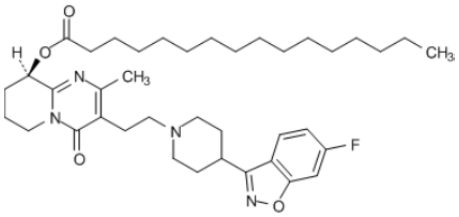
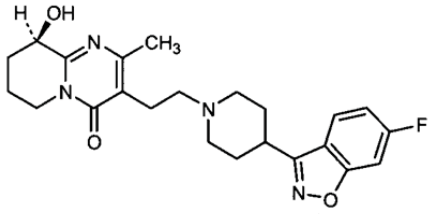
目次

2.6.1 緒言 1

略号一覧表

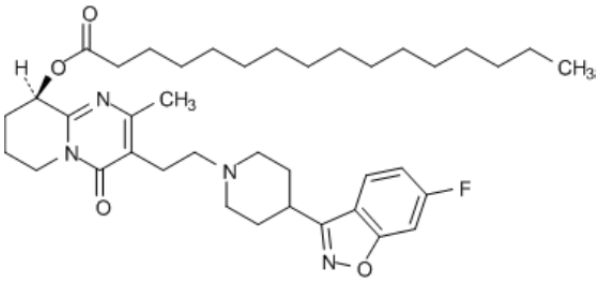
略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
パリペリドン パルミチン酸エステル	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate	 及び鏡像異性体	主薬
パリペリドン	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2- *a*]pyrimidin-4-one	 及び鏡像異性体	活性 本体

略号又は略称	名称及び内容
PP1M	パリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤（Paliperidone palmitate 1-month formulation）
PP3M	パリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤（Paliperidone palmitate 3-month formulation）

2.6.1 緒言

パリペリドンは，非定型抗精神病薬リスペリドンの主活性代謝物（9-ヒドロキシ-リスペリドン）であり，セロトニン 5-HT_{2A}受容体及びドパミン D_2受容体に高い親和性を有するセロトニン・ドパミンアンタゴニストである。パリペリドンパルミチン酸エステル（図 2.6.1-1）は，パリペリドンをパルミチン酸エステル化したプロドラッグである。なお，本邦においては，現在までに 1 日 2 回経口投与のリスペリドン錠（リスパダール®錠），2 週間に 1 回のリスペリドン持効性懸濁注射液（リスパダール コンスタ®）及び 1 日 1 回経口投与のパリペリドン徐放錠（インヴェガ®錠），並びにパリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤（ゼプリオン®水懸筋注，以下 PP1M）が統合失調症治療薬として承認されている。

パリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤（PP3M）は 3 カ月間に 1 回の筋肉内投与により血漿中パリペリドン濃度を維持でき，PP1M 投与により症状が安定した統合失調症患者に投与するもので，PP1M から切り替えて使用する製剤である。



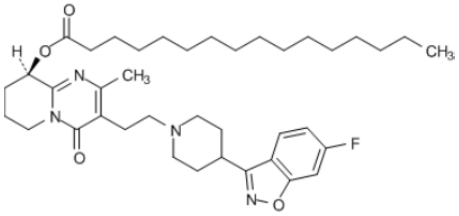
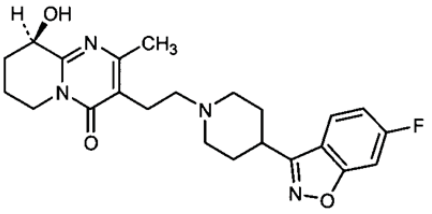
及び鏡像異性体

図 2.6.1-1 パリペリドンパルミチン酸エステルの構造式

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 4
2.6.6.5　がん原性試験 4
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 4
2.6.6.7　局所刺激性試験 5
2.6.6.8　その他の毒性試験 8
2.6.6.9　考察及び結論 10
2.6.6.10　図表 10
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
パリペリドン パルミチン酸エステル	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate	 及び鏡像異性体	主薬
パリペリドン	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2- *a*]pyrimidin-4-one	 及び鏡像異性体	活性 本体

略号又は略称	名称及び内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
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）
$C_{av,\tau}$	投与間隔 τ 日内での平均血漿中濃度（average plasma concentration over τ days）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
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）
K	カリウム（potassium）
PP1M	パリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤（Paliperidone palmitate 1-month formulation）
PP3M	パリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤（Paliperidone palmitate 3-month formulation）
[redacted]	[redacted]（[redacted]）

2.6.6　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る。パリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤（PP3M）は，3 カ月間に 1 回の筋肉内投与により血漿中パリペリドン濃度を維持できる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，リスペリドン錠，リスペリドン持効性懸濁注射液及びパリペリドン徐放錠，並びにパリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤（PP1M）が統合失調症治療薬として承認されている。

PP3M は，PP1M と同じ工程により製造され，有効成分は PP1M と同一であるが，[redacted]（[redacted]）は PP1M が [redacted] μm に対して PP3M が [redacted] μm，有効成分濃度は PP1M が [redacted] mg/mL（パリペリドンとして 100 mg eq./mL）に対して PP3M が [redacted] mg/mL（パリペリドンとして 200 mg eq./mL）であり，賦形剤処方も PP1M と異なっている。さらに，注射剤としての臨床最大投与容量は，PP1M が 1.5 mL（パリペリドンとして 150 mg 相当，以下 150 mg eq.）に対し，PP3M は 2.625 mL（パリペリドンとして 525 mg 相当，以下 525 mg eq.）に増量された。なお，パリペリドンパルミチン酸エステルの用量は，すべてパリペリドン当量として示した。

