ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

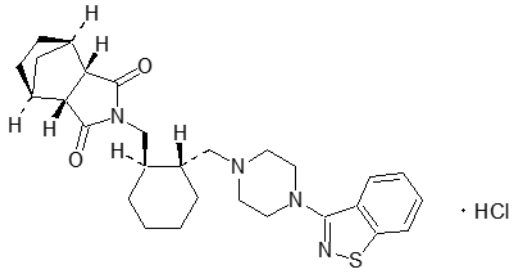
2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1　緒言

大日本住友製薬株式会社

目次

1. 緒言 5

【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 hydrochloride 化学式（分子量）： $C_{28}H_{36}N_4O_2S$・HCl（529.14） 構造式： 

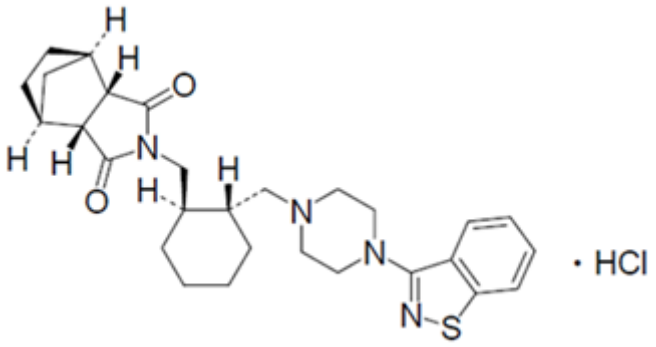
【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
CYP	cytochrome P-450	チトクロム P450
EPS	extrapyramidal symptom	錐体外路症状
5-HT	5-hydroxytryptamine, serotonin	5-ヒドロキシトリプタミン、セロトニン

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 2.6 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。

図 2.6 1-1　ルラシドン塩酸塩の構造式



ルラシドンの特性を明確にするため、in vitro 試験 及び in vivo 非臨床薬理試験を実施した（2.6.2.及び 2.6.3.参照）。

ルラシドンの in vitro 受容体結合プロファイルは、同じクラスに属する他の薬物と同様に、D_2 及び 5-HT_{2A} 受容体に高い結合親和性かつ拮抗作用を示した。本薬はリスペリドン及びパリペリドンと同様に 5-HT_7 受容体に対する結合親和性を有するが、本薬の 5-HT_7 受容体への結合親和性は D_2 及び 5-HT_{2A} 受容体よりも強く、更には 5-HT_{1A} 受容体へも高い結合親和性及び部分作動性を示す特徴がある。また、ルラシドンは広く代謝されることから、13 種類の代謝物の受容体結合プロファイルを明らかにした。そのうち 2 種類の代謝物（ID-14283 及び ID-14326）がドパミン、セロトニン及びアドレナリン α 受容体に対してルラシドンと同等の結合親和性を示した。

薬理作用に関して、ルラシドン及び代謝物（ID-14283 及び ID-14326）がメタンフェタミン、トリプタミン等を用いた in vivo での行動薬理学的評価で、ドパミン/5-HT 誘発行動（症状）の抑制作用を認め、機能活性の検討ではドパミン D_{2L} 受容体及びセロトニン 5-HT_2 受容体への拮抗作用が確認されたことから、陽性症状及び陰性症状への有効性が示唆された。薬理活性が認められた ID-14283 及び ID-14326 はヒトにおいて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）であったことから、臨床での薬理活性の主体はルラシドン（未変化体）であると推察された。また、これらの特性に加えて、抑うつ・不安症状及び認知機能に関連する動物モデルにおいて、ルラシド

ンの投与により、抗うつ・抗不安作用、及び認知に関する有益な作用が認められた。5-HT_7 受容体拮抗作用及び 5-HT_{1A} 受容体作動作用は抗うつ・抗不安作用や認知機能障害改善作用発現に寄与する可能性が示唆されていることから、上記動物モデルで認められた作用は、5-HT_7 受容体に対する拮抗作用及び 5-HT_{1A} 受容体への部分作動作用といったルラシドン特有の結合プロファイルが関与しているものと考えられる。

