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（表 2.6.5.5-6）。

4.2　たん白結合

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]）

ヒト及び各種動物の血清、ならびにヒト血清アルブミン溶液（40 mg/mL）、ヒト α_1-酸性糖たん白溶液（0.8 mg/mL）にイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンを添加し、ルラシドンの血清中たん白結合率について *in vitro* 平衡透析法で検討した。

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（表 2.6.5.6-1）。

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]）

活性代謝物である ID-14283 及び ID-14326 をヒト及びイヌ血清に添加し、各代謝物の血清中たん白結合率について *in vitro* 平衡透析法で検討した。

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（表 2.6.5.6-2）。

4.3　血球移行（資料 4.2.2.3.02　試験番号[redacted]）

ヒト及び各種動物の血液にイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンを添加し、ルラシドンの血球移行について *in vitro* で検討した。

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（表 2.6.5.6-1）。

4.4　胎盤通過性（資料 4.2.2.2.03　試験番号[redacted]）

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（表 2.6.5.7-1）。

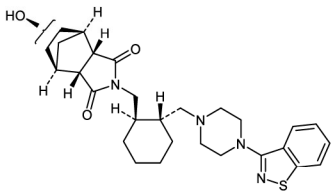
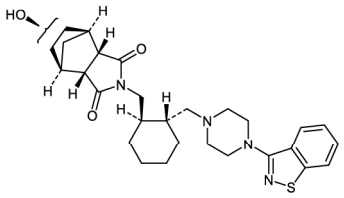
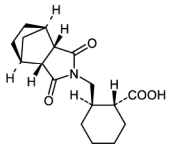
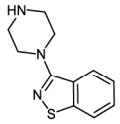
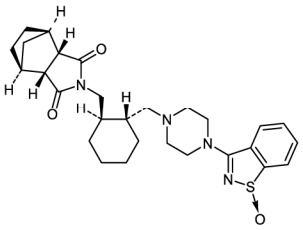
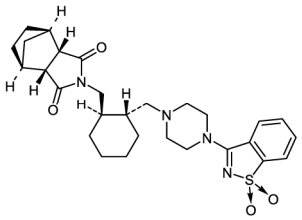
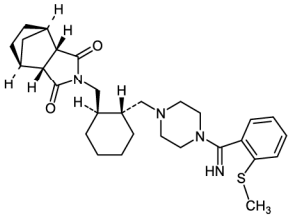
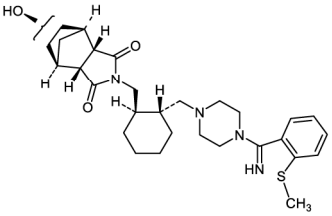
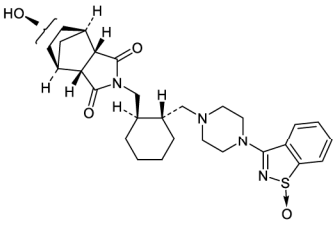
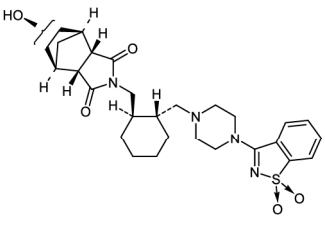
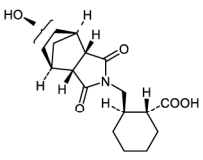
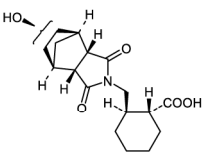
5. 代謝（動物種間の比較）

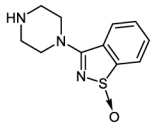
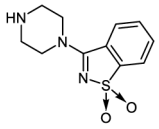
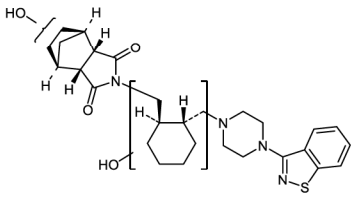
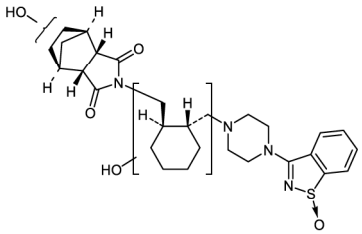
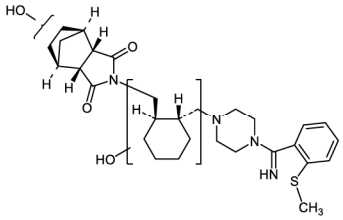
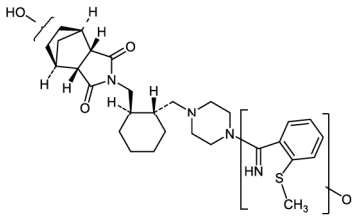
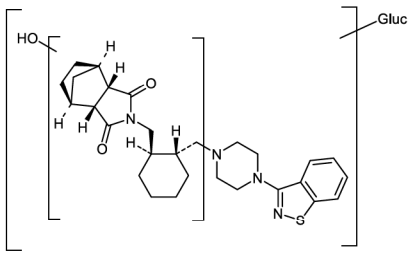
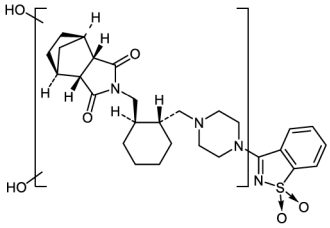
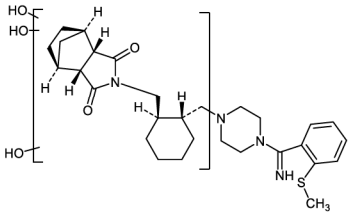
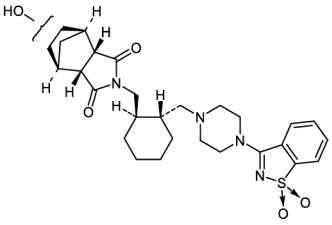
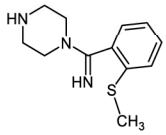
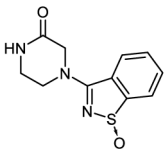
5.1 推定代謝経路

