4.3.2.3　プロラクチン関連作用の総括

実験動物（特に雌ラット）における長期間の反復投与毒性試験では、血清中プロラクチン濃度の増加に関連した骨、副腎、下垂体及び生殖器官への影響が認められた。また、マウス及びラットにおけるがん原性試験では、乳腺及び下垂体における腫瘍の発現頻度の増加が認められ、これらの腫瘍発現にも血清中プロラクチン濃度の増加が関連すると考えられた。

血清中プロラクチン濃度の増加は、プロラクチン産生細胞でのドパミンによるプロラクチン産生抑制作用が、ドパミン D_2 受容体拮抗作用によって低下するため誘発される。特にラットでは、この作用への感受性が高いと考えられており、乳腺及び下垂体腫瘍の発現頻度の増加はドパミン D_2 受容体拮抗作用を有する抗精神病薬に特有の変化と考えられた。また、骨及び生殖器官の変化は、高プロラクチン状態の持続により黄体が維持され、プロゲステロン産生が亢進、及びエストロゲン産生が抑制されることにより誘発されたと考えられた。副腎の変化については、プロゲステロンの抗アルドステロン作用に対する代償性変化としてアルドステロン産生が亢進されることにより誘発されたと考えられた。プロラクチンの黄体刺激作用は主にげっ歯類で認められることから[29]、これらの変化はげっ歯類に特有の変化であると考えられた。

4.3.3　ほかの器官への影響

ルラシドンをラット、イヌ及びサルに1日1回、反復経口投与した試験における変化について表 2.4. 4-3 に示す。

4.3.3.1　器官ごとの毒性プロファイル

薬物に関連する変化及びその無毒性量を表 2.4. 4-3 に器官ごとに示し、その毒性について動物種による感受性の差を比較した。なお、イヌにおける毒性試験では投与量が高かったため、一部の変化については無毒性量を特定できなかった。

また、下表には示していないが、縮瞳がラット、イヌ及びサルに認められた。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、イヌ及びサルにおいてメラニン親和性に起因したと考えられる眼への影響は認められなかった。なお、ラットについては有色動物を用いた評価を実施していない。

表 2.4. 4-3　ラット、イヌ及びサルにおけるルラシドンの各器官への影響に関する無毒性量のまとめ

Organ System	Findings	Rat NOAEL		Dog NOAEL		Monkey NOAEL	
		13 weeks (試験番号 2927、2813)	26 weeks (試験番号 3259)	4 weeks (試験番号 L0485)	39 weeks (試験番号 3879)	13 weeks (試験番号 [redacted])	52 weeks (試験番号 [redacted])
		Dose (mg/kg/day)	Dose (mg/kg/day)	Dose (mg/kg/day)	Dose (mg/kg/day)	Dose (mg/kg/day)	Dose (mg/kg/day)
内分泌	血清中プロラクチン濃度増加	0.1	<0.03	ND	<30	<2	<2
	乳腺の病理組織学的変化	0.3	0.03	<30	<30	>50	>50
	総骨密度の減少	30	0.03	>300	30	>50	>50
	性周期障害	0.1	0.03	ND	ND	ND	ND
	下垂体の病理組織学的変化	>1000	>100	>300	>200	>50	10
CNS	自発運動の減少	3	1	<30	<30	2 (a)	<2 (a)
	振戦及び行動抑制などの錐体外路症状	30	10	<30	<30	2	<2
心臓	QT 延長	ND	ND	100	30	>50	>50
	PVC	ND	ND	>300	100	>50	>50
肝臓	血清中逸脱酵素（ALT/AST/GGT）の高値	30	>100	100	30	>50	>50
	血清中総コレステロール/リン脂質の高値	>1000	>100	>300	<30	>50	>50
造血器	貧血	>1000	>100	30	>200	>50	>50
腎臓	腎重量の高値	300	>100	>300	>200	>50	>50
	血清中クレアチニンの高値	30	10	>300	>200	>50	>50

