目次

2.6.1 緒言 2

2.6.1 緒言

リスペリドン（図 2.6.1-1）は強力なセロトニン5-HT$_{2A}$受容体遮断作用とドパミンD$_2$受容体遮断作用を併せ持つベンズイソオキサゾール誘導体であり【2.5.1.1.1】，「自閉性障害に伴う易刺激性」の適応は米国で承認されている【2.5.1.2.2】。一方，日本ではリスペリドンは小児の自閉性障害患者に適応外で使用されていることを踏まえ【2.5.1.2.2】，「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で，医療上の必要性が高いと評価され，小児及び青年を対象とした国内第III相試験で，有効性及び安全性を評価した【2.5.1.3.2】。

リスペリドンを用いた非臨床試験は，成人患者を対象とした経口剤承認申請時に提出した資料（経口剤承認申請時概要）に基づき審査されている。本申請は小児期における自閉性障害に伴う易刺激性への効能・効果追加にかかわる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請であり，非臨床試験として新たに幼若動物でリスペリドンの反復経口投与毒性試験を実施し，評価した。

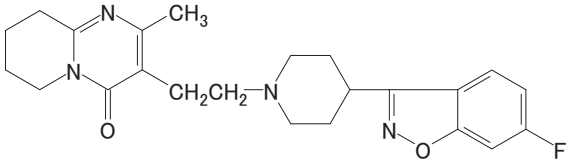


図 2.6.1-1 リスペリドンの構造式

本邦での本剤の効能・効果（案）及び用法・用量（案）は以下のとおりであり，本承認申請の適応を新たに追加した（下線部）。

リスパダール錠 1 mg，同 2 mg，同 3 mg，リスパダール細粒 1%

【効能・効果（案）】
統合失調症
小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
【用法・用量（案）】
1) 統合失調症
通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 1mg 1 日 2 回より開始し、徐々に増量する。維持量は通常 1 日 2～6mg を原則として 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 12mg を超えないこと。
2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
体重15kg以上20kg未満の患者：
通常、リスペリドンとして1日1回0.25mgより開始し、4日目より1日0.5mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.25mgずつ増量する。但し、1日量は1mgを超えないこと。
体重20kg以上の患者：
通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.5mg より開始し、4 日目より 1 日 1mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.5mg ずつ増量する。但し、1 日量は、体重 20kg 以上 45kg 未満の場合は 2.5mg、45kg 以上の場合は 3mg を超えないこと。

リスパダール OD 錠 0.5 mg，同 1 mg，同 2 mg

【効能・効果（案）】
統合失調症
小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
【用法・用量（案）】
1）統合失調症
通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より開始し、徐々に増量する。維持量は通常1日2～6mgを原則として1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は12mgを超えないこと。
2）小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
体重15kg以上20kg未満の患者：
通常、リスペリドンとして1日1回0.25mgより開始し、4日目より1日0.5mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.25mgずつ増量する。但し、1日量は1mgを超えないこと。
体重20kg以上の患者：
通常、リスペリドンとして1日1回0.5mgより開始し、4日目より1日1mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.5mgずつ増量する。但し、1日量は、体重20kg以上45kg未満の場合は2.5mg、45kg以上の場合は3mgを超えないこと。

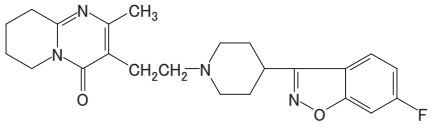
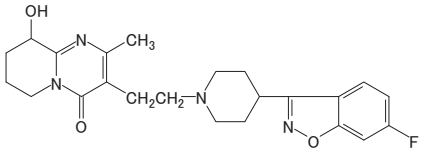
リスパダール内用液 1 mg/mL

【効能・効果（案）】
統合失調症
小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
【用法・用量（案）】
1）統合失調症
通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 1mg（1mL）1 日 2 回より開始し、徐々に増量する。維持量は通常 1 日 2～6mg（2～6mL）を原則として 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 12mg（12mL）を超えないこと。
2）小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
体重15kg以上20kg未満の患者：
通常、リスペリドンとして1日1回0.25mg（0.25mL）より開始し、4日目より1日0.5mg（0.5mL）を1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.25mg（0.25mL）ずつ増量する。但し、1日量は1mg（1mL）を超えないこと。
体重20kg以上の患者：
通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.5mg（0.5mL）より開始し、4 日目より 1 日 1mg（1mL）を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.5mg（0.5mL）ずつ増量する。但し、1 日量は、体重 20kg 以上 45kg 未満の場合は 2.5mg（2.5mL）、45kg 以上の場合は 3mg（3mL）を超えないこと。

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 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験 4
2.6.6.4 遺伝毒性試験 9
2.6.6.5 がん原性試験 9
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 9
2.6.6.7 局所刺激性試験 9
2.6.6.8 その他の毒性試験 9
2.6.6.9 考察及び結論 9
2.6.6.10 図表 11
2.6.6.11 参考文献 11
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
リスペリドン	3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one		主薬
9-OH-リスペリドン	(±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one		代謝物（リスペリドンの主活性代謝物）

略号又は略称	名称及び内容
AUC	area under the concentration-time curve（濃度－時間曲線下面積）
AUC_t	area under the concentration-time curve from time zero to time t（0 時間から t 時間までの濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{\tau,ss}$	area under the concentration-time curve during the dosing interval at steady state（定常状態における投与間隔内の濃度－時間曲線下面積）
C_{max}	maximum concentration（最高濃度）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
QTc	QT interval corrected for heart rate（補正 QT 間隔）
SD	Sprague-Dawley

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

リスペリドンは成人患者を対象とした統合失調症適応で，経口剤（リスパダール®）としてすでに上市されており，毒性試験は経口剤承認申請時に提出した資料【CTD 1.13「リスパダール錠 1 mg，リスパダール錠 2 mg，リスパダール細粒 1%　資料概要（平成 8 年 4 月 16 日承認）」参照】に基づき審査されている。本申請は「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能・効果追加にかかわる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。

本申請における毒性試験として，リスペリドンの幼若動物に対する毒性を幼若ラット及び幼若イヌを用いて評価した。リスペリドンの毒性試験一覧を表 2.6.6-1 に示す。いずれの試験も，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 リスペリドンの主要な毒性試験の一覧表

試験の種類	投与方法	動物種/試験系	被験物質	GLP
反復投与毒性試験				
39 日間反復投与毒性試験	強制経口	幼若ラット	リスペリドン	適
40 週間反復投与毒性試験	強制経口	幼若イヌ	リスペリドン	適

2.6.6.1.1 反復投与毒性試験

幼若ラット（生後 12 日，雌雄）にリスペリドンを 0，0.04，0.16 及び 0.63 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回，39 日間反復強制経口投与した。血漿中プロラクチン濃度の増加が 0.04 mg/kg/日以上の雌及び 0.16 mg/kg/日以上の雄でみられたが，性成熟及び生殖能に本薬投与による影響はみられなかった。病理組織学的検査では，0.63 mg/kg/日群の雌でプロラクチン介在性の組織変化が乳腺（雌雄），子宮，腟及び卵巣にみられたが，これらの変化はほとんど可逆的であった。

上記と同じ試験計画に従い，0，1.25 又は 2.5 mg/kg/日の用量で追加試験を開始したが，2.5 mg/kg/日を投与したラットにおいて，投与開始後に一般状態の悪化及び体重減少が多くみられたため，用量を 2.5 mg/kg/日から 1.25 mg/kg/日に変更した。本薬投与に関連した死亡又は切迫屠殺は 10 例であった。雄で長骨の発育及び雌で眼瞼開裂の軽度遅延，雌雄で血漿中プロラクチン濃度の増加がみられたが，性成熟及び生殖能に本薬投与に関連した影響はみられなかった。病理組織学的検査では，雌でプロラクチン介在性の組織変化が乳腺，子宮，腟にみられたが，乳腺への影響以外は休薬後に回復した。

幼若ラットを用いた上記 2 試験の結果から，無毒性量は 0.63 mg/kg/日と判断した。

幼若イヌ（生後 10 週齢）にリスペリドンを 0，0.31，1.25 及び 5 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回，40 週間反復強制経口投与した。1.25 mg/kg/日以上の雌及び 5 mg/kg/日群の雄に骨の発育遅延がみられ，休薬後では 5 mg/kg/日群の雌に軽度の発育遅延がみられた。0.31 mg/kg/日以上で，血清中プロラクチン濃度の増加（雌雄），血清中テストステロン濃度（雄）及びプロゲステロン濃度（雌）の減少がみられ，0.31 mg/kg/日以上の雌及び 1.25 mg/kg/日以上の雄では生殖器重量が減少した。また，同群では，対照群の雌でみられた乳腺，卵巣及び子宮の病理組織学的変化が観察されなかった。これら性成熟の遅延は，0.31 及び 1.25 mg/kg/日群では休薬後に明らかな回復性を示し，軽度であったことから，無毒性量は 1.25 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 幼若ラット反復経口投与予備試験（用量設定）

【参考資料 4.2.3.2.1】

【試験方法】

1 群雌雄各 7 又は 8 例の幼若 SD ラットに，リスペリドンを 0，0.04，0.16，0.63 及び 2.5 mg/kg/日の用量で，生後 12 日から 25 日まで 1 日 1 回強制経口投与し，投与期間中に一般状態の観察及び体重測定を実施した。さらに，1 群雌雄各 2 例から生後 25 日（投与前，投与 1，4 及び 8 時間後）に採血して血漿を分離し，トキシコキネティクスを測定した。

【結果】

死亡例は，2.5 mg/kg/日群の雌 1 例（偶発的な事故による一般状態悪化のため切迫屠殺）以外にみられなかった。

一般状態の観察では，0.16 mg/kg/日群の雌雄に浅速呼吸がみられた。0.63 mg/kg/日群の雌雄及び 2.5 mg/kg/日群の雌では，自発運動の低下，一部閉眼，歩行失調及び浅速呼吸がみられた。2.5 mg/kg/日群の雌雄に四肢温低下が観察された。

