1. 薬理試験：一覧表

表 2.6.3. 1-1　一覧表：効力を裏付ける試験

被験物質：ルラシドン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
新規抗精神病薬、SM-13496 の中枢薬理作用: 3.受容体結合プロフィール	ラット、ウサギ、モルモットの各種臓器、あるいはヒト組み換え Sf9、Rex16、NBR1、BSR 細胞の膜調製品	In vitro	DSP	7078	4.2.1.1.28 参考資料
新規抗精神病薬 SM-13496 の中枢薬理作用: 4.ヒト・ドーパミン受容体サブタイプに対する結合親和性評価	ヒト D_{2L} または $D_{4.4}$ 受容体発現 CHO-K1 細胞、あるいはヒト D_3 受容体発現マウス CCL1.3 線維芽細胞の膜調製品	In vitro	DSP	7079	4.2.1.1.01
SM-13496 とその代謝物のヒト D_{2L} 及び 5-HT_{2A} 受容体の結合親和性評価	ヒト D_{2L} 受容体発現 Sf9 細胞及びヒト 5-HT_{2A} 受容体発現 CHO-K1 細胞の膜調製品	In vitro	DSP	DP1-SM-13496-002	4.2.1.1.02
SM-13496 の 5-HT_7 受容体に対する結合親和性の検討	ヒト 5-HT_7 受容体発現 Sf9 細胞の膜調製品	In vitro	DSP	7260	4.2.1.1.16
Perospirone および SM-13496 の 5-HT_{2C} 受容体に対する結合親和性の評価	ブタ脈絡叢の膜調製品	In vitro	[redacted]	7397	4.2.1.1.15
SM-13496 と対照薬のヒト 5-HT_{2A} 受容体に対する結合親和性	ヒト 5-HT_{2A} 細胞発現 CHO 細胞の膜	In vitro	DSP	EXA00110	4.2.1.1.14
代謝物 : 新規抗精神病薬、SM-13496 の中枢薬理作用: 6.代謝物 ID-14283、ID-14326 の薬理作用	ラット脳の膜調製品 雄 SD ラット	In vitro 静脈内	DSP	7081	4.2.1.1.29 参考資料
代謝物：SM-13496 代謝物 ID-20239 および ID-20240 のドーパミン D_2 およびセロトニン 5-HT_2 受容体結合親和性評価	ラット線条体及び大脳皮質膜標品	In vitro	DSP	7675	4.2.1.1.03
代謝物：SM-13496 代謝物のドーパミン D_2 およびセロトニン 5-HT_2 受容体に対する結合親和性評価	ラット線条体及び大脳皮質膜標品	In vitro	DSP	7643	4.2.1.1.04
塩酸 perospirone 主要代謝物の中枢薬理作用	ラット線条体及び大脳皮質膜標品 雄 ddY マウス、雄 SD ラット	In vitro 静脈内	DSP	基礎と臨床 31, 893-902,(1997) [a)]	4.2.1.1.30 参考資料