PP3M の活性本体であるパリペリドンの毒性は，PP1M 承認申請時と同様，インヴェガ®錠承認申請時に提出した資料（パリペリドンの単回投与毒性試験，反復経口投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，免疫毒性試験）及びリスペリドン承認申請時に提出した資料（反復投与毒性試験，がん原性試験）において既に評価されている。また，PP1M の承認申請時に，パリペリドンパルミチン酸エステルのイヌ及びミニブタを用いた単回筋肉内投与毒性試験，ラット及びミニブタを用いた 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験，in vitro 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験），ラットを用いた 24 カ月間反復筋肉内投与がん原性試験，ラットを用いた筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験，並びにパリペリドンの光毒性試験及び光遺伝毒性試験を実施し，パリペリドンパルミチン酸エステルの筋肉内投与における局所刺激性及び全身毒性が既に評価されている。

上記のとおり，パリペリドンパルミチン酸エステルの筋肉内投与による毒性は既に評価されているが，PP3M の有効成分濃度及び投与容量は PP1M よりも高いことから，ミニブタを用いて PP3M の筋肉内投与による局所刺激性試験を実施し，投与部位における忍容性を PP1M と比較検討した。なお，開発当初，PP3M の臨床最大用量は 450 mg eq.であったことから，この用量に基づいて局所刺激性を評価したが（局所刺激性試験 1 回目），開発途中で臨床最大用量が 525 mg eq.に増量されたことから，これに伴って新たに局所刺激性試験を実施し，投与部位における影響を評価した（局所刺激性試験 2 回目）。局所刺激性試験は，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 参照）。いずれの局所刺激性試験においても，PP3M 及び PP1M 投与群ともに肉眼的所見として投与部位反応が，病理組織学的所見として炎症性反応が，用量依存的に認められた。PP3M の投与部位における刺激性は，既に承認されている PP1M と同様であった。

表 2.6.6-1 PP3M 及び PP1M の毒性試験の一覧表

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

新添加剤であるポリソルベート 20，マクロゴール 4000NF 及びリン酸二水素ナトリウム一水和物の安全性は，PP1M の承認審査時において既に評価されている（表 2.6.6-5 参照）。さらに，PP3M のプラセボ投与群では賦形剤投与によると考えられる局所刺激性は認められていない。したがって，臨床使用において，これらの添加剤に起因する有害事象が発現する可能性は極めて低いと判断した。

2.6.6.2　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

該当資料なし

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

2.6.6.7.1　ミニブタを用いた局所刺激性試験（1 回目）

【評価資料 4.2.3.6.1】

【試験方法】

1 群雄性 3 例の Göttingen ミニブタに PP3M を 15 及び 60 mg eq./kg の用量で大腿二頭筋の左右 1 箇所（0.56 及び 2.3 mL/箇所）に単回筋肉内投与，PP1M を 5 及び 20 mg eq./kg の用量で 1 カ月ごとに 1 回，計 3 回，大腿二頭筋の左右 1 箇所（0.38 及び 1.5 mL/箇所）に反復筋肉内投与した。なお，PP3M 及び PP1M 投与群に対し，それぞれ対照群（0.9%生理食塩液）及びプラセボ群を設定し，同様に大腿二頭筋の左右 1 箇所に投与し，計 8 群構成にて試験した。

【用量設定の根拠】

PP3M 及び PP1M の低用量群は，それぞれ臨床最大用量（PP3M：450 mg eq.，PP1M：150 mg eq.）に基づき設定し，15 [注1]及び 5 [注2] mg eq./kg とした。一方，PP3M 及び PP1M の高用量群は，臨床最大用量における投与容量（PP3M：2.25 mL/箇所，PP1M：1.5 mL/箇所）に基づき設定し，60 [注3]及び 20 [注4] mg eq./kg とした。

【結果】

PP3M 及び PP1M 投与群ともに死亡は認められなかった。一般状態観察において，PP3M 及び PP1M 投与群ともに中枢神経系に対する影響が認められた。すなわち，全投薬群で軽度から中等度（高用量のみ）の自発運動の低下及び軽度な振戦が，高用量群である PP3M の 60 mg eq./kg 投与群及び PP1M の 20 mg eq./kg 投与群では流涎及び強迫行動が認められた。PP3M の 60 mg eq./kg

---

[注1] 臨床最大用量は，200 mg eq./mL製剤を2.25 mL/箇所の容量で筋肉内投与することから450 mg eq.（= 7.5 mg eq./kg，ヒト体重60 kgとして換算）となる。ミニブタでは一箇所あたりの投与量が臨床最大用量（7.5 mg eq./kg）となるように投与容量を0.56 mL/箇所（≒ 7.5 mg eq./kg × 15 kg ÷ 200 mg eq./mL，ミニブタ体重15 kgとして換算）とし，2箇所に筋肉内投与することから，投与量は15 mg eq./kgとなる。

[注2] 臨床最大用量は，100 mg eq./mL製剤を1.5 mL/箇所の容量で筋肉内投与することから150 mg eq.（= 2.5 mg eq./kg，ヒト体重60 kgとして換算）となる。ミニブタでは一箇所あたりの投与量が臨床最大用量（2.5 mg eq./kg）となるように投与容量を0.38 mL/箇所（≒ 2.5 mg eq./kg × 15 kg ÷ 100 mg eq./mL，ミニブタ体重15 kgとして換算）とし，2箇所に筋肉内投与することから，投与量は5 mg eq./kgとなる。