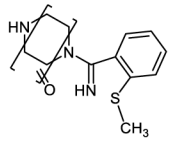
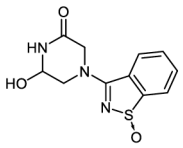
ルラシドンは、動物体内で非常によく代謝され、その代謝経路としては、ノルボルナン骨格の水酸化、シクロヘキサン環の水酸化、シクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂、イソチアゾリル環の S-酸化、ならびに N-S 結合の開裂及びそれに続く S-メチル化が示唆された（図 2.6.4. 1-3）。更に、生体内ではこれらの代謝反応の種々の組み合わせで複数回生じることにより広範な代謝を受け、^{14}C 標識ルラシドンを投与した動物（ヒトを含む）の糞以外の生体試料に占める未変化体の割合は低く、複雑で多種多様な代謝物が検出された。以下に示す動物 *in vivo* 代謝における主要な代謝物（5.3.2-5.3.6）の概要を表 2.6.4. 1-1（血漿あるいは血清中の主要な代謝物組成）及び表 2.6.4. 1-2（尿、糞及び胆汁中の主要な代謝物組成）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。

各々の代謝物の構造を図 2.6.4. 5-1 に示した。主な代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-20219、ID-11614、ID-14324、ID-14323、M21、M22、ID-20221、ID-20222、ID-20220、M4、ID-15002 及び ID-15001）については、合成標品との HPLC での共クロマトグラフィーならびに MS スペクトルの比較により構造を同定した。一部の高次代謝物（Dioxy-lurasidone isomers、Dioxy-ID-14324 isomers、Dioxy-M21 isomers、Mono-oxy-lurasidone-glucuronide、Dioxy-ID-14323 isomers、Trioxy-M21、ID-20222 isomer、*N*-dealkyl-M21、Keto-ID-15002、Keto-*N*-dealkyl-M21 及び Hydroxy-keto-ID-15002）については、MS/MS フラグメンテーションから、構造を推定した。

図 2.6.4. 5-1　ルラシドンの代謝物の化学構造

ID-14283 （exo-OH） a、c 	ID-14326 （endo-OH） a、c 
ID-20219 b、c 	ID-11614 c 
ID-14324 c 	ID-14323 c 
M21 c 	M22 （exo-OH） c 
ID-20221 （exo-OH） c 	ID-20222 （exo-OH） c 
ID-20220 （exo-OH） b、c 	M4 （endo-OH） c 

ID-15002 [c] 	ID-15001 [c] 
Dioxy-lurasidone isomers [d] 	Dioxy-ID-14324 isomers [d] 
Dioxy-M21 isomers [d]  or 	
Mono-oxy-lurasidone-glucuronide [d] 	Dioxy-ID-14323 isomers [d] 
Trioxy-M21 [d] 	ID-20222 isomer [d] 
N-dealkyl-M21 [d] 	Keto-ID-15002 [d] 

Keto-*N*-dealkyl-M21 [d]	Hydroxy-keto-ID-15002 [d]
	

a　薬理活性のある代謝物
b　ヒトに ^{14}C 標識体を投与後の血清中総放射能 AUC の 10%を超える割合で存在する代謝物
c　合成標品あり
d　合成標品なし