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、 ND：不明

(a) 自発運動の減少などの行動抑制

4.4　遺伝毒性

ルラシドンの遺伝毒性について、細菌及び哺乳類培養細胞を用いる in vitro 試験（ラット薬物代謝酵素系（S9 mix）の存在下及び非存在下）、並びにマウスを用いる in vivo 小核試験で評価した。これらの試験条件下では、ルラシドンに突然変異誘発能及び染色体異常誘発性は認められなかった。これらの試験成績は毒性試験の概要文（2.6.6.4 項参照）及び毒性試験の概要表（2.6.7.8 項及び 2.6.7.9 項参照）に示す。

4.5　がん原性

マウスにルラシドンを 30、100、300 及び 1200/650 mg/kg/日の用量で 104 週間反復経口投与した結果、30 mg/kg/日以上の群において血清中プロラクチン濃度の高値が認められ、雌で下垂体及び乳腺における腫瘤の発現頻度の増加が認められた。病理組織学的検査では、下垂体前葉及び乳腺における腫瘍の発現頻度の増加が認められた。また、非腫瘍性病変として、膣上皮の粘液上皮化、並びに膣、子宮及び子宮頚部の萎縮が認められた。

ラットにルラシドンを 3、12 及び 50/36 mg/kg/日の用量で 104 週間反復経口投与した結果、3 mg/kg/日以上の群で血清中プロラクチン濃度の高値が認められ、非腫瘍性病変として雄で乳汁分泌の増加が、雌で卵巣の黄体欠如の増加及び膣の角化増加が認められ、腫瘍性病変として 12 mg/kg/日以上の群の雌で乳腺癌の増加が認められた。

下垂体及び乳腺における腫瘍発現頻度の増加、血清中プロラクチン濃度の増加、性周期の乱れなどの変化は、ルラシドンのドパミン D_2 受容体拮抗作用に関連する変化と考えられ、同じ作用を有する抗精神病薬に特有の変化であると考えられた。更に、げっ歯類では血中プロラクチン濃度の増加により乳腺及び下垂体の腫瘍を発現させることが知られている[30), 31), 32), 33)]。げっ歯類の乳腺癌に関しては、プロラクチンが卵巣の黄体を刺激することによりプロゲステロン産生を増加させ、プロゲステロンと相乗的に乳腺に作用することにより乳腺癌を誘発することが知られている[34)]。しかし、ヒトではプロラクチンの生理学的機能がげっ歯類とは異なり、プロラクチンはヒトの黄体を刺激しないため、黄体におけるプロゲステロン産生は血中プロラクチン濃度の増加による影響を受けない。したがって、血中プロラクチン濃度の増加に起因する乳腺癌の発現頻度の増加は、げっ歯類に特有の変化であると考えられた[34), 35)]。

これらのがん原性試験における投与量、プロラクチンに関連する変化、及び血清中ルラシドン濃度を表 2.4. 4-1 に示した。雌マウスにおける下垂体及び乳腺の腫瘍、並びに雌ラットにおける乳腺腫瘍の発現頻度が増加した用量におけるルラシドン曝露量は、ヒト 160 mg/日における曝露量を下回るが、上述の考察のとおり、げっ歯類ではドパミン D_2 受容体拮抗によるプロラクチン濃度の増加作用に対する感受性が高く認められるため、下垂体及び乳腺の腫瘍の発現頻度がヒトで増加するリスクは低いと考えられた。更に、ヒトにおける血清中プロラクチン濃度の変化はハロペリドール群よりも低かったことから（資料 5.3.5.1.10　試験 D1050049）、乳腺及び下垂体の腫瘍の発生リスクがドパミン D_2 受容体拮抗薬の投与によりわずかに増加する場合でも、ルラシドンによる発がん性リスクはハロペリ

ドールよりも低いと考えられた。

4.6　生殖発生毒性

ルラシドンの生殖発生毒性試験として、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験（雄に及ぼす影響、雌に及ぼす影響）、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（予備試験、本試験）、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（予備試験、本試験）、並びに幼若ラットにおける毒性試験を実施した。これらの試験の個別成績は毒性試験の概要文及び毒性試験概要表（2.6.6.6 項、2.6.7.11 項、2.6.7.12 項、2.6.7.13 項及び 2.6.7.14 項参照）に示す。

