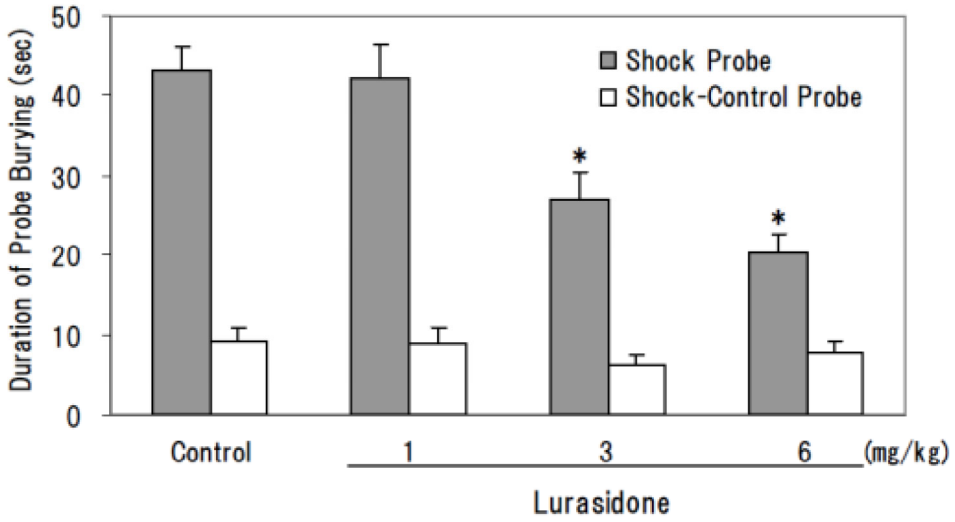
図 2.6.2. 2-11 電撃プローブ埋め隠し試験におけるルラシドンの効果



Data obtained 1 hour after oral administration; mean±S.E.M.; n=8;
Dunnett's multiple comparison test; *p<0.05.
This figure is slightly modified from Figure 1 of Study 7017.

2.3.5　その他（公表論文より）

他の試験系を使用したルラシドンの抗うつ・抗不安作用、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。

- マウスにおいて、尾懸垂試験及び強制水泳試験を行ったところ、第 3 世代抗うつ薬のシタロプラム（SSRI）と同様に抗うつ様作用を示した。また、ルラシドンの抗うつ様作用は 5-HT_7受容体の欠損マウスでは認められなかった [27]。
- 気分障害モデルであるセロトニントランスポーター（SERT）欠損ラットにおいて、ルラシドンは恐怖記憶の消去を促進した。このモデルでは、SERT 欠損による前頭皮質の脳由来神経栄養因子（BDNF）発現の低下が恐怖記憶の消去の遅延に関連すると考えられており、ルラシドンの作用は BDNF 発現の正常化によるものと推察された。この作用は mRNA のヒストン修飾レベルの変化（エピジェネティックな作用）であることが示唆された [28]。
- ストレスを与えた妊娠ラットから生まれたラットは成長期に前頭皮質の BDNF 発現レベルが低下していたが、ルラシドンを反復投与することにより BDNF の発現レベルが正常化した [29]。

2.4　その他の in vivo 作用

ルラシドンの各脳部位でのドパミン代謝回転に対する影響（試験 7080 資料 4.2.1.1.26）、マイクロダイアリシスによるラットの前頭皮質及び線条体の細胞外ドパミン及び 5-HT 濃度測定（試験 EXA00086 表 2.6.3.1-1、DP1-SM-13496-003 資料 4.2.1.1.27）を検討した。

2.4.1　各脳部位におけるモノアミン代謝に対する作用

抗精神病薬はドパミン代謝物（DOPAC: 3,4-dihydroxyphenylacetic acid 及び HVA: homovanillic acid）の含量を増加させ、その結果中脳（腹側被蓋野及び黒質）からのドパミン神経の投射先である前頭皮質や線条体においてドパミンの代謝回転が亢進することが知られている [30]。このドパミン代謝回転の亢進はドパミン D_2 受容体拮抗作用に伴う代償反応であると考えられており [31]、種々の薬物のドパミン D_2 受容体拮抗作用を評価する方法として、各脳部位における DOPAC 及び HVA の含量変化（DOPAC/ドパミン比、HVA/ドパミン比）を比較する方法がある。

抗精神病薬による錐体外路系副作用は黒質線条体ドパミン神経を介して惹起されると考えられており、実際、ヒトで錐体外路系副作用を強く引き起こすハロペリドールは前頭皮質よりも線条体においてドパミン代謝回転を強く亢進し、錐体外路系副作用が弱いクロザピンは線条体と前頭皮質で同程度にドパミン代謝回転を亢進する。このことから、クロザピンの主要作用部位（前頭皮質）に対する選択性はハロペリドールよりも高いことが推測される。

各脳部位でのモノアミン代謝回転に対する影響を検討したところ（試験 7080 資料 4.2.1.1.26）、ルラシドンはクロザピンと同様、中脳辺縁系ドパミン神経に選択的に作用することが示され、黒質線条体ドパミン神経に選択的に作用するハロペリドールと比べて錐体外路系副作用が弱いことが推察される。

本研究においては 3 つの試験を行った。まず、ルラシドンによる前頭皮質及び線条体におけるドパミン代謝回転に対する作用を検討し、両ドパミン神経系に対する作用強度を比較した。次に、ルラシドンとドパミン代謝回転との用量依存的な相関を検討し、ハロペリドール及びクロザピンとの比較を行った。最後に、ラットの脳 8 部位におけるモノアミン含量に対するルラシドンの作用を検討した。すべての試験において、抗精神病薬は経口投与された。

