

表 2.6.5. 9-4 マウス尿糞中代謝物

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン試験番号：6645-184 CTD における記載箇所：[4.2.2.4.02](#)

動物種	マウス
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	非絶食
測定法	LSC, HPLC, LC-MS/MS

	投与量に対する排泄率（% of dose）	
	尿 （0-24hr プール試料 ^a ）	糞 （0-24hr プール試料）
ルラシドン	--	4.92
ID-15001	0.79	--
ID-15002	1.37	--
Keto- <i>N</i> -dealkyl-M21 ^b	0.44	--
Dioxy-ID-11614	0.08	--
ID-11614	0.47	1.17
Dioxy-M21-1/Dioxy-M21-2/ Dioxy-ID-14323-1/Dioxy-ID-14323-2	--	42.8
Dioxy-M21-3/Dioxy-M21-4/ Dioxy-M21-5/Dioxy-M21-6/ Dioxy-ID-14323-3/Dioxy-ID-14323-4	--	5.88

	投与量に対する排泄率 (% of dose)	
	尿 (0-24hr プール試料 ^{a)})	糞 (0-24hr プール試料)
Dioxy-M21-7/Dioxy-M21-8/ Dioxy-ID-14323-5/Dioxy-ID-14323-6	--	1.97
Dioxy-SM-13496-1/Dioxy-SM-13496-2/ Dioxy-SM-13496-3	--	4.34
Dioxy-SM-13496-4/Mono-oxy-M21	--	0.22
ID-20222	--	1.51
M22	--	0.58
ID-14283	--	0.16
ID-14324	--	0.21
M21	--	0.41
定量できたものの排泄率	6.76	32.3
放射能の総排泄率	8.65	79.4

数値は平均値を示す。

-- : 適用せず。

a) : 3 例は 8-24hr で、1 例は 0-24hr でプールした。

b) : 資料 4.2.2.4.2 (試験番号 6645-184) では、oxy-N-dealkyl-M21 と表記している。

SM-13496 は lurasidone と同義である。

表 2.6.5. 9-5 ラット血清中代謝物

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン

試験番号：6645-183 CTD における記載箇所：4.2.2.4.05

動物種	ラット
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	非絶食
試料	血清
測定法	LSC, HPLC, LC-MS/MS

	C _{max} (ng eq/g)	T _{max} (hours)	T _{1/2} (hours)	AUC _(0-t) (ng eq-hours/g)	AUC _(0-t) /AUC _{(0-t) total radioactivity}
総放射能	2140	2	8.2	18314	1.000
ルラシドン	192	2	1.8	680	0.037
ID-15001	127	2	2.7	599	0.033
ID-15002	100	2	2.3	509	0.028
ID-11614	106	2	4.8	656	0.036
ID-20221	62.5	2	2.5	296	0.016
Dioxy-SM-13496-2	123	2	2.9	533	0.029
ID-20222	75.8	2	2.3	314	0.017
Isomer of ID-20222	42.6	2	2.5	171	0.009
ID-14283	97.6	2	3.3	428	0.023
ID-14326	30.2	2	3.1	134	0.007

	$C_{\max}$ (ng eq/g)	$T_{\max}$ (hours)	$T_{1/2}$ (hours)	$AUC_{(0-t)}$ (ng eq·hours/g)	$AUC_{(0-t)}/$ $AUC_{(0-t) \text{ total radioactivity}}$
ID-14324	56.9	2	2.5	251	0.014
Mono-oxy-SM-13496	--	--	--	--	--
M21	--	--	--	--	--
ID-14323	13.6	2	3.0	35.3	0.002

数値は3例の平均値を示す。

--：適用せず、データ不足、または消失相が不明瞭。

SM-13496 は lurasidone と同義である。

表 2.6.5. 9-6 ラット尿糞胆汁中代謝物

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン試験番号：6645-183 CTD における記載箇所：[4.2.2.4.05](#)

動物種	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	非絶食
測定法	LSC, HPLC, LC-MS/MS

	投与量に対する排泄率（% of dose）		
	尿 (0-24hr プール試料)	糞 (0-24hr プール試料)	胆汁 (0-24hr プール試料)
ルラシドン	--	24.2	--
N-dealky-M21	1.19	--	--
ID-15001	1.41	--	--
ID-15002	3.27	--	--
ID-11614/Dioxy-M21-1	--	1.13	--
ID-11614	0.58	--	0.11
Dioxy-M21-2	--	0.90	3.47
Dioxy-M21-3	--	--	3.03
Dioxy-SM-13496-1	0.27	--	--
Dioxy-SM-13496-2	0.31	0.93	--
M22	0.19	--	2.44

