# 6. 考察及び結論

## 6.1 効力を裏付ける試験

### 6.1.1 ドパミン受容体に対する作用

ドパミン $D_2$ 受容体は線条体と大脳皮質の前頭前野に発現しており、抗精神病薬がドパミン $D_2$ 受容体に高い結合親和性があることから、統合失調症の発症にドパミン $D_2$ 受容体を介したドパミン神経の過剰興奮が関与していると考えられている[39]。

ルラシドンは、(1) ドパミン $D_2$ 様受容体に結合親和性を示し〔ドパミン受容体サブタイプの中で $D_{2L}$ 受容体への結合親和性が最も高く（0.329～0.994 nmol/L）、$D_3$ 及び $D_{4.4}$ 受容体（15.7～29.7 nmol/L）とは少し乖離があった〕、ドパミン $D_1$ 様受容体への結合親和性は低かった（262 nmol/L）、(2) MAP 及び APO によって誘発されるドパミン関連行動や条件回避反応に対して抑制作用を示し、対照薬も同様の作用が認められた、(3) 受容体機能活性の検討から、ドパミン受容体に対するルラシドンの薬理作用発現は主にドパミン $D_{2L}$ 受容体の拮抗作用が関与していると考えられた。なお、単回投与による行動薬理試験での $ED_{50}$ はルラシドンが 2.3～6.3 mg/kg、ハロペリドールが 0.28～1.7 mg/kg であったが、$ED_{50}$ の 2 倍程度のルラシドン（5～20 mg/kg）及びハロペリドール（3 mg/kg）を反復投与し休薬すると、ハロペリドールではドパミン作動薬に対する感受性が有意に増加したがルラシドンでは弱かった。すなわち、反復投与でのドパミン受容体感受性への影響はハロペリドールより弱いと推察した。

抗精神病薬による錐体外路系副作用は黒質線条体ドパミン神経の拮抗作用により惹起されると考えられている。クロザピンがハロペリドールより錐体外路症状が少ない理由として、クロザピンの前頭皮質ドパミン神経に対する薬理作用の部位選択性がハロペリドールよりも高い（クロザピンのドパミン代謝回転は線条体と前頭皮質で同程度だが、ハロペリドールでは前頭皮質より線条体で代謝回転が亢進している）と推測されている[31]。ルラシドン、ハロペリドール及びクロザピンによる各脳部位におけるドパミン代謝回転に対する影響を比較したところ、ハロペリドールは前頭皮質よりも線条体においてドパミン代謝回転を強く亢進し、ルラシドン、クロザピンは線条体と前頭皮質で同程度にドパミン代謝回転を亢進した。したがって、ルラシドンはクロザピンと同様、中脳辺縁系ドパミン神経に選択的に作用することが示され、黒質線条体に選択的に作用するハロペリドールと比べて錐体外路系副作用が弱いことが示唆された。

ルラシドン代謝物のうち、主要代謝物（ID-20219 及び ID-20220）にはドパミン受容体に関連する薬理作用がほとんどなく、ルラシドンと同様のドパミン関連薬理作用を認めたのは微量代謝物の水酸化代謝物（ID-14283 及び ID-14326）であった。したがって、ルラシドンのドパミン受容体に対する薬理作用に代謝物の寄与はわずかであることが推察された。

### 6.1.2　5-HT 受容体に対する作用

#### 6.1.2.1　5-HT 受容体各種サブタイプに対する作用

脳内の 5-HT 神経は縫線核を中心に中枢神経部位全体に分布している。5-HT 受容体には多くのサブタイプが存在し、5-HT 神経系によって調節される中枢機能は摂食行動や性行動などの本能行動から情動、認知機能まで多岐にわたる[41]。このため、5-HT 受容体に対する作用は、非定型抗精神病薬の「陽性症状以外への改善効果」及び「錐体外路系副作用の弱さ」等に関与していると考えられている[40]。

