響を予備的に評価した（試験番号 D0254、資料 4.2.3.5.3.02）。1 群 6 又は 7 例の妊娠ラット（妊娠 6 日時 11 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 0.3、1、3 及び 10 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与した。なお、母動物については自然分娩させ、分娩後 21 日（出生児は生後 21 日）に安楽死させた。

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。1 mg/kg/日以上の群で妊娠期間中に体重増加量の低値が認められた。摂餌量、剖検、妊娠維持、並びに分娩及び哺育状態にルラシドン投与の影響は認められなかった。

出生児において、10 mg/kg/日群で出生時の死亡率の上昇傾向が認められた。生後 21 日までの出生児の生存率及び発育にルラシドン投与の影響は認められなかった。

これらの所見に基づき、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高用量には 10 mg/kg/日が適切であると判断された。

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

【表 2.6.7.14-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley 妊娠ラットに妊娠 6 日から分娩後 21 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及び発達に及ぼす影響を評価した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.5.3.01）。1 群 22 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 0.4、2 及び 10 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与した。なお、母動物については自然分娩させ、出生児については離乳時に 1 腹当たり雌雄各 1 匹に調整した。

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。10 mg/kg/日群で体重の低値が妊娠 18～20 日及び分娩後 0 日に、体重増加量の低値が妊娠期間中に認められた。摂餌量、剖検、妊娠維持、並びに分娩及び哺育状態にルラシドン投与の影響は認められなかった。

出生児において、出生児数、性比、生存率、一般状態、体重、摂餌量、身体的発達、反射反応、性分化、オープンフィールド試験、学習試験、性周期、生殖能及び剖検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、母動物の一般毒性学的無毒性量は 2 mg/kg/日、母動物の生殖並びに出生児の成長及び発達に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

6.4　幼若ラットにおける毒性試験

6.4.1　幼若ラットにおける毒性試験のための予備試験

【表 2.6.7.11-1】（参考資料、GLP 非適用）

幼若ラットにおける毒性試験（試験番号[redacted]）の投与量を設定するため、ルラシドンを Sprague-Dawley 幼若ラットに生後 21 日から 48 日まで経口投与し、幼若動物に及ぼす影響を予備的に評価した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.5.4.02）。1 群雌雄各 6 例の

幼若ラットを用い、媒体（0.5 w/v %メチルセルロース水溶液）又はルラシドンの 0.3、3、30 及び 150（雄）/300（雌）mg/kg を 1 日 1 回、強制経口投与した。血清中ホルモン濃度測定の成績を表 2.6.6. 6-3 に示す。

いずれの群にも死亡例はみられなかったが、30 mg/kg/日以上の群の雌雄で半眼及び閉眼が、30 mg/kg/日群の雄及び 150/300 mg/kg/日群の雌雄で泌尿生殖器及び腹部周囲の黄色物付着、並びに散発的な行動減少が認められた。150/300 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の低値を伴う体重及び体重増加量の低値が認められた。150 mg/kg/日群の雄で陰茎包皮亀頭分離の遅延及び 300 mg/kg/日群の雌で膣開口の遅延が認められた。血液学的検査では、ルラシドン投与に起因した影響は認められなかった。器官重量では、30 mg/kg/日以上の群の雌で子宮重量の低値が、300 mg/kg/日群の雌で卵巣重量の低値が認められた。いずれのルラシドン投与群でも雌雄の血清中プロラクチン濃度の上昇及び雌の血清中エストラジオール濃度の低下が認められた。

これらの所見に基づき、幼若ラットにおける毒性試験の高用量には 150（雄）/300（雌）mg/kg/日が適切であると判断された。

表 2.6.6. 6-3　幼若ラットにおけるルラシドン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 (pg/mL)	
	1 hour postdose		24 hours postdose			
	Male	Female	Male	Female	1 hour postdose	24 hours postdose
0	11.8	19.2	14.4	18.9	32.45	27.60
0.3	22.9	239.5	17.7	2.6	18.50	27.60
3	86.3	430.1	1.9	12.4	22.55	17.15
30	94.5	270.4	18.3	14.6	18.70	19.70
150/300 (a)	44.7	75.6	1.1	16.7	16.23	22.77

