4.4.3　麻酔ネコの呼吸系に及ぼす作用

麻酔ネコ及び迷走神経切除した麻酔ネコを用いた異なる 2 試験において、呼吸系に及ぼすルラシドン（1、10、100 μg/kg、静脈内投与）の作用を検討した。交感神経系及び副交感神経系に及ぼす影響を評価した試験で呼吸数を測定し、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（試験 [redacted] 資料 4.2.1.3.14）。

当試験では、2.6.2. 4.3.2.4 項に記載した方法と同様の方法を用いた。呼吸数は、気管に挿入したカニューレにサーミスタ呼吸ピックアップを装着して測定した。

麻酔ネコにおいて、ルラシドンは 1 μg/kg では呼吸数に影響を及ぼさなかった。10 μg/kg では、3 例中 1 例で投与前値の呼吸数と比較して 67%増加させたが、100 μg/kg では、全例に影響が認められなかったことから、10 μg/kg で 1 例に認められた呼吸数増加はルラシドンに起因するものではないと判断した。

リスペリドンは 0.1、1、10、100 μg/kg の投与により、麻酔ネコの 3 例中 1 例で呼吸数を 33%、20%、30%及び 21%増加させたが、この変化は用量反応性がなく、他の 2 例では認められなかったことから、リスペリドンの影響ではないと判断された。

迷走神経を切除した麻酔ネコにおいて、ルラシドン及びリスペリドンはいずれの用量においても呼吸数に影響を及ぼさなかった。

当試験の結果から、ルラシドン及びリスペリドンは麻酔ネコ及び迷走神経切除した麻酔ネコの呼吸数に影響しないことが示された。

4.5　自律神経系に及ぼす作用

ネコを用いた異なる 2 試験（試験 [redacted] 資料 4.2.1.3.14）において、自律神経系（交感神経系、副交感神経系）に及ぼすルラシドン（1、10、100 μg/kg、静脈内投与）の作用を検討した。ルラシドンの影響は、リスペリドン（0.1、1、10、100 μg/kg、静脈内投与）と比較した。なお、当該試験動物では心血管系及び呼吸系に及ぼす作用も同時に評価しており、その結果は 2.6.2.4.3.2.4 及び 2.6.2.4.4.3 項に述べた。

ルラシドンの交感神経系に及ぼす影響は、麻酔ネコを用いて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測定した。副交感神経系に及ぼす影響は、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測定した。

ルラシドン（100 μg/kg）は 3 例中 1 例で交感神経系抑制作用を示した。リスペリドン（100 μg/kg）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を及ぼさなかったが、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。

当試験では、2.6.2.4.3.2.4 項に記載した方法と同様の方法を用いたが、更に追加した方法については以下に示す。

4.5.1　交感神経刺激

瞬膜収縮は、測定側の頸部交感神経を切断した後、頭部側神経に矩形波［最大下電圧（SV）1.5～2 V、刺激頻度 20 Hz、パルス持続時間 0.7 msec］を 15 秒間適用することで誘発した。SV は 2 V から 0.5 V ずつ漸増して、最大収縮反応が認められる電圧より若干低い電圧とした。収縮力は瞬膜を静止張力 1～2 g で等張性トランスデューサーに接続し、アンプを介して測定した。実験中に外科的処置を施した部位が乾燥するのを防ぐために、流動パラフィンプールを作製した。瞬膜収縮は、被験物質の投与前 5 分及び投与後 5 分に測定した。ただし、10%以上の収縮抑制が観察された場合には、確認のために投与後 8 分に再度測定を行った。評価には被験物質投与後 5 分の測定値を用いた。

昇圧反応はノルアドレナリン（5 μg/kg/0.1 mL、静脈内投与）により惹起した。被験物質投与前に、ノルアドレナリンを 10～11 分間隔で 2 回投与し、2 回目投与時の昇圧反応を投与前値とした。被験物質投与後 10 分にノルアドレナリンを再び投与して昇圧反応を検討した。

被験物質及びノルアドレナリンは、大腿静脈に留置したカニューレから投与した。すべてのパラメータが安定した後、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。

