を皮下投与した。投与後 30 分より、6 分間の不動時間を測定した。Lu AA21004 の 15.7 mg/kg 投与により、不動時間は統計学的に有意に短縮した（n=12）[4.2.1.1-56, 概要表 2.6.3.2B]。対照薬シタロプラムの 8.0 あるいは 24 mg/kg の皮下投与により、Lu AA21004 投与と同様の作用が認められた[4.2.1.1-57, 概要表 2.6.3.2B]。

（4）マウス強制水泳試験

：添付資料番号 4.2.1.1-58（参考）

抗うつ作用の評価に広く用いられている齧歯類モデルであるマウスの強制水泳試験で、Lu AA21004 を評価した。雄性 NIH-Swiss マウスに 3.9, 7.9, 15.8 mg/kg の用量で Lu AA21004 を皮下投与した。投与後 30 分より、6 分間試験をおこない、最後の 4 分間の不動時間、水泳時間、もがいた時間を測定した。Lu AA21004 の 15.8 mg/kg 投与により、不動時間は統計学的に有意に短縮し、水泳時間は増加した（n=8-10）[4.2.1.1-58, 概要表 2.6.3.2B]。対照薬イミプラミンの 22.1 mg/kg の皮下投与により、Lu AA21004 投与後と同様の作用が認められた。

（5）嗅球摘除ラットモデル

：添付資料番号 4.2.1.1-61（参考）

嗅球摘除（OB）ラットはうつ病様の病態を示す動物モデルであり、薬物の慢性投与による抗うつ様作用の確認に使用されている。新規のオープンフィールド環境下において、偽手術ラット群に比べて OB ラット群は活動の亢進を示す。ホームケージ内においても同様の活動亢進が見られる。抗うつ薬の慢性投与により、活動亢進は抑制される。

Lu AA21004（投与量 2, 5, 10 mg/kg/日）及び対照薬デシプラミン（投与量 10 mg/kg/日）を雄性 OB Sprague-Dawley ラットに 14 日間経口投与し、両薬の作用を検討した[4.2.1.1-61, 概要表 2.6.3.2B]。ホームケージでのラットの夜間行動を全試験期間である 14 日間観察し、15 日目にオープンフィールドで行動を評価した。本試験において、Lu AA21004 及び対照薬であるデシプラミンにより、ホームケージでの活動又はオープンフィールドでの行動に統計学的に有意な作用は認められなかった。

（6）ラット慢性軽度ストレスモデル

：添付資料番号 4.2.1.1-62（参考）

慢性軽度ストレスモデルでは、食餌や水の制限、ケージの 45 度傾斜、間欠照明、ケージの汚れ、ペアでの収容、又は軽度のストロボ光照射といったストレス要因下にラットを置く。これらのストレス要因によりスクロース嗜好性が低下し、スクロース溶液摂取量が大幅に減少する。こうした嗜好性の低下は、ストレス処置を継続中であっても、抗うつ薬の慢性投与によって回復することが可能である。本試験においては、雄性 Wistar ラットに 2 週間の初期ストレスを与えた後に、5 又は 10 mg/kg/日の用量で Lu AA21004 を 5 週間腹腔内投与した（n=8）。スクロース溶液摂取量により測定したストレス誘発の嗜好性の低下は Lu AA21004 投与により回復することはなかったが、対照薬イミプラミンは 10 mg/kg/日の用量での腹腔内投与で有効性を示し、強制水泳試験及びビー玉隠し試験で得られた結果とは一致しなかった[4.2.1.1-62, 概要表 2.6.3.2B]。

表 2.6.2.2-4　抗うつ作用の予測モデルに対する行動試験

試験名	Lu AA21004：用量 (mg/kg)/ (mg/kg/day) 及び投与方法	血漿曝露量 (ng/mL)	作用 MED (mg/kg) / (mg/kg/day)	添付資料番号
マウス新規性誘発摂食抑制試験	5 及び 20, PO, 21 日間	ND	5 mg/kg/日経口投与で作用あり。 20 mg/kg/日経口投与で作用なし。	[4.2.1.1-55]
フルオキセチン	18, PO, 21 日間	ND	21 日間投与で作用なし（投与期間は 28 日間必要[18]）。	
マウス尾懸垂試験	1.0, 3.9 及び 15.7, SC	ND	15.7	[4.2.1.1-56]
シタロプラム	2.4, 8.0 及び 24.0, SC	ND	8.0	[4.2.1.1-57]
マウス強制水泳試験	3.9, 7.9 及び 15.8, SC	ND	15.8	[4.2.1.1-58]
イミプラミン	22.1, SC	ND	作用あり	
嗅球摘出ラットモデル	2, 5 及び 10, PO, 14 日間	ND	作用なし	[4.2.1.1-61]
デシプラミン	10, PO, 14 日間	ND	作用なし、試験不成立	
ラット慢性軽度ストレスモデル	5 及び 10, IP, 5 週間	ND	作用なし	[4.2.1.1-62]
イミプラミン	10, IP, 5 週間	ND	作用あり	

PO=経口投与、SC＝皮下投与、IP＝腹腔内投与、ND=測定せず。

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 *in vitro* 試験

2.6.2.3.1.1 ヒト受容体に対する副次的結合親和性プロファイル

：添付資料番号 4.2.1.1-2（評価）、4.2.1.2-1（参考）

Lu AA21004 は $h\beta_1$ 受容体（Rex16 細胞で Ki 値=46.2 nmol/L）に対して中等度の結合親和性を、$h\beta_2$ 受容体（CHO-NBR1 細胞で Ki 値=385 nmol/L）に対して低結合親和性を示した[4.2.1.2-1, 概要表 2.6.3.3]。さらに、ヒトデルタ-オピオイド（hδ）受容体（CHO 細胞で Ki 値=520 nmol/L）、ヒトミュー-オピオイド（hμ）受容体（HEK-293 細胞で Ki 値=210 nmol/L）、及びラットのナトリウムイオン（rNa^+）チャネル（site2）（ラット大脳皮質で Ki=520 nmol/L）に対して低結合親和性を示した[4.2.1.1-2, 概要表 2.6.3.3]。

2.6.2.3.1.2 ヒトアドレナリン受容体における機能的活性

：添付資料番号 4.2.1.1-25（参考）、4.2.1.2-2（参考）

Lu AA21004 により、β_2 受容体活性に依存しない機構を介した中等度の気管支筋弛緩が惹起されたため、モルモット気管支 β_2 受容体のバイオアッセイを用いた機能的 *in vitro* 試験で Lu AA21004 の活性を評価することはできなかった[4.2.1.2-2, 概要表 2.6.3.3]。引き続き実施した $h\beta_1$ 及び $h\beta_2$ 受容体を発現させた組換え型細胞を用いた機能試験において、Lu AA21004 は $h\beta_1$ 及び $h\beta_2$ 受容体でそれぞれ IC_{50} 値 840 及び 1100 nmol/L のアンタゴニスト作用を示した（n=2）[4.2.1.1-25, 概要表 2.6.3.3]。$h\beta_1$ 受容体のアンタゴニストであるアテノロールの IC_{50} 値は 150 nmol/L、$h\beta_2$ 受容体アンタゴニストである ICI 118551 の IC_{50} 値は 9.4 nmol/L であった。

2.6.2.3.1.3 ヒト酵素及びイオンチャネルにおける機能的活性

：添付資料番号 4.2.1.1-15（参考）、-16（参考）、4.2.1.2-3（参考）

Lu AA21004 は濃度 10,000 nmol/L までヒト一酸化窒素合成酵素（内皮型）阻害活性を有さず[4.2.1.2-3, 概要表 2.6.3.3]、電位依存性 Na^+チャネルを IC_{50} 値 1000 nmol/L で阻害した[4.2.1.1-15, 4.2.1.1-16, 概要表 2.6.3.3]。

2.6.2.3.2 *in vivo* 試験

2.6.2.3.2.1 抗不安作用の予測モデルにおける行動試験

（1）マウスビー玉隠し試験

：添付資料番号 4.2.1.2-8（参考）

ビー玉をマウスのケージに入れると、マウスはこの種特有の隠し行動を行うが、この行動は臨床現場で使用されているうつ病、不安、強迫性神経障害の治療薬の効果を敏感に捉えることができる。そこでマウスビー玉隠し試験を実施し、Lu AA21004 の抗うつ／抗不安作用を検討した。本試験では、CD-1 マウスに 1.9, 3.9, 7.9 mg/kg の用量で Lu AA21004 を皮下投与した。投与 30 分後より、マウスを試験環境下に置き、さらにその 30 分後から埋め隠されたビー玉の数を計数した。Lu AA21004 投与により埋め隠されたビー玉の数は用量依存的に減少し、最小有効量は 3.9 mg/kg であった（n=12）[4.2.1.2-8, 概要表 2.6.3.3]。一方、対照薬であるブスピロンでは 4.6 mg/kg 皮下投与によりわずかな効果しか認められなかった。

（2）ラット社会性相互作用試験

：添付資料番号 4.2.1.2-9（参考）

ラット社会性相互作用試験は一般的な社会的行動研究で広く使用されている試験である。この試験では、互いに知らない動物 2 匹を明るい照明を当てた新しい環境下で自由行動させ、2 匹の間の社会的行動時間を測定する。抗不安様作用を有する化合物を投与すると、動物の社会的行動時間は増大する。

本試験では雄性 Sprague-Dawley ラットを 4 日間ハンドリングした後に試験に用いた。試験開始 60 分前に Lu AA21004（0.25, 0.5, 1 mg/kg）を経口投与した。ラット 2 匹を対にして 10 分間観察し、2 匹の間の社会的行動時間を記録した。Lu AA21004 1 mg/kg の経口投与により、溶媒経口投与時に比べて、社会的行動時間に統計学的に有意な延長が確認され、用量依存的な抗不安様作用が認められた（n=6）。Lu AA21004 投与の効果は、対照薬であるクロルジアゼポキシド 5 mg/kg の経口投与と同程度であった（n=6）[4.2.1.2-9, 概要表 2.6.3.3]。さらに、Lu AA21004 投与により自発運動活性にわずかながら統計学的に有意な増加が認められたが、これはクロルジアゼポキシド投与では認められなかった。

（3）ラット恐怖条件付け誘発発声試験

：添付資料番号 4.2.1.2-10（参考）

齧歯類は嫌悪刺激を受けると 20 kHz 付近の超音波発声（USV）を含む、様々な生理反応を示す。このパラダイムを用いた薬理学的試験は、薬物による USV 抑制を抗不安作用の有効な指標とするとの考えに基づいている。Lu AA21004 の作用は次のような手順で検討した：試験初日、雄性 Sprague-Dawley ラットを試験室に置き、8 分間にかけて逃避不能なフットショ

ックを 6 回与えた。試験 2 日目、ブスピロン（1 mg/kg）又は Lu AA21004（1.9, 3.9, 7.9 mg/kg）を皮下投与し、30 分後に試験室に 5 分間放置した。この際、ラットにはいかなるショックも与えず、USV を発した累積時間を記録した。Lu AA21004 投与により、フットショック誘発性の USV は 5-HT_{1A}受容体アゴニストであるブスピロンの至適用量（1 mg/kg を皮下投与）と同程度まで、用量依存的に抑制された（n=8）。Lu AA21004 の MED は 3.9 mg/kg 皮下投与であった[4.2.1.2-10, 概要表 2.6.3.3]。

2.6.2.3.2.2 認知評価モデルにおける行動試験（記憶と学習）

（1）ラット文脈的恐怖条件付け試験

：添付資料番号 4.2.1.2-11（参考）

恐怖条件付けパラダイムにおいて、動物は中立的な環境（文脈、訓練箱、条件刺激）から不快な経験（例えば、電気フットショック、無条件刺激）を連想するようになる。訓練箱への再曝露中に動物はすくみ反応を示すが、これは恐怖に関連した記憶の指標として捉えられている。

文脈的恐怖条件付けの神経解剖学的側面は十分に検討されてきており、複数の試験の結果から、記憶の形成に海馬と扁桃体が重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。

記憶の獲得試行において、新しい環境への 1 分間の馴化後、動物に逃避不能なフットショックを 1 回与えた。この無条件刺激後、動物を訓練箱内に 60 秒間放置した。本文脈への基準となるすくみ反応を測定するため、最初の 58 秒間中のすくみ反応を計測した。24 時間後、同じ動物を保持試験のために訓練箱内に再び置いて、フットショックを与えずに、2 分間のすくみ反応を計測した。

文脈的恐怖条件付けパラダイムにおいて、雄性 Sprague-Dawley ラットに恐怖獲得 60 分前に Lu AA21004（1-10 mg/kg）を、恐怖獲得直後に Lu AA21004（5-20 mg/kg）を皮下投与した結果、それぞれ 10 mg/kg 及び 5 mg/kg で、24 時間後の保持試験でのすくみ反応時間が統計学的に有意に延長した（図 2.6.2.3-1）[4.2.1.2-11, 概要表 2.6.3.3]。また、Lu AA21004（5 mg/kg）を保持試験 60 分前に皮下投与した結果、すくみ反応が減少し、この投与処置による抗不安作用が裏付けられた[4.2.1.2-11]。上記試験の結果は、Lu AA21004 の記憶の獲得及び固定に関する増強効果を裏付けるものである。

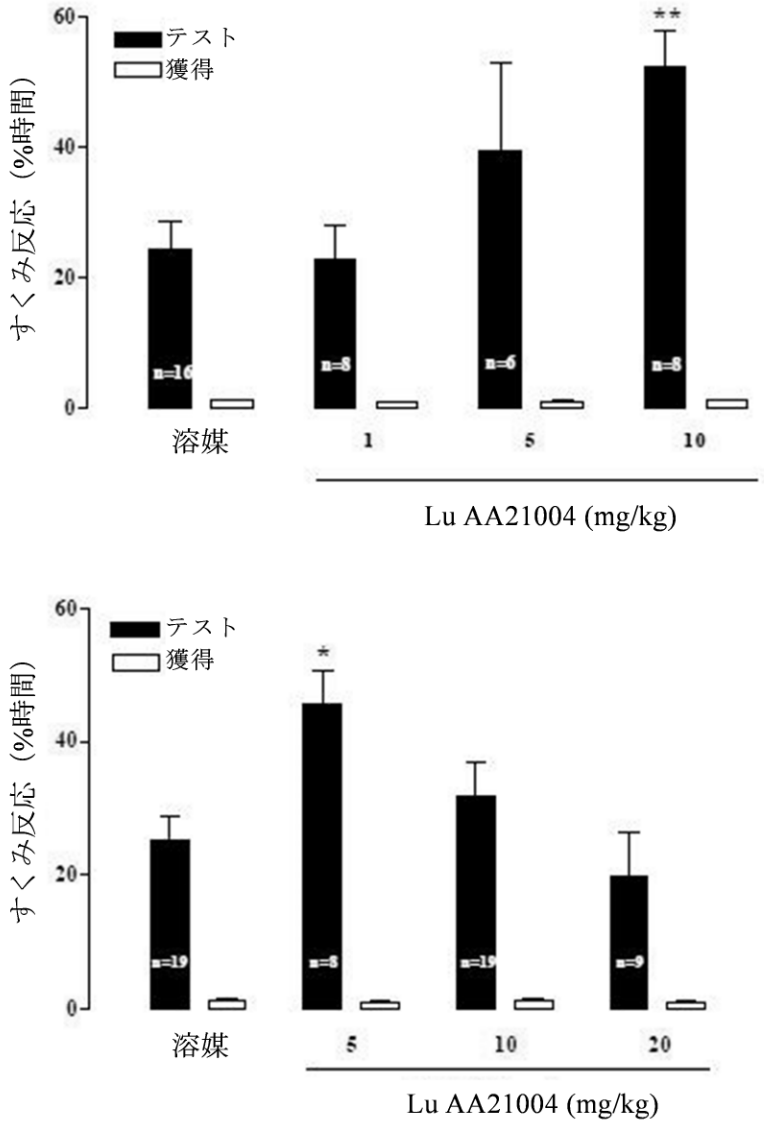


図 2.6.2.3-1　ラット文脈的恐怖条件付け試験での Lu AA21004 の影響

Lu AA21004 を恐怖獲得 60 分前（上図）および恐怖獲得直後（下図）に皮下投与した。対照薬投与後の動物との比較で**p<0.01 及び*p<0.05（1-way ANOVA。後に post-hoc Dunnett テストを行った）。平均 ± 標準誤差（n=6-19）。

