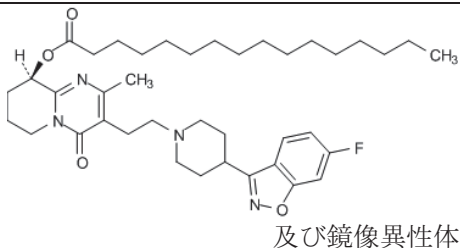
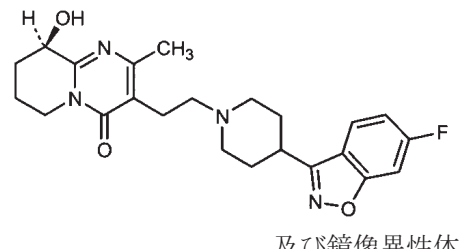


目次

2.6.6	毒性試験の概要文.....	3
2.6.6.1	まとめ.....	3
2.6.6.2	単回投与毒性試験.....	8
2.6.6.3	反復投与毒性試験.....	10
2.6.6.4	遺伝毒性試験.....	13
2.6.6.5	がん原性試験.....	15
2.6.6.6	生殖発生毒性試験.....	18
2.6.6.7	局所刺激性試験.....	20
2.6.6.8	その他の毒性試験.....	20
2.6.6.9	考察及び結論.....	27
2.6.6.10	図表.....	32
2.6.6.11	参考文献.....	32
2.6.7	毒性試験概要表.....	1

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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
AUC _∞	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity time)
AUC _t	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve from time zero to time t)
Cl	クロール (chloride)
C _{max}	最高濃度 (maximum concentration)
DMSO	ジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide)
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)
Hb	ヘモグロビン (hemoglobin)
Ht	ヘマトクリット (hematocrit)
IC ₅₀	50%抑制濃度 (50% inhibitory concentration)
K	カリウム (potassium)
PRL	プロラクチン (prolactin)
RBC	赤血球 (red blood cell)
t _{1/2}	消失半減期 (elimination half-life)
UV	紫外線 (ultraviolet)
WBC	白血球 (white blood cell)

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

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、本剤は月1回の筋肉内投与により血漿中薬物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。なお、本邦においては、リスペリドン及びパリペリドンともに統合失調症治療薬として承認されている。

パリペリドンパルミチン酸エステルは、筋肉内投与後投与部位において大部分がパリペリドン及びパルミチン酸に加水分解される【2.6.4.1 参照】。そのため、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の曝露量はわずかであり、動物及びヒトの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）より低いかあるいはわずかに超える程度であった【2.6.4.3 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（分布、代謝及び排泄）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【2.6.4.1 参照】。

これらのことから、パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時の全身曝露による影響は、パリペリドンを介したものであると推察されるが、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）において既に評価済みである【1.13 2.6.6 参照】。

一方、後述のとおり【2.6.6.9.1 参照】パリペリドンを1日1回反復経口投与したときの曝露量は、パリペリドンパルミチン酸エステルを単回又は月1回反復筋肉内投与したときのパリペリドンの曝露量に比べて高く、筋肉内投与よりも高い全身曝露量で毒性が評価されたことが示されている。

以上のことから、主活性代謝物である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 2.6.6-1）。

また、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%）を超える不純物の安全性を評価した。

なお、本剤に配合される添加物のうち、ポリソルベート 20 は既承認製剤である [REDACTED] 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 (mg) を上回ることから新添加物に該当する。したがって、ポリソルベート 20 の安全性は、 の承認審査時の安全性評価¹⁾ に基づき考察した。更に、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。また、マクロゴール 4000 NF 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、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。

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 2.6.6-1 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 ^{+/+} 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*	パリペリドン	適
		<i>E. coli</i> : WP2 <i>uvrA</i> <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

なお、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【2.6.4.9 及

【表 2.7.1.4 参照】。一方、その他の初期臨床製剤は、
【表 2.6.6-2 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毒性プロファイルを明らかにするために、F011 製剤及び F013 製剤を用いた毒性試験結果を要約する。なお、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。

表 2.6.6-2 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 ^{a)}					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

2.6.6.1.1 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 週後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変化を観察した。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。

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

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) において、全投薬群で眼瞼下垂及び投与部位の硬化、80 mg eq/kg 以上の投与群で鎮静、160 mg eq/kg 投与群で投与部位皮下の白色点が認められた。また、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。投与部位では、全投薬群で用量依存的な肉芽腫性炎症が認められた。

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）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。また、投与部位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。

2.6.6.1.3 遺伝毒性試験

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。

2.6.6.1.4 がん原性試験

ラットを用いた24カ月間反復筋肉内投与がん原性試験（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。

2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験

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。

2.6.6.1.6 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。

2.6.6.1.7 その他の毒性試験

2.6.6.1.7.1 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】。

2.6.6.1.7.2 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。

2.6.6.1.7.3 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[REDACTED]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。

2.6.6.1.7.4 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）を用いた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。

2.6.6.1.7.5 新添加物の毒性試験

(1) ポリソルベート 20

[REDACTED]の承認審査時に、リスペリドンの筋肉内投与試験（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¹⁾、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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

(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。

(3) マクロゴール 4000 NF

マクロゴール 4000 NF を筋肉内投与したときの安全性を、パリペリドンパルミチン酸エステル製剤を用いて実施した毒性試験のプラセボ対照群の成績から評価した。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。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 イヌ単回筋肉内投与毒性試験

【参考資料 4.2.3.1.1, 参考資料 4.2.3.1.2】

【試験方法】

1 群雌雄各 3 例のビーグル犬にパリペリドンパルミチン酸エステル（F011 製剤）を 0（プラセボ）及び 5 mg eq/kg の用量で単回筋肉内投与し、投与後 2 カ月間の観察を行った。投与容量は 0.05 mL/kg とし、左大腿二頭筋に投与した。また、トキシコキネティクス測定のために投薬群の全例から血液サンプルを採取した。

【結果】

観察期間中にパリペリドンパルミチン酸エステル投与に起因する死亡及び体重への影響は認められなかった。一般状態観察において、投与 1 週目から投与部位反応（腫脹、硬化、発赤又は膿瘍形成等）及び浮腫が認められたが、投与 5 週間にはほとんどの動物で回復した。

剖検において、投与部位筋肉に白色の紐状沈着物及び蒼白化並びに皮下組織の癒着が認められた。

病理組織学的検査において、投与部位筋肉に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に被験物質の漏出によると考えられる線維化が認められた。

トキシコキネティクスの測定において、血漿中パリペリドン濃度は投与 292 時間後に最高濃度（ C_{max} ）である 126 ng/mL に達し、77 時間の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）で減少した。

以上のことから、本試験における概略の致死量は 5 mg eq/kg 超と判断した。

2.6.6.2.2 ミニブタ単回筋肉内投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.1.3】

【試験方法】

1群雄性15例のGöttingミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル(F013製剤)を0(プラセボ)、5及び20 mg eq/kgの用量^{注1}で単回筋肉内投与し、投与後5カ月間(投与8, 29, 57, 92又は149日後に各群3例ずつ剖検)の観察を行った。投与容量は、5 mg eq/kg投与群では0.38 mL/箇所、20 mg eq/kg投与群では1.5 mL/箇所とし、各群とも2箇所(左右の大腿二頭筋)に投与した。対照群にはプラセボを1.5 mLの投与容量で同様に投与した。また、トキシコキネティクス測定のために、剖検時に全例から投与部位の組織及び血液を採取した。

【結果】

観察期間中にパリペリドンパルミチン酸エステル投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察において、5 mg eq/kg投与群では投与13日後に12例中1例で身震い、投与15日後に12例中1例で不安定立位、走り回り及び受動性、12例中2例に身震い並びに音及び接触に対する過敏反応、投与20日後に12例中1例に自発運動の低下が認められた。20 mg eq/kg投与群では投与10~22日後にほとんどの動物で緩慢な活動性及び反応、身震い、不安定立位又は平衡障害などの中枢神経系への影響が認められ、一部の動物には異常行動[干し草の中に頭を隠す、おりの中での跳び上がり及び走り回り、哀鳴及びおりの隅に頭を向けた状態での不安定立位、壁に頭を打ちつける]も認められた。また、20 mg eq/kg投与群では15例中7例に軟便、下痢及び摂餌量の減少が投与4~17日後に認められた。この群では投与1~29日後に体重増加量の減少がみられ、一過性の体重減少も認められた。

投与部位の外表観察において、5 mg eq/kg投与群では15例中2例で投与9~15又は12~18日後に軽微な腫脹、20 mg eq/kg投与群では15例中6例で投与8~20日後に軽微から軽度の腫脹が認められた。

剖検において、投与8, 29及び57日後の投薬群の全例で投与部位筋肉の白色巣が認められたが、この所見は以後経時的に軽減し、投与92日後における白色巣は5及び20 mg eq/kg投与群でそれぞれ3例中1例及び3例中2例となり、投与149日後の投与部位筋肉には肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査において、全投薬群ともに投与8及び29日後に高度から重篤な投与部位筋肉の肉芽腫性炎症が用量依存的に認められたが、投与57日後以降経時的に回復性を示し、投与149日後において5 mg eq/kg投与群では軽微な肉芽腫性炎症及び軽微な間質性線維化が3例中1例、20 mg eq/kg投与群では軽微な間質性線維化が3例中2例及び軽微な限局性のマクロファージ集簇が3例中3例に認められたのみであった。なお、投与8, 29及び57日後に軽微から軽度の限局性筋線維壊死及び軽微な再生が認められたが、プラセボ対照群においても投与8及び29日後に亜急性炎症、筋線維壊死及び筋線維の再生が認められたことから、これらの所見は投与によ

^{注1} 100 mg eq/mLの製剤をそれぞれ0.38及び1.5 mL/箇所の容量で2箇所(左右の大腿二頭筋)に投与。ミニブタの体重は約15 kgであり、それぞれ5(≒100×0.38×2÷15)及び20(≒100×1.5×2÷15) mg eq/kgの用量となる。

る物理的な影響であると考えられた。更に、全投薬群では皮下にマクロファージ集簇及び肉芽腫性炎症が認められたが、重症度は経時的に低下した。

トキシコキネティクスの測定において、血漿中パリペリドンの曝露量はおおむね用量に比例し、血漿中パリペリドンの C_{max} は 5 mg eq/kg 投与群で投与 240 時間後、20 mg eq/kg 投与群で投与 192 時間後にそれぞれ 8.09 及び 43.4 ng/mL に達し、投与 264 時間の $t_{1/2}$ で減少した。

筋肉内パリペリドン濃度は、5 及び 20 mg eq/kg 投与群ともに血漿中パリペリドン濃度に比べ、いずれの時点においても高かった。

以上のことから、本試験における概略の致死量は 20 mg eq/kg 超と判断した。

2.6.6.3 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、ラットを用いた 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験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を実施した。

2.6.6.3.1 ラット 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.2.2】

【試験方法】

1 群雌雄各 20 例の Sprague-Dawley ラットにパリペリドンパルミチン酸エステル (F011 製剤) を 0 (プラセボ)、20、80 及び 160 mg eq/kg/月の用量で 1 カ月ごと (4 週間ごと) に 3 カ月間反復筋肉内投与した。投与部位を大腿二頭筋として、20 mg eq/kg 投与群では右側から投与を開始して左右交互に 0.02 mL/100 g の容量で投与し、80 及び 160 mg eq/kg 投与群では毎回左右両側にそれぞれ 0.04 mL/100 g 及び 0.08 mL/100 g を投与した。対照群には 160 mg eq/kg 投与群と同様に左右両側にプラセボを 0.08 mL/100 g の容量で投与した。また、投薬群ではトキシコキネティクス測定のために 1 群雌雄各 6 例をサテライト群として設定し、同様に反復筋肉内投与した。

【用量設定の根拠】

本試験に先立ち、申請製剤とは■■■■及び■■■■の異なる初期製剤 (F004 製剤) を用いて実施した Wistar ラットの 6 カ月間反復筋肉内投与毒性試験 (0、20、80 及び 160 mg eq/kg/月) 【参考資料 4.2.3.2.1】の結果に基づき用量を設定した。

試験期間中にパリペリドンパルミチン酸エステル投与に起因する死亡は認められなかった。主な所見として、一般状態観察において、全投薬群で用量依存的な鎮静が一過性に認められ、80 mg eq/kg 投与群の大部分及び 160 mg eq/kg 投与群の全例で眼瞼下垂が認められた。雄性では全投薬群で用量依存的な体重及び体重増加量の減少、雌性では 20 及び 80 mg eq/kg 投与群で体重増加が認められた。PRL 濃度が全投薬群の雄性及び 160 mg eq/kg 投与群の雌性で統計学的に有意に増加した。PRL 増加に関連した影響として病理組織学的検査では全投薬群の雌性で乳腺の腺房上

皮の限局性過形成，雄性で乳腺の雌性化，精嚢に濃縮分泌物，前立腺背側葉の炎症性浸潤，雌性で下垂体（腺下垂体）に PRL 免疫陽性細胞の減少，生殖器の休止期像，乳腺の発達，乳汁分泌の増加，80 mg eq/kg 以上の投与群の雄性で乳腺の腺房上皮の限局性過形成，PRL 免疫陽性細胞の増加，精細管に鈣質沈着の小病巣，前立腺腹側葉，精嚢及び凝固腺の丈の低い上皮が認められた。また，投与部位では全投薬群で炎症性変化が認められた。

以上の結果から，160 mg eq/kg/月を最高用量とし，以下 80 及び 20 mg eq/kg/月を設定した。

【結果】

試験期間中にパリペリドンパルミチン酸エステル投与に起因する死亡は認められなかった。

160 mg eq/kg 投与群の雌性 1 例で試験 2 日に死亡が認められたが，病理組織学的検査において急性の滲出性炎症がみられたことから，重度の炎症が生じた投与部位からの出血による貧血が死因と考えられた。一般状態観察において，全投薬群で眼瞼下垂及び投与部位の硬化，80 mg eq/kg 以上の投与群で鎮静，160 mg eq/kg 投与群で投与部位皮下の白色点が認められた。

80 mg eq/kg 以上の投与群の雄性で体重，体重増加量及び総摂餌量の減少が認められ，全投薬群の雌性で体重の増加，20 及び 80 mg eq/kg 投与群の雌性で総摂餌量の増加が認められた。

血液学的検査において，全投薬群の雌性で赤血球（RBC），ヘモグロビン（Hb），ヘマトクリット（Ht）及び網状赤血球の減少，160 mg eq/kg 投与群の雌性で血小板の増加が認められた。160 mg eq/kg 投与群の雄性で RBC，白血球（WBC），リンパ球及び好塩基球の減少が認められた。

血液生化学的検査において，全投薬群の雌性でカリウム（K），カルシウム及びトリグリセリドの増加，並びにクロール（Cl），ナトリウム，アルカリホスファターゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の減少が認められた。また，80 mg eq/kg 以上の投与群の雌雄でグルコースの減少，80 mg eq/kg 以上の投与群の雄性で尿素窒素の減少，160 mg eq/kg 投与群の雄性で K，無機リン及び AST の減少，Cl 及びクレアチニンの増加が認められた。

尿検査において，160 mg eq/kg 投与群の雌性で扁平上皮細胞の増加が認められた。

ホルモン測定において，剖検時では血清中 PRL 濃度に顕著な変化は認められなかった。追加測定を 3 回目投与（試験 56 日）後の 3 時点（試験 63，70 及び 77 日）に採取したトキシコキネティクス測定用の血漿試料を用いて行ったところ，雄性では PRL 濃度の増加は明らかではなかったが，雌性の PRL 濃度はこれらの 3 時点で増加し，試験 70 日に最高値を示した（表 2.6.6-3）。

表 2.6.6-3 ラット 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験における血漿又は血清中 PRL 濃度 (ng/mL)

Time point	Dose level (mg eq/kg/month)			
	0 (vehicle)	20	80	160
Males				
Day 63 ^a	-	30 ± 14	60 ± 25	37 ± 8
Day 70 ^a	-	32 ± 15	17 ± 6	16 ± 2
Day 77 ^a	-	15 ± 3	43 ± 19	38 ± 9
Necropsy ^b	28 ± 2.3	29 ± 2.3	26 ± 2.5	29 ± 4.1
Females				
Day 63 ^a	-	174 ± 33	234 ± 27	174 ± 57
Day 70 ^a	-	262 ± 138	243 ± 19	262 ± 21
Day 77 ^a	-	171 ± 85	99 ± 47	135 ± 28
Necropsy ^b	91 ± 19	69 ± 16	107 ± 13	124 ± 21

平均値 ± 標準誤差, -: 試料なし

^an = 3; ^bn = 20

器官重量では、160 mg eq/kg 投与群の雄性及び全投薬群の雌性で内腸骨リンパ節の重量増加が認められ、全投薬群の雌性で副腎重量の減少が認められた。

剖検において、全投薬群で投与部位に粉状沈着物が認められ、全投薬群の雌性で乳腺刺激が認められた。

病理組織学的検査において、全投薬群で投与部位に用量依存的な肉芽腫性炎症（組織球浸潤が主体）が認められ、一部の動物では線維化又は組織球増殖が、骨格筋皮膜周囲及び軟組織（坐骨神経周囲の軟組織を含む）にも認められた。また、80 mg eq/kg 投与群の雌性及び160 mg eq/kg 投与群の雌雄では、投与部位の炎症に伴って内腸骨リンパ節に色素沈着マクロファージの増加が認められた。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。更にPRLを介した変化として、全投薬群の雌性で偽妊娠、並びに乳腺発達及び乳腺過形成変化が認められ、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。

トキシコキネティクスの測定において、血漿中パリペリドン濃度は雄性に比べ雌性の方が高かったが、検討した用量範囲では、雌雄とも用量に依存して増加した。

以上のとおり、低用量群より投与部位に炎症性変化等が認められたことから、本試験における無毒性量を求めることはできなかった。

2.6.6.3.2 ミニブタ 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.2.3】

【試験方法】

1 群雄性 3 例の Göttingen ミニブタにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 0 (生理食塩液), 0 (プラセボ), 5 及び 20 mg eq/kg/月の用量^{注2}で 1 カ月ごと (4 週間ごと) に 3 カ

^{注2} 100 mg eq/mL の製剤をそれぞれ 0.38 及び 1.5 mL/箇所 の容量で 2 箇所 (左右の大腿二頭筋) に投与。ミニブタの体重は約 15 kg であり、それぞれ 5 (≒ 100 × 0.38 × 2 ÷ 15) 及び 20 (≒ 100 × 1.5 × 2 ÷ 15) mg eq/kg の用量となる。

月間反復筋肉内投与した。投与容量は、5 mg eq/kg 投与群では 0.38 mL/箇所、20 mg eq/kg 投与群では 1.5 mL/箇所とし、左右大腿二頭筋の各 1 箇所に投与した。対照群には生理食塩液又はプラセボを 1.5 mL/箇所の投与容量で同様に投与した。また、トキシコキネティクス測定のために、初回投与の 24, 48 及び 72 時間後、並びに投与 7, 10, 14, 17, 21, 24, 29 (2 回目投与前) , 34, 38, 41, 43, 48, 52, 56 (3 回目投与前) , 59, 63, 66, 70, 73, 77, 80 及び 84 日後に血液サンプルを採取した。