	投与量に対する排泄率 (% of dose)		
	尿 (0-24hr プール試料)	糞 (0-24hr プール試料)	胆汁 (0-24hr プール試料)
Mono-oxy-M21/ Isomer of M22	--	1.29	--
Mono-oxy-M21	0.35	--	--
ID-14283	0.03	1.02	2.26
ID-14326	--	0.28	0.19
ID-14324	--	0.40	--
M21	0.03	1.15	--
定量できたものの排泄率	9.28	35.0	23.3
放射能の総排泄率	12.5	67.8	31.8

数値は 4 例の平均値を示す。

-- : 適用せず。

SM-13496 は lurasidone と同義である。

表 2.6.5. 9-7 ウサギ血清中代謝物 (1)

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン

試験番号：6645-187 CTD における記載箇所：4.2.2.4.06

動物種	ウサギ
性別 (雄/雌) / 動物数	雌 / 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	非絶食
試料	血清
測定法	LSC, HPLC, LC-MS/MS

	C _{max} (ng eq/g)	T _{max} (hours)	T _{1/2} (hours)	AUC _(0-t) (ng eq·hours/g)	AUC _{(0-t)/} AUC _{(0-t) total radioactivity}
総放射能	2740	2	10.9	26273	1.000
ルラシドン	--	--	--	--	--
ID-15001	42.1	4	7.0	251	0.010
ID-15002	158	2	8.1	1040	0.040
ID-11614	155	2	10.1	1160	0.044
ID-20221	98.3	2	6.9	673	0.026
Dioxy-SM-13496-1/Dioxy-SM-13496-2	247	2	5.6	3140	0.120
Dioxy-SM-13496-3/Dioxy-SM-13496-4	297	2	9.8	2090	0.080
Dioxy-SM-13496-5	83.5	2	--	224	0.009
Dioxy-SM-13496-6	52.3	2	6.1	519	0.020
ID-20222	--	--	--	--	--
ID-14283	204	2	6.3	1770	0.067
ID-14326	36.0	2	3.2	172	0.007

数値は3例の平均値を示す。

--：適用せず、データ不足、または消失相が不明瞭。

SM-13496 は lurasidone と同義である。

表 2.6.5. 9-8 ウサギ血清中代謝物 (2)

被験物質：カルボニル ¹⁴C 標識ルラシドン試験番号：6645-187 CTD における記載箇所：[4.2.2.4.06](#)

動物種	ウサギ
性別 (雄/雌) / 動物数	雌 / 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	非絶食
試料	血清
測定法	LSC, HPLC, LC-MS/MS

	C _{max} (ng eq/g)	T _{max} (hours)	T _{1/2} (hours)	AUC _(0-t) (ng eq·hours/g)	AUC _{(0-t)/} AUC _{(0-t) total radioactivity}
総放射能	3380	2	5.7	27851	1.000
ID-20221	181	2	4.9	1400	0.050
Dioxy-SM-13496-1/Dioxy-SM-13496-2	453	4	5.0	4620	0.166
Dioxy-SM-13496-3/Dioxy-SM-13496-4	327	2	--	859	0.031
ID-20220/Dioxy-SM-13496-5	417	2	5.9	3206	0.115
M4	20.8	2	--	188	0.007
Dioxy-SM-13496-6	65.1	2	6.0	598	0.021
ID-20222	22.1	4	--	124	0.004
ID-14283	282	2	4.8	2300	0.083
ID-14326	31.0	4	--	306	0.011
ID-20219	76.5	0.5	2.8	366	0.013

数値は3例の平均値を示す。

--：適用せず、データ不足、または消失相が不明瞭

SM-13496 は lurasidone と同義である。

表 2.6.5. 9-9 イヌ血清中代謝物

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン

試験番号：6645-185 CTD における記載箇所：4.2.2.4.07

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	非絶食
試料	血清
測定法	LSC, HPLC, LC-MS/MS

	C _{max} (ng eq/g)	T _{max} (hours)	T _{1/2} (hours)	AUC _(0-t) (ng eq·hours/g)	AUC _{(0-t)/} AUC _{(0-t) total radioactivity}
総放射能	6510	2	7.8	61500	1.000
ルラシドン	452	0.5	6	2060	0.034
ID-15001	84.3	4	5.2	945	0.015
ID-15002	245	2	--	1739	0.028
ID-11614	53.8	4	--	319	0.005
Mono-oxy-ID-14324	85.2	4	--	352	0.006
ID-20221	490	2	3.8	2790	0.045
ID-20222	442	2	8.6	2820	0.046
M22	--	--	--	--	--
ID-14283	328	2	3.7	2500	0.041
ID-14326	148	2	6	1060	0.017
ID-14324	896	2	3.8	4470	0.073
ID-14323	232	2	2.6	996	0.016

