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
2.6.4　薬物動態試験の概要文

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文

1. まとめ 9
1.1 分析法 9
1.2 吸収 10
1.2.1 ラット 10
1.2.2 イヌ 10
1.2.3 サル 10
1.3 分布 10
1.3.1 ラット 10
1.3.2 有色ラット 11
1.3.3 サル 11
1.3.4 たん白結合及び血球移行 11
1.3.5 胎盤通過性 12
1.4 代謝 12
1.4.1 非臨床動物種における *in vivo* 代謝試験の全体像及びヒトとの比較 12
1.4.2 ヒト代謝 CYP 同定 14
1.4.3 薬物代謝酵素の誘導 15
1.4.4 薬物代謝酵素の阻害 15
1.5 排泄 16
1.5.1 マウス 16
1.5.2 ラット 16
1.5.3 ウサギ 16
1.5.4 イヌ 16
1.5.5 サル 16
1.5.6 乳汁排泄 17
1.6 薬物動態学的薬物相互作用 17
1.6.1 たん白結合における相互作用 17
1.6.2 トランスポーターを介した相互作用 17
1.6.2.1 膜透過における P-gp 及び BCRP の関与 17
1.6.2.2 肝取り込みにおける OATP1B1 及び OATP1B3 の関与 18
1.6.3 各種トランスポーターに対する阻害作用 18

2. 分析法 18
2.1 標識体 18
2.1.1 被験物質 18

2.1.2　放射能測定法……19
2.2　非標識体……19
2.2.1　被験物質……19
2.2.2　定量分析法（資料 4.2.2.1.01　試験番号[redacted]　参考資料、4.2.2.1.02　試験番号[redacted]、4.2.2.1.03　試験番号[redacted]、4.2.2.1.04　試験番号[redacted]）……19
2.2.2.1　LC-MS/MS 法（表 2.6.5.2-1）……19
2.2.2.2　HPLC 法（表 2.6.5.2-1）……19

3. 吸収……20
3.1　単回投与における血漿または血清中濃度……20
3.1.1　ラット（資料 4.2.2.2.01　試験番号[redacted]　参考資料、4.2.2.2.02　試験番号[redacted]、4.2.2.2.03　試験番号[redacted]）……20
3.1.2　イヌ（資料 4.2.2.2.01　試験番号[redacted]　参考資料、4.2.2.2.06　試験番号[redacted]　参考資料）……23
3.1.3　サル（資料 4.2.2.2.01　試験番号[redacted]　参考資料、4.2.2.2.04　試験番号[redacted]）……25
3.1.4　各種動物とヒトとの曝露比較……28
3.2　反復投与における血清中濃度（資料 4.2.2.2.05　試験番号[redacted]）……28

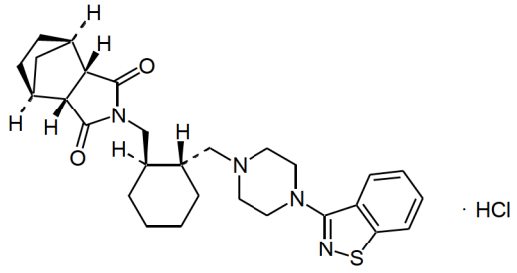
4. 分布……29
4.1　組織中分布……29
4.1.1　ラットにおける単回経口投与後の組織中放射能濃度（資料 4.2.2.3.01　試験番号[redacted]）……29
4.1.2　ラットにおける反復経口投与後の組織中放射能濃度（資料 4.2.2.2.05　試験番号[redacted]）……29
4.1.3　有色ラットにおける単回経口投与後の組織中放射能濃度（資料 4.2.2.3.01　試験番号[redacted]）……29
4.1.4　有色ラットにおける反復経口投与後の組織中放射能濃度（資料 4.2.2.2.05　試験番号[redacted]）……30
4.1.5　サルにおける単回経口投与後の組織中放射能濃度（資料 4.2.2.2.04　試験番号[redacted]）……30
4.2　たん白結合……31
4.2.1　ルラシドンのたん白結合（資料 4.2.2.3.02　試験番号[redacted]）……31
4.2.2　活性代謝物のたん白結合（資料 4.2.2.3.03　試験番号[redacted]）……31
4.3　血球移行（資料 4.2.2.3.02　試験番号[redacted]）……31
4.4　胎盤通過性（資料 4.2.2.2.03　試験番号[redacted]）……31