雄ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験では、30 mg/kg/日以上で自発運動の減少及び体重の低値が認められたことから、雄親動物の一般毒性学的無毒性量は 6 mg/kg/日と判断された。また、150 mg/kg/日まで雄親動物の交尾率及び授胎率にルラシドン投与の影響はみられず、胚・胎児の致死作用及び催奇形性も認められなかったことから、雄親動物の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は 150 mg/kg/日と判断された（体表面積換算でヒト 160 mg/日の 9 倍）。

雌ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験では、妊娠期間において、1.5 mg/kg/日以上で体重増加量の低値が認められたことから、雌親動物の一般毒性学的無毒性量は 0.1 mg/kg/日と判断された。また、1.5 mg/kg/日以上の群で性周期の延長及び交尾成立日の遅延が、150 mg/kg/日群で交尾率、受胎率、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められた。なお、生存胎児数の減少は黄体数（排卵数）の減少に起因したものであり、胚・胎児に対する致死作用はないものと考えられた。150 mg/kg/日群で胎児体重の減少及び骨化遅延が認められたが、催奇形性は認められなかった。これらの雌親動物の生殖能及び胎児に及ぼす影響は、14 日間休薬して無処置雄と交配させた結果、回復性が認められた。雌親動物の生殖能に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/日（体表面積換算でヒト 160 mg/日の 0.006 倍）、初期胚発生に対する無毒性量は 15 mg/kg/日（体表面積換算でヒト 160 mg/日の 0.9 倍）と判断された。

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、3 mg/kg/日以上の群で母動物に体重増加量の低値が認められたことから、母動物の一般毒性学的無毒性量は 3 mg/kg/日未満と判断された。また、胚・胎児に対する致死作用及び催奇形性はみられなかったことから、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 25 mg/kg/日（ヒト 160 mg/日の最大曝露量の 3.7 倍）と判断された。

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では、2 mg/kg/日以上の群で母動物に体重増加量の低値が認められたことから、母動物の一般毒性学的無毒性量は 2 mg/kg/日未満と判断された。また、胚・胎児に対する致死作用及び催奇形性はみられなかったことから、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 50 mg/kg/日（ヒト 160 mg/日の最大曝露量の 0.6 倍）と判断された。

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、

10 mg/kg/日群で母動物に体重増加量の低値が認められたことから、母動物の一般毒性学的無毒性量は 2 mg/kg/日と判断された。また、母動物の生殖能並びに出生児の成長及び発達に対する無毒性量は 10 mg/kg/日（ヒト 160 mg/日の最大曝露量の 1.3 倍）と判断された。

幼若ラットを用いた毒性試験では、30 mg/kg/日以上で死亡/瀕死、半眼、軽度な眼瞼下垂、摂餌量の低値を伴う体重及び体重増加量の低値、並びに体重の低値に関連した脛骨長の低値が、150/300 mg/kg/日群で排便減少、小型便、並びに体重の低値に関連した陰茎包皮亀頭分離の遅延及び膣開口の遅延が認められたことから、成長及び発達に対する無毒性量は 3 mg/kg/日と判断された。また、投与期間終了後に 30 mg/kg/日以上の群の雄及び 3 mg/kg/日以上の群の雌で自発運動量の増加が認められたことから、神経行動発達に対する無毒性量は雄で 3 mg/kg/日、雌で 3 mg/kg/日未満と判断された。150/300 mg/kg/日まで生殖能に及ぼす影響は認められず、生殖毒性学的無毒性量は雄で 150 mg/kg/日、雌で 300 mg/kg/日と考えられた。30 mg/kg/日以上の群で出生児体重の低値が認められたことから、次世代児に対する無毒性量は 3 mg/kg/日と判断された。

4.7　その他の毒性試験

4.7.1　薬物依存性

ラット及びサルにおいて薬物依存性を評価した。サルにおける自己投与実験で精神依存性を、バルビタール退薬症候抑制実験で交差身体依存性を、また、ラットにおいて身体依存形成能を検討した。その結果、ルラシドンにはバルビタール型の交差身体依存性は認められず、身体依存形成能もないと考えられた。更に、強化効果も認められなかったことから、精神依存性もないと考えられた。

