表 2.6.2. 3-6 ルラシドンと対照薬のマウスにおける中枢抑制作用の試験用量

化合物	用量 (mg/kg、経口)				
	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	3, 10, 30	3, 10, 30, 100, 300, 700, 1000	3, 10, 30, 100, 300, 700, 1000	100, 300, 700	3, 10, 30, 100, 300, 600, 1000
リスペリドン	0.1, 0.3, 1, 3	0.1, 0.3, 1, 3	3, 10, 30	1, 3, 10, 30	100
オランザピン	1, 3, 10	3, 10, 30	1, 3, 10, 30	1, 3, 10, 30	3, 10, 30, 100, 300 a), 1000 a)
サーチンドール	1, 3, 10, 30	3, 10, 30	3, 10, 30, 100	3, 10, 30, 100	3, 10, 30, 100, 300, 1000
ジプラシドン	1, 3, 10	3, 10, 30	1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000	1, 3, 10, 30	10, 30, 100, 300, 1000
クロザピン	3, 10, 30	3, 10, 30	10, 30, 70	3, 10, 30	3, 10, 30
ハロペリドール	0.1, 0.3, 1, 3	3, 10, 30	10, 20, 30, 50	1, 3, 10	20, 50, 100, 300 b)
クロルプロマジン	3, 5, 10, 20	3, 10, 30	10, 20, 30	1, 3, 10	10, 20, 30, 100, 300
チオリダジン	3, 10, 30, 100	10, 30, 100	30, 100, 300	3, 10, 30, 100	10, 30, 100

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 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）及び 7592 参考資料 4.2.1.1.11（筋弛緩、最大電撃けいれん抑制）から、その他の結果は試験 7077 参考資料 4.2.1.2.06 から得た。

a) 300 mg/kg 投与群のうち 8 匹、1000 mg/kg 投与群のうち 10 匹が突然死（acute death）したため試験できなかった。

b) 300 mg/kg 投与群のうち 4 匹が突然死（acute death）したため試験できなかった。

3.2.2　ヘキソバルビタール麻酔増強作用

マウスにおけるルラシドンのヘキソバルビタール麻酔増強作用を評価した（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）。

1 群 9～10 匹のマウスにルラシドンあるいは対照薬を投与した（表 2.6.2. 3-6 参照）。その 1 時間後にヘキソバルビタール（70 mg/kg/10 mL）を腹腔内投与し、正向反射の消失時間を測定した。溶媒投与群の正向反射の消失時間の平均値の 2 倍を越える正向反射の消失時間を示したマウスを「麻酔増強作用あり」とし、各用量での増強発生率から 50%の動物で麻酔増強作用を示す用量 ED_{50} 値を算出した。測定は最大 3 時間まで行った。

ルラシドンがヘキソバルビタール麻酔（正向反射の消失時間）の増強作用を有意に示したのは 700 mg/kg 及び 1000 mg/kg と高用量のみであった（表 2.6.2. 3-5 参照）。更に、ヘキソバルビタール麻酔増強作用（溶媒投与群の平均値の 2 倍を超える麻酔時間）を示したマウスは 1000 mg/kg においても 10 匹中 4 匹であった。これよりその ED_{50} 値は 1000 mg/kg 以上といえる。一方、対照薬は低用量から麻酔増強作用を示し、その ED_{50} 値は 1.5～28 mg/kg であった。

3.2.3　筋弛緩作用

マウスにおけるルラシドンの筋弛緩を引き起こす作用について評価した（試験 7016 参考資料 4.2.1.2.08、7077 参考資料 4.2.1.2.06、7064 参考資料 4.2.1.2.07、7592 参考資料 4.2.1.1.11）。

1 群 10 匹のマウスにルラシドンあるいは対照薬を経口投与した（表 2.6.2. 3-6 参照）。その 1 時間後にマウスの両前肢を高さ 30 cm の水平に張った針金に掛けて、懸垂試験を行った。試行は連続して 3 回行い、15 秒以内に後肢を針金に掛けられない試行が 2 回以上あった動物は「筋弛緩作用あり」と判定した。筋弛緩の出現率より、50%の動物で筋弛緩作用を示す用量 ED_{50} 値を算出した。

ルラシドンは 1000 mg/kg 投与でもほとんど筋弛緩作用を示さなかった（10 例中 1 例作用あり；ED_{50} 値>1000 mg/kg）（表 2.6.2. 3-5 参照）。一方、対照薬は用量依存的にマウスに筋弛緩を引き起こし、その効力（mg/kg）の強い順に並べると、リスペリドン=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≥ハロペリドール>ジプラシドン=チオリダジンの順であった。

