4. 遺伝毒性試験

ルラシドンの遺伝毒性について、細菌及び哺乳類培養細胞を用いる in vitro 試験、並びにマウスを用いる in vivo 試験で評価した。

4.1 復帰突然変異試験（Ames 試験）

【表 2.6.7.8-1】（評価資料、GLP 適用）

ネズミチフス菌の 4 株 TA100、TA98、TA1535 及び TA1537、並びに大腸菌の WP2*uvrA* 株を用い、ラット薬物代謝酵素系（S9 mix）存在下及び非存在下で in vitro 復帰突然変異試験を実施して、ルラシドンの変異原性を評価した（試験番号 2773、資料 4.2.3.3.1.01）。

本試験では 156～5000 µg/plate の濃度を設定した。被験物質による菌の生育阻害は認められなかった。500 µg/plate 以上の濃度では被験物質の析出が認められた。いずれの菌株においても 5000 µg/plate まで復帰変異コロニー数が溶媒対照値の 2 倍を超えて濃度依存的に増加することはなかった。また、陽性対照群では明瞭な復帰変異コロニー数の増加が認められたことから、細菌を用いる変異原性試験は適切に実施されたことが示された。

以上の結果から、本試験条件下ではルラシドンに突然変異誘発能は認められないと結論された。

4.2 哺乳類細胞を用いる染色体異常試験

【表 2.6.7.8-2】（評価資料、GLP 適用）

CHL/IU 細胞を用い、直接法及び代謝活性化法による in vitro 染色体異常試験を実施して、ルラシドンの染色体異常誘発性を評価した（試験番号 2749、資料 4.2.3.3.1.02）。

染色体異常試験における濃度設定のため、直接法及び代謝活性化法ともに 20～5000 µg/mL の濃度で細胞増殖抑制試験を実施した。直接法では、被験物質で 24 及び 48 時間処理した後、細胞数を計測した。代謝活性化法では、S9 mix 存在下及び非存在下において被験物質で 6 時間処理した後、新鮮培地中で更に 18 時間培養し、細胞数を計測した。直接法では顕著な細胞増殖抑制が認められた。代謝活性化法では細胞毒性はほとんど認められなかった。細胞増殖抑制試験の結果に基づき、染色体異常試験では、直接法で 50、100、200 及び 400 µg/mL、代謝活性化法で 625、1250、2500 及び 5000 µg/mL のいずれも 4 濃度を設定した。いずれの被験物質処理群においても染色体構造異常及び倍数性を有する細胞の出現頻度の増加は認められなかった。陽性対照であるマイトマイシン C（直接法）及びシクロホスファミド（代謝活性化法）処理群では、染色体構造異常を有する細胞の出現頻度に明らかな増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下ではルラシドンに CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性はないと結論された。

4.3　マウスを用いる小核試験

【表 2.6.7.9-1】（評価資料、GLP 適用）

CD-1 雄マウス（1 群 5 例、投与時 8 週齢）を用い、ルラシドンのマウス骨髄細胞に対する小核誘発性を検討した（試験番号 2767、資料 4.2.3.3.2.01）。

用量設定試験（急性毒性試験）では、2000 mg/kg までマウスの死亡はみられなかったことから、小核試験における最高用量を 2000 mg/kg とした。経時変化試験では、ルラシドンを 2000 mg/kg の用量で単回経口投与して、投与後 24、48 及び 72 時間に骨髄塗沫標本を作製し、小核を有する多染性赤血球（MNPCE）の出現頻度を調べた。いずれの処理時間においても、媒体対照群の MNPCE の出現頻度（0.26%）と比較して統計学的に有意な増加は認められなかったが、投与後 48 時間において MNPCE の出現頻度にわずかな高値傾向（0.44%）が認められたことから、用量反応性試験での処理時間を 48 時間とした。PCE の比率は、いずれの被験物質投与群でも統計学的に有意な差は認められなかった。用量反応性試験では、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 500、1000 及び 2000 mg/kg の用量で単回経口投与して、MNPCE の出現頻度及び全赤血球に対する PCE の比率を評価した。また、陽性対照群としてシクロホスファミドを 80 mg/kg の用量で同様に投与し、投与後 24 時間で処理した。いずれのルラシドン投与群でも媒体対照群と比較して小核の有意な増加は認められなかった。PCE の比率も、いずれのルラシドン投与群でも有意な差は認められなかった。陽性対照であるシクロホスファミド投与群では、小核の出現頻度に顕著な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下ではルラシドンはマウス骨髄細胞に対する小核誘発性はないと結論された。