（2）ラット新奇物体認識試験（NOR）

：添付資料番号 4.2.1.2-12（参考）

2 カ月齢の雄性 Sprague-Dawley ラットを用いた NOR で Lu AA21004 の学習及び記憶に対する作用を評価した。NOR は、各環境における齧歯類の新奇物体探索傾向を利用した、非空間記憶タスクである。NOR の獲得訓練において、ラットは 2 個の同一物体を探索する。一定時間をおいた後、よく馴染んでいる物体 1 個を新奇物体 1 個と共に再び提示する。新しい物体の探索に要した時間が統計学的に有意に長かった場合、よく馴染んでいる物体を強く認識、記憶していることが示唆される。本試験では、獲得訓練の 24 時間後に保持試験を行い、Lu AA21004（2.5, 5, 10 mg/kg）は獲得訓練の 60 分前に皮下投与した。この試験中、ラットは 15 分間経過又は物体探索時間の累計が 60 秒に達するまで探索させた。

新奇物体及び馴染んでいる物体の探索時間を比較した結果、Lu AA21004 の 10 mg/kg 皮下投与により、新奇物体の探索時間の増加が見られ、馴染んでいる物体の探索時間に対して統計学的に有意な差が認められた（図 2.6.2.3-2 の A）。新奇物体の探索時間を時間比率で表示した場合、その作用は対照（溶媒）との比較において、数値的には増加していたが統計学的には有意な差ではなかった（図 2.6.2.3-2 の B）[4.2.1.2-12, 概要表 2.6.3.3]。Lu AA21004 の 10 mg/kg 投与時の作用の強さは、ドネペジル（アリセプト®）1 mg/kg 皮下投与時と同程度であった。一方、Lu AA21004 の 2.5 mg/kg 及び 5 mg/kg 投与での作用は認められなかった。

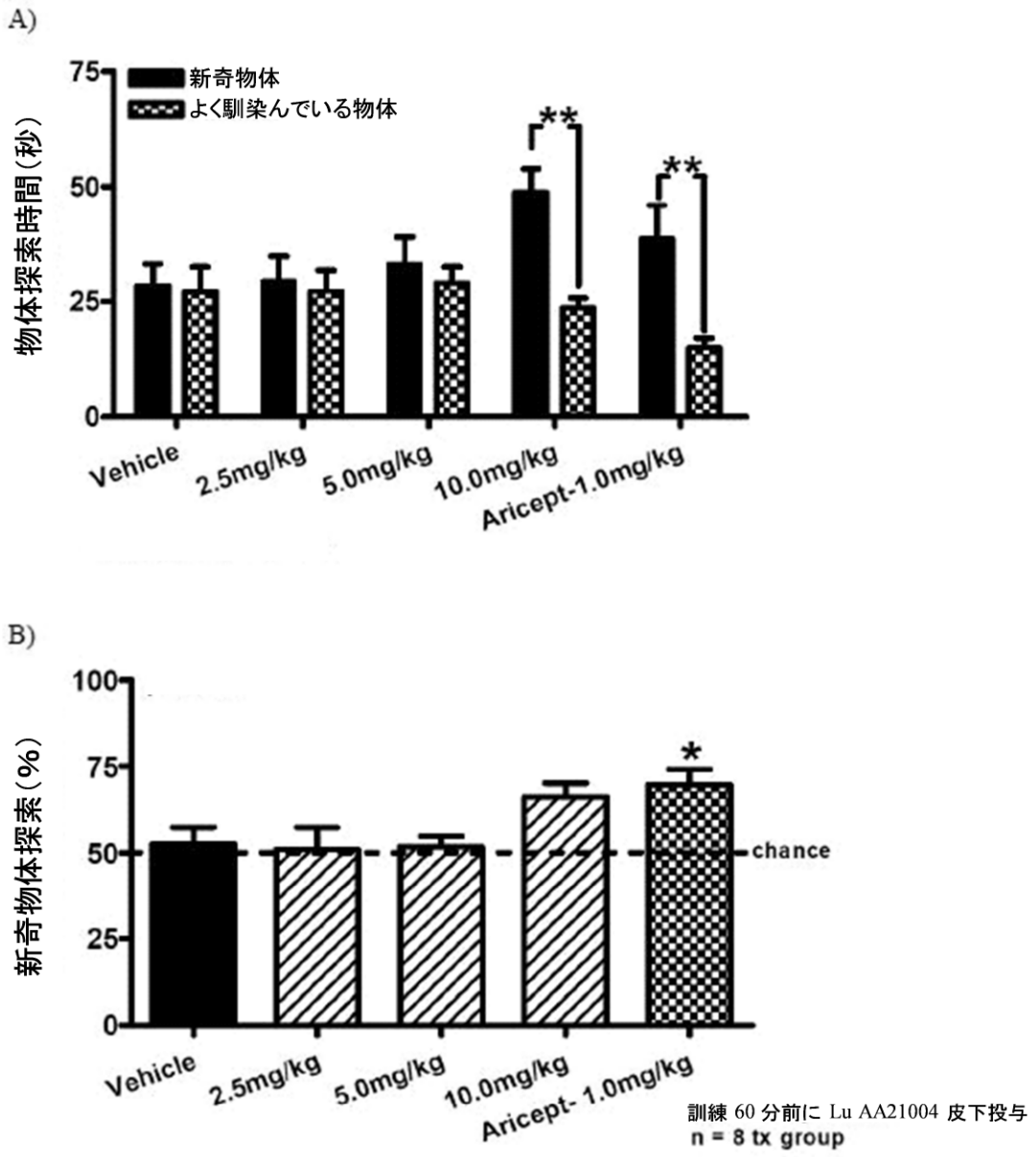


図 2.6.2.3-2　ラット NOR での Lu AA21004 の影響

a) 新奇物体探索% *p<0.05（1-wayANOVA。後に Dunnett テストを行った）。
b) 平均 ± 標準誤差。新奇物体及びすでに馴染みのある物体の探索に要した時間（秒数）。**p<0.01（2-way ANOVA。後に Bonferroni テストを行った）。

（3）Lu AA21004 投与による 5-HT 欠乏ラットの新奇物体認識及び空間作業記憶への影響
：添付資料番号 4.2.1.2-13（参考）

5-HT 前駆体トリプトファンが欠乏した場合、脳内 5-HT 濃度が低下し、認知機能障害と抑うつ気分を招く可能性がある[19]。健康な被験者と寛解期のうつ病患者を対象とした試験では、トリプトファン欠乏は一貫して記憶障害を引き起こすことが明らかとなっている。その一方、トリプトファン欠乏による抑うつ気分に関しては、多様な所見があり、性別やうつ病の家族歴といった素因の必要性が示唆されている[20][21][22][23]。非臨床試験では、トリプトファンヒドロキシラーゼ（5-HT 合成の律速酵素）の不可逆阻害薬である 4-クロロ-DL-フェニルアラニン（PCPA）メチルエステル塩酸塩のラットへの投与により、海馬の 5-HT 濃度が 80～90%低下し、記憶障害を引き起こすことが報告されている[24][25]。こうした認知機能の低下は NOR や Y-迷路自発的交替行動試験（SA）といった、それぞれエピソード記憶や空間作業記憶を反映すると考えられる行動試験で簡便に評価することができる。

本試験[4.2.1.2-13]では、PCPA 投与により 5-HT 濃度の低下した雌性 Long Evans ラットを用い、Lu AA21004（0.0001～10 mg/kg 皮下投与）による記憶障害への急性効果を評価した。SSRI であるエスシタロプラム（0.5 mg/kg 皮下投与）と SNRI であるデュロキセチン（15 mg/kg 皮下投与）を、80%以上の SERT 占有率[11]をもたらす臨床効果相当用量で投与し、その急性効果を Lu AA21004 と比較した。さらに Lu AA21004 の受容体機構を解明するため、本モデルを用いて、選択的 5-HT_3 受容体アンタゴニストであるオンダンセトロン（0.001 μg/kg～1 mg/kg 皮下投与）及び選択的 5-HT_{1A} 受容体アゴニストであるフレシノキサン（0.1～25 mg/kg 皮下投与）の効果も検討した。

NOR 及び SA において、Lu AA21004 の 3 又は 10 mg/kg 急性投与により、PCPA 誘発性の認知機能低下は回復した（図 2.6.2.3-3）。Lu AA21004 の 0.1 mg/kg 投与により、NOR においては認知機能の改善が認められたが、SA では認められなかった。Lu AA21004 の 0.0001 mg/kg は両試験で無効であった。エスシタロプラム（0.5 mg/kg 皮下投与）及びデュロキセチン（15 mg/kg 皮下投与）はともにこの条件設定では無効であったため、本モデルでは Lu AA21004（10 mg/kg 皮下投与）と両薬の急性作用の違いが明らかになった（図 2.6.2.3-4）。

結論として、SSRI や SNRI と異なり、Lu AA21004 の急性投与は、5-HT 欠乏によるエピソード及び空間作業記憶障害に対し、NOR 及び SA に示されるように、広い用量範囲で改善作用を示すことが明らかとなった。この結果は、本薬がうつ病に伴う認知機能障害に対し有効である可能性を示すものである。NOR での作用には 5-HT_3 受容体アンタゴニスト作用の寄与が示唆されたが、これは SA には当てはまらなかった。さらに、両試験で 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用の寄与が示唆された [4.2.1.2-13, 概要表 2.6.3.3]。

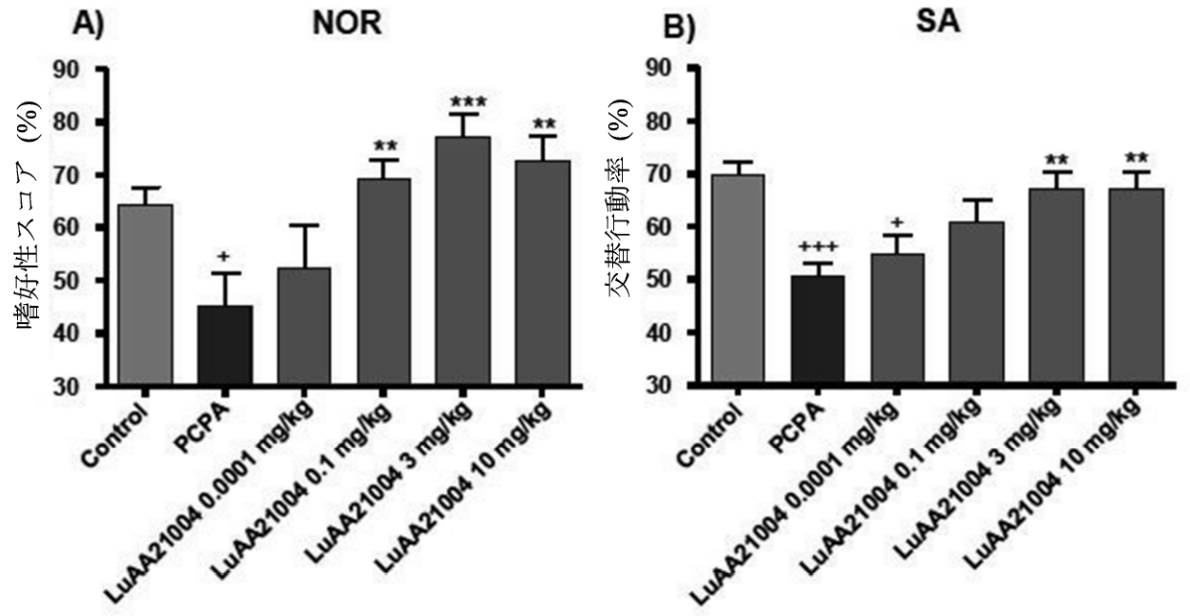


図 2.6.2.3-3　PCPA 誘発性認知機能障害ラットでの Lu AA21004 急性投与の影響

Lu AA21004 の複数の用量を急性皮下投与した。値は平均 ± 標準誤差。+ 対照群と有意差がある。* PCPA 処置群と有意差がある。*/+ p<0.05、** p<0.01、***/+++ p<0.001（1-way ANOVA。後に Newman-Keuls の多重比較テストを行った）。n=7-13。

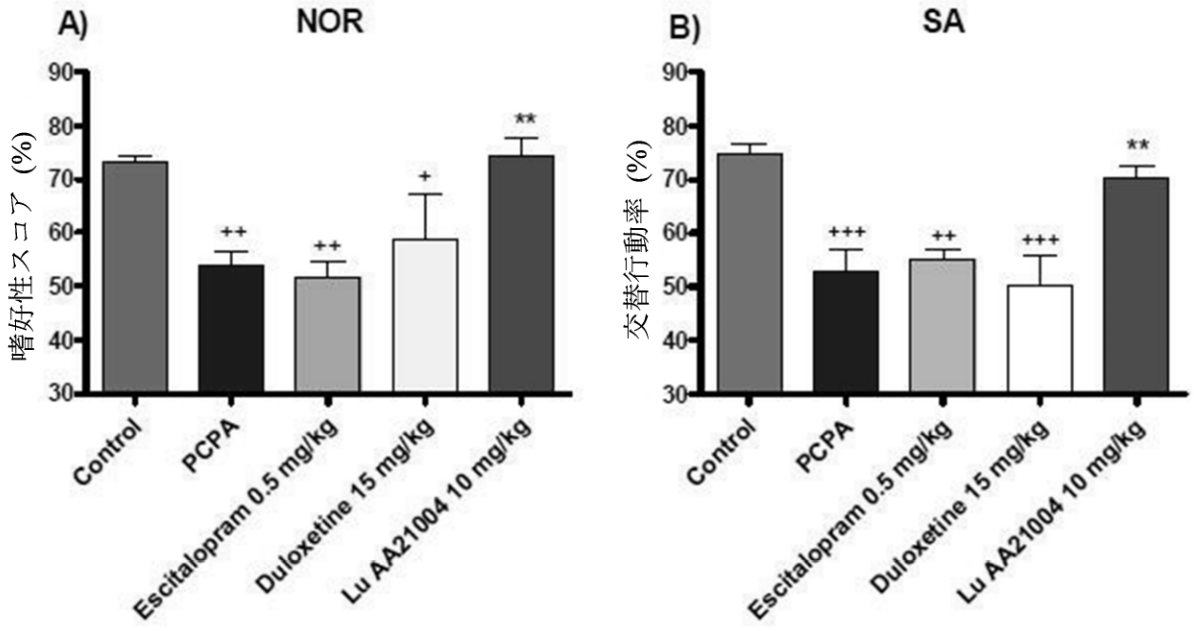


図 2.6.2.3-4　PCPA 誘発性認知機能障害ラットでのエスシタロプラム、デュロキセチン、Lu AA21004 急性投与の影響

エスシタロプラム、デュロキセチン、Lu AA21004 の急性皮下投与の NOR（A）及び SA（B）における PCPA 誘発性認知機能障害への影響。値は平均 ± 標準誤差。+ 対照群と有意差がある。* PCPA 処置群と有意差がある。+ p<0.05、**/++ p<0.01; +++ p<0.001（1-way ANOVA。後に Newman-Keuls 多重比較テストを行った）。n=6-11。

