ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.6　毒性試験の概要文

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文

1. まとめ 8

2. 単回投与毒性試験 13

2.1 ラットにおける単回投与毒性試験 13

2.1.1 ラットにおける単回投与毒性試験 13

2.1.2 ラットにおける単回投与トキシコキネティクス試験 13

2.1.3 ラットにおける血清中プロラクチン濃度測定試験 14

2.2 サルにおける単回投与試験 15

2.2.1 サルにおける単回投与毒性試験 15

3. 反復投与毒性試験 16

3.1 マウスにおける反復投与試験 16

3.1.1 マウスにおける 2 週間反復経口投与毒性試験 16

3.1.2 マウスにおける 2 週間トキシコキネティクス試験 16

3.1.3 マウスにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 17

3.2 ラットにおける反復投与試験 19

3.2.1 ラットにおける 2 週間反復経口投与毒性試験 19

3.2.2 ラットにおける 2 週間トキシコキネティクス試験 20

3.2.3 ラットにおける 2 週間トキシコキネティクス試験 21

3.2.4 ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 22

3.2.5 ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（無毒性量検討試験） 24

3.2.6 ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験 26

3.3 イヌにおける反復投与試験 28

3.3.1 イヌにおける 2 週間トキシコキネティクス試験 28

3.3.2 イヌにおける 4 週間反復経口投与毒性試験 29

3.3.3 イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験 31

3.4 サルにおける反復投与試験 33

3.4.1 サルにおける 2 週間反復経口投与毒性試験 33

3.4.2 サルにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 34

3.4.3 サルにおける 52 週間反復経口投与毒性試験 35

4. 遺伝毒性試験 37

4.1 復帰突然変異試験（Ames 試験） 37

4.2 哺乳類細胞を用いる染色体異常試験 37

4.3 マウスを用いる小核試験 38

5. がん原性試験 39
5.1 マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験 39
5.2 ラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験 40

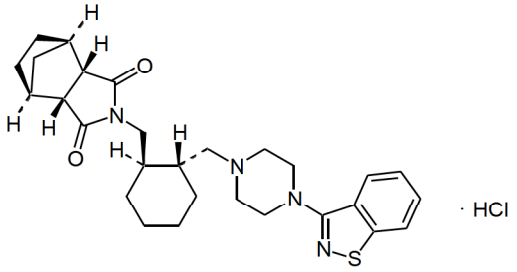
6. 生殖発生毒性試験 42
6.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験 42
6.1.1 非妊娠雌ラットにおける 2 週間反復経口投与毒性試験 42
6.1.2 受胎能及び初期胚発生に関する試験－雄に及ぼす影響 42
6.1.3 受胎能及び初期胚発生に関する試験－雌に及ぼす影響 43
6.2 胚・胎児発生に関する試験 43
6.2.1 ラットにおける胚・胎児発生に関する試験のための予備試験 43
6.2.2 妊娠及び哺育ラットにおけるトキシコキネティクス試験 44
6.2.3 ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 45
6.2.4 非妊娠雌ウサギにおける 2 週間反復経口投与毒性試験 46
6.2.5 妊娠ウサギにおけるトキシコキネティクス試験 46
6.2.6 ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 47
6.3 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 47
6.3.1 ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験のための予備試験 47
6.3.2 ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 48
6.4 幼若ラットにおける毒性試験 48
6.4.1 幼若ラットにおける毒性試験のための予備試験 48
6.4.2 幼若ラットにおける毒性試験 49

7. 局所刺激性試験 53

8. その他の毒性試験 54
8.1 ルラシドンの代謝物に関する試験 54
8.1.1 ID-11614 のラットにおける単回静脈内投与毒性試験 54
8.1.2 ID-11614 の復帰突然変異試験 54
8.2 抗原性 55
8.2.1 抗原性試験 55
8.3 光毒性 55
8.3.1 ラットにおける単回経口投与光毒性試験 55
8.4 心毒性試験 55
8.4.1 イヌにおける単回経口投与心毒性試験 55
8.4.2 サルにおける単回経口投与心毒性試験 56
8.4.3 イヌにおける 2 週間反復経口投与心毒性試験 56
8.5 薬物依存性 57