5. 代謝（動物種間の比較）……32

5.1　推定代謝経路 32
5.2　*In vitro* 代謝（資料 4.2.2.4.01　試験番号[redacted]　参考資料、4.2.2.4.14　試験番号 X1K09　参考資料） 35
5.3　*In vivo* 代謝 35
5.3.1　非臨床動物種における *in vivo* 代謝試験の全体像 35
5.3.2　マウス（資料 4.2.2.4.02　試験番号 6645-184、4.2.2.4.03　試験番号[redacted]、4.2.2.4.04　試験番号[redacted]　参考資料） 36
5.3.3　ラット（資料 4.2.2.4.04　試験番号[redacted]　参考資料、4.2.2.4.05　試験番号 6645-183、4.2.2.4.15　試験番号 X1K08　参考資料） 37
5.3.4　ウサギ（資料 4.2.2.4.06　試験番号 6645-187） 37
5.3.5　イヌ（資料 4.2.2.4.04　試験番号[redacted]　参考資料、4.2.2.4.07　試験番号 6645-185） 38
5.3.6　サル（資料 4.2.2.4.04　試験番号[redacted]　参考資料、4.2.2.4.08　試験番号 6645-186、4.2.2.4.16　試験番号[redacted]　参考資料） 38
5.3.7　各種動物とヒトの代謝物比較（イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン、資料 4.2.2.4.03　試験番号[redacted]） 38
5.3.8　各種動物とヒトの代謝物比較（カルボニル ^{14}C 標識ルラシドン） 41
5.4　ヒト代謝 CYP 同定 44
5.4.1　ヒト CYP 発現系を用いた検討（資料 5.3.2.2.01　試験番号 6645-129） 44
5.4.2　CYP 活性との相関解析ならびに化学阻害剤を用いた検討（資料 5.3.2.2.01 試験番号 6645-129） 44
5.4.3　抗 CYP 抗体を用いた検討（資料 5.3.2.2.02　試験番号[redacted]　参考資料） 45
5.4.4　活性代謝物 ID-14283 の代謝 CYP 同定（資料 5.3.2.2.03　試験番号[redacted]） 45
5.5　薬物代謝酵素の誘導 45
5.5.1　ラットにおける *in vivo* 酵素誘導（資料 4.2.2.4.11　試験番号 6645-126） 45
5.5.2　ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 酵素誘導（資料 5.3.2.2.04　試験番号[redacted]） 45
5.6　薬物代謝酵素の阻害（資料 5.3.2.2.05　試験番号[redacted]　参考資料、5.3.2.2.06　試験番号 6645-128　参考資料、5.3.2.2.13　試験番号[redacted]　参考資料） 46
6.　排泄 47
6.1　尿、糞及び胆汁中放射能排泄 47
6.1.1　マウス単回投与（資料 4.2.2.4.02　試験番号 6645-184） 47
6.1.2　ラット単回投与（資料 4.2.2.2.03　試験番号[redacted]、4.2.2.4.05　試験番号 6645-183） 47
6.1.3　ラット反復投与（資料 4.2.2.2.05　試験番号[redacted]） 48
6.1.4　ラット腸肝循環（資料 4.2.2.5.01　試験番号[redacted]） 48