4.7.2　抗原性

ルラシドンをヒト 160 mg/日の 3 倍の用量でフロイント完全アジュバントと共に皮下投与した感作条件下では、皮内反応において遅延型のアレルギー反応が認められたが、ルラシドンの経口投与では、能動的全身性アナフィラキシー反応、受動皮膚アナフィラキシー反応及びゲル内沈降反応において抗原性を示さなかった。したがって、ルラシドンをヒトに経口投与したときに抗原性を示す可能性は低いと考えられた。

4.7.3　光毒性

ルラシドンをラットに単回経口投与して、紫外線 A 波を 10 J/cm^2 の照射量で照射した結果、皮膚反応及び耳介厚の増加は認められなかった。したがって、本試験条件下ではルラシドンに光毒性作用は認められないと結論された。

4.7.4　心毒性試験

抗精神病薬はいずれにも QTc 延長が認められ、QTc 延長は不整脈リスクのマーカーとなっている[36]。イヌ及びサルを用いて心臓への影響を検討した結果、これらの実験では心

臓への影響が認められなかったが、イヌの反復投与毒性試験では QT 延長（心拍数による補正なし）が認められた。これらの試験成績及び安全域を 2.4.2.4.3 項に示す。

5. 総括及び結論

脳内各種受容体に対する結合親和性の検討において、ルラシドンはドパミン D_{2L} 及び 5-HT_{2A} 受容体だけでなく、5-HT_7 受容体にも高い結合親和性を示したことが特長的であった。次いで 5-HT_{1A}、アドレナリン α_{2C} 受容体の順で結合親和性が高かった。また、ヒスタミン H_1 やムスカリン M_1 を含むその他の脳内受容体や各種イオンチャネル（Ca^{2+}、K^+及び Na^+）への結合親和性は低い又は示さなかった。

D_2 及び 5-HT 受容体に関する in vivo での動物モデル行動薬理学的評価において、ルラシドンはメタンフェタミン、トリプタミン等を用いたドパミン/5-HT 誘発行動の抑制作用を認めたことから、他の非定型抗精神病薬と同様、ドパミン D_2 及び 5-HT_2 受容体の拮抗作用を介した抗精神病作用があると考えた。なお、機能活性の検討ではドパミン D_{2L} 受容体及び 5-HT_{2A} 受容体への拮抗作用を確認し、反復投与によるドパミン受容体感受性への影響はハロペリドールと比べて弱いと推察した。

5-HT_7 及び 5-HT_{1A} 受容体に関する機能活性の検討において、5-HT_7 受容体に対して拮抗作用を、5-HT_{1A} 受容体には部分作動作用を示し、in vivo での検討で、5-HT_{1A} 受容体作動薬である 8-OH-DPAT の体温低下作用を増強した。5-HT_7 受容体拮抗作用や 5-HT_{1A} 受容体作動性と関連する作用として、認知機能及び抑うつ・不安症状に関連する動物モデルを用いた行動薬理学的評価を行ったところ、ルラシドンは認知機能に対して単剤で学習/記憶障害を惹起せず、薬剤性認知機能障害の回復効果を示し、抗うつ薬や抗不安薬と同等またはそれ以上の抗うつ・抗不安作用を示した。これらの作用は抗精神病作用と同程度の用量で認められ、5-HT_7 受容体欠損マウスや拮抗薬等を用いた種々の公表論文の結果においても 5-HT_7 受容体や 5-HT_{1A} 受容体を介することが支持された。

その他の薬理作用として、ラット前頭皮質細胞外のドパミン量が増加し、5-HT 量の変化がないことをマイクロダイアリシスにより確認した。また、公表論文では、ラット前頭皮質細胞外でドパミン以外にグルタミン酸やアセチルコリンの濃度も増加させる、ラット前頭皮質の NMDA 受容体 NR2 サブユニットの細胞表面発現を増加させて錐体神経細胞の興奮性シナプス後電位を増強させる、ラット前頭皮質及び海馬での BDNF の発現レベルを増加させる等、認知機能改善作用や抗うつ・抗不安作用を支持する結果が報告されている。

