して、少なくとも90%、例えば、約5,000nmが好適である。最も好適には、約90%の粒子は、約4,400nm未満の寸法を有する。

10

## 【0045】

好適な水性ナノ粒子デポー1ヶ月製剤は、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第6,555,544号に記載されている。本発明の一実施形態では、製剤には、ナノ粒子、界面活性剤、懸濁化剤、並びに防腐剤、緩衝剤、及び等張化剤からなる群から選択される、任意の1つ以上の付加的成分が含まれる。

## 【0046】

有用な表面変性剤のパリペリドンパルミチン酸エステル製剤は、活性薬剤の表面に物理的に付着するが、そこに化学的に結合しないものを含むと考えられる。好適な表面変性剤は、好適には、既知の有機及び無機医薬賦形剤から選択され得る。そのような賦形剤は、種々のポリマー、低分子量オリゴマー、天然物、及び界面活性剤を含む。好適な表面変性剤は、非イオン性及びアニオン性界面活性剤を含む。賦形剤の代表的な例として、ゼラチン、カゼイン、レシチン(ホスファチド)、アラビアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、グリセリルモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化剤、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル(例えば、セトマクロゴール1000等のマクロゴールエーテル)、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(例えば、市販のTWEENS(商標))、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、ホスフェート、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、非晶質セルロース、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール(PVA)、ポロキサマー、チロキサポール、及びポリビニルピロリドン(PVP)が挙げられる。これらの賦形剤の大半は、American Pharmaceutical Association及びThe Pharmaceutical Society of Great Britainから共同出版された、the Handbook of Pharmaceutical Excipients, the Pharmaceutical Press, 1986に詳細に記載されている。表面変性剤は、市販されており、及び/又は当該技術分野において既知の技術によって調製され得る。2つ以上の表面変性剤は、組み合わせて使用され得る。

20

30

40

## 【0047】

特に好ましい表面変性剤としては、ポリビニルピロリドン、チロキサポール、ポロキサマー、例えば、BASFから入手可能なエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるPLURONIC(商標)F68、F108、及びF127;ポロキサミン、例えば、BASFから入手可能なエチレンジアミンへのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドの逐次付加から得られる四官能性ブロックコポリマーであるTETRONIC(商標)908(T908);デキストラン;レシチン;Cytex Industriesから入手可能なスルホコハク酸ナトリウムのジオクチルエステルであるAerosol OT(商標)(AOT);DuPontから入手可能なラウリル硫酸ナトリ

50

ウムであるDUPONOL(商標)P; Rohm and Haasから入手可能なアルキルアリールポリエーテルスルホン酸塩であるTRITON(商標)X-200; ICI Speciality Chemicalsから入手可能なポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルであるTWEEN(商標)20、40、60、及び80; 脂肪酸のソルビタンエステルであるSPAN(商標)20、40、60、及び80; Hercules, Inc. から入手可能な脂肪酸のソルビタンエステルであるARLACEL(商標)20、40、60、及び80; Union Carbideから入手可能なポリエチレングリコールであるCARBOWAX(商標)3550及び934; Croda Inc. から入手可能なショ糖ステアリン酸エステル及びショ糖ジステアリン酸エステルの混合物であるCRODESTA(商標)F110; Croda, Inc. から入手可能なCRODESTA(商標)SL-40; ヘキシルデシルトリメチルアンモニウムクロリド(CTAC); ウシ血清アルブミン、及び $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CH_2OH)_4CH_2OH)_2$ であるSA90HCOが挙げられる。特に有用であると判明した表面変性剤には、チロキサポール及びポロキサマー、好適には、Puronic(商標)F108及びPluronic(商標)F68が含まれる。

10

#### 【0048】

Pluronic(商標)F108は、ポロキサマー338に相当し、式 $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$ に概して一致するポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレンブロックコポリマーであり、式中、 $x$ 、 $y$ 、及び $z$ の平均値はそれぞれ128、54、及び128である。ポロキサマー338の他の市販名は、Hodagから入手可能なHodag NONIONIC(商標)1108-F、及びICI Americasから入手可能なSYNPERONIC(商標)PE/F108である。

20

#### 【0049】

パリペリドンパルミチン酸エステル及び表面変性剤の最適相対量は、種々のパラメーターに依存する。表面変性剤の最適な量は、例えば、選択された特定の表面変性剤、ミセルを形成する場合は表面変性剤の臨界ミセル濃度、抗精神病薬の表面積などに基づき得る。特定の表面変性剤は、好ましくはパリペリドンパルミチン酸エステルの表面積1平方メートル当たり約0.1~約1mgの量で存在する。パリペリドンパルミチン酸エステル(9-パルミチン酸ヒドロキシリスぺリドン)の場合において、表面変性剤として、PLURONIC(商標)F108を使用することが好適であり、約6:1の両方の成分の相対量(w/w)が好適である。

30

#### 【0050】

本発明の粒子は、液分散媒体内で、パリペリドンパルミチン酸エステルを分散させる工程と、粉碎媒体の存在下で、抗精神病薬の粒径を有効な平均粒径に減少させるように、機械的手段を適用する工程とを含む方法によって調製され得る。粒子は、表面変性剤の存在下で、寸法を減少することができる。あるいは、粒子は、摩耗後、表面変性剤と接触することができる。

#### 【0051】

本明細書に記載の1ヶ月製剤の粒子を調製するための一般的な手順は、(a)微粉化形態のパリペリドンパルミチン酸エステルを得る工程と、(b)微粉化されたパリペリドンパルミチン酸エステルを液体媒体に添加して、プレミックスを形成する工程と、(c)有効な平均粒径に減少させるために、粉碎媒体の存在下で、プレミックスを機械的手段に供する工程とを含む。

40

#### 【0052】

微粉化形態のパリペリドンパルミチン酸エステルは、当該技術分野において既知の技術を用いて調製され得る。ふるい分析によって決定されるように、微粉化されたパリペリドンパルミチン酸エステルの粒径が約100µm未満であることが好適である。微粉化されたパリペリドンパルミチン酸エステルの粒径が約100µmを超える場合、次に、パリペリドンパルミチン酸エステルの粒子を100µm未満の寸法に減少させることが好適であ

