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
ラット嗅球摘出うつ病モデル	ラット/Sprague-Dawley	経口	Lundbeck Research USA Inc.	[redacted]	4.2.1.1-61	参考
慢性軽度ストレスうつ病モデル	ラット/Wistar	腹腔内	[redacted]		4.2.1.1-62	参考
副次的薬理試験						
受容体結合および酵素活性への影響						
[^{125}I]cyanopindolol および [^{3}H]CGP-12177 の置換によるヒト β_1 および β_2 アドレナリン受容体への結合親和性	Rex16 細胞、CHO-NBR1 細胞	In vitro	[redacted]		4.2.1.2-1	参考
スクリーニングパネル：hD_1, hH_2, $h\delta_2$, hmμ, 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株細胞	In vitro			4.2.1.1-2	評価
器官単離標本を用いて等尺性張力記録により測定した β_2 アドレナリン受容体での機能的活性	モルモット気管支	In vitro			4.2.1.2-2	参考
$h\beta_1$ および $h\beta_2$ アドレナリン受容体での機能的活性	$h\beta_1$: HEK-293 細胞 $h\beta_2$: CHO 細胞	In vitro			4.2.1.1-25	参考
[^{125}I]CYP (+30 μmol/L (-)propranolol)を用いた r5-HT_{1B} 受容体への Lu AA21004 の結合親和性	ラット大脳皮質					
ヒト nitric oxide synthase (内皮細胞) の酵素活性	In vitro 酵素アッセイ	In vitro			4.2.1.2-3	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
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、HEK-293 細胞、および N1E-115 細胞	In vitro	H. lundbeck A/S	[redacted]	4.2.1.1-15 4.2.1.1-16	参考
他の副次的薬理試験						
マウスビー玉隠し試験	マウス/CD-1	皮下	Lundbeck Research USA Inc.		4.2.1.2-8	参考
ラット社会的相互作用試験	ラット/Sprague-Dawley	経口および腹腔内	Lundbeck Research USA Inc.		4.2.1.2-9	参考
恐怖条件付け誘発発声	ラット/Sprague-Dawley	皮下	Lundbeck Research USA Inc.		4.2.1.2-10	参考
Contextual fear conditioning の獲得、固定、想起	ラット/Sprague-Dawley	皮下	H. Lundbeck A/S		4.2.1.2-11	参考
新規物体認知試験	ラット/Sprague-Dawley	皮下	Lundbeck Research USA Inc.		4.2.1.2-12	参考
5-HT 枯渇ラットにおける認知記憶および空間記憶障害に対する Lu AA21004 の作用	ラット/Long Evans	皮下	Lundbeck Research USA Inc.		4.2.1.2-13	参考
中枢性疼痛のホルマリン肢モデル	マウス	皮下	H. lundbeck A/S		4.2.1.2-4	参考
慢性圧迫神経障害による神経因性疼痛モデル	ラット/Sprague-Dawley	皮下	[redacted]		4.2.1.2-5	参考
カラゲニン誘発肢炎症モデル	ラット/Sprague-Dawley	皮下			4.2.1.2-6	参考
雄性ラットの性行動における Lu AA21004 の急性および慢性投与の影響	ラット/Long Evans	経口および腹腔内			4.2.1.2-7	参考
安全性薬理試験						
行動観察（Irwin 試験）	ラット/Sprague-Dawley	経口	[redacted]		4.2.1.3-1	評価
行動観察	イヌ/beagle	静脈内注入	H. Lundbeck A/S		4.2.1.3-5	参考
行動観察	イヌ/beagle	静脈内注入	H. Lundbeck A/S		4.2.1.3-6	評価
行動観察（自発運動試験、握力試験、加速回転棒試験）	ラット/Sprague-Dawley	経口	[redacted]		4.2.1.3-2	評価
心血管系および呼吸器系への影響						
hERG 電流（Whole cell 電気生理学的パッチクランプ記録）	hERG チャネル発現 CHO 細胞	In vitro	H. Lundbeck A/S		4.2.1.3-3	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
クローン化ヒト心 SCN5A 電流（whole cell電気生理学的パッチクランプ記録）	クローン化ヒト心 SCN5A チャネル発現 CHO 細胞	In vitro	H. Lundbeck A/S	[redacted]	4.2.1.3-4	参考
心血管機能（心電図活動、LVP、dLVP/dt、血圧）	ウサギ/New Zealand White（人口呼吸下）	静脈内注入	H. Lundbeck A/S		4.2.1.3-7	参考
心血管および呼吸機能（心電図活動、血圧、動脈血 pH、pO_2、pCO_2、ヘモグロビン飽和、呼吸速度）；PK	イヌ/beagle（覚醒下）	静脈内注入	H. Lundbeck A/S		4.2.1.3-5	参考
心血管および呼吸機能（心電図活動、血圧、動脈血 pH、pO_2、pCO_2、ヘモグロビン飽和、呼吸速度）；PK	イヌ/beagle（覚醒下）	静脈内注入	H. Lundbeck A/S		4.2.1.3-6	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
心血管および呼吸機能（動脈血圧および血流；LPV および最大 dp/dt；冠動脈血流；心電図活動；動脈血 pH、pO_2、pCO_2、ヘモグロビン飽和）；体温；PK	イヌ/beagle（麻酔下）	静脈内注入	H. Lundbeck A/S	[redacted]	4.2.1.3-8	参考
心血管機能（心電図活動、血圧）	イヌ/beagle	経口	H. Lundbeck A/S		4.2.3.2-11	評価
自発拍動ラット心房	ラット/Sprague-Dawley（摘出右心房）	Ex vivo	H. Lundbeck A/S		4.2.1.3-9	参考
心血管機能（RL、Cdyn、心拍数、平均動脈血圧）	モルモット/Dunkin-Hartley（人口呼吸下）	静脈内注入	[redacted]		4.2.1.3-11	参考
カルバコール誘発気管支輪状収縮	モルモット/Hartley 摘出気管支輪状、カルバコール（0.27 mmol/L）を含む organ bath に浸漬	Ex vivo	H. Lundbeck A/S		4.2.1.3-10	参考
呼吸機能（TI, TE, PIF, PEF, TV, RT, MV, f, EIP, EEP, PENH, SR, N）	ラット/Wistar	経口	H. Lundbeck A/S		4.2.1.3-12	評価
腎臓系への影響						
腎機能（尿量および pH；ナトリウム、カリウム、塩素の排出；クレアチニン・クリアランス；尿浸透圧；アルブミン量；電解質検出；N-acetyl-β-D-glucosaminidase レベル）；PK	ラット/Wistar（食塩水負荷）	経口	[redacted]		4.2.1.3-13	評価
消化器系への影響						
胃重量、胃内容物重量、活性炭の輸送長、PK	ラット/Wistar（20 時間絶食）	経口	H. Lundbeck A/S		4.2.1.3-14	参考
薬力学的薬物相互作用試験						

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2A 効力を裏付ける試験(in vitro)