副次的薬理作用に関して、ルラシドンの EPS や中枢抑制などの副次的薬理特性を参照薬と比較評価した。全体として、既存の抗精神病薬で問題となっている EPS 並びに、自発運動抑制、麻酔増強、筋弛緩及び協調運動抑制といった中枢抑制作用がルラシドンにより引き起こされる可能性は、同じクラスの他の薬物より低い、または同等と考えられた。

ルラシドンの安全性薬理に関して、心血管系（QTc 延長作用）及び内分泌系（ACTH 及びコルチコステロン濃度）への影響が認められたが、QTc 間隔延長に対する無毒性量はヒトでの血中最大薬物濃度（非結合型）と比較して約 5 倍の安全域があり、内分泌系への影響はハロペリドールと同程度であったことから臨床使用上問題となる可能性は低いと考えた。

ルラシドンの動物での体内動態を検討する目的で、薬効薬理試験あるいは毒性試験で使用されている動物種である、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに、非標識ルラシドンあるいは ^{14}C 標識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。(2.6.4.及び 2.6.5.参照)

また、ヒト試料（血清、血液、肝ミクロソーム、肝細胞）、ヒト CYP 発現系ミクロソーム、ヒト-トランスポーター発現細胞あるいは Caco-2 細胞を用いて、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 系で検討した。(2.6.4.及び 2.6.5.参照)

非臨床安全性評価として、ルラシドンの単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験を、適切なガイドラインに準拠し、また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。一部の in vivo 試験では、適切な分析法を用いたトキシコキネティクスを実施した。上述の試験のほかに、各動物種における用量設定試験、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（2.6.6.及び 2.6.7.参照）。

動物及びヒトにおいてルラシドンは広く代謝されるため、多数の代謝物が同定されている。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、各動物種におけるこれら代謝物の 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 データと同等以上であり（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。

以下の項で考察されている情報は、多数の in vitro 及び in vivo 試験で得られたものであり、これらの試験報告書全文をモジュール 4 に添付する。これらの試験に加え、公表論文を広く検索し、信頼に足ると思われる新規の知見を示した論文については、薬理試験の概要文（2.6.2.2.参照）に記載した。

【用法及び用量】
〈統合失調症〉
通常、成人にはルラシドン塩酸塩として 40 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 80 mg を超えないこと。
〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉
通常、成人にはルラシドン塩酸塩として 20～60 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。
なお、開始用量は 20 mg、増量幅は 1 日量として 20 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 60 mg を超えないこと。

ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.2　薬理試験の概要文

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文

1. まとめ 9

2. 効力を裏付ける試験 10

2.1 ドパミン、5-HT、ノルアドレナリン受容体に対するルラシドン及びその代謝物の作用 11

2.1.1 ドパミン受容体に対する作用 11

2.1.1.1 ドパミン受容体に対する in vitro 評価 11

2.1.1.2 ドパミン受容体に対する in vivo 行動評価 13

2.1.1.3 ドパミン関連行動を指標とした受容体の感受性変化の検討 18

2.1.2 5-HT 受容体に対する作用 19

2.1.2.1 5-HT 受容体に対する in vitro 評価 19

2.1.2.2 5-HT 受容体に対する in vivo 行動評価 22

2.1.3 In vitro 機能性評価 27

2.1.3.1 ルラシドンと水酸化代謝物のヒト D_{2L}、$5\text{-}HT_{1A}$、$5\text{-}HT_7$ 受容体に対する機能アッセイ 27

2.1.3.2 ドパミン D_{2L}、及びセロトニン $5\text{-}HT_{1A}$、$5\text{-}HT_{2A}$、$5\text{-}HT_7$ 受容体機能性評価 29