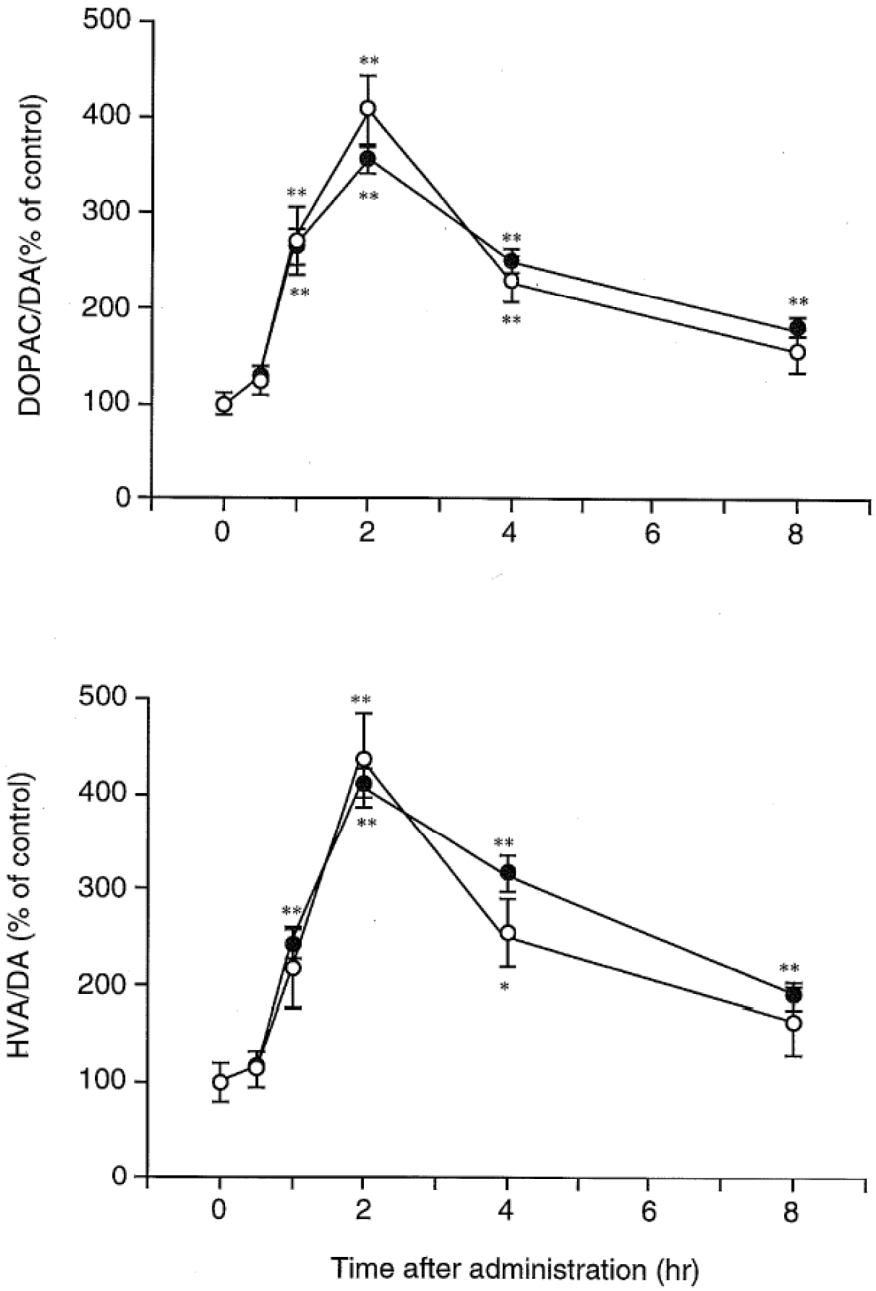
タイムコース評価及び作用部位検討の試験ではルラシドンを用量 10 mg/kg で投与した。作用−用量依存性評価においては、ラットにルラシドン 0.3、1、3、10、30 mg/kg、ハロペリドール 0.1、0.3、1、3、10 mg/kg、及びクロザピン 10、30、100、300 mg/kg を投与した。各モノアミンに対する代謝物の比を代謝回転評価の指標として用いた。代謝物とは以下の物質を指す: ドパミン代謝物である DOPAC、HVA、5-HT 代謝物である 5-hydroxyindole acetic acid（5-HIAA）、ノルアドレナリン代謝物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol（MHPG）。

2.4.1.1　前頭皮質及び線条体におけるドパミン代謝回転に対する作用−タイムコース評価

ルラシドンは前頭皮質及び線条体において DOPAC/ドパミン比、HVA/ドパミン比を有意に増加させた（$p<0.01$）（図 2.6.2. 2-12 参照）。この作用は投与後 2 時間で最大となり、その後、徐々に減少した。DOPAC/ドパミン比、HVA/ドパミン比増加の最大作用は前頭皮質において約 400～450%、線条体において約 350～400%であった。代謝回転の亢進作用は、前頭皮質において 4 時間後まで（DOPAC/ドパミン比は $p<0.01$、HVA/ドパミン比は $p<0.05$）、