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	試験系	評価化合物	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
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	Lu AA21004 MDL 72222	Lu AA21004: Ki=3.7 nmol/L MDL 72222: Ki=4.6 nmol/L	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-1	評価
スクリーニングパネル：hD_1, hH_2, $h\delta_2$, 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株細胞	Lu AA21004	hD_1: Ki=1100 nmol/L hH_2: Ki=1700 nmol/L $h\delta_2$: Ki=520 nmol/L hmμ: Ki=210 nmol/L h5-HT_{5A}: Ki=250 nmol/L h5-HT_6: Ki=200 nmol/L h5-HT_7: Ki=18 nmol/L Na^+チャネル: Ki=520 nmol/L			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	Lu AA21004 5-HT	Lu AA21004: h5-HT_7: Ki=21 nmol/L 5-HT: h5-HT_7/: Ki=0.16 nmol/L			4.2.1.1-3	評価
[^{125}I]CYP (+30 μmol/L isoproterenol)を用いたラット大脳 5-HT_{1B}受容体への結合親和性	ラット大脳皮質		Lu AA21004: r5-HT_{1B}: Ki=17 nmol/L 5-HT: r5-HT_{1B}: Ki=5.2 nmol/L				

2.6.3.2A 効力を裏付ける試験(in vitro)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	試験系	評価化合物	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
$h5\text{-}HT_{1D}$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	Lu AA21004 5-HT Methiothepine MDL 72222	Lu AA21004: $h5\text{-}HT_{1D}$ binding: Ki=54.2 nmol/L 5-HT: $h5\text{-}HT_{1D}$ binding: Ki=2.9 nmol/L Lu AA21004: $h5\text{-}HT_{1D}$ efficacy: IC_{50}=369 nmol/L, Kb=25 nmol/L Methiothepine: $h5\text{-}HT_{1D}$ efficacy: IC_{50}=152 nmol/L, Kb=11 nmol/L	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-4	評価
[^{3}H]5-HT 放射性リガンドを用いた $h5\text{-}HT_{1E}$および $h5\text{-}HT_{1F}$結合			Lu AA21004: $h5\text{-}HT_{1E}$ binding: Ki=714 nmol/L Lu AA21004: $h5\text{-}HT_{1F}$ binding: Ki=829 nmol/L				
[^{3}H]BRL43694 を用いた $r5\text{-}HT_3$ 結合			Lu AA21004: $r5\text{-}HT_3$ binding: Ki=1.1 nmol/L MDL 72222: $r5\text{-}HT_3$ binding: Ki=13.8 nmol/L				

2.6.3.2A 効力を裏付ける試験(in vitro)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	試験系	評価化合物	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
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	Lu AA21004 5-HT Ziprasidone	Lu AA21004: Ki = 33 nmol/L 5-HT: Ki = 1.2 nmol/L Lu AA21004 は両種の効力アッセイにおいて、低親和性部位を含めて 2 部位の濃度反応相関を示した。 Methiothepine は低親和性部位と対比して高親和性部位において Lu AA21004 の効力を完全に阻害した。高親和性部位において、Lu AA21004 は受容体に対する部分アゴニストであることが示された。: Lu AA21004: EC_{50}=120 nmol/L, (IA=55%) 5-HT: EC_{50} =4.9 nmol/L, (IA=100%) Ziprasidone: EC_{50}=40 nmol/L, (IA=51%)	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-5	参考
cAMP アッセイにおける機能的活性			Lu AA21004: EC_{50}=460 nmol/L, (IA=22%) 5-HT: EC_{50}=2.2 nmol/L, (IA=100%)				

2.6.3.2A 効力を裏付ける試験(in vitro)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	試験系	評価化合物	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
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	Lu AA21004 Metergoline 5-HT	Lu AA21004: Ki= 15 nmol/L Metergoline: Ki= 1.6 nmol/L Lu AA21004 は 5-HT_{1A}受容体アゴニストとして作用する EC_{50}=199 nmol/L, (IA=96%). 5-HT はフルアゴニスト: EC_{50}=9.7 nmol/L (IA=100%)	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-6	参考
[^{3}H]escitalopram の置換による hSERT への結合親和性	HEK293 細胞	Lu AA21004 Escitalopram	Lu AA21004: Ki=1.06 nmol/L Escitalopram: Ki=0.577 nmol/L Lu AA21004 は h5-HTT に高親和性を示した。			4.2.1.1-7	評価

2.6.3.2A 効力を裏付ける試験(in vitro)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	試験系	評価化合物	特記すべき所見	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, hNET, hDAT への結合親和性	PeakRapid 293 細胞	Lu AA21004 Escitalopram 5-HT Nisoxetine GBR 12909	Lu AA21004 は h5-HTT に高親和性を示し (Ki=1.6 nmol/L)、hNAT 及び hDAT に対してはそれぞれ Ki 値 113 及び 1140 nmol/L で結合する。 Escitalopram も h5-HTT に対して高い結合親和性を示した。(Ki=1.0 nmol/L)	Lundbeck Research USA, Inc.	[redacted]	4.2.1.1-8	参考
hSERT, 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		Lu AA21004 は h5-HTT の強力な阻害剤 (Kb=5.4 nmol/L)で、hNAT 及び hDAT をそれぞれ IC_{50} 値 107 及び 1470 nmol/L で阻害する Escitalopram も h5-HTT を強力に阻害する (Kb=1.6 nmol/L)。 Nisoxetine: NAT 阻害: EC_{50}=0.6 nmol/L GBR 12909: DAT 阻害: EC_{50}=33 nmol/L				
[^{3}H]mesulergine の置換による h5-HT_{2B} 受容体親和性	CHO 細胞	Lu AA21004	最高濃度でアゴニスト作用及びアントゴニスト作用の両方に対して 25%未満の阻害	[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	Lu AA21004	Lu AA21004 は調べた最も高濃度で 25%未満の効果であった。			4.2.1.1-10	参考

2.6.3.2A 効力を裏付ける試験(in vitro)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	試験系	評価化合物	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
[^{125}I]α-bungarotoxin の置換による神経 α-BTGX 感受性(α7)受容体への結合親和性	ラット大脳皮質	Lu AA21004	Ki > 2300 nmol/L	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-11	参考
[^{3}H]cytisine の置換による神経 α-BTGX 非感受性(α4β2)受容体への結合親和性	ラット大脳皮質	Lu AA21004	Ki > 5200 nmol/L	[redacted]	[redacted]	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	Lu AA21004	Ki > 690 nmol/L	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-13	参考
スクリーニングパネル	種々の試験系	Lu AA21004	特記すべき所見なし	[redacted]	[redacted]	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	Lu AA21004	Lu AA21004: h5-HT_{3A}（卵母細胞）： IC_{50}=20 nmol/L 高濃度（~1000 nmol/L）で活性化を認めた。 Lu AA21004: h5-HT_3（卵母細胞）： IC_{50}=0.2 nmol/L Lu AA21004（HEK-293 細胞）: IC_{50}=10 nmol/L	H. Lundbeck A/S	[redacted]	4.2.1.1-15	参考

2.6.3.2A 効力を裏付ける試験(in vitro)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	試験系	評価化合物	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
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	Lu AA21004 Ondansetron	Lu AA21004: h5-HT_{3A} (卵母細胞): IC_{50}=12 nmol/L (N 増加) Lu AA21004: ラット 5-HT_{3A} (卵母細胞): IC_{50}=0.18 nmol/L Ondansetron: h5-HT_{3A} (卵母細胞): IC_{50}=0.09 nmol/L Ondansetron: ラット 5-HT_{3A} (卵母細胞): IC_{50}=0.16 nmol/L	H. Lundbeck A/S	[redacted]	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	Lu AA21004 Methiothepine	Lu AA21004 はアンタゴニスト Kb=450 nmol/L Lu AA21004 はアゴニストアッセイにおいて、固有の活性は検出されなかった。 Methiothepin のアンタゴニスト作用: Kb=22 nmol/L	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	Lu AA21004	Lu AA21004 は調べた濃度ではアゴニスト活性を示さなかった。調べた最も高い濃度でアゴニスト(3 nmol/L 5-HT)活性を 29%まで阻害したに過ぎなかった	[redacted]		4.2.1.1-18	参考

