ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

2.4　非臨床試験の概括評価

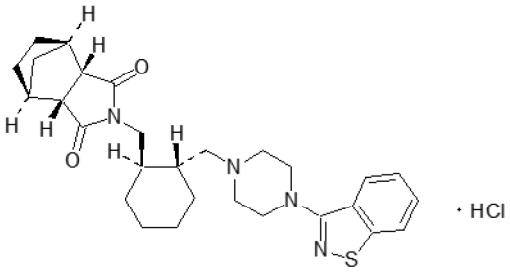
大日本住友製薬株式会社

目次

1. 非臨床試験計画概略 8
1.1 緒言 8
1.2 非臨床試験計画概略 8
2. 薬理試験 9
2.1 緒言 9
2.2 効力を裏付ける試験 9
2.2.1 In vitro ドパミン受容体結合親和性 9
2.2.2 In vivo ドパミン受容体拮抗作用 10
2.2.3 in vitro 5-HT 受容体結合親和性及び機能性 11
2.2.4 In vivo 5-HT 受容体機能性 13
2.2.5 In vitro アドレナリンα受容体結合親和性 14
2.2.6 認知機能に関する作用 14
2.2.7 抗うつ・抗不安作用 15
2.2.8 その他の in vivo 作用 16
2.3 副次的薬理試験 17
2.3.1 In vitro 他の受容体に対する結合親和性 17
2.3.2 錐体外路系副作用 17
2.3.3 中枢抑制作用 17
2.4 安全性薬理試験 18
2.4.1 一般症状及び行動 18
2.4.2 中枢神経に対する作用 19
2.4.3 心血管系 20
2.4.4 呼吸系に対する作用 26
2.4.5 自律神経系に対する作用 26
2.4.6 内分泌に対する作用 27
2.4.7 泌尿器系に対する作用 27
2.4.8 消化器系に対する作用 27
2.4.9 平滑筋に対する作用 28
2.5 薬力学的薬物相互作用 28
3. 薬物動態試験 28
3.1 緒言 28
3.2 分析方法及びバリデーション試験 28
3.3 吸収 29
3.4 分布 29
3.5 代謝 30

3.6　排泄……32
3.7　薬物動態学的相互作用……33
4.　毒性試験……33
4.1　緒言……33
4.2　単回投与毒性……34
4.3　反復投与毒性……34
4.3.1　プロラクチンに関連する変化及びその他の影響に関する安全域……35
4.3.2　プロラクチンに関連する変化……39
4.3.3　ほかの器官への影響……42
4.4　遺伝毒性……44
4.5　がん原性……44
4.6　生殖発生毒性……45
4.7　その他の毒性試験……46
4.7.1　薬物依存性……46
4.7.2　抗原性……46
4.7.3　光毒性……46
4.7.4　心毒性試験……46
5.　総括及び結論……47
6.　参考文献一覧……50

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ルラシドン	一般名： ルラシドン塩酸塩 化学名： (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-ylmethyl]cyclohexylmethyl}hexahydro-4,7-methano-2*H*-isoindole-1,3-dione hydrochloridc 化学式（分子量）： $C_{28}H_{36}N_4O_2S$・HCl（529.14） 構造式： 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionic acid	α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸
APO	apomorphine	アポモルヒネ
ATP	adenosine 5'-triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the serum (plasma) drug concentration time curve	血清（血漿）中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}72hr}$	AUC from zero time to 72 hours	0～72 時間の AUC
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	AUC from zero time to infinity	0～無限大の AUC
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	—
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	脳由来神経栄養因子
BP	blood pressure	血圧
BSEP	Bile Salt Export Pump	—
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	Maximum measured serum (plasma) drug or metabolite concentration	薬物又は代謝物の最高血清（血漿）中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CYP	cytochrome P-450	チトクローム P450
$D_{2L/S}$	$D_{2(long\text{-}form)}$ /(short-form)	ドパミン D_2 受容体長鎖型/短鎖型
ED_{50}	50% effective dose	50%有効用量
EPSC	excitatory postsynaptic current	興奮性シナプス後電流
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸

略号	省略しない表現	日本語
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GTPγS	guanosine triphosphate gamma-S	グアノシン三リン酸γS
HEK293	human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎臓由来293
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト *ether-à-go-go* 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
5-HT	5-hydroxytryptamine, serotonin	5-ヒドロキシトリプタミン、セロトニン
5-HTP	5-hydroxytryptophan	5-ヒドロキシトリプトファン
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_i	binding affinity	結合親和性
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MAP	methamphetamine	メタンフェタミン
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
5-MT	5-methoxytryptamine	5-メトキシトリプタミン
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
OAT	Organic Anion Transporter	—
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	—
OCT	Organic Cation Transporter	—
8-OH-DPAT	8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin	8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン
p-CAMP	p-chloroamphetamine	パラクロロアンフェタミン
PCO_2	carbon dioxide partial pressure	二酸化炭素分圧
PCP	phencyclidine	フェンシクリジン

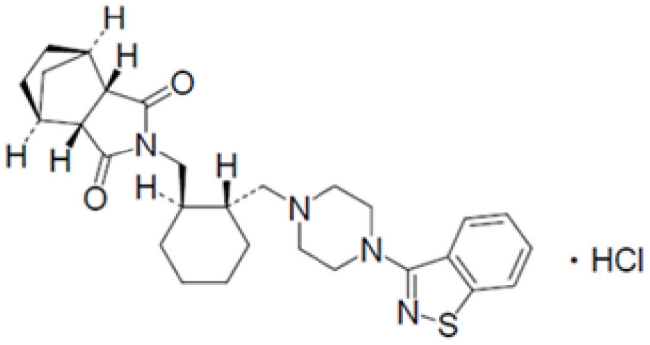
略号	省略しない表現	日本語
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PO_2	oxygen partial pressure	酸素分圧
PVC	premature ventricular contraction	心室性期外収縮
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
SBA	Summary Basis of Approval	新医薬品承認審査概要
Sf9	Spodoptera frugiperda	ヨトウガ
TdP	torsade de pointes	トルサードドポワンツ
UK	United Kingdom	英国

1. 非臨床試験計画概略

1.1 緒言

ルラシドン塩酸塩（SM-13496、以下ルラシドン）は、住友製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）が新規に合成した化合物で、ドパミン D_2 並びにセロトニン 5-HT_7、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{1A} 受容体といった多様な受容体に高い結合親和性を示す新規抗精神病薬である。ルラシドンの化学構造（図 2.4. 1-1 参照）は、従来のフェノチアジン系、ブチロフェノン系及びベンズアミド系の抗精神病薬とは異なっている。ルラシドンは、その薬理プロファイルから、統合失調症の中核症状である陽性症状、陰性症状及び認知機能障害に加えて抑うつ・不安症状の改善作用を有すると考えられる。また、双極性障害うつに対する有効性も期待できるうえに、安全性面では錐体外路系副作用の発現が弱い可能性が示唆される。

図 2.4. 1-1　ルラシドン塩酸塩の構造式



1.2 非臨床試験計画概略

本薬の製造販売承認申請のため、一連の非臨床試験（薬理試験、薬物動態試験、毒性試験）を実施した。

薬理試験として、ルラシドンの薬理学的特性を明らかにするため、一連の in vitro 及び in vivo 行動薬理試験を実施した。また、ルラシドンの副作用に関連した薬理学的作用を調べるために、複数の動物種を用いて一連の安全性薬理試験を実施した。

薬物動態試験として、ルラシドンの動物での体内動態を検討するため、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに、ルラシドンを投与して、吸収・分布・代謝・排泄について検討した。また、たん白結合、血球移行性、代謝に関与する CYP の同定、CYP 誘導、CYP 阻害、膜透過や肝取り込みにおけるトランスポーターの関与、及びトランスポーター阻害について、in vitro の系で検討した。

毒性試験として、単回及び反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、依存性試験、抗原性試験、心毒性試験並びに光毒性試験を実施した。これらの試験は、適切なガイドラインに準拠し、主要な試験については医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。