体重は，0.63 及び 2.5 mg/kg/日群の雌雄で体重増加量が減少した。

トキシコキネティクスの測定では，活性成分（リスペリドンと 9-OH-リスペリドンの総和）の血漿中濃度は投与 1 時間後で C_{max} に到達し，半減期は 2.3～3.1 時間であった。また，活性成分の AUC は用量にほぼ比例して増加し，これらの薬物動態パラメータは雌雄で類似していた。

以上の結果，2.5 mg/kg/日では幼若ラットに対して用量が高すぎると判断されることから，幼若ラット反復投与毒性試験の用量は 0，0.04，0.16 及び 0.63 mg/kg/日が適切であると考えられた。

2.6.6.3.2 幼若ラット 39 日間反復経口投与毒性試験（第 1 回目，低用量）

【評価資料 4.2.3.2.2】

【試験方法】

1 群雌雄各 36 例の幼若 SD ラット（生後 12 日）にリスペリドンを 0，0.04，0.16 及び 0.63 mg/kg/日の用量で生後 50 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。各群を以下の 3 つのサブセット（雌雄各 12 例）に分けて評価した。

- サブセットⅠ：投与期間中に身体機能発達・行動検査を実施し，投与終了後に剖検・病理組織学的検査を実施
- サブセットⅡ：14 日間の休薬期間後に身体機能発達・行動検査を実施した後に剖検・病理組織学的検査を実施
- サブセットⅢ：14 日間の休薬期間後に生殖能検査を実施した後に剖検・病理組織学的検査を実施（同用量群の雌雄で交配し，雌は妊娠 13 日，雄は生後約 97 日に剖検）

さらに，1 群雌雄各 12 例をサテライト群として，生後 16 日（投与前，投与 1，4 及び 8 時間後）にトキシコキネティクスを測定した。なお，離乳時までは母動物に哺育させたことから，摂餌量の測定は生後 21 日から開始した。

【用量設定の根拠】

本試験に先立って実施した幼若ラット反復経口投与予備試験【4.2.3.2.1】の結果に基づき，0.63 mg/kg/日を最高用量として，以下 0.16 及び 0.04 mg/kg/日を設定した。

【結果】

試験期間中に本薬投与に関連した死亡例はみられなかった。0.63 mg/kg/日群の雌 1 例が生後 25 日の投与後に痙攣を発現して死亡したが，剖検及び病理組織学的所見に死因と考えられる異常はなく，他に同様の死亡例がみられなかった。他の 3 例の死亡又は切迫屠殺は，いずれも誤投与によるものであった。

一般状態の観察では，0.16 mg/kg/日以上の雌雄で一部閉眼及び自発運動の低下が投与後に数時間認められた。0.16 mg/kg/日群では生後 26 日以降はいずれの所見も観察されなかった。0.63 mg/kg/日群では，一部閉眼が投与後に生後 18 日から投与終了まで認められ，また自発運動の低下が生後 47 日まで認められたが，いずれの所見も投与期間中に発現時間は短縮し，休薬後はみられなかった。体重は，0.16 mg/kg/日以上の雌雄で，離乳前（生後 12～21 日）の期間のみ体重増加量が対照群に比べて軽度減少した。投与終了時（生後 50 日）の 0.63 mg/kg/日群の雄の体重は低かったものの，休薬により回復した。また，投与期間中の摂餌量には影響はみられなかった。

血漿中プロラクチン濃度は，雄で 0.16 mg/kg/日以上，雌で 0.04 mg/kg/日以上で増加したが（サブセットⅡ），性成熟（亀頭包皮分離又は腟開口）の時期に影響はみられなかった（サブセットⅠ及びⅡ）。また，休薬後に実施した生殖能検査では，0.63 mg/kg/日群の雌で，黄体数，着床数及び生存胚数の増加がみられたが（サブセットⅢ），休薬後 2 週間以上経ってからの交配であることから，本薬投与による影響ではなく偶発的なものと考えられた。

器官重量は，0.63 mg/kg/日群の雌で子宮重量の減少がみられた（サブセットⅠ）。また，0.04 mg/kg/日以上の雌雄で脾臓重量の減少が認められたが（サブセットⅠ），骨髄に関連した影響はみられなかった（サブセットⅠ～Ⅲ）ことから，本薬投与による影響ではないと考えられた。子宮及び脾臓重量の減少は休薬により回復した。

病理組織学的検査では，0.04 mg/kg/日以上の雌で偽妊娠がみられ，これと関連したプロラクチン介在性の所見が腟（上皮の粘液形成化），卵巣（黄体数の増加），子宮（休止期像及び子宮内膜顆粒球浸潤の減少）及び乳腺（腺房増殖・分泌活性化）に認められた（サブセットⅠ）。休薬により乳腺の所見は回復傾向を示し，乳腺以外の所見は回復した（サブセットⅡ）。雄における乳腺の変化は雌と同様であった（サブセットⅠ）。

身体発育検査（眼瞼開裂及び対光反射），長骨の発育，行動検査（協調運動，耳介反射，自発運動量及び学習・記憶）では，本薬投与に関連した影響は認められなかった（サブセットⅠ～Ⅲ）。

トキシコキネティクスの測定では，活性成分の薬物動態パラメータに顕著な性差は認められず，AUC は用量にほぼ比例して増加した。

以上，0.16 及び 0.63 mg/kg/日群の体重増加量の減少は一過性であること，プロラクチン介在性の病理組織学的変化はほとんど可逆性であること，及びこれらの変化は行動発達，性成熟及び生殖能に対して有害作用につながらないことから，本試験における無毒性量は 0.63 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.3 幼若ラット 39 日間反復経口投与毒性試験（第 2 回目，高用量）

【評価資料 4.2.3.2.3】

【試験方法】

1 群雌雄各 45 例の幼若 SD ラット（生後 12 日）にリスペリドンを 0，1.25 又は 2.5 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した。2.5 mg/kg/日を投与した動物において一般状態の悪化及び体重減少が多くみられたため，生後 14 又は 15 日以降は用量を 2.5 mg/kg/日から 1.25 mg/kg/日に変更し，離乳（生後 21 日）以降は 1.25 mg/kg/日群に組み入れ，生後 50 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。各群を以下の 3 つのサブセット（雌雄各 15 例）に分けて評価した。

- サブセットⅠ：投与期間中に身体機能発達・行動検査を実施し，投与終了後に剖検・病理組織学的検査を実施
- サブセットⅡ：14 日間の休薬期間後に身体機能発達・行動検査を実施した後に剖検・病理組織学的検査を実施
- サブセットⅢ：14 日間の休薬期間後に生殖能検査を実施した後に剖検・病理組織学的検査を実施（同用量群の雌雄で交配し，雌は妊娠 13 日，雄は生後 97～98 日に剖検）

さらに，対照群及び 1.25 mg/kg/日群の雌雄各 9 例及び各 12 例をサテライト群として，トキシコキネティクスを測定した。なお，離乳時までは母動物に哺育させたことから，摂餌量の測定は生後 21 日から開始した。

【用量設定の根拠】

本試験に先立って実施した幼若ラット反復経口投与毒性試験【4.2.3.2.2】において，最高用量の 0.63 mg/kg/日が無毒性量であったこと，及び予備試験【4.2.3.2.1】における最高用量の 2.5 mg/kg/日で，死亡例の増加がみられなかったことから，本試験での最高用量は 2.5 mg/kg/日とした。

【結果】

2.5 mg/kg/日を投与した動物において，一般状態の悪化及び体重減少が多くみられたため，生後 14 又は 15 日以降は，用量を 1.25 mg/kg/日に変更した（2.5/1.25 mg/kg/日群）。本薬投与に関連した死亡又は切迫屠殺は，投与開始から離乳（生後 21 日）までで 10 例（雄 7 例，雌 3 例）であった。2.5/1.25 mg/kg/日の投与で死亡又は切迫屠殺前に認められた主な症状は，体表温度の低下，努力性呼吸又は浅速呼吸，自発運動の低下，散発性の筋攣縮，体又は四肢の蒼白及び体重減少であった。投与開始時から 1.25 mg/kg/日を投与した動物（1.25 mg/kg/日群）において，2 例を一般状態悪化のため切迫屠殺した。2 例中 1 例は投与開始時から離乳まで体重増加がみられず，生後 23 日に一般状態悪化のため切迫屠殺した。もう 1 例は休薬後に一般状態悪化のため切迫屠殺したが，休薬後であることから本薬投与との関連性はないものと考えられた。

一般状態の観察では，2.5/1.25 mg/kg/日群で投与約 5 分後に自発運動の低下，浅速呼吸及び散発性の筋攣縮がみられた。これらの所見は 1.25 mg/kg/日群でもみられたが，その発現は投与約 1

時間後であり，浅速呼吸及び散発性の筋攣縮は投与期間中に徐々に減少して観察されなくなり，自発運動の低下は投与期間中に発現率が低下した。また，離乳前後の時期から投与期間を通して，投与 30～60 分後に一部閉眼が数時間認められたが，休薬後はみられなかった。また，離乳後の雄に陰嚢の腫脹及び赤色がみられたが，投与期間中にその発現頻度は減少した。

離乳前の体重増加量及び離乳時の体重は，2.5/1.25 mg/kg/日群及び 1.25 mg/kg/日群の雌雄で減少した。雄の体重は離乳後も減少したままであり，投与終了時で対照群よりも低値であったが，休薬により回復した。雌では離乳後に体重増加量が増加し，投与終了時までに体重が回復した。離乳後の摂餌量に変化はみられなかった。

離乳前の身体発育検査において，2.5/1.25 mg/kg/日群及び 1.25 mg/kg/日群の雌で眼瞼開裂の軽度遅延がみられたが，離乳時の対光反射にはいずれのリスペリドン投与群の雌雄にも影響はみられなかった。