2.6.2.3.2.3 鎮痛作用

中枢性感作を引き起こすマウスホルマリン誘発疼痛モデル、慢性圧迫性神経損傷によるラット疼痛モデル、ラット足底部カラゲニン誘発炎症性疼痛モデルの 3 つの疼痛モデルを用いて、Lu AA21004 の鎮痛作用を検討した。

（1）マウスホルマリン誘発疼痛モデル

：添付資料番号 4.2.1.2-4（参考）

ホルマリン注射による刺激は、傷害を受けた足をなめるのに費やす時間として定量される特徴的な二相性の行動応答を誘起する。このモデルでは、マウスの左後肢にホルマリン（4.5%、20 μL）を皮内注射した。

第 1 の相（およそ 0～10 分）は直接的な化学刺激及び痛覚を表し、第 2 の相（およそ 20～30 分）神経障害に起因する疼痛を表すと考えられる。これら 2 つの相の間には行動が正常に戻る休止時間が存在する。2 つの相において損傷した足をなめるのに費やす時間を測定することで、有痛性刺激を低減する試験化合物の有効性を評価する。本試験では、ホルマリンの注射前 30 分の時点でマウスに Lu AA21004（1.5, 5, 20 mg/kg）を皮下投与した。この結果、特に第 2 の相において、Lu AA21004 の 5 及び 20 mg/kg 投与により、損傷した足をなめるのに費やす時間が統計学的に有意に短縮されたことから、Lu AA21004 は中枢性感作を伴う慢性疼痛状態に対する治療効果を有する可能性があることが示唆された（n=5）[4.2.1.2-4, 概要表 2.6.3.3]。

（2）慢性圧迫性神経損傷による疼痛モデル

：添付資料番号 4.2.1.2-5（参考）

慢性圧迫性神経損傷による神経因性疼痛モデルを用いて Lu AA21004 を評価した。本モデルでは、1 つの坐骨神経の 4 箇所にゆるい結紮を施すことにより、痛覚過敏や異痛が経時的に発現する。Sprague-Dawley ラットに Lu AA21004 の 2.5, 5, 10 mg/kg を皮下投与した結果、機械的異痛に対する有意な効果は認められなかったが、Lu AA21004 の 10 mg/kg の皮下投与により、温熱刺激による逃避潜時に統計学的に有意な延長が認められた（n=10）[4.2.1.2-5, 概要表 2.6.3.3]。一方、対照化合物であるモルヒネ 10 mg/kg の皮下投与により、機械的異痛及び温痛覚過敏の症状がともに有意に減弱した。これらのデータから、Lu AA21004 は本神経因性疼痛モデルにおいて鎮痛剤様作用を示すことが明らかとなった。

（3）ラット足底部カラゲニン誘発性炎症性疼痛モデル

：添付資料番号 4.2.1.2-6（参考）

本試験では、後肢へのカラゲニン（0.6% w/v）注射により炎症性疼痛状態が誘発された雄性 Sprague-Dawley ラットを用い、Lu AA21004（2.5, 5, 10 mg/kg）を皮下投与し、機械的異痛（Von Frey テスト）及び温痛覚過敏（Hargreaves の足底テスト）への作用を評価した。対照薬としてモルヒネを使用した。本試験において、Lu AA21004 は投与後 30 分及び 60 分の時点で、いかなる用量においても鎮痛剤様作用を示さなかったが、モルヒネ（10 mg/kg）皮下投与によって、上記の 2 時点において、足引込み閾値（機械的異痛）及び足逃避潜時（温痛覚過敏）に統計学的に有意な上昇が認められた[4.2.1.2-6, 概要表 2.6.3.3]。

2.6.2.3.2.4 雄性ラットの性行動に対する Lu AA21004 の急性及び慢性投与の影響

：添付資料番号 4.2.1.2-7（参考）

リビドー減退や遅漏等の性機能障害は、SSRI や SNRI といった抗うつ薬の副作用として多く報告されている。急性の抑うつ症状が回復した後の長期に及ぶ治療期間において、こうした副作用は特に問題となるものであり、性機能障害は服薬遵守の欠如の主な理由の一つに挙げられる。SSRI や SNRI によって誘発される性機能障害は、非臨床行動モデル、特にラットにおいても見られる症状である。雄性ラットに Lu AA21004 を投与した時の性的欲求行動と完了行動に対する用量反応作用及び経時的効果を検討し、対照薬フルオキセチン投与時のデータと比較した。

性的体験をした雄性 Long-Evans ラットを対象に、Lu AA21004 の 2.5 又は 10 mg/kg を 1 日 2 回の用量で経口投与、又はフルオキセチンの 10 mg/kg を 1 日 2 回の用量で腹腔内投与し、これを 24 日間反復投与した。雌性ラットの標準的な発情周期に近づけられるよう、4 日に 1 度、概日暗期を 3 分した中央の時間帯に二階建ての箱で Lu AA21004 投与後 5～6 時間にラットの性行動を検討した。最終テストの後、ラットを安楽死させ、脳と胴体血を採取して、経時的な薬剤動態と最終投与後 8～9 時間での脳内 SERT 占有率を分析した。

Lu AA21004 の慢性投与により認められた効果は、低用量群における予想レベルの一時的な低下のみであった。Lu AA21004 投与により、射精回数はわずかに減少したが、その効果については対照群との比較で統計学的な有意差は見られなかった。

反対に、フルオキセチンの慢性投与により、射精前の挿入回数や射精回数を含め、性的欲求及び完了レベルが対照薬に比べて統計学的に有意に減少した。さらに、フルオキセチン投与により、経時的に挿入潜時及び射精潜時が統計学的に有意に延長した。フルオキセチン投与により、乗駕潜時に変化は見られなかったため、本薬投与は、雌を雄と同居させた後の交尾行動の動機付けには影響しないことが示唆された。

結論として、非臨床モデルでの抗うつ活性に相当する用量、すなわち最終投与後 8～9 時間の SERT 占有率が、Lu AA21004 及びフルオキセチンについてそれぞれ 70%及び 98%となる用量において、Lu AA21004 は雄ラットの性行動に影響しなかったが、フルオキセチンは顕著に障害した[4.2.1.2-7, 概要表 2.6.3.3]。

2.6.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理コアバッテリー試験（中枢神経系、心血管系及び呼吸器系試験）を実施した。主要な試験は GLP 適合下で実施した。薬理学的に腎機能及び消化器に対する潜在的な副作用を評価するため、コアバッテリー試験に加えて補足的安全性薬理試験を実施した。腎機能試験は GLP 適合下で実施した。これら試験の概要については、薬理試験概要表[2.6.3.4]に示す。

2.6.2.4.1 中枢神経系

2.6.2.4.1.1 ラットの行動に対する作用

：添付資料番号 4.2.1.3-1（評価）

雄性 Sprague-Dawley ラットを用いて、Lu AA21004 の 10, 20, 40 mg/kg を経口投与したときの一般状態及び行動に対する作用を検討した[4.2.1.3-1]。ラットの観察期間は投与後 240 分までとした。溶媒投与と比較して、肉眼的に明らかな行動学的又は生理学的変化は認められな

かった。本試験では曝露量は測定しなかったが、Wistar ラットを用いた腎機能を評価する別の試験において、20 及び 40 mg/kg 経口投与後の雄における平均 Cmax はそれぞれ 184 及び 553 ng/mL であった[2.6.2.4.4 を参照]。

2.6.2.4.1.2 イヌの行動に対する作用

：添付資料番号 4.2.1.3-5（参考）、-6（評価）

スリング内に立たせたビーグル犬を用いた心血管系予備試験で、Lu AA21004（1, 3 及び 6 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の一般状態及び行動に対する作用を検討した（n=1-2）[4.2.1.3-5]。主要な一般状態所見は鎮静、異常発声（クンクン鳴く）及び腹痛様症状であった。鎮静は全ての投与群で認められた。Lu AA21004 の 1, 3 及び 6 mg/kg 投与後の平均 Cmax はそれぞれ 66, 268 及び 435 ng/mL であった。これらの血漿中濃度は 1 時間の持続投与後に測定した数値である。

スリング内に立たせたビーグル犬を用いた心血管系本試験で、Lu AA21004（0.75, 1.5 及び 3 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の一般状態及び行動に対する作用を検討した（n=6）[4.2.1.3-6]。主要な一般状態所見は鎮静であったが、腹痛様症状や異常発声（クンクン鳴くあるいは吠える）もみられた。鎮静の頻度及び重篤度は用量依存的に上昇し、3 mg/kg 投与では重篤度は中等度であった。Lu AA21004 の 0.75, 1.5 及び 3 mg/kg 投与後の平均 Cmax はそれぞれ 47, 104 及び 210 ng/mL であった。

2.6.2.4.1.3 ラットにおける神経学的検査

：添付資料番号 4.2.1.3-2（評価）

雄性 Sprague-Dawley ラットを用いて、Lu AA21004（1, 3, 10, 20 及び 40 mg/kg を経口投与）の自発運動、握力及び協調運動に対する作用を検討した（n=8）[4.2.1.3-2]。投与後 30 分、90 分、4 時間及び 24 時間の時点で検査した。10 mg/kg 投与後、2 度繰り返した検査のうちの 1 度で、著しい自発運動の低下がみられたことを除いて、いずれの用量においても自発運動に対する作用は認められなかった。

この自発運動に対する作用は用量依存的ではなく、再現性もなかった。Lu AA21004 の 20 及び 40 mg/kg 投与後 24 時間にわたって、後肢又は前肢の握力に有意な変化はみられなかった。しかし、10 mg/kg を投与したラットでは、投与後 24 時間時点で溶媒を投与した動物と比較して、後肢の握力に有意な変化が認められた。いずれの投与量においても、投与後 24 時間の間に協調運動（rotarod）の有意な変化はみられなかった。腎機能を評価する別の試験において、Lu AA21004 の 20 及び 40 mg/kg を経口投与した雄性 Wistar ラットの平均 Cmax はそれぞれ 184 及び 553 ng/mL であった（2.6.2.4.4 を参照）。

2.6.2.4.2 心血管系

2.6.2.4.2.1 電気生理学的試験

：添付資料番号 4.2.1.3-3（参考）、-4（参考）

CHO 細胞に発現させたクローン化ヒト *ether-à-go-go* 関連遺伝子（hERG）イオンチャネル［急速活性型遅延整流カリウム電流（IKr）］に対する Lu AA21004（最終濃度は 10～100,000 nmol/L）の作用を室温下で検討した[4.2.1.3-3]。IC_{50} 値を測定するため、再分極電位

-140 mV での定常状態ピークテイル電流の阻害率（薬剤投与前の対照レベルと比較）を計測した。Lu AA21004 は hERG チャネル電流を比較的弱く、可逆的に阻害した。この阻害率はやや濃度依存的であった。Lu AA21004、ハロペリドール及びドフェチリドの hERG チャネルに対する IC_{50} 推定値は、それぞれ 3300（985 ng/mL）、170（64 ng/mL）及び 8（3.5 ng/mL）nmol/L であった。

CHO 細胞に発現させたクローン化ヒト心筋 SCN5A ナトリウムイオンチャネルに対する Lu AA21004（最終濃度は 10～100,000 nmol/L）の電気生理学的作用を検討した[4.2.1.3-4]。SCN5A チャネルは、-80 mV から-5 mV にかけての段階的な（各段階 10～20 msec）電圧変化により活性化された。Lu AA21004 はピーク電流を阻害し、IC_{50} 値は 930 nmol/L（278 ng/mL）であった。ウォッシュアウトにより、このピーク電流は部分的に回復した。なお、SCN5A 電流の活性化及び不活性化速度には顕著な作用は認められなかった。

2.6.2.4.2.2 心電図検査

：添付資料番号 4.2.1.3-5（参考）、-6（評価）-7（参考）、-8（参考）、4.2.3.2-11（評価）、-12（評価）、-15（評価）

α-クロラローズで麻酔した人工呼吸下の雄性ニュージーランドホワイトウサギ（n=5）を用い、Lu AA21004（0.6, 2, 6 及び 10 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の心電図（ECG）への影響を検討した[4.2.1.3-7]。心拍数（HR）及び左心室内圧×心拍数（LVP*HR）は 10 mg/kg 投与群で有意に上昇し、無作用量（NOEL）は 6 mg/kg であった（平均 Cmax：364 ng/mL）。Lu AA21004 の投与により、ECG 波形に生物学的に有意な変化は認められず、催不整脈作用の兆候、再分極パターンの変化（U 波）、ECG 時間間隔（PQ、QRS、QT 及び QTc）、平均動脈圧（MABP）、LVP 又は dLVP/dt への有意な作用も確認されなかった。上記パラメータの NOEL は 10 mg/kg であり、Lu AA21004 の平均 Cmax は 828 ng/mL であった。

スリング内に立たせた雄の無麻酔ビーグル犬を用いた心血管系予備試験で、Lu AA21004（1, 3 及び 6 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の ECG への影響を検討した（n=1-2）[4.2.1.3-5]。Lu AA21004 投与前（20 分間）、投与中（60 分間）及び投与後（120 分間）に ECG を記録し、ECG（双極標準肢誘導 I、II、III、増高単極肢誘導 aVR、aVL、aVF、胸部誘導 V_{10} 及び CV5RL）と血圧（頸動脈カテーテルを介す）の連続的なモニタリングを行った。

自動キャリパーを使用して ECG の時間間隔（PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、RR 間隔及び P 波幅）及び R 波の振幅を測定し、全ての ECG 波形をモニタリングして、形や極性の変化、不整脈の有無を調べた。その結果、ECG の時間間隔に変化はみられなかった。Lu AA21004 の 3 及び 6 mg/kg の静脈内投与中、T 波形（振幅と極性）にわずかな変化がみられた。QT 間隔を HR に対してプロットして投与の影響を評価した結果、全てのプロットは Osborne 及び Leach によって定義された正常範囲の 95%信頼区間内であった[26]。Lu AA21004 の 1, 3 及び 6 mg/kg 投与後の平均 Cmax はそれぞれ 66, 268 及び 435 ng/mL であったが、これらの値はほとんどが持続投与終了時に得られた。

スリング内に立たたせた雌雄の無麻酔ビーグル犬を用いた心血管系本試験で、Lu AA21004（0.75、1.5 及び 3 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の ECG への影響を検討した（n=6）[4.2.1.3-6]。Lu AA21004 投与前の 20 分間、投与中の 60 分間及び投与後の 120 分間について、連続して双極標準肢誘導（I、II、III）、増高単極肢誘導（aVR、aVL、aVF）、胸部誘導（V10 及び

CV5RL）にて ECG を計測した。ECG 第 II 誘導では、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、RR 間隔、P 波幅、P 及び R 波の振幅等のパラメータを算出した。また、ECG 波形は肉眼的な極性及び QRS 軸の変化、並びに不整脈の有無について検討した。その結果、PR 間隔を除き、薬物による刺激伝導系の変化は認められなかった。Lu AA21004 の各投与量（NOEL<0.75 mg/kg）において、PR 間隔は用量依存的かつ統計学的に有意に延長した。しかし、最大の延長幅（3 mg/kg で 4～5 msec）でもわずかであったため、本変化は生物学的に有意ではないと考えられた。QRS 軸に生物学的に有意な変化は認められず、不整脈も発生しなかった。Cmax はほとんどが持続投与終了時点の 60 分後で観察された。Lu AA21004 の 0.75, 1.5 及び 3 mg/kg 投与後の平均 Cmax はそれぞれ 47, 104 及び 210 ng/mL であった（n=6）。さらに、同用量において、平均 AUC（0～3 hr）はそれぞれ 86, 181 及び 388 ng·hr/mL であった（n=6）。

