の上昇作用は 5-HT_7 や 5-HT_{1A} 受容体が関与することが示唆された[19]。また、ルラシドン投与により、ラット前頭皮質のグルタミン酸及びアセチルコリンの上昇作用も認められた[20]。ルラシドンは前頭皮質で各神経伝達物質の遊離を亢進し、認知機能や気分安定に関する種々の作用を示すことが考えられた。

ルラシドンの D_2、5-HT_{2A}、5-HT_7 受容体に対する選択的な結合特性については、ルラシドンと GPCR 複合体の結合モデルについてのコンピューター構造解析、陽電子放射断層撮影法（PET）を用いたコモンマーモセットの脳内 D_2、5-HT_{2A} 受容体占有率、及び in vitro オートラジオグラフィーを用いたラット脳スライスの 5-HT_7 受容体占有試験によって示された[21), 22), 23)]。

2.3　副次的薬理試験

2.3.1　In vitro 他の受容体に対する結合親和性

ルラシドンは 5-HT_3、5-HT_4、ノルアドレナリン β、$β_1$、$β_2$、アデノシン A_1、A_2、ベンゾジアゼピン、コレシストキニン CCK_A、CCK_B、$GABA_A$、グルタミン酸、AMPA、カイニン酸、NMDA、グリシン、ヒスタミン H_1、ムスカリン M_1、M_2、ニコチン、オピオイド、シグマ、L 型 Ca^{2+}チャネル、N 型 Ca^{2+}チャネル、A 型 K^+チャネル、電位依存性 K^+チャネル、ATP 感受性 K^+チャネル、5-HT 再取り込み部位、ドパミン再取り込み部位に対して結合親和性を示さず、IC_{50}>1000 nmol/L であった。鎮静、眠気、体重増加などの副作用との関連が指摘されているヒスタミン H_1 受容体やムスカリン M_1 受容体に対する結合親和性を示さなかったことから、ルラシドンはこれらの副作用の発現リスクが低いことが期待される。

2.3.2　錐体外路系副作用

錐体外路系副作用、すなわち動作緩慢、無動、筋固縮やジストニアといった症状は、抗精神病薬を服用することにより起こる代表的な副作用である。ラット及びマウスを用いたカタレプシー惹起作用、マウスを用いたブラジキネジア、ラットを用いた筋固縮に対して、ルラシドン及び対照薬（ハロペリドール、クロルプロマジン、チオリダジン、リスペリドンなど）の作用を検討し比較した。ルラシドンは 1000 mg/kg, p.o. の用量までカタレプシー、ブラジキネジア及び筋固縮といった錐体外路系副作用を起こさなかったが、対照薬では錐体外路系副作用が認められた。

2.3.3　中枢抑制作用

ルラシドンの中枢抑制作用のうち、麻酔増強作用、筋弛緩作用、協調運動抑制作用、最大電撃けいれん抑制作用は、対照薬と比べて弱かった（表 2.4. 2-6 参照）。

表 2.4. 2-6　ルラシドン及び対照薬の中枢抑制作用

化合物	ED_{50} (mg/kg, p.o.)				
	自発運動量抑制	ヘキソバルビタール麻酔増強	筋弛緩	協調運動抑制	最大電撃けいれん抑制
ルラシドン	9.9	>1000	>1000	250	>1000
リスペリドン	0.15	1.5	11	1.8	>100
オランザピン	2.1	8.3	11	5.2	>100
サーチンドール	4.5	9.7	20	8.7	>1000
ジプラシドン	9.4	14	110	19	>1000
クロザピン	8.5	8.2	32	8.7	>30
ハロペリドール	0.73	11	33	2.7	99
クロルプロマジン	5.8	11	23	4.5	150
チオリダジン	17	28	110	43	>100

2.4　安全性薬理試験

ルラシドンの安全性薬理試験を in vitro 及び in vivo モデルを用いて実施した。In vitro 評価では、ヒト *ether-à-go-go* 関連遺伝子（hERG）を導入したヒト胎児腎臓由来 293（HEK293）細胞及びモルモット摘出乳頭筋を用いて心血管系を、モルモット摘出回腸、摘出輸精管及び摘出心房並びにラット摘出大動脈を用いて、平滑筋、収縮反応、拍動数及び心筋に及ぼす影響を、in vivo 試験では、ラット、モルモット、ネコ及びイヌを用いて、中枢神経系（2.4.2.4.1 項、2.4.2.4.2 項参照）、心血管系（2.4.2.4.3 項参照）、呼吸系（2.4.2.4.4 項参照）、自律神経系（2.4.2.4.5 項参照）、内分泌系（2.4.2.4.6 項参照）、泌尿器系（2.4.2.4.7 項参照）、消化器系（2.4.2.4.8 項参照）及び平滑筋（2.4.2.4.9 項参照）に及ぼす作用を評価した。

