

2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文	3
2.6.4.1 まとめ	3
2.6.4.2 分析法	5
2.6.4.3 吸収	7
2.6.4.4 分布	19
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）	23
2.6.4.6 排泄	40
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用	44
2.6.4.8 その他の薬物動態試験	44
2.6.4.9 考察及び結論	46
2.6.4.10 図表	47
参考文献	47

2.6.4 薬物動態試験の概要文

薬物動態試験の概要文の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
CES	Carboxylesterase	カルボキシエステラーゼ
C _{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
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 required to inhibit 50% specific binding	50%阻害濃度
LC/MS/MS	Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計
LC/MS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	核磁気共鳴分析
MDR1	Multiple Drug Resistance 1	多剤耐性タンパク質 1（P-gp）
MS	Mass Spectrometry	質量分析
NA	Not applicable	該当せず
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
t _{1/2}	Half-life	最終相の消失半減期
t _{max}	Time at which the maximum plasma concentration occurs	最高濃度到達時間
UDP-GT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4 薬物動態試験の概要文**2.6.4.1 まとめ****非臨床薬物動態試験の概略**

ルフィナミドは新規トリアゾール誘導体であり, Lennox-Gastaut 症候群における成人及び小児 (4 歳以上) の強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法を目的として国内開発中である。

薬物動態試験はげっ歯類 (マウス, ラット及びモルモット) 及び非げっ歯類 (イヌ, カニクイザル及びヒヒ) を用いて実施した。胚・胎児への分布は妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いて評価した。タンパク結合, 代謝, 酵素誘導, 酵素阻害及び吸収を検討するための *in vitro* 試験を実施した。

吸収

マウス, ラット, イヌ, カニクイザル及びヒヒを用いて一連の非臨床試験を実施し, ルフィナミドの薬物動態パラメータを算出した。

ラット, イヌ及びヒヒに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与したときの血漿中の放射能の大部分はいずれの動物種においても未変化体によるものであったため, ルフィナミドの薬物動態パラメータは血漿中放射能濃度を基に評価した。ルフィナミドのクリアランス値はマウス \gg ラット \approx イヌ $>$ ヒヒ \approx カニクイザルの順に大きく, マウスのクリアランスはラット及びイヌの約 4 倍であった。マウス, ラット及びカニクイザルにおける経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ (BA) は, 低用量では高く, これらの動物種では初回通過効果をほとんど受けず吸収率も高いことが示された。イヌにおける BA は用量 5 mg/kg で約 20%であり, 60 及び 600 mg/kg では更に低下した。カニクイザル試験においても吸収は最高用量 (300 mg/kg) で低下し, t_{\max} は用量増加に伴って遅延した。ヒヒにルフィナミドを投与したときの BA は, 用量 5 mg/kg で約 40%, 275 mg/kg で 71%であった。イヌにおいては, ^{14}C -ルフィナミドの低用量投与でも BA は低かったが, 経口投与時の放射能の尿中排泄は静脈内投与時の約 3 分の 1 となっており経口吸収率の低さが主な要因であると考えられた。

トキシコキネティクスの結果から, ルフィナミドを反復投与したときには, いずれの動物種においても反復投与による蓄積性は認められなかった。高投与量では, 投与量公比以下の $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 及び C_{\max} の上昇となるが, 投与回数に依存した蓄積性は認められず, 吸収遅延に基づく累積的な $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ の上昇が認められた。なお, イヌにおいて血漿中濃度推移の個体間のばらつきが比較的大きいが, これに加えて吸収のばらつきに基づくと思われる $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ の個体内での変動が認められた。

分布

マウス及びラットに ^{14}C -ルフィナミドを静脈内及び経口投与したときの総放射能の分布について検討した。

^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で静脈内及び経口投与したときの放射能の分布パターンは, マウスとラットで類似していた。大部分の臓器及び組織における放射能濃度は, 血液及び血漿中の放射能濃度と同程度であり, 肝臓 (マウス及びラット), 副腎 (ラットのみ) 及び大動脈 (マウスのみ) で高濃度 (血漿中濃度の 2 倍) が検出され, 白色脂肪 (マウス及びラット) の濃度が最も低かった (血漿中濃度の約半分)。ラットの場合, 放射能濃度は時間経過とともに低下したが, 分布パターンに変化はなかった。特定の臓器及び組織に対する特異的又は持続的な放射能の分布は認められなかった。

ラットに 10 日間反復投与したとき, 最終投与後 24 時間における放射能の全身分布パターンは, 単回投与後の際のパターンと類似していた。最終投与後の濃度は単回投与後の濃度の 1.7

2.6.4 薬物動態試験の概要文

倍以下であり、軽微な蓄積が示唆されるとともに、臓器及び組織に対する特異的又は持続的な放射能の分布はないことが裏付けられた。

ラット、イヌ、ヒヒ及びマーモセットにおけるルフィナミドの血清タンパク結合率は同程度に低く（23%～29%）、ヒト（34%）と近似していた。ヒト血液において、ルフィナミドは血漿と血球の間でほぼ均等に分布し、ルフィナミドの血球への結合は可逆的であった。

¹⁴C-ルフィナミドを妊娠ラット及び妊娠ウサギに投与後した際、胚／胎児への放射能の移行性は高かったが血漿中放射濃度の減少とともに減衰した。乳腺への放射能の分布が認められたことから、本薬及び代謝物が乳汁中に排泄される可能性が示された。

代謝

イヌ及びヒヒに ¹⁴C-ルフィナミドを投与したときの血漿中未変化体及び放射能濃度に基づく AUC 値の比較から、代謝物の全身暴露量は低いことが示された。放射活性物質の AUC に占める未変化体の割合は、イヌで 66%～90%、ヒヒで 92%～97%であった。カニクイザルにルフィナミド（300 mg/kg）を単回経口投与したときの CGP 47292（すべての動物種における尿中主代謝物）の血漿 AUC は、未変化体の AUC の 3%～4%であった。また、ラットについても、¹⁴C-標識体及び非標識体を用いた試験で得られた血漿中濃度データを比較することにより、代謝物の暴露量が低いことが示唆された。

検討したすべての動物種において、¹⁴C-ルフィナミドを投与したときに尿中に排泄された放射能は主に代謝物によるものであり、ルフィナミドは主に代謝によって消失することが示された。マウス、ラット、イヌ、カニクイザル及びヒヒの尿中に排泄された放射能に占める未変化体の割合は 16%未満であった。すべての動物種において、尿中の主代謝物はカルボン酸誘導体 CGP 47292 であり、サル及びヒヒでは尿中放射能の 60%～80%を占めた。この代謝物は、カルボキシエステラーゼによって触媒される反応であるカルボキシアミド基の加水分解により生成することが示唆された。また、ベンジル位炭素原子におけるトリアゾール基との酸化的開裂により生成する代謝物 2,6-ジフルオロ安息香酸（CGP 47291）は、マウス及びラット尿中の主な代謝物であり、イヌ、カニクイザル及びヒヒにおいては尿中放射能の 5%以下であった。

3-ヒドロキシ-6-フルオロ-2-S-システイン抱合体（代謝物 IV）はラット胆汁、イヌ胆汁及びマウス尿中の主代謝物の 1 つであった。この抱合体は、ジフルオロベンゼン環の肝臓での酸化及びその後の 6 位フッ素原子のグルタチオンによるベンゼン環求核置換に続いて、胆汁中でグルタチオン部分が酵素分解されることにより生成すると推定された。カニクイザルに反復投与したとき、胆嚢に結晶が検出された。この結晶は、グルタチオン付加体由来するルフィナミドの代謝物であった。なお、放射性トレーサーを用いたヒト試験において、この代謝物は検出されていない。

以上、げっ歯類、イヌ及び霊長類におけるルフィナミドの代謝について検討し、ヒト特異的な代謝経路はないことが明らかになった。

ルフィナミドは連続投与によりラット及びマウス肝臓中の薬物代謝酵素に対して中等度ないし弱い誘導能を示し、質的にはカルバマゼピン又はフェノバルビタールと類似していた。マウスにおける誘導作用は可逆的であった。また、ヒト肝細胞において、ルフィナミドは弱い CYP3A4 誘導作用を示したが、CYP1A1/2、カルボキシエステラーゼ及び UDP-GT の明白な誘導は認められなかった。ルフィナミドはヒトの CYP に対して阻害を示さず、カルボキシエステラーゼ阻害能も弱かった。

排泄

カニクイザルを除く検討したすべての動物種（マウス、成熟及び幼若ラット、イヌ、ヒヒ）において、¹⁴C-ルフィナミドを静脈内及び経口投与したときの放射能の尿、糞中への排泄は 7 日以内にほぼ完了した。カニクイザルでは、投与量の 90%以上が 7 日以内に排泄された。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

^{14}C -ルフィナミドを静脈内投与後の尿中排泄率（投与量に対する%）はマウス，成熟・幼若ラット，イヌでいずれも約 60%であり，カニクイザル，ヒヒでは約 50%であった。

薬物動態学的薬物相互作用

ヒト代謝酵素誘導及び阻害については代謝の項に示し，多剤耐性タンパク質 1（MDR1, P-gp）発現細胞及び Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 吸収での阻害についてはその他の薬物動態試験の項に示した。

その他の薬物動態試験

マウスがん原性試験の最高用量群で骨腫瘍の発生率が有意に上昇した毒性学的所見を考慮して，マウスを用いた薬物動態試験において，グルタチオン抱合代謝時のフッ素遊離について検討を加えた。マウスにルフィナミドを 14 日間経口投与したとき，尿中のフッ素濃度は用量依存的に上昇した（400 mg/kg で 25 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）。

Caco-2 細胞を用いた試験において，ルフィナミドはプロプラノロールに比べて約 3 倍高い膜透過性を示した。また，ルフィナミドは排出ポンプの基質ではないことが示唆された。Caco-2 細胞単層膜を用いた輸送機構試験において，ルフィナミドの主代謝物である CGP 47292 の膜透過性は非常に低く，CGP 47292 は排出ポンプの基質であることが示唆された。

MDR1 を発現する細胞を用いた *in vitro* 試験において，P-糖タンパク質（P-gp）の基質であるジゴキシリン輸送に対するルフィナミドの阻害作用は非常に弱いか，その最大阻害能は部分的であると考えられた。

ルフィナミドの加水分解に関与する酵素について *in vitro* の試験を検討したところ，ルフィナミドの加水分解は，主にヒト肝ミクロソーム中に高く発現しているカルボキシエステラーゼ 1 に触媒されるものと推察された。また，主代謝物 CGP 47292 のカルボキシエステラーゼに対する阻害活性を，4-ニトロフェニルブチレートを経験物質として用いて検討したところ，ほとんど阻害能を有しないことが示された。

2.6.4.2 分析法**2.6.4.2.1 血漿，胆汁及び尿中のルフィナミド及び代謝物の定量法並びに代謝物の検出**

ルフィナミド及びその代謝物の血漿，胆汁及び尿中濃度分析には，バリデーション済みの適切な感度を有する HPLC 法（添付資料番号 4.2.2.1）を用いた。それらの方法を表 2.6.4-1 に要約した。

表 2.6.4-1 ルフィナミド及び代謝物の HPLC 分析法

報告書番号	分析対象	動物種/試料	該当非臨床試験	定量範囲 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)
R 66/19	ルフィナミド	ラット/血漿	4.2.1.1.10	0.11～8.4
		ラット/血漿	4.2.2.2.1	
		イヌ/血漿	4.2.2.2.4	
		ヒヒ/血漿	4.2.2.2.8	
		ラット/尿	4.2.2.2.1	0.53～42
		ヒヒ/尿	4.2.2.2.8	
R 27/19	ルフィナミド	妊娠ラット/血漿	4.2.2.2.2	0.21～84
		妊娠ウサギ/血漿	4.2.2.3.4	
		イヌ/血漿	4.2.2.2.5	
R 6/19	ルフィナミド	妊娠ラット/尿	4.2.2.2.2	10.5～210
	CGP 47292			20.9～836

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-1 ルフィナミド及び代謝物の HPLC 分析法 (続き)

報告書番号	分析対象	動物種/試料	該当非臨床試験	定量範囲 (μmol/L)
R 36/19	CGP 47292	妊娠ラット/血漿	4.2.2.2.2	0.25～21.0
		モルモット/血漿	4.2.2.2.3	
		妊娠ウサギ/血漿	4.2.2.3.4	
		イヌ/血漿	4.2.2.2.5	
		サル/血漿	4.2.2.2.6	
J. Chromatogr. B, 1995, 667:307-13	ルフィナミド	モルモット/血漿	4.2.2.2.3	0.11～84
	ルフィナミド	サル/血漿	4.2.2.2.6	
	ルフィナミド	モルモット/尿	4.2.2.2.3	11～210
	CGP 47292	サル/尿	4.2.2.2.6	21～840
DMET 19/19 ^{a)}	CGP 47292	サル/尿及び胆汁	4.2.2.4.11	2.15～37.2 ^{b)}
	代謝物 IV			0.99～4.19 ^{b)}
DMET 23/19 ^{a)}	CGP 47292	サル/尿	4.2.2.5.2	1.45～9.68 ^{b)}
	代謝物 IV			0.85～9.1 ^{b)}

a) 報告書番号と該当非臨床試験は同一。報告書内に定量法バリデーションの成績が含まれている。

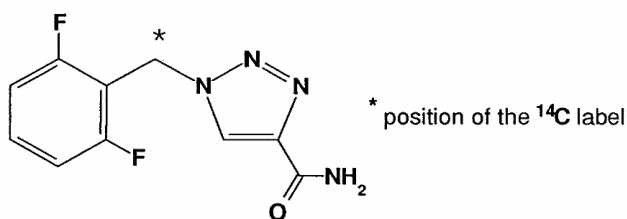
b) 単位: μg/sample。

添付資料 4.2.2.1.1, 4.2.2.4.11, 4.2.2.5.2, 5.3.1.4.1, 5.3.1.4.3, 5.3.1.4.4, 5.3.1.4.12 より作表。

代謝物の化学構造の特定には、¹H-NMR 法、質量分析法及び液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS) を用いた。

2.6.4.2.2 放射性標識ルフィナミド (添付資料番号 4.2.2.1.2)

マウス、ラット、イヌ、ヒビ及びカニクイザルを用いた非臨床薬物動態試験並びに妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた分布試験では、¹⁴C 標識ルフィナミド (¹⁴C-ルフィナミド) を使用した。¹⁴C-ルフィナミドの合成については、添付資料 4.2.2.1.2 で概略を示した。¹⁴C の標識位置は、ルフィナミドのジフルオロベンジル部分とトリアゾール部分の間のメチレン炭素であり (図 2.6.4-1)、生成する可能性がある代謝物中にも留まると考えられる (2.6.4.5 項)。

図 2.6.4-1 ¹⁴C-ルフィナミドの構造式

*: ¹⁴C 標識位置

添付資料 4.2.2.1.2 (1. Preparation) より抜粋し、改変。

試料の液体シンチレーション計測及び放射能検出には、確立された装置及び手法を用いた。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与

2.6.4.3.1.1 マウス血漿中放射能濃度推移 (添付資料番号 4.2.2.3.1)

白色雄マウス (系統 Tif:MAGf) に ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で単回静脈内及び経口投与したときの血漿中放射能濃度を測定し、吸収性を評価した。更に、毒性試験と同じ用量である 60 及び 200 mg/kg 経口投与時の吸収性についても検討した。なお、この試験における血漿中放射能の存在形態の評価は行わなかった。

用量 5 mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 10 分における血漿中放射能濃度は約 17 $\mu\text{mol/L}$ であり、その後、血漿中放射能濃度は 8 時間以内に 10 分値の 4%~15%、24 時間以内に 10 分値の 0.3%~0.5% に低下し、24~48 時間で検出限界未満となった (図 2.6.4-2)。また、用量 5 mg/kg を経口投与したとき、血漿中放射能濃度は速やかに上昇して、約 10~13 $\mu\text{mol/L}$ の幅広いピークを示し、この濃度が 15 分から 1~3 時間にわたり維持された。その後、血漿中放射能濃度は、静脈内投与時と同様に低下した。マウスの単回投与時の薬物動態パラメータを表 2.6.4-5 に示した。マウスにおけるルフィナミドの消化管からの吸収は、用量 60 mg/kg まで概ね完全であり、200 mg/kg 経口投与後では 60%~70% の吸収率であった。

マウスにおける放射能の血漿中濃度推移はラットと類似していた (2.6.4.3.1.4 項)。両動物種に ^{14}C -ルフィナミドを経口投与したとき、高用量 (マウスで 200 mg/kg, ラットで 600 mg/kg) まで良好に吸収された。マウス及びラットにおける血漿中放射能濃度推移は、比較的幅広いピークによって特徴付けられ、吸収速度が遅いことが示唆された。マウスとラットでの比較では、マウスの血漿中濃度ピークの幅はラットに比べて狭く、全身循環からの放射能の消失はマウスのほうが速やかであった。

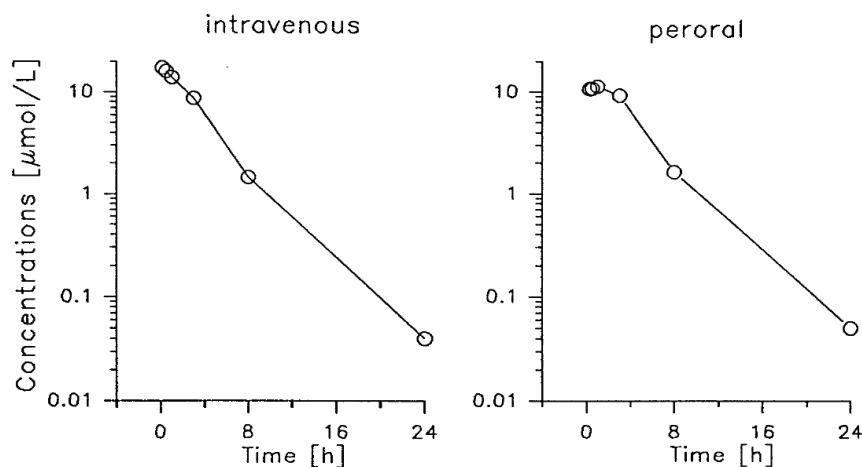


図 2.6.4-2 雄マウスに ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で単回静脈内及び経口投与したときの平均血漿中放射能濃度推移 (n=3)

添付資料 4.2.2.3.1 (Figure 3) より引用。

2.6.4.3.1.2 ラットにルフィナミドを 6 及び 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中ルフィナミド濃度 (添付資料番号 4.2.1.1.10)

雄ラット (系統 R25 (Ivanovas)) にルフィナミドを 6 及び 30 mg/kg の用量で単回経口投与した際の血漿中ルフィナミド濃度を測定し、薬物動態パラメータを求めた。得られた薬物動態パラメータは表 2.6.4-5 に示した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

いずれの用量においても、ルフィナミドは速やかに血漿中に出現した後、用量 6 mg/kg では、みかけの平均消失半減期 5.4 時間で血漿中から消失し、30 mg/kg 投与後の消失はこれより緩徐であった（図 2.6.4-3）。最高血漿中濃度は、用量比をわずかに下回る上昇を示した。血漿中濃度は 6 mg/kg 投与後では 1～2 時間で最高値に達したが、30 mg/kg 投与時の吸収速度は遅く、投与後約 3 時間で最高値に達した。