5. がん原性試験

5.1 マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験

【表 2.6.7.10-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを CD-1 マウスに 104 週間反復経口投与して、がん原性を検討した（試験番号 6645-138、資料 4.2.3.4.1.01）。1 群雌雄各 60 例のマウス（投与開始時 38～47 日齢）を用い、媒体（0.5 w/v %メチルセルロース水溶液）又はルラシドンを雄に 30、100、300 及び 1200/650 mg/kg/日、雌に 30、100、300 及び 650 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与した。媒体対照群は雌雄それぞれ 2 群を設定した。投与量はマウスにおける 14 日間反復経口投与毒性試験（試験番号 6645-135）及びマウスにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（試験番号 6645-136）の成績に基づき設定した。また、1200 mg/kg/日群の雄で生存率が低下したため、投与 410 日以降、投与量を 650 mg/kg/日に減量した（1200/650 mg/kg/日）。650 mg/kg/日群の雌でも生存率が低下したため、投与 99 週に剖検した。TK の成績を表 2.6.6.5-1 に示す。

最終剖検時の生存率は、雌雄とも統計学的に有意な差はみられなかったが、雌では 300 及び 650 mg/kg/日群で用量依存的に低下が認められた。一般状態所見として、雄では、100 mg/kg/日以上の群で過敏反応及び糞便量の減少、300 mg/kg/日以上の群で低体温、1200/650 mg/kg/日群で眼瞼下垂が、雌では、100 mg/kg/日以上の群で削痩、300 mg/kg/日以上の群で糞便量の減少が認められた。体重は 30 mg/kg/日以上の群の雄で投与期間終了時に低値が、雌で投与期間前半に高値が認められた。摂餌量は、30 mg/kg/日以上の群の雄で軽微な低値（10%未満）が認められたが、雌では一貫した変化が認められなかった。30 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認められ、100 mg/kg/日以上の群の雌で正常な性周期を示す動物が減少した。剖検では、30 mg/kg/日以上の群の雄で薬物に関連する所見はみられなかった。30 mg/kg/日以上の群の雌では、下垂体及び乳腺における腫瘤の発現頻度の増加が認められた。病理組織学的検査では、30 mg/kg/日以上の群の雌で下垂体前葉における腺腫及び過形成の発現頻度の増加、並びに乳腺における腫瘍（乳腺癌、腺棘細胞癌及び癌肉腫）の発現頻度の増加が認められた。また、一般的な加齢性病変である子宮における嚢胞状内膜増殖の発現頻度の減少、並びに卵巣、子宮、子宮頚部及び膣の萎縮、子宮腺筋症、及び膣上皮の粘液上皮化の発現頻度の増加も認められた。下垂体及び乳腺における腫瘍の発現頻度の増加、血清中プロラクチン濃度の高値、性周期の乱れなどの変化は、ドパミン D_2 受容体遮断作用を有する薬物（ハロペリドール、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール及びジプラシドン）をげっ歯類に投与して認められる典型的な変化であると考えられる。血清中ルラシドン濃度は、雄で 30～1200 mg/kg/日、雌で 30～650 mg/kg/日の用量において投与量の増加に伴い上昇したが、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加はほぼ用量比を下回った。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は雄よりも雌の方が高値を示した。C_{max} は雌雄ともに概して反復投与後に高値傾向を示した。$AUC_{0\text{-}24hr}$ は雄で概して投与 52 週よりも投与 1 日の方が高値を示し、雌で概して投与 1 日よりも投与 52 週の方が高値を示した。

表 2.6.6. 5-1　マウスにおける 52 週間反復経口投与時の血清中ルラシドン濃度

	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				
30	123	428	193	714
100	266	1397	495	2126
300	383	3949	731	5131
1200/650 (a)	870	11958	665	6909
Week 52				
30	138	418	420	1130
100	403	1142	558	4217
300	518	2844	748	9927
1200/650 (a)	1124	12947	956	13599