3.2.4　協調運動抑制作用

マウスにおけるルラシドンの協調運動に対する障害作用について評価した（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）。

試験前日に回転棒（直径 3 cm の棒を水平に配置し 6 rpm で回転させた）上に回転方向と逆向きにマウスを乗せ、棒上に 2 分間以上留まることができたマウスを選別した。更に試験当日に同じ試行を行い、棒上に 1 分間以上留まることができたマウスを試験に用いることとして、ルラシドンあるいは対照薬を経口投与した（表 2.6.2. 3-6 参照）。1 時間後に回転棒に乗せ、1 分間以上留まることができなかった場合に、「協調運動抑制作用あり」と判定した。協調運動抑制作用の出現率より、50%の動物で抑制作用を示す用量 ED_{50} 値を算出した。

ルラシドンは比較的高用量（100～700 mg/kg）で協調運動抑制作用を示し、ED_{50} 値は 250 mg/kg であった。一方、対照薬は低用量から協調運動抑制作用を示し、その ED_{50} 値は 1.8～43 mg/kg であった（表 2.6.2. 3-5 参照）。

3.2.5　最大電撃けいれん抑制作用

マウスにおけるルラシドンの最大電撃けいれん抑制作用について評価し対照薬の作用と比較した（試験 7077 参考資料 4.2.1.2.06、7064 参考資料 4.2.1.2.07、7592 参考資料 4.2.1.1.11）。

1 群 10 匹のマウスにルラシドンあるいは対照薬を経口投与した（表 2.6.2. 3-6 参照）。1 時間後に 16 mA、0.2 秒の電撃刺激をマウスの両眼窩に与えた。刺激直後における強直性けいれん発現の有無を観察した。けいれんの発現が見られなかった場合、「最大電撃けいれん抑制作用あり」と判断し、50%の動物でけいれんを抑制する用量 ED_{50} 値を算出した。

ハロペリドールとクロルプロマジンは用量依存的にけいれん抑制作用を示し、ED_{50} 値は

それぞれ 99 mg/kg 及び 150 mg/kg であった。一方、ルラシドン、チオリダジン、クロザピン、リスペリドンは試験した用量では電撃けいれん抑制作用を示さず、ED_{50} 値は算出できなかった（表 2.6.2. 3-5 参照）。

3.3　その他の薬力学的作用

ルラシドンは 5-HT_3、5-HT_4、ノルアドレナリン β、$β_1$、$β_2$、アデノシン A_1、A_2、ベンゾジアゼピン、コレシストキニン CCK_A、CCK_B、L 型 Ca^{2+} チャネル、N 型 Ca^{2+} チャネル、$GABA_A$、（グルタミン酸）、AMPA、カイニン酸、NMDA、グリシン、ヒスタミン H_1、ムスカリン M_1/M_2、ニコチン、オピオイド、シグマ受容体、5-HT/ドパミン再取り込み部位に対しては弱い結合親和性しか示さず、IC_{50} 値は>1000 nmol/L であった（試験 7078　参考資料 4.2.1.1.28）。

試験 6965　資料 4.2.1.2.09 及び [redacted] 資料 4.2.1.1.21 でルラシドンのヒスタミン H_1 受容体への結合親和性を、心筋活動電位に対する機能的な影響を評価するために試験 7232 資料 4.2.1.2.10 では種々のイオンチャネルに対するルラシドンの結合親和性を評価した。

3.3.1　ルラシドンと対照薬の In vitro ヒスタミン受容体結合特性

いくつかの抗精神病薬はヒスタミン H_1 受容体を拮抗することで鎮静や眠気（hypnosis）を引き起こすことが知られている。そこでルラシドンのヒスタミン H_1 受容体に対する結合親和性を評価した（試験 6965　資料 4.2.1.2.09、[redacted] 資料 4.2.1.1.21）。

モルモット全脳から調製した膜標品をヒスタミン H_1 受容体画分とし、^{3}H-ピリラミンの結合に対する影響を見たところ、ルラシドンはほとんど影響を与えなかった。その IC_{50} 値は>1000 nmol/L であった。一方、対照薬はヒスタミン H_1 受容体に対して高い結合親和性を示した（表 2.6.2. 3-7 参照）。

ヒスタミン H_1 受容体は動物種によって性質が異なっているため、化合物の結合親和性も種で異なっている。しかし、H_1 受容体への抗精神病薬の結合親和性の相違はモルモットとヒト間では小さいことが知られている [34]。以上の結果より、対照薬と比べ、ルラシドンは臨床において眠気や鎮静などの中枢作用を起こしにくい可能性が示唆される。

