3. 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験における TK 評価に加え、ヒトにおける主要な 2 代謝物（ID-20219 及び ID-20220）の血清中濃度を評価するため、マウス、ラット及びイヌを用いた TK 試験を実施した（試験番号 G0020　資料 4.2.3.2.10、試験番号 G0018　資料 4.2.3.2.08 及び試験番号 [redacted]　資料 4.2.3.2.09、並びに 2.6.4.5.3.8 項参照）。

3.1 マウスにおける反復投与試験

3.1.1 マウスにおける 2 週間反復経口投与毒性試験

【表 2.6.7.6-1】（参考資料、GLP 適用）

ルラシドンを CD-1 マウスに 2 週間反復経口投与して、マウス 13 週間反復投与毒性試験の投与量を設定するために実施した（試験番号 6645-135、資料 4.2.3.2.14）。1 群雌雄各 6 例のマウス（投与開始時 41～47 日齢）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 100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、生死確認、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

薬物に関連する死亡例はみられなかったが、誤投与により 1 例が死亡した。主な一般状態所見として、300 mg/kg/日以上の群で振戦及び自発運動の減少が投与 1 日のみに認められた。1000 mg/kg/日群の雌雄では、体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められ、雄では尿素窒素の軽度な高値及びリンパ球数（絶対値及び相対値）の軽度な低値、並びに雌では卵巣及び子宮重量の低値も認められた。その他の検査では特記すべき変化は認められなかった。

本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日と判断され、13 週間反復投与試験の投与量として、25、125、250 及び 500 mg/kg/日を設定した。

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

【表 2.6.7.3-2】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを CD-1 マウスに 2 週間反復経口投与して、ルラシドン並びにヒトにおける主要代謝物 ID-20219 及び ID-20220 の血清中濃度を評価した（試験番号 G0020、資料 4.2.3.2.10）。がん原性試験における最高用量と同じ 650 mg/kg/日の用量を、1 群雌雄各 15 あるいは 20 例のマウス（投与開始時 6 週齢）を用いてそれぞれ単回あるいは 2 週間強制経口投与、又は小核試験における最高用量と同じ 2000 mg/kg/日の用量を 1 群雌雄各 15 例のマウス（投与開始時 6 週齢）を用いて単回強制経口投与して、生死確認、並びにルラシドン、ID-20219 及び ID-20220 の血清中濃度測定を実施した。媒体は 0.5 w/v %メチルセルロース水溶液を用いた。成績を表 2.6.6. 3-1 及び表 2.6.6. 3-2 に示す。

いずれの用量でも死亡例はみられなかった。投与初日におけるルラシドン、ID-20219 及び ID-20220 の C_{max} 及び 0 時点から最終濃度測定時点までの血清中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）は、投与量の増加に伴い上昇する傾向を示した。ただし、雄における ID-20220

の C_{max} は投与量との相関が認められなかった。また、投与初日のルラシドン及び ID-20219 の C_{max} 及び AUC_{0-t} に明らかな性差はみられなかったが、投与最終日のすべての測定対象物質の C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与初日と比較して雄で減少し、雌で上昇したため、雄よりも雌で高い傾向を示した。ただし、ID-20220 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与初日から雄よりも雌で高い傾向を示した。

表 2.6.6. 3-1　マウスにおける 2 週間反復経口投与時の血清中ルラシドン、ID-20219 及び ID-20220 濃度（C_{max}）

Lurasidone Dose (mg/kg/day)	Day 1				Day 14	
	650		2000		650	
	Cmax (ng/mL)		Cmax (ng/mL)		Cmax (ng/mL)	
Analyte/Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
lurasidone	1050	1140	1750	2150	979	1410
ID-20219	235	212	308	345	175	347
ID-20220	209	296	198	349	120	377

