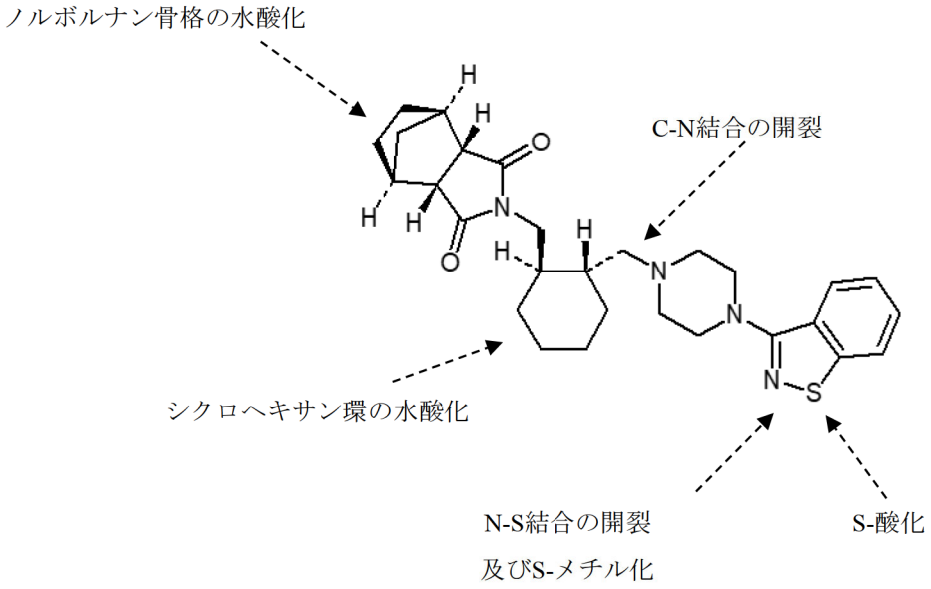
の 10%（2010 年 ICH M3 (R2) ガイダンス、医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス）を超える割合で存在していた 2 種の主要代謝物（ID-20219 及び ID-20220）については、マウス、ラット及びイヌ（主要な毒性試験の動物種）の TK 試験での AUC と、海外臨床試験においてヒトに 120 mg で投与した時の AUC を比較した結果、すべての動物種において、両代謝物の AUC は、ヒトでの AUC と同程度以上の曝露（量）が担保されていることが確認された。したがって、各毒性試験において、ヒトでの主要な代謝物（ID-20219 及び ID-20220）の適切な安全性評価ができているものと考えられる。

図 2.4. 3-3　ルラシドンの推定代謝反応



ルラシドン代謝に関与する CYP については、ヒト CYP 発現系ミクロソーム、ヒト肝ミクロソームによるルラシドン代謝と CYP 活性との相関、ヒト肝ミクロソームによるルラシドン代謝に及ぼす CYP 阻害剤あるいは抗 CYP 抗体の影響の検討から、ルラシドンは主として CYP3A4 によって代謝されることが明らかとなった。これは、ヒトでの CYP3A4 阻害剤ケトコナゾールとの薬物相互作用試験において、ケトコナゾール併用時のルラシドン AUC が単独投与時と比べて 9.3 倍上昇したことと符合しており、臨床において CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との併用には留意が必要と考えられた。

ラットにルラシドンを 10、100 mg/kg/day で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、肝薬物代謝酵素系への影響について検討した結果、相対肝重量、アミノピリン脱メチル化酵素活性、アニリン水酸化酵素活性及び UDP グルクロン酸転移酵素活性に変動は認められなかった。また、ヒト新鮮肝細胞にルラシドン（0.03、0.3、3 及び 10 µmol/L）を添加したところ、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の酵素活性、並びに CYP2B6 の mRNA 量にほとんど影響を及ぼさなかった。また、10 µmol/L のルラシドンは、CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 量を上昇さ