表 2.6.2. 3-7 ルラシドン及び対照化合物のヒスタミン H_1 受容体に対する結合親和性

受容体	種	由来	標識リガンド	化合物	結合親和性 K_i 又は IC_{50} (nmol/L)
H_1	モルモット	全脳	^{3}H-ピリラミン	ルラシドン	>1000 [a)]
				クロザピン	2.02
				リスペリドン	3.46
				クロルプロマジン	4.61
				チオリダジン	12.0
				フルフェナジン	13.2
				トリフルオペラジン	33.2
				ハロペリドール	330

a) IC_{50}

3.3.2　In vitro イオンチャネル結合特性

心筋活動電位に対する機能的な影響を評価するために、ルラシドンとクロルプロマジン（定型抗精神病薬）の L 型 Ca^{2+}チャネル、K^+チャネル、Na^+チャネルの種々の結合サイトへの結合親和性を検討した（試験 7232 資料 4.2.1.2.10）。

ルラシドンは Ca^{2+}チャネルのフェニルアルキルアミン部位及び電位依存性 Na^+チャネルに対して弱い結合親和性を示し、K_i 値はそれぞれ 641 nmol/L 及び 398 nmol/L であった。また、ルラシドンは Ca^{2+}チャネルのジヒドロピリジン部位及びベンゾチアゼピン部位、A 型 K^+チャネル、電位依存性 K^+チャネル、アデノシン 5-三リン酸（ATP）感受性 K^+チャネルに対して極めて低い結合親和性しか示さず、IC_{50} 値は>1000 nmol/L であった（表 2.6.2. 3-8 参照）。

表 2.6.2. 3-8 ルラシドン及びクロルプロマジンの各種イオンチャネルに対する結合親和性

イオンチャネル	種	由来	標識リガンド	ルラシドンの結合親和性 K_i 又は IC_{50} (nmol/L)	クロルプロマジンの結合親和性 K_i 又は IC_{50} (nmol/L)
L 型 Ca^{2+}チャネル					
ジヒドロピリジン部位 a)	ラット	大脳皮質	^{3}H-ニトレンジピン	>1000 b)	実施せず
ベンゾチアゼピン部位	ラット	大脳皮質	^{3}H-ジルチアゼム	>1000 b)	>1000 b)
フェニルアルキルアミン部位	ラット	全脳	(-)-^{3}H-D-888	641±190	569±110
K^{+}チャネル					
K_A チャネル	ラット	大脳皮質	^{125}I-デンドロトキシン	>1000 b)	>1000 b)
K_{ATP} チャネル	ハムスター	膵β細胞	^{3}H-グリブリド	>1000 b)	>1000 b)
K_V チャネル	ラット	前脳	^{125}I-チャリブドトキシン	>1000 b)	>1000 b)
Na^{+}チャネル	ラット	全脳 c)	^{3}H-バトラコトキシン	398±78	>1000 b)

a) L 型 Ca^{2+}チャネルに対する数値は試験 7078 参考資料 4.2.1.1.28 より得た。
b) IC_{50}
c) 小脳を除く

4. 安全性薬理試験

ルラシドンの中枢神経系、心血管系、呼吸系、自律神経系、内分泌系、泌尿器系、消化器系及び平滑筋に及ぼす作用を in vitro 及び in vivo 試験で評価した。

4.1 一般症状・行動

雄ラット（Sprague-Dawley 系）にルラシドン（1、10、100 mg/kg）を単回経口投与し、投与後 1、2、4、6 及び 24 時間の各時点で一般症状及び行動を Irwin の多次元観察法に従い観察した（試験 G0011 資料 4.2.1.3.01）。投与前には動物を観察用ケージ内に 30 分間以上入れ順化させた。観察者による主観的な判断を避けるために観察はブラインドで実施した。動物は観察用ケージ馴化開始から投与後 6 時間の観察完了時まで絶水・絶食とした。また、動物のハンドリング時の観察、ハンドリング後のケージ内での観察及び刺激反応性の検討も行った。

ルラシドンは 1 mg/kg においては影響を及ぼさなかった。10 mg/kg では探索行動及び自発運動の低下、半眼が認められたが、24 時間後には消失した。100 mg/kg では探索行動及

び自発運動の低下、半眼に加えて、身づくろいの減少及び接触に対する反応性の低下が認められたが、これらの症状も 24 時間後には消失した。D_2 受容体は自発運動と関連があると考えられていることから [35]、探索行動及び自発運動の低下は、ルラシドンの D_2 受容体に対する拮抗作用によるものと考えられた。