ヒトに ^{14}C 標識ルラシドンを投与した時、血清中の総放射線 AUC の 10%という閾値以上に達するルラシドンの主要代謝物は、ID-20219 及び ID-20220 の 2 種類のみであり、代謝物安全性評価としてマウス、ラット及びイヌを用いた反復投与 TK 試験を実施し、これらの代謝物の曝露量を評価した。各動物種におけるこれらの代謝物 AUC データは、海外臨床試験の 120 mg/日の用量におけるヒト AUC データと同程度以上であり（表 2.6.4.5-4 及び表 2.6.4.5-5 参照）、これら 2 種類の主要代謝物の安全性評価は適切に実施されたと考えられた。

ルラシドンの原薬及び製剤中に認められた不純物については、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドライン Q3A（R）及び Q3B（R）で規定された安全性確認の必要な閾値を下回るため、安全性を確認するための試験を実施しなかった。

2. 薬理試験

2.1 緒言

統合失調症の発症原因として、古典的なドパミン仮説では中脳辺縁系ドパミン神経の過剰興奮によると考えられていたが、現在は統合失調症で認められる精神症状には複数の神経伝達物質が関与していると考えられている。特にドパミン神経系や 5-HT 神経系のアンバランスが大きく関与するという説が唱えられており、更にアドレナリン受容体を介した抗精神病効果に関しても報告されている [1)]。一方、双極性障害うつでは発症原因が明確になっていないものの、ノルアドレナリン神経系及び 5-HT 神経系機能の低下が示唆されている [2)]。そこで、2.2 項では「ドパミン、5-HT 及びアドレナリン α 受容体に関連する試験」の結果を示した。更に、統合失調症や双極性障害うつの精神症状に対する効果を行動薬理試験によって評価した。なお、多くの試験でクロルプロマジンやハロペリドール等の定型抗精神病薬、リスペリドンやオランザピン等の非定型抗精神病薬を対照群に設定し、代謝物の行動薬理試験は消化管吸収の影響を除くため静脈内投与で行った。

2.2 効力を裏付ける試験

2.2.1 In vitro ドパミン受容体結合親和性

各種ドパミン受容体のサブタイプに対するルラシドンの結合親和性は、ラット線条体膜標品及びヒト型受容体を発現した培養細胞から調製した膜標品を用いて in vitro 放射性リガンド結合試験により評価した。表 2.4. 2-1 に示すとおり、ルラシドンはヒトドパミン D_{2L} 受容体に対して高い結合親和性を示した（K_i=0.329 nmol/L 及び 0.994 nmol/L）。一方、ルラシドンの D_3 及び $D_{4.4}$ 受容体に対する親和性は低く、K_i 値はそれぞれ 15.7 及び 29.7 nmol/L であった。また、ルラシドンの D_1 受容体に対する結合親和性はこれら受容体への結合親和性より低く、K_i 値は 262 nmol/L であった。

表 2.4. 2-1　ルラシドンのドパミン受容体に対する結合親和性

ドパミン受容体サブタイプ	種	由来	標識リガンド	結合親和性 K_i (nmol/L)
D_1	ラット	線条体	^{3}H-SCH23390	262
D_2	ラット	線条体	^{3}H-スピペロン	1.68
D_{2L}	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-スピペロン	0.329
D_{2L}	ヒト	Sf9 細胞	^{3}H-スピペロン	0.994
D_3	ヒト	CCL1.3 細胞	^{3}H-スピペロン	15.7
$D_{4.4}$	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-スピペロン	29.7

ルラシドンのヒトでの主要な代謝物である ID-20219 及び ID-20220、その他の代謝物 ID-14283 及び ID-14326 について、ヒト D_{2L} 受容体を発現させた Sf9 細胞膜標品及び ^{3}H-スピペロンを用いて結合親和性を評価した。ID-20219 及び ID-20220 はほとんど親和性を示さなかったが（IC_{50}>1000 nmol/L）、ID-14283 及び ID-14326 はルラシドンと同程度の結合親和性（それぞれ K_i=1.21 nmol/L 及び 1.62 nmol/L）を示した。これらの 2 つの代謝物についての D_2 様受容体に対する結合親和性は別の試験でも確認され、ID-14283 のジアステレオマー分割体も高い結合親和性を示した。その他の代謝物はほとんど結合親和性を示さず、IC_{50}>1000 nmol/L であった。

