この結果より、サルに単回経口投与後の消化管からの吸収率は尿中、胆汁中への排泄率合計の約 35%以上であると考えられた。

絶食下、無処置のサルにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン単回投与後、尿中に投与量の 5.79%、糞中に 89.72%が排泄され、非絶食時に比べて尿中への排泄率は低かった。カルボニル ^{14}C 標識においても同様であった。

1.5.6　乳汁排泄

授乳期ラットに、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与後、乳汁中への放射能の移行を検討した。乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間に最高値を示し、この時点の血清中放射能濃度の約 13 倍高濃度であり、放射能 AUC では 11 倍高値を示した。その後、乳汁中放射能濃度は血清中放射能濃度の減少に伴い減少したが、投与後 24 時間までの全時点で血清中放射能濃度よりも高かった。投与後 1～8 時間の乳汁中放射能に占める未変化体の割合は 71.1～77.3%と他の代謝物に比べて高く、また血清中に占める未変化体の割合（16.1%～21.6%）と比べても高値であり、乳汁中には主に未変化体が移行することが示唆された。

1.6　薬物動態学的薬物相互作用

1.6.1　たん白結合における相互作用

抗精神病薬であるルラシドンと臨床上併用される可能性の高い、抗パーキンソン薬、睡眠薬、抗精神病薬及び抗不安薬から、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をそれぞれ選択し、ルラシドンとのたん白結合における相互作用を検討した。その結果、臨床血中濃度範囲でルラシドンとこれら併用薬は互いのたん白結合にほとんど影響を与えなかった。

1.6.2　トランスポーターを介した相互作用

1.6.2.1　膜透過における P-gp 及び BCRP の関与

ヒト P-gp（MDR1）及びマウス P-gp（Mdr1a）を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、ルラシドン及び ID-14283 の膜透過における P-gp の関与について検討した結果、共に P-gp 基質ではないと考えられた。また Caco-2 細胞を用いてルラシドンの膜透過における P-gp 及び BCRP の関与についても検討した。その結果、ルラシドンはいずれの基質でもないと考えられた。従って、臨床において P-gp あるいは BCRP 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。

P-gp 発現系細胞を用いた透過係数の評価においては、ルラシドン及び ID-14283 の透過係数は、膜透過性が高いとされるベラパミルの 1/2 を超えていることから、共に中程度の膜透過性を有すると推察される。

1.6.2.2　肝取り込みにおける OATP1B1 及び OATP1B3 の関与

ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、ルラシドンの肝取り込みにおけるトランスポーターの関与について検討した結果、ルラシドンは、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが明らかとなった。従い、臨床において OATP1B1 あるいは 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。

1.6.3　各種トランスポーターに対する阻害作用

ヒト P-gp 発現細胞を用いて、P-gp 基質のジゴキシンの *in vitro* 輸送活性に及ぼすルラシドン及びヒト主要代謝物 ID-20219 の影響について検討した。その結果、ID-20219 は 20 µmol/L までジゴキシン輸送に影響を与えなかったが、ルラシドンには阻害活性が認められ、その IC_{50} は 1 µmol/L であった。P-gp 以外の主要なトランスポーター（BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、BSEP）の発現細胞あるいは膜ベシクルを用いて、ルラシドンの各種トランスポーター活性に及ぼす影響について検討した。その結果、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 1.21、0.767、0.498、2.57 及び 1.39 µmol/L であった。その他に、OAT1、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K 及び BSEP の活性に対しても阻害作用を有したが、その程度は弱く IC_{50} はいずれも ＞10 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、ジコ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 阻害のポテンシャルは、P-gp 阻害と同程度であり（IC_{50}：1.21 µmol/L）、カットオフ値を超えなかったが、既に臨床で BCRP と類似する機能を有する P-gp を阻害しないことが確認されていることから、BCRP に対しても臨床で影響を与える可能性は低いと推察された。

2.　分析法

2.1　標識体

2.1.1　被験物質

ルラシドンの主要な代謝反応として、シクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂があることから（図 2.6.4. 1-3）、薬物動態試験においては 2 種類の標識体を用いた。イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン（図 2.6.4. 1-1）及びカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン（図 2.6.4. 1-2）は、放射化学的純度が 95.5%以上、比放射能が 3.47～4.68 MBq/mg のものを用

いた。使用に際しては、非標識体で適宜希釈した。

2.1.2　放射能測定法

標識化合物を用いた試験における放射能の測定は、試料調製後、LSC 法で測定した。放射能濃度は試料 1g 又は 1 mL 当たりのルラシドンの当量（ng eq./g、μg eq./g、ng eq./ mL 又は μg eq./ mL）として表示した。

2.2　非標識体

2.2.1　被験物質

非標識ルラシドンは、大日本住友製薬（株）で合成されたものを使用した。

2.2.2　定量分析法（資料 4.2.2.1.01　試験番号[redacted]　参考資料、4.2.2.1.02　試験番号[redacted]、4.2.2.1.03　試験番号[redacted]、4.2.2.1.04　試験番号[redacted]）