せたものの、これらの上昇率はポジティブコントロール（オメプラゾール及びリファンピン）の 15%未満（各々1.22%及び 14.1%）であった。以上の結果から、10 μmol/L までのルラシドンは CYP 酵素に対する誘導能はほとんどなく、臨床においてルラシドンによる CYP 酵素の誘導に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

代表的な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の酵素活性に対するルラシドンの影響を検討した結果、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 活性に対する IC_{50} はそれぞれ 6.3、7.4 及び 5.9 μmol/L であり、それら以外については、21 μmol/L 以上であった。また、ルラシドンは 10 μmol/L 及び 30 μmol/L 以上で、CYP3A4 及び CYP2B6 活性に対してわずかに時間依存的な阻害能を示した。ルラシドンが最も低い IC_{50} を示した CYP2C19（5.9 μmol/L）の薬物動態学的相互作用のリスクについて、カットオフ基準（医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン、2018 年）を用いて評価したところ、臨床相互作用試験は不要と判定された。CYP3A4（IC_{50}: 22 μmol/L、弱い時間依存的な阻害能）に対する影響については、典型基質ミダゾラムを用いた臨床相互作用試験において確認した。ミダゾラムの曝露は、ミダゾラムの用量調節が必要でない程度の上昇（C_{max} で 1.21 倍、AUC で 1.44 倍、それぞれ上昇）であった（資料 5.3.3.4.07　試験番号 MDZ-G269）。以上のように、ルラシドンは各種 CYP 活性に対して in vitro で阻害能を示したが、臨床においてルラシドンによる CYP を介した薬物代謝の阻害に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

3.6　排泄

ラットに ^{14}C 標識ルラシドンを単回投与後 168 時間までに、尿中に投与放射能の 12.6～13.7%、糞中に 78.8～83.3%が排泄され、主排泄経路は糞中であった。マウス、ウサギ、イヌ及びサルにおいても同様に主排泄経路は糞中であった。胆汁導出ラットでは、^{14}C 標識ルラシドンを単回投与後 48 時間までに、尿中に投与放射能の 10.4～15.0%、糞中に 41.7～42.9%、胆汁中に 25.0～32.6%が排泄された。この結果より、ラットに経口投与後の消化管からの吸収率は、尿中、胆汁中への排泄率の合計 35.4%～47.6%以上と推察された。胆汁導出イヌでは、経口投与後 168 時間までに尿中に投与量の 9.48%、糞中に 69.0%、胆汁中に 12.3%が排泄され、消化管からの吸収率は、約 22%以上であると考えられた。胆汁導出サルでは、経口投与後 96 時間までに尿中に投与量の 10.8%、糞中に 57.9%、胆汁中に 23.8%が排出され、消化管からの吸収率は約 35%以上であると考えられた。以上の結果から、ルラシドンの消化管からの吸収率（22～47.6%）は比較的良好であると考えられた。

授乳期ラットを用いて乳汁中への移行を検討した結果、乳汁中放射能の AUC は、血清中放射能 AUC の 11 倍高値を示した。乳汁中放射能に占める未変化体の割合は約 70%と高く、乳汁中には主に未変化体が移行することが示唆された。従って、授乳中の妊婦への投与には留意が必要と考えられた。

3.7　薬物動態学的相互作用

ルラシドンのヒト血清たん白結合率は 99.8%以上と高いが、臨床上併用される可能性の高いビペリデン、フルニトラゼパム、ハロペリドール及びジアゼパムのたん白結合に影響を与えず、また自身の結合率の変動も認められなかった。

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞若しくは Caco-2 細胞での検討より、ルラシドンは P-gp 及び BCRP の基質ではないこと、膜透過性は中程度であることが明らかとなった。肝取り込みに関しては、ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞での検討により、ルラシドンは、いずれの基質でもないことが明らかとなった。従い、臨床において P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤と併用された場合でも、ルラシドン体内動態は影響を受けないと推察された。