【用量設定の根拠】

先に実施した Göttingen ミニプタの単回筋肉内投与毒性試験【2.6.6.2.2 参照】の結果に基づき用量を設定した。観察期間中にパリペリドンパルミチン酸エステル投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察において、5 及び 20 mg eq/kg 投与群で中枢神経系に関する所見が、20 mg eq/kg 投与群で軟便、下痢、摂餌量減少、体重増加量及び体重の減少が認められた。

以上の結果から、本試験における投与量を 5 及び 20 mg eq/kg/月と設定した。

【結果】

試験期間中にパリペリドンパルミチン酸エステル投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察において、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。

体重、体重増加量及び摂餌量に影響は認められなかった。

血液学的検査において、20 mg eq/kg 投与群で WBC、好中球及び単球の一過性の増加、並びに RBC、Hb 及び Ht の一過性の減少が認められた。

剖検において、全投薬群で皮下組織、脂肪又は筋組織に被験物質の沈着が認められた。

病理組織学的検査において、全投薬群で投与部位に線維性組織球増殖を伴う限局性又は多巣性の慢性炎症がみられ、肉芽腫形成を伴うこともあった。なお、プラセボ対照群においても、軽微な線維性組織球増殖及び慢性炎症が認められた。

トキシコキネティクスの測定において、血漿中パリペリドンの曝露量は用量に依存して増加した。

以上のとおり、低用量群より投与部位に炎症性変化が認められたことから、本試験における無毒性量を求めることはできなかった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

パリペリドンパルミチン酸エステルの遺伝毒性試験として、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。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【2.6.4.9 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* 小核試験は実施しなかった。

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)

【評価資料 4.2.3.3.1.1】

【試験方法】

ネズミチフス菌株 (TA1535, TA1537, TA102, TA98 及び TA100) を用いて、ラット肝 S9 による代謝活性化系の存在下及び非存在下でパリペリドンパルミチン酸エステルを 5~500 µg/plate の濃度として、プレート法により復帰突然変異コロニー数の増加の有無を検討した。パリペリドンパルミチン酸エステルの溶媒にはジメチルスルホキシド (DMSO) を用いた。

【用量設定の根拠】

加温下でパリペリドンパルミチン酸エステルの DMSO 溶液を調製し室温に冷却したところ、50, 25 及び 10 mg/mL 溶液 (それぞれ 5000, 2500 及び 1000 µg/plate に相当) で沈殿が析出したことから、最高濃度を 5 mg/mL (500 µg/plate に相当) と設定した。

【結果】

いずれの菌株においても代謝活性化系の存在下及び非存在下にかかわらず、復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下ではパリペリドンパルミチン酸エステルに復帰突然変異誘発性は認められないと判断した。

2.6.6.4.2 マウスリンフォーマ TK 試験

【評価資料 4.2.3.3.1.2】

【試験方法】

1 回目の試験では、マウスリンフォーマ L5178Y TK⁺細胞を用いて、ラット肝 S9 による代謝活性化系の存在下及び非存在下で、パリペリドンパルミチン酸エステル濃度を 10~70 µg/mL、曝露時間を 3 時間として遺伝子突然変異誘発性の有無を検討した。

2 回目の試験では、マウスリンフォーマ L5178Y TK⁺細胞を用いて、ラット肝 S9 による代謝活性化系の存在下及び非存在下で、パリペリドンパルミチン酸エステル濃度をそれぞれ 10~70 及び 1~15 µg/mL、曝露時間をそれぞれ 3 及び 24 時間として遺伝子突然変異誘発性の有無を検討した。いずれの試験も、パリペリドンパルミチン酸エステルの溶媒にはアセトンを用いた。

【用量設定の根拠】

用量設定試験として、代謝活性化系の存在下及び非存在下において 3 時間曝露、並びに代謝活性化系の非存在下において 24 時間曝露による細胞毒性を検討した。なお、パリペリドンパルミチン酸エステルのアセトンに対する溶解度の限界から、用量設定試験の最高濃度は 70 µg/mL とした。その結果、70 µg/mL の培養液添加時に沈殿が認められたが、曝露期間後に沈殿は認められなかった。また、3 時間曝露時に 80%以上の細胞毒性は認められなかったが、24 時間曝露時では、9.375 µg/mL で相対生存率が 18%となり、9.375 µg/mL 以上の濃度で 80%以上の細胞毒性が認められた。これらのことから、本試験に用いる最高濃度は、3 及び 24 時間曝露でそれぞれ 70 及び 15 µg/mL と設定した。

【結果】

いずれの試験においても、代謝活性化系の存在下及び非存在下にかかわらず、遺伝子突然変異頻度の増加は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下ではパリペリドンパルミチン酸エステルに遺伝子突然変異誘発性は認められないと判断した。

2.6.6.5 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。

2.6.6.5.1 ラット 24 カ月間反復筋肉内投与長期がん原性試験**【評価資料 4.2.3.4.1.1】****【試験方法】**

1 群雌雄各 65 例の Sprague-Dawley ラットにパリペリドンパルミチン酸エステル（F013 製剤）を 0（生理食塩液）、0（プラセボ）、10、30 及び 60 mg eq/kg/月の用量で 4 週間ごとに 24 カ月間反復筋肉内投与した。投与部位を大腿二頭筋として、10 mg eq/kg 投与群では右側から投与を開始して左右交互に 0.01 mL/100 g の容量で投与し、30 及び 60 mg eq/kg 投与群では毎回左右両側にそれぞれ 0.015 mL/100 g 及び 0.03 mL/100 g を投与した。対照群には 60 mg eq/kg 投与群と同様に左右両側に生理食塩液又はプラセボを 0.03 mL/100 g の容量で投与した。また、トキシコキネティクス測定のために 1 群雌雄各 6 例をサテライト群として設定し、同様に反復筋肉内投与した。なお、14 回目投与前 0.5 時間、投与後 4、8、12、16 及び 24 時間に採血し、PRL 濃度を測定した。

【用量設定の根拠】

先に実施した、パリペリドンパルミチン酸エステル（F011 製剤）を用いた Sprague-Dawley ラットの 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験（0、20、80、160 mg eq/kg/月）【2.6.6.3.1 参照】、及び初期製剤（F004 製剤）を用いた Wistar ラットの 6 カ月間反復筋肉内投与毒性試験（0、20、80、160 mg eq/kg/月）【参考資料 4.2.3.2.1】の結果に基づき用量を設定した。

雄性では3カ月間反復投与毒性試験の80 mg eq/kg以上の投与群で10%以上の体重増加抑制が認められたことから、本試験での最高用量は60 mg eq/kg/月とした。雌性では3カ月間反復投与毒性試験の160 mg eq/kg投与群で炎症が生じた投与部位からの出血による貧血に起因すると考えられる死亡が認められたこと、及び6カ月間反復投与毒性試験の80 mg eq/kg以上の投与群で用量依存的な投与部位壊死がみられ、がん原性試験期間を通しての生存率の低下が危惧されたことから、本試験での最高用量は60 mg eq/kg/月とした。また、3及び6カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は最低用量の20 mg eq/kg/月未満であったことから、本試験における最低用量は更に低用量である10 mg eq/kg/月とし、中間用量として30 mg eq/kg/月を設定した。

【結果】

試験期間中の死亡率は、30 mg eq/kg以上の投与群の雄性で対照群に比べやや高値を示した。

一般状態観察において、試験期間を通して全投薬群（主に30 mg eq/kg以上の投与群）で眼瞼下垂が認められ、雄性では試験開始2年目以降に爪の伸長及び後肢の限局性腫脹も認められた。この限局性腫脹は投与部位との関連性はなく、病理組織学的には肉芽腫性慢性炎症として認められた。肉芽腫性慢性炎症は対照群（生理食塩液、プラセボとも）にも共通して認められた所見であり、その原因は金網ケージでの飼育形態によると考えられる。したがって、投薬群でみられた爪の伸長及び後肢の限局性腫脹は、金網ケージによる飼育条件下において、更に本薬の薬理作用によって活動性が低下した結果として生じたものと考えられた。

60 mg eq/kg投与群の雄性では投与期間を通して体重減少が認められた。10及び30 mg eq/kg投与群の雌性では軽微から中等度に体重が増加し、60 mg eq/kg投与群の雌性では試験の前半に中等度の体重増加が認められた。60 mg eq/kg投与群の雄性では投与開始後9カ月間を通して摂餌量の減少がみられたが、それ以降は対照群と比較して増加を示し、雌雄ともに全投薬群の総摂餌量は対照群と比較してわずかに高いか、又はほぼ同程度であった。

血液学的検査において、全投薬群の雄性及び30 mg eq/kg以上の投与群の雌性でRBCの減少が認められ、全投薬群の雄性では好中球及び単球の一過性の増加、並びにリンパ球の減少も認められた。血液生化学的検査において、30 mg eq/kg以上の投与群の雄性でK及びグルコースの減少が認められた。尿検査において、全投薬群の雄性でpHの低下が認められた。

PRL測定において、雄性では14回目の投与4時間後から投与24時間後までの平均血清中PRL濃度及び0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24h}）に用量依存的な増加が認められた。一方、雌性では明確な用量依存性は認められなかったものの、投与前値と比較して、14回目の投与4時間後から投与24時間後まで平均血清中PRL濃度の増加が認められた（表2.6.6-4）。

表 2.6.6-4 ラット 24 カ月間反復筋肉内投与長期がん原性試験における
14 回目投与後の PRL の血清中濃度 (ng/mL) 及び AUC_{24h}

	Time post-dose (hr)						AUC _{24h} (ng·hr/mL)
	0	4	8	12	16	24	
Males							
Control	19.75 ± 7.06	30.56 ± 7.26	31.77 ± 8.38	44.17 ± 11.26	22.42 ± 7.46	28.86 ± 4.71	715
Vehicle control	28.91 ± 3.64	23.75 ± 2.66	46.80 ± 12.45	30.67 ± 7.69	56.07 ± 11.37	16.99 ± 7.07	867
Low dose	43.49 ± 4.18	63.58 ± 13.11	100.10 ± 35.13	95.58 ± 22.71	66.59 ± 12.55	110.65 ± 33.62	1966
Medium dose	58.54 ± 10.85	76.07 ± 9.29	79.07 ± 4.63	125.49 ± 55.98	84.68 ± 5.19	85.31 ± 24.31	2089
High dose	100.39 ± 23.03	88.79 ± 17.28	109.39 ± 22.92	111.41 ± 25.35	132.11 ± 25.13	94.79 ± 9.23	2611
Females							
Control	648.34 ± 237.80	236.27 ± 149.19	599.80 ± 228.11	101.44 ± 28.19	748.49 ± 217.12	147.78 ± 48.88	10129
Vehicle control	520.71 ± 290.57	> 1050	469.26 ± 292.45	537.89 ± 212.02	402.77 ± 325.01	780.50 ± 134.75	14809
Low dose	22.43 ± 6.35	863.40 ± 147.81	780.39 ± 64.72	692.55 ± 252.41	845.20 ± 204.80	538.54 ± 266.80	16616
Medium dose	43.68 ± 29.88	410.22 ± 29.14	590.51 ± 245.53	345.38 ± 72.06	599.83 ± 248.18	338.78 ± 87.34	10426
High dose	56.88 ± 12.34	764.48 ± 149.20	306.51 ± 16.45	488.10 ± 63.07	222.80 ± 50.96	483.60 ± 148.21	9621

血清中濃度は平均値 ± 標準誤差, n=3
AUC_{24h} は 3 例の平均血清中濃度から推定

器官重量において、60 mg eq/kg 投与群で精巣重量の減少が認められた。

剖検において、全投薬群で投与部位の沈着物、内腸骨リンパ節（雄性）及び膝窩リンパ節の腫脹、脾臓の腫脹（雄性）、下垂体の腫脹、乳汁分泌（雄性）、子宮嚢胞の減少、30 mg eq/kg 以上の投与群で四肢の腫脹（雄性）、乳腺肥大及び腫瘤（雄性）、前立腺の褪色巣、精巣の小型及び軟化、60 mg eq/kg 投与群で投与部位の膿瘍が認められた。

病理組織学的検査において、投与部位では、全投薬群で肉芽腫形成を伴った用量依存的な線維組織球性炎症反応、60 mg eq/kg 投与群で膿瘍がみられ、この投与部位病変の二次的な反応として全投薬群の雄性で内腸骨リンパ節及び膝窩リンパ節に形質細胞増多症が認められた。

非腫瘍性変化としては、高 PRL 血症に関連し、全投薬群でびまん性（雌雄）又は限局性（雄性）の下垂体過形成、卵巣の活性化黄体の増加及びセルトリ様細胞の減少、子宮嚢胞変化及び扁平上皮化生の減少、粘液分泌期の増加、雌雄で乳腺刺激、30 mg eq/kg 以上の投与群で精嚢腺の膨張、濃縮分泌物及び慢性炎症、凝固腺の膨張、精巣の萎縮、60 mg eq/kg 投与群で前立腺背側葉の滲出性炎症反応が認められた。

腫瘍性変化としては、全投薬群の雌性で乳腺癌の発生率増加、30 mg eq/kg 以上の投与群の雄性で乳腺腺腫又は腺癌の発生率増加が認められた（表 2.6.6-5）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e1568 \ 3.1 \ 2013-04-25 13:34

表 2.6.6-5 ラット 24 カ月間反復筋肉内投与長期がん原性試験における乳腺腫瘍の発生数

Tumor type	Saline control	Vehicle control	Dose level (mg eq/kg/month)		
			10	30	60
Males					
Number of animals examined	65	64	64	65	65
Mammary gland tumors	1	0	0	8 [#]	4
Benign tumors (adenoma, fibroadenoma)	1	0	0	4	2
Malignant tumors (adenocarcinoma, carcinoma)	0	0	0	4	2
Females					
Number of animals examined	65	65	65	65	65
Mammary gland tumors	40	33	44	43	41
Benign tumors (adenoma, fibroadenoma)	28	26	24	25	25
Malignant tumors (adenocarcinoma, carcinoma)	21	15	32 ^{##}	28 [#]	29 [#]

統計処理: one-sided Exact Fisher Test (closed):

対照群 (Saline) との比較: * p < 0.05

対照群 (Vehicle) との比較: # p < 0.05; ## p < 0.01

トキシコキネティクスの測定において、血漿中パリペリドンの AUC 及び C_{max} は、雄性に比べ雌性で高かったが、いずれも用量にほぼ比例して増加した。一方、いずれの投与群及び投与回数においても、パリペリドンパルミチン酸エステルの AUC (AUC_{24h} 又は AUC_{672h}) はパリペリドンの AUC_{672h} の 1%未満と小さかった。

2.6.6.6 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。

2.6.6.6.1 ラット胚・胎児発生に関する試験

【評価資料 4.2.3.5.2.2】

【試験方法】

1 群 24 例の妊娠 Sprague-Dawley ラットにパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を 0 (プラセボ) , 20, 80 及び 160 mg eq/kg の用量で妊娠 3 日に単回筋肉内投与し、妊娠 21 日に帝王切開した。投与部位を大腿二頭筋として、20 mg eq/kg 投与群では片側に 0.02 mL/100 g の容量で投与し、80 及び 160 mg eq/kg 投与群では左右両側にそれぞれ 0.04 mL/100 g 及び 0.08 mL/100 g

を投与した。対照群には 160 mg eq/kg 投与群と同様に左右両側にプラセボを 0.08 mL/100 g の容量で投与した。また、トキシコキネティクス測定のために 1 群 3 (対照群) 又は 6 (投薬群) 例の妊娠ラットをサテライト群として設定し、同様に単回筋肉内投与した。

【用量設定の根拠】

本試験に先立ち実施した、Sprague-Dawley ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験 (0, 20, 80 及び 160 mg eq/kg) 【参考資料 4.2.3.5.2.1】の結果に基づき用量を設定した。本用量設定試験ではパリペリドンパルミチン酸エステル (F013 製剤) を妊娠 3 日に単回筋肉内投与し、妊娠 21 日に帝王切開した。その結果、試験期間中に死亡は認められず、母動物の一般状態において、80 mg eq/kg 以上の投与群で妊娠 9~13 日に眼瞼下垂、妊娠 6~9 日に体重増加抑制、妊娠 14~20 日に摂餌量減少、並びに補正平均体重増加量^{注3}の減少が認められた。黄体数、着床数、着床前死亡率、生存胎児数、死亡胎児数、性比及び着床後死亡率に投与による影響は認められなかった。胎児では、160 mg eq/kg 投与群で体重減少がみられたものの、いずれの投与群にも奇形の誘発は認められなかった。

以上の結果から、本試験における投与量を 20, 80 及び 160 mg eq/kg と設定した。

【結果】

試験期間中に死亡は認められず、母動物の一般状態において、80 mg eq/kg 以上の投与群で眼瞼下垂が認められた。また、80 mg eq/kg 投与群では妊娠 6~9 日に体重増加抑制が認められ、160 mg eq/kg 投与群では妊娠 6~13 日に体重減少、妊娠 14~17 日に体重増加、妊娠 8~17 日に摂餌量減少が認められた。更に、80 mg eq/kg 以上の投与群で、用量依存的な補正平均体重増加量の減少が認められた。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に投与による影響は認められなかった。

胎児では、外表、内臓及び骨格観察において、いずれの投与群にも投与に関連した所見は認められず、催奇形性は認められなかった。

トキシコキネティクスでは、血漿中パリペリドンの曝露量はおおむね用量に比例し、20, 80 及び 160 mg eq/kg 投与群において血漿中パリペリドンの C_{max} は妊娠 10 日 (投与 168 時間後) 又は妊娠 11 日 (投与 192 時間後) に、それぞれ 0.118, 0.381 及び 0.665 $\mu\text{g/mL}$ に達した。0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{∞}) はそれぞれ 27.1, 108 及び 153

(AUC_{432h}) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、器官形成期 (妊娠 6~17 日) にパリペリドンの曝露が認められた。

以上のとおり、母動物では 80 mg eq/kg 以上の投与群で眼瞼下垂が認められたことから、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 20 mg eq/kg、母動物の生殖能及び胚・胎児に対する無毒性量は 160 mg eq/kg と判断された。

^{注3} 子宮重量を減算：補正平均体重増加量 = 妊娠21日体重 - 妊娠6日体重 - 子宮重量

2.6.6.7 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については、単回投与試験、反復投与試験及びがん原性試験【それぞれ 2.6.6.1.1, 2.6.6.1.2 及び 2.6.6.1.4 参照】において検討した。

イヌ及びミニブタの単回筋肉内投与毒性試験において、イヌでは投与部位筋肉に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に被験物質の漏出によると考えられる線維化が認められた。ミニブタでは、投与部位筋肉の肉芽腫性炎症、皮下にマクロファージ集簇及び肉芽腫性炎症が認められたが、いずれも経時的に回復性を示した。