瞬膜収縮反応に対するルラシドン及びリスペリドン（100 μg/kg、静脈内投与）での抑制作用の程度を比較すると、リスペリドンは 45%～65%抑制したのに対し、ルラシドンでは、3 例中 1 例で 23%の抑制であった（表 2.6.2. 4-7 参照）。

4.5.2　副交感神経刺激

降圧反応及び徐脈反応は、頚部左右の迷走神経を 30 分間隔で切断した後、左右いずれかの心臓側神経に矩形波[SV 2～3.5 V、刺激頻度 20 Hz、パルス持続時間 0.7 msec]を 15 秒間適用することで誘発した。SV は 2 V から 0.5 V ずつ漸増して、最大降圧反応及び最大徐脈反応が認められる電圧より若干低い電圧とした。実験中に外科的処置を施した部位が乾燥するのを防ぐために、流動パラフィンプールを作製した。

降圧反応及び徐脈反応は、被験物質の投与前 5 分及び投与後 5 分に測定した。ただし、10%以上の反応抑制が観察された場合には、確認のために投与後 8 分に再度測定を行った。評価には被験物質投与後 5 分の測定値を用いた。

降圧反応はアセチルコリン（0.25 μg/kg/0.1 mL、静脈内投与）により惹起した。被験物質投与前にアセチルコリンを 10 分間隔で 2 回投与し、2 回目投与時の降圧反応を投与前値とした。被験物質投与後 10 分にアセチルコリンを再び投与して降圧反応を検討した。

被験物質及びアセチルコリンは、大腿静脈に留置したカニューレから投与した。すべてのパラメータが安定した後、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。

迷走神経切除した麻酔ネコにおいて、ルラシドンは迷走神経の電気刺激による降圧反応及び徐脈反応に影響せず、また、アセチルコリン誘発性降圧反応にも影響しなかった。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（表 2.6.2. 4-7 参照）。

表 2.6.2. 4-7 交感神経系及び副交感神経系に対する作用

被験物質	交感神経系 (a)		副交感神経系 (b)		
	電気刺激による瞬膜収縮反応	ノルアドレナリンによる昇圧反応	電気刺激による降圧反応	電気刺激による徐脈反応	アセチルコリンによる降圧反応
ルラシドン	100 μg/kg：1 例で 23%抑制	100 μg/kg まで影響なし	100 μg/kg まで影響なし	100 μg/kg まで影響なし	100 μg/kg まで影響なし
リスペリドン	10 μg/kg：15%～44%抑制 100 μg/kg：45%～65%抑制	100 μg/kg まで影響なし	10 μg/kg：2 例で 19%及び 29%抑制 100 μg/kg：19%～67%抑制	100 μg/kg まで影響なし	10 μg/kg：18%～41%抑制 100 μg/kg：24%～89%抑制

(a) 麻酔ネコ
(b) 迷走神経切除した麻酔ネコ

4.6 内分泌系に対する作用

ルラシドンの内分泌系に対する作用を 2 つの安全性薬理試験で評価した（試験 6999 参考資料 4.2.1.3.26、試験 7010 資料 4.2.1.3.16）。

試験 6999 参考資料 4.2.1.3.26 で得られたルラシドンのプロラクチン濃度に対する影響を報告する。プロラクチンの変動に関する試験は毒性試験（試験 2813 資料 4.2.3.2.01、試験 2927 資料 4.2.3.2.02、試験 [redacted] 資料 4.2.3.2.04、試験 3259 資料 4.2.3.2.03、試験 3879 資料 4.2.3.2.06、試験 [redacted] 資料 4.2.3.2.05、試験 S0260 参考資料 4.2.3.1.04、試験 S0262 参考資料 4.2.3.2.15）でも実施され、これらの結果は毒性試験の概要文（2.6.6 参照）に記載されている。また、試験 7010 資料 4.2.1.3.16 にて評価された、その他のホルモンの濃度に対するルラシドンの影響についても記載する。試験 6999 参考資料 4.2.1.3.26 と試験 7010 資料 4.2.1.3.16 の結果を表 2.6.2. 4-8 にまとめた。詳細は表の後に記載する。