^{35}S-GTPγS 結合［35S-guanosine triphosphate gamma-S（GTPγS）binding］を用いた機能アッセイの結果、ルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 は D_{2L} 受容体に対して拮抗作用をもつことが示唆された。

2.2.2　In vivo ドパミン受容体拮抗作用

ドパミン作動薬であるアポモルヒネ（APO）やモノアミン遊離物質であるメタンフェタミン（MAP）をヒトに投与すると統合失調症の陽性症状と類似した精神症状を惹起することが知られている。そこで、統合失調症の陽性症状のモデルとして、これらの物質を投与したマウス及びラットを用いて、ルラシドン及びリスペリドン、アリピプラゾール、ハロペリドール等の対照薬の in vivo におけるドパミン受容体拮抗作用について評価した。

表 2.4. 2-2 に示すとおり、ルラシドンはラットの MAP 誘発運動亢進及び APO 誘発常同行動、マウスの APO 誘発よじ登り行動に対して抑制作用を示した。また、シャトルボックスを用いた条件回避試験において、ルラシドンは条件回避反応を抑制した。このとき逃避行動に対する抑制作用は弱かった。これらの結果は、ルラシドンがドパミン受容体拮抗作用を有することを示唆するものである。

表 2.4. 2-2　マウス及びラットにおけるルラシドン及び対照薬のドパミン D_2 受容体拮抗作用

化合物	ED_{50} (mg/kg, p.o.)			
	MAP 誘発運動亢進（ラット）	APO 誘発常同行動（ラット）	APO 誘発よじ登り行動（マウス）	条件回避反応（ラット）
ルラシドン	2.3, 4.8[a)]	5.0	4.1, 5.1 [a)]	6.3
リスペリドン	1.8, 0.72[a)]	11	0.14, 0.094[a)]	1.5
オランザピン	3.3	5.1	1.1	-
サーチンドール	5.9	42	3.5	-
ジプラシドン	1.5	1.8	1.4	-
クロザピン	65	290	9.5	38
アリピプラゾール	-	-	6.9	-
クエチアピン	約 100	-	29	-
ハロペリドール	0.88, 0.52[a)]	1.7	0.44, 0.28[a)]	0.89
クロルプロマジン	16	120	3.8	7.2
チオリダジン	47	>1000	10	170
チアプリド	340	>1000	180	150

a)　別の時期に実施した 2 回の試験からそれぞれ得られたデータ
-：実施せず

2 つの活性代謝物 ID-14283 及び ID-14326 について静脈内投与におけるラットの MAP 誘発運動亢進に対する作用をルラシドンの静脈内投与における作用と比較検討した。ID-14283、ID-14326 及びルラシドンは MAP 誘発運動亢進を抑制し、その ED_{50} 値はそれぞれ 0.110、0.144 及び 0.114 mg/kg であった。なお、再現性確認試験ではそれぞれ 0.055、0.13、0.18 mg/kg であった。また、ルラシドンの反復投与によるドパミン誘発行動の増強はハロペリドールと比べて弱く、受容体感受性への影響は少ないことが示唆された

以上より、ルラシドンはラット及びマウスを用いた in vivo 評価で、他の抗精神病薬と同様にドパミン受容体を介した行動や条件回避反応を抑制した。これらの結果は、ルラシドンが in vitro においてドパミン D_2 受容体に対して高い結合親和性を示し、拮抗薬として作用することを示す結果と一致するものであった。更に、薬理活性を有する 2 つの代謝物 ID-14283 及び ID-14326 は静脈内投与において、ルラシドンと同程度にドパミン D_2 受容体を介する行動を抑制した。