2.6.3.2A 効力を裏付ける試験(in vitro)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	試験系	評価化合物	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
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	Lu AA21004	Lu AA21004 は 1000 nmol/L の濃度でアゴニスト及びアンタゴニスト活性を示さなかった.	[redacted]	[redacted]	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	Lu AA21004 Methiothepine	Lu AA21004: Ki=200 nmol/L Methiothepine: Ki=2.8 nmol/L	Lundbeck Research USA, Inc.	[redacted]	4.2.1.1-20	参考
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	Lu AA21004 Methiothepine	Lu AA21004:Kb=2080 nmol/L Methiothepine: Kb=0.4 nmol/L	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	Lu AA21004 5-HT	Lu AA21004: Ki=3.7 nmol/L 5-HT: Ki=0.58 nmol/L	[redacted]	[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	Lu AA21004 Methiothepine	Lu AA21004: Kb=43 nmol/L Methiothepine: Kb=62 nmol/L	[redacted]	[redacted]	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	Lu AA21004 5-HT	Lu AA21004: Ki=24 nmol/L 5-HT: Ki=6.1 nmol/L	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-24	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	Lu AA21004	Lu AA21004: Ki=15 nmol/L 5-HT: Ki=9.3 nmol/L	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-25	参考

2.6.3.2A 効力を裏付ける試験(in vitro)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	試験系	評価化合物	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
[^{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	Lu AA21004 5-HT	Lu AA21004: Ki=232 nmol/L 5-HT: Ki= 20 nmol/L	[redacted]		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	Lu AA21004 Citalopram	Lu AA21004: IC$_{50}$=5.3 nmol/L Citalopram: 7.7 nmol/L	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	Lu AA25790	特記すべき所見なし	[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	Lu AA25790 Lu AA34443	特記すべき所見なし	[redacted]		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	Lu AA34443	特記すべき所見なし	[redacted]		4.2.1.1-30	参考
代謝物 Lu AA34994 と Lu AA39835 の h5-HTT への取り込み阻害	CHO 細胞	Lu AA34443 Lu AA39835	Lu AA34994: IC$_{50}$=7.9 nmol/L Lu AA39835: IC$_{50}$=15.5 nmol/L	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	Lu AA34994	1 μmol/L の濃度で hβ$_1$, hβ$_2$, hδ$_2$, κ, hμ, h5-HT$_{1A}$, 5-HT$_{1B}$, h5-HT$_3$, h5-HT$_{5A}$, h5-HT$_7$,及び hNAT に対して 50% を上回る阻害。	[redacted]		4.2.1.1-32	参考

2.6.3.2A 効力を裏付ける試験(in vitro)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	試験系	評価化合物	特記すべき所見	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 hA_{2A}, $h\beta_2$, $h\delta_2$, 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	Lu AA34994	100 nmol/L の濃度で $h\beta_2$, hμ, h5-HT_{1B} 及び 5-HT_3 に対して 25%を上回る阻害	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-33	参考
代謝物 C-441 (Lu AA34994) の $h\beta_1$ 受容体結合	Sf9 細胞	Lu AA34994	低結合性のため Ki 値は算出されない。			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)	Lu AA34994	Lu AA34994 はオピオイド受容体に対して Ki 値 150-250 nmol/L の範囲の結合親和性を示した。			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	Lu AA34994	Lu AA34994 は 10 μmol/L の濃度で活性なし。			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	Lu AA39835	1 μmol/L の濃度で $h\beta_1$, $h\beta_2$, H_2, hM_1, hM_2, hM_3, $h\delta_2$, hμ, h5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, h5-HT_3, h5-HT_6, h5-HT_7,及び Na^+ channel に対して 50%を上回る阻害。			4.2.1.1-37	参考

2.6.3.2A 効力を裏付ける試験(in vitro)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	試験系	評価化合物	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
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	Lu AA39835	$h\beta_2$ と h5-HT_6 以外の調べた全ての標的に対して 100 nmol/L の濃度で33%以下の阻害	[redacted]	[redacted]	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	Lu AA39835	Lu AA39835 はこの定量系でアゴニストおよびアンタゴニスト活性を示さなかった	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-39	参考

2.6.3.2B 薬効を裏付ける試験 (in vivo)

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
5-HTP 誘発 5-HT 症候群の増強	マウス /CD-1	皮下	Lu AA21004: 0, 3.9, 7.9, 15.8 Lu AA39835: 0, 3, 6.1, 12.3	雄性 7	Lu AA21004 は用量依存的な活性を示した。最小有効量は 7.9 mg/kg で、脳内化合物濃度にして組織あたり約 3000 ng/g に相当する用量。Lu AA39835 は活性がなく、脳内移行性もごくわずかであった。	Lundbeck Research USA, Inc	[redacted]	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	Lu AA21004: 0.001, 0.01, 0.1, 1	雄性 3	Lu AA21004 は 0.001-1.0 mg/kg の用量域において、32%-103%の範囲の用量依存的な 5-HT_3 受容体占有率の増加を示した。投与 1 時間後の ED_{50} 値は 0.004 mg/kg。	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	Lu AA21004: 2, 4, 8, 16 SB216641: 7.5	雄性 3	Lu AA21004: 投与 1 時間後の ED_{50} 値は 3.3 mg/kg。Lu AA21004 の脳内曝露レベルは 770-12,333 ng/g の範囲。SB216641: 7.5 mg/kg の皮下投与による 1 時間後の 5-HT_{1B} 占有率は 30%であった。	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	Lu AA21004: 2.5, 5, 10, 20,皮下投与, Pindolol: 3,静脈内投与	雄性 3	Lu AA21004: 投与 1 時間後の 5-HT_{1A} 占有率のレベルはそれぞれ 6.8%, 28.4%, 34.7%, 43.8%。Lu AA21004 の脳内曝露レベルは 1849-19,759 ng/g の範囲。Pindolol 投与 1 時間後の 5-HT_{1A} 占有率は 73.1%。	[redacted]		4.2.1.1-43	参考

2.6.3.2B 薬効を裏付ける試験 (in vivo)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
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	Lu AA21004: 皮下投与: 0.08, 0.19, 0.79, 1.95, 3.9, 7.9 経口投与: 2.5, 5, 10, 20	雄性 3	皮下投与: 最小用量で 20%から最大用量で 95%の範囲の 5-HTT 占有率の用量依存的な増加がみられた。ED_{50} 値は 0.63 mg/kg。脳内曝露レベルは 73-10,104 ng/g の範囲。 経口投与: 最小用量で 5%から最大用量で 65%の範囲の 5-HTT 占有率の用量依存的な増加がみられた。ED_{50} 値は 11.7 mg/kg。脳内曝露レベルは 130- 2561 ng/g の範囲。	Lundbeck Research USA, Inc	[redacted]	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	Lu AA21004: 3 日間, 0, 2.5, 5	雄性 11	5-HTT 占有率は 2.5 mg/kg/day 投与で 22%、5 mg/kg/day 投与で 41%であった。 5 mg/kg/day の投与は腹側海馬の細胞外 5-HT 濃度を有意に増加させた。 Lu AA21004 の血漿中曝露レベルはそれぞれ 36 ng/mL (2.5 mg/kg/day)、87 ng/mL (5 mg/kg/day)であった。	H. Lundbeck A/S		4.2.1.1-45	参考