表 2.6.2. 4-8 ルラシドンの内分泌系に対する作用

測定項目	測定結果	
	ルラシドン	ハロペリドール
プロラクチン	1 mg/kg 以上で増加	3 mg/kg 以上で増加
ACTH	10 mg/kg で増加	3 mg/kg で増加
コルチコステロン	3 mg/kg 以上で増加	3 mg/kg で増加
下垂体前葉ホルモン：FSH, LH, GH	10 mg/kg 以下で作用なし	3 mg/kg で作用なし
甲状腺ホルモン：T3, T4	10 mg/kg 以下で作用なし	3 mg/kg で作用なし
性ホルモン：テストステロン、プロゲステロン、E2	10 mg/kg 以下で作用なし	3 mg/kg で作用なし

試験 6999 参考資料 4.2.1.3.26、7010 資料 4.2.1.3.16 より転載した。すべて経口投与による。ACTH=副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotropic hormone）、FSH=卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone）、GH=成長ホルモン（growth hormone）、LH=黄体形成ホルモン（luteinizing hormone）、T3=トリヨードチロニン（triiodothyronine）、T4=チロキシン（thyroxine）、E2=エストラジオール（estradiol）

4.6.1　プロラクチンに対する作用

ラットにおける血中プロラクチン濃度に及ぼすルラシドン 10 mg/kg 及びハロペリドール 3 mg/kg の単回経口投与による影響を検討した（試験 6999 参考資料 4.2.1.3.26）。血中プロラクチン濃度は有意に増加し、ルラシドンで投与後 2 時間、ハロペリドールは投与後 1 時間においてピークに達し（それぞれ 0 時間値の約 2.2 及び 3.1 倍）、その後徐々に低下した。

更に、ルラシドン 10 mg/kg あるいはハロペリドール 3 mg/kg を 3 日間 1 日 1 回経口投与し 3 日目の最終投与の 0、1、2、4、8、24 時間後の血清中のプロラクチン濃度を測定した。ハロペリドールでは単回投与に比べ血中プロラクチン濃度のピークの明らかな上昇が認められた。一方、ルラシドンではこのような作用はみられなかった。

ルラシドン（0.3、1、3、10 mg/kg）、ハロペリドール（1、3、10 mg/kg）によるプロラクチンに対する用量反応性について、ルラシドン投与群は投与 2 時間後、ハロペリドール投与群は投与 1 時間後に検討した。ルラシドンによるプロラクチン増加は 1 mg/kg でほぼ最大（対照値の約 2 倍）となり、1～10 mg/kg の範囲でプラトーとなった。ハロペリドールも同様にプロラクチン値を対照値の約 1.7～2.2 倍に上昇させた。

以上より、ルラシドン及びハロペリドールはラット血中プロラクチン濃度を増加させた。プロラクチン上昇作用は両薬物において単回投与ではほぼ同程度であった。一方、反復投与後のルラシドンの血中プロラクチン上昇作用はハロペリドールに比べて弱かった。

4.6.2　その他のホルモンに対する作用

雌性及び雄性ラットにルラシドン 1、3、10 mg/kg あるいはハロペリドール 3 mg/kg を単回経口投与し、1 時間後に各種血中ホルモン値測定した（試験 7010 資料 4.2.1.3.16）。

ACTH、プロラクチン、成長ホルモン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、コルチコステロン、テストステロン、トリヨードチロニン、チロキシン濃度は雄性ラットにおいて測定した。プロラクチン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、プロゲステロン、エストラジオール、コルチコステロン濃度は雌性ラットにおいて測定した。血液採取時、スメア試験によって発情期にあると判定された雌性ラットは除外した。

ルラシドンは雌性及び雄性ラットにおいて血中プロラクチン濃度を有意に増加させ、最大増加量は雄で対照値の約 2 倍、雌で約 8 倍であった（表 2.6.2. 4-8 参照）。ハロペリドールも同様に血中プロラクチン濃度上昇作用を示した。ルラシドン及びハロペリドールは雄性ラットにおいて血中 ACTH 濃度、コルチコステロン濃度を有意に増加させた。雌性ラットにおいても同様にコルチコステロン濃度を有意に増加させた。ルラシドン及びハロペリドールは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、チロキシン）、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）といった他のホルモン量には有意な影響を与えなかった。