各群雌雄各 3 例の平均値
(a) 雄は 1200 mg/kg/日、雌は 650 mg/kg/日の用量を投与

5.2　ラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験

【表 2.6.7.10-2】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley ラットに 104 週間反復経口投与して、がん原性を検討した（試験番号 6645-139、資料 4.2.3.4.1.02）。1 群雌雄各 65 例のラット（投与開始時約 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 3、12 及び 50/36 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与した。媒体対照群は雌雄それぞれ 2 群を設定した。投与量はラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験（試験番号 3259）の成績に基づき設定した。また、50 mg/kg/日群の生存率が低下したため、雄で投与 404 日以降、雌で投与 403 日以降に投与量を 36 mg/kg/日に減量した（50/36 mg/kg/日）。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. 5-2 及び表 2.6.6. 5-3 に示す。

最終剖検時の生存率に統計学的に有意な差はみられなかった。また、一般状態観察及び眼科学的検査では、薬物に関連する所見はみられず、血液学的検査及び血液生化学的検査でも、明らかな毒性変化は認められなかった。3 mg/kg/日以上の雄及び 50/36 mg/kg/日群の雌で体重の低値が認められた。12 mg/kg/日群の雌でも投与終了時に低値を示したが、投与期間の前半には高値が認められた。3 mg/kg/日群の雌では、投与期間の前半に高値がみられ、投与終了時には媒体対照群とほぼ同等の値を示した。摂餌量は、3 mg/kg/日群の雌で高値が認められ、12 mg/kg/日群の雌及び 50/36 mg/kg/日群の雌雄で低値が認められた。3 mg/kg/日以上の群の雌で正常な性周期を示す動物が減少した。血清中プロラクチン濃度は 3 mg/kg/日以上の群で高値が認められたが、50/36 mg/kg/日群の雌では一部の動物のみ高値傾向を示した。剖検では、薬物に関連する非腫瘍性所見として 50/36 mg/kg/日群の雄で乳腺の嚢胞の増加が認められた。病理組織学的検査では、腫瘍性病変として 12 mg/kg/日以

上の雌で乳腺癌の増加が認められ、非腫瘍性病変として 3 mg/kg/日以上の群の雄で乳汁分泌の増加が、3 mg/kg/日以上の群の雌で卵巣の黄体欠如の増加、及び膣の角化増加が認められた。ラットにおける乳腺癌の増加は、ドパミン D_2 受容体遮断作用を有する薬物（ハロペリドール、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール及びジプラシドン）をげっ歯類に投与して認められる典型的な変化であり、血中プロラクチン濃度の上昇による変化と考えられる。血清中ルラシドン濃度は 3～50 mg/kg/日の用量において投与量の増加に伴い上昇し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加は用量比を上回った。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は雄よりも雌の方が高値を示した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は反復投与後に顕著な増加が認められた。

表 2.6.6. 5-2　ラットにおける投与 53 週あるいは 54 週の血清中プロラクチン濃度

	Concentration at 2 Hours Postdose (ng/mL)			
	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	Mean	S.D.	Mean	S.D.
0	29.7	18.5	199	137
3	141**	50.3	1004**	517
12	217**	96.2	1117**	649
50	234**	79.5	341	199

** 対照群と比べて有意差あり（$p<0.001$）
各群雌雄各 12 例の平均値

表 2.6.6. 5-3　ラットにおける 52 週間反復経口投与時の血清中ルラシドン濃度

	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				
3	14.8	53.9	22.4	107
12	74.0	668	121	994
50	239	1531	513	6133
Week 52				
3	66.5	178	67.6	365
12	210	1216	408	1826
50	440	5276	1743	10881

各群雌雄各 3 例の平均値

6. 生殖発生毒性試験

ルラシドンの生殖発生毒性試験として、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験、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、並びに幼若ラットにおける毒性試験を実施した。

6.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験

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

【表 2.6.7.11-1】（参考資料、GLP 適用）

受胎能及び初期胚発生に関する試験－雌に及ぼす影響（試験番号 2865）の投与量を設定するため、ルラシドンを Sprague-Dawley 非妊娠雌ラットに 2 週間反復経口投与し、毒性を予備的に評価した（試験番号 2839、資料 4.2.3.5.1.03）。1 群各 6 例の非妊娠雌ラット（投与開始時 10 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 0.1（実測濃度 0.04 mg/kg）、0.5、1、6、30 及び 150 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、性周期観察及び剖検を実施した。

