表 2.6.2. 2-11 ルラシドン代謝物のアドレナリン α_{2C} 受容体への結合親和性

受容体	種	由来	標識リガンド	化合物 ID	結合親和性 K_i 又は IC_{50} (nmol/L)	試験番号
α_{2C}	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-MK-912	ID-14283	36.5	DP2-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.13
				ID-14326	8.31	
				ID-20219 ID-20220	>1000 a)	DP1-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.17

a) IC_{50}

2.2 認知機能に対する作用

認知機能障害は統合失調症の中核症状の 1 つであり、社会的、職業的機能や日常生活機能と密接な関連がある [10]。そこで、ラットにおけるルラシドンの認知機能（学習と記憶）に対する作用を複数の異なるモデルで評価した。なお、上記以外のルラシドンの認知機能に対する作用に関する公表論文による報告を「その他」として付記した。

2.2.1 ラット受動的回避試験における学習及び記憶に対する作用

ルラシドンの学習と記憶に対する作用をラット受動的回避試験（電気ショックに対する恐怖により条件付けられた学習と記憶機能を評価する逃避試験）を用いて評価した（試験 EXA00045 資料 4.2.1.1.22、試験 EXA00087 資料 4.2.1.1.23 ; Ishiyama, et al.[11]）。

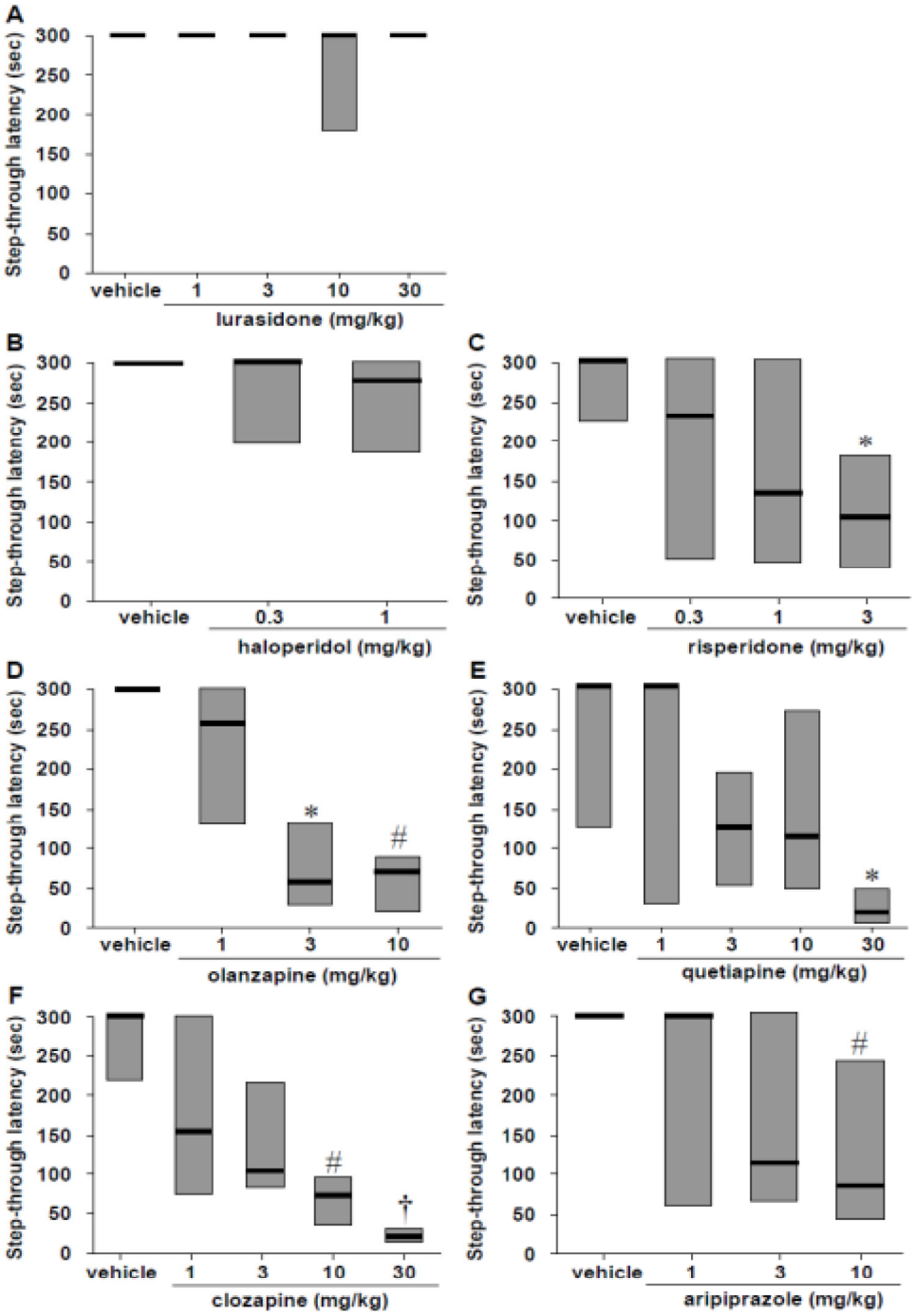
ステップ・スルー型の受動的回避試験を用いて 1 群 10～15 匹のラットの認知機能を評価した。この装置はスライド扉で仕切られた明暗 2 室からなる。ラットを明室に入れてから 10 秒間の探索行動をさせた後、スライド扉を開け、反応潜時（ラットが暗室へ移動するまでの時間）を測定した。訓練時にはラットが暗室に入るとすぐに扉を閉め、3 秒後に逃避不可能な電気ショック（0.5 mA、3 秒）を床のグリッドから負荷した。24 時間後に電気ショック負荷を除いて訓練時と同様にテスト試行を行った。訓練試行、テスト試行ともに反応潜時を 300 秒を最大として記録した。