長骨の発育は，雄で軽度遅延がみられたが，投与終了時までに回復した（サブセットⅠ）。

8 字型迷路試験では雌雄で自発運動量の減少がみられたが，休薬により回復した（サブセットⅢ）。モーリス水迷路試験では雌で学習・記憶に軽度の影響がみられたが（サブセットⅠ），休薬後に本薬投与に関連した影響はみられなかった（サブセットⅡ）。協調運動（ロータロッド試験）及び耳介反射には，毒性学的に意義のある変化又は本薬投与に関連した影響はみられなかった（サブセットⅠ及びⅡ）。

血漿中プロラクチン濃度は雌雄で増加したが（サブセットⅠ～Ⅲ），性成熟（亀頭包皮分離又は腟開口の時期）に本薬投与に関連した影響はみられなかった（サブセットⅠ及びⅡ）。なお生殖能検査では，リスペリドン投与群において平均着床数及び平均着床後胚損失率（%）の増加がみられたが（サブセットⅢ），対照群の平均着床数及び平均着床後胚損失率（%）が背景データに比べて低値であることから，これらの増加は本薬投与に関連したものではないと考えられた。

器官重量では，雌雄の副腎及び雌の肝臓の絶対重量及び相対重量に変化がみられた。副腎では，雌雄で絶対重量又は相対重量の減少がみられたが（サブセットⅠ），休薬後の生殖能検査後に回復した（サブセットⅢ）。また，肝臓では，雌で絶対重量及び相対重量の増加がみられたが（サブセットⅠ），休薬により回復した（サブセットⅡ）。そのほか，卵巣では，生殖能検査後の雌で平均黄体数の増加と一致して絶対重量及び相対重量の増加がみられた（サブセットⅢ）。

骨髄検査及び剖検では，いずれの投与群にも影響はみられなかった（サブセットⅠ～Ⅲ）。

病理組織学的検査では，リスペリドン投与群の雌で，乳腺の腺房増殖・分泌活性化及び子宮の軽度萎縮が認められた（サブセットⅠ）。さらに，リスペリドン投与群の雌で性周期の変化がみられ，通常妊娠期間中に観察される腟上皮の粘液形成化が 15 例中 10 例でみられ，残りの 5 例中 3 例は発情間期であった（サブセットⅠ）。休薬後では，リスペリドン投与群の雌で子宮の萎縮及び性周期の変化は回復したが，乳腺への影響（腺房増殖・分泌活性化）がなおも認められた（サブセットⅡ）。しかし，生殖能検査後の妊娠 13 日までには乳腺への影響は回復し，正常な妊娠を示した（サブセットⅢ）。

トキシコキネティクスの測定では，活性成分の薬物動態パラメータに顕著な性差は認められなかった。

以上，幼若ラットを用いた 2 つの試験【本試験及び 4.2.3.2.2】の結果から，幼若ラットに対する無毒性量は 0.63 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.4 幼若イヌ 40 週間反復経口投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.2.4】

【試験方法】

1 群雌雄各 8 例のビーグル犬（生後 10 週）にリスペリドンを 0，0.31，1.25 及び 5 mg/kg/日の用量で，生後 50 週まで 1 日 1 回強制経口投与し，各群雌雄各 4 例を 12 週間の回復試験に供した。また，1 群雌雄各 4 例から投与 1 日，31 日，106 日及び 208 日に採血し，トキシコキネティクスを測定した。

【用量設定の根拠】

本試験に先立って実施した成熟イヌを用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験（経口剤承認申請時概要 83 頁）及び 12 カ月間反復経口投与毒性試験（経口剤承認申請時概要 86 頁）の結果に基づき，これら 2 試験と同じ用量（0，0.31，1.25 及び 5 mg/kg/日）を設定した。

【結果】

0.31 mg/kg/日群の雌 1 例では投与 1 及び 2 日に痙攣を発現し，また 5 mg/kg/日群の雄 1 例では投与 12 日に痙攣を発現し一般状態が悪化したことから切迫屠殺した。剖検の結果，2 例とも脳に明らかな所見はみられず，さらにこの 2 例は同腹で，1 例は低用量群であることから，本薬投与との関連性は低いと考えられた。その他の投与群では死亡例はみられなかった。

一般状態の観察では，投与期間を通じてリスペリドン投与群の雌雄全例に自発運動の低下，縮瞳及び第三眼瞼腺の逸脱がみられた。自発運動の低下は投与期間中に発現頻度が減少したが，5 mg/kg/日群の雌では休薬後も持続した。縮瞳及び第三眼瞼腺の逸脱は用量依存的にその程度が増加し，強膜の発赤も程度は弱いものの認められた。縮瞳，第三眼瞼腺の逸脱及び強膜の発赤は，休薬により程度は減弱した。雌雄に振戦（0.31 mg/kg/日以上）又は反復運動（1.25 mg/kg/日以上）が投与 1 週に多くみられたがその後減少し，休薬後はみられなかった。5 mg/kg/日群の雌雄で体重増加量が減少したが，休薬後には増加した。

骨の発育では，1.25 mg/kg/日以上の雌で肩の高さの伸長の低下，並びに右大腿骨の近位部及び骨幹の骨密度の減少がみられ，5 mg/kg/日群の雌で右大腿骨の伸長の低下がみられた。これらは休薬により回復したが，5 mg/kg/日群では右大腿骨の長さ及び肩の高さは対照群よりわずかに低値であった。一方，雄では 5 mg/kg/日群で肩の高さの伸長が低下したが，休薬により回復した。

心電図検査では，心拍数の増加が 5 mg/kg/日群の雌雄及び 1.25 mg/kg/日群の雌に認められた。心拍数の増加はいずれも投与 1 時間後に認められたが投与 24 時間後では認められず，投与 26 週以降は心拍数の増加はみられなかった。また，QTc 間隔の延長はみられなかった。

血清中ホルモン濃度の測定では，リスペリドン投与群の雄でテストステロン濃度の減少がみられたが，休薬により回復した。プロゲステロン濃度は対照群の雌で性成熟に伴って増加したが，リスペリドン投与群では検出限界未満であった。休薬後では 5 mg/kg/日群のみが検出限界未満であった。プロラクチン濃度はリスペリドン投与群の雌雄で増加したが，休薬により回復し対照群との差はみられなかった。

発情期が対照群の雌 8 例中 7 例に観察されたのに対して，0.31 mg/kg/日群では 8 例中 1 例のみに観察され，1.25 mg/kg/日以上では観察されなかった。休薬後では対照群の 4 例中 3 例に発情期が観察されたのに対して，0.31 及び 1.25 mg/kg/日群ではともに 4 例中 1 例に観察され，5 mg/kg/

日群では観察されなかった。精子検査では，外部刺激による精子採取がリスペリドン投与群の雄で不能であった。投与終了時の剖検により，精子数及び精液重量を検討したところ，これらの減少がみられたが統計学的に有意ではなく，精子の生存率等にも本薬投与の影響はみられなかった。休薬により回復がみられたので，毒性学的意義は低いものと考えられる。

器官重量では，投与終了時に 1.25 mg/kg/日以上の雄で精巣上体重量の減少，5 mg/kg/日群では精巣重量の減少がみられ，休薬後の精巣上体重量はやや低値であったが有意ではなく，関連した病理組織学的変化は認められなかった。また，5 mg/kg/日群で前立腺重量の減少がみられ，剖検では 0.31 mg/kg/日以上で前立腺の小型化がみられたが（体重補正重量は 0.31 mg/kg/日以上で減少），休薬後では 5 mg/kg/日群の前立腺重量は対照群に比べて低値であったものの統計学的に有意ではなかった。病理組織学的検査では，1.25 mg/kg/日以上の雄で前立腺にコロイド減少/萎縮がみられたが，休薬により回復した。一方，雌では 0.31 mg/kg/日以上で卵巣及び子宮・子宮頚部の重量の減少がみられ，投与終了時の剖検では 0.31 mg/kg/日以上で子宮の小型化，さらに 5 mg/kg/日群では子宮頚部の小型化もみられたが，休薬後では 0.31 mg/kg/日以上の卵巣及び子宮・子宮頚部の重量は対照群に比べて低値であったものの統計学的に有意ではなく，回復傾向が認められた。病理組織学的検査では，対照群でみられた乳腺発達，卵巣での黄体の明確化及び子宮内膜腺の過形成が 0.31 mg/kg/日以上でみられず，休薬後では 0.31 及び 1.25 mg/kg/日群の数例にみられた。

眼科学的検査，神経学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査では本薬投与に関連した影響は認められなかった。

トキシコキネティクスの測定では，活性成分の薬物動態パラメータに顕著な性差は認められず，AUC は用量にほぼ比例して増加した。

以上，0.31 mg/kg/日以上の雌雄で性成熟の遅延がみられたが，0.31 及び 1.25 mg/kg/日群では休薬後に明らかな回復性を示し，軽度であったことから，無毒性量は 1.25 mg/kg/日と判断した。また，右大腿骨発育に対する無影響量は 0.31 mg/kg/日であった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.6.5 がん原性試験

該当資料なし

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当資料なし

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.6.8 その他の毒性試験

該当資料なし

2.6.6.9 考察及び結論

本申請における毒性試験として，幼若ラット 39 日間反復経口投与毒性試験及び幼若イヌ 40 週間反復経口投与毒性試験を実施した。

2.6.6.9.1 幼若ラット

第 1 回目の反復投与毒性試験（低用量）【4.2.3.2.2】では，幼若ラットに生後 12～50 日までリスペリドン（0，0.04，0.16 及び 0.63 mg/kg/日）を強制経口投与した。0.16 mg/kg/日以上で自発運動の低下及び一部閉眼がみられた。血漿中プロラクチン濃度の増加が 0.16 mg/kg/日以上の雄及びすべての用量の雌にみられた。0.63 mg/kg/日群では，雌の生殖器及び乳腺に高プロラクチン血症に関連した偽妊娠を示す組織変化がみられ，雄の乳腺にも影響がみられた。これらの一般状態及び高プロラクチン血症に関連した所見は，リスペリドンの過剰な薬理作用に起因するものと考えられ，先に成熟ラットを用いて実施した単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験【CTD 1.13「リスパダール錠 1 mg，リスパダール錠 2 mg，リスパダール細粒 1%　資料概要 81 及び 82 頁（平成 8 年 4 月 16 日承認）」参照】でみられた所見と同様であった。さらに，幼若ラットを用いた本試験から，試験したすべての用量で性成熟に対して本薬投与による影響はみられず，また身体発育，長骨の発育，行動及び生殖能にも影響はみられなかった。