2.1.4 アドレナリン α 受容体に対する作用 30

2.1.4.1 アドレナリン α 受容体に対する in vitro 評価 30

2.2 認知機能に対する作用 31

2.2.1 ラット受動的回避試験における学習及び記憶に対する作用 31

2.2.2 ラット受動的回避試験における NMDA 拮抗薬誘発記憶障害に対する作用 33

2.2.3 ラット受動的回避試験におけるスコポラミン誘発記憶障害に対する作用 34

2.2.4 ラットモリス型水迷路試験及び放射状迷路試験における MK-801 誘発記憶障害に対するルラシドンの作用 35

2.2.4.1 モリス型水迷路試験における MK-801 誘発記憶障害に対する作用 35

2.2.4.2 放射状迷路試験における MK-801 誘発記憶障害に対する作用 37

2.2.5 その他（公表論文より） 39

2.3 抗うつ・抗不安作用 40

2.3.1 恐怖条件付けすくみ行動の抑制 40

2.3.2 抗コンフリクト作用 41

2.3.3 社会相互行動 42

2.3.4 電撃プローブ埋め隠し試験 43

2.3.5 その他（公表論文より） 44

2.4 その他の in vivo 作用 44
2.4.1 各脳部位におけるモノアミン代謝に対する作用 45
2.4.1.1 前頭皮質及び線条体におけるドパミン代謝回転に対する作用—タイムコース評価 45
2.4.1.2 前頭皮質及び線条体におけるドパミン代謝回転に対する作用—用量依存性と対照薬との比較 46
2.4.1.3 脳 8 部位におけるモノアミン含量に対する作用 49
2.4.2 ラット前頭皮質及び線条体における細胞外ドパミン及び 5-HT 濃度に対する作用 49

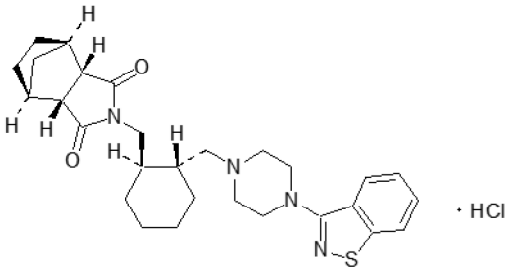
3. 副次的薬理試験 52
3.1 錐体外路系副作用 52
3.1.1 カタレプシーに対する作用 52
3.1.2 ブラジキネジアに対する作用 54
3.1.3 筋固縮に対する作用 54
3.1.4 ジストニアに対する作用 55
3.2 中枢抑制作用 56
3.2.1 自発運動量抑制作用 57
3.2.2 ヘキソバルビタール麻酔増強作用 58
3.2.3 筋弛緩作用 59
3.2.4 協調運動抑制作用 59
3.2.5 最大電撃けいれん抑制作用 59
3.3 その他の薬力学的作用 60
3.3.1 ルラシドンと対照薬の In vitro ヒスタミン受容体結合特性 60
3.3.2 In vitro イオンチャネル結合特性 61

4. 安全性薬理試験 62
4.1 一般症状・行動 62
4.2 中枢神経系に対する作用 63
4.2.1 ウサギ脳波に対する作用 65
4.2.1.1 自発脳波に対する作用 65
4.2.1.2 脳波覚醒反応及び漸増反応に対する作用 66
4.2.1.3 海馬後発射反応に対する作用 66
4.2.2 脳血流量に対する作用 67
4.2.3 けいれんに対する作用 68
4.2.4 アポモルヒネ誘発嘔吐に対する作用 69
4.2.5 アセチルコリン神経系に対する作用 69
4.2.6 低酸素誘発致死に対する作用 69