代表的なトランスポーター（P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、BSEP）の活性に対するルラシドンの影響を検討した結果、P-gp、BCRP、OAT3、OCT1、OCT2 及び MATE1 の活性に対しては阻害作用を示し、その IC_{50} はそれぞれ 1、1.21、0.767、0.498、2.57 及び 1.39 μmol/L であった。薬物動態学的相互作用のリスクについてカットオフ基準（医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン、2018 年）を用いて評価したところ、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP については、それぞれの IC_{50} はカットオフ値を超えたことから、臨床相互作用試験は不要と判定された。P-gp 阻害に関しては、IC_{50}（1 μmol/L）はカットオフ値を超えず、臨床相互作用試験が必要と判定された。しかし、典型基質ジゴキシンを用いた臨床相互作用試験においてその影響が確認されており、ジゴキシンの曝露にほとんど変化がなかったことから、ルラシドンは臨床では P-gp を阻害しないものと考えられた。BCRP 阻害についても IC_{50}（1.21 μmol/L）は、P-gp 阻害と同程度でありカットオフ値を超えなかった。BCRP と P-gp は局在や機能面において類似しており（医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン、2018 年）、ルラシドンが既にヒトでは P-gp を阻害しない（ジゴキシン DDI 試験）ことが確認されていることから、in vitro での P-gp への阻害ポテンシャルと同程度の阻害ポテンシャルを示す BCRP に対して、ルラシドンが臨床で影響を与える可能性は低いと推察された。以上のように、ルラシドンは各種トランスポーター活性に対して in vitro で阻害能を示したが、臨床においてルラシドンによるトランスポーター阻害に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

4.　毒性試験

4.1　緒言

ルラシドンの非臨床安全性評価として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、依存性試験、抗原性試験、心毒性試験及び光毒性試験を実施した。一部の反復投与毒性試験及びがん原性試験ではトキシコキネティクスを実施した。動物種は、マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた。非げっ歯類について

は、サルにおいてルラシドンの曝露量が低く、認められた毒性も軽度であったことから、相対的に高い曝露量を期待できる動物種としてイヌも用いた。投与経路は、げっ歯類、イヌ及びサルを用いたすべての単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、並びにがん原性試験において臨床適用経路である経口（経鼻的胃内強制投与を含む）とし、ルラシドンの 0.5 w/v %メチルセルロース懸濁液を投与した。なお、いずれの試験でもルラシドン塩酸塩を用い、投与量をルラシドン塩酸塩に基づいて記載した。

4.2　単回投与毒性

ラット及びサルにおける単回投与毒性試験では、いずれも最高用量の 2000 mg/kg まで死亡例はみられなかった。薬物に関連する主な一般状態所見は中枢神経系（CNS）に認められ、ラットでは、1000 mg/kg 以上の群で自発運動の減少、眼瞼下垂並びに体重増加抑制又は体重減少が認められ、2000 mg/kg 群で失調性歩行が認められた。サルでは、10 mg/kg 以上の群で自発運動の減少及び動作の緩慢が認められ、50 mg/kg 以上の群で持続的な異常姿勢、振戦などの錐体外路症状が、250 mg/kg 以上の群で閉眼が、2000 mg/kg 群で縮瞳及び嘔吐が認められた。摂餌量は 250 mg/kg 以上の群で減少が認められた。

血清中プロラクチン濃度については、ラットにルラシドンを 10 から 1000 mg/kg までの用量で単回経口投与した結果、すべての用量で投与後 1 及び 2 時間に対照群と比較して有意な高値（最大 44 倍）又は高値傾向を示したが、投与量との相関は乏しいあるいは認められなかった。また、この投与量範囲内では、最高血清中ルラシドン濃度（C_{max}）及び血清中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）は、雄で 500 mg/kg、雌で 1000 mg/kg の用量まで投与量の増加に伴い上昇した。