非臨床薬物動態試験におけるラット、イヌ及びサルの血漿または血清中ルラシドン濃度及び代謝物濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法または HPLC 法により定量した。定量法の概略を以下に示す。

2.2.2.1　LC-MS/MS 法（表 2.6.5.2-1）

測定対象：

ルラシドン、ID-15001、ID-15002、ID-11614、ID-14283、ID-14326、ID-20219、ID-20220

前処理：

血漿又は血清にアセトニトリルを加え除たん白操作後、上清を乾固した。乾固した上清を再溶解し分析に供した。

検出モード：

MS/MS Multiple Reaction Monitoring（MRM）、Positive detection mode

定量範囲：

定量下限は 0.936～2.00 ng/mL、定量上限は 936～2000 ng/mL（ただし、ID-20219 のラット血漿及びイヌ血漿の定量上限は 374 ng/mL）

2.2.2.2　HPLC 法（表 2.6.5.2-1）

測定対象：

ルラシドン及び ID-14283 の 2 種、または、ルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 の 3 種

前処理：

血清にホウ酸バッファー（pH9.0）を加えた後、ジエチルエーテル/n-ヘキサン（1:4, v/v）を加え攪拌し、有機層を分取した。分取した有機層にリン酸を加えて攪拌し、水層を HPLC

分析に供した。

検出：

蛍光検出（励起波長 315 nm、蛍光波長 410 nm）

定量範囲：

定量下限は 1 ng/mL、定量上限は 500 ng/mL。

3. 吸収

3.1 単回投与における血漿または血清中濃度

3.1.1 ラット（資料 4.2.2.2.01 試験番号 [redacted] 参考資料、4.2.2.2.02 試験番号 [redacted]、4.2.2.2.03 試験番号[redacted]）

絶食条件で、雄性ラットにルラシドン 0.5 mg/kg を単回静脈内及び 2、10、50 mg/kg を単回経口投与後の血漿中未変化体及び代謝物濃度推移を検討した。図 2.6.4. 3-1 に血漿中未変化体の濃度推移、表 2.6.4. 3-1 に血漿中未変化体の薬物動態パラメータを示す。また、代謝物の濃度推移を 10 mg/kg の場合について図 2.6.4. 3-2 に示す。

2、10、50 mg/kg 単回経口投与後、血漿中未変化体濃度は 0.6～1 時間に T_{max} に達した。C_{max} はそれぞれ 14.2、76.4、240 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 35.3、176、515 ng·hr/mL であり、2～10 mg/kg では C_{max}、$AUC_{0-\infty}$共に用量比にほぼ比例した増加が認められた。一方、10～50 mg/kg では C_{max}、$AUC_{0-\infty}$の増加比率はそれぞれ 3.1 倍、2.9 倍と用量比 5 倍より低かった。経口投与及び静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$から算出した生物学的利用率は、2、10、50 mg/kg でそれぞれ 6.8%、6.7%、3.7%であった（表 2.6.5.3-1、2.6.5.3-2、2.6.5.3-3、2.6.5.3-4）。

10 mg/kg 単回経口投与後、測定した代謝物のうち、ID-20220、ID-20219、ID-15002 の濃度が未変化体濃度と同等または上回り、それぞれの代謝物の $AUC_{0-\infty}$は未変化体 $AUC_{0-\infty}$の 1.8 倍、1.5 倍、1.0 倍であった。その他の代謝物の $AUC_{0-\infty}$は未変化体 $AUC_{0-\infty}$の 0.23～0.71 倍であった（表 2.6.5.3-2）。

図 2.6.4. 3-1　絶食時、雄性ラットにルラシドン 0.5 mg/kg 単回静脈内及び 2、10、50 mg/kg 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