ルラシドン（1、3、10、30 mg/kg）を訓練試行 1 時間前に経口投与し、24 時間後のテスト試行時の反応潜時及び 300 秒の最大潜時を達成したラットの割合（% of animals avoiding）を評価した。

ルラシドンは訓練試行時の反応潜時に有意な影響を与えなかった。そのいずれの用量においても、24 時間後のテスト試行では 70～80%のラットの反応潜時が 300 秒に達しており、反応潜時が 300 秒に達した動物の割合及び反応潜時は溶媒群と比べ有意な差は見られなかった（図 2.6.2. 2-4 参照）。これに対し、オランザピン、クロザピン、リスペリドン、クエチアピン及びアリピプラゾール投与群における反応潜時は有意に減少した（図 2.6.2. 2-4 参照）。

以上のように、経口投与したルラシドンは 30 mg/kg までの用量では、ラット受動的回避試験において学習や記憶に対して障害作用を示さなかった。

図 2.6.2. 2-4 ラット受動的回避試験におけるルラシドン及び対照薬の学習及び記憶に対する作用



Effect of lurasidone (A) and various reference drugs (B-G) on step-through latency. Each box represents median and interquartile range. N=10-15 per group.

*, #, † $p<0.05$, 0.01, 0.001 versus vehicle control group, respectively.

A: Study EXA00045 資料 4.2.1.1.22; B-F: Ishiyama, et al.[11]; G: Study EXA00087 資料 4.2.1.1.23

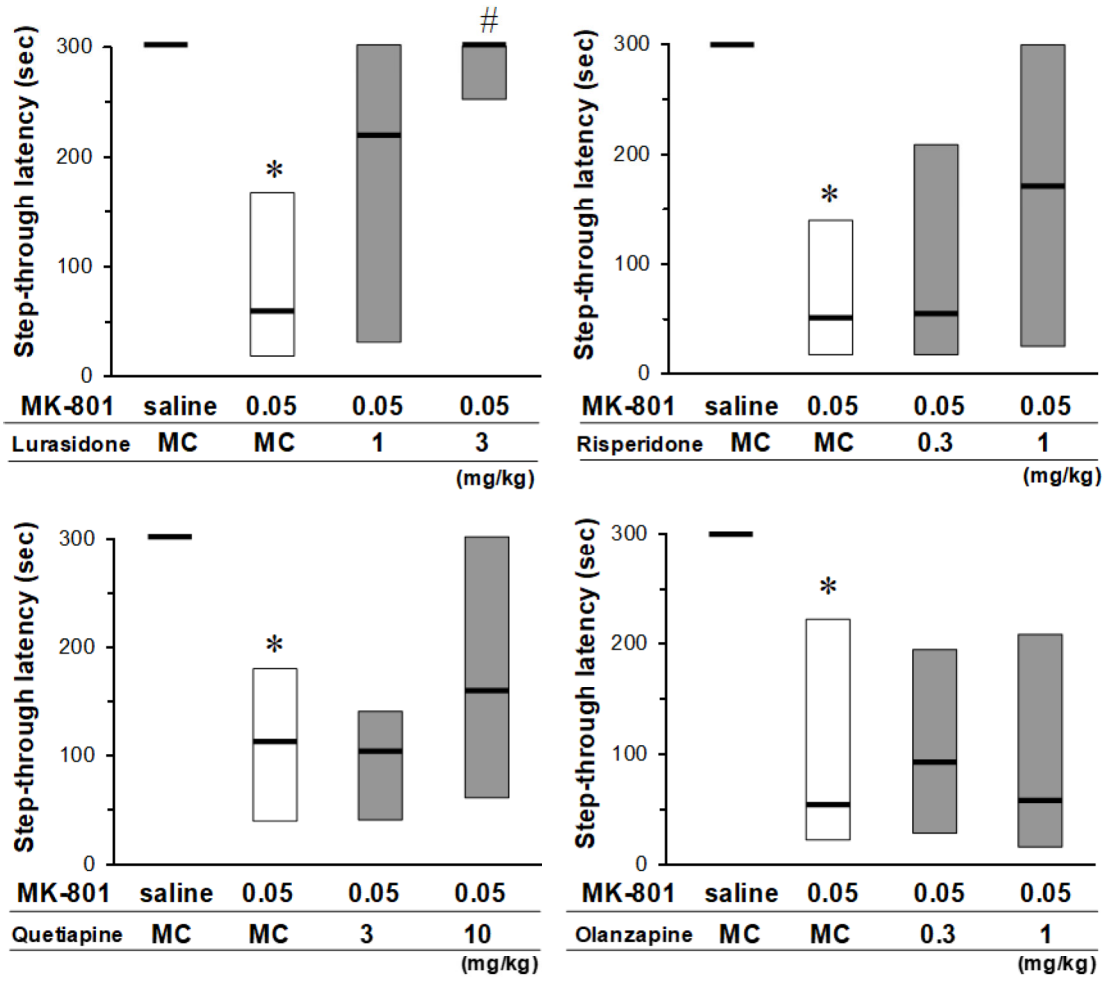
2.2.2　ラット受動的回避試験における NMDA 拮抗薬誘発記憶障害に対する作用