副次的薬理試験では、副作用に関連するヒスタミン H_1 やムスカリン M_1 を含むその他の脳内受容体や各種イオンチャネル（Ca^{2+}、K^+及び Na^+）への結合親和性は低い又は示さなかったことを明らかにした。錐体外路系副作用、中枢抑制作用の検討では他の抗精神病薬と比べて弱い又は同程度の作用を示した。

主要代謝物（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%以上）である ID-20219 及び ID-20220 は、いずれもドパミン、5-HT、アドレナリン受容体をはじめとした脳内各種受容体への結合親和性は非常に低く（IC_{50}：>1000 nmol/L）、薬理

作用を示さないことが推察された。

水酸化代謝物である ID-14283 及び ID-14326 がルラシドンと同様の脳内各種受容体結合特性、機能活性、in vivo（静脈内投与）での動物モデル誘発行動抑制反応を示した。なお、ID-14283 及び ID-14326 はいずれも微量代謝物（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 2.8%以下）であった。

安全性薬理試験では、in vitro 及び in vivo モデルを用いて中枢神経系、心血管系、呼吸系、自律神経系、内分泌系、泌尿器系、消化器系及び平滑筋に及ぼす作用を評価した。また、薬理活性を示すいくつかの代謝物についても安全性薬理評価を実施した。

ルラシドンには、主に内分泌系及び心血管系に対する作用が認められた。心血管系に対する作用として、QTc 延長作用を示したが、安全域は以下のとおりであり、臨床使用において心臓再分極を延長する可能性は低いと考えられた。また、内分泌系に対する作用として、ラットにおいて ACTH 及びコルチコステロン濃度を増加させたが、これらの作用はハロペリドールでみられる作用と同程度以下であった。

hERG 電流試験において、IC_{50} 値はヒト 160 mg/日での血中最大薬物濃度（非結合型）と比較して 120 倍以上の乖離度を示した。これは現在市販されている他の非定型抗精神病薬の乖離度より高かった [24]。また、イヌ 4 週間及び 39 週間反復投与試験において、QTc 間隔延長に対する無毒性量は、試験期間（及び総投与回数）の増加に伴って 100 mg/kg/日から 30 mg/kg/日に低下したが、39 週間反復投与時の無毒性量（30 mg/kg/日）は、ヒト 160 mg/日の最高血清中濃度(C_{max})と比較して約 5 倍の安全域であった。これらのことから、臨床使用においてルラシドンが QTc 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、2 つの活性代謝物 ID-14283 及び ID-14326 の安全域はルラシドンより高かった。

非臨床薬物動態試験の結果から、動物に経口投与後、ルラシドンは速やかに吸収され、全身に速やかに分布して（高いメラニン親和性）、広範囲に複雑で多種多様な代謝（水酸化、開裂、S-酸化、S-メチル化）を受け、代謝物として胆汁を介して糞へ排泄されることが明らかとなった。消化管からの吸収率は比較的良好であるが、代謝の初回通過効果が大きいため、生物学的利用率は低く、0.35%～12%であった。ヒトでの代謝には、主として CYP3A4 が関与しており、臨床において CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との併用には留意すべきと考えられた。また、ヒト特有代謝物は認められず、ヒトの主要代謝物（ID-20219 及び ID-20220）の曝露を動物での毒性試験では上回っており、適切な安全性評価ができていることが確認された。ルラシドンは P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが明らかとなり、臨床においてこれらの阻害剤と併用された場合でも、ルラシドン体内動態は影響を受けないと推察された。またルラシドンは、CYP 誘導能はないものの、各種 CYP やトランスポーターへの in vitro 阻害ポテンシャルは有するが、臨床においてそれらを阻害することに基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

ルラシドンの非臨床安全性評価として、単回投与毒性試験、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、心毒性試験及び光毒性試験を実施した。一部の反復投与毒性試験及びがん原性試験ではトキシコキネティクスも実施した。