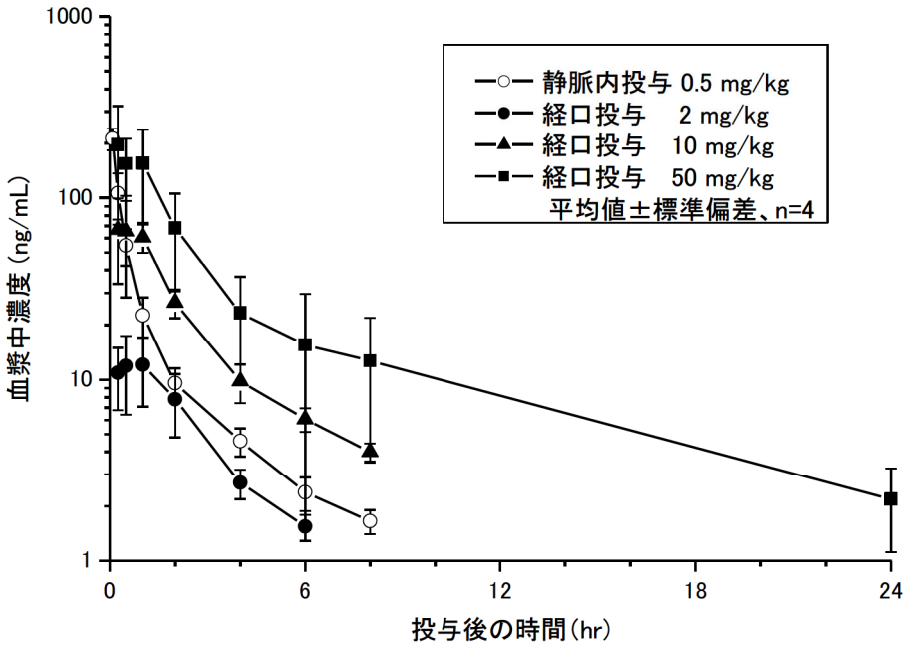
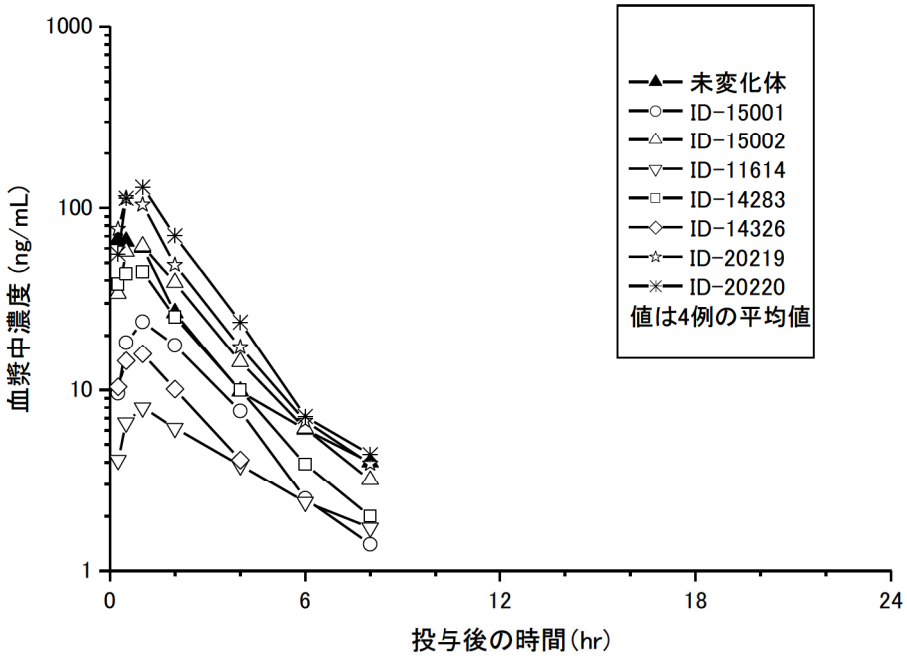


表 2.6.4. 3-1　絶食時、雄性ラットにルラシドン 0.5 mg/kg 単回静脈内及び 2、10、50 mg/kg 単回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	生物学的利用率
静脈内	0.5	--	--	129±21	--
経口	2	1.0±0.7	14.2±4.6	35.3±10.8	6.8%
	10	0.7±0.4	76.4±29.5	176±34	6.7%
	50	0.6±0.4	240±99	515±238	3.7%

C_{max}、T_{max}、$AUC_{0-\infty}$は、4 例の平均値±標準偏差。
生物学的利用率（%）は $AUC_{0-\infty}$の平均値より算出。
--: 適応なし

図 2.6.4. 3-2　絶食時、雄性ラットにルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与後の血漿中未変化体及び代謝物濃度推移



非絶食条件で、雄性ラットにルラシドン 1 mg/kg を単回静脈内及び 1、10、100 mg/kg を単回経口投与後の血清中未変化体濃度推移を検討した。表 2.6.4. 3-2 に血清中未変化体の薬物動態パラメータを示す。

1、10、100 mg/kg 単回経口投与後、血清中未変化体濃度は 0.5～1 時間に T_{max} に達した。$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 12.7、284.2、3280.2 ng·hr/mL であり、10～100 mg/kg では用量比にほぼ比例して増加した。1～10 mg/kg では $AUC_{0-\infty}$の増加比率は用量比より大きかったが、これは 1 mg/kg では投与後 6 時間以降が定量下限未満であり、$AUC_{0-\infty}$が過少評価された可能性が考えられた。C_{max} は 1～100 mg/kg で用量比に応じた増加が認められた。経口投与及び静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$から算出した生物学的利用率は、1、10、100 mg/kg でそれぞれ 4.9%、11.5%、12.0%であった（表 2.6.5.3-5）。