50

る。

【0053】

次に、微粉化されたパリペリドンパルミチン酸エステルは、プレミックスを形成するために本質的に不溶性である、液体媒体に添加され得る。液体媒体中のパリペリドンパルミチン酸エステルの濃度（重量パーセントによる重量）は大きく異なり得、選択される抗精神病薬、選択される表面変性剤、及び他の要因に依存する。組成物中のパリペリドンパルミチン酸エステルの好適な濃度は、約0.1～約60%まで幅があり、好適には、約0.5～約30%であり、より好適には、約7%（w/v）である。1ml当たり約100mg当量のパリペリドン、又は1ml当たり約156mgのパリペリドンパルミチン酸エステルの濃度を使用することが目下好適である。

10

【0054】

より好適な手順は、有効な平均粒径を減少させるために機械的手段に供する前のプレミックスへの表面変性剤の添加を含む。表面変性剤の濃度（重量パーセントによる重量）は、約0.1%～約90%、好適には、約0.5%～約80%まで幅があり得、より好適には、約7%（w/v）である。

【0055】

プレミックスは、分散内の有効な平均粒径を約2,000nm未満に減少させるために、それを機械的手段に供することにより、直接使用され得る。ボールミルが摩耗に使用される時、プレミックスを直接使用することが好適である。あるいは、抗精神病薬、及び任意で、表面変性剤は、均質分散が達成されるまで、例えば、ローラーミル又はコーレス型混合器等の好適な攪拌を用いて液体媒体内で分散され得る。

20

【0056】

抗精神病薬の有効な平均粒径を減少させるために適用される機械的手段は、便宜上、分散ミルの形態を取り得る。好適な分散ミルには、ボールミル、磨砕ミル、振動ミル、遊星ミル、サンドミル及びビーズミル等の媒体ミルが含まれる。媒体ミルは、粒径の所望の減少を提供するために必要とされるミリング時間が比較的短いため、好適である。媒体ミリングについて、プレミックスの見かけ粘度は、好適には、約0.1Pa・s～約1Pa・sである。ボールミリングについて、プレミックスの見かけ粘度は、好適には、約1mPa・s～約100mPa・sである。

【0057】

粒径を減少させる工程の粉砕媒体は、剛性媒体から選択することができ、好ましくは約3mm未満、より好ましくは約1mm未満の平均寸法を有する球状又は粒状の形態である。このような媒体は、望ましくは、本発明の粒子の処理時間を短縮し、粉砕装置の摩耗を減らすことができる。粉砕媒体のための材料の選択は、重要ではないと考えられる。しかしながら、マグネシア、ケイ酸ジルコニウム、及びガラス粉砕媒体で安定化された約95%ZrO<sub>2</sub>は、医薬組成物の調製に許容可能な粒子を提供する。更に、ポリマービーズ、ステンレス鋼、チタニア、アルミナ、及びイットリウムで安定化された約95%ZrO<sub>2</sub>等の他の媒体が有用である。好適な粉砕媒体は、約2.5g/cm<sup>3</sup>を超える密度を有し、マグネシア及びポリマービーズで安定化された約95%ZrO<sub>2</sub>を含む。

30

【0058】

摩耗時間は大きく異なり、特定の機械的手段及び選択される処理条件に主に依存し得る。ローリングミルについて、粒径の小さい粒子では最大2日間又はそれ以上の処理時間が必要とされ得る。

40

【0059】

粒子は、抗精神病薬を著しく分解しない温度で寸法を減少しなければならない。約30～約40℃未満の処理温度が、通常、好適である。必要に応じて、処理装置は、従来の冷却装置で冷却され得る。該方法は、従来、周辺温度の条件下、及び粉砕処理に安全かつ効果的な処理圧力で実行される。

【0060】

表面変性剤は、プレミックス中に存在しない場合、摩耗後に、上でプレミックスに関し

50

て記載される量を分散物に添加されなければならない。その後、分散物は、例えば、激しく振盪することにより混合され得る。任意で、分散物は、例えば、超音波電力供給を用いて、分散工程に供され得る。

#### 【0061】

本発明に記載の水性組成物は、好都合に、懸濁化剤及び緩衝剤、並びに任意で防腐剤及び等張剤のうちの1つ以上を更に含む。特定の材料は、これらの薬剤のうちの2つ以上として同時に機能し得、例えば、防腐剤及び緩衝剤のように作用するか、あるいは緩衝剤及び等張剤のように作用し得る。

#### 【0062】

本発明に記載の水性懸濁液中での使用のための好適な懸濁化剤は、セルロース誘導体、例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、キトサン、デキストラン、ゼラチン、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン、及びポリオキシ-プロピレンエーテルである。好適には、カルボキシメチルセルロースナトリウムは、約0.5～約2%、最も好適には、約1% (w/v) の濃度で使用される。

10

#### 【0063】

本発明による水性懸濁液中で使用するために記載された界面活性剤から選択される好適な湿潤剤は、ソルビタンエステルのポリオキシエチレン誘導体、例えば、ポリソルビン酸20及びポリソルビン酸80、レシチン、ポリオキシエチレン、及びポリオキシプロピレンエーテル、デオキシコール酸ナトリウムである。好適には、ポリソルビン酸20は、約0.5～約3%、より好適には、約0.5～約2%、最も好適には、約1.1% (w/v) の濃度で使用される。

20

#### 【0064】

好適な緩衝剤は、弱酸の塩であり、分散体を極めてわずかに塩基性(最大約8.5 pH値)、好適には、約7～約7.5のpH範囲に中性化するのに十分な量で使用されるべきである。リン酸水素二ナトリウム(無水)(典型的には、約0.9% (w/v))及びリン酸二水素ナトリウム一水和物(典型的には、約0.6% (w/v))の混合物の使用が特に好適である。この緩衝剤は、分散体を等張性にし、加えて、その中に懸濁されるエステルの凝集傾向を低下させる。