4.2.6.1 減圧低酸素致死に対する作用 69
4.2.6.2 KCN 誘発致死に対する作用 69
4.2.7 アドレナリン神経系に対する作用 70
4.2.7.1 眼瞼下垂惹起作用 70
4.2.7.2 ノルアドレナリン誘発致死に対する作用 70
4.3 心血管系に対する作用 70
4.3.1 In vitro 試験 71
4.3.1.1 急速活性化遅延整流カリウム電流に及ぼす影響 71
4.3.1.2 ラット大動脈平滑筋に及ぼす影響 72
4.3.1.3 モルモット心房の収縮力及び拍動数に及ぼす影響 72
4.3.1.4 モルモット乳頭筋の活動電位パラメータに及ぼす影響 73
4.3.2 In vivo 試験 73
4.3.2.1 ラットの血圧に及ぼす作用 75
4.3.2.2 麻酔モルモットの心電図、心拍数及び血圧に対する作用 76
4.3.2.3 無麻酔ビーグル犬の心電図、血圧及び心拍数に及ぼす作用 77
4.3.2.4 麻酔ネコの心血管系に及ぼす作用 79
4.4 呼吸系に及ぼす作用 80
4.4.1 無麻酔ラットの呼吸機能に及ぼす作用 80
4.4.2 ラットの血液ガスパラメータに及ぼす作用 82
4.4.3 麻酔ネコの呼吸系に及ぼす作用 83
4.5 自律神経系に及ぼす作用 83
4.5.1 交感神経刺激 84
4.5.2 副交感神経刺激 84
4.6 内分泌系に対する作用 85
4.6.1 プロラクチンに対する作用 86
4.6.2 その他のホルモンに対する作用 86
4.7 泌尿器系に及ぼす作用 87
4.8 消化器系に及ぼす作用 87
4.8.1 胃腸管輸送能に及ぼす作用 87
4.8.2 胆汁分泌に及ぼす影響 87
4.8.3 胃液分泌に及ぼす影響 88
4.8.4 胃及び十二指腸粘膜に及ぼす影響 88
4.9 平滑筋に及ぼす作用 88
4.9.1 モルモット摘出回腸に及ぼす作用 88
4.9.2 モルモット摘出輸精管に及ぼす作用 89
4.10 呼吸系、心血管系、自律神経系、消化器系及び平滑筋に及ぼす 代謝物の作用 90
4.10.1 In vitro 試験 90

4.10.1.1 代謝物 ID-14283 及び ID-14326.....90
4.10.2 In vivo 試験.....91
4.10.2.1 代謝物 ID-14283.....91
4.10.2.2 代謝物 ID-15001 及び ID-15002.....91
4.10.2.3 代謝物 ID-11614.....91
5. 薬力学的薬物相互作用試験.....92
6. 考察及び結論.....94
6.1 効力を裏付ける試験.....94
6.1.1 ドパミン受容体に対する作用.....94
6.1.2 5-HT 受容体に対する作用.....95
6.1.2.1 5-HT 受容体各種サブタイプに対する作用.....95
6.1.2.2 5-HT_7 又は 5-HT_{1A} 受容体に関する作用.....95
6.1.3 アドレナリン α 受容体に対する作用.....97
6.2 副次的薬理試験.....97
6.3 安全性薬理試験.....97
6.4 薬力学的薬物相互作用試験.....98
6.5 結論.....98
7. 参考文献.....99

【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-イソオ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 5-三リン酸
AUC	area under the serum drug concentration time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	脳由来神経栄養因子
BP	blood pressure	血圧
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 drug concentration	最高血清中濃度
DOPAC	3,4-dihydroxyphenylacetic acid	3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸
ED_{50}	50% effective dose	50%有効用量
EEG	electroencephalogram	脳波
EPSC	excitatory postsynaptic current	興奮性シナプス後電流
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GTPγS	guanosine triphosphate gamma-S	グアノシン三リン酸 γ-S
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
HR	heart rate	心拍数
5-HT	5-hydroxytryptamine, serotonin	5-ヒドロキシトリプタミン、セロトニン

略号	省略しない表現	日本語
5-HTP	5-hydroxytryptophan	5-ヒドロキシトリプトファン
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IV	intravenous	静脈内投与
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
5-MT	5-methoxytryptamine	5-メトキシトリプタミン
MW	molecular weight	分子量
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
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
PO_2	oxygen partial pressure	酸素分圧
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
Sf9	Spodoptera frugiperda	ヨトウガ
UK	United Kingdom	英国
VCM	vacuous chewing movement	反復咀嚼行動
WDS	wet dog shake	身震い行動

1. まとめ

新規抗精神病薬であるルラシドン塩酸塩（以下、ルラシドン）の非臨床薬理試験成績の概要を以下の 1)～5)に、ルラシドン代謝物の概要を 6)～8)に示した。効力を裏付ける試験の結果から、ルラシドンは、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た。また、双極性障害うつに対する有効性も期待できると考えた。副次的薬理試験の結果からも、他の抗精神病薬と比較して急性投与時の錐体外路系副作用や中枢抑制作用が弱く、眠気、体重増加等の副作用との関連が示唆されている受容体への結合親和性が弱いことから、臨床での副作用を起こしにくいことが示唆された。また、安全性薬理試験の結果から、特記すべき安全性への懸念もなかった。なお、代謝物の効力を裏付ける試験と薬物動態試験（2.6.4 参照）の結果を勘案すると、臨床での薬理活性主体はルラシドン（未変化体）であると推察した。