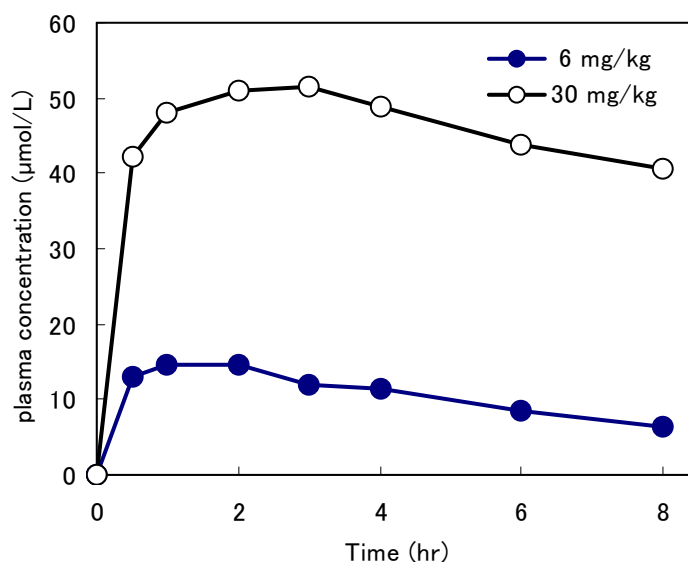


図 2.6.4-3 ラットにルフィナミドを 6 及び 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの平均血漿中ルフィナミド濃度 (n=4)

添付資料 4.2.1.1.10 (Table 3) の値より作図。

2.6.4.3.1.3 ラットにルフィナミドを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中ルフィナミド濃度 (添付資料番号 4.2.2.2.1)

雄ラット 2 例（系統不明）にルフィナミドを 30 mg/kg の用量で経口投与したときの血漿中ルフィナミド濃度を測定した。最高血漿中濃度 (C_{\max})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{\max}) 及び台形法により算出した投与後 8 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{0-8hr}) を表 2.6.4-2 に示した。

表 2.6.4-2 ラットにおける薬物動態パラメータ (30 mg/kg 経口投与)

個体番号	C_{\max} (μmol/L)	t_{\max} (hr)	AUC_{0-8hr} (μmol·hr/L)
1	86	6	587
2	92	3	623

添付資料 4.2.2.2.1 (Summary Table) より引用。

この試験におけるルフィナミドの吸収率は低く、また、投与後 8 時間における平均血漿中濃度が最高血漿中濃度の 88%に相当したことから、血漿からのルフィナミドの消失は遅いと考えられた。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.3.1.4 ラット血液及び血漿中放射能濃度推移（添付資料番号 4.2.2.3.2）

白色雄ラット（系統 Tif:RAIf）に ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で単回静脈内及び経口投与並びに 60 及び 600 mg/kg の用量で経口投与したときの血液及び血漿中の放射能濃度を測定し、放射能の吸収について検討した。静脈内投与で得られた薬物動態パラメータについては表 2.6.4-5 に示した。

ラットに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与したとき、検討した最高用量まで良好に吸収され（吸収率 77%～100%）、放射能は循環血に達し、投与後 2～24 時間に幅広いピークが認められた。また、いずれの投与経路においても、血液中放射能濃度は血漿中濃度と近似していた。

^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で経口投与したとき、投与後 2～4 時間以内に最高濃度に達した。その後、放射能濃度は投与後 6 時間まで一定濃度で維持された後、静脈内投与時同様、約 4～5 時間の半減期で低下した。いずれの投与経路についても、放射能濃度は投与後 48～72 時間以内に検出限界に達するか、それ未満にまで低下した。60 mg/kg の用量で経口投与したときの放射能濃度は、投与後 8 時間で最高値に達した後、96～144 時間以内に検出限界又はそれ未満にまで低下した。

2.6.4.3.1.5 幼若ラットに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与したときの放射能の血液及び血漿中濃度推移（添付資料番号 4.2.2.5.1）

4 週齢の雄ラット（系統 Tif:RAIf）に ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で経口投与したときの吸収率は 60%～100%であると推定された。吸収の立ち上がりは非常に速やか（投与後 15 分における血漿中放射能濃度は 14 $\mu\text{mol/L}$ ）であり、血液及び血漿中放射能濃度は投与後 1 時間で最高値（18～19 $\mu\text{mol/L}$ ）に達した。その後、放射能濃度は緩徐に低下した。

幼若ラットに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与したときの吸収速度は成熟ラット（添付資料 4.2.2.3.2）に比べて速やかだったが、放射能の吸収量及び消失速度は、幼若ラットと成熟ラットで類似していた。血漿中放射能のみかけの消失半減期は幼若ラットで約 4 時間、成熟ラットで約 4～5 時間であった。

2.6.4.3.1.6 妊娠ラットに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与したときの未変化体及び主代謝物 CGP 47292 の血漿中濃度（添付資料番号 4.2.2.2.2）

妊娠ラット（系統 Tif:RAIf）に ^{14}C -ルフィナミドを 270 mg/kg の用量で単回経口投与したときのルフィナミド及び主代謝物 CGP 47292 の血漿中濃度を HPLC 法により測定した。

血漿中 CGP 47292 濃度はルフィナミド濃度の 3%～6%であった。未変化体と CGP 47292 の合計濃度は、総放射能濃度と同程度であった。妊娠ラットの血漿において、未変化体濃度は総放射能濃度の 90%以上を占めていた。ルフィナミドの消化管からの吸収は緩徐であり、CGP 47292 の全身暴露量は低いことが示された。

2.6.4.3.1.7 雄イヌに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの血漿中ルフィナミド濃度（添付資料番号 4.2.2.3.2 及び 4.2.2.2.4）

この試験では、雄ビーグル犬に ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で単回静脈内及び経口投与並びに 60 及び 600 mg/kg の用量で経口投与したときの血漿中ルフィナミド濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータについては表 2.6.4-5 に示した。

静脈内投与後、血漿中ルフィナミド濃度は 0.1～1 時間にわたり同程度の濃度を維持した後、緩徐に低下した。投与後 1～24 時間で算出したみかけの消失半減期は、個体番号 1 のイヌで 9.6 時間、個体番号 2 のイヌで 6.4 時間であった。

用量 5 mg/kg で経口投与したときの血漿中ルフィナミド濃度は、個体番号 1 のイヌでは投与後 24 時間まで徐々に増加し、個体番号 3 のイヌでは投与後 2 時間で最高値に達し、6 時間まで同程度の濃度を維持した後、みかけの消失半減期 4.2 時間で低下した。5 mg/kg 経口投与時のバ

2.6.4 薬物動態試験の概要文

イオアベイラビリティは約 20%であると推定された。一方、60 及び 600 mg/kg 経口投与時の血漿中ルフィナミド濃度は、それぞれ投与後 2 及び 6 時間に最高値に達した後、みかけの消失半減期はそれぞれ 5.6 及び 7.5 時間で低下した。60 及び 600 mg/kg 経口投与後の全身暴露量（AUC）は用量に比例して増加したが、5 mg/kg 投与に基づいて算出した 60 及び 600 mg/kg 経口投与時のバイオアベイラビリティは 4%であると推定された。

2.6.4.3.1.8 雄イヌに ^{14}C -ルフィナミドを 5 及び 60 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度（添付資料番号 4.2.2.4.8）

雄ビーグル犬に ^{14}C -ルフィナミドを 5 又は 60 mg/kg の用量で各一例に単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度について検討した。得られた薬物動態パラメータを表 2.6.4-5 に示した。

用量 5 mg/kg を経口投与したとき、血液及び血漿中放射能濃度は投与後 2 時間でピーク（約 4.3 $\mu\text{mol/L}$ ）に達したが、投与後 24 時間に 2 番目のピーク（5.1 $\mu\text{mol/L}$ ）が認められた。イヌ胆汁中の放射能に占める未変化体の割合は 10%未満であったことから（2.6.4.5.3.2 項）、このピークはルフィナミドの腸肝循環によるものではないと考えられた。放射能濃度は投与後 48 時間には約 1 $\mu\text{mol/L}$ まで低下した。

用量 60 mg/kg を経口投与したとき、血液及び血漿中放射能濃度は投与後 4 時間で最高値（26 $\mu\text{mol/L}$ ）に達した。その後、放射能濃度はみかけの消失半減期約 9 時間で低下した。このイヌの血液及び血漿中濃度では、2 番目のピークは認められなかった。

血漿中放射能濃度に基づく $\text{AUC}_{0-48\text{hr}}$ は、5 mg/kg 投与時の 173 $\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$ から 60 mg/kg 投与時には 482 $\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$ まで増加した。投与量に関係なく、血漿中放射能の AUC の約 90%が未変化体によるものであった。

2.6.4.3.1.9 カニクイザル雌雄各 1 例にルフィナミドを 300 mg/kg の用量で単回経口投与したときの未変化体及び代謝物 CGP 47292 の血漿中濃度（添付資料番号 4.2.2.2.6）

カニクイザルにルフィナミドを 300 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中濃度について検討した。投与前並びに投与後 30 分、1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144 及び 168 時間に血液試料を採取した。なお、投与後 120, 144 及び 168 時間に採取した試料において、クロマトグラム上にルフィナミドのピークを妨害する小さなピークが認められたため、これらの試料中のルフィナミド濃度を測定することはできなかった。

表 2.6.4-3 カニクイザルにおけるルフィナミド及び CGP 47292 の薬物動態パラメータ

性別	$\text{AUC}_{0-t}^{\text{a)}$ [$\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$]			C_{max} [$\mu\text{mol/L}$]		t_{max} [hr]		$t_{1/2}$ [hr]	
	ルフィナミド		CGP 47292 (0-inf)	ルフィナ ミド	CGP 47292	ルフィナ ミド	CGP 47292	ルフィ ナミド	CGP 47292
	(0-96hr)	(0-inf)							
雄	6890	7040	269	157	6.65	24	24	14.4	-
雌	8000	8090	269	175	6.76	24	24	11.6	-

a) : $\text{AUC}_{0-96\text{hr}}$ 又は $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$

雄の実際の投与量は 299 mg/kg, 雌の実際の投与量は 278 mg/kg であった。

- : 算出せず。

添付資料 4.2.2.2.6（Abstract Table）より引用。

未変化体及び代謝物 CGP 47292 のいずれについても、雌雄のサルで類似したプロファイルが認められた（表 2.6.4-3）。ルフィナミドの t_{max} は 24 時間と遅い時点であり吸収の遅延が示唆さ

2.6.4 薬物動態試験の概要文

れた。これは、ルフィナミドの溶解性が悪いことによると考えられた。本試験におけるルフィナミドの薬物動態パラメータについては表 2.6.4-5 にも示した。

2.6.4.3.1.10 カニクイザルに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの吸収及び薬物動態パラメータ
(添付資料番号 4.2.2.2.7)

2 例の雄カニクイザルに、 ^{14}C -ルフィナミドを 3 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、3, 30 及び 300 mg/kg の用量で順次単回経口投与した。経口投与時の投与液は懸濁液とし、投与の間隔は 1 ヶ月以上とした。得られた薬物動態パラメータを表 2.6.4-5 に示した。

低用量において、 ^{14}C -ルフィナミドは消化管からほぼ完全に吸収された。このことは、マウス及びラットの所見と一致し、ヒヒやイヌに比べて明らかに吸収率は高かった。しかしながら、ヒヒ及びイヌにおける経口投与時の投与形態は、懸濁液ではなく、固体であった。用量の増加に伴って、放射能吸収量は増加したが、用量比を下回っていた。ルフィナミド経口投与時の吸収率が用量依存的に減少することはイヌでも認められているが、マウス、ラット及びヒヒの場合、経口投与時の吸収率は用量に左右されず、用量依存性はイヌやカニクイザルほど明白ではなかった。検討した最高用量において、経口投与量の 30%~40%が吸収された。

投与経路及び投与量に関係なく、血液中の放射能濃度は血漿中濃度とほぼ同程度であり、放射能が血漿と血球に均等に分布することが示唆された。 ^{14}C -ルフィナミドを静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は多相性に低下した。消失相（投与後 1~96 時間）におけるみかけの半減期は約 14~16 時間であった。その後、血漿中放射能濃度は低濃度となり緩徐な最終消失相が認められた。経口投与したときの血漿中放射能濃度のピークは、投与量の増加に伴って幅広くなり、 t_{\max} が遅延する傾向がみられたことから、吸収相が長時間にわたることが示唆された。血漿中放射能濃度は、 t_{\max} 以降、静脈内投与時と類似した推移で低下した。

2.6.4.3.1.11 ヒヒに ^{14}C -ルフィナミドを単回静脈内（3 mg/kg）並びに経口（5 及び 275 mg/kg）投与したときの血漿及び尿中ルフィナミド濃度（添付資料番号 4.2.2.2.8 及び 4.2.2.2.9）

雄ヒヒ 2 例に ^{14}C -ルフィナミドを単回静脈内（3 mg/kg）並びに経口（5 mg/kg）投与した。更に 4 ヶ月後、このうち 1 例に ^{14}C -ルフィナミドを 275 mg/kg の用量で単回経口投与した。これらの血漿及び尿中の未変化体濃度を HPLC 法により測定し、放射能濃度を液体シンチレーション計測により測定した。

^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg 及び 275 mg/kg 経口投与時の尿中放射能回収率は静脈内投与時の約 50%~60%であり、投与量に関係なく、経口投与したルフィナミドの約 50%~60%が吸収されたと考えられた。

用量 3 mg/kg を静脈内投与したとき、血漿中ルフィナミド濃度は最初の 1 時間にわたりほぼ一定に維持された後、みかけの消失半減期 9~13 時間で低下した。用量 5 mg/kg を経口投与したとき、ルフィナミドはラグタイム 1~2 時間で血漿中に出現した。血漿中濃度は投与後 8~12 時間で最高値に達した後、みかけの消失半減期 11~16 時間で低下した。用量 275 mg/kg を経口投与したとき、血漿中ルフィナミド濃度は投与後 24 時間で最高値に達し、みかけの消失半減期は 16.2 時間であった（表 2.6.4-4, 図 2.6.4-4）。薬物動態パラメータについては表 2.6.4-5 にも示した。

静脈内及び経口投与後の血漿中放射能のほとんどが未変化体によるものであった。対照的に、尿中の放射能に占める未変化体の割合は 6%未満であったことから、ヒヒにおいてルフィナミドは主に代謝により消失することが示唆された。用量 5 mg/kg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが 36%~45%である一方、吸収率が約 50%~60%であったことから、ルフィナミドは初回通過代謝を受けると考えられた。用量 275 mg/kg での血漿中濃度は、5 mg/kg 投

2.6.4 薬物動態試験の概要文

与から予想される濃度の約 2 倍であり、ヒヒに高用量のルフィナミドを投与したとき、代謝が飽和する可能性が示唆された。

ヒヒに低用量のルフィナミドを経口投与したときの吸収率は、ラットに比べて低かったが、イヌよりも高かった。さらに、イヌに絶食下高用量を投与したときに吸収率は低下したが、ヒヒにおいて摂食下高用量を投与した際には吸収率は低下しなかった。

表 2.6.4-4 ヒヒに ^{14}C -ルフィナミドを静脈内及び経口投与したときのルフィナミドの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	3		5		275
投与経路	静脈内		経口		経口
個体番号	16632	19628	16632	19628	16632
t_{\max} (hr)	NC	NC	8	12	24
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	14.1	13.3	4.3	5.8	247
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	215	248	130	185	14000
BA (%) ^{a)}	NA	NA	36.3	44.8	71.0
$t_{1/2}$ (hr)	9.4	12.7	10.9	15.5	16.2
UE _{0-168hr} (投与放射能に対する%)	43.9	51.0	21.3	29.8	25.3

a) BA (%) = $\text{AUC}_{\text{po}} / \text{AUC}_{\text{iv}} \times \text{投与量}_{\text{iv}} / \text{投与量}_{\text{po}} \times 100$

NA = 該当せず, NC = 算出せず, UE = 尿中排泄率。

添付資料 4.2.2.2.8 (Summary Table, Table 8) より抜粋して改変。

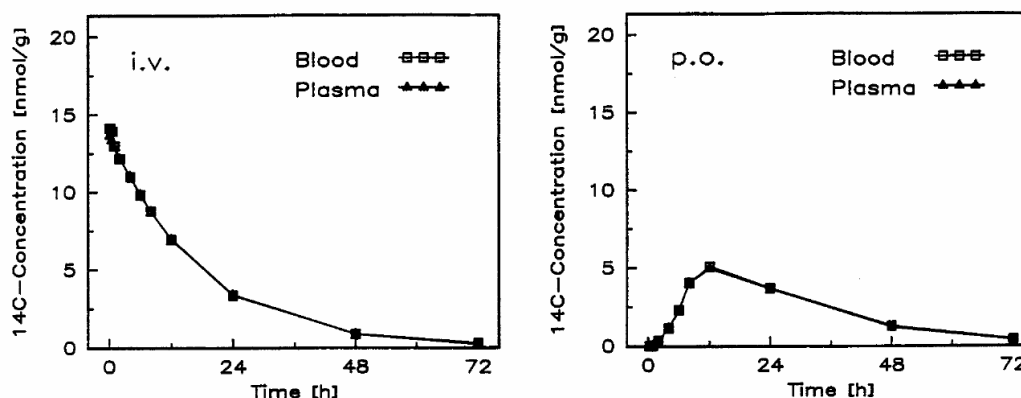


図 2.6.4-4 雄ヒヒに ^{14}C -ルフィナミドを単回静脈内 (3 mg/kg) 及び経口 (5 mg/kg) 投与したときの血液及び血漿中放射能濃度 (nmol/g)

注：血液中濃度と血漿中濃度はほぼ等しいため、記号が重なっている。

添付資料 4.2.2.2.9 (Figure 2) より引用。

2.6.4.3.1.12 モルモットにルフィナミドを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (添付資料番号 4.2.2.2.3)

モルモットにルフィナミドを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときのルフィナミド及び代謝物 CGP 47292 の血漿中濃度推移を図 2.6.4-5 に示した。CGP 47292 の全身暴露量は低く、

2.6.4 薬物動態試験の概要文

AUC は $71.9 \mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$ ($17.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) で、ルフィナミドの約 18%であり、最高血漿中濃度は $5.60 \mu\text{mol/L}$ ($1.34 \mu\text{g/mL}$) で、ルフィナミドの 11%であった。

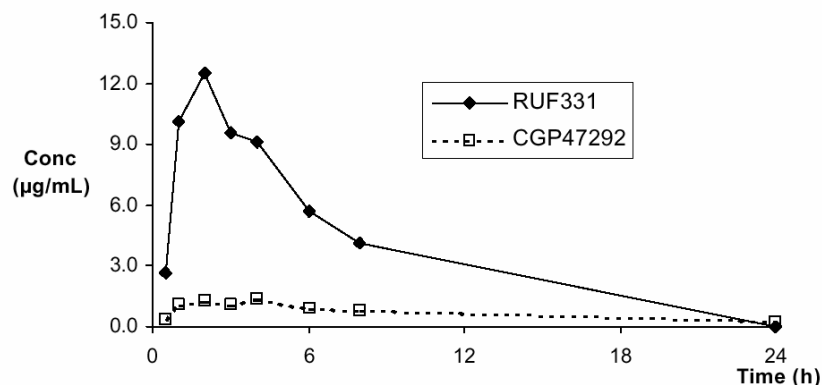


図 2.6.4-5 モルモット血漿中のルフィナミド（RUF331）及び CGP 47292 濃度

(動物 3 例の平均値, ただし CGP 47292 の 0.5 及び 4 hr の時点は 2 例の平均値)
添付資料 4.2.2.2.3 (Figure 2-1) より引用。

