2.1.1.2.4 条件回避反応抑制作用

抗精神病作用を有する薬剤が有効性を示すモデルである、ラット条件回避反応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）。2 つのコンパートメントからなるシャトルボックスを用い、1 群 7～16 匹のラットに 1 日 1 回の訓練（6.5 分×13 試行）を行い、条件回避反応を習得させた。5 秒間の警告音と光刺激に続き、床の金属グリッドから 5 秒間の電気ショックを与える一連の負荷を 1 回の試行とし、電気ショックを回避するため、警告音と光刺激の 5 秒間にラットがもう 1 つのコンパートメントに移る行動を条件回避反応とした。また、電気ショック負荷後にもう一つのコンパートメントに移る行動を逃避反応とした。各ラットについて 1 日の 13 試行の訓練のうち最初の 3 試行を除く 10 試行中 9 回以上で条件回避反応を示す個体のみを実験に使用した。条件回避反応の測定は連続して 2 日行い、初日の値を対照値とし、2 日目の測定の 1 時間前あるいは 2 時間前（ルラシドンのみ）にルラシドンあるいは対照薬を経口投与し、条件回避反応に及ぼす影響を検討した。2 日目の試行時における条件回避反応回数、及び逃避反応数の対照値に対する抑制率を求め、これらの反応を 50%抑制する用量（ED_{50}）も算出した。

ルラシドンは用量依存的に条件回避反応を抑制し、その ED_{50} 値は 6.3 mg/kg（1 時間）、4.6 mg/kg（2 時間）であった。逃避行動に対するルラシドンの抑制作用は条件回避反応より弱かった（data not shown）。対照薬も同様に条件回避反応を抑制し、阻害強度はハロペリドール>リスペリドン>ルラシドン>クロルプロマジン>クロザピン>チアプリド>チオリダジンであった。

表 2.6.2. 2-3 ラット及びマウスにおけるドパミン関連行動薬理試験に用いられたルラシドン及び対照薬の用量

化合物	用量(mg/kg、経口)				試験番号
	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 (1hr)	0.3, 1, 3, 6 及び 1, 3, 10	1, 3, 6, 10	1, 3, 6, 10 及び 1, 3, 10	1, 3, 6, 10, 20	7031 参 4.2.1.1.31, DP1-SM-13496-004 資料 4.2.1.1.05, DP1-SM-13496-005 資料 4.2.1.1.08
ルラシドン (2hr)	0.3, 1, 3	3, 6, 10, 20	1, 3, 10	1, 3, 10, 20	7031 参 4.2.1.1.31
リスペリドン	0.3, 1, 3	3, 10, 20, 30	0.1, 0.3, 1 及び 0.03, 0.1, 0.3	0.3, 1, 3, 10	7031 参 4.2.1.1.31, DP1-SM-13496-004 資料 4.2.1.1.05, DP1-SM-13496-005 資料 4.2.1.1.08
オランザピン	1, 3, 10	1, 3, 10	1, 3, 10	実施せず	6983 参 4.2.1.1.10, 6993 参 4.2.1.1.06
サーチンドール	3, 10, 30	10, 30, 100	3, 10, 30	実施せず	6983 参 4.2.1.1.10, 6993 参 4.2.1.1.06
ジプラシドン	0.3, 1, 3, 10	0.3, 1, 3	1, 3, 10	実施せず	7070 参 4.2.1.1.07, 7592 参 4.2.1.1.11
クロザピン	30, 100, 300	100, 200, 400	3, 10, 30	10, 30, 100	7031 参 4.2.1.1.31
アリピプラゾール	実施せず	実施せず	1, 3, 10	実施せず	EXA00112 参 4.2.1.1.09
クエチアピン	10, 30, 100	実施せず	10, 30, 100	実施せず	7070 参 4.2.1.1.07
ハロペリドール	0.3, 1, 3 及び 0.1, 0.3, 1	1, 2, 3	0.1, 0.3, 1 及び 0.1, 0.3, 1	0.3, 1, 3	7031 参 4.2.1.1.31, DP1-SM-13496-004 資料 4.2.1.1.05, DP1-SM-13496-005 資料 4.2.1.1.08
クロルプロマジン	3, 10, 30	30, 100, 200, 300	3, 6, 10	1, 3, 10, 30, 100	7031 参 4.2.1.1.31
チオリダジン	30, 60, 100	300, 1000	3, 10, 30	100, 300, 500	7031 参 4.2.1.1.31
チアプリド	100, 200, 300	600, 1000	100, 300, 600	30, 100, 300	7031 参 4.2.1.1.31