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）

イソチアゾリル ^{14}C 標識あるいはカルボニル ^{14}C 標識ルラシドンを基質として、ヒト及び各種動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル）の肝ミクロソーム及び凍結肝細胞で生成する代謝物を調べた。その結果、水酸化体（ID-14283）、S-酸化体（ID-14324）、水酸化と S-酸化を受けた代謝物（ID-20221、ID-20222）、N-S 結合の開裂後に S-メチル化を受けた代謝物（M21）、ならびに開裂体（ID-11614、ID-20219）が検出された（表 2.6.5.8-1、2.6.5.8-2）。ヒトで生成した全ての代謝物は、少なくとも一つ以上の動物種において生成が認められた。なお、肝ミクロソーム中での代謝安定性には種差が認められ、イヌ＞ヒト＞ラット＞マウス≒ウサギ≒サルの順で安定であった（資料 4.2.2.4.14　試験番号 X1K09　参考資料）。

5.3　*In vivo* 代謝

5.3.1　非臨床動物種における *in vivo* 代謝試験の全体像

イソチアゾリル ^{14}C 標識あるいはカルボニル ^{14}C 標識ルラシドンを各種動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル）に経口投与し、代謝物組成を検討した。試験の全体像を表 2.6.4. 5-1 に示す。また、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。

表 2.6.4. 5-1　非臨床動物種における *in vivo* 代謝試験の全体像

動物種	性	処置	^{14}C 標識位置	投与量（mg/kg）	測定試料	資料
マウス	雄	無処置	イソチアゾリル	50	血清、尿、糞	4.2.2.4.02　試験番号 6645-184、4.2.2.4.03　試験番号[redacted]
	雄	無処置	カルボニル	10	血漿、尿、糞	4.2.2.4.04　試験番号[redacted]
ラット	雄	無処置 胆汁導出	イソチアゾリル	50	血清、尿、糞、胆汁	4.2.2.4.05　試験番号 6645-183
	雄	無処置	イソチアゾリル	10	血清、尿、組織	4.2.2.4.15　試験番号 X1K08
	雄 雌	無処置 胆汁導出	カルボニル	10、50	血漿、尿、糞、胆汁	4.2.2.4.04　試験番号[redacted]
	雄	無処置	カルボニル	10	血清、尿、組織	4.2.2.4.15　試験番号 X1K08
ウサギ	雌	無処置	イソチアゾリル及びカルボニル	50	血清	4.2.2.4.06　試験番号 6645-187
イヌ	雄	無処置 胆汁導出	イソチアゾリル	50	血清、尿、糞、胆汁	4.2.2.4.07　試験番号 6645-185
	雄 雌	胆汁導出	カルボニル	10	血漿、尿、糞、胆汁	4.2.2.4.04　試験番号[redacted]
サル	雄	無処置 胆汁導出	イソチアゾリル	20	血清、尿、糞、胆汁	4.2.2.4.08　試験番号 6645-186
	雄	胆汁導出	カルボニル	50	血漿、尿、糞、胆汁	4.2.2.4.04　試験番号[redacted]、4.2.2.4.16　試験番号[redacted]

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）

雄性マウスにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンを 50 mg/kg の用量で単回経口投与し、代謝物組成を検討した。ラジオ HPLC 分析では、未変化体以外に、血清中に 47 本、尿中に 28 本、糞中に 30 本の放射性成分のピークが認められ、ルラシドンが広範な代謝を受けることが示された。血清中の主要な代謝物としては、ID-11614（総放射能濃度の AUC $_{(0\text{-}t)}$ の 3.4%）、mono-oxy-lurasidone-glucuronide/ID-14283（3.0%）、Dioxy-M21-1（3.0%）及び keto-ID-15002/hydroxy-keto-ID-15002（2.8%）が検出された（表 2.6.5.9-3）。尿中の主要な代謝物は ID-15002（投与した総放射能量の 1.37%）であり、未変化体は検出されなかった。糞中では未変化体が主要な放射性成分（4.92%）であった（表 2.6.5.9-4）。

雄性マウスにカルボニル ^{14}C 標識ルラシドンを 10 mg/kg の用量で単回経口投与した時、血漿中の代謝物としては ID-20220、M4/ID-20222、ID-20219、ID-20222 isomer/M22、ID-14324 及び ID-14283 等が検出された（表 2.6.5.9-2）。尿中では ID-20220 及びその glucuronide、糞中では未変化体が主要な放射性成分であった。

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）

雄性ラットにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンを 50 mg/kg の用量で単回経口投与し、代謝物組成を検討した。ラジオ HPLC 分析では、未変化体以外に、血清中に 44 本、尿中に 26 本、胆汁中に 28 本、糞中に 12 本の放射性成分のピークが認められ、ルラシドンが広範な代謝を受けることが示された。血清中の主要な代謝物としては、ID-11614（総放射能濃度の $AUC_{(0-t)}$ の 3.6%）、ID-15001（3.3%）、dioxy-lurasidone isomer（2.9%）、ID-15002（2.8%）及び ID-14283（2.3%）が検出された（表 2.6.5.9-5）。尿中の主要な代謝物は ID-15002（投与した総放射能量の 3.27%）であり、未変化体は検出されなかった。胆汁中の主要な代謝物は dioxy-M21 isomers（3.47%及び 3.03%）、M22（2.44%）及び ID-14283（2.26%）であり、未変化体は検出されなかった。糞中での主要な放射性成分は、未変化体（24.2%）であった（表 2.6.5.9-6）。