ラットを用いた3カ月間反復筋肉内投与毒性試験では、投与部位に粉状沈着物が認められ、ミニブタを用いた3カ月間反復筋肉内投与毒性試験においても、皮下組織、脂肪又は筋組織に被験物質の沈着が認められた。また、がん原性試験を含めたパリペリドンパルミチン酸エステルのすべての反復筋肉内投与毒性試験において、投与部位に用量依存性の炎症性変化が認められた。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。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 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審査され、パリペリドンに免疫毒性は認められないことが既に明らかにされている【1.13 2.6.6.8.1.1 参照】。したがって、パリペリドンパルミチン酸エステルの免疫毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.2 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の依存性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.3 不純物の毒性試験

2.6.6.8.3.1 パリペリドンパルミチン酸エステル原薬中の不純物

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、規格値が安全性確認の必要な閾値 0.15%^{注4}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（図 2.6.6-1）。類縁物質A* は主に ██████████ により生成し、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は、 ██████████ により生成する。

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。また、これらの脂肪酸はいずれも生体成分である。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想されない毒性が、これらの不純物により発現する可能性はほとんどないと考えられる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

^{注4} 平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号：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

パリペリドンパルミチン酸エステル

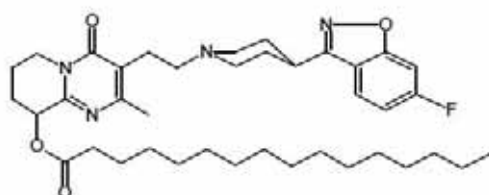


図 2.6.6-1 パリペリドンパルミチン酸エステル並びに不純物類縁物質B* 類縁物質C*、
類縁物質D*、類縁物質E*及び類縁物質F*の構造式

2.6.6.8.4 光安全性試験

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を用いて、波長 290~700 nm の UV 及び可視光の吸収を検討した結果、■■~■■ nm まで吸収が認められた。また、有色ラットに ¹⁴C-パリペリドン単回経口投与した結果、眼及び皮膚への分布が認められたことから、*in vitro* 光毒性試験及び光遺伝毒性試験を実施した。

2.6.6.8.4.1 パリペリドンの光毒性試験

【評価資料 4.2.3.7.7.1】

【試験方法】

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いてニュートラルレッド取込法によりパリペリドンの光毒性を検討した。パリペリドンの濃度を 0.16~1000 µg/mL とし、Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞に添加して1時間インキュベーションした後、5 J/cm²のUVを照射又は非照射し、37℃、5% CO₂加湿下で18~22時間インキュベーションした。照射又は非照射の細胞をニュートラルレッドで3時

*新薬承認情報提供時に置き換え

間インキュベーションして細胞生存率の 50%抑制濃度 (IC_{50}) を求め、photoirritation factor (PIF : UV 非照射群の IC_{50} /UV 照射群の IC_{50}) を算出した。なお、パリペリドンの溶媒には 1% DMSO を用いた。

陽性の判定基準は、PIF ≤ 2 の場合は「光毒性なし」、PIF > 2 及び ≤ 5 の場合は「光毒性の可能性あり」、PIF > 5 の場合は「光毒性あり」とした。

【結果】

UV 照射及び非照射群の IC_{50} はそれぞれ 1000 $\mu\text{g/mL}$ 超及び 320 $\mu\text{g/mL}$ であり、PIF は 0.32 未満であった。

以上の結果から、本試験条件下ではパリペリドンに光毒性は認められないと判断した。

2.6.6.8.4.2 パリペリドンの光遺伝毒性試験

(1) 光 Ames 試験

【評価資料 4.2.3.7.7.2】

【試験方法】

DNA 修復能欠損株である、ネズミチフス菌株 (TA1535, TA1537, TA98 及び TA100) 及び大腸菌株 (WP2 $uvrA$) を用いて代謝活性化系の非存在下でプレート法により UV 照射下でのパリペリドンの遺伝子突然変異誘発能を検討した。パリペリドン濃度は 67~600 $\mu\text{g/mL}$ とし、UV 照射条件は 60~4776 mJ/cm^2 とした。また、DNA 修復能を有するネズミチフス菌株 (TA102) を用いて代謝活性化系の非存在下で、パリペリドンの濃度を 50~600 $\mu\text{g/mL}$ 、UV 照射条件を 302~4824 mJ/cm^2 とし、追加検討 (非 GLP 試験) を実施した。なお、パリペリドンの溶媒には DMSO を用いた。

陽性の判定基準は、1 用量以上で復帰突然変異コロニー数が溶媒対照のコロニー数の少なくとも 2 倍以上に増加し、かつ UV 照射量に従って増加した場合とした。

【結果】

本試験条件下において、UV 非照射での復帰突然変異コロニー数の増加はいずれの菌株においても認められなかった。一方、UV 照射による復帰突然変異コロニー数の増加は、TA1535, TA1537, TA102, TA98 及び TA100 ではみられなかったが、WP2 $uvrA$ では認められた。そのため、DNA 修復能を有する野生型の大腸菌株 WP2 を用いた追加試験を実施した【2.6.6.8.4.2(2)参照】。

(2) 光 Ames 試験 (追加試験)

【参考資料 4.2.3.7.7.3】

【試験方法】

DNA 修復能を有する野生型の大腸菌株 (WP2) を用いて代謝活性化系の非存在下でプレート法により UV 照射下での遺伝子突然変異誘発能を検討した。パリペリドン濃度は 22~600 $\mu\text{g/mL}$ とし、UV 照射条件は 1719~10314 mJ/cm^2 とした。パリペリドンの溶媒には DMSO を用いた。

陽性の判定基準は、1用量以上で復帰突然変異コロニー数が溶媒対照のコロニー数の少なくとも2倍以上に増加し、かつUV照射量に従って増加した場合とした。

【結果】

本試験条件下において、WP2ではUV照射による復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

2.6.6.8.5 新添加物の毒性試験

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] の承認審査時の安全性評価¹⁾ に基づき以下に考察する。

一方、リン酸二水素ナトリウム一水和物については、皮内注射 0.33 mg、眼科用剤 5.38 mg/g、耳鼻科用剤 5.38 mg/g、静脈内注射 0.11 mg/kg、皮下注射 0.78 mg での使用前例はある^{注5)}が、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 日最大使用量を基に安全性を評価した。

また、日局マクロゴール 4000 (平均分子量 2600~3800) は筋肉内注射で 1 日最大使用量として 180 mg での使用前例はある^{注6)}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。

2.6.6.8.5.1 ポリソルベート 20

ポリソルベート 20 の安全性は、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] の承認審査時に、公表文献 (単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性試験) 及び [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) のプラセボあるいは溶媒対照群の結果を基に評価され、ポリソルベート 20 の毒性は低く、安全性は高いと判断された¹⁾。

[REDACTED] の筋肉内投与試験で評価されたポリソルベート 20 の含量は、ラット単回投与試験では 1 mg/kg、イヌ単回投与試験では 0.4 mg/kg、ラット 12 カ月間反復投与試験では 0.8 mg/kg/2 週、イヌ 6 カ月間反復投与試験では 0.4 mg/kg/月、イヌ 12 カ月間反復投与試験では 0.125~0.5 mg/kg/2 週、ラット 24 カ月間反復投与がん原性試験では 0.8 mg/kg/2 週、ラット胚・胎児発生に関する試験では 1 mg/kg/回 (単回投与) であった。

パリペリドンパルミチン酸エステルの臨床最大用量投与時におけるポリソルベート 20 の用量は 0.36 mg/kg/月 (ヒト体重を 50 kg と仮定) となることから、上述のとおり、 [REDACTED]

^{注5)} 医薬品添加物事典 2007, 薬事日報社, p335-6

^{注6)} 医薬品添加物事典 2007, 薬事日報社, p281

て 48 mg/kg/月⁹⁾。その結果、試験期間中にプラセボ投与に起因する死亡及び一般状態の変化はみられず、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び PRL 濃度に特記すべき所見は認められなかった。また、剖検及び病理組織学的検査ともに投与部位に変化は認められなかった。

雄性 Göttingen ミニブタに、プラセボを 1.5 mL/箇所容量で 1 カ月ごと（4 週間ごと）に 3 カ月間、毎回左右両側の大腿二頭筋に反復筋肉内投与した（マクロゴール 4000 NF として 6 mg/kg/月¹⁰⁾。その結果、試験期間中にプラセボ投与に起因する死亡及び一般状態の変化は認められなかった。体重、摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査では生理食塩液対照群と比較して明らかな差は認められなかった。投与部位の変化は剖検ではみられず、病理組織学的検査では線維性組織球増殖及び慢性炎症が認められたが、軽微な変化であった。

以上のことから、マクロゴール 4000 NF（ラット 48 mg/kg/月、ミニブタに 6 mg/kg/月）の月 1 回、3 カ月間反復筋肉内投与では毒性の発現は認められず、また、投与部位に対する変化も軽微であると判断された。

(3) がん原性試験

【評価資料 4.2.3.4.1.1】

雌雄 Sprague-Dawley ラットに、プラセボを 0.03 mL/100 g/箇所容量で 4 週間ごとに 24 カ月間、毎回左右両側の大腿二頭筋に反復筋肉内投与した（マクロゴール 4000 NF として 18 mg/kg/月¹¹⁾。その結果、プラセボ対照群では、生理食塩液対照群と比較し、死亡率、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、PRL 測定、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において明らかな差は認められなかった。投与部位の病理組織学的検査では軽度から中等度の肉芽腫形成を伴った線維組織球性炎症反応が数例にみられたが、これは生理食塩液対照群においても認められており、プラセボ対照群と生理食塩液対照群との間で明らかな差は認められなかった。

以上のことから、マクロゴール 4000 NF（18 mg/kg/月）にがん原性は認められず、投与部位に対する変化も生理食塩液と同等であるものと判断された。

(4) 生殖発生毒性試験

【評価資料 4.2.3.5.2.2】

ラット胚・胎児発生に関する試験において、妊娠 Sprague-Dawley ラットに、プラセボを 0.08 mL/100 g/箇所容量で妊娠 3 日に左右両側の大腿二頭筋に単回筋肉内投与し（マクロゴール

⁹⁾ マクロゴール4000 NFを30 mg/mL含有している製剤を0.08 mL/100 g/箇所容量で2箇所（左右の大腿二頭筋）に投与。マクロゴール4000 NFの用量は48 mg/kg/月（ $= 30 \times 0.8 \times 2$ ）となる。

¹⁰⁾ マクロゴール4000 NFを30 mg/mL含有している製剤を1.5 mL/箇所容量で2箇所（左右の大腿二頭筋）に投与。ミニブタの体重は約15 kgであり、マクロゴール4000 NFの用量は6 mg/kg/月（ $= 30 \times 1.5 \times 2 \div 15$ ）となる。

¹¹⁾ マクロゴール4000 NFを30 mg/mL含有している製剤を0.03 mL/100 g/箇所容量で2箇所（左右の大腿二頭筋）に投与。マクロゴール4000 NFの用量は18 mg/kg/月（ $= 30 \times 0.3 \times 2$ ）となる。

4000 NF として 48 mg/kg^{注12)}，妊娠 21 日に帝王切開した。その結果，母動物及び胎児に特記すべき所見は認められず，催奇形性もみられなかった。

以上のことから，マクロゴール 4000 NF (48 mg/kg) は母動物の生殖能及び胚・胎児の発生に影響を及ぼさないものと判断された。

(5) まとめ

マクロゴール 4000 NF を筋肉内投与したときの安全性を，パリペリドンパルミチン酸エステル製剤を用いて実施した毒性試験（ミニブタ単回投与毒性試験，ラット及びミニブタ 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験，ラット 24 カ月間反復筋肉内投与長期がん原性試験，ラット生殖発生毒性試験）のプラセボ対照群の成績から評価した。

その結果，単回及び 3 カ月間反復投与毒性試験においてプラセボ投与に起因した毒性の発現は認められず，がん原性並びに母動物の生殖能及び胚・胎児の発生に対する影響も認められなかった。投与部位のごく軽度な変化が，ミニブタの単回及び 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験でみられたが，単回投与筋肉内投与毒性試験の結果から可逆的な変化であることが示された。一方，ラットの 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験ではプラセボ対照群の投与部位に変化はみられず，24 カ月間反復筋肉内投与長期がん原性試験ではプラセボ対照群と生理食塩液対照群と比較して，投与部位に対する変化に明らかな違いはみられなかった。これらのことから，マクロゴール 4000 NF の筋肉内投与による局所忍容性は全般的に良好であると考えられた。

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 (45 mg) は，ヒト体重を 50 kg と仮定して換算すると 0.9 mg/kg となる。一方，マクロゴール 4000 NF の動物への投与量は，ミニブタ単回及び 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験で 6 mg/kg，ラット 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験で 48 mg/kg，ラット 24 カ月間反復筋肉内投与がん原性試験で 18 mg/kg であった。したがって，これらの毒性試験におけるマクロゴール 4000 NF の投与量は臨床最大用量と比較し，ミニブタ単回及び 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験では 6.7 倍，ラット 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験では 53 倍，ラット 24 カ月間反復筋肉内投与がん原性試験では 20 倍に相当する。

以上のとおり，パリペリドンパルミチン酸エステル製剤を用いて実施した毒性試験のプラセボ対照群の成績からマクロゴール 4000 NF を評価した結果，臨床使用におけるマクロゴール 4000 NF の 1 日最大用量を上回る用量まで安全性が確認された。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考えられた。

2.6.6.9 考察及び結論

パリペリドンパルミチン酸エステルを用いた毒性試験として，イヌ及びミニブタを用いた単回投与毒性試験，ラット及びミニブタを用いた反復投与毒性試験，*in vitro* 遺伝毒性試験，ラットを用いたがん原性試験及びラットを用いた胚・胎児発生に関する試験を行った。また，単回投与毒

^{注12)} マクロゴール4000 NFを30 mg/mL含有している製剤を0.08 mL/100 g/箇所容量で2箇所（左右の大腿二頭筋）に投与。マクロゴール4000 NFの用量は48 mg/kg (= 30 × 0.8 × 2) となる。

性試験，反復投与毒性試験及びがん原性試験において，投与部位筋肉の局所に対する影響を評価した。

更に，パリペリドンを用いた光毒性試験及び光遺伝毒性試験を追加実施し，パリペリドンの光安全性について評価した。

2.6.6.9.1 パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時とパリペリドン経口投与時の曝露量比較

既承認医薬品であるパリペリドンは抗精神病薬リスペリドンの主活性代謝物であり，パリペリドンパルミチン酸エステルはパリペリドンのエステル体である。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大部分は，パリペリドンに加水分解され吸収される【2.6.4.1 参照】。また，パリペリドンパルミチン酸エステル投与による全身循環に達したパリペリドンの体内動態（分布，代謝及び排泄）は，パリペリドン投与と同様であると考えられる。

ラット及びイヌにパリペリドンパルミチン酸エステルを筋肉内投与又はパリペリドンを経口投与したときの，最高用量投与時のパリペリドンの曝露量を比較したところ，ラット及びイヌともにパリペリドン経口投与時の曝露量は，パリペリドンパルミチン酸エステルの筋肉内投与時に比べて高値を示した（表 2.6.6-6）。このことから，パリペリドンの全身曝露を介した毒性に関しては，インヴェガ錠申請時に実施した試験において，筋肉内投与よりも高い曝露量まで評価されているものと判断した。

パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時におけるパリペリドンの曝露量は，パリペリドン経口投与時の曝露量を上回らなかったことから，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，パリペリドンの既知の毒性が増強又は新たな毒性が発現する可能性は低いものと考えられる。

表 2.6.6-6 パリペリドン経口投与時及びパリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時におけるパリペリドン曝露量の比較

被験物質	用量	投与期間	C _{max} (ng/mL)		1日あたりのAUC ^{a)} (ng·h/mL)	
			雄性	雌性	雄性	雌性
Sprague-Dawley ラット			雄性	雌性	雄性	雌性
パリペリドン ^{b)}	10 mg/kg/日	6 か月間	3717	5303	8476	23291
パリペリドンパルミチン酸エステル ^{c)}	160 mg eq/kg/月	3 か月間	369	430	4464	6393
曝露比 ^{d)}			10.07	12.33	1.90	3.64
ビーグル犬			雌雄		雌雄	
パリペリドン ^{b)}	5 mg/kg/日	3 か月間	3277		34656	
パリペリドンパルミチン酸エステル ^{e)}	5 mg eq/kg	単回	126		1323	
曝露比 ^{d)}			26.0		26.2	

a)：パリペリドン投与時は最終回投与後の AUC_{24h}，パリペリドンパルミチン酸エステル投与時は最終回投与後（ラット）又は単回投与後（イヌ）の AUC_{672h/28}

b)：【1.13 2.6.7.3 参照】

c)：評価資料 4.2.3.2.2

d)：パリペリドン投与時の曝露量/パリペリドンパルミチン酸エステル投与時の曝露量

e)：参考資料 4.2.3.1.2

2.6.6.9.2 単回投与毒性

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。本薬の臨床最大用量は150 mg eq であり、体重50 kg として換算すると3 mg eq/kg に相当することから、イヌ及びミニブタの最大非致死量（それぞれ5及び20 mg eq/kg）は本薬の臨床最大用量を上回ることが示された。

主な所見として、ミニブタでは身震い、不安定立位、平衡障害、緩慢な活動性及び反応、音及び接触に対する過敏反応などの中枢神経系への影響、並びにイヌ及びミニブタともに炎症性の投与部位反応が認められた。病理組織学的検査において、イヌでは、投与部位筋肉に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に被験物質の漏出によると考えられる線維化が認められた。ミニブタでは、投与部位筋肉の肉芽腫性炎症、皮下にマクロファージ集簇及び肉芽腫性炎症が認められたが、いずれも経時的に回復性を示した。

2.6.6.9.3 反復投与毒性

ラット及びミニブタの3カ月間反復筋肉内投与毒性試験において、主に中枢神経系に対する影響として、ラットでは鎮静及び眼瞼下垂、ミニブタでは振戦及び強迫行動が認められた。また、雌性ラットで偽妊娠、並びに乳腺の発達及び過形成、雄性ラットで前立腺背側葉の炎症及び乳腺の雌性化が認められた。更に、ラットががん原性試験において雌雄ラットの下垂体過形成の発現率増加及び生殖器の非腫瘍性変化が認められた。これらの所見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認められた所見と同様であり、主にPRL関連の作用、 α -lytic作用又は薬理作用の過剰発現に関連するものであった【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、ラットを用いた3カ月間反復筋肉内投与毒性試験では、投与部位に粉状沈着物が認められ、ミニブタを用いた3カ月間反復筋肉内投与毒性試験においても、皮下組織、脂肪又は筋組織に被験物質の沈着が認められた。また、がん原性試験を含めたパリペリドンパルミチン酸エステルのすべての反復投与毒性試験において、投与部位に用量依存性の炎症性変化が認められた。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、投与部位の炎症性変化は単回投与試験を含め、試験に用いたすべての動物種において認められ、本剤が刺激性を有することが示された。しかし臨床試験においてヒトの投与部位での局所忍容性は良好であり、本剤投与時の投与部位疼痛及び発赤等の発現割合はプラセボと同程度であった【2.7.4.4 参照】。したがって、臨床使用時において、本剤投与に起因する重篤な局所刺激性反応が生じる可能性は低いと考えられる。

2.6.6.9.4 遺伝毒性

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 試験を実施した結果、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。