6.1.5　ウサギ単回投与（資料 4.2.2.4.06　試験番号 6645-187）.....48
6.1.6　イヌ単回投与（資料 4.2.2.4.07　試験番号 6645-185）.....48
6.1.7　サル単回投与（資料 4.2.2.2.04　試験番号 [redacted]、4.2.2.4.08　試験番号 6645-186）.....49
6.2　乳汁排泄（資料 4.2.2.2.03　試験番号 [redacted]）.....50
7. 薬物動態学的薬物相互作用.....50
7.1　たん白結合における相互作用（資料 5.3.2.2.07　試験番号 X1K01）.....50
7.2　トランスポーターを介した相互作用.....51
7.2.1　膜透過における P-gp 及び BCRP の関与（資料 5.3.2.2.08　試験番号 [redacted] 参考資料、5.3.2.2.09　試験番号 [redacted]）.....51
7.2.2　肝取り込みにおける OATP1B1 及び OATP1B3 の関与（資料 5.3.2.2.09　試験番号 [redacted]、資料 5.3.2.2.12　試験番号 [redacted]）.....51
7.2.3　各種トランスポーターに対する阻害作用（資料 5.3.2.2.10　試験番号 [redacted]、5.3.2.2.11　試験番号 [redacted]）.....52
8. その他の薬物動態試験.....53
9. 考察及び結論.....54
10. 図表.....58

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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the serum (plasma) drug concentration time curve	血清（血漿）中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24hr}	AUC from zero time to 24 hours	0～24 時間の AUC
$AUC_{0-\infty}$	AUC from zero time to infinity	0～無限大の AUC
AUC_{0-t}	AUC from time 0 to last measurement	0～最終測定時点の AUC
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	--
BLQ	Below limit of quantification	定量下限未満
BSEP	Bile Salt Export Pump	--
Cl	Clearance	クリアランス
Cl_p	Clearance of plasma	血漿クリアランス
C_{max}	Maximum measured serum (plasma) drug or metabolite concentration	薬物または代謝物の最高血清（血漿）中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Concentration of the drug that inhibits binding of a ligand by 50%	50%阻害濃度
kel	Elimination rate constant	消失速度定数
K_i	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LSC	Liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion	--
MDR1	Multi-drug resistance 1	--
MRM	Multiple reaction monitoring	--
ND	Not detected	検出せず
OAT	Organic Anion Transporter	--
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	--
OCT	Organic Cation Transporter	--

PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	半減期
T_{max}	Time of the first occurrence of Cmax	最高血漿（血清）濃度到達時間
Vd_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
V_z	Volume of distribution during the elimination phase	消失相における見かけの分布容積

1. まとめ

ルラシドンの動物での体内動態を検討する目的で、薬効薬理試験あるいは毒性試験で使用されている動物種である、CD-1 マウス（以下、マウス）、SD 系ラット（以下、ラット）、Long-Evans 系有色ラット（以下、有色ラット）、ニュージーランドホワイト系ウサギ（以下、ウサギ）、ビーグル犬（以下、イヌ）及びカニクイザル（以下、サル）に、非標識ルラシドンあるいは ^{14}C 標識ルラシドンを投与して、吸収・分布・代謝・排泄について検討した。経口投与の場合は、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して、静脈内投与の場合は、リン酸水溶液と PEG の混合液あるいはエタノール・PEG・水の混合液に溶解して投与した。また、ヒト試料（血清、血液、肝ミクロソーム、肝細胞）、ヒト CYP 発現系ミクロソーム、ヒト-トランスポーター発現細胞あるいは Caco-2 細胞を用いて、たん白結合、血球移行性、代謝に関与する CYP の同定、CYP 誘導、CYP 阻害、膜透過や肝取り込みにおけるトランスポーターの関与、及びトランスポーター阻害について、*in vitro* 系で検討した。

1.1 分析法

ルラシドンの主要な代謝反応として、シクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂があることから（図 2.6.4. 1-3）、薬物動態試験においては 2 種類の ^{14}C 標識体（イソチアゾリル ^{14}C 標識（図 2.6.4. 1-1）及びカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン（図 2.6.4. 1-2）を用いた。

図 2.6.4. 1-1　イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンの構造式（* : ^{14}C の標識位置）