ルラシドンは、(1) 5-HT 受容体のサブタイプの中で $5\text{-HT}_{2A}$ 及び $5\text{-HT}_7$ 受容体に高い結合親和性（0.357～2.10 nmol/L）を示し、中でも $5\text{-HT}_7$ 受容体に対する結合親和性は既存の非定型抗精神病薬（2.72～42.2 nmol/L）より高かった。次いで $5\text{-HT}_{1A}$ 受容体に対する結合親和性が高く（6.38～6.75 nmol/L）、その他のサブタイプとは開きがあった。(2) トリプタミン、p-CAMP、5-HTP、5-MT によって誘発される 5-HT 関連行動（症状）に対して、他の抗精神病薬と同様に抑制作用を示した（$ED_{50}$=2.2～5.6 mg/kg）、(3) $5\text{-HT}_{1A}$ 受容体作動薬である 8-OH-DPAT の作用を増強した、(4) in vitro 受容体機能性評価で、$5\text{-HT}_{1A}$ 受容体には部分作動作用、$5\text{-HT}_{2A}$ 及び $5\text{-HT}_7$ 受容体には拮抗作用を示したという試験結果が得られている。よって、5-HT 受容体に対するルラシドンの薬理作用発現は既存の非定型精神病薬と同様の $5\text{-HT}_{2A}$ 受容体拮抗作用に加え、$5\text{-HT}_7$ 受容体の拮抗作用、$5\text{-HT}_{1A}$ 受容体部分作動作用が関与していると考えられた。

ルラシドン代謝物のうち、主要代謝物（ID-20219 及び ID-20220）では 5-HT 受容体に関連する薬理作用がほとんどなく、ルラシドンと同様の 5-HT 受容体関連薬理作用を認めたのは微量代謝物の ID-11614、ID-14283 及び ID-14326 であった。したがって、ルラシドンの 5-HT 受容体に対する薬理作用に代謝物の寄与はわずかであることが推察された。

#### 6.1.2.2　$5\text{-HT}_7$ 又は $5\text{-HT}_{1A}$ 受容体に関する作用

$5\text{-HT}_7$ 受容体は概日リズム/睡眠/及び抑うつ・不安症状に関連している可能性が示唆されており[42]、拮抗作用によるグルタミン酸を介した抑うつ・不安症状や認知機能障害の改善効果も期待されている[43]。また、$5\text{-HT}_{1A}$ 受容体作動作用が $5\text{-HT}_{2A}$ 受容体拮抗作用と同様の薬理効果を発揮することが知られており、$5\text{-HT}_{1A}$ 受容体部分作動作用を主作用とする抗不安薬もある[41]。各種 in vitro 評価の結果、他の非定型抗精神病薬と異なるルラシドンの特長として、$5\text{-HT}_7$ 及び $5\text{-HT}_{1A}$ 受容体に高い結合親和性を示し、$5\text{-HT}_7$ 拮抗作用と $5\text{-HT}_{1A}$ 部分作動作用を示すことが明らかとなったことから、認知機能及び抑うつ・不安症状に関連する動物モデルに対するルラシドンの作用を検討したところ、以下の有効性が確認された。

##### 6.1.2.2.1　認知機能に対する作用

注意/記憶/問題解決などの認知機能の障害は統合失調症での独立した中核症状の 1 つで、社会機能の回復や社会復帰を目指した治療概念では重要な要素となる[10]。また、NMDA 受

容体の機能低下が統合失調症での認知機能障害の原因であると考えられている[12]。認知機能に関するラット用いた行動薬理試験において、他の抗精神病薬は単独で学習/記憶障害が認められたのに対し、ルラシドンでは認められなかった。また、ルラシドンは NMDA 受容体拮抗薬 MK-801 が誘発した認知機能障害に対してドパミン/5-HT 誘発行動の抑制作用と同程度の用量で改善作用を示した（各試験の最小有効用量：1～10 mg/kg）。更にムスカリン受容体拮抗薬スコポラミンで誘発した認知機能障害に対しても改善作用を示した。その他、公表論文として NMDA 受容体拮抗薬フェンシクリジンの反復投与で障害された学習記憶に対する改善作用のほか、げっ歯類だけでなくマーモセットの物体回避獲得試験における認知機能の亢進作用も報告されている[22]。

公表論文では、NMDA 受容体拮抗薬による認知機能障害に対する改善作用に $5\text{-HT}_7$ 及び $5\text{-HT}_{1A}$ 受容体が関係していること[14), 19), 20), 21)]、認知機能および抗うつ作用発現に関連するラット前頭皮質細胞外のドパミン量に対してルラシドンは増加作用を示すが、この作用にも $5\text{-HT}_7$、$5\text{-HT}_{1A}$ 受容体部分作動作用が関与することも報告されている[32]。認知機能に関する行動薬理試験、受容体結合プロファイル、並びに論文報告を総合すると、ルラシドンの認知機能障害改善および認知機能亢進作用は $5\text{-HT}_7$ 拮抗作用及び $5\text{-HT}_{1A}$ 部分作動作用を介することが推察された。