反復投与毒性試験で認められた主な変化は、血清中プロラクチン濃度の上昇に起因する中枢神経系を介した内分泌系の変化で、雌ラットの長期間の反復投与毒性試験では、骨、副腎、下垂体及び生殖器官への影響が認められた。投与期間終了後の休薬により、骨への影響を除いて回復性が示された。また、マウス及びラットのがん原性試験では、乳腺及び下垂体の腫瘍の発現頻度の増加が認められ、これらの腫瘍の発現にも血中プロラクチン濃度の上昇が関連すると考えられた。これらの変化はドパミン D_2 受容体拮抗作用を有する抗精神病薬を投与されたげっ歯類に認められる特有の変化である。

遺伝毒性について、ルラシドンは細菌を用いた復帰突然変異試験で変異原性を示さず、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験で染色体異常を誘発しなかった。

ルラシドンの生殖発生毒性について、雄の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は 150 mg/kg/日、雌の生殖能に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/日、初期胚発生に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と判断された。また、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では、それぞれ投与された 25 及び 50 mg/kg/日の用量まで催奇形性は認められなかった。

ルラシドンの血清中濃度評価において、毒性発現とルラシドン曝露量との関係を評価し、C_{max} 及び AUC からルラシドンの安全性が適切に評価されたことが示された。生殖発生毒性試験に関しては、胚・胎児発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生に関する試験における高用量を投与したときのルラシドンの血清中濃度を毒性試験終了後に評価したが、雌雄の親動物に毒性が認められた条件で評価されたことから、適切な投与量で評価されたと判断した。ルラシドンの反復投与毒性試験における無毒性量での安全域を表 2.4. 5-1 に示す。

表 2.4. 5-1　海外臨床試験における 120 mg/日及び 160 mg/日との安全域

Study	NOAEL (mg/kg/day)	Exposure at NOAEL (ng/mL or ng·hr/mL)		Exposure Margin at 120 mg/day (a)		Exposure Margin at 160 mg/day (b)	
		C_{max}	AUC	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
13 週間/マウス	<25	雄: <88.1 雌: <148	雄: <337 雌: <540	雄: <0.53 雌: <0.90	雄: <0.49 雌: <0.79	雄: <0.38 雌: <0.64	雄: <0.37 雌: <0.60
13 週間/ラット	雄: 0.3 雌: 0.1	雄: 1.2 雌: 0.34	NC NC	雄: 0.007 雌: 0.002	NC NC	雄: 0.005 雌: 0.001	NC NC
26 週間/ラット	0.03	雄: 0.15 (c) 雌: 0.07 (c)	NC NC	雄: 0.0009 雌: 0.0004	NC NC	雄: 0.0006 雌: 0.0003	NC NC
39 週間/イヌ	<30	雄: <1150 雌: <1150	雄: <10100 雌: <8300	雄: <7.0 雌: <7.0	雄: <15 雌: <12	雄: <4.9 雌: <4.9	雄: <11 雌: <9
52 週間/サル	<2	雄: <5.83 雌: <2.77	雄: <23.8 雌: <13.7	雄: <0.04 雌: <0.02	雄: <0.03 雌: <0.02	雄: <0.03 雌: <0.01	雄: <0.03 雌: <0.02

NC：算出せず
(a) ヒト C_{max}（165 ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}72hr}$（687 ng·hr/mL）に基づく
(b) ヒト C_{max}（233 ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}72hr}$（899 ng·hr/mL）に基づく
(c) 投与後 1 時間における血清中濃度

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

結論として、ルラシドンの非臨床試験の結果から、本薬は統合失調症及び双極性障害の様々な症状を改善し、かつ安全に使用できる薬剤であると考えられた。

6. 参考文献一覧

1) Svensson TH. α-Adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27:1145-1158. [4.3.55]
2) Fountoulakis KN, Kelsoe JR, Akiskal H. Receptor targets for antidepressant therapy in bipolar disorder: an overview. J Affect Disord. 2012;138(3):222-38. [4.3.60]

3) Krystal JH, D'Souza DC, Mathalon D, Perry E, Belger A, Hoffman R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. Psychopharmacology (Berl). 2003;169:215-233. [4.3.32]