表 2.6.3. 1-1　一覧表：効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
代謝物：SM-13496 及び代謝物（ID-14283•HCl 及び ID-14326•HCl）の 5-HT_{1A}、5-HT_7、α_{2C} 受容体に対する結合親和性評価	ヒト 5-HT_{1A}、5-HT_7 及び α_{2C} 受容体発現 CHO-K1 細胞の膜標品	In vitro	DSP	DP2-SM-13496-001	4.2.1.1.13
代謝物：SM-13496 及び代謝物［(R,R)-ID-20219 及び (R,R)-ID-20220］のヒト 5-HT_{1A}、5-HT_7、α_{2C} 受容体に対する結合親和性評価	ヒト 5-HT_{1A}、5-HT_7 及び α_{2C} 受容体発現 CHO-K1 細胞の膜標品	In vitro	DSP	DP1-SM-13496-001	4.2.1.1.17
代謝物：ヒト D_{2L}、5-HT_{1A} 及び 5-HT_7 受容体に対する SM-13496 と水酸化代謝物の機能活性評価	ヒト D_{2L} 及び 5-HT_{1A} 受容体発現 CHO 細胞及びヒト 5-HT_7 受容体発現培養 CHO 細胞の膜調製品	In vitro	DSP	DP2-SM-13496-Z001	4.2.1.1.32 参考資料
対照薬：アリピプラゾールの薬理評価: 抗精神病作用、錐体外路系副作用、及び中枢抑制作用	雄 Slc:ddY マウス	経口	DSP	EXA00112	4.2.1.1.09 参考資料
新規抗精神病薬、SM-13496 の中枢薬理作用: 1.非定型抗精神病薬としての薬理学特性	雄 ddY マウス、雄 SD、Fischer 及び Wistar ラット	経口	DSP	7031	4.2.1.1.31 参考資料
対照薬：SM-13496 対照薬の中枢薬理作用: 1.抗ドーパミン D_2 作用および抗セロトニン 5-HT_2 作用（オランザピンおよびサーチンドール）	雄 ddY マウス、雄 SD ラット	経口	DSP	6993	4.2.1.1.06 参考資料
対照薬：新規抗精神病薬 SM-13496 の薬理研究: 対照薬ケチアピンおよびジプラシドンの作用評価	雄 ddY マウス、雄 SD ラット	経口	DSP	7070	4.2.1.1.07 参考資料
対照薬：SM-13496 対照薬の中枢薬理作用: Ziprasidone の作用（Apomorphine 誘発常同行動、p-CAMP 誘発体温上昇および最大電撃誘発けいれんに対する作用評価および筋弛緩作用の高用量追加検討）	雄 ddY マウス、雄 SD ラット	経口	DSP	7592	4.2.1.1.11 参考資料
SM-13496 と対照薬のラットにおけるメタンフェタミン誘発運動亢進に対する作用	雄 SD ラット	経口	DSP	DP1-SM-13496-004	4.2.1.1.05
SM-13496 と対照薬のマウスにおけるアポモルフィン誘発よじ登り行動に対する作用	雄 ddY マウス	経口	DSP	DP1-SM-13496-005	4.2.1.1.08

表 2.6.3. 1-1　一覧表：効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
SM-13496 と代謝物のラットにおけるメタンフェタミン誘発運動亢進に対する作用	雄 SD ラット	静脈内	DSP	DP1-SM-13496-006	4.2.1.1.12
SM-13496 と対照薬のラットにおけるトリプタミン誘発けいれんに対する作用	雄 SD ラット	経口	DSP	DP1-SM-13496-010	4.2.1.1.19
SM-13496 のマウスにおける 5-MT 誘発首振り行動に対する作用	雄 ddY マウス	経口	DSP	DP1-SM-13496-007	4.2.1.1.18
SM-13496 と代謝物のラットにおけるトリプタミン誘発けいれんに対する作用	雄 SD ラット	静脈内	DSP	DP1-SM-13496-009	4.2.1.1.20
SM-13496 と対照薬のヒト α_{1A} アドレナリン受容体、ヒスタミン H_1 及びムスカリン M_1 受容体に対する結合親和性	ヒト α_{1A}、H_1 または M_1 受容体発現 CHO 細胞の膜調製品	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1.21
ラット条件づけ防御的プローブ埋め行動試験およびラット社会相互行動試験を用いた新規抗精神病薬 SM-13496 の抗不安作用評価	雄 Lister Hooded ラット	経口	DSP	7017	4.2.1.1.34 参考資料
ラットの社会相互行動を指標とした塩酸 perospirone の抗不安活性の評価	雄 Lister Hooded ラット	経口	DSP	6761	4.2.1.1.35 参考資料
新規抗精神病薬 SM-13496 の中枢薬理作用: 5.脳内モノアミン含量に対する影響	雄 SD ラット	経口	DSP	7080	4.2.1.1.26
対照薬：SM-13496 対照薬の中枢薬理作用: 4.アポモルフィン誘発常同行動に対する作用（オランザピンおよびサーチンドール）	雄 SD ラット	経口	DSP	6983	4.2.1.1.10 参考資料
ラット受動回避試験の MK-801 誘発記憶障害に対する SM-13496 及び他非定型抗精神病薬の作用	雄 Crj:Wistar ラット	経口	DSP	EXA00069	4.2.1.1.24
ラット受動回避試験の学習記憶に対する SM-13496 の作用	雄 Crj:Wistar ラット	経口	DSP	EXA00045	4.2.1.1.22