各群雌雄各 3 例の平均値

表 2.6.6. 3-2　マウスにおける 2 週間反復経口投与時の血清中ルラシドン、ID-20219 及び ID-20220 濃度（AUC_{0-t}）

Lurasidone Dose (mg/kg/day)	Day 1				Day 14	
	650		2000		650	
	AUC(0-t) (ng·hr/mL)		AUC(0-t) (ng·hr/mL)		AUC(0-t) (ng·hr/mL)	
Analyte/Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
lurasidone	11900	13700	23800	24700	8020	19000
ID-20219	2180	2380	4130	4120	808	2940
ID-20220	1760	2440	2810	3960	1050	3950

t=8 又は 24 時間
各群雌雄各 3 例の平均値

3.1.3　マウスにおける 13 週間反復経口投与毒性試験

【表 2.6.7.7.-1 及び表 2.6.7.3-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを CD-1 マウスに 13 週間反復経口投与して、マウスがん原性試験の用量設定及びルラシドンの血清中濃度を評価するために実施した（試験番号 6645-136、資料 4.2.3.2.07）。毒性試験群には 1 群雌雄各 10 例、TK 群には 1 群雌雄各 28 例及び血清中プロラクチン濃度測定群には 1 群雌雄各 10 例のマウス（投与開始時 39～45 日齢）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 25、125、250 及び 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、生死確認、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査、並びに血清中プロラクチン濃度測定及び TK を実施した。血清中プロラクチン濃度測定及び TK の成

績をそれぞれ表 2.6.6. 3-3 及び表 2.6.6. 3-4 に示す。

薬物に関連する死亡例はみられなかったが、25 mg/kg/日群の雄 1 例及び 500 mg/kg/日群の雌 1 例をそれぞれ投与 14 日及び 89 日に安楽死させた。25 mg/kg/日群の雄は腹腔内へのマイクロチップ埋入の誤操作による合併症が原因であったが、500 mg/kg/日群の雌の状態悪化の原因は不明であった。その他の動物はすべて計画剖検時まで生存した。25 mg/kg/日以上の群で自発運動の減少がみられ、投与開始から 2 週間は高頻度に認められた。500 mg/kg/日群の雄で投与 8～15 日に体重増加量の低値が認められ、雄で 5 週間、雌で 1 週間の摂餌量の低値も認められた。また、雌は 25 mg/kg/日以上の群で体重及び体重増加量の高値が認められ、25 mg/kg/日群で最も顕著に認められた。血清中プロラクチン濃度測定では、25 mg/kg/日以上の群で雌雄に顕著な高値が認められた。ただし、投与量との相関は認められなかった。また、25 mg/kg/日以上の群で子宮の絶対重量及び相対重量の低値も認められ、病理組織学的には、子宮内膜及び筋層の軽微から中等度の萎縮、子宮頚内膜及び筋層の軽微から軽度の萎縮、子宮頚部及び膣上皮の非角化性萎縮の増加、膣上皮粘液化の増加、並びに乳腺の軽微から軽度な過形成が認められた。125 mg/kg/日以上の群の雌雄では肺胞マクロファージ浸潤が、250 mg/kg/日以上の群の雌ではリンパ組織球性浸潤が認められた。投与 1 日及び投与 13 週におけるルラシドンの血清中濃度を評価し、マウスではルラシドンは速やかに吸収され、排出されることが明らかとなった。曝露量はほぼすべての用量で投与量の増加に伴って上昇したが、C_{max} の上昇は用量比を下回り、$AUC_{0\text{-}24hr}$ の上昇は投与 1 日に用量比をやや下回った。投与 13 週における $AUC_{0\text{-}24hr}$ の上昇はほぼ投与量に比例した。投与 13 週における雌の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は投与 1 日と比較して約 22～150%高かったことから、蓄積又はクリアランス速度が減少する可能性が考えられた。

本試験における無毒性量は雌雄ともに 25 mg/kg/日未満と判断された。

表 2.6.6. 3-3　マウスにおける 13 週間反復経口投与時の血清中プロラクチン濃度

	Concentration in Week 13 (ng/mL)	
Dose (mg/kg/day)	Male	Female
0	12.5	29.5
25	72.3*	266*
125	115*	314*
250	85.9*	316*
500	105*	247*

* 対照群と比べて有意差あり（$p<0.05$）
各群雌雄各 10 例の平均値

表 2.6.6. 3-4　マウスにおける 13 週間反復経口投与時の血清中ルラシドン濃度

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)
		Day 1		
25	181	531	141	444
125	327	2111	586	1746
250	633	3028	639	3115
500	812	5912	947	6402
		Week 13		
25	88.1	337	148	540
125	471	2306	430	3548
250	404	3411	877	7801
500	859	7756	1112	15,560