認知機能障害は統合失調症の中核症状の 1 つであり、社会的及び職業的機能と日常生活機能と密接な関連がある。NMDA 受容体の機能低下が統合失調症におけるこれらの症状の原因であると考えられている [12]。この仮説は、非競合的な NMDA 拮抗薬であるフェンシクリジンやケタミンが、健康成人において統合失調症患者にみられる症状と非常に近い精神症状や記憶障害を惹起する事実からも支持されている。このように統合失調症の認知機能障害の動物モデルとして、あるいは治療薬候補の薬効を調べるために、NMDA 拮抗薬による障害モデルを用いることは合理的と考えられる。

各群 20 匹の雄ラットを用いた受動的回避試験で、NMDA 拮抗薬である MK-801 誘発の記憶障害を軽減するルラシドンの作用を評価し、対照薬であるリスペリドン、オランザピン、クエチアピンの作用と比較した（試験 EXA00069 資料 4.2.1.1.24）。

受動的回避試験の訓練試行及びテスト試行の 30 分前に MK-801（0.05 mg/kg）を皮下投与したところ、MK-801 を投与していない対照群に比べ、反応潜時と最大反応潜時（300 秒）を示す動物の割合（% of animals avoiding）はいずれも減少した（試験 EXA00069 資料 4.2.1.1.24）。試行の 1 時間前に 3 mg/kg のルラシドンを経口投与したところ、いずれのパラメーターについても有意に（$p<0.001$）MK-801 の作用を減弱させた。それに比べ、リスペリドン（1 mg/kg）、クエチアピン（10 mg/kg）を経口投与した場合には最大反応潜時を示す動物の割合は部分的に回復されたが、反応潜時に対する MK-801 の作用は回復されなかった。また、オランザピン（0.3、1 mg/kg）経口投与ではいずれのパラメーターについても MK-801 の作用を回復しなかった。ルラシドンの最大改善作用はリスペリドン、クエチアピン、オランザピン投与群よりも大きかった（図 2.6.2. 2-5 参照）。

図 2.6.2. 2-5　MK-801 誘発ラット記憶障害に対するルラシドンの作用：対照薬との比較



Note: Antipsychotics were administered orally 1 hour before the training task; Data obtained 24 hours after the training task; n=20; Each box represents median and interquartile range; Wilcoxon test: *p<0.0001 vs saline-MC group; Steel test: #p<0.001 vs MK-801-MC group; MC=0.5% methylcellulose.

2.2.3　ラット受動的回避試験におけるスコポラミン誘発記憶障害に対する作用

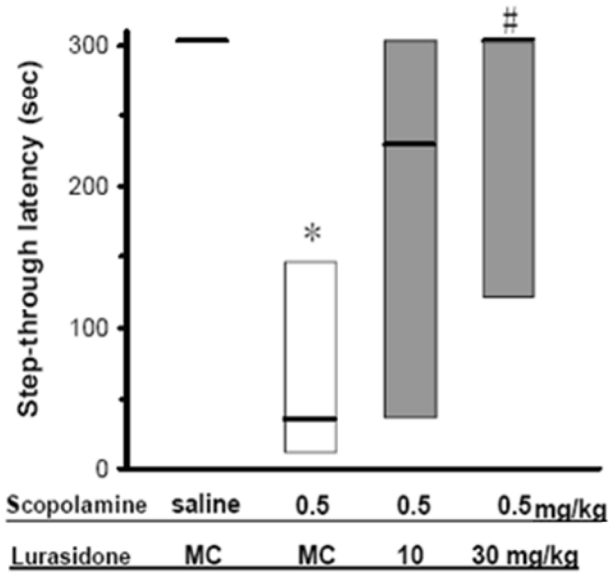
ムスカリン受容体拮抗薬であるスコポラミン臭化水素酸塩（スコポラミン）により記憶障害を誘発させたラットで受動的回避試験によりルラシドンの作用を評価した（試験 EXA00046 資料 4.2.1.1.25）。

1 群 15 匹の雄ラットを用いた。テスト試行は訓練試行の 24 時間後に実施した。スコポラミン（0.5 mg/kg、腹腔内投与）は訓練試行の 30 分前に、ルラシドン（10、30 mg/kg、経口投与）は訓練試行の 1 時間前に投与した。試験は MK-801 誘発記憶障害の受動的回避試験と同様の方法で行った。

訓練試行の 30 分前にスコポラミン（0.5 mg/kg）を投与することにより、受動的回避反応に対する記憶の有意な障害が認められた（p<0.001）。訓練試行の 1 時間前にルラシドン（10、30 mg/kg）を投与することにより、スコポラミンで誘発された記憶障害が有意に減

弱された（p<0.05）。ルラシドン 10 mg/kg 投与群では、統計的有意差はないものの記憶障害を減弱させる傾向が認められた（図 2.6.2. 2-6 参照）。

図 2.6.2. 2-6 スコポラミン誘発記憶障害に対するルラシドンの作用



Note: Lurasidone was orally administrated 1 hour before the training task; n=15; each box represents median and interouartile range; Wilcoxon's test; *p<0.001 vs. saline-MC group; Steel's test, #p<0.05 vs. scopolamine-MC group.