4.2　中枢神経系に対する作用

高用量のルラシドンをウサギに静脈内投与すると、自発脳波を徐波化させた（試験 7082 参考資料 4.2.1.3.02）。また、経口投与で APO 誘発イヌ嘔吐作用を抑制した（試験[redacted] 資料 4.2.1.3.05）。その他の中枢神経系に対する著明な作用（すなわち、アセチルコリン神経系に対する影響、低酸素に対する影響、脳血流に対する作用、けいれん助長作用、アドレナリン神経系に対する影響）は認められなかった（試験 6932 資料 4.2.1.3.03、試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31、試験 7055 参考資料 4.2.1.3.24、試験 7241 参考資料 4.2.1.3.04）。これらの試験結果を表 2.6.2. 4-1 にまとめた。

表 2.6.2. 4-1 ルラシドンの中枢神経系に対する作用まとめ

試験項目	動物	投与経路	測定項目	試験結果		試験番号
				ルラシドン	対照薬	
脳波	ウサギ	静脈内	自発脳波	0.1 mg/kg まで作用なし 1 mg/kg で徐波化	ハロペリドール：0.3 mg/kg において徐波化 a)	7082 参考資料 4.2.1.3.02
			脳波覚醒反応	1 mg/kg まで作用なし	ハロペリドール：0.3 mg/kg において閾値上昇 a)	
脳血流量	ラット	静脈内	脳血流量（大脳皮質）	1 mg/kg まで作用なし	実施せず	7055 参考資料 4.2.1.3.24
けいれん誘発	マウス	経口	電撃誘発けいれん助長	1000 mg/kg まで作用なし	ハロペリドール：30 mg/kg まで作用なし リスペリドン：30 mg/kg で助長作用あり	6932 資料 4.2.1.3.03
嘔吐反応	イヌ	経口	アポモルヒネ誘発嘔吐の発現例数、回数	0.3 mg/kg 以上で用量依存的に嘔吐を抑制	実施せず	[redacted] 資料 4.2.1.3.05
抗コリン作用	マウス	経口	オキソトレモリン誘発振戦	ED_{50}>1000 mg/kg	ハロペリドール：ED_{50}=23 mg/kg b)	7031 参考資料 4.2.1.1.31
低酸素誘発致死	マウス	経口	減圧開始から呼吸停止までの時間	100 mg/kg まで作用なし	ハロペリドール：3 mg/kg まで作用なし リスペリドン：0.3 mg/kg 以上で短縮	7031 参考資料 4.2.1.1.31
	マウス	経口	KCN 投与から心臓停止までの時間	100 mg/kg まで作用なし	実施せず	7031 参考資料 4.2.1.1.31
抗ノルアドレナリン作用	ラット	経口	ノルアドレナリン致死	ED_{50}>1000 mg/kg	ハロペリドール：ED_{50}>300 mg/kg リスペリドン：ED_{50}=1.7 mg/kg	7031 参考資料 4.2.1.1.31 7241 参考資料 4.2.1.3.04
	マウス	経口	眼瞼下垂	ED_{50}= 約 1000 mg/kg	ハロペリドール：ED_{50}=6.3 mg/kg リスペリドン：ED_{50}=0.68 mg/kg	7031 参考資料 4.2.1.1.31 7241 参考資料 4.2.1.3.04

KCN=シアン化カリウム

a) ハロペリドールの結果は大野ら[36]の報告より引用した。
b) ハロペリドールの結果は Hirose, et al.[37]の報告より引用した。

4.2.1　ウサギ脳波に対する作用

ウサギにおける、自発脳波、脳波覚醒反応、脳波漸増反応、海馬後発射に対するルラシドン（0.01、0.1、1 mg/kg、静脈内投与）の影響を評価した（試験 7082　参考資料 4.2.1.3.02）。ルラシドンは 1 mg/kg 投与で自発脳波を徐波化したが、覚醒反応、漸増反応あるいは海馬後発射に対しては影響を与えなかった。これらの結果から、ルラシドンの中枢抑制作用は比較的弱いことが示唆された。

4.2.1.1　自発脳波に対する作用

1 群 5～6 羽のウサギを用いた。エーテル麻酔下で気管カニューレを挿入した後、脳定位固定装置に固定した。この際、圧迫部位に塩酸リドカイン注射液を皮下投与し局所麻酔を施した。その後、頭蓋骨の必要部位に小穴を開け、左側大脳皮質運動領硬膜上に銀球電極を置き、同側海馬にステンレス製同芯型双極電極を刺入した。不関電極は前頭骨上に設置した。手術終了後、エーテル麻酔を中止し、術創面にキシロカインスプレーを噴霧し局所麻酔した。動物の体温は加温パッドで 36.5～37.5°C に維持した。