表 2.6.4. 3-2　非絶食時、雄性ラットにルラシドン 1 mg/kg 単回静脈内及び 1、10、100 mg/kg 単回経口投与後の血清中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	生物学的利用率
静脈内	1	--	--	298.1	--
経口	1	0.5	4.87	12.7	4.9%
	10	0.5	72.23	284.2	11.5%
	100	1	485.48	3280.2	12.0%

C_{max}、T_{max}、$AUC_{0-\infty}$は、3 例の平均濃度推移から算出。
生物学的利用率（%）は $AUC_{0-\infty}$より算出。
--: 適応なし

非絶食条件で、雌性ラットにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg を単回経口投与後の血清中未変化体濃度推移を検討した。表 2.6.4. 3-3 に血清中未変化体の薬物動態パラメータを示す。

血清中未変化体濃度は 0.5 時間に T_{max} に達した。$AUC_{0-\infty}$は 653.0 ng·hr/mL であり、10 mg/kg 単回経口投与時の雄性ラットでの $AUC_{0-\infty}$（284.2 ng·hr/mL、表 2.6.4. 3-2）の約 2.3 倍高く、性差が認められた（表 2.6.5.3-6）。ヒトにおいては、女性での曝露は男性の 1.2 倍で、性差は認められなかった（2.7.2.3.2.1 参照）。

表 2.6.4. 3-3　非絶食時、雌性ラットにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与後の血清中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
経口	10	0.5	171.8	653.0

C_{max}、T_{max}、$AUC_{0-\infty}$は、5 例の平均濃度推移から算出。

3.1.2　イヌ（資料 4.2.2.2.01　試験番号 [redacted]　参考資料、4.2.2.2.06　試験番号 [redacted]　参考資料）

絶食条件で、雄性イヌにルラシドン 0.5 mg/kg を単回静脈内及び 2、10、50 mg/kg を単回経口投与後の血漿中未変化体及び代謝物濃度推移を検討した。図 2.6.4. 3-3 に血漿中未変化体の濃度推移、表 2.6.4. 3-4 に血漿中未変化体の薬物動態パラメータを示す。また、代謝物の濃度推移を 10 mg/kg の場合について図 2.6.4. 3-4 に示す。

2、10、50 mg/kg 単回経口投与後、血漿中未変化体濃度は 0.5～0.7 時間に T_{max} に達した。C_{max} はそれぞれ 68.8、148、132 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 254、438、993 ng·hr/mL であった。2～50 mg/kg の用量範囲で、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$共に増加比率は用量比 25 倍より低く、吸収の飽和が示唆された。これは、ルラシドンの低溶解性が要因の一つと考えられる。経口投

与及び静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$から算出した生物学的利用率は、2、10、50 mg/kg でそれぞれ 12%、4.2%、1.9%であった（表 2.6.5.3-7、2.6.5.3-8、2.6.5.3-9、2.6.5.3-10）。

10 mg/kg 単回経口投与後、測定した代謝物のうち、ID-14283、ID-20219 の濃度が高かったが、それぞれの代謝物の AUC は未変化体 AUC の 0.86 倍、0.57 倍であった。その他の代謝物の AUC は未変化体 AUC の 0.16～0.38 倍であった（表 2.6.5.3-8）。

図 2.6.4. 3-3　絶食時、雄性イヌにルラシドン 0.5 mg/kg 単回静脈内及び 2、10、50 mg/kg 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