2.6.3.2B 薬効を裏付ける試験 (in vivo)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
Bezold-Jarisch 反射による in vivo $5\text{-}HT_3$ 受容体拮抗作用測定	ラット /Wistar	皮下	Lu AA21004: 0.01, 0.03, 0.08, 0.1, 0.3, 0.8, 3 Ondansetron: 0.003, 0.01, 0.02, 0.03, 0.1, 0.3	雄性 6-8	Lu AA21004（0.01-3 mg/kg, 皮下投与）はラットの Bezold-Jarisch 反射に影響を及ぼし、用量依存的に一過性徐脈を抑制し、ED_{50} は 0.11 mg/kg であった。 Ondansetron（0.003-0.3 mg/kg,皮下投与）はラットの Bezold-Jarisch 反射に影響を及ぼし、用量依存的に一過性徐脈を抑制し、ED_{50} は 0.021 mg/kg であった。	H. Lundbeck A/S	[redacted]	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	Lu AA21004: 2.5, 5, 10	雄性 4-6	Lu AA21004 は内側前頭皮質において、細胞外の 5-HT (MED=2.5 mg/kg), NA (MED=5 mg/kg)及び DA (MED=10 mg/kg)のレベルを有意に増加させた。同じ試験データを異なる手法で解析した論文報告では、DA の MED が 5 mg/kg であったが、10 mg/kg 投与により、DA 濃度に統計的な有意差は見られなかった。 Lu AA21004 は本研究において、glutamate 及び ACh のレベルには影響を及ぼさなかった。	[redacted]		4.2.1.1-47	参考

2.6.3.2B 薬効を裏付ける試験 (in vivo)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	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	Lu AA21004: 2.5, 5, 10	雄性 4-6	Lu AA21004は腹側海馬において細胞外の 5-HT (MED=2.5 mg/kg), NA (MED=5 mg/kg),及び DA (MED=5 mg/kg)のレベルを増加させた。同じ試験データを異なる手法で解析した論文報告では NE、DA の MED は共に 10 mg/kg であった。Lu AA21004 は本研究において、glutamate 及び ACh のレベルには影響を及ぼさなかった。Lu AA21004 は側坐核において 5-HT 濃度を統計的に有意に増加させた。しかし、NA と DA のレベルに対する作用は有意ではなかった。	[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	Lu AA21004: 2.5, 5, 10	雄性 6-8	Lu AA21004 は灌流液中に 500 nmol/L neostigmine を含む条件下で、腹側海馬および内側前頭皮質において細胞外 Ach のレベルを有意に増加させた(MED=5 mg/kg)。	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	Lu AA21004: 0, 2.5, 5, 10	雄性 5-8	Lu AA21004は内側前頭皮質において細胞外 histamine のレベルを有意に増加させたが(MED=5 mg/kg)、GABA のレベルには影響しなかった。	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-50	参考

2.6.3.2B 薬効を裏付ける試験 (in vivo)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
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）	Lu AA21004: 3 日間, 5, 10 Escitalopram: 3 日間, 7.5	雄性 4-9	Lu AA21004 は内側前頭皮質において約 60% 5-HTT 占有率に相当する 10 mg/kg/day の用量で、細胞外 5-HT のレベルを増加させた[4.2.1.1-51]。一方、いずれの用量においても腹側海馬では無影響であった[4.2.1.1-51]。内側前頭皮質と腹側海馬の両方において、細胞外 NA レベルには有意な影響を与えなかった[4.2.1.1-51]。両部位において、細胞外の DA と Ach レベルにも有意な影響を与えなかった[4.2.1.1-51]。Escitalopram（7.5 mg/kg/day, 皮下投与）は内側前頭皮質と腹側海馬の両方において、細胞外 5-HT レベルを有意に増加させた[1]。NA レベルは両部位において影響を受けず、DA レベルは内側前頭皮質において有意に増加し、腹側海馬では変化がみられなかった[1]。	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-51	参考

2.6.3.2B 薬効を裏付ける試験 (in vivo)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
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）	Lu AA21004: 3 日間,19, 28 Escitalopram: 3 日間, 7.5	雄性 5-8	Lu AA21004 は内側前頭皮質と腹側海馬において、89%-98%の 5-HTT 占有率[1]に相当する両用量で、細胞外 5-HT のレベルを増加させた[4.2.1.1-52]。細胞外 NA のレベルは内側前頭皮質と腹側海馬の両方において、28 mg/kg/day の用量で有意に増加した[4.2.1.1-52]。細胞外 DA のレベルは内側前頭皮質において、28 mg/kg/day の用量で有意に増加し、一方、腹側海馬においては変化がみられなかった[4.2.1.1-52]。細胞外 Ach のレベルは内側前頭皮質と腹側海馬の両方において、影響がみられなかった[4.2.1.1-52]。Escitalopram (7.5 mg/kg/day,皮下投与)は内側前頭皮質と腹側海馬の両方において、5-HT のレベルを有意に増加させた[1]。NA レベルは両部位において影響を受けず、DA レベルは 内側前頭皮質において有意に増加し、腹側海馬では変化がみられなかった[1]。	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-52	参考

2.6.3.2B 薬効を裏付ける試験 (in vivo)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
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	Lu AA21004: 250-1250 µg/kg	雄性 5-9	Lu AA21004の急性静脈内投与は背側縫線核5-HT神経の発火活性を抑制し、ED_{50}値は548 µg/kgであった。この効果は5-HT_{1A}受容体アンタゴニストのWAY-100635により消失した。	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-53	参考
		皮下（浸透圧ミニポンプ経由）	Lu AA21004: 14日間まで5		Lu AA21004, 5 mg/kg/day（浸透圧ミニポンプによる皮下投与）は5および10時間の時点で、背側縫線核の神経発火を減弱させた。一方、発火頻度は24時間, 3, 7, 14日の時点ではコントロールレベルであった。 Lu AA21004, 5 mg/kg/day 3日間の投与により、5-HT_{1A}体性樹上突起受容体が脱感作し、海馬歯状回腹側部位の5-bromo-2-deoxyuridine陽性細胞が増加した(p=0.0583)。				
		皮下	Fluoxetine: 7, 14, 21日間10		Fluoxetine 10 mg/kg/dayの皮下投与により、投与7日目までの間、背側縫線核の神経発火が減弱した。発火頻度は14日の時点ではコントロールレベルであった。				

