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（表 2.6.5.11-2）。

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）

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（表 2.6.5.11-3）。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（表 2.6.5.11-3、表 2.6.5.11-4）が、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 活性に対しては時間依存的な阻害能を示さなかった（資料 5.3.2.2.06 試験番号 6645-128 参考資料、資料 5.3.2.2.13 試験番号 [redacted] 参考資料）。

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、カットオフ基準（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、推定 K_i 値はカットオフ値を超えたことから、臨床相互作用試験は不要と判定された（表 2.6.4. 5-6）。CYP3A4（IC_{50}: 22 µmol/L、弱い時間依存的な阻害能）に対する影響については、典型基質ミダゾラムを用いた臨床相互作用試験において確認した。ミダゾラムの曝露は、ミダゾラムの用量調節が必要でない程度の上昇（C_{max} で 1.21 倍、AUC で 1.44 倍、それぞれ上昇）であった（2.7.2.2.2.4.2.4 参照）。以上のように、ルラシドンは各種 CYP 活性に対して *in vitro* で阻害能を示したが、臨床においてルラシドンによる CYP を介した薬物代謝の阻害に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4. 5-6　ガイドラインに基づく CYP 阻害による薬物動態学的相互作用のリスク評価

CYP 分子種	IC_{50}		K_i [b] (ng/mL)		カットオフ値 [c]
	(μmol/L)	(ng/mL) [a]			$50 \times C_{max,\ free}$ [d] (ng/mL)
2C19	5.9	3121	1561	>	396.95

[a] 分子量 529.14 より
[b] 基質濃度は K_m 付近であることから、$IC_{50}/2 = K_i$ にて推定した。
[c] 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）の値を、K_i 値と比較できる値（濃度）に換算した。K_i 値がカットオフ値を超えた場合は、臨床薬物相互作用試験は不要とされる。
[d] ヒトに 80 mg で投与した時の定常状態における C_{max}（非結合型濃度、7.939 ng/mL）の 50 倍（表 2.6.4. 3-7）。なお、ヒト血清たん白結合率は 99.8%以上であることから、過小評価を避けるため 99%として算出した。

6. 排泄

6.1 尿、糞及び胆汁中放射能排泄

6.1.1 マウス単回投与（資料 4.2.2.4.02　試験番号 6645-184）

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 を単回経口投与後の放射能の排泄率を検討した。

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（表 2.6.5.12-1）。

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）

雄性または雌性ラットに、イソチアゾリル ^{14}C 標識またはカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン単回経口投与後の放射能の排泄率を検討した。放射能の排泄率を表 2.6.4. 6-1 に示す。

無処置の雄性ラットでは、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、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（表 2.6.5.12-2、2.6.5.12-3）。

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、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（表 2.6.5.12-2、2.6.5.12-3）。

無処置の雌性ラットでは、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg 単回投与後、尿中に投与量の 7.52%、糞中に 87.06%が排泄され、雄と同様に主排泄経路は糞中であった（表 2.6.5.12-4）。

表 2.6.4. 6-1　ラットにおける単回経口投与後の放射能排泄

性	処置	^{14}C 標識位置	投与量 (mg/kg)	期間 (時間)	放射能排泄率　(% of dose)				資料
					尿	糞	胆汁	合計	
雄	無処置	イソチアゾリル	50	168	13.7	78.8	--	93.4	4.2.2.4.05 試験番号 6645-183
雄	無処置	カルボニル	50	168	12.6	83.3	--	96.3	
雄	胆汁導出	イソチアゾリル	50	48	15.0	41.7	32.6	92.8	
雄	胆汁導出	カルボニル	50	48	10.4	42.9	25.0	79.3	
雌	無処置	イソチアゾリル	10	168	7.52	87.06	--	95.03	4.2.2.2.03 試験番号 [redacted]

放射能排泄率は 4-5 例の平均値。
--: 適応なし。

6.1.3　ラット反復投与（資料 4.2.2.2.05　試験番号 [redacted]）

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 を 14 日間反復経口投与後の放射能排泄率を検討した。