セボフルラン麻酔下の雌性ビーグル犬に Lu AA21004 を反復静脈内投与し、ECG 及び血行動態への作用を検討した（n=4）[4.2.1.3-8]。Lu AA21004 又は溶媒を橈側皮静脈から連続 3 回持続投与し、用量は漸増した。各回とも、負荷投与（20 分間）の後に、維持投与（40 分間）を実施した。各回の用量（単位：mg/kg）（有効数字 2 桁）は以下の通りである。（1）負荷投与量：0.94、維持投与量：0.08（2）負荷投与量：0.94、維持投与量：0.15、（3）負荷投与量：1.88、維持投与量：0.31。双極標準肢誘導（I、II、III）及び増高単極肢誘導（aVR、aVL、aVF）により ECG を記録した。ECG 第 II 誘導から、以下の ECG パラメータを評価した。PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、RR 間隔、P 波幅及び R 波の振幅。これらのパラメータを 200 分間以上（投与前 20 分間、投与期間 180 分間）、連続的に記録した。PR 間隔は、3 回の各投与期間の投与前平均値（±標準誤差）95.8 ± 3.4 msec から、それぞれ 101.03 ± 6.2、103.2 ± 8.2 及び 102.9 ± 7.5 msec に用量依存的に延長したが、ECG のその他のパラメータに変化は認められなかった。NOEL は 0.94（負荷）+ 0.08（維持）mg/kg 未満であった。

3 回の持続投与における定常状態前に得られた最大曝露量の平均値はそれぞれ 466, 579 及び 1149 ng/mL であった。定常状態における Lu AA21004 の平均曝露量は 115, 199 及び 403 ng/mL であった。

ビーグル犬の 4 週間毒性試験では Lu AA21004 の 3.75, 7.5, 15 mg/kg/日を経口投与し [4.2.3.2-11]、投与 1 週目と 4 週目に心血管パラメータへの作用を評価した。ECG 誘導は、双極標準肢誘導（I、II、III）、増高単極肢誘導（aVR、aVL、aVF）及び胸部誘導（V_{10} 及び CV5RL）とした。心血管パラメータは、ECG 第 II 誘導の PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び RR 間隔、P 波幅及び R 波の振幅とした。また、極性及び QRS 軸の変化、並びに不整脈の有無を ECG 波形から検討した。投与 1 週目は ECG への作用は認められなかった。投与 4 週目では、雌の 7.5 及び 15 mg/kg/日投与群で、PR 間隔がそれぞれ 14.7 及び 16.0 msec 延長した（NOEL=3.75 mg/kg/日）。PR 間隔の延長は HR の低下と相関していたが、Lu AA21004 投与による PR 間隔への影響も否定できない。Lu AA21004 を 15 mg/kg/日投与した雄では QT 間隔の延長（15.3 msec）がみられ、HR の低下を伴っていた。7.5 mg/kg/日投与群の雄においては、QT 間隔は短縮した。QT 間隔データを HR に対してプロットした結果、すべてのプロットはビーグル犬における標準範囲内に含まれることが示された[26]。P 波幅、QRS 間隔、R 波の振幅に生物学的意義のある変化は認められなかった。QRS 軸は正常軸を示し、不整脈の発生はみられなかった。3.75, 7.5 及び 15 mg/kg/日投与群における Lu AA21004 の平均 Cmax（雄／雌）は、それぞれ 101／84, 154／208 及び 731／504 ng/mL であった。

ビーグル犬の 13 週間及び 52 週間毒性試験では Lu AA21004 の 3.75, 5 及び 7.5 mg/kg/日を経口投与した[4.2.3.2-12][4.2.3.2-15]。ECG 誘導は、双極標準肢誘導（I、II、III）及び増高単極肢誘導（aVR、aVL、aVF）とした。また、ECG 第 II 誘導では、P 波幅、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcV 間隔及び RR 間隔を評価した。13 週間毒性試験では、PR 間隔のわずかな変化がみられたが、明確な用量相関性や検査時点間の一貫性が認められず、生理学的変動によるものと考えられた。52 週間毒性試験では、投薬に関連した ECG 変化はみられなかった。13 及び 52 週間毒性試験における高用量群（7.5 mg/kg/日）の Lu AA21004 の平均 Cmax（雄／雌）はそれぞれ 326／272 ng/mL 及び 309／289 ng/mL であった。

2.6.2.4.2.3 心拍数

: 添付資料番号 4.2.1.3-5（参考）、-6（評価）、-7（参考）、-8（参考）、-9（参考）、-11（参考）、4.2.3.2-11（評価）、-12（評価）、-15（評価）

Lu AA21004 の 10-3000 nmol/L の濃度範囲における、ラット摘出右心房収縮力への影響及びβ受容体作動薬（イソプレナリン）に対する反応の修飾作用を *ex vivo* 試験で評価した[4.2.1.3-9]。

本試験条件下において、Lu AA21004 によるラット摘出右心房の自発的な HR に直接的な変時作用はみられなかったが、イソプレナリンの濃度－反応曲線は変化した。Lu AA21004 の低濃度（≤300 nmol/L、名目値）でイソプレナリンの作用は増強されたが、高濃度（3000 nmol/L、名目値）ではイソプレナリンの変時作用が非競合的に弱まる傾向が示された。しかし、後に酸素ガスのバブリング中に溶液中の Lu AA21004 が急速に分解されることが判明したため、本試験から得られたデータの解釈には注意が必要である[4.2.1.3-9]。すなわち、酸素でバブリングすると、5 分後には Lu AA21004 の 75%が分解し、30 分後までに 80%以上が分解する可能性が示されている。本試験では 30 分以上適用後に変時作用を測定したため、Lu AA21004 の最大曝露量は 600 nmol/L 未満に減少したものと推測される。

ヒプノルム及びヒプノベルで麻酔し、ガラミンで不動化した人工呼吸下のモルモットを用いて、Lu AA21004（5, 10 及び 20 mg/kg 静脈内持続投与）の HR への作用を評価した[4.2.1.3-11]。Lu AA21004（10 及び 20 mg/kg）投与後、本試験観察期間中（120 分間）、HR は有意に低下した（溶媒, 10 及び 20 mg/kg 投与時のベースラインからの最大変化値は、それぞれ 38.9, -26.3 及び -17.9 beats/min）。

α-クロラローズで麻酔した人工呼吸下の雄性ニュージーランドホワイトウサギを用いて、Lu AA21004（0.6, 2, 6 及び 10 mg/kg を 1 時間静脈内投与）の HR への作用を検討した[4.2.1.3-7]。Lu AA21004 の 10 mg/kg 投与後、HR は有意に上昇した（平均 Cmax：828 ng/mL）。1 時間静脈内投与後、HR の最大増加率は約 20%であった。

スリング内に立たせた雄の無麻酔ビーグル犬を用いた心血管系予備試験で、Lu AA21004（1, 3 及び 6 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の HR への作用を検討した（n=1-2）[4.2.1.3-5]。1 時間静脈内投与中、6 mg/kg 投与群で HR の増加が認められたが、投与後に標準値に戻った。Lu AA21004 の 1, 3 及び 6 mg/kg 投与後の平均 Cmax は、それぞれ 66, 268 及び 435 ng/mL であった。

スリング内に立たせた雌雄の無麻酔ビーグル犬を用いた心血管系本試験で、Lu AA21004（0.75, 1.5 及び 3 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の HR に及ぼす影響を検討した（n=6）

[4.2.1.3-6]。その結果、本薬に関連した HR 変化は認められなかった。本薬 3 mg/kg 投与後の平均 Cmax は 210 ng/mL であった（n=6）。

セボフルラン麻酔下の雌性ビーグル犬に Lu AA21004 を反復静脈内持続投与し、HR への作用を検討した（n=4）[非 GLP 試験、4.2.1.3-8]。本試験において、Lu AA21004 投与による HR への作用は認められなかった。定常状態における Lu AA21004 の高維持量の平均曝露量は 403 ng/mL であった。一方、定常状態前の最大曝露量は 1149 ng/mL であった。

ビーグル犬における 4 週間毒性試験（3.75, 7.5 及び 15 mg/kg/日）の投与 1 週目では、HR への影響はなかった[4.2.3.2-11]。4 週目には、15 mg/kg/日投与群において、HR がベースラインから平均 24.8 beats/min 低下した（NOEL=7.5 mg/kg/日における Lu AA21004 平均 Cmax は 154／208 ng/mL[雄／雌]）。

ビーグル犬における 13 週間毒性試験[4.2.3.2-12]及び 52 週間毒性試験[4.2.3.2-15]では、3.75, 5 及び 7.5 mg/kg/日を投与したが、投薬に起因した HR への作用は認められなかった。13 及び 52 週間毒性試験の高用量群（7.5 mg/kg/日）における Lu AA21004 の Cmax（雄／雌）は、それぞれ 326／272 ng/mL 及び 309／289 ng/mL であった。

2.6.2.4.2.4 血圧

：添付資料番号 4.2.1.3-5（参考）、-6（評価）、-7（参考）、-8（参考）、-11（参考）、4.2.3.2-11（評価）、-12（評価）、-15（評価）

ヒプノルム及びヒプノベルで麻酔し、ガラミンで不動化した人工呼吸下のモルモットを用いて、Lu AA21004（5, 10 及び 20 mg/kg 静脈内持続投与）の動脈圧への作用を評価した[4.2.1.3-11]。溶媒投与ではわずかな昇圧作用がみられたのに対し、Lu AA21004 の 5 mg/kg 投与では、平均血圧のわずかな低下（60 分後におけるベースラインからの変化量=-0.3 mmHg）が認められた。Lu AA21004 の 10 及び 20 mg/kg では、溶媒と同程度のわずかな昇圧が認められた（60 分後におけるベースラインからの変化量=Lu AA21004 の 10 及び 20 mg/kg で、それぞれ 3.9 及び 3.3 mmHg）。

α-クロラローズで麻酔した人工呼吸下の雄のニュージーランドホワイトウサギを用いて、Lu AA21004（0.6～10 mg/kg を 1 時間静脈持続投与）の動脈圧への作用を検討した[4.2.1.3-7]。本薬投与後、平均血圧は統計学的に有意な上昇を示さなかった。Lu AA21004 の 10 mg/kg 投与後の平均 Cmax は 828 ng/mL であった。

スリング内に立たせた雄の無麻酔ビーグル犬を用いた心血管系予備試験で、Lu AA21004（1～6 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の動脈圧への作用を検討した（n=1-2）[4.2.1.3-5]。Lu AA21004 の 6 mg/kg を投与したイヌ 2 例において、収縮期及び拡張期血圧は 25 mmHg を上回るほど上昇したが、1 及び 3 mg/kg 投与群では明確な上昇は認められなかった。Lu AA21004 の 1, 3 及び 6 mg/kg 投与後の平均 Cmax はそれぞれ 66, 268 及び 435 ng/mL であった。

スリング内に立たせた雌雄の無麻酔ビーグル犬を用いた心血管系本試験で、Lu AA21004（0.75, 1.5 及び 3 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の動脈圧への作用を検討した（n=6）[4.2.1.3-6]。Lu AA21004 に関連した動脈圧の変化は認められなかった。Lu AA21004 の 3 mg/kg 投与後の平均 Cmax は 210 ng/mL であった（n=6）。

セボフルラン麻酔下の雌性ビーグル犬への反復静脈内持続投与によって、Lu AA21004 の動脈圧の作用を検討した（n=4）[4.2.1.3-8]。Lu AA21004 投与後、動脈圧は用量依存的に低下した。高維持量において、動脈圧はベースラインから 6～7 mmHg 低下し、その際の平均曝露量は 403 ng/mL であった。

イヌを用いた 4, 13 及び 52 週間毒性試験でも Lu AA21004 の動脈圧への作用を検討した。4 週間毒性試験では、Lu AA21004 の動脈圧への作用は認められなかった。本試験での動脈圧に関する NOEL は 15 mg/kg/日で、Lu AA21004 の Cmax（雄／雌）はそれぞれ 731／504 ng/mL であった[4.2.3.2-11]。13 週間毒性試験[4.2.3.2-12]及び 52 週間毒性試験[4.2.3.2-15]では、Lu AA21004 の動脈圧への作用は認められなかったが、7.5 mg/kg/日を投与した雄で 26 週目に、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧にわずかながら統計学的に有意な上昇が認められた。投与 52 週目には、同投与群で統計学的に有意ではないが、同様な所見が確認された。本試験中、雌のいずれの投与群においても、Lu AA21004 投与による作用は認められなかった。これらの所見は生物学的変動範囲内の変化と考えられる。13 及び 52 週間毒性試験における、高用量群（7.5 mg/kg/日）の Lu AA21004 の Cmax（雄／雌）は、それぞれ 326／272 及び 309／289 ng/mL であった。

α-クロラローズで麻酔した人工呼吸下の雄のニュージーランドホワイトウサギを用いて、Lu AA21004（0.6, 2, 6 及び 10 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の左心室圧（LVP）への作用を検討した[4.2.1.3-7]。その結果、LVP 及び左心室圧の変化率（dLVP/dt）に Lu AA21004 による影響は認められなかった。NOEL は 10 mg/kg で平均 Cmax は 828 ng/mL であった。

セボフルラン麻酔下の雌性ビーグル犬への反復静脈内持続投与によって、Lu AA21004 の LVP、dLVP/t、冠動脈及び大動脈血流への作用を検討した（n=4）[4.2.1.3-8]。その結果、LVP 及び dLVP/dt に Lu AA21004 の影響は認められず、冠動脈及び大動脈血流にも作用しなかった。高用量での定常状態における平均曝露量は 403 ng/mL であった。

2.6.2.4.3 呼吸系

：添付資料番号 4.2.1.3-5（参考）、-6（評価）、-8（参考）、-9（参考）、-10（参考）、-11（参考）、-12（評価）、

モルモット気管を用いたバイオアッセイで Lu AA21004（10～10,000 nmol/L）の β_2 受容体への作用を検討した[4.2.1.3-10]。雄 Hartley 系モルモットから気管輪を分離した。これらの気管輪を交互に縫合し（気管鎖）、生理食塩水を満たした浴槽内に吊るし、酸素 95%と二酸化炭素 5%混合ガスで連続的に生理食塩水をバブリングした。本試験の条件下及び名目濃度において、Lu AA21004 は β_2 受容体アゴニスト活性を示さなかった。しかし、酸素ガスのバブリング中に Lu AA21004 が急速に分解されることが確認されており、バブリング 5 分後には Lu AA21004 の 75%を超える量が、30 分間後には 80%を超える量が分解される可能性が示唆されているため[4.2.1.3-9]、本試験における結論は注意する必要がある。本試験では 30 分間以上適用後に β_2 受容体アゴニスト活性を測定したため、Lu AA21004 の最大曝露量は 2000 nmol/L 未満に減少したものと推定される。

ヒプノルム及びヒプノベルで麻酔し、ガラミンで不動化した人工呼吸下の雄 Dunkin Hartley モルモットを用いて、Lu AA21004（5, 10 及び 20 mg/kg 静脈内持続投与）の気道抵抗（R_L）及び動肺コンプライアンス（Cdyn）への作用を検討した（n=8／投与群）[4.2.1.3-11]。選択的

β_2受容体作動薬サルブタモールとは異なり、Lu AA21004 の静脈内投与による R_L や Cdyn に対する作用はほとんど又は全くみられなかった。さらに、Lu AA21004（5, 10, 又は 20 mg/kg）は ACh の静脈内投与後の R_L の上昇やそれに伴う Cdyn の低下にさほど影響しなかったことから、β_2受容体アゴニスト作用を有しないことが裏付けられる。