4.3　反復投与毒性

マウス、ラット、イヌ及びサルにおける反復投与毒性試験では、1 日 1 回の経口投与（経鼻的胃内強制投与を含む）を行った。媒体は 0.5 w/v %メチルセルロース水溶液を用いた。反復投与毒性試験における主な変化は CNS 及び内分泌系に認められた。一般状態所見は投与 1 週から認められ、ラット、イヌ及びサルでは、自発運動の減少及び錐体外路症状が認められた。また、マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて血清中プロラクチン濃度の高値が認められた。プロラクチンに関連する変化として、げっ歯類及びイヌの乳腺で病理組織学的変化が認められた。また、イヌでは前立腺の変化、げっ歯類では膣の変化、ラット及びサルでは下垂体の変化が認められた。ラットでは、大腿骨の骨髄への脂肪浸潤及び海綿骨骨密度の低値も認められた。これらの変化はドパミン D_2 受容体拮抗作用を有する抗精神病薬を投与したときに認められる特有の変化で、ルラシドンの薬理学的活性に起因する変化と考えられた。なお、削痩状態のイヌの骨にも同様な変化を認めたが、これはストレスに対する副腎皮質ホルモンの分泌増加による二次的な骨塩量の減少と考えられた。心臓への影響は、イヌの 4 及び 39 週間反復投与毒性試験において QT 間隔の延長が認められた。サルでは、いずれの試験においても影響は認められなかった。マウス及びラットでは心臓

への影響を検討しなかった。ほかに、イヌの 4 週間反復投与毒性試験において貧血が、4 及び 39 週間反復投与毒性試験において胸腺の萎縮が認められた。

以上の毒性変化は、ラットにおける大腿骨の骨髄への脂肪浸潤及び海綿骨骨密度の低値を除き、投与期間終了後に軽減する傾向を示した。

4.3.1　プロラクチンに関連する変化及びその他の影響に関する安全域

ルラシドンの反復投与毒性試験において認められた毒性について、無毒性量の C_{max} 及び AUC を海外で承認されている最大用量である 160 mg/日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$（資料 5.3.3.2.02 試験番号 D1050160）と比較した。なお、国内の臨床用量は最大 80 mg/日であるが、より高曝露された用量と比較して、これらの毒性が臨床使用において影響を及ぼす可能性について考察する。

初めに、マウス、ラット、イヌ及びサルの反復投与毒性試験、並びにマウス及びラットのがん原性試験における安全域を表 2.4. 4-1 に示す。なお、内分泌系への影響に関する安全域はプロラクチンに関連する病理学的変化の認められない用量について算出した。病理学的変化を伴わない血清中プロラクチン濃度の増加は、ドパミン D_2 受容体拮抗作用を有する薬剤に認められる特有の変化であるため毒性とみなさないが、参考のために示した。サルの反復投与毒性試験については CNS における毒性がより低い用量から認められたため、CNS への無毒性量について算出した。

次に、プロラクチン濃度の上昇に起因する内分泌系への影響について 2.4.4.3.2 項で、CNS 及びほかの器官への影響ついては 2.4.4.3.3 項で考察する。