なお、ルラシドンの認知機能障害改善・認知機能亢進作用に関するその他の作用機序として、公表論文により、フェンシクリジンによる興奮性シナプス後電流の減弱（NMDA 受容体の機能低下）を回復することや[21]、反復投与による脳由来神経栄養因子（BDNF）及び神経活性マーカー（Arc/Zif268 等）の発現レベル増加や海馬ヒストン脱アセチル化酵素の発現における変化から神経可塑性の促進作用も示唆されている[23), 24), 25)]。また、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ことも報告されている[33]。

#### 6.1.2.2.2　抗うつ・抗不安作用

統合失調症では陽性/陰性症状のみならず、不安/緊張/抑うつといった症状も認められる。また、双極性障害でも抑うつ、不安症状は治療上の課題となっている。$5\text{-HT}_7$ 受容体拮抗作用や $5\text{-HT}_{1A}$ 受容体部分作動作用を介した抗うつ・抗不安作用発現が示唆されていることから[41), 42)]、ルラシドンによる抗うつ・抗不安作用発現が期待できた。ルラシドンは行動薬理試験で抗うつ薬/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が、定型及び一部の非定型抗精神病薬では作用がない又は弱かった。また、ルラシドンの抗うつ・抗不安作用はドパミン/5-HT 誘発行動の抑制作用と同程度の用量で認められた（抗うつ・抗不安作用の最小有効用量 1～10 mg/kg）。公表論文ではラット嗅球摘出モデル[44)]やマウスを用いた尾懸垂試験と強制水泳試験で抗うつ作用が報告されている。更に、ルラシドンの抗うつ作用は $5\text{-HT}_7$ 受容体ノックアウトマウスでは認められなかったことから、$5\text{-HT}_7$ 受容体を介することが推察された[27]。以上の結果と受容体結合プロファイルから勘案すると、ルラシドンの抗うつ・抗不安作用は $5\text{-HT}_7$ 及び $5\text{-HT}_{1A}$ 受容体を介するものであると推察さ

れた。

### 6.1.3　アドレナリンα受容体に対する作用

。アドレナリン $\alpha_1$ 受容体拮抗作用は鎮静、頻脈、起立性低血圧、眠気等の副作用に関連していると考えられている[9), 41)]。ルラシドンは、アドレナリンα受容体の各種サブタイプの中では $\alpha_{2C}$ 受容体への結合親和性が比較的高く（10.8～16.2 nmol/L）その他の受容体は $\alpha_{2C}$ 受容体の 6 分の 1 から 3 分の 1 程度の結合親和性であった（40.7～66.7 nmol/L）。ルラシドンのアドレナリン $\alpha_1$ 及び $\alpha_{1A}$ 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）及び 5-$HT_2$ 受容体（2.03 nmol/L）結合親和性の 20 分の 1 程度であったことから、ルラシドンは鎮静、頻脈、起立性低血圧、眠気等の副作用を惹起する可能性が低いと推察した。

## 6.2　副次的薬理試験

副次的薬理試験では、錐体外路系症状や中枢抑制作用の他、ドパミン、5-HT 及びアドレナリンα受容体以外の受容体に関する試験について、他の抗精神病薬を対照群に設定して実施した。

(1) 錐体外路系副作用

ルラシドンのカタレプシー、ブラジキネジア、筋固縮及びジストニアを惹起する作用は、対照群と比較して弱い又は同程度と考えられた。

(2) 中枢抑制作用

ルラシドンの自発運動抑制作用、麻酔増強作用、筋弛緩作用、協調運動抑制作用、最大電撃けいれん抑制作用を惹起する作用は、対照群と比較して弱い又は同程度と考えられた。

(3) その他の薬力学的作用

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）。よって、臨床使用時には、社会機能や QOL を低下させる「過度の鎮静」や「日中の眠気」、アドヒアランス低下に繋がる「体重増加」を惹起しにくい薬剤である可能性が示唆された。