雌雄ラットにカルボニル ^{14}C 標識ルラシドンを 10 mg/kg の用量で単回経口投与した時、血漿中の代謝物としては ID-14283、ID-14326、ID-20219、M4 及び ID-20220 等が検出された（表 2.6.5.9-2）。雄性ラットにカルボニル ^{14}C 標識ルラシドンを 50 mg/kg の用量で単回経口投与した時、尿中では ID-20220 及び M4、胆汁中では m/z 541 及び 557 の代謝物、糞中では未変化体が主要な放射性成分であった。

また、雄性ラットにイソチアゾリルあるいはカルボニル ^{14}C 標識ルラシドンを 10 mg/kg の用量で単回経口投与した時、薬効標的部位である大脳中では未変化体及び活性代謝物 ID-14283 が主要な放射性成分であり、ルラシドン及び代謝物 ID-14283 が薬理作用に寄与していることが示唆された（資料 4.2.2.4.15　試験番号 X1K08　参考資料）。

5.3.4　ウサギ（資料 4.2.2.4.06　試験番号 6645-187）

雌性ウサギにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンを 50 mg/kg の用量で単回経口投与し、代謝物組成を検討した。ラジオ HPLC 分析では、血清中に未変化体以外に 43 本の放射性成分のピークが認められ、ルラシドンが広範な代謝を受けることが示された。主要な代謝物は、数種の di-OH 体（Dioxy-SM-13496-1/Dioxy-SM-13496-2 が総放射能濃度の $AUC_{(0-t)}$ の 12.0%、Dioxy-SM-13496-3/Dioxy-SM-13496-4 が 8.0%）及び ID-14283（6.7%）であった（表 2.6.5.9-7）。

雌性ウサギにカルボニル ^{14}C 標識ルラシドンを 50 mg/kg の用量で単回経口投与し、代謝物組成を検討した。ラジオ HPLC 分析では、血清中に 45 本の放射性成分のピークが認められ、ルラシドンが広範な代謝を受けることが示された。未変化体は認められず、Dioxy-SM-13496-1/Dioxy-SM-13496-2（16.6%）、ID-20220/Dioxy-SM-13496-5（11.5%）及び ID-14283（8.3%）が主要な代謝物であった（表 2.6.5.9-8）。

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）

雄性イヌにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンを 50 mg/kg の用量で単回経口投与し、代謝物組成を検討した。ラジオ HPLC 分析では、未変化体以外に、血清中に 42 本、尿中に 23 本、胆汁中に 40 本、糞中に 5 本の放射性成分のピークが認められ、ルラシドンが広範な代謝を受けることが示された。血清中の主要な代謝物としては、ID-14324（総放射能濃度の AUC $_{(0\text{-}t)}$ の 7.3%）、ID-20222（4.6%）、ID-20221（4.5%）及び ID-14283（4.1%）が検出された（表 2.6.5.9-9）。尿中の主要な代謝物は ID-15001（投与した総放射能量の 1.41%）であり、未変化体は検出されなかった。胆汁中の主要な代謝物は M22（0.72%）であり、糞中での主要な放射性成分は未変化体であった（表 2.6.5.9-10）。

雌雄イヌにカルボニル ^{14}C 標識ルラシドンを 10 mg/kg の用量で単回経口投与した時、血漿中の主要な代謝物としては ID-14323、ID-14324、ID-14326、ID-20221 及び ID-20222 等が検出された（表 2.6.5.9-2）。尿中の主要な代謝物は ID-20220、胆汁中の主要な代謝物は ID-20219 のグルクロン酸抱合体、糞中の主要な放射性成分は未変化体であった。

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）

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 の用量で単回経口投与し、代謝物組成を検討した。ラジオ HPLC 分析では、未変化体以外に、血清中に 64 本、尿中に 49 本、胆汁中に 38 本、糞中に 20 本の放射性成分のピークが認められ、ルラシドンが広範な代謝を受けることが示された。血清中の主要な代謝物としては、ID-15001（総放射能濃度の AUC $_{(0\text{-}t)}$ の 3.5%）等が検出された（表 2.6.5.9-11）。尿中の主要な代謝物は ID-15001（投与した総放射能量の 0.73%）及び ID-15002（0.63%）、胆汁中の主要な代謝物は数種の dioxy-ID-14324 isomers（Dioxy-ID-14324-1/Dioxy-ID-14324-2 が 0.82%、Dioxy-ID-14324-3 が 0.60%、Dioxy-ID-14324-4 が 0.45%）、糞中での主要な放射性成分は未変化体（12.6%）であった（表 2.6.5.9-12）。

