化管からの吸収率（22～47.6%）は比較的良好であると考えられた。

授乳期ラットを用いて乳汁中への移行を検討した結果、乳汁中放射能の AUC は、血清中放射能 AUC の 11 倍高値を示した。乳汁中放射能に占める未変化体の割合は約 70%と高く、乳汁中には主に未変化体が移行することが示唆された。従って、授乳中の妊婦への投与には留意が必要と考えられた。

ルラシドンのヒト血清たん白結合率は 99.8%以上と高いが、臨床上併用される可能性の高いビペリデン、フルニトラゼパム、ハロペリドール及びジアゼパムのたん白結合に影響を与えず、また自身の結合率の変動も認められなかった。

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞あるいは Caco-2 細胞での検討より、ルラシドンは P-gp 及び BCRP の基質ではないこと、膜透過性は中程度であることが明らかとなった。肝取り込みに関しては、ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞での検討により、ルラシドンは、いずれの基質でもないことが明らかとなった。従い、臨床において P-gp、BCRP、OATP1B1 及び 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。

代表的なトランスポーター（P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、BSEP）の活性に対するルラシドンの影響を検討した結果、P-gp、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、1.21、0.767、0.498、2.57 及び 1.39 μmol/L であった。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、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。

以上の非臨床薬物動態試験の結果から、動物に経口投与後、ルラシドンは速やかに吸収され、全身に速やかに分布して（高いメラニン親和性）、広範囲に複雑で多種多様な代謝（水酸化、開裂、S-酸化、S-メチル化）を受け、代謝物として胆汁を介して糞へ排泄されるこ

とが明らかとなった。消化管からの吸収率は比較的良好であるが、代謝の初回通過効果が大きいため、生物学的利用率は低く、0.35%～12%であった。ヒトでの代謝には、主としてCYP3A4 が関与しており、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。また、ヒト特有代謝物は認められず、ヒトの主要代謝物（ID-20219 及び ID-20220）の曝露を動物での毒性試験では上回っており、適切な安全性評価ができていることが確認された。ルラシドンは P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが明らかとなり、臨床においてこれら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。またルラシドンは、CYP 誘導能はないものの、各種 CYP やトランスポーターへの *in vitro* 阻害ポテンシャルは有するが、臨床においてそれらを阻害することに基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

10. 図表

図表は本文中の適切な箇所に掲載した。

ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

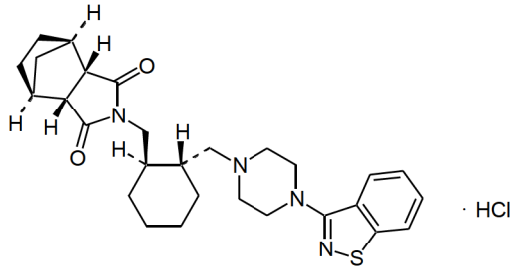
2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5　薬物動態試験概要表

大日本住友製薬株式会社

目次

1. 薬物動態試験：一覧表 6
2. 分析法 11
3. 薬物動態試験：吸収：単回投与 12
4. 薬物動態試験：吸収：反復投与 27
5. 薬物動態試験：組織内分布 28
6. 薬物動態試験：たん白結合及び血球移行 39
7. 薬物動態試験：非妊娠または妊娠雌ラットにおける分布 41
8. 薬物動態試験：*in vitro* 代謝 46
9. 薬物動態試験：*in vivo* 代謝 50
10. 薬物動態試験：ヒト代謝 CYP 同定 68
11. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 72
12. 薬物動態試験：排泄 76
13. 薬物動態試験：薬物動態学的相互作用 94
14. 薬物動態試験：その他 101

【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
k_{el}	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. 薬物動態試験：一覧表