いくつかのルラシドン代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614、ID-15001 及び ID-15002）についても、in vitro あるいは in vivo モデル（静脈内投与）を用いて安全性薬理試験を実施した。ID-11614、ID-15001 及び ID-15002 の結果は、2.4.2.4.4 項、2.4.2.4.5 項、2.4.2.4.8 項及び 2.4.2.4.9 項に、ID-14283 の結果は 2.4.2.4.3 項及び 2.4.2.4.4 項に、ID-14326 の結果は 2.4.2.4.3 項に要約する。

2.4.1　一般症状及び行動

ラットの一般症状及び行動に及ぼすルラシドンの作用を検討した。ルラシドンは 1 mg/kg において影響を及ぼさなかった。10 mg/kg では探索行動及び自発運動の低下、半眼が認められたが、24 時間後には消失した。100 mg/kg では探索行動及び自発運動の低下、半眼に加えて、身づくろいの減少及び接触に対する反応性の低下が認められたが、これらの症状も 24 時間後には消失した。

2.4.2　中枢神経に対する作用

高用量のルラシドンをウサギに静脈内投与することにより自発脳波の徐波が認められた。また、イヌに経口投与することにより、アポモルヒネ誘発嘔吐作用を抑制した。一方、ルラシドンは、その他の中枢神経系に対する著名な作用（アセチルコリン神経系に対する作用、低酸素に対する作用、脳血流量に対する作用、けいれん助長作用、アドレナリン神経系に対する作用）は認められなかった（表 2.4. 2-7 参照）。

表 2.4. 2-7　ルラシドンの中枢神経系に対する作用まとめ

試験項目	動物	投与経路	測定項目	試験結果	
				ルラシドン	対照薬
脳波	ウサギ	静脈内	自発脳波	0.1 mg/kg まで作用なし 1 mg/kg で徐波化	ハロペリドール： 0.3 mg/kg において徐波化
			脳波覚醒反応	1 mg/kg まで作用なし	ハロペリドール： 0.3 mg/kg において閾値上昇
脳血流量	ラット	静脈内	脳血流量（大脳皮質）	1 mg/kg まで作用なし	実施せず
けいれん誘発	マウス	経口	電撃誘発けいれん助長	1000 mg/kg まで作用なし	ハロペリドール： 30 mg/kg まで作用なし リスペリドン： 30 mg/kg で助長作用あり
嘔吐反応	イヌ	経口	アポモルヒネ誘発嘔吐の発現例数、回数	0.3 mg/kg 以上で用量依存的に嘔吐を抑制	実施せず
抗コリン作用	マウス	経口	オキソトレモリン誘発振戦	ED_{50}>1000 mg/kg	ハロペリドール： ED_{50}=23 mg/kg
低酸素誘発致死	マウス	経口	減圧開始から呼吸停止までの時間	100 mg/kg まで作用なし	ハロペリドール： 3 mg/kg まで作用なし リスペリドン： 0.3 mg/kg 以上で短縮
	マウス	経口	KCN 投与から心臓停止までの時間	100 mg/kg まで作用なし	実施せず
抗ノルアドレナリン作用	ラット	経口	ノルアドレナリン致死	ED_{50}>1000 mg/kg	ハロペリドール： ED_{50}>300 mg/kg リスペリドン： ED_{50}=1.7 mg/kg
	マウス	経口	眼瞼下垂	ED_{50}=約 1000 mg/kg	ハロペリドール： ED_{50}=6.3 mg/kg リスペリドン： ED_{50}=0.68 mg/kg

KCN=シアン化カリウム

2.4.3　心血管系

ルラシドン及び 2 つの活性代謝物（ID-14283 及び ID-14326）の心血管系に及ぼす作用を評価するために、in vitro の hERG 電流試験、モルモット又はラット組織を用いた ex vivo 試験並びにラット、モルモット、ネコ及びイヌを用いた in vivo 試験を実施した。

2.4.3.1　In vitro 心血管系安全性薬理試験

2.4.3.1.1　hERG 電流試験

ヒト *ether-à-go-go* 関連遺伝子（hERG）を発現させた HEK293 細胞を用いて、ルラシドン（0.03、0.1、0.3、1 μmol/L）並びにその活性代謝物 ID-14283 及び ID-14326 の 2 種（0.03、0.1、0.3、1、3、10 μmol/L）の急速活性化遅延整流カリウム電流（hERG 電流）に及ぼす作用をホールセルパッチクランプ法で評価した。