4) Horisawa T, Ishibashi T, Nishikawa H, Enomoto T, Toma S, Ishiyama T, et al. The effects of selective antagonists of serotonin 5-HT_7 and 5-HT_{1A} receptors on MK-801-induced impairment of learning and memory in the passive avoidance and Morris water maze tests in rats: Mechanistic implications for the beneficial effects of the novel atypical antipsychotic lurasidone. Behav Brain Res. 2011;220:83-90. [4.3.20]

5) Horiguchi M, Huang M, Meltzer HY. The role of 5-hydroxytryptamine 7 receptors in the phencyclidine-induced novel object recognition deficit in rats. J Pharmacol Exp Ther. 2011;338:605-614. [4.3.18]

6) Horiguchi M, Huang M, Meltzer HY. Interaction of $mGlu_{2/3}$ agonism with clozapine and lurasidone to restore novel object recognition in subchronic phencyclidine-treated rats. Psychopharmacology (Berl). 2011;217:13-24. [4.3.17]

7) Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. Curr Opin Pharmacol. 2011;11:59–67. [4.3.43]

8) Horiguchi M, Hannaway KE, Adelekun AE, Jayathilake K, Meltzer HY. Prevention of the phencyclidine-induced impairment in novel object recognition in female rats by co-administration of lurasidone or tandospirone, a 5-HT_{1A} partial agonist. Neuropsychopharmacology. 2012;37:2175-2183. [4.3.16]

9) Horiguchi M, Meltzer HY. The role of 5-HT_{1A} receptors in phencyclidine (PCP)-induced novel object recognition (NOR) deficit in rats. Psychopharmacology (Berl). 2012;221:205-215. [4.3.19]

10) Horisawa T, Nishikawa H, Toma S, Ikeda A, Horiguchi M, Ono M, et al.The role of 5-HT_7 receptor antagonism in the amelioration of MK-801-induced learning and memory deficits by the novel atypical antipsychotic drug lurasidone. Behav Brain Res. 2013;244:66-69. [4.3.22]

11) Yuen EY, Li X, Wei J, Horiguchi M, Meltzer HY, Yan Z. The novel antipsychotic drug lurasidone enhances N-methyl-D-aspartate receptor mediated synaptic responses. Molecular Pharmacology. 2012;81:113-119. [4.3.59]

12) Murai T, Nakako T, Ikejiri M, Ishiyama T, Taiji M, Ikeda K. Effects of lurasidone on executive function in common marmosets. Behav Brain Res. 2013; 246:125-131. [4.3.44]

13) Fumagalli F, Calabrese F, Luoni A, Bolis F, Racagni G, Riva MA. Modulation of BDNF expression by repeated treatment with the novel antipsychotic lurasidone under basal condition and in response to acute stress. Int J Neuropsychopharm. 2012;15:235-246. [4.3.11]

14) Calabrese F, Luoni A, Guidotti G, Racagni G, Fumagalli F, Riva MA. Modulation of

neuronal plasticity following chronic concomitant administration of the novel antipsychotic lurasidone with the mood stabilizer valproic acid. Psychopharmacology (Berl). 2013;226:101-112. [4.3.05]

15) Luoni A, Rocha FF, Riva MA. Anatomical specificity in the modulation of activity-regulated genes after acute or chronic lurasidone treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014;50:94-101. [4.3.37]

16) Cates LN, Roberts AJ, Huitron-Resendiz S, Hedlund PB. Effects of lurasidone in behavioral models of depression. Role of the 5-HT_7 receptor subtype. Neuropharmacology 2013;70:211-217. [4.3.07]

17) Luoni A, Hulsken S, Cazzaniga G, Racagni G, Homberg JR, Riva MA. Behavioural and neuroplastic properties of chronic lurasidone treatment in serotonin transporter knockout rats. Int J Neuropsychopharm. 2013;16,1319-1330. [4.3.36]

18) Luoni A, Berry A, Calabrese F, Capoccia S, Bellisario V, Gass P, et al. Delayed BDNF alterations in the prefrontal cortex of rats exposed to prenatal stress: Preventive effect of lurasidone treatment during adolescence. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24:986-995 [4.3.35]