2.6.4.3.1.13 ルフィナミドあるいは ^{14}C -ルフィナミドを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約

各動物種における経口投与若しくは静脈内投与した際の薬物動態パラメータを表 2.6.4-5 に示した。

表 2.6.4-5 マウス, ラット, イヌ, ヒヒ, カニクイザル及びヒトにルフィナミドを単回静脈内又は経口投与したときの血漿薬物動態パラメータ

動物種／ 投与経路 (n)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (μmol/L)	t _{max} (hr)	AUC (μmol·hr/L)		t _{1/2} (hr)	添付資料
マウス							
静脈内 (3)	5	17.4*	0.17* ^{a)}	AUC _{0.17-48hr}	73.5*	ND	4.2.2.3.1
経口 (3)	5	12.0*	1.4*	AUC _{0-48hr}	71.1*	ND	
ラット							
静脈内 (3)	5	23.5*	0.1* ^{a)}	AUC _{0.1-72hr}	265*	4-5*	4.2.2.3.2
経口 (3)	5	14.0*	4*	AUC _{0-72hr}	198*	4-5*	
経口 (4)	6	15.1	1.5	AUC _{0-8hr}	84.5	5.4	4.2.1.1.10
経口 (4)	30	56.2	3		361	NC	

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-5 マウス, ラット, イヌ, ヒヒ, カニクイザル及びヒトにルフィナミドを単回静脈内又は経口投与したときの血漿薬物動態パラメータ (続き)

動物種／ 投与経路 (n)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (μmol/L)	t _{max} (hr)	AUC (μmol·hr/L)	t _{1/2} (hr)	添付資料	
イヌ							
静脈内 (2)	5	24.7 / 21.6	0.5 / 0.25	AUC _{0-24hr}	242 / 212	9.6 / 6.4	4.2.2.2.4
経口 (2)	5	1.7 / 3.7	24 / 2		26.7 / 44.9	4.2 (n=1) ^{b)}	
経口 (1)	5	5.1*	24*	AUC _{0-48hr}	173*	NC	4.2.2.4.8
経口 (1)	60	10.6	2		114	5.6	4.2.2.2.4
経口 (1)	60	25.9*	4*		482*	8.6* (6-48hr)	4.2.2.4.8
経口 (1)	600	61.2	6	AUC _{0-72hr}	1160	7.5	4.2.2.2.4
ヒヒ							
静脈内 (2)	3	14.1 / 13.3	0.5	AUC _{0.1-168hr}	215 / 248	9.4 / 12.7	4.2.2.2.8
経口 (2)	5	4.3 / 5.8	8 / 12	AUC _{0-144hr}	130 / 185	10.9 / 15.5	
経口 (1)	275	247	24	AUC _{0.1-168hr}	14000	16.2	
カニクイザル							
静脈内 (2)	3	14.0 / 13.9*	0.08 ^{a)} / 0.25*	AUC _{0.08-168hr}	264 / 260*	14-16*	4.2.2.2.7
経口 (2)	3	10.9 / 9.3*	2 / 2*	AUC _{0-168hr}	259 / 211*	ND	
経口 (2)	30	72.4 / 61.0*	8 / 6*		2019 / 1579*	ND	
経口 (雄 1, 雌 1)	299 (雄) 278 (雌)	157 (雄) 175 (雌)	24 (雄) 24 (雌)	AUC _{0-inf}	7040 (雄) 8090 (雌)	14.4 (雄) 11.6 (雌)	4.2.2.2.6
ヒト							
経口 (3)	600 mg/人	25.5	5	AUC _{0-inf}	432.4	9	5.3.3.1.7

NC = 算出できず。ND = 算出せず。

a) 最初の測定時点。

b) 動物 1 例では、観察期間内で消失相を特定できなかった。

* 放射能が未変化体によると仮定して推定した値。

2.6.4.3.2 反復投与

2.6.4.3.2.1 マウスにおける混餌投与による 13 週間反復投与毒性試験でのトキシコ
キネティクス (添付資料番号 4.2.3.2.4)

CD-1 マウスにルフィナミドの 60, 200 及び 600 mg/kg の用量 (3 例/性/群) を 13 週間混餌投与した際の投与 12 及び 75 日目の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した (表 2.6.4-6)。ルフィナミドの暴露量 (AUC, C_{max} 及び C_{min}) はほぼ用量に比例して増加した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-6 雌雄マウスにルフィナミド（60, 200 及び 600 mg/kg）を 13 週間反復混餌投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		AUC ^a (μmol·hr/L)		C _{min} (μmol/L)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
60	投与 12 日	26	16	386	223	5	BLQ ^b
200		79	86	1503	1276	35	20
600		171	146	3056	2452	79	56
60	投与 75 日	19	17	285	260	BLQ ^b	3
200		66	93	1297	1306	39	17
600		212	171	3883	3195	109	95

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積, BLQ = 定量下限未満, C_{max} = 最高血漿中濃度, C_{min} = 最低血漿中濃度。

a: AUC は、1 時間から 25 時間までの時点のデータを台形法により算出した（このとき、25 時間における濃度は 1 時間における濃度と同等とみなした）。

b: 定量限界値は 2 μmol/L。

添付資料 4.2.3.2.4 一部改変。

各値は 3 例の平均値を示す。

パラメータの単位を統一するために、4.2.3.2.4 の平均値を 0.2382 で除した。

2.6.4.3.2.2 ラットにおける 13 週間反復経口投与用量設定試験でのトキシコキネティクス
(添付資料番号 4.2.3.2.13)

SD ラットを用いて、200, 600 及び 1000 mg/kg の用量（4 例／性／群）で 13 週間強制経口投与した際の投与 1 日及び 13 週目の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4-7）。媒体には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液を用いた。その結果、用量の増加及び反復投与による暴露量の増加はみられず、低用量から吸収の飽和が示唆された。

表 2.6.4-7 雌雄ラットにルフィナミド（200, 600 及び 1000 mg/kg）を 13 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-24hr} (μmol·hr/L)	
		雄	雌	雄	雌
200	投与 1 日	218	172	3664	3201
600		194	198	3821	4334
1000		212	216	4481	4679
200	投与 13 週	232	213	4626	3838
600		183	274	3834	5591
1000		239	258	5495	5739

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度。

添付資料 4.2.3.2.13 一部改変。

各値は 4 例の平均値を示す。

パラメータの単位を統一するために、4.2.3.2.13 の平均値を 238.2 で除した。

2.6.4.3.2.3 ラットにおける 13 週間反復投与用量設定試験でのトキシコキネティクス
(添付資料番号 4.2.3.2.12)

SD ラット（5 例／性／群）にルフィナミドの目標用量として 200, 400 及び 600 mg/kg を混餌経口投与した際の投与 2 及び 10 週目の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4-8）。実際の投与量は目標値であることが確認された。AUC_{0-24hr}, C_{max} 及び C_{min} は、200 mg/kg 群に比べ 400 mg/kg 群で増加したが、400 と 600 mg/kg では差はなかった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-8 雌雄ラットにルフィナミド（200, 400 及び 600 mg/kg）を 13 週間反復混餌投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-24hr} ^a (μmol·hr/L)		C _{min} (μmol/L)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
200	投与 2 週	182	149	3724	2918	128	99
400		223	205	4442	4081	154	143
600		210	174	4433	3724	154	144
200	投与 10 週	223	223	4320	3652	121	89
400		256	254	5428	4706	183	160
600		262	258	5655	5378	204	175

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度, C_{min} = 最低血漿中濃度。

a: AUC は、時間ゼロの濃度と 24 時間値が同等であると仮定して算出した。

添付資料 4.2.3.2.12 一部改変。

各値は 5 例の平均値を示す。

パラメータの単位を統一するために、4.2.3.2.12 の平均値を 0.2382 で除した。

2.6.4.3.2.4 ラットにおける 26/52 週間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクス
(添付資料番号 4.2.3.2.16)

SD ラットに、ルフィナミドを目標用量として 20 及び 200 mg/kg（6 例/性/群）で混餌経口投与し、投与 1 日、13 週、26 週及び 52 週目の定常状態血漿中濃度を測定した（表 2.6.4-9）。なお、実際の投与量は目標値であることが確認された。定常状態における血漿中ルフィナミド濃度は、投与期間中大きく変動することはないと性差もみられなかったが、その増加は用量比よりも低かった。

表 2.6.4-9 雌雄ラットにルフィナミド（20 及び 200 mg/kg）を 52 週間反復混餌投与したときの定常状態血漿中濃度

投与量 (mg/kg)	測定時期	ルフィナミド濃度 ^a (μmol/L)	
		雄	雌
20	投与 1 日	ND ^b	ND ^b
	投与 13 週	44.0	37.4
	投与 26 週	49.9	39.4
	投与 52 週	55.5	48.2
200	投与 1 日	ND ^b	ND ^b
	投与 13 週	256	257
	投与 26 週	255	265
	投与 52 週	257	255

ND = 検出できず。

a: 午前 8 時から 9 時 30 分以内に採血した（4.2.3.2.14 23 ページ参照）。

b: 定量限界値は 0.2 μmol/L。

添付資料 4.2.3.2.16 参照。

各値は 6 例の平均値を示す。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.3.2.5 イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクス

(添付資料番号 4.2.3.2.23)

ビーグル犬にルフィナミドを 1, 5 及び 200 mg/kg の用量 (3 例/性/群) で 13 週間カプセル経口投与した際の投与 2 及び 11 週目の血漿中濃度を測定し, 薬物動態パラメータを算出した (表 2.6.4-10)。投与量に応じて血漿中濃度は増加したが, 投与量比以下の増加であった。性差は認められず, 投与 2 週と 11 週で明らかな差は認められなかった。

表 2.6.4-10 イヌにルフィナミド (1, 5 及び 200 mg/kg) を 13 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-24hr} (μmol·hr/L)	
		雄	雌	雄	雌
1	投与 2 週	2.07	1.88	22.6	16.4
5		7.07	7.53	97.8	87.1
200		67.7 ^a	107	994 ^a	1800
1	投与 11 週	1.94	1.41	20.2	13.8
5		4.04	5.51	55.3	63.0
200		107	103	1640	1830

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度。

添付資料 4.2.3.2.23 参照。

各値は 3 例の平均値を示す。ただし, 表中 a の場合は 2 例の平均値を示す (1 例が投与検体を吐き戻したため)。

2.6.4.3.2.6 胆管カニュレーションを施したイヌにルフィナミドを 600 mg/kg/日の用量で 3 ヶ月間投与したときの吸収及び血中動態 (添付資料番号 4.2.2.2.5)

雄ビーグル犬 1 例にルフィナミドを 600 mg/kg の用量で 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経口投与した。1 日目, 29 日目及び 92 日目には, 非標識体の代わりに ¹⁴C-ルフィナミドを投与した。その後 4 日間にわたり血液を採取し, ルフィナミドの血中動態について検討した。排泄については, 2.6.4.6.3.3 項に記載した。

血液及び血漿中濃度並びに排泄データから, 主に ¹⁴C-ルフィナミドを投与したときのルフィナミドの吸収は不良でばらつきがあることが明らかになった。相対的に吸収が不良であったのは, 29 及び 92 日目の ¹⁴C-ルフィナミド投与時であった。また, 吸収にばらつきがあることは C_{min(ss)} 値の分散から明白であった。これらの結果から, 本探索的試験においてイヌにルフィナミドを経口投与したときの吸収は不良であることが示唆された。

2.6.4.3.2.7 イヌにおける 26/52 週間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクス

(添付資料番号 4.2.3.2.27)

ビーグル犬にルフィナミドを 20 及び 200 mg/kg の用量 (2 例/性/群) で 52 週間カプセル経口投与した際の投与 1, 182 及び 363 日目の血漿中濃度を測定し, 薬物動態パラメータを算出した (表 2.6.4-11)。20 mg/kg において, AUC_{0-24hr} 及び C_{max} とともに投与期間中大きく変動することとはなく性差もみられなかった。200 mg/kg において雌の AUC_{0-24hr} 及び C_{max} が雄よりも顕著に高かった。20 から 200 mg/kg の AUC_{0-24hr} 及び C_{max} は投与量比以下の増加であった。当該試験での 200 mg/kg 投与群の性差については, 原著 CTD 4.2.3.2.27 p.8 でも考察しており, 他の試験 (CTD 4.2.3.2.20 及び 4.2.3.2.25) では性差が認められなかったことから, 「吸収の個体間ばらつき, 及び試験間比較での結果の相違」と説明されている。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-11 雌雄イヌにルフィナミド（20 及び 200 mg/kg）を 52 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-24hr} (μmol·hr/L)	
		雄	雌	雄	雌
20	投与 1 日	41.3	22.7	549	310
200		37.2	96.9	560	1776
20	投与 182 日	41.5	36.0	549	456
200		60.4	87.8	964	1366
20	投与 363 日	53.8	28.8	734	352
200		64.6	185.0	991	3580

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度。

添付資料 4.2.3.2.27 参照。

各値は 2 例の平均値を示す。

2.6.4.3.2.8 カニクイザルにおける 13 週間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクス
(添付資料番号 4.2.3.2.31)

カニクイザルにルフィナミドを 35, 100 及び 300 mg/kg の用量（3 例／性／群）で 13 週間強制経口投与した際の投与 1 及び 78 日目の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4-12）。媒体には 3%コーンスターチ水溶液を用いた。ルフィナミドの暴露量は用量の増加とともに増加したが用量には比例しなかった。投与 78 日における平均 C_{max}, C₀ 及び AUC_{0-24hr} は、概して投与 1 日の同群よりも低かった（最大 48%）。35 及び 100 mg/kg では性差は認められなかったが、300 mg/kg では雄よりも雌の C_{max}, C₀ 及び AUC_{0-24hr} のほうが低かった。

表 2.6.4-12 雌雄サルにルフィナミド（35, 100 及び 300 mg/kg）を 13 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		C ₀ (μmol/L)		AUC _{0-24hr} (μmol·hr/L)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
35	投与 1 日	99	112	39	40	1696	1730
100		184	192	127	100	3610	2914
300		273	203	216	147	5722	4060
35	投与 78 日	81	68	27	22	1348	1096
100		120 ^a	145	76 ^a	52	2422 ^a	2196
300		207	191	131	92	3946	3312

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度, C₀ = 次投与直前の血漿中濃度。

添付資料 4.2.3.2.31 一部改変。

各値は 3 例の平均値を示す。ただし、表中 a は 2 例の平均値を示す。

パラメータの単位を統一するために、4.2.3.2.31 の平均値を 0.2382 で除した。

2.6.4.3.2.9 カニクイザルにおける 26/52 週間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクス（添付資料番号 4.2.3.2.33）

カニクイザルにルフィナミドを 20, 60 及び 200 mg/kg の用量（3 例／性／群）で 52 週間強制経口投与した際の投与 1 日及び 52 週目の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4-13）。媒体には 3%コーンスターチ水溶液を用いた。ルフィナミドの暴露量は用量の

2.6.4 薬物動態試験の概要文

増加とともに増加したが用量には比例しなかった。投与 1 日及び投与 52 週の薬物動態パラメータを比較したところ、ルフィナミドの蓄積性はいずれの用量でも認められなかった。

表 2.6.4-13 雌雄サルにルフィナミド（20, 60 及び 200 mg/kg）を 52 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-24hr} (μmol·hr/L)	
		雄	雌	雄	雌
20	投与 1 日	55.3	49.1	892	804
60		104	115	1800	1950
200		151	131	2960	2660
20	投与 52 週	62.7	62.3	1060	1010
60		106	121	1690	2290
200		156	144	3190	3060

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度。

添付資料 4.2.3.2.33 参照。

各値は 3 例の平均値を示す。

2.6.4.3.2.10 ヒヒにおける 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクス (添付資料番号 4.2.3.2.29)

ヒヒにルフィナミドを 30 及び 300 mg/kg の用量（1 例／性／群）で 1 ヶ月間強制経口投与した際の投与 27 日目の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4-14）。媒体には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液を用いた。雄及び雌の AUC_{0-24hr} は、30 mg/kg ではそれぞれ 1040 及び 1190 μmol·hr/L であり、300 mg/kg で 2230 及び 2330 μmol·hr/L であった。雄及び雌の C_{max} は、低用量ではそれぞれ 62 及び 68 μmol/L であり、高用量では 117 及び 118 μmol/L であった。

表 2.6.4-14 雌雄ヒヒにルフィナミド（30 及び 300 mg/kg）を 1 ヶ月間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-24hr} (μmol·hr/L)	
		雄	雌	雄	雌
30	投与 27 日	62.4	67.8	1040	1190
300		117	118	2230	2330

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度。

添付資料 4.2.3.2.29 参照。

各値は 1 例の値を示す。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 雄マウスに ¹⁴C-ルフィナミドを投与したときの分布（添付資料番号 4.2.2.3.1）

白色雄マウス（系統 Tif:MAGf）に ¹⁴C-ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で静脈内投与及び経口投与した際の静脈内投与後 5 分、及び経口投与後 15 分における組織分布を評価した。静脈内投与後 5 分及び経口投与後 15 分における放射能の分布パターンは類似していることが明らかになった。経口投与後 15 分における放射能濃度は、静脈内投与後 5 分における濃度の約 75%であった。検討した大部分の臓器及び組織中の放射能濃度は、血液及び血漿中濃度（約 20 nmol/g）と同程度であった。肝臓及び大動脈に血漿中濃度の約 2 倍に相当する濃度の放射能が検出された。一方、白色脂肪中の放射能濃度は最も低く、血漿中濃度の約 40%であった。マウスにおいて特

2.6.4 薬物動態試験の概要文

定の臓器及び組織に対する特異的な分布は認められなかった。これらの所見はラットで認められた所見（2.6.4.4.2 項参照）と類似していた。データを図 2.6.4-6 に示す。

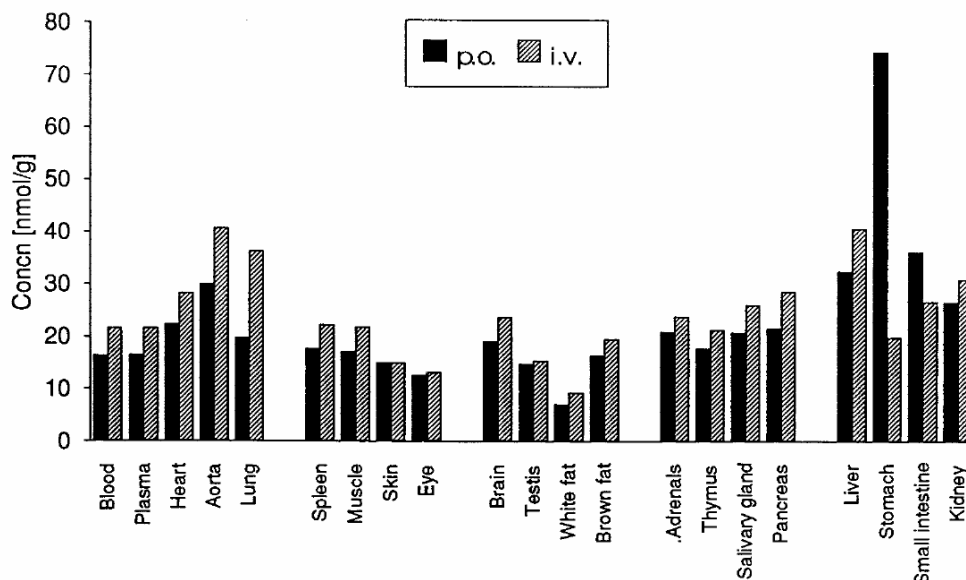


図 2.6.4-6 雄マウスに ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で静脈内投与後 5 分及び経口投与後 15 分における臓器及び組織中の総放射能濃度

