止期及び性周期の乱れの頻度の増加が認められた。器官重量測定では、100 mg/kg/日群の雄に副腎重量及び下垂体重量の高値が、1 mg/kg/日以上の群に子宮重量の低値が、1 及び10 mg/kg/日群に卵巣重量の高値が認められた。剖検では、1 mg/kg/日以上の群の雌で乳腺の発達の発現頻度の増加がみられ、病理組織学的検査では、1 mg/kg/日以上の群の雌で乳腺の腺房過形成の増加が認められた。また、10 mg/kg/日以上の群の雌では乳腺の分泌物増加が認められた。1 mg/kg/日以上の群の雌で副腎皮質球状帯の肥厚の頻度及び程度の増加、卵巣の黄体数の減少及び黄体の大型化、大腿骨骨髄内における脂肪浸潤、膣の粘液円柱上皮化の頻度及び程度の増加、子宮の萎縮、並びに大腿骨の海綿骨骨密度の低値が認められた。これらの影響はラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験でもみられており、ルラシドンの抗ドパミン作用又はルラシドンの性ホルモン（プロラクチン及びエストロゲン）への影響に関連する変化と考えられた（2.4.4.3 項参照）。副腎皮質球状帯の肥厚は本試験で新たに認められた変化で、血中プロラクチン濃度の増加との関連性が考えられた。すなわち、血中プロラクチン濃度の増加が卵巣の黄体を維持することによりプロゲステロン産生を亢進し、その抗アルドステロン作用への代償性変化としてアルドステロンの産生が亢進された結果、副腎皮質球状帯の肥厚が誘発されたものと考えられた。血中アルドステロン濃度の増加は、卵巣を摘出したラットにプロゲステロンを投与した実験で報告されており[3)]、副腎皮質球状帯の肥厚はハロペリドール及びクロルプロマジンを雌ラットに 26 週間反復経口投与した実験で認められている[4)]。投与期間終了時に認められた変化は、雌における海綿骨骨密度の低値、大腿骨骨髄内における脂肪浸潤、並びに卵巣の絶対重量及び相対重量の高値を除いて 13 週間の休薬により回復あるいは回復傾向を示した。骨の回復性については、休薬期間開始時に動物が 7 ヵ月齢で成長期を過ぎていたことから、骨形成が低下してい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_{1hr} は投与量の増加に伴い上昇した。TK では、投与後 1 及び 24 時間のみの血清中濃度測定であったため、$AUC_{0\text{-}24hr}$ は算出しなかった。

1 mg/kg/日以上の用量で血清中プロラクチン濃度の増加及びこれに関連すると考えられる乳腺の病理組織学的変化が認められたため、無毒性量は 0.03 mg/kg/日と判断された。なお、他の TK 試験成績を基に推定した曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、雄で 0.45 ng·h/mL、及び雌で 0.78 ng·h/mL であった。

表 2.6.6. 3-13　ラットにおける 26 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 (ng/mL) (a)		Estradiol in Female (pg/mL) (b)
	Male	Female	
0	36.5	23.2	32
0.03	27.9	152	58.4**
1	136**	616**	38.8
10	185**	277*	19.2
100	109*	131	14.0

* 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）
(a) 最終投与後 1 時間
(b) 投与期間終了時に採取した血液試料で測定した

表 2.6.6. 3-14　ラットにおける 26 週間反復経口投与時の血清中ルラシドン濃度

Dose (mg/kg/day)	Concentration (ng/mL)			
	1 hour postdose		24 hours postdose	
	Male	Female	Male	Female
0.03	0.15	0.07	<0.05 (a)	<0.05
1	8.53	9.34	0.64	0.89
10	88.2	167	9.10	14.7
100	528	608	100	171