これらの結果から、ルラシドンは生体内でドパミン D_2 受容体拮抗作用を発揮し、統合失調症の陽性症状に有効であることが示唆された。

2.2.3　in vitro 5-HT 受容体結合親和性及び機能性

統合失調症の陰性症状・抑うつ/不安症状及び双極性障害の抑うつ/不安症状の改善や、

抗精神病薬の服用により起こる錐体外路系副作用の減弱には、いくつかの 5-HT 受容体サブタイプが関与することが示唆されている。そこで、種々の 5-HT 受容体サブタイプに対するルラシドンの結合親和性を in vitro 放射性リガンド結合試験により評価した。

表 2.4. 2-3 に示すとおり、ルラシドンはヒト 5-HT_7 受容体（K_i=0.495 及び 2.10 nmol/L）、5-HT_{2A} 受容体（K_i=0.470 及び 0.357 nmol/L）、5-HT_{1A} 受容体（K_i=6.38 nmol/L）に対して高い結合親和性を示した。これらに対し、ルラシドンの 5-HT_{2C} 受容体に対する結合親和性は低かった（K_i=415 nmol/L）。5-HT_{2C} 受容体は体重増加などの代謝系副作用に関与するとされていることから、ルラシドンはこれらの副作用発現リスクが低いことが期待される。

表 2.4. 2-3　ルラシドンの 5-HT 受容体に対する結合親和性

5-HT 受容体サブタイプ	種	由来	標識リガンド	結合親和性 K_i (nmol/L)
5-HT_{1A}	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-8-OH-DPAT	6.38
5-HT_{2A}	ヒト	CHO 細胞	^{3}H-ケタンセリン	0.357, 0.470[a)]
5-HT_{2C}	ブタ	脈絡叢	^{3}H-メスレルジン	415
5-HT_7	ヒト	Sf9 細胞	^{3}H-5-CT	0.495
5-HT_7	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-SB-269970	2.10

a)　別の時期に実施した 2 回の試験からそれぞれ得られたデータ

ヒトにおいて 2 つの主要な代謝物である ID-20219 及び ID-20220、2 つの活性代謝物 ID-14283 及び ID-14326 について、ヒト 5-HT_{2A} 受容体に対する結合親和性を ^{3}H-ケタンセリンを基質として用いて評価した。ID-20219 及び ID-20220 は結合親和性を示さず（IC_{50}>1000 nmol/L）、ID-14283 及び ID-14326 はルラシドンと同程度の結合親和性（K_i=0.375 nmol/L 及び 0.337 nmol/L）を示し、この結果はラットの大脳皮質膜標品を用いた 5-HT_2 受容体結合試験においても確認された。ID-14283 のジアステレオマー分割体である ID-20239 及び ID-20240 もまたラット 5-HT_2 受容体に対して高い結合親和性を示し、一方 ID-11614 は中程度の結合親和性を示した。その他の代謝物は、K_i=589 nmol/L の弱い結合親和性を示すか、ほとんど結合親和性を示さず、IC_{50}>1000 nmol/L であった。

ID-20219、ID-20220、ID-14283 及び ID-14326 について、CHO 細胞膜標品のヒト 5-HT_{1A} 又は 5-HT_7 受容体に対する結合親和性を ^{3}H-8-OH-DPAT 又は ^{3}H-SB-269970 をそれぞれ基質として用いて評価した。ID-20219 及び ID-20220 は 5-HT_{1A} 及び 5-HT_7 受容体に対して結合親和性を示さなかったが（IC_{50}>1000 nmol/L）、ID-14283 及び ID-14326 は 5-HT_{1A} 受容体に対してそれぞれ K_i=8.36 nmol/L 及び 2.00 nmol/L、5-HT_7 受容体に対してそれぞれ K_i=2.06 nmol/L 及び 2.16 nmol/L と高い結合親和性を示した。

更に、それぞれ ^{35}S-GTPγS 結合及び cAMP アッセイを用いたヒト 5-HT_{1A} 受容体、5-HT_{2A} 受容体及び 5-HT_7 受容体に対する機能アッセイの結果、ルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 は 5-HT_{1A} 受容体に対して部分作動性を、5-HT_{2A} 受容体及び 5-HT_7 受容体に対して拮抗作用