[注3] ミニブタにおける一箇所あたりの投与容量を臨床最大用量における投与容量（2.25 mL/箇所）と同様の2.3 mL/箇所とし，200 mg eq./mL製剤を2箇所に筋肉内投与することから，投与量は60 mg eq./kg（≒ 200 mg eq./mL × 2.3 mL × 2 ÷ 15 kg，ミニブタ体重15 kgとして換算）となる。

[注4] ミニブタにおける一箇所あたりの投与容量を臨床最大用量における投与容量（1.5 mL/箇所）と同様の1.5 mL/箇所とし，100 mg eq./mL製剤を2箇所に筋肉内投与することから，投与量は20 mg eq./kg（= 100 mg eq./mL × 1.5 mL × 2 ÷ 15 kg，ミニブタ体重15 kgとして換算）となる。

投与群では，興奮，運動失調，筋弛緩及び咀嚼異常も認められた。PP3M の低用量及び高用量群では，軽度な体重及び体重増加量の増加が認められた。PP3M 及び PP1M 投与群ともに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，PP3M 及び PP1M 投与群ともに影響は認められなかった。

血液生化学的検査において，PP1M の 5 mg eq./kg 投与群ではカリウム（K）の軽度な減少，20 mg eq./kg 投与群では，アルブミン及び K の軽度な減少が認められた。

剖検において，PP3M 及び PP1M 投与群ともに投与部位に用量依存的な投与部位反応がみられた。両製剤間で明らかな違いは認められなかった。

病理組織学的検査において，PP3M 及び PP1M 投与群ともに用量依存的な投与部位の炎症性反応が認められ，主に高用量群では肉芽腫形成を伴っていた。炎症細胞として，PP3M 投与群では，主にマクロファージ/巨細胞及びコレステロール様裂孔，並びに核より大きい結晶物質がみられ，PP1M 投与群では主に核より小さい結晶物質を伴って線維性組織球増殖炎症がみられた。このように炎症細胞反応パターンに違いが認められたが，PP3M 及び PP1M 投与群間で限局性又は多巣性の慢性炎症に本質的な差は認められなかった。

PP3M 及び PP1M 投与後の 0 日から 84 日までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}84d}$）は類似していた（表 2.6.6-2 参照）。PP3M 及び PP1M ともに最高血漿中濃度（C_{max}）は投与後 10～14 日に達したが，PP3M の方が PP1M よりも高値を示した。

表 2.6.6-2 ミニブタにおける PP3M 及び PP1M 投与後のトキシコキネティクスパラメータ

被験物質	PP3M		PP1M	
Dose (mg eq./kg)	15	60	5	20
C_{max} (ng/mL)	18.5	105	10.8	64.1
$AUC_{0\text{-}29d}$ (ng.d/mL)	297	1649	127	823
$AUC_{0\text{-}84d}$ (ng.d/mL)	462	2482	413	2551
$C_{av,\tau}$	5.5	30	4.4	28

$C_{av,\tau}$ = 投与間隔 τ 日内での平均血漿中濃度; d = 日

2.6.6.7.2　ミニブタを用いた局所刺激性試験（2 回目）

【評価資料 4.2.3.6.2】

【試験方法】

1 群雄性 3 例の Göttingen ミニブタに PP3M を 17.5 及び 70 mg eq./kg の用量で大腿二頭筋の左右 1 箇所（0.66 及び 2.63 mL/箇所）に単回筋肉内投与，PP1M を 5 及び 20 mg eq./kg の用量で 1 カ月ごとに 1 回，計 3 回，大腿二頭筋の左右 1 箇所（0.38 及び 1.5 mL/箇所）に反復筋肉内投与した。なお，PP3M 及び PP1M 投与群に対し，それぞれ対照群（0.9%生理食塩液）及びプラセボ群を設定し，同様に大腿二頭筋の左右 1 箇所に投与し，計 8 群構成にて試験した。

【用量設定の根拠】

PP3M 及び PP1M の低用量群は，それぞれ臨床最大用量（PP3M：525 mg eq.，PP1M：150 mg eq.）に相当する 17.5 [注5]及び 5 [注6] mg eq./kg とした。一方，PP3M 及び PP1M の高用量群は，臨床最大用量における投与容量（PP3M：2.625 mL/箇所，PP1M：1.5 mL/箇所）に基づき設定し，70 [注7]及び 20 [注8] mg eq./kg とした。

【結果】

PP3M 及び PP1M 投与群ともに死亡は認められなかった。一般状態観察において，先に実施した局所刺激性試験と同様に，中枢神経に対する影響がみられ，全投薬群で軽度から中等度の自発運動の低下及び軽度な振戦（PP1M の 5 mg eq./kg 投与群を除く）が認められた。また，PP1M 及び PP3M の高用量群，並びに PP3M の 17.5 mg eq./kg 投与群の 1 例に流涎，強迫行動及び異常な咬みつきが認められた。PP3M の 17.5 mg eq./kg 投与群に限局性腫脹がみられた。

PP3M 及び PP1M の高用量群では体重及び体重増加量の軽度な増加が認められた。また，PP3M 及び PP1M の高用量群では投与後 2 週に摂餌量の軽微な減少がみられたが，これは同時期にみられた中枢神経系に対する影響に関連した変化であると考えられた。

血液学的検査において，PP3M 及び PP1M 投与群ともに影響は認められなかった。

血液生化学的検査において， PP1M の 20 mg eq./kg 投与群では，試験 29 及び 84 日にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加が認められた。なお，ALT の高値は投与前値から高値を示した 1 例に起因しているものと考えられた。