雄性サルにカルボニル ^{14}C 標識ルラシドンを 50 mg/kg の用量で単回経口投与した時、血漿中の主要な代謝物としては ID-20219 及び ID-20220 が検出された（表 2.6.5.9-2）。尿中は ID-20220、胆汁中は m/z 541 及び 557 の代謝物、糞中は未変化体が主要な放射性成分であった。

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]）

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（資料 5.3.3.1.07　試験番号 RIT-G262）。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ていた（表 2.6.4. 5-2、表 2.6.5.9-1）。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

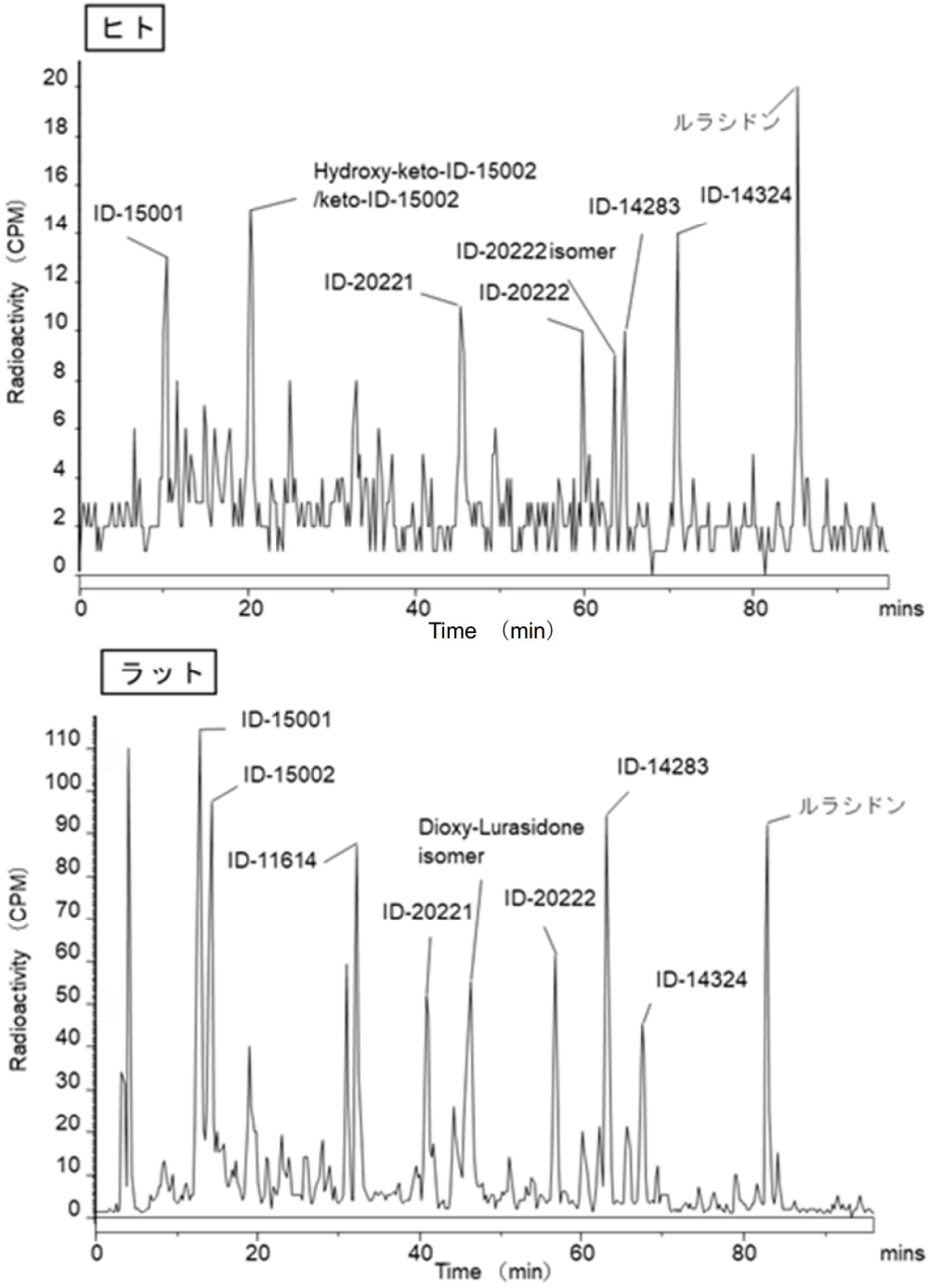
の 10%（医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス、ICH M3 （R2））を超える代謝物は存在しなかった。ラジオ HPLC 分析におけるヒト及びラットの血清の代表的なクロマトグラムを図 2.6.4. 5-2 に示した。