線条体において 8 時間後まで（いずれも $p<0.01$）有意であった。

図 2.6.2. 2-12 ラット前頭皮質及び線条体におけるドパミン代謝回転に対するルラシドンの作用タイムコース



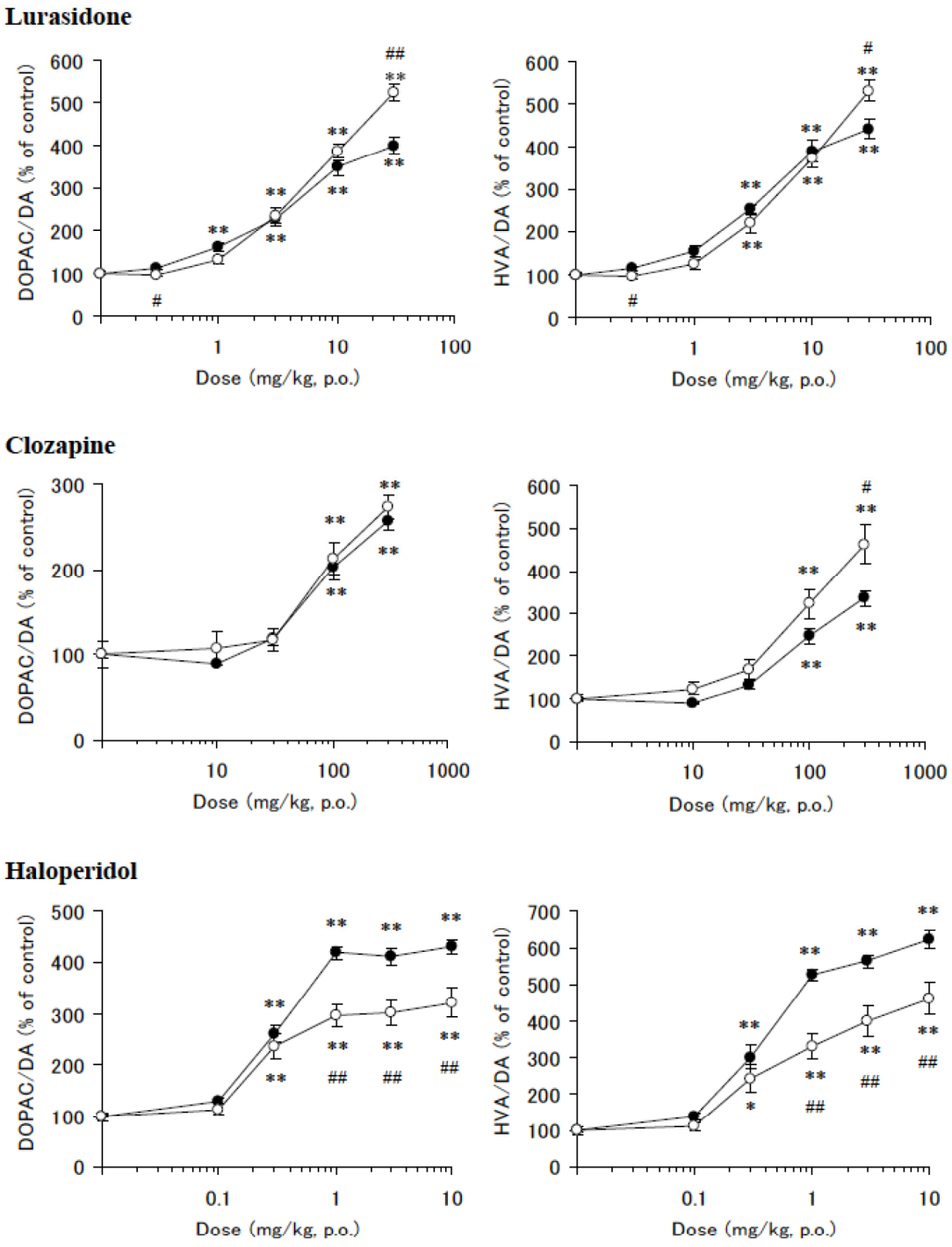
●Striatum ○Frontal cortex *p<0.05, **p<0.01; Significantly different from the control value (Dunnett test)

2.4.1.2　前頭皮質及び線条体におけるドパミン代謝回転に対する作用−用量依存性と対照薬との比較

ルラシドンはハロペリドールに比べ、前頭皮質（線条体と比較して）に強い作用を示し

た。これはクロザピンでも同様であった（図 2.6.2. 2-13 参照）。ルラシドンは前頭皮質及び線条体の DOPAC/ドパミン比、HVA/ドパミン比を約 400～500%まで増加させた。1～10 mg/kg の用量範囲において前頭皮質と線条体における増加の程度は同等であったが、30 mg/kg では前頭皮質における増加の程度が有意に大きかった（DOPAC/ドパミン比は $p<0.01$、HVA/ドパミン比は $p<0.05$）。ハロペリドールも用量依存的に DOPAC/ドパミン比、HVA/ドパミン比を増加させた。両比とも 0.1 及び 0.3 mg/kg では前頭皮質と線条体における増加の程度は同等であったが、1～10 mg/kg の用量範囲において線条体における増加の程度が有意に大きかった。クロザピンもまた用量依存的に DOPAC/ドパミン比、HVA/ドパミン比を増加させた。前頭皮質と線条体における DOPAC/ドパミン比の増加は同等であった。HVA/ドパミン比に関しては 300 mg/kg では線条体に比べて前頭皮質における増加が有意に大きかった。

図 2.6.2. 2-13 ルラシドンと他の抗精神病薬のラットでのドパミン代謝回転:前頭皮質と線条体での比較



●Striatum ○Frontal cortex
*P<0.05, **P<0.01; Significantly different from the control value（Dunnett's test)
#P<0.05, ##P<0.01; Significantly different from the value in the striatum（Student's t-test)
This figure is slightly modified from Figure 2 of Study 7080 資料 4.2.1.1.26.