静脈内投与：動物 4 例の平均値。経口投与：動物 3 例の平均値。

添付資料 4.2.2.3.1 (Figure 4) より引用。

2.6.4.4.2 雄ラットに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの分布（添付資料番号 4.2.2.3.2）

^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で投与したときの放射能の体内分布について、白色雄ラット（単回及び反復投与）では臓器及び組織内放射能の定量的測定により、有色雄ラットでは全身オートラジオグラフィーにより評価した。

静脈内投与後 6 分及び経口投与後 2 時間において、大部分の臓器及び組織中の放射能濃度は、血液及び血漿中濃度と類似しており、脑中への移行も速やかであった。肝臓及び副腎に高濃度の放射能（45 及び 42 nmol/g）が検出された一方、白色脂肪及び眼の放射能濃度は最も低かった（図 2.6.4-7）。

経口投与後 24 時間において、検討したすべての臓器及び組織で放射能濃度は非常に低かった（3 nmol/g 未満）。5 mg/kg の用量で 1 日 1 回 10 日間経口投与した場合、最終投与後 24 時間における臓器及び組織中放射能濃度は、単回投与時に比べてわずかに上昇しただけであった（1.1～1.7 倍）。したがって、反復投与による著しい蓄積は認められなかった。

有色雄ラットに ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で静脈内投与したときの全身オートラジオグラフィーによる評価により、放射能の急速かつ均質な分布及び速やかな消失が確認された。特定の臓器及び組織に対する特異的又は持続的な分布は認められなかった。投与後 0.5～6 時間において、血管壁、眼のメラニン含有組織及び鼻甲介に放射能が検出された。投与後 24 時間には、腸管及び鼻甲介（極微量）のみで放射能が検出された。全身オートラジオグラフィーの結果は、臓器摘出により得た放射能濃度測定結果と矛盾しないものであった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

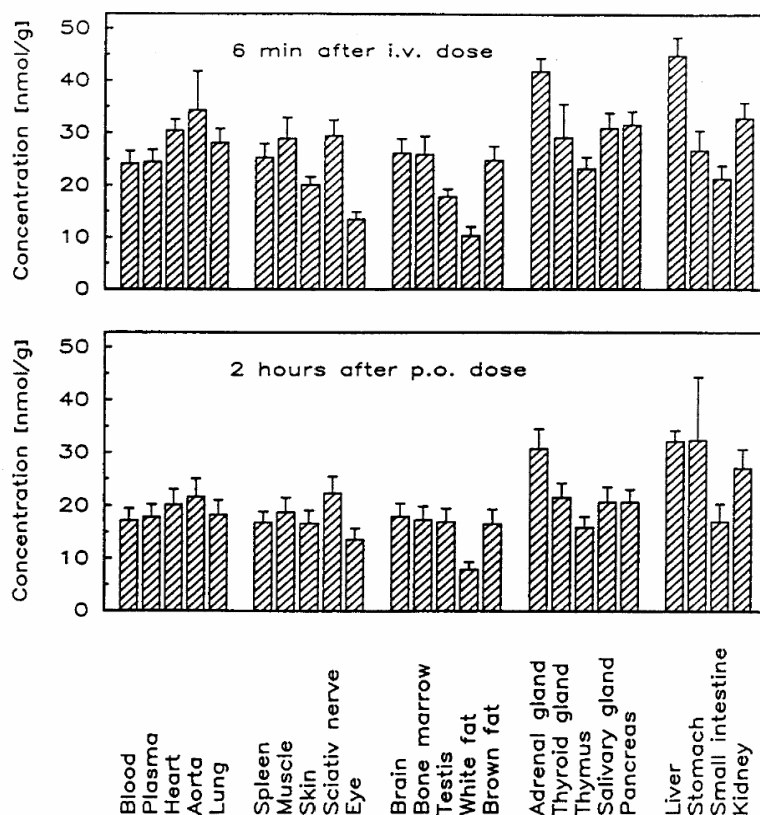


図 2.6.4-7 ラットに ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で静脈内投与後 6 分及び経口投与後 2 時間における臓器及び組織中の総放射能濃度（動物 3 例の平均値及び標準偏差）

添付資料 4.2.2.3.2 (Figure 5) より引用。

2.6.4.4.3 血球移行性（添付資料番号 5.3.2.1.1）

ヒト血液を用いて、ルフィナミドの血液／血漿中濃度比を *in vitro* で測定した。濃度 0.41 及び 2.06 $\mu\text{mol/L}$ (0.098 及び 0.49 $\mu\text{g/mL}$) において、ルフィナミドは血漿と血球の間でほぼ均等に分布した。更に、ルフィナミドの血球への結合が可逆的であることも確認された。

2.6.4.4.4 血清タンパク結合率（添付資料番号 5.3.2.1.1）

ラット、イヌ、マーモセット、ヒヒ、及びヒト血清における ^{14}C -ルフィナミドのタンパク結合率を平衡透析法で求めた。また、ヒト血清タンパクへの結合率を検討した（表 2.6.4-15）。

ヒトにおけるルフィナミド (0.621～4.83 $\mu\text{mol/L}$) の血清タンパク結合率は 33.3%～34.8%と低値であった。また、ラット、イヌ、マーモセット及びヒヒにおける結合率 (23.0%～29.0%) も同様に低値であった。ヒトにおけるルフィナミドの結合に関与する主な血清タンパクはアルブミンであり、 α_1 -酸性糖タンパク及び γ -グロブリンに対する結合は無視しうる程度であった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-15 ^{14}C -ルフィナミドのタンパク結合率

動物種	試料	タンパク濃度 (g/L)	透析後のタンパク溶液中 ルフィナミド濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	結合率 (%)
ラット	血清	NA	4.79	29.0
イヌ	血清	NA	4.66	23.0
マーモセット	血清	NA	4.74	27.9
ヒヒ	血清	NA	4.74	28.2
ヒト	血清	NA	0.621 – 4.83	33.3 – 34.8
ヒト	アルブミン	40	0.466 – 4.62	25.6 – 28.5
ヒト	α 1-酸性糖タンパク	1	0.407 – 4.03	0 – 3.9
ヒト	γ -グロブリン	12	0.386 – 4.09	0 – 1.3

各値は1例の測定値を示す。

NA = 該当せず。

添付資料 5.3.2.1.1 (Table 3, 7, 9, 11) より抜粋して改変。

2.6.4.4.5 in vivo 胎盤通過及び乳汁排泄試験 (添付資料番号 4.2.2.3.3, 4.2.2.3.4 及び 4.2.2.2.2)

妊娠 13 日 (器官形成期) 及び妊娠 18 日 (妊娠後期) の白色ラット (系統 Tif:RAIf) (添付資料 4.2.2.2.2 及び 4.2.2.3.3) 及び妊娠 17 日 (後期器官形成期) のチンチラウサギ (添付資料番号 4.2.2.3.4) に催奇形性試験で用いた最高用量付近での ^{14}C -ルフィナミドを単回経口投与し、ルフィナミド及び代謝物の胚/胎児への移行を検討した。

妊娠ラットにおける総放射能の体内分布は、雄マウス (添付資料 4.2.2.3.1) 及びラット (添付資料 4.2.2.3.2) の分布試験でみられたパターンと類似し、全身に均等に分布するとともに、胎児でも同様の体内分布を示した。投与後 0.5, 2, 8 及び 24 時間における胎盤及び胎児中の放射能濃度は、母体の血中濃度と同程度、又はそれよりやや低かった。全身オートラジオグラフィーの結果から、放射能が陰核腺、乳腺及び卵黄嚢に分布することが明らかになった。放射能分布が妊娠 13 日と妊娠 18 日で類似していたことから、妊娠期間全体を通して、胎児がルフィナミド及び代謝物の暴露を受けていることが示された。投与後 96 時間において、胎盤及び胎児を含む臓器及び組織中の総放射能濃度が非常に低かったことから、放射能の分布は可逆的であると思われた。雄ラットでは放射能は主に尿中に排泄されたが、妊娠ラットにおいては放射能の大部分 (62%~75%) は糞中に検出され、妊娠ラットにおける吸収が不良 (放射能の尿中排泄に基づく吸収率 25%~39%) であったことが示唆された。

妊娠ウサギにおける総放射能の分布は、腎臓及び子宮に高濃度の放射能が認められたことを除くとラットと同様であり、母体全身、胚及び胎児全身に均等に分布した。妊娠ウサギの胚及び胎児における放射能濃度は、母体血中濃度に比べて、やや低かった (ウサギの投与後 24 時間における胎児中濃度は、母体血中濃度の 54%, ラットの場合は 90%)。ウサギにおいても乳腺への放射能の分布が認められ、ラットの場合と同程度であった。

別の試験 (添付資料 4.2.2.2.2) において、ラット (n=18, 系統 Tif:RAIf) に ^{14}C -ルフィナミドを 270 mg/kg の用量で妊娠 13 日に単回経口投与し、投与後 96 時間までルフィナミド及び酸代謝物 CGP 47292 の母体血漿中濃度を測定した。雄ラット及び検討した他の動物種同様、血漿中の放射能は主に未変化体によるものであった (2.6.4.3.1.6 項)。

妊娠ラット及び妊娠ウサギで得られたデータは、催奇形性試験で用いた 1 日 1 回投与法により、器官形成期全体を通して、胚/胎児がルフィナミドの暴露を受けたことを示している。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラット及びウサギのいずれにおいても、放射能が乳腺に分布したことから（血液及び血漿中濃度と同程度）、ルフィナミド及び代謝物が乳汁中に排泄される可能性が示唆された。妊娠ラットにおける¹⁴C-ルフィナミドの代謝は、雄ラットの代謝成績と酷似していた。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）**2.6.4.5.1 マウスにおける代謝****2.6.4.5.1.1 雄マウスに¹⁴C-ルフィナミドを静脈内及び経口投与したときの尿中代謝物（添付資料番号 4.2.2.3.1）**

白色雄マウス（系統 Tif:MAGf）に¹⁴C-ルフィナミドを静脈内（5 mg/kg）及び経口（5, 60, 200 mg/kg）投与したときの0-24時間尿に排泄された放射活性物質のパターンを、UV 検出／オンライン放射能検出を用いた HPLC 法により確認した。なお、血漿中の放射能組成は評価しなかった。代謝物ピークの放射能積分値の割合から、尿中の代謝物割合（投与量に対する%）を算出した。更に、代謝物標品（CGP 47292, CGP 47291 及び CGP 33101）を用いて、フロースルー1000S フォトダイオードアレイ検出器をオンライン連結した HPLC 法でクロマトグラムピークの UV スペクトルを測定することにより、放射活性代謝物を同定した。モニターしたスペクトル範囲は190～370 nmであった。

0-24 時間尿中の放射能は、投与した放射能の36%～54%に相当した。尿中に排泄された放射能が主に代謝物によるものであったことから、ルフィナミドはマウスにおいて主に代謝によって消失することが明らかになった。投与量及び投与経路に関係なく、尿中の放射活性物質のパターンは類似していた。投与量の約3%～7%は未変化体であり、4%～7%は既知代謝物 CGP 47291（2,6-ジフルオロ安息香酸）、16%～24%は既知代謝物 CGP 47292（1-(2,6-ジフルオロベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸）であると同定された。0-24 時間尿に排泄された残りの放射能（投与量の11%～18%）は数種の構造未知代謝物によるものであった。

2.6.4.5.1.2 雄マウスに¹⁴C-ルフィナミドを経口投与した際の尿及び糞中代謝物（添付資料番号 4.2.2.4.1）

この試験は、従前の試験（2.6.4.5.1.1 項）で認められた尿中の未知代謝物を同定するとともに、糞中代謝物の化学構造を解明することを目的に実施された。尿及び糞中に排泄された放射活性物質について、逆相 HPLC による分離と放射能検出、UV スペクトル測定を行い、代謝物標品（システイン含有代謝物 IV, CGP 47292, CGP 47291 及びルフィナミド）との比較により、構造推定を行った。一部の代謝物を HPLC 微量分取システムにより単離し、¹H-NMR 法、質量分析法及び LC/MS 法を用いて代謝物の化学構造（図 2.6.4-8）を解明した。

白色雄マウス（系統 Tif:MAGf）に¹⁴C-ルフィナミドを経口投与（5, 60 又は 200 mg/kg）した後の0-24時間尿には、投与量の2%～6%の未変化体（ピーク 6）、7%～13%の代謝物 CGP 47292（1-(2,6-ジフルオロベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸）及び2%～5%の CGP 47291（2,6-ジフルオロ安息香酸）が含まれていた。また、尿中には、3-ヒドロキシ-6-フルオロ-2-S-システイン抱合体（投与量の3%～10%；代謝物 IV, ピーク 3）及び3-ヒドロキシ-6-フルオロ-2-S-メルカプツール酸抱合体（投与量の3%～6%；代謝物 V, ピーク 4）など、水酸化代謝物のグルタチオン抱合体のグルタチオン部分が加水分解された代謝物も検出された。微量代謝物のピーク 5 は投与量の1～3%に相当し、2-S-メチル-6-フルオロ-3-O-硫酸抱合体（代謝物 VIIb）であると特定された。代表的代謝物パターンを図 2.6.4-9 に示す。

¹⁴C-ルフィナミドを200 mg/kg の用量で経口投与した後0-24時間の糞中には、投与量の34%の未変化体（ピーク 6）、13%の CGP 47292 及び5%の代謝物 V（ピーク 4）が含まれていた。代表的代謝物パターンについては図 2.6.4-10 に示す。

マウスにおいてルフィナミドは広範に代謝された。主代謝経路は加水分解であり、CGP 47292 が生成した。また、ベンジル位炭素原子におけるトリアゾール基との酸化的開裂に

2.6.4 薬物動態試験の概要文

より、CGP 47291 が生成した。更に、副次的代謝経路として、ベンゼン環の水酸化に続いて、フッ素がグルタチオンで置換され、このグルタチオン付加体がシステイン含有代謝物 IV へと加水分解された後、メルカプツール酸抱合体である代謝物 V が生成した。推定代謝経路を図 2.6.4-11 に示す。なお、尿中代謝物パターンは投与量によらず類似していた。

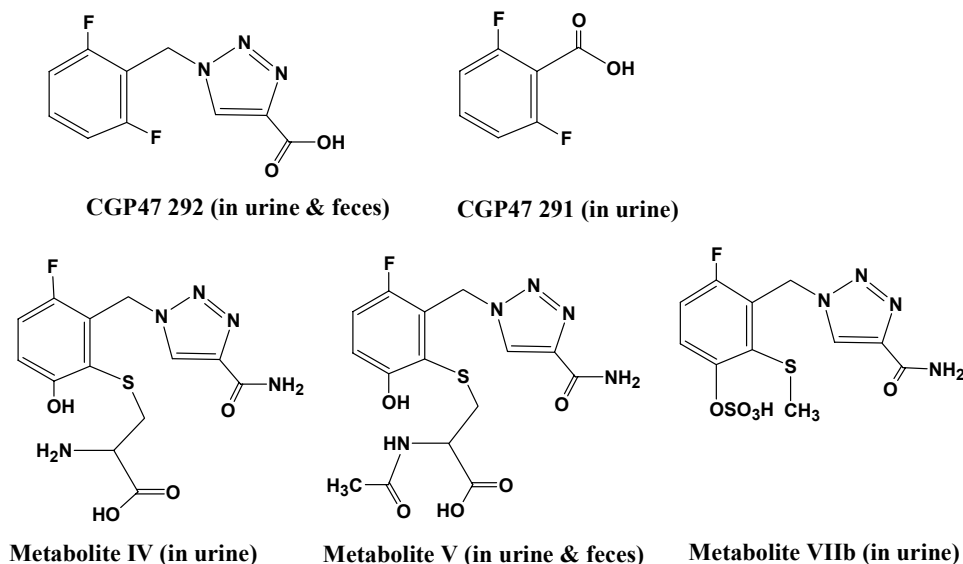


図 2.6.4-8 マウスに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与した際に尿及び糞中で同定された代謝物

添付資料 4.2.2.4.1 (Figure 8) より抜粋。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

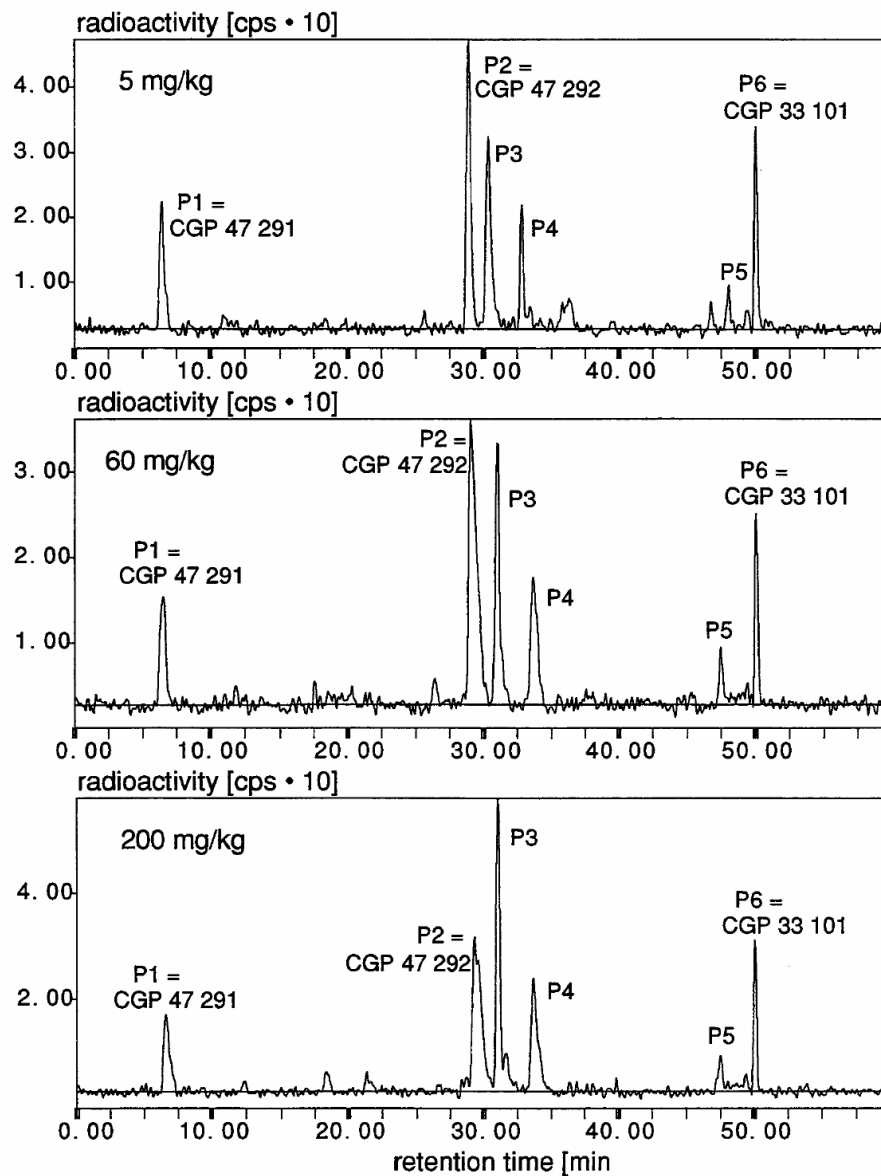


図 2.6.4-9 マウスに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与した際の尿中の代謝物パターン