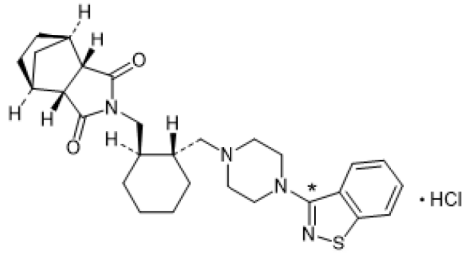
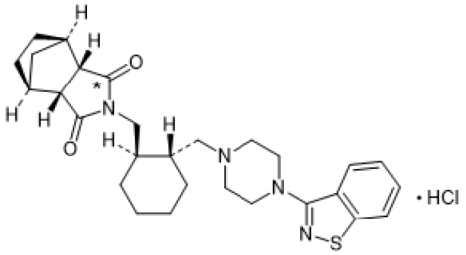


図 2.6.4. 1-2　カルボニル ^{14}C 標識ルラシドンの構造式（* : ^{14}C の標識位置）



標識化合物を用いた試験における放射能の測定は、試料調製後、LSC 法で測定した。別途、ラット、イヌ、及びサルの血漿または血清中ルラシドン濃度及び代謝物濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法または HPLC 法により定量した。

1.2　吸収

1.2.1　ラット

絶食下雄性ラットにルラシドン 2、10、50 mg/kg 単回経口投与後、血漿中未変化体濃度は 0.6～1 時間に T_{max} に達した。C_{max} はそれぞれ 14.2、76.4、240 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 35.3、176、515 ng·hr/mL であった。生物学的利用率は、2、10、50 mg/kg でそれぞれ 6.8%、6.7%、3.7%であった。非絶食下雄性ラットに 1、10、100 mg/kg 単回経口投与後、血清中未変化体濃度は 0.5～1 時間に T_{max} に達した。$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 12.7、284.2、3280.2 ng·hr/mL であり、10～100 mg/kg では用量比にほぼ比例して増加した。C_{max} は 1～100 mg/kg で用量比に応じた増加が認められた。生物学的利用率は、1、10、100 mg/kg でそれぞれ 4.9%、11.5%、12.0%であった。

非絶食下雌性ラットにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg を単回経口投与後の血清中未変化体濃度は 0.5 時間に T_{max} に達した。$AUC_{0-\infty}$は 653.0 ng·hr/mL であり、雄性ラット（284.2 ng·hr/mL）の約 2.3 倍高く、性差が認められた。

1.2.2　イヌ

絶食下雄性イヌにルラシドン 2、10、50 mg/kg 単回経口投与後、血漿中未変化体濃度は 0.5～0.7 時間に T_{max} に達した。C_{max} はそれぞれ 68.8、148、132 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 254、438、993 ng·hr/mL であった。2～50 mg/kg の用量範囲で、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$共に増加比率は用量比 25 倍より低く、吸収の飽和が示唆された。生物学的利用率は、2、10、50 mg/kg でそれぞれ 12%、4.2%、1.9%であった。

1.2.3　サル

絶食下雌性サルにルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与後、血漿中未変化体濃度は 3.0 時間に T_{max} に達した。C_{max} は 11.8 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 43.3 ng·hr/mL、生物学的利用率は 0.80%であった。絶食下及び非絶食下の雄性サルにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンを 20 mg/kg で経口投与した。非絶食時における血清中未変化体濃度の T_{max} は 4.0 時間であり、絶食時（5.3 時間）と同程度であったが、C_{max} 及び AUC は絶食時のそれぞれ 3.1 倍及び 3.3 倍であり、食後投与にすることで吸収が増加して曝露が上昇する食餌の影響が認められた。絶食時及び非絶食時の生物学的利用率はそれぞれ 0.35%及び 1.16%であった。

1.3　分布

1.3.1　ラット

雄性ラットに、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与後の組織中放

射能濃度を組織摘出法により検討した。組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与後 2 時間に最高濃度に達した。投与後 2 時間における組織中濃度は、消化管以外では、肝臓、副腎、腸間膜リンパ節、腎臓中の濃度が血清中濃度の 7～18 倍と高かった。ほとんどの組織中濃度は血清中濃度より高かったが、脳及び脊髄中濃度は血清中濃度の 0.5～0.7 倍であった。その後、組織中濃度は経時的に減少したが、血漿中濃度の減少に比べ遅かった。投与後 168 時間の組織中濃度はほとんどの組織でそれぞれの最高濃度の 1/10 以下に低下したが、副腎、脾臓、腸間膜リンパ節、甲状腺、精巣では比較的高い放射能が認められた。14 日間反復経口投与時においても、またカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン単回投与時においても分布傾向は類似していた。