数値は3例の平均値を示す。

--：適用せず、データ不足、または消失相が不明瞭。

表 2.6.5. 9-10 イヌ尿糞胆汁中代謝物

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン

試験番号：6645-185 CTD における記載箇所：4.2.2.4.07

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	非絶食
測定法	LSC, HPLC, LC-MS/MS

	投与量に対する排泄率（% of dose）		
	(0-24hr 尿 プール試料)	(0-48hr 糞 プール試料)	(0-24hr 胆汁 プール試料)
ルラシドン	--	50.5	0.11
ID-15001	1.41	--	0.10
ID-15002	0.89	--	0.05
ID-11614	0.23	--	--
Mono-oxy-ID-14323	0.08	--	--
Dioxy-ID-14324/Dioxy-ID-14323	--	--	0.63
Hydroxy-ID-14324-glucuronide/Dioxy-M21	--	--	0.50
ID-20221	--	--	0.27
ID-20222	0.09	--	0.64
Hydroxy-SM-13496-glucuronide	--	--	0.41
M22	--	0.90	0.72
ID-14283	--	--	0.18
ID-14326	--	--	0.09
定量できたものの排泄率	5.09	53.0	9.14
放射能の総排泄率	8.02	80.8	11.7

数値は3例の平均値を示す。

--：適用せず。

SM-13496 は lurasidone と同義である。

表 2.6.5. 9-11 サル血清中代謝物

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン

試験番号：6645-186 CTD における記載箇所：4.2.2.4.08

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
給餌	非絶食
試料	血清
測定法	LSC, HPLC, LC-MS/MS

	C _{max} (ng eq/g)	T _{max} (hours)	T _{1/2} (hours)	AUC _(0-t) (ng eq·hours/g)	AUC _(0-t) / AUC _{(0-t) total} radioactivity
総放射能	1070	8	12.6	18223	1.000
ルラシドン	24.1	2	1.6	97.1	0.005
N-dealkyl-M21	--	--	--	--	--
ID-15001	60	2	4.1	645	0.035
ID-15002	31.6	2	5.3	318	0.017
ID-11614	36	2	2.8	122	0.007
Hydroxy-dihydro-SM-13496-glucuronide	24.5	24	--	380	0.021
Dioxy-SM-13496-1	23	2	--	57.1	0.003
Dioxy-SM-13496-2	--	--	--	--	--
ID-20222	--	--	--	--	--
Dihydro-SM-13496-glucuronide	45.7	2	3.2	191	0.010
ID-14283	19.9	2	--	103	0.006

数値は3例の平均値を示す。

--：適用せず、またはデータ不足、または消失相が不明瞭

SM-13496 は lurasidone と同義である。

表 2.6.5. 9-12 サル尿糞胆汁中代謝物

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン試験番号：6645-186 CTD における記載箇所：[4.2.2.4.08](#)

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
給餌	非絶食
測定法	LSC, HPLC, LC-MS/MS

	投与量に対する排泄率（% of dose）		
	尿 (0-24hr プール試料)	糞 (0-48hr プール試料)	胆汁 (0-24hr プール試料)
ルラシドン	--	12.6	--
ID-15001	0.73	--	--
ID-15002	0.63	--	--
Dioxy-ID-14324-1/Dioxy-ID-14324-2	--	--	0.82
Dioxy-ID-14324-3	--	--	0.60
Dioxy-ID-14324-4	--	--	0.45
ID-11614	--	--	0.09
Dioxy-ID-14323/Dioxy-M21	--	2.03	0.43
ID-20222	--	0.23	--
M22	--	1.50	0.13
ID-14283	--	0.77	0.25
M21	--	0.34	--
定量できたものの排泄率	8.09	24.5	13.7
放射能の総排泄率	12.4	61.3	22.9

数値は3例の平均値を示す。

--：適用せず。

10. 薬物動態試験：ヒト代謝 CYP 同定

表 2.6.5. 10-1 ヒト CYP 発現系を用いた検討

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン

試験番号：6645-129 CTD における記載箇所：[5.3.2.2.01](#)