参、は参考資料を示す

表 2.6.2. 2-4 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 拮抗作用

化合物	ED_{50} (mg/kg、経口)				試験番号
	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（1hr）	2.3 4.8	5.0	4.1 5.1	6.3	7031 参 4.2.1.1.31, DP1-SM-13496-004 資料 4.2.1.1.05, DP1-SM-13496-005 資料 4.2.1.1.08
ルラシドン（2hr）	0.87	8.8	5.1	4.6	7031 参 4.2.1.1.31
リスペリドン	1.8 0.72	11	0.14 0.094	1.5	7031 参 4.2.1.1.31, DP1-SM-13496-004 資料 4.2.1.1.05, DP1-SM-13496-005 資料 4.2.1.1.08
オランザピン	3.3	5.1	1.1	実施せず	6983 参 4.2.1.1.10, 6993 参 4.2.1.1.06
サーチンドール	5.9	42	3.5	実施せず	6983 参 4.2.1.1.10, 6993 参 4.2.1.1.06
ジプラシドン	1.5	1.8	1.4	実施せず	7070 参 4.2.1.1.07, 7592 参 4.2.1.1.11
クロザピン	65	290	9.5	38	7031 参 4.2.1.1.31
アリピプラゾール	実施せず	実施せず	6.9	実施せず	EXA00112 参 4.2.1.1.09
クエチアピン	約 100	実施せず	29	実施せず	7070 参 4.2.1.1.07
ハロペリドール	0.88 0.52	1.7	0.44 0.28	0.89	7031 参 4.2.1.1.31, DP1-SM-13496-004 資料 4.2.1.1.05, DP1-SM-13496-005 資料 4.2.1.1.08
クロルプロマジン	16	120	3.8	7.2	7031 参 4.2.1.1.31
チオリダジン	47	>1000	10	170	7031 参 4.2.1.1.31
チアプリド	340	>1000	180	150	7031 参 4.2.1.1.31

対照薬については投与 1 時間後のデータ
参、は参考資料を示す

2.1.1.2.5　代謝物の MAP 誘発運動亢進抑制作用

ID-14283 及び ID-14326 の 0.03、0.1、0.3 mg/kg について、静脈内投与によるラット MAP 誘発運動亢進に対する作用を検討し、ルラシドンの 0.06、0.1、0.3 mg/kg の静脈内投与の作用と比較した（試験 7081 参考資料 4.2.1.1.29）。1 群 6～12 匹のラットに対して被験物質投与 10 分後に MAP（1 mg/kg）の腹腔内投与を行った。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 ED_{50} 値

を算出した。

ルラシドンの静脈内投与により、用量依存的なラット MAP 誘発運動亢進の抑制が見られ、その ED_{50} 値は 0.114 mg/kg だった。代謝物である ID-14283 及び ID-14326 も同様に用量依存的にラット MAP 誘発運動亢進を抑制し、その ED_{50} 値は 0.110 及び 0.144 mg/kg だった。代謝物である ID-11614、ID-15001 及び ID-15002 の静脈内投与による APO 誘発常同行動に対する作用も検討した [5]。各群 6 匹のラットに被験物質を投与し、10 分後に APO（1.25 mg/kg）を静脈内投与した。常同行動は APO 投与後 30 分間観察しスコア化した。ID-11614、ID-15001 及び ID-15002 は 1 mg/kg まで投与しても APO 誘発常同行動の抑制作用は見られなかった。

なお、再現性確認試験 DP1-SM-13496-006 資料 4.2.1.1.12 におけるルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 の ED_{50} 値はそれぞれ、0.18、0.055 及び 0.13 mg/kg だった。

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

ルラシドンをラットに経口反復投与し、休薬後にドパミン関連行動を観察する手法を用いて、ドパミン受容体感受性に対する作用を検討した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31）。

2.1.1.3.1　APO 誘発常同行動を指標とした検討

ルラシドン（5、10、20 mg/kg）又はハロペリドール（3 mg/kg）を 1 群 8 匹のラットに 2 週間経口投与し、3 日間の休薬期間の後、APO 誘発常同行動に対する作用を検討した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31）。ラットを観察ケージへ入れて馴化を行い、30 分後に APO（0.1 mg/kg）を皮下投与した。APO 投与直後から 60 分間の常同行動を 10 分おきに観察し、各時点の常同行動のスコア（「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。60 分間のスコアの合計値を算出した。

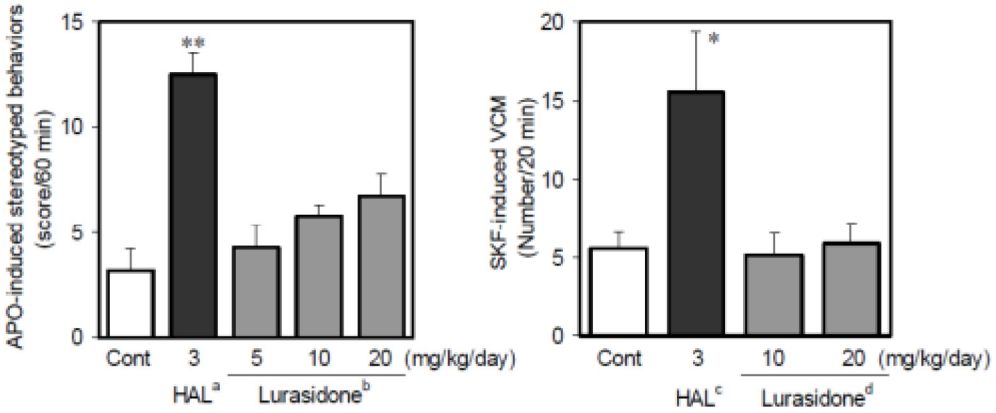
ルラシドンは APO 誘発常同行動発現感受性を変化させなかったが、ハロペリドールは APO 誘発常同行動の発現を有意に増強した（図 2.6.2. 2-1 参照）。

2.1.1.3.2　SKF-38393 誘発反復咀嚼行動を指標とした検討

ルラシドン（10、20 mg/kg）又はハロペリドール（3 mg/kg）を 1 群 8 匹のラットに 2 週間経口投与した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31）。3 日間の休薬期間の後 SKF-38393 誘発反復咀嚼行動（vacuous chewing movement：VCM）に対する作用を検討した。すなわち、ラットを観察ケージへ入れて馴化を行い、1 時間後に SKF-38393（3 mg/kg）を腹腔内投与し、SKF-38393 投与 20 分後から 20 分間にみられる VCM の発現回数を測定した。

ルラシドンの 2 週間投与によって SKF-38393 誘発 VCM に影響は認められなかった。一方でハロペリドールは溶媒対照群の 3 倍程度まで SKF-38393 誘発 VCM を増強した（$p<0.05$、図 2.6.2. 2-1 参照）。

図 2.6.2. 2-1 ルラシドン及びハロペリドール反復投与後のドパミン受容体の感受性変化



Cont: Control, HAL: haloperidol, APO: apomorphine, SKF: SKF-38393, VCM: vacuous chewing movement
Mean ± SEM; n=8; a: Wilcoxon test; b: Kruskal-Wallis and Steel's multiple comparison test; c: Student's t test; d: one-way ANOVA and Dunnett's multiple comparison test; *P<0.05, **P<0.01.
This figure is slightly modified from Figure 6 of Study 7031.

2.1.2　5-HT 受容体に対する作用

2.1.2.1　5-HT 受容体に対する in vitro 評価

ルラシドン

統合失調症の陰性症状の改善や抗精神病薬の服用により起こる錐体外路症状の減弱には、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、各 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 放射リガンド結合試験を用いて評価した（試験 7078 参考資料 4.2.1.1.28、試験 7397 資料 4.2.1.1.15、試験 7260 資料 4.2.1.1.16、試験 DP2-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.13、試験 DP1-SM-13496-002 資料 4.2.1.1.02、試験 EXA00110 資料 4.2.1.1.14）。

ルラシドンは 5-HT_{2A} 受容体に対して高い結合親和性を示した（K_i=0.470 及び 0.357 nmol/L、同条件での 2 回の試験結果）。対照薬であるアリピプラゾール、クロザピン、オランザピン、リスペリドンも高い結合親和性を示し、K_i 値はそれぞれ 2.51、1.86、1.43、0.187 nmol/L であった。一方、ハロペリドールとクエチアピンは結合親和性が低く、K_i 値はそれぞれ 36.0 及び 128 nmol/L であった。また、ルラシドンは 5-HT_7 受容体に対しても高い結合親和性を示した（K_i=0.495 nmol/L 及び 2.10 nmol/L、異なる実験条件での試験結果）ことが特徴的であり、次いで結合親和性が高かったのは 5-HT_{1A} 受容体であった（K_i=6.38 nmol/L）（表 2.6.2. 2-5 参照）。

表 2.6.2. 2-5 ルラシドンと対照薬の in vitro 5-HT 受容体結合親和性

種	由来	標識リガンド	結合親和性　K_i 又は IC_{50} (nmol/L)			試験番号
			ルラシドン	対照薬		
5-HT_{1A}						
ラット	海馬	^{3}H-8-OH-DPAT	6.75	実施せず		7078 参考資料 4.2.1.1.28
ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-8-OH-DPAT	6.38	実施せず		DP2-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.13
5-HT_2						
ラット	大脳皮質	^{3}H-ケタンセリン	2.03	実施せず		7078 参考資料 4.2.1.1.28
5-HT_{2A}						
ヒト	CHO 細胞	^{3}H-ケタンセリン	0.470	リスペリドン	0.187	EXA00110 資料 4.2.1.1.14
				オランザピン	1.43	
				クロザピン	1.86	
				クエチアピン	128	
				アリピプラゾール	2.51	
				ハロペリドール	36.0	
ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-ケタンセリン	0.357	実施せず		DP1-SM-13496-002 資料 4.2.1.1.02
5-HT_{2C}						
ブタ	脈絡叢	^{3}H-メスレルジン	415	ペロスピロン	4.65	7397 資料 4.2.1.1.15
5-HT_7						
ヒト	Sf9 細胞	^{3}H-5-CT	0.495	リスペリドン	2.72	7260 資料 4.2.1.1.16
				クロザピン	42.2	
				ペロスピロン	2.96	
				ハロペリドール	>1000 [a)]	
				クロルプロマジン	66.3	
				チオリダジン	173	
				フルフェナジン	11.1	
				トリフルオペラジン	64.0	

種	由来	標識リガンド	結合親和性　K_i 又は IC_{50} (nmol/L)		試験番号
			ルラシドン	対照薬	
5-HT_7（続き）					
ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-SB-269970	2.10	実施せず	DP2-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.13

5-CT=5-carboxamidotryptamine, 8-OH-DPAT=8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin.
a)　IC_{50}

代謝物

ヒトでは ID-20219 及び ID-20220 の 2 つが主要代謝物である（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%以上）。7 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 DP2-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.13、試験 DP1-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.17、試験 DP1-SM-13496-002 資料 4.2.1.1.02、石橋ら [5]）で、13 種類のルラシドン代謝物の各種 5-HT 受容体に対する結合親和性を検討した（表 2.6.2. 2-6 参照）。表 2.6.2. 2-6 に要約されているとおり、これらの 2 つの主要代謝物のラット 5-HT_2 受容体、ヒト 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_7 受容体への結合親和性は無視できる程度であった（IC_{50}>1000 nmol/L）。

ルラシドン、2 つの微量代謝物 ID-14283 及び ID-14326 はラット 5-HT_2 様受容体に対して高い結合親和性を示し（K_i=2.03 nmol/L、1.73 nmol/L 及び 2.16 nmol/L）、ヒト 5-HT_{2A} 受容体においても同様に高い結合親和性を示した（K_i=0.470 又は 0.357 nmol/L、0.375 nmol/L 及び 0.337 nmol/L）。

表 2.6.2. 2-6 ルラシドン代謝物の 5-HT 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	化合物	結合親和性 K_i 又は IC_{50} (nmol/L)	試験番号
5-HT_2	ラット	大脳皮質	^{3}H-ケタンセリン	ID-14283 ID-20239 ID-20240	1.73 0.947 1.00	7081 参考資料 4.2.1.1.29, 7675 資料 4.2.1.1.03
				ID-14326	2.16	7081 参考資料 4.2.1.1.29
				ID-14324	589	7643 資料 4.2.1.1.04
				ID-11614	49.4	
				ID-14323, ID-20221, ID-20222, ID-15001, ID-15002	>1000 a)	
				ID-20219 ,ID-20220	>1000 a)	
5-HT_2	ラット	大脳皮質	^{3}H-ケタンセリン	ID-11614	30	石橋ら 5)
				ID-15001, ID-15002	>1000 a)	
5-HT_{2A}	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-ケタンセリン	ID-14283	0.375	DP1-SM-13496-002 資料 4.2.1.1.02
				ID-14326	0.337	
				ID-20219, ID-20220	>1000 a)	
5-HT_{1A}	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-8-OH-DPAT	ID-14283	8.36	DP2-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.13
				ID-14326	2.00	
5-HT_7	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-SB-269970	ID-14283	2.06	
				ID-14326	2.16	
5-HT_{1A}	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-8-OH-DPAT	ID-20219, ID-20220	>1000 a)	DP1-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.17
5-HT_7	ヒト	CHO-K1 細胞	^{3}H-SB-269970	ID-20219, ID-20220	>1000 a)	

a) IC_{50}

2.1.2.2 5-HT 受容体に対する in vivo 行動評価

マウス及びラットを用いて、in vivo での 5-HT_{1A} 及び 5-HT_2 受容体を介するルラシドン及び対照薬の作用について、行動薬理及び生理学的検討を行った（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-13496-007 資料 4.2.1.1.18、試験 DP1-SM-13496-010 資料 4.2.1.1.19）。

2.1.2.2.1　トリプタミン誘発けいれん抑制作用

トリプタミンによって誘発されるけいれんは主に 5-HT_2 受容体を介していることが知られている。そこで、ラットを用いてトリプタミン誘発けいれんに対するルラシドンの抑制作用について検討した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31）。対照薬についても同様の実験方法にて評価した（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 匹からなるラットに経口投与し、1 時間後（ルラシドン評価においてのみ 2 時間後）にトリプタミン（40 mg/kg；全個体において痙攣が誘発された用量）を尾静脈内投与した。トリプタミン投与直後から 5 分間にけいれんの認められなかった動物を「抑制作用あり」と判定し、各薬物について ED_{50} 値を算出した。

ルラシドンは用量依存的にラットのトリプタミン誘発けいれんを抑制した。この作用の投与後 1 時間における ED_{50} 値は 5.6 mg/kg であった（表 2.6.2. 2-7 参照）。チアプリドを除き、すべての対照薬はトリプタミン誘発けいれんを抑制した。用量（mg/kg）に基づく投与後 1 時間における抑制作用の作用強度の順は以下のとおりである：リスペリドン>ジプラシドン≥オランザピン>クロザピン≥サーチンドール≥ルラシドン>ハロペリドール=クエチアピン≥クロルプロマジン≥チオリダジン。

なお、再現性確認試験 DP1-SM-13496-010 資料 4.2.1.1.19 におけるルラシドンの ED_{50} 値は 2.2 mg/kg だった。

2.1.2.2.2　p-CAMP 誘発体温上昇に対する作用

p-CAMP によって誘発される体温上昇は主に 5-HT_2 受容体を介していることが知られている。そこで、ラットを用いて p-CAMP 誘発体温上昇に対するルラシドンの抑制作用について検討した。対照薬についても同様の実験方法にて評価した（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 7592 参考資料 4.2.1.1.11）。

p-CAMP（4 mg/kg）を 1 群 10 匹からなるラットに皮下投与し、p-CAMP 投与前と投与後 1 時間後での直腸温の上昇度を測定した。ルラシドンあるいは対照薬は、p-CAMP と同時に経口投与し、各薬物の ED_{50} 値を算出した（表 2.6.2. 2-7 参照）。

ルラシドンは用量依存的にラットの p-CAMP 誘発体温上昇を抑制した。この作用の投与後 1 時間の ED_{50} 値は 3.0 mg/kg であった。用量（mg/kg）に基づくの阻害強度の順は以下のとおりである：リスペリドン＞オランザピン＞ジプラシドン＞ルラシドン＞サーチンドール＞クロザピン＞クロルプロマジン。ハロペリドール、チオリダジン及びチアプリドの p-CAMP 誘発体温上昇に対する抑制作用は弱かった（ED_{50}>30 mg/kg）。

表 2.6.2. 2-7 ルラシドン及び対照薬の 5-HT_2 拮抗作用

化合物	TRY 誘発前肢けいれん抑制		p-CAMP 誘発体温上昇		試験番号
	用量 (mg/kg、経口)	ED_{50} (mg/kg、経口)	用量 (mg/kg、経口)	ED_{50} (mg/kg、経口)	
ルラシドン	3, 6, 10	5.6	1, 3, 10, 30	3.0	7031 参考資料 4.2.1.1.31 DP1-SM-13496-010 資料 4.2.1.1.19
	1, 3, 10	2.2			
リスペリドン	0.03, 0.1, 0.3	0.16	0.03, 0.1, 0.3, 1	0.098	7031 参考資料 4.2.1.1.31 DP1-SM-13496-010 資料 4.2.1.1.19
	0.1, 0.3, 1	0.14			
オランザピン	1, 3, 10	1.4	0.3, 1, 3	0.62	6993 参考資料 4.2.1.1.06
サーチンドール	1, 3, 6, 10, 30	5.2	3, 10, 30	3.3	6993 参考資料 4.2.1.1.06
ジプラシドン	0.3, 1, 3	1.1	0.3, 1, 3, 10	0.72	7070 参考資料 4.2.1.1.07 7592 参考資料 4.2.1.1.11
クロザピン	1, 3, 10	5.1	1, 3, 10, 30	5.0	7031 参考資料 4.2.1.1.31
クエチアピン	10, 20, 30	14	実施せず	実施せず	7070 参考資料 4.2.1.1.07
ハロペリドール	3, 10, 30	14 10	1, 3, 10, 30	>30	7031 参考資料 4.2.1.1.31 DP1-SM-13496-010 資料 4.2.1.1.19
クロルプロマジン	3, 10, 30	15	1, 3, 10, 30	18	7031 参考資料 4.2.1.1.31
チオリダジン	10, 30, 100	22	3, 10, 30	>30	7031 参考資料 4.2.1.1.31
チアプリド	300, 1000	>1000	30	>30	7031 参考資料 4.2.1.1.31

2.1.2.2.3　5-HTP 誘発身震い行動に対する作用

5-HT の前駆体である 5-HTP で誘発される身震い行動（WDS）は主に 5-HT_2 受容体を介することが知られている。そこで、ラットを用いて 5-HTP 誘発 WDS に対するルラシドンの作用について検討した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31）。

1 群 6 匹のラットにベンセラジド（10 mg/kg）を腹腔内投与した。1 時間後、5-HTP を 100 mg/kg で腹腔内投与した。5-HTP 投与後 1 及び 2 時間に、5 分間における 5-HTP 誘発 WDS の回数を計測した。ルラシドンは 5-HTP と同時に経口投与し、ED_{50} 値を算出した。

ルラシドンは用量依存的に 5-HTP 誘発 WDS を抑制し、投与後 1 及び 2 時間における ED_{50} 値は 2.4 及び 1.7 mg/kg であった（表 2.6.2. 2-8 参照）。

2.1.2.2.4　5-MT 誘発首振り行動に対する作用

非選択的な 5-HT 受容体作動薬である 5-MT によって誘発される首振り運動は 5-HT_2 受容体を介することが知られている。そこで、マウスを用いて 5-MT 誘発首振り行動に対するルラシドンの作用について検討した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31）。

1 群 5 匹のマウスにニアラミド（30 mg/kg）を腹腔内投与した。1 時間後、ルラシドンを経口投与した。ルラシドン投与後 1 及び 2 時間において、5-MT（2.5 mg/kg）を尾静脈投与し、その直後 3 分間における首振り行動の回数を計測し、ED_{50} 値を算出した。

ルラシドンは用量依存的に 5-MT 誘発首振り行動を抑制し、投与後 1 及び 2 時間の ED_{50} 値は 3.4 及び 5.4 mg/kg であった（表 2.6.2. 2-8 参照）。

なお、再現性確認試験 DP1-SM-13496-007 資料 4.2.1.1.18 におけるルラシドン ED_{50} 値は 5.1 mg/kg だった。

表 2.6.2. 2-8 ルラシドンの 5-HT_2 拮抗作用（その他）

化合物	5-HTP 誘発身震い行動		5-MT 誘発首振り行動		試験番号
	用量 (mg/kg、経口)	ED_{50} (mg/kg、経口)	用量 (mg/kg、経口)	ED_{50} (mg/kg、経口)	
ルラシドン（1hr）	1, 3, 10, 30	2.4	1, 3, 10, 30 1, 3, 10	3.4 5.1	7031 参考資料 4.2.1.1.31 DP1-SM-13496-007 資料 4.2.1.1.18
ルラシドン（2hr）	0.3, 1, 2, 3, 10, 30	1.7	1, 3, 10, 30	5.4	7031 参考資料 4.2.1.1.31

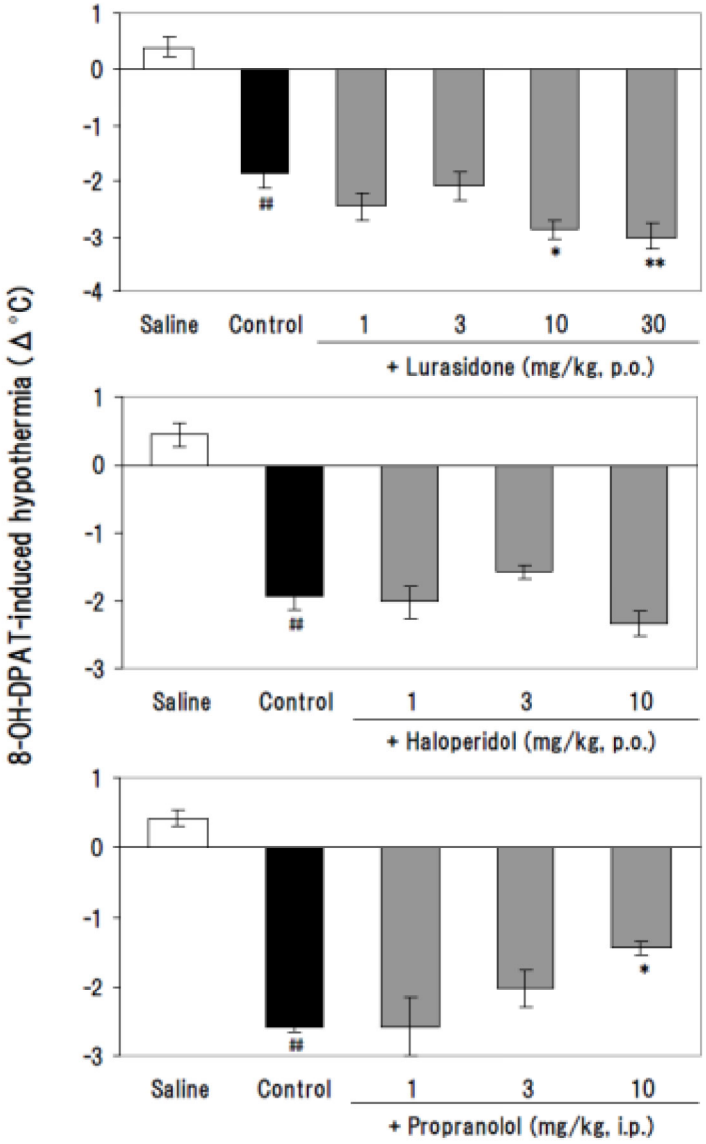
2.1.2.2.5　8-OH-DPAT 誘発体温低下に対する作用

5-HT_{1A} 受容体作動薬である 8-OH-DPAT によって惹起される体温低下に対するルラシドンの作用を検討した（試験 7031 参考資料 4.2.1.1.31）。

8-OH-DPAT（0.3 mg/kg）を 1 群 5～10 匹からなる雄性 Sprague-Dawley ラットに皮下投与し、薬物投与前から投与後 30 分間後までの直腸温の低下度を測定した。ルラシドン（1、3、10、30 mg/kg、経口投与）、ハロペリドール（1、3、10 mg/kg、経口投与）及び 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬である(−)-プロプラノロール（1、3、10 mg/kg、腹腔内投与）は 8-OH-DPAT 投与 1 時間前に投与した。

ルラシドンは 10、30 mg/kg において 8-OH-DPAT 誘発体温低下を増強した（それぞれ $p<0.05$、$p<0.01$）（図 2.6.2. 2-2 参照）。一方、ハロペリドールは 10 mg/kg まで影響を与えず、陽性対照である(−)-プロプラノロールは用量依存的に 8-OH-DPAT 誘発体温低下を拮抗した。

図 2.6.2. 2-2　8-OH-DPAT 誘発体温低下に対するルラシドンの作用



Each colum shows the mean±S.E.M. of 5-10 animals.
##p<0.01; significantly different from the value of saline-treated group (Student's t test).
*p<0.05, **p<0.01; significantly different from the value of respective control (8-OH-DPAT-treated) group (one-way ANOVA and Dunnett's test).
This figure is slightly modified from Figure 7 of Study 7031.

2.1.2.2.6　代謝物の 5-HT 受容体に対する in vivo 行動評価

代謝物の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。試験 7081 参考資料 4.2.1.1.29 で ID-14283 と ID-14326、石橋ら[5)]では ID-11614、ID-15001 及び ID-15002 について、ラットでのトリプタミン誘発けいれんに対する作用を検討した。トリプタミン（40 mg/kg）を 1 群 6 匹からなるラットに被験物質投与 1 時間後に静脈内投与した。けいれんの認められなかった動物を「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ラットのトリプタミン誘発けいれんを抑制した。この作用の投与後 1 時間における ED_{50} 値は 0.328 mg/kg であった。代謝物 ID-11614、ID-14283 及び ID-14326 も用量依存的にラットのトリプタミン誘発けいれんを抑制し、ED_{50} 値はそれぞれ 0.120、0.273、0.328 mg/kg であった。一方、代謝物 ID-15001 及び ID-15002 は 1 mg/kg までトリプタミン誘発けいれんを抑制しなかった。

ルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 の試験については表 2.6.3.1.1 のリストに記載のとおり、試験 DP1-SM-13496-009 資料 4.2.1.1.20 で再現性試験を行っており、これらの結果は以前の試験結果と一致した。

2.1.3　In vitro 機能性評価

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

ルラシドン及び 2 種類の微量水酸化代謝物（ID-14283、ID-14326）によるドパミン D_{2L} 受容体、5-HT_{1A} 受容体及び 5-HT_7 受容体に対する機能活性について安定発現 CHO 細胞株を用いて検討した（試験 DP2-SM-13496-Z001 参考資料 4.2.1.1.32）。

ドパミンはヒトドパミン D_{2L} 受容体を発現させた CHO 細胞膜標品に対する[^{35}S]GTPγS 結合を濃度依存的に増加させ、その最大反応は溶媒添加時の結合量の 240±10%、EC_{50} 値は 2.2±0.7 µmol/L であった。ルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 は 10 µmol/L 単独では[^{35}S]GTPγS 結合増加作用を示さなかった。しかし、ルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 はドパミン 3 µmol/L による[^{35}S]GTPγS 結合増加に対して拮抗し、IC_{50} 値はそれぞれ 6.4±1.4、3.1±0.6、4.0±1.2 nmol/L、K_B 値はそれぞれ、2.8±1.1、1.3±0.5、1.8±1.0 nmol/L であった（図 2.6.2. 2-3 参照、上図）。

5-HT はヒト 5-HT_{1A} 受容体を発現させた CHO 細胞膜標品に対する[^{35}S]GTPγS 結合を濃度依存的に増加させ、その最大反応は溶媒添加時の結合量に対して 170±10%、EC_{50} 値は 22±3 nmol/L であった。ルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 は[^{35}S]GTPγS 結合を濃度依存的に増加し、その最大増加量は 5-HT（10 µmol/L）に対してそれぞれ、33±3、31±4、51±4%であった（図 2.6.2. 2-3 参照、中図）。

5-HT はヒト 5-HT_7 受容体を発現させた CHO 細胞内の cAMP 蓄積量を濃度依存的に増加させ、溶媒添加時の cAMP 濃度 5.6±1.5 nmol/L から最大 170±70 nmol/L まで増加した場合の EC_{50} 値は 5.0±1.0 nmol/L であった。ルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 は単独では細胞内 cAMP 増加作用を示さなかった。しかし、5-HT（100 nmol/L）による細胞内の cAMP 蓄積に対して拮抗し、IC_{50} 値はそれぞれ 54±2、16±4、19±3 nmol/L、K_B 値はそれぞれ、2.6±0.6、0.69±0.19、0.83±0.14 nmol/L であった（図 2.6.2. 2-3 参照、下図）。

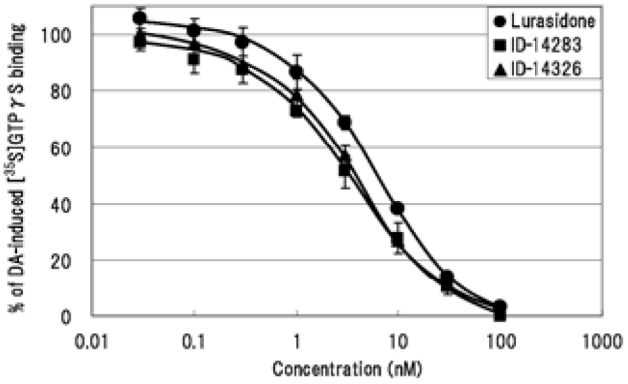
以上より、ルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 はヒト 5-HT_{1A} 受容体で部分作動作用を、ヒトドパミン D_{2L} 受容体及び 5-HT_7 受容体では強力な拮抗作用を有することを確認した。

なお、公表論文にて、ルラシドンがドパミン D_2、5-HT_{2A} 及び 5-HT_7 受容体に選択的な結合特性を示すことに関して、G タンパク質共役受容体複合体の結合モデルについてのコン

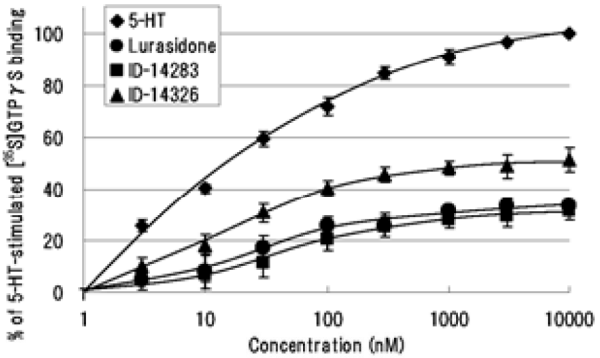
ピューター構造解析[6]、陽電子放射断層撮影法（positron emission tomography）を用いたコモンマーモセットの脳内ドパミン D_2、5-HT_{2A}受容体占有率[7]及び in vitro オートラジオグラフィーを用いたラット脳スライスの 5-HT_7受容体結合阻害試験[8]による報告がある。

図 2.6.2. 2-3 ルラシドンと 2 つの代謝物のヒト D_{2L}、5-HT_{1A}、5-HT_7受容体に対する機能活性

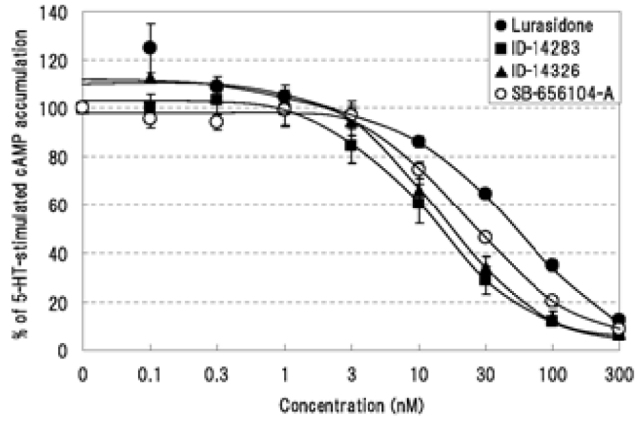
Antagonism by lurasidone, ID-14283, and ID-14326 of dopamine-induced stimulation of [^{35}S]-GTPγS binding to membranes derived from CHO cells expressing human D_{2L} receptors



Agonism by 5-HT, lurasidone, ID-14283, and ID-14326 of [^{35}S]-GTPγS binding to membranes derived from CHO cells expressing human 5-HT_{1A} receptors



Antagonism by lurasidone, ID-14283, ID-14326, and SB-656104-A of 5-HT-induced stimulation of cAMP accumulation in CHO cells expressing human 5-HT_7 receptors



Points shown above are means±SEM from 3 or 4 experiments.

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

ルラシドン 10 µmol/L におけるヒトドパミン D_{2L} 受容体、セロトニン 5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対する機能性評価は[^{35}S]GTPγS 結合試験にて、セロトニン 5-HT_7 受容体に対する機能性評価は cAMP アッセイにて実施した（試験[redacted]資料 4.2.1.1.36）。

ルラシドンはヒトドパミン D_2 受容体発現細胞膜標品に対する[^{35}S]GTPγS 結合を増加させず、ドパミン 10 mmol/L による[^{35}S]GTPγS 結合増加を阻害した。同様に、ルラシドンはヒトセロトニン 5-HT_{2A} 受容体発現細胞膜標品に対する[^{35}S]GTPγS 結合も増加させず、5-HT 1 µmol/L による[^{35}S]GTPγS 結合増加を阻害した。一方、ヒトセロトニン 5-HT_{1A} 受容体発現細胞膜標品に対しては[^{35}S]GTPγS 結合を 22%増加させ、5-HT 0.1 mmol/L による[^{35}S]GTPγS 結合増加を阻害した（表 2.6.2. 2-9 参照）。

また、ルラシドンはヒトセロトニン 5-HT_7 受容体発現細胞内の cAMP 蓄積量を増加させず、5-CT 0.3 µmol/L による細胞内 cAMP 蓄積量増加を阻害した。

以上より、ルラシドンはヒトドパミン D_{2L} 受容体、ヒト 5-HT_{2A} 及び 5-HT_7 受容体に対しては拮抗作用を、ヒト 5-HT_{1A} 受容体に対しては部分作動作用を示すことを確認した。

表 2.6.2. 2-9　ルラシドン（10 µmol/L）におけるドパミン D_{2L}、セロトニン 5-HT_{1A}、5-HT_{1A} 及び 5-HT_7 受容体に対する作動作用及び拮抗作用

受容体	作用モード	Stimulation / Inhibition (mean±SEM)	n
ドパミン D_{2L}（ヒト）	作動作用	-3.0±0.6%	3
	拮抗作用	107±3.%	3
セロトニン 5-HT_{1A}（ヒト）	作動作用	22±1%	3
	拮抗作用	64±2%	3
セロトニン 5-HT_{2A}（ヒト）	作動作用	-20±4%	3
	拮抗作用	113±7%	3
セロトニン 5-HT_7（ヒト）	作動作用	-3±0.3%	3
	拮抗作用	105±1%	3

2.1.4　アドレナリンα受容体に対する作用

2.1.4.1　アドレナリンα受容体に対する in vitro 評価

ルラシドン

ルラシドンの各種アドレナリンα受容体に対する結合親和性を in vitro 受容体結合試験により検討した（試験 7078 参考資料 4.2.1.1.28、DP2-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.13）。その結果、ルラシドンのアドレナリン 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（表 2.6.2. 2-10 参照）。ルラシドンの α_1 受容体に対する結合親和性は D_2 受容体や 5-HT_2 受容体に対する結合親和性（それぞれ K_i=1.68 及び 2.03 nmol/L、表 2.6.2. 2-1 及び表 2.6.2. 2-5 参照）と比較し 20 分の 1 と低かった。更に、ルラシドンのヒト α_{1A} 受容体に対する結合親和性はラット α_1 受容体と同程度であった（試験 [redacted] 資料 4.2.1.1.21、K_i=35.7 nmol/L）。したがって、ルラシドンは鎮静、頻脈、起立性低血圧、眠気などの α_1 受容体拮抗作用による副作用を引き起こす可能性は低いと推察した [9), 41)]。

表 2.6.2. 2-10 ルラシドンのアドレナリンα受容体への in vitro 結合親和性

受容体	種	由来	標識リガンド	結合親和性 K_i (nmol/L)	試験番号
α_1	ラット	大脳皮質	^{3}H-プラゾシン	47.9	7078 参考資料 4.2.1.1.28
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	DP2-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.13

代謝物

ヒトでの主要代謝物である ID-20219 及び ID-20220 はヒトアドレナリン α_{2C} 受容体に対して結合親和性を示さなかった（試験 DP1-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.17、IC_{50}>1000 nmol/L）。一方、微量代謝物である ID-14283 及び ID-14326 はヒトアドレナリン α_{2C} 受容体に対して高い結合親和性を示し、その K_i 値は 36.5 及び 8.31 nmol/L であった（試験 DP2-SM-13496-001 資料 4.2.1.1.13）。