2.4.1.3　脳 8 部位におけるモノアミン含量に対する作用

本試験では、前頭皮質、線条体、海馬、視床、視床下部、中脳、橋/延髄及び小脳の脳 8 部位におけるモノアミン含量に対する作用検討を行った。ルラシドンは前頭皮質、線条体、海馬、視床及び小脳において有意に DOPAC を増加させ、前頭皮質、線条体、海馬、視床、視床下部及び小脳において有意に HVA を増加させた。加えて、ルラシドンは線条体、橋/延髄及び小脳の 5-HT 含量を有意に減少させ、線条体及び視床下部の 5-HIAA を有意に増加させた。一方で、ルラシドンはいずれの脳部位においてもドパミン、ノルアドレナリン及び MHPG の含量には影響を与えなかった（表 2.6.2. 2-13 参照）。

表 2.6.2. 2-13 ラットにおけるルラシドンのモノアミン代謝物に対する作用

神経系	モノアミンとその代謝物	変化（脳部位）
ドパミン	ドパミン	変化なし
	DOPAC	増加（前頭皮質、線条体、海馬、視床及び小脳）
	HVA	増加（前頭皮質、線条体、海馬、視床、視床下部及び小脳）
5-HT	5-HT	微減（線条体、橋/延髄及び小脳）
	5-HIAA	微増（線条体及び視床下部）
ノルアドレナリン	ノルアドレナリン	変化なし
	MHPG	変化なし

DOPAC; 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸、HVA; ホモバニリン酸、5-HIAA; 5-ヒドロキシインドール酢酸、MHPG; 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール

2.4.2　ラット前頭皮質及び線条体における細胞外ドパミン及び 5-HT 濃度に対する作用

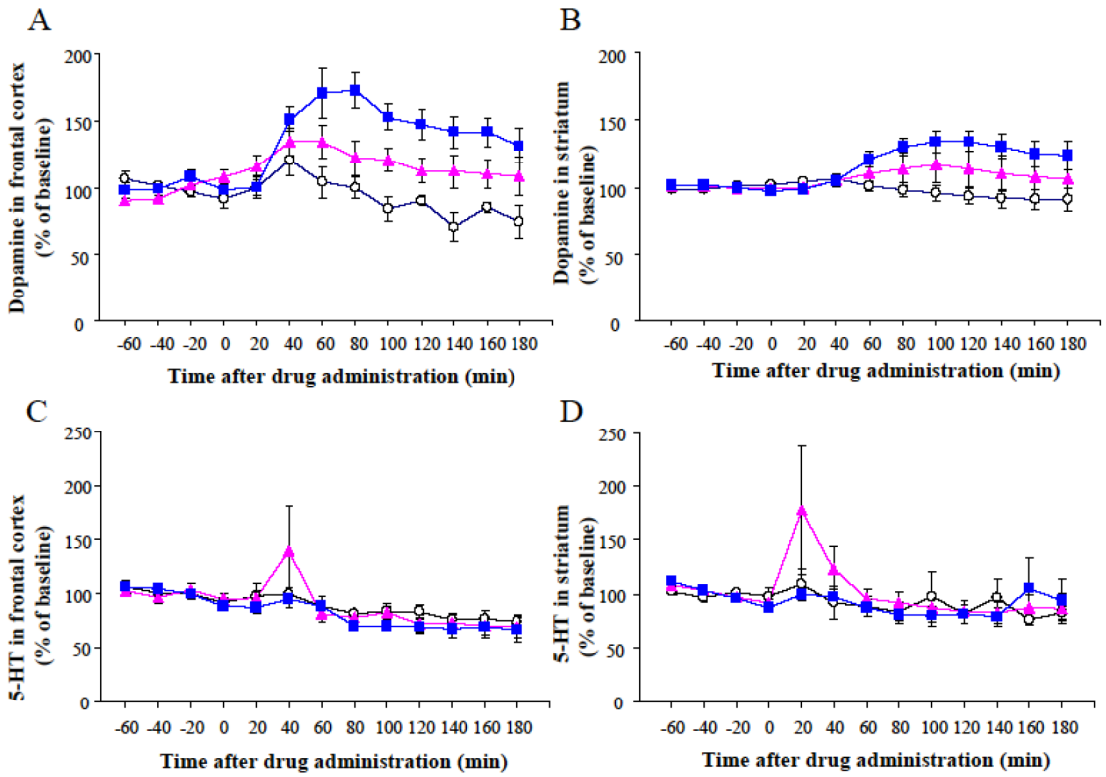
マイクロダイアリシスを用いた評価により、種々の抗精神病薬が前頭皮質における細胞外ドパミン濃度を上昇することが明らかになっている。ラットの前頭皮質及び線条体における細胞外ドパミン及び 5-HT 濃度を測定した（試験 EXA00086 表 2.6.3.1-1、DP1-SM-13496-003 資料 4.2.1.1.27）。

ルラシドンは前頭皮質及び線条体の細胞外ドパミン量を増加させ、10 mg/kg 経口投与において最大でベースラインに対して 172.3%及び 134.2%まで増加させた（図 2.6.2. 2-14 参照）。3 時間の累積細胞外ドパミン量は前頭皮質では 3、10 mg/kg において、線条体では 10 mg/kg において有意に増加した（図 2.6.2. 2-15 参照）。これらの用量において、細胞外 5-HT 量はどちらの部位においても変化しなかった（図 2.6.2. 2-16 参照）。前頭皮質における選択的なドパミン遊離作用は統合失調症の認知機能障害や陰性症状及び抑うつ症状の改善に関与している可能性が考えられる。

なお、前頭皮質での細胞外神経伝達物質に関して以下の公表論文による報告があり、試験 EXA00086 表 2.6.3.1-1 及び DP1-SM-13496-003 資料 4.2.1.1.27 で得られた結果が支持されている。