被験物質濃度	0.5 μmol/L
酵素源（たん白濃度）	ヒト CYP 発現系ミクロソーム (0.1 mg protein/mL)
インキュベーション時間	30 min
測定法	LSC, TLC

CYP 分子種	発現系ミクロソームによるルラシドン代謝速度 (pmol/min/mg-protein)
CYP1A2	17.7
CYP2A6	15.7
CYP2B6	15.3
CYP2C8	16.3
CYP2C9	20.0
CYP2C19	16.3
CYP2D6	26.3
CYP2E1	15.7
CYP3A4	102
CYP4A11	20.3
Control	15.3

反応は triplicate で実施し、その平均値から算出した。

表 2.6.5. 10-2 CYP 活性との相関解析ならびに化学阻害剤を用いた検討

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン

試験番号：6645-129 CTD における記載箇所：5.3.2.2.01

被験物質濃度	0.5 µmol/L
酵素源（たん白濃度）	ヒト肝ミクロソーム（0.05 mg protein/mL）
インキュベーション時間	10 min
測定法	LSC, TLC

CYP 活性との相関解析			
CYP 分子種	ヒト肝ミクロソームによる未変化体減少速度と各分子種の代謝活性との相関係数		
CYP1A2	0.0002		
CYP2A6	0.0755		
CYP2B6	0.7691		
CYP2C8	0.3287		
CYP2C9	0.0969		
CYP2C19	0.0553		
CYP2D6	0.0865		
CYP2E1	0.0305		
CYP3A4	0.9444		
CYP4A11	0.0107		
化学阻害剤を用いた検討			
CYP 分子種	CYP 阻害剤	阻害剤濃度	CYP 阻害剤の影響 (% of control) ^{a)}
CYP2B6	オルフェナドリン	10 μmol/L	105
CYP3A4	トロレアンドマイシン	10 μmol/L	23.2

反応は triplicate で実施し、その平均値から算出した。

a) % of control = (CYP 阻害剤存在下でのルラシドン代謝活性/CYP 阻害剤非存在下でのルラシドン代謝活性) × 100

表 2.6.5. 10-3 抗 CYP 抗体を用いた検討

被験物質：イソチアゾリルおよびカルボニル ^{14}C 標識ルラシドン

試験番号： XXXXXXXXXX CTD における記載箇所： [5.3.2.2.02](#)

被験物質濃度	10 $\mu\text{mol/L}$
酵素源（たん白濃度）	ヒト肝ミクロソーム（0.5 mg protein/mL）
インキュベーション時間	15 min
使用抗体	抗 CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2D6 及び 3A4 抗体
測定法	Radio-HPLC、LC-MS/MS
評価方法	代謝物の生成を各種抗体の存在下と非存在下で比較した。
抗 CYP3A4 抗体の存在下及び非存在下のラジオ HPLC のクロマトグラム	
被験物質：イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン	被験物質：カルボニル ^{14}C 標識ルラシドン
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は抗 CYP3A4 抗体により顕著に阻害された（阻害率 84%）。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%）。	

表 2.6.5. 10-4 活性代謝物 ID-14283 の代謝 CYP 同定

被験物質：ID-14283

試験番号： CTD における記載箇所：[5.3.2.2.03](#)

被験物質濃度	0.5 μ mol/L
酵素源（たん白濃度）	ヒト CYP 発現系ミクロソーム（50 pmol/0.5 mg protein/mL）
インキュベーション時間	5 min
測定法:	LC-MS/MS

ID-14283 の残存率 (%)										
Control	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP3A5
100.0	101.3	95.4	97.9	97.4	96.6	93.8	80.2	99.0	2.9	60.1

被験物質濃度	0.5 μ mol/L
酵素源（たん白濃度）	ヒト肝ミクロソーム（0.2 mg protein/mL）
インキュベーション時間	5 min
測定法:	LC-MS/MS

ID-14283 の残存率 (%) の化学阻害剤による影響							
NADPH (-)	Inhibitor (-)	キニジン（CYP2D6 inhibitor）			ケトコナゾール（CYP3A4/5 inhibitor）		
		0.1 μ mol/L	1 μ mol/L	10 μ mol/L	0.01 μ mol/L	0.1 μ mol/L	1 μ mol/L
100.0	39.0	39.2	39.6	51.0	48.2	86.1	96.8

反応は duplicate で実施し、その平均値から算出した。

11. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

表 2.6.5. 11-1 ラット肝薬物代謝酵素に与える影響

被験物質：ルラシドン

試験番号：6645-126 CTD における記載箇所：[4.2.2.4.11](#)