表 2.6.4. 5-2　イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンを経口投与後のヒト血清中主要代謝物の動物における曝露

種		マウス	ラット	ウサギ	イヌ	サル	ヒト
投与量		50 mg/kg	50 mg/kg	50 mg/kg	50 mg/kg	20 mg/kg	40 mg
資料		4.2.2.4.02 試験番号 6645-184 4.2.2.4.03 試験番号 [redacted]	4.2.2.4.05 試験番号 6645-183 4.2.2.4.03 試験番号 [redacted]	4.2.2.4.06 試験番号 6645-187 4.2.2.4.03 試験番号 [redacted]	4.2.2.4.07 試験番号 6645-185 4.2.2.4.03 試験番号 [redacted]	4.2.2.4.08 試験番号 6645-186 4.2.2.4.03 試験番号 [redacted]	5.3.3.1.07 試験番号 RIT-G262
代謝物	*N*-dealkyl-M21 [d]	√	√	√	√	√	√
	ID-15001 [c]	√	√	√	√	√	√
	ID-15002 [c]	√	√	√	√	√	√
	Keto-*N*-dealkyl-M21 [d]	√	√	--	√	√	√
	Hydroxy-keto-ID-15002 [d]	√	--	--	--	√	√
	Keto-ID-15002 [d]	√	√	√	√	√	√
	ID-11614 [c]	√	√	√	√	√	√
	Dioxy-ID-14323 [d]	√	√	√	√	√	√
	ID-20221 [c]	√	√	√	√	--	√
	Trioxy-M21 [d]	√	--	√	√	√	√
	ID-20222 [c]	--	√	√	√	√	√
	ID-20222 isomer [d]	√	√	√	√	√	√
	ID-14283 [a、c]	√	√	√	√	√	√
	ID-14324 [c]	√	√	--	√	--	√
	ID-14323 [c]	--	√	--	√	--	√

√：代謝物が認められた。
--：代謝物は認められなかった。
a　薬理活性のある代謝物
c　合成標品あり
d　合成標品なし

図 2.6.4. 5-2　イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン投与後の血清中代謝物組成



・投与量：40 mg（ヒト、5.3.3.1.07 試験番号 RIT-G262）および 50 mg/kg（ラット、4.2.2.4.05 試験番号 6645-183）。
・分析試料：投与後 2～8 時間のプール血清（ヒト）および投与後 4 時間の血清（ラット）。

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）

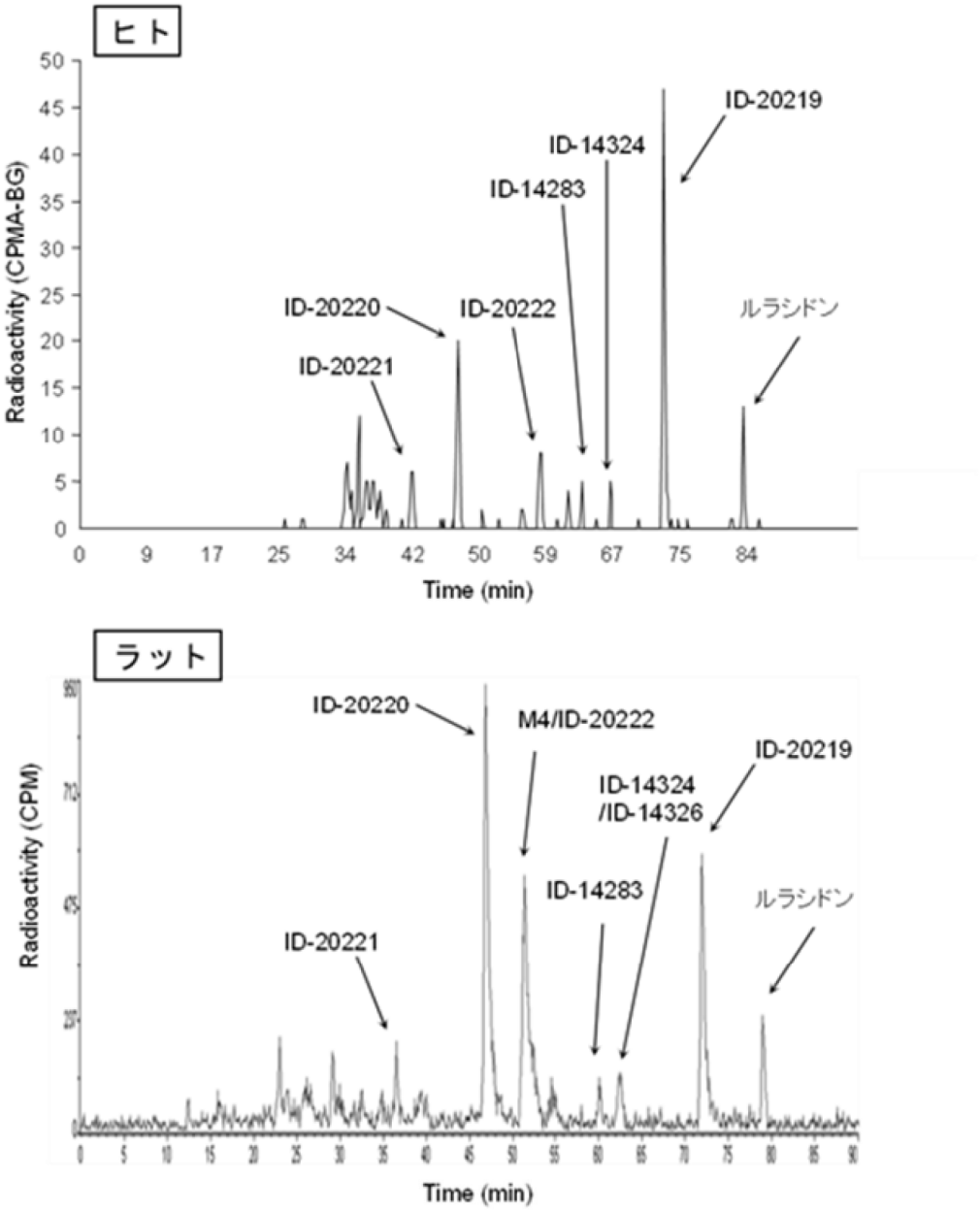
カルボニル ^{14}C 標識ルラシドンを 40 mg の投与量でヒトに単回経口投与した時、ルラシドンは広範な代謝を受け、未変化体の曝露量は、薬物由来の総放射能の曝露量の 8.6%であった（資料 5.3.3.1.06　試験番号 RIC-G184）。ヒト血清中で同定された全ての代謝物は、非臨床試験動物種の 1 種以上において検出されていた（表 2.6.4. 5-3）。ラジオ HPLC 分析におけるヒト及びラットの血清の代表的なクロマトグラムを図 2.6.4. 5-3 に示した。