8.5.1 サル及びラットにおける薬物依存性試験 57
9. 考察及び結論 58
10. 参考文献 60

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ルラシドン	一般名： ルラシドン塩酸塩 化学名： (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-ylmethyl]cyclohexylmethyl}hexahydro-4,7-methano-2*H*-isoindole-1,3-dione hydrochloride 化学式（分子量）： $C_{28}H_{36}N_4O_2S$・HCl（529.14） 構造式： 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
A/G	albumin to globulin ratio	アルブミン･グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum drug concentration time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CK-MB	CK isoenzyme form (expressed in cardiac muscle)	CK アイソザイム（心筋型）
CK-MM	CK isoenzyme form (expressed in sarcomeric muscle)	CK アイソザイム（骨格筋型）
C_{max}	maximum measured serum drug concentration	最高血清中濃度
CHL/IU	Chinese hamster lung cells	チャイニーズハムスター肺由来細胞
CNS	central nervous system	中枢神経系
ECG	electrocardiogram	心電図
FCA	Freund’s complete adjuvant	フロイント完全アジュバント
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MNPCE	micronucleated polychromatic erythrocytes	小核を有する多染性赤血球
NAG	N-acetyl-β-glucosaminidase	N－アセチル－β－グルコサミニダーゼ
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
PCE	polychromatic erythrocytes	多染性赤血球
PVC	premature ventricular contraction	心室性期外収縮
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
S9	rat liver metabolic activation system	ラット肝代謝活性化系
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	time of the first occurrence of C_{max}	最高血清中濃度到達時間

【一般的略号】（続き）

略号	省略しない表現	日本語
TA98	a strain of Salmonella typhimurium	ネズミチフス菌株
TA100	a strain of Salmonella typhimurium	ネズミチフス菌株
TA1535	a strain of Salmonella typhimurium	ネズミチフス菌株
TA1537	a strain of Salmonella typhimurium	ネズミチフス菌株
UVA	ultraviolet A	紫外線 A 波
WP2*uvrA*	a strain of Escherichia coli	大腸菌株

1. まとめ

ルラシドン塩酸塩（以下、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、遺伝毒性試験及びがん原性試験を適切なガイドラインに準拠して実施した。また、主要な試験については医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。更に、一部の in vivo 試験では、適切な分析法を用いたトキシコキネティクス（TK）を実施した。上述の試験のほかに、各動物種における用量設定試験、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（表 2.6.6. 1-1）。

表 2.6.6. 1-1　毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	試験系	被験物質
単回投与毒性試験	経口	ラット	ルラシドン
	経口	サル	ルラシドン
反復投与毒性試験			
2 週間	経口	マウス、ラット、サル	ルラシドン
4 週間	経口	イヌ	ルラシドン
13 週間	経口	マウス	ルラシドン
13 週間+回復	経口	ラット、サル	ルラシドン
26 週間+回復	経口	ラット	ルラシドン
39 週間	経口	イヌ	ルラシドン
52 週間	経口	サル	ルラシドン
遺伝毒性試験			
復帰突然変異試験	in vitro	ネズミチフス菌、大腸菌	ルラシドン
染色体異常試験	in vitro	CHL/IU	ルラシドン
小核試験	経口	マウス	ルラシドン
がん原性試験			
104 週間	経口	マウス、ラット	ルラシドン
生殖発生毒性試験			
受胎能及び初期胚発生	経口	ラット	ルラシドン
2 週間（用量設定）	経口	ラット、ウサギ	ルラシドン
胚・胎児発生（用量設定）	経口	ラット	ルラシドン
胚・胎児発生	経口	ラット、ウサギ	ルラシドン
出生前及び出生後の発生（用量設定）	経口	ラット	ルラシドン
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	経口	ラット	ルラシドン

表 2.6.6. 1-1　毒性試験プログラム（続き）

試験の種類及び期間	投与経路	試験系	被験物質
TK 試験	経口	ラット、ウサギ	ルラシドン
幼若動物試験（用量設定）	経口	ラット	ルラシドン
幼若動物試験	経口	ラット	ルラシドン
その他の毒性試験			
抗原性試験	経口、皮下	モルモット	ルラシドン
依存性試験	経口	ラット、サル	ルラシドン
代謝物の毒性試験			
単回投与毒性試験	静脈内	ラット	ID-11614
復帰突然変異試験	in vitro	ネズミチフス菌、大腸菌	ID-11614
心毒性試験			
単回投与	経口	イヌ、サル	ルラシドン
2 週間反復投与	経口	イヌ	ルラシドン
光毒性試験			
単回投与	経口	ラット	ルラシドン