3.2　ラットにおける反復投与試験

3.2.1　ラットにおける 2 週間反復経口投与毒性試験

【表 2.6.7.6-1】（参考資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley ラットに 2 週間反復経口投与して、13 週間反復投与試験（試験番号 2813）の投与量を設定するために実施した（試験番号 2759、資料 4.2.3.2.11）。1 群雌雄各 6 例のラット（投与開始時 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/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、生死確認、一般状態観察、体重測定、摂餌量・摂水量測定、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

いずれの用量でも死亡例はみられなかった。一般状態所見として、50 mg/kg/日以上の群で眼瞼下垂が、150 mg/kg/日以上の群で自発運動の減少が認められた。150 mg/kg/日以上の群の雄及び1000 mg/kg/日群の雌では体重の低値が、10 mg/kg/日以上の群の雄及び50 mg/kg/日以上の群の雌では摂餌量の低値が認められ、これに伴って 150 mg/kg/日以上の群の雄及び 50 mg/kg/日以上の群の雌では摂水量の低値が認められた。眼科学的検査では、50 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌で縮瞳が認められた。血液学的検査では、雄で 50 mg/kg/日以上の群に赤血球数及びヘモグロビン濃度の高値が、150 mg/kg/日以上の群にヘマトクリット値の高値が認められた。雌では、150 mg/kg/日以上の群で平均赤血球容積の低値が、500 mg/kg/日以上の群で好中球数及び好中球比率の高値が、1000 mg/kg/日群で平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値及び赤血球数の高値が認められた。血液生化学的検査では、500 mg/kg/日以上の群の雄及び 1000 mg/kg/日群の雌で総コレステロールの高値がみられ、10、50 及び 1000 mg/kg/日群の雌でトリグリセリド及びリン脂質の高値が認められた。器官重量測定及び剖検では、50 mg/kg/日以上の群の雌で卵巣重量の低値又は低値傾

向が、1000 mg/kg/日群の雌 2 例で卵巣の小型化が認められた。病理組織学的検査では、10 mg/kg/日以上の群の雌で乳腺の過形成、卵巣における黄体数の減少、閉鎖卵胞及び嚢胞状卵胞の増加、子宮内膜の萎縮、膣粘膜の粘液円柱上皮化が認められた。また、500 mg/kg/日以上の群の雌及び 1000 mg/kg/日群の雄で肺の泡沫細胞浸潤の増加が認められた。尿検査及び眼科学的検査では、特記すべき変化は認められなかった。

本試験における無毒性量は 10 mg/kg/日未満と判断され、13 週間反復投与試験の投与量として、雄は 3、30 及び 150 mg/kg/日を、雌は 3、30、300 及び 1000 mg/kg/日を設定した。

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

【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 2 週間反復経口投与して、その血清中濃度を評価するため、及び 2 週間反復経口投与毒性試験における毒性所見との関連性を検討するために実施した（試験番号 S0262、資料 4.2.3.2.15）。1 群雌雄各 12 例のラット（投与開始時 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 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、1 週間強制経口投与、更に 1 群雌雄各 18 例のラット（投与開始時 5 週齢）を用い、ルラシドンを 10、50、150、500 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、2 週間強制経口投与して、体重測定、血清中ルラシドン濃度及び血清中プロラクチン濃度測定を実施した。成績を表 2.6.6. 3-5 及び表 2.6.6. 3-6 に示す。

10～1000 mg/kg/日の用量において、2 週間投与後のルラシドンの C_{max} は雄で 149～1491 ng/mL、雌で 126～1849 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24hr}$ は雄で 5.0～20.2 μg·hr/mL（ただし、投与量は 50～1000 mg/kg/日）、雌で 1.1～23.9 μg·hr/mL であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は雌雄ともに投与量の増加に伴って上昇し、1000 mg/kg/日の用量においても体内曝露の飽和を示さなかった。一方、1000 mg/kg/日の用量における 2 週間投与後のルラシドンの雄の $AUC_{0\text{-}24hr}$、並びに雌の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、1 週間投与後よりも低値を示した。最高血清中濃度到達時間（T_{max}）は、より高用量において遅延する傾向が認められたが、1000 mg/kg/日以外のすべての用量で雌雄ともに同じ T_{max} を示した。血清中プロラクチン濃度は、2 週間投与後の投与後 1 時間において、すべての用量で対照群よりも高値あるいは高値傾向を示した（雄で対照群の 31.7 ng/mL に対し 2.28～4.00 倍、雌で対照群の 69.9 ng/mL に対し 1.34～5.69 倍）。投与後 24 時間には、150 mg/kg/日以上の群の雌で同様の傾向を示した。この結果、先に実施された 2 週間反復経口投与毒性試験において認められた乳腺及び子宮の変化と血清中プロラクチン濃度の上昇との関連性が示唆された。なお、血清中プロラクチン濃度は投与量の増加との関連性が認められなかった。