ルラシドン及び 2 つの活性代謝物（ID-14326 及び ID-14283）は、HEK293 細胞の hERG 電流を濃度依存的に阻害し、それぞれの IC_{50} 値は 0.108、0.676 及び 0.821 μmol/L と推定された。また、両代謝物の hERG 電流阻害作用は未変化体よりも弱いことが示された。

海外臨床試験における 160 mg/日の用量での血中非結合型薬物濃度と hERG 電流に対する非結合型薬物の IC_{50} 値との乖離度をルラシドン、ID-14326 及び ID-14283 で算出した。乖離度は、非結合型の hERG 電流 IC_{50} 値（nmol/L）／非結合型の血中最大薬物濃度の実測値（C_{max}、ng/mL）で算出した。これらの薬物ではたん白結合率が高いため、心臓の hERG チャネルと相互作用できる薬物量（非結合型）は少ない。3 つすべての薬物について、非結合型の hERG 電流 IC_{50} 値とヒトにおける 160 mg/日での C_{max} を比較したときの乖離度は 120 倍以上ある（表 2.4. 2-8 参照）。

一般的に、臨床での C_{max}（非結合型）と hERG 電流 IC_{50} 値との間で少なくとも 30 倍の乖離度を示す化合物は、臨床使用におけるトルサードドポワンツ（TdP）リスクはないか、又は低いと考えられている。hERG 試験で認められたルラシドンの乖離度は 120 倍以上であり、現在市販されている他の非定型抗精神病薬の乖離度（例えば、リスペリドンで 83 倍、オランザピンで 44 倍、ハロペリドールで 8 倍）より高い[24]。

表 2.4. 2-8　ヒトにおける 160 mg/日での C_{max} と hERG の IC_{50} 値との乖離度

Test Article	Clinical (a)		Nonclinical (b)		Margin (c)
	C_{max} (ng/mL)	$C_{max,\ free}$ (ng/mL)	hERG IC_{50} (nmol/L)	hERG IC_{50} (ng/mL)	
Lurasidone	233	0.47	108	57	121 fold
ID-14283	44.3	0.53	821	448	845 fold
ID-14326	2.8	0.03	676	369	12300 fold

(a) 臨床試験（資料 5.3.3.2.02　試験番号 D1050160）、160 mg/日の用量を 6 日間。
(b) 資料 4.2.1.3.06　試験番号[redacted]、資料 4.2.1.3.21　試験番号 [redacted]
(c) Margin は C_{max}（非結合型）に基づいて算出した。
ヒトでのたん白結合率は 99.8%［薬物の血漿中遊離（非結合型）分率はルラシドンで 0.002、代謝物で 0.012］

2.4.3.1.2　Ex vivo／In vitro 追加試験

モルモット又はラット組織を用いて ex vivo／in vitro 試験を追加実施し、ルラシドンの心血管系に及ぼす影響を更に評価した。

ルラシドンは 1000 及び 3000 ng/mL（試験で用いた最高濃度）でラット摘出大動脈の静止張力及び KCl 収縮に影響を及ぼさなかった。しかし、ルラシドンは 300 ng/mL でノルア

ドレナリン収縮に対して競合的拮抗作用を示した。この作用は、ルラシドンの既知のノルアドレナリン受容体拮抗作用によるものと推察される。

ルラシドンは 3000 ng/mL（試験で用いた最高濃度）までモルモット摘出心房の収縮力及び拍動数に有意な影響を及ぼさなかった。

また、ルラシドンは 1 μmol/L（試験で用いた最高濃度）まで、モルモット摘出乳頭筋の活動電位の静止膜電位（RMP）、活動電位振幅（APA）、50%及び 90%再分極するまでの活動電位持続時間（APD_{50}、APD_{90}）並びに脱分極の最大立ち上がり速度（V_{max}）のいずれに対しても作用を示さなかった。