上記の第 1 回目の試験の結果，リスペリドンは 0.63 mg/kg/日まで忍容性が高いことが示されたことから，第 2 回目の反復投与毒性試験【4.2.3.2.3】では，より高用量を用いて同様の試験を実施した。雌雄の幼若ラットに生後 12 日からリスペリドンを 0，1.25 又は 2.5 mg/kg/日の用量で強制経口投与した。2.5 mg/kg/日群では，一般状態の悪化及び体重減少が多くみられたため，生後 14 又は 15 日以降は用量を 1.25 mg/kg/日に変更し，生後 50 日まで投与した。身体発育の遅延（長骨の発育及び眼瞼開裂の軽度遅延）がみられたが，性成熟及び生殖能に本薬投与に関連した影響はみられなかった。また，血漿中プロラクチン濃度が増加し，それに伴いプロラクチンに関連した変化が病理組織学的検査でみられた。

以上，2 つの幼若ラットを用いた試験の結果から，幼若ラットに対する無毒性量は 0.63 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.9.2 幼若イヌ

離乳後の 10 週齢の幼若イヌにリスペリドン（0，0.31，1.25 及び 5 mg/kg/日）を 40 週間（成熟イヌに達するまで）強制経口投与し，その後 12 週間の回復性を評価した。1.25 mg/kg/日以上の雌で右大腿骨の発育遅延がみられた。前立腺，乳腺，卵巣及び子宮におけるプロラクチン介在性の病理組織学的所見，並びに雄の外部刺激による精子採取の不能とともに，血清中テストステロン及びプロゲステロン濃度の減少が観察された。これらはすべての用量の雌雄で性成熟の遅延がみられたことを示唆しており，5 mg/kg/日群で最も顕著であった。12 週間の回復性の評価において，5 mg/kg/日群の雌に血清中プロゲステロン濃度の減少及び性成熟の遅延がみられたが，これら以外はほとんど回復した。以上より，本試験における無毒性量は 1.25 mg/kg/日と判断した。

本試験において，雌雄で観察された高プロラクチン血症及びプロラクチン介在性の病理組織学的変化は，リスペリドンの過剰な薬理作用に起因するものと考えられ，先に実施した成熟イヌの反復投与毒性試験【CTD 1.13「リスパダール錠 1 mg，リスパダール錠 2 mg，リスパダール細粒

1%　資料概要 83 及び 86 頁（平成 8 年 4 月 16 日承認）」参照】でみられた所見と同様であり，性成熟の遅延も予測可能な所見であった。

2.6.6.9.3　まとめ

外国人の小児・青年患者にリスペリドン経口錠剤 1 mg を 1 日 2 回（2 mg/日）経口投与したときの活性成分の $AUC_{\tau,ss}$ は，5 歳～12 歳未満では 316 ng·h/mL，12 歳～18 歳未満では 254 ng·h/mL であった【5.3.3.2.1】。これらの $AUC_{\tau,ss}$ から日本人の小児・青年患者に最大臨床用量（3 mg/日）を投与したときの AUC_{24h} を推定すると 762～948 ng·h/mL となる。幼若ラットにおける無毒性量（0.63 mg/kg/日）での活性成分の AUC_{24h} は 751～888 ng·h/mL であり，これは小児・青年患者の推定 AUC_{24h} とほぼ同等であった。一方，幼若イヌの右大腿骨発育に対する無影響量（0.31 mg/kg/日）での AUC_{24h} は 1317～1405 ng·h/mL であり，これは小児・青年患者の推定 AUC_{24h} の約 1.5 倍であった。

以上，幼若動物を用いた試験の結果から，小児・青年患者の最大臨床用量（3 mg/日）に対するリスペリドンの安全域は約 1～1.5 倍と考えられた。幼若動物を用いた上記試験でみられた毒性所見は，成熟動物を用いた試験と同様であり，小児・青年に新たな毒性が発現する可能性は低いと考えられた。したがって，リスペリドンの臨床使用において，臨床上の有用性を上回る副作用が発現する可能性は低いものと推察された。

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

該当資料なし

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：リスペリドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）[a)]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	幼若ラット/SD	強制経口	生後 12～25 日（14 日間）	0，0.04，0.16，0.63，2.5	不適	[redacted]	TOX6568	4.2.3.2.1
	幼若ラット/SD	強制経口	生後 12～50 日（39 日間）	0，0.04，0.16，0.63	適	[redacted]	TOX6569	4.2.3.2.2
	幼若ラット/SD	強制経口	生後 12～50 日（39 日間）	0，1.25，2.5→1.25 [b)]	適	[redacted]	TOX8429	4.2.3.2.3
	幼若イヌ/Beagle	強制経口	生後 10～50 週（40 週間）	0，0.31，1.25，5	適	[redacted]	TOX8145	4.2.3.2.4

a)：下線を施した投与量は無毒性量，b)：生後 12～13 又は 14 日まで 2.5 mg/kg，生後 14 又は 15～50 日まで 1.25 mg/kg を強制経口投与

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：リスペリドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	幼若ラット/SD	強制経口	生後 12～25 日（14 日間）	0，0.04，0.16，0.63，2.5	不適	TOX6568	4.2.3.2.1
	幼若ラット/SD	強制経口	生後 12～16 日（5 日間）	0，0.04，0.16，0.63	適	TOX6569	4.2.3.2.2
	幼若ラット/SD	強制経口	生後 12～15 日（4 日間）	0，1.25	適	TOX8429	4.2.3.2.3
	幼若イヌ/Beagle	強制経口	生後 10～50 週（40 週間）	0，0.31，1.25，5	適	TOX8145	4.2.3.2.4

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：リスペリドン

反復経口投与後の活性成分（リスペリドンと 9-OH-リスペリドンの総和）の C_{max}（ng/mL）

投与量（mg/kg/日）	幼若ラット		幼若ラット		幼若ラット	
	投与 14 日（生後 25 日）		投与 5 日（生後 16 日）		投与 4 日（生後 15 日）	
	M	F	M	F	M	F
0.04	NA	3.24	3.82	4.02	NA	NA
0.16	19.8	14.2	20.4	31.4	NA	NA
0.63	55.2	101	68.2	95.5	NA	NA
1.25	NA	NA	NA	NA	120	166
2.5	326	251	NA	NA	NA	NA
試験番号	TOX6568		TOX6569		TOX8429	
記載箇所	4.2.3.2.1		4.2.3.2.2		4.2.3.2.3	

M：雄，F：雌，NA：該当せず，数値は平均値

反復経口投与後の活性成分（リスペリドンと 9-OH-リスペリドンの総和）の C_{max}（ng/mL）

投与量（mg/kg/日）	幼若イヌ				外国人小児・青年患者		日本人小児・青年患者
	投与 106 日（生後 25 週）		投与 208 日（生後 40 週）		5 歳～12 歳未満	12 歳～18 歳未満	体重 ≥45 kg
	M	F	M	F	2 mg/日	2 mg/日	最大 3 mg/日
0.31	123	214	154	144	40.3 [a)]	28.4 [a)]	42.6～60.5 [b)]（推定値）
1.25	500	377	531	648			
5	1257	1445	1398	1637			
試験番号	TOX8145		TOX8145		RIS-USA-160		NA
記載箇所	4.2.3.2.4		4.2.3.2.4		5.3.3.2.1		NA

M：雄，F：雌，NA：該当せず，数値は平均値

a)：外国人小児・青年患者にリスペリドン経口錠剤 1 mg を 1 日 2 回（2 mg/日）経口投与したときの $C_{max,ss}$，b)：日本人小児・青年患者（体重 ≥45 kg）に最大臨床用量 3 mg/日を経口投与したときの推定 C_{max}：a) の $C_{max,ss}$ から算出

（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：リスペリドン

反復経口投与後の活性成分（リスペリドンと 9-OH-リスペリドンの総和）の AUC_{24h}（ng·h/mL）

投与量（mg/kg/日）	幼若ラット		幼若ラット		幼若ラット	
	投与 14 日（生後 25 日）		投与 5 日（生後 16 日）		投与 4 日（生後 15 日）	
	M	F	M	F	M	F
0.04	NA	15.9 a)	22.9 a)	25.6 a)	NA	NA
0.16	67.5	67.1	270	258	NA	NA
0.63	387	475	751	888	NA	NA
1.25	NA	NA	NA	NA	689 a)	1080
2.5	955 a)	1350	NA	NA	NA	NA
試験番号	TOX6568		TOX6569		TOX8429	
記載箇所	4.2.3.2.1		4.2.3.2.2		4.2.3.2.3	

M：雄，F：雌，NA：該当せず，数値は平均値
a)：AUC_{8h}

反復経口投与後の活性成分（リスペリドンと 9-OH-リスペリドンの総和）の AUC_{24h}（ng·h/mL）

投与量（mg/kg/日）	幼若イヌ				外国人小児・青年患者		日本人小児・青年患者
	投与 106 日（生後 25 週）		投与 208 日（生後 40 週）		5 歳～12 歳未満	12 歳～18 歳未満	体重 ≥45 kg
	M	F	M	F	2 mg/日	2 mg/日	最大 3 mg/日
0.31	1345	1466	1405	1317	316 a)	254 a)	762～948 b)（推定値）
1.25	4623	4472	5351	6333			
5	15000	17032	16492	16951			
試験番号	TOX8145		TOX8145		RIS-USA-160		NA
記載箇所	4.2.3.2.4		4.2.3.2.4		5.3.3.2.1		NA