#### 【0065】

防腐剤は、安息香酸、ベンジルアルコール、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、クロロブトール、没食子酸塩、ヒドロキシベンゾエート、EDTA、フェノール、クロロクレゾール、メタクレゾール、塩化ベンゼトニウムクロライド、ミリスチル-ガンマ-塩化ピコリニウム、硝酸フェニルアセタート、及びチメロサルからなる群から選択することができる、抗菌剤及び抗酸化剤である。特に、それは、最大約2% (w/v)、好適には、最大約1.5% (w/v) の濃度で使用され得るベンジルアルコールである。

30

#### 【0066】

等張剤は、例えば、塩化ナトリウム、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、乳糖、硫酸ナトリウムである。懸濁液は、好都合に、約0%～約10% (w/v) の等張剤を含む。マンニトールは、約0%～約7%の濃度で使用され得るが、より好ましくは、恐らくイオンが懸濁されたエステルの凝集を阻止するのを助けるため、約1%～約3% (w/v)、特に約1.5%～約2% (w/v) の1つ以上の電解質が、懸濁液を等張性にするために使用される。特に、緩衝剤の電解質は、等張剤としての機能を果たす。

40

#### 【0067】

注入可能なデポー製剤の特に望ましい特性は、それが投与され得る容易性に関連する。特に、そのような注入は、できる限り短い時間内で、できる限り細い針を使用して実行可能でなければならない。これは、粘度を約75 mPa・s未満、好適には、約60 mPa・s未満に保つことによって、本発明の水性懸濁液を用いて達成することができる。そのような粘度又はそれを下回る粘度の水性懸濁液は、両方ともに、シリンジ内に(例えば、

50

バイアルから)容易に取り込まれ、細針(例えば、21G 3.8cm(1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>インチ)、22G 2インチ、22G 3.2cm(1<sup>1</sup>/<sub>4</sub>インチ)、又は23G 2.5cm(1インチ)針)を介して注入され得る。好適な注入用針は、22G 22G 3.8cm(1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>インチ)のレギュラーウォール及び23G 2.5cm(1インチ)のレギュラーウォール針である。

#### 【0068】

理想的には、本発明に記載の水性懸濁液は、注入量を最小限に保つように耐えることができる程度の、多くのプロドラッグ、及びできる限り少量の他の材料を含む。特に、3ヶ月製剤では、組成は、(a)約280~約350mg/mLのプロドラッグ、(b)約8~約12mg/mLの湿潤剤、(c)約16~約22mg/mLの、中性~ごくわずかに塩基性(pH8.5)にするための1つ又は2つ以上の緩衝剤、(d)約65~約85mg/mLの懸濁化剤、(e)最大約2%(w/v)の防腐剤、及び(f)100%まで適量の水であろう。最も好ましくは、3ヶ月製剤中の非活性成分は、ポリソルベート20(約10mg/mL)、ポリエチレングリコール4000(約75mg/mL)、クエン酸一水和物(約7.5mg/mL)、リン酸二水素ナトリウム一水和物(約6mg/mL)、水酸化ナトリウム(約5.4mg/mL)、及び注射用水であろう。特に、1ヶ月製剤のこのような組成は、組成物の全容量に基づく重量により、(a)約3%~20%(w/v)のプロドラッグ、(b)約0.5%~2%(w/v)の湿潤剤、(c)組成物を中性~ごくわずかに塩基性(pH8.5)にするのに十分な1つ又は2つ以上の緩衝剤、(d)約0.5%~約2%(w/v)の懸濁化剤、(e)最大約2%(w/v)の防腐剤、及び(f)100%まで適量の水を含むであろう。好適には、水性懸濁液は、無菌条件下で作製され、防腐剤は使用されない。無菌でパリペリドンパルミチン酸エステルを調製する適切な方法は、国際公開第2006/114384号に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0069】

好適な水性剤形は、ポリソルビン酸20、ポリエチレングリコール4000、クエン酸一水和物、無水リン酸一水素二ナトリウム、親油性二水素リン酸塩一水和物、水酸化ナトリウム、及び注入用の水である、非活性成分を含有する。

#### 【0070】

本明細書で使用されるように、投与量又は用量は、パリペリドンパルミチン酸エステルのミリグラム(mg)で表される。パリペリドンパルミチン酸エステル用量は、パリペリドンのmg当量(mg当量)で表され得、約39、78、117、156、及び234mgのパリペリドンパルミチン酸エステルが、それぞれ、約25、50、75、100、及び150mg当量のパリペリドンに相当する。3ヶ月デポー剤の投与では、患者に、約175mg当量~約525mg当量のパリペリドン又は約273mg~約819mgのパリペリドンパルミチン酸エステルを投薬することが好適である。

#### 【0071】

本明細書で使用される「抗精神病薬」又は「抗精神病薬の薬物療法」という用語は、精神病性障害の患者において精神病の症状を減らすか又は改善するために使用される任意の薬物療法を意味する。

#### 【0072】

本明細書で使用される「精神病患者」という用語は、「精神障害」の治療又は実験対象となっているヒトを指し、「精神疾患」は、the Diagnostic and Statistical Manual(DSM-IV)、米国心理学会(American Psychological Association)(APA)に提供されているものを指す。当業者は、パリペリドンエステル(例えば、パリペリドンパルミチン酸エステル)が、リスペリドンの全ての既知の使用のために精神病患者に投与され得ることを理解する。このような精神障害としては、統合失調症、双極性障害、又は他の病状であって、精神病、攻撃的行動、不安神経症、若しくはうつ病が明示される症状が挙げられるが、これらに限定されない。統合失調症は、分類295.x x等のDSM-IV-TRにおいて、統合失調症、統合失調症性感情