2.2.4　ラットモリス型水迷路試験及び放射状迷路試験における MK-801 誘発記憶障害に対するルラシドンの作用

モリス型水迷路試験及び放射状迷路試験を用いて、MK-801 誘発ラット学習記憶障害に対するルラシドン（1、3 mg/kg、経口投与）の作用を評価し、対照薬の作用と比較した[13]。

2.2.4.1　モリス型水迷路試験における MK-801 誘発記憶障害に対する作用

ラットを用いて 1 日 4 回 5 日間試行を行った。ルラシドン、対照薬及び溶媒は試行日の最初の試行の 1 時間前に毎日経口投与した。MK-801（0.15 mg/kg）及び生理食塩水は試行日の最初の試行の 30 分前に毎日腹腔内投与した。水迷路は、丸型のプールを 4 分割し、そのうちの一つの中央部水面下に透明な逃避用プラットフォームを配置することで構成させた。ラットを水中におき 60 秒以内にプラットフォームを発見できなかった場合は、手動にてそのラットをプラットフォームまで誘導した。すべての試行において、プラットフォームにたどりつくまでの水泳時間、水泳距離、水泳速度を測定した。飛び込み行動（各試行間にプラットフォームから飛び込む行動、FDB）に対する作用も評価するために、飛び込み行動の頻度と総回数について測定した。

水泳時間：MK-801 投与により水泳時間は有意に（p<0.01）増加した。ルラシドン（1、

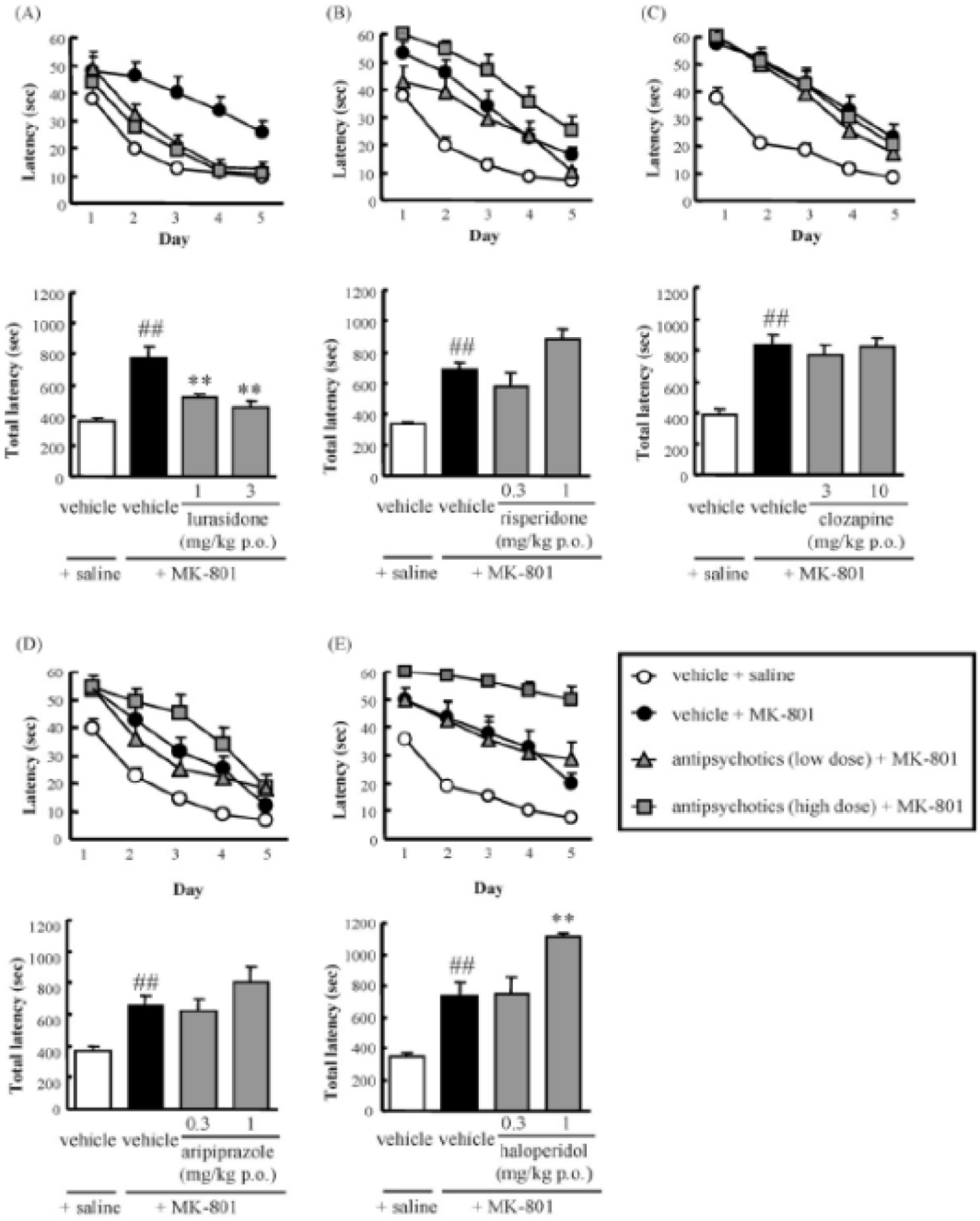
3 mg/kg）は MK-801 投与により増加した水泳時間を有意に（p<0.01）減少させた。一方、ハロペリドール（1 mg/kg）は MK-801 投与により増加した水泳時間を有意に延長した（図 2.6.2. 2-7 参照）。また、リスペリドン（1 mg/kg）は有意ではないが（p=0.06）、MK-801 投与により増加した水泳時間をわずかに延長した。クロザピン（3、10 mg/kg）及びアリピプラゾール（0.3、1 mg/kg）は水泳時間に影響を与えなかった。

水泳距離：MK-801 投与により水泳距離は有意に（p<0.01）増加した。ルラシドン（1、3 mg/kg）は MK-801 投与により増加した水泳距離を有意に（p<0.01）減少させた。一方、リスペリドン（0.3、1 mg/kg）、クロザピン（3、10 mg/kg）、アリピプラゾール（0.3、1 mg/kg）、ハロペリドール（0.3、1 mg/kg）は水泳距離に影響を与えなかった。