いずれの群にも死亡例はみられなかったが、150 mg/kg/日群で投与初期にカタレプシー、自発運動の減少、並びに体重及び摂餌量の低値が認められた。また、0.5 mg/kg/日以上の群でほぼ全例に性周期の延長がみられ、6 mg/kg/日以上の群で投与量の増加に伴って乳腺の発達の発現例数が増加した。

これらの所見に基づき、受胎能及び初期胚発生に関する試験－雌に及ぼす影響の高用量には 150 mg/kg/日が適切であると判断された。

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

【表 2.6.7.12-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley 雄ラットに交配前 64 日間、交配期間（無処置雌と交配）を通して交尾成立までの期間に経口投与し、雄親動物の生殖能及び初期胚の発生に及ぼす影響を評価した（試験番号 2771、資料 4.2.3.5.1.01）。1 群 22 例の雄ラット（投与開始時 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 6、30 及び 150 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与した。なお、交尾成立した無処置雌については妊娠 20 日に帝王切開を行った後、胎児の外形、内臓及び骨格検査を実施した。

いずれの群にも死亡例はみられなかったが、30 mg/kg/日以上の群で自発運動の減少が、150 mg/kg/日群でカタレプシー及び眼瞼下垂が認められた。30 及び 150 mg/kg/日群で体重及び摂餌量の低値が認められた。雄親動物の交尾率、授胎率及び剖検にルラシドン投与の影響は認められなかった。

胚・胎児に対する致死作用はみられず、胎児の外形、内臓及び骨格検査ではルラシドン投与に起因した異常は認められなかった。

本試験条件下では、雄親動物の一般毒性学的無毒性量は 6 mg/kg/日、雄親動物の生殖能

及び初期胚発生に対する無毒性量は 150 mg/kg/日と判断された。

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

【表 2.6.7.12-2】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley 雌ラットに交配前 15 日間、交配期間（無処置雄と交配）を通して妊娠 7 日まで経口投与し、雌親動物の生殖能及び初期胚発生に及ぼす影響を評価した（試験番号 2865、資料 4.2.3.5.1.02）。1 群 22 例の雌ラット（投与開始時 10 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 0.1、1.5、15 及び 150 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与した。また、回復性を検討するため、1 群 11 例の雌ラットに媒体（0.5 w/v %メチルセルロース水溶液）又はルラシドンを 150 mg/kg/日の用量で 28 日間反復経口投与した後、14 日間休薬し、無処置雄と交配させた。なお、交尾成立した雌親動物については妊娠 20 日に帝王切開を行った後、胎児の外形、内臓及び骨格検査を実施した。

いずれの群にもルラシドン投与に起因した死亡及び一般状態の異常は認められなかった。妊娠前期間において、1.5 及び 15 mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の高値が、150 mg/kg/日群では体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。妊娠期間において、1.5 mg/kg/日以上の群で体重増加量の低値が、15 mg/kg/日以上の群で摂餌量の低値が認められた。母動物の剖検ではルラシドン投与の影響は認められなかった。

1.5 mg/kg/日以上の群で性周期の延長及び交尾成立日の遅延が、150 mg/kg/日群で交尾率、受胎率、黄体数、着床数、生存胎児数及び胎児体重の減少が認められた。なお、生存胎児数の減少は黄体数（排卵数）の減少に起因したものであり、胚・胎児に対する致死作用はないものと考えられた。胎児の外形、内臓及び骨格検査ではルラシドン投与に起因した異常又は変異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。

なお、150 mg/kg/日群で認められた雌親動物の体重、摂餌量及び生殖能に対する影響に関しては、雌親動物を 14 日間休薬し、無処置雄と交配させた結果、体重及び摂餌量では、休薬以降、妊娠期間を通じて対照群との間に本剤投与の影響は認められなかった。生殖能、黄体及び胎児の胎内発育に対する影響に関しても、妊娠前及び妊娠初期の投与で影響が認められた性周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、生存胎児数及び胎児体重、並びに仙尾椎体化骨数に本剤投与の影響は認められず、いずれの変化にも回復性が認められた。

本試験条件下では、雌親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖能に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/日、初期胚発生に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と判断された。