最終投与後 168 時間までに尿中に総投与量の 18.1%、糞中に 78.0%が排泄され、尿、糞中への排泄率は単回投与時とほぼ同様であった（表 2.6.5.12-5）。

6.1.4　ラット腸肝循環（資料 4.2.2.5.01　試験番号 [redacted]/02）

胆汁導出した雄性ラットに、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 14 mg/kg 単回経口投与後 24 時間採取した胆汁を、別の胆汁導出した雄性ラットに十二指腸内投与し、腸肝循環を検討した。

十二指腸内投与後 48 時間までに、尿中に投与放射能の 4.10%、糞中に 89.46%、胆汁中に 7.93%が排泄された。この結果より、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン単回経口投与後、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（表 2.6.5.12-6）。

6.1.5　ウサギ単回投与（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 単回経口投与後の放射能の排泄率を検討した。

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（表 2.6.5.12-7）。

6.1.6　イヌ単回投与（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 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（表 2.6.5.12-8）。

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（表 2.6.5.12-8）。

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）

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 単回経口投与後の放射能の排泄率を検討した。放射能の排泄率を表 2.6.4. 6-2 に示す。

非絶食下、無処置のサルでは、イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン単回投与後 168 時間までに尿中に投与量の 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。胆汁導出サルでは、投与後 96 時間までに尿中に投与量の 10.8%、糞中に 57.9%、胆汁中に 23.8%が排出された。この結果より、サルに単回経口投与後の消化管からの吸収率は尿中、胆汁中への排泄率合計の約 35%以上であると考えられた（表 2.6.5.12-9、2.6.5.12-10）。

絶食下、無処置のサルにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン単回投与後、尿中に投与量の 5.79%、糞中に 89.72%が排泄され、非絶食時に比べて尿中への排泄率は低かった。無処置のサルにカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン単回投与後、尿中に投与量の 3.73%、糞中に 88.48%が排泄され、両標識体間で尿、糞中への排泄割合は類似していた（表 2.6.5.12-10）。

表 2.6.4. 6-2　雄性サルにおける単回経口投与後の放射能排泄

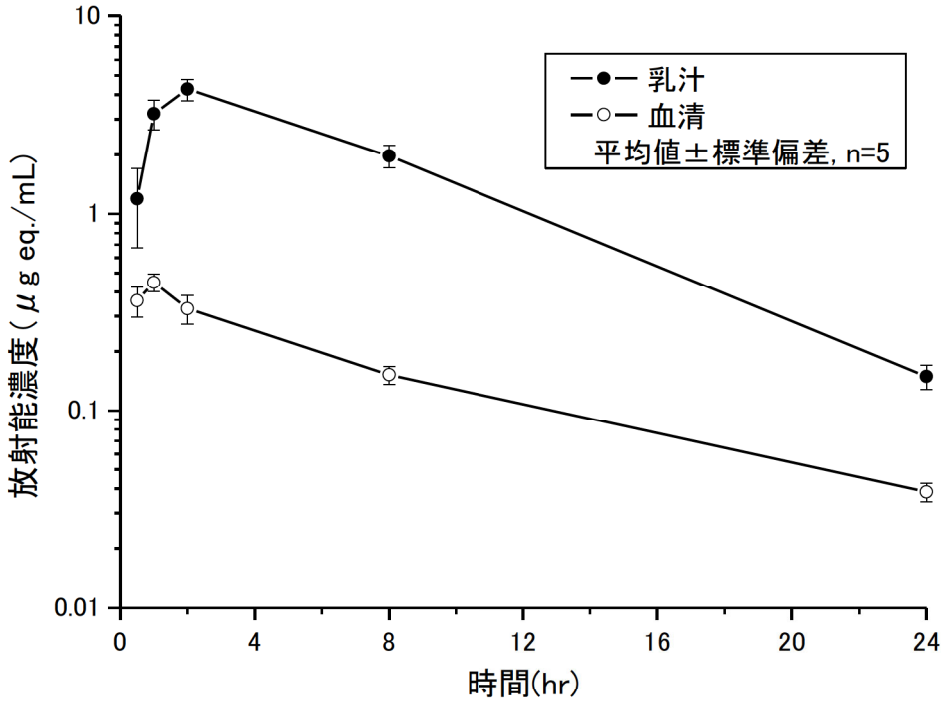
処置	食餌	^{14}C 標識位置	投与量 (mg/kg)	期間 (時間)	放射能排泄率　(% of dose)				資料
					尿	糞	胆汁	合計	
無処置	非絶食	イソチアゾリル	20	168	15.5	70.4	--	91.5	4.2.2.4.08 試験番号 6645-186
					11.43	80.7	--	95.37	4.2.2.2.04 試験番号 [redacted]
胆汁導出	非絶食	イソチアゾリル	20	96	10.8	57.9	23.8	95.3	4.2.2.4.08 試験番号 6645-186
無処置	絶食	イソチアゾリル	20	168	5.79	89.72	--	97.24	4.2.2.2.04 試験番号 [redacted]
無処置	絶食	カルボニル	20	168	3.73	88.48	--	93.18	