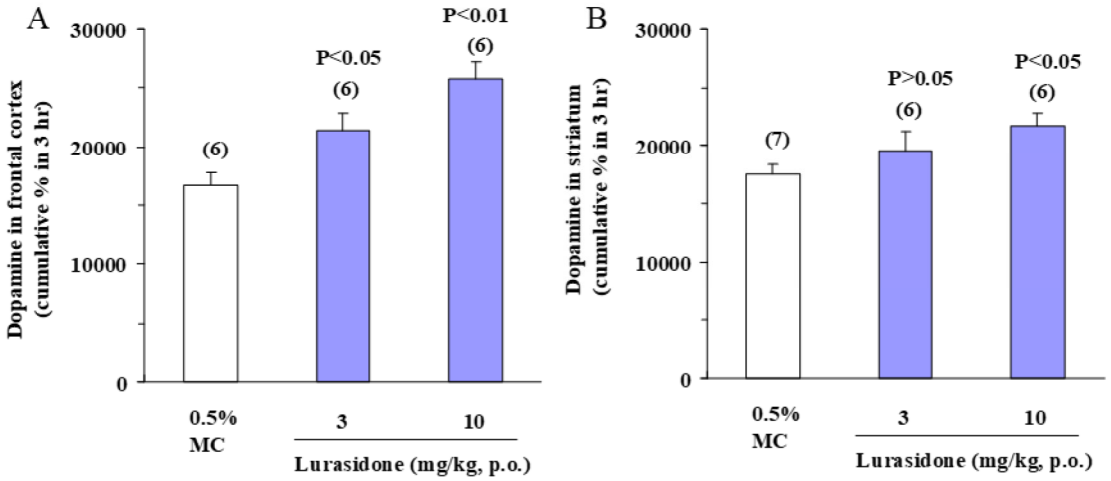
・マイクロダイアリシスによるルラシドンのドパミンの放出濃度の上昇作用は 5-HT_7や 5-HT_{1A}受容体が関与することが示唆された[32]。
・ルラシドン投与により、ラット前頭皮質のグルタミン酸及びアセチルコリンの上昇作用も認められた[33]。

図 2.6.2. 2-14 ルラシドン投与後の前頭皮質（A, C）及び線条体（B, D）における
ドパミン及び 5-HT 濃度の経時変化



Open circles: vehicle, filled triangles: lurasidone 3 mg/kg, filled squares: lurasidone 10 mg/kg
Percentage of baseline value for dopamine or 5-HT is shown.
Each point with vertical bar represents the mean±SEM of 6 or 7 animals.
This figure is cited from Study DP1-SM-13496-003 資料 4.2.1.1.27 [re-analysed results of the raw high-performance liquid chromatography (HPLC) data obtained in Study EXA00086 表 2.6.3.1-1].

図 2.6.2. 2-15 ルラシドンによる前頭皮質（A）及び線条体（B）における
細胞外ドパミン濃度に対する作用

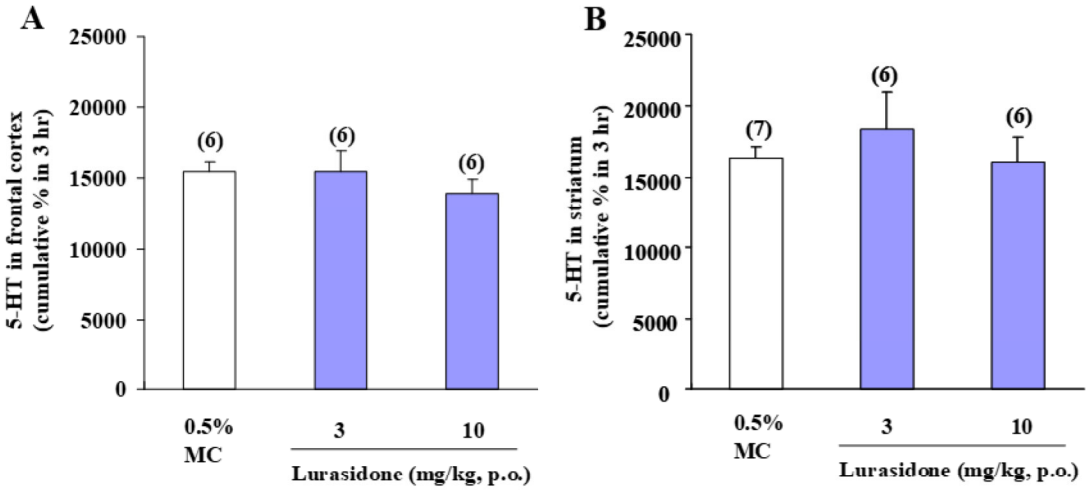


Each column with vertical bar represents the mean±SEM of cumulative relative dopamine (sum of percentage of baseline for 3 hours).

Numbers in parentheses denote the number of animals. p-values in Dunnett test vs 0.5% MC are shown.

This figure is cited from Study DP1-SM-13496-003 資料 4.2.1.1.27 (re-analysed results of the raw HPLC data obtained in Study EXA00086 表 2.6.3.1-1).

図 2.6.2. 2-16 ルラシドンによる前頭皮質（A）及び線条体（B）における
細胞外 5-HT 濃度に対する作用



Each column with vertical bar represents the mean±SEM of cumulative relative 5-HT (sum of percentage of baseline for 3 hours).

Numbers in parentheses denote the number of animals. Significant difference was not detected (vs 0.5% MC, p>0.05) in any of lurasidone-treated groups in Dunnett test.

This figure is cited from Study DP1-SM-13496-003 資料 4.2.1.1.27 (re-analysed results of the raw HPLC data obtained in Study EXA00086 表 2.6.3.1-1).