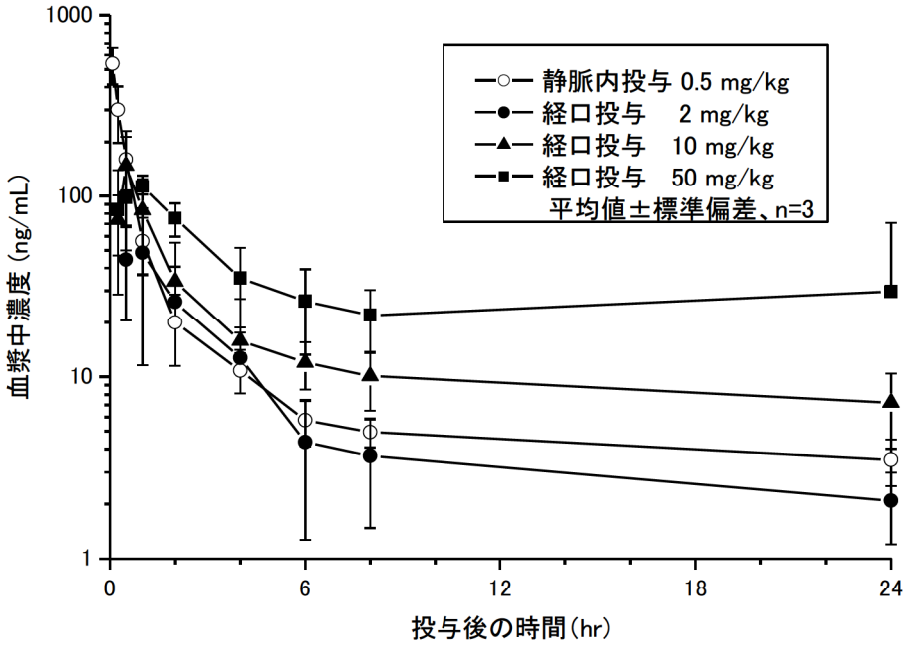
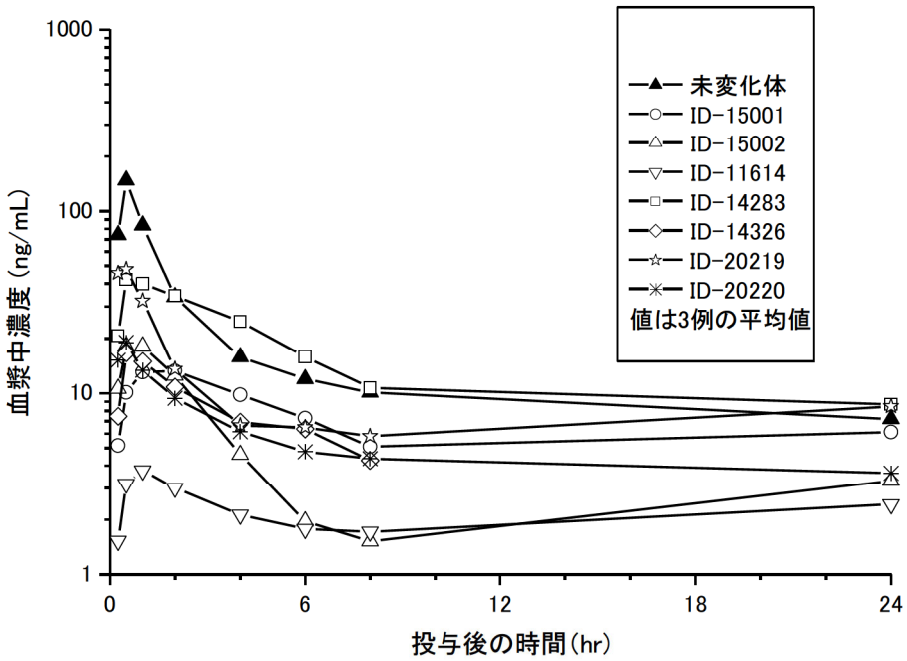


表 2.6.4. 3-4　絶食時、雄性イヌにルラシドン 0.5 mg/kg 単回静脈内及び 2、10、50 mg/kg 単回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	生物学的利用率
静脈内	0.5	--	--	525±159	--
経口	2	0.7±0.3	68.8±18.3	254±122	12%
	10	0.5±0.0	148±81	438±73	4.2%
	50	0.6±0.4	132±14	993±515	1.9%

C_{max}、T_{max}、$AUC_{0-\infty}$は、3 例の平均値±標準偏差。
生物学的利用率（%）は $AUC_{0-\infty}$の平均値より算出。
--: 適応なし

図 2.6.4. 3-4　絶食時、雄性イヌにルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与後の血漿中代謝物濃度推移



なお、イヌ・テレメトリー試験（非絶食条件、雌性イヌ、資料 4.2.2.2.06　試験番号 NB03083D　参考資料）におけるルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 の血清中濃度の C_{max} は、100 mg/kg 単回経口投与でそれぞれ 1903 ng/mL、708.6 ng/mL 及び 379.8 ng/mL、300 mg/kg 単回経口投与でそれぞれ 2780 ng/mL、1058 ng/mL 及び 567.4 ng/mL であった。100 mg/kg での C_{max}（1903 ng/mL）は、絶食時の 50 mg/kg の C_{max}（132 ng/mL、表 2.6.4. 3-4）の 15 倍高値であり用量比 2 倍を超えていることから、食後投与にすることで吸収が増加して曝露が上昇する食餌の影響があると考えられた。

3.1.3　サル（資料 4.2.2.2.01　試験番号[redacted]　参考資料、4.2.2.2.04　試験番号[redacted]）

絶食条件で、雌性サルにルラシドン 0.5 mg/kg を単回静脈内及び 2、10 mg/kg を単回経口投与後の血漿中未変化体及び代謝物濃度推移を検討した。図 2.6.4. 3-5 に血漿中未変化体の濃度推移、表 2.6.4. 3-5 に血漿中未変化体の薬物動態パラメータを示す。また、代謝物の濃度推移を 10 mg/kg の場合について図 2.6.4. 3-6 に示す。

2 mg/kg 単回経口投与後、血漿中未変化体濃度はすべての時点で測定限界値未満であった（表 2.6.5.3-11）。10 mg/kg 単回経口投与後、血漿中未変化体濃度は 3.0 時間に T_{max} に達した。C_{max} は 11.8 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 43.3 ng·hr/mL であった。経口投与及び静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$ から算出した生物学的利用率は 0.80%であった（表 2.6.5.3-12）。