2.6.6.9.5 がん原性

ラットを用いた 24 カ月間反復筋肉内投与によるがん原性試験の結果、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を用いたがん原性試験でみられた所見と一致していた【1.13 2.6.6.5 参照】。乳腺においては、高 PRL 血症により増殖性病変が発現することが文献報告から示唆されており、パリペリドン投与時にドパミン D₂ 拮抗作用によるラットの PRL 分泌増加が認められていること【1.13 2.6.6.9.4 参照】及びパリペリドンパルミチン酸エステルの 24 カ月間反復筋肉内投与によるがん原性試験においても雌雄ともに PRL 分泌増加が認められたことから、パリペリドンパルミチン酸エステルの反復筋肉内投与時に認められた乳腺における腫瘍発生率の増加は、パリペリドンの薬理作用による PRL 分泌増加に起因したものであり、げっ歯類に特異的な反応であると考えられた。

以上のとおり、ラットにパリペリドンパルミチン酸エステルを反復筋肉内投与したとき、パリペリドンの既知のがん原性プロファイルから予期し得ない腫瘍形成はみられなかった。

2.6.6.9.6 生殖発生毒性

妊娠ラットを用いて胚・胎児に対する毒性を検討した結果、黄体数、着床数、早期吸収胚数、後期吸収胚数及び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、胎児においても生存胎児数、死亡胎児数、胎児体重、性比、着床後死亡率、外表、内臓及び骨格観察に本剤に起因した異常はみられず、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。

2.6.6.9.7 その他の毒性

2.6.6.9.7.1 不純物の毒性

パリペリドンパルミチン酸エステル原薬中に含まれる不純物のうち、**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、また**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***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[REDACTED]であることから、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、これらの不純物により発現する可能性はほとんどないと考えられる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

(2) リン酸二水素ナトリウム一水和物

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。臨床最大用量投与時に本剤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臨床問題となる有害事象が発現する可能性は低いと考えられる。

(3) マクロゴール 4000 NF

マクロゴール 4000 NF を筋肉内投与したときの安全性を、パリペリドンパルミチン酸エステル製剤を用いて実施した毒性試験のプラセボ対照群の成績から評価した。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考えられる。

2.6.6.9.8 まとめ

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。また、臨床試験においてヒトの投与部位での局所忍容性は良好であることから、臨床上的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。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

- 1) [REDACTED]

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験

一覧表

被験物質: Paliperidone palmitate

試験の種類	動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与 形態)	投与期間	投与量 (mg eq./kg) ^a	バッチ番号	トキシコキネ ティクス 試験の有無	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与 毒性試験	イヌ/Beagle (M/F)	筋肉内 (水性懸濁液)	単回	0 ^b , 5 ^c	██████████	有	不適	Sponsor	5296 FK3776	4.2.3.1.1 4.2.3.1.2
	ミニブタ/ Göttingen (M)	筋肉内 (水性懸濁液)	単回	0 ^b , 5 ^d , 20 ^d	██████████	有	適	██████████	TOX7209	4.2.3.1.3
反復投与 毒性試験	ラット /Sprague- Dawley (M/F)	筋肉内 (水性懸濁液)	間欠 3カ月間	0 ^b , 20 ^c , 80 ^c , 160 ^c	██████████	有	適	Sponsor	TOX6266	4.2.3.2.2
	ラット /Wistar (M/F)	筋肉内 (水性懸濁液)	間欠 6カ月間	0 ^b , 20 ^c , 80 ^c , 160 ^c	██████████	有	適	Sponsor	4696	4.2.3.2.1
	ミニブタ/ Göttingen (M)	筋肉内 (水性懸濁液)	間欠 3カ月間	0 ^f , 0 ^b , 5 ^d , 20 ^d	██████████	有	適	Sponsor	TOX8249	4.2.3.2.3

^a 特に記載がない場合。

^b プラセボ群

^c F011 製剤

^d F013 製剤

^e F004 製剤

^f 対照群/生理食塩液

F = 雌性; M = 雄性

(続く)

2.6.7.1 毒性試験

一覧表 (続き)

被験物質: Paliperidone palmitate

試験の種類	動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与 形態)	投与期間	投与量 (mg eq/kg) ^a	バッチ番号	トキシコキネ ティクス 試験の有無	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
遺伝毒性試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA102, TA98, TA100	<i>In vitro</i> (DMSO)	-	0, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 µg/plate	██████████	無	適	Sponsor	TOX3985	4.2.3.3.1.1
	L5178Y マウス リンフォーマ 細胞	<i>In vitro</i> (acetone)	-	<u>用量設定試験</u> <u>3h+S9-S9:</u> 0, 2.344 ~ 70 µg/mL <u>24h-S9:</u> 0, 0.293 ~ 70 µg/mL <u>1回目:</u> <u>3h+S9及び-S9:</u> 0, 10 ~ 70 µg/mL <u>2回目:</u> <u>24h-S9:</u> 0, 1 ~ 15 µg/mL <u>3h+S9:</u> 0, 10 ~ 70 µg/mL	██████████	無	適	██████████	TOX6362	4.2.3.3.1.2

^a 特に記載がない場合。

DMSO = ジメチルスルホキシド; h = 時間; *S. typhimurium* = ネズミチフス菌; S9 = ラット肝代謝活性化系; - = 該当せず

(続く)

2.6.7.1 毒性試験

一覧表 (続き)

被験物質: Paliperidone palmitate

試験の種類	動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与 形態)	投与期間	投与量 (mg eq./kg) ^a	バッチ番号	トキシコキネ ティクス 試験の有無	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
がん原性試験	ラット /Sprague- Dawley (M/F)	筋肉内 (水性懸濁液)	間欠 24カ月間	0 ^b , 0 ^c , 10 ^d , 30 ^d , 60 ^d		有	適	Sponsor	TOX6726	4.2.3.4.1.1
生殖発生毒性 試験	ラット /Sprague- Dawley (F)	筋肉内 (水性懸濁液)	単回	0 ^c , 20 ^d , 80 ^d , 160 ^d		無	不適	Sponsor	TOX7169	4.2.3.5.2.1
	ラット /Sprague- Dawley (F)	筋肉内 (水性懸濁液)	単回	0 ^c , 20 ^d , 80 ^d , 160 ^d		有	適	Sponsor	TOX7170	4.2.3.5.2.2

^a 特に記載がない場合。

^b 対照群/生理食塩液

^c プラセボ群

^d F013 製剤

F = 雌性; M = 雄性

(続く)

2.6.7.1 毒性試験

一覧表 (続き)

被験物質: Paliperidone

試験の種類	動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量	バッチ番号	トキシコキネ ティクス 試験の有無	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
その他の毒性試験										
PALIPERIDONE										
光安全性試験	Balb/c 3T3 マウス線維芽 細胞	<i>In vitro</i> (1 % DMSO in EBSS + R076477)	-	0, 0.16, 0.47, 1.4, 4.2, 13, 38, 110, 340, 1000 µg/mL	██████	無	適	██████	TOX8053	4.2.3.7.7.1
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 ^a , <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	<i>In vitro</i> (DMSO + R076477)	-	0, 67, 200, 600 µg/mL (TA102: 0, 50, 100, 200, 600 µg/mL) UV 照射: 0, 60, 239, 297, 299, 318, 478, 597, 1188, 1194, 1272, 2376, 2388, 2544, 4776 mJ/cm ² (TA102: 0, 302, 1206, 2412, 4824 mJ/cm ²)	██████	無	適	██████	TOX8369	4.2.3.7.7.2
	<i>E. coli</i> 野生型 WP2	<i>In vitro</i> (DMSO + R076477)	-	0, 22, 67, 200, 600 µg/mL UV 照射: 0, 1719, 3438, 6876, 10314 mJ/cm ²	██████	無	不適	██████	TOX8665	4.2.3.7.7.3

^a ネズミチフス菌 (TA102) を用いた試験は GLP 不適。

DMSO = ジメチルスルホキシド; EBSS = Earle's balanced salt solution; *E. coli* = 大腸菌; *S. typhimurium* = ネズミチフス菌; UV = 紫外線; - = 該当せず

2.6.7.2 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質: Paliperidone palmitate

試験の種類	試験系	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg eq./kg)	GLP 適用	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	イヌ/Beagle	筋肉内 (水性懸濁液)	0 ^a , 5 ^b	不適	FK3776 ^c	4.2.3.1.2
単回投与毒性試験	ミニブタ/Göttingen (M)	筋肉内 (水性懸濁液)	0 ^a , 5 ^d , 20 ^d	適	TOX7209	4.2.3.1.3
反復投与毒性試験 (3カ月間)	ラット/Sprague- Dawley	筋肉内 (水性懸濁液)	0 ^a , 20 ^b , 80 ^b , 160 ^b	適	TOX6266	4.2.3.2.2
反復投与毒性試験 (3カ月間)	ミニブタ/Göttingen (M)	筋肉内 (水性懸濁液)	0 ^e , 0 ^a , 5 ^d , 20 ^d	適	TOX8249	4.2.3.2.3
がん原性試験	ラット/Sprague- Dawley	筋肉内 (水性懸濁液)	0 ^e , 0 ^a , 10 ^d , 30 ^d , 60 ^d	適	TOX6726	4.2.3.4.1.1
生殖発生毒性試験	ラット/Sprague- Dawley (F)	筋肉内 (水性懸濁液)	0 ^a , 20 ^d , 80 ^d , 160 ^d	適	TOX7170	4.2.3.5.2.2

^a プラセボ群

^b F011 製剤

^c イヌを用いた単回筋肉内投与毒性試験 (試験番号 5296) の TK 試験報告書, CTD 4.2.3.1.1 参照

^d F013 製剤

^e 生理食塩液

F = 雌性; M = 雄性

2.6.7.3 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス試験成績の一覧表

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月)	投与期間	定常状態におけるパリペリドンの C _{max} (ng/mL)			ミニブタ
		ラット		イヌ	
		M	F	M/F 合算	
5	単回投与 ^a			126	
5	単回投与 ^b				8.09
5	3カ月間 ^c				8.42
10	24カ月間 ^d	50.3	73.8		
20	単回投与 ^b				43.4
20	3カ月間 ^e	64.4	41.4		
20	単回投与 ^f		118		
20	3カ月間 ^c				57.3
30	24カ月間 ^d	109	189		
60	24カ月間 ^d	205	391		
80	3カ月間 ^e	236	348		
80	単回投与 ^f		381		
160	3カ月間 ^e	369	430		
160	単回投与 ^f		665		

^a FK3776 [イヌ単回筋肉内投与毒性試験 (試験番号 5296) の TK 試験報告書]

^b TOX7209; 各群は回復時間によってサブグループ A, B, C, D 及び E に分けた。

^c TOX8249

^d TOX6726

^e TOX6266

^f TOX7170

F = 雌性; M = 雄性; TK = トキシコキネティクス

(続く)

2.6.7.3 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス試験成績の一覧表 (続き)

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月)	投与期間	定常状態におけるパリペリドンの t _{max} (h)			ミニプタ
		ラット		イヌ	
		M	F	M/F 合算	
5	単回投与 ^a			292	
5	単回投与 ^b				240
5	3カ月間 ^c				216
10	24カ月間 ^d	168	168		
20	単回投与 ^b				192
20	3カ月間 ^e	168	336		
20	単回投与 ^f		192		
20	3カ月間 ^c				240
30	24カ月間 ^d	168	168		
60	24カ月間 ^d	168	168		
80	3カ月間 ^e	168	336		
80	単回投与 ^f		168		
160	3カ月間 ^e	336	336		
160	単回投与 ^f		192		

^a FK3776 [イヌ単回筋肉内投与毒性試験 (試験番号 5296) の TK 試験報告書]

^b TOX7209; 各群は回復時間によってサブグループ A, B, C, D 及び E に分けた。

^c TOX8249

^d TOX6726

^e TOX6266

^f TOX7170

F = 雌性; M = 雄性; TK = トキシコキネティクス

(続く)

2.6.7.3 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス試験成績の一覧表（続き）

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月)	投与期間	定常状態におけるパリペリドンの AUC ^a (ng·h/mL)			ミニブタ M
		ラット		イヌ	
		M	F	M/F 合算	
5	単回投与 ^b			37057	
5	単回投与 ^c				4512
5	3カ月間 ^d				3004 ^h
10	24カ月間 ^e	15900	16600		
20	単回投与 ^c				23712
20	3カ月間 ^f	18000	24300		
20	単回投与 ^g		27100		
20	3カ月間 ^d				19464 ^h
30	24カ月間 ^e	42800	59900		
60	24カ月間 ^e	82500	114000		
80	3カ月間 ^f	84900	131000		
80	単回投与 ^g		108000		
160	3カ月間 ^f	125000	179000		
160	単回投与 ^g		153000 ⁱ		

^a AUC_∞ 又は AUC_{672h}

^b FK3776 [イヌ単回筋肉内投与毒性試験（試験番号 5296）の TK 試験報告書]

^c TOX7209; 各群は回復時間によってサブグループ A, B, C, D 及び E に分けた。

^d TOX8249

^e TOX6726

^f TOX6266

^g TOX7170

^h 初回投与の AUC_{672h}

ⁱ AUC_{432h}

F = 雌性; M = 雄性; TK = トキシコキネティクス

∞

2.6.7.4 毒性試験

被験物質の一覧表

被験物質: Paliperidone palmitate

バッチ番号	純度 (%)	規格設定された不純物						試験番号	試験の種類	記載箇所
		A	B	C	D	E	F			
██████████	99.8	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.05	0.14	TOX6362	マウスリンフォーム TK 試験	4.2.3.3.1.2
██████████	100.0	0.07	<0.05	0.09	<0.05	0.05	0.14	TOX6726	ラット 24 カ月間反復筋肉内 投与長期がん原性試験 (間欠)	4.2.3.4.1.1
								TOX7169	ラット胚・胎児発生に関する 用量設定試験	4.2.3.5.2.1
██████████	99.8	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.05	0.13	TOX6726	ラット 24 カ月間反復筋肉内 投与長期がん原性試験 (間欠)	4.2.3.4.1.1
								TOX7169	ラット胚・胎児発生に関する 用量設定試験	4.2.3.5.2.1
██████████	99.4	0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.05	0.13	TOX6726	ラット 24 カ月間反復筋肉内 投与長期がん原性試験 (間欠)	4.2.3.4.1.1
								TOX7169	ラット胚・胎児発生に関する 用量設定試験	4.2.3.5.2.1

(続く)

2.6.7.4 毒性試験

被験物質の一覧表 (続き)

被験物質: Paliperidone palmitate

バッチ番号	純度 (%)	規格設定された不純物						試験番号	試験の種類	記載箇所
		A	B	C	D	E	F			
██████████	99.8	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.05	0.14	TOX6726	ラット 24 カ月間反復筋肉内投与長期がん原性試験 (間欠)	4.2.3.4.1.1
								TOX7169	ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験	4.2.3.5.2.1
██████████	100.2	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	<0.05	0.13	TOX6726	ラット 24 カ月間反復筋肉内投与長期がん原性試験 (間欠)	4.2.3.4.1.1
								TOX7169	ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験	4.2.3.5.2.1
██████████	99.6	<0.05	<0.05	0.09	<0.05	0.05	0.15	TOX6726	ラット 24 カ月間反復筋肉内投与長期がん原性試験 (間欠)	4.2.3.4.1.1
								TOX7170	ラット胚・胎児発生に関する試験	4.2.3.5.2.2
								TOX7209	ミニブタ単回筋肉内投与毒性試験	4.2.3.1.3
██████████	99.7	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.05	0.14	TOX6726	ラット 24 カ月間反復筋肉内投与長期がん原性試験 (間欠)	4.2.3.4.1.1
								TOX7170	ラット胚・胎児発生に関する試験	4.2.3.5.2.2
								TOX7209	ミニブタ単回筋肉内投与毒性試験	4.2.3.1.3

(続く)

2.6.7.4 毒性試験

被験物質の一覧表 (続き)

被験物質: Paliperidone palmitate

バッチ番号	純度 (%)	規格設定された不純物						試験番号	試験の種類	記載箇所
		A	B	C	D	E	F			
██████████	99.6	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.05	0.14	TOX6726	ラット 24 カ月間反復筋肉内投与長期がん原性試験 (間欠)	4.2.3.4.1.1
██████████	99.7	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	<0.05	0.13	TOX8249	ミニブタ 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験	4.2.3.2.3
██████████	99.6	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	<0.05	0.13	TOX8249	ミニブタ 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験	4.2.3.2.3

(続く)

2.6.7.4 毒性試験

被験物質の一覧表 (続き)

被験物質: Paliperidone palmitate

バッチ番号	純度 (%)	規格設定された不純物								試験番号	試験の種類	記載箇所
██████████	99.3	<u>RRT</u> <u>0.168</u> 0.11	<u>RRT</u> <u>0.191</u> 0.20	<u>RRT</u> <u>0.818</u> 0.07	<u>RRT</u> <u>0.836</u> 0.06	<u>RRT</u> <u>0.911</u> 0.06	<u>RRT</u> <u>1.067</u> 0.25	<u>RRT</u> <u>1.105</u> 0.06	<u>RRT</u> <u>1.163</u> 0.38	5296	イヌ単回筋肉内投与毒性試験	4.2.3.1.1
██████████	99.7	<u>A</u> -	<u>B</u> -	<u>C</u> 0.08	<u>D</u> -	<u>E</u> <0.05	<u>F</u> 0.13			TOX 6266	ラット3カ月間反復筋肉内投与毒性試験 (間欠)	4.2.3.2.2
██████████	100.1	<u>RRT 0.08</u> 0.05	<u>RRT 0.11</u> 0.12	<u>RRT 0.89</u> 0.10	<u>RRT 0.91</u> 0.05	<u>RRT 0.94</u> 0.08	<u>RRT 1.03</u> 0.32			4696	ラット6カ月間反復筋肉内投与毒性試験 (間欠)	4.2.3.2.1
		<u>Impurity A</u> 0.19	<u>Impurity B</u> 0.09	<u>Impurity C</u> 0.26	<u>Impurity D</u> 0.35	<u>Impurity E</u> 0.26						
██████████	NC									TOX 3985	<i>In vitro</i> ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験	4.2.3.3.1.1

NC = 実施せず

(続く)

2.6.7.4 毒性試験

バッチ番号	純度 (%)	被験物質の一覧表 (続き)			試験 番号	試験の種類	被験物質: Paliperidone 記載箇所
		規格設定された不純物					
		類縁物質G*	類縁物質H*	類縁物質I*			
██████████	97.0 – 103.0 (99.8)	≤0.80 (0.13)	≤0.50 (0.07)	≤0.50 (<0.00)	TOX8053	<i>In vitro</i> 3T3 NRU 光毒性試験	4.2.3.7.7.1
██████████	98.0 – 102.0 (99.9)	≤0.50 (0.12)	NA	NA	TOX8369	細菌を用いる光遺伝毒性試験	4.2.3.7.7.2
					TOX8665	細菌を用いる光遺伝毒性試験	4.2.3.7.7.3