CHL/IU：チャイニーズハムスター肺由来細胞

マウス、ラット、イヌ及びサルにおける単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験、マウスにおける小核試験並びにマウス及びラットにおけるがん原性試験では、ルラシドンの 0.5 w/v %メチルセルロース懸濁液を被験物質投与液として用い、媒体である 0.5 w/v %メチルセルロース水溶液を陰性対照投与液として経口投与（経鼻的胃内強制投与を含む）した。特に記載のない限り、いずれの試験も GLP を遵守して実施した。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。

ルラシドンの原薬及び製剤中に認められた不純物については、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイダンス Q3A（R）及び Q3B（R）で規定された安全性確認の必要な閾値を下回るため、安全性を確認するための試験を実施しなかった。

ラット及びサルの単回投与毒性試験では、2000 mg/kg までの用量をそれぞれ経口投与して死亡例はみられなかった。いずれの動物種にも自発運動の減少が認められ、ラットでは体重増加抑制又は体重減少も認められた。

2 週間反復投与毒性試験では、サルに 100 mg/kg/日まで、マウス及びラットに 1000 mg/kg/日までの用量を経口投与して、いずれの動物種にも死亡例はみられなかった。薬物に関連した主な一般状態所見として、自発運動の減少、振戦又は眼瞼下垂が認められ、ラットの眼科学的検査では、縮瞳も認められた。高用量では、体重増加抑制又は体重減少、及び摂餌量の低値が認められた。更に、ラット及びサルでは乳腺腺房の過形成が認められた。無毒性量は、マウスで 100 mg/kg/日（体表面積換算でヒト 160 mg/日の 3 倍）、ラットで

10 mg/kg/日未満（体表面積換算でヒト 160 mg/日の 0.6 倍未満）及びサルで 4 mg/kg/日未満（体表面積換算でヒト 160 mg/日の 0.5 倍未満）と判断された。なお、国内の臨床用量は最大 80 mg/日であるが、海外で承認されている最大用量である 160 mg/日（試験番号 D1050160、資料 5.3.3.2.02）と比較した。

マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験では、0、25、125、250 及び 500 mg/kg/日の用量を経口投与して、薬物に関連する死亡例はみられなかった。25 mg/kg/日以上の群で雌雄に自発運動の減少及び血清中プロラクチン濃度の増加が認められ、雌では乳腺及び生殖器官の病理組織学的変化も認められた。また、雌では体重の高値も認められた。無毒性量は 25 mg/kg/日未満（ヒト 160 mg/日の最大曝露量の 0.38 倍未満［雄］又は 0.63 倍未満［雌］）と判断された。

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では、雄に 150 mg/kg/日まで、雌に 1000 mg/kg/日までの用量を投与して、薬物に関連する死亡例はみられなかった。主な一般状態所見として、ラットにおける 2 週間反復投与試験の所見とほぼ同様な所見が認められ、最高用量群ではカタレプシーが散見されたほか、雌に骨塩量の減少が認められた。血清中プロラクチン濃度の増加は、雌の 0.3 mg/kg/日群及び雄の 3 mg/kg/日群で認められた。乳腺では、雄で管状胞状構造が、雌で腺房の過形成が認められた。その他の主な病理学的変化として、子宮の萎縮、膣上皮の粘液化の増加、大腿骨骨梁の減少、骨髄の脂肪浸潤が認められ、これらの影響はプロラクチン濃度の増加に関連すると考えられた。無毒性量は雄で 0.3 mg/kg/日（ヒト 160 mg/日の最大曝露量の 0.005 倍）、雌で 0.1 mg/kg/日（ヒト 160 mg/日の最大曝露量の 0.001 倍）と判断された。

イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験では、30、100 及び 300 mg/kg/日の用量を経口投与して、30 mg/kg/日以上の群で縮瞳、傾眠、振戦及び自発運動の減少が認められ、体重及び摂餌量の低値のほか、雌では乳頭の肥大及び乳腺の肥厚が認められた。体重の減少は 300 mg/kg/日群で強く認められ、削痩状態の雄では QT 間隔の延長及び肝臓への影響が認められた。無毒性量は 30 mg/kg/日未満と判断された。

サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験では、50 mg/kg/日までの用量を投与して死亡例はみられず、行動抑制、流涎及び振戦、並びに体重及び摂餌量の低値が認められた。2 mg/kg/日群では、血清中プロラクチン濃度の増加が認められたが、関連する影響は認められなかった。いずれの用量でも重篤な病理学的所見は認められず、薬物に関連する所見は 6 週間の回復期間後に消失した。無毒性量は 2 mg/kg/日（ヒト 160 mg/日の最大曝露量の 0.02 倍［雄］又は 0.009 倍以下［雌］）と判断された。

ラット、イヌ及びサルの慢性毒性試験では、ラット 26 週間反復投与毒性試験において 0.03～100 mg/kg/日、イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験において 30～200 mg/kg/日、サル 52 週間反復経口投与毒性試験では 2～50 mg/kg/日の用量を投与して、薬物に関連する死亡例はみられなかった。一般状態所見、病理学的変化及び血清中プロラクチン濃度の増加は、亜急性毒性試験で報告された変化とほぼ同様な変化を示した。ラット 26 週間反復投与毒性試験では、1 mg/kg/日以上の用量でプロラクチン濃度の増加に関連する影響がみられたこ

とから、無毒性量は 0.03 mg/kg/日（ヒト 160 mg/日の最大曝露量の 0.0006 倍［雄］及び 0.0003 倍［雌］）と判断された。イヌ 39 週間反復投与毒性試験では、30 mg/kg/日以上の群でプロラクチン濃度の増加に関連する影響及び中枢神経系（CNS）への影響がみられたことから、無毒性量は 30 mg/kg/日未満（ヒト 160 mg/日の最大曝露量の 5 倍未満）と判断された。サル 52 週間反復投与毒性試験では、すべての用量でプロラクチン濃度の増加に関連する影響はみられなかったが、CNS への影響がみられたことから、無毒性量は 2 mg/kg/日未満（ヒト 160 mg/日の最大曝露量の 0.02 倍未満［雄］又は 0.01 倍未満［雌］）と判断された。

遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いた in vitro 染色体異常試験及びマウスを用いた in vivo 小核試験を実施した。これらの試験結果から、ルラシドンは遺伝毒性を有さないと結論された。

マウスを用いたがん原性試験では、雄に 30～1200/650 mg/kg/日、雌に 30～650 mg/kg/日を経口投与して、30 mg/kg/日以上の群の雌で下垂体末端部及び乳腺腫瘍の発現率が増加した。乳腺腫瘍は大部分が癌であったが、腺棘細胞腫あるいは癌肉腫も認められた。

ラットを用いたがん原性試験では、3～50/36 mg/kg/日を経口投与して、12 mg/kg/日以上の群の雌で乳癌の発現率が増加し、3 mg/kg/日以上の群で雄の乳汁分泌の増加、及び卵巣の黄体欠如の増加が認められた。

ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験では、雌ラットに 0.1～150 mg/kg/日の用量で経口投与して、死亡例はみられなかった。1.5 mg/kg/日以上の群では性周期の延長及び交尾成立日の遅延が認められ、150 mg/kg/日群では交尾率、受胎率、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められた。催奇形性はみられなかったが、150 mg/kg/日群で胎児体重の減少及び骨化遅延が認められた。雌親動物の生殖能及び胎児への影響は、2 週間休薬させた後に無処置雄と交配させた結果、回復性が認められた。雄ラットに 6～150 mg/kg/日の用量で経口投与した結果、雄親動物の生殖能及び胎児への影響はみられなかった。親動物の生殖能に対する無毒性量は、雄で 150 mg/kg/日、雌で 0.1 mg/kg/日（体表面積換算でそれぞれヒト 160 mg/日の 9 倍及び 0.006 倍）と判断された。初期胚発生に対する無毒性量は、雄で 150 mg/kg/日、雌で 15 mg/kg/日（体表面積換算でそれぞれヒト 160 mg/日の 9 倍及び 0.9 倍）と判断された。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児に対する致死作用及び催奇形性はみられず、母動物の生殖及び胚・胎児の発生に対する無毒性量は、ラットで 25 mg/kg/日、ウサギで 50 mg/kg/日（ヒト 160 mg/日の最大曝露量の 3.7 倍及び 0.6 倍）と判断された。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、高用量の 10 mg/kg/日まで母動物の生殖並びに出生児の成長及び発達に及ぼす影響はみられず、これらに対する無毒性量は 10 mg/kg/日（ヒト 160 mg/日の最大曝露量の 0.6 倍）と判断された。