水泳速度：MK-801 投与による水泳速度に対する影響は認められなかった。リスペリドン（1 mg/kg）及びハロペリドール（1 mg/kg）は有意に（p<0.01）水泳速度を減弱させた。一方、ルラシドン（1、3 mg/kg）、クロザピン（3、10 mg/kg）、アリピプラゾール（0.3、1 mg/kg）は水泳速度に影響を与えなかった。

飛び込み行動：MK-801 投与群にのみ各試行間にプラットフォームからの飛び込み行動が認められた（p<0.01）。ルラシドン（1、3 mg/kg）は MK-801 投与により認められた飛び込み行動を有意に（p<0.01）減少させた。一方、リスペリドン（0.3、1 mg/kg）、クロザピン（3、10 mg/kg）、ハロペリドール（0.3、1 mg/kg）は影響を与えなかった。また、アリピプラゾール（1 mg/kg）は MK-801 投与により認められた飛び込み行動を有意に（p<0.01）増強した。

図 2.6.2. 2-7 モリス水迷路試験におけるルラシドンと対照薬の水泳時間に対する作用



Lurasidone (A), risperidone (B), clozapine (C), aripiprazole (D), haloperidol (E), or vehicle was administered orally daily, 60 minutes before the first trial of the day. MK-801 (0.15 mg/kg, intraperitoneal injection) or saline was daily administered 30 minutes before the first trial of the day.

Mean escape latency in each day (upper graph) and in 5 days (lower graph) are shown.

Values correspond to mean±SEM (n=8-10). ##p<0.01 vs vehicle + saline-treated group (unpaired t-test).

**p<0.01 vs vehicle + MK-801-treated group (Dunnett test).

2.2.4.2　放射状迷路試験における MK-801 誘発記憶障害に対する作用

放射状迷路は中心から 8 本のアームが放射状に伸び、アームの先端にはえさ入れがついた構造からなっている。8 本のアームのうち、4 本にえさを入れ、1 日 4 回又は 8 回えさを

取る訓練を行った。各訓練はアームの先端のえさをすべて取り終えるか 5 分が経過するまで続けた。参照記憶エラー（えさが最初からないアームに進入した場合）の回数、作業記憶エラー（えさが最初からないか、一度入ってえさを取ったアームに再進入した場合）の回数、摂食失敗（えさのあるアームに進入したが、えさを取らなかった場合）の回数と各アーム進入に要する時間を計測した。

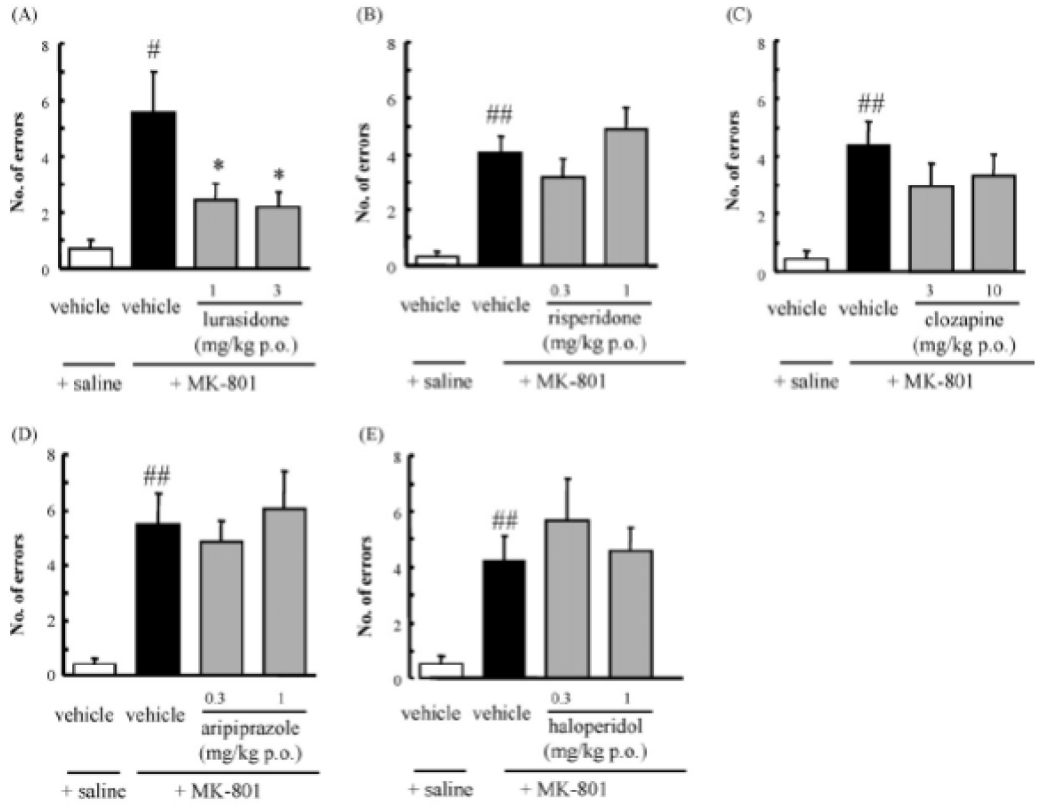
放射状迷路試験の予備試験を実施したところ、初回の MK-801 投与で比較的高い反応を示した。そこで、本試験では、初回の MK-801 投与で高い反応を示すことにより起こる人工的な影響を排除するために、ルラシドンや対照薬の作用を評価する実験の前にラットに MK-801（0.2 mg/kg）を単回腹腔内投与した。ルラシドン及び対照薬、溶媒は評価の 60 分前に経口投与し、MK-801 と生理食塩水は評価の 30 分前に投与した。1 日 1 検体で評価は行った。5 分以内に 4 つのえさをとれなかったラットはその後の解析から除外した。少なくとも 3 日の間隔をあけて評価を実施した。各群の投与は準ランダムに行った。各ラットは 1 種類の薬剤だけを投与し、4 実験までの実施とした。