表 2.6.3. 1-1　一覧表：効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
ラット受動回避試験におけるスコポラミン誘発記憶障害に対する SM-13496 の作用	雄 Crj:Wistar ラット	経口	DSP	EXA00046	4.2.1.1.25
対照薬：非定型抗精神病薬、アリピプラゾールのステップスルー型ラット受動回避学習及び MK-801 誘発記憶障害に対する作用	雄 Crj:Wistar ラット	経口	DSP	EXA00087	4.2.1.1.23
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 SM-13496 及び他非定型抗精神病薬の作用	雄 Slc:Wistar ラット	経口	DSP	Behav Brain Res. 186, 197-207, (2008)	4.2.1.1.33 参考資料
ラット前頭皮質及び線条体の細胞外ドーパミン及びセロトニンに対する SM-13496 の作用	雄 Crj:Wistar ラット	経口	DSP	EXA00086	b)
試験 EXA00086 の再解析（ラット前頭皮質及び線条体の細胞外ドーパミン及びセロトニンに対する SM-13496 の作用）	試験 EXA00086 の再解析	（データ再解析のみ）	DSP	DP1-SM-13496-003	4.2.1.1.27
SM-13496 のドパミン D_{2L}、及びセロトニン 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_7 受容体に対する機能性評価試験	ヒト D_{2L}、5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2A} 受容体発現 CHO-K1 細胞膜標品及びヒト 5-HT_7 受容体発現培養 CHO-K1 細胞	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1.36

a) ペロスピロンの開発過程において実施した 3 代謝物（ID-11614、ID-15001 及び ID-15002）に関する試験を掲載した。
b) 添付資料としては、再解析後の試験報告書（DP1-DM-13496-003）を提出する。

表 2.6.3. 1-2　一覧表：副次的薬理試験

被験物質：ルラシドン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
ラットにおけるカタレプシーに対する SM-13496 及び対照薬の作用	雄 SD ラット	経口	DSP	DP1-SM-13496-008	4.2.1.2.01
新規抗精神病薬、SM-13496 の中枢薬理作用: 2.一般中枢薬理作用	雄 ddY マウス	経口	DSP	7077	4.2.1.2.06 参考資料
対照薬：SM-13496 対照薬のブラジキネジア誘発作用: Olanzapine、sertindole および ziprasidone の作用	雄 ddY マウス	経口	DSP	7602	4.2.1.2.03 参考資料
対照薬：SM-13496 対照薬の中枢薬理作用 2.一般中枢薬理作用（オランザピンおよびサーチンドール）	雄 ddY マウス	経口	DSP	7064	4.2.1.2.07 参考資料
対照薬：新規抗精神病薬 SM-13496 の薬理研究：対照薬ジプラシドンの一般中枢薬理作用評価	雄 ddY マウス	経口	DSP	7016	4.2.1.2.08 参考資料
対照薬：SM-13496 対照薬の中枢薬理作用 3.カタレプシー惹起作用、抗コリン作用および抗ノルアドレナリン作用（オランザピンおよびサーチンドール）	雄 ddY マウス、雄 SD ラット	経口	DSP	6994	4.2.1.2.02 参考資料
対照薬: SM-13496 対照薬（sertindole および ziprasidone）の paw test 法における錐体外路系副作用評価	雄 Wistar ラット	経口	DSP	7630	4.2.1.2.05 参考資料
対照薬：ラット Paw Test 法を用いた抗精神病薬の錐体外路系副作用の評価:対照薬 olanzapine（オランザピン）の薬効評価	雄 Wistar ラット	経口	DSP	7114	4.2.1.2.04 参考資料
SM-13496 のハロペリドール感作コモンマーモセットにおける錐体外路症状発現予測評価試験	雄及び雌コモンマーモセット	経口	DSP	L0154	4.2.1.2.11 参考資料
Histamine1 受容体に対する SM-13496 および対照薬の親和性検討	モルモット脳膜調製品	In vitro	DSP	6965	4.2.1.2.09
SM-13496 の L-type Ca channel、K channel、Na channel に対する結合親和性の評価	雄 Wistar ラット脳膜調製品、 シリアンハムスターの膵臓 β 細胞	In vitro	[redacted]	7232	4.2.1.2.10