障害、及び統合失調症様障害を特徴とする状態を指す。双極性障害は、双極性障害Ⅰ及び双極性障害Ⅱを含む分類296.x x等のDSM-Ⅳ-TRにおいて、双極性障害を特徴とする状態を指す。DSM-Ⅳ-TRは、Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric AssociationのTask Forceによって調製されており、診断分類における明確な説明を提供する。精神病であるか、あるいは精神病特性に関連し得る病理学的精神状態は、DSM-Ⅳ-TRにおいて特徴付けられた以下の障害を含むが、それらに限定されない。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, 3rd Ed. (1994)。

当業者は、病理学的精神状態のための代替的な命名、疾病分類、及び分類システムが存在し、これらのシステムが、医学における科学的進歩とともに進化することを認識する。治療され得る病理学的精神状態の例には、軽度精神遅滞(317)、中等度精神遅滞(318.0)、重度精神遅滞(318.1)、最重度精神遅滞(318.2)、特定不能の精神遅滞重症度(319)、自閉症障害(299.00)、レット障害(299.80)、小児期崩壊性障害(299.10)、アスペルガー障害(299.80)、特定不能の広汎性発達障害(299.80)、注意欠陥/多動性障害混合型(314.01)、注意欠陥/多動性障害不注意優位型(314.00)、注意欠陥/多動性障害衝動性優位型(314.01)、注意欠陥/多動性障害NOS(314.9)、行為障害(小児期発症小児期発症及び青年期型312.8)、反抗的行為障害(313.81)、特定不能の破滅行動障害(312.9)、単独攻撃性型(312.00)、行為障害、未分化型(312.90)、トウレット障害(307.23)、慢性運動性又は音声チック障害(307.22)、一過性チック障害(307.21)、チック障害NOS(307.20)、アルコール中毒性せん妄(291.0)、アルコール離脱性せん妄(291.0)、アルコール誘発性持続性認知症(291.2)、妄想を伴うアルコール誘発性精神障害(291.5)、幻覚を伴うアルコール誘発性精神障害(291.3)、アンフェタミン若しくは同様に作用する交感神経作用薬中毒(292.89)、アンフェタミン若しくは同様に作用する交感神経作用薬せん妄(292.81)、妄想を伴うアンフェタミン若しくは同様に作用する交感神経作用薬誘発型精神病(292.11)、幻覚を伴うアンフェタミン若しくは同様に作用する交感神経作用薬誘発型精神病(292.12)、妄想を伴う大麻誘発性精神障害(292.11)、幻覚を伴う大麻誘発性精神障害(292.12)、コカイン中毒(292.89)、コカイン中毒性せん妄(292.81)、妄想を伴うコカイン誘発性精神障害(292.11)、幻覚を伴うコカイン誘発性精神障害(292.12)、ハルシノジェン中毒(292.89)、ハルシノジェン中毒性せん妄(292.81)、妄想を伴うハルシノジェン誘発性精神障害(292.11)、妄想を伴うハルシノジェン誘発性精神障害(292.12)、ハルシノジェン誘発性気分障害(292.84)、ハルシノジェン誘発性不安障害(292.89)、特定不能のハルシノジェン関連障害(292.9)、吸入中毒(292.89)、吸入中毒性せん妄(292.81)、吸入誘発性持続性認知症(292.82)、妄想を伴う吸入誘発性精神障害(292.11)、幻覚を伴う吸入誘発性精神病(292.12)、吸入誘発性気分障害(292.89)、吸入誘発性不安障害(292.89)、特定不能の吸入関連障害(292.9)、オピオイド中毒性せん妄(292.81)、妄想を伴うオピオイド誘発性精神障害(292.11)、オピオイド中毒性せん妄(292.81)、幻覚を伴うオピオイド誘発性精神障害(292.12)、オピオイド誘発性気分障害(292.84)、フェンシクリジン(PCP)若しくは同様に作用するアリアルシクロヘキシルアミン中毒(292.89)、フェンシクリジン(PCP)若しくは同様に作用するアリアルシクロヘキシルアミン中毒性せん妄(292.81)、妄想を伴うフェンシクリジン(PCP)若しくは同様に作用するアリアルシクロヘキシルアミン誘発性精神障害(292.11)、幻覚を伴うフェンシクリジン(PCP)若しくは同様に作用するアリアルシクロヘキシルアミン誘発性精神障害(292.12)、フェンシクリジン(PCP)若しくは同様に作用するアリアルシクロヘキシルアミン気分障害(292.84)、フェンシクリジン(PCP)若しくは同様に