P: クロマトグラム上のピークを示す。

CGP 33101 = ルフィナミド。

添付資料 4.2.2.4.1 (Figure 4) より引用。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

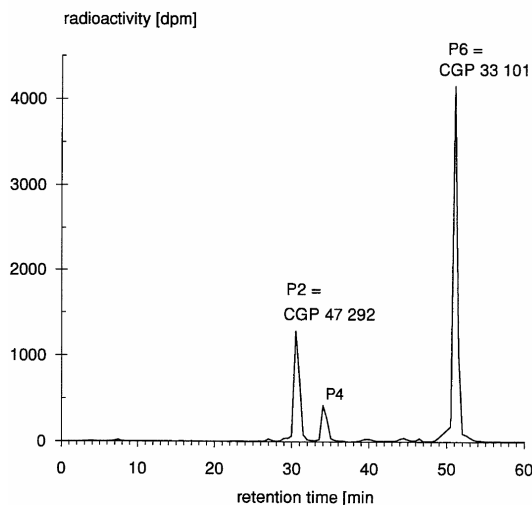


図 2.6.4-10 マウスに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与（200 mg/kg）した際の糞中の代謝物パターン

P: クロマトグラム上のピークを示す。
CGP 33101 = ルフィナミド。
添付資料 4.2.2.4.1 (Figure 5) より引用。

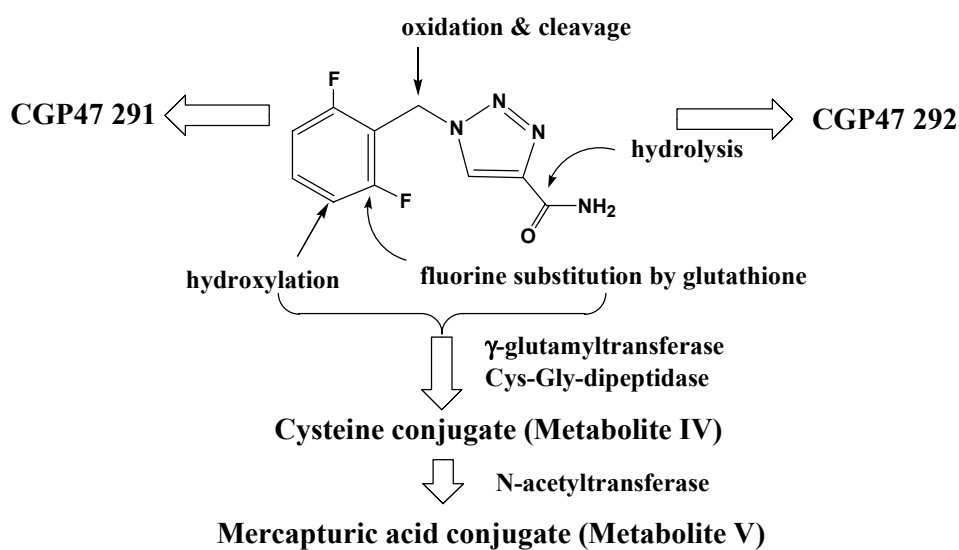


図 2.6.4-11 雄マウスにおけるルフィナミドの推定代謝経路

添付資料 4.2.2.4.1 (Figure 9) より抜粋して改変。

2.6.4.5.2 ラットにおける代謝

2.6.4.5.2.1 胆管カニュレーションを施した雄ラットに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの尿、胆汁及び糞中代謝物（添付資料番号 4.2.2.4.4）

雄ラットに ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg で静脈内及び経口投与した従前の ADME 試験（添付資料 4.2.2.3.2）において、投与後 24 時間までの尿中に未変化体並びに主代謝物である

2.6.4 薬物動態試験の概要文

CGP 47292 及び CGP 47291 が特定された。本試験では、胆管カニュレーションを施した白色雄ラット（系統 Tif:RAIf）3 例に ^{14}C -ルフィナミドを 60 mg/kg の用量で経口投与後、胆汁、尿及び糞中に排泄される放射エネルギーを測定し、胆汁、尿及び糞中の代謝物パターンを確認した。排泄の結果については 2.6.4.6.2.3 項に示した。

尿、胆汁及び糞試料の採取期間は 0–24 時間 (n=1) 及び 0–48 時間 (n=2) とした。逆相 HPLC - 放射能検出により、胆汁、尿及び糞中の代謝物プロファイルを評価するとともに、LC/MS、UV スペクトル測定及び代謝物標品との比較により代謝物の構造を解明した。また、一部の代謝物を HPLC で分離し、LC/MS により評価した。

0–48 時間の胆汁中には、投与量の 1.4% の未変化体、1.5% の CGP 47292 並びに 4.2% の水酸化代謝物の S-システイン抱合体（代謝物 IV）が含まれていた。

また、0–48 時間の尿中には、投与量の 3.6% の未変化体、38% の CGP 47292 並びに 14% の CGP 47291 が含まれていた。また、尿の LC/MS 分析結果から、部分的に分解された水酸化代謝物のグルタチオン抱合体が極微量存在することが明らかになった。これらは 3-ヒドロキシ-6-フルオロ-2-S-メルカプトツール酸抱合体（代謝物 V）及び 2-S-メチル-6-フルオロ-3-O-硫酸抱合体（代謝物 VIIb）であると同定された。尿及び胆汁で特定された代謝物の構造を図 2.6.4-12 に示す。

0–48 時間に採取した糞中の放射能の大部分は未変化体によるものであり、未吸収ルフィナミドによるものと推察された。ルフィナミドは図 2.6.4-13 に示した経路で広範に代謝される。ルフィナミドの主代謝経路は CGP 47292 が生成する加水分解及び CGP 47291 が生成するベンジル位炭素原子におけるトリアゾール基との酸化的開裂であった。後者の代謝経路はげっ歯類のみで認められた。代謝物は主に尿中に排泄された。副次的代謝経路として、ベンゼン環の酸化に続いて、フッ素がグルタチオンで置換され、このグルタチオン付加体がシステイン含有代謝物 IV へと加水分解された後、胆汁中に排泄される経路が認められた。

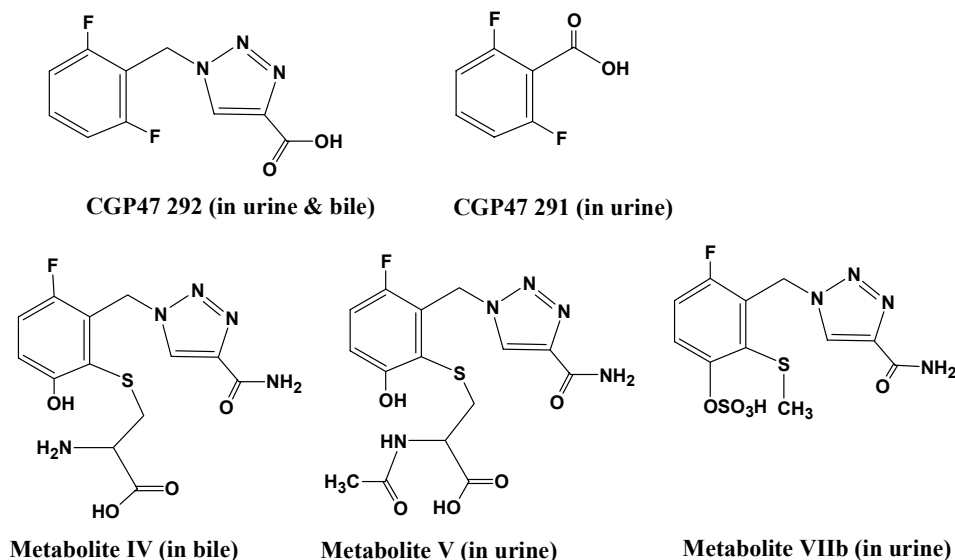


図 2.6.4-12 胆管カニュレーションを施したラットの尿及び胆汁中で同定された代謝物

添付資料 4.2.2.4.4 (Figure 7) より抜粋。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

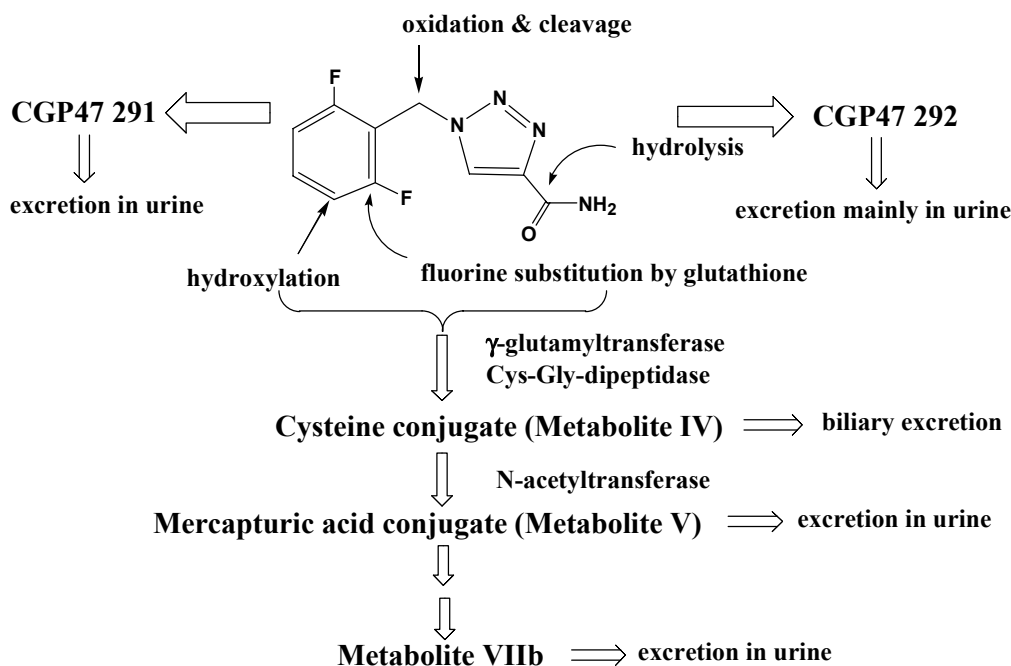


図 2.6.4-13 ラットにおけるルフィナミドの推定代謝経路

添付資料 4.2.2.4.4 (Figure 8) より抜粋して改変。

2.6.4.5.3 イヌにおける代謝

2.6.4.5.3.1 雄イヌに ^{14}C -ルフィナミドを 5 及び 60 mg/kg の用量で単回経口投与したときの代謝 (添付資料番号 4.2.2.4.8)

イヌに ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与したときの代謝に関して、尿中の主代謝物は CGP 47292 であり、副次的代謝物は CGP 47291 である (添付資料番号 4.2.2.3.2) ことが明らかになっている。これに加えて、尿試料のラジオクロマトグラムで十分に分離されない数本のピークが認められており、また、糞中の代謝物パターンについては不明であった。

今回の単回経口投与代謝試験の目的は、雄ビーグル犬各 1 例に ^{14}C -ルフィナミドを 5 及び 60 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿、糞及び血漿中代謝物の化学構造を解明することであった。

尿及び糞試料の採取期間は 0-96 時間とした。48 時間にわたり採血を行い、遠心分離により血漿を採取した。尿、糞及び血漿中の放射活性物質について、逆相 HPLC による分離と放射能検出、UV スペクトル測定及び代謝物標品との比較により、構造推定を行った。一部の代謝物を HPLC により単離し、 ^1H -NMR 法、質量分析法及び LC/MS 法により代謝物の化学構造を解明した。なお、尿糞排泄の成績については、2.6.4.3.1.8 項に示し、血液及び血漿中放射能濃度推移の成績については 2.6.4.6.3.2 項に示した。

いずれの投与量においても、ラジオクロマトグラムで認められた尿中代謝物パターンは質的に類似していた (図 2.6.4-14, 表 2.6.4-16)。用量 5 及び 60 mg/kg を投与したとき、それぞれ尿中に投与量の 1.3%及び 0.3%の未変化体 (P1)、13%及び 2.3%の CGP 47292 (P2)、4%及び 1.6%の代謝物 VIIb (P3, 2,6-ジフルオロベンジル-3-ヒドロキシ-1H-1,2,3-トラゾール-4-カルボキサミドの 3-O-硫酸抱合体)、2.2%及び 0.7%の代謝物 IV (P4, 3-ヒドロキシ-6-フルオロ-2-S-システイン抱合体)、0.9%及び 0.3%の代謝物 VI (P6) が排泄された。LC/MS 分析により、P7 は代謝物

2.6.4 薬物動態試験の概要文

VIIIb であることが示唆され, P5 及び P8 は未知代謝物であった。また, 極微量 (投与量の 0.37%及び 0.1%) の CGP 47291 (P9) が検出された。

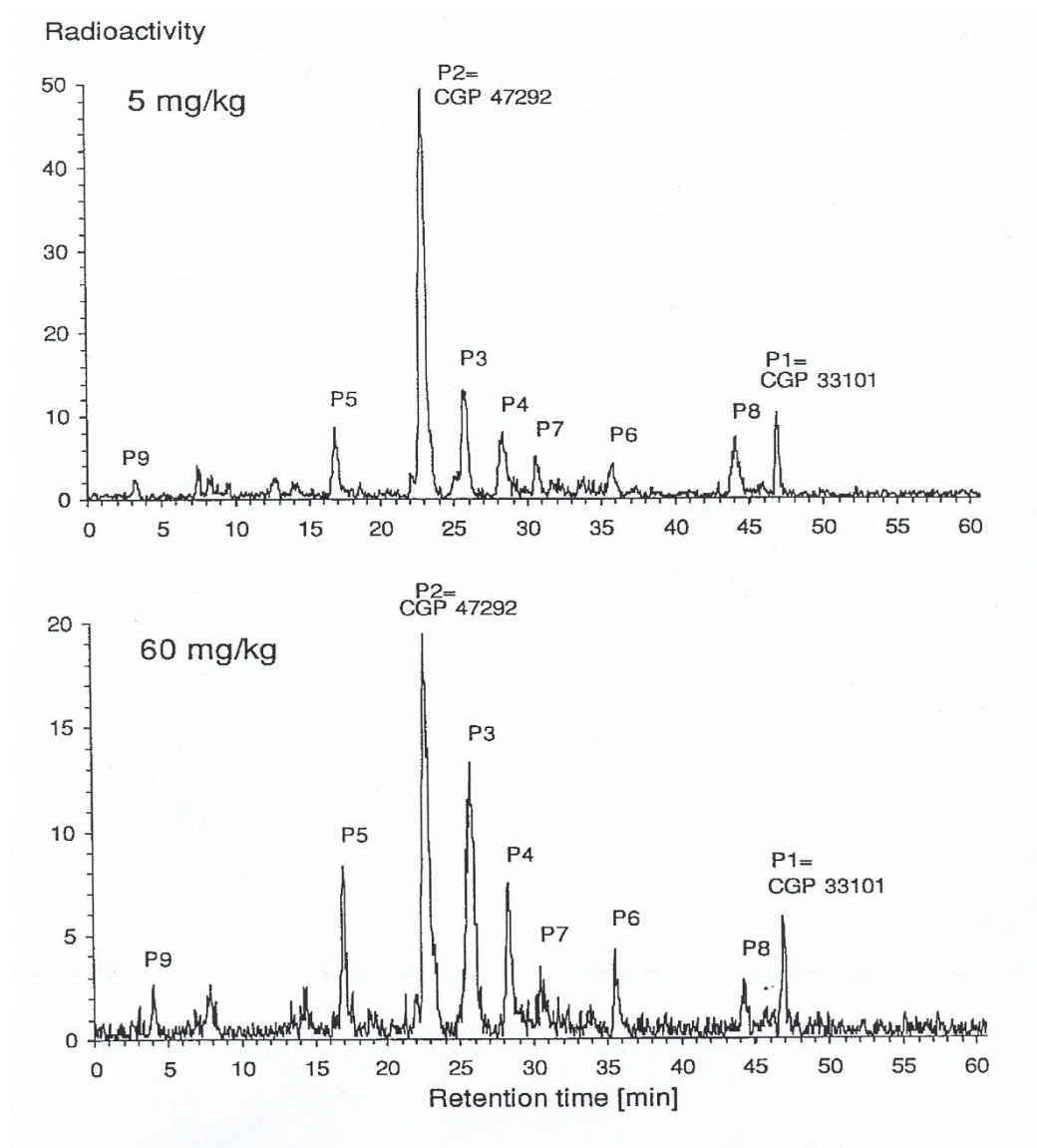


図 2.6.4-14 イヌ尿中の代謝物パターン (5 及び 60 mg/kg)

添付資料 4.2.2.4.8 (Figure 4) より引用。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-16 イヌ尿中の代謝物排泄率 (5 及び 60 mg/kg)

化合物	ピーク	5 mg/kg 投与		60 mg/kg 投与	
		尿中放射能に対する%	投与量に対する%	尿中放射能に対する%	投与量に対する%
CGP 47291	P9	1.1	0.37	1.2	0.10
未知代謝物		2.5	0.84	2.5	0.20
未知代謝物		1.6	0.54	1.9	0.16
未知代謝物	P5	4.7	1.60	6.8	0.56
未知代謝物		0.7	0.22	0.4	0.03
CGP 47292	P2	40.1	13.30	28.0	2.29
代謝物 VIb	P3	12.1	4.01	19.7	1.61
代謝物 IV	P4	6.7	2.22	8.7	0.71
代謝物 VIIb	P7	2.7	0.90	3.4	0.28
未知代謝物		0.1	0.05	0.2	0.02
代謝物 VI	P6	2.6	0.88	3.2	0.26
未知代謝物		0.0	0.00	0.4	0.03
未知代謝物	P8	5.9	1.95	2.2	0.18
ルフィナミド	P1	4.0	1.33	3.8	0.31
合計		84.9	28.2	82.5	6.74
0-72 時間尿中放射能排泄率 (投与量に対する%)		NA	33.2	NA	8.17 ^{a)}

a) 0-48 時間尿, NA = 該当せず。

添付資料 4.2.2.4.8 (Table 6, 7) より抜粋して改変。

糞抽出液のラジオクロマトグラムでも、両投与量で質的に類似した代謝物パターンが認められた。用量 5 及び 60 mg/kg を投与したとき、それぞれ糞中に投与量の 34%及び 73%の未変化体並びに 12%及び 1.8%の CGP 47292 が排泄された。