表 2.6.5. 1-1　一覧表

被験物質：ルラシドン、^{14}C 標識ルラシドン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
分析法					
各種動物血漿中濃度測定バリデーション	ラット、イヌ、サル	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.01
ラット血清中濃度測定バリデーション	ラット	*in vitro*		[redacted]	4.2.2.1.02
ラット血清中濃度測定バリデーション	ラット	*in vitro*		[redacted]	4.2.2.1.03
サル血清中濃度測定バリデーション	サル	*in vitro*		[redacted]	4.2.2.1.04
吸収					
各種動物単回投与；血漿中濃度推移	ラット、イヌ、サル	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.01
ラット単回投与；血清中濃度推移	ラット	経口、静脈内		[redacted]	4.2.2.2.02
ラット単回投与；血清中濃度推移	ラット（雌）	経口		[redacted]	4.2.2.2.03
イヌ単回投与；血清中代謝物濃度推移	イヌ	経口		[redacted]	4.2.2.2.06
サル単回投与；血清中濃度推移	サル	経口、静脈内		[redacted]	4.2.2.2.04
ラット反復投与；血清中濃度推移	ラット	経口		[redacted]	4.2.2.2.05
分布					
ラット単回投与；組織中放射能濃度	ラット、有色ラット	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3.01
ラット反復投与；組織中放射能濃度	ラット、有色ラット	経口		[redacted]	4.2.2.2.05

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
サル単回投与；組織中放射能濃度	サル	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.04
各種 in vitro たん白結合、血球移行	マウス、ラット、モルモット、イヌ、サル、ヒト	*in vitro*		[redacted]	4.2.2.3.02
代謝物の *in vitro* たん白結合	イヌ、ヒト	*in vitro*		[redacted]	4.2.2.3.03
非妊娠、妊娠雌ラット；組織中放射能	ラット（雌）	経口		[redacted]	4.2.2.2.03
代謝					
各種 *in vitro* 代謝（1）	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒト肝ミクロソームおよび肝細胞	*in vitro*		[redacted]	4.2.2.4.01
各種 *in vitro* 代謝（2）	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*		X1K09	4.2.2.4.14
各種 *in vivo* 代謝（ヒト比較）	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒト	経口		[redacted]	4.2.2.4.03
各種 *in vivo* 代謝	マウス、ラット、イヌ、サル	経口		[redacted]	4.2.2.4.04
マウス血清、尿、糞中代謝物組成	マウス	経口		6645-184	4.2.2.4.02
ラット血清、尿、糞、胆汁中代謝物組成	ラット	経口		6645-183	4.2.2.4.05
ラット血清、尿、組織中代謝物組成	ラット、有色ラット	経口		X1K08	4.2.2.4.15
ウサギ血清中代謝物組成	ウサギ	経口		6645-187	4.2.2.4.06

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
イヌ血清、尿、糞、胆汁中代謝物組成	イヌ	経口	[redacted]	6645-185	4.2.2.4.07
サル血清、尿、糞、胆汁中代謝物組成	サル	経口		6645-186	4.2.2.4.08
サル胆汁、尿、糞の代謝物分析用分取	サル	経口		[redacted]	4.2.2.4.16
代謝 CYP 同定（1）	ヒト CYP 発現系ミクロソーム、ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*		6645-129	5.3.2.2.01
代謝 CYP 同定（2）	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*		[redacted]	5.3.2.2.02
代謝物 ID-14283 の代謝 CYP 同定	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*		[redacted]	5.3.2.2.03
ラット肝薬物代謝酵素に与える影響	ラット	経口		6645-126	4.2.2.4.11
ヒト肝 *in vitro* 酵素誘導	ヒト肝細胞	*in vitro*		[redacted]	5.3.2.2.04
ヒト CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*		[redacted]	5.3.2.2.05
ヒト CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*		6645-128	5.3.2.2.06
ヒト CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	in vitro		[redacted]	5.3.2.2.13
排泄					
マウス単回投与；尿、糞中排泄	マウス	経口	[redacted]	6645-184	4.2.2.4.02
ラット単回投与；尿、糞、胆汁中排泄	ラット	経口		6645-183	4.2.2.4.05
ラット単回投与；尿、糞中排泄	ラット（雌）	経口		[redacted]	4.2.2.2.03
ラット反復投与；尿、糞中排泄	ラット	経口		[redacted]	4.2.2.2.05