10 mg/kg 単回経口投与後、測定した代謝物のうち、ID-20219、ID-20220、ID15001 の濃

度が高く、それぞれの代謝物の AUC は未変化体 AUC の 14 倍、6.7 倍、2.9 倍であった。ID-15002、ID-14283、ID-11614 の AUC は未変化体 AUC の 1.2～1.8 倍であった。(表 2.6.5.3-12)。

図 2.6.4. 3-5　絶食時、雌性サルにルラシドン 0.5 mg/kg 単回静脈内及び 10 mg/kg 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

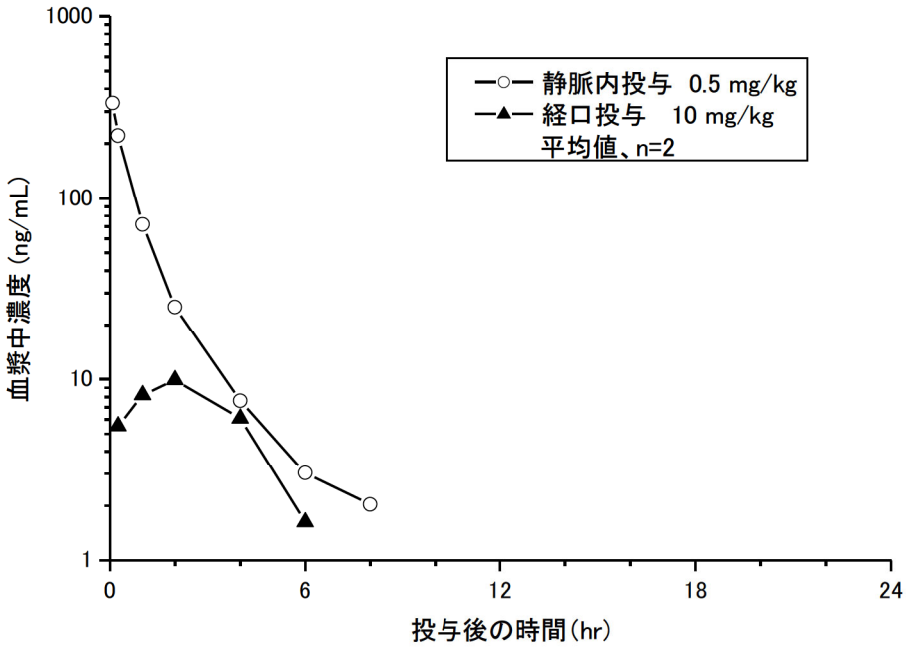
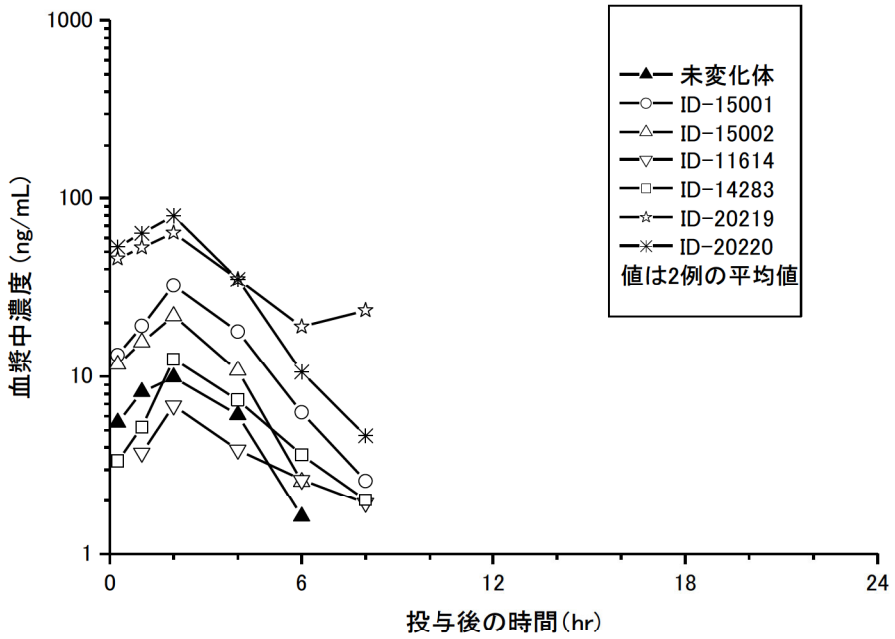


表 2.6.4. 3-5　絶食時、雌性サルにルラシドン 0.5 mg/kg 単回静脈内及び 10 mg/kg 単回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	生物学的利用率
静脈内	0.5	--	--	269	--
経口	10	3.0	11.8	43.3	0.80%