表 2.6.6. 3-5　ラットにおける 2 週間反復経口投与時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	149	NC	126	1.1
50	453	5.0	509	5.4
150	787	10.8	1354	17.7
500	1352	14.5	1522	21.1
1000	1491	20.2	1849	23.9

NC：算出せず

表 2.6.6. 3-6　ラットにおける 2 週間反復経口投与時の血清中プロラクチン濃度

	Concentration on Day 14 (ng/mL)			
	1 hour postdose		24 hours postdose	
Dose (mg/kg/day)	Male	Female	Male	Female
0	31.7	69.9	28.6	13.9
10	98.7*	398**	21.1	11.6
50	127**	257**	23.0	10.9
150	72.3	144	18.4	107**
500	74.2	114	9.1	52.8*
1000	95.2*	93.9	23.3	44.0

* 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 5～6 例の平均値

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

【表 2.6.7.3-2】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley ラットに 2 週間反復経口投与して、ルラシドン並びにヒトにおける主要代謝物 ID-20219 及び ID-20220 の血清中濃度を評価した（試験番号 G0018、資料 4.2.3.2.08）。がん原性試験、26 週間反復経口投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験（用量設定）における最高用量と同じ 36、100 及び 150 mg/kg/日の用量を、1 群雌雄各 12 例のラット（投与開始時 7 週齢）を用いて単回あるいは 2 週間強制経口投与して、生死確認、並びにルラシドン、ID-20219 及び ID-20220 の血清中濃度測定を実施した。媒体は 0.5 w/v %メチルセルロース水溶液を用いた。成績を表 2.6.6. 3-7 及び表 2.6.6. 3-8 に示す。

いずれの用量でも死亡例はみられなかった。ルラシドンの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、投与量の増加に伴い上昇する傾向を示し、雄よりも雌で高い傾向を示した。ID-20219 の C_{max} 及び AUC_{0-t} も投与量の増加に伴い上昇する傾向を示したが、雌よりも雄で高い傾向を示した。ID-20220 の C_{max} は本試験の投与量範囲内では、用量間に明らかな差は認められなかった。AUC_{0-t} は投与量に伴い上昇する傾向を示した。ID-20220 の C_{max} 及び AUC_{0-t} も雌より雄で高い傾向を示した。

表 2.6.6. 3-7　ラットにおける 2 週間反復経口投与時の血清中ルラシドン、ID-20219 及び ID-20220 濃度（C_{max}）

Lurasidone Dose (mg/kg/day)	36		100		150	
	Cmax (ng/mL)		Cmax (ng/mL)		Cmax (ng/mL)	
Analyte/Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Lurasidone	244	517	589	1340	707	1520
ID-20219	164	71.6	209	150	256	240
ID-20220	226	34.0	267	60.3	309	63.2

各群雌雄各 3 例の平均値

表 2.6.6. 3-8　ラットにおける 2 週間反復経口投与時の血清中ルラシドン、ID-20219 及び ID-20220 濃度（AUC_{0-t}）

Lurasidone Dose (mg/kg/day)	36		100		150	
	AUC(0-t) (ng·hr/mL)		AUC(0-t) (ng·hr/mL)		AUC(0-t) (ng·hr/mL)	
Analyte/Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Lurasidone	1340	4730	4530	14,300	8270	18,700
ID-20219	568	322	1890	1560	2740	2350
ID-20220	1540	135	2560	451	2630	618