放射能排泄率は、3 例の平均値。
--: 適応なし。

6.2　乳汁排泄（資料 4.2.2.2.03　試験番号 [redacted]）

授乳期ラットに、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、乳汁中への放射能の移行を検討した。乳汁及び血清中放射能濃度推移を図 2.6.4. 6-1 に示す。

図 2.6.4. 6-1　授乳期ラットにイソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与後の血清中及び乳汁中放射能濃度



乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間に最高値を示し、この時点の血清中放射能濃度の約 13 倍高濃度であり、放射能 AUC では 11 倍高値を示した（表 2.6.5.12-11）。その後、乳汁中放射能濃度は血清中放射能濃度の減少に伴い減少したが、投与後 24 時間までの全時点で血清中放射能濃度よりも高かった。

投与後 1～8 時間の乳汁中放射能に占める未変化体の割合は 71.1～77.3%と他の代謝物に比べて高く、また血清中に占める未変化体の割合（16.1%～21.6%）と比べても高値であり、乳汁中には主に未変化体が移行することが示唆された（表 2.6.5.12-12）。

7.　薬物動態学的薬物相互作用

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）

ルラシドンのヒト血清におけるたん白結合率は 99.8%以上と高いため（表 2.6.5.6-1）、同

様にたん白結合率の高い薬物との相互作用が懸念された。そこで、抗精神病薬であるルラシドンと臨床上併用される可能性の高い、抗パーキンソン薬、睡眠薬、抗精神病薬及び抗不安薬から、ビペリデン、フルニトラゼパム、ハロペリドール及びジアゼパムをそれぞれ選択し、ルラシドンとのたん白結合における相互作用を *in vitro* 平衡透析法で検討した。その結果、臨床血中濃度範囲でルラシドンとこれら併用薬は互いのたん白結合にほとんど影響を与えなかった。（表 2.6.5.13-1）。

7.2　トランスポーターを介した相互作用

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]）

ヒト P-gp（MDR1）及びマウス P-gp（Mdr1a）を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、ルラシドン及び ID-14283 の膜透過における P-gp の関与について検討した。その結果、補正した透過係数の比は、いずれもガイドライン（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）で基質の基準と提唱されている 2 を下回り、共に P-gp 基質ではないと考えられた（表 2.6.5.13-2）。また Caco-2 細胞を用いてルラシドンの膜透過における P-gp 及び BCRP の関与についても検討した。その結果、透過係数の比は 2.0～2.1 とガイドライン基準のボーダーライン上であったが、P-gp 阻害剤及び BCRP 阻害剤のいずれからも影響を受けた（表 2.6.5.13-3）。以上のことから、ルラシドンは、P-gp 及び BCRP に弱く認識され、その両方の総合的な結果として Caco-2 細胞での透過性の比がボーダーライン上になったものと推察された。さらに、先の P-gp 発現細胞での検討結果も併せて考慮すると、P-gp 単独あるいは BCRP 単独でガイドライン基準を超えるレベルにはなく、いずれの基質でもないと考えられた。従って、臨床において P-gp あるいは BCRP の阻害剤と併用された場合でも、ルラシドン体内動態は影響を受けないと推察された。