幼若ラットを用いた毒性試験では、30 mg/kg/日以上で死亡/瀕死、半眼、軽度な眼瞼下垂、摂餌量の減少に伴う体重及び体重増加量の低値や排便減少/小型便、体重の低値に起因した

脛骨長の低値及び陰茎包皮亀頭分離の遅延、並びに膣開口の遅延が認められたことから、成長及び発達に対する無毒性量は 3 mg/kg/日と判断された。30 mg/kg/日以上の群の雄及び 3 mg/kg/日以上の群の雌で自発運動量の増加が投与期間終了後に認められたことから、神経行動発達に対する無毒性量は雄で 3 mg/kg/日、雌で 3 mg/kg/日未満と判断された。150/300 mg/kg/日まで生殖能に及ぼす影響は認められず、生殖毒性学的無毒性量は雄で 150 mg/kg/日、雌で 300 mg/kg/日と考えられた。30 mg/kg/日以上で出生児に体重の低値が認められたことから、次世代児に対する無毒性量は 3 mg/kg/日と判断された。

ヒトにおける主要な 2 代謝物（ID-20219 及び ID-20220）は、ヒトに ^{14}C 標識体を投与した後の血清中に総放射能 AUC の 10%を超える割合で存在する（2.6.4.5.3.8 項参照）。そのため、マウス、ラット及びイヌを用いたルラシドンの 2 週間反復投与 TK 試験を実施し、これらの代謝物の曝露量を評価した。代謝物 ID-20219 及び ID-20220 の薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）を表 2.6.7.3-2 に示す。各動物種におけるこれらの代謝物の AUC は、ヒトに 120 mg の用量を投与したときの AUC と同程度以上の曝露であることが確認された。したがって、非臨床安全性試験において、これらの主要な 2 代謝物の安全性評価が適切に実施されたと考えられた。

その他の毒性試験において、薬物依存性、抗原性（経口投与）、心毒性及び光毒性は認められなかった。

結論として、これらの非臨床安全性試験の結果から、ルラシドンは海外で承認されている最大用量である 160 mg までの用量を 1 日 1 回、長期間、安全に使用できる薬剤であると考えられた。

2. 単回投与毒性試験

2.1 ラットにおける単回投与毒性試験

Sprague-Dawley ラットを用いた単回投与毒性試験、毒性用量における血清中プロラクチン濃度測定のための試験、及び単回投与におけるトキシコキネティクス試験を実施した。

2.1.1 ラットにおける単回投与毒性試験

【表 2.6.7.5-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley ラットに単回経口投与して、その毒性を検討した（試験番号 2737、資料 4.2.3.1.01）。1 群雌雄各 5 例のラット（投与時 6 週齢）を用い、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 1000 及び 2000 mg/kg の用量で単回強制経口投与し、投与後 14 日間観察した。

1000 及び 2000 mg/kg 群で死亡例はみられず、概略の致死量は 2000 mg/kg を上回ると考えられた。1000 mg/kg 以上の群で自発運動減少、眼瞼下垂及び体重増加抑制又は体重減少が認められ、2000 mg/kg 群の雌で失調性歩行が認められた。剖検では、2000 mg/kg 群の雌 1 例で子宮角の結節が認められた。この変化と薬物との関連性を確認するため、20 例の雌ラットを用い、2000 mg/kg の用量で追加の単回強制経口投与を実施したが、子宮角の結節は認められず、2000 mg/kg 群の雌 1 例で認められた子宮角の結節は薬物に関連する変化ではなく、偶発的な変化と考えられた。

2.1.2 ラットにおける単回投与トキシコキネティクス試験

【表 2.6.7.2-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley ラットに単回経口投与して、26 週間反復経口投与毒性試験における初回投与後の血清中濃度評価として実施した（試験番号 3340、資料 4.2.3.1.03）。1 群雌雄各 12 例のラット（投与時 5 週齢）を用い、26 週間反復経口投与毒性試験における投与量と同じ 0.03、1、10 及び 100 mg/kg の用量を単回強制経口投与して、液体クロマトグラフィー－タンデム型質量分析法を用いた血清中ルラシドン濃度測定を実施した。成績を表 2.6.6. 2-1 に示す。