Lu AA21004（10～40 mg/kg）の経口投与後、無麻酔下で雄性 Wistar ラットの呼吸機能を全身プレチスモグラフ法で測定した[4.2.1.3-12]。その結果、20 mg/kg 以下の用量では呼吸系パラメータに対する生物学的に有意な悪影響は認められなかった。40 mg/kg 投与後には、最大呼気流量に有意な低下が認められた。40 mg/kg までの用量において、気管支収縮作用（気管支収縮の指数である呼吸抵抗指数[Penh]の上昇で間接的に評価）はみられなかった。

スリング内に立たせた雄の無麻酔ビーグル犬を用いた心血管系予備試験で、Lu AA21004（1～6 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の呼吸機能への影響を検討した（n=1-2）[4.2.1.3-5]。Lu AA21004 を投与したすべてのイヌで、動脈血 pH、酸素分圧（pO_2）及び血液中のヘモグロビン（Hgb）飽和量が投与前に比べて低下した。この所見は動脈血二酸化炭素分圧（pCO_2）の上昇を伴っていた。Lu AA21004 の 1 mg/kg に比べて、3 及び 6 mg/kg を投与したイヌでやや強い影響が認められた。呼吸数の増加は 1 例のイヌ（6 mg/kg）でのみ認められ、呼吸は浅くなっていた。Lu AA21004 の 1, 3 及び 6 mg/kg 投与後の平均 Cmax 値（n=2）はそれぞれ 66, 268 及び 435 ng/mL であった。

スリング内に立たせた雌雄の無麻酔ビーグル犬を用いた心血管系本試験で、Lu AA21004（0.75, 1.5 及び 3 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の呼吸機能への影響を検討した（n=6）[4.2.1.3-6]。すべての用量群で、呼吸パラメータに変化が認められた。Lu AA21004 の投与中及び投与後、動脈血 pH（NOEL=1.5 mg/kg）が用量依存的に低下し、pCO_2 が用量依存的に上昇したが、これらは統計学的に有意な変化ではなかった（NOEL=3 mg/kg）。溶媒投与群を含むすべての投与群で、動脈血 pO_2、Hgb 飽和量及び呼吸数の低下が認められたが、いずれも用量依存的な変化ではなかった（NOEL=3 mg/kg）。本試験の期間中、すべての投与群で呼吸数はイヌの標準範囲内にとどまっていたが、初回投与後 30 分間に顕著な呼吸数の低下がほとんどの投与群で認められたことから、動物の馴化が完全でなかった可能性が考えられる。Lu AA21004 の 0.75, 1.5,及び 3 mg/kg 投与後の平均 Cmax（n=6）は、それぞれ 47, 104 及び 210 ng/mL（CV 値 23%～49%）であった。

セボフルラン麻酔下の雌性ビーグル犬への反復静脈内持続投与によって、Lu AA21004 の呼吸機能への作用を検討した（n=4）[4.2.1.3-8]。本試験の期間中、Lu AA21004 投与群及び溶媒投与群において、動脈血の pO_2 及び Hgb 飽和度が低下したが、動脈血の pH や二酸化炭素分圧に影響はみられなかった（pH や pCO_2 は時間や用量に依存して変動しなかった）。Lu AA21004 の 3 用量の定常状態での平均曝露量はそれぞれ 115, 199 及び 403 ng/mL であった。

2.6.2.4.4 腎・泌尿器系

：添付資料番号 4.2.1.3-13（評価）

ラットを用いた反復投与毒性試験で腎毒性が認められたため、雌雄の Wistar ラットに 20 及び 40 mg/kg BID の用量で Lu AA21004 を経口投与し、腎機能への影響を検討した[4.2.1.3-13]。Lu AA21004 を 10 時間間隔で 1 日 2 回、5 日間投与した。投与 5 日目の午前にラットに生理食塩水を経口負荷した（20 mL/kg）。30 分後、ラットに被験物質又は溶媒を単回投与し、代

謝ケージに個別に収容し、その後 6 時間は絶食、絶水とした。投与 5 日目の初回投与後から約 10 時間後に、2 回目の投与を行い、24 時間の尿サンプルを採取が終了した後に、動物を代謝ケージから取り出した。本試験で評価したパラメータは以下の通りである。体重、尿量、pH、ナトリウム、カリウム、クロライド、浸透圧、アルブミン、赤血球数、N-アセチル-ベータ-D-グルコサミン（NAG）及び血漿クレアチニン。

Lu AA21004 の 20 mg/kg では、尿パラメータに有意な変化はみられなかった。しかし、40 mg/kg では、次のような有意な変化が認められた：2～6 時間の尿量減少（雄ラット）、0～2 時間の尿中ナトリウムの増加（雄ラット）、2～6 時間の尿中クロライドの減少（雄ラット）、0～2 時間の尿中クロライドの増加（雌ラット）、0～2 時間の浸透圧及びアルブミンの増加（雄ラット）。その他の尿パラメータに有意な変化は認められなかった。なお、40 mg/kg 投与群の尿量が特に 2～6 時間の採取期間において不十分であったため、いくつかのパラメータでは統計学的な比較は行わなかった。

雄及び雌ラットに対する Lu AA21004 の 20 mg/kg 投与後の平均 Cmax はそれぞれ 184 及び 288 ng/mL で、40 mg/kg 投与後の平均 Cmax はそれぞれ 553 及び 677 ng/mL であった。Tmax 値は 3～4 時間であった。

2.6.2.4.5 胃腸管系

：添付資料番号 4.2.1.3-5（参考）、-6（評価）、-14（参考）

イヌで腹痛様症状がみられたため[4.2.1.3-5, 4.2.1.3-6]、ラットを用いた胃腸管系試験を実施した。雄性 Wistar ラットに Lu AA21004 の 20～100 mg/kg を経口投与し、消化管通過時間及び胃内容排出への影響について検討した[4.2.1.3-14]。活性炭投与前 100 分に Lu AA21004 を投与し、活性炭投与の 30 分後にラットを安楽死させ、幽門括約筋からの活性炭の移動距離と胃の重量を測定した。Lu AA21004 投与後、胃の内容物が用量依存的に増加し、100 mg/kg で統計学的な有意差が認められた。Lu AA21004（全ての用量）の投与後、消化管内の活性炭移動距離が溶媒に比べて短縮される傾向が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。Lu AA21004（20, 40 及び 100 mg/kg）投与後、開腹時の平均血漿中濃度はそれぞれ 198, 497 及び 749 ng/mL（n=2）であった。

スリング内に立たせたビーグル犬を用いて、Lu AA21004（1, 3 及び 6 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の心血管系予備試験を実施した[4.2.1.3-5]。主要な一般状態所見は、腹痛様症状及び異常発声（クンクン鳴く）であった。Lu AA21004 の 1, 3 及び 6 mg/kg 投与時の平均 Cmax は、それぞれ 66, 268 及び 435 ng/mL であった（n=2）。

スリング内に立たせた雄雌の無麻酔ビーグル犬を用いて、Lu AA21004（0.75, 1.5 及び 3 mg/kg を 1 時間静脈内持続投与）の心血管系本試験を実施した[4.2.1.3-6]。その結果、1.5 mg/kg 投与群 6 例中 4 例並びに 3 mg/kg 投与群の全例に腹痛様症状が認められた。本試験中の腹痛様症状の重篤度に関しては、一部期間で中等度となった 1 例を除いて、いずれも軽度であった。Lu AA21004 の 1.5 mg/kg 投与群のイヌ 1 例と 3 mg/kg 投与群の 6 例中 5 例で異常発声（クンクン鳴く、吠える）が多くみられた。Lu AA21004 の 0.75, 1.5 及び 3 mg/kg 投与時の平均 Cmax（n=6）はそれぞれ 47, 104 及び 210 ng/mL であった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし

2.6.2.6 総括及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

組換え細胞を用いた Lu AA21004 の *in vitro* 結合親和性及び *in vitro* 機能試験の結果、Lu AA21004 が h5-HT_3、h5-HT_7、及び h5-HT_{1D}受容体アンタゴニスト、h5-HT_{1B}受容体部分アゴニスト、h5-HT_{1A}受容体アゴニスト、及び SERT 阻害作用を有することが明らかとなった。結合親和性や機能試験における効力の順位から、Lu AA21004 は hSERT と h5-HT_3受容体に対して同等の効力を有し（すなわち、Ki 値あるいは Kb 値の差が 3 倍以下）、他の受容体標的については hSERT との比較においてその効力がおよそ 1～2 桁低いことが示された。このプロファイルから、Lu AA21004 が hSERT や h5-HT_3受容体と相互作用し、濃度が上昇するにつれ、その他の標的とも段階的に相互作用していくことが示された。Lu AA21004 は、その薬理作用がリガンド依存性イオンチャネル受容体である 5-HT_3や SERT を介して、さらに高濃度ではそれらに加えて 1 つ以上の G 蛋白質共役受容体を介して、といった 2 つ以上の異なる薬理作用機序を介してもたらされることから、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節作用という新規作用機序を有すると考えられる。

ラットを対象とした場合、rSERT に対する LuAA21004 の活性はヒトの標的に対する活性と同程度であり、r5-HT_{1B}受容体に対する LuAA21004 の効力もヒトの標的に対する効力と同程度であるが、r5-HT_3及び r5-HT_{1D}受容体アンタゴニストとしての効力はヒトの標的に対する効力より高く（試験により 4～10 倍）、r5-HT_{1A}受容体アゴニスト及び r5-HT_7受容体アンタゴニストとしての効力はヒトの標的に対する効力より低い（およそ 10 倍）。このデータから、ラットを用いて測定した Lu AA21004 の *in vivo* での作用は、ヒトに対する作用に比べ、5-HT_3及び 5-HT_{1D}受容体アンタゴニスト作用の影響に関してはやや過大評価され、5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用及び 5-HT_7受容体アンタゴニスト作用の影響に関してはやや過小評価されている可能性がある。*ex vivo* 結合法や *in vivo* 結合法によって測定された複数の標的に対する Lu AA21004 の *in vivo* の効力順位は、*in vitro* の効力順位である r5-HT_3 > rSERT（IC_{50}値を基に比較）および r5-HT_3 > r5-HT_{1B} > r5-HT_{1A}（Ki 値を基に比較）（図 2.6.2.6-1）と一致したものとなっている。

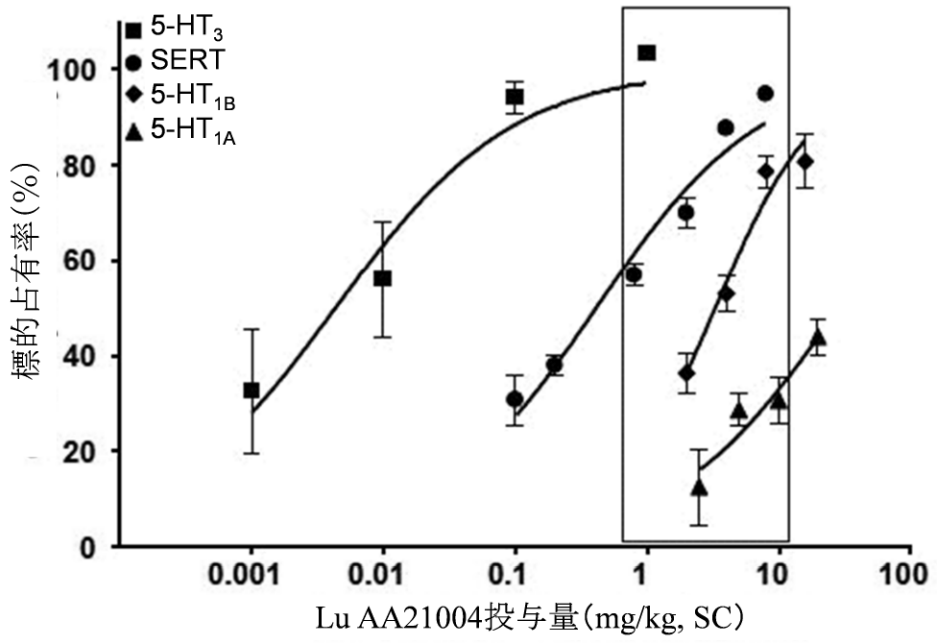


図 2.6.2.6-1　ラットでの Lu AA21004 各投与量における脳内標的占有率

上記の図は、ラットへの Lu AA21004 の *in vivo* 投与による 5-HT_3、5-HT_{1B}、5-HT_{1A}受容体及び SERT の脳内占有率をまとめたものである（[4.2.1.1-41, 4.2.1.1-42, 4.2.1.1-43, Mørk 他[17]]からデータを収集）。ボックス内に臨床用量（50%～90% SERT 占有率）に相当する用量範囲を示す。

急性投与の作用機序試験や行動試験における薬理学的有効用量は、通常 2.5～20 mg/kg の範囲で設定されており、これは SERT 占有率 50%以上に相当する（図 2.6.2.6-1）。用量範囲の最も低いところでは、r5-HT_3受容体及び rSERT の阻害が薬理作用をもたらす可能性が高いものの、用量範囲の最も高いところでは、r5-HT_{1B}受容体の阻害及び r5-HT_{1A}受容体の活性化、さらに r5-HT_{1D}受容体及び 5-HT_7受容体の阻害も薬理作用に寄与する可能性がある。
Lu AA21004 の *in vivo* 標的プロファイルは、上述した多様な作用機序の概念に一致するものである。

マイクロダイアリシス試験では、Lu AA21004 の 2.5～10 mg/kg 急性投与により、脳内細胞外 NE、DA、ACh、HA 濃度が著しく上昇した。さらに、Lu AA21004 の投与により、SSRI であるエスシタロプラム投与時に比べて、細胞外 5-HT 濃度が有意に上昇した。Lu AA21004 投与により見られるこれらの作用について、正確な機序の詳細はいまだ明らかではないが、文献報告では複数の受容体機構が寄与している可能性も指摘されている。すなわち、5-HT_3受容体アンタゴニストは、GABA 作動性及びグルタミン酸作動性ニューロンを介した DRN-前頭前皮質回路の脱抑制により大脳皮質 5-HT 神経伝達機能を増強し、コリン作動性ニューロンへの GABA による抑制を阻害して大脳皮質の ACh 濃度を上昇させる。また、神経終末領域で 5-HT 誘発性の NE 放出を阻害して NE 作動性 LC ニューロンの発火を抑制する（Betry 他によるレビュー）[27]。さらに、5-HT_3受容体アンタゴニストは SSRI によって生成される細胞外 5-HT の増加を促進する[28]。5-HT_{1B}受容体アンタゴニストは、海馬及び皮質辺縁系領域内のコリン作動性ニューロン及びグルタミン酸作動性ニューロンを脱抑制させ、これによって ACh 濃度を上昇させる[29]。加えて、5-HT_{1B}受容体及び 5-HT_{1D}受容体アンタゴニストは、細胞外 5-HT に対する SSRI の効果も促進させる[30][31]。ヒトとラットの標的に対する

効力および活性値の違いから、Lu AA21004 投与によるラット脳内神経伝達物質濃度に対する 5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用及び 5-HT_7受容体アンタゴニスト作用の寄与は、おそらくヒトの脳内での寄与に比べて低い。5-HT_{1A}受容体アゴニストの急性投与により 5-HT ニューロン発火頻度が低下し、これにより終末領域内の 5-HT 放出が減少するが、5-HT_{1A}受容体アゴニストの反復投与により細胞体樹状突起の 5-HT_{1A}自己受容体の脱感作が促進され、これにより SSRI の 5-HT 増加作用が増強される可能性がある[14]。また、5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用により、海馬などの細胞外 NE 濃度が上昇すること[32]、並びに 5-HT_7受容体アンタゴニスト作用が大脳皮質の 5-HT、NE、DA 濃度を高めて、SSRI の 5-HT 増加作用を増強させることが報告されている[33][34]。