2.4.3.2　In vivo 心血管系安全性薬理試験

ラット、モルモット、ネコ及びイヌを用いて in vivo における心血管系に対する作用を評価した。結果を表 2.4. 2-9 に要約する。

表 2.4. 2-9　ルラシドンの心血管系に対する作用まとめ

Species	Parameters	Dose (mg/kg, Route)	Test Results
ラット（無麻酔、無拘束自然発症高血圧ラット）	血圧	100、1000（経口）	媒体対照群と比較して血圧の変化は認められなかった。
ラット（麻酔、Wistar）	血圧	0.1、0.3、1（静脈内）	1 mg/kg の用量で有意な血圧低下がみられ、最大低下は投与 3 分後にみられた（$p<0.01$）。 この変化は一過性であり、投与 5 分後までに回復した。
モルモット（麻酔）	血圧、心拍数、心電図及び TK	0.3、1（静脈内）	1 mg/kg（最大血清中濃度：761 ng/mL、投与後 2 分）まで QTc 間隔延長は認められなかった。 1 mg/kg で心拍数減少（投与後 10 分）。0.3 mg/kg で血圧低下（一過性）、1 mg/kg でさらなる血圧低下は認められなかった。
ネコ［麻酔（試験 1）並びに麻酔及び迷走神経切除（試験 2）］	血圧、心拍数及び血流量	1、10、100 µg/kg（静脈内）	試験 1：10 µg/kg で 3 例中 2 例が 21%及び 22%の血圧低下（心拍数には影響なし）、1 例が 80%の血流量増加。100 µg/kg で全 3 例が 24%～43%の血圧低下及び 47%～117%の血流量増加。 試験 2：10 µg/kg で 10%～19%の血圧低下。100 µg/kg で 32%～39%の血圧低下（心拍数には影響なし）。
イヌ（無麻酔テレメトリー）	血圧、心拍数、心電図及び TK	100、300（経口）	収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧に有意な影響なし。 100 及び 300 mg/kg で有意な心拍数増加が認められた。心拍数増加は 45 回/分未満。投与後 8～10 時間に回復した。 100 及び 300 mg/kg で PQ 間隔及び RR 間隔の有意な短縮がみられたが、用量反応性はなく、投薬に関連する影響ではないと考えられた。 QRS 間隔に有意な変化はなし。 300 mg/kg で QTc 間隔の有意な延長が認められた（QT 間隔の延長は認められなかった）。 ソタロール（陽性対照）は QT 間隔及び QTc 間隔を有意に延長させた。

QTc=補正 QT 間隔、TK=トキシコキネティクス

2.4.3.3　毒性試験での心電図評価

イヌにおける反復投与試験（4 週間及び 39 週間反復経口投与毒性試験）の一部として心電図検査を実施した。また、表 2.4. 2-10 に示したように、イヌにおける単回経口投与又は 2 週間反復経口投与、並びにサルにおける単回経口投与により、ホルター心電図を測定して心毒性を別に評価した。

表 2.4. 2-10　ルラシドンの毒性試験での心電図評価まとめ

Species / Type	Parameter (Study Number)	Dose (mg/kg, Route)	Test Results
イヌ/ 単回投与	ホルター心電図[24 時間連続]、心拍数（[redacted]）	5、15、50 （経口）	単回投与後 14 日まで薬物に関連した変化なし。
イヌ/ 2 週	ホルター心電図[24 時間連続]、心拍数（[redacted]）	5、50 （経口）	心電図の波形及びリズムに薬物に関連した変化なし。50 mg/kg/日群の 1/3 例で、投与後 2 日間に、心拍数の夜間の生理的減少が認められなかったが、この変化は投与継続に伴って徐々に軽減した。
イヌ/ 4 週	心電図[無麻酔、右側臥位]、心拍数（L0485）	30、100、300 （経口）	300 mg/kg/日群の雄 1/2 例で、投与 4 週目の投与後 4 及び 24 時間に QT 間隔が延長した。（2.6.6.3.3.2 項参照）
イヌ/ 39 週	心電図[無麻酔、右側臥位]、心拍数（3879）	30、100、200 （経口）	200 mg/kg/日群の雄 2/3 例で、投与 13～22 週に PVC が認められた。更に、100 mg/kg/日群の雄 1 例及び 200 mg/kg/日群の雄 2 例で、投与 13 週以降に QT 間隔延長が認められた。（2.6.6.3.3.3 項参照）
サル/ 単回投与	ホルター心電図[24 時間連続]、心拍数（[redacted]）	10、50、250 （経口）	QTc 間隔の変化はなく、心臓障害及び不整脈の徴候は認められなかった。250 mg/kg 群で、投与後 1～2 時間に心拍数増加（約 170 bpm）、投与後 3～6 時間に頻脈（200 bpm 以上）が認められた。投与後 3～4 日目に日中の心拍数は正常となったが、夜間にやや高い心拍数が認められた。

bpm=回/分、PVC=心室性期外収縮

2.4.3.4　イヌ毒性試験における QT 間隔延長（及び心室性期外収縮）

ルラシドンのイヌにおける毒性試験において、少数例で認められた QT 間隔延長及び PVC を表 2.4. 2-11 にまとめた。更に、臨床試験での最高血清中濃度との比較を行った。