最終投与後の各群雌雄各 6 例の平均値
(a) n=4

3.3　イヌにおける反復投与試験

3.3.1　イヌにおける 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）

ルラシドンをビーグル犬に 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 [redacted]、資料 4.2.3.2.09）。1 群雌雄各 3 例のビーグル犬（投与開始時 8～10 ヵ月齢）を用い、39 週間反復投与毒性試験における投与量と同じ 30、100 及び 200 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、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. 3-15 及び表 2.6.6. 3-16 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/日以上の群で縮瞳、自発運動の減少、傾眠及び振戦が認められ、30 及び 100 mg/kg/日群では失調性歩行が認められた。30 mg/kg/日以上の群では、体重及び摂餌量の低値も認められた。ルラシドンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、投与量の増加に伴い上昇する傾向を示し、明らかな雌雄差は認められなかった。ID-20219 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は 100 mg/kg/日群と 200 mg/kg/日群に明らかな差は認められず、明らかな雌雄差も認められなかった。ID-20220 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は

いずれの用量間にも明らかな差は認められず、明らかな雌雄差も認められなかった。

表 2.6.6. 3-15　イヌにおける 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)	30		100		200	
	Cmax (ng/mL)		Cmax (ng/mL)		Cmax (ng/mL)	
Analyte/Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Lurasidone	979	920	1710	2100	3450	3730
ID-20219	109	176	132	307	249	222
ID-20220	25.7	56.1	28.0	60.9	40.3	48.0

各群雌雄各 3 例の平均値

表 2.6.6. 3-16　イヌにおける 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（$AUC_{0\text{-}t}$）

Lurasidone Dose (mg/kg/day)	30		100		200	
	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	4660	4540	10,600	12,500	35,500	24,800
ID-20219	1010	1580	1110	2790	2410	1940
ID-20220	398	697	404	926	664	780

t=24 時間
各群雌雄各 3 例の平均値

3.3.2　イヌにおける 4 週間反復経口投与毒性試験

【表 2.6.7.7-5】（参考資料、GLP 非適用）

ルラシドンをビーグル犬に 4 週間反復経口投与して、39 週間反復投与毒性試験（試験番号 3879）の投与量を設定するために実施した（試験番号 L0485、資料 4.2.3.2.13）。1 群雌雄各 2 例のビーグル犬（投与開始時 13 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 30、100 及び 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与した。TK の成績を表 2.6.6. 3-17 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/日以上の群で自発運動の減少、振戦、縮瞳及び傾眠が認められた。300 mg/kg/日群の雌雄各 1 例では投与 2 週から削痩が認められた。また、30 mg/kg/日以上の群の雌で投与 2 又は 3 週から投与期間終了まで乳腺の肥厚が認められ、100 及び 300 mg/kg/日群の雌各 1 例で投与 1 又は 4 週から投与期間終了まで乳汁分泌が認められた。投与期間を通じて、30 mg/kg/日以上の群で体重の減少がみられ、300 mg/kg/日群の雄における影響は強く認められた。摂餌量も 30 mg/kg/日以上の群で投与期間を通じて低値が認められたが、投与 3～4 週にやや軽減した。眼科学的検査では異常は認められなかった。心電図検査では、300 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 4 週の投与後 4 及び 24 時間に QT 間隔の延長が認められた。なお、この動物は削