イヌにおける主代謝経路は加水分解であり、CGP 47292 が生成した。また、副次的代謝経路として、ベンゼン環の水酸化によるフェノール誘導体の生成とこれに続く硫酸抱合により代謝物 VIb が生成する経路と、フッ素のグルタチオン置換及びグルタチオン付加体の加水分解によりシステイン含有代謝物 IV が生成する経路の 2 種類が推定された。CGP 47291 の生成量は微量であった。尿、糞及び血漿中の代謝物パターンは投与量によらず類似していた。

用量 5 及び 60 mg/kg を投与したときに尿及び糞中で同定された代謝物の化学構造を図 2.6.4-15 に示すとともに、イヌにおけるルフィナミドの推定代謝経路を図 2.6.4-16 に示した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

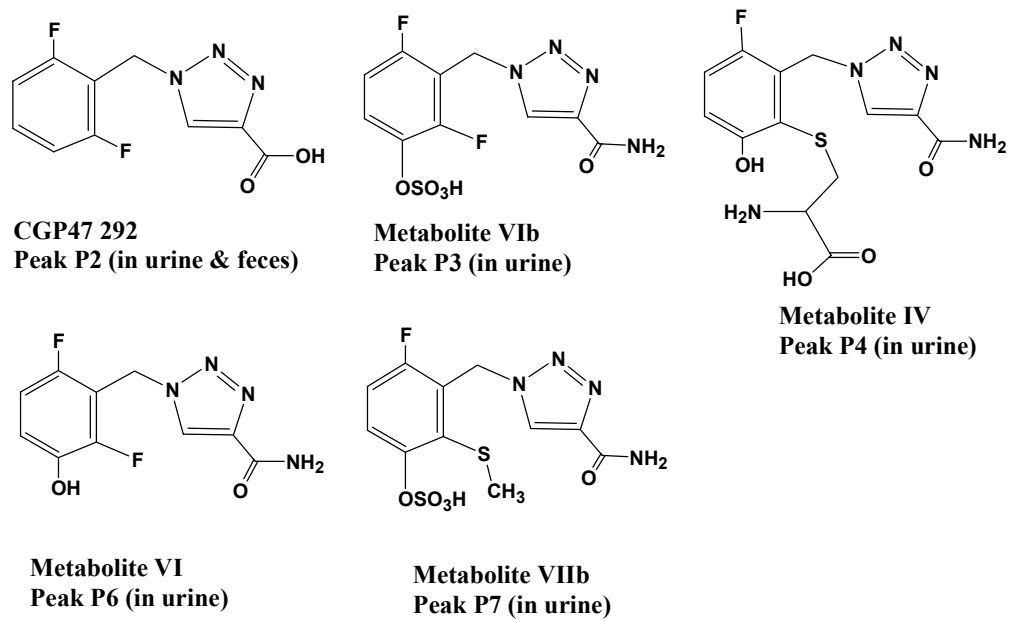


図 2.6.4-15

イヌの尿及び糞中で同定された代謝物

添付資料 4.2.2.4.8 (Figure 14) より抜粋。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

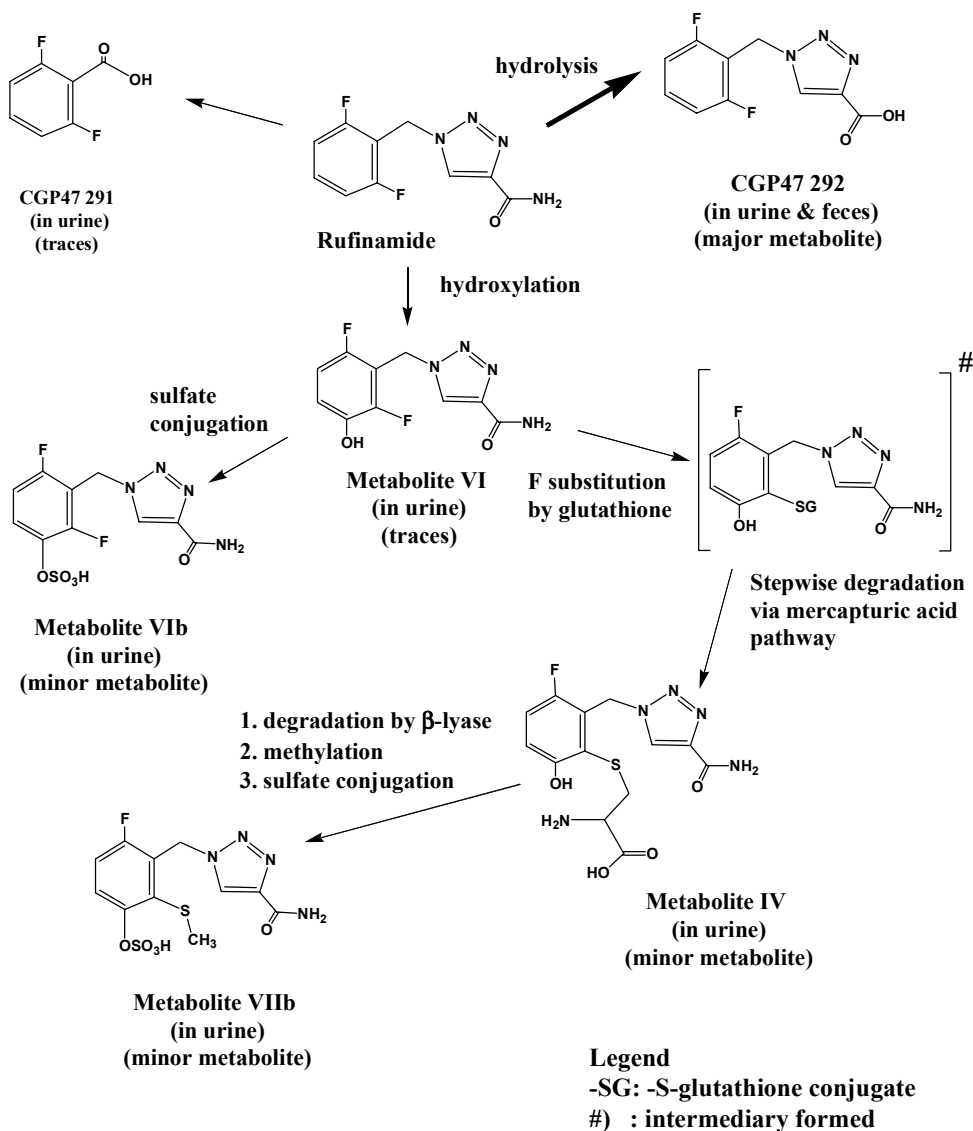


図 2.6.4-16 イヌにおけるルフィナミドの推定代謝経路

添付資料 4.2.2.4.8 (Figure 15) より抜粋。

2.6.4.5.3.2 胆管カニュレーションを施したイヌに ^{14}C -ルフィナミドを 600 mg/kg の用量で反復経口投与したときの代謝 (添付資料番号 4.2.2.4.7)

雄ビーグル犬 1 例にルフィナミドを 600 mg/kg の用量で 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経口投与した。1 日目 (A 期), 29 日目 (C 期) 及び 92 日目 (E 期) には, 非標識体の代わりに ^{14}C -ルフィナミドを投与した。放射性標識体投与後 2 日間にわたり胆汁を継続して採取し, 4 日間にわたり尿及び糞を採取した。逆相 HPLC-放射能検出により, 胆汁及び尿中の代謝物パターンを評価した。一部の代謝物を HPLC により単離し, UV スペクトル測定, ^1H -NMR 法, LC/MS 法及び代謝物標品との比較により代謝物の化学構造を解明した。

長期投与に伴って, 胆汁及び尿中に排泄される放射能量が減少した。イヌにルフィナミドを反復投与したときの経口吸収率の低下を反映して, A 期, C 期及び E 期のそれぞれにおける胆汁排泄率は, 1.9%, 0.56%及び 0.33%, 尿中排泄率は 10.7%, 2.3%及び 1.7%であった。胆汁及

2.6.4 薬物動態試験の概要文

び尿中の放射能に占める未変化体の割合はわずかであり、長期投与中においてもルフィナミドは主に代謝により消失することが示された。

すべての投与期において、胆汁中の代謝物プロファイルは類似しており、ルフィナミドを長期投与したときの肝代謝に変化がないことが示唆された。代謝物パターンは複雑であり、約 10 本の代謝物ピークが認められた。胆汁中代謝物の大部分（放射能の 79%~85%）は、代謝物 IV, V, VII, VIIb, VIII, IX, X, XI など、ルフィナミドのグルタチオン抱合に由来する硫黄含有代謝物であった。代謝物 IX, X 及び XI は新規構造の代謝物であり、ルフィナミドの 2,6-ジフルオロ-ベンゼン環の酸化（おそらくアレンオキシド中間体を介する）並びにその後のグルタチオンのベンゼン環求核付加及びベンゼン環の開裂により 3,4,6-三置換シクロヘキサジエニル構造が形成されることによって生成すると考えられた。次に、メルカプツール酸経路を介した異化作用により代謝物 IX, X 及び XI が生じたと推察される。

すべての投与期において、尿中の代謝物プロファイルは類似していた。A 期, C 期及び E 期のそれぞれにおいて、未変化体が占める割合は投与量の 5.8%, 0.62%及び 0.13%であった。未変化体以外に、3~4 本の代謝物ピークが認められた。A 期, C 期及び E 期のそれぞれにおいて、尿中の主代謝物である CGP 47292 が占める割合は、投与量の 2.6%, 0.77%及び 0.82%であった。硫黄含有代謝物の検出量は極微量であった。

尿及び胆汁で同定された代謝物の構造を図 2.6.4-17 に示した。また、放射能量に基づいて算出した胆汁及び尿中代謝物の排泄率（投与量に対する%）を表 2.6.4-17 に要約して示した。

表 2.6.4-17 胆管カニュレーションを施したイヌの胆汁及び尿中代謝物組成

代謝物ピーク	A 期		C 期		E 期	
	0-48 時間 胆汁	0-72 時間 尿	0-48 時間 胆汁	0-72 時間 尿	0-48 時間 胆汁	0-96 時間 尿
	投与量に対する%					
代謝物 IX	0.15	0.26	0.05	0.16	0.03	0.19
代謝物 X+XI ^{a)}	0.18	NE	0.08	NE	0.05	NE
CGP 47292	0.02	2.57	0.01	0.77	ND	0.82
代謝物 VIII+VII ^{b)}	0.21	NE	0.12	NE	0.08	NE
代謝物 IV	0.40	NE	0.08	NE	0.05	NE
代謝物 V	0.10	NE	0.02	NE	0.02	NE
代謝物 IV の異性体 ^{c)}	0.07	NE	0.02	NE	0.01	NE
代謝物 VI の二量体 ^{d)}	0.14	NE	0.05	NE	0.03	NE
代謝物 VIIb	NE	0.28	NE	0.07	NE	0.16
ルフィナミド	0.12	5.82	0.03	0.62	0.02	0.13
総放射能	1.85	10.69 ^{e)}	0.56	2.31 ^{e)}	0.33	1.74

ND = 検出せず, NE = 評価せず。

a) 2 種類の代謝物の混合物であり、代謝物 X が主成分である。代謝物 XI は暫定的な同定結果である。

b) 2 種類の代謝物の混合物であり、代謝物 VIII が主成分である（胆汁の場合）。

c) 暫定的同定結果。

d) 代謝物 IX の分解により生成すると推定されるアーチファクト。

e) 0-96 hr の総放射能。

添付資料 4.2.2.4.7 (Table 2, 3) より抜粋して改変。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

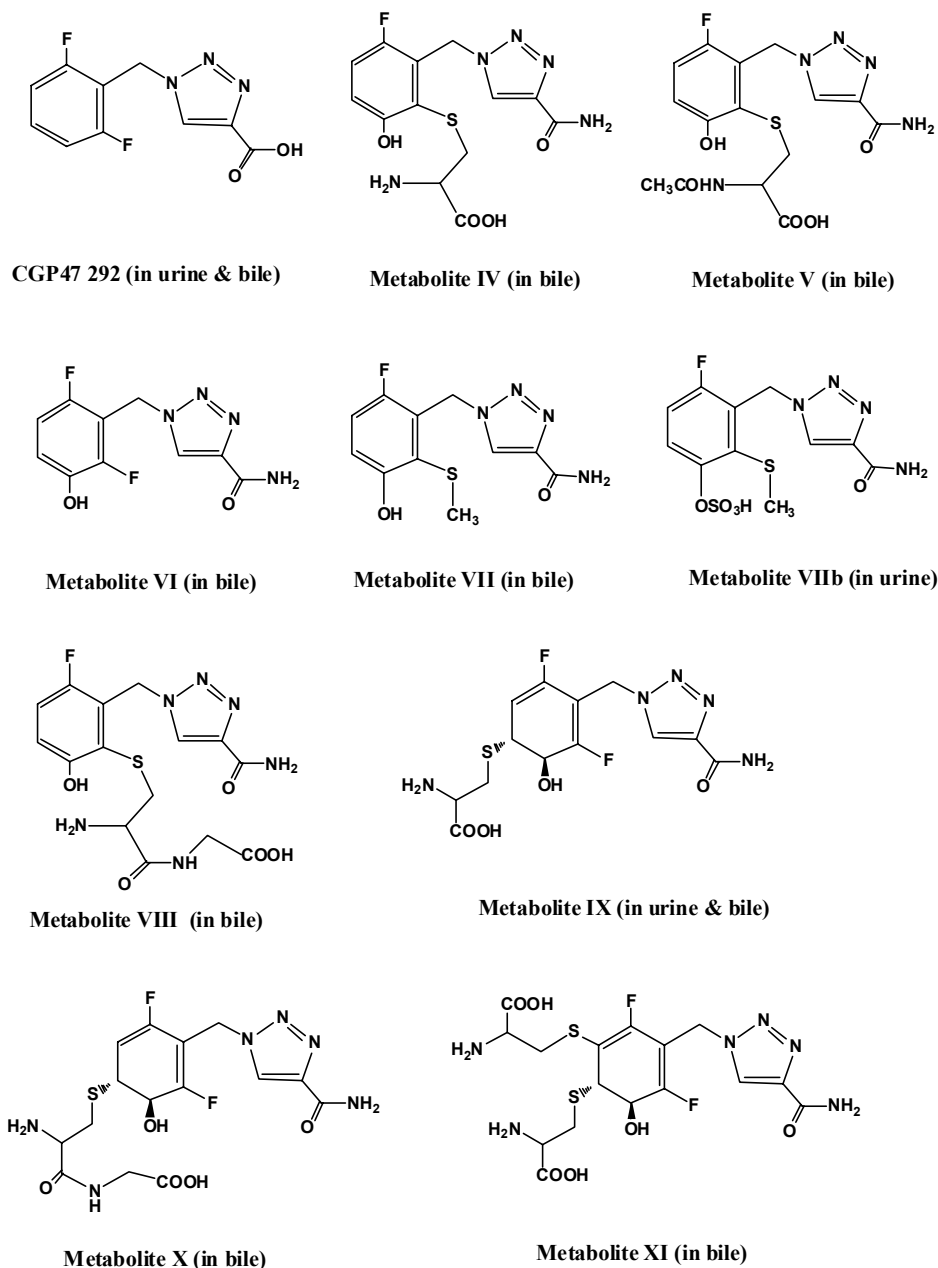


図 2.6.4-17 胆管カニュレーションを施したイヌの尿及び胆汁中で同定された代謝物

添付資料 4.2.2.4.7 (Figure 14, 16) より抜粋して改変。

2.6.4.5.4 サルにおける代謝

2.6.4.5.4.1 カニクイザルにおける ^{14}C -ルフィナミドの代謝 (添付資料番号 4.2.2.4.9)

この試験では、カニクイザルに ^{14}C -ルフィナミドを 3 mg/kg の用量で静脈内投与及び 3, 30, 300 mg/kg の用量で経口投与したときの尿糞中の代謝物について検討した。

検討用の尿及び糞試料は採取期間 0-96 時間以内のものを使用した。尿及び糞中に排泄された放射活性物質について、逆相 HPLC による分離と溶出画分の放射能検出、UV スペクトル測定

2.6.4 薬物動態試験の概要文

及び代謝物標品との比較により、構造推定を行った。一部の代謝物を HPLC により単離し、LC/MS 法及び UV スペクトル測定により代謝物の化学構造を解明した。

投与量及び投与経路に関係なく、尿中代謝物パターンは類似していた。尿中に少量の未変化体が排泄される一方、主代謝物は CGP 47292 であった。糞中放射能は主に未変化体と CGP 47292 から構成されていた。代謝物 CGP 47291 (2,6-ジフルオロ安息香酸) は尿及び糞中にほとんど存在していなかった。

このほか、尿中に極微量の代謝物 IV (3-ヒドロキシ-6-フルオロ-2-S-システイン抱合体) 及び代謝物 VIIb (2-S-メチル-6-フルオロ-3-O-硫酸抱合体) が検出された。

結論として、カニクイザルにおけるルフィナミドの主代謝経路は加水分解により CGP 47292 が生成する経路であり、副次的経路として、フッ素のグルタチオン置換及びその後のグルタチオン分解及び硫酸抱合により、代謝物 IV 及び VIIb が生成した。

尿及び糞中で同定された代謝物の化学構造を図 2.6.4-18 に示すとともに、ルフィナミドの推定代謝経路を図 2.6.4-19 に示す。

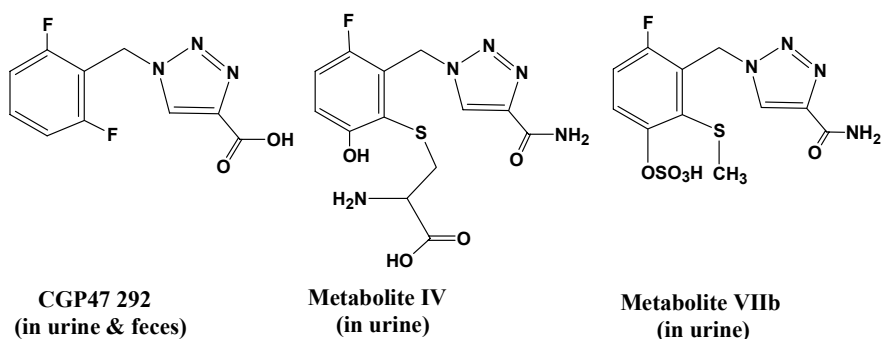


図 2.6.4-18 カニクイザルの尿及び糞中で同定された代謝物

添付資料 4.2.2.4.9 (Figure 14) より抜粋。

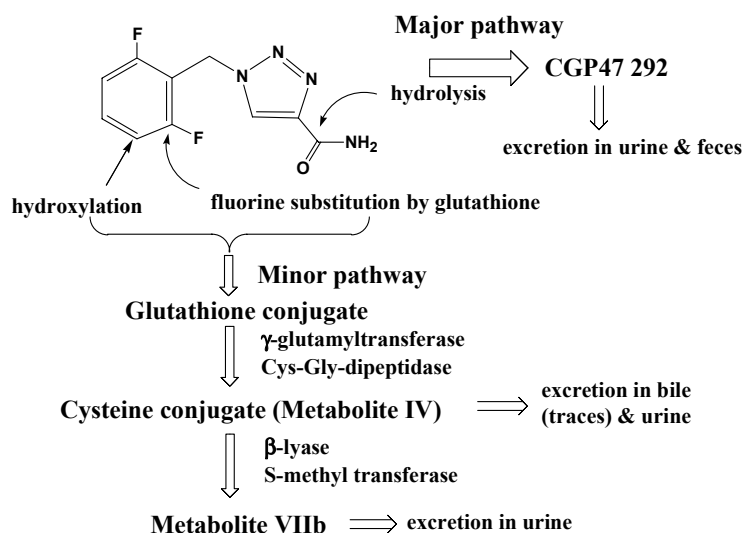


図 2.6.4-19 カニクイザルにおけるルフィナミドの推定代謝経路

添付資料 4.2.2.4.9 (Figure 15) より抜粋して改変。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.5.4.2 カニクイザルを用いたルフィナミドの 52 週間経口投与毒性試験における胆汁、尿及び胆嚢顆粒細胞中の主代謝物の特性評価（添付資料番号 4.2.2.4.11）