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 5
投与方法	経口
溶媒	0.5%メチルセルロース
給餌	非絶食

投与期間 (日間)	投与薬物	投与量 (mg/kg)	相対肝重量 (g/100 g body weight)	チトクローム P450 含量 (nmol/mg-protein)	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	UDP グルクロン 酸転移酵素活性
					(pmol/min/mg-protein)		
1	コントロール ^{a)}	0	5.15±0.39	0.823±0.085	4060±276	674±60	47.9±8.8
	ルラシドン	10	5.37±0.32	0.774±0.073	3820±748	727±59	32.9±14.9
14	コントロール ^{a)}	0	5.20±0.25	0.716±0.085	4140±624	676±60	31.9±3.8
	ルラシドン	10	5.28±0.35	0.563±0.036 *	3470±429	585±31	26.1±2.6
		100	4.91±0.37	0.542±0.066 *	3320±480	633±74	34.5±5.1
4	フェノバルビタール	80	6.05±0.40 **	1.48±0.14 *	11100±1090 *	977±46 *	55.6±11.3 *

数値は 5 例の平均値±標準偏差を示す。

単回投与及びフェノバルビタール群はそれぞれの対照群との Student の t-検定、反復投与のルラシドン群と対照群間は Dunnett の t-検定 (*, P<0.05; **, P<0.01)。

a) 0.5%メチルセルロース水溶液

表 2.6.5. 11-2 ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 酵素誘導

被験物質：ルラシドン

試験番号：[REDACTED] CTD における記載箇所：5.3.2.2.04

被験物質濃度	0.03、0.3、3 及び 10 µmol/L
試験系	ヒト新鮮肝細胞
添加回数	1 日 1 回 3 日間
測定項目	CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の酵素活性

		酵素活性 (pmol/mg microsomal protein/min)		
被験物質	Concentration	フェナセチン O-脱アリクル化 (CYP1A2)	ブプロピオン水酸化 (CYP2B6)	テストステロン 6β-水酸化 (CYP3A4/5)
コントロール ^{a)}	0.1% (v/v)	31.3 ± 11.1	64.7 ± 11.6	2340 ± 700
ルラシドン	0.03 µmol/L	31.5 ± 8.9	68.8 ± 22.8	2080 ± 580
	0.3 µmol/L	31.3 ± 9.6	66.4 ± 17.0	2410 ± 720
	3 µmol/L	28.3 ± 4.6	73.1 ± 8.6	2400 ± 700
	10 µmol/L	39.8 ± 17.1	85.0 ± 12.5	2720 ± 720
オメプラゾール ^{b)}	100 µmol/L	1200 ± 620	441 ± 86	7140 ± 1630
フェノバルビタール ^{b)}	750 µmol/L	84.1 ± 8.6	955 ± 235	17200 ± 3500
リファンピン ^{b)}	10 µmol/L	65.4 ± 6.7	340 ± 193	15600 ± 3700

数値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。

a) ネガティブコントロール (dimethyl sulfoxide)

b) ポジティブコントロール (既知の CYP 誘導剤)

表 2.6.5. 11-3 ヒト CYP 阻害

被験物質：ルラシドン、ID-14283、ID-20219、ID-11614

試験番号： 〇〇〇〇〇〇 CTD における記載箇所：5.3.2.2.05

被験物質濃度	0.05～100 $\mu\text{mol/L}$
酵素源	ヒト肝ミクロソーム
試験方法 (可逆的阻害作用)	各 CYP 分子種の典型基質、ならびに被験物質を添加し、反応後の典型基質の代謝物生成速度を求めた。被験物質非添加時の代謝物生成速度との比より酵素活性阻害率を求め、 IC_{50} を算出した。
試験方法 (反応時間依存的阻害作用)	被験物質を 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で添加し、5-30 分のプレインキュベーション後に CYP3A4 の典型基質テストステロンを添加し、反応後の典型基質の代謝物生成速度を求めた。酵素活性阻害率をプレインキュベーション時間で除し、酵素不活性化速度定数を算出した。