痩状態であり、QT 間隔は心拍数による補正をしていない。血液学的検査では、削痩が認められた 300 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 2 週に白血球数、好中球数、単球数及びフィブリノーゲンの高値、並びにプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められたが、投与 4 週には回復が認められた。100 mg/kg/日群の雌 1 例で投与 4 週に赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値、並びに血小板数及びフィブリノーゲンの高値が認められた。血液生化学的検査でも、削痩が認められた 300 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 2 週に α2-グロブリン及び γ-グロブリンの高値、並びに α1-グロブリン及び A/G の低値、投与 2 及び 4 週にアルカリホスファターゼ（ALP）の高値、投与 4 週に AST 及び ALT の高値が認められた。100 mg/kg/日群の雌 1 例でも投与 4 週に ALP の高値が認められた。血清中ホルモン濃度の評価において、テストステロン及び黄体形成ホルモンに異常は認められなかった。尿検査では、削痩が認められた 300 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で投与 2 週に潜血がみられ、同群の別の雄 1 例では投与 4 週に軽度のグルコースが認められた。更に、300 mg/kg/日群の雄 2 例では、投与 2 又は 4 週に N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ（NAG）排泄量の増加も認められた。100 mg/kg/日群の雌 1 例では、投与 4 週に NAG 排泄量及び尿量の増加、並びに浸透圧の低値が認められた。削痩が認められた 300 mg/kg/日群の雌雄各 1 例では、胸腺の絶対重量及び相対重量の低値、胸腺の小型、並びに胸腺の萎縮又は退縮が認められ、更に、副腎の相対重量の高値、及び副腎皮質内空胞の減少が認められた。また、30 mg/kg/日以上の群の雌で乳腺の肥厚及び乳頭の大型化、並びに乳腺腺房の過形成がみられ、100 mg/kg/日以上の群の雌で乳汁分泌、並びに導管拡張及び分泌物の増加が認められた。血清中ルラシドン濃度は、ほぼ投与後 1～2 時間に C_{max} に到達し、投与後 24 時間には減少した。減少の程度は投与量の増加に伴い低下する傾向が認められ、300 mg/kg/日群では投与後 24 時間にも比較的高濃度の曝露が認められた。C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与量の増加に伴い上昇したが、300 mg/kg/日で飽和傾向を示した。反復投与による C_{max} や AUC_{0-t} の顕著な減少や蓄積は認められなかった。各群雌雄各 2 例での評価であるため個体差が大きいものの、顕著な雌雄差は認められなかった。C_{max} の範囲は 30、100 及び 300 mg/kg/日の用量でそれぞれ 209.5～783 ng/mL、326.4～1569 ng/mL 及び 1419～2093 ng/mL であった。これらの濃度は、ヒトにおける未変化体の最高血清中濃度（160 mg/日の反復投与における 233 ng/mL）と比較してそれぞれ 0.9～3.4 倍、1.4～6.7 倍及び 6.1～9.0 倍の高値を示したことから、イヌに 100 mg/kg/日以上の用量を投与したときの C_{max} はヒトにおける未変化体の最高血清中濃度（233 ng/mL）を十分上回ると考えられた。

以上のように、ルラシドンをビーグル犬に 4 週間反復投与した結果、30 mg/kg/日以上の群で縮瞳、傾眠及び自発運動の減少、摂餌量及び体重の減少、並びに乳頭及び乳腺への影響が認められた。300 mg/kg/日群で体重減少が顕著に認められた削痩状態の雄では QT 間隔の延長及び肝臓への影響が認められ、全身状態が悪化し、胸腺の萎縮又は退縮及び副腎の変化が認められた。したがって、39 週間反復投与毒性試験におけるルラシドンの最大耐量は 300 mg/kg/日未満であると考えられた。

表 2.6.6. 3-17　イヌにおける 4 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-t) (μg·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-t) (μg·hr/mL)
30	198	1.11	466	1.28
	525	2.47	1943	6.34
100	182	1.74	4732	23.6
	144	1.00	1217	11.4
300	2615	26.2	1279	8.11
	1259	10.2	1378	7.71

t=24 時間
各群雌雄各 2 例であったため個別値を示す

3.3.3　イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験

【表 2.6.7.7-6 及び表 2.6.7.3-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンをビーグル犬に 39 週間反復経口投与して、薬物に高曝露された状態での毒性を評価するために実施した（試験番号 3879、資料 4.2.3.2.06）。1 群雌雄各 4 例のビーグル犬（投与開始時 8 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 30、100 及び 200 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、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. 3-18 及び表 2.6.6. 3-19 に示す。