表 2.4. 4-1　ルラシドンの反復投与毒性試験及びがん原性試験における安全域

Study Report No.	Type of Study/ Species	Doses Levels (mg/kg/day)	Noteworthy Findings Related to Increased Prolactin Levels (Noteworthy Findings Not Related to Prolactin)	Overall NOAEL (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL) (Margin) (a)	AUC (ng·hr/mL) (Margin) (a)
D1050160	臨床	160 mg/日	-	-	233	899
6645-136	13 週間/マウス	25, 125, 250, 500	≥25：血清中プロラクチン濃度の増加、体重増加（雌）、子宮内膜及び筋層の萎縮、子宮頚内膜及び筋層の萎縮、子宮頚部及び膣上皮の非角化性萎縮の増加、膣上皮粘液化の増加、乳腺の過形成（雌） （≥25: 自発運動の減少）	<25	雄: <88.1 (<0.38) 雌: <148 (<0.64)	雄: <337 (<0.37) 雌: <540 (<0.60)
6645-138	104 週間がん原性/マウス	30, 100, 300, 1200/650	≥30：血清中プロラクチン濃度の増加、下垂体（雌）及び乳腺における腫瘤の発現頻度の増加、膣上皮粘液化、膣、子宮及び子宮頚部の萎縮	<30	投与 52 週 雄: <138 (<0.59) 雌: <420 (<1.8)	投与 52 週 雄: < 418 (<0.46) 雌: <1130 (<1.3)
2927 及び 2813	13 週間/ラット	雄: 0.03, 0.1, 0.3, 3, 30, 150 雌: 0.03, 0.1, 0.3, 3, 30, 300, 1000	雄 ≥3：血清中プロラクチン濃度の増加、乳腺の導管-腺房構造、赤血球数の高値 雌 ≥0.3：血清中プロラクチン濃度の増加、血清中エストラジオール濃度の減少、性周期の乱れの頻度の増加	雄: 0.3 雌: 0.1	雄: 1.2 (0.005) 雌: 0.34 (0.001)	NC NC
3259	26 週間/ラット	0.03, 1, 10, 100	雄 ≥1：血清中プロラクチン濃度の増加、乳腺の導管-腺房構造、ヘモグロビン濃度の増加 雌 0.03：血清中プロラクチン濃度の増加 ≥1：血清中プロラクチン濃度の増加、性周期の乱れの頻度の増加、乳腺の腺房過形成、黄体数の減少、黄体の大型化、大腿骨骨髄内への脂肪浸潤の発現頻度の増加、子宮の萎縮、膣上皮粘液化、副腎皮質球状帯の肥厚、大腿骨の海面骨骨密度の低値	0.03	雄: 0.15 (b) (0.0006) 雌: 0.07 (b) (0.0003)	NC NC

表 2.4. 4-1　ルラシドンの反復投与毒性試験及びがん原性試験における安全域（続き）

Study Report No.	Type of Study/ Species	Doses Levels (mg/kg/day)	Noteworthy Findings Related to Increased Prolactin Levels (Noteworthy Findings Not Related to Prolactin)	Overall NOAEL (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL) (Margin) (a)	AUC (ng·hr/mL) (Margin) (a)
6645-139	104 週間がん原性/ラット	3, 12, 50/36	雄 ≥3：血清中プロラクチン濃度の増加、乳汁分泌の増加 雌 ≥3：血清中プロラクチン濃度の増加、黄体欠如の増加、膣の角化増加	<3	投与 52 週 雄: <66.5 (<0.29) 雌: <67.6 (<0.29)	投与 52 週 雄: <178 (<0.20) 雌: <365 (<0.41)
L0485	4 週間/イヌ	30, 100, 300	雌 ≥30：乳腺の肥厚、乳頭の肥大、乳腺腺房の過形成 （≥30：自発運動の減少、振戦、縮瞳、傾眠、摂餌量及び体重の低値）	<30	雄、雌: <783 (<3.4)	雄、雌: <2800 (<3.1)
3879	39 週間/イヌ	30, 100, 200	雄 ≥30：血清中プロラクチン濃度の増加、前立腺の萎縮 雌 ≥30：血清中プロラクチン濃度の増加、乳腺の肥厚、乳汁分泌、乳腺における導管上皮の水腫化・びまん性のリンパ系細胞浸潤・色素沈着、子宮の萎縮、二次卵胞の減少、黄体数の減少 （≥30：自発運動の減少、傾眠、振戦、縮瞳、摂餌量の低値、総コレステロール及びリン脂質の高値、膀胱上皮細胞質内に好酸性顆粒の増加、胸腺の萎縮（雄））	<30	雄: <1150 (<4.9) 雌: <1150 (<4.9)	雄: <10100 (<11) 雌: <8300 (<9.2)
[redacted]	13 週間/サル	2, 10, 50	≥ 2: 血清中プロラクチン濃度の増加 （≥10: 行動の抑制）	2	雄: 4.7 (0.02) 雌: <2.0 (<0.009)	NC NC
[redacted]	52 週間/サル	2, 10, 50	≥2: 血清中プロラクチン濃度の増加 50: 下垂体前葉に淡染性細胞の肥大 （≥2: 行動の抑制及び異常姿勢の持続）	<2	雄: <5.83 (<0.03) 雌: <2.77 (<0.01)	雄: <23.8 (<0.03) 雌: <13.7 (<0.02)