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
ラット腸肝循環	ラット	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5.01
ウサギ単回投与；尿、糞中排泄	ウサギ	経口		6645-187	4.2.2.4.06
イヌ単回投与；尿、糞、胆汁中排泄	イヌ	経口		6645-185	4.2.2.4.07
サル単回投与；尿、糞、胆汁中排泄	サル	経口		6645-186	4.2.2.4.08
サル単回投与；尿、糞中排泄	サル	経口		[redacted]	4.2.2.2.04
ラット乳汁排泄	ラット（雌）	経口		[redacted]	4.2.2.2.03
薬物相互作用					
In vitro たん白結合相互作用	ヒト血清	*in vitro*	[redacted]	X1K01	5.3.2.2.07
P-gp 親和性	ヒト P-gp 発現細胞	*in vitro*		[redacted]	5.3.2.2.08
P-gp 及び BCRP 親和性	Caco-2 細胞	*in vitro*		[redacted]	5.3.2.2.09
OATP1B1 および OATP1B3 親和性	ヒト OATP 発現細胞	*in vitro*		[redacted]	5.3.2.2.09
P-gp 阻害	ヒト P-gp 発現細胞	*in vitro*		[redacted]	5.3.2.2.10
P-gp 以外の各種トランスポーター阻害	ヒト BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2 、 MATE1 、MATE2-K、BSEP	*in vitro*		[redacted]	5.3.2.2.11
代謝物 ID-14283 の OATP1B1 および OATP1B3 親和性	ヒト OATP 発現細胞	*in vitro*		[redacted]	5.3.2.2.12

[redacted]

[redacted]

追記：

2. 分析法

表 2.6.5. 2-1　ルラシドン及び代謝物の血漿または血清中濃度測定法

被験物質：ルラシドン

動物種	試料	測定対象	前処理法	測定法	定量範囲	試験番号	CTD における記載箇所
ラット イヌ サル	血漿	未変化体 ID-15001 ID-15002 ID11614 ID-14283 a) ID-14326 b) ID-20219 ID-20220	アセトニトリルによる除たん白	LC-MS/MS	定量下限： 0.936-2.00 ng/mL 定量上限： 936–2000 ng/mL ただし、ID-20219 のラット及びイヌの定量上限は 374 ng/mL	[redacted]	4.2.2.1.01
ラット	血清	未変化体 ID-14283 ID-14326	ジエチルエーテル /n- ヘキサン (1:4, v/v) による抽出	HPLC 蛍光検出	1-500 ng/mL	[redacted]	4.2.2.1.02
ラット	血清	未変化体 ID-14283	ジエチルエーテル /n- ヘキサン (1:4, v/v) による抽出	HPLC 蛍光検出	1-500 ng/mL	[redacted]	4.2.2.1.03
サル	血清	未変化体 ID-14283	ジエチルエーテル /n- ヘキサン (1:4, v/v) による抽出	HPLC 蛍光検出	1-500 ng/mL	[redacted]	4.2.2.1.04

a)：ID-14283（exo-OH）は、ビシクロ環 5 位水酸化体（ID-20239）および 6 位水酸化体（ID-20240）の 2 種のジアステレオマー混合物であり、本法では分離できない。
b)：ID-14326（endo-OH）は、ビシクロ環 5 位水酸化体（ID-20241）および 6 位水酸化体（ID-20242）の 2 種のジアステレオマー混合物であり、本法では分離できない。

3. 薬物動態試験：吸収：単回投与

表 2.6.5. 3-1　ラット単回投与後の血漿中未変化体濃度推移（1）

被験物質：ルラシドン（MK-3756）

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	SD ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 4
投与方法	経口
溶媒	0.5% メチルセルロース
投与量	2 mg/kg
給餌	絶食
試料	血漿
測定法	LC-MS/MS