剖検において， PP3M 及び PP1M 投与群ともに投与部位に用量依存的な投与部位反応がみられた。両製剤間で明らかな違いは認められなかった。

病理組織学的検査において，PP3M 及び PP1M 投与群ともに用量依存的な投与部位の炎症性反応が認められ，肉芽腫形成を伴うこともあった。炎症細胞として，PP3M 投与群では主にマクロ

[注5] 臨床最大用量は，200 mg eq./mL製剤を2.625 mL/箇所の容量で筋肉内投与することから525 mg eq.（= 8.75 mg eq./kg，ヒト体重60 kgとして換算）となる。ミニブタでは一箇所あたりの投与量が臨床最大用量（8.75 mg eq./kg）となるように投与容量を0.66 mL/箇所（≒ 8.75 mL/kg × 15 kg ÷ 200 mg eq./mL，ミニブタ体重15 kgとして換算）とし，2箇所に筋肉内投与することから，投与量は17.5 mg eq./kgとなる。

[注6] 臨床最大用量は，100 mg eq./mL製剤を1.5 mL/箇所の容量で筋肉内投与することから150 mg eq.（= 2.5 mg eq./kg，ヒト体重60 kgとして換算）となる。ミニブタでは一箇所あたりの投与量が臨床最大用量（2.5 mg eq./kg）となるように投与容量を0.38 mL/箇所（≒ 2.5 mg eq./kg × 15 kg ÷ 100 mg eq./mL，ミニブタ体重15 kgとして換算）とし，2箇所に筋肉内投与することから，投与量は5 mg eq./kgとなる。

[注7] ミニブタにおける一箇所あたりの投与容量を臨床最大用量における投与容量（2.625 mL/箇所）と同様の2.63 mL/箇所とし，200 mg eq./mL製剤を2箇所に筋肉内投与することから投与量は70 mg eq./kg（≒ 200 mg eq./mL × 2.63 mL × 2 ÷ 15 kg，ミニブタ体重15 kgとして換算）となる。

[注8] ミニブタにおける一箇所あたりの投与容量を臨床最大用量における投与容量（1.5 mL/箇所）と同様の1.5 mL/箇所とし，100 mg eq./mL製剤を2箇所に筋肉内投与することから投与量は20 mg eq./kg（= 100 mg eq./mL × 1.5 mL × 2 ÷ 15 kg，ミニブタ体重15 kgとして換算）となる。

ファージ/巨細胞及びコレステロール様裂孔，並びに核より大きい結晶物質がみられ，PP1M 投与群では主に泡沫組織球及び核より小さい結晶物質がみられた。1 回目に実施した局所刺激性試験と同様に，炎症細胞反応パターン及び結晶物質の大きさに違いがみられたが，PP3M 及び PP1M 投与群間で限局性又は多巣性の慢性炎症に本質的な差は認められなかった。

PP3M 及び PP1M 投与後の $AUC_{0\text{-}84d}$ は類似していた。PP3M 及び PP1M 投与群の C_{max} は，投与後 7～16 日に達した（表 2.6.6-3 参照）。

表 2.6.6-3 ミニブタにおける PP3M 及び PP1M 投与後のトキシコキネティクスパラメータ

被験物質	PP3M		PP1M	
Dose (mg eq./kg)	17.5	70	5	20
C_{max} (ng/mL)	17.6	68.3	9.77	68.1
$AUC_{0\text{-}28d}$ (ng.d/mL)	278	1067	111	682
$AUC_{0\text{-}84d}$ (ng.d/mL)	378	1888	314	1740
$C_{av,\tau}$	4.5	23	4.0	24

$C_{av,\tau}$ = 投与間隔 τ 日内での平均血漿中濃度; d = 日

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　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* 以外の不純物は[redacted]であり，脂肪酸鎖長のみがわずかに異なった類縁物質であり，[redacted]によって生じる脂肪酸はいずれも生体成分である。不純物の安全性は PP1M の承認審査時に既に評価【1.13.1-3 既承認資料 CTD2.6.6.8.3 参照】され，予期し得ない毒性を発現する可能性は極めて低いと判断された。PP3M の原薬であるパリペリドンパルミチン酸エステルの規格については，既に PP1M の承認審査時に承認済みであり，純度及び不純物規格に変更もないことから，新たに安全性確認が必要な不純物は存在していない。また，「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 18 年 7 月 3 日付薬食審査発第 0703004 号）に基づいて安全性確認が必要な不純物は含まれていない。

2.6.6.8.2　新添加剤の毒性試験

PP3M の添加剤として，PP1M と同様に，ポリソルベート 20，マクロゴール 4000NF 及びリン酸二水素ナトリウム一水和物が含まれている。これらの添加剤は PP1M の承認審査時に新添加剤として評価されているが，PP3M では PP1M の 1 日最大投与量の使用前例を上回ることから，新添加剤に該当する（表 2.6.6-4 参照）。

表 2.6.6-4 製剤中の添加剤含量

添加剤	PP1M		PP3M	
	製剤中含量（mg/mL）	1 日最大投与量[a]（mg）	製剤中含量（mg/mL）	1 日最大投与量[b]（mg）
ポリソルベート 20	12	18	10	26.25
マクロゴール 4000NF	30	45	75	196.9
リン酸二水素ナトリウム一水和物	2.5	3.75	6	15.75

[a] 製剤中含量（mg/mL）× 臨床最大投与容量（1.5 mL）
[b] 製剤中含量（mg/mL）× 臨床最大投与容量（2.625 mL）

しかしながら，表 2.6.6-5 に示すとおり，PP1M の承認審査時において，ポリソルベート 20，マクロゴール 4000NF 及びリン酸二水素ナトリウム一水和物の安全性は既に評価されている。