-：特記すべき所見なし、NC：算出せず。
(a) 無毒性量での C_{max} 及び AUC をヒトに 160 mg/日の用量で投与したときの曝露量と比較し、算出した安全域
(b) 投与後 1 時間における血清中ルラシドン濃度

4.3.1.1　マウス

CD-1 マウスにおける 13 週間反復経口投与毒性試験では、無毒性量は 25 mg/kg/日未満と判断された。主な変化として、自発運動の減少、血清中プロラクチン濃度の増加に起因する生殖器官への影響が認められた。本試験におけるこれらの変化の安全域（ヒト 160 mg/日の最大曝露量と比較）は、C_{max} では 0.38 倍未満（雄）又は 0.63 倍未満（雌）で、AUC では 0.37 倍未満（雄）又は 0.60 倍未満（雌）であった。

4.3.1.2　ラット

Sprague-Dawley ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験での無毒性量は、雄で 0.3 mg/kg/日、雌で 0.1 mg/kg/日と判断された。このときの安全域（ヒト 160 mg/日の C_{max} と比較）は、雄で 0.005 倍、雌で 0.001 倍であった。26 週間反復経口投与毒性試験では、1 mg/kg/日以上の群で血清中プロラクチン濃度の増加に関連する変化が認められ、無毒性量は、雌雄とも 0.03 mg/kg/日と判断された。主な変化として、雄では乳腺の変化が、雌では生殖器官への影響、大腿骨骨髄内への脂肪浸潤の発現頻度増加、大腿骨の海綿骨骨密度の低値、副腎皮質球状帯の肥厚（表 2.4. 4-1）が認められた。これらの変化の安全域（ヒト 160 mg/日の C_{max} と比較）は、雄で 0.0006 倍、雌で 0.0003 倍であった。

4.3.1.3　イヌ

ビーグル犬における 4 及び 39 週間反復投与毒性試験では、すべての群（30～300 mg/kg/日）で血清中プロラクチン濃度の増加に関連する変化が認められ、無毒性量は 30 mg/kg/日未満と判断された。4 週間試験では、30 mg/kg/日以上の群で乳頭の肥大及び乳腺の肥厚が認められた。39 週間試験では、乳腺への影響がより顕著で、その他の変化として、雄では前立腺の萎縮が、雌では子宮及び卵巣の変化が認められた。また、すべての群で CNS への影響（自発運動の減少、傾眠、振戦及び縮瞳）が、雄では胸腺の萎縮が認められた。更に、すべての群で総コレステロール及びリン脂質の高値、膀胱上皮細胞質内に好酸性顆粒の増加が認められた。これらの変化の安全域（ヒト 160 mg/日の最大曝露量と比較）は、C_{max} では 3.4 倍未満（4 週間）又は 4.9 倍未満（39 週間）、AUC では 3.1 倍未満（4 週間）又は 11/9.2 倍未満（雄/雌、39 週間）であった。

4.3.1.4　サル

カニクイザルにおける 13 及び 52 週間反復投与毒性試験では、血清中プロラクチン濃度の増加に関連する変化は認められなかったが、13 週間試験では 10 mg/kg/日以上の群で行動の抑制が、52 週間試験では 2 mg/kg/日以上の群で行動の抑制及び異常姿勢の持続が認められ、無毒性量はそれぞれ 2 mg/kg/日及び 2 mg/kg/日をわずかに下回ると判断された。これらの変化の安全域（ヒトに 160 mg/日を投与したときの最大曝露量と比較）は、C_{max} では 0.01 倍未満、AUC では 0.02 倍未満であった。