いずれの用量でも死亡例はみられなかった。30 mg/kg/日以上の群で投与 1 週に自発運動の減少、傾眠、振戦及び鼻乾燥が認められたが、一部の動物では投与の継続に伴い軽減した。縮瞳も投与期間を通じて認められた。更に、雌で乳腺の肥厚及び乳汁分泌が認められた。摂餌量の低値も 30 mg/kg/日以上の群で認められたが、100 mg/kg/日以上の群の雄数例で投与期間を通じて認められた以外は投与 5 週までの変化であった。体重又は体重増加量の低値は 100 又は 200 mg/kg/日群の雄で投与 19 週まで認められた。一方、200 mg/kg/日群の雌 1 例では体重増加量の高値が認められた。眼科学的検査及び網膜電図検査では薬物に関連する所見は認められなかった。心電図検査では、200 mg/kg/日群の雄 2 例で投与 13～22 週に心室性期外収縮（PVC）が認められた。なお、PVC が認められた動物はいずれも血清中ルラシドン濃度が高く、体重は媒体対照群と比較して約 30%の低値であり、削痩状態であると判断された。また、その雄 1 例で投与 17 週に認められた PVC は正常なイヌでも認められる偶発的な変化であると考えられた。もう一方の雄では、投与 13 週以降に複数回の ECG の変化が認められたが、この変化は単源性で連結期が一定の PVC を伴う心室性二段脈であった。また、この変化は 1 回の ECG において先行する P 波が存在することから、心室における変行伝導を伴う心房性期外収縮とも考えられた。これらの律動（心室性二段脈又は変行伝導を伴う心房性二段脈）はいずれも悪性ではないと考えられ、更に、薬物の直接的な影響ではなく、動物の全身状態の悪化（削痩を伴う体重減少及び摂餌不良）に関連する変化と考えられた。100 mg/kg/日群の雄 1 例及び 200 mg/kg/日群の削痩とみなされた雄 2 例では、投与 13 週以降に QT 間隔（非補正）の延長が認められた。100 mg/kg/日群の

雄の体重も投与 39 週に媒体対照群と比較して 33%の低値であったことから、これら 3 例とも投与 39 週の体重は媒体対照群と比較して低値であった（媒体対照群と比較して 26%～33%の低値）。これらの動物におけるルラシドンの血清中濃度は、群内のほかの動物と比較して高値を示した。血液学的検査では、200 mg/kg/日群の雄 2 例で投与 13 週以降に白血球数及び好中球数の軽微な低値が認められた。血液生化学的検査では、100 mg/kg/日群の雄を除くすべての用量で総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。血清中プロラクチン濃度の高値は、30 mg/kg/日以上の群に投与期間を通じて認められた。大半の動物では投与後 2 時間に高値を示した。尿検査では、100 又は 200 mg/kg/日群の数例で投与 13 週以降に pH の低値が認められた。30 mg/kg/日以上の群の雄では、前立腺の絶対重量及び相対重量の低値、前立腺の小型化、及び前立腺の萎縮が認められ、100 mg/kg/日以上の群の雄では、精巣の絶対重量の低値、精細管内腔の剥脱細胞又は巨細胞、精子の蓄積、並びに多巣性又はびまん性の精細管萎縮が認められ、精巣上体では精液過少が認められた。200 mg/kg/日群の雄では、精細管内腔の細胞残屑及び導管上皮の空胞化が認められた。30 mg/kg/日以上の群の雌では、卵巣の小型化、黄体数及び二次卵胞の減少、子宮の小型化及び萎縮、乳腺の導管上皮の水腫化、びまん性のリンパ系細胞浸潤及び色素沈着が認められた。200 mg/kg/日群の雌では、コレステリン肉芽腫及びコレステリン結晶を含む乳管の拡張が認められた。100 mg/kg/日以上の群の雄、並びに 30 及び 100 mg/kg/日群の雌では肺の黄色から白色の病巣が認められた。100 mg/kg/日群の雄 1 例及び 200 mg/kg/日群の雄 2 例では、大腿骨又は胸骨の骨梁減少が認められた。このうち 2 例では、大腿骨又は胸骨骨髄における脂肪浸潤の増加が認められた。イヌにおける骨量の減少は、薬物あるいはプロラクチンの直接的な影響ではなく、全身状態の悪化（削痩を伴う体重減少及び摂餌不良）に関連する変化と考えられた。全身状態の悪化によるストレスは、副腎皮質ホルモンの分泌を増加させ、骨塩量を減少させることが知られている。これらの動物では、胸腺の萎縮及び副腎皮質内空胞の減少が認められ、副腎皮質ホルモンの分泌亢進が示唆された。胸腺の萎縮は 30 mg/kg/日以上の群の雄及び 100 mg/kg/日以上の群の雌で認められ、副腎皮質内空胞の減少は 100 mg/kg/日以上の群の雌雄で認められた。また、30 mg/kg/日以上の群では、雌雄の膀胱上皮細胞質内に好酸性顆粒の増加が認められた。雄では、肺の泡沫細胞集簇が認められ、100 mg/kg/日以上の群でコレステリン結晶又は炎症性細胞浸潤が認められた。100 mg/kg/日以上の群の雄では、腸間膜リンパ節の泡沫細胞浸潤も認められた。血清中ルラシドン濃度は、ほぼ投与後 0.5～6 時間に C_{max} に到達し、半減期は約 3～10 時間を示した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は投与量の増加に伴い上昇した。血清中濃度はルラシドンのほか、その代謝物 ID-14283 及び ID-14326 について測定したが、これらはヒトにおける主要代謝物ではないため評価しなかった。ただし、ルラシドン及びその代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は投与期間を通じてほぼ同等の濃度であったことから、酵素阻害や酵素誘導はないことが示唆された。血清中ルラシドン濃度をヒトにおける未変化体の最高血清中濃度（160 mg/日の反復投与における 233 ng/mL）と比較して、200 mg/kg/日群の雄（心室性二段脈又は変行伝導を伴う心房性二段脈と考えられる PVC が認められた用量）の C_{max} は約 17 倍（投与 13 週間の