各群 2～3 例の平均値
(a) 雄は 150 mg/kg/日、雌は 300 mg/kg/日の用量を投与

6.4.2　幼若ラットにおける毒性試験

【表 2.6.7.15-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンを Sprague-Dawley 幼若ラットに生後 21 日から 91 日まで経口投与し、幼若動物の成長及び発達に及ぼす影響を検討した（試験番号 [redacted]、資料 4.2.3.5.4.01）。1 群雌雄各 40 例の幼若ラットを用い、媒体（0.5 w/v %メチルセルロース水溶液）又はルラシドンの 3、30 及び 150（雄）/300（雌）mg/kg を 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 の成績を表 2.6.6. 6-4 から表 2.6.6. 6-6 に示す。

投与初期の生後 22～24 日において、30 mg/kg/日群の雄及び 150/300 mg/kg/日群の雌雄で死亡又は瀕死が認められた。一般状態として、30 mg/kg/日以上の群の雌雄で半眼及び軽度な眼瞼下垂が、150/300 mg/kg/日群の雌雄で排便減少、小型便、泌尿生殖器周囲の黄色物付

着及び鼻周囲の赤色物付着が認められた。30 mg/kg/日以上の群の雌雄で摂餌量の低値を伴う体重及び体重増加量の低値が認められた。なお、150/300 mg/kg/日群の雌雄では投与期間終了後に体重増加量及び摂餌量の高値がみられたものの、体重値は最終剖検時（雄は生後161 日、雌は分娩後 14 日）まで低値を示した。30 mg/kg/日以上の群の雌雄で脛骨長の低値が、150 mg/kg/日群の雄で陰茎包皮亀頭分離の遅延及び 30 mg/kg/日以上の群の雌で膣開口の遅延が認められた。これらは体重の低値に基づく二次的な変化と考えられ、雌ではルラシドン投与による血清中エストラジオール濃度の低値も関連しているものと推察された。血液学的検査では、150/300 mg/kg/日群の雌雄でリンパ球数の低値がみられ、更に150 mg/kg/日群の雄では平均赤血球容積及びプロトロンビン時間の高値が、300 mg/kg/日群の雌では赤血球分布幅の高値が認められた。血液生化学的検査では、ルラシドン投与に起因した影響は認められなかった。器官重量では、30 mg/kg/日以上の群の雄で甲状腺（副甲状腺を含む）重量の低値が、30 mg/kg/日以上の群の雌で下垂体重量の低値が認められた。病理組織学的検査では、150 mg/kg/日群の雄で甲状腺のコロイド増加及び前立腺の炎症性変化が、3 mg/kg/日以上の群の雌で乳腺上皮細胞の過形成、膣粘液分泌の増加及び閉鎖卵胞の増加が認められたが、これらは甲状腺の変化を除き、ルラシドン投与による血清中プロラクチン濃度の上昇に起因したものと考えられた。神経病理組織学的検査では、ルラシドン投与に起因した影響は認められなかった。なお、神経病理組織学的検査用の雄の剖検時に 30 mg/kg/日以上の群で脳の幅の低値が、150 mg/kg/日群で脳重量の低値が認められたが、これらは体重の低値に基づく二次的な変化と考えられた。大腿骨及び腰部脊柱の骨密度測定では、30 mg/kg/日以上の群の雄及び 300 mg/kg/日群の雌で大腿骨長の低値、並びに大腿骨及び腰椎骨の骨塩量、骨密度や骨領域の低値が認められたが、これらは体重及び摂餌量の低値に基づく変化と考えられた。ホルモン測定では、3 mg/kg/日以上の群の雌雄で血清中プロラクチン濃度の上昇がみられ、雌の血清中エストラジオール濃度は 300 mg/kg/日群で対照群と同等の値を示したものの、3 及び 30 mg/kg/日群では対照群と比べて低値を示した。トキシコキネティクスでは、血清中ルラシドン及びその代謝物（ID-20219、ID-20220、ID-14283 及び ID-14326）の濃度は投与量の増加に伴って上昇した。

FOB（Functional Observation Battery）では、30 mg/kg/日群の雄及び 150/300 mg/kg/日群の雌雄で体重の低値に起因した変化が認められた。聴覚驚愕反応測定及び記憶学習試験（Biel 型水迷路）ではルラシドン投与に起因した影響は認められなかったが、投与期間終了後に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認められた。なお、投与期間終了後における自発運動量の増加に関しては、ハロペリドール [5),6)]、アセナピン [7)]、及びリスペリドン [8)]でも同様の変化が認められており、ドパミン D_2 受容体遮断作用を有する抗精神病薬に共通の作用に起因する可能性があると推察された。