3. 副次的薬理試験

第一項は錐体外路系副作用（錐体外路症状）について対照薬とルラシドンの比較検討、第二項は対照薬とルラシドンの中枢抑制作用の評価、第三項では前項までに記載していないルラシドンの追加の in vitro 受容体結合試験について記述した。

3.1 錐体外路系副作用

カタレプシー、ブラジキネジア、ジストニアといった錐体外路系副作用は統合失調症の治療における重要な問題点であり、患者のアドヒアランス低下の主要な原因と考えられている。ルラシドン及び対照薬の錐体外路系副作用の評価は、ラット及びマウスを用いたカタレプシー試験、マウスポールテスト及びラットポーテストを用いて評価した。

3.1.1 カタレプシーに対する作用

カタレプシー惹起作用を対照薬と比較検討した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31、試験 7070 参考資料 4.2.1.1.07、試験 6994 参考資料 4.2.1.2.02、試験 EXA00112 参考資料 4.2.1.1.09）。なお、試験 DP1-SM-13496-008 資料 4.2.1.2.01 は再現性試験として実施した。

ルラシドンは 1 群 6 匹のラットあるいは 10 匹のマウスに経口投与された。投与 1 時間後にラットあるいはマウスの両前肢を高さ 9 cm（ラット）あるいは 5 cm（マウス）の水平ステンレス棒上に置き、後肢を床に置く姿勢を強制させた。そのままの姿勢を 30 秒以上保持した場合にカタレプシー陽性と判断し、ED_{50} 値を算出した。

ルラシドンは 1000 mg/kg までカタレプシーを惹起しなかった（表 2.6.2. 3-1 参照）。一方、ハロペリドール、クロルプロマジン、チオリダジン、リスペリドン、オランザピン、ジプラシドン、アリピプラゾールは用量依存的にカタレプシーを惹起し、それらを作用効力（mg/kg）の強い順に並べると、ラットでは、ハロペリドール≥リスペリドン≥クロルプロマジン≥オランザピン>ジプラシドン>>チオリダジン>ルラシドンの順、マウスではリスペリドン>ハロペリドール>クロルプロマジン>チオリダジン>アリピプラゾール>ジプラシドン>>ルラシドンの順であった。

経口投与したクロザピン及びチアプリドは、ラットではそれぞれ 300 mg/kg 及び 1000 mg/kg まで、マウスではそれぞれ 30 mg/kg 及び 600 mg/kg まで、カタレプシーをほとんど惹起しなかった。ただし、強度の筋弛緩作用と運動失調（クロザピン）あるいは死亡（チアプリド）のため、この 2 つは上記以上の高用量の評価ができなかった。

表 2.6.2. 3-1 マウス及びラットにおけるルラシドン及び対照薬のカタレプシー惹起作用

化合物	ラット		マウス		試験番号
	用量 (mg/kg、経口)	ED_{50} (mg/kg、経口)	用量 (mg/kg、経口)	ED_{50} (mg/kg、経口)	
ルラシドン	30, 100, 300, 700, 1000	>1000	30, 100, 300, 700, 1000	>1000	7031 参考資料 4.2.1.1.31 DP1-SM-13496-008 資料 4.2.1.2.01
	100, 300, 1000	>1000			
リスペリドン	10, 30, 60	20, 15	0.3, 1, 3, 10	0.85	7031 参考資料 4.2.1.1.31 DP1-SM-13496-008 資料 4.2.1.2.01
オランザピン	10, 30, 100	28.3	3, 10, 30	>10 a)	6994 参考資料 4.2.1.2.02
サーチンドール	30, 100, 300, 600, 1000	>300 b)	30, 100, 300, 1000	>30 c)	6994 参考資料 4.2.1.2.02
ジプラシドン	10, 30, 100, 300	97	3, 10, 30, 100	63	7070 参考資料 4.2.1.1.07, 7592 参考資料 4.2.1.1.11
クロザピン	100, 300	>300	10, 30	>30 d)	7031 参考資料 4.2.1.1.31
アリピプラゾール	実施せず	実施せず	30, 60, 100, 300	55	EXA00112 参考資料 4.2.1.1.09
ハロペリドール	5, 10, 20, 30	12	1, 3, 10	2	7031 参考資料 4.2.1.1.31 DP1-SM-13496-008 資料 4.2.1.2.01
	2, 10, 50	14			
クロルプロマジン	10, 30, 60, 100	25	3, 10, 20	7.3	7031 参考資料 4.2.1.1.31
チオリダジン	300, 600, 1000	890	10, 30, 60	42	7031 参考資料 4.2.1.1.31
チアプリド	1000	>1000	300, 600, 1000	>600 e)	7031 参考資料 4.2.1.1.31
クエチアピン	実施せず	実施せず	10, 30, 100, 300	>300	7070 参考資料 4.2.1.1.07

a) 運動失調のため、30 mg/kg 投与群のうち 3 匹のカタレプシー惹起作用の評価ができなかった。
b) 運動失調のため、600 mg/kg 投与群のうち 2 匹、1000 mg/kg 投与群のうち 3 匹のカタレプシー惹起作用の評価ができなかった。
c) 運動失調のため、100 mg/kg 投与群のうち 2 匹、300 mg/kg 投与群のうち 2 匹、1000 mg/kg 投与群のうち 7 匹のカタレプシー惹起作用の評価ができなかった。また、1000 mg/kg 投与群のうち 1 匹は突然死（acute death）により評価ができなかった。
d) 60 mg/kg 以上の投与群では筋弛緩と運動失調のためカタレプシー惹起作用の評価ができなかった。
e) 10 匹のうち 4 匹死亡のため、1000 mg/kg 投与群のカタレプシー惹起作用の評価ができなかった。

3.1.2　ブラジキネジアに対する作用

マウスポールテスト（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31、試験 7602 参考資料 4.2.1.2.03）を用いて、ルラシドンのブラジキネジアに対する作用を評価した。

1 群 14 匹～30 匹のマウスにルラシドンあるいは対照薬を経口投与し、1 時間後に垂直に立てた 45 cm の棒（直径 8 mm）にマウスを上向きに置いた。マウスが下向きに回転するために要する回転時間（T_{turn}）と床面まで降下する時間（T_{total}）を測定し、溶媒対照群と比べて T_{total} を有意に増加させる最小有効用量を統計的に算出した。