表 2.6.3. 1-2　一覧表：副次的薬理試験（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
強力な 5-ハイドロキシトリプタミン$_2$およびドーパミン$_2$拮抗作用を併せ持つ新規抗精神病薬 SM-9018 の薬理学的作用	雄 Wistar ラット脳膜調製品 雄 SD ラット、雄 ddY マウス	In vitro 経口	DSP	Jpn. J. Pharmacol. 1990 :53;321-329 a)	4.2.1.3.25 参考資料

a)　ペロスピロンの開発過程において実施した対照薬（ハロペリドール、クロルプロマジン及びチオリダジン）に関する試験を掲載した。

表 2.6.3. 1-3　一覧表：安全性薬理試験

被験物質：ルラシドン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
SM-13496 のラット一般症状および行動に対する作用	雄 Crl:CD(SD)ラット	経口	DSP	G0011	4.2.1.3.01
新規抗精神病薬、SM-13496 の中枢薬理作用:7.ウサギ脳波に対する作用	雄 Kbl:JW ウサギ	静脈内	DSP	7082	4.2.1.3.02 参考資料
新規抗精神病薬、SM-13496 の中枢薬理作用:8.ラット脳血流量に対する作用	雄 Wistar ラット（麻酔下）	静脈内	DSP	7055	4.2.1.3.24 参考資料
塩酸ペロスピロン、SM-13496 およびその対照薬の電撃けいれん助長作用	雄 ddY マウス	経口	DSP	6932	4.2.1.3.03
SM-13496 の一般薬理試験	雌 Beagle イヌ	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3.05
対照薬：塩酸ペロスピロンの高次評価研究：リスペリドンの α_1 受容体遮断作用	雄 ddY マウス、雄 SD ラット	経口	DSP	7241(a)	4.2.1.3.04 参考資料
hERG 発現 HEK293 細胞における SM-13496 の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	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3.06
SM-13496 の一般薬理試験　平滑筋に対する作用 －ラット摘出血管に及ぼす影響－	雄 SD ラットの摘出大動脈	Isolated tissue bath	DSP	7618	4.2.1.3.07
SM-13496 の一般薬理試験　呼吸・循環器系に対する作用　－モルモット摘出心房に及ぼす影響－	雄 Hartley モルモットの摘出心房	Isolated tissue bath	DSP	7315	4.2.1.3.08
モルモット右室乳頭筋を用いた SM-13496 の活動電位に対する作用評価	雄 Hartley モルモットの摘出右室乳頭筋	Isolated tissue bath	DSP	7245	4.2.1.3.09
自然発症高血圧ラットにおける SM-13496 の血圧に及ぼす影響	雄 SHR/Hos ラット （自然発症高血圧ラット）	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3.10

表 2.6.3. 1-3　一覧表：安全性薬理試験（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
SM-13496 のモルモット心電図および血圧に及ぼす影響	雌 Hartley モルモット（麻酔下）	静脈内	[redacted]	C0020	4.2.1.3.11
モルモットにおける SM-13496 血清中濃度測定試験	雌 Hartley モルモット（麻酔下）	静脈内	[redacted]	C0022	4.2.1.3.12
SM-13496 の安全性薬理試験 －覚醒イヌの心血管系に対する作用－	雌 Beagle イヌ	経口	[redacted]	3815	4.2.1.3.13
麻酔ネコにおける SM-13496 の呼吸・循環器系に及ぼす影響	雄ネコ（麻酔下）	静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3.14
SM-13496 の安全性薬理試験 －覚醒ラットの呼吸系に対する作用－	雄 Crl:CD(SD)ラット	経口	DSP	G0007	4.2.1.3.15
SM-13496 の血中プロラクチン値に対する影響	雄 SD ラット	経口	DSP	6999	4.2.1.3.26 参考資料
SM-13496 の内分泌系に対する作用	雌雄 SD ラット	経口	DSP	7010	4.2.1.3.16
SM-13496 の一般薬理作用　水、電解質代謝に対する作用(1)　尿量、尿中電解質（Na^+、K^-、Cl^-）排泄に対する作用	雄 SD ラット	経口	DSP	6796	4.2.1.3.17