NA = 該当せず

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質: Paliperidone palmitate

動物種/系統 性別/一群の動物数	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg eq./kg) ^a	最大非致死量 (mg eq./kg) ^a	概略の致死量 (mg eq./kg) ^a	特記すべき所見	試験番号/ 記載箇所
イヌ/Beagle Tox 及び TK: 3/雌雄/群	筋肉内 (左大腿二頭 筋) (水性懸濁液)	0 ^b , 5 ^c	5	>5	投与部位反応 (投与 1 週目から発現): -急性: 超音波検査: 反射異常帯で囲まれた小暗 色線条帯 -その後: 腫脹 (2/3M 及び 3/3F), 硬化 (3/3M 及び 3/3F), 発赤 (2/3F), 膿瘍形成 (2/3M 及び 2/3F), 皮 膚病変 (2/3M 及び 2/3F), 浮腫 (1M). 超音波検査: 筋肉構造の損失. -投与 2 カ月後: 剖検: 筋肉の蒼白化 (3/3M 及び 1/3F), 紐状沈着物 (1/3F), 皮下組織の癒着 (2/3M 及び 2/3F). 病理組織学的検査: 筋肉変性及び皮 下線維化組織反応を伴った慢性炎症反応, 筋内 膜の肥厚を伴った筋線維変性, 筋周膜の限局性 肥厚. C _{max} : 126 ng/mL (M 及び F) AUC _{672h} : 37057 ng·h/mL (M 及び F)	5296/4.2.3.1.1

^a 特に記載のない場合。

^b 溶媒 = polysorbate 20 solution

^c F011 製剤()

F = 雌性; M = 雄性; ; TK = トキシコキネティクス; Tox = 毒性評価群;

(続く)

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

						被験物質: Paliperidone palmitate
動物種/系統 性別/一群の動物数	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg eq./kg) ^a	最大非致死量 (mg eq./kg) ^a	概略の致死量 (mg eq./kg) ^a	特記すべき所見	試験番号/ 記載箇所
ミニブタ/Göttingen SPF Tox 及び TK: 15M/群 ^b	筋肉内 (左右の大腿 二頭筋) (水性懸濁液)	0, 5, 20	20	>20	<p><u>5 mg eq./kg^b</u>: 瀕死屠殺 1/15M, パリエリドンパルミチン酸エステル投与に起因せず A グループ^b: 影響なし</p> <p>B グループ^b: 9~15 日: 投与部位の腫脹 (1/3M), 13 日: 身震い (1/3M)</p> <p>C グループ^b: 12~18 日: 投与部位の腫脹 (1/3M), 20 日: 自発運動の低下 (1/3M)</p> <p>D グループ^b: 15 日: 後肢での不安定立位 (1/3M), 走り回り (1/3M), 直腸脱の徴候 (1/3M), 身震い (1/3M), 音及び接触に対する過敏反応 (1/3M)</p> <p>E グループ^b: 15 日: 身震い (1/3M), 受動性 (1/3M), 音及び接触に対する過敏反応 (1/3M), 2~3 日: 残餌 (1/3M)</p>	TOX7209 /4.2.3.1.3

^a 特に記載のない場合。

^b 各群ともにサブグループ(3M/群)として A (回復期間: 7 日間), B (回復期間: 1 カ月間), C (回復期間: 2 カ月間), D (回復期間: 3 カ月間) 及び E (回復期間: 5 カ月間) に分けた。

M = 雄性; TK = トキシコキネティクス; Tox = 毒性評価群

(続く)

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

被験物質: Paliperidone palmitate						
動物種/系統 性別/一群の動物数	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg eq./kg) ^a	最大非致死量 (mg eq./kg) ^a	概略の致死量 (mg eq./kg) ^a	特記すべき所見	試験番号/ 記載箇所
ミニブタ/Göttingen SPF Tox 及び TK: 15M/群 ^b (続き)	筋肉内 (左右の大腿 二頭筋) (水性懸濁液)	0, 5, 20	20	>20	<p><u>20 mg eq./kg^b</u>: A グループ^b: 影響なし</p> <p>B グループ^b: ↓体重及び体重増加量, 11~13 日: 投与部位の腫脹 (1/3M), 7~11 日 (異なる時点で): 軟便 (2/3M) 及び/又は食欲低下 (1/3M), 11 日以降 (異なる時点で): 緩慢な活動性及び反応 (3/3M), 自発運動の低下 (2/3M), 音に対する緩慢な反応 (1/3M), 身震い (1/3M), 不安定立位 (平衡障害) (2/3M)</p> <p>C グループ^b: ↓体重及び体重増加量, 8~20 日 (異なる時点で): 投与部位の腫脹 (3/3M), 4~5 日: 下痢 (1/3M), 11 日以降 (異なる時点で): 緩慢な活動性及び反応 (3/3M), 自発運動の低下 (3/3M), 音に対する緩慢な反応 (1/3M), 更に: 身震い (3/3M), 不安定立位 (平衡障害) (3/3M), 残餌 (1/3M)</p>	TOX7209 /4.2.3.1.3

^a 特に記載のない場合。

^b 各群ともにサブグループ(3M/群)として A (回復期間: 7 日間), B (回復期間: 1 カ月間), C (回復期間: 2 カ月間), D (回復期間: 3 カ月間) 及び E (回復期間: 5 カ月間) に分けた。

↓ = 減少; M = 雄性; TK = トキシコキネティクス; Tox = 毒性評価群

(続く)

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

被験物質: Paliperidone palmitate

動物種/系統 性別/一群の動物数	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg eq./kg) ^a	最大非致死量 (mg eq./kg) ^a	概略の致死量 (mg eq./kg) ^a	特記すべき所見	試験番号/ 記載箇所
ミニブタ/Göttingen SPF Tox 及び TK: 15M/群 ^b (続き)	筋肉内 (左右の大腿 二頭筋) (水性懸濁液)	0, 5, 20	20	>20	<p>20 mg eq./kg^b (続き): D グループ^b: ↓体重及び体重増加量, 6~17日 (異なる時点で): 軟便 (2/3M), 下痢 (1/3M), 食欲低下 (2/3M), 11日以降 (異なる時点で): 緩慢な活動性及び反応 (3/3M), 自発運動の低下 (3/3M), 更に: 身震い (1/3M), 不安定立位 (平衡障害) (1/3M), 干し草の中に頭を隠す (1/3M), おりの隅に頭を向けた状態での不安定立位 (1/3M), 残餌 (2/3M)</p> <p>E グループ^b: ↓体重及び体重増加量, 10~15日 (異なる時点で): 投与部位の腫脹 (2/3M), 3~16日 (異なる時点で): 下痢 (1/3M), 食欲低下 (2/3M), 11日以降 (異なる時点で): 緩慢な活動性及び反応 (1/3M), 自発運動の低下 (2/3M), 更に: 身震い (2/3M), 不安定立位 (平衡障害) (2/3M), 音に対する過敏反応 (1/3M), おりの中での跳び上がり, 哀鳴及び身震い (16及び18日, 1/3M), おりの中での走り回り, 壁に頭を打ちつける (16日, 1/3M), 残餌 (1/3M)</p> <p>C_{max}: 5 及び 20 mg eq./kg でそれぞれ 8.09 及び 43.4 ng/mL (M) AUC_∞: 5 及び 20 mg eq./kg でそれぞれ 188 及び 988 ng·day/mL (M)</p>	TOX7209 /4.2.3.1.3

^a 特に記載のない場合。

^b 各群ともにサブグループ(3M/群)として A (回復期間: 7日間), B (回復期間: 1カ月間), C (回復期間: 2カ月間), D (回復期間: 3カ月間) 及び E (回復期間: 5カ月間) に分けた。

↓ = 減少; M = 雄性; TK = トキシコキネティクス; Tox = 毒性評価群

2.6.7.6 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験				被験物質: Paliperidone palmitate	
動物種/系統 性別/一群の動物数	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg eq./kg)	特記すべき所見	試験番号/ 記載箇所
ラット/Wistar (Hannover) 20M/20F/群	筋肉内 (F004: ██████████ ██████████ ██████████ ██████████)	6カ月間 (月に一度)	0, 20, 80, 160	<p><u>20 mg/kg:</u> 軽度の鎮静, ↓体重 (M), ↓体重増加量 (M), ↑体重 (F), ↑体重増加量 (F), ↑好中球 (F), ↑無機リン, ↓尿検査 pH (M), ↑血清中 PRL (M), ↑脾臓重量 (F), ↑肝臓重量 (F), ↑副腎重量 (M), 剖検: 投与部位; 粉状沈着物, 子宮; 小型, 乳腺; 刺激 (F), 病理組織学的検査: 投与部位; 炎症性変化, 腎臓; 腎皮質集合管の拡張 (F), 前立腺; 炎症性浸潤, 精囊; 濃縮分泌物, 雌性生殖器; 休止期像, 脾臓; ↑RBCs 及びヘモジデリン色素沈着 (赤脾髄) (M), 下垂体; ↓PRL 免疫陽性細胞 (F), 副腎; 皮質細胞の腫脹 (M), 乳腺; 管状胞状腺化 (M), 乳腺の発達 (F), 乳汁分泌, 限局性過形成 (F)</p> <p><u>80 mg/kg:</u> 20 mg/kg 投与群と同様の所見の他に以下の所見が認められた。 眼瞼下垂, 投与部位で皮下に白色点, ↓HCT (F), ↓HGB (F), ↓RBCs, ↑WBCs (F), ↑好中球 (M), ↑単球, ↑Ca, ↓総たん白 (M), ↓アルブミン (M), ↓グルコース, ↑コレステロール (M), ↓トリグリセリド (M), ↑脾臓重量 (M), ↓生殖腺重量 (F), 剖検: 子宮; ↓貯留液を含んだ腫脹, 副腎; 腫脹 (M), 病理組織学的検査: 腎臓; 腎皮質集合管の拡張 (M), 精巣; 精細管に鉍質沈着の小病巣, 限局性の精細管萎縮, 精子の巨細胞, 前立腺; 丈の低い上皮 (前立腺腹側葉), 精囊; 丈の低い上皮, 凝固腺; 丈の低い上皮, 脾臓; ↑RBCs 及び過形成 (赤脾髄) (F), 下垂体; ↑PRL 免疫陽性細胞 (M), 乳腺; 限局性過形成 (M)</p>	4696/4.2.3.2.1

M = 雄性; F = 雌性; HCT = ヘマトクリット; HGB = ヘモグロビン; PRL = プロラクチン; RBCs = 赤血球; WBCs = 白血球; ↓ = 減少; ↑ = 増加

(続く)

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験 (続き)

報告書の題名: 3-Month Intermittent Dose Intramuscular Toxicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月)	0 (対照)		20		80		160	
	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
動物数								
一般状態								
眼瞼下垂	0	0	7**	9**	18***	18***	16***	19***
餌こぼし	-	1	-	-	-	-	-	8*
鎮静	0	0	-	-	4	1	2	6*
ADM 皮下の白色点	0	0	-	-	-	-	3	1
ADM 硬化	0	0	1	1	1	2	5*	3
眼科学的検査	-	-	NC	NC	NC	NC	-	-
血液学的検査 ^a								
白血球 (10 ³ /μL)	11.1	-	-	-	-	-	0.838**	-
赤血球 (10 ⁶ /μL)	9.26	8.51	-	0.966**	-	0.948***	0.964**	0.957***
ヘモグロビン (g/dL)	-	15.4	-	0.961***	-	0.942***	-	0.948***
ヘマトクリット (%)	-	46.0	-	0.957***	-	0.937***	-	0.941***
網状赤血球 (%)	-	2.1	-	0.857	-	0.905	-	0.905
網状赤血球 (10 ³ /μL)	-	178.5	-	0.827*	-	0.835*	-	0.870*
血小板 (10 ³ /μL)	-	1251	-	-	-	-	-	1.115*
リンパ球 (10 ³ /μL)	9.12	-	-	-	-	-	0.815**	-
好塩基球 (10 ³ /μL)	0.03	-	-	-	-	-	0.667*	-

^a 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(対照群の倍率ではない)。

-特記すべき所見なし; NC = 実施せず; M = 雄性; F = 雌性; ADM = 投与部位

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 [Fisher Exact Probability test (two-tailed) 又は Mann-Whitney U test (two-tailed)]

(続く)

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（続き）

報告書の題名: 3-Month Intermittent Dose Intramuscular Toxicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月)	0 (対照)		20		80		160		
	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	
動物数									
血液生化学的検査^a									
Na (mmol/L)	-	144	-	0.993 **	-	0.986 ***	-	0.986 **	
K (mmol/L)	4.8	3.9	-	1.051	-	1.077 **	0.938 ***	1.051	
Cl (mmol/L)	103	104	-	0.990 *	-	0.990 *	1.010 **	0.990	
Ca (mg/dL)	-	10.8	-	1.019 *	-	1.028 *	-	1.019 *	
無機リン (mg/dL)	7.1	-	-	-	-	-	0.930 ***	-	
グルコース (mg/dL)	100	106	-	-	0.840 ***	0.915	0.910 *	0.840 ***	
トリグリセリド (mg/dL)	-	43	-	1.605 ***	-	1.581 ***	-	1.651 ***	
尿素窒素 (mg/dL)	14.8	-	-	-	0.892 **	-	0.858 ***	-	
クレアチニン (mg/dL)	0.25	-	-	-	-	-	1.120 **	-	
アルカリホスファターゼ (U/L)	-	35	-	0.829 *	-	0.771 **	-	0.800 ***	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (U/L)	113	93	-	0.871 **	-	0.839 **	0.920	0.860 **	
尿検査^a									
扁平上皮細胞 (スコア)	-	0.40	-	-	-	-	-	1.975 *	
ホルモン検査^a									
プロラクチン (ng/mL)	-	91	-	0.758	-	1.176	-	1.363	
器官重量^a									
内腸骨リンパ節 (mg)	38	38	-	1.368 ***	-	1.421 ***	1.289 **	1.342 **	
副腎 (mg)	-	89	-	0.899	-	0.854 **	-	0.865 **	

^a 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(対照群の倍率ではない)。

- 特記すべき所見なし; M = 雄性; F = 雌性

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 [Mann-Whitney U test (two-tailed)]

(続く)

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験 (続き)

報告書の題名: 3-Month Intermittent Dose Intramuscular Toxicity Study in the Rat		被験物質: Paliperidone palmitate									
投与量 (mg eq./kg/月)		0 (対照)		20		80		160			
動物数		M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
剖検											
投与部位: 筋肉内の粉状沈着物		0	0	16 ***	16 ***	19 ***	19 ***	20 ***	18 ***		
乳腺: 刺激		-	0	-	19 ***	-	19 ***	-	18 ***		
病理組織学的検査											
投与部位左側: 多巣性線維化/組織球増殖(軟組織/組織周囲)		0	0	0	1	6 *	9 **	10 ***	7 **		
スコア 1		0	0	0	1	5	9	10	7		
スコア 2		0	0	0	0	1	0	0	0		
投与部位左側: 多巣性線維化/組織球増殖(筋組織)		-	0	-	2	-	1	-	2		
スコア 1		-	0	-	0	-	1	-	1		
スコア 2		-	0	-	2	-	0	-	1		
投与部位左側: 組織球浸潤が主体の肉芽腫性炎症		0	0	0	0	14 ***	18 ***	20 ***	16 ***		
スコア 1		0	0	0	0	6	7	0	3		
スコア 2		0	0	0	0	7	10	14	9		
スコア 3		0	0	0	0	1	1	6	4		
投与部位右側: 多巣性線維化/組織球増殖(軟組織/組織周囲)		0	0	3	8 **	5 *	4	8 **	8 **		
スコア 1		0	0	3	8	5	4	8	8		
投与部位右側: 多巣性線維化/組織球増殖(筋組織)		0	0	1	1	2	4	5 *	5 *		
スコア 1		0	0	1	1	2	4	5	5		
投与部位右側: 組織球浸潤が主体の肉芽腫性炎症		0	0	16 ***	15 ***	16 ***	15 ***	19 ***	13 ***		
スコア 1		0	0	2	2	6	5	2	3		
スコア 2		0	0	10	10	10	9	9	10		
スコア 3		0	0	4	3	0	1	8	0		

- 特記すべき所見なし; M = 雄性; F = 雌性; スコア 1 ~ 5 = 軽微から重度

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 [Chi-square test (two-tailed) 又は Fisher Exact Probability test (two-tailed)]

(続く)

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（続き）

報告書の題名: 3-Month Intermittent Dose Intramuscular Toxicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月)

動物数	0 (対照)		20		80		160	
	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
病理組織学的検査（続き）								
雌性生殖器: 偽妊娠	NA	0	NA	13 ***	NA	14 ***	NA	16 ***
スコア 1		0		13		14		16
内腸骨リンパ節: 色素沈着マクロファージ	6	5	-	-	-	15 **	13	15 ***
スコア 1	6	5	-	-	-	15	13	15
乳腺: 雌性化	0	NA	-	NA	7 **	NA	18 ***	NA
スコア 1	0		-		7		18	
乳腺: 乳腺発達	-	1	-	19 ***	-	19 ***	-	20 ***
スコア 1	-	1	-	6	-	4	-	5
スコア 2	-	0	-	13	-	13	-	5
スコア 3	-	0	-	0	-	2	-	10
乳腺: 多巣性腺房過形成	-	0	-	3	-	4	-	3
スコア 1	-	0	-	3	-	3	-	3
スコア 2	-	0	-	0	-	1	-	0
前立腺背側葉: 限局性又は多巣性の急性炎症	1	NA	5	NA	8 *	NA	14 ***	NA
スコア 1	1		4		4		7	
スコア 2	0		1		4		6	
スコア 3	0		0		0		1	
前立腺背側葉: 限局性又は多巣性の慢性炎症	0	NA	1	NA	3	NA	2	NA
スコア 1	0		1		3		2	

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず; M = 雄性; F = 雌性; スコア 1~5 = 軽微から重度

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 [Fisher Exact Probability test (two-tailed)]

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験

報告書の題名: 12-Week Local Tolerance Study of 2 Paliperidone Palmitate Long Acting Injectable Formulations in the Minipig 被験物質: Paliperidone palmitate

動物種/系統: ミニブタ/Göttingen 投与期間: 3カ月間間欠 試験番号: TOX8249
 投与開始月齢: 7.5 ~ 9カ月齢 休業期間: なし CTDにおける記載箇所: 4.2.3.2.3
 初回投与年月日: 20■■年■■月■■日 投与方法: 筋肉内 GLP適用: 適
 溶媒/投与形態: F013: polysorbate 20, polyethylene glycol 4000, citric acid monohydrate, disodium hydrogen phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide, water

無毒性量: <5 mg eq./kg /月
 特記事項:

投与量 (mg eq./kg/月)	0 (対照)			5 (低用量)			20 (高用量)		
動物数	M:3			M:3			M:3		
<u>トキシコキネティクス</u>									
投与日	NA	NA	NA	0	29	56	0	29	56
C _{max} (ng/mL)	NA	NA	NA	8.94	9.26	8.42	64.1	55.2	57.3
t _{max} (h)	NA	NA	NA	272	304	216	272	216	240
t _{1/2} (h)	NA	NA	NA	NE	NE	371	NE	NE	351
AUC _{672h} (ng.h/mL)	NA	NA	NA	3004	NE	NE	19464	NE	NE
<u>特記すべき所見</u>									
死亡及び瀕死屠殺動物数	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重増加量 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>一般状態</u>									
振戦	0 / 3	-	-	2 / 3	-	-	1 / 3	-	-
流涎	0 / 3	-	-	-	-	-	1 / 3	-	-
強迫行動	0 / 3	-	-	-	-	-	3 / 3	-	-
自発運動の低下	0 / 3	-	-	3 / 3	-	-	3 / 3	-	-