10

20

30

40

50

作用するアリアルシクロヘキシルアミン誘発性不安障害（２９２．８９）、特定不能のフェンシクリジン（PCP）若しくは同様に作用するアリアルシクロヘキシルアミン関連障害（２９２．９）、鎮静薬、睡眠薬、若しくは抗不安薬中毒（２９２．８９）、鎮静薬、睡眠薬、若しくは抗不安薬中毒性せん妄（２９２．８１）、鎮静薬、睡眠薬、若しくは抗不安薬離脱せん妄（２９２．８１）、鎮静薬、睡眠薬、若しくは抗不安薬誘発性持続性認知症（２９２．８２）、妄想を伴う鎮静薬、睡眠薬、若しくは抗不安薬誘発性精神障害（２９２．１１）、幻覚を伴う鎮静薬、睡眠薬、若しくは抗不安薬誘発性精神障害（２９２．１２）、鎮静薬、睡眠薬、若しくは抗不安薬誘発性気分障害（２９２．８４）、鎮静薬、睡眠薬、若しくは抗不安薬誘発性不安障害（２９２．８９）、他（又は未知）の薬物中毒（２９２．８９）、他（又は未知）の薬物誘発性せん妄（２９２．８１）、他（又は未知）の薬物誘発性持続性認知症（２９２．８２）、妄想を伴う他（又は未知）の薬物誘発性精神障害（２９２．１１）、幻覚を伴う他（又は未知）の薬物誘発性精神障害（２９２．１２）、他（又は未知）の薬物誘発性気分障害（２９２．８４）、他（又は未知）の薬物誘発性不安障害（２９２．８９）、特定不能な他（又は未知）の薬物障害（２９２．９）、脅迫性障害（３０３．３）、心的外傷後ストレス障害（３０９．８１）、全般性不安障害（３００．０２）、特定不能な不安障害（３００．００）、身体醜形障害（３００．７）、心気症（又は心気性神経症）（３００．７）、身体化障害（３００．８１）、識別不能型身体表現性障害（３００．８１）、特定不能な身体表現性障害（３００．８１）、間欠性爆発性障害（３１２．３４）、窃盗癖（３１２．３２）、病的賭博（３１２．３１）、放火狂（３１２．３３）、抜毛狂（３１２．３９）、及び衝動調節障害NOS（３１２．３０）、統合失調症、妄想型、（２９５．３０）、統合失調症、解体型（２９５．１０）、統合失調症、緊張型、（２９５．２０）、統合失調症、非定型型（２９５．９０）、統合失調症、残存型（２９５．６０）、統合失調症様障害（２９５．４０）、統合失調性感情障害（２９５．７０）、妄想性障害（２９７．１）、短期精神病性障害（２９８．８）、共有精神病性障害（２９７．３）、妄想を伴う全身病状による精神病性障害（２９３．８１）、幻覚を伴う全身病状による精神病性障害（２９３．８２）、特定不能な精神病性障害（２９８．９）、大鬱、単一エピソード、重度、精神病性特徴なし（２９６．２３）、大鬱、再発性、重度、精神病性特徴なし（２９６．３３）、双極性障害、混合、重度、精神病性特徴なし（２９６．６３）、双極性障害、混合、重度、精神病性特徴あり（２９６．６４）、双極性障害、躁病性、重度、精神病性特徴なし（２９６．４３）、双極性障害、躁病性、重度、精神病性特徴あり（２９６．４４）、双極性障害、鬱病、重度、精神病性特徴なし（２９６．５３）、双極性障害、鬱病、重度、精神病性特徴あり（２９６．５４）、双極性II障害（２９６．８９）、特定不能な双極性障害（２９６．８０）、人格障害、パラノイア（３０１．０）、人格障害、統合失調症（３０１．２０）、人格障害、統合失調症性（３０１．２２）、人格障害、反社会的（３０１．７）、並びに人格障害、境界（３０１．８３）が挙げられるが、それらに限定されない。丸括弧内の数字は、DSM-IV-TR分類を指す。

#### 【００７３】

本明細書で使用される「治療的に有効な量」という用語は、治療される疾患若しくは障害の症状の緩和を含む、研究者、医師、又は他の臨床医により求められているヒトにおける生体学的反応又は医薬反応を引き出す活性化化合物又は薬学的作用物質の量を意味する。

#### 【００７４】

疾患の治療分野の当業者は、上に列記される疾患の治療のために、投与すべき有効な量のパリペリドンを経口投与することが容易に決定することができる。一例として、精神障害の治療のためのパリペリドンの有効な量は、１日当たり約０．０１mg/体重kg～約２mg/体重kgである。毎月のデポー剤の投与では、患者に、約２５mg当量～約１５０mg当量のパリペリドン又は約３９mg～約２３４mgのパリペリドンパルミチン酸エステルを投与することが好適である。パリペリドンパルミチン酸エステルの量は、パルミチン酸部分がエステルから除去された後に、パリペリドンの等価線量を提供するのに十分な量で提供される（例えば、１５６mgは、パリペリドン１００mgに相当する）。３ヶ月デポー剤の投与で

は、患者に、約 175 mg 当量～約 525 mg 当量のパリペリドン又は約 273 mg～約 819 mg のパリペリドンパルミチン酸エステルを投薬することが好適である。

【0075】

【表4】

表3. PP1M及びPP3MのPP (mg) とパリペリドン (mg 当量) との変換

PP1M投与量 (PP(mg))	PP1M投与量 (パリペリドン(mg 当量))	PP3M投与量 (PP(mg))	PP3M投与量 (パリペリドン(mg 当量))
78mg	50mg 当量	273mg	175mg 当量
117mg	75mg 当量	410mg	263mg 当量
156mg	100mg 当量	546mg	350mg 当量
234mg	150mg 当量	819mg	525mg 当量

10

PP：パリペリドンパルミチン酸エステル、PP3M：PPの3ヶ月製剤、PP1M：PPの1ヶ月製剤。

【0076】

以下の非限定的な例は、本発明を更に図解するために提供される。

【実施例】

【0077】

実施例1. 方法論

母集団薬物動態モデル

統合失調症を有する対象の以前の研究からのデータに基づいて、包括的な母集団薬物動態(PK)モデルを、パリペリドンパルミチン酸エステルのために開発した。簡単に言うと、母集団PKモデルは、1次条件付き評価方法(FOCE)を使用して、PP3Mの投与量を1回及び複数回投与した後、パリペリドンの母集団PKパラメーターを評価するために開発された。母集団PKモデルは、第I相試験(NCT01559272)及び第III相試験(NCT01529515)から得られたデータを使用して構築された。最終母集団PKモデルは、651人の患者から得られた8990のPKサンプルに基づいた。

20

【0078】

PP1M及びPP3Mのモデルは、1次排泄を有する1コンパートメントモデルであった。PP1Mの吸収サブモデルでは、投与量のフラクションは、0次プロセスにより比較的速く中心コンパートメントに入った。一定のラグタイムの後、投与量の残りのフラクションは、1次プロセスにより体循環に入った。PP3Mの吸収サブモデルは、2つの可飽和吸収プロセスで構成された。

30

【0079】

モデルに基づくシミュレーション

既定の投与レジメンのシナリオをシミュレートするために、母集団PKモデルを使用した。

【0080】

5000人の患者から得られたプロフィールを使用した最終母集団PKモデルの評価に基づいて、パリペリドンの血漿濃度をシミュレートした。シミュレーション用の患者母集団は、PP1M<sup>4</sup>及びPP3Mのモデルの開発に使用されたデータセット内の患者から得られた人口統計データを置き換えて、サンプリングすることにより構築された。PKシミュレーションは、NONMEMバージョン7.3.0で実施し、NONMEM出力のデータ管理/処理は、R3.0.2(NONMEM User Guides, Icon Development solutions, Ellicott City, MD)を使用して行った。シミュレートした血漿濃度-時間プロフィールの母集団中央値及び90%予測区間をプロットし、図に示して結果を評価した。