M：雄，F：雌，NA：該当せず，数値は平均値
a)：外国人小児・青年患者にリスペリドン経口錠剤 1 mg を 1 日 2 回（2 mg/日）経口投与したときの $AUC_{\tau,ss}$，b)：日本人小児・青年患者（体重 ≥45 kg）に最大臨床用量 3 mg/日を経口投与したときの推定 AUC_{24h}：a) の $AUC_{\tau,ss}$ から算出

2.6.7.4 毒性試験：被験物質の一覧表

本剤の原薬であるリスペリドンの規格については既に承認済みであり，純度及び不純物規格に変更がないことから，当該資料はない。

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当資料なし

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：リスペリドン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 a)
幼若ラット/SD	強制経口投与（脱イオン水，酒石酸（0.37 mg/mg リスペリドン），水酸化ナトリウム）	生後 12～25 日（14 日間）	0，0.04，0.16，0.63，2.5	毒性試験： 0 及び 0.04 mg/kg/日：M8，F7 0.16，0.63 及び 2.5 mg/kg/日：M8，F8 TK 試験： 雌雄各 2 例/採血ポイント	無毒性量：0.04 mg/kg/日 0.16 mg/kg/日：浅速呼吸（MF） 0.63 mg/kg/日：体重増加量の減少，自発運動の低下，一部閉眼，歩行失調，浅速呼吸（MF） 2.5 mg/kg/日：四肢温低下，体重増加量の減少（MF），自発運動の低下，一部閉眼，歩行失調，浅速呼吸（F），偶発的な事故による一般状態悪化のため切迫屠殺（F1） TK 試験：活性成分（リスペリドンと 9-OH-リスペリドンの総和）の T_{max} は投与 1 時間後（MF），活性成分の AUC は投与量にほぼ比例して増加（MF）	TOX6568 [4.2.3.2.1]

M：雄，F：雌

a)：[　] 内は CTD における記載箇所

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験

報告書の題名：Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study in the Rat　　被験物質：リスペリドン

動物種/系統：幼若ラット/SD
試験開始日齢：12 日齢
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：39 日間（50 日齢まで）
休薬期間：14 日間
投与方法：強制経口投与
溶媒/投与形態：超純水/酒石酸（0.73 mg/mg リスペリドン）/水酸化ナトリウム

試験番号：TOX6569
CTD における記載箇所：4.2.3.2.2

GLP 適用：適

特記事項：1 群雌雄各 36 例を 3 つのサブセット（雌雄各 12 例）に分け，試験に供した。
・サブセットⅠ：投与期間中に身体機能発達・行動検査を実施し，投与終了後に剖検・病理組織学的検査を実施。
・サブセットⅡ：14 日間の休薬期間後に身体機能発達・行動検査を実施した後に剖検・病理組織学的検査を実施。
・サブセットⅢ：14 日間の休薬期間後に生殖能検査を実施した後に剖検・病理組織学的検査を実施（同用量群の雌雄で交配し，雌は妊娠 13 日，雄は生後約 97 日に剖検）。
無毒性量：0.63 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.04		0.16		0.63	
動物数 a)	M：36 (12)	F：36 (12)	M：36 (12)	F：36 (12)	M：36 (12)	F：36 (12)	M：36 (12)	F：36 (12)
トキシコキネティクス：生後 16 日 b)								
C_{max}（ng/mL）	NA	NA	3.82	4.02	20.4	31.4	68.2	95.5
AUC_{8h}（ng·h/mL）	NA	NA	22.9	25.6	144	176	439	524

M：雄，F：雌，NA：該当せず
a)：(　) は TK 試験用のサテライト群における動物数，b)：生後 12～16 日まで投与した動物における活性成分（リスペリドンと 9-OH-リスペリドンの総和）のパラメータ

（続く）

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6569（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.04		0.16		0.63	
動物数		M：36	F：36	M：36	F：36	M：36	F：36	M：36	F：36
特記すべき所見									
死亡及び切迫屠殺動物数		0	0	1 h)	0	0	1 h)	1 h)	1 i)
体重 g)	検査動物数 a)	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12
体重（g）	生後 12 日	28.4	27.2	28.3	27.2	29.1	28.0	26.8	26.4
	生後 21 日 b)	58.4	56.2	57.4	54.8	52.9	51.4	47.3	48.0
	生後 50 日	291	200	283(11)	197	295	206	268*	211
	生後 71 日（休薬後） c)	420	263	420(11)	254	439	267	405	272
	生後 95 日（生殖能検査）	517(8)	NA	508(7)	NA	536(8)	NA	486(8)	NA
	妊娠 0 日（生殖能検査）	NA	276	NA	263	NA	274	NA	281
	妊娠 13 日（生殖能検査）	NA	350	NA	330	NA	342	NA	347
体重増加量（g）	生後 12～13 日	2.1	2.2	1.8	1.7	1.1***	1.4*	0.2***	0.5***
	生後 20～21 日	4.6	4.0	4.3	3.7	3.6*	3.5	3.8*	3.8
	生後 46～50 日	34	13	33(11)	13	36	14	34	21***
	生後 67～71 日（休薬後）	22	9	22(11)	7	25	9	20	8
	妊娠 0～6 日（生殖能検査）	NA	35	NA	29*	NA	31*	NA	28*
	妊娠 6～13 日（生殖能検査）	NA	40	NA	38	NA	37	NA	38
摂餌量 e), f), g)	生後 21 日～9 週	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態 e), f), g)	生後 18～50 日								
一部閉眼		0	0	0	0	36	36	36	36
自発運動の低下		0	0	0	0	36	36	36	36
身体発育検査 d)		-	-	-	-	-	-	-	-
長骨の発育 f), g)	検査動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
	生後 14～49 日	-	-	-	-	-	-	-	-

M：雄，F：雌，NA：該当せず，-：特記すべき所見なし，* p<0.05，*** p<0.001（Williams' test）

a)：(　) は検査動物数，b)：未検定，c)：雄は未検定，d)：眼瞼開裂（生後 11～17 日）及び対光反射（生後 21 日），e)：サブセットⅠ，f)：サブセットⅡ，g)：サブセットⅢ，h)：誤投与による死亡又は一般状態悪化のため切迫屠殺，i)：生後 25 日の投与後に痙攣を発現し死亡

（続く）

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6569（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.04		0.16		0.63	
動物数		M：36	F：36	M：36	F：36	M：36	F：36	M：36	F：36
協調運動	検査動物数 a)	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F： 12
ロータロッド試験	生後 29±2 日 b)	-	-	-	-	-	-	-	-
	生後 64±2 日（休薬後）c)	-	-	-	-	-	-	- (11)	- (11)
耳介反射	検査動物数 a)	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12
陰性反応数	生後 36±2 日 b)	-	-	-	-	-	-	-	-
	生後 65±2 日（休薬後）c)	-	-	-	-	-	-	- (11)	- (11)
自発運動量	検査動物数	M：12	F：12	M：11	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12
8 字型迷路試験	生後 64±1 日（休薬後）d)	-	-	-	-	-	-	-	-
学習・記憶	検査動物数 a)	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12
モーリス水迷路試験	生後 46±2 日 b)	-	-	-	-	-	-	-	-
	生後 68±2 日（休薬後）c)	-	-	-	-	-	-	- (11)	- (11)
性成熟 b),c)	検査動物数	M：12	F：12	M：11 f)	F：12	M：11 f)	F：12	M：12 e)	F：12 e)
亀頭包皮分離又は腟開口		-	-	-	-	-	-	-	-
血漿中プロラクチン濃度 c)	検査動物数	M：10	F：9	M：10	F：11	M：9	F：10	M：9	F：9
濃度（ng/mL）	亀頭包皮分離又は腟開口時	21.13	75.10	18.67	203.15*	40.09	238.55**	44.08*	294.83***

M：雄，F：雌，-：特記すべき所見なし，* p<0.05，** p<0.01，***p<0.001（Mann-Whitney U test）

a)：(　) は検査動物数，b)：サブセットⅠ，c)：サブセットⅡ，d)：サブセットⅢ，e)：サブセットⅡは 11 例，f)：サブセットⅡは 12 例

（続く）

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6569（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.04		0.16		0.63	
動物数	M：36	F：36	M：36	F：36	M：36	F：36	M：36	F：36
生殖能検査（検査動物数）[a)]	M：12	F：12	M：11	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12
平均交配所要日数	NA	3.8	NA	2.4	NA	2.3	NA	3.3
平均腟栓数	NA	3.7	NA	3.3	NA	2.8	NA	3.4
交尾率（%）	91.7	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	91.7	100.0
受胎率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
妊娠動物数	NA	12	NA	12	NA	12	NA	12
平均黄体数	NA	16.2	NA	17.2	NA	16.7	NA	18.1*
平均着床数	NA	15.3	NA	16.6	NA	16.1	NA	17.6*
平均着床前胚損失率（%）	NA	5.9	NA	3.4	NA	3.2	NA	2.8
早期胚・胎児死亡数	NA	7	NA	10	NA	12	NA	5
死亡胚数	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
平均着床後胚損失率（%）	NA	3.5	NA	5.0	NA	6.3	NA	2.4
平均生存胚数	NA	14.7	NA	15.8	NA	15.1	NA	17.2*
平均着床率（%）	NA	96.5	NA	95.0	NA	93.7	NA	97.6

M：雄，F：雌，NA：該当せず，* p<0.05（Fisher’s exact test，Williams’ test 又は Shirley’s test）

a)：サブセットⅢ，14 日間の休薬期間後に生殖能検査を実施した後に剖検・病理組織学的検査を実施（同用量群の雌雄で交配し，雌は妊娠 13 日，雄は生後約 97 日に剖検）