測定物質	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	生物学的利用率 (%)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC 比（代謝物/未変化体）
ルラシドン	14.2	1.0	6.8	35.3	--
ID-15001	4.35	--	--	16.5	0.47
ID-15002	12.8	--	--	33.9	0.96
ID-11614	1.78	--	--	13.4	0.38
ID-14283	15.5	--	--	42.6	1.2
ID-14326	5.19	--	--	13.7	0.39
ID-20219	20.2	--	--	48.9	1.4
ID-20220	24.6	--	--	57.8	1.6

追記：
数値は平均値を示す。　--：適用せず

表 2.6.5. 3-2　ラット単回投与後の血漿中未変化体濃度推移（2）

被験物質：ルラシドン（MK-3756）

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	SD ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 4
投与方法	経口
溶媒	0.5% メチルセルロース
投与量	10 mg/kg
給餌	絶食
試料	血漿
測定法	LC-MS/MS

測定物質	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	生物学的利用率 (%)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC 比（代謝物/未変化体）
ルラシドン	76.4	0.69	6.7	176	--
ID-15001	23.7	--	--	74.6	0.43
ID-15002	64.9	--	--	179	1.0
ID-11614	8.42	--	--	40.8	0.23
ID-14283	47.6	--	--	125	0.71
ID-14326	16.7	--	--	47.2	0.27
ID-20219	119	--	--	260	1.5
ID-20220	130	--	--	317	1.8

追記：
数値は平均値を示す。
--：適用せず

表 2.6.5. 3-3　ラット単回投与後の血漿中未変化体濃度推移（3）

被験物質：ルラシドン（MK-3756）

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	SD ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 4
投与方法	経口
溶媒	0.5% メチルセルロース
投与量	50 mg/kg
給餌	絶食
試料	血漿
測定法	LC-MS/MS

測定物質	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	生物学的利用率 (%)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC 比（代謝物/未変化体）
ルラシドン	240	0.63	3.7	515	--
ID-15001	28.4	--	--	92.5	0.18
ID-15002	89.7	--	--	259	0.51
ID-11614	12.0	--	--	61.4	0.12
ID-14283	94.6	--	--	261	0.51
ID-14326	33.5	--	--	100	0.20
ID-20219	281	--	--	522	1.0
ID-20220	163	--	--	415	0.81

追記：
数値は平均値を示す。
--：適用せず

表 2.6.5. 3-4　ラット単回投与後の血漿中未変化体濃度推移（4）

被験物質：ルラシドン（MK-3756）

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	SD ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 4
投与方法	静脈内
溶媒	エタノール: PEG 400: 水 (10:20:70)
投与量	0.5 mg/kg
給餌	絶食
試料	血漿
測定法	LC-MS/MS

測定物質	Cl_p (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (hours)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC 比（代謝物/未変化体）
ルラシドン	61	5.9	2.4[a]	212	129	--
ID-15001	--	--	--	1.46	5.68	0.044
ID-15002	--	--	--	7.72	8.45	0.065
ID-11614	--	--	--	1.27	ND	ND
ID-14283	--	--	--	9.31	9.51	0.074
ID-14326	--	--	--	5.14	5.19	0.040
ID-20219	--	--	--	13.9	18.1	0.14
ID-20220	--	--	--	10.6	14.6	0.11

追記：
数値は平均値を示す。
--：適用せず
ND：検出されず
a)：投与後 2 時間から 8 時間の半減期

表 2.6.5. 3-5　ラット単回投与後の血清中未変化体濃度推移（5）

被験物質：ルラシドン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.02

動物種	ラット			
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 3 / 時点			
給餌	非絶食			
測定物質	ルラシドン			
試料	血清			
測定法	HPLC			
溶媒	50:50 1 mM リン酸: PEG 400	0.5%メチルセルロース		
投与方法	静脈内	経口		
投与量	1 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg
C_{max} (ng/mL)	415.46	4.87	72.23	485.48
T_{max} (hours)	0.083	0.5	0.5	1
AUC_t (ng·hr/mL)	290.3	11.0	272.2	3266.2
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	298.1	12.7	284.2	3280.2
k ($hours^{-1}$)	0.2379	0.5030	0.2628	0.0940
$t_{1/2}$ (hours)	2.9	1.4	2.6	7.4
Cl (mL/min/kg)	58.1	--	--	--
V_Z (L/kg)	14.7	--	--	--
生物学的利用率 (%)	--	4.9	11.5	12.0