表 2.4. 2-11　イヌ毒性試験における心血管系への作用、並びにルラシドン及びその代謝物の最高血清中濃度

Study Type	Test Results
単回投与テレメトリー試験（安全性薬理試験）	300 mg/kg 群で QTc 間隔延長 ルラシドン C_{max} は 2780 ng/mL（平均値）で、 ヒト 160 mg/日の 12 倍
4 週間反復投与毒性試験	300 mg/kg/日群の雄 1 匹で投与 4 週目に QT 間隔延長 本動物のルラシドン C_{max} は 2620 ng/mL（投与 4 週目）で、 ヒト 160 mg/日の 11 倍
39 週間反復投与毒性試験	100 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 26 及び 30 週目に QT 間隔延長 本動物のルラシドン C_{max} は 4770 ng/mL（26 週目）で、 ヒト 160 mg/日の 20 倍 本動物の ID-14283 C_{max} は 664 ng/mL（26 週目）で、 ヒト 160 mg/日の 15 倍 本動物の ID-14326 C_{max} は 253 ng/mL（26 週目）で、 ヒト 160 mg/日の 90 倍 200 mg/kg/日群の雄 2 例で QT 間隔延長（1 例は投与 13 及び 17 週目、もう 1 例は投与 35 及び 39 週目）及び PVC（1 例は投与 13、17 及び 22 週目、もう 1 例は投与 17 週目のみ） 本動物のルラシドン C_{max} は 5470 及び 7440 ng/mL（投与 13 週目）で、それぞれヒト 160 mg/日の 23 倍及び 32 倍 本動物の ID-14283 C_{max} は 594 及び 1027 ng/mL（投与 13 週目）で、それぞれヒト 160 mg/日の 13 倍及び 23 倍 本動物の ID-14326 C_{max} は 191 及び 436 ng/mL（投与 13 週目）で、それぞれヒト 160 mg/日の 68 倍及び 156 倍

ヒト 160 mg/日（海外臨床試験）におけるルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 の C_{max} は、それぞれ 233.4、44.3 及び 2.8 ng/mL であった。
ヒト及びイヌのたん白結合率はほぼ同じであるため（ヒト：99.8%、イヌ：99.7%）、安全域に関して、たん白結合率を考慮しなかった。

2.4.3.5　イヌにおける心血管系に対する作用の安全域

ルラシドン及び 2 つの活性代謝物（ID-14283 及び ID-14326）の心血管系に対する作用を、各毒性試験の無毒性量における曝露量とヒト 160 mg/日での曝露量と比較し、C_{max} 及び AUC において安全域を算出した（表 2.4. 2-12 参照）。ヒトにおける曝露量は、ルラシドンを 160 mg/日の用量で 6 日間経口投与（朝食後 30 分）した定常状態の血清中濃度［最高血清中濃度（C_{max}）及び 0 から無限時間までの薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）］（資料 5.3.3.2.02　試験 D1050160）を用いた。

ヒト 160 mg/日の用量を投与した時の C_{max} に基づく安全域において、2 つの活性代謝物の安全域は、イヌ単回、4 週間、及び 39 週間反復投与時ともルラシドンの安全域より高かった。試験期間の増加に伴って、ルラシドンの無毒性量は 100 mg/kg/日から 30 mg/kg/日に低下し、C_{max} に基づく安全域は、約 8 から約 5 に低下した。AUC に基づく安全域は、C_{max} に基づく安全域よりも約 2 倍高かった。

表 2.4. 2-12　イヌにおける心血管系に対する作用の安全域まとめ

Test article	Clinical Study (a) 160 mg/man 2.7 mg/kg (b)	Dog Telemetry Study 100 mg/kg (Day 1)	4-week Dog Study 100 mg/kg (Week 4)	39-week Dog Study 30 mg/kg Male/Female (Week 13)	39-week Dog Study 30 mg/kg Male/Female (Week 39)
最高血清中濃度（C_{max}、ng/mL）に基づく安全域 (c)					
ルラシドン C_{max}（安全域）	233	1903 (8.2)	1569 (6.7)	1240/910 (5.3/3.9)	1150/1150 (4.9/4.9)
ID-14283 C_{max}（安全域）	44.3	709 (16)	ND	330/310 (7.4/7.0)	380/360 (8.6/8.1)
ID-14326 C_{max}（安全域）	2.8	380 (136)	ND	220/200 (79/71)	260/220 (93/79)
曝露量（AUC、ng·hr/mL）に基づく安全域 (c)					
ルラシドン AUC（安全域）	899	17000 (19)	9440 (11)	14400/5800 (16/6.5)	10100/8300 (11/9.2)
ID-14283 AUC（安全域）	233	9900 (42)	ND	4700/3200 (20/14)	4900/3900 (21/17)
ID-14326 AUC（安全域）	22	5400 (245)	ND	2900/1900 (132/86)	3200/2300 (145/105)