を持つことが示唆された。

2.2.4　In vivo 5-HT 受容体機能性

マウス及びラットを用いて、in vivo における 5-HT_2 受容体を介する行動変化に対するルラシドン及び対照薬の作用について評価した。評価した行動変化は、ラットのトリプタミン誘発前肢けいれん、パラクロロアンフェタミン（p-CAMP）誘発体温上昇及び 5-ヒドロキシトリプトファン（5-HTP）誘発身震い行動、マウスの 5-メトキシトリプタミン（5-MT）誘発首振り行動の 4 種であった。表 2.4. 2-4 に示すように、ルラシドンは 5-HT_2 受容体を介した行動変化に対して抑制作用を示し、その ED_{50} 値は 2～6 mg/kg（経口投与）であった。これらの結果は、ルラシドンが 5-HT_2 受容体拮抗作用を有することを示唆するものである。

更に、in vivo における 5-HT_{1A} 受容体への作用を確認するため、ラットを用いて 5-HT_{1A} 受容体作動薬 8-OH-DPAT 誘発体温低下に対するルラシドン、ハロペリドール及び(-) プロプラノールの作用を評価した。ルラシドンは 8-OH-DPAT 誘発低体温を増強したのに対して、ハロペリドールは影響を与えず、5-HT_{1A} 受容体拮抗薬である(-) プロプラノールは拮抗した。このことから、ルラシドンは生体内で 5-HT_{1A} 受容体作動作用を有することが示唆された。

表 2.4. 2-4　ルラシドン及び対照薬の 5-HT_2 受容体拮抗作用

化合物	ED_{50} (mg/kg, p.o.)			
	トリプタミン誘発前肢けいれん抑制（ラット）	p-CAMP 誘発体温上昇（ラット）	5-HTP 誘発身震い行動（ラット）	5-MT 誘発首振り行動（マウス）
ルラシドン	5.6, 2.2 a)	3.0	2.4	3.4
リスペリドン	0.16, 0.14 a)	0.098	-	-
オランザピン	1.4	0.62	-	-
サーチンドール	5.2	3.3	-	-
ジプラシドン	1.1	0.72	-	-
クロザピン	5.1	5.0	-	-
クエチアピン	14	-	-	-
ハロペリドール	14, 10 a)	>30	-	-
クロルプロマジン	15	18	-	-
チオリダジン	22	>30	-	-
チアプリド	>1000	>30	-	-

a)　別の時期に実施した 2 回の試験からそれぞれ得られたデータ
-：実施せず

また、3 つの代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の静脈内投与におけるラットのト

リプタミン誘発前肢けいれん抑制作用について、ルラシドンの静脈内投与による作用と比較した。ID-14283、ID-14326、ID-11614 及びルラシドンはトリプタミン誘発前肢けいれんを抑制し、その ED_{50} 値はそれぞれ 0.273、0.328、0.120 及び 0.328 mg/kg であった。

なお、再現性確認試験では ID-14283、ID-14326、及びルラシドンの ED_{50} 値はそれぞれ 0.077、0.10、0.22 mg/kg であった。

以上より、ルラシドン及び 3 つの代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 はラット及びマウスを用いた in vivo 評価において、5-HT_2 受容体を介した行動を抑制した。これらの結果は、ルラシドンが in vitro において 5-HT_2 受容体に対して高い結合親和性を示した結果と一致するものであった。また、これらの作用は 5-HT_2 受容体拮抗活性を有する他の抗精神病薬と同等であった。