40

【0081】

投与期間及び抜かした投与量

・シミュレーションを実施して、以下の間の投与期間を評価した。

(i) 17週間及び±1週間の投与期間におけるPP1M(150又は50mg 当量

50

) から P P 3 M ( 5 2 5 又は 1 7 5 m g 当量 ) への切り替え、及び

( i i ) 定期的な 1 2 週間及び  $\pm 1 \sim 3$  週間の投与期間における P P 3 M ( 5 2 5 又は 1 7 5 m g 当量 ) を使用した維持療法。

・また、3 度目の 5 2 5 m g 当量の P P 3 M 投与量を抜かし、最後の投与量からの持続時間に基づいて治療を再開した場合の抜かした投与量のシナリオについて、パリペリドン血漿濃度 - 時間プロファイルをシミュレートした。

【 0 0 8 2 】

【表 5】

表 4. P P 1 M 及び P P 3 M の P P ( m g ) とパリペリドン ( m g 当量 ) との変換

PP1M投与量 (PP(mg))	PP1M投与量 (パリペリドン(mg当量))	PP3M投与量 (PP(mg))	PP3M投与量 (パリペリドン(mg当量))
78mg	50mg当量	273mg	175mg当量
117mg	75mg当量	410mg	263mg当量
156mg	100mg当量	546mg	350mg当量
234mg	150mg当量	819mg	525mg当量

10

P P : パリペリドンパルミチン酸エステル、P P 3 M : P P の 3 ヶ月製剤、P P 1 M : P P の 1 ヶ月製剤。

【 0 0 8 3 】

【表 6】

表 5. 抜かした投与量のシミュレーションの投与再開レジメン

20

抜かした投与量の時間間隔	再開治療
< 4 ヶ月	PP3MをQ12Wで継続する
4 ~ 9 ヶ月	1 週間空けた 2 回の PP1M の三角筋注射で治療を再開し、その後、PP3M を Q12W で投与する
> 9 ヶ月	1 日目に 150mg 当量の PP1M を三角筋注射し、8 日目に 100mg 当量の PP1M を三角筋注射し、その後、PP1M を更に 3 回注射した後、PP3M を Q12W で継続投与する

・更に、複数回の P P 3 M 投与量を中止した後、時間に対するパリペリドン血漿濃度をシミュレートした。

【 0 0 8 4 】

30

Q 1 2 W 対 Q 1 3 W の評価

・また、最後に、P P 3 M を使用して定常状態で Q 1 2 W 対 Q 1 3 W の投与を比較するために、及び実際の 3 ヶ月の投与 ( 1 3 週間 ) の影響をパリペリドン濃度で実証するために、シミュレーションを実施した。

【 0 0 8 5 】

結果：

図 1 では、1 7 週間  $\pm$  1 週間の不履行における P P 1 M から P P 3 M への切り替えで以下の結果を生じる。

【 0 0 8 6 】

【表 7】

40

表 6

期間		C <sub>min</sub> (ng/mL)
+1 週間 50mg 当量の PP1M を 175mg 当量の PP3M 投与量へ切り替えた	参考	11. 6
	変更	10. 2
-1 週間 150mg 当量の PP1M を 525mg 当量の PP3M 投与量へ切り替えた	参考	58. 2
	変更	60. 2

【 0 0 8 7 】

図 1 に示すように、1 7 週間の代わりに 1 8 週間で 5 0 m g 当量の P P 1 M から 1 7 5 m g 当量の P P 3 M に切り替えると、C<sub>min</sub> が 1 1 . 6 n g / m L から 1 0 . 2 n g / m L に低下し、1 7 週間の代わりに 1 6 週間で 1 5 0 m g 当量の P P 1 M から 5 2 5 m g

50

当量の P P 3 M に切り替えると、 $C_{max}$  が  $58.2 \text{ ng/mL}$  から  $60.2 \text{ ng/mL}$  に上昇した。P P 1 M から P P 3 M への切り替え時に  $\pm 1$  週間の期間が許容される場合、これらの血漿濃度の変化は比較的小さい。

【 0 0 8 8 】

図 2 A ~ 2 B では、P P 3 M を 1 2 週間の投与週間でモデル化した。図 2 A では、P P 3 M の最高投与量濃度の  $525 \text{ mg}$  当量を使用して - X 週間のシミュレーションを実施し、最悪のシナリオ（即ち、 $C_{max}$  の最大上昇 %）をシミュレートした。

【 0 0 8 9 】

【表 8】

表 7

525mg当量のPP3M	$C_{max}(\text{ng/mL})$
参考	56.4
変更(-1週間)	57.1
変更(-2週間)	58.0
変更(-3週間)	58.8

【 0 0 9 0 】

図 2 B では、最低投与量が最も短い見かけの  $t_{1/2}$  を有するため、P P 3 M の最低投与量濃度の  $175 \text{ mg}$  当量を使用して + X 週間のシミュレーションを実施し、最悪のシナリオ（即ち、 $C_{min}$  の最大低下 %）をシミュレートした。

【 0 0 9 1 】

【表 9】

表 8

175mg当量のPP3M	$C_{min}(\text{ng/mL})$
参考	11.0
変更(+1週間)	10.3
変更(+2週間)	9.7
変更(+3週間)	9.0