血清中濃度に基づく）、PVC が認められなかった 100 mg/kg/日群の雄の C_{max} は約 14 倍、体重減少や ECG への影響が認められなかった 30 mg/kg/日群の雄の C_{max} は約 5 倍の高値を示した。AUC の比較では、C_{max} の比較よりもほぼ 2～3 倍の高値を示した。

無毒性量は 30 mg/kg/日未満と判断された。

表 2.6.6. 3-18　イヌにおける 39 週間反復経口投与時の血清中プロラクチン濃度

	Concentration in Week 39 (ng/mL)			
	2 hours postdose		24 hours postdose	
Dose (mg/kg/day)	Male	Female	Male	Female
0	1.86	1.94	1.41	2.84
30	29.8	27.8	14.6	11.9
100	10.3	19.7	6.07	9.43
200	23.0	12.1	12.2	11.8

各群雌雄各 4 例の平均値

表 2.6.6. 3-19　イヌにおける 39 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-t) (μg·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-t) (μg·hr/mL)
Week 4				
30	910	10.2	1280	8.7
100	1500	12.1	1450	12.3
200	2680	32.1	1990	15.6
Week 13				
30	1240	14.4	910	5.8
100	3160	35.2	1400	11.3
200	3900	54.0	1760	13.9
Week 39				
30	1150	10.1	1150	8.3
100	2080	20.1	1210	10.5
200	5860	67.0	1770	16.7

t=24 時間
各群雌雄各 4 例の平均値

3.4　サルにおける反復投与試験

3.4.1　サルにおける 2 週間反復経口投与毒性試験

【表 2.6.7.6-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンをカニクイザルに 2 週間反復経口投与して、その毒性を評価するために実施した（試験番号 2811、資料 4.2.3.2.12）。1 群雌雄各 2 例のカニクイザル（試験開始時 28～29 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 4、20 及

び 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経鼻的経口投与した。また、比較対照群として、ハロペリドールの用量を 1、3 及び 5 mg/kg/日と漸増させ、1 日 1 回、同様に投与した。