0.01、0.1、1 mg/kg のルラシドンを耳縁静脈から緩徐に投与し、大脳皮質と海馬脳波の測定は単極誘導として脳波計及びポリグラフを用いて記録した。ルラシドン投与 20 分前から投与後 50 分まで記録し、投与前及び投与後 5、15、30、45 分の各時点における 5 分間の脳波所見から覚醒脳波（大脳皮質での低振幅速波及び海馬での明瞭なシータ律動波が認められる所見）の出現率（覚醒脳波出現時間/5 分×100%）を算出した。同時に、自発脳波は 2 分間隔で連続的に医用データ処理装置に取り込み、信号を A/D 変換するとともに 1 回の解析時間を 10.2 秒としてパワースペクトルを求め、これを 8 回（合計 81.6 秒）加算平均して各周波数帯（デルタ波：0.5～3.5 Hz；シータ波：4～7 Hz；アルファ波：8～13 Hz；ベータ波：14～25 Hz）の平均パワー値を算出した。周波数解析はルラシドン投与前の 20 分間と投与後 5、15、30、45 分の各時点で 6 分間行った。

すべての試験において、ルラシドンの投与前の自発脳波は覚醒型及び安静型脳波の両者が混在する脳波所見であった。すなわち、覚醒状態では大脳皮質に低電位速波が、海馬には 4～7 Hz の明瞭なシータ律動波が認められた。安静時には、大脳皮質脳波は高電位徐波化し、海馬のシータ律動は脱同期化し不規則な脳波パターンを示した。安静時であっても、音など外部刺激により直ちに覚醒脳波パターンを呈した。また、ウサギ脳波は溶媒である 25%ポリエチレングリコール（PEG）投与によって何ら影響を受けなかった。

ルラシドンは 0.01 及び 0.1 mg/kg 静脈内投与では自発脳波に対してほとんど影響を与えなかった。ルラシドン 1 mg/kg 投与により投与後 5～15 分をピークに安静型脳波所見（大脳皮質脳波の高電位徐波化と海馬脳波におけるシータ波律動の脱同期化）が認められた。また、同変化は脳波の周波数解析においても認められ、ルラシドン 1 mg/kg 投与により大脳皮質脳波でのデルタ波成分が増加し海馬脳波でのシータ波成分が減少する傾向を示した。

今回検討したいずれの動物においても、スパイク波や痙攣波等の異常脳波の出現は認められなかった。

同様の試験をハロペリドールとクロルプロマジンの 2 つの対照薬で実施したところ、それぞれ 0.3 mg/kg 及び 0.1 mg/kg の静脈内投与によりウサギの自発脳波を徐波化した[36]。

4.2.1.2　脳波覚醒反応及び漸増反応に対する作用

1 群 4～5 羽のウサギを用いた。ウサギに自発脳波測定時と同様の手術を施した。エーテル麻酔下で気管カニューレを挿入し頭部を固定し、大脳皮質運動領硬膜と海馬に記録電極を装着した。更に、脳波覚醒反応及び脳波漸増反応を得るために、中脳網様体及び視床正中核に刺激電極を刺入した。電気刺激装置を用いて、脳波覚醒反応は中脳網様体に持続 1 msec、頻度 200 Hz 及び 0.3～0.8 V からなる高頻度矩形波刺激を、漸増反応は視床正中核に持続 2 msec、頻度 8 Hz 及び 1.7～1.8 V からなる矩形波刺激をそれぞれ 10 秒間与えることによって誘発した。

ルラシドン 0.1 及び 1 mg/kg をゆるやかに耳縁静脈から静脈内投与し、投与前及び投与後 5、15、30、45 分において脳波覚醒反応あるいは漸増反応を起こす刺激閾値を測定した。刺激閾値の変化を処置前に対するパーセンテージで表し、ルラシドンの影響を評価した。

ルラシドンの上記試験における自発脳波に対する影響は比較的弱く、高用量でのみ脳波の徐波化作用を示したことから、脳波覚醒反応及び漸増反応の評価は 0.1、1 mg/kg でのみ行った。