カニクイザルを用いた 13 週間経口投与毒性試験において、中用量群（100 mg/kg）及び高用量群（300 mg/kg）の半数以上の雌雄動物で剖検時に胆嚢内腔に複屈折性結晶が認められた（添付資料 4.2.2.4.10）。同様に、カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験において、高用量群（200 mg/kg）の雌雄動物で胆嚢内腔に胆汁顆粒が認められた（添付資料 4.2.3.2.32）。この胆汁顆粒は 3-ヒドロキシ-6-フルオロ-2-S-システイン抱合体（代謝物 IV）から構成されたものであった。4 週間の回復期間後、尿及び胆汁中にこの抱合体は検出されなかったが、例外として動物 1 例（4 例中 1 例）の胆嚢に顆粒が認められた。したがって、生成した胆汁顆粒は休薬により徐々に消失すると考えられた。

カニクイザルにルフィナミドを 300 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、3-ヒドロキシ-6-フルオロ-2-S-システイン抱合体は検出されなかった（投与量の 9%が尿中に CGP 47292 として排泄された（添付資料 4.2.2.5.2））。ヒヒを用いた 1 ヶ月間探索的試験では、このような顆粒／結晶は認められなかった（添付資料 4.2.3.2.28）。また、ヒトを対象としたラジオトレーサー試験において、グルタチオン抱合によって生じる代謝物の生成が確認されなかった（添付資料 5.3.3.1.7）ことから、この代謝経路はヒトにおいて重要でないことが示唆された。

2.6.4.5.5 ラット及びヒトの肝臓及び血漿における類縁物質2* の in vitro 加水分解（添付資料番号 5.3.2.2.1）

ルフィナミドのバッチ中には、CGP 47292 の である 類縁物質2* が最大 %含まれている。この は肝臓及び血漿中のエステラーゼによって加水分解され、対応するカルボン酸体 CGP 47292 が生成する。本項の試験では、ラット及びヒトの血漿及び肝臓の 12000 × g 上清（S12）画分を用いて、類縁物質2* の加水分解を in vitro で検討した。

ラット血漿中で 類縁物質2* は一次反応速度過程に従って速やかに加水分解され、半減期は 1 分未満であった。ヒト血漿中においては、類縁物質2* は半減期約 1 時間で加水分解された。また、ラット及びヒトの肝 S12 画分における加水分解速度は速く、半減期はそれぞれ 3～4 分及び 1 分未満であった。このように、類縁物質2* は速やかにカルボン酸体である CGP 47292 に加水分解された。CGP 47292 はルフィナミド投与時のラット、イヌ及びヒトの尿中主代謝物でもあった。

2.6.4.5.6 ラット肝臓中の薬物代謝酵素（添付資料番号 4.2.2.4.3, 4.2.2.4.6, 4.2.2.4.5）

この項では 3 試験の結果について解説する。

探索的な初期試験（添付資料 4.2.2.4.3）において、ルフィナミド及び他の一連の抗てんかん薬候補化合物をラット肝細胞とともにインキュベートしたときの代謝的安定性を検討した。用時調製した約 10×10^6 個/mL の細胞を含むラット肝細胞懸濁液 20 mL に ^{14}C -標識薬物 200 μg を添加し、 O_2/CO_2 (95:5) ガスを継続供給しながら 37°C でインキュベーションを行い、0.25, 0.5, 1, 2, 4 及び 6 時間後に試料を分取した。ルフィナミドの代謝は合計 6 時点のインキュベーションから、半減期 16 時間と算出された。

白色雄ラット（系統 Tif:RAIf）にルフィナミドを 25.2 又は 252 mg/kg/日の用量で 4 日間経口投与したとき、薬物代謝酵素が軽度誘導された（添付資料 4.2.2.4.6）。比較及び陽性対照とするため、既知肝酵素誘導剤であるカルバマゼピン（等モル用量；25 及び 250 mg/kg）及びフェノバルビタールナトリウム（モル用量で 3 分の 1；8 及び 80 mg/kg）を追加のラットに経口投与した。低用量のルフィナミド群では、対照群と比較して、CYP レダクターゼ活性、CYP 活性及び GST 活性が 1.1～1.4 倍に上昇した。一方、高用量群では、CYP 含量が増加し、CYP 活性は対照群と比較して最大 4.7 倍上昇した。ルフィナミドによる肝酵素誘導パターンは、カルバマ

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ゼピン又はフェノバルビタールナトリウムで認められたパターンと質的に類似していたが、誘導の程度は明らかに低かった。

雄ラットにルフィナミド 600 mg/kg を 1 ヶ月間連日投与したときの肝ミクロソーム中の甲状腺ホルモン T4 に対する UDP-グルクロン酸転移酵素 (T4-UDP-GT) 活性及び他の代謝酵素活性に対する影響について、経時的に確認した (添付資料 4.2.2.4.5)。

この試験を実施した根拠は、過去に実施された 13 週間及び 6/12 ヶ月間毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.14) において、用量 60 mg/kg 以上を投与したラット (主に雄) で下垂体の甲状腺刺激ホルモン (TSH) 分泌細胞の空胞化及び肥大が誘発されたと報告されたからである。下垂体の TSH 分泌細胞の空胞化及び肥大は、循環血中の T4 を著しく低下又は消失させる処置 (例えば、甲状腺切除術) を介した TSH 合成促進によって生じると考えられる。T4-UDP-GT 活性の誘導も T4 の肝クリアランス増加を介して血中 T4 濃度を低下させ、これによって下垂体 TSH 分泌の代償的亢進が引き起こされ则认为られる。13 週間及び 6/12 ヶ月間毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.11) において、ルフィナミドを投与したラット (主に雄) で酵素誘導の指標である小葉中心性肝細胞肥大も認められていることから、ラットにおける肝酵素誘導が下垂体変化と関連している可能性が考えられた。ルフィナミドを反復投与すると T4-UDP-GT 活性が上昇するという仮説を検証するため、肝 UDP-GT 活性及び他の代謝酵素活性に対するルフィナミドの影響を検討した。

雄ラット (系統 Tif:RAIf) にルフィナミド (0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム懸濁液として) 600 mg/kg 又は溶媒 (対照群) を 10 mL/kg の容量で強制経口投与した。2, 7, 14, 21 及び 28 日目の最終投与後約 24 時間に各投与群の動物 10 例を屠殺した。肝臓切片を灌流し、ホモジネートした後、12500 × g で遠心分離し、上清をその後の分析のため凍結保存した。

ルフィナミド投与により、8, 15, 22 及び 29 日目に肝臓 1 g あたりの肝ミクロソームタンパク含量の増加が認められた。15 日目を除いて、これらの変化は統計学的に有意であった。ミクロソームタンパク 1 mg あたりの T4-UDP-GT 活性も 8 日目に上昇し、試験期間を通して高い状態で維持された。総 CYP 含量及びアミノピリン N-脱メチル化活性は、ルフィナミド投与 3 日目に統計的に有意に上昇し、4 週間の試験期間を通して高い状態で維持された。アニリン水酸化酵素活性も 3 日目に上昇したが、この活性上昇は一過性のものであり、8 日目までに対照レベルに回復した。以上から、ルフィナミド投与により T4-UDP-GT 活性が上昇し、循環血中の T4 濃度の低下を引き起こし、その結果として血清中 TSH 濃度上昇を介して、甲状腺の肥大を間接的に引き起こしたと考えられた。ラットにおいて、肝 T4-UDP-GT は T4 の胆汁排泄における律速段階であることから、ラットにルフィナミドを 600 mg/kg の用量で 1 週間投与してこの酵素が誘導されると、甲状腺ホルモンのホメオスタシスに変化が生じる可能性があることが示唆された。

2.6.4.5.7 ヒト肝ミクロソーム中におけるルフィナミドの加水分解に関与する酵素の同定 (添付資料番号 5.3.2.2.2)

本試験において、ルフィナミドの加水分解に関与する酵素について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。

ルフィナミドをヒト肝ミクロソームとともに 37°C でインキュベートしたとき、時間及び濃度依存的に CGP 47292 が生成した。CGP 47292 の生成は、選択的カルボキシエステラーゼ (CES) 阻害剤であるビス(4-ニトロフェニル)リン酸 (BNPP) によって阻害された。濃度 0.1, 1, 10 及び 100 µmol/mL の BNPP 存在下におけるルフィナミド 100 µmol/L からの CGP 47292 生成に関する相対的活性はそれぞれ 80.1%, 39.8%, 3.3%及び 2.3%であった。また、ルフィナミド 10 µmol/L の場合、濃度 0.1 及び 1 µmol/mL の BNPP 存在下における相対的活性はそれぞれ 98.4 及び 49.4%であり、濃度 10 及び 100 µmol/mL の BNPP 存在下では、CGP 47292 生成量は定量下限 (0.025 µmol/L) 未満であった。CES の代表的基質である *p*-ニトロフェニル酢酸

2.6.4 薬物動態試験の概要文

(PNPA) から *p*-ニトロフェノールが生成する反応は、ルフィナミドから CGP 47292 が生成する反応と同様の様式で、BNPP によって阻害された。この結果から、ヒト肝ミクロソーム中でルフィナミドが代謝されて CGP 47292 が生成する過程に関与する主な酵素は CES であることが示された。

2.6.4.5.8 雄マウスにルフィナミドを経口投与したときの肝臓パラメータ及び血漿中甲状腺ホルモンに対する影響（添付資料番号 4.2.2.4.2）

マウス 3 ヶ月毒性試験（添付資料 4.2.3.2.11）で肝臓重量の増加が認められ、マウスがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1.1）で肝腫瘍の発現率が上昇したことから、雄マウスにルフィナミドを投与したときの血漿中甲状腺ホルモン濃度並びに肝薬物代謝酵素に対する影響を検討した。若齢成熟雄マウス（系統 Tif:MAGf）にルフィナミドを 0, 40, 120 及び 400 mg/kg の用量で 14 日間連続して強制経口投与した。また、0 及び 400 mg/kg を 14 日間投与した後、4 週間の回復期間を設けて、誘導作用の可逆性についても評価した。甲状腺ホルモンに関しては、最終投与 1 日後又は 28 日後に動物を屠殺し、血漿中の T4, T3 及び rT3 濃度を測定した。また、時間依存的な作用を評価するため、対照群及び高用量群（400 mg/kg）では 2 及び 8 日間の投与を追加的に行った。

ルフィナミド投与により相対的肝臓重量の軽微な増加（最高用量群で対照重量の 111%）及びペントキシレゾルフィン O-脱ペンチル化酵素（PROD）活性の顕著な誘導（最高用量群で対照値の 798%）が認められたことから、CYP2B10 の誘導が示唆された。相対的肝臓重量及び酵素活性は、28 日間の回復期間後には対照値にまで回復した。ミクロソーム及びサイトゾル画分のタンパク含量、ミクロソームの CYP 含量、ミクロソームのエトキシレゾルフィン O-脱エチル化（EORD）活性、ミクロソームの UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-GT）活性及び細胞質のグルタチオン S-トランスフェラーゼ（GST）活性、又は CYP 分子種（CYP1A, CYP3A 及び CYP4A）含量に対する投与の影響は認められなかった。甲状腺ホルモン T4 の血漿中濃度は一過性に低下したが、血漿中 T3 濃度に対する影響はなかった。血漿中 rT3 濃度は、高用量群の 8 日間（対照値の 71%）及び 14 日間投与後（対照値の 78%）並びに回復群（対照値の 74%）で低下した。以上の結果から、雄マウスにおいて、ルフィナミドは CYP の可逆的なフェノバルビタール（PB）型誘導剤であり、肝臓重量の増加並びに肝臓腫瘍の発現率の上昇は肝薬物代謝酵素誘導作用に起因すると考えられた。ルフィナミドの酵素誘導能は中程度であり、下垂体 - 甲状腺 - 肝臓系に軽微な影響を及ぼすことが示された。

2.6.4.5.9 酵素誘導能（CYP, カルボキシエステラーゼ, UDP-グルクロン酸転移酵素）（添付資料番号 5.3.2.2.3）

ルフィナミドの酵素誘導能を評価するため、新鮮なヒト肝細胞 3 ロット及び凍結保存したヒト肝細胞 2 ロットを用いて、CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, カルボキシエステラーゼ 1 及び 2（CES1 及び CES2）の mRNA 量並びに CYP3A4, UDP-GT 及び CES 酵素活性に対するルフィナミドの影響を測定した（添付資料 5.3.2.2.3）。同時にリファンピシン（RIF）、β-ナフトフラボン（BNF）、クロフィブラート（CLO）及びフェノバルビタール（PB）の誘導能を評価するとともに、0.1%（v/v）ジメチルスルホキシドを対照として使用した。48 時間暴露後、CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CES1 及び CES2 の mRNA 量をリアルタイム定量的 PCR 法により測定するとともに、CYP3A4, UDP-GT 及び CES 酵素活性をそれぞれミダゾラム 1'-水酸化、4-メチルウンベリフェロン（4-MU）グルクロン酸抱合及び *p*-ニトロフェニル酢酸（PNPA）加水分解酵素活性により評価した。なお、1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-MU グルクロン酸抱合体の生成は、それぞれ LC/MS/MS 及び HPLC-UV 法により定量し、*p*-ニトロフェノールの生成は比色分析法により測定した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

使用した試験薬剤に対する反応は、新鮮な肝細胞と凍結保存した肝細胞で類似していた。CYP1A1 及び CYP1A2 の mRNA 量は、BNF 処理により顕著に増加した。しかしながら、ルフィナミド 2~100 $\mu\text{mol/L}$ 処理による mRNA の誘導比平均値は、CYP1A1 及び CYP1A2 のそれぞれで 0.95~1.99 及び 0.94~1.55 であり、濃度依存的な増加は認められなかった。したがって、ルフィナミドの CYP1A1 及び CYP1A2 誘導能はあるとしても極わずかであると考えられた。

CYP3A4 に関して、陽性対照である RIF 及び PB は CYP3A4 の mRNA 量及び活性の両方を 10 倍以上増加させた。しかしながら、ルフィナミドは弱い誘導能しか示さず、ルフィナミド 100 $\mu\text{mol/L}$ による CYP3A4 mRNA 量及びミダゾラム 1'-水酸化活性の誘導比平均値はそれぞれ 3.76 及び 2.60 であり、RIF 10 $\mu\text{mol/L}$ の誘導比の 10%以下であった。

CES1 及び CES2 の mRNA 並びに PNPA 加水分解酵素活性を明白に誘導する化合物はなかった。CYP3A4 及び CES の誘導はプレグナン X 受容体との相互作用を介して起こると考えられており、CYP3A4 誘導作用の比較から CES 誘導に関してもルフィナミドは RIF に比べて極めて弱い誘導能を有すると予想される。臨床試験においてルフィナミドを反復投与しても、ルフィナミドの血漿中濃度推移に変化はないことから CES の自己誘導は起こっておらず、臨床有効量でルフィナミドに CES 誘導作用がないことが裏付けられている。

UDP-GT 誘導に関して、陽性対照である RIF 及び PB が弱い UDP-GT 誘導能しか示さなかった（誘導比平均値 1.2 未満）ためルフィナミドの UDP-GT 誘導能に関して確定的結論は出せないが、ルフィナミドは 4-MU のグルクロン酸抱合活性を明白には誘導しなかった。

2.6.4.5.10 CYP 阻害（添付資料番号 5.3.2.2.4）

ヒト肝ミクロソームを用いて、併用される可能性のある他の薬剤の代謝に関与する主要な CYP アイソザイムに対するルフィナミドの阻害能を評価した（表 2.6.4-18）。この試験では、CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 及び CYP4A9/11 の酵素活性をマーカー基質を用いて測定した。ヒト肝ミクロソームプール又は検討対象となる酵素レベルの高い個体由来のミクロソームのいずれかを用いて、ルフィナミドの競合阻害能を評価した。ヒト肝ミクロソーム及びマーカー基質にルフィナミド（最大 300 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、NADPH を添加することにより、反応を開始させた。CYP2E1 の場合には有機溶媒による活性阻害があるので添加有機溶媒量を制限したためルフィナミド濃度の上限は 100 $\mu\text{mol/L}$ とした。また、ヒト肝ミクロソームをルフィナミド及び NADPH とともに 10 分間プレインキュベートした後、 K_m に等しい濃度のマーカー基質を添加することにより、不可逆的阻害（mechanism based inhibition, MBI）に関して評価した。

この試験で評価したヒト CYP アイソザイムのいずれに対しても、ルフィナミドは有意な阻害作用を示さなかった（表 2.6.4-18）。検討した各 CYP 酵素の K_i 値は 1350 $\mu\text{mol/L}$ 以上（CYP2E1 の場合は 450 $\mu\text{mol/L}$ 以上）であると考えられた。小児に約 50 mg/kg/日及び成人に 3200 mg/日の用量で 1 日 2 回反復投与した臨床試験（添付資料 5.3.5.1.2）で認められたルフィナミドの最高血漿中濃度は約 200 $\mu\text{mol/L}$ (45.9 $\mu\text{g/mL}$) であり、 K_i 値 (450 $\mu\text{mol/L}$ 以上) の半分未満であった。したがって、ルフィナミドは併用投与した薬剤の CYP による代謝を阻害しないと思われた。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

表 2.6.4-18 ヒト肝ミクロソームにおけるルフィナミドの CYP 分子種に対する阻害活性

CYP 分子種	代謝反応	K _i 値 (μmol/L)	MBI
1A2	7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化	>1350 ^a	無
2A6	クマリン 7-水酸化	>1350 ^a	無
2C9	トルブタミド 4-メチル水酸化	>1350 ^a	無
2C19	S(+)-メフェニトイン 4'-水酸化	>1350 ^a	無
2D6	デキストロメトर्फアン O-脱メチル化	>1350 ^a	無
2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	>450 ^a	無
3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	>1350 ^a	無
4A9/11	ラウリル酸 12-水酸化	>1350 ^a	無

CYP2E1 ではルフィナミドの溶解性に加え有機溶媒による阻害によって検討濃度が制限された。

^a 検討した濃度範囲で CYP 活性の阻害はみられなかった。

添付資料 5.3.2.2.4 (Table 3) より抜粋。

また、ヒト肝ミクロソームを NADPH 共存下ルフィナミドで前処理しても典型基質の代謝活性に影響はみられなかった。したがって、ルフィナミドは CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 又は CYP4A9/11 に対して競合的及び反応性代謝物生成による MBI をほとんど有しないと思われた。