2.6.3.2B 薬効を裏付ける試験 (in vivo)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
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	Lu AA21004: 250-1250 µg/kg 静脈内投与 Fluoxetine: 1000 µg/kg 静脈内投与	雄性 5-9	急性投与では、Lu AA21004 と fluoxetine は用量依存的に背側縫線核 5-HT 神経の発火活性を抑制し、ED_{50} 値は Lu AA21004 が 0.44 mg/kg、fluoxetine が 2.73 mg/kg であった。 Lu AA21004 は 5-HTT 占有率が約 50%において、50%まで発火活性を抑制した。一方、fluoxetine では、発火活性を 50%抑制するのに、80%以上の 5-HTT 占有率が必要であった。$5\text{-}HT_3$ 受容体アゴニストの SR57227 (1, 5 µg/kg)は Lu AA21004 の抑制効果を打ち消した。	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-54	参考
		慢性皮下（浸透圧ミニポンプ経由）	Lu AA21004: 14 日間 5 皮下投与 Fluoxetine: 21 日間 10 皮下投与		Lu AA21004 の持続投与後にみられる 5-HT 神経発火の急速な（24 時間後の）回復は、SR57227 の同時投与により遅延した。 背側縫線核 5-HT 神経の発火が回復するのに、fluoxetine では 7 日間以上の投与が必要であった。Lu AA21004 では慢性のみならず急性投与においても、腹側被蓋野の DA 神経や青斑核の NA 神経には影響しなかった。				

2.6.3.2B 薬効を裏付ける試験 (in vivo)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
マウスにおける新規性誘発摂食行動抑制	マウス /129SvEvTac	経口	Lu AA21004: 21 日間 0, 5, 20 Fluoxetine: 21 日間 18	雄性 17-20（新規性誘発摂食行動抑制）、4-11（海馬歯状回細胞の増殖、成熟、生存の測定）	この研究により、Lu AA21004 5 mg/kg/day の 21 日間の投与は、持続的な不安緩解様効果と未成熟神経の成熟加速をもたらすことが示唆された。 20 mg/kg/day の投与では、そのような効果は認められなかった。 Fluoxetine の 21 日間の処置では、摂食開始潜時または摂食量に対する影響はみられなかった。おそらくは効果検出時間の違いによるものと考えられる（Santarelli らの報告[3]を参照）。Fluoxetine も未成熟神経の成熟加速をもたらした。	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-55	参考
マウス尾懸垂試験	マウス /BALB/c	皮下	Lu AA21004: 0, 1.0, 3.9, 15.7	雄性 12	Lu AA21004 は抗うつ様活性を示し、MED 値は 15.7 mg/kg であった。	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	Citalopram: 0, 2.4, 8.0, 24	雄性 12	Citalopram は抗うつ様活性を示し、MED 値は 8.0 mg/kg であった。	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	Lu AA21004: 0, 3.9, 7.9, 15.8 Imipramine: 22.1	雄性 8-10	Lu AA21004 は抗うつ様活性を示し、MED 値は 15.8 mg/kg であった。 Imipramine もこの試験で抗うつ様作用を示した。	Lundbeck Research USA Inc.	[redacted]	4.2.1.1-58	参考

2.6.3.2B 薬効を裏付ける試験 (in vivo)（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
ラット嗅球摘出うつ病モデル	ラット /Sprague-Dawley	経口	Lu AA21004: 14 日間, 0, 2, 5, 10 Desipramine: 14 日間 10	雄性 5-11	このモデルにおいて陽性対照の desipramine に有意な作用がみられなかったため、系として成立していなかった。	Lundbeck Research USA Inc.	[redacted]	4.2.1.1-61	参考
慢性軽度ストレスうつ病モデル	ラット /Wistar	腹腔内	Lu AA21004: 0, 5 週間, 5, 10 Imipramine: 5 週間 10	雄性 8	Lu AA21004 はこの慢性軽度ストレスうつモデルにおいて活性が認められなかった。一方、陽性対照の imipramine には活性が認められた。	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-62	参考

2.6.3.3 副次的薬理試験

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
受容体結合と酵素活性									
[^{125}I]cyanopindolol および[^{3}H]CGP-12177 の置換によるヒト β_1 および β_2 アドレナリン受容体への結合親和性	Rex16 細胞、CHO-NBR1 細胞	In vitro	Lu AA21004 1-1000 nmol/L	該当なし	Ki 値： hβ_1: 46.2 nmol/L hβ_2: 385 nmol/L	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-1	参考
スクリーニングパネル：hD_1, hH_2, hδ_2, hmμ, 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株細胞	In vitro	Lu AA21004 10-10000 nmol/L	該当なし	hD_1: Ki=1100 nmol/L hH_2: Ki=1700 nmol/L hδ_2: Ki=520 nmol/L hmμ: Ki=210 nmol/L h5-HT_{5A}: Ki=250 nmol/L h5-HT_6: Ki=200 nmol/L h5-HT_7: Ki=18 nmol/L Na^+チャネル: Ki=520 nmol/L			4.2.1.1-2	評価
器官単離標本を用いて等尺性張力記録により測定した β_2 アドレナリン受容体での機能的活性	モルモット気管支	In vitro	Lu AA21004 10-10,000 nmol/L	該当なし	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、Lu AA21004 の β_2 受容体活性に対する作用を評価することはできなかった。			4.2.1.2-2	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	Lu AA21004 1-10,000 nmol/L Atenolol（hβ_1 アンタゴニスト） 1-10,000 nmol/L ICI 118551（hβ_2 アンタゴニスト） 0.01-100 nmol/L	該当なし	Lu AA21004: hβ_1: IC_{50}=840 nmol/L Atenolol: hβ_1: IC_{50}=150 nmol/L Lu AA21004: hβ_2: IC_{50}=1100 nmol/L ICI 118551: hβ_2: IC_{50}=9.4 nmol/L			4.2.1.1-25	参考

2.6.3.3 副次的薬理試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
ヒト nitric oxide synthase（内皮細胞）の酵素活性	In vitro 酵素アッセイ	In vitro	Lu AA21004 10,000 nmol/L	該当なし	Lu AA21004 は活性なし。	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-3	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、HEK-293 細胞、および N1E-115 細胞	In vitro	Lu AA21004 3, 10, 30, 300 nmol/L	該当なし	Lu AA21004: h5-HT_{3A}（卵母細胞）： 高濃度(EC_{50} = 2100 nmol/L)で活性化を認めた。 Lu AA21004: h5-HT_{3A+3B}（卵母細胞）: IC_{50} = 63 nmol/L Lu AA21004: h5-HT_{3A}（HEK-293 細胞）: IC_{50} = 10 nmol/L Lu AA21004: Na-channels（N1E-115 細胞）: IC_{50} = 1000 nmol/L	H. Lundbeck A/S	[redacted]	4.2.1.1-15	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	In vitro	Lu AA21004 0.003 – 100000 nmol/L Ondansetron 0.003 – 100000 nmol/L	該当なし	Lu AA21004: h5-HT_{3A}（卵母細胞）: IC_{50}=12 nmol/L (N 増加) Lu AA21004: ラット 5-HT_{3A}（卵母細胞）： IC_{50}=0.18 nmol/L Ondansetron: h5-HT_{3A}（卵母細胞）: IC_{50}=0.09 nmol/L Ondansetron: ラット 5-HT_{3A}（卵母細胞）： IC_{50}=0.16 nmol/L	H. Lundbeck A/S	[redacted]	4.2.1.1-16	参考