ルラシドンのブラジキネジアを惹起する作用は対照薬に比べ極めて弱く、1000 mg/kg まで有意な運動失調（回転及び降下動作の遅延）を起こさなかった（表 2.6.2. 3-2 参照）。

ルラシドン及び対照薬をブラジキネジア惹起作用の効力（mg/kg）の強い順に並べると、ハロペリドール>リスペリドン>クロルプロマジン=サーチンドール=オランザピン>チオリダジン、ジプラシドン>チアプリド>>ルラシドンの順であった。経口投与したクロザピンは 30 mg/kg まで下降時間の延長作用を示さなかったが、強い筋弛緩作用及び運動失調のため上記以上の高用量での評価ができなかった。

表 2.6.2. 3-2 ルラシドン及び対照薬のブラジキネジア惹起作用

化合物	用量（mg/kg、経口）	最小有効用量 MED (mg/kg、経口) [a)]	試験番号
ルラシドン	100, 300, 1000	>1000	7031 参 4.2.1.1.31
リスペリドン	0.3, 1, 3, 10	3	7031 参 4.2.1.1.31
オランザピン	3, 10	10	7602 参 4.2.1.2.03
サーチンドール	3, 10, 30	10	7602 参 4.2.1.2.03
ジプラシドン	10, 30	30	7602 参 4.2.1.2.03
クロザピン	10, 30	>30 [b)]	7031 参 4.2.1.1.31
ハロペリドール	0.3, 1, 3, 10	1	7031 参 4.2.1.1.31
クロルプロマジン	3, 10, 30	10	7031 参 4.2.1.1.31
チオリダジン	10, 20, 30	30	7031 参 4.2.1.1.31
チアプリド	30, 100, 300, 1000	100	7031 参 4.2.1.1.31

a)　マウスが床面まで降下する時間を増加させる最小有効用量
b)　60 mg/kg 投与群は筋弛緩と運動失調のためブラジキネジア惹起作用を評価できなかった。
参、は参考資料を示す

3.1.3　筋固縮に対する作用

ラットポーテストを用いてルラシドンの運動失調作用について評価した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31、試験 7630 参考資料 4.2.1.2.05、試験 7114 参考資料 4.2.1.2.04）。

1 群 12 匹のラットにルラシドンあるいは対照薬を経口投与した。投与 1 時間後に、ポーテスト用観察ステージの穴（直径：前肢 4 cm、後肢 5 cm）にラットの四肢を入れ、どちら

か一方の前肢を引き抜くまでの時間（FRT）とどちらか一方の後肢を引き抜くまでの時間（HRT）を測定した。FRT の延長を筋固縮の指標として用いた。

ルラシドンは 1000 mg/kg までポーテストにおける FRT の延長がみられなかったが、対照薬ではそれよりも低用量で FRT 延長がみられた（表 2.6.2. 3-3 参照）。ハロペリドール、クロルプロマジン、クロザピン、リスペリドン、オランザピン、ジプラシドンは用量依存的に FRT を延長した。これらの経口投与における最小有効用量はそれぞれ 1、30、300、30、30、100 mg/kg であった。チオリダジン、サーチンドール、チアプリドは 1000 mg/kg まで FRT を延長しなかった。ハロペリドールとクロルプロマジンは FRT を延長するのと同じ用量で HRT を有意に延長した。ルラシドン、チオリダジン、チアプリド、クロザピン、リスペリドン、オランザピン、サーチンドール、ジプラシドンは FRT よりも低用量で HRT を延長し、その経口投与における最小有効用量は 300、1000、1000、100、10、10、100、10 mg/kg であった。

表 2.6.2. 3-3 ルラシドン及び対照薬の筋固縮に対する作用

化合物	用量 (mg/kg、経口)	最小有効用量 MED (mg/kg、経口) [a)]	試験番号
ルラシドン	30, 100, 300, 1000	>1000	7031 参 4.2.1.1.31
リスペリドン	1, 3, 10, 30	30	7031 参 4.2.1.1.31
オランザピン	3, 10, 30, 100	30	7114 参 4.2.1.2.04
サーチンドール	30, 100, 300, 1000	>1000	7630 参 4.2.1.2.05
ジプラシドン	10, 30, 100, 300, 1000	100	7630 参 4.2.1.2.05
クロザピン	10, 30, 100, 300	300	7031 参 4.2.1.1.31
ハロペリドール	1, 3, 10, 30	1	7031 参 4.2.1.1.31
クロルプロマジン	3, 10, 30, 100, 200	30	7031 参 4.2.1.1.31
チオリダジン	30, 100, 300, 1000	>1000	7031 参 4.2.1.1.31
チアプリド	30, 100, 300, 1000	>1000	7031 参 4.2.1.1.31

a) FRT の最小有効用量
参、は参考資料を示す

3.1.4　ジストニアに対する作用

ハロペリドール感作コモンマーモセットを用いて、ルラシドンの急性ジストニア惹起作用について対照薬との比較検討を行った（試験 L0154 参考資料 4.2.1.2.11）。

ハロペリドールを 1.25 mg/kg の用量で週 2 回、30 週間経口投与し、急性ジストニア様症状の発現が認められた雌雄各 3 頭のマーモセットを用いた。これらの動物にルラシドン及び臨床において錐体外路症状を誘発することが知られている対照薬を投与した。