追記：
数値は平均値を示す。
--：適用せず

表 2.6.5. 3-6　雌ラット単回投与後の血清中濃度推移

被験物質：イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.03

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	非妊娠雌 / 5 / 時点
給餌	非絶食
溶媒	0.5%メチルセルロース
投与方法	経口
投与量	10 mg/kg
試料	血清

測定対象	総放射能	ルラシドン	ID-14283	ID-14326
測定法	LSC	HPLC	HPLC	HPLC
C_{max} (ng equivalents/mL 又は ng/mL)	602	171.8	112.0	30.4
T_{max} (hours)	0.5	0.5	0.5	0.5
AUC_t (ng equivalents·hour/mL 又は ng·hour/mL)	4350	634.1	586.9	197.4
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng equivalents·hour/mL 又は ng·hour/mL)	4350	634.1	586.9	197.4
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng equivalents·hour/mL 又は ng·hour/mL)	4860	653.0	651.3	225.5
k_{el} ($hours^{-1}$)	0.0914	0.1389	0.1944	0.1796
$t_{1/2}$ (hours)	7.6	5.0	3.6	3.9

追記：
数値は平均値の推移から算出した。

表 2.6.5. 3-7　イヌ単回投与後の血漿中未変化体濃度推移（1）

被験物質：ルラシドン（MK-3756）

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	イヌ
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 3
投与方法	経口
溶媒	0.5% メチルセルロース
投与量	2 mg/kg
給餌	絶食
試料	血漿
測定法	LC-MS/MS

測定物質	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	生物学的利用率 (%)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC 比（代謝物/未変化体）
ルラシドン	69.0	0.69	12	254	--
ID-15001	16.9	--	--	114	0.45
ID-15002	18.2	--	--	48.7	0.19
ID-11614	3.75	--	--	37.3	0.15
ID-14283	35.5	--	--	230	0.91
ID-14326	14.1	--	--	108	0.42
ID-20219	54.7	--	--	167	0.66
ID-20220	25.8	--	--	87.7	0.35

追記：
数値は平均値を示す。
--：適用せず

表 2.6.5. 3-8　イヌ単回投与後の血漿中未変化体濃度推移（2）

被験物質：ルラシドン（MK-3756）

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	イヌ
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 3
投与方法	経口
溶媒	0.5% メチルセルロース
投与量	10 mg/kg
給餌	絶食
試料	血漿
測定法	LC-MS/MS

測定物質	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	生物学的利用率 (%)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC 比（代謝物/未変化体）
ルラシドン	148	0.50	4.2	438	--
ID-15001	13.9	--	--	166	0.38
ID-15002	18.5	--	--	87.3	0.20
ID-11614	3.75	--	--	69.7	0.16
ID-14283	42.8	--	--	375	0.86
ID-14326	16.7	--	--	102	0.23
ID-20219	48.9	--	--	251	0.57
ID-20220	19.0	--	--	191	0.44

追記：
数値は平均値を示す。
--：適用せず

表 2.6.5. 3-9　イヌ単回投与後の血漿中未変化体濃度推移（3）

被験物質：ルラシドン（MK-3756）

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	イヌ
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 3
投与方法	経口
溶媒	0.5% メチルセルロース
投与量	50 mg/kg
給餌	絶食
試料	血漿
測定法	LC-MS/MS