〔ルラシドン〕

1) 脳内各種受容体結合親和性の検討ではドパミン D_{2L} 及び 5-HT_{2A} 受容体に加え、5-HT_7 受容体への高い結合親和性を示した。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（2.6.2.2.1.1.1 項、2.6.2.2.1.2.1 項、2.6.2.2.1.4.1 項参照）。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（2.6.2.3.3 項参照）。受容体機能性評価では、D_{2L}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_7 受容体に対して拮抗作用を、5-HT_{1A} 受容体に対しては部分作動作用を示した（2.6.2.2.1.3 項参照）。
2) メタンフェタミン、トリプタミン等を用いた in vivo での行動薬理学的評価（2.6.2.2.1.1.2 項、2.6.2.2.1.2.2 項参照）で、ドパミン/5-HT 誘発行動（症状）の抑制作用を認めたことから、ルラシドンの作用は、ドパミン D_2 及び 5-HT_2 受容体の拮抗作用を介することが示唆された。一方、5-HT_{1A} 受容体作動薬である 8-OH-DPAT の体温低下作用は増強したことから、受容体機能活性の結果が支持された。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（2.6.2.2.1.1.3 項参照）。
3) 認知機能に対する作用を複数の行動薬理評価系で検討した結果、既存の抗精神病薬は単剤で学習/記憶障害を惹起するが、ルラシドンは惹起しなかった。また、既存の抗精神病薬は薬剤性認知機能障害に対して部分的な改善傾向のみまたは改善作用を示さなかったが、ルラシドンは有意な改善作用（2.6.2.2.2 項参照）を示した。また、抗うつ・抗不安作用の検討では、ルラシドンは既存の抗うつ薬や抗不安薬と同等またはそれ以上の改善作用（2.6.2.2.3 項参照）を示した。ルラシドンの認知機能改善作用及び抗うつ・抗不安作用は、抗精神病作用の用量範囲と同程度だった（ED_{50} 又は最小有効用量：1～10 mg/kg）。公表論文では、その他の行動薬理試験でルラシドンの認知機能障害改善作用や抗うつ作用が報告された。5-HT_7 や 5-HT_{1A} 受容体関連物質やノックアウトマウスを用いた検討から、これらのルラシドンの作用は 5-HT_7 や 5-HT_{1A} 受容体を介することが示唆された。（2.6.2.2.2.5 項、2.6.2.2.3.5 項参照）。

4) 認知機能障害や陰性症状及び抑うつ症状の改善を示唆する薬理作用として、ラット前頭皮質細胞外のドパミン量が増加し、5-HT 量は変化しないことをマイクロダイアリシスにより確認した（2.6.2.2.4.2 項参照）。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を増加させること、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こと、ラット前頭皮質及び海馬での脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現レベルを増加させることが報告されている。

5) 副次的薬理試験〔錐体外路系副作用（2.6.2.3.1 項参照）、中枢抑制作用（2.6.2.3.2 項参照）の検討〕、では他の抗精神病薬と比べて弱い又は同程度の薬理作用を示し、QTc 延長を含む安全性薬理試験（2.6.2.4.3 項参照）でも大きな問題はなかった。なお、錐体外路系副作用の発現が少ないことを支持する結果として、クロザピンと同様、中脳辺縁系ドパミン神経への選択的な作用があることを確認した（2.6.2.2.4.1 項参照）。更に、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 やムスカリン M_1 受容体への結合親和性を示さず（2.6.2.3.3 項参照）、起立性低血圧等と関連が指摘されているアドレナリン α_1 及び α_{1A} 受容体に対する結合親和性（35.7～47.9 nmol/L）はドパミン D_2 受容体（1.68 nmol/L）や 5-HT_2 受容体（2.03 nmol/L）の 20 分の 1 程度であった（2.6.2.2.1.4 項参照）。