4.7　泌尿器系に及ぼす作用

生理食塩液負荷ラットの尿量及び尿中電解質排泄に及ぼすルラシドン（30、100 mg/kg、経口投与）の影響を検討した（試験 6796 資料 4.2.1.3.17）。

ラットを自由飲水下で 18～20 時間絶食後、1 群 10 匹に群分けした。ルラシドン投与直後に生理食塩液 25 mL/kg を経口投与した。ラットを直ちに採尿用の個別ケージに移し、次の 5 時間にわたり採尿した。得られた尿量を測定し、尿中電解質濃度（Na^+、K^+、Cl^-）を分析した。

ルラシドン（30 mg/kg）は、媒体対照群と比較して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、ラットメタンフェタミン誘発運動過多抑制作用及び条件回避反応抑制作用における ED_{50}（0.9～4.6 mg/kg、経口投与）の 20 倍以上であった。

4.8　消化器系に及ぼす作用

ラット及びマウスを用いて胃腸管系に及ぼすルラシドンの影響を評価した（試験 6762 資料 4.2.1.3.18）。ルラシドンはラット及びマウスの消化器系に対して 100 mg/kg（経口投与、十二指腸内投与）まで影響を及ぼさなかった。

4.8.1　胃腸管輸送能に及ぼす作用

マウスを 18 時間絶食した後、1 群 10 匹に群分けした。被験物質の投与後 60 分に炭末を 0.1 mL/10 g の容量で経口投与した。その 30 分後にマウスを頸椎脱臼により致死させ、消化管を摘出した。幽門部から盲腸までの小腸全長に対する幽門部から炭末到達先端までの炭末移行距離の比を算出して小腸内移行率（%）を算出した。

ルラシドン（30、100 mg/kg）はマウス胃腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。

4.8.2　胆汁分泌に及ぼす影響

ラットを 1 群 8 匹に群分けした。各ラットをウレタン（1.4 g/kg、皮下投与）で麻酔して背位に固定した。次に、剣状突起の下から腹部を約 3 cm 切開し、輸胆管を剥離した。輸胆管の一部を切開してポリエチレンチューブを挿入・固定し、切開部を縫合した。その後、分泌される胆汁をメスシリンダーに採取した。ポリエチレンチューブを挿入して 30 分後から胆汁の採取を開始し、最初の 1 時間の胆汁分泌量を投与前値とした。被験物質を十二指腸内投与して 2 及び 4 時間後に回収された胆汁分泌量を測定した後、7 時間 70°C で蒸発乾固させ、その乾燥残渣重量から胆汁 1 mL 当たりの胆汁残渣濃度を算出した。

ルラシドン（30、100 mg/kg、十二指腸内投与）は、ラットの胆汁分泌量及び胆汁残渣濃度に影響を及ぼさなかった。

4.8.3　胃液分泌に及ぼす影響

ラットを 24 時間絶食した後、1 群 8 又は 9 匹に群分けした。麻酔下で腹部正中線を切開して幽門を結紮した直後に、被験物質を十二指腸内投与して切開部を縫合した。投与後 4 時間にラットをエーテルにて致死させ、胃を摘出して胃内容物を採取した。胃内容物を遠心分離して得られた胃液を用いて、胃液分泌量、酸度、pH 及び総酸分泌量を測定した。酸度は、水酸化ナトリウム溶液での滴定により得た。総酸分泌量は、酸度と胃液分泌量の積とした。

ルラシドン（10、30、100 mg/kg、十二指腸内投与）は、ラットの胃液分泌量、酸度、pH 及び総酸分泌量に影響を及ぼさなかった。

4.8.4　胃及び十二指腸粘膜に及ぼす影響

ラットを 24 時間絶食した後、1 群 8 匹に群分けした。ラットに被験物質を経口投与して 4 時間後にエーテルにて致死させ、胃及び十二指腸を摘出した。1%ホルマリン溶液 10 mL を胃及び十二指腸内に注入し、同濃度のホルマリン溶液中で 2 時間浸漬して固定した。胃の大弯部に沿って胃及び十二指腸を切開し、胃及び十二指腸の粘膜障害について肉眼的に検査した。粘膜障害の程度は、各潰瘍（びらんを含む）の最長径（mm）を測定することにより定量し、その総長をラット 1 匹当たりの潰瘍係数として算出した。