測定物質	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	生物学的利用率 (%)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC 比（代謝物/未変化体）
ルラシドン	132	0.58	1.9	993	--
ID-15001	21.5	--	--	251	0.25
ID-15002	19.9	--	--	136	0.14
ID-11614	5.92	--	--	118	0.12
ID-14283	60.0	--	--	671	0.68
ID-14326	21.8	--	--	158	0.16
ID-20219	61.7	--	--	440	0.44
ID-20220	25.6	--	--	226	0.23

追記：
数値は平均値を示す。
--：適用せず

表 2.6.5. 3-10　イヌ単回投与後の血漿中未変化体濃度推移（4）

被験物質：ルラシドン（MK-3756）

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	イヌ
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 3
投与方法	静脈内
溶媒	エタノール: PEG 400: 水 (10:20:70)
投与量	0.5 mg/kg
給餌	絶食
試料	血漿
測定法	LC-MS/MS

測定物質	Cl_p (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (hours)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC 比（代謝物/未変化体）
ルラシドン	17	20	27[a]	537	527	--
ID-15001	--	--	--	2.03	31.2	0.059
ID-15002	--	--	--	1.98	8.40	0.016
ID-11614	--	--	--	BLQ	ND	ND
ID-14283	--	--	--	10.5	50.2	0.095
ID-14326	--	--	--	20.2	55.4	0.11
ID-20219	--	--	--	4.49	16.3	0.031
ID-20220	--	--	--	1.77	10.5	0.020

追記：
数値は平均値を示す。
--：適用せず
ND：検出されず
a)：投与後 6 時間から 24 時間の半減期

表 2.6.5. 3-11　サル単回投与後の血漿中未変化体濃度推移（1）

被験物質：ルラシドン（MK-3756）

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	サル
性別（雄/雌）／動物数	雌 / 2
投与方法	経口
溶媒	0.5% メチルセルロース
投与量	2 mg/kg
給餌	絶食
試料	血漿
測定法	LC-MS/MS

測定物質	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	生物学的利用率 (%)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC 比（代謝物/未変化体）
ルラシドン	BLQ	--	--	ND	--
ID-15001	BLQ	--	--	ND	ND
ID-15002	BLQ	--	--	ND	ND
ID-11614	BLQ	--	--	ND	ND
ID-14283	BLQ	--	--	ND	ND
ID-14326	BLQ	--	--	ND	ND
ID-20219	3.18	--	--	ND	ND
ID-20220	7.17	--	--	ND	ND

追記：
数値は平均値を示す。
--：適用せず
ND：検出せず
BLQ：定量下限未満

表 2.6.5. 3-12　サル単回投与後の血漿中未変化体濃度推移（2）

被験物質：ルラシドン（MK-3756）

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	サル
性別（雄/雌）／動物数	雌 / 2
投与方法	経口
溶媒	0.5% メチルセルロース
投与量	10 mg/kg
給餌	絶食
試料	血漿
測定法	LC-MS/MS

測定物質	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	生物学的利用率 (%)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC 比（代謝物/未変化体）
ルラシドン	11.8	3.0	0.80	43.3	--
ID-15001	32.4	--	--	124	2.9
ID-15002	24.0	--	--	79.8	1.8
ID-11614	7.02	--	--	52.2	1.2
ID-14283	12.5	--	--	53.9	1.2
ID-14326	BLQ	--	--	ND	ND
ID-20219	80.6	--	--	611	14
ID-20220	90.0	--	--	291	6.7

追記：
数値は平均値を示す。
--：適用せず
ND：検出せず
BOQ：定量下限未満

表 2.6.5. 3-13　サル単回投与後の血漿中未変化体濃度推移（3）

被験物質：ルラシドン（MK-3756）

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	サル
性別（雄/雌）／動物数	雌 / 2
投与方法	静脈内
溶媒	エタノール: PEG 400: 水 (10:20:70)
投与量	0.5 mg/kg
給餌	絶食
試料	血漿
測定法	LC-MS/MS