精子検査、並びに投与期間終了後における性周期観察、交尾/受胎能、妊娠期間及び分娩状態にルラシドン投与の影響は認められなかった。生後 7 日までの出生児観察では、30 mg/kg/日以上の群の出生時体重及び生後 4～7 日の体重が対照群と比べて低かったが、いずれの体重値も試験実施施設における対照群背景データ値の範囲内であった。出産時の

児数及び性比、出生児の生存性及び一般状態、並びに死亡児の剖検にルラシドン投与の影響は認められなかった。

本試験条件下では、幼若動物の成長及び発達に対する無毒性量は 3 mg/kg/日、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、生殖毒性学的無毒性量は雄で 150 mg/kg/日、雌で 300 mg/kg/日、次世代児に対する無毒性量は 3 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6. 6-4　幼若ラットにおけるルラシドン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 (pg/mL)	
	1 hour postdose		24 hours postdose			
	Male	Female	Male	Female	1 hour postdose	24 hours postdose
0	12.8	99.4	16.0	13.5	27.7	20.0
3	100.4**	637.3**	9.8	62.1	23.8	24.5
30	85.1**	282.4	14.7	18.0	15.4	20.8
150/300 (a)	74.6*	166.9	19.4	47.9	28.0	24.8

各群 5～6 例の平均値
* 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) 雄は 150 mg/kg/日、雌は 300 mg/kg/日の用量を投与

表 2.6.6. 6-5　幼若ラットにおけるルラシドン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)	3		30		150/300 (a)	
	Cmax (ng/mL)		Cmax (ng/mL)		Cmax (ng/mL)	
Analyte/Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Postnatal day 21						
Lurasidone	41.0	20.2	269	367	1150	1980
ID-20219	49.4	49.7	575	705	1580	1380
ID-20220	37.9	51.0	343	347	529	461
Postnatal day 91						
Lurasidone	42.5	62.1	800	1080	946	1950
ID-20219	33.8	18.9	211	82.8	323	549
ID-20220	41.8	12.1	113	34.4	199	135

各群 3 例の平均値
(a) 雄は 150 mg/kg/日、雌は 300 mg/kg/日の用量を投与

表 2.6.6. 6-6　幼若ラットにおけるルラシドン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_{0-24}）

Lurasidone Dose (mg/kg/day)	**3**		**30**		**150/300 (a)**	
	AUC(0-24) (ng·hr/mL)		**AUC(0-24) (ng·hr/mL)**		**AUC(0-24) (ng·hr/mL)**	
Analyte/Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Postnatal day 21						
Lurasidone	85.8	65.3	1500	2030	10200	24500
ID-20219	206	237	5630	3390	20200	18700
ID-20220	210	223	2830	1920	5340	4610
Postnatal day 91						
Lurasidone	287	215	4120	5310	8530	24500
ID-20219	118	44.4	1090	512	2980	6070
ID-20220	125	33.5	622	181	1550	1260

各群 3 例の平均値

(a) 雄は 150 mg/kg/日、雌は 300 mg/kg/日の用量を投与

7. 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しなかった。

8. その他の毒性試験

8.1 ルラシドンの代謝物に関する試験

ルラシドンには、ヒト及び実験動物においていくつかの代謝物が確認されているが（2.6.4.5 項及び 2.7.2.3.1.3 項参照）、ヒトに特有の代謝物は認められないため、ルラシドンの各代謝物については毒性試験及び遺伝毒性試験を実施しなかった。ただし、ルラシドンの代謝物 ID-11614 は、別化合物の開発過程において急性毒性試験及び変異原性試験を実施した。

8.1.1 ID-11614 のラットにおける単回静脈内投与毒性試験

【表 2.6.7.17-1】（評価資料、GLP 適用）

ID-11614 を Sprague-Dawley ラットに単回静脈内投与して、その毒性を検討した（試験番号 3159、資料 4.2.3.7.5.02）。1 群雌雄各 5 例のラット（投与時 6 週齢）を用い、媒体（生理食塩液）又は 10 及び 20 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。

10 mg/kg 群の雄に死亡例はみられなかったが、10 mg/kg 群の雌 5 例中 1 例、20 mg/kg 群の雌雄各 5 例中 5 例が死亡し、概略の致死量は雄で 10～20 mg/kg、雌で 10 mg/kg と考えられた。一般状態所見として、10 mg/kg 群で自発運動の減少、失調性歩行、呼吸不規則及び強直性痙攣が認められた。観察期間終了時の剖検では、薬物に関連する所見は認められなかった。