表 2.6.6-5 添加剤の安全性評価の概要

添加剤	PP3M			PP1M 承認時に既に審査された添加剤の安全性評価の概要[c]
	製剤中含量（mg/mL）	1 日最大投与量		
		(mg)[a]	(mg/kg)[b]	
ポリソルベート 20	10	26.25	0.44	[redacted]の承認審査時に[redacted]の毒性試験成績に基づき，ポリソルベート 20 の下記投与量まで安全性が評価され，本剤の投与により臨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。 ラット単回投与試験：1 mg/kg イヌ単回投与試験：0.4 mg/kg ラット 12 カ月間反復投与試験：0.8 mg/kg/2 週 イヌ 6 カ月間反復投与試験：0.4 mg/kg/月 イヌ 12 カ月間反復投与試験：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：0.8 mg/kg/2 週 ラット胚・胎児発生に関する試験：1 mg/kg/回（単回投与）
マクロゴール 4000NF	75	196.9	3.28	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に基づき，マクロゴール 4000 NF の下記投与量まで安全性が評価され，本剤の投与により臨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。 ミニブタ単回投与試験：6 mg/kg ラット 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験：48 mg/kg ミニブタ 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験：6 mg/kg ラット 24 カ月間反復筋肉内投与がん原性試験：18 mg/kg ラット胚・胎児発生に関する試験：48 mg/kg/回（単回投与）
リン酸二水素ナトリウム一水和物	6	15.75	0.26	本剤は水性懸濁注射液であることから，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。したがって，医薬品添加物事典に収載されている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（125.5 mg）に基づき，本剤の投与により臨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。

[a] 製剤中含量（mg/mL）× 臨床最大投与容量（2.625 mL）
[b] 製剤中含量（mg/mL）× 臨床最大投与容量（2.625 mL）÷ ヒト体重を 60 kg と仮定
[c] 「ゼプリオン®水懸筋注 25 mg シリンジ，同水懸筋注 50 mg シリンジ，同水懸筋注 75 mg シリンジ，同水懸筋注 100 mg シリンジ，同水懸筋注 150 mg シリンジ」の承認審査

さらに，PP3M のプラセボ投与群（各添加剤の 1 日最大投与量：ポリソルベート 20 は 1.75 mg/kg，マクロゴール 4000NF は 13.13 mg/kg，リン酸二水素ナトリウム一水和物は 1.05 mg/kg）では，3 例中 1 例で投与部位に軽微な慢性炎症がみられたが，これは対照群（0.9% 生理食塩液）にもみられている変化であり【2.6.7.16B 参照】，賦形剤投与による影響ではないも

のと推察された。したがって，臨床使用において，これらの添加剤に起因する有害事象が発現する可能性は極めて低いと考えられた。

2.6.6.9　考察及び結論

2.6.6.9.1　PP3M の局所刺激性

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 3 カ月間に 1 回の筋肉内投与により血漿中パリペリドン濃度を維持できる持効性注射剤である。

PP3M の単回投与と PP1M の 1 カ月ごとに 1 回，計 3 回の反復投与の総曝露量は類似しており，PP3M の全身曝露に対する影響は，PP1M，パリペリドン及びリスペリドン経口製剤の非臨床試験成績によって評価されている。しかしながら，PP3M 中のパリペリドンパルミチン酸エステル含量が PP1M の含量よりも高いことから，ミニブタを用いて筋肉内投与による局所刺激性試験を実施し，投与部位に対する忍容性について PP1M と比較検討した。

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

いずれの局所刺激性試験においても，PP3M 及び PP1M 投与群ともに中枢神経系に対する影響が認められた。剖検所見として，PP3M 及び PP1M 投与群ともに用量依存的な投与部位反応がみられたが，両製剤間で明らかな違いは認められなかった。病理組織学的所見として，PP3M 及び PP1M 投与群ともに用量依存的な炎症性反応が認められた。両製剤間で炎症細胞反応パターン及び結晶物質の大きさに違いがみられたが，PP3M 及び PP1M 投与群間で限局性又は多巣性の慢性炎症に本質的な差は認められなかった。

以上のとおり，ミニブタにおいて，PP3M の投与部位における忍容性は既承認の PP1M と同様であることから， PP3M も臨床使用において良好な局所忍容性を示すものと考えられた。実際に PP3M の臨床試験において，良好な忍容性が認められている【2.7.4.2.1.5 (4) 参照】。

2.6.6.9.2　新添加剤の毒性

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

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：パリペリドンパルミチン酸エステル 3M

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)	バッチ番号	TK 試験の有無	GLP 適用	実施施設	試験番号/記載箇所
局所刺激性試験									
	ミニブタ/ Göttingen	筋肉内(0.9% 生理食塩液/ PP3M[a] PP1M[b])	PP3M: 単回 PP1M: 4 週ごとに 1 回 (合計 = 12 週間)	PP3M: 0[c], 0[d], 15, 60 PP1M: 0[c], 0[d], 5, 20	PP3M: [redacted] PP1M: [redacted]	有	適	Janssen R&D	TOX8249/ 4.2.3.6.1
	ミニブタ/ Göttingen	筋肉内(0.9% 生理食塩液/ PP3M[a] PP1M[b])	PP3M: 単回 PP1M: 4 週ごとに 1 回 (合計 = 12 週間)	PP3M: 0[c], 0[d], 17.5, 70 PP1M: 0[c], 0[d], 5, 20	PP3M: [redacted] PP1M: [redacted]	有	適	Janssen R&D	TOX10172/ 4.2.3.6.2