表 2.6.3. 1-3　一覧表：安全性薬理試験（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
SM-13496 の一般薬理作用 －消化器系に対する作用－	胃腸管内輸送能に対する作用： 雄 Slc:ddy マウス	経口	DSP	6762	4.2.1.3.18
	胆汁分泌に対する作用：雄 Slc:SD ラット	十二指腸内			
	胃液分泌に対する作用：雄 Slc:SD ラット	十二指腸内			
	胃及び十二指腸粘膜に対する作用： 雄 Slc:SD ラット	経口			
SM-13496 の一般薬理試験　平滑筋に対する作用 －摘出モルモット回腸に対する作用－	雄 Hartley モルモットの摘出回腸	Isolated tissue bath	DSP	7604	4.2.1.3.20
SM-13496 の一般薬理試験　平滑筋に対する作用 －摘出モルモット輸精管に対する作用－	雄 Hartley モルモットの摘出輸精管	Isolated tissue bath	DSP	7605	4.2.1.3.19
hERG 発現 HEK293 細胞における SM-13496 代謝物、ID-14326 塩酸塩及び ID-14283 塩酸塩の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	In vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3.21
ID-14283（SM-13496 の主要代謝物）の一般薬理試験	雄ネコ（麻酔下）	静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3.22
塩酸ペロスピロン（SM-9018）の主要代謝物の一般薬理作用　－呼吸・循環器系、自律神経系（交感神経系）、平滑筋および消化器系に対する作用－	呼吸・循環器系、自律神経系： 雄ネコ（麻酔下）	静脈内	DSP and [redacted]	6784 (b)	4.2.1.3.27 参考資料
	平滑筋： 雄 Hartley モルモットの摘出回腸、 雄 Wistar/ST ラットの摘出大動脈	Isolated tissue bath			
	消化器系： 雄 SD ラット、雄 Wistar/ST ラット	静脈内			

表 2.6.3. 1-3　一覧表：安全性薬理試験（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
ID-11614 の一般薬理試験 －麻酔イヌの心電図に及ぼす影響－	雌雄 Beagle イヌ（麻酔下）	静脈内	[redacted]	[redacted] (b)	4.2.1.3.23
塩酸ペロスピロン（SM-9018）の主要代謝物の一般薬理作用　－ID-11614 の呼吸・循環器系抑制作用の機序および種差の検討－	呼吸・循環器系： 雄ネコ（麻酔下又は無麻酔）、 雄 Wistar ラット（麻酔下）、 雄 JW ウサギ（麻酔下）、 雌雄 Beagle イヌ（麻酔下） 摘出器官： 雄 Hartley モルモットの摘出心房及び摘出気管、 雄 SD ラットの摘出大動脈、 雄 Wistar ラットの摘出横隔膜神経・筋	摘出器官以外は静脈内又は皮下	DSP	6842 (b)	4.2.1.3.28 参考資料

(a) 対照薬のみ。2.6.3.4 項には記載しない。
(b) ペロスピロンの開発過程において実施した 3 代謝物（ID-11614、ID-15001 及び ID-15002）に関する試験を掲載した。

表 2.6.3. 1-4　一覧表：薬力学的薬物相互作用試験

被験物質：ルラシドン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
新規抗精神病薬、SM-13496 の中枢薬理作用：他剤併用時の相互作用検討	雄 ddY マウス 、雄 SD ラット	経口	DSP	7032	4.2.1.4.01 参考資料