測定物質	Cl_p (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (hours)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC 比（代謝物/未変化体）
ルラシドン	32	2.4	1.6[a]	333	269	--
ID-15001	--	--	--	1.80	5.78	0.021
ID-15002	--	--	--	1.34	ND	ND
ID-11614	--	--	--	BLQ	ND	ND
ID-14283	--	--	--	11.1	33.4	0.12
ID-14326	--	--	--	BLQ	ND	ND
ID-20219	--	--	--	8.98	5.19	0.019
ID-20220	--	--	--	12.1	15.7	0.059

追記：
数値は平均値を示す。
--：適用せず
ND：検出されず
BLQ：定量下限未満
a）：投与後 6 時間から 8 時間の半減期

表 2.6.5. 3-14　サル単回投与後の血清中濃度推移（4）

被験物質：イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.04

動物種	サル
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 3
投与方法	経口
溶媒	0.5% メチルセルロース
投与量	20 mg/kg
試料	血清

給餌	絶食			非絶食		
測定物質	総放射能	ルラシドン	ID-14283	総放射能	ルラシドン	ID-14283
測定法	LSC	HPLC	HPLC	LSC	HPLC	HPLC
C_{max} (ng/mL)	383[a]	8.2	11.2	621[a]	25.6	18.2
AUC_t (ng·hr/mL)	13784[b]	37.8	50.9	19265[b]	123.6	92.1
T_{max} (hours)	5.3	5.3	5.3	4.0	4.0	4.0
生物学的利用率 (%)	--	0.35	--	--	1.16	--

数値は平均値を示す

-- ：適用せず

a）：ng equivalents/g

b）：ng equivalents·hr/mL

表 2.6.5. 3-15　サル単回投与後の血清中濃度推移（5）

被験物質：イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.04

動物種	サル
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 3
投与方法	静脈内
溶媒	1 mM リン酸: PEG 400 (50:50)
投与量	1 mg/kg
食餌	絶食
試料	血清

測定物質	総放射能	ルラシドン	ID-14283
測定法	LSC	HPLC	HPLC
C_{max} (ng /mL)	748[a]	580.9	17.9
C_0 (ng equivalents/mL)	848	--	--
AUC_t (ng·hr/mL)	3245[b]	--	60.8
AUC_∞ (ng·hr/mL)	--	689.0	64.7
T_{max} (hours)	0.139	0.08	0.833
V_{ss} (L/kg)	--	11.57	--
CL (mL/min/kg)	--	26.2	--
k_{el} (hours $^{-1}$)	--	0.0347	0.3588
$t_{1/2}$ (hours)	--	20.0	1.9

数値は平均値を示す。

-- : 適用せず

a）: ng equivalents/mL

b）: ng equivalents·hr/mL

4. 薬物動態試験：吸収：反復投与

表 2.6.5. 4-1　ラット反復投与後の血清中濃度推移

被験物質：イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.05

動物種	ラット			
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 5 / 時点			
給餌	非絶食			
溶媒	0.5%メチルセルロース			
投与方法	経口			
投与量	10 mg/kg			
試料	血清			
測定物質	総放射能	総放射能	ルラシドン	ID-14283
Assay	LSC	LSC	HPLC	HPLC
Day of Dosing	1 日目	14 日目	14 日目	14 日目
C_{max} (µg/mL)	0.459[a]	0.679[a]	0.048	0.025
T_{max} (hours)	2	0.5	2	4
$t_{1/2}$ (hours)	9.6[b]	14.8[b]	6.2[c]	--
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (µg·hr/mL)	3.38[d]	7.19[d]	0.419	0.136[e]

数値は 5 例（1 日目）または 4 例（14 日目）の平均値を示す

--：適用せず

a）：µg equivalents/mL

b）：最終回投与後 6 時間から 24 時間の半減期

c）：最終回投与後 8 時間から 24 時間の半減期

d）：µg equivalents •hr/mL

e）：投与後 0 から 8 時間の AUC