参照記憶エラー：MK-801 は参照記憶エラーの回数を有意に（$p<0.01$ 又は $p<0.05$）増加した。ルラシドン（1、3 mg/kg）は MK-801 投与により増加した参照記憶エラーの回数を有意に（$p<0.01$）減少させた。一方、リスペリドン（0.3、1 mg/kg）、クロザピン（3、10 mg/kg）、アリピプラゾール（0.3、1 mg/kg）、ハロペリドール（0.3、1 mg/kg）は参照記憶エラーの回数に影響を与えなかった。

作業記憶エラー：MK-801 は作業記憶エラーを有意に（$p<0.01$ 又は $p<0.05$）増加した。ルラシドン（1、3 mg/kg）は MK-801 投与により増加した作業記憶エラーの回数を減少する傾向を示した（それぞれ、$p=0.14$、0.09）。リスペリドン（0.3、1 mg/kg）、クロザピン（3、10 mg/kg）、アリピプラゾール（0.3、1 mg/kg）、ハロペリドール（0.3、1 mg/kg）は作業記憶エラーの回数に影響を与えなかった。

アーム進入に要する時間：MK-801 はアーム進入に要する時間をわずかに減少させた。ルラシドン（1、3 mg/kg）、リスペリドン（0.3、1 mg/kg）、アリピプラゾール（0.3、1 mg/kg）、ハロペリドール（0.3、1 mg/kg）は MK-801 投与により減少したアーム進入に要する時間に影響を与えなかった。クロザピン（10 mg/kg）は MK-801 投与により減少したアーム進入に要する時間を有意に（$p<0.01$）増加させた（図 2.6.2. 2-8 参照）。

図 2.6.2. 2-8 放射状迷路試験におけるルラシドンと対照薬の参照記憶エラーに対する作用



Lurasidone (A), risperidone (B), clozapine (C), aripiprazole (D), haloperidol (E), or vehicle was administered orally daily 60 min before the test. MK-801 (0.2 mg/kg, intraperitoneal injection) or saline was administered daily 30 min before the test.

Mean number of reference memory errors is shown.

Values correspond to mean±SEM (n=11-20) #p<0.05, ##p<0.01 vs vehicle + saline-treated group (unpaired t-test).

*p<0.01 vs vehicle + MK-801-treated group (Dunnett test).

2.2.5　その他（公表論文より）

他の試験系を使用した認知機能に対するルラシドンの作用、あるいはその作用機序として以下の薬理試験結果が、公表論文にて報告されている。

・ラット新奇物体認識試験において、ルラシドンは、NMDA 受容体拮抗薬のフェンシクリジン（PCP）の反復投与で障害された学習記憶の改善作用を示した。PCP あるいは MK-801 等の NMDA 受容体拮抗薬で低下した認知機能に対するルラシドンの改善作用は 5-HT_7 及び 5-HT_{1A} 受容体を介する作用が大きいことが示唆された [14) 15) 16) 17) 18) 19) 20)]。

・ラット前頭皮質の錐体ニューロンにおける NMDA 受容体を介したシナプス反応に対して、ルラシドンは NMDA 受容体を介した興奮性シナプス後電流（EPSC）を増強し、NMDA 受容体の NR2 サブユニットの膜表面における発現を増強した。5-HT_7 受容体拮抗薬である SB-269970 もルラシドンと同様に EPSC 増強作用を示したことから、ルラ

シドンの作用は 5-HT$_7$ 受容体を介する可能性が示唆された。NMDA 受容体を介した EPSC は PCP を反復処置したラットにおいて減弱したが、ルラシドン投与により回復した。ルラシドンは反復 PCP 処置によって引き起こされた NMDA 受容体の機能低下を回復することが示唆された [21]。

- コモンマーモセットの物体回避獲得試験（Object Retrieval with Detours task）では、他の抗精神病薬は認知機能に対して増悪作用を示したのに対し、ルラシドンは認知機能の亢進作用を示した [22]。
- ルラシドンの反復投与により、ストレス負荷ラットあるいはストレス負荷なしのラットの海馬や前頭皮質の脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現レベルや、神経の活性マーカーである Arc、Zif268 等の最初期遺伝子の発現レベルが増加し、更に、ルラシドン単独又はバルプロ酸の併用によりラット海馬のヒストン脱アセチル化酵素の発現に変化が認められ、神経可塑性の促進作用が示唆された [23), 24), 25)]。

2.3　抗うつ・抗不安作用

統合失調症の臨床的特徴として陽性症状や陰性症状だけでなく、不安、緊張、抑うつといった症状も認められる。また、双極性障害においても抑うつ・不安症状は治療上の課題となっている。In vitro プロファイルからルラシドンは抗うつ・抗不安作用をもつことが示唆されたため、ルラシドンの抗うつ・抗不安作用を恐怖条件付けすくみ行動や抗コンフリクト試験（試験 7031　参考資料 4.2.1.1.31）、電撃プローブ埋め隠し試験、社会相互行動などの行動評価試験により検討した（試験 7017　参考資料 4.2.1.1.34）。なお、上記以外のルラシドンの抗うつ・抗不安作用に関する公表論文による報告を「その他」として付記した。