【 0 0 9 2 】

P P 3 M で安定化した後、 $175 \text{ mg}$  当量の P P 3 M を投与：

予定より 1 週間後： $C_{min}$  は  $0.7 \text{ ng/mL}$  低下した。

予定より 2 週間後： $C_{min}$  は  $1.3 \text{ ng/mL}$  低下した。

予定より 3 週間後： $C_{min}$  は  $2.0 \text{ ng/mL}$  低下した。

【 0 0 9 3 】

P P 3 M で安定化した後、 $525 \text{ mg}$  当量の P P 3 M を投与：

予定より 1 週間前： $C_{max}$  は  $0.7 \text{ ng/mL}$  上昇した。

予定より 2 週間前： $C_{max}$  は  $1.6 \text{ ng/mL}$  上昇した。

予定より 3 週間前： $C_{max}$  は  $2.4 \text{ ng/mL}$  上昇した。

【 0 0 9 4 】

図 2 B は、最大可能期間の + 3 週間を用いて 1 2 週間で行ったシミュレーションを示す。しかしながら、3 ヶ月は 1 3 週間であり、したがってシミュレーションは 3 ヶ月 + 2 週間の期間を例証する。これらの血漿濃度の変化は比較的小さく、P P 3 M の Q 1 2 W での投与について  $\pm 3$  週間の期間の正当性を示し、これは Q 1 3 W（即ち、3 ヶ月毎）での投与では  $\pm 2$  週間の期間に相当する。

【 0 0 9 5 】

図 4 A ~ 4 C は、様々な時間間隔における P P 3 M（ $525 \text{ mg}$  当量）の予想血漿濃度を示す。同様のパリペリドン血漿結果が他の用量濃度でも見られた。以下の再開治療により、投与量を抜かした前と同様のパリペリドン血漿濃度が得られた。

- P P 3 M を 4 ヶ月末満だけ抜かし、定期的な P P 3 M の注射で治療を再開した。

10

20

30

40

50

- P P 3 Mを4～9ヶ月間抜かし、以下の表に示すレジメンを使用して、1週間空けてP P 1 Mを2回三角筋注射し、その後、P P 3 MをQ 1 2 Wで投与して治療を再開した。

【0096】

【表10】

表9 P P 3 Mを4ヶ月以上～最大9ヶ月間抜かした後の再開レジメン

最後のPP3Mの 投与量	PP1Mの投与、1週間空けた2回の 投与量(三角筋内)				その後のPP3Mの投与 (三角筋 <sup>a</sup> 又は殿筋内)
	1日目		8日目		8日目の1ヶ月後
175mg当量	50mg当量	→	50mg当量	→	175mg当量
263mg当量	75mg当量	→	75mg当量	→	263mg当量
350mg当量	100mg当量	→	100mg当量	→	350mg当量
525mg当量	100mg当量	→	100mg当量	→	525mg当量

10

- P P 3 Mを9ヶ月を超えて抜かし、P P 3 MをQ 1 2 Wで継続する前に、4ヶ月間P P 1 Mを使用して治療を再開した。

【0097】

・350及び525mg当量のP P 3 Mの中止後、7.5ng/mL以上の濃度が最大10～14ヶ月間維持された。

- 7.5ng/mLのパリペリドン濃度は、60%のD<sub>2</sub>受容体占有に関係しており、抗精神病薬の効果<sup>5</sup>に必要と考えられる。したがって、これらのシミュレーションは、P P 3 Mの維持投与量を9ヶ月以上抜かした場合、(P P 3 Mへの移行前に)P P 1 Mを使用して少なくとも4ヶ月間治療して再開することを支持する。

20

【0098】

追加のシミュレーションも、他の投与量濃度で同様の結果を示した(データは示していない)。

以下の態様を包含し得る。

[1] 注射可能3ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤で治療している、精神科治療を必要とする患者に、注射可能パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤を投与するための投与レジメンであって、前記患者が、9ヶ月以上の期間、次に予定された前記注射可能3ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の維持投与量を抜かしており、

30

(1) 注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の150mg当量の第1の再開負荷投与量を前記患者の三角筋に筋肉内投与する工程と、

(2) 前記第1の再開負荷投与量の投与後、約4日目～約12日目に、前記注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の100mg当量の第2の再開負荷投与量を前記患者の三角筋に筋肉内投与する工程と、

(3) 前記第2の再開負荷投与量の投与後、約23日目～約37日目に、前記注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の50mg当量～約150mg当量の第1の再開維持投与量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程と、

(4) 前記第1の維持追加投与量の投与後、約23日目～約37日目に、注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の約50mg当量～約150mg当量の第2の再開維持投与量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程と、

40

(5) 前記第2の維持投与量の投与後、約23日目～約37日目に、注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の約50mg当量～約150mg当量の第3の再開維持投与量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程と、

(6) 注射可能1ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルの前記第3の維持投与量の投与後、約23日目～約37日目に、前記パリペリドンパルミチン酸エステルの3ヶ月製剤の約175mg当量～約525mg当量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程と、を含む、投与レジメン。

[2] 前記患者が、精神病の治療を必要としている、上記[1]に記載の方法。

[3] 前記患者が、統合失調症の治療を必要としている、上記[2]に記載の方法。

50

[ 4 ] 前記患者が、双極性障害の治療を必要としている、上記 [ 2 ] に記載の方法。

[ 5 ] 注射可能 3 ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤で治療している、精神科治療を必要とする患者に、注射可能パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤を投与するための投与レジメンであって、前記患者が、4 ヶ月以上～最大 9 ヶ月の期間、次に予定された前記注射可能 3 ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の維持投与量を抜かしており、

( 1 ) 注射可能 1 ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の第 1 の再開負荷投与量を前記患者の三角筋に筋肉内投与する工程と、

( 2 ) 前記第 1 の再開負荷投与量の投与後、約 4 日目～約 1 2 日目に、前記注射可能 1 ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルデポ剤の第 2 の再開負荷投与量を前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程と、

( 3 ) 注射可能 1 ヶ月パリペリドンパルミチン酸エステルの前記第 2 の再開負荷投与量の投与後、約 2 3 日目～約 3 7 日目に、前記パリペリドンパルミチン酸エステルの再開 3 ヶ月製剤を約 1 7 5 m g 当量～約 5 2 5 m g 当量の範囲で前記患者の三角筋又は殿筋に筋肉内投与する工程と、を含み、

前記第 1 及び第 2 の再開負荷投与量並びに前記パリペリドンパルミチン酸エステルの再開 3 ヶ月製剤の投与量が、抜かした投与量の量に基づいて以下の表から選択される、投与レジメン。