C_{max}、T_{max}、$AUC_{0-\infty}$は、2 例の平均値。
生物学的利用率（%）は $AUC_{0-\infty}$の平均値より算出。
--: 適応なし

図 2.6.4. 3-6　絶食時、雌性サルにルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与後の血漿中代謝物濃度推移



絶食及び非絶食条件で、雄性サルにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 1 mg/kg を単回静脈内及び 20 mg/kg を単回経口投与後の血清中未変化体濃度推移を検討した。 表 2.6.4. 3-6 に血清中未変化体の薬物動態パラメータを示す。

非絶食時における血清中未変化体濃度の T_{max} は 4.0 時間であり、絶食時（5.3 時間）と同程度であったが、C_{max} 及び AUC は絶食時のそれぞれ 3.1 倍及び 3.3 倍であり、食後投与にすることで吸収が増加して曝露が上昇する食餌の影響が認められた。これは食物の摂取に呼応して胆汁が消化管に排泄され、それによって消化管でのルラシドンの溶解性が増したことが原因の一つと推定された。絶食時及び非絶食時の生物学的利用率はそれぞれ 0.35%及び 1.16%であった（表 2.6.5.3-14）。

表 2.6.4. 3-6　絶食及び非絶食時、雄性サルにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 1 mg/kg 単回静脈内及び 20 mg/kg 単回経口投与後の血清中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	食餌	投与量 (mg/kg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	生物学的利用率
静脈内	絶食	1	--	--	689.0	--
経口	絶食	20	5.3	8.2	37.8	0.35%
	非絶食	20	4.0	25.6	123.6	1.16%

AUC の数値は、静脈内投与時は $AUC_{0-\infty}$、経口投与時は AUC_{0-t} を示す。
C_{max}、T_{max}、AUC は、3 例の平均値。
生物学的利用率（%）は AUC より算出。
--: 適応なし

3.1.4　各種動物とヒトとの曝露比較

先に述べた動物における代表的な血中動態パラメータをヒト（統合失調症患者）での成績とともに表 2.6.4. 3-7 にまとめた。サル 20 mg/kg ではヒトに 80 mg で投与した時の曝露には及ばないものの、ラット 10 mg/kg あるいはイヌ 10 mg/kg ではヒトと同程度の曝露が得られた。

表 2.6.4. 3-7　各種動物及びヒトにルラシドンを経口投与後の血清（血漿）中未変化体の薬物動態パラメータ

種（単回・反復）	食餌（食事）	投与量	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	生物学的利用率
ラット（単回）	非絶食	10 mg/kg	0.5	72.23	284.2	11.5%
イヌ（単回）	絶食	10 mg/kg	0.5	148	438	4.2%
サル（単回）	絶食	20 mg/kg	5.3	8.2	37.8	0.35%
	非絶食		4.0	25.6	123.6	1.16%
ヒト（反復）	非絶食	80 mg	2.13	79.39	487.39	--

ラット：表 2.6.4. 3-2 より
イヌ：表 2.6.4. 3-4 より
サル：表 2.6.4. 3-6 より
ヒト（6 日間以上投与された、7 例の統合失調者症の成績、2.7.2.2.2.2.1 参照）
--: 適応なし

3.2　反復投与における血清中濃度（資料 4.2.2.2.05　試験番号[redacted]）

非絶食条件で、雄性ラットにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与時の血清中放射能濃度推移を検討した。

各回投与後 24 時間の血清中放射能濃度は、7 日目以降ほぼ一定となり定常状態に達した。14 回投与後の血清中放射能濃度は初回投与後に比べ、C_{max} は約 1.5 倍、AUC は約 2 倍に上

昇した（表 2.6.5.4-1）。14 回投与後の濃度推移は単回投与時データを用いたシミュレーション値とほぼ整合していた。

4. 分布

4.1 組織中分布

4.1.1 ラットにおける単回経口投与後の組織中放射能濃度（資料 4.2.2.3.01 試験番号 [redacted]）

雄性ラットに、イソチアゾリル ^{14}C 標識またはカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与後の組織中放射能濃度を組織摘出法により検討した。

イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg 投与後、組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与後 2 時間に最高濃度に達した。投与後 2 時間における組織中濃度は、消化管以外では、肝臓、副腎、腸間膜リンパ節、腎臓中の濃度が血清中濃度の 7～18 倍と高かった。ほとんどの組織中濃度は血清中濃度より高かったが、脳及び脊髄中濃度は血清中濃度の 0.5～0.7 倍であった。その後、組織中濃度は経時的に減少したが、血漿中濃度の減少に比べ遅かった。投与後 168 時間の組織中濃度はほとんどの組織でそれぞれの最高濃度の 1/10 以下に低下したが、副腎、脾臓、腸間膜リンパ節、甲状腺、精巣では比較的高い放射能が認められた（表 2.6.5.5-1）。