いずれの用量でも死亡例はみられなかった。4 mg/kg/日以上の群で自発運動の減少、20 mg/kg/日以上の群で振戦、動作緩慢及び異常姿勢の持続が認められた。ハロペリドールを 5 mg/kg/日まで増量させた後、ルラシドン投与群と同様の一般状態所見が認められた。20 mg/kg/日以上の群で摂餌量の低値が認められ、100 mg/kg/日群で体重の減少が認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査では異常は認められなかった。病理組織学的検査では、4 mg/kg/日以上の群の雌で乳腺に腺腔内分泌物、導管拡張、並びに腺房あるいは上皮細胞の過形成が認められ、ハロペリドール投与群でも同様の所見が認められた。

3.4.2　サルにおける 13 週間反復経口投与毒性試験

【表 2.6.7.7-7】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンをカニクイザルに 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[redacted]、資料 4.2.3.2.04）。主群には 1 群雌雄各 3 例、回復群には 1 群雌雄各 2 例のカニクイザル（投与開始時 2.5～4.5 歳）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 2、10 及び 50 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、媒体及び 50 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 6 週間の回復期間を設けた。TK の成績を表 2.6.6. 3-20 に示す。

薬物に関連する死亡例はみられなかった。2 mg/kg/日群の雄 1 例を全身状態の悪化により安楽死させたが、薬物に関連した変化ではないと判断された。10 mg/kg/日以上の群で行動の抑制が、50 mg/kg/日群で振戦が認められた。50 mg/kg/日群では、投与後数時間に流涎が認められた。また、50 mg/kg/日群で体重及び摂餌量の低値が認められた。血清中プロラクチン濃度は、2 mg/kg/日以上の群で投与 1 日の投与後 4 時間に高値を示し、投与 13 週の投与後 4 時間における血清中プロラクチン濃度は媒体対照群で 1.5 ng/mL、2、10 及び 50 mg/kg/日群でそれぞれ 20.0、34.5 及び 40.5 ng/mL を示した。投与後 24 時間には媒体対照群と同程度まで低下した。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、体温測定、眼科学的検査、ECG、骨髄検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査において、薬物に関連する毒性変化は認められなかった。血清中ルラシドン濃度は投与量の増加に伴い上昇し、10 及び 50 mg/kg/日の用量において、13 週間投与後の $AUC_{0\text{-}t}$ は雄でそれぞれ 57.6 及び 401 ng·hr/mL、雌でそれぞれ 73.0 及び 960 ng·hr/mL であった。2 mg/kg/日の用量における $AUC_{0\text{-}t}$ は算出できず、C_{max} は雄で 4.7 ng/mL、雌で 2.0 ng/mL 未満であった。

本試験では、2 mg/kg/日群で血清中プロラクチン濃度の増加がみられたものの関連する変化は認められず、10 mg/kg/日群では行動の抑制が認められたため、無毒性量は 2 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6. 3-20　サルにおける 13 週間反復経口投与時の血清中ルラシドン濃度

Dose Levels (mg/kg/day)	Cmax (ng/mL) Males			Cmax (ng/mL) Females		
	Day 1	Day 14	Week 13	Day 1	Day 14	Week 13
2	5.7	7.4	4.7 (a)	3.1	3.4	<2.0
10	13.1	13.5	14.8	12.7	18.1	19.1
50	29.6	59.4	49.3	29.9	49.2	72.0
Dose Levels (mg/kg/day)	**AUC(0-t) (ng·hr/mL) Males**			**AUC(0-t) (ng·hr/mL) Females**		
	Day 1	**Day 14**	**Week 13**	**Day 1**	**Day 14**	**Week 13**
2	NC	NC	NC	NC	NC	NC
10	51.6	86.1	57.6	46.7	59.5	73.0
50	286	557	401	370	381	960