表 2.6.4. 5-3　カルボニル ^{14}C 標識ルラシドンを経口投与後のヒト血清中主要代謝物の動物における曝露

種		マウス	ラット	ウサギ	イヌ	サル	ヒト
投与量		10 mg/kg	10 mg/kg	50 mg/kg	10 mg/kg	50 mg/kg	40 mg
資料		4.2.2.4.04 試験番号 [redacted]	4.2.2.4.04 試験番号 [redacted]	4.2.2.4.06 試験番号 6645-187	4.2.2.4.04 試験番号 [redacted]	4.2.2.4.04 試験番号 [redacted]	5.3.3.1.06 試験番号 RIC-G184
代謝物	ID-20221 [c]	√	√	√	√	--	√
	ID-20220 [b, c]	√	√	√	√	√	√
	ID-20222 [c]	√	√	√	√	--	√
	M22 [c]	√	√	--	√	--	√
	ID-14283 [a、c]	√	√	√	√	√	√
	ID-14324 [c]	√	√	--	√	√	√
	ID-20219 [b、c]	√	√	√	√	√	√

√：代謝物が認められた。
--：代謝物は認められなかった。
a　薬理活性のある代謝物
b　ヒトに ^{14}C 標識体を投与後の血清中総放射能 AUC の 10%を超える割合で存在する代謝物
c　合成標品あり

図 2.6.4. 5-3　カルボニル ^{14}C 標識ルラシドン投与後の血清（血漿）中代謝物組成



・投与量：40 mg（ヒト、5.3.3.1.06 試験番号 RIC-G184）および 10 mg/kg（ラット、4.2.2.4.04 試験番号[redacted]）。
・分析試料：投与後 4 時間の血清（ヒト）および投与後 1 時間の血漿（ラット）。

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（資料 4.2.3.2.10 試験番号 G0020、資料 4.2.3.2.08　試験番号 G0018、資料 4.2.3.2.09　試験番号[redacted]）での AUC と、ヒトに 120 mg で投与した時（資料 5.3.3.4.06　試験番号 Li-G247）の AUC を比較した（表 2.6.4. 5-4 及び表 2.6.4. 5-5）。その結果、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。