〔ルラシドン代謝物〕

6) 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、アドレナリン類縁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と考えた。

7) 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）でのドパミン/5-HT 誘発行動（症状）の抑制反応を示した（2.6.2.2.1.1～2.6.2.2.1.4.1 項参照）。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（2.6.4 参照）。

8) いずれの代謝物も安全性薬理的な検討で大きな問題はなかった。

2. 効力を裏付ける試験

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 [1]、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 [2]。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 [3]。よって、2.1 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。特に記載しない場合、雄性動物を用いて評価を実施した。

2.1　ドパミン、5-HT、ノルアドレナリン受容体に対するルラシドン及びその代謝物の作用

ルラシドンとルラシドン代謝物のドパミン、5-HT 及びアドレナリン α の類縁受容体への作用について、in vitro で結合親和性（K_i）/機能活性、in vivo では動物モデル行動薬理試験で検討した。なお、ドパミン、5-HT 及びアドレナリン α 以外の受容体及び各種イオンチャネルへの結合親和性についてはその他の薬力学的作用（2.6.2.3.3 項参照）に示した。

2.1.1　ドパミン受容体に対する作用

2.1.1.1　ドパミン受容体に対する in vitro 評価

ルラシドン

種々のドパミン受容体に対するルラシドンの結合親和性は、受容体を発現している培養細胞とラット線条体膜分画を用いて in vitro 放射リガンド結合試験により評価した。

ドパミン受容体は、薬理学的特性やセカンドメッセンジャーに対する作用によって D_1 様受容体（D_1 及び D_5）と D_2 様受容体（D_2、D_3 及び D_4）に大別されている。更に、ヒト D_2 受容体のサブタイプは異なるスプライシングにより、414 アミノ酸のシークエンスを持った D_{2S}（短鎖型）と 443 アミノ酸を持つ D_{2L}（長鎖型）の 2 つのバリアントを持っている。ヒト D_4 受容体サブタイプについては、細胞質側第 3 ループの 16 アミノ酸シークエンスの繰り返し配列数によって $D_{4.2}$（2 回繰り返し）から $D_{4.7}$（7 回繰り返し）までバリアントが同定されている [4)]。これらの受容体は脳の異なる部位に局在し、異なる機能を持つと推察される。

ルラシドンはラット D_2 様受容体に対して高い結合親和性を示し（K_i=1.68 nmol/L）、一方ラット D_1 様受容体に対しては低い結合親和性を示した（K_i=262 nmol/L）（表 2.6.2. 2-1 参照）。

ルラシドンが D_2 様受容体に対して高い結合親和性を示した結果より、D_{2L}、D_3 及び D_4 受容体サブタイプに対しても結合親和性を持つ可能性があることからこれらの受容体サブタイプに対する結合親和性を評価した（試験 7079　資料 4.2.1.1.01）。

D_2、D_3 及び D_4 受容体サブタイプはタンパクの発現レベルが低く、選択的なリガンドがないことから、ラット線条体膜標本を用いた結合親和性評価は現実的ではない。そこで、ヒト D_{2L}、D_3 及び $D_{4.4}$ 受容体を発現した培養細胞を用いて評価を行った。また、ヒト D_{2L} 受容体を発現した異なるホスト細胞の膜を用いた試験も行った（試験 DP1-SM-13496-002　資料 4.2.1.1.02）。

ルラシドンは Chinese hamster ovary（CHO）-K1 細胞及び Spodoptera frugiperda（Sf9）細胞に発現させたヒト 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（異なる実験条件での試験結果）］。ルラシドンのヒトドパミン D_3 及び $D_{4.4}$ 受容体に対する親和性は D_{2L} 受容体への結合親和性よりは低く、K_i 値はそれぞれ 15.7 nmol/L 及び 29.7 nmol/L であった。

表 2.6.2. 2-1 ルラシドンのドパミン受容体に対する結合親和性

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)	試験番号
D_1	ラット	線条体	^{3}H-SCH23390	262	7078 参考資料 4.2.1.1.28
D_2	ラット	線条体	^{3}H-スピペロン	1.68	7078 参考資料 4.2.1.1.28
D_{2L}	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-スピペロン	0.329	7079 資料 4.2.1.1.01
D_{2L}	ヒト	Sf9 細胞	^{3}H-スピペロン	0.994	DP1-SM-13496-002 資料 4.2.1.1.02
D_3	ヒト	CCL1.3 細胞	^{3}H-スピペロン	15.7	7079 資料 4.2.1.1.01
$D_{4.4}$	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-スピペロン	29.7	7079 資料 4.2.1.1.01