ルラシドン（30、100 mg/kg、経口投与）は、ラットの胃及び十二指腸の潰瘍及びびらんを誘発しなかった。

4.9　平滑筋に及ぼす作用

安全性薬理試験 2 試験において、平滑筋に及ぼすルラシドンの影響を評価した。ルラシドンは、モルモット摘出回腸平滑筋及びモルモット摘出輸精管平滑筋に対して in vitro で弱い影響を示した。

ルラシドンは 3000 ng/mL までの濃度で、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（$BaCl_2$）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をわずかに抑制した（試験 7604 資料 4.2.1.3.20）。

ルラシドンは 3000 ng/mL の濃度までモルモット輸精管の静止張力に影響しなかったが、30 ng/mL 以上の濃度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）。このノルアドレナリン収縮抑制作用は、ルラシドンの α 受容体遮断作用によるものと推察される（試験 7605 資料 4.2.1.3.19）。

4.9.1　モルモット摘出回腸に及ぼす作用

雄モルモット（Hartley）の摘出回腸を用いて、静止張力並びにアセチルコリン、$BaCl_2$ 又はヒスタミンにより誘発した収縮反応に及ぼすルラシドン（30、300、3000 ng/mL）の影響を検討した（試験 7604 資料 4.2.1.3.20）。

摘出回腸の弛緩及び収縮は、アイソトニックトランスデューサーを介して記録した。ま

ず、アゴニスト（アセチルコリン：100 ng/mL、ヒスタミン：200 ng/mL、$BaCl_2$：300 µg/mL）による収縮を測定した。標本を洗浄した後、各標本に媒体（25%PEG）又は被験物質 3 濃度のいずれかを適用した。摘出回腸の静止張力に及ぼす影響を 3 分間観察した後、アゴニストを適用して収縮を測定した。各アゴニストの各被験物質濃度につき 3 標本を試験した。各アゴニスト単独による収縮反応を 100%とし、被験物質適用後の収縮反応から相対変化率（%）を求めた。平均値が 20%を超えて変化した場合、影響ありと判断した。

ルラシドンは検討した最高濃度 3000 ng/mL までの濃度で、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 $BaCl_2$ による収縮反応に影響を及ぼさなかった。また、ルラシドンは 30 及び 300 ng/mL の濃度でヒスタミン収縮反応に影響しなかったが、3000 ng/mL の試験濃度では収縮を軽度に抑制した（表 2.6.2. 4-9 参照）。

表 2.6.2. 4-9 ルラシドンのモルモット摘出回腸におけるアセチルコリン、ヒスタミン及び $BaCl_2$ に対する作用

被験物質	相対変化率（%）		
	アセチルコリン (100 ng/mL)	ヒスタミン (200 ng/mL)	$BaCl_2$ (300 µg/mL)
25% PEG	1.9	-1.7	1.4
ルラシドン (30 ng/mL)	5.5	2.7	0.9
ルラシドン (300 ng/mL)	-3.5	-1.0	-5.2
ルラシドン (3000 ng/mL)	-19.8	-31.9	-4.3

値は 3 標本の平均値を示す。
25%PEG 又はルラシドン適用前の収縮からの変化率（%）

4.9.2　モルモット摘出輸精管に及ぼす作用

雄モルモット（Hartley）の摘出輸精管を用いて、静止張力及びノルアドレナリン収縮反応に及ぼすルラシドン（3、30、300、3000 ng/mL）の影響を検討した（試験 7605 資料 4.2.1.3.19）。