(a) 臨床試験（資料 5.3.3.2.02　試験番号 D1050160）、160 mg/日の用量を 6 日間投与。
(b) 患者 60 kg に基づく。
(c) ヒト及びイヌのたん白結合率はほぼ同じであるため（ヒト：99.8%、イヌ：99.7%）、安全域に関して、たん白結合率を考慮しなかった。

2.4.4　呼吸系に対する作用

無麻酔ラットにルラシドンを 1000 mg/kg まで経口投与した試験において、呼吸系（呼吸数、1 回換気量、分時換気量）に対する作用は認められなかった。また、麻酔ラットにルラシドンを 1 mg/kg まで静脈内投与した試験において、血液ガスパラメータ［酸素分圧（PO_2）、炭酸ガス分圧（PCO_2）及び pH］に対する作用は認められなかった。更に、迷走神経切除した麻酔ネコにルラシドンを 100 μg/kg まで静脈内投与した試験でも、呼吸数への影響は認められなかった。

麻酔ネコに代謝物 ID-14283、ID-15001 及び ID-15002 を 100 μg/kg まで静脈内投与した試験において、呼吸の振幅及び呼吸数への影響は認められなかった。

麻酔ネコに代謝物 ID-11614 を 1 μg/kg の用量で静脈内投与した試験において、一過性の呼吸停止が認められたが、無麻酔ネコに 10 μg/kg を皮下投与した試験においては、呼吸系に対する作用は認められなかった。

2.4.5　自律神経系に対する作用

麻酔ネコを用いてルラシドン（1、10、100 μg/kg、静脈内投与）の自律神経系（交感神経系、副交感神経系）に対する作用を検討した。ルラシドンの交感神経系に対する作用は、電気刺激による瞬膜収縮反応及びノルアドレナリン誘発性の昇圧反応により評価した。副

交感神経系に対する作用は、迷走神経切除した麻酔ネコを用いて電気刺激による降圧反応及び徐脈反応並びにアセチルコリン誘発性の降圧反応により評価した。

ルラシドンの 100 μg/kg では、3 例中 1 例に交感神経系抑制作用（23%の抑制）が認められた。リスペリドンの同用量では、全 3 例で 45～65%の抑制作用が認められた。ルラシドンは副交感神経系には影響しなかったが、リスペリドンは電気刺激及びアセチルコリンによる降圧反応を抑制した。

麻酔ネコに代謝物 ID-15001 及び ID-15002 を 100 μg/kg までの用量で静脈内投与した試験では、交感神経系に対する作用は認められなかった。

麻酔ネコに代謝物 ID-11614 を 1 μg/kg の用量で静脈内投与した試験では、顕著な血圧低下及び心拍数の減少が認められた。これらの作用はセロトニン（5-HT_3）受容体拮抗薬（MDL72222）の前処理又は両側頸部迷走神経切断により消失し、副交感神経遮断薬（メチルアトロピン）の前処理で抑制されたことから、迷走神経に存在する 5-HT_3 受容体の活性化による迷走神経反射（Bezold-Jarish 反射）に起因していると考えられる。

2.4.6　内分泌に対する作用

ルラシドンのプロラクチン分泌に対する作用については 2.4.4.3 項に記載するため、ここでは他のホルモンに対する作用を述べる。

ラットにルラシドンを 10 mg/kg までの用量で経口投与したとき、10 mg/kg で副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）を、3 mg/kg 以上でコルチコステロンを上昇させたが、これらの作用はハロペリドールを 3 mg/kg の用量で経口投与したときと同等以下であった。

また、雌雄ラットにルラシドンを 1、3、10 mg/kg の用量で、ハロペリドールを 3 mg/kg の用量で経口投与した結果、下垂体前葉ホルモン（成長ホルモン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン）、甲状腺ホルモン（トリヨードチロニン、サイロキシン）、性ホルモン（テストステロン、プロゲステロン、エストラジオール）に有意な変化は認められなかった。

2.4.7　泌尿器系に対する作用

ラットにルラシドンを 30 及び 100 mg/kg の用量で経口投与した試験において、30 mg/kg では、尿量及び尿中電解質排泄に影響を及ぼさなかった。100 mg/kg では、尿量が有意に増加したが、尿中電解質排泄への影響は認められなかった。尿量増加が認められた用量は、ラットにおける主薬効用量（0.9～4.6 mg/kg）の 20 倍以上であった。