19) Huang M, Horiguchi M, Felix AR, Meltzer HY. 5-HT_{1A} and 5-HT_7 receptors contribute to lurasidone-induced dopamine efflux. Neuroreport. 2012;23:436-440. [4.3.23]

20) Huang M, Panos JJ, Kwon S, Oyamada Y, Rajagopal L, Meltzer HY. Comparative effect of lurasidone and blonanserin on cortical glutamate, dopamine, and acetylcholine efflux: role of relative serotonin (5-HT) $_{2A}$ and DA D_2 antagonism and 5-HT_{1A} partial agonism. J Neurochem. 2014;128:938-949. [4.3.24]

21) Ichikawa O, Okazaki K, Nakahira H, Maruyama M, Nagata R, Tokuda K, et al. Structural insight into receptor-selectivity for lurasidone. Neurochem Int. 2012;61:1133-1143. [4.3.25]

22) Nakazawa S, Yokoyama C, Nishimura N, Horisawa T, Kawasaki A, Mizuma H, Doi H, Onoe H. Evaluation of dopamine D_2/D_3 and 5-HT_{2A} receptor occupancy for a novel antipsychotic, lurasidone, in conscious common marmosets using small-animal positron emission tomography. Psychopharmacology (Berl). 2013;225:329-339. [4.3.45]

23) Horisawa T, Ishiyama T, Ono M, Ishibashi T, Taiji M. Binding of lurasidone, a novel antipsychotic, to rat 5-HT_7 receptor: Analysis by [^{3}H]SB-269970 autoradiography. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;40:132-137. [4.3.21]

24) Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovasc Res. 2003; 58:32-45. [4.3.47]

25) Haber C, Firat D, Leff S. Effect of various hormones on red cell production in mice. The Turkish Journal of pediatrics. 1972; 14:76-84. [4.3.14]

26) Smith MS. Role of prolactin in regulating gonadotropin secretion and gonad function in female rats. Federation Proceedings. 1980; 39(8): 2571-2576. [4.3.52]

27) Braley LM, Menachery AI, Yao T, Mortensen RM, Williams GH. Effect of progesterone on aldosterone secretion in rats. Endocrinology. 1996; 137:4773-4778. [4.3.04]

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

29) Kunimatsu T, Kimura J, Funabashi H, Inoue T, Seki T. The antipsychotics haloperidol and chlorpromazine increase bone metabolism and induce osteopenia in female rats. Regul Toxicol Pharmacol 2010; 58: 360-368. [4.3.33]

30) Meites J. Role of neuroendocrine system in regulation of mammary tumors in different species. Arch Toxicol. 1979; Suppl 2:47-58. [4.3.41]

31) Meites J. Relation of the neuroendocrine system to the development and growth of experimental mammary tumors. J Neural Transm. 1980; 48:25-42. [4.3.40]

32) Walker RF, Cooper RL. Toxic effects of xenobiotics on the pituitary gland. In: Atterwill CK, Flack JD, editors. Endocrine toxicology. Cambridge: Cambridge University Press; 1992. 51-82. [4.3.58]

33) Van Cauteren H, van Deun K, Vanparys P, Coussement W, Vandenberghe J. The penfluridol case. In: McAuslane JAN, Lumley CE, Walker SR, editors. The carcinogenicity debate: Proceedings of a workshop held at the Royal Society of Medicine, Lancaster (UK): Quay Publishing Ltd; 1992. 247-252. [4.3.57]

34) Gopinath C. Comparative endocrine carcinogenesis. In: Harvey PW, Rush KC, Cockburn A, editors. Endocrine and hormonal toxicology. Chichester: John Wiley & Sons; 1999. p. 155-167. [4.3.12]

35) Cohen SM, Klaunig J, Meek ME, Hill RN, Pastoor T, Lehman-McKeeman L, et al. Evaluating the human relevance of chemically induced animal tumors. Toxicol Sci. 2004; 78:181-186. [4.3.09]

36) Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. Human Psychopharmacol 2008; 23:3-14. [4.3.38]