^a 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示した。

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず; NE = 推定せず; M = 雄性

(続く)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（続き）

報告書の題名: 12-Week Local Tolerance Study of 2 Paliperidone Palmitate Long Acting Injectable Formulations in the Minipig 被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月)	0 (対照)	0 (プラセボ)	5 (低用量)	20 (高用量)
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3
血液学的検査 ^a	-	-	-	-
血液生化学的検査 ^a				
アルブミン (g/L)	58.7	-	-	0.874
K (mmol/L)	5.98	-	0.851	0.741
剖検 ^b				
計画屠殺群				
動物数	3	3	3	3
投与部位: 大腿二頭筋 L1				
- 沈着	0	-	2	-
投与部位: 大腿二頭筋 L2				
- 沈着	0	-	2	3
投与部位: 大腿二頭筋 L3				
- 沈着	0	-	3	3
投与部位: 大腿二頭筋 R1				
- 沈着	0	-	-	1
投与部位: 大腿二頭筋 R2				
- 沈着	0	-	-	3
- 褪色	0	-	1	-
投与部位: 大腿二頭筋 R3				
- 沈着	0	-	3	3

^a 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示した。

^b 投与部位については3箇所標本を作製し、左後肢をL1, L2, L3, 右後肢をR1, R2, R3と表示した。

- 特記すべき所見なし; M = 雄性

(続く)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験 (続き)

報告書の題名: 12-Week Local Tolerance Study of 2 Paliperidone Palmitate Long Acting Injectable Formulations in the Minipig		被験物質: Paliperidone palmitate			
投与量 (mg eq./kg/月)	0 (対照)	0 (プラセボ)	5 (低用量)	20 (高用量)	
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3	
病理組織学的検査^a					
動物数	3	3	3	3	
投与部位: 大腿二頭筋 L1					
- 検査動物数	3	3	3	3	
- 筋肉; 限局性又は多巣性の慢性炎症	0	-	1	-	
グレード 2	-	-	1	-	
- 皮下; 限局性又は多巣性の慢性炎症	0	-	1	-	
グレード 1	-	-	1	-	
投与部位: 大腿二頭筋 L2					
- 検査動物数	3	3	3	3	
- 筋肉; 肉芽腫	0	-	1	2	
グレード 1	-	-	0	1	
グレード 2	-	-	1	1	
- 筋肉; 限局性又は多巣性の慢性炎症	0	1	3	3	
グレード 1	-	1	1	0	
グレード 2	-	0	2	1	
グレード 3	-	0	0	2	
- 皮下; 限局性又は多巣性の慢性炎症	0	-	-	2	
グレード 2	-	-	-	2	
投与部位: 大腿二頭筋 L3					
- 検査動物数	3	3	3	3	
- 筋肉; 肉芽腫	0	-	1	2	
グレード 1	-	-	1	1	
グレード 2	-	-	0	1	
- 筋肉; 限局性又は多巣性の慢性炎症	0	-	3	3	
グレード 2	-	-	3	2	
グレード 3	-	-	0	1	

^a 投与部位については3箇所標本を作製し、左後肢を L1, L2, L3, 右後肢を R1, R2, R3 と表示した。

- 特記すべき所見なし; M = 雄性; グレード 1~5 = 軽微から重度

(続く)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（続き）

報告書の題名: 12-Week Local Tolerance Study of 2 Paliperidone Palmitate Long Acting Injectable Formulations in the Minipig 被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月)	0 (対照)	0 (プラセボ)	5 (低用量)	20 (高用量)
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3
病理組織学的検査（続き）^a				
投与部位：大腿二頭筋 R1				
- 検査動物数	3	3	3	3
- 筋肉；肉芽腫	0	-	1	-
グレード1	-	-	1	-
- 筋肉；限局性又は多巣性の慢性炎症	0	-	1	1
グレード1	-	-	0	1
グレード2	-	-	1	0
- 皮下；限局性又は多巣性の慢性炎症	0	-	1	1
グレード1	-	-	1	1
投与部位：大腿二頭筋 R2				
- 検査動物数	3	3	3	3
- 筋肉；肉芽腫	0	-	-	1
グレード2	-	-	-	1
- 筋肉；限局性又は多巣性の慢性炎症	0	-	1	3
グレード2	-	-	1	2
グレード3	-	-	0	1
- 皮下；限局性又は多巣性の慢性炎症	0	-	1	-
グレード1	-	-	1	-

^a 投与部位については3箇所標本を作製し、左後肢をL1, L2, L3, 右後肢をR1, R2, R3と表示した。

- 特記すべき所見なし; M = 雄性; グレード1~5 = 軽微から重度

(続く)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（続き）

報告書の題名: 12-Week Local Tolerance Study of 2 Paliperidone Palmitate Long Acting Injectable Formulations in the Minipig		被験物質: Paliperidone palmitate			
投与量 (mg eq./kg/月)	0 (対照)	0 (プラセボ)	5 (低用量)	20 (高用量)	
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3	
病理組織学的検査（続き） ^a					
投与部位：大腿二頭筋 R3					
- 検査動物数	3	3	3	3	
- 筋肉；肉芽腫	0	-	1	1	
グレード1	-	-	1	0	
グレード2	-	-	0	1	
- 筋肉；限局性又は多巣性の慢性炎症	0	2	3	3	
グレード1	-	2	1	0	
グレード2	-	0	2	1	
グレード3	-	0	0	2	
- 皮下；肉芽腫	0	-	1	2	
グレード1	-	-	1	2	
- 皮下；限局性又は多巣性の慢性炎症	0	-	1	3	
グレード2	-	-	1	2	
グレード3	-	-	0	1	
投与部位					
- 検査動物数	3	3	3	3	
- 慢性炎症，ほとんど線維化状態	0	1	-	-	
- 線維性組織球増殖炎症	0	1	3	3	
- 核より小さい結晶物質	0	-	-	2	

^a 投与部位については3箇所標本を作製し，左後肢をL1, L2, L3, 右後肢をR1, R2, R3と表示した。

- 特記すべき所見なし; M = 雄性; グレード1~5 = 軽微から重度

2.6.7.8 A *In Vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名: *In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test with *Salmonella typhimurium*

被験物質: Paliperidone palmitate

試験の種類: 復帰突然変異試験

独立して実施した試験数: 2

GLP 適用: 適

菌株: ネズミチフス菌株 TA98, TA100, TA1535, TA1537 及び TA102

プレート数: 3

処理年月: 19██年

代謝活性化系: ラット S9 Mix

分析細胞数/培養: 10⁸

試験番号: TOX3985

溶媒:

CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1.1

被験物質: DMSO

陽性対照: DMSO 及び水

処理: *In Vitro*

細胞毒性: なし

遺伝毒性: なし

アッセイ 1 (プレート法)
復帰変異コロニー数 (平均 ± SD)

代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/plate)	TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102	
代謝活性化なし	DMSO	0	15±4.0	85±3.6	18±4.5	4±2.1	368±62.2	
		Paliperidone palmitate	5	18±5.2	90±5.0	7±1.2	5±1.2	400±15.5
			10	20±5.5	110±12.9	9±1.0	3±2.1	403±12.1
			25	14±3.5	87±9.2	16±3.1	2±1.2	422±38.7
			50	14±3.1	89±5.9	14±2.6	4±0.6	396±58.7
			100	18±5.5	107±12.9	9±3.2	4±0.6	373±22.8
			250	16±4.6	78±5.3	10±2.6	3±0.6	373±35.2
			500	18±3.1	94±16.0	10±4.0	5±2.1	389±6.6
		2-Nitrofluorene	5	337±38.5*				
		SodiumAzide	1		270±12.5*	313±4.5*		
	9-Amino-Acridine	50				98±1.5*		
	4-Nitroquinoline-N-Oxide	5					1941±280.7*	

* TA98, TA100 及び TA102 は溶媒対照に対して 2 倍以上, TA1535 及び TA1537 は溶媒対照に対して 3 倍以上の増加を示した。

SD = 標準偏差; DMSO = ジメチルスルホキシド

(続く)

2.6.7.8 A *In Vitro* 遺伝毒性試験 (続き)

報告書の題名: *In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test with *Salmonella typhimurium*

被験物質: Paliperidone palmitate

代謝活性化	被験物質	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	アッセイ 1 (プレート法) 復帰変異コロニー数 (平均 \pm SD)					アッセイ 2 (プレート法) 復帰コロニー数 (平均 \pm SD)		
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102	TA98		
代謝活性化あり	DMSO	0	165 \pm 168.5-C	116 \pm 8.1	7 \pm 2.5	4 \pm 1.2	373 \pm 23.6	25 \pm 10.8		
		Paliperidone palmitate	5	C	107 \pm 12.2	6 \pm 2.1	4 \pm 0.6	377 \pm 5.9	32 \pm 1.5	
			10	C	106 \pm 3.1	10 \pm 2.1	6 \pm 0.6	369 \pm 36.0	29 \pm 4.2	
			25	C	93 \pm 20.4	8 \pm 0.6	7 \pm 2.1	442 \pm 35.8	39 \pm 6.1	
			50	C	94 \pm 20.6	12 \pm 4.5	7 \pm 1.0	463 \pm 27.1	37 \pm 5.9	
			100	C	126 \pm 3.5	13 \pm 3.2	7 \pm 1.7	408 \pm 56.1	33 \pm 3.0	
			250	C	83 \pm 6.0	13 \pm 4.0	5 \pm 1.0	438 \pm 25.6	35 \pm 8.3	
			500	C	92 \pm 17.2	9 \pm 4.7	6 \pm 1.5	487 \pm 8.5	43 \pm 5.7	
	2-Amino-anthracene	1	C	453 \pm 18.2*	116 \pm 13.6*			553 \pm 44.9*		
		2.5				222 \pm 3.0*	937 \pm 89.5*			

* TA98, TA100 及び TA102 は溶媒対照に対して 2 倍以上, TA1535 及び TA1537 は溶媒対照に対して 3 倍以上の増加を示した。

C = 汚染; SD = 標準偏差; DMSO = ジメチルスルホキシド

2.6.7.8 B In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名: R092670: Mutation at the Thymidine Kinase (*tk*) Locus of Mouse Lymphoma L5178Y Cells (MLA) using the Microtitre® Fluctuation Technique

被験物質: Paliperidone palmitate

試験の種類: マウスリンフォーマ TK 試験	独立して実施した試験数: 2	試験番号: TOX6362
試験様式: <i>In vitro</i>	培養数:	CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1.2
細胞系: L5178Y/TK+/-	溶媒: 2	GLP 適用: 適
代謝活性化系: Aroclor 1254 誘導したラット肝(S9)	被験物質: 2	処理年月: 20██年██月 - 20██年██月
溶媒:	分析細胞数/培養:	
被験物質: acetone	処理: 10 ⁷ (アッセイ 1: 3h, +/-S9, アッセイ 2: 3h, +S9),	
細胞毒性: 毒性は認められなかった。	4 x 10 ⁶ (アッセイ 2: 24h, -S9)	
遺伝毒性: 変異原性なし	クローン: 768000	

アッセイ 1:

代謝活性化/ (処理時間)	被験物質	濃度 (µg/mL) ^a	培養数	相対生存率 (%)	プレート効率 (%)	突然変異頻度 (10 ⁻⁶)	
代謝活性化なし/(3 h)	Acetone	0	2	100	92	87	
		10	2	107	100	86	
		20	2	100	96	101	
		40	2	77	77	95	
		50	2	66	67	78	
		60	2	67	72	90	
		70	2	74	78	91	
		NQO	0.15	1	102	100	522
	0.2		1	64	58	871	
	代謝活性化あり/(3 h)	Acetone	0	2	100	96	103
			10	2	98	109	107
			20	2	96	98	88
			40	2	88	97	96
50			2	78	84	94	
60			2	88	88	100	
70			2	89	101	88 ^b	
BP		2	1	75	81	560	
		3	1	43	48	1212	

^a 特に記載のない場合。

^b 1つの培養のみに基づく。

h = 時間; BP = benzo(a)pyrene; NQO = 4-nitroquinoline 1-oxide

(続く)

2.6.7.8 B *In Vitro* 遺伝毒性試験 (続き)

報告書の題名: R092670: Mutation at the Thymidine Kinase (*tk*) Locus of Mouse Lymphoma L5178Y Cells (MLA) using the Microtitre® Fluctuation Technique

被験物質: Paliperidone palmitate

アッセイ 2:

代謝活性化/ (処理時間)	被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$) ^a	培養数	相対生存率 (%)	プレート効率 (%)	突然変異頻度 (10^{-6})		
代謝活性化あり(3 h)	Acetone	0	2	100	90	136		
		Paliperidone palmitate	10	2	97	93	97	
			20	2	105	108	104	
			40	2	80	83	90	
			50	2	83	81	102	
			60	2	86	89	111	
			70	2	100	104	99	
			BP	2	1	74	79	644
	3	1		60	65	794		
	代謝活性化なし(24 h)	Acetone	0	2	100	107	159	
			Paliperidone palmitate	1	2	107	110	160
				2	2	88	98	124
				4	2	87	114	174
				6	2	56	83	149
7				2	58	85	129	
8				2	51	88	125	
9				2	48	90	163	
10				2	36	84	119	
12.5				2	27	74	150	
15				2	6	28	174	
NQO				0.02	1	84	101	365
				0.04	1	102	118	404

^a 特に記載のない場合。

h = 時間; BP = benzo(a)pyrene; NQO = 4-nitroquinoline 1-oxide

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

被験物質: Paliperidone palmitate

該当資料なし

2.6.7.10 がん原性試験

対照群との比較

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

動物種/系統: ラット/Sprague-Dawley
 試験開始週齢: 約 5 ~ 6 週齢
 初回投与年月日: 20 年 月 日
 溶媒/投与形態: 水性懸濁液 F013: polysorbate 20, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide, citric acid monohydrate, polyethylene glycol 4000, water
 特記事項: 4 週間ごとに 1 回投与
 無毒性量: <10 mg eq./kg /月

投与期間: 24 カ月間
 休薬期間: なし
 投与方法: 筋肉内

試験番号: TOX6726
 CTD における記載箇所: 4.2.3.4.1.1
 GLP 適用: 適

投与量 (mg eq./kg/月)	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60	
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65
動物数										
トキシコキネティクス:										
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
<u>Paliperidone</u>										
3 回目投与: AUC _{672h} (ng×h/mL)	NA	NA	NA	NA	9460	11100	23800	41300	46100	89000
13 回目投与: AUC _{672h} (ng×h/mL)	NA	NA	NA	NA	15900	16600	42800	59900	82500	114000
<u>Paliperidone palmitate</u>										
3 回目投与: AUC _{24h} (ng×h/mL)	NA	NA	NA	NA	7.32	1.27 ^b	40.7	13.4	37.5	17.9
13 回目投与: AUC _{24h} (ng×h/mL)	NA	NA	NA	NA	13.2 ^b	13.5	152	57.8	333	103
<u>特記すべき所見</u>										
死亡及び瀕死屠殺動物数 ^c	32/65	35/65	33/65	41/65	32/65	45/65	41/65	46/65	50/65 **	42/65
体重 ^{a,d} (g)										
104 週 / 728 日	629	491	1.021	0.978	-	1.055	1.060	1.022	0.906 *	0.868
体重増加量 ^{a,d} (g)										
104 週 / 728 日	413	335	1.027	0.961	-	1.081	1.107 *	1.012	0.867 *	0.809

^a 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(対照群の倍率ではない)。

^b AUC_{sh}

^c 統計学的解析方法: Fisher Exact probability test (two-tailed)

^d 統計学的解析方法: Mann-Whitney U test (two-tailed)

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず

* - p<0.05, ** - p<0.01; M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60		
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	
摂餌量^{a,b}											
平均摂餌量 (g) 104 週	147	149	1.041	1.020	1.000	0.953	1.320***	0.866*	1.143	0.879	
総摂餌量 (g)	18389	14872	1.020	1.019	1.043 *	1.075 **	1.067 ***	1.049	1.027	1.007	
一般状態^c											
限局性腫脹	14 / 65	-	11 / 65	-	23 / 65	-	39 / 65***	-	39 / 65***	-	
色素涙	-	26 / 65	-	26 / 65	-	-	-	-	-	41 / 65*	
眼瞼下垂	3 / 65	10 / 65	9 / 65	4 / 65	19 / 65***	28 / 65***	62 / 65***	61 / 65***	63 / 65***	65 / 65***	
爪の伸長	10 / 65	-	8 / 65	-	20 / 65	-	28 / 65***	-	22 / 65*	-	
眼科学的検査	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-	

^a 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(対照群の倍率ではない)。

^b 統計学的解析方法: Mann-Whitney U test (two-tailed)

^c 統計学的解析方法: Fisher Exact probability test (two-tailed)

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001; M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験 (続き)

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60	
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65
血液学的検査^{a,b}										
53週										
赤血球 (10 ⁶ /μL)	9.05	8.03	0.981	1.005	-	-	0.950 **	0.953 **	0.907 ***	0.964 *
ヘモグロビン (g/dL)	-	15.2	-	1.020 *	-	-	-	0.954 ***	-	0.954***
ヘマトクリット (%)	-	45.2	-	1.027 *	-	-	-	0.962 **	-	0.962 **
平均赤血球容積 (fL)	53.3	-	1.002	-	-	-	-	-	1.054 ***	-
平均赤血球血色素量 (pg)	17.4	-	1.011	-	-	-	1.040 **	-	1.075 ***	-
網状赤血球 (%)	-	1.9	-	1.684	-	-	-	1.421 **	-	1.263 *
網状赤血球 (10 ³ /μL)	-	154.8	-	1.417	-	-	-	1.278 **	-	1.179
好中球 (10 ³ /μL)	2.24	1.49	0.857	0.886	1.214 *	-	1.259 *	-	1.317 *	1.262 **
リンパ球 (10 ³ /μL)	6.48	-	1.008	-	-	-	0.827 ***	-	0.767 ***	-
単球 (10 ³ /μL)	0.31	0.27	1.032	0.889	1.387 **	-	1.387 **	1.185 *	1.355 *	1.185 *
104~106週										
赤血球 (10 ⁶ /μL)	7.97	7.64	0.997	1.035	0.888 ***	-	0.893 *	0.935 *	0.863 *	0.929 *
ヘモグロビン (g/dL)	14.9	14.9	0.993	1.020	0.926 *	-	0.933	0.933 *	0.893	0.933
ヘマトクリット (%)	42.1	41.8	0.990	1.017	0.926 **	-	0.938	0.933 *	0.907	0.931
平均赤血球容積 (fL)	53.3	-	0.991	-	1.045 **	-	1.054 **	-	1.066 *	-
平均赤血球血色素量 (pg)	18.7	-	1.000	-	1.048 **	-	1.048 ***	-	1.043 *	-
血小板 (10 ³ /μL)	1186	1099	1.024	0.965	1.150 *	-	1.140 *	1.076 *	1.203 *	1.090
リンパ球 (10 ³ /μL)	6.42	-	0.877	-	0.738 *	-	0.603 ***	-	0.475 ***	-
血液生化学的検査^{a,b}										
53週										
K (mmol/L)	5.2	4.4	1.019	1.000	-	1.068 *	0.904 ***	1.091 *	0.885 ***	1.068
Cl (mmol/L)	-	99	-	1.000	-	1.020 **	-	1.020 **	-	1.020 **