2.6.3.3 副次的薬理試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
他の副次的薬理試験									
マウスビー玉隠し試験	マウス/CD-1	皮下	Lu AA21004: 0, 1.9, 3.9, 7.9 Buspirone HCl: 4.6	雄性 12	Lu AA21004 は不安緩解/抗うつ様の活性を示し、MED 値は 3.9 mg/kg であった。Buspirone はごく限られた活性を示したに過ぎなかった。それ故にこの試験は系として成立していなかった。	Lundbeck Research USA Inc.	[redacted]	4.2.1.2-8	参考
ラット社会的相互作用試験	ラット /Sprague-Dawley	経口および腹腔内	Lu AA21004: 0, 0.25, 0.5, 1 経口投与 Chlordiazepoxide: 5 腹腔内投与	雄性 6	Lu AA21004 は 1 mg/kg の用量で、chlordiazepoxide の効果と同程度に社会的相互作用を有意に増加させた。Lu AA21004 は chlordiazepoxide には認められなかった自発運動活性の軽度だが有意な増加を示した。	Lundbeck Research USA Inc.		4.2.1.2-9	参考
恐怖条件付け誘発発声	ラット /Sprague-Dawley	皮下	Lu AA21004: 0, 1.9, 3.9, 7.9 Buspirone: 1	雄性 例数は報告書に記載なし	ラットが条件付けのテストチャンバーに置かれたとき、Lu AA21004 は発声時間の用量依存的な短縮を示し、MED 値は 3.9 mg/kg であった。	Lundbeck Research USA Inc.		4.2.1.2-10	参考

2.6.3.3 副次的薬理試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
他の副次的薬理試験									
Contextual fear conditioning の獲得、固定、想起	ラット /Sprague-Dawley	皮下	Lu AA21004: 0, 1, 5, 10, 20	雄性 6-19	文脈再提示中のフリージング時間のパーセンテージは用量依存的に増加し、これは一種の認知改善様効果と解釈された。 恐怖獲得 60 分前の Lu AA21004（10 mg/kg,皮下）及び恐怖獲得直後の Lu AA21004（5 mg/kg,皮下）の投与は 24 時間後の保持テストにおいて、フリージング時間を統計的に有意に増加させた。	H. Lundbeck A/S	[redacted]	4.2.1.2-11	参考
新規物体認知試験	ラット /Sprague-Dawley	皮下	Lu AA21004: 0, 2.5, 5, 10 Donepezil: 1	雄性 8	Lu AA21004 は 10 mg/kg の皮下投与で認識記憶を増強した。効果の大きさは donepezil の 1 mg/kg 皮下投与と同程度であった。	Lundbeck Research USA Inc.		4.2.1.2-12	参考

2.6.3.3 副次的薬理試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
他の副次的薬理試験									
5-HT 枯渇ラットにおける認知記憶および空間記憶障害に対する Lu AA21004 の作用	ラット/Long Evans	皮下	Lu AA21004: 0.0001, 0.1, 3, 10 Escitalopram: 0.5 Duloxetine: 15	雌性 6-13	新奇物体認知及び自発的交替行動の両方のテストにおいて、PCPA 誘発の障害は 3 及び 10 mg/kg の Lu AA21004 の急性投与で改善された。Lu AA21004 は 0.1 mg/kg においても自発的交替行動テストの記憶障害を改善し、一方、新奇物体認知テストではそのような作用はみられなかった。Lu AA21004 は 0.0001 mg/kg の用量では両方の試験系で活性が認められなかった。Escitalopram と duloxetine には効果が認められなかった。新奇物体認知テストにおける効果は 5-HT_3 受容体に対するアンタゴニスト作用に依存したものであることが見出された。一方、自発的交替行動テストではそのような考えは当てはまらなかった。加えて、5-HT_{1A} 受容体に対するアゴニスト作用は両方のモデルでの改善作用に直接関連していると思われた。	Lundbeck Research USA Inc.	[redacted]	4.2.1.2-13	参考

2.6.3.3 副次的薬理試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
中枢性疼痛のホルマリン肢モデル	マウス	皮下	Lu AA21004 0, 1.5, 5, 20	5	Lu AA21004 は特に第 2 相において肢舐め時間の有意な低下を示し、Lu AA21004 が中枢の感化による慢性疼痛状態の治療に有効である可能性が示唆された。	H. Lundbeck A/S	[redacted]	4.2.1.2-4	参考
慢性圧迫神経障害による神経因性疼痛モデル	ラット /Sprague-Dawley	皮下	Lu AA21004 0, 2.5, 5, 10 Morphine: 10	雄性 10	Lu AA21004 は機械的アロディニアには効果がなかったが、Lu AA21004 (10 mg/kg)は熱刺激による引き込み潜時を有意に増加させ、この神経因性疼痛モデルで鎮痛薬様の作用が支持された。 Morphine は機械的アロディニアと熱痛覚過敏を共に有意に減弱した。	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-5	参考
カラゲニン誘発肢炎症モデル	ラット /Sprague-Dawley	皮下	Lu AA21004 0, 2.5, 5, 10 Morphine: 10	雄性 10	Lu AA21004 は効果を示さなかった。 Morphine は有効であった。	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-6	参考

2.6.3.3 副次的薬理試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
雄性ラットの性行動における Lu AA21004 の急性および慢性投与の影響	ラット/Long Evans	Lu AA21004: 経口 Fluoxetine: 腹腔内	Lu AA21004: 0, 2.5, 10 経口 1 日 2 回、24 日間 Fluoxetine: 10 腹腔内 1 日 2 回、24 日間	雄性 6	Lu AA21004 が唯一示した作用は低用量での予想レベル変動の一過性減少であった。Lu AA21004 により射精数はわずかに低下したが、この作用は対照群に比べて統計的に有意な差ではなかった。それに対して、Fluoxetine 投与ラットでは対照群に比べて、射精数、性的欲求レベル変動、完了レベル変動、射精前の挿入行動が著しく低下した。さらに Fluoxetine は挿入ならびに射精の潜時を長時間にわたって有意に延長した。	[redacted]		4.2.1.2-7	参考

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる組織	動物種/系統 (a)	投与方法	投与量(b) (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
中枢神経系に及ぼす影響									
行動観察（Irwin 法）	ラット/Sprague-Dawley	経口投与	Lu AA21004: 0 (c), 10, 20 及び 40 クロルプロマジン: 20 観察期間: 投与後 240 分	雄 6	作用なし	適	[redacted]	4.2.1.3-1	評価
行動観察	イヌ/ビーグル	静脈内インフュージョン 60 分	Lu AA21004: 1, 3 及び 6 観察期間: 投与前 20 分、投与中及び投与後 180 分	雄 1（1 及び 3 mg/kg） 雄 2（6 mg/kg）	≥1 mg/kg：鎮静 ≥3 mg/kg: 腹部疼痛様反応及び異常発声（クンクン鳴く）	非適		4.2.1.3-5	参考
行動観察	イヌ/ビーグル (d)	静脈内インフュージョン 60 分	Lu AA21004: 0 (c), 0.75, 1.5 及び 3 観察期間 投与前 20 分、投与中及び投与後 180 分	雄 3 及び雌 3 クロスオーバーデザイン	軽度あるいは中等度の鎮静：0.75 mg/kg で 1/6 例、1.5 mg/kg で 4/6 例及び 3 mg/kg で 6/6 例 軽度あるいは中等度の腹部疼痛様反応：1.5 mg/kg で 4/6 例及び 3 mg/kg で 6/6 例 異常発声（クンクン鳴く及び吠える）（散見）：1.5 mg/kg で 1/6 例及び 3 mg/kg で 5/6 例	適		4.2.1.3-6	評価
行動観察（自発運動量、握力及び加速回転棒試験）	ラット/Sprague-Dawley	経口投与	本試験：Lu AA21004: 0 (c), 10, 20 及び 40 クロルプロマジン: 20 補遺試験（自発運動量のみ） Lu AA21004: 0, 1, 3 及び 10 検査: 投与後 30, 90, 240 及び 1440 分	雄 8	Lu AA21004 は 10 m/kg の用量を除くすべての用量で自発運動量に影響なし。10 mg/kg で 2 回の実験のうち 1 回で自発運動の減少。 参照化合物であるクロルプロマジンは自発運動量、加速回転棒試験において薬理学的作用を示したが、握力への作用なし	適		4.2.1.3-2	評価