## 6.3　安全性薬理試験

安全性薬理試験を in vitro 及び in vivo モデルを用いて実施した。In vitro 試験では、hERG 遺伝子を導入した HEK293 細胞及びモルモット摘出乳頭筋を用いて心血管系を、in vivo 試験では、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、主に心血管系及び内分泌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 [45]。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（2.6.6.3.3 参照）。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。

以上のことから、安全性薬理評価における特記すべき懸念はないと考えられた。

## 6.4　薬力学的薬物相互作用試験

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との併用による薬力学的薬物相互作用試験を実施した。ルラシドンのドパミン拮抗作用がドパミン $D_2$ 受容体拮抗作用を有する抗精神病薬の併用により増強された。また、ルラシドンとは別の機序を介するジアゼパムの抗不安作用に対し増強作用が認められた。一方。他の薬剤との併用による相互作用は認められなかった。

## 6.5　結論

効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験から、ルラシドンの非臨床での薬力学的、安全性薬理学的性質の全体像を明らかにした。

これらの試験結果から、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・不安症状に対する改善作用を有すると考えた。更に、双極性障害うつに対する有効性も期待できるとともに、抗精神病作用と同程度の用量でこれらの様々な症状に対して広範な改善作用を示すと考えた。また、他の抗精神病薬と比較して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も起こしにくいことが示唆された。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、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 は脳内各種受容体への結合親和性がほとんどなく（$IC_{50}$>1000 nmol/L）、ルラシドンと同様の薬理作用を示したのは微量代謝物の ID-14283 及び ID-14326（いずれも水酸化代謝物）で、薬物動態試験（2.6.4 参照）の結果も勘案すると、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。

## 7. 参考文献


1) Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, et al. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. Biol Psychiatry. 1998;44:1099-1117. [4.3.34]
2) Svennson TH. α-Adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27:1145-1158. [4.3.55]
3) 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]
4) Capuano B, Crosby IT, Lloyd EJ. Schizophrenia: Genesis, receptorology and current therapeutics. Curr Med Chem. 2002;9:521-548. [4.3.06]
5) 石橋 正, 大野 行弘, 徳田 久美子, 堀澤 智子, 若林 順子, 戸島 利恵, ほか. 塩酸 perospirone 主要代謝物の中枢薬理作用. 基礎と臨床. 1997;31:893-902. [4.2.1.1.30]
6) 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]
7) Nakazawa S, Yokoyama C, Nishimura N, Horisawa T, Kawasaki A, Mizuma H, et al. Evaluation of dopamine $D_2/D_3$ and serotonin 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]
8) 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]
9) Richelson E. Preclinical pharmacology of Neuroleptics: Focus on new generation compounds. J Clin Psychiatry. 1996;57(suppl 11):4-11. [4.3.48]
10) Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. Schizophr Res. 2004;72:41-51. [4.3.13]
11) Ishiyama T, Tokuda K, Ishibashi T, Ito A, Toma S, Ohno Y. Lurasidone (SM-13496), a novel atypical antipsychotic drug, reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the rat passive-avoidance test. Eur J Pharmacol. 2007;572:160-170. [4.3.29]
12) 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]
13) Enomoto T, Ishibashi T, Tokuda K, Ishiyama T, Toma S, Ito A. Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze tests in rats. Behav Brain Res. 2008;186:197-207. [4.2.1.1.33]
14) 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]

15) 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]

16) 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]

17) 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]

18) 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]

19) 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]

20) 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]

21) 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. Mol Pharmacol. 2012;81:113-119. [4.3.59]

22) 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]

23) 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 Neuropsychopharmacol. 2012;15:235-246. [4.3.11]

24) 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]

25) 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]

26) Ishida-Tokuda K, Ohno Y, Sakamoto H, Ishibashi T, Wakabayashi J, Tojima R, et al. Evaluation of perospirone (SM-9018), a novel serotonin-2 and dopamine-2 receptor antagonist, and other antipsychotics in the conditioned fear stress-induced freezing behavior model in rats. Jpn. J. Pharmacol. 1996;72:119-126. [4.3.28]

27) 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]

28) 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 Neuropsychopharmacol. 2013;16:1319-1330. [4.3.36]

29) 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]

30) Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. Synapse. 1987;1:133-152. [4.3.51]

31) Bannon MJ, Roth RH. Pharmacology of mesocortical dopamine neurons. Pharmacol Rev. 1983;35:53-68. [4.3.01]