1.3.2　有色ラット

雄性有色ラットに、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与後、メラニン含有組織である眼球及び皮膚における放射能濃度を組織摘出法により検討した。投与後 2 時間における眼球中濃度は血清中濃度の 8 倍であり、白色ラットに投与後 2 時間の眼球中濃度と比べると、約 19 倍高かった。眼球中濃度は投与後 24 時間、168 時間において大きな変化は認められなかったが、投与後 3 ヵ月では濃度は最高濃度の約 1/6 にまで低下した。皮膚中濃度は多くの時点で有色部位の濃度が白色部位の濃度を上回り、投与後 2 時間以降、経時的に減少した。14 日間反復経口投与時においても、またカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン単回投与時においても分布傾向は類似していた。

1.3.3　サル

雄性サルに、イソチアゾリル ^{14}C 標識またはカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン 20 mg/kg 単回経口投与後の組織中放射能濃度を組織摘出法により検討した。組織中濃度は投与後 4 時間または 24 時間に最高濃度となり、投与後 4 時間の組織中濃度は、消化管及び膀胱以外では、肝臓、腎臓、リンパ節、網膜で血清中濃度の 3～20 倍と高かった。その後、組織中濃度は投与後 168 時間にかけて減少したが、網膜中には投与後 168 時間においても高濃度の放射能が認められた。以上の結果及び有色ラットでの成績より、放射性成分はメラニン含有組織に高い親和性を示し高濃度となるが、その放射能濃度は経時的に減少することが明らかとなった。

1.3.4　たん白結合及び血球移行

ルラシドンのたん白結合率は、マウス血清で 99.8%以上、ラット血清で 99.9%以上、モルモット血清で 99.6～99.7%、イヌ血清で 99.7%以上、サル血清で 99.6%以上、ヒト血清で 99.8%以上と高かった。いずれの動物種においても、100～1000 ng/mL の濃度範囲で、たん白結合率に変動は認められなかった。また、ヒト血清アルブミン及びヒト α_1-酸性糖たん白への結合率はそれぞれ 99.1%～99.2%、99.6%～99.7%であり、ルラシドンはヒト血清中で両方のたん白に結合していると考えられた。血球移行率は、マウスで 11.4%、ラットで 15.3%、

モルモットで 24.1%、イヌで 15.5%、サルで 21.1%、ヒトで 9.0%と、どの種においても移行率は低かった

活性代謝物である ID-14283 及び ID-14326 についてもたん白結合を検討した。イヌ血清中で ID-14283 の結合率は 99.1%～99.2%、ID-14326 の結合率は 99.3%であり、ヒト血清中で ID-14283 の結合率は 98.8%～98.9%、ID-14326 の結合率は 98.8%～99.0%であった。

1.3.5　胎盤通過性

妊娠 12 日目及び 20 日目の雌性ラットに、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg を単回経口投与し、胎盤通過性を検討した。

妊娠 12 日目のラットでは、投与後 2、6、24 時間の胎児中放射能濃度は母動物の血清中放射能濃度と同程度であり、母動物血清中濃度の減少に伴い胎児中濃度は低下した。妊娠 20 日目のラットでは、胎児組織中（血液、脳、腎臓、肝臓）に放射能が認められたものの母動物の対応する組織中濃度に比べ低く、また、妊娠 12 日目と同様に、母動物血清中濃度の減少に伴い各胎児組織中濃度は低下した。