t=8 又は 24 時間後
各群雌雄各 3 例の平均値

3.2.4　ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験

【表 2.6.7.7-2】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley ラットに 13 週間反復経口投与して、その毒性及び血清中濃度を評価するために実施した（試験番号 2813、資料 4.2.3.2.01）。主群には 1 群雌雄各 12 例、回復群には 1 群雌雄各 6 例、血清中プロラクチン濃度測定群には 1 群雌雄各 7 あるいは 8 例、並びに TK 群には 1 群雌雄各 5 例のラット（投与開始時 5 週齢）を用い、媒体（0.5 w/v %メチルセルロース水溶液）又はルラシドンを雄に 3、30 及び 150 mg/kg/日、雌に 3、30、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、雄の媒体、30 及び 150 mg/kg/日群、並びに雌の媒体、300 及び 1000 mg/kg/日群は毒性の回復性を評価するため、13 週間投与後に約 6 週間の回復期間を設けた。血清中ホルモン濃度測定及び TK の成績を表 2.6.6. 3-9 及び表 2.6.6. 3-10 に示す。

いずれの用量でも死亡例はみられなかった。一般状態所見として、30 mg/kg/日以上の群の雌雄で眼瞼下垂、自発運動の減少及び流涙が、30 mg/kg/日以上の群の雄では陰嚢部の筋弛緩が、150 mg/kg/日群の雄及び 1000 mg/kg/日群の雌の少数例では、投与 1 週のみにカタレプシーが認められた。150 mg/kg/日群の雄及び 300 mg/kg/日以上の群の雌では、体重、体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。30 mg/kg/日以上の群の雌では摂水量の低値が認められた。また、3 及び 30 mg/kg/日群の雌で体重の高値が、3 mg/kg/日群の雌で摂餌量の高値が認められた。眼科学的検査では、30 mg/kg/日以上の群の雌で縮瞳が認められた。尿

検査では、150 mg/kg/日群の雄で尿量の低値が、1000 mg/kg/日群の雌ではナトリウム及びクロライドの尿中排泄量の高値、並びにナトリウム/カリウム比の高値傾向が認められた。血液学的検査では、雄で 3 mg/kg/日以上の群に赤血球数の高値が、30 mg/kg/日以上の群でヘモグロビン濃度の高値が、150 mg/kg/日群では好中球数の高値が認められた。雌では薬物に関連する変化は認められなかった。血液生化学的検査では、雄で 30 mg/kg/日以上の群に総蛋白の高値、150 mg/kg/日群でクレアチニンの高値が認められた。雌では 30 mg/kg/日以上の群で α_1-グロブリン分画比の高値及びアルブミン/グロブリン比（A/G）の低値が、300 mg/kg/日以上の群でアルブミン分画比の低値及び γ-グルタミルトランスフェラーゼの高値が、1000 mg/kg/日群ではグルコース及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の低値が認められた。器官重量測定では、雄で 30 mg/kg/日以上の群に下垂体の相対重量の高値が、150 mg/kg/日群で精巣及び副腎の相対重量の高値が認められた。雌では 3 mg/kg/日以上の群で下垂体の相対重量の低値が、30 mg/kg/日以上の群で下垂体の絶対重量の低値が、300 mg/kg/日以上の群では肝臓の相対重量の高値が認められ、1000 mg/kg/日群では心臓、腎臓及び肺の相対重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、雄で 3 mg/kg/日以上の群に乳腺の導管－腺房構造が、150 mg/kg/日群では乳腺の分泌物増加が認められた。雌では 3 mg/kg/日以上の群で、乳腺の腺房過形成、子宮の萎縮、膣粘膜の粘液円柱上皮化、卵巣の間質腺増加の発現頻度の増加又は増加傾向、大腿骨及び胸骨の骨髄脂肪浸潤の増加、大腿骨の骨梁減少が認められた。更に、30 mg/kg/日以上の群の雌では卵巣の黄体数の減少が、300 及び 1000 mg/kg/日群で骨塩量の減少が認められた。血清中ホルモン濃度測定では、3 mg/kg/日以上の群の雌雄で血清中プロラクチン濃度の高値が、3 mg/kg/日以上の群の雌で血清中エストラジオール濃度の低値傾向が認められた。また、膣垢観察では、3 mg/kg/日以上の群で性周期の乱れが認められた。ほぼすべての変化は休薬により回復傾向を示した。血清中ルラシドン濃度の評価において、雄で 3～150 mg/kg/日、雌で 3～300 mg/kg/日の用量で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は投与量の増加に伴い上昇し、雄よりも雌で高い傾向を示した。