代謝物

ルラシドンはノルボルナン骨格の水酸化、イソチアゾール環の S-酸化、及びシクロヘキシルメチル - ピペラジンリンカーの切断により、主に代謝される。代謝物の構造はモジュール 2.6.4.に示す。

ヒトでは ID-20219 及び ID-20220 の 2 つが主要代謝物であり（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）、その他の代謝物は微量である。表 2.6.2. 2-2 に要約されているとおり、これらの 2 つの主要代謝物の D_2 様受容体への結合親和性は無視できる程度である（IC_{50}>1000 nmol/L）。

5 つの異なる試験（試験 7081 参考資料 4.2.1.1.29、試験 7675 資料 4.2.1.1.03、試験 7643 資料 4.2.1.1.04、試験 DP1-SM-13496-002 資料 4.2.1.1.02、石橋ら [5]）において、13 代謝物のラット D_2 様受容体への結合親和性が評価されている（表 2.6.2. 2-2 参照）。

ルラシドン、2 つの微量代謝物 ID-14283 及び ID-14326 はラット D_2 様受容体に対して高い結合親和性を示し（K_i=1.68 nmol/L、3.46 nmol/L 及び 5.76 nmol/L）、ヒト D_{2L} 受容体でも同様に高い結合親和性を示した（K_i=0.994 nmol/L、1.21 nmol/L 及び 1.62 nmol/L）。主要代謝物と考えられる ID-20219 と ID-20220 のドパミン受容体の結合親和性は無視できる程度であった（ラット D_2 様受容体及びヒト D_{2L} 受容体ともに IC_{50}>1000 nmol/L）。

表 2.6.2. 2-2 ルラシドンの代謝物のドパミン受容体に対する結合親和性

受容体 サブタイプ	種	由来	化合物	結合親和性 K_i 又は IC_{50} (nmol/L)	試験番号
D_2	ラット	線条体	ID-14283 ID-20239 ID-20240	3.46 1.46 2.48	7081 参考資料 4.2.1.1.29, 7675 資料 4.2.1.1.03
			ID-14326	5.76	7081 参考資料 4.2.1.1.29
			ID-11614, ID-14323, ID-14324, ID-15001, ID-15002, ID-20221, ID-20222	>1000 a)	7643 資料 4.2.1.1.04
			ID-20219, ID-20220	>1000 a)	
D_{2L}	ヒト	Sf9 細胞	ID-14283	1.21	DP1-SM-13496-002 資料 4.2.1.1.02
			ID-14326	1.62	
			ID-20219 ID-20220	>1000 a)	

a) IC_{50}

標識リガンドは ^{3}H-スピペロンを使用した。

2.1.1.2　ドパミン受容体に対する in vivo 行動評価

ドパミン作動薬であるアポモルヒネやモノアミン遊離物質であるメタンフェタミン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た行動薬理試験で、ルラシドンの in vivo ドパミン受容体拮抗作用を評価した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31）。また、試験 6993 参考資料 4.2.1.1.06、試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31、試験 7070 参考資料 4.2.1.1.07、試験 7592 参考資料 4.2.1.1.11、試験 DP1-SM-13496-004 資料 4.2.1.1.05、試験 DP1-SM-13496-005 資料 4.2.1.1.08 では対照薬の効果も評価し、結果を比較検討した。

2.1.1.2.1　メタンフェタミン（MAP）誘発運動亢進抑制作用

ラットにおける MAP 誘発運動亢進に対するルラシドンの抑制作用を検討した（試験 6993 参考資料 4.2.1.1.06、試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31、試験 7070 参考資料 4.2.1.1.07）。ルラシドンあるいは対照薬を 1 群 6～13 匹のラットに経口投与し、1 時間後（ルラシドンのみ 1 時間後及び 2 時間後）に MAP（1 mg/kg）を腹腔内投与した。ラットを運動量測定ケージに入れ、MAP 投与 10 分後より 80 分間の運動量を測定した。MAP 誘発運動亢進を抑制する 50%有効用量（ED_{50} 値）を算出した。