1.4　代謝

1.4.1　非臨床動物種における *in vivo* 代謝試験の全体像及びヒトとの比較

ルラシドンは、動物体内で非常によく代謝され、その代謝経路としては、ノルボルナン骨格の水酸化、シクロヘキサン環の水酸化、シクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂、イソチアゾリル環の S-酸化、ならびに N-S 結合の開裂及びそれに続く S-メチル化が示唆された（図 2.6.4. 1-3）。更に、生体内ではこれらの代謝反応の種々の組み合わせで複数回生じることにより広範な代謝を受け、^{14}C 標識ルラシドンを投与した動物（ヒトを含む）の糞以外の生体試料に占める未変化体の割合は低く、複雑で多種多様な代謝物が検出された。動物における主要な代謝物の概要を表 2.6.4. 1-1 及び表 2.6.4. 1-2 に示す。ルラシドンは全ての動物種で広範な代謝を受けること、循環血中の代謝物組成は全ての動物種で定性的に同様であることが示唆された。

図 2.6.4. 1-3 ルラシドンの推定代謝反応

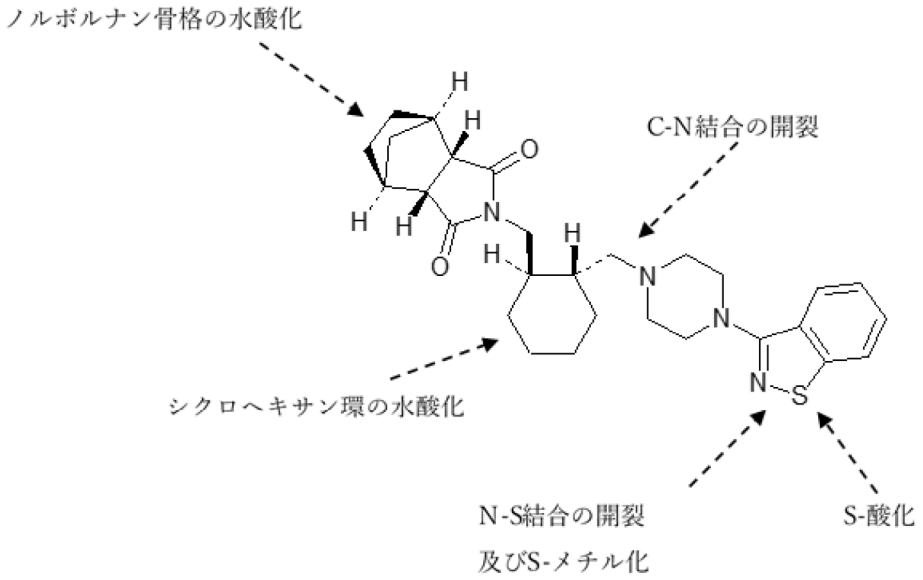


表 2.6.4. 1-1　血漿あるいは血清中の主要な代謝物

動物種	主要な代謝物
マウス	ID-11614、ID-14283、ID-14324、ID-20219、ID-20220、ID-20222、ID-20222 isomer、M4、M22、dioxy-M21 isomer、hydroxyl-keto-ID-15002、keto-ID-15002、mono-oxy-lurasidone-glucuronide
ラット	ID-11614、ID-14283、ID-14326、ID-15001、ID-15002、ID-20219、ID-20220、M4、dioxy-lurasidone isomer
ウサギ	数種の di-OH 体、ID-14283、ID-20220
イヌ	ID-14283、ID-14323、ID-14324、ID-14326、ID-20221、ID-20222
サル	ID-15001、ID-20219、ID-20220

詳細については、5 代謝（動物種間の比較）を参照

表 2.6.4. 1-2　尿、糞及び胆汁中の主要な代謝物

動物種	主要な代謝物		
	尿	胆汁	糞
マウス	ID-15002、ID-20220、ID-20220-glucuronide		未変化体
ラット	ID-15002、ID-20220、M4	dioxy-M21 isomers、ID-14283、M22、m/z 541 及び 557 の代謝物	未変化体
イヌ	ID-15001、ID-20220	M22、ID-20219 のグルクロン酸抱合体	未変化体
サル	ID-15001、ID-15002、ID-20220	dioxy-ID-14324 isomers、m/z 541 及び 557 の代謝物	未変化体