摘出輸精管の弛緩及び収縮は、アイソトニックトランスデューサーを介して記録した。まず、アゴニストによる収縮（ノルアドレナリンの最終濃度：2 µg/mL）を測定し、洗浄後、1 標本につき 1 濃度の検討を行った。各標本に媒体（25%PEG）又はルラシドンのいずれかの試験濃度を添加して、輸精管の静止張力に及ぼす影響を 3 分間観察した後、アゴニストを適用して収縮を測定した。ノルアドレナリン単独による収縮反応を 100%とし、被験物質適用後のノルアドレナリンの収縮反応から、相対的変化率（%）を求めた。平均値が 20%を超えて変化した場合、影響ありと判断した。各動物から 2 標本を得て、収縮が不安定な標本は使用しなかった。動物 8 匹からの 15 標本のデータを使用した。

ルラシドンはモルモット輸精管の静止張力に影響しなかったが、30 ng/mL 以上の濃度でノルアドレナリン収縮に対する抑制作用を示した（IC_{50}=82 ng/mL）。この作用は、ルラシドンの α 受容体遮断作用によるものと推察される。

表 2.6.2. 4-10 ルラシドンのモルモット摘出輸精管における静止張力及び
ノルアドレナリン収縮反応に対する作用

被験物質	変化量 (mm)	相対変化率（%）
	静止張力	ノルアドレナリン (2 μg/mL) による収縮
25% PEG	-1.5	12.2
ルラシドン (3 ng/mL)	-1.3	-3.7
ルラシドン (30 ng/mL)	-1.8	-23.3
ルラシドン (300 ng/mL)	-2.0	-84.1
ルラシドン (3000 ng/mL)	-1.3	-99.6

値は 3 標本の平均値を示す。
相対変化率は 25%PEG 又はルラシドン適用前の収縮からの変化率（%）

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

hERG を発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG 電流に及ぼす ID-14283 及び ID-14326 の影響を評価した。また、麻酔ネコ、イヌ又はラットを用いて、数種のルラシドン代謝物（ID-14283、ID-11614、ID-15001、ID-15002）を静脈内投与したときの各種器官系に及ぼす影響を検討した。これら試験の詳細について、以下に要約する。

4.10.1 In vitro 試験

4.10.1.1 代謝物 ID-14283 及び ID-14326

hERG 発現 HEK293 細胞を用いて、hERG 電流に及ぼす ID-14283 及び ID-14326 の影響をホールセルパッチクランプ法で評価した（試験[redacted]資料 4.2.1.3.21）。被験物質、媒体対照又は陽性対照（5 細胞/群）の適用開始前及び適用開始後 10 分の最大テール電流から補正相対値を算出した。ID-14283 及び ID-14326 の濃度は、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 μmol/L とした。

媒体対照群（ジメチルスルホキシド、0.1v/v%）では、媒体適用後 10 分のテール電流の相対値は 0.845 であった。ID-14326 の 0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 μmol/L でのテール電流の相対値を媒体対照群の相対値で補正した値（テール電流の補正相対値）は、それぞれ 0.940、0.862、0.653、0.440、0.199 及び 0.054 であった。ID-14283 の 0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 μmol/L でのテール電流の補正相対値は、それぞれ 0.951、0.854、0.710、0.490、0.214 及び 0.069 であった。媒体対照群と比較して、ID-14326 及び ID-14283 は 0.03 及び 0.1 μmol/L の試験濃度で統計学的有意差を示さなかったが、0.3、1、3 及び 10 μmol/L の試験濃度では hERG 電流を有意に阻害した（$p<0.001$）。

陽性対照群（E-4031、0.1 μmol/L）のテール電流の補正相対値は 0.137 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（$p<0.001$）。

ID-14326 及び ID-14283 は、HEK293 細胞の hERG 電流を濃度依存的に阻害し、IC_{50} はそ

れぞれ 0.676 及び 0.821 μmol/L と推定された。これらの値はルラシドンで認められた値（hERG IC_{50}=0.108 μmol/L、試験[redacted]資料 4.2.1.3.06）の約 6～8 倍高値であったことから、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。