6.2　胚・胎児発生に関する試験

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

【表 2.6.7.11-1】（参考資料、GLP 適用）

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（試験番号 3850）の投与量を設定するため、

ルラシドンを Sprague-Dawley 妊娠ラットに妊娠 7 日から 17 日まで経口投与し、母動物の妊娠及び胚･胎児発生に及ぼす影響を予備的に評価した(試験番号2784、資料4.2.3.5.2.03)。1 群 11 又は 12 例の妊娠ラット（雄との交配時 10 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 25、50、100 及び 150 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与した。なお、母動物については妊娠 20 日に帝王切開を行った後、胎児の外形、内臓及び骨格検査を実施した。

母動物において、いずれの群にも死亡例はみられなかったが、150 mg/kg/日群で自発運動の減少及び流涙が認められた。25 mg/kg/日以上の群で用量依存的な体重増加量の低値が、100 mg/kg/日群以上の群で用量依存的な摂餌量の低値が投与期間初期に認められた。剖検ではルラシドン投与の影響は認められなかった。

胚・胎児に対する致死作用はみられなかったものの、150 mg/kg/日群で発育抑制を示唆する胎児体重の減少及び骨化遅延が認められた。ルラシドン投与に起因した外形、内臓及び骨格の異常又は変異は認められず、催奇形性はなかった。

これらの所見に基づき、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験の高用量には 25 mg/kg/日が適切であると判断された。

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

【表 2.6.7.2-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley 妊娠ラット及び哺育ラットにそれぞれ妊娠 6 日から 17 日まで及び妊娠 6 日から分娩後 4 日まで経口投与し、その血清中濃度を評価した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.5.2.05)。1 群各 5 又は 10 例の妊娠ラットには媒体（0.5 w/v %メチルセルロース水溶液）又はルラシドンを 10 及び 25 mg/kg/日の用量で、1 群各 5 又は 10 例の哺育ラットには媒体（0.5 w/v %メチルセルロース水溶液）又はルラシドンを 10 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回、強制経口投与し、液体クロマトグラフィーータンデム型質量分析法を用いた血清中ルラシドン及びその代謝物（ID-20219 及び ID-20220）の濃度測定を実施した。成績を表 2.6.6. 6-1 に示す。

母動物において、いずれの群にも死亡はみられず、一般状態及び分娩状態の異常は認められなかった。また、出生児数並びに出生児の性比及び外形にも異常は認められなかった。

妊娠 6 日から 17 日の母動物におけるトキシコキネティクス（投与量：10 及び 25 mg/kg/日）では、ルラシドンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は投与量の増加に伴って上昇した。また、ルラシドンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は反復投与により増加した。ID-20219 及び ID-20220 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ はルラシドンの値よりも低く、投与量の増加に伴ったわずかな上昇がみられたものの、明らかな用量間の差は認められなかった。また、ID-20219 及び ID-20220 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は反復投与による変動は認められなかった。

分娩後 4 日の母動物におけるトキシコキネティクス（投与量：10 mg/kg/日）では、ルラシドンの C_{max} は同用量での妊娠 6 日の値と同等であったが、ルラシドンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は同用量での妊娠 6 日及び 17 日の中間の値であった。また、ID-20219 及び ID-20220 の C_{max}

及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は同用量での妊娠 6 及び 17 日の値に比べて高かった。

表 2.6.6. 6-1　妊娠及び哺育ラットにおける妊娠 6 及び 17 日、並びに分娩後 4 日の血清中ルラシドン、ID-20219 及び ID-20220 濃度

Dose (mg/kg/day)	10		25	
	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng•hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng•hr/mL)
Day 6 of gestation				
Lurasidone	271	874	458	2990
ID-20219	40.6	134	44.3	238
ID-20220	26.4	84.6	22.3	107
Day 17 of gestation				
Lurasidone	513	1570	728	3320
ID-20219	32.9	146	48.5	208
ID-20220	23.0	92.7	27.3	114
Day 4 after delivery				
Lurasidone	264	1200	NA	NA
ID-20219	53.5	304	NA	NA
ID-20220	31.4	164	NA	NA

NA：適用せず
各群 3 例の平均値

6.2.3　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

【表 2.6.7.13-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley 妊娠ラットに妊娠 6 日から 17 日まで経口投与し、母動物の妊娠及び胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した（試験番号 3850、資料 4.2.3.5.2.01）。1 群 20 例の妊娠ラット（妊娠 6 日時 11～12 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 3、10 及び 25 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与した。なお、母動物については妊娠 20 日に帝王切開を行った後、胎児の外形、内臓及び骨格検査を実施した。