[a] PP3M プラセボの成分: polysorbate 20 parenteral, 10 mg; polyethylene glycol 4000 parenteral, 75 mg; citric acid monohydrate parenteral, 7.5 mg; sodium dihydrogen phosphate monohydrate parenteral, 6 mg; sodium hydroxide, 5.4 mg; water for injections, qs ad 1000 µL

[b] PP1M プラセボの成分: polysorbate 20 parenteral, 12 mg; polyethylene glycol 4000 parenteral, 30 mg; citric acid monohydrate parenteral, 5 mg; disodium hydrogen phosphate anhydrous parenteral, 5 mg; sodium dihydrogen phosphate monohydrate parenteral, 2.5 mg; sodium hydroxide, 2.84 mg; water for injections, qs ad 1000 µL

[c] 対照群/生理食塩液

[d] プラセボ群

PP1M = パリペリドンパルミチン酸エステルの 1 カ月持効性注射剤; PP3M = パリペリドンパルミチン酸エステルの 3 カ月持効性注射剤; TK = トキシコキネティクス

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

2.6.7.16 を参照

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

2.6.7.16 を参照

2.6.7.4　毒性試験：被験物質の一覧表

PP3M の原薬であるパリペリドンパルミチン酸エステルの規格については，既に PP1M の承認審査時に承認済みであり，純度及び不純物規格に変更はないことから，該当資料はない。

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

該当資料なし

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

該当資料なし

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　新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.7.16　A　局所刺激性試験

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: パリペリドンパルミチン酸エステル 3M**

動物種/系統: ミニブタ / Göttingen　**投与期間:** PP3M: 単回　**試験番号:** TOX8249
投与開始月齢: 7.5 - 9 カ月齢　PP1M: 3 カ月間（投与回数 3 回）
投与開始時体重: 11.4 - 17.4 kg　**CTD における記載箇所:** 4.2.3.6.1
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　**投与方法:** 筋肉内
溶媒/投与形態: 0.9% 生理食塩液　**GLP 適用:** 適

	対照群		プラセボ群		低用量群		高用量群	
	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M
投与量 (mg eq./kg)	0	0	0	0	15	5	60	20
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3
トキシコキネティクス								
C_{max} (ng/mL)	-	-	-	-	18.5	10.8	105	64.1
$AUC_{0\text{-}29d}$ (ng.d/mL)	-	-	-	-	297	127	1649	823
$AUC_{0\text{-}84d}$ (ng.d/mL)	-	-	-	-	462	413	2482	2551
$C_{av,\tau}$	-	-	-	-	5.5	4.4	30	28
C_{max}/C_{τ}	-	-	-	-	13	5.0	11	5.4
特記すべき所見								
死亡及び瀕死屠殺動物数	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (kg)[a]								
試験 12 週 / 84 日	17.4	-	-	-	1.063	-	1.092	-
体重増加量 (kg)[a]								
試験 12 週 / 84 日	2.2	-	-	-	1.545	-	1.909	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態								
振戦	0/3	0/3	-	-	1/3	2/3	2/3	1/3
興奮	0/3	-	-	-	-	-	1/3	-
運動失調	0/3	-	-	-	-	-	1/3	-
流涎	0/3	0/3	-	-	-	-	1/3	1/3
強迫行動	0/3	0/3	-	-	-	-	3/3	3/3
自発運動の低下	0/3	0/3	-	-	3/3	3/3	3/3	3/3
筋弛緩	0/3	-	-	-	-	-	2/3	-
咀嚼異常	0/3	-	-	-	-	-	3/3	-

(続く)

2.6.7.16　A　局所刺激性試験（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: パリペリドンパルミチン酸エステル 3M**

	対照群		プラセボ群		低用量群		高用量群	
	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M
投与量 (mg eq./kg)	0	0	0	0	15	5	60	20
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
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								
検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
投与部位 : 大腿二頭筋 L1								
- 沈着	0	0	-	-	2	2	3	-
投与部位 : 大腿二頭筋 L2								
- 沈着	0	0	-	-	2	2	2	3
投与部位 : 大腿二頭筋 L3								
- 沈着	0	0	-	-	-	3	1	3

(続く)

2.6.7.16　A　局所刺激性試験（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: パリペリドンパルミチン酸エステル 3M**

	対照群		プラセボ群		低用量群		高用量群	
	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M
投与量 (mg eq./kg)	0	0	0	0	15	5	60	20
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3
剖検 [b]（続き）								
計画屠殺群								
検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
投与部位 : 大腿二頭筋 R1								
- 沈着	0	0	-	-	2	-	3	1
投与部位 : 大腿二頭筋 R2								
- 沈着	0	0	-	-	-	-	2	3
- 褪色	-	0	-	-	-	1	-	-
投与部位 : 大腿二頭筋 R3								
- 沈着	0	0	-	-	2	3	3	3
- 褪色	0	-	-	-	1	-	-	-
病理組織学的検査 [b, c]								
検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
投与部位 : 大腿二頭筋 L1								
- 検査動物数	3	3	3	3	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**	**0**	**-**	**-**	**2**	**1**	**3**	**-**
グレード 2					2	1		
グレード 3							3	
- **皮下 ; 肉芽腫**	**0**	-	-	-	-	-	**2**	-
グレード 3							2	
- **皮下 ; 限局性又は多巣性の慢性炎症**	**0**	**0**	**-**	**-**	**2**	**1**	**3**	**-**
グレード 1					2	1	1	
グレード 3							2	

(続く)