4.10.2 In vivo 試験

麻酔ネコ、イヌ又はラットを用いて実施した安全性薬理試験において、数種のルラシドン代謝物（ID-14283、ID-11614、ID-15001、ID-15002）を静脈内投与したときの各種器官系に及ぼす影響を検討した。具体的には、麻酔ネコを用いて、ID-14283 を静脈内投与したときの呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を検討した。ラットでは、一般薬理評価の一部として、ID-11614、ID-15001 及び ID-15002 を静脈内投与したときの影響を検討した。検討した器官としては、呼吸系、心血管系、自律神経系、消化器系及び平滑筋が含まれた。これら試験の詳細な概要及び結果について次項に示す。

4.10.2.1 代謝物 ID-14283

麻酔ネコを用いて呼吸系及び心血管系に及ぼす代謝物 ID-14283（1、10、100 μg/kg、静脈内投与）の影響を検討した（試験[redacted]資料 4.2.1.3.22）。

代謝物 ID-14283 は 100 μg/kg まで、呼吸の振幅及び呼吸数に影響しなかった。10 及び 100 μg/kg では、一過性の血圧低下が認められ（それぞれ 12、22 mmHg）、その作用は投与後 2 又は 15 分に消失した。同用量のルラシドンで血圧低下が認められている。また、ID-14283 は 10、100 μg/kg で一過性に心拍数を増加させ（それぞれ 14、19 回/min）、その作用は投与後 2 分に消失した。

4.10.2.2 代謝物 ID-15001 及び ID-15002

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影響を評価した（試験 6784 参考資料 4.2.1.3.27）。ID-15001 及び ID-15002 はいずれも、呼吸系、心血管系、交感神経系及び平滑筋に重大な影響を及ぼさなかった。

4.10.2.3 代謝物 ID-11614

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影響を評価した（試験 6784 参考資料 4.2.1.3.27）。また、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌの呼吸系及び心血管系に及ぼす ID-11614 の抑制作用の機序について検討した（試験 6842 参考資料 4.2.1.3.28）。麻酔イヌの心電図に及ぼす ID-11614（1、10 μg/kg、静脈内投与）の影響も評価した（試験[redacted]資料 4.2.1.3.23）。

これらの試験結果から、麻酔ネコにおいて ID-11614 の低用量投与（1 μg/kg 以上、静脈内投与）で、ルラシドンとは異なり（過去の試験結果との比較）、一過性の呼吸停止、顕著な血圧低下、心拍数の減少が認められた。また、他の試験データに基づくと（過去の試験結果との比較）、ID-11614 の血圧低下作用及び心拍数減少作用はルラシドンよりも大きか

った。血圧及び心拍数に及ぼすこれらの作用は、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。したがって、これらの作用は、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。無麻酔ネコにおいて ID-11614（10 μg/kg、皮下投与）は呼吸及び一般行動に影響を及ぼさなかった。また、ID-11614 は、麻酔イヌの心電図の PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔に影響を及ぼさなかった。

ID-11614 が心血管系作用を示す用量は、各種動物種の中ではネコで最も低く、続いてウサギ、イヌの順であった。ラットでは、高用量で軽度の血圧低下作用のみが認められた。呼吸抑制作用は、ネコ以外の動物では認められなかった。0.3 μg/mL から摘出回腸で抗ヒスタミン作用が認められ、摘出血管ではノルアドレナリン収縮に対する抑制作用が認められた。なお、交感神経系及び心電図への影響は認められなかった。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

ルラシドンとハロペリドール、ジアゼパム、ビペリデン、イミプラミン及びカルバマゼピンの薬力学的薬物相互作用の可能性についてラット及びマウスを用いて検討した（試験 7032 参考資料 4.2.1.4.01）。

ルラシドンのドパミン拮抗作用及び 5-HT 拮抗作用に対する薬物の影響について、マウスのアポモルヒネ誘発ケージよじ登り行動抑制及びラットのトリプタミン誘発前肢けいれん抑制を用いてルラシドンと薬物の経口併用投与により評価した。本試験は前述した方法と同様の方法で実施した。表 2.6.2. 5-1 に示したように、ルラシドンのアポモルヒネ誘発ケージよじ登り行動抑制作用はハロペリドールの併用により増強された。これに対して、他の薬物（ジアゼパム、イミプラミン、カルバマゼピン、ビペリデン）はルラシドンのドパミン拮抗作用に影響を与えなかった。以上より、ルラシドンの抗ドパミン作用はドパミン D_2 拮抗作用を有する抗精神病薬の併用により増強されるが、他の抗不安薬、抗うつ薬、抗けいれん薬、抗パーキンソン病薬の影響を受けないことが示唆される。ルラシドンのトリプタミン誘発前肢けいれん抑制作用は併用投与して検討したすべての中枢性作動薬による影響を受けなかった。