2.4.8　消化器系に対する作用

マウスにルラシドンを 30 及び 100 mg/kg の用量で経口投与して、胃腸管輸送能に対する作用を検討し、ラットにルラシドンを 30 及び 100 mg/kg の用量で十二指腸内投与して、胆汁分泌量及び胆汁残渣濃度に対する作用を検討した結果、いずれも影響を及ぼさなかった。また、ラットにルラシドンを 10、30 及び 100 mg/kg の用量で十二指腸内投与して、胃液分泌量、酸度、pH 及び総酸分泌量に対する作用を検討したが、いずれにも影響は認められな

かった。更に、ラットにルラシドンを 30 及び 100 mg/kg の用量で経口投与した試験において、胃及び十二指腸に潰瘍及びびらんは誘発されなかった。

ラットに代謝物 ID-11614、ID-15001 及び ID-15002 を 50 μg/kg の用量で静脈内投与した試験において、胆汁分泌及び胃液分泌に有意な影響を及ぼさなかった。

2.4.9　平滑筋に対する作用

ルラシドンは 3000 ng/mL まで、モルモット摘出回腸の静止張力並びにアセチルコリン及び塩化バリウムによる収縮反応に影響を及ぼさなかったが、3000 ng/mL でヒスタミン収縮反応に対して軽度な抑制作用を示した。

ルラシドンは 3000 ng/mL まで、モルモット輸精管の静止張力に影響を及ぼさなかったが、30 ng/mL 以上でノルアドレナリン収縮に対して抑制作用を示した（IC_{50}=82 ng/mL）。

代謝物 ID-15001 及び ID-15002 は、平滑筋に影響を及ぼさなかった。

代謝物 ID-11614 は、0.3 μg/mL からモルモット摘出回腸における抗ヒスタミン作用が認められ、ラット摘出血管ではノルアドレナリン収縮に対する抑制作用を示した。

2.5　薬力学的薬物相互作用

ルラシドンとハロペリドール、ジアゼパム、ビペリデン、イミプラミン、カルバマゼピンとの相互作用ついてラット及びマウスを用いて検討した。ルラシドンとハロペリドールは互いに抗ドパミン作用について増強したが、ルラシドンはハロペリドールによるカタレプシー惹起作用には影響を与えなかった。また、ルラシドンはジアゼパムの抗不安作用を増強したが、ジアゼパムの筋弛緩作用には影響を与えなかった。ルラシドンは他の薬剤の作用に明らかな影響を与えなかった。

また、ジアゼパム、ビペリデン、イミプラミン及びカルバマゼピンはルラシドンの抗ドパミン作用及び抗 5-HT 作用に影響を与えなかった。

3.　薬物動態試験

3.1　緒言

ルラシドンの動物での体内動態を検討する目的で、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、膜透過や肝取り込みにおけるトランスポーターの関与、CYP 阻害及びトランスポーター阻害について、in vitro 系で検討した。

3.2　分析方法及びバリデーション試験

ルラシドンの主要な代謝反応として、シクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂があることから（図 2.4. 3-3）、薬物動態試験においては 2 種類の ^{14}C 標識体（イソチアゾリル ^{14}C 標識及びカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン）を用いた（図 2.4. 3-1 及び図 2.4.

3-2)。標識化合物を用いた試験における放射能の測定は、試料調製後 LSC 法で測定し、別途、ラット、イヌ、及びサルの血漿又は血清中ルラシドン濃度及び代謝物濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法又は HPLC 法により定量した。

図 2.4. 3-1　イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンの構造式（* : ^{14}C の標識位置）

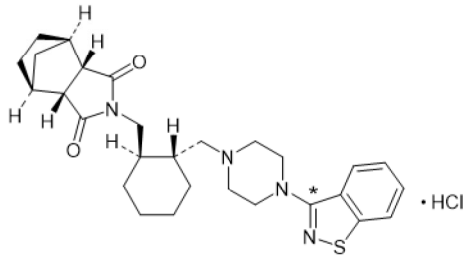
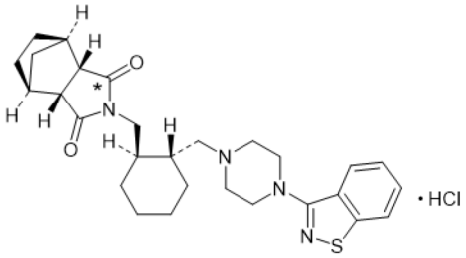