4.3.2　プロラクチンに関連する変化

ドパミン D_2 受容体拮抗作用を有する薬剤を哺乳類に投与すると、下垂体からのプロラクチン分泌が増加し、乳腺、卵巣、膣、子宮、前立腺、下垂体、副腎、骨髄及び骨に病理学的変化が認められる。また、プロラクチンはエリスロポエチン産生を介して赤血球数を増加させることが知られている[25]。更に、げっ歯類においてプロラクチンは黄体を刺激して黄体を大型化させ、プロゲステロン産生を増加させる。黄体の維持により発情休止期が持続し、このような偽妊娠状態では卵胞の発育が抑制されるため、エストロゲン産生が抑制されると考えられる[26]。また、プロゲステロンの抗アルドステロン作用により尿中ナトリウムが増加するため、その代償性変化として、副腎におけるアルドステロン産生を増加させることが知られている[27]。これらの所見は、ほかのドパミン D_2 受容体拮抗作用を有する薬剤でも認められる[28]。

4.3.2.1　ルラシドン

プロラクチンに関連する変化に最も感受性が高いと考えられる雌ラットについて、26 週間反復投与毒性試験での成績に基づいて考察する。本試験では、媒体（0.5 w/v %メチルセルロース水溶液）又はルラシドンを 0.03、1、10 及び 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与して、その毒性を評価した。本試験において認められたプロラクチンに関連する変化を表 2.4. 4-2 に示す。なお、ヒトにおける 160 mg/日を体表面積で換算するとラットにおける 16.5 mg/kg/日に相当する（ヒト体表面積：1.62 m^2；ラット体重：0.15 kg、ラット体表面積 0.025 m^2）。したがって、ラットにおける 100 mg/kg/日はヒトにおける 160 mg/日の約 6 倍に相当する。

1 mg/kg/日以上の群の雌で乳腺の腺房過形成、黄体の大型化及び発情休止期の頻度の増加が認められた。これらの変化は高プロラクチン状態の持続による黄体刺激及び維持、並びに持続的な発情休止状態を示唆する変化と考えられた。更に、1 mg/kg/日以上の群の雌で膣上皮粘液化の頻度の増加も認められ、プロラクチンによる黄体刺激作用を介したプロゲステロン産生亢進を示唆する変化と考えられた。子宮の萎縮については、血清中エストラジオール濃度の低値に関連する変化と考えられた。また、1 mg/kg/日以上の群の雌で大腿骨の海綿骨骨密度の低値が認められ、骨髄内への脂肪浸潤の増加が認められた。骨形成パラメータである血中オステオカルシン濃度の増加が認められたが、骨吸収パラメータである尿中デオキシピリジノリン濃度はいずれの用量においても対照群と同程度の値であった。これらは低エストロゲン状態の持続による骨代謝亢進を示唆する変化と考えられた。

以上の変化は、大腿骨の海綿骨骨密度の低値及び骨髄内への脂肪浸潤を除き、13 週間の休薬により回復又は回復傾向を示した。骨の回復性については、休薬期間開始時にラットが 7 ヵ月齢で成長期を過ぎていたことから、若週齢ラットのような骨形成がないためと考えられた。

4.3.2.2　その他の抗精神病薬

その他の抗精神病薬については、科学論文及び FDA の新医薬品承認審査概要（SBA）において、実験動物における長期間投与試験で認められたプロラクチンに関連する変化を調査した。その結果、SBA では骨代謝ホルモン、骨密度測定などの指標の多くは認められなかったため、複数のドパミン D_2 受容体拮抗薬を Sprague-Dawley 雌ラットに 26 週間反復経口投与し、その影響を比較検討した論文[28), 29)]を基に考察する。その検討では、プロラクチン関連作用がみられる投与量として、ハロペリドールは 2 及び 10 mg/kg/日、クロルプロマジンは 25 及び 50 mg/kg/日の用量を投与された。これらの変化を表 2.4. 4-2 に示す。