^a 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(対照群の倍率ではない)。

^b 統計学的解析方法: Mann-Whitney U test (two-tailed)

- 特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001; M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60	
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65
血液生化学的検査^{a,b} (続き)										
無機リン (mg/dL)	6.0	-	1.017	-	-	-	0.967 *	-	0.933 ***	-
総たん白 (g/dL)	-	8.1	-	0.975	-	-	-	0.926 ***	-	0.914***
アルブミン (g/dL)	-	5.3	-	0.981	-	0.887***	-	0.849 ***	-	0.830***
尿素窒素 (mg/dL)	14.2	-	1.000	-	0.930 *	-	0.894 ***	-	0.859 ***	-
総ビリルビン (mg/dL)	0.12	0.17	1.167	0.824	-	0.706 *	-	0.647 **	0.833 *	0.706 **
104~106 週										
K (mmol/L)	4.6	-	0.978	-	0.913 ***	-	0.891 ***	-	0.913 *	-
グルコース (mg/dL)	75	-	0.920	-	0.760 ***	-	0.720 ***	-	0.533 ***	-
総ビリルビン (mg/dL)	0.17	-	1.000	-	-	-	-	-	0.765 *	-
尿検査^{a,b}										
53 週										
pH	7.9	-	0.911 *	-	-	-	0.835 ***	-	0.861 ***	-
104~106 週										
pH	6.9	-	0.971	-	0.913 ***	-	0.913 ***	-	0.899 ***	-
ケトン (スコア)	1.00	-	1.070	-	1.400 **	-	1.320	-	1.400 *	-
扁平上皮細胞 (スコア)	0.59	-	1.288	-	-	-	1.847 **	-	2.254 **	-
ホルモン検査^a (14 回目投与)										
プロラクチン AUC _{24h} ^c (ng×h/mL)	715	10129	1.213	1.462	2.750	1.640	2.922	1.029	3.652	0.950

^a 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(対照群の倍率ではない)。

^b 統計学的解析方法: Mann-Whitney U test (two-tailed)

^c 動物数 = 3

- 特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001; M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験 (続き)

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60		
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	
器官重量^{a,b}											
検査動物数	33	NA	32	NA	32	NA	24	NA	15	NA	
計画屠殺群											
精巢 (g)	3.74	NA	0.944	NA	-	NA	-	NA	0.821 **	NA	
剖検											
検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	
投与部位											
- 膿瘍	0	0	0	0	-	-	-	-	6	6	
- 沈着物	0	0	0	0	34	33	50	57	57	58	
内腸骨リンパ節											
- 腫脹	11	-	14	-	21	-	37	-	23	-	
膝窩リンパ節											
- 腫脹	17	7	14	7	21	16	32	12	33	15	
乳腺											
- 肥大	7	-	10	-	-	-	27	-	28	-	
- 腫瘤	4	-	2	-	-	-	10	-	7	-	
- 乳汁分泌	4	-	5	-	11	-	24	-	22	-	
下垂体											
- 腫脹	3	12	5	8	18	17	24	24	26	18	
前立腺											
- 褪色巣	5	NA	3	NA	-	NA	7	NA	14	NA	
脾臓											
- 腫脹	3	-	3	-	9	-	13	-	12	-	

^a 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(対照群の倍率ではない)。

^b 統計学的解析方法: Dunn's test (closed)

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず

* - p<0.05, ** - p<0.01; M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	<u>0 (対照)</u>		<u>0 (プラセボ)</u>		<u>10</u>		<u>30</u>		<u>60</u>	
	<u>M:65</u>	<u>F:65</u>	<u>M:65</u>	<u>F:65</u>	<u>M:65</u>	<u>F:65</u>	<u>M:65</u>	<u>F:65</u>	<u>M:65</u>	<u>F:65</u>
剖検 (続き)										
精巣										
- 小型	4	NA	5	NA	7	NA	9	NA	13	NA
- 軟化	14	NA	13	NA	12	NA	16	NA	24	NA
四肢										
- 腫脹	4	-	2	-	-	-	8	-	10	-
子宮										
- 嚢胞	NA	5	NA	6	NA	1	NA	0	NA	0

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず
M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

プラセボ群との比較

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

動物種/系統: ラット/Sprague-Dawley
 試験開始週齢: 約 5 ~ 6 週齢
 初回投与年月日: 20 年 月 日
 溶媒/投与形態: 水性懸濁液 F013: polysorbate 20, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide, citric acid monohydrate, polyethylene glycol 4000, water
 特記事項: 4 週間ごとに 1 回投与
 無毒性量: <10 mg eq./kg/月

投与期間: 24 カ月間
 休業期間: なし
 投与方法: 筋肉内

試験番号: TOX6726
 CTD における記載箇所: 4.2.3.4.1.1
 GLP 適用: 適

投与量 (mg eq./kg/月)	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60	
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65
動物数										
トキシコキネティクス:										
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Paliperidone										
3 回目投与: AUC _{672h} (ng×h/mL)			NA	NA	9460	11100	23800	41300	46100	89000
13 回目投与: AUC _{672h} (ng×h/mL)			NA	NA	15900	16600	42800	59900	82500	114000
Paliperidone palmitate										
3 回目投与: AUC _{24h} (ng×h/mL)			NA	NA	7.32	1.27 ^b	40.7	13.4	37.5	17.9
13 回目投与: AUC _{24h} (ng×h/mL)			NA	NA	13.2 ^b	13.5	152	57.8	333	103
特記すべき所見										
死亡及び瀕死屠殺動物数 ^c			33/65	41/65	32/65	45/65	41/65	46/65	50/65 **	42/65
体重 ^{a,d} (g)			642	480	-	1.079	1.039	1.046	0.888 *	0.888 *
体重増加量 (g)			424	322	-	1.124	1.078	1.053	0.844	0.842

^a 投与期間終了時。プラセボ群は平均値を示す。投与群はプラセボ群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(プラセボ群の倍率ではない)。

^b AUC_{sh}

^c 統計学的解析方法: Fisher Exact probability test (two-tailed)

^d 統計学的解析方法: Mann-Whitney U test (two-tailed)

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず

* - p<0.05, ** - p<0.01; M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60	
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65
摂餌量 ^{a,b}										
平均摂餌量 (g) 104 週			153	152	0.961	0.934	1.268 ***	0.849	1.098	0.862
総摂餌量 (g)			18758	15150	1.023	1.055	1.046 **	1.030	1.002	0.994
一般状態 ^c										
限局性腫脹			11 / 65	-	23 / 65 *	-	39 / 65 ***	-	39 / 65 ***	-
色素涙			-	26 / 65	-	-	-	-	-	41 / 65 *
眼瞼下垂			9 / 65	4 / 65	19 / 65	28 / 65 ***	62 / 65 ***	61 / 65 ***	63 / 65 ***	65 / 65 ***
爪の伸長			8 / 65	-	20 / 65 *	-	28 / 65 ***	-	22 / 65 **	-
眼科学的検査										
			-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

^a 投与期間終了時。プラセボ群は平均値を示す。投与群はプラセボ群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(プラセボ群の倍率ではない)。

^b 統計学的解析方法: Mann-Whitney U test (two-tailed)

^c 統計学的解析方法: Fisher Exact probability test (two-tailed)

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001; M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験 (続き)

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60	
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65
血液学的検査^{a,b}										
53 週										
赤血球 (10 ⁶ /μL)			8.88	8.07	-	-	0.968	0.948 ***	0.925 ***	0.959 **
ヘモグロビン (g/dL)			-	15.5	-	-	-	0.935 ***	-	0.935***
ヘマトクリット (%)			-	46.4	-	-	-	0.938 ***	-	0.938***
平均赤血球容積 (fL)			53.4	-	-	-	-	-	1.052 ***	-
平均赤血球血色素量 (pg)			17.6	-	-	-	1.028 *	-	1.063 ***	-
網状赤血球 (%)			-	3.2	-	-	-	0.844	-	0.750
網状赤血球 (10 ³ /μL)			-	219.4	-	-	-	0.902	-	0.832
好中球 (10 ³ /μL)			1.92	1.32	1.417 ***	-	1.469 ***	-	1.536 ***	1.424 **
リンパ球 (10 ³ /μL)			6.53	-	-	-	0.821 **	-	0.761 ***	-
単球 (10 ³ /μL)			0.32	0.24	1.344 **	-	1.344 **	1.333 *	1.313 **	1.333 **
104~106 週										
赤血球 (10 ⁶ /μL)			7.95	7.91	0.891 **	-	0.896 *	0.903 **	0.865 *	0.898***
ヘモグロビン (g/dL)			14.8	15.2	0.932 *	-	0.939	0.914 ***	0.899	0.914 **
ヘマトクリット (%)			41.7	42.5	0.935 *	-	0.947	0.918 ***	0.916	0.915 **
平均赤血球容積 (fL)			52.8	-	1.055 **	-	1.064 **	-	1.076 *	-
平均赤血球血色素量 (pg)			18.7	-	1.048 *	-	1.048 **	-	1.043	-
血小板 (10 ³ /μL)			1215	1060	1.123 *	-	1.113 *	1.115 *	1.174 *	1.130 *
リンパ球 (10 ³ /μL)			5.63	-	0.842	-	0.687 ***	-	0.542 ***	-

^a プラセボ群は平均値を示す。投与群はプラセボ群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(プラセボ群の倍率ではない)。

^b 統計学的解析方法: Mann-Whitney U test (two-tailed)

- 特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001; M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60	
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65
血液生化学的検査 ^{a,b}										
53 週										
K (mmol/L)			5.3	4.4	-	1.068 **	0.887 ***	1.091 **	0.868 ***	1.068
Cl (mmol/L)			-	99	-	1.020 **	-	1.020 **	-	1.020 **
無機リン (mg/dL)			6.1	-	-	-	0.951 *	-	0.918 **	-
総たん白 (g/dL)			-	7.9	-	-	-	0.949 **	-	0.937 **
アルブミン (g/dL)			-	5.2	-	0.904***	-	0.865 ***	-	0.846***
尿素窒素 (mg/dL)			14.2	-	0.930 *	-	0.894 **	-	0.859 ***	-
総ビリルビン (mg/dL)			0.14	0.14	-	0.857	-	0.786	0.714 **	0.857
104~106 週										
K (mmol/L)			4.5	-	0.933 **	-	0.911 ***	-	0.933 *	-
グルコース (mg/dL)			69	-	0.826 *	-	0.783 **	-	0.580 ***	-
総ビリルビン (mg/dL)			0.17	-	-	-	-	-	0.765	-
尿検査 ^{a,b}										
53 週										
pH			7.2	-	-	-	0.917 **	-	0.944	-
104~106 週										
pH			6.7	-	0.940 **	-	0.940 *	-	0.925 **	-
ケトン (スコア)			1.07	-	1.308 *	-	1.234	-	1.308	-
扁平上皮細胞 (スコア)			0.76	-	-	-	1.434	-	1.750 *	-

^a プラセボ群は平均値を示す。投与群はプラセボ群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(プラセボ群の倍率ではない)。

^b 統計学的解析方法: Mann-Whitney U test (two-tailed)

- 特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001; M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60	
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65
ホルモン検査 ^a (14回目投与) プロラクチン AUC _{24h} ^c (ng×h/mL)			867	14809	2.268	1.122	2.409	0.704	3.012	0.650
器官重量 ^{a,b}										
検査動物数			32	NA	32	NA	24	NA	15	NA
計画屠殺群 精巢 (g)			3.53	NA	-	NA	-	NA	0.870 **	NA
剖検										
検査動物数			65	65	65	65	65	65	65	65
投与部位										
- 膿瘍			0	0	-	-	-	-	6	6
- 沈着物			0	0	34	33	50	57	57	58
内腸骨リンパ節										
- 腫脹			14	-	21	-	37	-	23	-
膝窩リンパ節										
- 腫脹			14	7	21	16	32	12	33	15
乳腺										
- 肥大			10	-	-	-	27	-	28	-
- 腫瘤			2	-	-	-	10	-	7	-
- 乳汁分泌			5	-	11	-	24	-	22	-

^a 投与期間終了時（ホルモン検査を除く）。プラセボ群は平均値を示す。投与群はプラセボ群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(プラセボ群の倍率ではない)。

^b 統計学的解析方法: Dunn's test (closed)

^c 動物数 = 3

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず

* - p<0.05, ** - p<0.01; M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60		
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	
剖検（続き）											
下垂体											
- 腫脹			5	8	18	17	24	24	26	18	
前立腺											
- 褪色巣			3	NA	-	NA	7	NA	14	NA	
脾臓											
- 腫脹			3	-	9	-	13	-	12	-	
精巣											
- 小型			5	NA	7	NA	9	NA	13	NA	
- 軟化			13	NA	12	NA	16	NA	24	NA	
四肢											
- 腫脹			2	-	-	-	8	-	10	-	
子宮											
- 嚢胞			NA	6	NA	1	NA	0	NA	0	

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず
M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

対照群及びプラセボ群との比較

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月)	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60	
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65
動物数	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
病理組織学的検査 ^a										
動物数	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
非腫瘍性変化										
凝固腺										
- 検査動物数	65	NA	63	NA	65	NA	63	NA	65	NA
- 膨張	1	NA	1	NA	-	NA	4	NA	4	NA
グレード1	1		1		-		4		4	
四肢										
- 検査動物数	18	5	20	2	25	-	42	-	42	14
- 肉芽腫性慢性炎症	14	3	12	2	25##	-	39 ##	-	36 #	10
グレード1	4	0	7	0	13	-	14	-	6	6
グレード2	8	3	5	1	7	-	10	-	17	3
グレード3	2	0	0	1	5	-	15	-	13	1
投与部位										
- 検査動物数	65	63	64	65	64	63	64	63	65	64
- 膿瘍	0	0	0	0	-	-	-	-	5	16 ***##
グレード1	0	0	0	0	-	-	-	-	0	2
グレード2	0	0	0	0	-	-	-	-	3	12
グレード3	0	0	0	0	-	-	-	-	2	2
- 線維組織球/肉芽腫	2	0	4	3	35 ***##	36 ***##	51 ***##	52 ***##	56 ***##	58 ***##
グレード1	1	0	3	3	19	23	28	22	9	19
グレード2	1	0	1	0	16	13	23	29	46	35
グレード3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4

^a 統計学的解析方法: One-sided Exact Fisher test (closed)

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず; グレード1 ~ 3 = 軽度から重度

* - p<0.05, ** - p<0.01 対照群との比較

- p<0.05, ## - p<0.01 プラセボ群との比較

M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60	
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65
病理組織学的検査 ^a (続き)										
内腸骨リンパ節										
- 検査動物数	58	-	61	-	58	-	62	-	59	-
- 形質細胞増多症	33	-	34	-	43	-	46	-	44	-
グレード1	26	-	26	-	25	-	18	-	20	-
グレード2	6	-	8	-	15	-	21	-	20	-
グレード3	1	-	0	-	3	-	7	-	4	-
膝窩リンパ節										
- 検査動物数	64	-	62	-	63	-	64	-	64	-
- 形質細胞増多症	27	-	26	-	33	-	46 **##	-	49 **##	-
グレード1	19	-	20	-	17	-	21	-	27	-
グレード2	8	-	5	-	14	-	20	-	18	-
グレード3	0	-	1	-	2	-	5	-	4	-
乳腺										
- 検査動物数	65	65	64	65	64	65	65	65	65	65
- 線維化	2	-	8	-	12 **	-	20 **##	-	19 **##	-
グレード1	2	-	6	-	12	-	20	-	15	-
グレード2	0	-	2	-	0	-	0	-	4	-
グレード3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
- 乳腺嚢胞	4	-	8	-	18 **##	-	20 **##	-	22 **##	-
グレード1	4	-	8	-	16	-	13	-	17	-
グレード2	0	-	0	-	2	-	7	-	4	-
グレード3	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-

^a 統計学的解析方法: One-sided Exact Fisher test (closed)

- 特記すべき所見なし; グレード1～3 = 軽度から重度

* - p<0.05, ** - p<0.01 対照群との比較

- p<0.05, ## - p<0.01 プラセボ群との比較

M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験 (続き)

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60		
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	
病理組織学的検査 ^a (続き)											
乳腺 (続き)											
- 検査動物数	65	65	64	65	64	65	65	65	65	65	65
- 乳腺発達	21	65	23	63	40 ***	64	52 ***	64	49 ***	65	65
グレード1	21	37	23	34	40	23	48	14	44	26	26
グレード2	0	27	0	27	0	35	3	40	5	33	33
グレード3	0	1	0	2	0	6	1	10	0	6	6
- 過形成	3	26	4	21	10 *	30	20 ***	39 ##	11 *	39 ##	39 ##
グレード1	3	22	4	16	10	19	19	21	8	23	23
グレード2	0	4	0	5	0	9	1	12	3	13	13
グレード3	0	0	0	0	0	2	0	6	0	3	3
- 乳汁分泌	19	-	18	-	35 ***	-	51 ***	-	49 ***	-	-
グレード1	17	-	12	-	19	-	31	-	37	-	-
グレード2	2	-	6	-	16	-	20	-	11	-	-
グレード3	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-	-
- 乳汁結石分泌	13	-	18	-	32 ***	-	46 ***	-	40 ***	-	-
グレード1	13	-	14	-	28	-	39	-	31	-	-
グレード2	0	-	4	-	4	-	7	-	9	-	-
下垂体											
- 検査動物数	65	64	65	65	65	65	65	65	65	65	65
- 限局性又は多巣性過形成	16	-	19	-	43 ***	-	39 ***	-	42 ***	-	-
グレード1	10	-	10	-	19	-	12	-	16	-	-
グレード2	5	-	8	-	21	-	24	-	22	-	-
グレード3	1	-	1	-	3	-	3	-	4	-	-

^a 統計学的解析方法: One-sided Exact Fisher test (closed)

- 特記すべき所見なし; グレード1~3 = 軽度から重度

* - p<0.05, ** - p<0.01 対照群との比較

- p<0.05, ## - p<0.01 プラセボ群との比較

M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60		
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	
病理組織学的検査 ^a (続き)											
下垂体(続き)											
- 検査動物数	65	64	65	65	65	65	65	65	65	65	65
- びまん性過形成	0	3	0	10	21 ***	26 ***	28 ***	34 ***	45 ***	32 ***	
グレード1	0	3	0	10	20	25	23	30	38	26	
グレード2	0	0	0	0	1	1	5	4	7	6	
前立腺											
- 検査動物数	65	NA	62	NA	-	NA	-	NA	65	NA	
- 滲出性炎症	55	NA	55	NA	-	NA	-	NA	60	NA	
グレード1	32		23		-		-		18		
グレード2	19		27		-		-		40		
グレード3	4		5		-		-		2		
精嚢腺											
- 検査動物数	65	NA	63	NA	-	NA	64	NA	65	NA	
- 膨張	4	NA	4	NA	-	NA	17 ***	NA	12	NA	
グレード1	4		4		-		17		11		
グレード2	0		0		-		0		1		
- 慢性炎症	3	NA	5	NA	-	NA	10	NA	21 ***	NA	
グレード1	3		4		-		10		19		
グレード2	0		1		-		0		2		
- 濃縮分泌物	6	NA	5	NA	-	NA	19 ***	NA	38 ***	NA	
グレード1	6		4		-		19		37		
グレード2	0		1		-		0		1		