32) 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]

33) 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]

34) Chang RSL, Tran VT, Snyder SH. Heterogeneity of histamine $H_1$-receptors: Species variations in [$^3$H] mepyramine binding of brain membranes. J Neurochem. 1979;32:1653-1663. [4.3.08]

35) Cools AR. Mesolimbic dopamine and its control of locomotor activity in rats: differences in pharmacology and light/dark periodicity between the olfactory tubercle and the nucleus accumbens. Psychopharmacology (Berl). 1986;88:451-459. [4.3.10]

36) 大野 行弘, 松本 憲史, 広瀬 彰, 中村 三孝. 新規抗精神病薬, 塩酸 perospirone のウサギ脳波およびネコ脊髄反射に対する作用. 基礎と臨床. 1997;31(2):879-892. [4.3.46]

37) Hirose A, Kato T, Ohno Y, Shimizu H, Tanaka H, Nakamura M, et al. Pharmacological actions of SM-9018, a new neuroleptic drug with both potent 5-hydroxytryptamine$_2$ and dopamine$_2$ antagonistic actions. Jpn J Pharmacol. 1990;53:321-329. [4.2.1.3.25]

38) Mchedlishvili G. Physiological mechanisms controlling cerebral blood flow. Stroke. 1980;11:240-248. [4.3.39]

39) Seeman P, Van Tol HH. Dopamine receptor pharmacology. Trends Pharmacol Sci. 1994;15:264-270. [4.3.50]

40) Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27:1159-1172. [4.3.42]

41) Stahl SM. 第 10 章 抗精神病薬. In: 仙波 純一, 松浦 雅人, 中山 和彦, 宮田 久嗣監訳. 精神薬理学エセンシャルズ. 第 3 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2010. p. 339-467. [4.3.53]

42) Hedlund PB, Sutcliffe JG. Functional, molecular and pharmacological advances in 5-$HT_7$ receptor research. Trends Pharmacol Sci. 2004;25:481–486. [4.3.15]

43) Bonaventure P, Aluisio L, Shoblock J, Boggs JD, Fraser IC, Lord B, et al. Pharmacological Blockade of Serotonin 5-$HT_7$ Receptor Reverses Working Memory Deficits in Rats by Normalizing Cortical Glutamate Neurotransmission. PLoS One. 2011;6:e20210. [4.3.03]

44) Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-$HT_7$) and 5-$HT_{1A}$ receptor activity. J Pharmacol Exp Ther. 2010;334:171-181. [4.3.27]

45) 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]

# 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
## 2.6.3　薬理試験概要表

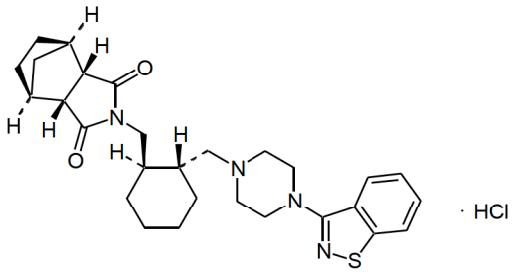
大日本住友製薬株式会社

# 目次

2.6.3 薬理試験概要表

1. 薬理試験：一覧表 ..... 5
2. 効力を裏付ける試験 ..... 16
3. 副次的薬理試験 ..... 17
4. 安全性薬理試験 ..... 18
5. 薬力学的薬物相互作用試験 ..... 23

【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：<br>ルラシドン塩酸塩<br>化学名：<br>(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<br>化学式（分子量）：<br>$C_{28}H_{36}N_4O_2S$・HCl（529.14）<br>構造式：<br> |

【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 |
| CHO | Chinese hamster ovary | チャイニーズハムスター卵巣 |
| $ED_{50}$ | 50% effective dose | 50%有効用量 |
| EEG | electroencephalogram | 脳波 |
| 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 |
| 5-HT | 5-hydroxytryptamine, serotonin | 5-ヒドロキシトリプタミン、セロトニン |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| IV | intravenous | 静脈内投与 |
| 5-MT | 5-methoxytryptamine | 5-メトキシトリプタミン |
| 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 |
| $PO_2$ | oxygen partial pressure | 酸素分圧 |
| QTc | corrected QT | 補正 QT 間隔 |
| Sf9 | Spodoptera frugiperda | ヨトウガ |