図 2.4. 3-2　カルボニル ^{14}C 標識ルラシドンの構造式（* : ^{14}C の標識位置）



3.3　吸収

ラットにルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与した時の生物学的利用率は、6.7～11.5%であった。雌性ラットにルラシドンを経口投与後の $AUC_{0-\infty}$は雄性ラットの約 2.3 倍高く、性差が認められた。イヌにルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与した時の生物学的利用率は、4.2%であった。イヌにおいて 2～50 mg/kg の用量範囲で、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$共に増加比率は用量比 25 倍より低く、吸収の飽和が示唆された。これは、ルラシドンの低溶解性が要因の一つと考えられる。サルにルラシドンを 20 mg/kg で経口投与した時の生物学的利用率は、0.35（絶食）～1.16%（非絶食）であった。いずれの種においても生物学的利用率は低いが、これは代謝による初回通過効果が大きいことが要因の一つと考えられた。サルの C_{max} 及び AUC は絶食時のそれぞれ 3.1 倍及び 3.3 倍であり、食後投与にすることで吸収が増加して曝露が上昇する食餌の影響が認められた。これは食物の摂取に呼応して胆汁が消化管に排泄され、それによって消化管でのルラシドンの溶解性が増したことが原因の一つと推定された。

3.4　分布

ラットに ^{14}C 標識ルラシドンを単回経口投与後の組織中放射能濃度は、ほとんどの組織

で投与後 2 時間に最高濃度に達した。投与後 2 時間における組織中濃度は、消化管以外では、肝臓、副腎、腸間膜リンパ節、腎臓中の濃度が血清中濃度の 7～18 倍と高かった。また、ほとんどの組織中濃度は血清中濃度より高かったが、脳及び脊髄中濃度は血清中濃度の 0.5～0.7 倍であった。以上のことから、ルラシドンは速やかに吸収され、組織への移行性も良好であると考えられた。有色ラット（Long-Evans 系）に ^{14}C 標識ルラシドンを経口投与した時、メラニン含有組織である眼球及び有色皮膚には比較的高濃度の放射能が認められ、また消失も遅かったが、投与後 3 ヵ月では濃度は最高濃度の約 1/6 にまで低下した。サルに ^{14}C 標識ルラシドンを経口投与したとき、放射能はラットと同様に広く分布し、肝臓、腎臓、リンパ節、網膜で血清中濃度の 3～20 倍と高かった。その後、組織中濃度は投与後 168 時間にかけて減少したが、網膜中には投与後 168 時間においても高濃度の放射能が認められた。以上の結果より、放射性成分はメラニン含有組織に高い親和性を示し高濃度となるが、その放射能濃度は経時的に減少することが明らかとなった。イヌ及びサルを用いた長期毒性試験での眼科学的検査において問題となる所見は認められていないことから、ルラシドンはメラニン含有組織に高い親和性を有するが、安全性の面では懸念はないと考えられた。

ルラシドンのたん白結合率は、マウス血清で 99.8%以上、ラット血清で 99.9%以上、モルモット血清で 99.6～99.7%、イヌ血清で 99.7%以上、サル血清で 99.6%以上、ヒト血清で 99.8%以上と高かった。いずれの動物種においても、100～1000 ng/mL の濃度範囲で、たん白結合率に変動は認められなかった。血球移行率は、マウスで 11.4%、ラットで 15.3%、モルモットで 24.1%、イヌで 15.5%、サルで 21.1%、ヒトで 9.0%と、どの種においても移行率は低かった

妊娠 12 日目及び 20 日目の雌性ラットに、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg を単回経口投与したとき、妊娠 12 日目のラットでは、投与後 2、6、24 時間の胎児中放射能濃度は母動物の血清中放射能濃度と同程度であり、母動物血清中濃度の減少に伴い胎児中濃度は低下した。妊娠 20 日目のラットでは、胎児組織中（血液、脳、腎臓、肝臓）に放射能が認められたものの母動物の対応する組織中濃度に比べ低く、また、妊娠 12 日目と同様に、母動物血清中濃度の減少に伴い各胎児組織中濃度は低下した。

3.5　代謝

ルラシドンは、動物体内で非常によく代謝され、その代謝経路としては、ノルボルナン骨格の水酸化、シクロヘキサン環の水酸化、シクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂、イソチアゾリル環の S-酸化、並びに N-S 結合の開裂及びそれに続く S-メチル化が示唆された（図 2.4. 3-3）。更に、生体内ではこれらの代謝反応の種々の組み合わせで複数回生じることにより広範な代謝を受け、^{14}C 標識ルラシドンを投与した動物（ヒトを含む）の糞以外の生体試料に占める未変化体の割合は低く、複雑で多種多様な代謝物が検出された。ヒト血清中で同定されたすべての代謝物は、非臨床試験動物種の 1 種以上において検出されており、ヒト特有代謝物は認められなかった。ヒト血清中に総放射能 AUC