^a 統計学的解析方法: One-sided Exact Fisher test (closed)

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず; グレード1～3 = 軽度から重度

* - p<0.05, ** - p<0.01 対照群との比較

- p<0.05, ## - p<0.01 プラセボ群との比較

M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験 (続き)

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60		
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	
病理組織学的検査 ^a (続き)											
脾臓											
- 検査動物数	65	-	65	-	-	-	65	-	65	-	
- びまん性赤脾髄過形成	10	-	9	-	-	-	20 #	-	22 *#	-	
グレード 1	6	-	8	-	-	-	11	-	18	-	
グレード 2	3	-	1	-	-	-	6	-	4	-	
グレード 3	1	-	0	-	-	-	3	-	0	-	
精巣											
- 検査動物数	65	NA	65	NA	-	NA	65	NA	65	NA	
- 萎縮	14	NA	8	NA	-	NA	18 #	NA	25 ##	NA	
グレード 1	3		2		-		6		7		
グレード 2	3		3		-		7		5		
グレード 3	8		3		-		5		13		
膣											
- 検査動物数	NA	65	NA	65	NA	65	NA	65	NA	65	
- 粘液分泌期	NA	35	NA	41	NA	49 *	NA	48 *	NA	44	
グレード 1		20		27		27		33		25	
グレード 2		15		13		19		15		19	
グレード 3		0		1		3		0		0	
大腿骨髄											
- 検査動物数	64	-	65	-	-	-	65	-	65	-	
- 類脂質組織	60	-	62	-	-	-	54 #	-	50 *##	-	
グレード 1	12	-	8	-	-	-	10	-	14	-	
グレード 2	25	-	27	-	-	-	29	-	23	-	
グレード 3	23	-	27	-	-	-	15	-	13	-	

^a 統計学的解析方法: One-sided Exact Fisher test (closed)

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず; グレード 1 ~ 3 = 軽度から重度

* - p<0.05, ** - p<0.01 対照群との比較

- p<0.05, ## - p<0.01 プラセボ群との比較

M = 雄性; F = 雌性

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

報告書の題名: 24-Month Intermittent Dose Intramuscular Carcinogenicity Study in the Rat

被験物質: Paliperidone palmitate

投与量 (mg eq./kg/月) 動物数	0 (対照)		0 (プラセボ)		10		30		60		
	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	M:65	F:65	
病理組織学的検査^a (続き)											
胸骨骨髄											
- 検査動物数	65	-	65	-	-	-	64	-	65	-	
- 類脂質組織	53	-	57	-	-	-	45 #	-	44 #	-	
グレード1	38	-	29	-	-	-	26	-	28	-	
グレード2	11	-	23	-	-	-	16	-	13	-	
グレード3	4	-	5	-	-	-	3	-	3	-	
卵巣											
- 検査動物数	NA	65	NA	65	NA	63	NA	64	NA	65	
- 活性化黄体の欠如	NA	41	NA	35	NA	24 *	NA	30 *	NA	27 *	
- セルトリ様細胞	NA	18	NA	14	NA	6 *	NA	9 *	NA	6 *	
子宮											
- 検査動物数	NA	65	NA	65	NA	65	NA	65	NA	65	
- 嚢胞	NA	18	NA	15	NA	2 **##	NA	3 **##	NA	1 **##	
- 扁平上皮化生	NA	8	NA	3	NA	1 *	NA	0 **	NA	2 *	
グレード1		8		3		1		0		2	
腫瘍性変化											
乳腺											
- 検査動物数	65	65	64	65	64	65	65	65	65	65	
- 乳腺腫瘍	1	40	0	33	0	44	8*#	43	4	41	
- 良性腫瘍(腺腫, 線維腺腫)	1	28	0	26	0	24	4	25	2	25	
- 悪性腫瘍(腺癌, 癌)	0	21	0	15	0	32##	4	28#	2	29#	

^a 統計学的解析方法: One-sided Exact Fisher test (closed)

- 特記すべき所見なし; NA = 該当せず; グレード1 ~ 3 = 軽度から重度

* - p<0.05, ** - p<0.01 対照群との比較

- p<0.05, ## - p<0.01 プラセボ群との比較

M = 雄性; F = 雌性

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験

被験物質: Paliperidone palmitate

該当資料なし

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 - 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質: Paliperidone palmitate

該当資料なし

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名: Pilot Developmental Toxicity Study in the Sprague-Dawley Rat after Single Intramuscular Dosing with Paliperidone Palmitate.

被験物質: Paliperidone palmitate

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠? 適 不適 投与期間: 単回投与 D3 試験番号: TOX7169
 動物種/系統: ラット, Sprague Dawley, SPF 交尾成立日: D0 CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2.1
 投与開始週齢: 12 ~ 13 週齢 帝王切開日: D21 GLP 適用: 不適
 初回投与年月日: 20 年 月 日 投与方法: 単回, 筋肉内
 溶媒/投与形態: F013: polysorbate 20, disodium hydrogen phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, citric acid monohydrate, sodium hydroxide, polyethylene glycol 4000, water
 無毒性量:
 F₁ 胎児: 160 mg eq./kg

投与量 (mg eq./kg)	0 (対照)	20	80	160
動物数	8	8	8	8
トキシコキネティクス: 動物数	NA	NA	NA	NA
特記すべき所見				
妊娠動物数 ^{a,c}	7/8	8/8	7/8	8/8
死亡及び瀕死屠殺動物数 ^{a,b,c}	0/8	0/8	0/8	0/8
一般状態 ^{a,c}				
眼瞼下垂 (D 9 - 13)	0/8	0/8	6/8**	6/8**
体重増加量 (g) ^d				
(D 0 - 2)	17	16	15	14
(D 3 - 5)	15	11	11	11
(D 6 - 9)	20	18	13*	9*
(D 10 - 13)	23	31	24	16
(D 14 - 17)	56	57	59	53
(D 18 - 20)	53	55	49	47

^a 発現例数/検査例数。妊娠動物数については、妊娠動物数/帝王切開時に生存した動物数で表示。

^b 死亡及び瀕死屠殺例は妊娠 21 日前に流産し、切迫屠殺した動物を含まない。

^c 統計学的解析方法: Fisher Exact Probability test

^d 統計学的解析方法: Mann-Whitney U test (two-tailed)

D = 妊娠日齢; NA = 該当せず

* - p<0.05, ** - p<0.01

(続く)

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験 (続き)

報告書の題名: Pilot Developmental Toxicity Study in the Sprague-Dawley Rat after Single Intramuscular Dosing with Paliperidone Palmitate.

		被験物質: Paliperidone palmitate			
投与量 (mg eq./kg)	0 (対照)	20	80	160	
特記すべき所見 (続き)					
補正平均体重増加量 (g) ^{a,b}	62.3	64.1	44.0*	43.5**	
子宮重量 (g) ^a	105.0	106.7	111.9	91.6	
摂餌量 (g) ^{a,c}					
(D 0 - 5)	159	0.975	0.969	0.956	
(D 6 - 9)	121	0.992	0.959	0.967	
(D 10 - 13)	119	1.076	0.941	0.874	
(D 14 - 17)	131	1.015	0.924*	0.901**	
(D 18 - 20)	97	0.990	0.845**	0.866**	
剖検	-	-	-	-	
平均黄体数 ^a	16.7	17.6	17.7	15.9	
平均着床数 ^a	15.0	15.8	16.6	14.8	
胎児:					
平均胎児数 ^a	14.4	14.6	16.0	13.5	
平均生存胎児数 ^a	14.4	14.6	16.0	13.5	
平均早期吸収胚数 ^a	0.57	1.12	0.57	1.25	
平均後期吸収胚数 ^a	0.00	0.00	0.00	0.00	
平均総吸収胚数 ^a	0.57	1.12	0.57	1.25	
平均死亡胎児数 ^a	0.00	0.00	0.00	0.00	
平均着床前死亡率 ^a	10.78	11.81	6.23	7.08	
平均着床後死亡率 ^a	4.13	7.90	3.47	9.15	
生存胎児体重 (g) ^a	5.4	5.4	5.2	5.1	
胎児の性比(雄%) ^a	43.5	57.4	48.4	48.9	
胎児の異常(外表異常) ^d	-	-	-	-	

^a 統計学的解析方法: Mann-Whitney U test (two-tailed)

^b 補正平均体重増加量 = 体重変化 (D 21 - D 6) - 子宮重量。

^c 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく (対照群の倍率ではない)。

^d 統計学的解析方法: Fisher Exact Probability test

D = 妊娠日齢; - 特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名: **Intramuscular Developmental Toxicity Study in the Rat**

被験物質: **Paliperidone palmitate**

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠? 適 不適 投与期間: 単回投与 D3

試験番号: TOX7170

動物種/系統: ラット, Sprague Dawley, SPF

交尾成立日: D0

CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2.2

投与開始週齢: 最低 10 週齢

帝王切開日: D21

GLP 適用: 適

初回投与年月日: 20■■年■■月■■日

投与方法: 単回, 筋肉内

溶媒/投与形態: F013: polysorbate 20, citric acid monohydrate parenteral, disodium hydrogen phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide, polyethylene glycol 4000, water

無毒性量:

F₀ 雌性: 20 mg eq./kg

F₁ 胎児: 160 mg eq./kg

投与量 (mg eq./kg)	<u>0 (対照)</u>	<u>20</u>	<u>80</u>	<u>160</u>
動物数	24	24	24	24
トキシコキネティクス: ^a				
動物数	3	6	6	6
AUC _∞ (ng·h/mL) ^b	NA	27,100	108,000	153,000
C _{max} (ng/mL)	NA	118	381	665
t _{max} (h)	NA	192	168	192
特記すべき所見				
妊娠動物数 ^{c,e}	22/24	22/24	23/24	24/24
死亡及び瀕死屠殺動物数 ^{c,d,f}	0/24	0/24	0/24	0/24

^a トキシコキネティクス測定のためにサテライト群を設定した。

^b 160 mg eq./kg では、AUC_{432h} を算出した。

^c 発現例数/検査例数。妊娠動物数については、妊娠動物数/帝王切開時に生存した動物数で表示。

^d 死亡及び瀕死屠殺例は妊娠 21 日前に流産し、切迫屠殺した動物を含まない。

^e 統計学的解析方法: Fisher Exact test – Left tail probability (Mid P Value).

^f 統計学的解析方法: Fisher Exact test – Right tail probability (Mid P Value).

D = 妊娠日齢; NA = 該当せず

(続く)

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験 (続き)

報告書の題名: Intramuscular Developmental Toxicity Study in the Rat	被験物質: Paliperidone palmitate			
投与量 (mg eq./kg)	0 (対照)	20	80	160
特記すべき所見 (続き)				
流産又は全胚吸収母体数	2	0	0	2
一般状態 ^{a,b}				
眼瞼下垂 (D 3)	0/24	2/24	6/24 **	7/24 **
眼瞼下垂 (D 4 - 21)	0/24	0/24	5/24 *	15/24 ***
膺の赤色分泌物 (D 4 - 21)	0/24	0/24	1/24	20/24 ***
餌こぼし (D 4 - 21)	0/24	1/24	1/24	5/24 *
体重増加量 ^c				
(D 3 - 5)	13 g	11 g	11 g	6 g ***
(D 6 - 9)	21 g	18 g	9 g ***	-4 g ***
(D 10 - 13)	24 g	24 g	22 g	-6 g ***
(D 14 - 17)	47 g	56 g	52 g	69 g *
子宮重量 ^c	88.0 g	94.5 g	89.0 g	81.6 g
補正平均体重増加量 ^{c,e}	60.1 g	60.5 g	50.7 g	28.3 g ***
摂餌量 ^{c,d}				
(D 3 - 7)	133 g	1.07 *	1.06 *	0.99
(D 8 - 12)	145 g	1.03	0.92 *	0.67 ***
(D 13 - 17)	155 g	1.01	0.97	0.87 ***
剖検	-	-	-	-
平均黄体数 ^c	16.5	17.5	16.5	16.0
平均着床数 ^c	12.9	14.9	13.8	13.0
平均着床前死亡率 ^c	16.61	14.84	17.10	19.97

^a 統計学的解析方法: Fisher Exact test - Right tail probability (Mid P Value).

^b 発現例数/検査例数。

^c 統計学的解析方法: Mann-Whitney U test (two-tailed).

^d 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を倍率で示した。統計学的有意差は実測値に基づく(対照群の倍率ではない)。

^e 補正平均体重増加量 = D 21 体重 - 子宮重量 - D 6 体重。

D = 妊娠日齢; - 特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001

(続く)

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験 (続き)

報告書の題名: Intramuscular Developmental Toxicity Study in the Rat		被験物質: Paliperidone palmitate			
投与量 (mg eq./kg)	0 (対照)	20	80	160	
特記すべき所見 (続き)					
胎児:					
平均胎児数 ^b	12.0	13.0	12.3	11.5	
平均生存胎児数 ^b	12.0	13.0	12.3	11.5	
平均早期吸収胚数 ^b	0.59	1.59 *	1.39 *	1.42	
平均後期吸収胚数 ^b	0.05	0.23	0.04	0.08	
平均総吸収胚数 ^b	0.64	1.82 *	1.43 *	1.50	
死亡胎児数 ^b	0	2	0	0	
平均着床後死亡率 ^b	15.25	12.98	11.69	18.14	
平均生存胎児体重 (g) ^b	5.4	5.2	5.3	5.3	
胎児の性比 (雄%) ^b	48.4	42.3	54.5	49.7	
胎児の異常: ^a					
外表異常	-	-	-	-	
内臓異常	-	-	-	-	
骨格異常 ^c					
肋骨: 第 14 肋骨 (片側) 短小					
胎児数 (%) ^d	10 (7.49)	23 (15.14) *	15 (10.13)	19 (13.52)	
母体数 (%)	8 (40.00)	11 (50.00)	12 (52.17)	11 (50.00)	
肋骨: 第 14 肋骨 (両側) 短小					
胎児数 (%) ^d	4 (2.96)	11 (9.63) *	17 (11.00) **	11 (6.67) *	
母体数 (%)	3 (15.00)	6 (27.27)	9 (39.13) *	7 (31.82)	
胸骨: 不完全骨化					
胎児数 (%) ^d	0 (0.00)	4 (6.82) *	8 (5.38) **	4 (2.35) *	
母体数 (%)	0 (0.00)	3 (13.64)	3 (13.04)	3 (13.64)	

^a 統計学的解析方法: Fisher Exact test – Right tail probability (Mid P Value).

^b 統計学的解析方法: Mann-Whitney U test (two-tailed).

^c 胎児数の 50%について骨格検査を実施。

^d 一腹あたりの影響がみられた平均胎児数。

- 特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01

(続く)

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験 (続き)

報告書の題名: Intramuscular Developmental Toxicity Study in the Rat		被験物質: Paliperidone palmitate			
投与量 (mg eq./kg)	0 (対照)	20	80	160	
<u>特記すべき所見 (続き)</u>					
<u>胎児 (続き):</u>					
胎児の異常 (続き) : ^a					
骨格異常 (続き) ^b					
胸骨: 欠損					
胎児数 (%) ^c	0 (0.00)	1 (0.48)	1 (0.62)	4 (2.44) *	
母体数 (%)	0 (0.00)	1 (4.55)	1 (4.35)	4 (18.18) *	
肋骨: 波状					
胎児数 (%) ^c	6 (3.77)	9 (5.51)	18 (12.87) **	6 (3.76)	
母体数 (%)	4 (20.00)	6 (27.27)	9 (39.13)	5 (22.73)	
舌骨: 不完全骨化					
胎児数 (%) ^c	10 (6.57)	16 (9.48)	21 (12.47) *	8 (5.28)	
母体数 (%)	7 (35.00)	5 (22.73)	7 (30.43)	7 (31.82)	
頸椎: 頸椎体欠損					
胎児数 (%) ^c	64 (52.14)	84 (59.73)	85 (61.62) *	83 (61.63) *	
母体数 (%)	19 (95.00)	21 (95.45)	23 (100.00)	22 (100.00)	
中足骨: 不完全骨化					
胎児数 (%) ^c	5 (8.21)	14 (13.12) *	24 (16.29) ***	12 (8.49)	
母体数 (%)	3 (15.00)	7 (31.82)	8 (34.78)	6 (27.27)	
影響がみられた総胎児数 (上記のとおり)					
胎児数 (%) ^c	82 (64.33)	106 (72.82)	109 (75.94)	105 (75.35)	
母体数 (%)	20 (100.00)	22 (100.00)	23 (100.00)	22 (100.00)	

^a 統計学的解析方法: Fisher Exact test – Right tail probability (Mid P Value).

^b 胎児数の 50%について骨格検査を実施。

^c 一腹あたりの影響がみられた平均胎児数。

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

被験物質: Paliperidone palmitate

該当資料なし

2.6.7.15 新生児を用いた試験

被験物質: Paliperidone palmitate

該当資料なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質: Paliperidone palmitate

該当資料なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

被験物質: Paliperidone					
動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量	特記すべき所見	試験番号/ 記載箇所
PALIPERIDONE					
光安全性試験					
Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	<i>In vitro</i> (1 % DMSO in EBSS + R076477)	---	0, 0.16, 0.47, 1.4, 4.2, 13, 38, 110, 340, 1000 µg/mL	パリペリドンに光毒性は認められなかった。	TOX8053/4.2.3.7.7.1
ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 ^a , 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	<i>In vitro</i> (DMSO + R076477)	---	0, 67, 200, 600 µg/mL (TA102: 0, 50, 100, 200, 600 µg/mL) UV照射: 0, 60, 239, 297, 299, 318, 478, 597, 1188, 1194, 1272, 2376, 2388, 2544, 4776 mJ/cm ² (TA102: 0, 302, 1206, 2412, 4824 mJ/cm ²)	ネズミチフス菌では UV 照射下で遺伝子突然変異誘発能を示さなかった。 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> では UV 照射下で遺伝子突然変異誘発能を示した。	TOX8369/4.2.3.7.7.2
野生型大腸菌 WP2	<i>In vitro</i> (DMSO + R076477)	---	0, 22, 67, 200, 600 µg/mL UV照射: 0, 1719, 3438, 6876, 10314 mJ/cm ²	野生型大腸菌 WP2 では UV 照射下で遺伝子突然変異誘発能を示さなかった。	TOX8665/4.2.3.7.7.3

^a ネズミチフス菌(TA102)を用いた試験は GLP 不適。

DMSO = ジメチルスルホキシド; EBSS = Earle's balanced salt solution; UV = 紫外線; --- = 該当せず