詳細については、5 代謝（動物種間の比較）を参照

イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンを 40 mg の投与量でヒトに単回経口投与した時、ルラシドンは広範な代謝を受け、未変化体の曝露量は、薬物由来の総放射能の曝露量の 11.42%であった。ヒト血清中で同定された全ての代謝物は、非臨床試験動物種の 1 種以上において検出され、ヒト特有代謝物は認められなかった。ヒト血清中で最も比率の多い放射性成分は、未変化体のルラシドンであり、総放射能 AUC の 10%（医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス、ICH M3（R2））を超える代謝物は存在しなかった。

カルボニル ^{14}C 標識ルラシドンを 40 mg の投与量でヒトに単回経口投与した時、ルラシドンは広範な代謝を受け、未変化体の曝露量は、薬物由来の総放射能の曝露量の 8.6%であった。ヒト血清中で同定された全ての代謝物は、非臨床試験動物種の 1 種以上において検出され、ヒト特有代謝物は認められなかった。2 種の代謝物（ID-20219 及び ID-20220）については、ヒト血清中に総放射能 AUC の 10%を超える割合で存在しており、ヒトでの主要な代謝物であった。これらの主要な代謝物について、マウス、ラット及びイヌ（主要な毒性試験の動物種）の TK 試験での AUC と、ヒトに 120 mg で投与した時の AUC を比較した結果、全ての動物種において、両代謝物の AUC は、ヒトでの AUC と同程度以上の曝露（量）が担保されていることが確認された。従って、各毒性試験において、ヒトでの主要な代謝物（ID-20219 及び ID-20220）の適切な安全性評価ができているものと考えられる。

1.4.2　ヒト代謝 CYP 同定

10 種のヒト CYP 発現系ミクロソームを用いて、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンの代謝活性を検討した結果、CYP3A4 による未変化体の減少速度が最も大きかった。CYP 分子種の代謝活性の比率が異なる 12 ロットのヒト肝ミクロソームを用いて、ルラシドンの代謝活性と代表的 CYP 分子種の代謝活性との相関を調べた結果、未変化体の減少速度は、

CYP3A4 及び CYP2B6 活性との間に相関が認められたが、その他の分子種との間には相関が認められなかった。次いでヒト肝ミクロソームによるルラシドンの代謝に及ぼす CYP 阻害剤の影響を検討した結果、オルフェナドリン（CYP2B6 阻害剤）では阻害効果を示さなかったが、トロレアンドマイシン（CYP3A4 阻害剤）により顕著に阻害された。更に、ヒト肝ミクロソームを用いて、ルラシドンの代謝に及ぼす抗 CYP 抗体の影響を検討した結果、ルラシドンの代謝は抗 CYP3A4 抗体により顕著に阻害された。以上のように、*in vitro* の検討においてルラシドンは主として CYP3A4 によって代謝されることが示唆された。

活性代謝物 ID-14283 の代謝 CYP 同定についても検討した結果、ID-14283 は主として CYP3A4 で代謝されることが示唆された。

1.4.3　薬物代謝酵素の誘導

雄性ラットにルラシドンを 10 mg/kg で単回、及び 10、100 mg/kg で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、肝薬物代謝酵素系への影響について検討した。その結果、相対肝重量、アミノピリン脱メチル化酵素活性、アニリン水酸化酵素活性及び UDP グルクロン酸転移酵素活性に変動は認められなかった。

ヒト新鮮肝細胞にルラシドン（0.03、0.3、3 及び 10 µmol/L）を 1 日 1 回 3 日間添加したところ、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の酵素活性、ならびに CYP2B6 の mRNA 量にほとんど影響を及ぼさなかった。また、10 µmol/L のルラシドンは、CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 量を上昇させたものの（各々5.54 及び 2.65 倍）、これらの上昇率はポジティブコントロール（オメプラゾール及びリファンピン）の 15%未満（各々1.22%及び 14.1%）であった。以上の結果から、10 µmol/L までのルラシドンは CYP 酵素に対する誘導能はほとんどないものと考えられた。