2.3.1　恐怖条件付けすくみ行動の抑制

ラットを用いて恐怖条件付けすくみ行動に対するルラシドンの作用について検討した（試験 7031　参考資料 4.2.1.1.31、Ishida-Tokuda[26)]）。

ラット（1 群 6～18 匹）を個別にショック箱に入れ、回避不可能な電気刺激（2 mA、30 分）を床のグリッドから負荷した後、飼育ケージに戻した。刺激負荷より 24 時間後にラットを同じショック箱に戻し、電気刺激を与えずにすくみ行動を観察した。すくみ行動は 10 秒ごとに連続して 5 分間観察し、呼吸に関連する以外の動きがなかった場合「すくみあり」と判定した。観察期間中のすくみ行動の発現した回数をすくみ行動のスコア（最大 30）とした。ルラシドン（0.3、1、3、6 mg/kg）、あるいは溶媒をすくみ行動観察の 1 時間前に経口投与した。

ルラシドンは用量依存的に恐怖条件付けすくみ行動を抑制し、3 mg/kg 及び 6 mg/kg において有意な抑制作用がみられた（すくみ行動の抑制率はそれぞれ 94%及び 65%、$p<0.05$）（表 2.6.2. 2-12 参照）。同じ試験系で実施した対照薬の結果では、ルラシドン、クロザピン、リスペリドンはすくみ行動を有意に抑制したが、ハロペリドール、クロルプロマジン、チオリダジンは抑制しなかった。最大抑制率はルラシドン>リスペリドン>クロザピンの順

に大きかった。抗不安薬のジアゼパムや抗うつ薬であるデシプラミン、イミプラミンを投与しても、同様のすくみ行動抑制作用あるいは抑制傾向が見られた。

表 2.6.2. 2-12 ルラシドン及び対照薬の恐怖条件付けすくみ行動に対する作用

化合物	最小有効量（mg/kg）	最大抑制率（%）
ルラシドン	3	93.7
ハロペリドール [a)]	増悪傾向	(-80.1)
クロルプロマジン [a)]	増悪傾向	(-33.3)
チオリダジン [a)]	作用なし	-
クロザピン [a)]	10	46.7
リスペリドン [a)]	0.1	61.4
ジアゼパム [a)]	1	77.8
イミプラミン [a)]	抑制傾向	58.8
デシプラミン [a)]	抑制傾向	52.4

a) Ishida-Tokuda et al. [26], 1996

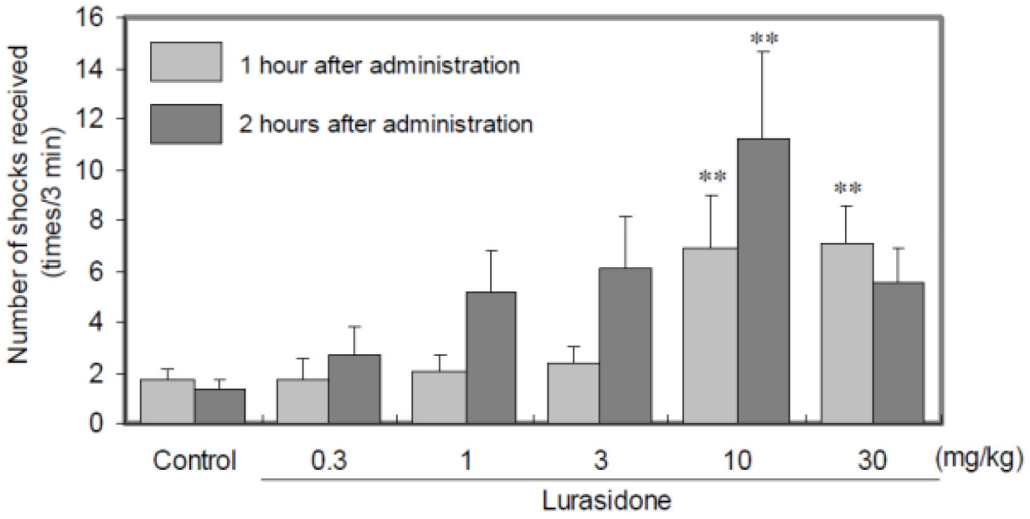
2.3.2 抗コンフリクト作用

ルラシドンによるラットにおける抗コンフリクト作用について、フォーゲル型水飲みコンフリクト試験を用いて検討した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31）。

ラット（1 群 11～22 匹）を 24 時間絶水した後、コンフリクト試験箱に入れ、電気ショックを与えずに 3 分間のリック数が 300～400 回以上の動物を選別した。更に 24 時間絶水した後、コンフリクト試験箱に入れ、20 滴下毎に 1 回の電気刺激（0.35 mA、0.5 秒）が負荷される条件で 3 分間の滴下数が 260 回未満の動物を選別した。選別された動物にルラシドン（0.3、1、3、10、30 mg/kg）、ハロペリドール（0.3、1、3、10 mg/kg）、クロルプロマジン（3、10、30、100 mg/kg）、チアプリド（3、10、30、100 mg/kg）、クロザピン（1、3、10、30 mg/kg）、あるいはリスペリドン（0.1、0.3、1、3 mg/kg）を経口投与し、1 時間後（ルラシドン評価においてのみ 2 時間後）に上記と同じ電気刺激負荷条件下で 3 分間の被ショック数を測定した。更に、電気刺激の負荷がない場合の自発飲水行動に対する作用についても検討した。

ルラシドンはフォーゲル型水飲みコンフリクト試験において、経口投与後 1 時間で用量依存的に被ショック数を増加させ（0.3～30 mg/kg）、10、30 mg/kg において有意差が認められた（$p<0.01$、図 2.6.2. 2-9 参照）。このことから本動物モデルにおいて、ルラシドンが抗コンフリクト作用を示すことが示唆される。同様の抗コンフリクト作用はルラシドン投与後 2 時間においても見られた。クロザピン、チアプリドも 30、100 mg/kg（経口投与）において有意に被ショック数を増加させた（それぞれ $p<0.05$、$p<0.01$）。一方で、ハロペリドール、クロルプロマジン、リスペリドンは有意な作用を示さなかった。

図 2.6.2. 2-9 フォーゲル型水飲みコンフリクト試験におけるルラシドンの効果



Mean±SEM; n=11-22; Dunnett multiple comparison test **p<0.01.