2. 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験の概要はモジュール 2.6.2.2 を参照。

3. 副次的薬理試験

副次的薬理試験の概要はモジュール 2.6.2.3 を参照。

4. 安全性薬理試験

被験物質：ルラシドン

評価対象となる組織	動物種／性別／系統	投与方法	投与量(mg/kg)	動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 記載箇所
中枢神経系	雄 Crl:CD(SD) ラット	経口	1, 10, 100	4	10 mg/kg：探索行動の低下、自発運動の低下、半眼 100 mg/kg：探索行動の低下、自発運動の低下、半眼、身づくろいの減少、接触に対する反応性の低下	適	G0011 4.2.1.3.01
中枢神経系	雄 Kbl:JW ウサギ	静脈内	0.01, 0.1, 1	4 to 6	0.1 mg/kg まで EEG に変化なし。1 mg/kg で大脳皮質脳波を高電位徐波化し、海馬脳波を脱同期化した。脳波覚醒反応、漸増反応及び海馬後発射反応に対して影響なし。	不適	7082 4.2.1.3.02 参考資料
中枢神経系、心血管系及び呼吸器系	雄 Wistar ラット （麻酔下）	静脈内	0.1, 0.3, 1	5 to 6	脳血流、血液ガスパラメーター（PO_2、PCO_2及び pH）に対して影響なし。 1 mg/kg で一過性に血圧低下。	不適	7055 4.2.1.3.24 参考資料
中枢神経系	雄 ddY マウス	経口	3, 10, 30, 100, 300, 1000	10	電撃刺激誘発けいれんに対して影響なし。	不適	6932 4.2.1.3.03
中枢神経系	雌 Beagle イヌ	経口	0.1, 0.3, 1, 3	7	0.3 mg/kg 以上でアポモルヒネ誘発嘔吐を抑制。	不適	[redacted] 4.2.1.3.05
中枢神経系	雄 ddY マウス	経口	600, 1000	10	オキソトレモリン誘発振戦抑制作用 ED_{50}>1000 mg/kg	不適	7031
	雄 ddY マウス	経口	3, 10, 30, 60, 100	10	減圧または KCN 誘発低酸素症に対して影響なし		4.2.1.1.31 参考資料
	雄 ddY マウス	経口	100, 300, 700, 100	10	眼瞼下垂誘発作用 ED_{50}=c.a. 1000 mg/kg		
	雄 SD ラット	経口	100, 300, 1000	6	ノルアドレナリン誘発致死抑制作用 ED_{50}>1000 mg/kg		

4. 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ルラシドン

評価対象となる組織	動物種／性別／系統	投与方法	投与量(mg/kg)	動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 記載箇所
心血管系	hERG 発現 HEK293 細胞	In vitro	0.03, 0.1, 0.3, 1 µM	5 細胞/群	0.03 µM 以上で hERG 電流抑制 IC_{50} = 108 nM	適	[redacted] 4.2.1.3.06
心血管系	雄 SD ラットの摘出大動脈	Isolated tissue bath	0.3, 1, 3 µg/mL（3 µg/mL は塩化カリウム収縮のみ）	4 標本/群	1 µg/mL まで静止張力、3 µg/mL まで塩化カリウム収縮に影響なし。 0.3 µg/mL でノルアドレナリン収縮に対して競合的拮抗作用。	不適	7618 4.2.1.3.07
心血管系	雄 Hartley モルモットの摘出心房	Isolated tissue bath	0.03, 0.3, 3 µg/mL	4 標本/群	3 µg/mL.まで心房の収縮力及び拍動数に影響なし。	不適	7315 4.2.1.3.08
心血管系	雄 Hartley モルモットの摘出右心室乳頭筋	Isolated tissue bath	0.1, 0.3, 1 µM	5 標本/群	1 µM まで静止膜電位（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}）、脱分極の最大立ち上がり速度（V_{max}）に影響なし。	不適	7245 4.2.1.3.09
心血管系	雄 SHR/Hos ラット（自然発症高血圧ラット）	経口	100, 1000	5	1000 mg/kg まで血圧に影響なし。	適	[redacted] 4.2.1.3.10
心血管系	雌 Hartley モルモット（麻酔下）	静脈内	0.3, 1	5	0.3 mg/kg で一過性の軽微な平均血圧低下。 1 mg/kg で有意な心拍数減少、心電図パラメータには影響なし。	不適	C0020 4.2.1.3.11
心血管系	雌 Hartley モルモット（麻酔下）	静脈内	0.3, 1	4	0.3 mg/kg 投与後の平均血清中濃度は、282 ng/mL（2 分）、130 ng/mL（5 分）、50.2 ng/mL（15 分）。 1 mg/kg 投与後は、761 ng/mL（2 分）、492 ng/mL（5 分）、253 ng/mL（15 分）	不適	C0022 4.2.1.3.12