可逆的阻害作用					
		IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)			
分子種	酵素反応	ルラシドン	ID-14283	ID-20219	ID-11614
CYP1A2	フェニトイン O-脱エチル化	>100 ($21 \pm 2.3\%$)	>100 ($30 \pm 0.71\%$)	>100 ($9 \pm 1.9\%$)	> 100 ($34 \pm 3.6\%$)
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	21 ± 1.0	35 ± 5.1	25 ± 4.2	85 ± 14
CYP2C8	パクリタキセル 6 α -水酸化	6.3 ± 0.61	37 ± 3.5	> 100 (0%)	> 100 ($11 \pm 2.5\%$)
CYP2C9	ジクロフェナック 4'-水酸化	7.4 ± 0.46	6.3 ± 0.98	> 100 ($24 \pm 3.3\%$)	>100 ($4.7 \pm 2.5\%$)
CYP2C19	S-メフェニトイン 4'-水酸化	5.9 ± 0.64	16 ± 0.36	> 100 ($27 \pm 0.77\%$)	91 ± 7.8
CYP2D6	デキストルメトルフアン O-脱メチル化	90 ± 17	83 ± 2.6	>100 (0%)	57 ± 7.6
CYP2E1	クロロゾキサゾン 6-水酸化	>100 (0%)	>100 (0%)	>100 ($16 \pm 1.1\%$)	> 100 ($43 \pm 1.5\%$)
CYP3A4	テストステロン 6 β -水酸化	22 ± 4.6	30 ± 5.8	>100 ($10 \pm 2.8\%$)	> 100 ($29 \pm 2.0\%$)
反応時間依存的阻害作用					
		酵素不活性化速度定数 (min^{-1}) ^{a)}			
CYP3A4	テストステロン 6 β -水酸化	0.017	0.021	0.012	0.008

数値は 3 回測定の前平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。() 内は、100 $\mu\text{mol/L}$ での阻害率を示す。a)：陰性対象では 0.007 min^{-1} 、陽性対象（トロレアンドマイシン）では 0.043 min^{-1} 。

表 2.6.5. 11-4 ヒト CYP 阻害

被験物質：ルラシドン

試験番号：[REDACTED] CTD における記載箇所：[5.3.2.2.13](#)

被験物質濃度	0.3～100 $\mu\text{mol/L}$
酵素源	ヒト肝ミクロソーム
試験方法 (反応時間依存的阻害作用)	被験物質を 30 分のプレインキュベーションなし/ありで、典型基質の代謝物生成速度を求め、酵素活性阻害率から IC_{50} を算出した。

反応時間依存的阻害作用									
		コントロール酵素活性に対する阻害率 (%)							IC ₅₀ (μmol/L)
		ルラシドン濃度(μmol/L)							
分子種	酵素反応	プレインキュ ベーション	0.3	1	3	10	30	100	
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	0 分	3.60	10.9	18.2	36.5	41.1	40.6	> 100
		30 分	0.600	7.20	18.0	43.5	58.3	58.1	26.4
CYP2C8	アモジアキン脱エチ ル化	0 分	6.00	16.2	29.9	59.5	64.8	65.5	12.7
		30 分	0.900	5.30	12.7	47.1	69.7	69.9	15.0

数値は 2 回測定の平均値を示す。

CYP2B6 阻害の陽性対照（セルトラリン、5 $\mu\text{mol/L}$ ）では、プレインキュベーションによりコントロール酵素活性に対する阻害率は 38.5%から 75.0%に増加した。

CYP2C8 阻害の陽性対照（アミオダロン、10 $\mu\text{mol/L}$ ）では、プレインキュベーションによりコントロール酵素活性に対する阻害率は 23.9%から 60.0%に増加した。

12. 薬物動態試験：排泄

表 2.6.5. 12-1 マウス単回投与後の尿糞中排泄

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン

試験番号：6645-184 CTD における記載箇所：[4.2.2.4.02](#)

動物種	マウス
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 4
投与方法、溶媒	経口、0.5%メチルセルロース
投与量、給餌	50 mg/kg、非絶食
測定法	LSC

採取区間 (hours)	投与放射能に対する排泄率 (% of dose)	
	尿	糞
0-8	3.57 ± 2.38	7.53 ± 8.37
8-24	7.48 ± 0.71	71.9 ± 8.6
24-48	0.50 ± 0.14	0.65 ± 0.12
48-72	0.22 ± 0.12	0.24 ± 0.14
72-96	0.11 ± 0.05	0.13 ± 0.06
96-120	0.06 ± 0.03	0.07 ± 0.04
120-144	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.02
144-168	0.03 ± 0.02	0.07 ± 0.04
合計	12.0 ± 2.6	80.6 ± 3.7
その他	1.25 ^a	
総合計	93.8 ± 2.8	

数値は4例の平均値±標準偏差を示す。

a)：その他には、cage rinse, cage wash および cage wipe の放射能を含む。

表 2.6.5. 12-2 ラット単回投与後の尿糞胆汁中排泄 (1)

被験物質：カルボニル ¹⁴C 標識ルラシドン

試験番号：6645-183 CTD における記載箇所：[4.2.2.4.05](#)

動物種	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	非絶食
測定法	LSC

採取区間 (hours)	投与放射能に対する排泄率 (% of dose)				
	Intact ラット		胆管導出ラット		
	尿	糞	胆汁	尿	糞
0-2	--	--	1.67 ± 0.43	--	--
2-4	--	--	4.35 ± 1.51	--	--
4-8	--	--	9.46 ± 4.60	--	--
0-8	8.36 ± 1.02	0.08 ± 0.07	--	4.86 ± 1.96	0.01 ± 0.01
8-24	3.82 ± 1.49	76.9 ± 6.5	8.99 ± 4.12	5.18 ± 2.53	28.6 ± 16.5
24-48	0.29 ± 0.02	5.77 ± 2.00	0.53 ± 0.36	0.35 ± 0.17	14.3 ± 21.6
48-72	0.06 ± 0.02	0.31 ± 0.10	--	--	--
72-96	0.03 ± 0.01	0.10 ± 0.02	--	--	--
96-120	0.02 ± 0.01	0.05 ± 0.01	--	--	--
120-144	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.00	--	--	--
144-168	0.01 ± 0.01	0.03 ± 0.01	--	--	--

	投与放射能に対する排泄率 (% of dose)				
採取区間 (hours)	Intact ラット		胆管導出ラット		
	尿	糞	胆汁	尿	糞
合計	12.6 ± 1.3	83.3 ± 6.60	25.0 ± 9.5	10.4 ± 4.3	42.9 ± 6.1
その他	0.40 ^a		0.98 ^b		
総合計	96.3 ± 5.5		79.3 ± 9.9		

数値は4例の平均値±標準偏差を示す。

-- : 適応なし

a) : その他には、cage rinse、cage wash、cage wipe および死骸の放射能を含む。

b) : その他には、cage rinse、cage wash、cage wipe、jacket rinse、胆管カニューレおよび死骸の放射能を含む。

表 2.6.5. 12-3 ラット単回投与後の尿糞胆汁中排泄 (2)

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン

試験番号：6645-183 CTD における記載箇所：4.2.2.4.05

動物種	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	非絶食
測定法	LSC

採取区間 (hours)	投与放射能に対する排泄率 (% of dose)				
	Intact ラット		胆管導出ラット		
	尿	糞	胆汁	尿	糞
0-2	--	--	1.83 ± 0.75	--	--
2-4	--	--	6.16 ± 0.65	--	--
4-8	--	--	10.9 ± 3.1	--	--
0-8	7.80 ± 1.65	0.07 ± 0.06	--	6.80 ± 0.58	0.04 ± 0.05
8-24	4.73 ± 3.53	67.7 ± 8.7	12.9 ± 3.6	7.20 ± 0.74	32.1 ± 7.4
24-48	0.68 ± 0.20	9.93 ± 5.30	0.85 ± 0.36	1.04 ± 0.45	9.54 ± 6.39
48-72	0.25 ± 0.04	0.59 ± 0.13	--	--	--
72-96	0.11 ± 0.02	0.20 ± 0.03	--	--	--
96-120	0.06 ± 0.02	0.20 ± 0.17	--	--	--
120-144	0.04 ± 0.01	0.06 ± 0.02	--	--	--
144-168	0.03 ± 0.01	0.05 ± 0.01	--	--	--

	投与放射能に対する排泄率 (% of dose)				
採取区間 (hours)	Intact ラット		胆管導出ラット		
	尿	糞	胆汁	尿	糞
合計	13.7 ± 2.5	78.8 ± 9.4	32.6 ± 4.4	15.0 ± 0.9	41.7 ± 3.4
その他	0.90 ^a		3.44 ^b		
総合計	93.4 ± 11.3		92.8 ± 3.3		

数値は4例の平均値±標準偏差を示す。

-- : 適応なし

a) : その他には、cage rinse、cage wash、cage wipe および死骸の放射能を含む。

b) : その他には、cage rinse、cage wash、cage wipe、jacket rinse、胆管カニューレおよび死骸の放射能を含む。

表 2.6.5. 12-4 雌ラット単回投与後の尿糞中排泄

被験物質：イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン

試験番号：■■■■■ 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	雌 / 5
投与方法、溶媒、投与量、給餌	経口、0.5%メチルセルロース、10 mg/kg、非絶食
測定法	LSC

	投与放射能に対する排泄率（% of dose）	
採取区間(hours)	尿	糞
0-6	2.16 ± 0.82	--
0-24	--	74.36 ± 5.12
6-12	3.09 ± 0.89	--
12-24	1.33 ± 0.51	--
24-48	0.53 ± 0.10	9.42 ± 2.08
48-72	0.19 ± 0.07	2.15 ± 0.67
72-96	0.10 ± 0.03	0.63 ± 0.43
96-120	0.06 ± 0.02	0.30 ± 0.21
120-144	0.04 ± 0.01	0.12 ± 0.06
144-168	0.03 ± 0.01	0.08 ± 0.06
合計	7.52 ± 0.94	87.06 ± 4.42
Cage washings	0.09 ± 0.05	
死骸	0.36 ± 0.08	
総合計	95.03 ± 3.77	

数値は 5 例の平均値±標準偏差を示す。--：適応なし

表 2.6.5. 12-5 ラット反復投与後の尿糞中排泄

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン

試験番号： ████████ 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
投与方法	経口
溶媒	0.5%メチルセルロース
投与量、投与期間	10 mg/kg、14 日間反復
給餌	非絶食
測定法	LSC

		投与放射能に対する累積の排泄率 (% of dose)		
投与日	採取時間 (hours)	尿	糞	合計
1	8	12.6 ± 1.84	0.0 ± 0.00	12.6 ± 1.84
1	24	18.6 ± 2.04	54.4 ± 6.68	73.0 ± 8.60
2	24	19.0 ± 1.50	71.7 ± 4.83	90.7 ± 3.80
3	24	18.5 ± 1.21	73.9 ± 2.04	92.4 ± 1.56
4	24	17.7 ± 1.14	74.2 ± 1.94	91.9 ± 1.79
5	24	17.8 ± 0.94	75.7 ± 2.20	93.6 ± 2.02
6	24	17.9 ± 0.79	76.4 ± 1.52	94.3 ± 1.57
7	24	17.8 ± 0.69	76.6 ± 3.67	94.4 ± 3.71
8	24	17.9 ± 0.61	76.2 ± 3.17	94.2 ± 3.12
9	24	18.0 ± 0.69	76.5 ± 2.73	94.5 ± 2.63
10	24	18.1 ± 0.68	77.4 ± 2.70	95.5 ± 2.65
11	24	18.1 ± 0.74	77.4 ± 2.67	95.5 ± 2.56

12	24	18.0 ± 0.76	77.4 ± 2.08	95.4 ± 2.04
13	24	17.8 ± 0.69	77.4 ± 2.21	95.2 ± 2.06
14	24	17.7 ± 0.69	77.5 ± 2.40	95.3 ± 2.35
14	48	17.9 ± 0.71	77.9 ± 2.43	95.8 ± 2.37
14	72	18.0 ± 0.72	77.9 ± 2.43	95.9 ± 2.37
14	96	18.0 ± 0.72	77.9 ± 2.43	95.9 ± 2.37
14	120	18.0 ± 0.73	78.0 ± 2.43	96.0 ± 2.37
14	144	18.0 ± 0.73	78.0 ± 2.43	96.0 ± 2.38
14	168	18.1 ± 0.73	78.0 ± 2.43	96.1 ± 2.38
死骸				0.2 ± 0.03
総合計				96.3 ± 2.39

数値は5例の平均値±標準偏差を示す。

表 2.6.5. 12-6 ラット単回投与後の腸肝循環

被験物質：イソチアゾリル ¹⁴C 標識ルラシドン

試験番号： XXXXXXXXXX CTD における記載箇所：4.2.2.5.01

動物種	ラット					
性別（雄/雌）／動物数	雄 / 3					
給餌	非絶食					
溶媒	0.5%メチルセルロース	ラット胆汁（ ¹⁴ C-SM-13496 経口投与後 24 時間までの）				
投与方法	経口	十二指腸内投与				
投与量	14 mg/kg	2 mg equivalents lurasidone/kg				
測定法	LSC	LSC				
試料	胆汁	胆汁	尿	糞	消化管内容物	死骸
オリジナル投与量に対する放射能排泄率 (% of original dose)	33.5 ± 4.45	7.93 ± 2.60 ^a	4.10 ± 1.26 ^a	89.46 ± 7.18	0.02 ± 0.03	0.40 ± 0.11 ^a

数値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。

a)：経口投与後に胆汁へ排泄された放射能のうち、12.43%（十二指腸内投与後の胆汁＋尿＋死骸）が再吸収された。

十二指腸内投与後の総回収率は、101.91%であった。