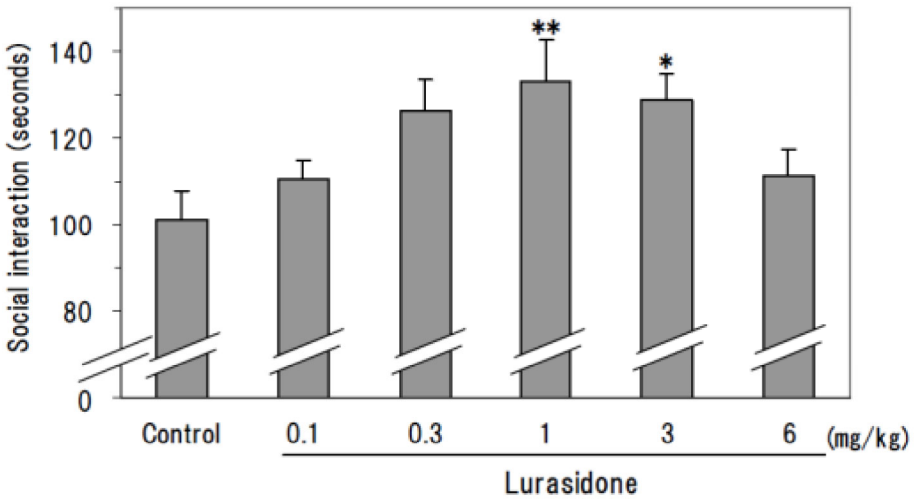
2.3.3　社会相互行動

抗不安薬は社会相互行動時間を延長することが報告されており、ルラシドン経口投与によるラットの社会相互行動に対する作用を検討した（試験 6761 参考資料 4.2.1.1.35、試験 7017 参考資料 4.2.1.1.34）。

ラット（20 匹）を単独飼育し、試験前 2 日間ハンドリングに十分慣れさせた。試験当日、個別に飼育されていたためお互いに一度も出会ったことのないラット 2 匹にルラシドン（0.1、0.3、1、3、6 mg/kg）を経口投与した。試験 7017 参考資料 4.2.1.1.34 では、投与から 1 時間後に 2 匹のラットを試験箱に入れ、10 分間の社会相互行動をビデオテープレコーダーにて録画した。能動的社会相互行動の指標（相手に対する臭い嗅ぎ、相手に対する身繕い、相手の下に潜り込んだり上によじ登ったりする行動、追尾行動、尻の臭い嗅ぎ）の累積時間を測定した（受動的行動、すなわち互いの身体を単に摺り寄せただけの状態、及び攻撃的行動、すなわちレスリング様行動、ボクシング様行動、相手を蹴る行動、相手を噛む行動は計測しなかった）。自発運動量の指標として、後ろ足が箱底面に引かれた境界線を越えた回数（line crossing）及び立ち上がった回数を数えた。

ルラシドンは用量依存的に社会相互行動を増加させ、能動的社会相互行動を 1、3 mg/kg において有意に増加させた（図 2.6.2. 2-10 参照）。また、ルラシドンは line crossing 及び立ち上がりを指標として測定した自発運動量には影響を及ぼさなかった。

図 2.6.2. 2-10 社会相互行動に対するルラシドンの効果



Data obtained 1 hour after oral administration; mean±S.E.M.; n=10;
Dunnett's multiple comparison test; *p<0.05; **p<0.01
This figure is slightly modified from Figure 3 of Study 7017.

2.3.4　電撃プローブ埋め隠し試験

ルラシドンによる電撃プローブ埋め隠し試験に対する作用を検討した（試験 7017 参考資料 4.2.1.1.34）。

1 群 8 匹のラットにルラシドン（1、3、6 mg/kg）を経口投与し、1 時間後に穏やかに実験箱の中央に入れ、2-3 分実験装置に慣れさせた。その後、電気刺激発生装置を準備し、ラットがプローブに鼻又は前肢で触れ、電撃（5 mA）に曝露した時点から 15 分間の行動を観察した。ラットが前肢又は後肢を使い、刺激プローブ（live probe）、刺激コントロールプローブ（dead probe）を埋没させる行動（プローブ埋め隠し行動）の時間を計測した。自発運動量は行動解析装置（SCANET）を用いて測定した。ラットに電撃プローブ埋め隠し試験時と同用量のルラシドンを経口投与し、速やかに装置に入れた。自発運動量は投与後 1 時間から 15 分間測定した。

ルラシドンは vehicle 群に対し、用量依存的に電撃プローブ埋め隠し行動を選択的に減少させた（$p<0.05$）（図 2.6.2. 2-11 参照）。特に、ルラシドンは電撃プローブ埋め隠し行動に費やす時間を減少させたが、電撃を受けていないプローブの埋め隠し行動に費やす時間は減少させなかった。試験用量において、ルラシドンはラットの自発運動量を減少させなかった。