NC：定量下限未満の時点が多いため算出せず
t=6 又は 24 時間
各群雌雄各 3 又は 5 例の平均値
(a) 2 例の平均値

3.4.3　サルにおける 52 週間反復経口投与毒性試験

【表 2.6.7.7-8】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンをカニクイザルに 52 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[redacted]、資料 4.2.3.2.05）。1 群雌雄各 4 例のカニクイザル（投与開始時 37～41 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 2、10 及び 50 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、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. 3-21 及び表 2.6.6. 3-22 に示す。

いずれの用量でも死亡例はみられなかった。主な一般状態所見として、投与 1 週以降、2 mg/kg/日以上の群で行動の抑制及び異常姿勢の持続（数分間）、10 mg/kg/日以上の群で振戦（主に四肢）が認められた。行動の抑制としては鎮静、動作緩慢/不安定、活動低下あるいは円背姿勢がみられた。2 mg/kg/日以上の群で流涎がみられたが、投与前あるいは投与時に認められた流涎は被験物質の味に関連する症状と考えられた。50 mg/kg/日群では投与後数時間にも流涎が認められた。対照群を含むすべての群で摂餌量の低値がみられたが、給餌時間の変更により 50 mg/kg/日以外の群で回復がみられた。50 mg/kg/日群における摂餌量の低値は行動の抑制との関連が考えられた。いずれの用量でも体重への影響はみられなかった。血清中プロラクチン濃度は、投与 13、26、39 及び 52 週において、2 mg/kg/日以上の群で投与後 4 時間に用量依存的な高値を示した。投与後 24 時間の濃度はばらつきが大きく、明確な傾向は認められなかった。病理組織学的検査では、50 mg/kg/日群の雌雄で下垂体前葉に淡染性細胞の肥大が認められた。眼科学的検査、ECG、網膜電図、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、骨髄塗沫検査、器官重量測定及び剖検において、薬物に関連する毒性変化は認められなかった。血清中ルラシドン濃度は、ほぼ投与後 1～6 時間 に C_{max} に到達し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は投与量の増加に伴い上昇したが、個体差は大きかった。

また、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は雄よりも雌で低い傾向を示したが、統計学的に有意な差はみられなかった。雄では、試験期間を通じてこれらの値が投与 1 日と比較して高値を示したことから、蓄積性が示唆された。血清中濃度はルラシドンのほか、その代謝物 ID-14283 について測定したが、ID-14283 はヒトにおける主要代謝物ではないため評価しなかった。

2 mg/kg/日以上の群で行動の抑制、異常姿勢の持続及び血清中プロラクチン濃度の高値が認められたが、行動の抑制はルラシドンの薬理作用による変化であり、血清中プロラクチン濃度の一過性の上昇についても、抗精神病薬によるドパミン拮抗作用の特徴的な作用である。更に、異常姿勢の持続も一過性であり、2 mg/kg/日群の 1 例で散発的にみられたのみであったことから、無毒性量は 2 mg/kg/日をわずかに下回ると判断された。

表 2.6.6. 3-21　サルにおける 52 週間反復経口投与時の血清中プロラクチン濃度

Dose (mg/kg/day)	Concentration at 4 Hours Postdose (ng/mL)							
	Week 13		Week 26		Week 39		Week 52	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
0	4.6	6.1	<1.0	2.6	1.7	2.2	7.0	9.4
2	9.9*	14.7	8.9	7.5	6.0	6.2	22.5	21.8
10	32.1**	48.4**	25.0*	37.5*	9.1	25.7*	33.2**	33.5
50	34.2**	45.2**	31.0**	43.3*	36.8**	32.8*	58.3**	94.8**

* 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 4 例の平均値

表 2.6.6. 3-22　サルにおける 52 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) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng·hr/mL)
Day 1				
2	2.16	12.8	4.19	17.2
10	37.5	143	11.5	89.1
50	43.1	504	26.5	283
Day 30				
2	6.86	24.7	1.79	8.0
10	22.2	175	9.51	90.3
50	57.7	593	40.0	432
Week 52				
2	5.83	23.8	2.77	13.7
10	9.52	110	22.1	154
50	85.8	626	89.7	558

各群雌雄各 4 例の平均値