4. 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ルラシドン

評価対象となる組織	動物種／性別／系統	投与方法	投与量(mg/kg)	動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 記載箇所
心血管系	雌 Beagle イヌ	経口	100, 300	4 (ラテン方格)	300 mg/kg で QTc 間隔延長。血圧、QT 間隔、QRS 間隔には影響なし。	適	3815 4.2.1.3.13
呼吸器系及び心血管系	雄ネコ（麻酔下）	静脈内	1, 10, 100 µg/kg	3	100 µg/kg まで呼吸数、心拍数、副交感神経に影響なし。10 µg/kg 以上で平均血圧の低下、血流量の増加。100 µg/kg で交感神経抑制（陽性対照薬リスペリドンより弱い）。	適	[redacted] 4.2.1.3.14
呼吸器系	雄 Crl:CD(SD)ラット	経口	300, 1000	8	1000 mg/kg まで呼吸数、1 回換気量、分時換気量に影響なし。	適	G0007 4.2.1.3.15
内分泌系	雄 SD ラット	経口	0.3, 1, 3, 10	8	10 mg/kg の単回投与後、2 時間をピークとして血中プロラクチン値が増加した（投与 0 時間値の約 2.2 倍）。投与 2 時間後のプロラクチンの増加は用量依存的で、1～10 mg/kg の範囲でプラトーとなった。	不適	6999 4.2.1.3.26 参考資料
内分泌系	雌雄 SD ラット	経口	1, 3, 10	10	1 mg/kg 以上で、雌雄とも血中プロラクチン及びコルチコステロン値が増加した。雄では血中 ACTH も増加した。	不適	7010 4.2.1.3.16
泌尿器系	雄 SD ラット	経口	30, 100	10	100 mg/kg で尿量増加。尿中電解質排泄には影響なし。	不適	6796 4.2.1.3.17
消化器系	胃腸管内輸送能に対する作用：雄 Slc:ddy マウス	経口	30, 100	8-10	100 mg/kg まで影響なし。	不適	6762 4.2.1.3.18
	胆汁分泌に対する作用：雄 Slc:SD ラット	十二指腸内	30, 100				