無毒性量は 3 mg/kg/日未満と判断された。

表 2.6.6. 3-9　ラットにおける 13 週間反復経口投与時の血清中プロラクチン及びエストラジオール濃度

Dose (mg/kg/day)	Prolactin Concentration (ng/mL)				Estradiol Concentration in Female (ng/mL)
	1 hour postdose		24 hours postdose		
	Male	Female	Male	Female	
0	6.9	<18.7 (a)	9.4	26.2	60
3	43.3**	297**	13.7	<7.7* (a)	28
30	64.7**	118**	7.7	16.3	24
150	36.3**	NA	7.7	NA	NA
300	NA	48.1*	NA	34.0	20
1000	NA	40.4*	NA	20.2	23

NA：適用せず
* 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）
最終投与後の各群雌雄各 7～8 例の平均値
(a) 平均値は定量下限未満（<0.7 ng/mL）のデータも含めて算出した

表 2.6.6. 3-10　ラットにおける 13 週間反復経口投与時の血清中ルラシドン濃度

Dose (mg/kg/day)	Male		Female	
	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (μg·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (μg·hr/mL)
3	18.2	NC	29.4*	NC
30	200	1.61	326*	4.33
150	465	6.61	NA	NA
300	NA	NA	1290	17.9
1000	NA	NA	1270	18.5

NC：算出せず、NA：適用せず
*雄の 3 及び 30 mg/kg/日群と比べて有意差あり（p<0.05）

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）

【表 2.6.7.7-3】（評価資料、GLP 適用）

先に実施された 13 週間反復投与毒性試験（試験番号 2813）において得られなかった無毒性量及び回復性を確認するため実施した（試験番号 2927、資料 4.2.3.2.02）。主群には 1 群雌雄各 12 例、回復群には 1 群雌 6 例、血清中ホルモン濃度測定群には 1 群雌雄各 7 あるいは 8 例、並びに TK 群には 1 群雌雄各 5 例のラット（投与開始時 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 0.03、0.1、0.3 及び 3.0 mg/kg/日の用量で 13 週間反復強制経口投与した。血清中ホルモン濃度測定及び TK の成績をそれぞれ表 2.6.6. 3-11 及び表 2.6.6. 3-12 に示す。

先に実施された 13 週間反復投与毒性試験（試験番号 2813）の所見と同様な所見が認められたが、薬物に関連する死亡例及び一般状態所見はみられなかった。0.3 mg/kg/日以上の群の雌で体重及び体重増加量の高値が認められた。更に、0.3 mg/kg/日以上の群の雌では、血清中プロラクチン濃度の高値、血清中エストラジオール濃度の低値及び性周期の乱れを

示した動物の増加が認められた。また、3 mg/kg/日群の雌で下垂体の相対重量の低値傾向がみられ、剖検で乳腺の発達が認められた。雄では、3 mg/kg/日群で乳腺の導管－腺房構造及び血清中プロラクチン濃度の高値が認められた。3 mg/kg/日群の雌では、乳腺の腺房過形成又は分泌物増加、子宮の萎縮、膣粘膜の粘液円柱上皮化及び大腿骨の骨髄脂肪浸潤の増加が認められた。雌で認められた変化は、大腿骨骨髄の変化を除いて 6 週間の休薬により回復あるいは回復傾向を示した。3 mg/kg/日群の雄で乳腺の変化がみられ、0.3 mg/kg/日以上の群の雌で血清中ホルモン濃度の変化及び性周期の乱れが認められたため、無毒性量は雄で 0.3 mg/kg/日、雌で 0.1 mg/kg/日と判断された。雌雄でみられた乳腺の変化及び雌でみられた生殖器官の変化は、抗ドパミン作用を有する化合物の投与により認められる。また、骨髄の脂肪浸潤の増加及び大腿骨の骨梁減少は、ハロペリドールやクロルプロマジンなどの抗ドパミン作用を有するほかの化合物でも認められる [1)]。大腿骨の骨梁減少は卵巣を摘出したラット [2)]、あるいは血清中エストロゲン濃度が減少した閉経後の女性でみられることが知られている。したがって、これらの骨病変は抗ドパミン作用を有する化合物の投与により性ホルモンが変動したためと考えられた。血清中ルラシドン濃度の評価において、C_{max} は投与量の増加に伴い上昇し、雄よりも雌で高い傾向を示した。0.3 mg/kg/日以下の群では、投与後 24 時間の血清中ルラシドン濃度が定量限界未満であったため $AUC_{0\text{-}24hr}$ は算出できなかった。