1.4.4　薬物代謝酵素の阻害

代表的な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の酵素活性に対するルラシドンあるいは代謝物（ID-14283、ID-20219 及び ID-11614）の影響を、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。ルラシドンの CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 活性に対する IC_{50} はそれぞれ 6.3、7.4 及び 5.9 µmol/L であり、それら以外については、21 µmol/L 以上であった。ID-14283 の CYP2C9 活性に対する IC_{50} は 6.3 µmol/L であった。ID-20219 及び ID-11614 では、いずれの CYP 分子種に対しても IC_{50} は 25 µmol/L 以上であった。また、ルラシドン及び ID-14283 は 10 µmol/L で CYP3A4 活性に対して、ルラシドンは 30 µmol/L 以上で CYP2B6 活性に対して、それぞれわずかに時間依存的な阻害能を示した。

ルラシドンが最も低い IC_{50} を示した CYP2C19（5.9 µmol/L）を例に、薬物動態学的相互作用のリスクについて、ガイドライン（医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン、2018 年）を用いて評価したところ、臨床相互作用試験は不要と判定された。

1.5　排泄

1.5.1　マウス

雄性マウスに、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 50 mg/kg を単回経口投与後 24 時間までに尿、糞中に投与放射能の約 90%が排泄され、排泄は速やかであった。投与後 168 時間までに尿中に投与放射能の 12.0%、糞中に 80.6%が排泄され、主排泄経路は糞中であった。

1.5.2　ラット

無処置の雄性ラットにイソチアゾリル ^{14}C 標識またはカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン 50 mg/kg 単回投与後 168 時間までに、尿中にそれぞれの投与放射能の 13.7%及び 12.6%、糞中にそれぞれ 78.8%及び 83.3%が排泄され、主排泄経路は糞中であった。14 日間反復経口投与及び雌性ラットにおいても同様であった。胆汁導出ラットでは、イソチアゾリル ^{14}C 標識またはカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン 50 mg/kg 単回投与後 48 時間までに、尿中にそれぞれの投与放射能の 15.0%及び 10.4%、糞中にそれぞれ 41.7%及び 42.9%、胆汁中にそれぞれ 32.6%及び 25.0%が排泄された。この結果より、ラットに単回経口投与後の消化管からの吸収率は、尿中、胆汁中への排泄率の合計 35.4%～47.6%以上であると考えられた。

雄性ラットで腸肝循環を検討した結果、胆汁に排泄された放射能のうち約 12%が消化管より再吸収されると考えられた。

1.5.3　ウサギ

雌性ウサギに、イソチアゾリル ^{14}C 標識またはカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン 50 mg/kg 単回経口投与後 168 時間までに、尿中にそれぞれの投与放射能の 9.72%及び 10.3%、糞中にそれぞれ 78.9%及び 80.4%が排泄され、主排泄経路は糞中であった。

1.5.4　イヌ

雄性イヌに、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 50 mg/kg を単回経口投与後の放射能の排泄率を検討した。無処置のイヌでは、投与後 168 時間までに尿中に投与放射能の 10.5%、糞中に 82.7%が排泄され、主排泄経路は糞中であった。胆汁導出イヌでは、投与後 168 時間までに尿中に投与量の 9.48%、糞中に 69.0%、胆汁中に 12.3%が排泄された。この結果より、イヌに単回経口投与後の消化管からの吸収率は、尿中、胆汁中への排泄率の合計約 22%以上であると考えられた。

1.5.5　サル

雄性サルに、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 20 mg/kg 単回経口投与後 168 時間までに尿中に投与放射能の 11.4%～15.5%、糞中に 70.4%～80.7%が排泄され、放射能は主に糞中に排泄された。カルボニル ^{14}C 標識においても同様であった。胆汁導出サルでは、投与後 96 時間までに尿中に投与放射能の 10.8%、糞中に 57.9%、胆汁中に 23.8%が排出された。