8.1.2 ID-11614 の復帰突然変異試験

【表 2.6.7.17-2】（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、S9 mix 存在下及び非存在下で in vitro 復帰突然変異試験（Ames 試験）を実施して、ID-11614 の変異原性を評価した（試験番号 3117、資料 4.2.3.7.5.01）。

予備試験では、S9 mix 非存在下において TA100、TA1535 及び TA1537 の 1250 µg/plate 以上、TA98 の 313 µg/plate 以上、WP2*uvrA* の 5000 µg/plate、また、S9 mix 存在下において TA100、TA98、TA1537 及び WP2*uvrA* の 5000 µg/plate、TA1535 の 1250 µg/plate 以上の濃度で被験物質による菌の生育阻害が認められた。予備試験の成績に基づき、本試験では 19.5～5000 µg/plate の濃度範囲で 2 回実施した。S9 mix 存在下の 2500 µg/plate 以上の濃度では被験物質の析出が認められた。本試験では、いずれの菌株においても被験物質処理群の復帰変異コロニー数は溶媒対照値の 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 ID-11614 に突然変異誘発能は認められないと結論された。

8.2　抗原性

8.2.1　抗原性試験

【表 2.6.7.17-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンをモルモットに経口投与及び皮下投与して、抗原性を検討した（試験番号 2968、資料 4.2.3.7.1.01）。

1 群雄 5 例のモルモットを用い、低用量（0.35 mg/モルモット）の経口投与感作群及び高用量（3.5 mg/モルモット）の経口投与感作群、並びに高用量（3.5 mg/モルモット）を免疫賦活剤であるフロイント完全アジュバント（FCA）とともに皮下投与する感作群を設定した。感作方法として、経口投与群では 1 週 3 回、皮下投与群では 1 週 1 回でそれぞれ 3 週間投与した。

ルラシドンは能動的全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応及びゲル内沈降反応において陰性を示したが、皮内反応において、高用量（体重換算でヒト最大推奨 1 日投与量である 160 mg/日の 3 倍）を FCA とともに皮下投与した感作群では、遅延型のアレルギー反応が認められた。

以上の結果から、ルラシドンはヒトに経口投与したときに抗原性を示す可能性は低いと考えられた。

8.3　光毒性

8.3.1　ラットにおける単回経口投与光毒性試験

【表 2.6.7.17-1】（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、光毒性を検討した（試験番号 [redacted]、資料 4.2.3.7.7.04）。1 群雄 5 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 100、300 及び 1000 mg/kg の用量で強制単回投与した。また、陽性対照群として、8-メトキシソラレンを 10 mg/kg の用量で同様に投与した。更に、非照射対照群として、ルラシドンを 1000 mg/kg の用量で同様に投与した。非照射対照群以外のすべての群に紫外線 A 波（UVA）を 10 J/cm^2 の照射量で照射した。

UVA を照射したいずれの群でも重篤な皮膚反応及び耳介厚の増加は認められなかった。非照射対照群でも皮膚反応は認められなかった。陽性対照群では、照射後 48 及び 72 時間に耳介及び背部皮膚に紅斑及び浮腫がみられ、耳介厚の増加も認められたことから、本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光毒性作用は認められないと結論された。

8.4　心毒性試験

8.4.1　イヌにおける単回経口投与心毒性試験

【表 2.6.7.17-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンをビーグル犬に単回経口投与して、心臓への影響を評価した（試験番号[redacted]

[redacted]、資料 4.2.3.7.7.01）。1 群雌雄各 3 例のビーグル犬（投与時 8～12 ヵ月齢）を用い、ルラシドンを 0、5、15 及び 50 mg/kg の用量でカプセル経口投与した。また、比較対照群として、クロルプロマジンを 120 mg/kg の用量で同様に投与した。投与前日～投与日（投与前）、投与日（投与後）～投与後 1 日、投与後 3～4 日及び投与後 13～14 日に約 24 時間連続のホルター心電図を測定した。

50 mg/kg 群の雄で投与後 3～4 時間に元気消失及び振戦がみられたが、投与後 6～7 時間には回復した。ホルター心電図、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検では、薬物に関連する変化は認められなかった。クロルプロマジン群では、嘔吐、元気消失、よろめき歩行、縮瞳、眼瞼下垂及び鼻鏡乾燥がみられたが、投与後 1 日の夕刻までに回復した。ホルター心電図では、投与日～投与後 1 日に雌雄で心拍数の増加、雄で QTc の延長、雌で PQ 間隔の短縮が認められ、0 mg/kg 群と比較してほぼ統計学的に有意な差が認められた。血液生化学的検査では、投与後 1 日に雌 1 例でクレアチンキナーゼ（CK）総活性値、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼ（ALP）、グルコース及びリン脂質の増加が認められ、CK 分画では骨格筋型 CK アイソザイム（CK-MM）の顕著な増加及び心筋型 CK アイソザイム（CK-MB）の軽度な増加が認められた。