発現症状は次のような症状が認められた場合にジストニア様症状とした。異常行動（ケージの壁、天井を頭で押し続けるなど）、異常歩行（旋回や腰高など）、異常姿勢（体幹の

捻転など)、頭部から頚部の異常（捻転など)、四肢伸展、四肢の異常運動、口腔の異常（舌の異常突出、舌なめずり、咬む)。鎮静、運動亢進、閉眼や振戦などの他の神経症状も記録した。各行動・症状観察後、更にカタレプシーの評価を行った。すなわち、動物を捕獲して飼育室壁に立てかけた金属製網に頭部を下方に向けて捕まらせ、手を離してから静止した時間を計測し、動物が 5 秒以上静止状態にあればカタレプシー発現とした。

ハロペリドール、ブロムペリドール及びリスペリドンでは、最大臨床用量付近でジストニア様症状の発現が認められた。また、チアプリドでは最大臨床用量の 10 倍量で 6 例中 5 例にジストニア様症状が認められた。一方、ルラシドンでは 6 例中 2 例にジストニア様症状がみられたが、ハロペリドールと比較すると約 80 倍弱い作用と考えられた。クロザピンでは最大臨床用量の 10 倍量でもジストニア様症状が認められなかった。非抗精神病薬であるジアゼパムあるいは媒体ではジストニア様症状を発現しなかった。また、ハロペリドールにより誘発されるジストニア様症状は抗コリン剤であるトリヘキシフェニジルの前処置により抑制された。これらの試験結果を表 2.6.2. 3-4 にまとめた。

これらのことから、ルラシドンはリスペリドン、ハロペリドール、クロルプロマジン、チオリダジン、ブロムペリドール及びスルピリドと比較してジストニア様症状を発現させにくいことが示唆された。

表 2.6.2. 3-4 ルラシドン及び対照薬の急性ジストニア惹起作用

化合物	基準量（臨床用量）mg/kg/day	ジストニア様症状が発現した動物数 (n=6)				
		0.3 (a)	1 (a)	3 (a)	10 (a)	30 (a)
ルラシドン	0.96	ND	0	ND	2	6
リスペリドン	0.12	ND	3	6	6	6
クロザピン	9.00	ND	0	0	0	ND
ハロペリドール	0.12	ND	2	6	6	ND
クロルプロマジン	2.00	ND	0	5	6	6
チオリダジン	1.80	ND	0	0	6	ND
チアプリド	2.50	ND	0	1	5	6
ブロムペリドール	0.36	0	6	6	ND	ND
スルピリド	12.00	ND	0	1	6	ND
ジアゼパム	0.40	ND	0	ND	0	ND
トリヘキシフェニジル(b)	0.20	ND	6	ND	2	ND
媒体(c)	0	ND	0	ND	ND	ND

ND：実施せず
(a) 基準量の倍数 (b) トリヘキシフェニジル投与後 30 分にハロペリドール 1.25 mg/kg/day を経口投与
(c) 0.5%メチルセルロース水溶液

3.2 中枢抑制作用

マウスにおける自発運動量抑制作用、ヘキソバルビタール麻酔増強作用、筋弛緩作用、協調運動抑制作用及び最大電撃けいれん抑制作用について、ルラシドン及び対照薬の作用

を評価した（試験 7077 参考資料 4.2.1.2.06、7064 参考資料 4.2.1.2.07、7016 参考資料 4.2.1.2.08、7592 参考資料 4.2.1.1.11）。

表 2.6.2. 3-5 ルラシドン及び対照薬の中枢抑制作用

化合物	ED_{50} (mg/kg)				
	自発運動量抑制	ヘキソバルビタール麻酔増強	筋弛緩	協調運動抑制	最大電撃けいれん抑制
ルラシドン	9.9	>1000	>1000	250	>1000
リスペリドン	0.15	1.5	11	1.8	>100
オランザピン	2.1	8.3	11	5.2	>100
サーチンドール	4.5	9.7	20	8.7	>1000
ジプラシドン	9.4	14	110	19	>1000
クロザピン	8.5	8.2	32	8.7	>30
ハロペリドール	0.73	11	33	2.7	99
クロルプロマジン	5.8	11	23	4.5	150
チオリダジン	17	28	110	43	>100

数値は経口投与 1 時間後の試験で得られた ED_{50}（mg/kg）を示す。オランザピンとサーチンドールの結果は試験 7064 参考資料 4.2.1.2.07 から、ジプラシドンの結果は試験 7016 参考資料 4.2.1.2.08（自発運動量抑制、ヘキソバルビタール麻酔増強、協調運動抑制、筋弛緩について）及び試験 7592 参考資料 4.2.1.1.11（筋弛緩と最大電撃けいれん抑制について）から、そのほかの結果は試験 7077 参考資料 4.2.1.2.06 から得た。

3.2.1　自発運動量抑制作用

マウスにおけるルラシドンの自発運動量に対する抑制作用を評価した（試験 7077 参考資料 4.2.1.2.06、試験 7064 参考資料 4.2.1.2.07、試験 7016 参考資料 4.2.1.2.08）。

1 群 5 匹のマウスにルラシドンあるいは対照薬を投与し、その 1 時間後に測定ケージに入れ、運動量測定装置を用いて 10 分間の自発運動量を測定した。10 群（合計 50 匹）について測定を行った。溶媒投与群の運動量に対する抑制率より、自発運動量を 50%抑制する用量 ED_{50} 値を算出した。

ルラシドンは用量依存的にマウス自発運動量を抑制し、その ED_{50} 値は 9.9 mg/kg であった（表 2.6.2. 3-5 参照）。対照薬もマウスの自発運動量を抑制した。その効力（mg/kg）の強い順に並べると、リスペリドン>ハロペリドール>オランザピン>サーチンドール>クロルプロマジン≥クロザピン≥ジプラシドン≥ルラシドン≥チオリダジンの順であった。

マウスにおいて一般に中枢ドパミン神経の阻害が自発運動量を抑制するとされているので、本試験で得られた自発運動量の抑制作用に被験物質の抗ドパミン活性が寄与していることが考えられた。