2.6.7.16　A　局所刺激性試験（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: パリペリドンパルミチン酸エステル 3M**

	対照群		プラセボ群		低用量群		高用量群	
	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M
投与量 (mg eq./kg)	0	0	0	0	15	5	60	20
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3
病理組織学的検査 [b, c]（続き）								
投与部位 : 大腿二頭筋 L2								
- 検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
- 筋肉 ; 肉芽腫	**0**	**0**	**-**	**-**	**1**	**1**	**1**	**2**
グレード 1					1		1	1
グレード 2						1		1
- 筋肉 ; 限局性又は多巣性の慢性炎症	**0**	**0**	**-**	**1**	**2**	**3**	**2**	**3**
グレード 1				1		1		
グレード 2					2	2		1
グレード 3							2	2
- 皮下 ; 肉芽腫	**0**	**-**	**-**	**-**	**1**	**-**	**1**	**-**
グレード 1					1			
グレード 2							1	
- 皮下 ; 限局性又は多巣性の慢性炎症	**0**	**0**	**-**	**-**	**2**	**-**	**1**	**2**
グレード 1					1			
グレード 2					1			2
グレード 3							1	
投与部位 : 大腿二頭筋 L3								
- 検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
- 筋肉 ; 肉芽腫	**0**	**0**	**-**	**-**	**-**	**1**	**1**	**2**
グレード 1						1	1	1
グレード 2								1
- 筋肉 ; 限局性又は多巣性の慢性炎症	**0**	**0**	**-**	**-**	**-**	**3**	**1**	**3**
グレード 2						3		2
グレード 3							1	1

(続く)

2.6.7.16　A　局所刺激性試験（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: パリペリドンパルミチン酸エステル 3M**

	対照群		プラセボ群		低用量群		高用量群	
	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M
投与量 (mg eq./kg)	0	0	0	0	15	5	60	20
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3
病理組織学的検査 [b, c]（続き）								
投与部位 : 大腿二頭筋 R1								
- 検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
- **筋肉 ; 肉芽腫**	**0**	**0**	-	-	-	**1**	**1**	-
グレード 1						1	1	
- **筋肉 ; 限局性又は多巣性の慢性炎症**	**0**	**0**	-	-	**1**	**1**	**1**	**1**
グレード 1					1			1
グレード 2						1		
グレード 3							1	
- **皮下 ; 肉芽腫**	**0**	-	-	-	-	-	**1**	-
グレード 2							1	
- **皮下 ; 限局性又は多巣性の慢性炎症**	**0**	**0**	-	-	**2**	**1**	**1**	**1**
グレード 1						1		1
グレード 2					2			
グレード 3							1	
投与部位 : 大腿二頭筋 R2								
- 検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
- **筋肉 ; 肉芽腫**	**0**	**0**	-	-	**1**	-	**1**	**1**
グレード 1							1	
グレード 2					1			1
- **筋肉 ; 限局性又は多巣性の慢性炎症**	**0**	**0**	-	-	**1**	**1**	**1**	**3**
グレード 2					1	1		2
グレード 3							1	1
- **皮下 ; 肉芽腫**	**0**	-	-	-	-	-	**1**	-
グレード 2							1	
- **皮下 ; 限局性又は多巣性の慢性炎症**	**0**	**0**	-	-	-	**1**	**1**	-
グレード 1						1		
グレード 3							1	

(続く)

2.6.7.16　A　局所刺激性試験（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: パリペリドンパルミチン酸エステル 3M**

	対照群		プラセボ群		低用量群		高用量群	
	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M
投与量 (mg eq./kg)	0	0	0	0	15	5	60	20
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3
病理組織学的検査 [b, c]（続き）								
投与部位 : 大腿二頭筋 R3								
- 検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
- 筋肉 ; 限局性又は多巣性の慢性炎症	**0**	**0**	**-**	**2**	**1**	**3**	**3**	**3**
グレード 1				2		1		
グレード 2					1	2	1	1
グレード 3							2	2
- 筋肉 ; 肉芽腫	**-**	**0**	**-**	**-**	**-**	**1**	**-**	**1**
グレード 1						1		
グレード 2								1
- 皮下 ; 肉芽腫	**0**	**0**	**-**	**-**	**-**	**1**	**1**	**2**
グレード 1						1		2
グレード 3							1	
- 皮下 ; 限局性又は多巣性の慢性炎症	**0**	**0**	**-**	**-**	**1**	**1**	**2**	**3**
グレード 2					1	1		2
グレード 3							2	1
投与部位								
- 検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
- 炎症（マクロファージ/巨細胞 + コレステロール様裂孔）	0	-	-	-	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
- 核より大きい結晶物質	0	-	-	-	-	-	2	-
- 核より小さい結晶物質	-	0	-	-	-	-	-	2

[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。
[c] グレード 1～5 = 軽微から重度
- 特記すべき所見なし; M = 雄性; PP1M = パリペリドンパルミチン酸エステルの 1 カ月持効性注射剤; PP3M = パリペリドンパルミチン酸エステルの 3 カ月持効性注射剤

2.6.7.16　B　局所刺激性試験

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: パリペリドンパルミチン酸エステル 3M**

動物種/系統: ミニブタ / Göttingen　**投与期間:** PP3M: 単回　**試験番号:** TOX10172
投与開始月齢: 7.5 - 8 カ月齢　PP1M: 3 カ月間（投与回数 3 回）
投与開始時体重: 12.1 - 18.1 kg　**CTD における記載箇所:** 4.2.3.6.2
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　**投与方法:** 筋肉内
溶媒/投与形態: 0.9% 生理食塩液　**GLP 適用:** 適