8.4.2　サルにおける単回経口投与心毒性試験

【表 2.6.7.17-1】（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、心臓への影響を評価した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.7.7.02）。1 群雄 3 例のカニクイザル（投与時 3～5 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 10、50 及び 250 mg/kg の用量で強制単回投与した。投与前日～投与日（投与前）、投与日（投与後）～投与後 1 日、投与後 3～4 日及び投与後 13～14 日に約 24 時間連続のホルター心電図を測定した。

250 mg/kg 群の 1 例で投与後 2 日にうずくまり姿勢及び元気消失がみられたが、投与後 3 日には回復した。ホルター心電図では、250 mg/kg 群で投与後 1 時間から心拍数が増加し、投与後 7 時間以降はやや減少したが翌朝まで 140～180 bpm 程度の軽度な高値がみられた。投与後 3～4 日では、日中は媒体対照群と差は認められなかったものの、夜間にやや高い心拍数が認められた。PQ、QRS、QT 間隔及び QTc において、薬物に関連する変化は認められなかった。血液学的検査及び剖検でも薬物に関連する変化はみられず、心臓の器質的変化を示唆する変化は認められなかった。なお、250 mg/kg 群のホルター心電図で振戦に起因すると思われるごく短時間の筋電図がみられた。

8.4.3　イヌにおける 2 週間反復経口投与心毒性試験

【表 2.6.7.17-1】（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、心臓への影響を評価した（試験番号[redacted]、資料 4.2.3.7.7.03）。1 群雄 3 例のビーグル犬（投与開始時 8～9 ヵ月齢）

を用い、ルラシドンを 0、5 及び 50 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、カプセル経口投与した。馴化期間中に 2 回、投与 1～2 日、投与 3～4 日、投与 7～8 日及び投与 13～14 日に約 24 時間連続のホルター心電図を測定した。

50 mg/kg/日群で縮瞳及び元気消失がみられた。ホルター心電図では、50 mg/kg/日群の 1 例で投与 1～2 日に心拍数の夜間の生理的減少がみられなかったが、反復投与により次第に軽減した。PQ、QRS、QT 間隔、QTc 及び調律において、薬物に関連する変化は認められなかった。5 及び 50 mg/kg/日群とも薬物に関連する不整脈及び心臓の器質的変化を示唆する変化は認められなかった。

8.5　薬物依存性

8.5.1　サル及びラットにおける薬物依存性試験

【表 2.6.7.17-1】（評価資料、GLP 適用）

ルラシドンをアカゲザル及び Sprague-Dawley ラットに投与して、5 種類の実験で中枢神経系効果を評価することにより、薬物依存性を評価した（試験番号 [redacted]、資料 4.2.3.7.4.01）。すなわち、アカゲザルにおける胃内連続自己投与実験で精神依存性を、アカゲザルにおけるバルビタール退薬症候抑制実験で交差身体依存能を、また、ラットにおける薬物混餌実験では身体依存形成能をそれぞれ検討した。

ルラシドンにはバルビタール型の交差身体依存性は認められず、身体依存形成能もないと考えられた。更に、強化効果も認められなかったことから、精神依存性もないと考えられた。

9. 考察及び結論

ルラシドンの単回投与毒性試験、並びにマウスで 13 週間、ラットで 26 週間、イヌで 39 週間及びサルで 52 週間を最長期間として反復投与毒性試験を実施した。また、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性、心毒性、依存性、光毒性及び抗原性についても評価した。これらの試験で認められた主な病理学的変化は血清中プロラクチン濃度の上昇による中枢神経系を介した内分泌系の変化で、市販されている非定型抗精神病薬（オランザピン、アリピプラゾール、リスペリドン、クエチアピン、ジプラシドンなど）でも同様の変化が認められている。雌ラットにおける長期間の反復投与毒性試験では、血清中プロラクチン濃度の高値に関連した骨、副腎、下垂体及び生殖器官への影響が、マウス及びラットにおけるがん原性試験では、乳腺及び下垂体に腫瘍が認められた。腫瘍の発現にも血中プロラクチン濃度の上昇が関連すると考えられる。これらの所見もドパミン D_2 遮断作用を有する抗精神病薬をげっ歯類に投与したときに認められている。