以上の結果から、ルラシドンによる統合失調症の陰性症状・抑うつ/不安症状及び双極性障害の抑うつ/不安症状の改善や錐体外路症状の軽減が示唆された。

2.2.5　In vitro アドレナリン α 受容体結合親和性

各種アドレナリンα受容体サブタイプへのルラシドンの結合親和性を in vitro 結合試験にて検討した。表 2.4. 2-5 に示すとおり、ルラシドンのヒトアドレナリン α_1、α_{1A}、α_2 及び α_{2A} 受容体に対する結合親和性は α_{2C} 受容体への結合親和性（K_i=10.8 nmol/L 及び 16.2 nmol/L）より弱く、K_i 値はそれぞれ 47.9 nmol/L、35.7 nmol/L、66.7 nmol/L 及び 40.7 nmol/L であった。ルラシドンの α_1 受容体に対する結合親和性（K_i=47.9 nmol/L）は D_2 及び 5-HT_{2A} 受容体への結合親和性（それぞれ K_i=1.68 nmol/L 及び 2.03 nmol/L）の 20 分の 1 以下であったことから、ルラシドンは起立性低血圧・鎮静等の副作用の懸念が少ないと期待される。

表 2.4. 2-5　ルラシドンのアドレナリン α 受容体に対する結合親和性

アドレナリン α 受容体サブタイプ	種	由来	標識リガンド	結合親和性 Ki 値(nmol/L)
α_1	ラット	大脳皮質	^{3}H-プラゾシン	47.9
α_{1A}	ヒト	CHO-K1 細胞	^{125}I-HEAT	35.7
α_2	ラット	前頭皮質	^{3}H-ラウオルシン	66.7
α_{2A}	ヒト	Sf9 細胞	^{3}H-MK-912	40.7
α_{2C}	ヒト	Sf9 細胞	^{3}H-MK-912	10.8
α_{2C}	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-MK-912	16.2

2.2.6　認知機能に関する作用

認知機能障害は統合失調症患者の中核症状の一つで、NMDA 受容体の機能低下が原因と考えられている [3)]。この仮説は、非選択的な NMDA 受容体拮抗薬であるフェンシクリジンやケタミンが、健康成人において統合失調症患者でみられる精神症状や記憶障害を惹起することからも支持されている。ラットに NMDA 受容体拮抗薬を投与することで生じる学

習関連行動の変化を指標とする評価系は、統合失調症患者でみられる認知機能障害を模したモデルとして合理的である。ラットのステップ・スルー型の受動的回避試験を用いて、NMDA 受容体拮抗薬である MK-801 により引き起こされる認知機能障害に対するルラシドンの作用を対照薬と比較した。ルラシドンは MK-801 の投与による認知機能の指標悪化（反応潜時延長及び最大反応潜時を示す動物の割合増加）を有意に改善した。これに対し、リスペリドン及びクエチアピンの改善作用は部分的であり、オランザピンは改善作用を示さなかった。

また、ラットを用いたモリス型水迷路試験及び放射状迷路試験においても、同様に MK-801 により引き起こされる学習記憶障害に対して、ルラシドンは対照薬と比較して顕著な改善作用を示した。

更に、ルラシドンはラット受動的回避試験においてムスカリン受容体拮抗薬であるスコポラミンによって惹起される学習記憶障害についても改善作用を示した。

その他の試験系を使用した認知機能に対するルラシドンの作用、あるいはその作用機序に関して、以下の薬理試験結果が公表論文にて報告されている。

ラット新奇物体認識試験において、ルラシドンは、NMDA 受容体拮抗薬のフェンシクリジン（PCP）の反復投与で障害された学習記憶に対する改善作用を示した。PCP あるいは MK-801 等の NMDA 受容体拮抗薬で低下した認知機能に対するルラシドンの改善作用は 5-HT_7 及び 5-HT_{1A} 受容体を介する作用が大きいことが示唆された[4)~10)]。

ラット前頭皮質の錐体神経細胞における NMDA 受容体を介したシナプス反応に対して、ルラシドンは NMDA 受容体を介した興奮性シナプス後電流（EPSC）を増強し、NMDA 受容体の NR2 サブユニットの膜表面における発現を増強した。NMDA 受容体を介した EPSC は PCP を反復処置したラットにおいて減弱したが、ルラシドン投与により回復した。ルラシドンは反復 PCP 処置によって引き起こされた NMDA 受容体の機能低下を回復することが示唆された[11)]。

コモンマーモセットの物体回避獲得試験（Object Retrieval with Detours task）では、他の抗精神病薬は認知機能に対して増悪作用を示したのに対し、ルラシドンは認知機能の亢進作用を示した[12)]。