ルラシドン 0.1 及び 1 mg/kg 投与では、中脳網様体刺激による覚醒反応の刺激閾値に対して有意な影響を与えなかった。また、各測定点における脳波漸増反応を誘発する刺激閾値に対して有意な影響を与えなかった。これに対し、同じ方法で実施した 2 つの対照薬の試験[36]において、ハロペリドール（0.3 mg/kg、静脈内投与）及びクロルプロマジン（0.3 mg/kg、静脈内投与）はいずれも中脳網様体刺激による覚醒反応の閾値を有意に上昇させた。

4.2.1.3　海馬後発射反応に対する作用

1 群 4 羽のウサギを用いた。手術は自発脳波試験と同様に行った。エーテル麻酔下で気管カニューレを挿入し頭部を固定した後、記録電極を大脳皮質運動領硬膜と海馬に装着した。更に海馬後発射反応を得るために、海馬脳波記録部位の内側部に刺激電極を刺入し電気刺激装置を用いて、持続 0.5 msec、頻度 20 Hz 及び 3.0～4.0 V からなる矩形波刺激を 10 秒間与えた。

ルラシドンは耳縁静脈から緩徐に静脈内投与し、投与前及び投与後 5、15、30 分における海馬後発射の持続時間を測定した。各測定点における海馬後発射の持続時間の変化は投与前値のパーセントとして表し、ルラシドンの痙攣助長作用を評価した。

海馬に高頻度刺激を与えると、30～70 秒続く発作性後発射波が認められた。ルラシドン 0.01 及び 1 mg/kg 静脈内投与では、海馬後発射の持続時間に明らかな作用を示さなかった。

これに対し、同様に実施した対照薬の試験[36]では、クロルプロマジンは海馬後発射時間

を延長する傾向を示した。

4.2.2　脳血流量に対する作用

25%PEG に溶解させた 0.1、0.3、1 mg/kg のルラシドン静脈内投与による、Wistar ラット（1 群 5～6 匹）の脳血流量に対する影響を評価した（試験 7055 参考資料 4.2.1.3.24）。この試験では血圧についても評価し、結果のまとめを 2.6.2.4.3.2.1 項に示した。

頭頂皮質にレーザードップラプローブを装着したラットを用いて、ルラシドン静脈内投与前と投与後における脳血流量の変化を測定した。同時に血圧を測定し、更に化合物投与と血液採取の目的で、抱水クロラール麻酔下でラットの左右大腿動脈、左側大腿静脈にヘパリン水溶液を満たしたポリエチレンチューブ製のカニューレを留置した。頭部を脳定位固定装置に固定し、左側頭頂骨の頭蓋に骨窓を作り、硬膜を除去し、脳血流量プローブを脳表面に装着した。この時点で脳表面が損傷した動物は試験から除外した。血圧は血圧トランスデューサー及び圧歪アンプ、脳血流量はレーザードップラ式脳血流計で測定した。その後、ラットをガラミンで無動化し人工呼吸下においた。

ラットは術中は完全に麻酔下におき、術創面をキシロカインスプレーを用いて局所麻酔した。血圧及び脳血流が安定したラットに、ルラシドンを 2 分間かけて緩徐に投与した。ルラシドン投与の 1 分前、投与直後、1、3、5、20 分後に血圧及び脳血流量を測定した。ルラシドン投与前及び 20 分後に微量（0.1 mL）の血液サンプルを採取し、血液ガス分析装置を用いて血液ガスパラメータ（酸素分圧 PO_2、二酸化炭素分圧 PCO_2 及び pH）を測定した。

ルラシドン 0.1、0.3 mg/kg の静脈内投与で血圧、脳血流量に対する影響はなかった。また、ルラシドンは血液ガスパラメータにも明らかな作用を示さなかった。

脳血流量の制御に関しては主として 2 つの機序が提唱されている。一つは、血圧変化を介する作用、もう一つは二酸化炭素など化学的因子による化学調節である[38]。ルラシドンの血液ガスパラメータの評価において、処置前及び処置後に明らかな変化は認められなかった。これより、ルラシドンは血液化学因子に影響を与えないと考えられる。

ルラシドン 1 mg/kg の静脈内投与では、血圧を一過性に低下させたが、脳血流量には明らかな変化を与えなかった。ルラシドンは麻酔下ネコへの静脈内投与により血圧を低下させる作用が認められている（試験[redacted]資料 4.2.1.3.14）。また、ルラシドンはアドレナリン α_1 受容体に比較的弱い結合親和性（K_i＝47.9 nmol/L）を有する。これらより、本試験での麻酔ラットにおける最高用量での一過性の血圧低下は α_1 受容体の拮抗作用を介していることが考えられる。しかし、ルラシドンの血圧低下作用は軽微で一過性であり、脳血流の変化を伴うものではなかった。