（続く）

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6569（続き）　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）			0（対照）		0.04		0.16		0.63	
動物数			M：36	F：36	M：36	F：36	M：36	F：36	M：36	F：36
器官重量										
生後 51～53 日 [a)]		検査動物数	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12
脾臓	絶対重量（g）		0.79	0.57	0.66**	0.49*	0.66**	0.46*	0.68**	0.51*
	相対重量（%）		0.28	0.28	0.25*	0.25	0.25*	0.24	0.24*	0.25
子宮	絶対重量（g）		NA	0.47	NA	0.42	NA	0.40	NA	0.34*
	相対重量（%）		NA	0.24	NA	0.22	NA	0.21	NA	0.17*
休薬後（生後約 76 日）[b)]		検査動物数	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：11	F：11
			-	-	-	-	-	-	-	-
生殖能検査 [c)]		検査動物数	M：12	F：12	M：11	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12
［生後約 97 日(M) 又は妊娠 13 日(F)］			-	-	-	-	-	-	-	-
剖検										
生後 51～53 日 [a)]		検査動物数	M：12	F：12	M：12	F：11	M：12	F：12	M：12	F：12
			-	-	-	-	-	-	-	-
休薬後（生後約 76 日）[b)]		検査動物数	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：11	F：11
			-	-	-	-	-	-	-	-
生殖能検査（妊娠 13 日）[c)]		検査動物数	NA	F：12	NA	F：12	NA	F：12	NA	F：12
			NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
骨髄検査 [a),b),c)]			-	-	-	-	-	-	-	-

M：雄，F：雌，NA：該当せず，-：特記すべき所見なし，* p<0.05，** p<0.01（Williams' test）
a)：サブセットⅠ，b)：サブセットⅡ，c)：サブセットⅢ

（続く）

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6569（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.04		0.16		0.63	
動物数	M：36	F：36	M：36	F：36	M：36	F：36	M：36	F：36
病理組織学的検査								
生後 51～53 日 [a)]　検査動物数	M：12	F：12	M：12	F：11	M：12	F：12	M：12	F：12
卵巣：黄体数の増加	NA	0	NA	1	NA	7	NA	12
乳腺：腺房増殖・分泌活性化	0	1	1	2	1	3	3	9
子宮：休止期像	NA	0	NA	0	NA	2	NA	10
子宮：子宮内膜顆粒球浸潤の減少	NA	12	NA	9	NA	8	NA	8
膣：偽妊娠	NA	0	NA	3	NA	4	NA	10
膣：上皮の粘液形成化	NA	0	NA	0	NA	4	NA	1
休薬後（生後約 76 日）[b)]　検査動物数	M：12	F：12	NA	NA	NA	NA	M：11	F：11
乳腺：腺房増殖・分泌活性化	0	0	NA	NA	NA	NA	1	2
生殖能検査								
［生後約 97 日(M) 又は妊娠 13 日(F)］[c)]	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

M：雄，F：雌，NA：該当せず，-：特記すべき所見なし
a)：サブセットⅠ，b)：サブセットⅡ，c)：サブセットⅢ

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験

報告書の題名：Juvenile Toxicity Study in the Rat　　被験物質：リスペリドン
動物種/系統：幼若ラット/SD　　投与期間：39 日間（50 日齢まで）　　試験番号：TOX8429
試験開始日齢：12 日齢　　休薬期間：14 日間　　CTD における記載箇所：4.2.3.2.3
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：強制経口投与
溶媒/投与形態：超純水/酒石酸（0.73 mg/mg リスペリドン）/水酸化ナトリウム　　GLP 適用：適

特記事項：試験開始時（生後 12 日）は，各サブセットについて Group A 及び B に分けて投与を開始したが，2.5 mg/kg/日を投与した動物において一般状態の悪化及び体重減少が多くみられたため，生後 14 又は 15 日以降は投与量を 1.25 mg/kg/日に変更した（Group A）。Group B は試験開始時から 1.25 mg/kg/日を投与した。離乳（生後 21 日）以降は，Group A の対照群及びリスペリドン投与群の生存動物は，それぞれ Group B の対照群及び 1.25 mg/kg/日投与群に組み入れ，1 群雌雄各 45 例を 3 つのサブセット（雌雄各 15 例）に分けて評価した。
・サブセットⅠ：投与期間中に身体機能発達・行動検査を実施し，投与終了後に剖検・病理組織学的検査を実施。
・サブセットⅡ：14 日間の休薬期間後に身体機能発達・行動検査を実施した後に剖検・病理組織学的検査を実施。
・サブセットⅢ：14 日間の休薬期間後に生殖能検査を実施した後に剖検・病理組織学的検査を実施（同用量群の雌雄で交配し，雌は妊娠 13 日，雄は生後 97～98 日に剖検）。
無毒性量：求まらず

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		1.25 [b]	
動物数 [a]	M：45 (9)	F：45 (9)	M：45 (12)	F：45 (12)
トキシコキネティクス：生後 15 日				
C_{max}（ng/mL）	NA	NA	120	166
AUC_{24h}（ng·h/mL）	NA	NA	689 [c]	1080

M：雄，F：雌，NA：該当せず
a)：(　) は TK 試験用のサテライト群における動物数，b)：生後 12～15 日まで 1.25 mg/kg を投与した動物における活性成分（リスペリドンと 9-OH-リスペリドンの総和）のパラメータ（投与量を 2.5 mg/kg から 1.25 mg/kg に変更した動物は含めず），c)：AUC_{8h}（ng·h/mL）

（続く）

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験

＜離乳前＞　　試験番号：TOX8429（続き）　　被験物質：リスペリドン

		Group A				Group B			
投与量（mg/kg/日）		0（対照）		2.5/1.25		0（対照）		1.25	
動物数		M：24	F：24	M：24	F：24	M：23	F：21	M：28	F：24
特記すべき所見									
死亡及び切迫屠殺動物数 a)		3 c)	1 d)	8 e)	3 f)	1 d)	0	3 g)	0
体重 b)									
体重（g）	生後 10 日	20.99	19.72	21.79	20.68	22.00	21.99	22.13	21.38
	生後 21 日	51.90 (23)	49.65	39.99*** (22)	39.98*** (23)	53.78 (22)	54.16	40.70*** (27)	40.91***
体重増加量（g）	生後 12～21 日	26.58 (23)	25.71	13.30*** (22)	14.21*** (23)	27.52 (22)	27.26	13.32*** (27)	14.57***
一般状態：生後 12～21 日									
自発運動の低下		-	-	+	+	-	-	+	+
浅速呼吸		-	-	+	+	-	-	+	+
散発性の筋攣縮		-	-	+	+	-	-	+	+
一部閉眼		-	-	+	+	-	-	+	+
身体発育検査 b)	検査動物数	M：23	F：24	M：23	F：23	M：23	F：21	M：28	F：24
眼瞼開裂（平均日齢）	生後 12～17 日	15.52	15.13	15.87	15.78**	14.86 (22)	14.57	15.33 (27)	15.79***
対光反射	生後 21 日	-	-	- (22)	-	- (22)	-	- (27)	-

M：雄，F：雌，-：特記すべき所見なし，+：本薬投与に関連した所見あり，**p<0.01，***p<0.001（Student’s T-test 又は Wilcoxon’s Rank Sum test）

a)：離乳後も含む，b)：(　) は検査動物数，c)：1 例は生後 26 日に一般状態悪化のため切迫屠殺，2 例は誤投与及び偶発的な事故，d)：誤投与，e)：7 例は生後 15～21 日に本薬投与に関連した一般状態悪化により死亡又は切迫屠殺，1 例は誤投与，f)：生後 14～21 日に本薬投与に関連した一般状態悪化のため切迫屠殺，g)：1 例は生後 23 日に一般状態悪化のため切迫屠殺，1 例は生後 58 日に一般状態悪化のため切迫屠殺（本薬投与との関連性なし），1 例は誤投与

（続く）

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験

＜離乳後＞　　試験番号：TOX8429（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		1.25 [b]	
動物数		M：45	F：45	M：45	F：45
体重 [a]					
体重（g）	生後 24 日	63.12 (44)	61.39 (45)	54.17*** (43)	51.84*** (45)
	生後 49 日	259.47 (43)	186.30 (44)	246.47* (43)	193.13 (45)
	生後 70 日（休薬後）[c]	391.47 (15)	251.56 (14)	393.96 (14)	258.93 (15)
	生後 94 日（生殖能検査）[d]	469.13 (14)	NA	498.63 (14)	NA
	妊娠 0 日（生殖能検査）[d]	NA	251.3 (15)	NA	263.3 (15)
	妊娠 13 日（生殖能検査）[d]	NA	315.5 (14)	NA	339.1 (15)
体重増加量（g）	生後 24～49 日	196.47 (43)	124.95 (44)	192.30 (43)	141.29*** (45)
	生後 52～70 日（休薬後）[c]	104.63 (15)	45.36 (14)	119.13** (14)	44.89 (15)
	妊娠 0～13 日（生殖能検査）[d]	NA	64.6 (14)	NA	75.8* (15)
摂餌量	生後 21～50 日	-	-	-	-
一般状態：生後 22～50 日					
自発運動の低下		-	-	+	+
浅速呼吸		-	-	+	+
一部閉眼		-	-	+	+
陰嚢の腫脹及び赤色		-	NA	+	NA

M：雄，F：雌，NA：該当せず，-：特記すべき所見なし，+：本薬投与に関連した所見あり，*p<0.05，**p<0.01，***p<0.001（Student’s T-test 又は Wilcoxon’s Rank Sum test）
a)：(　) は検査動物数，b)：生後 12～13 又は 14 日まで 2.5 mg/kg/日を投与した動物を含む，c)：サブセットⅡ，d)：サブセットⅢ