【表 1 1】

抜かした投与量	PP1Mの投与、1週間空けた2回の 投与量(三角筋内)				その後のPP3Mの投与 (三角筋 <sup>a</sup> 又は殿筋内)
	1日目		8日目		8日目の1ヶ月後
175mg当量	50mg当量	→	50mg当量	→	175mg当量
263mg当量	75mg当量	→	75mg当量	→	263mg当量
350mg当量	100mg当量	→	100mg当量	→	350mg当量
525mg当量	100mg当量	→	100mg当量	→	525mg当量

[ 6 ] 前記患者が、精神病の治療を必要としている、上記 [ 5 ] に記載の方法。

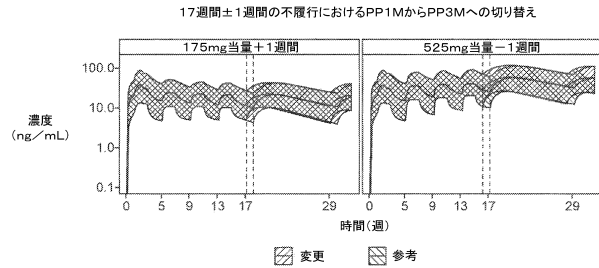
[ 7 ] 前記患者が、統合失調症の治療を必要としている、上記 [ 5 ] に記載の方法。

[ 8 ] 前記患者が、双極性障害の治療を必要としている、上記 [ 5 ] に記載の方法。

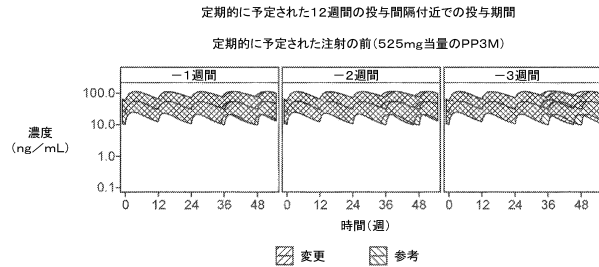
10

20

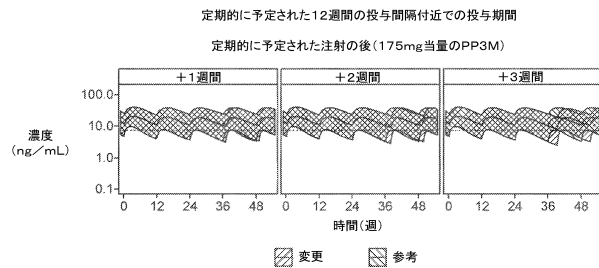
【図 1】



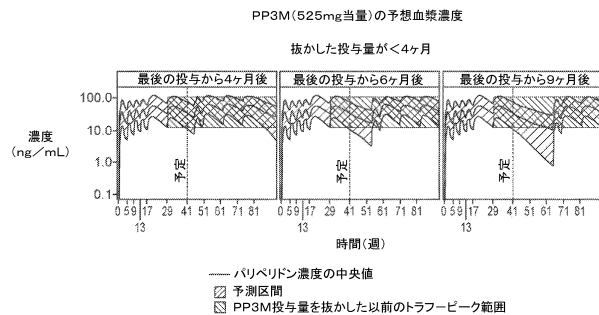
【図 2 A】



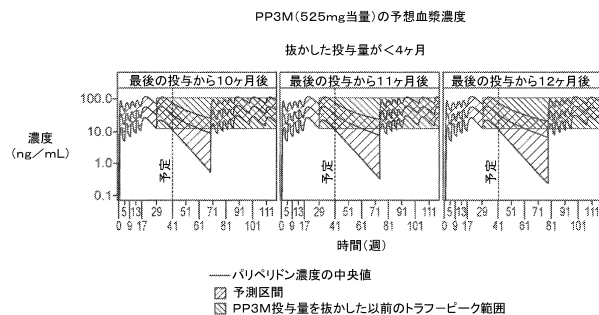
【図 2 B】



【図 4 B】

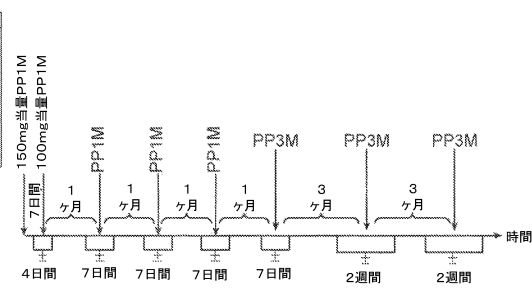


【図 4 C】



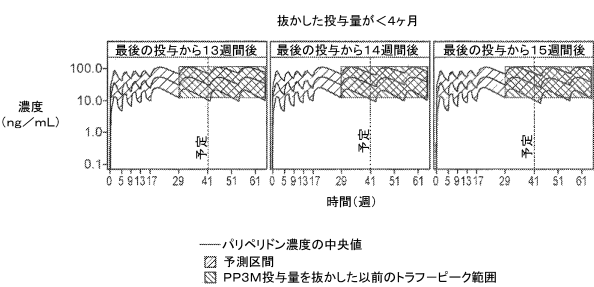
【図 3】

PP1M及びPP3Mの投与レジメンの投与期間の実例



【図 4 A】

PP3M(525mg当量)の予想血漿濃度





---

フロントページの続き

## 早期審査対象出願

(74)代理人 100149010

弁理士 星川 亮

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ゴパル, スリハリ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08560, タイタスビル, トレントン - ハーバートン  
ロード 1125

(72)発明者 ラヴェンステイン, ポーリーン ジェラルダ マリア

ベルギー国 ベー - 2340 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 30

(72)発明者 ルッソ, アルベルト

ベルギー国 ベー - 2340 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 30

(72)発明者 サムタニ, マヘシュ ナライン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08869, ラリタン, 920 ルート 202

審査官 飯濱 翔太郎

(56)参考文献 特表2013-509435(JP, A)

特表2011-506555(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)