細胞外 HA 濃度の上昇に関与している Lu AA21004 の受容体機構は十分に解明されていない。しかし、マイクロダイアリシスに関する研究の文献報告によると、5-HT 濃度の上昇により脳内の HA 放出が促進されることが示されている[35]。

結論として、文献報告により、Lu AA21004 のあらゆる 5-HT 受容体サブタイプへの作用は複数の神経伝達物質の増加に寄与する可能性が高いとの仮説が支持されている。

浸透圧ミニポンプを用いて、5 mg/kg/日の用量で Lu AA21004 を 3 日間連続で皮下投与したところ、VHip において SERT 占有率が 41%を示し、細胞外 5-HT 濃度が対照薬に比べて 200%と有意に上昇した。フルオキセチンをはじめとする定型的な SSRI 抗うつ薬を投与した場合、このような所見は通常は見られない。SSRI 投与の場合、同様の試験条件下で 5-HT を有意に上昇させるためには、約 80%の SERT 占有率と約 14 日間の投与期間が必要となる[36]。また、浸透圧ミニポンプを用いた Lu AA21004 の 3 日間連続投与により、対照群と比較して、5-HT（mPFC の SERT 占有率 57～98%）、NE（mPFC 及び VHip の SERT 占有率 98%）、及び DA（mPFC の SERT 占有率 98%）の細胞外濃度が有意に上昇した。特に、Lu AA21004 投与により、NAS で 5-HT 濃度の上昇が見られたが、NE や DA 濃度の上昇は見られなかった。一方、SNRI のデュロキセチンは、NAS における細胞外 DA 濃度を有意に上昇させた[37]。文献報告では、NAS における DA 遊離の調節に 5-HT_3受容体が関与していることが示されている。すなわち、マイクロダイアリシス法による測定において、5-HT_3受容体アゴニストの局所注入により NAS での細胞外 DA 濃度が上昇し、5-HT_3受容体アンタゴニストの同時灌流投与によってこの効果が阻害される[38]。このことから、Lu AA21004 の 5-HT_3受容体アンタゴニスト作用が、NAS での細胞外 DA 濃度に対するデュロキセチンとの作用の違いに寄与している可能性があると考えられる。

5-HT の神経伝達を増強する他の化合物の報告から予測されるように、Lu AA21004 の急性投与により DRN の 5-HT ニューロンの発火活動が抑制された。また、5-HT_{1A}受容体アンタゴニスト WAY-100635 により拮抗されたことから、この抑制作用は 5-HT_{1A}受容体に依存した機構を介していることが示唆される。SERT 占有率 40～50%に相当する用量の Lu AA21004 投与（5 mg/kg/日で浸透圧ミニポンプを用いた皮下投与）により、ミニポンプ埋め込み後 5～10 時間の時点で DRN のニューロンの発火活動に有意な低下が認められた。しかし、ニューロンの発火活動抑制は急速に回復した。すなわち、24 時間後には発火頻度が対照群と同程度にまで回復し、その後 3, 7, 14 日後もこの状態を維持した。これは、発火頻度が対照群と同程度に回復するまでに 7～14 日間の投与が必要となる SSRI フルオキセチンと比較すると、非常に急速な回復である。5-HT_3受容体アゴニスト SR57227 を Lu AA21004 と併用すること

により、Lu AA21004 による DRN のニューロンの発火の急速な低下を抑え、また発火頻度の低下からの回復を遅らせたことから、Lu AA21004 の 5-HT_3 受容体アンタゴニスト作用がこの急速な回復に関与していることが示唆される。Bezold-Jarisch 血圧反射試験において、Lu AA21004 の *in vivo* 5-HT_3 受容体アンタゴニスト作用が示されたことからも、5-HT_3 受容体アンタゴニスト作用が Lu AA21004 の薬理作用に寄与しているという仮説は支持される。

マウスの尾懸垂試験や強制水泳試験により、Lu AA21004 の抗うつ薬様プロファイルが示されている。一方、Lu AA21004 はラットの慢性軽度ストレスによるうつ病モデルでは作用を示さなかった。臨床的に有効な抗うつ薬はこの動物モデルで有効性を示すことがよく知られている。本試験においても対照薬イミプラミン投与により、スクロース溶液摂取量に有意な効果が見られており、Lu AA21004 の本試験において有効性を示さなかった理由は現在のところ不明である。マウスの新規性誘発摂食抑制試験では、Lu AA21004 投与により持続的な抗不安／抗うつ様作用が見られ、これらの行動への効果は海馬可塑性の増強、すなわち細胞増殖や成熟の促進を示唆する知見とよく一致した。

結論として、Lu AA21004 の *in vivo* プロファイルとして、SSRI、SNRI、NaSSA とは異なるセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節作用という作用機序を介した、抗うつ作用が明らかとなった。

2.6.2.6.2 副次的薬理試験

ラットの恐怖条件付け誘発発声試験、社会的相互作用試験といった一般的な行動評価試験により、Lu AA21004 の抗不安薬様プロファイルが示されている。ラットの社会的相互作用試験では、わずかな rSERT 占有率（20%未満）しか示さない用量で Lu AA21004 の作用が認められており、5-HT_3 受容体アンタゴニスト作用を介している可能性が高い。これは、本モデルにおける選択的 5-HT_3 受容体アンタゴニストが非常に強い抗不安様作用を示したとする Jones 他[39]の文献報告に一致している。

ラットの文脈的恐怖条件付け試験及び NOR では、約 90%の SERT 占有率に相当する用量の Lu AA21004 の投与により、有効性が認められた。また、これらの評価系では、90%以上の SERT 占有率に相当する用量の SSRI エスシタロプラムでも作用が認められた[40][41]。しかし、エスシタロプラムやデュロキセチンとは異なり、Lu AA21004 は 0.1 mg/kg という低用量の投与によっても 5-HT 欠乏による認知機能障害を改善した。さらに、5-HT_3 受容体アンタゴニストや 5-HT_{1A} 受容体アゴニストを用いた検討から、Lu AA21004 の本試験における認知機能改善作用は、これら受容体に対する作用が寄与している可能性が考えられた。これらの所見から、Lu AA21004 が SSRI や SNRI とは異なる作用機序 (5-HT_3 受容体アンタゴニスト作用や 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用) を介して認知機能の改善効果をもたらしていることが示唆される。

Lu AA21004 投与により、中枢性感作（マウスのホルマリン誘発モデル）や神経障害性の疼痛（圧迫性神経損傷モデル）を伴う疼痛モデルで鎮痛作用が見られたが、カラゲニン誘発炎症性疼痛に対しては効果が見られなかった。

SSRI や SNRI といった抗うつ薬の多くは、ヒトへの投与開始後に性機能障害を惹起する。SSRI であるフルオキセチンとは異なり、Lu AA21004 を慢性投与した場合、高レベルの SERT 占有率に相当する用量（投与後 8～9 時間に 70%超）を投与した後であっても、雄性ラット

の性行動に対する影響は見られなかった。性行動の制御には、5-HT、NE、DA といった複数の神経伝達物質系が関与しており、多くの 5-HT 受容体サブタイプがその役割を果たしている。雄性ラットで性機能障害を惹起しない Lu AA21004 の機序については、今後のさらなる詳細な研究が求められる。5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用や5-HT_{1B}受容体アンタゴニスト作用は雄性ラットの性行動を亢進させることが報告されているが[42][43]、5-HT_3受容体アンタゴニストや5-HT_7受容体アンタゴニストの効果はいまだ不明確である。また、5-HT 受容体サブタイプによる性行動制御は雄雌ラットで異なるため、雌性ラットに対する Lu AA21004 の作用についての予測には注意が必要である。結論として、これらの所見から SSRI や SNRI に比べ、Lu AA21004 投与による性機能への副作用リスクは低くなる可能性が示されていると考えられる。

薬力学試験セクションの総括的な結論

効力試験ならびに副次的薬理試験を要約すると、これら非臨床データから、Lu AA21004 の薬理学的プロファイルは、現在臨床で使用されている SSRI、SNRI、NaSSA や、抗不安薬の薬理学的プロファイルとは著しく異なることが示唆される。また、非臨床の作用機序試験の結果からも、本薬は新規の作用機序であるセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節作用を有する抗うつ薬であり、後シナプス側における複数の 5-HT 受容体サブタイプ及びシナプス前終末における SERT という 2 つの異なる標的クラスの両方に作用し、多様な神経伝達物質（5-HT、NE、DA、ACh、HA 等）の遊離作用を介することで最終的な薬理作用に寄与していると考えられる。

つまり Lu AA21004 は、後シナプス側における5-HT_3アンタゴニスト作用、5-HT_{1A}アゴニスト作用等の 5-HT 受容体に対する直接作用に加えて、シナプス前終末の SERT 阻害作用の両方を併せ持つセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節作用を有する抗うつ薬である。上記作用により、脳内で 5-HT、DA、NE、ACh、HA 等の神経伝達物質が遊離され、それによる臨床的有用性が期待できる新規作用機序の抗うつ薬である。この新規作用機序であるセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節作用を有する抗うつ薬のコンセプトは、世界保健機構の管理する解剖治療化学分類法（Anatomical Therapeutic Classification system）や、欧州神経精神薬理学会が中心となって提唱している向精神薬の新しい分類法（Neuroscience-based Nomenclature）においても、SSRI、SNRI、及び NaSSA とは異なる新規メカニズムとして位置づけられている[1][6]。

全体として、非臨床の薬力学的試験の結果から、Lu AA21004 は臨床における高い忍容性に加え、抗うつ及び抗不安作用を有し、さらに鎮痛及びうつ病に伴う認知機能障害に対する改善作用も持ち合わせている可能性が高いことが明らかとなった。

2.6.2.6.3 安全性薬理試験及びその他の試験

一般状態：

Lu AA21004 の平均曝露量 553 ng/mL 以下では、ラットの行動や自発運動、協調運動、握力に影響は認められず、ラットの中枢神経系や運動協調性に対する有害な作用はないことが示された。イヌを用いた試験では、Lu AA21004 のすべての投与群（0.75, 1.5 及び 3 mg/kg を静

脈内持続投与）で鎮静が発現した。鎮静の発生率や重篤度は用量依存的に上昇した。3 mg/kg 投与群（Cmax 210 ng/mL）では重篤度が中等度であった。

心電図検査：

ビーグル犬を用いた試験では、次項に示す PR 間隔を除き、ECG 間隔に対する Lu AA2004 の影響はみられなかった。平均 Cmax は予備試験では 435 ng/mL 以下で、本試験では 731／504 ng/mL 以下（雄／雌）であった。心電図波形（形、極性）に変化はなく、不整脈もみられなかった。

PR 間隔の延長（表 2.6.2.6-1）：

in vitro における Lu AA21004 の SCN5A ナトリウムイオンチャネルに対する阻害作用の IC_{50} は 930 nmol/L（278 ng/mL）であった。麻酔下イヌを用いた急性静脈内投与試験では、Lu AA21004 投与後に用量依存的な PR 間隔の延長がみられた。Lu AA21004 投与前の値と比べて、PR 間隔は 5.2～7.4 msec 延長した。定常状態における Lu AA21004 の平均曝露量は低、中及び高用量群でそれぞれ 115, 199 及び 403 ng/mL であった。Lu AA21004 を静注した無麻酔下イヌにおいても同様の所見が認められ、すべての投与群において統計学的に有意な PR 間隔の延長（高用量群で最大 4～5 msec）がみられた。この時の平均 Cmax の範囲は 47～210 ng/mL であった。イヌの 4 週間毒性試験では、Lu AA21004 の 7.5 及び 15 mg/kg 投与群において、投与 4 週目に雌の PR 間隔がそれぞれ 14.7 及び 16.0 msec（ベースラインに比べて）延長した。NOEL は 3.75 mg/kg であり、この用量の平均 Cmax 値は 84 ng/mL であった。PR 間隔の延長は HR の減少と相関していた。イヌの 13 週間及び 52 週間毒性試験（Cmax：326 ng/mL）や麻酔下ウサギ（Cmax：828 ng/mL）では、PR 間隔の延長はみられなかった。上記の通り、臨床最大投与量 20 mg/日投与時の曝露量（Cmax＝33 ng/mL, 2.7.2, 表 2.7.2.3-2）の約 10 倍を下回る曝露量では、Lu AA21004 の長期投与による PR 間隔への影響はないものと考えられる。イヌ 4 週間毒性試験でみられた PR 間隔の延長も、HR と逆相関していた。

表 2.6.2.6-1　PR 間隔に関する所見

動物種	投与量（経路）	PR 間隔に関連する結果	NOEL の曝露量 (Cmax)	添付資料番号
SCN5A ナトリウムイオンチャネル	in vitro	IC_{50}= 930 nmol/L (278 ng/mL)	-	[4.2.1.3-4]
ウサギ／ニュージーランドホワイト（麻酔下）	0.6～10 mg/kg（静脈内持続投与）	PR 延長なし NOEL 10 mg/kg	828 ng/mL	[4.2.1.3-7]
イヌ／ビーグル犬（麻酔下）	負荷量 + 維持用量 (mg/kg): a: 0.94 + 0.08 b: 0.94 + 0.15 c: 1.88 + 0.31 （静脈内持続投与）	NOEL なし	<115 ng/mL（定常状態の曝露量）	[4.2.1.3-8]
イヌ／ビーグル犬（無麻酔下）	0.75、1.5、3 mg/kg（静脈内持続投与）	すべての投与群で PR 延長あり 高用量群で 4～5 msec の延長 NOEL なし	<47 ng/mL	[4.2.1.3-6]
イヌ／ビーグル犬（無麻酔下）	3.75, 7.5, 15 mg/kg/日（強制経口投与）	7.5、15 mg/kg（雌）に 14.7、16 msec の PR 延長あり NOEL 3.75 mg/kg	4 週間： 3.75 mg/kg/日： 101／84 ng/mL（雄／雌）	[4.2.3.2-11]
イヌ／ビーグル犬（無麻酔下）	3.75, 5, 7.5 mg/kg/日（強制経口投与）	PR 延長なし NOEL 7.5 mg/kg	13 週間： 7.5 mg/kg/日： 326／272 ng/mL（雄／雌）	[4.2.3.2-12]
イヌ／ビーグル犬（無麻酔下）	3.75, 5, 7.5 mg/kg/日（強制経口投与）	PR 延長なし NOEL 7.5 mg/kg	52 週間： 7.5 mg/kg/日： 309／289 ng/mL（雄／雌）	[4.2.3.2-15]

本表にはこのセクションで説明した内容のみを表示する。

心拍数の変化：

麻酔下ウサギの高用量群では心拍数（HR）が上昇（平均 Cmax：828 ng/mL）したが、麻酔下モルモットの 10 及び 20 mg/kg（静脈内持続投与）投与群では HR が低下した。また、無麻酔下ビーグル犬に 6 mg/kg（平均 Cmax：435 ng/mL）を静注した結果、HR が上昇した。上記を下回る曝露量では変化がみられなかった。イヌ 4 週間毒性試験では、高用量群（731／504 ng/mL[雄／雌]）で HR の低下が認められた。NOEL における曝露量は雄及び雌でそれぞれ 154 及び 208 ng/mL となり、臨床最大用量 20 mg 投与時の曝露量（Cmax：33 ng/mL, 2.7.2, 表 2.7.2.3-2）のおよそ 5～7 倍であった。イヌ 13 週間及び 52 週間毒性試験では、326 ng/mL まで影響がみられなかった。Lu AA21004 投与後の反応の差は、曝露の程度と期間に依存するものとみられる（長期にわたる高曝露下では、HR が低下）。