	対照群		プラセボ群		低用量群		高用量群	
	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M
投与量 (mg eq./kg)	0	0	0	0	17.5	5	70	20
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3
トキシコキネティクス								
C_{max} (ng/mL)	-	-	-	-	17.6	9.77	68.3	68.1
$AUC_{0\text{-}28d}$ (ng.d/mL)	-	-	-	-	278	111	1067	682
$AUC_{0\text{-}84d}$ (ng.d/mL)	-	-	-	-	378	314	1888	1740
$C_{av,\tau}$	-	-	-	-	4.5	4.0	23	24
C_{max}/C_{τ}	-	-	-	-	25	5.1	8.6	7.0
特記すべき所見								
死亡及び瀕死屠殺動物数	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (kg)[a]								
試験 12 週 / 84 日	21.5	22.8	1.000	1.035	-	-	1.107	1.026
体重増加量 (kg)[a]								
試験 12 週 / 84 日	6.5	7.0	0.938	0.943	-	-	1.246	1.371
摂餌量 (kg)[a]								
試験 2 週 / 14 日	3.15	3.15	1.000	1.000	-	-	0.886	0.952
一般状態								
自発運動の低下	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	3/3	3/3	3/3
振戦	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3	1/3
強迫行動	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	3/3	3/3
異常な咬みつき	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3	3/3
流涎	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3	3/3
限局性腫脹	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	0/3	0/3

(続く)

2.6.7.16　B　局所刺激性試験（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: パリペリドンパルミチン酸エステル 3M**

	対照群		プラセボ群		低用量群		高用量群	
	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M
投与量 (mg eq./kg)	0	0	0	0	17.5	5	70	20
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3
血液学的検査 [a]								
試験 29 日								
白血球 (10^3/μL)	-	8.4	-	1.095	-	-	-	1.298
好中球 (10^3/μL)	-	3.52	-	0.960	-	-	-	1.503
好酸球 (10^3/μL)	-	0.09	-	1.889	-	-	-	3.889
試験 84 日	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査 [a]								
試験 29 日								
AST (U/L)	-	32	-	1.063	-	-	-	1.313
ALT (U/L)	-	50	-	1.100	-	-	-	2.240
試験 84 日								
AST (U/L)	-	40	-	1.025	-	-	-	2.025
ALT (U/L)	-	41	-	1.220	-	-	-	3.854
剖検 [b]								
動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
投与部位 : L1 及び R1								
- 沈着	0	0	-	-	3	-	3	1
投与部位 : 大腿二頭筋 L2 及び R2								
- 沈着	NA	0	NA	-	NA	3	NA	3
投与部位 : 大腿二頭筋 L3 及び R3								
- 沈着	NA	0	NA	-	NA	3	NA	3

(続く)

2.6.7.16　B　局所刺激性試験（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: パリペリドンパルミチン酸エステル 3M**

	対照群		プラセボ群		低用量群		高用量群	
	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M
投与量 (mg eq./kg)	0	0	0	0	17.5	5	70	20
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3
病理組織学的検査 [b,c]								
投与部位 : L1 及び R1								
- 検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
- 慢性炎症 – 全体的	1	0	1	-	3	2	3	3
グレード 1	1		1			2		3
グレード 2					1		1	
グレード 3					2		2	
- 裂孔	0	-	-	-	3	-	3	-
グレード 1					3			
グレード 3							3	
- 肉芽腫	0	-	-	-	2	-	-	-
グレード 3					2			
- マクロファージ/巨細胞 ＋コレステロール様裂孔	0	-	-	-	3	-	3	-
グレード 1					2			
グレード 2					1		1	
グレード 3							2	
- 泡沫組織球	-	0	-	-	-	2	-	3
グレード 1						2		3
- 核より大きい結晶物質	0	-	-	-	1	-	1	-
投与部位 : 大腿二頭筋 L2 及び R2								
- 検査動物数	NA	3	NA	3	NA	3	NA	3
- 慢性炎症 – 全体的	NA	0	NA	-	NA	3	NA	3
グレード 1						3		1
グレード 2								2
- 泡沫組織球	NA	0	NA	-	NA	3	NA	3
グレード 1						3		1
グレード 2								2

(続く)

2.6.7.16　B　局所刺激性試験（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: パリペリドンパルミチン酸エステル 3M**

	対照群		プラセボ群		低用量群		高用量群	
	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M
投与量 (mg eq./kg)	0	0	0	0	17.5	5	70	20
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3	M:3
病理組織学的検査 [b,c]（続き）								
投与部位 : 大腿二頭筋 L3 及び R3								
- 検査動物数	NA	3	NA	3	NA	3	NA	3
- 慢性炎症 – 全体的	NA	0	NA	-	NA	3	NA	3
グレード 1						1		
グレード 2						2		2
グレード 3								1
- 肉芽腫	NA	0	NA	-	NA	-	NA	1
グレード 2								1
- 泡沫組織球	NA	0	NA	-	NA	3	NA	3
グレード 1						1		
グレード 2						2		2
グレード 3								1
- 核より小さい結晶物質	NA	0	NA	-	NA	1	NA	1

[a] 投与期間終了時（又は，特定の週 / 日を示す）。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。
[c] グレード 1～5 = 軽微から重度
- 特記すべき所見なし; M = 雄性; NA = 該当なし; PP1M = パリペリドンパルミチン酸エステルの 1 カ月持効性注射剤; PP3M = パリペリドンパルミチン酸エステルの 3 カ月持効性注射剤

2.6.7.17　その他の毒性試験

該当資料なし