更に、中枢作動薬の薬理作用（カタレプシー、抗不安作用、抗うつ作用、抗けいれん作用、筋弛緩）に対するルラシドン併用の影響についても検討した（表 2.6.2. 5-1 参照）。ルラシドン 10 mg/kg はジアゼパムの抗不安作用を有意に増強した（フォーゲル型コンフリクト試験）。ルラシドンは単独で 5-HT_2 受容体を介した抗不安作用を有することが示唆されており、ジアゼパムとは異なる機序を介して相互の抗不安作用を増強することが推察された。一方、ルラシドンはハロペリドールのカタレプシー惹起作用（カタレプシー試験）やジアゼパムの筋弛緩作用（筋弛緩試験）には影響を与えなかった。ルラシドンはイミプラミンの抗うつ作用（強制水泳試験）、カルバマゼピンの抗けいれん作用（最大電撃けいれん試験）

に影響を与えなかった。以上より、ルラシドンはこれらの薬物による薬理作用へは影響を及ぼさないことが示唆される。

表 2.6.2. 5-1 ルラシドンと他の薬物の薬力学的薬物相互作用

薬物	種	試験項目	薬物：用量（mg/kg）	ルラシドンの作用	対照薬の作用
ハロペリドール	マウス	ドパミン拮抗作用	ルラシドン：1, 3, 10 ハロペリドール：0.1, 0.3	実施せず	0.1，0.3 mg/kg で作用増強
	ラット	5-HT 拮抗作用	ルラシドン：1, 3, 6 ハロペリドール：3	実施せず	3 mg/kg で影響なし
	ラット	カタレプシー	ルラシドン： 10 ハロペリドール：3, 10, 30	10 mg/kg で影響なし	実施せず
ジアゼパム	マウス	ドパミン拮抗作用	ルラシドン：1, 3, 10 ジアゼパム：10	実施せず	10 mg/kg で影響なし
	ラット	5-HT 拮抗作用	ルラシドン：3, 6, 10 ジアゼパム：10	実施せず	10 mg/kg で影響なし
	ラット	抗不安作用	ルラシドン：0.3，1，3, 10, 30 ジアゼパム：10	10 mg/kg で作用増強	実施せず
	マウス	筋弛緩作用	ルラシドン：10 ジアゼパム：3, 10, 30	10 mg/kg で影響なし	実施せず
ビペリデン	マウス	ドパミン拮抗作用	ルラシドン：1, 3, 10 ビペリデン：10	実施せず	10 mg/kg で影響なし
	ラット	5-HT 拮抗作用	ルラシドン：3, 6, 10 ビペリデン：10	実施せず	10 mg/kg で影響なし
イミプラミン	マウス	ドパミン拮抗作用	ルラシドン：1, 3, 10 イミプラミン：100	実施せず	100 mg/kg で影響なし
	ラット	5-HT 拮抗作用	ルラシドン：3, 6, 10 イミプラミン：100	実施せず	100 mg/kg で影響なし
	ラット	抗うつ作用	ルラシドン：1, 3, 10 イミプラミン：100	1-10 mg/kg で影響なし	実施せず
カルバマゼピン	マウス	ドパミン拮抗作用	ルラシドン：1, 3, 10 カルバマゼピン：10	実施せず	10 mg/kg で影響なし
	ラット	5-HT 拮抗作用	ルラシドン：3, 6, 10 カルバマゼピン：10	実施せず	10 mg/kg で影響なし
	マウス	抗けいれん作用	ルラシドン：10 カルバマゼピン：3, 10, 30	10 mg/kg で影響なし	実施せず