（続く）

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験

試験番号：TOX8429（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		1.25 a)	
動物数		M：45	F：45	M：45	F：45
長骨の発育 b)	検査動物数	10	10	12	12
長さ（mm） e)	生後 12 日	4.7	4.8	5.3	5.1
	生後 14 日	5.8	5.7	5.9	5.7
	生後 22 日	8.2 (9)	7.6	7.9 (10)	7.6 (10)
	生後 29 日	8.9 (9)	8.8	8.9 (10)	8.4 (10)
	生後 50 日	10.9 (9)	10.4	10.9 (10)	10.6 (10)
協調運動：ロータロッド試験 e)					
生後 29±2 日 b)		- (13)	- (14)	- (14)	- (15)
休薬後（生後 64±2 日） c)		- (14)	- (14)	- (13)	- (14)
耳介反射 e)					
生後 36±2 日 b)		- (14)	- (15)	- (14)	- (15)
休薬後（生後 65±2 日） c)		- (15)	- (14)	- (14)	- (15)
自発運動量：8 字型迷路試験 d)	検査動物数	M：14	F：15	M：15	F：15
運動量（回数） e)	生後 46±2 日　0～10 分	163	201	164	176**
	10～20 分	113	142	87*	117*
	20～30 分	65	91	33*	59*
	30～40 分	28	39	18	20
	40～50 分	18	22	13	13
	50～60 分	7	9	14	6
休薬後（生後 64±2 日）		-	-	- (14)	-

M：雄，F：雌，-：特記すべき所見なし，* p<0.05，** p<0.01（Student’s T-test，Wilcoxon’s Rank Sum test 又は ANOVA）
a)：生後 12～13 又は 14 日まで 2.5 mg/kg/日を投与した動物を含む，b)：サブセットⅠ，c)：サブセットⅡ，d)：サブセットⅢ，e)：(　) は検査動物数

（続く）

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験

試験番号：TOX8429（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		1.25[a]	
動物数		M：45	F：45	M：45	F：45
学習・記憶：モーリス水迷路試験					
生後 46±2 日[b]	検査動物数	M：14	F：15	M：14	F：15
試験 1 日目（試行 2）	ゴール到達時間（秒）	36.0	26.0	40.0	61.0***
	ゴール到達率（%）	64.3	86.7	71.4	13.3***
試験 2 日目（試行 1）	ゴール到達時間（秒）	19.0	26.0	55.5**	61.0*
	ゴール到達率（%）	85.7	93.3	50.0	46.7*
試験 4 日目（試行 1）	ゴール到達時間（秒）	5.5	8.0	7.0	13.0
	ゴール到達率（%）	100.0	100.0	100.0	66.7*
休薬後（生後 68±2 日）[c]	検査動物数	M：15	F：14	M：14	F：15
		-	-	-	-
性成熟[b,c]	検査動物数	M：14[e]	F：15[f]	M：14	F：15[f]
亀頭包皮分離又は腟開口		-	-	-	-
血漿中ホルモン濃度	検査動物数	M：10	F：10	M：10	F：10
プロラクチン（ng/mL）	生後 30 日[b]	15.67	7.88	18.97	41.23***
	亀頭包皮分離又は腟開口時[c]	12.18	67.63	22.30**	139.67*
	生後 50 日[d]	8.93	39.81	31.23***	175.71***
IGF-1（ng/mL）	生後 30 日[b]	763.63	736.41	609.77*	701.98
	亀頭包皮分離又は腟開口時[c]	1407.34	1070.44	1260.96	1032.90
	生後 50 日[d]	1568.38	1344.64	1525.59	1449.07

M：雄，F：雌，-：特記すべき所見なし，* p<0.05，** p<0.01，*** p<0.001（Mann-Whitney test，Student’s T-test，Fisher’s exact test 又は Wilcoxon’s Rank Sum test）
a)：生後 12～13 又は 14 日まで 2.5 mg/kg/日を投与した動物を含む，b)：サブセットⅠ，c)：サブセットⅡ，d)：サブセットⅢ，e)：サブセットⅡは 15 例，f)：サブセットⅡは 14 例

（続く）

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験

試験番号：TOX8429（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		1.25[a)]	
動物数		M：45	F：45	M：45	F：45
生殖能検査[b)]	検査動物数	M：15	F：15	M：15	F：15
平均交配所要日数		NA	2.7	NA	3.0
平均膣栓数		NA	3.7	NA	2.4
交尾率（%）		100.0	100.0	100.0	100.0
受胎率（%）		93.3	93.3	100.0	100.0
妊娠動物数		NA	14	NA	15
平均黄体数		NA	16.1	NA	17.5
平均着床数		NA	14.1	NA	16.2*
平均着床前胚損失率（%）		NA	11.5	NA	7.1
早期胚・胎児死亡数		NA	6	NA	18
死亡胚数		NA	0	NA	0
平均着床後胚損失率（%）		NA	3.0	NA	7.6*
平均生存胚数		NA	13.6	NA	15.0
平均着床率（%）		NA	97.0	NA	92.4

M：雄，F：雌，NA：該当せず，* p<0.05（Student’s T-test，Wilcoxon’s Rank Sum test 又は Fisher’s exact test）

a)：生後 12～13 又は 14 日まで 2.5 mg/kg/日を投与した動物を含む，b)：サブセットⅢ，14 日間の休薬期間後に生殖能検査を実施した後に剖検・病理組織学的検査を実施（同用量群の雌雄で交配し，雌は妊娠 13 日，雄は生後 97～98 日に剖検）

（続く）

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験

試験番号：TOX8429（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）			0（対照）		1.25[a)]	
動物数			M：45	F：45	M：45	F：45
器官重量						
生後 51 日[b)]		検査動物数	M：14	F：15	M：14	F：15
脳	絶対重量（g）		1.92	1.81	1.89	1.78
	相対重量（%）		0.74	1.00	0.79*	0.93**
肝臓	絶対重量（g）		13.51	8.63	11.81*	10.21***
	相対重量（%）		5.14	4.73	4.92	5.30***
副腎	絶対重量（g）		0.047	0.055	0.040*	0.049*
	相対重量（%）		0.018	0.030	0.017	0.026**
休薬後（生後 71～72 日）[c)]		検査動物数	M：15	F：14	M：14	F：15
副腎	絶対重量（g）		0.062	0.074	0.054	0.067*
	相対重量（%）		0.016	0.030	0.014*	0.026**
生殖能検査[d)]		検査動物数	M：14	F：15	M：14	F：15
［生後 97～98 日(M) 又は妊娠 13 日(F)］						
脳	絶対重量（g）		2.19	1.97	2.09**	1.93*
	相対重量（%）		0.46	0.64	0.42**	0.58**
卵巣	絶対重量（g）		NA	0.089	NA	0.109**
	相対重量（%）		NA	0.029	NA	0.033*
剖検[b), c), d)]			-	-	-	-
骨髄検査[b), c), d)]			-	-	-	-

M：雄，F：雌，NA：該当せず，-：特記すべき所見なし，* p<0.05，** p<0.01，*** p<0.001（Student’s T-test 又は Wilcoxon’s Rank Sum test）

a)：生後 12～13 又は 14 日まで 2.5 mg/kg/日を投与した動物を含む，b)：サブセットⅠ，c)：サブセットⅡ，d)：サブセットⅢ

（続く）

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験

試験番号：TOX8429（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		1.25 [a]	
動物数		M：45	F：45	M：45	F：45
病理組織学的検査					
生後 51 日 [b]	検査動物数	M：15	F：15	M：15	F：15
乳腺：腺房増殖・分泌活性化		0	0	0	15
子宮：萎縮		NA	0	NA	6
腟：発情前期		NA	4	NA	1
発情期		NA	4	NA	0
発情後期		NA	3	NA	1
発情間期		NA	4	NA	3
上皮の粘液形成化		NA	0	NA	10
休薬後（生後 71～72 日）[c]	検査動物数	M：15	F：15	M：15	F：15
乳腺：腺房増殖・分泌活性化		0	8 (14) [e]	0	15
子宮：萎縮		NA	0	NA	0
腟：発情前期		NA	1	NA	3
発情期		NA	1	NA	1
発情後期		NA	4	NA	2
発情間期		NA	7	NA	9
上皮の粘液形成化		NA	1	NA	0
生殖能検査 [d]	検査動物数	M：15	F：15	M：15	F：15
［生後 97～98 日(M) 又は妊娠 13 日(F)］		-	-	-	-

M：雄，F：雌，NA：該当せず，-：特記すべき所見なし

a)：生後 12～13 又は 14 日まで 2.5 mg/kg/日を投与した動物を含む，b)：サブセットⅠ，c)：サブセットⅡ，d)：サブセットⅢ，e)：(　) は検査動物数

2.6.7.7　C　反復投与毒性試験

報告書の題名：Risperidone Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Juvenile (Recently Weaned) Beagle Dogs for 40 Weeks followed by a 12 Week Recovery Period　　被験物質：リスペリドン

動物種/系統：幼若イヌ/Beagle
試験開始週齢：10 週齢
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：40 週間
休薬期間：12 週間
投与方法：強制経口投与
溶媒/投与形態：純水/酒石酸（0.73 mg/mg リスペリドン）/水酸化ナトリウム

試験番号：TOX8145
CTD における記載箇所：4.2.3.2.4

GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：1.25 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.31		1.25		5	
動物数 a)	M：8 (4)	F：8 (4)	M：8 (4)	F：8 (4)	M：8 (4)	F：8 (4)	M：8 (4)	F：8 (4)
トキシコキネティクス：								
C_{max}（ng/mL）b)								
投与 1 日（生後 10 週）	NA	NA	126	116	351	418	2010	2505
投与 106 日（生後 25 週）	NA	NA	123	214	500	377	1257	1445
投与 208 日（生後 40 週）	NA	NA	154	144	531	648	1398	1637
AUC_{24h}（ng·h/mL）b)								
投与 1 日（生後 10 週）c)	NA	NA	918	797	3024	4572	17327	22047
投与 106 日（生後 25 週）	NA	NA	1345	1466	4623	4472	15000	17032
投与 208 日（生後 40 週）	NA	NA	1405	1317	5351	6333	16492	16951