P-gp 発現系細胞を用いた透過係数の評価においては、ルラシドン（22×10^{-6} cm/sec）及び ID-14283（18×10^{-6} cm/sec）の透過係数は、膜透過性が高いとされるベラパミル（31×10^{-6} cm/sec）の 1/2 を超えていることから、共に中程度の膜透過性を有すると推察される（表 2.6.5.13-2）。このことは、^{14}C 標識ルラシドンを動物（ラット、イヌ、サル）に経口投与した時の消化管からの吸収率（22～47.6%）が比較的良好である（6.1）ことと符合する。

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]）

ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、ルラシドン及び ID-14283 の肝取り込みにおけるトランスポーターの関与について検討した。その結果、いずれの細胞においても能動的取り込みは認められなかった（表 2.6.5.13-4、表 2.6.5.13-7）。従って、ルラシドンと ID-14283 はいずれも、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが明らかとなった。また、臨床において OATP1B1 あるいは OATP1B3 の阻害剤と併用された場合でも、ルラシドン体内動態は影響を受けないと推察された。

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]）

ヒト P-gp 発現細胞を用いて、P-gp 基質のジゴキシンの *in vitro* 輸送活性に及ぼすルラシドン及びヒト主要代謝物 ID-20219 の影響について検討した。その結果、ID-20219 は 20 µmol/L までジゴキシン輸送に影響を与えなかったが、ルラシドンには阻害活性が認められ、その IC_{50} は 1 µmol/L であった（表 2.6.5.13-5）。

P-gp 以外の主要なトランスポーター（BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、BSEP）の発現細胞あるいは膜ベシクルを用いて、ルラシドンの各種トランスポーター活性に及ぼす影響について検討した。その結果、BCRP、OAT3、OCT1、OCT2 及び MATE1 の活性に対しては阻害作用を示し、その IC_{50} はそれぞれ 1.21、0.767、0.498、2.57 及び 1.39 µmol/L であった。その他に、OAT1、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K 及び BSEP の活性に対しても阻害作用を有したが、その程度は弱く IC_{50} はいずれも ＞10 µmol/L であった（表 2.6.5.13-6）。

薬物動態学的相互作用のリスクについてカットオフ基準（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（表 2.6.4. 7-1）。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP については、それぞれの IC_{50} はカットオフ値を超えたことから、臨床相互作用試験は不要と判定された。P-gp 阻害に関しては、IC_{50}（1 µmol/L）はカットオフ値を超えず、臨床相互作用試験が必要と判定された。しかし、典型基質ジゴキシンを用いた臨床相互作用試験においてその影響が確認されており、ジコキシンの曝露にほとんど変化がなかった（2.7.2.2.2.4.3.1 参照）ことから、ルラシドンは臨床では P-gp を阻害しないものと考えられた。BCRP 阻害についても IC_{50}（1.21 µmol/L）は、P-gp 阻害と同程度でありカットオフ値を超えなかった。BCRP と P-gp は局在や機能面において類似しており（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）、ルラシドンが既にヒトでは P-gp を阻害しない（ジゴキシン DDI 試験）ことが確認されていることから、*in vitro* での P-gp への阻害ポテンシャルと同程度の阻害ポテンシャルを示す BCRP に対して、ルラシドンが臨床で影響を与える可能性は低いと推察された。以上のように、ルラシドンは各種トランスポーター活性に対して *in vitro* で阻害能を示したが、臨床においてルラシドンによるトランスポーター阻害に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4. 7-1　ガイドラインに基づくトランスポーター阻害による薬物動態学的相互作用のリスク評価