表 2.6.4. 5-4　代謝物 ID-20219 の動物とヒトの AUC の比較

動物種（資料）	TK 試験における投与量（mg/kg）	TK 試験に対応する毒性試験	ID-20219 の AUC（ng·hr/mL）			
			雄 [a]	雌 [a]		ヒト 120 mg [b]
マウス（4.2.3.2.10　試験番号 G0020）	650	がん原性試験	808	2940	＞	271
	2000	小核試験	4130 [d]	4120 [d]	＞	
ラット（4.2.3.2.08　試験番号 G0018）	36	がん原性試験	568	322	≈ ＞	
	100	6 ヵ月毒性試験	1890	1560	＞	
	150 [c]	生殖発生毒性試験	2740	2350	＞	
イヌ（4.2.3.2.09　試験番号 [redacted]）	30	9 ヵ月毒性試験	1010	1580	＞	
	100		1110	2790	＞	
	200		2410	1940	＞	

a　ルラシドンを 2 週間反復経口投与したときの $AUC_{0\text{-}24hr}$ または 8hr
b　米国におけるリチウムとの薬物相互作用試験（資料 5.3.3.4.06　試験番号 Li-G247）においてルラシドンを 8 日間反復経口投与したときの $AUC_{0\text{-}tau}$
c　投与量設定のための予備試験（資料 4.2.3.5.2.03　試験番号 2784）での用量
d　ルラシドンを単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}24hr}$

表 2.6.4. 5-5　代謝物 ID-20220 の動物とヒトの AUC の比較

動物種（資料）	TK 試験における投与量（mg/kg）	対応する毒性試験	ID-20220 の AUC（ng·hr/mL）			
			雄 [a]	雌 [a]		ヒト（120 mg）[b]
マウス（4.2.3.2.10　試験番号 G0020）	650	がん原性試験	1050	3950	＞	174
	2000	小核試験	2810 [d]	3960 [d]	＞	
ラット（4.2.3.2.08　試験番号 G0018）	36	がん原性試験	1540	135	≈ ＞	
	100	6 ヵ月毒性試験	2560	451	＞	
	150 [c]	生殖発生毒性試験 [c]	2630	618	＞	
イヌ（4.2.3.2.09　試験番号 [redacted]）	30	9 ヵ月毒性試験	398	697	＞	
	100		404	926	＞	
	200		664	780	＞	

a　ルラシドンを 2 週間反復経口投与したときの $AUC_{0\text{-}24hr}$ または 8hr
b　米国におけるリチウムとの薬物相互作用試験（資料 5.3.3.4.06　試験番号 Li-G247）においてルラシドンを 8 日間反復経口投与したときの $AUC_{0\text{-}tau}$
c　投与量設定のための予備試験（資料 4.2.3.5.2.03　試験番号 2784）での用量
d　ルラシドンを単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}24hr}$

5.4　ヒト代謝 CYP 同定

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）

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。その結果、CYP3A4 による未変化体の減少速度が最も大きかったことから、ルラシドンは主として CYP3A4 で代謝されることが示唆された（表 2.6.5.10-1）。

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）

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、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドンの代謝活性と各 CYP 分子種の代謝活性との相関を調べた。その結果、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。また、ヒト肝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に及ぼす CYP 阻害剤の影響を検討した。その結果、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。以上の結果から、ルラシドンは主として CYP3A4 で代謝されることが示唆された（表 2.6.5.10-2）。

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）

ヒト肝ミクロソームを用いて、イソチアゾリル及びカルボニル ^{14}C 標識ルラシドンの代謝に及ぼす抗 CYP 抗体の影響を検討した。その結果、ルラシドンの代謝は抗 CYP3A4 抗体により顕著に阻害された（84%）。また、他の抗 CYP 抗体（抗 CYP1A2、2A6、2C8、2C9 及び 2D6 抗体）は、ルラシドンの代謝にほとんど影響を及ぼさなかった（阻害率 7～14%）。以上の結果から、イソチアゾリル及びカルボニル ^{14}C 標識ルラシドンは主として CYP3A4 で代謝されることが示唆された（表 2.6.5.10-3）。

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が、このことは、ヒトでの CYP3A4 阻害剤ケトコナゾールとの薬物相互作用試験において、ケトコナゾール併用時のルラシドン AUC が単独投与時と比べて 9.3 倍上昇した（2.7.2.2.2.4.2.1 参照）ことと符合する。

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]）

ヒト CYP 発現系ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いて、活性代謝物 ID-14283 の代謝 CYP について検討した。

10 種のヒト CYP 発現系ミクロソームを用いて、ID-14283 の代謝活性を検討した。その結果、ID-14283 の残存率は CYP3A4 で最も低く 2.9%であり、次いで CYP3A5 では 60.1%、CYP2D6 では 80.2%であった（表 2.6.5.10-4）。次に、ヒト肝ミクロソームを用いて、ID-14283 の代謝に及ぼす CYP 阻害剤の影響を検討した。その結果、キニジン（CYP2D6 阻害剤）では高濃度でのみ僅かに阻害効果を示したが、ケトコナゾール（CYP3A4/5 阻害剤）により顕著に阻害された（表 2.6.5.10-4）。以上の結果及び CYP の発現量を考慮すると、ID-14283 は主として CYP3A4 で代謝されることが示唆された。

5.5　薬物代謝酵素の誘導

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）

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（表 2.6.5.11-1）。

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]）

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（2 倍未満）。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