M：雄，F：雌，NA：該当せず
a)：(　) は TK 試験用の動物数，b)：活性成分（リスペリドンと 9-OH-リスペリドンの総和），c) AUC_{∞}

（続く）

2.6.7.7　C　反復投与毒性試験

試験番号：TOX8145（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.31		1.25		5	
動物数		M：8	F：8	M：8	F：8	M：8	F：8	M：8	F：8
特記すべき所見									
死亡及び切迫屠殺動物数		0	0	0	1 [b)]	0	0	1 [c)]	0
体重									
体重（kg）	投与 0 週	3.7	3.2	3.8	3.0	3.8	3.1	3.8	3.2
	投与 40 週	14.5	13.0	15.3	12.9	13.7	11.7	12.9	10.7
体重増加量（kg）	投与 0～40 週	10.8	9.8	11.5	10.1	9.9	8.6	9.2*	7.5**
一般状態									
自発運動の低下		0	0	8	8	8	8	8	8
縮瞳		0	0	8	8	8	8	8	8
第三眼瞼腺の逸脱		0	0	8	8	8	8	8	8
強膜の発赤		0	0	8	7	8	8	7	8
振戦		0	1	1	2	3	4	7	8
反復運動		0	0	0	0	1	2	6	4
発情期		NA	7	NA	1	NA	0	NA	0
軟便，液状便 [d)]		+	+	++	++	++	++	++	++
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
神経学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	検査動物数	M：8	F：8	M：8	F：7	M：8	F：8	M：7	F：8
心拍数（beat/分） [a)]	投与 4 週	158	173	185	187	177	196	191*	226*
	投与 13 週	137	142	170	162	142	183**	162	170**
	投与 26 週	108	135	135	142	138	154	120	140
	投与 40 週	109	123	144	149	143	166	125	138

M：雄，F：雌，NA：該当せず，-：特記すべき所見なし，* $p<0.05$，** $p<0.01$（Williams' test）

a)：投与 1 時間後の心拍数，b)：2 回痙攣を発現（投与 1 及び 2 日の投与 3 及び 4.5 時間後）したため切迫屠殺，c)：投与 12 日の投与直前に痙攣を発現し，一般状態が悪化したため切迫屠殺，d)：対照群を含むすべての群にみられたが，本薬投与群で発現頻度が高かった。

（続く）

2.6.7.7　C　反復投与毒性試験

試験番号：TOX8145（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）			0（対照）		0.31		1.25		5	
動物数			M：8	F：8	M：8	F：8	M：8	F：8	M：8	F：8
骨長		検査動物数	M：8	F：8	M：8	F：7	M：8	F：8	M：7	F：8
右大腿骨	長さ（cm）	投与 40 週	18.0	16.7	18.2	17.1	17.0	15.7	17.3	15.9
	伸長（cm）	投与-1～40 週	8.7	8.1	9.1	8.8	8.2	7.5	8.4	7.1
肩	高さ（cm）	投与 40 週	42.1	39.3	41.3	39.4	41.3	37.6	40.4	36.8
	伸長（cm）	投与-1～40 週	19.1	17.6	18.3	18.4	18.4	15.5	17.1	14.7
血液学的検査		検査動物数	M：8	F：8	M：8	F：7	M：8	F：8	M：7	F：8
			-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査		検査動物数	M：8	F：8	M：8	F：7	M：8	F：8	M：7	F：8
			-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		検査動物数	M：8	F：8	M：8	F：7	M：8	F：8	M：7	F：8
			-	-	-	-	-	-	-	-
血清中ホルモン濃度		検査動物数	M：8	F：8	M：8	F：7	M：8	F：8	M：7	F：8
プロラクチン（AUC_{24h}, ng·h/mL）		投与 40 週	63	101	127***	189*	366***	268***	320***	302**
プロゲステロン（nmol/L）		投与 12 週	NA	< 0.64	NA	< 0.64	NA	< 0.64	NA	< 0.64
		投与 36 週	NA	49.86	NA	0.94	NA	< 0.64*	NA	< 0.64*
		投与 40 週	NA	42.98	NA	< 0.64**	NA	< 0.64**	NA	< 0.64**
テストステロン（nmol/L）		投与 12 週	2.91	NA	1.38*	NA	1.06*	NA	1.28**	NA
		投与 36 週	8.93	NA	5.02*	NA	4.39*	NA	2.07**	NA
		投与 40 週	13.44	NA	3.37***	NA	5.72*	NA	3.75**	NA
精子検査：投与 40 週		検査動物数	M：4	NA	M：4	NA	M：4	NA	M：4	NA
外部刺激による精子採取不能			0	NA	4	NA	4	NA	4	NA

M：雄，F：雌，NA：該当せず，-：特記すべき所見なし，* p<0.05，** p<0.01，*** p<0.001（Williams' test 又は Mann-Whitney U test）

（続く）

2.6.7.7　C　反復投与毒性試験

試験番号：TOX8145（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.31		1.25		5	
動物数		M：8	F：8	M：8	F：8	M：8	F：8	M：8	F：8
器官重量：投与 40 週	検査動物数	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
精巣上体（絶対重量 g）		5.50	NA	5.47	NA	3.84*	NA	3.10**	NA
精巣（絶対重量 g）		24.9	NA	25.4	NA	17.8	NA	12.4*	NA
前立腺（絶対重量 g）[a)]		8.306	NA	5.347	NA	3.689	NA	1.733	NA
（体重補正重量 g）		8.046	NA	4.238**	NA	4.059**	NA	2.732**	NA
卵巣（絶対重量 g）		NA	3.28	NA	1.68*	NA	1.85*	NA	1.61*
子宮及び子宮頚部（絶対重量 g）		NA	17.3	NA	2.7	NA	1.7**	NA	1.7**
剖検：投与 40 週	検査動物数	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
前立腺：小型		0	NA	2	NA	1	NA	4	NA
子宮：小型		NA	0	NA	4	NA	4	NA	4
子宮頚部：小型		NA	0	NA	0	NA	0	NA	3
右大腿骨骨密度：投与 40 週	検査動物数	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
近位部（g/cm^2）		0.581	0.539	0.588	0.530	0.557	0.490**	0.543	0.496*
骨幹（g/cm^2）		0.655	0.603	0.668	0.584	0.601	0.573	0.635	0.554*
病理組織学的検査：投与 40 週	検査動物数	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
前立腺：コロイド減少/萎縮		0	NA	0	NA	1	NA	4	NA
乳腺：腺発達		0	3	0	0	0	0	0	0
卵巣：黄体の明確化		NA	3	NA	0	NA	0	NA	0
子宮：内膜腺の過形成		NA	3	NA	0	NA	0	NA	0

M：雄，F：雌，NA：該当せず，* $p<0.05$，** $p<0.01$（Shirley’s test，Williams’ test 又は Dunnett test）

a)：未検定

（続く）

2.6.7.7　C　反復投与毒性試験

試験番号：TOX8145（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）			0（対照）		0.31		1.25		5	
動物数			M：8	F：8	M：8	F：8	M：8	F：8	M：8	F：8
回復性の評価：		検査動物数	M：4	F：4	M：4	F：3	M：4	F：4	M：3	F：4
体重										
体重（kg）		休薬 12 週	15.0	14.0	16.0	14.4	14.7	12.6	13.9	11.8
体重増加量（kg）		休薬 0～12 週	0.1	0.3	0.4	0.6	1.0*	0.3	1.3*	1.1*
一般状態										
自発運動の低下			0	0	0	0	0	0	0	4
縮瞳			0	0	4	3	4	4	3	4
第三眼瞼腺の逸脱			0	0	4	3	4	4	3	4
強膜の発赤			0	0	0	1	2	2	2	1
発情期			NA	3	NA	1	NA	1	NA	0
骨長										
右大腿骨	長さ（cm）	休薬 12 週	18.9	17.7	19.1	18.0	18.8	16.9	18.2	16.3
	伸長（cm）	休薬 0～12 週	0.6	0.9	0.3	0.4	1.0	1.2	0.7	0.7
肩	高さ（cm）	休薬 12 週	43.4	41.5	44.0	42.0	42.6	39.3	42.8	38.3
	伸長（cm）	休薬 0～12 週	0.9	0.8	2.0	0.7	0.9	1.5	3.0	1.8
血清中ホルモン濃度：休薬 12 週										
プロゲステロン（nmol/L）			NA	1.63	NA	5.86	NA	11.53	NA	< 0.64
精子検査	外部刺激による精子採取不能									
		休薬 4 週	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA
		休薬 8 週	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
		休薬 12 週	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
器官重量：休薬 12 週										
精巣上体（絶対重量 g）			5.57	NA	6.28	NA	4.98	NA	4.46	NA
前立腺（絶対重量 g）			8.408	NA	7.477	NA	6.318	NA	5.392	NA
卵巣（絶対重量 g）			NA	4.98	NA	3.21	NA	3.47	NA	2.53
子宮及び子宮頚部（絶対重量 g）			NA	10.8	NA	7.9	NA	9.1	NA	4.4

M：雄，F：雌，NA：該当せず，* p<0.05（Williams' test）

2.6.7.7　C　反復投与毒性試験

試験番号：TOX8145（続き）　　被験物質：リスペリドン

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.31		1.25		5	
動物数	M：8	F：8	M：8	F：8	M：8	F：8	M：8	F：8
回復性の評価：　検査動物数	M：4	F：4	M：4	F：3	M：4	F：4	M：3	F：4
病理組織学的検査：休薬 12 週								
乳腺：腺発達	0	0	0	1	0	1	0	0
腺成熟	0	4	0	0	0	0	0	0
卵巣：黄体の明確化	NA	4	NA	1	NA	1	NA	0
子宮：内膜腺の過形成	NA	3	NA	1	NA	0	NA	0

M：雄，F：雌，NA：該当せず

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.10 がん原性試験

該当資料なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

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

該当資料なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

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

該当資料なし

2.6.7.15 生殖発生毒性試験：新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

該当資料なし