トランスポーター	局在または機能	IC_{50} (μmol/L)		カットオフ値（μmol/L）			
				小腸	取り込み系	排泄系 1	排泄系 2
				0.1×[I]	$10\times[I]_{u,\ inlet,\ max}$	$10\times C_{max,\ free}$	$50\times C_{max,\ free}$
P-gp	小腸	1	<	60.5	--	--	--
BCRP	小腸	1.21	<	60.5	--	--	--
OATP1B1	肝取り込み	> 10	>	--	0.3	--	--
OATP1B3	肝取り込み	> 10	>	--	0.3	--	--
OCT1	肝取り込み	0.498	>	--	0.3	--	--
OCT2	腎排泄	2.57	>	--	--	0.015	--
OAT1	腎排泄	> 10	>	--	--	0.015	--
OAT3	腎排泄	0.767	>	--	--	0.015	--
MATE1	腎排泄	1.39	>	--	--	--	0.075
MATE2-K	腎排泄	> 10	>	--	--	--	0.075
BSEP	胆汁排泄	> 10	>	--	--	0.015	--

カットオフ値：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）の値を、IC_{50} と比較できる値（濃度）に換算した。IC_{50} がカットオフ値を超えた場合は、臨床薬物相互作用試験は不要とされる。

$C_{max,\ total}$：ヒトに 80 mg で投与した時の定常状態における C_{max}、総濃度（結合型 ＋ 非結合型）、79.39 ng/mL（表 2.6.4. 3-7）＝0.15 μmol/L（分子量 529.14）

$C_{max,\ free}$：ヒトに 80 mg で投与した時の定常状態における C_{max}、非結合型濃度、0.0015 μmol/L（ヒト血清たん白結合率は 99.8%以上と高いことから（表 2.6.5.6.1）、過小評価を避けるため 99%として算出した）

[I]：消化管内における推定最高濃度、80 mg /250 mL = 605 μmol/L（分子量 529.14）

$[I]_{u,\ inlet,\ max}$：門脈血液中最高濃度（非結合型）、$f_{u,b} \times (C_{max,b} + F_a \times F_g \times k_a \times Dose/Q_H) = 0.03$ μmol/L

$f_{u,b}$：血液中非結合型分率= f_u（血清中非結合型分率、0.01、ヒト血清たん白結合率は 99.8%以上と高いことから、過小評価を避けるため 99%とした）÷ R_b（血液-血漿中濃度比、0.59、表 2.6.5.6.1）

$C_{max,b}$：ヒトに 80 mg で投与した時の定常状態における C_{max}、血液中総濃度 ＝0.15 μmol/L × 0.59（R_b）

$F_a \times F_g$：ヒトでの消化管吸収率（F_a）と吸収後に門脈血に到達する割合（F_g）の積は、過小評価を避けるため 1 とした。

k_a：ヒトでの吸収速度定数、1.17 hr^{-1}（資料 5.3.3.5.04　試験番号 M10500005）

Dose：80 mg（分子量 529.14 でモル補正した）

Q_H：ヒトの肝血流速度（97 L/hr、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）

OCT1 及び BSEP については、ガイドラインに基準は記載されていないが、それぞれの機能を基に類似のトランスポーターに準じて評価した。

--：適応なし

8.　その他の薬物動態試験

該当する非臨床薬物動態試験は実施していない。

9. 考察及び結論

ルラシドンの動物での体内動態を検討する目的で、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに、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。また、たん白結合、血球移行性、代謝に関与する CYP の同定、CYP 誘導、膜透過や肝取り込みにおけるトランスポーターの関与、CYP 阻害及びトランスポーター阻害について、*in vitro* 系で検討した。

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、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 標識及びカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン）を用いた。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、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。

ラットにルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与した時の生物学的利用率は、6.7～11.5%であった。雌性ラットにルラシドンを経口投与後の $AUC_{0-\infty}$は雄性ラットの約 2.3 倍高く、性差が認められたが、ヒトでは性差は認められなかった。イヌにルラシドン 10 mg/kg 単回経口投与した時の生物学的利用率は、4.2%であった。イヌにおいて 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。これは、ルラシドンの低溶解性が要因の一つと考えられる。サルにルラシドンを 20 mg/kg で経口投与した時の生物学的利用率は、0.35（絶食）～1.16%（非絶食）であった。いずれの種においても生物学的利用率は低いが、これは代謝による初回通過効果が大きいことが要因の一つと考えられた。サルの 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。これは食物の摂取に呼応して胆汁が消化管に排泄され、それによって消化管でのルラシドンの溶解性が増したことが原因の一つと推定された。

ラットに ^{14}C 標識ルラシドンを単回経口投与後の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。また、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。以上のことから、ルラシドンは速やかに吸収され、組織への移行性も良好であると考えられた。有色ラットに ^{14}C 標識ルラシドンを経口投与した時、メラニン含有組織である眼球及び有色皮膚には比較的高濃度の放射能が認められ、また消失も遅かったが、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。サルに ^{14}C 標識ルラシドンを経口投与した時、放射能はラットと同様に広く分布し、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。サルを用いた 1 年間投与試験（資料 4.2.3.2.05　試験番号[redacted]）及びイヌを用いた 9 ヵ月間投与試験（資料 4.2.3.2.06　試験番号 3879）において眼科学的検査、網膜電図検査及び眼の病理組織学的検査を実施したが、投与に起因する異常は認められなかった。以上のことから、ルラシドンはメラニン含有組織に高い親和性を有するが、安全性の面では懸念はないと考えられた。

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。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

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 を単回経口投与した時、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。

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。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。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おり、ヒト特有代謝物は認められなかった。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%（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））を超える割合で存在していた 2 種の主要代謝物（ID-20219 及び ID-20220）については、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。

ルラシドン代謝に関与する CYP については、ヒト CYP 発現系ミクロソーム、ヒト肝ミクロソームによるルラシドン代謝と CYP 活性との相関、ヒト肝ミクロソームによるルラシドン代謝に及ぼす CYP 阻害剤あるいは抗 CYP 抗体の影響の検討から、ルラシドンは主として CYP3A4 によって代謝されることが明らかとなった。これは、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が単独投与時に比べて9.3倍上昇したことと符合しており、臨床においてCYP3A4阻害剤及び誘導剤との併用には留意が必要と考えられた。

ラットにルラシドンを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。また、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、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く、臨床においてルラシドンによるCYP酵素の誘導に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

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の影響を検討した結果、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。また、ルラシドンは10 µmol/L及び30 µmol/L以上で、CYP3A4及びCYP2B6活性に対して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}を支示したCYP2C19（5.9 µmol/L）の薬物動態学的相互作用のリスクについて、カットオフ基準（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。CYP3A4（IC_{50}: 22 µmol/L、弱い時間依存的な阻害能）に対する影響については、典型基質ミダゾラムを用いた臨床相互作用試験において確認した。ミダゾラムの曝露は、ミダゾラムの用量調節が必要でない程度の上昇（C_{max}で1.21倍、AUCで1.44倍、それぞれ上昇）であった。以上のように、ルラシドンは各種CYP活性に対して *in vitro* で阻害能を示したが、臨床においてルラシドンによる CYP を介した薬物代謝の阻害に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

ラットに^{14}C標識ルラシドンを単回投与後168時間までに、尿中に投与放射能の12.6～13.7%、糞中に78.8～83.3%が排泄され、主排泄経路は糞中であった。マウス、ウサギ、イヌ及びサルにおいても同様に主排泄経路は糞中であった。胆汁導出ラットでは、^{14}C標識ルラシドンを単回投与後48時間までに、尿中に投与放射能の10.4～15.0%、糞中に41.7～42.9%、胆汁中に25.0～32.6%が排泄された。この結果より、ラットに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%以上と推察された。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、消化管からの吸収率は、約22%以上であると考えられた。胆汁導出サルでは、投与後96時間までに尿中に投与量の10.8%、糞中に57.9%、胆汁中に23.8%が排出され、消化管からの吸収率は約35%以上であると考えられた。以上の結果から、ルラシドンの消