本試験の投与量範囲内では、投与後 1 時間における血清中濃度（C_{1hr}）は雌雄ともにほぼ投与量の増加に伴い上昇した。

表 2.6.6. 2-1　ラットにおける単回経口投与後の血清中ルラシドン濃度

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	C1hr (ng/mL)	C24hr (ng/mL)	C1hr (ng/mL)	C24hr (ng/mL)
0.03	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
1	2.48	BLQ	2.32	BLQ
10	58.6	0.25	46.3	0.73
100	343	6.83	479	29.0

BLQ：定量下限未満（<0.05 ng/mL）、C24hr：投与後 24 時間の血清中薬物濃度

2.1.3　ラットにおける血清中プロラクチン濃度測定試験

【表 2.6.7.2-1】（参考資料、GLP 非適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley ラットに単回経口投与して、ルラシドン及びプロラクチンの血清中濃度を評価した（試験番号 S0260、資料 4.2.3.1.04）。1 群雌雄各 12 例のラット（投与時 5 週齢）を用い、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 10、50、150、500 及び 1000 mg/kg の用量で単回強制経口投与して、高速液体クロマトグラフィー－蛍光法を用いた血清中ルラシドン濃度測定及びラジオイムノアッセイ法を用いた血清中プロラクチン濃度測定を実施した。成績をそれぞれ表 2.6.6. 2-2 及び表 2.6.6. 2-3 に示す。

本試験の投与量範囲内では、最高血清中薬物濃度（C_{max}）及び投与後 0 時間から 24 時間までの血清中薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr}$）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。血清中プロラクチン濃度は、投与後 1、2、4 及び 24 時間に測定して、ほぼすべての用量で投与後 1 時間に最高値を示した。また、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又は高値傾向を示したが（雄で対照群の 2.2～4.0 ng/mL に対し 3.8～8.7 倍、雌で対照群の 4.4～7.9 ng/mL に対し 17.3～44.1 倍）、投与量との相関は乏しいあるいは認められなかった。

表 2.6.6. 2-2　ラットにおける単回経口投与後の血清中ルラシドン濃度

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (µg·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (µg·hr/mL)
10	53	NC	104	NC
50	226	NC	599	4.0
150	430	3.8	1185	9.4
500	813	10.2	1334	17.8
1000	802	9.6	1697	25.8

NC：算出せず

表 2.6.6. 2-3　ラットにおける単回経口投与後の血清中プロラクチン濃度

Dose (mg/kg/day)	Concentration (ng/mL)							
	1 hour postdose		2 hour postdose		4 hour postdose		24 hour postdose	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
0	4.0	4.4	2.2	7.9	5.5	14.1	4.7	4.2
10	25.2	154.9**	13.9*	160.6**	10.1	73.9**	2.7	2.1
50	18.6	170.4**	12.0*	163.8**	8.7	64.9**	3.0	20.2
150	15.0	170.2**	13.1*	155.9**	8.7	81.3**	1.8	74.2**
500	17.5	175.8**	14.5**	136.9*	9.2	69.1**	21.5**	102.7**
1000	17.4	194.0**	19.2**	147.1**	4.7	60.5**	8.7	132.6**

* 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（$p<0.01$）
各群雌雄各 3 例の平均値

2.2　サルにおける単回投与試験

2.2.1　サルにおける単回投与毒性試験

【表 2.6.7.5-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンをカニクイザルに単回経口投与して、その毒性を検討した（試験 2756、資料 4.2.3.1.02）。1 群雌雄各 1 例のサル（試験開始時 71～77 ヵ月齢）を用い、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 10、50、250、1000 及び 2000 mg/kg の用量で単回強制経鼻的経口投与し、投与後 2 週間観察した。

いずれの用量でも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として、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 以上の群では持続的な異常姿勢、振戦などの錐体外路症状が、250 mg/kg 以上の群の雄では閉眼が、2000 mg/kg 群の雄では縮瞳が、雌では嘔吐が認められた。摂餌量は 250 mg/kg 以上の群で減少が認められた。2000 mg/kg 群の雌でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の高値が認められたが、病理組織学的検査において異常は認められなかった。剖検では、2000 mg/kg 群の雄で肝臓に散在性の褐色斑がみられ、病理組織学的検査では軽微な巣状肝細胞萎縮が認められた。