4. 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ルラシドン

評価対象となる組織	動物種／性別／系統	投与方法	投与量(mg/kg)	動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 記載箇所
消化器系	胃液分泌に対する作用：雄 Slc:SD ラット	十二指腸内	10, 30, 100	8-10	100 mg/kg まで影響なし。	不適	6762 4.2.1.3.18
	胃及び十二指腸粘膜に対する作用：雄 Slc:SD ラット	経口	30, 100				
平滑筋（回腸）	雄 Hartley モルモットの摘出回腸	Isolated tissue bath	0.03, 0.3, 3 µg/mL	3 標本/群	3 µg/mL まで静止張力、アセチルコリン及び塩化バリウムによる収縮反応に影響なし。 3 µg/mL でヒスタミン収縮反応を軽微に抑制。	不適	7604 4.2.1.3.20
平滑筋（輸精管）	雄 Hartley モルモットの摘出輸精管	Isolated tissue bath	0.003 to 3 µg/mL	3 標本/群	3 µg/mL まで静止張力に影響なし。 0.03 µg/mL 以上でノルアドレナリン収縮反応を抑制（IC_{50}＝0.082 µg/mL）。	不適	7605 4.2.1.3.19
心血管系（代謝物 ID-14326、ID-14283）	hERG 発現 HEK293 細胞	In vitro	0.03 to 10 µM	5 細胞/群	代謝物：ID-14326 及び ID-14283 hERG 電流抑制（IC_{50}＝676 nM、821 nM）	適	[redacted] 4.2.1.3.21
呼吸器系及び心血管系（代謝物 ID-14283）	雄ネコ（麻酔下）	静脈内	1, 10, 100 µg/kg	3	代謝物：ID-14283 100 µg/kg まで呼吸の振幅及び呼吸数に影響なし。 10 µg/kg 以上で、一過性の血圧低下、一過性の心拍数増加。	不適	[redacted] 4.2.1.3.22
呼吸器系、心血管系、自律神経系、平滑筋、消化器系（代謝物 ID-11614、ID-15001、ID-15002）	呼吸器系、心血管系、自律神経系：雄ネコ（麻酔下）	静脈内	0.3 to 100 µg/kg	3	代謝物：ID-11614、ID-15001、ID-15002 3 代謝物とも 100 µg/kg まで瞬膜収縮反応（頸部交感神経電気刺激）に影響なし。 ID-11614 は 1 µg/kg 以上で一過性の呼吸停止、顕著な血圧低下、心拍数減少。 ID-15001 及び ID-15002 は 100 µg/mL まで呼吸系、心血管系に影響なし。	不適	6784 4.2.1.3.27 参考資料

4. 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ルラシドン

評価対象となる組織	動物種／性別／系統	投与方法	投与量(mg/kg)	動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 記載箇所
呼吸器系、心血管系、自律神経系、平滑筋、消化器系（代謝物 ID-11614、ID-15001、ID-15002）	平滑筋： 雄 Hartley モルモットの摘出回腸、 雄 Wistar/ST ラットの摘出大動脈	Isolated tissue bath	0.1 to 30 µg/mL	2-4 標本	ID-11614 は摘出回腸において抗ヒスタミン作用、摘出血管において抗ノルアドレナリン作用を示した。 ID-15001 及び ID-15002 は 30 µg/mL まで平滑筋に影響なし。	不適	6784 4.2.1.3.27 参考資料
	消化器系： 雄 SD ラット、 雄 Wistar/ST ラット	静脈内	0.05 0.01（胃酸分泌）	SD：7-12 Wistar：8-12	3 代謝物（ID-11614、ID-15001、ID-15002）とも 0.05 mg/kg で胃液分泌、胆汁分泌に影響なし。		
心血管系（代謝物 ID-11614）	雌雄 Beagle イヌ（麻酔下）	静脈内	1, 10 µg/kg	雌雄各 2	代謝物：ID-11614 10 µg/kg まで PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc に影響なし。	不適	[redacted] 4.2.1.3.23
呼吸器系、心血管系（代謝物 ID-11614）	呼吸器系、心血管系：雄ネコ（麻酔下又は無麻酔）、 雄 Wistar ラット（麻酔下）、雄 JW ウサギ（麻酔下）、雌雄 Beagle イヌ（麻酔下） 摘出器官：雄 Hartley モルモットの摘出心房及び摘出気管、 雄 SD ラットの摘出大動脈、雄 Wistar ラットの摘出横隔膜神経・筋	In vivo： 静脈内又は皮下 In vitro： Isolated tissue bath	1 to 100 µg/kg (IV) 10 µg/kg (SC) 0.1 and/or 1 µg/mL (in vitro)	ネコ：2 to 4 ラット：2 to 15 ウサギ：13 イヌ：2 モルモット：2 to 3 SD：2 Wistar：3	代謝物：ID-11614 麻酔ネコ では 1 µg/kg（静脈内投与）以上で一時的な呼吸停止、血圧下降、心拍数減少。呼吸系、心血管系に及ぼす用量は低い順に、ネコ、ウサギ、イヌであった。 覚醒ネコでは 10 µg/kg (皮下投与)で一般症状および呼吸に影響なし。	不適	6842 4.2.1.3.28 参考資料

5. 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験の概要はモジュール 2.6.2.5 を参照。