脚注は本表最終ページに記載

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる組織	動物種/系統 (a)	投与方法	投与量(b) (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
心血管系及び呼吸系に及ぼす影響									
hERG 電流（ホールセルパッチクランプ法）	hERG チャネル発現 CHO 細胞	In vitro	1) 用量反応性試験: Lu AA21004: 10-100,000 nmol/L ドフェチリド: 0.3-3,000 nmol/L ハロペリドール: 1-30,000 nmol/L 2) 抑制試験 Lu AA21004: 3000 nmol/L ハロペリドール: 300 nmol/L 3) ウォッシュアウト試験 10,000 nmol/L	該当なし（2-8 標本）	時間及び濃度依存的に hERG 電流の抑制; Lu AA21004 (10,000 nmol/L)の hERG 電流に対する抑制作用はウォッシュアウト後に 100%回復 IC50 値: 3300 nmol/L. ドフェチリド: IC50 値 8 nmol/L ハロペリドール: IC50 値 170 nmol/L	非適	[redacted]	4.2.1.3-3	参考
クローンヒト心臓 SCN5A 電流（ホールセルパッチクランプ法）	クローンヒト心臓 SCN5A チャネル発現 CHO 細胞	In vitro	1) 用量反応性試験: Lu AA21004: 10-100,000 nmol/L 2) 回復性試験: 10,000 nmol/L	該当なし	濃度依存的に SCN5A ピーク電流の抑制；Lu AA21004 の抑制作用 (10,000 nmol/L)はウォッシュアウト後に一部回復 IC50 値: 930 nmol/L.	非適		4.2.1.3-4	参考
心機能（心電図パラメータ、左心室圧、左心室 dP/dt 及び血圧）	ウサギ/New Zealand White（人工呼吸）	静脈内インフュージョン 60 分	Lu AA21004: 0 (e), 0.6, 2, 6 及び 10 E-4031: 0.14 イソプレナリン: 0.02 プロプラノロール: 10	雄 5	用量依存的に心拍数及び左心室内圧×心拍数の増加; 10 mg/kg で有意 Cmax は 0.6, 2, 6 及び 10 mg/kg でそれぞれ 29, 121, 364 及び 828 ng/mL	非適		4.2.1.3-7	参考

脚注は本表最終ページに記載

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる組織	動物種/系統 (a)	投与方法	投与量(b) (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
心血管系及び呼吸系に及ぼす影響（続き）									
心血管系及び呼吸系(心電図パラメータ、血圧、動脈血 pH, pO2, pCO2 及びヘモグロビン飽和度並びに呼吸数); PK	イヌ/ビーグル（覚醒下）	静脈内インフュージョン 60 分	Lu AA21004: 1, 3 及び 6 観察時間: 投与前 20 分(ベースライン), 投与中及び投与後 120 分	雄 1(1 及び 3 mg/kg) 雄 2(6 mg/kg)	インフュージョン中: ≥1 mg/kg:↓動脈血 pH、pO2 及び酸素飽和度; ↑動脈血 pCO2. ≥3 mg/kg: ↑T 波の振幅及び極性 6 mg/kg : ↑心拍数、↑拡張期及び収縮期血圧（>25 mmHg）、浅呼吸（n=1）、並びに呼吸数の増加（n=1） インフュージョン後: ≥1 mg/kg : ↓動脈血 pH、pO2 及び酸素飽和度、↑動脈血 pCO2; 6 mg/kg : ↑平均及び拡張期血圧（n=1）; ↑心拍数（n=1）; 浅呼吸及び呼吸数の増加（最大 90 回/分、n=1） Cmax は 1, 3 及び 6 mg/kg でそれぞれ 66, 268 及び 435 ng/mL	非適	[redacted]	4.2.1.3-5	参考
心血管系及び呼吸系（心電図パラメータ、血圧、動脈血 pH、pO2, pCO2 及びヘモグロビン飽和度, 並びに呼吸数）; PK	イヌ/ビーグル（覚醒下）	静脈内インフュージョン 60 分	Lu AA21004: 0 (c), 0.75, 1.5 及び 3; 観察時間: 投与前 20 分（ベースライン）, 投与中及び投与後 120 分	雄 3 及び雌 3、クロスオーバーデザイン	3 mg/kg: ↓血液 pH（インフュージョン中及びインフュージョン後）; Cmax は 0.75, 1.5 及び 3 mg/kg でそれぞれ 47, 104 及び 210 ng/mL AUC (0-3hr)は 0.75, 1.5 及び 3 mg/kg でそれぞれ 86, 181 及び 388 ng·hr/mL	適		4.2.1.3-6	評価

脚注は本表最終ページに記載

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる組織	動物種/系統 (a)	投与方法	投与量(b) (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
心血管系及び呼吸系に及ぼす影響（続き）									
心血管系及び呼吸系（動脈血圧及び血流量; 左心室圧及び dp/dt max; 冠状血流量; ECG パラメータ、動脈血 pH, pCO2, pO2 及びヘモグロビン飽和度）; 体温; PK	イヌ/ビーグル（麻酔下）	静脈内インフュージョン 60 分	0 (c), （投与[20 min] + 維持投与 [40 min]） 0.9410+0.0767, 0.9410+0.1534 及び 1.8820+0.3067 イソプレナリン: 0.0001, 0.001, 0.005, 0.01 及び 0.02 mg/kg プロプラノロール: 0.1, 1, 及び 3 mg/kg; 観察時間: 投与前 20 分及び投与後 180 分	雌 3 (0) 雌 4 (Lu AA21004); 漸増投与 雌 3（イソプレナリン及びプロプラノロール）; 漸増投与	≥0.9410+0.0767 mg/kg: PR 間隔の延長 (ECG Lead II); 用量依存的に↓動脈血圧（最大 6-7 mmHg） 0.9410+0.0767, 0.9410+0.1534 及び 1.8820+0.3067 mg/kg の 20 分投与時の最大血漿中濃度はそれぞれ 466, 579 及び 1149 ng/mL、維持投与中の定常血漿中薬物濃度はそれぞれ 115, 199 及び 403 ng/mL	非適	[redacted]	4.2.1.3-8	参考
心血管系（心電図パラメータ、心拍数及び血圧）	イヌ/ビーグル	経口投与 4 週間	Lu AA21004: 0 (f), 3.75, 7.5 及び 15 データ取得: 投与前及び投与後 1 及び 4 週	雄 3 及び雌 3	投与後 4 週間のみに異常変化: 7.5 mg/kg: ↓R 波振幅[雌雄]; ↓QT 間隔 [雄]; ≥7.5 mg/kg/日 :↑PR 間隔 [雌及び雌雄]; 15 mg/kg/日: ↑QT 間隔 [雄]（しかし QT/HR は正常）; ↑RR 間隔（心拍数と逆相関）[雌雄]; ↓心拍数 [雌雄]. 3.75, 7.5 及び 15 mg/kg/日の Cmax (雄/雌)はそれぞれ 101/84, 154/208 及び 731/504 ng/mL	適		4.2.3.2-11	評価