血圧の変化（表 2.6.2.6-2）：

ビーグル犬に 6 mg/kg（平均 Cmax：435 ng/mL）を静脈内投与すると、動脈圧の上昇が認められた。より低い曝露（268 ng/mL 以下）では影響はなかった。イヌ 4 週間及び 13 週間毒性試験では血圧に変化がみられなかった。イヌ 52 週間毒性試験では雄に NOEL（平均 Cmax：309 ng/mL）でわずかな血圧上昇がみられたが、生理的変動範囲内であり毒性学的意義はない。

麻酔下ウサギでは血圧に変化はみられず、麻酔下モルモットでは低用量にわずかな血圧低下が確認された。

麻酔下ウサギでは 10 mg/kg（平均 Cmax：828 ng/mL）で LVP に大きな影響は認められず、麻酔下イヌにおいても 403 ng/mL（定常状態の平均曝露量）まで LVP、dLVP/dt、冠動脈血流及び大動脈血流に変化はみられなかった。

表 2.6.2.6-2　血圧 - 関連所見

動物種	用量（経路）	血圧に関連する結果	NOEL の曝露量（Cmax）	添付資料番号
モルモット／Dunkin-Hartley（麻酔下）	5, 10, 20 mg/kg（静脈内持続投与）	5 mg/kg で BP にわずかな減少 NOEL 20 mg/kg	未測定	[4.2.1.3-11]
ウサギ／ニュージーランドホワイト（麻酔下）	0.6～10 mg/kg（静脈内持続投与）	BP 変化なし NOEL 10 mg/kg	828 ng/mL	[4.2.1.3-7]
イヌ／ビーグル（無麻酔下）	1, 3, 6 mg/kg（静脈内持続投与）	高用量群の BP が増加 NOEL 3 mg/kg	268 ng/mL（雄）	[4.2.1.3-5]
イヌ／ビーグル犬（麻酔下）	負荷量 + 維持用量 (mg/kg): a: 0.94 + 0.08 b: 0.94 + 0.15 c: 1.88 + 0.31 （静脈内持続投与）	NOEL 1.88 + 0.31	403 ng/mL （定常状態の曝露量）	[4.2.1.3-8]
イヌ／ビーグル（無麻酔下）	3.75, 7.5, 15 mg/kg/日（強制経口投与）	BP 変化なし	4 週： 731／504 ng/mL（雄／雌）	[4.2.3.2-11]
イヌ／ビーグル（無麻酔下）	3.75, 5, 7.5 mg/kg/日（強制経口投与）	BP 変化なし	13 週： 326／272 ng/mL（雄／雌）	[4.2.3.2-12]
イヌ／ビーグル（無麻酔下）	3.75, 5, 7.5 mg/kg/日（強制経口投与）	高用量群の雄でわずかに増加 NOEL は雄雌でそれぞれ 5, 7.5 mg/kg/日	52 週： 5 mg/kg/日：205 ng/mL（雄） 7.5 mg/kg/日：289 ng/mL（雌）	[4.2.3.2-15]

本表にはこのセクションで説明した内容のみを表示する。

結論として、ビーグル犬の場合、205 ng/mL 以下で Lu AA21004 による血圧への影響は認められなかった。冠動脈血流又は心収縮力においても 403 ng/mL（定常状態の平均曝露量）まで何ら影響はみられなかった。

呼吸に対する作用：

摘出したモルモット気管鎖の組織標本を用いて β_2 受容体作動活性を検討した結果、Lu AA21004 の効果はみられなかったが、試験中の被験物質の酸化が成績に影響した可能性がある。

麻酔下モルモットを用いた試験では、最高用量 20 mg/kg の静脈内投与後においても気道抵抗及び動肺コンプライアンスへの明確な作用がみられなかった。また、無麻酔下でラットの呼吸機能に及ぼす影響を調べたところ、20 mg/kg 以下の強制経口投与後には、生物学的に有意な変化は認められなかった。40 mg/kg の経口投与では最大呼気流量が減少したが、気管支収縮作用は認められなかった。

無麻酔下イヌに対する Lu AA21004 静脈内投与後の呼吸器系検査では、動脈血 pH 値が低下し、その NOEL は 1.5 mg/kg（平均 Cmax：104 ng/mL）であった。pCO_2 及び pO_2 については 3 mg/kg（平均 Cmax：210 ng/mL）まで統計学的に有意な作用はみられなかった。

腎・泌尿器系に関する所見：

腎臓に関する試験では、雄及び雌ラットに 20 mg/kg を経口投与したところ（Cmax 値：184/288 ng/mL [雄/雌]）、投与後 24 時間にわたって尿中パラメータに Lu AA21004 投与による影響はみられなかった。40 mg/kg（平均 Cmax：553/677 ng/mL[雄/雌]）投与後は、尿浸透圧や尿中アルブミンに加えて、尿中ナトリウム及びクロライド排泄量の変化も認められた。これらの変化には、性差がみられた。クレアチニンクリアランスの変化はみられなかった。上記から、184 ng/mL を下回る Lu AA21004 曝露量（Cmax）では、腎臓に対する薬理学的作用はないと考えられる。

胃腸管系に関する所見：

ラットを用いた胃腸管輸送試験では、Lu AA21004 の 20, 40 及び 100 mg/kg（平均血漿中濃度:198, 497 及び 749 ng/mL）を経口投与後、胃排出時間に用量依存的な低下が認められたが、小腸における活性炭通過時間はわずかに低下したのみであった。イヌを用いた試験では、Lu AA21004 を 1.5 mg/kg 以上（平均 Cmax：104 ng/mL 以上）静脈内投与した後、腹痛様症状がみられた。

安全性薬理セクションに関する総括的な結論

安全性薬理コアバッテリー試験で使用した用量範囲内において、Lu AA21004 は、中枢神経系、心血管系及び呼吸系にヒトの安全上危惧すべき有害な薬理作用を示さなかった。さらに、胃腸管系や腎・泌尿系に関する試験でも重篤な所見は認められなかった。試験で使用した用量は、ほぼ 3 mg/kg から 40 mg/kg の範囲であった。イヌでみられた主な一般状態所見は鎮静と腹痛様症状であった。

安全性薬理試験で使用した用量の曝露量を表 2.6.2.6-3（*in vitro* 試験）及び表 2.6.2.6-4（*in vivo* 試験）に表示する。表に示した通り、非臨床試験における曝露量（Cmax）は Lu AA21004 の臨床最大投与量 20 mg/日投与時の曝露量（Cmax=33 ng/mL, 2.7.2, 表 2.7.2.3-2）に比べて高い数値を示した。

表 2.6.2.6-3　*in vitro* 安全性薬理試験での Lu AA21004 曝露量

試験系	曝露量	添付資料番号
ラット右心房	10～3,000 nmol/L	[4.2.1.3-9]
CHO 細胞の hERG	10～100,000 nmol/L	[4.2.1.3-3]
CHO 細胞の SCN5A	10～100,000 nmol/L	[4.2.1.3-4]
モルモットの気管軟骨輪（Hartley）	10～100,000 nmol/L	[4.2.1.3-10]

表 2.6.2.6-4　*in vivo* 安全性薬理試験の投与量における Lu AA21004 曝露量

動物種／血統	用量	Cmax (ng/mL)	添付資料番号
ラット／Sprague Dawley （無麻酔下）	10～40 mg/kg （強制経口投与）	未測定	[4.2.1.3-1] [4.2.1.3-2]
ラット／Wistar （無麻酔下）	10, 20, 40 mg/kg （強制経口投与）	未測定	[4.2.1.3-12]
ラット／Wistar （無麻酔下）	20, 40, 100 mg/kg （強制経口投与）	198, 497, 749	[4.2.1.3-14]
ラット／Wistar （無麻酔下）	20 及び 40 mg/kg BID （強制経口投与）	20 mg/kg：184／288（雄／雌） 40 mg/kg：553／677（雄／雌）	[4.2.1.3-13]
ウサギ／ニュージーランドホワイト種 （人工呼吸）	0.6～10 mg/kg （静脈内持続投与）	10 mg/kg: 828	[4.2.1.3-7]
モルモット／Dunkin Hartley （人工呼吸）	5, 10, 20 mg/kg （静脈内持続投与）	未測定	[4.2.1.3-11]
イヌ／ビーグル （無麻酔下）	3.75, 7.5, 15 mg/kg/日 （強制経口投与）	4 週間： 3.75 mg/kg/日：101／84（雄／雌） 7.5 mg/kg/日：154／208（雄／雌） 15 mg/kg/日：731／504（雄／雌）	[4.2.3.2-11]
イヌ／ビーグル （無麻酔下）	3.75, 5, 7.5 mg/kg/日 （強制経口投与）	13 週間： 3.75 mg/kg/日：147／139（雄／雌） 5 mg/kg/日：255／192（雄／雌） 7.5 mg/kg/日：326／272（雄／雌）	[4.2.3.2-12]
イヌ／ビーグル （無麻酔下）	3.75, 5, 7.5 mg/kg/日 （強制経口投与）	52 週間： 3.75 mg/kg/日：133／89（雄／雌） 5 mg/kg/日：205／225（雄／雌） 7.5 mg/kg/日：309／289（雄／雌）	[4.2.3.2-15]
イヌ／ビーグル （無麻酔下）	1, 3, 6 mg/kg （静脈内持続投与）	66, 268, 435	[4.2.1.3-5]
イヌ／ビーグル （無麻酔下）	0.75, 1.5, 3 mg/kg （静脈内持続投与）	47, 104, 210	[4.2.1.3-6]
イヌ／ビーグル （麻酔下）	レベル 1（負荷/維持）： 0.94/0.08（静脈内持続投与） レベル 2（負荷/維持）： 0.94/0.15（静脈内持続投与） レベル 3（負荷/維持）： 1.88/0.31（静脈内持続投与）	レベル 1（最大／定常状態）： 466／115 レベル 2（最大／定常状態）： 579／199 レベル 3（最大／定常状態）： 1149／403	[4.2.1.3-8]

2.6.2.7 参考文献

[1] Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. CNS Drugs. 2014;28(9):855-74.

[2] Nutt DJ. Beyond psychoanaleptics - can we improve antidepressant drug nomenclature? J Psychopharmacol 2009;23(4):343-5.

[3] Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen KG, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. J Med Chem 2011;54(9):3206-21.

[4] Riga MS, Sánchez C, Celada P, Artigas F. Involvement of 5-HT3 receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission. Neuropharmacology. 2016;108:73-81.

[5] Lladó-Pelfort L, Santana N, Ghisi V, Artigas F, Celada P. 5-HT1A receptor agonists enhance pyramidal cell firing in prefrontal cortex through a preferential action on GABA interneurons. Cereb Cortex. 2012;22(7):1487-97.

[6] Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. Pharmacol Ther. 2015;145:43-57.

[7] Pehrson AL, Cremers T, Betry C, van der Hart MG, Jorgensen L, Madsen M, et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters-A rat microdialysis and electrophysiology study. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:133-45.

[8] Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. CNS Spectr. 2014;19(2):121-33.

[9] Mørk A, Montezinho LP, Miller S, Trippodi-Murphy C, Plath N, Li Y, et al. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. Pharmacol Biochem Behav. 2013;105:41-50.

[10] Díaz-Mataix L, Scorza MC, Bortolozzi A, Toth M, Celada P, Artigas F. Involvement of 5-HT1A receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. J Neurosci. 2005;25(47):10831-43.

[11] Leiser SC, Pehrson AL, Robichaud PJ, Sanchez C. Multimodal antidepressant vortioxetine increases frontal cortical oscillations unlike escitalopram and duloxetine--a quantitative EEG study in rats. Br J Pharmacol. 2014;171(18):4255-72.

[12] Artigas F, Perez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. Arch Gen Psychiatry 1994;51(3):248-51.

[13] Artigas F, Adell A, Celada P. Pindolol augmentation of antidepressant response. Curr Drug Targets 2006;7(2):139-47.

[14] Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? Biol Psychiatry 2003;53(3):193-203.

[15] Cremers TI, Wikstrom HW, Den Boer JA, Bosker FJ, Westerink BH, Bogeso KP, et al. The combination of a serotonin reuptake inhibitor and a 5-HT_{2C} antagonist, inverse agonist or partial

agonist. International Application Published Under the Patent Cooperation Treaty (PCT) 2001;World Intellectual Property Organization(WO 01/41701 A2).

[16] Hyttel J, Bogeso KP, Perregaard J, Sanchez C. The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer. J Neural Transm Gen Sect 1992;88(2):157-60.

[17] Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, Zhong H, Lassen AB, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of Major Depressive Disorder. J Pharmacol Exp Ther 2012;340(3):666-75.

[18] Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science 2003;301(5634):805-9.

[19] Reilly JG, McTavish SF, Young AH. Rapid depletion of plasma tryptophan: a review of studies and experimental methodology. J Psychopharmacol 1997;11(4):381-92.

[20] Booij L, Van der Does AJ, Haffmans PM, Riedel WJ, Fekkes D, Blom MJ. The effects of high-dose and low-dose tryptophan depletion on mood and cognitive functions of remitted depressed patients. J Psychopharmacol 2005;19(3):267-75.

[21] Klaassen T, Riedel WJ, van Someren A, Deutz NE, Honig A, van Praag HM. Mood effects of 24-hour tryptophan depletion in healthy first-degree relatives of patients with affective disorders. Biol Psychiatry 1999;46(4):489-97.

[22] Booij L, Van der Does W, Benkelfat C, Bremner JD, Cowen PJ, Fava M, et al. Predictors of mood response to acute tryptophan depletion. A reanalysis. Neuropsychopharmacology 2002;27(5):852-61.

[23] Riedel WJ, Klaassen T, Deutz NE, van Someren A, van Praag HM. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. Psychopharmacology (Berl) 1999;141(4):362-9.

[24] Matsukawa M, Ogawa M, Nakadate K, Maeshima T, Ichitani Y, Kawai N, et al. Serotonin and acetylcholine are crucial to maintain hippocampal synapses and memory acquisition in rats. Neurosci Lett 1997;230(1):13-6.

[25] Prinssen EP, Assie MB, Koek W, Kleven MS. Depletion of 5-HT disrupts prepulse inhibition in rats: dependence on the magnitude of depletion, and reversal by a 5-HT precursor. Neuropsychopharmacology 2002;26(3):340-7.

[26] Osborne BE, Leach GD. The beagle electrocardiogram. Food Cosmet Toxicol 1971;9(6):857-64.

[27] Betry C, Etievant A, Oosterhof C, Ebert B, Sanchez C, Haddjeri N. Role of 5-HT_3 receptors in the antidepressant response. Pharmaceuticals 2011;4:603-29.

[28] Bétry C, Overstreet D, Haddjeri N, Pehrson AL, Bundgaard C, Sanchez C, et al. A 5-HT3 receptor antagonist potentiates the behavioral, neurochemical and electrophysiological actions of an SSRI antidepressant. Pharmacol Biochem Behav. 2015;131:136-42.

[29] Hu XJ, Wang F, Stenfors C, Ogren SO, Kerh J. Effects of the 5-HT_{1B} receptor antagonist NAS-181 on extracellular levels of acetylcholine, glutamate and GABA in the frontal cortex

and ventral hippocampus of awake rats: A microdialysis study. Eur Neuropsych 2007;17(9):580-6.

[30] Malagie I, Trillat AC, Bourin M, Jacquot C, Hen R, Gardier AM. 5-HT_{1B} Autoreceptors limit the effects of selective serotonin re-uptake inhibitors in mouse hippocampus and frontal cortex. J Neurochem 2001;76(3):865-71.