母動物において、いずれの群にもルラシドン投与に起因した死亡及び一般状態の異常は認められなかった。3 mg/kg/日以上の群で体重増加量の低値がみられ、10 mg/kg/日以上の群で摂餌量の低値が妊娠 15～20 日に認められた。剖検ではルラシドン投与の影響は認められなかった。

帝王切開所見、並びに胎児の外形、内臓及び骨格検査ではルラシドン投与に起因した変化は認められなかった。

本試験条件下では、胚・胎児に対する致死作用及び催奇形性はみられず、母動物の一般毒性学的無毒性量は 3 mg/kg/日未満、母動物の生殖及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 25 mg/kg/日と判断された。

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

【表 2.6.7.11-1】（参考資料、GLP 適用）

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（試験番号 2874）の投与量を設定するため、ルラシドンをニュージーランドホワイト非妊娠雌ウサギに 14 日間反復経口投与し、毒性を予備的に評価した（試験番号 2812、資料 4.2.3.5.2.04）。1 群 4 例の非妊娠雌ウサギ（投与開始時 19 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 50、100 及び 200 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与した。

いずれの群にもルラシドン投与に起因した死亡及び一般状態の異常は認められなかった。50 mg/kg/日以上の群で体重増加量の低値又は低値傾向が投与期間初期から、摂餌量の低値が投与期間後期に認められた。剖検では、50 mg/kg/日以上の群で乳腺の発達が認められた。

これらの結果に基づき、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験の高用量には 50 mg/kg/日が適切であると判断された。

6.2.5　妊娠ウサギにおける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）

ルラシドンをニュージーランドホワイト妊娠ウサギに妊娠 6 日から 18 日まで経口投与し、その血清中濃度を評価した（試験番号 [redacted]、資料 4.2.3.5.2.06）。1 群 5 例の妊娠ウサギを用いて、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 50 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、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及びその代謝物（ID-20219 及び ID-20220）の濃度測定を実施した。成績を表 2.6.6. 6-2 に示す。

母動物において、いずれの群にも死亡はみられず、一般状態の異常は認められなかった。

妊娠 6 日から 18 日の母動物におけるトキシコキネティクス（投与量：50 mg/kg/日）では、ルラシドン及び ID-20219 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は ID-20220 の値に比べて低かった。また、ルラシドン、ID-20219 及び ID-20220 の C_{max} は反復投与による変動は認められなかったが、これらの AUC_{0-24} は反復投与により増加する傾向が認められた。

表 2.6.6. 6-2　妊娠ウサギにおける妊娠 6 及び 18 日の血清中ルラシドン、ID-20219 及び ID-20220 濃度

	50	
Dose (mg/kg/day)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng•hr/mL)
Day 6 of gestation		
Lurasidone	50.8	358
ID-20219	51.4	267
ID-20220	205	1240
Day 18 of gestation		
Lurasidone	48.3	514
ID-20219	49.2	371
ID-20220	186	1770

各群 3 例の平均値

6.2.6　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

【表 2.6.7.13-2】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンをニュージーランドホワイト妊娠ウサギに妊娠6日から18日まで経口投与し、母動物の妊娠及び胚･胎児発生に及ぼす影響を評価した（試験番号2874、資料4.2.3.5.2.02）。1 群 13～15 例の妊娠ウサギ（妊娠 0 日時 19 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 2、10 及び 50 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与した。なお、母動物については妊娠 28 日に帝王切開を行った後、胎児の外形、内臓及び骨格検査を実施した。

母動物において、いずれの群にもルラシドン投与に起因した死亡、流産又は早産はみられず、一般状態の異常も認められなかった。2 mg/kg/日以上の群で体重増加量の低値が認められた。摂餌量及び剖検ではルラシドン投与の影響は認められなかった。

帝王切開所見、並びに胎児の外形、内臓及び骨格検査ではルラシドン投与に起因した変化は認められなかった。

本試験条件下では、胚・胎児に対する致死作用及び催奇形性はみられず、母動物の一般毒性学的無毒性量は 2 mg/kg/日未満、母動物の生殖及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 50 mg/kg/日と判断された。

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

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

【表 2.6.7.11-1】（参考資料、GLP 非適用）

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（試験番号[redacted]）の投与量を設定するため、ルラシドンを Sprague-Dawley 妊娠ラットに妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与し、母動物の妊娠及び分娩、並びに出生児の成長に及ぼす影