カルボニル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg 単回投与後、ほとんどの組織中濃度は投与後 2 時間に最高濃度に達した。投与後 2 時間における組織中濃度は、消化管以外では、肝臓、副腎、腸間膜リンパ節、腎臓中の濃度が高く、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン投与時と分布傾向は本質的に類似していた（表 2.6.5.5-2）。

4.1.2 ラットにおける反復経口投与後の組織中放射能濃度（資料 4.2.2.2.05 試験番号 [redacted]）

雄性ラットに、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg を 14 日間反復経口投与後の組織中放射能濃度を組織摘出法により検討した。

すべての組織中濃度が最終投与後 2 時間に最高濃度に達した。消化管以外では、肝臓及び副腎中の濃度が血清中濃度の 28～33 倍と高く、単回投与時と分布傾向は同様であった。脳及び脊髄中濃度は血清中濃度と同程度であった。その後、組織中濃度は減少し、最終投与後 1 ヵ月では、精巣で最高濃度の 50%に、副腎、脾臓、甲状腺では 34～37%に、腎臓皮質、脳下垂体、胸腺では 21～24%に、その他の組織では 20%以下に低下した（表 2.6.5.5-3）。

4.1.3 有色ラットにおける単回経口投与後の組織中放射能濃度（資料 4.2.2.3.01 試験番号 [redacted]）

雄性有色ラットに、イソチアゾリル ^{14}C 標識またはカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与後、メラニン含有組織である眼球及び皮膚における放射能濃度を組織摘出法により検討した。

イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg 投与後 2 時間における眼球中濃度（3.89 μg eq./g）は血清中濃度（0.504 μg eq./g）の 8 倍であり、白色ラットに投与後 2 時間の眼球中濃度（0.206 μg eq./g）と比べると、約 19 倍高かった。眼球中濃度は投与後 24 時間、168 時間においてそれぞれ 3.91 μg eq./g、3.39 μg eq./g と濃度に大きな変化は認められなかったが、投与後 3 ヵ月では濃度は 0.666 μg eq./g と最高濃度の約 1/6 にまで低下した。皮膚中濃度は多くの時点で有色部位の濃度が白色部位の濃度を上回り、投与後 2 時間以降、経時的に減少した（表 2.6.5.5-4）。

カルボニル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg 単回投与後においても、投与後 2 時間における眼球中濃度（2.33 μg eq./g）は白色ラットに投与後 2 時間の眼球中濃度（0.190 μg eq./g）の約 12 倍高かった。眼球中濃度は投与後 24 時間、168 時間においてそれぞれ 2.27 μg eq./g、1.91 μg eq./g と濃度に大きな変化は認められなかったが、投与後 3 ヵ月では濃度は 0.279 μg eq./g と最高濃度の約 1/8 にまで低下した。皮膚中濃度は多くの時点で有色部位の濃度が白色部位の濃度を上回り、投与後 2 時間以降、経時的に減少した（表 2.6.5.5-4）。

これらの結果より、投与後の放射性成分はメラニン含有組織に高い親和性を示すことが示唆されたが、放射能濃度は経時的に減少することが明らかとなった。

4.1.4　有色ラットにおける反復経口投与後の組織中放射能濃度（資料 4.2.2.2.05　試験番号 [redacted]）

雄性有色ラットに、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg を 14 日間反復経口投与後、メラニン含有組織である眼球及び皮膚における放射能濃度を組織摘出法により検討した。

最終投与後 2 時間の眼球中濃度（16.9 μg eq./g）は血清中濃度（0.383 μg eq./g）の約 44 倍と高かった。眼球中濃度は投与後 24 時間において 16.0 μg eq./g と大きな変化は認められなかったが、投与後 168 時間には 12.2 μg eq./g へと低下し、さらに、投与後 3 ヵ月の濃度は 2.95 μg eq./g と最高濃度の約 1/6 にまで低下した。皮膚中濃度はすべての時点で有色部位の濃度が白色部位の濃度を上回り、投与後 2 時間以降、経時的に減少した（表 2.6.5.5-5）。

以上の結果より、単回投与時と同様に反復投与時においても、放射性成分はメラニン含有組織に高い親和性を示し高濃度となるが、その放射能濃度は経時的に減少することが明らかとなった。

4.1.5　サルにおける単回経口投与後の組織中放射能濃度（資料 4.2.2.2.04　試験番号 [redacted]）

雄性サルに、イソチアゾリル ^{14}C 標識またはカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン 20 mg/kg 単回経口投与後の組織中放射能濃度を組織摘出法により検討した。投与後 4、24 及び 168 時間の 3 時点に組織を採取した。

組織中濃度は投与後 4 時間または 24 時間に最高濃度となり、投与後 4 時間の組織中濃度は、消化管及び膀胱以外では、肝臓、腎臓、リンパ節、網膜で血清中濃度の 3～20 倍と高