表 2.6.6. 3-11　ラットにおける 13 週間反復経口投与時の血清中プロラクチン及びエストラジオール濃度

Dose (mg/kg/day)	Prolactin Concentration (ng/mL) (a)				Estradiol Concentration in Female (ng/mL)	
	1 hour postdose		24 hours postdose			
	Male	Female	Male	Female	At the end of treatment	At the end of recovery
0	23.0	<23.7 (b)	21.6	20.1	30	23
0.03	25.1	27.4	16.5	13.3	24	NA
0.1	27.5	41.7	18.8	<15.2 (b)	19	NA
0.3	28.9	<135 (b)	17.0	8.9	14*	19
3	54.8**	482**	21.2	<1.9** (b)	9**	32

NA：適用せず
* 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（$p<0.01$）
(a) 最終投与後の各群雌雄各 7～8 例の平均値
(b) 平均値は定量下限未満（<0.7 ng/mL）のデータも含めて算出した

表 2.6.6. 3-12　ラットにおける 13 週間反復経口投与時の血清中ルラシドン濃度

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	Cmax (a) (ng/mL)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)	Cmax (a) (ng/mL)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)
0.03	0.07	NC	0.16	NC
0.1	0.30	NC	0.34	NC
0.3	1.20	NC	1.49	NC
3	22.4	145	32.6	159

NC：投与 24 時間後の濃度が定量下限未満であったため算出せず
(a) 各群 5 例の平均値

3.2.6　ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験

【表 2.6.7.7-4】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley ラットに 26 週間反復経口投与して、その毒性及び血清中濃度を評価するために実施した（試験番号 3259、資料 4.2.3.2.03）。主群には 1 群雌雄各 12 例、回復群には 1 群雌雄各 6 例、TK 及び血清中ホルモン濃度測定群には 1 群雌雄各 6 例のラット（投与開始時 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 0.03、1、10 及び 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、雄の媒体及び 100 mg/kg/日群、並びに雌の媒体、1、10 及び 100 mg/kg/日群には 26 週間投与後に 13 週間の回復期間を設けた。血清中ホルモン濃度測定及び TK の成績をそれぞれ表 2.6.6. 3-13 及び表 2.6.6. 3-14 に示す。

いずれの用量でも死亡例はみられなかった。一般状態所見として、10 mg/kg/日以上の群の雌雄で投与後 1 週目から自発運動の減少及び眼瞼下垂が、10 mg/kg/日以上の群の雄で陰嚢部の筋弛緩が認められ、100 mg/kg/日群の雌雄の少数例ではカタレプシーが認められた。100 mg/kg/日群では体重及び摂餌量の低値が認められた。眼科学的検査では、10 mg/kg/日以上の群の雌で縮瞳が認められた。尿検査では、1 mg/kg/日以上の群の雌及び 10 mg/kg/日以上の群の雄でナトリウムの尿中排泄量の高値あるいは高値傾向が、10 mg/kg/日以上の群の雌雄でナトリウム/カリウム比の高値あるいは高値傾向が認められた。血液学的検査では、1 mg/kg/日以上の群の雄でヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度の高値あるいは高値傾向が認められた。血液生化学的検査では、1 mg/kg/日以上の群の雄で総蛋白及びアルブミンの高値あるいは高値傾向が、1 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌でγ-グロブリンの高値あるいは高値傾向が、10 mg/kg/日以上の群の雌でロイシンアミノペプチダーゼの高値が、100 mg/kg/日群の雄でクレアチニンの高値が、1 mg/kg/日以上の群の雌で総蛋白、アルブミン及び A/G 比の低値あるいは低値傾向が、10 mg/kg/日以上の群の雌で総ビリルビンの低値が認められた。血清中ホルモン濃度の変化はより低い用量から認められ、血清中プロラクチン濃度の高値は 1 mg/kg/日以上の群の雄及び 0.03 mg/kg/日以上の群の雌で投与後 1 時間に、血清中エストラジオール濃度の低値は 10 mg/kg/日以上の群の雌で認められた。更に、1 mg/kg/日以上の群の雌で発情休