主な反復投与毒性試験及びがん原性試験ではルラシドンの血清中濃度を評価し、毒性発現とルラシドン曝露量との関係を適切に評価した。生殖発生毒性試験では毒性試験終了後に、胚・胎児発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生に関する試験における高用量を投与したときのルラシドンの血清中濃度を評価した。生殖発生毒性試験については、親動物における毒性が認められたため適切な投与量で評価されたと判断した。

ヒトにおける主要な 2 代謝物 ID-20219 及び ID-20220 は、主な反復投与毒性試験が終了した後にマウス、ラット及びイヌを用い、ルラシドンを 2 週間反復経口投与して血清中濃度を評価した。各動物種におけるこれらの代謝物の AUC は、ヒトに 120 mg の用量で投与したときの定常状態における曝露量と同等以上であった。ID-20219 及び ID-20220 の in vitro 復帰突然変異試験（Ames 試験）を実施しなかったが、上記のとおり、がん原性試験における最高用量である 650 mg/kg/日、及び小核試験における最高用量である 2000 mg/kg/日の用量をマウスに強制経口投与した TK 試験において、ID-20219 及び ID-20220 が適切に曝露されていることを確認し、これら 2 代謝物の in vivo 遺伝毒性及びがん原性は適切に評価されたと判断した。また、ラット肝ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験において、これら 2 代謝物を含むヒト代謝物が存在することが確認され（試験番号 [redacted] 資料 4.2.2.4.01、試験番号 X1K09　資料 4.2.2.4.14）、S9 mix 存在下におけるルラシドンの Ames 試験においてもこれら 2 代謝物が存在すると考えられた。これらの主要な 2 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、安全性評価が適切に実施されたと考えられた。

以上のとおり、いずれの毒性試験においても薬物に関連する死亡例は認められず、主な病理学的変化としては血中プロラクチン濃度の上昇及びその変化に関連する内分泌系への影響による変化が認められた。下垂体及び乳腺において腫瘍の発現頻度は増加したが、ルラシドンの変異原性は認められなかったこと、病理学的変化の多くは回復性が認められたことから、これらの変化はルラシドンのドパミン D_2 遮断作用に関連する変化で、ドパミン D_2 遮断作用を有する抗精神病薬をげっ歯類に投与したときに認められる特有の変化であ

ると考えられた。

結論として、これらの非臨床安全性試験の結果から、ルラシドンをヒトに 160 mg の用量で 1 日 1 回、長期間使用しても安全性に大きな問題はないものと考えられた。

10. 参考文献

1) 辻良三、山口孝明、宮田かおり、井上忠志、吉岡薫、紙田祐介ほか. ドーパミン D_2 受容体遮断剤の雌ラットにおける骨病変検討試験. 基礎と臨床. 1997; 31(2): 359-391. [4.3.56]

2) [redacted] ラットにおける卵巣摘出による影響検討試験. [redacted] 試験報告書（試験番号：S0357）. 19[redacted] [4.3.30]

3) Braley LM, Menachery AI, Yao T, Mortensen RM, Williams GH. Effect of Progesterone on Aldosterone Secretion in Rats. Endocrinology. 1996; 137: 4773-4778. [4.3.04]

4) [redacted] ドーパミン D2 受容体遮断剤の投与による雌ラット副腎への影響の検討試験. [redacted] 試験報告書（試験番号：U1210）. 19[redacted] [4.3.26]

5) Schechter MD, Concannon JT. Haloperidol-Induced Hyperactivity in Neonatal Rats: Effect of Lithium and Stimulants. Pharmacology Biochemistry & Behavior. 1982; 16: 1-5. [4.3.49]

6) Jackson DM, Dunstan R, Perrington A. The Hyperkinetic Syndrome Following Long-Term Haloperidol Treatment: Involvement of Dopamine and Noradrenaline. Journal of Neural Transmission. 1979; 44: 175-186. [4.3.31]

7) Summary Basis of Approval for Saphris® (NDA 22-117), Pharmacology/Toxicology Review and Evaluation, 2009. [4.3.54]

8) Bardgett ME, Franks-Henry JM, Colemire KR, Juneau KR, Stevens RM, Marczinski CA, Griffith MS. Adult Rats Treated with Risperidone during Development are Hyperactive. Experimental and Clinical Psychopharmacology. 2013; 21(3): 259-267. [4.3.02]