ハロペリドール群及びクロルプロマジン群で乳腺の腺房過形成、黄体の大型化及び発情休止期の持続が認められた。また、膣上皮粘液化の頻度増加も認められ、これらの変化はプロラクチンによる黄体刺激及び維持に伴うプロゲステロン産生亢進を示唆する変化と考えられた。また、血清中エストラジオール濃度の低値も認められた。また、投与後 26 週に大腿骨骨密度の低値及び骨髄内への脂肪浸潤の頻度増加が認められ、骨吸収パラメータである尿中デオキシピリジノリン及び骨形成パラメータである血清中オステオカルシンの高値も認められた。これらの変化は、低エストロゲン状態の持続による骨代謝亢進を示唆するものと考えられた。

これらの変化は大腿骨の骨密度の低値及び骨髄内への脂肪浸潤を除き、13 週間の休薬により回復又は回復傾向を示した。

以上のことから、ルラシドン以外の抗精神病薬でもラットにおいてプロラクチンに関連する変化が認められることから、これらの変化はラットにおいて感受性の高い変化であると考えられた。

表 2.4. 4-2　Sprague-Dawley 雌ラットにおけるドパミン D_2 受容体拮抗薬の 26 週間反復経口投与による
プロラクチンに関連する変化のまとめ [28]

Hormone Levels (units) Organ Findings –Grade (a)	Haloperidol			Chlorpromazine			Lurasidone				
Doses Levels (mg/kg/day)	0	2	10	0	25	50	0	0.03	1.0	10	100
血清中プロラクチン濃度 (ng/mL)	40	242**	196**	40	499**	303*	23	152	616**	277*	131
血清中エストラジオール濃度 (pg/mL)	17	13*	14	17	15	15	32	58**	39	19	14
血清中オステオカルチン濃度 (ng/mL)	26	27	29	26	30*	30**	21	21	26**	23	25*
尿中デオキシピリジノリン濃度 (nmol/L/mMCre)	15	26**	22**	15	26**	26**	13	10	12	14	13
発情休止期（剖検時）/評価例数	8/20	20/20	20/20	8/20	17/20	19/20	7/18	10/18	15/18	16/18	18/18
海綿骨の減少-1,2/評価例数	0/20	4*/20	6**/20	0/20	2/20	5*/20	0/12	0/12	1/12	0/11	0/12
総骨密度 (mg/cm^3)											
遠位部骨端板から 3 mm	745	672**	661**	745	650**	657**	767	819	698*	697*	668**
遠位部骨端板から 10 mm	992	959*	936**	992	944**	935**	985	1009	996	963	948
海綿骨骨密度 (mg/cm^3)											
遠位部骨端板から 3 mm	363	276**	273**	363	255**	254**	380	438	317	318	250**
遠位部骨端板から 10 mm	161	100**	87**	161	89**	80**	151	200*	135	121	94*
大腿骨骨髄内への脂肪浸潤-1,2/評価例数	0/20	8**/20	10**/20	0/20	11**/20	12**/20	1/12	2/12	5/12	6*/12	11**/12
乳腺の腺房過形成-1,2,3/評価例数	1/20	20**/20	20**/20	1/20	14**/20	18**/20	0/12	0/12	1/12	9**/12	12**/12
乳腺の分泌物増加-1,2 /評価例数	1/20	6*/20	6*/20	1/20	2/20	4/20	0/12	0/12	0/12	3/12	6**/12
黄体の大型化-2 /評価例数	0/20	15**/20	18**/20	0/20	17**/20	19**/20	1/12	2/12	4/12	11**/12	11**/12
子宮の萎縮-1,2,3/評価例数	0/20	10**/20	14**/20	0/20	7**/20	12**/20	0/12	0/12	4*/12	7**/12	7**/12
膣上皮粘液化-1,2 /評価例数	0/20	10**/20	11**/20	0/20	7**/20	10**/20	1/12	0/12	7/12	5/12	9**/12

(a) グレード：1 ごく軽度、2 軽度、3 中等度。
* 対照群と比べて有意差あり（$p<0.05$）、** 対照群と比べて有意差あり（$p<0.01$）