ルラシドンの反復投与により、ストレス負荷ラットあるいはストレス負荷なしのラットの海馬や前頭皮質の脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現レベルや、神経の活性マーカーである Arc、Zif268 等の最初期遺伝子の発現レベルが増加し、更に、ルラシドン単独又はバルプロ酸の併用によりラット海馬のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の発現に変化が認められ、神経可塑性の促進作用が示唆された[13), 14), 15)]。

以上の結果は、統合失調症患者において、ルラシドンは他の抗精神病薬より強い認知機能改善作用を有する可能性を示唆するものである。

2.2.7　抗うつ・抗不安作用

統合失調症の臨床的特徴として陽性症状や陰性症状だけでなく、不安、緊張、抑うつと

いった症状も認められる。また、双極性障害においても抑うつ、不安症状は治療上の課題となっている。In vitro プロファイルからルラシドンは抗うつ・抗不安作用をもつことが示唆されたため、ラットにおいて恐怖条件付けすくみ行動、フォーゲル型水飲みコンフリクト試験、電撃プローブ埋め隠し試験及び社会相互行動を用いて、ルラシドンの抗うつ・抗不安作用を検討した。その結果、ルラシドンは、陽性対照薬として使用された他の抗不安薬や非定型抗精神病薬、抗うつ薬と同等またはそれ以上の効果を示した。

その他の試験系を使用したルラシドンの抗うつ・抗不安作用、あるいはその作用機序に関する薬理試験結果が公表論文にて報告されている。

マウスの尾懸垂試験及び強制水泳試験を行ったところ、ルラシドンは他の抗うつ薬と同様に抗うつ様作用を示した。この作用は 5-HT_7 受容体の欠損マウスでは認められなくなったことから、ルラシドンの抗うつ・抗不安作用には 5-HT_7 受容体が関与することが示唆された[16)]。

気分障害モデルであるセロトニントランスポーター欠損ラットにおいて、ルラシドンは恐怖記憶の消去を促進し、セロトニントランスポーター欠損ラットで低下した前頭皮質の BDNF 発現を正常化した[17)]。

ストレスを与えた妊娠ラットから生まれたラットは成長期に前頭皮質の BDNF 発現レベルが低下していたが、ルラシドンを慢性投与することにより BDNF の発現レベルが正常化したため、ルラシドンのエピジェネティックな作用が示唆された[18)]。

以上の結果から、ルラシドンは優れた抗うつ・抗不安作用をもつことが示唆された。

2.2.8　その他の in vivo 作用

ルラシドンの各脳部位におけるモノアミン代謝及び細胞外濃度に対する影響と、ルラシドンの作用機序との関係を検討した。ルラシドン、ハロペリドール及びクロザピンによる各脳部位におけるドパミン代謝回転に対する影響を比較したところ、ハロペリドールは前頭皮質よりも線条体においてドパミン代謝回転を強く亢進し、ルラシドン、クロザピンは線条体と前頭皮質で同程度にドパミン代謝回転を亢進した。したがって、ルラシドンはクロザピンと同様、中脳辺縁系ドパミン神経に選択的に作用することが示され、黒質－線条体系に選択的に作用するハロペリドールと比べて錐体外路系副作用が弱いことが示唆された。

マイクロダイアリシスを用いた評価により、ラットの前頭皮質及び線条体における細胞外ドパミン及び 5-HT 濃度を測定したところ、ルラシドン投与により、細胞外ドパミン量は前頭皮質と線条体で有意に増加した。一方、細胞外 5-HT 量はどちらの部位においても変化しなかった。このことから、前頭皮質における選択的なドパミン遊離作用は、認知機能障害や陰性症状の改善及び抗うつ作用発現に関与することが示唆される。

その他、ルラシドンの認知機能障害改善作用や抗うつ・抗不安作用の作用機序に関して、種々の検討が行われ、公表論文にて発表されている。

マイクロダイアリシスを用いた評価で認められたルラシドンによるドパミンの放出濃度