[31] Rollema H, Clarke T, Sprouse JS, Schulz DW. Combined administration of a 5-hydroxytryptamine $(5\text{-HT})_{1D}$ antagonist and a 5-HT reuptake inhibitor synergistically increases 5-HT release in guinea pig hypothalamus in vivo. J Neurochem 1996;67(5):2204-7.

[32] Hajos-Korcsok E, McQuade R, Sharp T. Influence of 5-HT_{1A} receptors on central noradrenergic activity: microdialysis studies using (+/-)-MDL 73005EF and its enantiomers. Neuropharmacology 1999;38(2):299-306.

[33] Matthys A, Haegeman G, Van Craenenbroeck K, Vanhoenacker P. Role of the 5-HT_7 receptor in the central nervous system: from current status to future perspectives. Mol Neurobiol 2011;43(3):228-53.

[34] Wesolowska A, Kowalska M. Influence of serotonin 5-HT(7) receptor blockade on the behavioral and neurochemical effects of imipramine in rats. Pharmacol Rep 2008;60(4):464-74.

[35] Laitinen KS, Tuomisto L, Laitinen JT. Endogenous serotonin modulates histamine release in the rat hypothalamus as measured by in vivo microdialysis. Eur J Pharmacol 1995;285(2):159-64.

[36] El Mansari M, Sanchez C, Chouvet G, Renaud B, Haddjeri N. Effects of acute and long-term administration of escitalopram and citalopram on serotonin neurotransmission: an in vivo electrophysiological study in rat brain. Neuropsychopharmacology 2005;30(7):1269-77.

[37] Kihara T, Ikeda M. Effects of duloxetine, a new serotonin and norepinephrine uptake inhibitor, on extracellular monoamine levels in rat frontal cortex. J Pharmacol Exp Ther 1995;272(1):177-83.

[38] Chen JP, van Praag HM, Gardner EL. Activation of 5-HT_3 receptor by 1-phenylbiguanide increases dopamine release in the rat nucleus accumbens. Brain Res 1991;543(2):354-7.

[39] Jones BJ, Costall B, Domeney AM, Kelly ME, Naylor RJ, Oakley NR, 他. The potential anxiolytic activity of GR38032F, a 5-HT_3-receptor antagonist. Br J Pharmacol 1988;93(4):985-93.

[40] Schilstrom B, Konradsson-Geuken A, Ivanov V, Gertow J, Feltmann K, Marcus MM, et al. Effects of S-citalopram, citalopram, and R-citalopram on the firing patterns of dopamine neurons in the ventral tegmental area, N-methyl-D-aspartate receptor-mediated transmission in the medial prefrontal cortex and cognitive function in the rat. Synapse 2011;65(5):357-67.

[41] Montezinho LP, Miller S, Plath N, Jensen NH, Karlsson JJ, Witten L, et al. The effects of acute treatment with escitalopram on the different stages of contextual fear conditioning are reversed by atomoxetine. Psychopharmacology (Berl) 2010;212(2):131-43.

[42] Fernandez-Guasti A, Escalante A, Agmo A. Inhibitory action of various 5-HT_{1B} receptor agonists on rat masculine sexual behaviour. Pharmacol Biochem Behav 1989;34(4):811-6.

[43] Ahlenius S, Larsson K, Arvidsson LE. Effects of stereoselective 5-HT_{1A} agonists on male rat sexual behavior. Pharmacol Biochem Behav 1989;33(3):691-5.

[44] Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). CNS Spectr. 2015 Apr;20(2):93-7.

[45] Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): blocking 5HT3 receptors enhances release of serotonin, norepinephrine, and acetylcholine. CNS Spectr. 2015 Oct;20(5):455-9.

[46] Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): actions at serotonin receptors may enhance downstream release of four pro-cognitive neurotransmitters. CNS Spectr. 2015 Dec;20(6):515-9.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 11
2.6.3.3 副次的薬理試験 32
2.6.3.4 安全性薬理試験 39
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 46

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：Lu AA21004

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
効力を裏付ける試験						
In vitro 試験						
5-HT_3 アンタゴニスト放射性リガンドを用いた h5-HT_3 受容体結合親和性	CHO 細胞	In vitro	[redacted]		4.2.1.1-1	評価
CEREP スクリーニングパネル: hD_1, hH_2, hδ2, hμ, h5-HT_{5A}, h5-HT_6, h5-HT_7, Na^+ チャネル	ヒト型受容体を発現する種々の細胞株	In vitro			4.2.1.1-2	評価
アゴニスト放射性リガンドの置換によるクローン化 h5-HT_7 受容体への結合親和性	h5-HT_7 受容体を発現する CHO 細胞	In vitro			4.2.1.1-3	評価
h5-HT_{1D} 受容体における[^{3}H]-5-HT 放射性リガンドを用いた結合親和性と細胞 2 電子スペクトル (CDS) を用いた機能活性	CHO 細胞	In vitro			4.2.1.1-4	評価
[^{3}H]5-HT 放射性リガンドを用いた h5-HT_{1E} および h5-HT_{1F} 結合						
[^{3}H]BRL43694 を用いた r5-HT_3 結合						
h5-HT_{1B} 受容体におけるアゴニストトレーサー[^{3}H]-5-HT の置換による親和性と GPTγS アッセイによる機能的活性	HeLa 細胞	In vitro	H. Lundbeck A/S		4.2.1.1-5	参考
cAMP アッセイにおける機能的活性						
5-HT 放射性リガンドの置換による h5-HT_{1A} 受容体親和性と GTPγS 結合を用いた h5-HT_{1A} 受容体機能的アゴニストアッセイ	CHO 細胞	In vitro			4.2.1.1-6	参考
[^{3}H]escitalopram の置換による hSERT (5-HTT)への結合親和性	HEK 293 細胞	In vitro			4.2.1.1-7	評価

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

被験物質：Lu AA21004

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
[^{3}H]escitalopram, [^{3}H]nisoxetine, [^{3}H]WIN35,428 の置換による hSERT (5-HTT), hNET, hDAT への結合親和性	PeakRapid 293 細胞	In vitro	Lundbeck Research USA, Inc.	[redacted]	4.2.1.1-8	参考
hSERT (5-HTT), hNET, hDAT における [^{3}H]5-HT, [^{3}H]NE, [^{3}H]DA の取り込み阻害	CHO 細胞					
[^{3}H]mesulergine の置換による h5-HT$_{2B}$ 受容体親和性	CHO 細胞	In vitro	[redacted]		4.2.1.1-9	参考
[^{3}H]GR113808 の置換による h5-HT$_{4C}$ 受容体親和性	CHO 細胞	In vitro			4.2.1.1-10	参考
[^{125}I]α-bungarotoxin の置換による神経 α-BGTX 感受性(α7)受容体への結合親和性	ラット大脳皮質	In vitro			4.2.1.1-11	参考
[^{3}H]cytisine の置換による神経 α-BGTX 非感受性(α4β2)受容体への結合親和性	ラット大脳皮質	In vitro			4.2.1.1-12	参考
[^{125}I]cyanopindolol の置換によるヒト β$_3$ アドレナリン受容体への結合親和性	SK-N-MC 細胞	In vitro			4.2.1.1-13	参考
スクリーニングパネル	種々の試験系	In vitro			4.2.1.1-14	参考
種々の動物種のクローン化 5-HT$_{3A}$ 受容体における電気生理学的作用	アフリカツメガエル卵母細胞および HEK-293 細胞	In vitro	H. Lundbeck A/S		4.2.1.1-15 4.2.1.1-16	参考
蛍光法アッセイにおける h5-HT$_7$ 受容体への機能的活性	HEK-293 細胞	In vitro	Lundbeck Research USA, Inc.		4.2.1.1-17	参考
蛍光測定法による細胞内 Ca^{2+} 測定による h5-HT$_{2B}$ 受容体の機能的アゴニスト／アンタゴニストアッセイ	CHO 細胞	In vitro	[redacted]		4.2.1.1-18	参考
h5-HT$_6$ 受容体の機能的アゴニスト／アンタゴニストアッセイ	CHO 細胞	In vitro			4.2.1.1-19	参考
[^{3}H]LSD リガンドを用いた r5-HT$_7$ 受容体の結合親和性	HEK-293 細胞	In vitro	Lundbeck Research USA, Inc.		4.2.1.1-20	参考

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

被験物質：Lu AA21004

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
cAMP アッセイを用いた r5-HT_7受容体へのアンタゴニスト活性	HEK-293 細胞	In vitro	Lundbeck Research USA, Inc.	[redacted]	4.2.1.1-21	参考
r5-HT_{1D}受容体への結合親和性	CHO 細胞	In vitro	[redacted]		4.2.1.1-22	参考
r5-HT_{1D}受容体へのアンタゴニスト活性	CHO 細胞	In vitro			4.2.1.1-23	参考
[^{125}I]CYP (+30 µmol/L (-)propranolol)を用いた 5-HT_{1B}受容体への結合	ラット大脳皮質	In vitro			4.2.1.1-24	参考
hβ_1および hβ_2アドレナリン受容体への機能的活性	hβ_1: HEK-293 細胞 hβ_2: CHO 細胞	In vitro			4.2.1.1-25	参考
[^{125}I]CYP (+30 µmol/L (-)propranolol)を用いたラット 5-HT_{1B}受容体への Lu AA21004 の結合親和性	ラット大脳皮質					
[^{3}H]8-OH-DPAT を放射性リガンドとしたラット受容体への 5-HT_{1A}結合親和性	ラット大脳皮質	In vitro			4.2.1.1-26	参考
r5-HTT への取り込み阻害	ラットシナプトソーム	In vitro	H. Lundbeck A/S		4.2.1.1-27	参考
代謝物 C-432 (Lu AA25790)へのスクリーニングパネル	種々の試験系	In vitro	[redacted]		4.2.1.1-28	参考
代謝物 C-432 (Lu AA25790)と C-434 (Lu AA34443)の hA_1, hβ_1, hβ_2, hM_2, hµ, h5-HT_{1A}, h5-HT_{2A}, h5-HT_3, h5-HT_7, Cl^-チャネルへの結合	種々の試験系	In vitro			4.2.1.1-29	参考
代謝物 C-434 (Lu AA34443)へのスクリーニングパネル	種々の試験系	In vitro			4.2.1.1-30	参考
代謝物 Lu AA34994 と Lu AA39835 の hSERT への取り込み阻害	CHO 細胞	In vitro	Lundbeck Research USA Inc.		4.2.1.1-31	参考
代謝物 C-441 (Lu AA34994)へのスクリーニングパネル	種々の試験系	In vitro	[redacted]		4.2.1.1-32	参考
代謝物 C-441 (Lu AA34994)の hA_{2A}, hβ_2, hδ_2, κ, hµ, h5-HT_{1A}, h5-HT_{1B}, h5-HT_3, h5-HT_{5A}, h5-HT_7, NE トランスポーターへの in vitro 薬理作用	種々の試験系	In vitro			4.2.1.1-33	参考

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

被験物質：Lu AA21004

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
代謝物 C-441 (Lu AA34994)の $h\beta_1$ 受容体結合	Sf9 細胞	In vitro	[redacted]		4.2.1.1-34	参考
代謝物 Lu AA34994 の $h\delta_2$, κ, hμ オピオイド受容体への作用	CHO 細胞 ($h\delta_2$, κ) HEK-293 細胞 (hμ)	In vitro			4.2.1.1-35	参考
代謝物 Lu AA34994 の神経 α-BGTX 受容体結合アッセイでの作用	ラット大脳皮質	In vitro			4.2.1.1-36	参考
代謝物 C-448 (Lu AA39835)へのスクリーニングパネル	種々の試験系	In vitro			4.2.1.1-37	参考
代謝物 C-448 (Lu AA39835)の $h\beta_1$, $h\beta_2$, H_2, hM_1, hM_2, hM_3, $h\delta_2$, hμ, h5-HT_{1A}, h5-HT_{1B}, h5-HT_3, h5-HT_6, h5-HT_7, Na^+チャネル, Cl^-チャネルへの in vitro 薬理作用	種々の試験系	In vitro			4.2.1.1-38	参考
代謝物 Lu AA39835 の h5-HT_6 受容体への作用	CHO 細胞	In vitro			4.2.1.1-39	参考
In vivo 試験						
5-HTP 誘発 5-HT 症候群の増強	マウス/CD-1	皮下	Lundbeck Research USA, Inc		4.2.1.1-40	参考
ラット脳での 5-HT_3 ex vivo 占有率	ラット/Sprague-Dawley	皮下	Lundbeck Research USA, Inc		4.2.1.1-41	参考
SB216641 を用いたラットでの 5-HT_{1B} ex vivo 占有率	ラット/Sprague-Dawley	皮下	Lundbeck Research USA, Inc		4.2.1.1-42	参考
WAY-100635 を用いたラットでの 5-HT_{1A} in vivo 占有率	ラット/Sprague-Dawley	皮下	[redacted]		4.2.1.1-43	参考
5-HTT (SERT) における Lu AA21004 の ex vivo 占有率 脳および血漿中曝露との相関	ラット/Sprague-Dawley	皮下、経口	Lundbeck Research USA, Inc		4.2.1.1-44	参考
腹側海馬での 5-HTT 占有率と細胞外 5-HT	ラット/Sprague-Dawley	皮下、浸透圧ミニポンプ経由	H. Lundbeck A/S		4.2.1.1-45	参考
Bezold-Jarisch 反射による in vivo 5-HT_3 受容体拮抗作用測定	ラット/Wistar	皮下	H. Lundbeck A/S		4.2.1.1-46	参考
内側前頭皮質における細胞外 5-HT, NE, DA, glutamate, ACh	ラット/Wistar	皮下	[redacted]		4.2.1.1-47	参考

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

被験物質：Lu AA21004

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
側坐核および腹側海馬における細胞外 5-HT, NE, DA, glutamate, Ach	ラット/Wistar	皮下	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-48	参考
0.5 µmol/L neostigmine を含む透析液による腹側海馬および前頭葉での細胞外 ACh	ラット/Sprague-Dawley	皮下	H. Lundbeck A/S	[redacted]	4.2.1.1-49	参考
内側前頭皮質における細胞外 histamine, GABA	ラット/Wistar	皮下	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-50	参考
ラットの細胞外神経伝達物質量に対する Lu AA21004 の 3 日間投与の影響	ラット/Wistar	皮下（浸透圧ミニポンプ経由）	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-51	参考
ラットの細胞外神経伝達物質量に対する Lu AA21004 の 3 日間投与の影響	ラット/Wistar	皮下（浸透圧ミニポンプ経由）	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-52	参考
背側縫線核の 5-HT 神経の発火活動に対する Lu AA21004 の急性作用 背側縫線核の神経発火と海馬歯状回の細胞増殖対する Lu AA21004 の 14 日までの投与の影響	ラット/Sprague-Dawley	急性静脈内および皮下	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-53	参考
即効性抗うつ薬 Lu AA21004 の電気生理学的および神経解剖学的特徴付け：セロトニン(5-HT) 3 受容体遮断の主要な役割 VTA および LC 発火に対する Lu AA21004 の影響、急性および慢性	ラット/Sprague-Dawley	急性静脈内および慢性皮下（浸透圧ミニポンプ経由）	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-54	参考
マウスにおける新規性誘発摂食行動抑制	マウス/129SvEvTac	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-55	参考
マウス尾懸垂試験における Lu AA21004 の作用	マウス/BALB/c	皮下	武田薬品工業	[redacted]	4.2.1.1-56	評価
マウス尾懸垂試験における Citalopram の作用	マウス/BALB/c	皮下	武田薬品工業	[redacted]	4.2.1.1-57	参考
マウス強制水泳試験	マウス/NIH-Swiss	皮下	Lundbeck Research USA Inc.	[redacted]	4.2.1.1-58	参考