このことから、ルラシドンは 0.1 及び 1 mg/kg の静脈内投与では脳血流量に影響を与えないことが示唆される。

4.2.3　けいれんに対する作用

ddY マウスを用いてルラシドン及び対照薬の電撃けいれん助長作用の有無を評価した（試験 6932 資料 4.2.1.3.03）。ルラシドンの用量は 1000 mg/kg までとし、対照薬の用量はこれまでに評価した抗ドパミン活性（MAP 誘発運動亢進の抑制）の ED_{50} を基準に設定した。ED_{50} の 30 倍以上の用量を投与した。

1 群 10 匹のマウスにルラシドン又は対照薬（表 2.6.2. 4-2 参照）を経口投与し、1 時間後に銀球電極を通じて 8 mA、0.2 秒の電撃刺激をマウスの両眼窩に与えた。刺激直後における強直性けいれん発現の有無を記録した。

リスペリドン 30 mg/kg 投与で溶媒投与群に対し有意な（$p<0.05$）電撃けいれん助長作用が認められた。クロザピンもまた、100 mg/kg において 10 例中 3 例の動物のけいれんを助長した（溶媒投与群に対する有意差はなかった）。また、クロザピン 300 mg/kg において 10 例中 8 例の動物が薬物投与のみによりけいれんを伴って死亡し、生存した 2 例中 1 例に電撃けいれんの助長が認められた。クロルプロマジンの投与最高用量（600 mg/kg）では 10 例中 2 例が死亡した。

ルラシドン、オランザピン、ペロスピロン、クロルプロマジン投与のいくつかの群で強直性けいれんが認められたものの、溶媒投与群に対して統計学的な有意差はなく、用量依存性も認められなかった。

表 2.6.2. 4-2 けいれんに対する作用と対照薬との比較

薬物	用量（mg/kg）	強直性けいれん発現率
ルラシドン	3, 10, 30, 100, 300, 1000	10 mg/kg–1/10 300 mg/kg–1/10
リスペリドン	3, 10, 30, 60	3 mg/kg–1/10 10 mg/kg–1/10 30 mg/kg–4/10 a) 60 mg/kg–3/10
オランザピン	3, 10, 30, 100	30 mg/kg–2/10
サーチンドール	10, 30, 100, 300	発現なし
クロザピン	10, 30, 100, 300	100 mg/kg–3/10 300 mg/kg–1/2 (8/10 匹は評価前に死亡)
ペロスピロン	3, 10, 30, 100, 300, 1000	100 mg/kg–1/10
ハロペリドール	1, 3, 10, 30	発現なし
クロルプロマジン	0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 600	10 mg/kg–1/10 600 mg/kg–2/10 は評価前に死亡

a) $p<0.05$ vs vehicle control group (chi-square test).

4.2.4　アポモルヒネ誘発嘔吐に対する作用

雌ビーグル犬を用いてアポモルヒネ誘発嘔吐に及ぼすルラシドンの影響を評価した（試験[redacted]資料 4.2.1.3.05）。

動物にルラシドン（0.1、0.3、1、3 mg/kg）を経口投与し、投与後 30 分に固型飼料を与えた。ルラシドンの投与後 1 時間に、アポモルヒネ（40 μg/kg）を静脈内投与し、その後 1.5 時間、嘔吐の発現例数及び嘔吐回数を測定した。

ルラシドンは 0.1 mg/kg において明らかな嘔吐抑制作用を示さなかった。0.3 mg/kg では嘔吐発現例数の有意な減少（$p<0.05$）及び嘔吐回数の減少傾向が認められ、1 及び 3 mg/kg では嘔吐の発現は認められなかった。したがって、ルラシドンは、0.3 mg/kg からアポモルヒネ誘発嘔吐を用量依存的に抑制した。

4.2.5　アセチルコリン神経系に対する作用

1 群 10 匹の ddY マウスにルラシドン（600、1000 mg/kg）を経口投与した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31）。1 時間後にオキソトレモリン（0.5 mg/kg）を皮下投与し、オキソトレモリン投与直後から 10 分間に発現する振戦を 3 段階（0：なし、1：軽度、2：強度）にスコア付けした。溶媒投与群の振戦スコアを 50%に減弱させたときの用量を ED_{50} として算出した。