脚注は本表最終ページに記載

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる組織	動物種/系統 (a)	投与方法	投与量(b) (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
心血管系及び呼吸系に及ぼす影響（続き）									
ラット心房の拍動	ラット /Sprague-Dawley 摘出右心房	Ex vivo	1) Lu AA21004 の 10-3000 nmol/L あるいはプロプラノロールの 10-300 nmol/L で 30 分間インキュベーションし、その後、さらにイソプレナリンの 0.01-10,000 nmol/L で 5 分間インキュベーション。続けて 5 分間のウォッシュアウト時間あり。 2) 溶液中の安定性試験: 50 µg/mL の溶液を酸素と光に暴露した。	雄 6-10	1) Lu AA21004 は単独では心房の拍動に影響を及ぼさなかった。 <300 nmol/L ではイソプレナリン誘発の拍動増加をさらに増大した。 1000 及び 3000 nmol/L ではイソプレナリン誘発の拍動増加を軽減させた。 2) 溶液中の安定性試験: Lu AA21004 は不安定であった。	非適	[redacted]	4.2.1.3-9	参考
心血管系機能（RL, Cdyn, HR 及び平均動脈圧）	モルモット /Dunkin-Hartley 人工呼吸	静脈内インフュージョン 60 分	Lu AA21004: 0 (c)、5、10 及び 20 サルブタモール: 60 観察時間: 投与後 120 分 アセチルコリン: （10 µg/kg）IV（bolus）: 溶媒あるいは Lu AA21004 のインフュージョン後 60 及び 120 分。測定は 5 分間実施した。	雄 8	5 mg/kg: 投与後 20 及び 25 分に有意な RL の減少、投与後 60 分に平均動脈圧の低下。 ≥10 mg/kg: 有意な HR の減少。 10 mg/kg では投与後 20-90 分（25 分を除く）、20 mg/kg では投与後 30-80 分（70 分後は除く）。 20 mg/kg: 投与後 10 分に有意な RL の減少。 アセチルコリン誘発の気道の反応に対して Lu AA21004 は影響を及ぼさなかった。	適		4.2.1.3-11	参考

脚注は本表最終ページに記載

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる組織	動物種/系統 (a)	投与方法	投与量(b) (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
心血管系及び呼吸系に及ぼす影響（続き）									
カルバコール誘発の気管リング標本の収縮	モルモット /Hartley 0.27 µmol/L のカルバコールに浸漬した摘出気管リング標本	Ex vivo	Lu AA21004: 10-10,000 nmol/L サルブタモール: 1-10,000 nmol/L ICI-115881: 0.01-10,000 nmol/L インキュベーション時間: 20 または 40 分	該当なし（10-12 標本）	カルバコール誘発の気管リング標本の収縮に影響を及ぼさなかった。 カルバコール誘発の気管リング標本の収縮を弛緩させるサルブタモールの作用にも影響を及ぼさなかった。	非適	[redacted]	4.2.1.3-10	参考
呼吸機能（TI, TE, PIF, PEF, TV, EV, RT, MV, f, EIP, EEP 及び Penh）	ラット/Wistar （全身プレスチモグラフィー）	経口投与	Lu AA21004: 0 (c)、10、20 及び 40 塩酸モルヒネ: 20 (SC) 観察時間 : 投与前 60 分（ベースライン）及び投与後 240 分	雄 8	Lu AA21004: 用量依存性に PEF 及び Pehn の低下がみられた。 40 mg/kg で有意差あり。	適		4.2.1.3-12	評価
腎・泌尿器系に及ぼす影響									
腎機能（尿量及び pH; ナトリウム、カリウム及びクロライド排泄量; クレアチニンクリアランス; 尿浸透圧、アルブミン濃度、赤血球及び N-acetyl-beta-D-glucosaminidase 濃度）、PK	ラット/Wistar (生食負荷)	経口投与	主群: Lu AA21004: 0 (c)、20 及び 40、BID; 5 日間 サテライト群: 0 (c)、20 及び 40、BID; 9 回投与	主群: 雄 8 及び雌 8 サテライト群: 雄 3 及び雌 3	40 mg/kg (g): 投与後 0-2 時間に尿ナトリウム排泄量の増加、尿クロライド排泄量の増加[雌]、尿浸透圧及びアルブミン濃度の増加[雄]が、投与後 2-6 時間に尿クロライド排泄量の低下及び尿量の低下[雄]がそれぞれ認められた。 20 mg/kg: Cmax (M/F)=184/288 ng/mL 40 mg/kg: Cmax (M/F)=553/677 ng/mL	適 exclusive bioanalysis		4.2.1.3-13	評価

脚注は本表最終ページに記載

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

評価対象となる組織	動物種/系統 (a)	投与方法	投与量(b) (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
胃腸管系に及ぼす影響									
胃重量、胃内容物の重量、炭末輸送能、PK	ラット/Wistar（床敷きありあるいはなしで 20 時間絶食）	経口投与	Lu AA21004: 0 (e)、20、40 及び 100 パロキセチン: 40 モルヒネ: 20	雄 6-8	胃内容物の用量依存的な増加が認められ、100 mg/kg (h)で有意差あり。小腸運動能の低下傾向。 Lu AA21004 の 20、40 及び 100 mg/kg における Cmean はそれぞれ 198、497 及び 749 ng/mL。	不適	[redacted]	4.2.1.3-14	参考

BID=1 日 2 回, Cdyn=動肺コンプライアンス, CHO cells=チャイニーズハムスター卵巣細胞, Cmax=最高血漿中濃度, Cmean=平均血漿中濃度, dp/dt 及び dp/dt max=最大立ち上がり速度, ECG=心電図, EEP=呼気終末休止, EIP=吸気終末休止, EV=呼気量, f=呼吸数, IV=静脈内, hERG=human ether-à-go-go-related gene, HR=心拍数, MV=分時換気量, pCO2=二酸化炭素分圧, PEF=最大呼気流量; Penh=enhanced pause, PIF=最大吸気流量, PK=pharmacokinetic, pO2=酸素分圧, RL=気道抵抗, RT=弛緩時間, SC=皮下, SCN5A=ナトリウムチャネル, TE=呼気時間, TI=吸気時間, TV=1 回換気量

(a) 実験に供された動物は、特に断りがない限り、他の実験には使用されていない。

(b) 特に断りがない限り、単回投与。

(c) 溶媒は 4.4% (w/v)グルコース 1 水和物添加 10 w/v% hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPβCD)

(d) 全てのイヌはこの実験開始の 2 カ月以上前に別の心血管系試験に使用されている。

(e) 溶媒は 10 w/v% hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPβCD)

(f) 溶媒は 5 w/v% hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPβCD)

(g) Lu AA21004 の 40 mg/kg を処置した動物において、特に投与 2-6 時間で十分な尿量が得られなかったために、全パラメータの統計解析は実施できなかった。

(h) 床敷きのあるケージを用いて実験が実施されたため、動物が大量の床敷きを摂取し、実験データに影響を及ぼしてしまった。従って、ケージから床敷きを除いた状態で再実験を行った。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし