4.3.1　In vitro 試験

ルラシドンの心血管系に及ぼす影響を in vitro で評価するために、hERG 導入ヒト胎児腎臓由来 293（HEK293）細胞、ラット大動脈、モルモット心房及び乳頭筋の摘出標本を用いた。

ルラシドンは、HEK293 細胞の急速活性化遅延整流カリウム電流（hERG 電流）を阻害し、その IC_{50} は 108 nmol/L（57 ng/mL）であった。

ラット摘出大動脈標本では、ルラシドンは静止張力及び塩化カリウム（KCl）収縮に対して、それぞれ本試験の最高濃度である 1000 及び 3000 ng/mL まで影響を及ぼさなかった。しかし、ルラシドンは 300 ng/mL 以上の濃度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。

モルモット摘出心房では、ルラシドンは 3000 ng/mL まで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。

モルモット摘出右心室乳頭筋においては、ルラシドンは 1 μmol/L（529 ng/mL）まで、活動電位パラメータである静止膜電位（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} 及び 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影響を及ぼさなかった。一方、クロルプロマジンは、1 μmol/L（クロルプロマジン塩酸塩の分子量 355.33 を用いると 355 ng/mL）で RMP を上昇させ、10 μmol/L（3553 ng/mL）では、それに加えて V_{max} 及び APA の低下、APD_{50} 及び APD_{90} の延長が認められた。

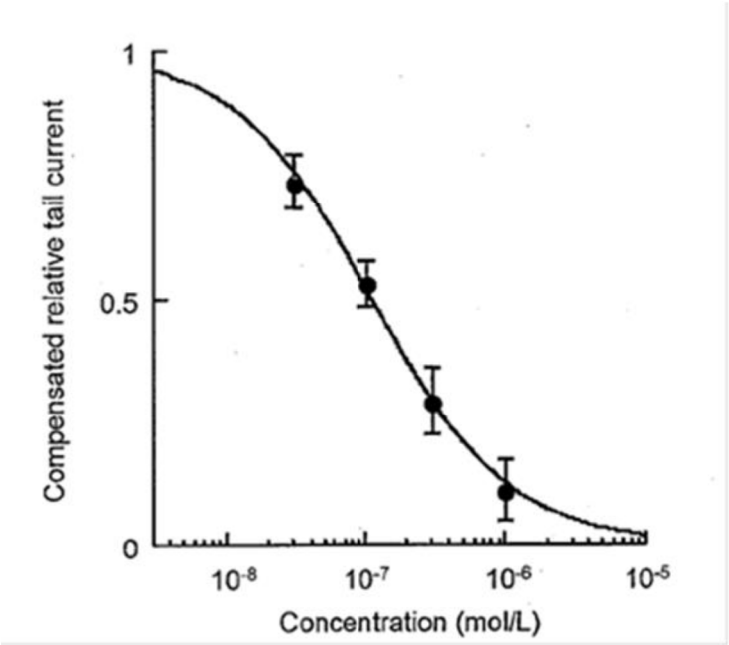
4.3.1.1　急速活性化遅延整流カリウム電流に及ぼす影響

hERG 発現 HEK293 細胞における急速活性化遅延整流カリウム電流（hERG 電流）に及ぼすルラシドンの影響についてホールセルパッチクランプ法を用いて検討した（試験 [redacted] 資料 4.2.1.3.06）。

各薬物を適用したときの hERG 電流のテール電流における補正相対値を薬物濃度の関数としてプロットした。各点は平均値±標準偏差（n=5）を示す。図 2.6.2. 4-1 に示すように、ルラシドンは、HEK293 細胞の hERG 電流を阻害し、その IC_{50} は 108 nmol/L と推定された。

陽性対照群（E-4031、100 nmol/L）では、テール電流の平均補正相対値は 0.166 であり、媒体対照群と比較して統計学的有意差が認められた（$p<0.001$）。

図 2.6.2. 4-1 ルラシドンの hERG 発現 HEK293 細胞における急速活性化遅延整流カリウム電流（hERG 電流）に対する作用



4.3.1.2　ラット大動脈平滑筋に及ぼす影響

雄ラット摘出大動脈を用いて、静止張力、KCl 収縮及びノルアドレナリン収縮に対するルラシドン（KCl 収縮実験では 300、1000、3000 ng/mL、静止張力及びノルアドレナリン収縮実験では 300、1000 ng/mL）の影響を検討した（試験 7618 資料 4.2.1.3.07）。

エーテル麻酔したラットを放血致死させ開胸して、胸部大動脈を摘出した。ラット 1 匹から 2 つの胸部大動脈標本を作製した。

ルラシドンは、ラット摘出大動脈の静止張力及び KCl 収縮に対して、それぞれ本試験の最高濃度である 1000 及び 3000 ng/mL まで影響を及ぼさなかったが、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。

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

モルモット摘出心房を用いて、心収縮力及び拍動数に及ぼすルラシドン（30、300、3000 ng/mL）の影響を検討し（試験 7315 資料 4.2.1.3.08）、その結果をクロルプロマジン（300、3000、30000 ng/mL）と比較した。

ルラシドンは、心房の収縮力及び拍動数に対して有意な影響を及ぼさなかった。一方、クロルプロマジンは 3000 ng/mL 以上の濃度で影響を示し、30000 ng/mL では左心房収縮力を 81.7%、右心房収縮力を 62.3%、右心房拍動数を 48.8%低下させた。

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

モルモット摘出右心室乳頭筋活動電位に対するルラシドンの電気生理学的作用を検討し、その作用をクロルプロマジンと比較した（試験 7245 資料 4.2.1.3.09）。

モルモットを屠殺して乳頭筋を摘出し、保温チャンバー内に入れた。自家製の双極性銀電極を乳頭筋の腱索部付近に接触させ、電気刺激装置により矩形波電気刺激（持続時間：1 msec、刺激電圧：閾値電圧の 1.1～1.5 倍、刺激頻度：1 Hz）を加えた。常法に従い、マイクロマニピュレータを用いて、ガラス微小電極（先端抵抗は 9～25 MΩ）を乳頭筋内に穿刺することにより活動電位を測定した。活動電位測定は微小電極用アンプを介して実施し、活動電位パラメータ（RMP、APA、APD_{50}、APD_{90}、V_{max}）はシグナルプロセッサを用いて計測した。ルラシドン（0.1、0.3、1 μmol/L；52.9、158.7、529 ng/mL）、クロルプロマジン（0.1、1、10 μmol/L；35.5、355、3553 ng/mL）又は媒体（0.025%PEG）を灌流適用した。

ルラシドンはモルモット右室乳頭筋の活動電位パラメータに影響しなかったが、クロルプロマジンは 1 μmol/L（355 ng/mL）から影響を示し、10 μmol/L（3553 ng/mL）では RMP 上昇、APA 及び V_{max} の低下、APD_{50} 及び APD_{90} の延長を示した。

4.3.2　In vivo 試験

心血管系に対するルラシドンの作用を in vivo で評価するために、複数の試験を実施した。これらの試験結果は表 2.6.2. 4-3 に要約した。各試験の詳細な概要はその後に記載した。

表 2.6.2. 4-3 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	Study No.
ラット（無麻酔、無拘束 SHR）	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。	[redacted] 資料 4.2.1.3.10
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 分後未満に対照値に回復した。	7055 参考資料 4.2.1.3.24
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）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。	C0020 **資料** 4.2.1.3.11 C0022 **資料** 4.2.1.3.12
ネコ（麻酔並びに麻酔及び迷走神経切除）	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）。	[redacted] 資料 4.2.1.3.14
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認められたが、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 間隔の有意な変化はなし。 ・QTc 間隔の有意な延長が認められたが、QT 間隔の延長は認められなかった（300 mg/kg）。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。	3815 資料 4.2.1.3.13

QTc=補正 QT 間隔、SHR=自然発症高血圧ラット、TK=トキシコキネティクス。

4.3.2.1　ラットの血圧に及ぼす作用

ラットの血圧に及ぼすルラシドンの作用を in vivo の 2 試験で検討した。無麻酔、無拘束の高血圧自然発症ラット（SHR）において、ルラシドンは 1000 mg/kg（経口投与）まで血圧に影響を及ぼさなかった（試験 [redacted] 資料 4.2.1.3.10）。Wistar ラットへの 1 mg/kg の静脈内投与（IV）では 投与後約 3 分をピークとした血圧低下が認められた（$p<0.01$）。しかし、この変化は一過性で、投与後 5 分以内に回復した（試験番号 7055 参考資料 4.2.1.3.24）。麻酔モルモット及び麻酔ネコにルラシドンを静脈内投与した試験においても、同様の一過性の血圧低下が認められた（試験 C0020 資料 4.2.1.3.11、[redacted] 資料 4.2.1.3.14）。ルラシドンの静脈内投与により引き起こされるこれらの一過性の血圧低下は、ルラシドンがノルアドレナリン α_1 受容体に対して比較的弱い結合親和性を示すこと（K_i=47.9 nmol/L、表 2.6.2.2-10）に関連すると考えられる。これらの一過性の血圧変化は軽度であった。

試験 [redacted] では、SHR（1 群 5 匹）を用いて血圧パラメータに及ぼすルラシドンの作用を検討した。ルラシドン（100、1000 mg/kg）を SHR に単回経口投与し、その影響を媒体及びリスペリドン（0.3、3 mg/kg、経口投与）と比較した。

動物はペントバルビタール（40 mg/kg）の腹腔内投与で麻酔し、大腿動脈カテーテルを挿入した。65 匹に手術を施して、術後 2 日間以上経過し、一般症状観察で異常がなく、平均血圧 130 mmHg 以上の安定した血圧を示した動物を用いた。

血圧は、無麻酔、無拘束 SHR に挿入したカニューレを圧トランスデューサーに接続して 3～5 分間測定し、このデータを用いて平均血圧を算出した。平均血圧は、投与前、投与後 1、3、5、7、24 時間に 5 mmHg スケールで記録した。

投与後 24 時間にわたり、ルラシドン 100 mg/kg 群と媒体対照群との間に平均血圧における差は認められなかった。1000 mg/kg 群では、投与後 1 及び 3 時間の平均血圧は投与前値よりそれぞれ 11%及び 13%低かったが、媒体対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

一方、リスペリドン 0.3 mg/kg 群の投与後 1 時間の平均血圧は投与前値より 16%低かったが、媒体対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。リスペリドン 3 mg/kg 群では、投与後 1～7 時間に媒体対照群と比較して有意な平均血圧の低下が認められた。

無麻酔、無拘束 SHR において、ルラシドンは 1000 mg/kg（経口投与）まで血圧に影響を及ぼさなかった。

試験 7055 では、雄 Wistar ラットを用いて血圧に及ぼすルラシドン（0.1、0.3 及び 1 mg/kg、静脈内）の作用を検討した。

2.6.2.4.2.2 項に記載した方法と同様の方法で実施した。血圧は、血圧トランスデューサー及び圧歪アンプを介してサーマルアレイコーダに記録した。

ラットにルラシドンを 0.1 及び 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与したときに、血圧への影響はみられなかった。1 mg/kg の用量では、血圧の有意な低下がみられ、投与約 3 分後に最大低下がみられた（$p<0.01$）。しかし、この変化は一過性であり、投与 5 分後以内に投与前の対照値に回復した。

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

ルラシドンの QT 間隔に及ぼす影響を in vivo で評価するために、麻酔モルモットにルラシドン（0.3、1 mg/kg）を静脈内投与し、心電図、心拍数及び血圧に及ぼす影響を、リスペリドン（0.05、0.15 mg/kg）及びテルフェナジン（7 mg/kg、QTc 間隔延長作用を有する陽性対照薬）と比較した。また各化合物の投与後 5 分に血液を採取して、被験物質の血清中濃度を LC/MS/MS により測定した（試験 C0020 資料 4.2.1.3.11）。更に、これらの化合物の他の時点（2、5、15 分）での被験物質の血清中濃度を測定するためトキシコキネティクス試験を実施した（試験 C0022 資料 4.2.1.3.12）。

ルラシドン（0.3、1 mg/kg、静脈内投与）は、いずれの用量でも心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 間隔、QTc 間隔）に影響を及ぼさなかった。一方、リスペリドン（0.15 mg/kg、静脈内投与）は、PR 間隔の有意な短縮（$p<0.05$、$p<0.01$）及び QTc 間隔の短縮傾向を示した。陽性対照薬であるテルフェナジン（7 mg/kg、静脈内投与）では、有意な QTc 間隔延長（$p<0.05$、$p<0.01$）が認められた。ルラシドン及びリスペリドンの血清中濃度は用量依存的に増加した（表 2.6.2. 4-4）。

雌モルモット（Hartley、1 群 5 匹）をペントバルビタール（50 mg/kg、腹腔内投与）麻酔下で背位に固定した。頸部を切開して、カニューレを頸動脈（血圧測定用）、頸静脈（薬物又は媒体投与用）及び気管（人工呼吸用）に各々挿入した後、人工呼吸を施した。心電図は心電図用アンプで取得し、T 波がより明確となる第 I 又は II 誘導を選択した。心拍数及び心電図（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔）は、投与前及び投与後 1、2、3、4、5、10、15 分に解析した。頸動脈に挿入したカニューレを血圧トランスデューサーに接続し、血圧を血圧測定用アンプで測定した。心拍数は、心電図の R 波に同期させた瞬時心拍計ユニットで測定した。血圧及び心拍数は連続的に記録器に記録した。平均血圧は最高値及び最低値から算出して定性的に評価した。手術後 30 分間以降の血圧及び心拍数が安定となった時点で、投与前値の測定を行った。次に、頸静脈に留置したカニューレから被験物質を 15 分間隔で漸増投与した。

ルラシドン（0.3、1 mg/kg）は、投与後 15 分間の心電図パラメータに対して影響を及ぼさなかった。1 mg/kg では投与後 10 分に有意な心拍数減少が認められた（$p<0.05$）。また、0.3 mg/kg で一過性の軽微な平均血圧低下が認められたが、1 mg/kg で更なる低下は認められなかった。

リスペリドン（0.05 mg/kg）は、心拍数及び心電図パラメータに影響を及ぼさなかった。0.15 mg/kg で、心拍数の増加傾向（投与後 4、5 分）及び PR 間隔の有意な短縮（最大変化は投与後 2 分、$p<0.01$）が認められた。QTc 間隔は投与後 2 分から短縮傾向を示し、その変化は投与後 4 分に最大値に達した。QRS 間隔は投与後 4 分に有意に短縮したが（$p<0.05$）、投与前値からの変化は 0.2 msec と小さかったことから、この QRS 間隔短縮に毒性学的意義はないと判断した。

表 2.6.2. 4-4 麻酔モルモットにおけるルラシドン、リスペリドン及びテルフェナジン静脈内投与後の血清中濃度

Test Article and Analyte	Serum Analyte Concentration (ng/mL)			
	Study C0020	Study C0022		
	5 minutes	2 minutes	5 minutes	15 minutes
Lurasidone (0.3 mg/kg)	ND	282	130	50.2
Lurasidone (1 mg/kg)	417	761	492	253
Risperidone (0.05 mg/kg)	ND	25.2	18.5	14.8
Risperidone (0.15 mg/kg)	55.2	105	88	53.6
Terfenadine (7 mg/kg)	693	1047	641	408

ND=測定せず。
各値は、n=5（試験 C0020）又は n=4（試験 C0022）の平均値を示す。

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

無麻酔イヌの血圧、心拍数及び心電図パラメータに及ぼすルラシドン（100、300 mg/kg、経口投与）の作用について、テレメトリーシステムを用いて検討した（試験 3815 資料 4.2.1.3.13）。

雌ビーグル犬 4 匹に、ルラシドン、陽性対照ソタロール（30 mg/kg、経口投与）又は媒体（0.5%メチルセルロース水溶液）を 1 又は 2 週間間隔でラテン方格法により投与した。心血管系パラメータは投与後 24 時間連続的に記録した。

雌イヌ 5 匹にテレメトリー試験のための手術を行った。動物をペントバルビタール（30 mg/kg、静脈内投与）により麻酔し、腹側部皮下に送信器を埋め込んだ。送信器に接続している圧センサーは大腿動脈から腹部大動脈内に挿入して固定した。また、送信器の心電図用電極を胸部右外側部皮下と腹部左外側皮下に留置した。

手術後、動物にリンコシン®（約 20 mg/kg）を 1 日 1 回、4 日間筋肉内投与した。動物は術後 19～21 日間の回復期間をおき、安定した心電図パラメータ及び正常な一般症状を示した 4 匹を以降の試験に供した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧は、テレメトリーデータ収集・解析コンピュータシステムを用いて記録・評価した。また、心電図はテレメトリーデータ収集システムを用いて記録し、RR 間隔、PQ 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔を含むパラメータを解析した。QTc 間隔は、$QTc=QT/(RR)^{1/3}$ の式（Fridericia の補正）を用いて算出した。

各投与日の投与前及び投与後 24 時間の血圧、心拍数及び心電図を連続的に記録し、各投与の投与前及び投与後 0.5、1、2、4、6、8、10、12、24 時間のパラメータを解析した。

無麻酔イヌにおいて、ルラシドンは 100 mg/kg 群［実測最高血清中濃度（C_{max}）は 1.903 μg/mL］では、血圧、QTc 間隔及び QRS 間隔に影響を及ぼさなかった。100 及び 300 mg/kg 群では、軽度の心拍数増加、PQ 間隔、QT 間隔及び RR 間隔の短縮が認められたが、これらの変化に用量反応性は認められなかったことから、投与に関連する影響ではないと考えられた。また、300 mg/kg 群（C_{max} は 2.780 μg/mL）では、QTc 間隔の有意な（$p<0.01$）

延長が認められたが、血圧、QT 間隔及び QRS 間隔への影響は認められなかった。陽性対照ソタロールは 30 mg/kg 群で QT 間隔及び QTc 間隔を顕著に延長した（表 2.6.2. 4-5 参照）。

表 2.6.2. 4-5 ルラシドンの血圧、心拍数及び心電図に対する作用、並びに TK パラメータ

	Lurasidone (100 mg/kg)	**Lurasidone (300 mg/kg)**	**Sotalol (30 mg/kg)**
血圧	有意差なし	有意差なし	投与後 4 時間に拡張期血圧低下*（平均ベースライン値と比べて平均約 4 mmHg 低下）
心拍数	投与後 4 及び 6 時間に高値** 投与後 8 及び 12 時間に高値*	投与後 4 時間に高値*	有意差なし
心電図	PQ 間隔：投与後 0.5**、1***、2*、6***、8*、12*時間に短縮 RR 間隔：投与後 6 時間に短縮*** QRS 間隔：有意差なし QT 間隔：投与後 6、8 時間に短縮* QTc 間隔：有意差なし	PQ 間隔：投与後 0.5**、1***、6**、8*、10*時間に短縮。 RR 間隔：投与後 0.5*、4*、6**時間に短縮 QRS 間隔：有意差なし QT 間隔：有意差なし QTc 間隔：投与後 4、6 及び 24 時間に延長（平均ベースライン値と比べて平均約 16～38 msec の延長）	PQ 間隔：投与後 0.5 時間に延長* RR 間隔：投与後 0.5*、4*時間に延長 QRS 間隔：有意差なし QT 間隔：投与後 0.5、2～8、12 時間に延長（平均ベースライン値と比べて平均約 39～63 msec の延長） QTc 間隔：投与後 0.5、4～8、12 時間に延長（平均ベースライン値と比べて平均約 34～45 msec の延長）
C_{max}（μg/mL） T_{max}（hr） $AUC_{(0-t)}$（μg·hr/mL）	1.903 2.5 17.0	2.780 7.5 46.5	22.48 1.0 173.1

$AUC_{(0-t)}$=0 時間から最終測定時までの濃度-時間曲線下面積、T_{max}=最初の C_{max} 到達時間。
*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001

血圧：ルラシドン（100、300 mg/kg）は、投与後 24 時間まで、媒体対照群と比較して、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧に影響を及ぼさなかった。ソタロールは投与後 24 時間まで収縮期血圧及び平均血圧に顕著な影響を示さなかったが、投与後 4 時間に拡張期血圧を有意に低下させた（p<0.05）。

心拍数：ルラシドン 100 mg/kg の投与後 4、6、8、12 時間（p<0.05、p<0.01）、300 mg/kg の投与後 4 時間（p<0.05）に、媒体対照群と比較して有意な心拍数増加が認められたが用量反応性は認められず、他の時点では、媒体対照群とルラシドン群との間に差は認められなかった。ソタロール群に影響は認められなかった。

心電図：ルラシドン 100 及び 300 mg/kg 群は、投与後 24 時間まで QRS 間隔に影響を及

ぼさなかった。100 mg/kg の投与後 0.5～2、6、8、12 時間及び 300 mg/kg の投与後 0.5、1、6、8、10 時間に、媒体対照群と比較して有意な PQ 間隔短縮（$p<0.05$、$p<0.01$、$p<0.001$）が認められたが、用量反応性は認められなかった。また同様に、100 mg/kg 群の投与後 6 時間及び 300 mg/kg 群の投与後 0.5、4、6 時間に有意な RR 間隔の短縮（$p<0.05$、$p<0.01$、$p<0.001$）が認められたが、用量反応性は認められなかった。これらの変化は、用量反応性が認められなかったことから、投与に関連する影響ではないと考えられ、心拍数増加に起因する影響と推察される。

ルラシドン 100 mg/kg 群の投与後 6 及び 8 時間に有意な QT 間隔短縮（平均ベースライン値と比べて平均約 24～26 msec の短縮）が認められた（$p<0.05$）が、他の時点では影響は認められず、300 mg/kg 群でも影響は認められなかった。

100 mg/kg 群では投与後 24 時間まで QTc 間隔に影響は認められなかったが、300 mg/kg 群では投与後 4、6、24 時間に有意な QTc 間隔延長が認められた（$p<0.05$、$p<0.01$）（平均ベースライン値と比べて平均約 16～38 msec の延長）。なお、他の時点では影響は認められなかった。

ソタロール群では、投与後 0.5、2～8、12 時間に有意な QT 間隔延長（平均ベースライン値と比べて平均約 39～63 msec の延長）、投与後 0.5、4～8、12 時間に有意な QTc 間隔延長（平均ベースライン値と比べて平均約 34～45 msec の延長）、投与後 0.5 時間に PQ 間隔延長（平均ベースライン値と比べて平均約 8 msec の延長）、投与後 0.5 及び 4 時間に RR 間隔延長（平均ベースライン値と比べてそれぞれ平均 64、269 msec の延長）が認められたが、QRS 間隔への影響は認められなかった。

ルラシドンの血清中濃度は経口投与後に緩やかに上昇し、100 mg/kg 投与時の C_{max} は 1.903 μg/mL、T_{max} は 2.5 時間、$AUC_{(0\text{-}t)}$ は 17.0 μg·hr/mL、300 mg/kg 投与時の C_{max} は 2.780 μg/mL、T_{max} は 7.5 時間、$AUC_{(0\text{-}t)}$ は 46.5 μg·hr/mL であった。ソタロール 30 mg/kg 投与時の血清中濃度は、経口投与後に急速に上昇し、C_{max} は 22.48 μg/mL、T_{max} は 1.0 時間、$AUC_{(0\text{-}t)}$ は 173.1 μg·hr/mL であった。

4.3.2.4　麻酔ネコの心血管系に及ぼす作用

麻酔ネコ及び迷走神経切除した麻酔ネコを用いた 2 試験において、心血管系に及ぼすルラシドン（1、10、100 μg/kg、静脈内投与）の影響を検討した（試験 [redacted] 資料 4.2.1.3.14）。これらの試験では循環パラメータ（平均血圧、心拍数、血流量）を測定すると共に、交感神経系及び副交感神経系に及ぼす影響についても評価し、ルラシドンの影響をリスペリドン（0.1、1、10、100 μg/kg、静脈内投与）と比較した。

ネコ 12 匹を用いて 2 試験を実施した（1 試験当たりルラシドン及びリスペリドンに各 3 匹）。ネコをウレタン（1.6 g/kg/5 mL、皮下投与）で麻酔した後、背位に固定した。

血圧は、大腿動脈に挿入したカニューレに装着した圧トランスデューサーで測定した。心拍数は、脈圧により心拍計を駆動させて測定した。血流量は、大腿動脈に非観血型プローブを装着し、電磁血流計を用いて測定した。すべてのパラメータが安定した後、大腿静

脈に挿入したカニューレを介して被験物質を低用量から 20 分間以上の間隔で漸増投与した。

ルラシドン及びリスペリドンの投与により、麻酔ネコ及び迷走神経切除した麻酔ネコの平均血圧が低下し、麻酔ネコの血流量が増加した（表 2.6.2. 4-6 参照）。これらの作用の最小有効用量（静脈内投与）は、ルラシドンで 10 μg/kg、リスペリドンで 0.1 μg/kg であった。したがって、血圧及び血流量に対するルラシドンの効力は、リスペリドンの 1/100 以下と考えられる。血流量増加は、α 受容体遮断による末梢血管の拡張に起因すると考えられる。リスペリドン（100 μg/kg）では血流量増加が認められなかったが、その原因として、平均血圧の顕著な低下に起因する還流血流量の減少が推察される。なお、ルラシドン及びリスペリドンはいずれも心拍数に影響を及ぼさなかった。

表 2.6.2. 4-6 心血管系に対する作用

被験物質	試験 1			試験 2	
	平均血圧	心拍数	血流量	平均血圧	心拍数
ルラシドン	10 μg/kg：2 例で 21%及び 22%低下 100 μg/kg：全 3 例で 24%～43%低下	100 μg/kg まで影響なし	10 μg/kg：1 例で 80%増加 100 μg/kg：全 3 例で 47%～117%増加	10 μg/kg：全 3 例で 10%～19%低下 100 μg/kg：全 3 例で 32%～39%低下	100 μg/kg まで影響なし
リスペリドン	0.1 μg/kg：全 3 例で 11%～20%低下 1 μg/kg：全 3 例で 33%～41%低下 10 μg/kg：全 3 例で 36%～47%低下 100 μg/kg：全 3 例で 41%～49%低下	100 μg/kg まで影響なし	0.1 μg/kg：1 例で 55%増加 1 μg/kg：全 3 例で 65%～197%増加 10 μg/kg：全 3 例で 49%～105%増加 100 μg/kg：影響なし（血圧低下の影響と推察される）	0.1 μg/kg：2 例で 31%及び 35%低下 1 μg/kg：全 3 例で 33%～47%低下 10 μg/kg：全 3 例で 45%～54%低下 100 μg/kg：全 3 例で 52%低下	100 μg/kg まで影響なし

4.4　呼吸系に及ぼす作用

ラットを用いた 2 試験及びネコを用いた 1 試験の異なる 3 試験において、呼吸系に及ぼすルラシドンの作用を検討した。無麻酔ラットにおいて呼吸系（呼吸数、1 回換気量、分時換気量）への影響は認められなかった（最高用量 1000 mg/kg、経口投与）。同様に、麻酔ラットの血液ガスパラメータ（PO_2、PCO_2 及び pH）への影響はみられず（0.1、0.3、1 mg/kg、静脈内投与）、また、麻酔ネコ及び迷走神経切除した麻酔ネコの呼吸数にも影響は認められなかった（最高用量 100 μg/kg、静脈内投与）。

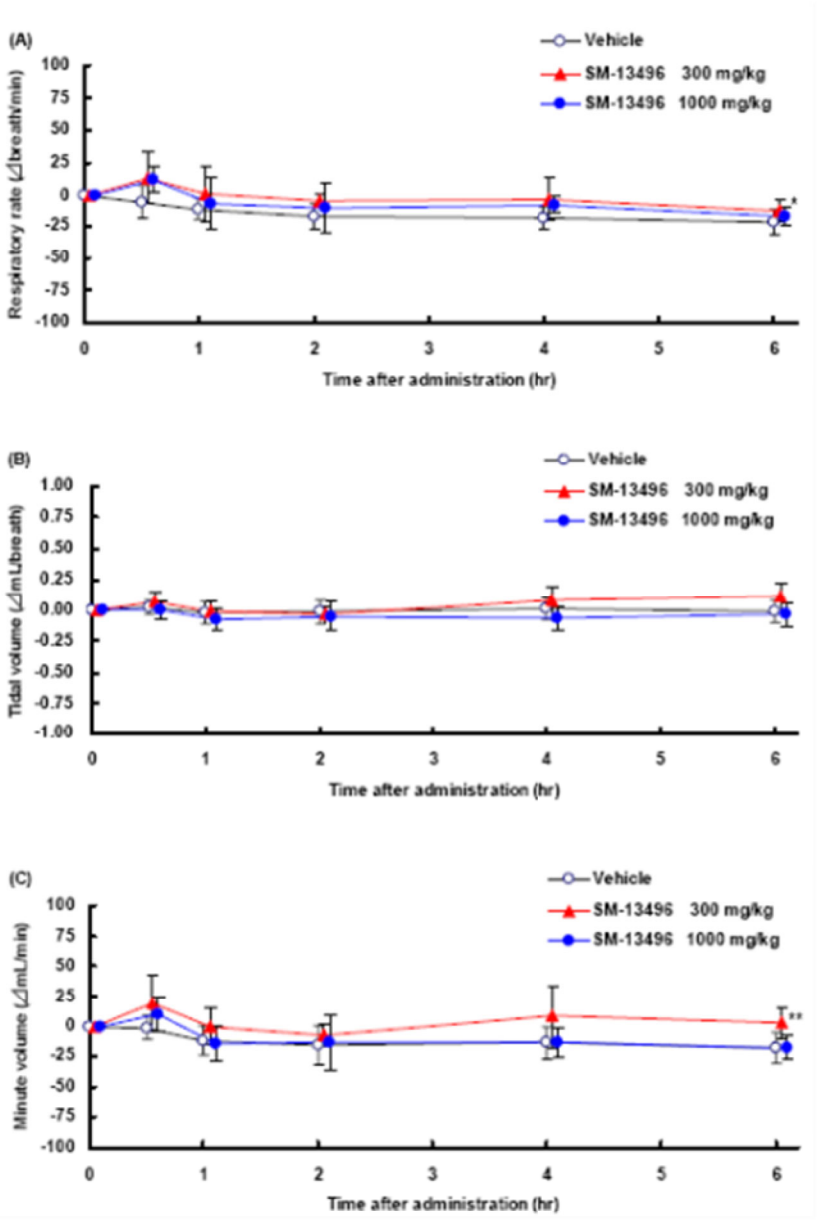
4.4.1　無麻酔ラットの呼吸機能に及ぼす作用

無麻酔ラットを用いて、呼吸機能に及ぼすルラシドン（300、1000 mg/kg、経口投与）の

影響を検討した（試験 G0007 資料 4.2.1.3.15）。

呼吸機能は、機能検査室内において無拘束状態下で whole body plethysmograph（WBP）システムを用いて測定した。投与前 15 分及び投与後 0.5、1、2、4、6 時間の呼吸数、1 回換気量及び分時換気量について、10 秒ごとの呼吸波形を用いて解析した。解析した各パラメータは、各測定時点の 5 分前から 5 分後までの 10 分間の平均値とした。動物の体動が観察されたときに得られたデータは解析から除外した。計 24 匹（1 群 8 匹）のラットを用いた。1 日当たり 4 匹の動物（1 群 1 又は 2 匹）を個体別に動物収容チャンバーに割り当て、6 日間で試験を実施した。馴化のため、試験前に動物をチャンバーに 30 分間以上収容した後、投与前値を取得した。その後、動物をチャンバーから取り出し、媒体又はルラシドンを投与した後、直ちにチャンバーに戻した。呼吸波形は投与後 6 時間の体動観察終了後まで、連続的に記録した。動物の体動の有無を各計測時点の 5 分前から 5 分後までの 10 分間、観察・記録した。投与後 2 及び 4 時間の各 10 分間の観察終了後に、動物をチャンバーから取り出して各飼育ケージに戻して飼育し、次の測定の約 30 分前にチャンバーに戻した。投与日当日は、投与後 6 時間の体動観察終了時まで絶水・絶食とした。WBP 法では、動物の体動により呼吸数が増加し、それに伴い分時換気量も高値となる。当該試験では、記録中に動物の体動が散発的に観察されたが、用量との関連は認められなかったことから、偶発的であると判断した。ルラシドンは 300 mg/kg 群において媒体対照群と比較して有意な呼吸数の高値（$p<0.05$）及び分時換気量の高値（$p<0.01$）を示したが、1000 mg/kg 群では顕著な変化は示さなかった（図 2.6.2. 4-2 参照）。用量反応性が認められなかったことから、呼吸数及び分時換気量の変化は投与に関連した変化ではないと考えられた。1 回換気量においては、有意な影響は認められなかった。

図 2.6.2. 4-2 ルラシドンのラットにおける呼吸数、1 回換気量及び分時換気量への作用



4.4.2　ラットの血液ガスパラメータに及ぼす作用

雄 Wistar ラット（1 群 5～6 匹）にルラシドン（0.1、0.3、1 mg/kg、媒体は 25%PEG）を静脈内投与したときの脳血流量及び血圧に及ぼす作用の評価に加えて、血液ガスパラメータ（PO_2、PCO_2 及び pH）に及ぼす作用についても検討した（試験 7055 参考資料 4.2.1.3.24）。当試験では動物をガラミンで不動化し、人工呼吸下で試験に供した。ルラシドン投与前及び 20 分後に微量（0.1 mL）の血液サンプルを採取し、血液ガス分析装置を用いて血液ガスパラメータ（酸素分圧 PO_2、二酸化炭素分圧 PCO_2 及び pH）を測定した。ルラシドン（0.1、0.3、1 mg/kg）は、いずれの血液ガスパラメータ（PO_2、PCO_2 及び pH）にも明らかな作用を示さなかった。