抗コリン活性を介した行動変化であるオキソトレモリン誘発振戦に対するルラシドンの抑制作用はごく軽微なものであり、ハロペリドール、クロルプロマジン及びチオリダジンの作用よりもはるかに弱かった。経口投与時の ED_{50} 値は、ルラシドンは 1000 mg/kg 以上であり、ハロペリドール、クロルプロマジン及びチオリダジンはそれぞれ 23、36 及び 19 mg/kg であった [37]。

4.2.6　低酸素誘発致死に対する作用

4.2.6.1　減圧低酸素致死に対する作用

1 群 10 匹の ddY マウスにルラシドン（3、10、30、60、100 mg/kg）、ハロペリドール（0.1、0.3、1、3 mg/kg）、リスペリドン（0.1、0.3、1、3 mg/kg）を経口投与した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31）。投与 1 時間後に 2 匹をガラス製気密容器に入れ、真空ポンプで 190 mmHg まで減圧した。各々のマウスについて、減圧開始より呼吸停止までの時間（生存時間）を測定した。

ルラシドンは 100 mg/kg までの用量でマウス低酸素致死における生存時間に影響を与えなかった。同様に、ハロペリドールは 3 mg/kg までの用量で生存時間に影響を与えなかった。一方、リスペリドンは用量依存的に生存時間を短縮し、その作用は 0.3 mg/kg 以上で有意であった（$p<0.01$）。

4.2.6.2　KCN 誘発致死に対する作用

1 群 10 匹の ddY マウスにルラシドン（3、10、30、60、100 mg/kg）を経口投与した（試

験 7031 参考資料 4.2.1.1.31)。1 時間後に KCN（16 mg/kg）を皮下投与した。各マウスにおける KCN 投与から心臓停止までの時間（生存時間）を測定した。

ルラシドンは 100 mg/kg までの用量でマウス KCN（低酸素症）誘発致死の生存時間に影響を与えなかった。

4.2.7 アドレナリン神経系に対する作用

4.2.7.1 眼瞼下垂惹起作用

1 群 10 匹の ddY マウスに、ルラシドン（100、300、700、1000 mg/kg）、ハロペリドール（1、3、10 mg/kg）、クロルプロマジン（3、10、20 mg/kg）あるいはリスペリドン（0.1、0.3、1 mg/kg）を経口投与した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31、7241 参考資料 4.2.1.3.04)。その 1 時間後に左右の眼について眼瞼下垂誘発の程度を測定した。5 段階のスコア（0：全開、1：3/4 開眼、2：1/2 開眼、3：1/4 開眼、4：閉眼）で判定した。両眼の平均スコアが 2 以上の動物を「眼瞼下垂あり」と判定し、50%の動物に眼瞼下垂を誘発する用量 ED_{50} 値を算出した。

ルラシドンは用量依存的に眼瞼下垂を誘発したが、その作用は弱く、1000 mg/kg における発現率は 10 例中 5 例であった。このため正確な ED_{50} 値は算出できないが、経口投与で約 1000 mg/kg と推定された。一方、ハロペリドール、クロルプロマジン及びリスペリドンは眼瞼下垂惹起作用を有し、経口投与における ED_{50} 値はそれぞれ 6.3、9.2 及び 0.68 mg/kg であった。

4.2.7.2 ノルアドレナリン誘発致死に対する作用

1 群 5～6 匹の Sprague-Dawley ラットにルラシドン（100、300、1000 mg/kg）、ハロペリドール（50、100、300 mg/kg）、クロルプロマジン（3、10、20、30 mg/kg）あるいはリスペリドン（0.3、1、3 mg/kg）を経口投与した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31、7241 参考資料 4.2.1.3.04)。その 1 時間後にノルアドレナリン（1.25 mg/kg）を静脈内投与し、投与 30 分後の生死を評価した。50%の動物でノルアドレナリン致死抑制作用を示す用量（ED_{50} 値）を算出した。

ルラシドンは経口投与 1000 mg/kg までの用量でノルアドレナリン誘発致死をほとんど抑制せず、1000 mg/kg 投与で 6 例中 1 例が生存したのみであった。ハロペリドールは経口投与 300 mg/kg の用量まで影響を与えなかった。一方、クロルプロマジン及びリスペリドンはノルアドレナリン誘発致死を抑制し、経口投与時の ED_{50} 値はそれぞれ 15.5 mg/kg 及び 1.7 mg/kg であった。

4.3 心血管系に対する作用

ルラシドンの心血管系に及ぼす影響を評価するために、in vitro ヒト *ether à go-go* 関連遺伝子（hERG）電流試験、モルモット又はラット組織を用いた ex vivo 試験、ラット、モルモット、ネコ及びイヌを用いた in vivo 試験を実施した。