ルラシドンは用量依存的に MAP 誘発運動亢進を抑制し、MAP の 1 時間及び 2 時間前投

与による ED_{50} 値はそれぞれ 2.3 及び 0.87 mg/kg であった。検討したすべての抗精神病薬は MAP 誘発運動亢進を抑制し、MAP の 1 時間前投与による抑制作用の強度はハロペリドール>ジプラシドン≥リスペリドン≥ルラシドン>オランザピン>サーチンドール>クロルプロマジン>チオリダジン≥クロザピン>クエチアピン>チアプリドであった。

なお、再現性確認試験 DP1-SM-13496-004 資料 4.2.1.1.05 において MAP の 1 時間前投与による ED_{50} 値は 4.8 mg/kg だった。

2.1.1.2.2　アポモルヒネ（APO）誘発常同行動に対する作用

ラットにおける APO 誘発常同行動に対するルラシドンの抑制作用を検討した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31、試験 6983 参考資料 4.2.1.1.10、試験 7592 参考資料 4.2.1.1.11）。ルラシドンあるいは対照薬を 1 群 6～12 匹のラットに経口投与し、1 時間後（ルラシドンのみ 1 時間後及び 2 時間後）に APO（1.25 mg/kg）を静脈内投与した。APO 投与直後から 30 分間の常同行動を観察し、常同行動のスコア（「0：なし」から「4：連続的舐め行動または齧る行動」の 5 段階で評価）を記録した。APO による常同行動スコア（通常 4）が 2（連続的な臭い嗅ぎ行動及びそしゃく行動）以下に減少した場合、常同行動の「抑制作用あり」と判定し、ED_{50} 値を算出した。

ルラシドンは用量依存的に APO 誘発常同行動を抑制し、その ED_{50} 値は 5.0 mg/kg（1 時間）、8.8 mg/kg（2 時間）であった。対照薬も同様に APO 誘発常同行動を抑制し、阻害強度はハロペリドール≥ジプラシドン>ルラシドン≥オランザピン>リスペリドン>サーチンドール>クロルプロマジン>クロザピンであった。チアプリド及びチオリダジンは 1000 mg/kg まで APO 誘発常同行動を抑制しなかった。

2.1.1.2.3　APO 誘発ケージよじ登り行動に対する作用

マウスにおける APO 誘発ケージよじ登り行動に対するルラシドンの抑制作用を検討した（試験 6993 参考資料 4.2.1.1.06、7031 参考資料 4.2.1.1.31、7070 参考資料 4.2.1.1.07、EXA00112 参考資料 4.2.1.1.09）。ルラシドン、あるいは対照薬を 1 群 5 匹のマウスに経口投与し、ステンレス製柵の直径 12 cm 高さ 14 cm の円柱ケージにマウスを入れ馴化させた。ルラシドン、あるいは対照薬投与から 1 時間後（ルラシドンのみ 1 時間後及び 2 時間後）に APO（1 mg/kg）を皮下投与した。APO 投与 10 分後から 20 分間のケージよじ登り行動を「0：なし」から「3：顕著」の 4 段階でスコア付けし、ED_{50} 値を算出した。

ルラシドンは用量依存的にマウスの APO 誘発ケージよじ登り行動を抑制し、その ED_{50} 値は 4.1 mg/kg（1 時間）、5.1 mg/kg（2 時間）であった。他のすべての抗精神病薬も同様にマウスの APO 誘発ケージよじ登り行動を抑制し、作用強度はリスペリドン>ハロペリドール>オランザピン≥ジプラシドン>サーチンドール≥クロルプロマジン≥ルラシドン>アリピプラゾール>クロザピン≥チオリダジン>クエチアピン>>チアプリドであった。

なお、再現性確認試験 DP1-SM-13496-005 資料 4.2.1.1.08 において、ルラシドンの 1 時間前投与による ED_{50} 値は 5.1 mg/kg だった。