2.6.4.5.11 カルボキシエステラーゼ阻害 (添付資料番号 5.3.2.2.5)

ルフィナミドが代謝されて CGP 47292 を生成する経路に関与する酵素は CES であることから (添付資料 5.3.2.2.2), ヒト肝ミクロソーム中の CES 活性に対するルフィナミドの阻害能を測定した。基質として使用した *p*-ニトロフェニル酢酸 (PNPA) の濃度は K_m 値に近い 0.25 mmol/L に設定し、*p*-ニトロフェノールの遊離量を比色分析法により測定した。対照値と比較した相対的活性は、ルフィナミド 1, 10 及び 100 μmol/L 存在下でそれぞれ 93.9%, 93.1%及び 89.9%であり、濃度依存的に低下する傾向が認められた。これらの結果から、ルフィナミドは非常に弱い CES 阻害剤であり、臨床において、CES 阻害を介した薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 マウスにおける放射能排泄 (添付資料番号 4.2.2.3.1)

白色雄マウス (系統 Tif:MAGf) に ¹⁴C-ルフィナミドを静脈内 (5 mg/kg) 及び経口 (5, 60, 200 mg/kg) 投与したとき、排泄は投与後 168 時間以内にほぼ完了した。静脈内投与後 168 時間までに、投与した放射能の 61.5%が尿中に、31.0%が糞中に排泄された。

2.6.4.6.2 ラットにおける排泄

2.6.4.6.2.1 ラットにルフィナミドを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿中未変化体排泄 (添付資料番号 4.2.2.2.1)

ラット 2 例 (系統不明) にルフィナミドを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿中ルフィナミド濃度を測定した。ラット 2 例において、投与後 24 時間以内に尿中に排泄された未変化体量は投与量の 3%及び 9%であった。投与後 8~24 時間における排泄量は、最初の 8 時間における排泄量に比べて多かった。このことから、ルフィナミドのラット尿中への排泄が緩徐であることが裏付けられた。24 時間後の時点で排泄は完了していないと推定された。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.6.2.2 ラットに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの尿及び糞中放射能排泄（添付資料番号 4.2.2.3.2）

白色雄ラット（系統 Tif:RAIf）に ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与及び経口投与並びに 60 及び 600 mg/kg の用量で経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄率を測定した。

ラットに 5 mg/kg の用量で静脈内及び経口投与したときの放射能排泄は迅速かつ完全であった。尿中に 56～61%，糞中に約 40%の放射能が排泄され、5 日後には排泄はほぼ完了していた。これより高用量の 60 及び 600 mg/kg を経口投与したときの尿中排泄率も投与量の 53～61%で一定していた。

2.6.4.6.2.3 胆管カニュレーションを施した雄ラットに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの尿、胆汁及び糞中放射能排泄（添付資料番号 4.2.2.4.4）

本試験では、胆管カニュレーションを施した白色雄ラット（系統 Tif:RAIf）3 例に ^{14}C -ルフィナミドを 60 mg/kg の用量で経口投与したときの胆汁、尿及び糞中に排泄される放射能を測定した。なお、代謝に関しては 2.6.4.5.2.1 項に示した。

尿、胆汁及び糞試料の採取期間は 0-24 時間（n=1, RA3）及び 0-48 時間（n=2, RA1 及び RA2）とした。ラット RA1 及び RA2 において、0-48 時間で尿中にそれぞれ投与量の 58%及び 56%，胆汁中に 4.6%及び 13%，糞中に 32%及び 30%が排泄された。尿、胆汁及び糞中排泄の合計は、投与量の 94%及び 99%であった。ラット RA3 では、0-24 時間で尿、胆汁及び糞中にそれぞれ投与量の 36%，4.6%及び 9.9%が排泄され、投与後 24 時間までに回収された放射能は投与量の 51%であった。

2.6.4.6.2.4 幼若ラットに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与したときの放射能排泄（添付資料番号 4.2.2.5.1）

4 週齢の雄ラット（系統 Tif:RAIf）に ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で投与したとき、放射能は 7 日以内に迅速かつ完全に排泄された。投与量の 63%が尿中に、33%が糞中に排泄され、24 時間以内に投与量の大部分（86%）が排泄物中に回収された。放射能の排泄パターンは、幼若ラットと成熟ラットで類似していた。投与後 7 日目における臓器及び組織中の放射能濃度は検出限界に非常に近いが、又はそれ未満であった。

2.6.4.6.2.5 妊娠ラットに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与したときの未変化体及び主代謝物 CGP 47292 の尿中排泄（添付資料番号 4.2.2.2.2）

妊娠ラット（系統 Tif:RAIf）に ^{14}C -ルフィナミドを 270 mg/kg の用量で単回経口投与したときのルフィナミド及び主代謝物 CGP 47292 の尿中濃度を HPLC 法により測定した。

投与後 96 時間以内に投与量の 1.7%が未変化体として尿中に排泄され、CGP 47292 の排泄率は 15.6%であった。未変化体と CGP 47292 の合計は尿中に排泄された放射能の約 50%を占めていた。

2.6.4.6.3 イヌ放射能排泄**2.6.4.6.3.1 イヌに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの尿及び糞中放射能排泄（添付資料番号 4.2.2.3.2）**

雄ビーグル犬を用いた本項の試験において、 ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で単回静脈内又は経口投与したときの放射能の排泄は迅速かつ完全であった。 ^{14}C -ルフィナミドを静脈内投与後、放射能の約 60%が尿中に排泄され、残りが糞中に排泄された。5 mg/kg の用量で経口投与した場合、吸収が不完全であったため、投与量の 70%以上が糞中に排泄された。より高用量

2.6.4 薬物動態試験の概要文

の 60 及び 600 mg/kg を経口投与したとき、吸収が不良であったため、尿中排泄率は投与量の 5%未満にまで低下した。

2.6.4.6.3.2 雄イヌに ^{14}C -ルフィナミドを 5 及び 60 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄 (添付資料番号 4.2.2.4.8)

本試験は、雄ビーグル犬を用いて ^{14}C -ルフィナミドを 5 及び 60 mg/kg の用量で各一匹に単回経口投与したときに尿及び糞中に排泄される放射エネルギーを測定するとともに、尿、糞及び血漿中代謝物の分析を目的に実施された。なお、本試験の代謝に関する側面については 2.6.4.5.3.1 項に示した。

イヌに ^{14}C -ルフィナミドを 5 又は 60 mg/kg の用量で単回経口投与後に採取した 0-96 時間尿中に投与した放射能の 33%及び 8.6%が回収され、糞中に 67%及び 87%が回収された。尿及び糞中に排泄された放射能の合計回収率は 100%及び 96%であった (図 2.6.4-20)。

前項 2.6.4.6.3.1 の排泄試験 (雄イヌに同じ用量の ^{14}C -ルフィナミドを経口投与し、排泄量を検討) と比較して、今回の試験における尿中総排泄量は 1.6~1.8 倍、血漿 AUC は 2.4~2.8 倍高値を示した。今回の試験において、5 mg/kg 投与時の ^{14}C -ルフィナミドの暴露量及び吸収率が増加した理由は、微粉末化した放射性標識体 (大部分の粒子径が $1 \times 1 \mu\text{m}$ 未満) が投与されたのに対して、前項の試験では、放射性標識体の微粉末化処理が行われなかったことに起因すると考えられた。

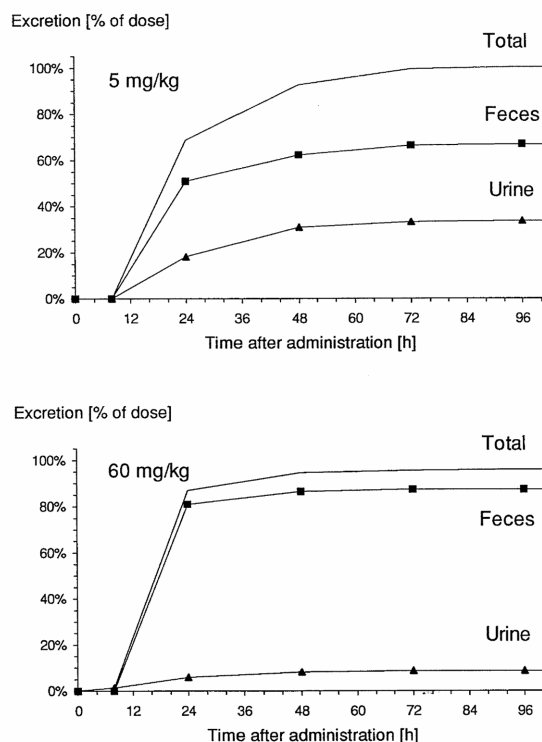


図 2.6.4-20 ^{14}C -ルフィナミドを 5 及び 60 mg/kg の用量で経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄

添付資料 4.2.2.4.8 (Figure 2) より引用。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.6.3.3 胆管カニュレーションを施したイヌにルフィナミドを 600 mg/kg/日の用量で反復経口投与したときの尿、胆汁及び糞中放射能排泄（添付資料番号 4.2.2.2.5）

本試験では、胆管カニュレーションを施したイヌを用いた探索的薬物動態試験を実施した。

雄ビーグル犬 1 例にルフィナミドを 600 mg/kg の用量で 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経口投与した。1 日目（A 期）、29 日目（C 期）及び 92 日目（E 期）には、非標識体の代わりに ^{14}C -ルフィナミドを投与した。放射性標識体投与後 2 日間にわたり胆汁を継続して採取し、4 日間にわたり尿及び糞を採取した。

A 期、C 期及び E 期における総放射能排泄率は投与量の 91%～98%であった。糞中排泄が 86%～89%を占め、そのほとんどが吸収されなかった未変化体によるものであり、本探索的試験においては吸収が不良であることが示された。A 期において、尿及び胆汁の合計で投与量の 12.5%の放射能が排泄された。C 期及び E 期におけるこの値はそれぞれ 3%及び 2%のみであり、吸収がそれぞれ A 期の 4 分の 1 及び 6 分の 1 であることが明らかになった。吸収された放射能の大部分は腎臓を介して尿中に排泄された。胆汁経路の寄与はこの 4～6 分の 1 であった。

2.6.4.6.4 サルにおける排泄**2.6.4.6.4.1 カニクイザルにおける ^{14}C -ルフィナミドの尿糞中排泄（添付資料番号 4.2.2.2.7）**

2 例の雄カニクイザルに、 ^{14}C -ルフィナミドを 3 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、3、30 及び 300 mg/kg の用量で順次単回経口投与した。経口投与時の投与液は懸濁液とし、投与の間隔は 1 ヶ月以上とした。

投与量及び投与経路に関係なく、投与 7 日後の時点で放射能の排泄率は 90%を超えていたが、投与後 7 日目の各個体の尿及び糞の両方に非常にわずかではあるが放射能が検出された。

用量 3 mg/kg を静脈内投与したとき、投与した放射能の約 50%が尿中に、約 40%が糞中に排泄されたことから、胆汁排泄の割合が高いと考えられた。

経口投与後の糞中放射能回収率は用量増加とともに上昇したが、その理由は未吸収のルフィナミドの増加によるものであると考えられた。

2.6.4.6.4.2 雌雄カニクイザルにルフィナミドを 300 mg/kg の用量で単回経口投与したときの CGP 47292 及びシステイン含有代謝物の尿中排泄（添付資料番号 4.2.2.5.2）

雌雄各 1 例のカニクイザルにルフィナミドを 300 mg/kg の用量で単回経口投与後、採取した尿中の CGP 47292 及び代謝物 IV の濃度を半定量的に測定するとともに、168 時間にわたる代謝物の累積排泄量を算出した。代謝物 IV の標品は、サル胆嚢胆汁から精製した代謝物 IV を使用した。これら 2 種類の代謝物濃度は逆相 HPLC-UV 検出により測定した。

雌雄の尿中において CGP 47292 が検出され、その濃度は雄で 11～351 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 101～955 $\mu\text{g/mL}$ の範囲であった。投与後 168 時間までに、雄及び雌でそれぞれ投与量の 9.1%及び 8.3%が CGP 47292 として排泄された。0-168 時間プール尿の測定値から算出した CGP 47292 の排泄量は、雄で投与量の 9.2%、雌で 9.8%であった。

代謝物 IV については、雌雄動物の個別尿画分及び 0-168 時間プール尿のいずれにおいても、今回の試験で用いた分析方法では検出されなかった。

2.6.4.6.5 ヒヒにおける排泄**2.6.4.6.5.1 ヒヒに ^{14}C -ルフィナミドを単回静脈内（3 mg/kg）並びに経口（5 及び 275 mg/kg）投与したときの尿中ルフィナミド及び代謝物濃度（添付資料番号 4.2.2.2.8 及び 4.2.2.2.9）**

雄ヒヒ 2 例に ^{14}C -ルフィナミドを単回静脈内（3 mg/kg）及び経口（5 mg/kg）投与した。更に、このうち 1 例に ^{14}C -ルフィナミドを 275 mg/kg の用量で単回経口投与した。また、尿中のルフィナミド、CGP 47292 及び CGP 47291 濃度を HPLC 法により測定した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

静脈内投与後の排泄は7日以内にほぼ完了し、尿及び糞にはそれぞれ投与量の47%及び51%の放射能が排泄された。ヒヒ2例に用量5 mg/kgを経口投与したときの尿中排泄率は21%及び30%、糞中排泄率は65%及び59%であった。静脈内及び経口投与したとき、投与量の大部分が72時間以内に排泄された。275 mg/kg投与後の尿中放射能排泄率は7日までに25%に達した。投与後6及び7日目における排泄率はそれぞれ投与量の0.20及び0.38%であり、7日目の時点でも尿中排泄は続いていたが、ほぼ完了していた。投与72時間までに尿中に排泄されたルフィナミドはいずれの投与においても投与量の6%未満であった。尿中の主代謝物はCGP 47292でありCGP 47291は痕跡程度検出された。

2.6.4.6.6 乳汁移行

乳汁移行の成績については、2.6.4.4.5 項に記載した。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト代謝酵素に対する影響については、2.6.4.5.9、2.6.4.5.10 及び2.6.4.5.11 項に記載した。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験**2.6.4.8.1 フッ素イオンの生成及び排泄（添付資料番号 4.2.2.5.3）**

マウスがん原性試験において（添付資料 4.2.3.4.1.1）、ルフィナミドを長期投与すると、マウスに特異的なウイルス関連良性骨腫瘍の発現率が上昇した。マウスに高用量のフッ素を長期間にわたり摂取させると、骨腫瘍が発生することが知られている。

マウスを用いた代謝試験において、図 2.6.4-21 に示すように、ルフィナミドは水酸化された後、グルタチオン抱合を受け、フッ素イオンが遊離することが明らかになっている。グルタチオン抱合体は更にシステイン含有代謝物に代謝される。グルタチオン代謝物のマウス尿中排泄率は、投与量の7～18%であり（添付資料 4.2.2.4.1）、遊離したフッ素の一部は尿中に排泄されと考えられる。

この試験では、ルフィナミドを投与したとき、尿中にフッ素が排泄されることを明らかにすることを目的に、若齢成熟雄マウス（系統 Tif:MAGf）にルフィナミドを0, 40, 120 及び400 mg/kgの用量で14日間反復投与したときの尿中フッ素イオン量を測定した。ルフィナミド投与後、28日間の回復期間を設けた。最終投与後24時間及び28日間の回復期間終了後24時間にわたり尿を採取し、フッ素イオンに対して高感度の電極とpHメーターを使用してフッ素イオン量を測定した。

対照動物と比較して、ルフィナミドを長期投与したマウスの尿中には、明らかに大量のフッ素イオンが存在していた。用量0, 40, 120 及び400 mg/kg投与したとき、14日目の尿中にそれぞれ0.8, 4.7, 9.5 及び25 µg/日のフッ素が排泄された。28日間の回復期間後には、尿中フッ素排泄量は、ルフィナミドを投与しなかった対照動物で認められた値にまで低下した。40, 120 及び400 mg/kg投与後の尿中フッ素排泄量は、ルフィナミド14日間投与における最終投与量の3.1%, 2.3%及び1.9%の脱フッ素化に相当する量であった。マウスにフッ化ナトリウムを5 mg/kgの用量で皮下投与したときの尿中へのフッ素排泄率は約16%であると報告されている¹⁾。したがって、投与したルフィナミドの約10%～20%が脱フッ素化されたと考えられる。雄マウスにルフィナミドを200 mg/kgの用量で経口投与した別の試験において（添付資料 4.2.2.4.1）、投与量の23%がグルタチオン誘導代謝物（代謝物IV、V 及びVIIb）として尿及び糞中に排泄された。これら3種類の代謝物は脱フッ素化代謝物であり、今回の試験と矛盾しない結果であった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

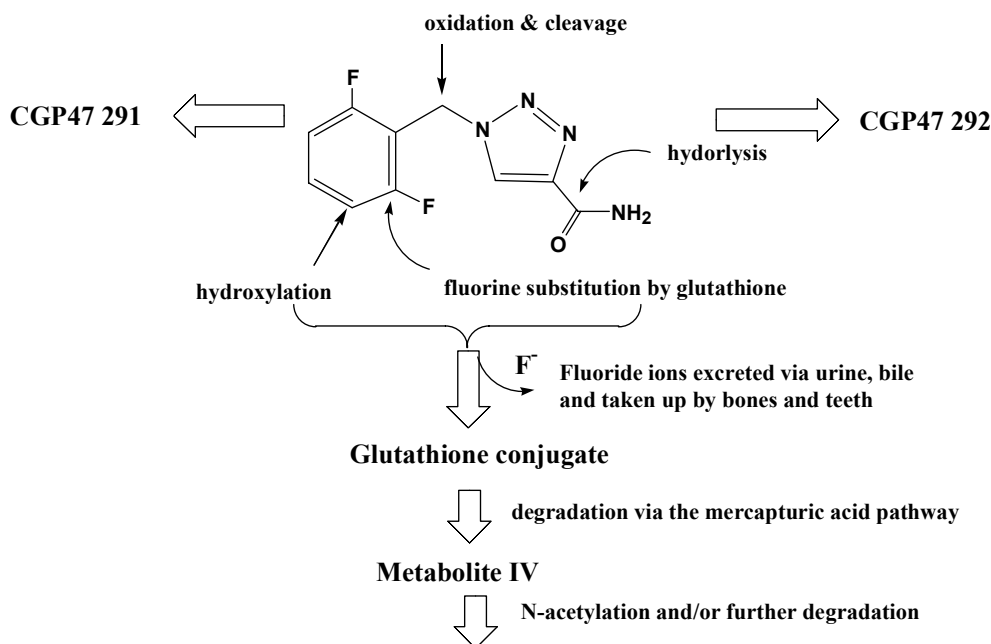


図 2.6.4-21 マウスにおけるルフィナミドの推定代謝経路

添付資料 4.2.2.5.3 (Figure 1) より抜粋。

2.6.4.8.2 Caco-2 細胞単層膜を用いた輸送機構試験（添付資料番号 5.3.2.3.1）

Caco-2 細胞において、ルフィナミドはプロプラノロールに比べて約 3 倍高い膜透過性を示した。ルフィナミドは *in vitro* において基底膜側に能動的輸送機構によって輸送されることが示唆されたが、ルフィナミドは排出ポンプの基質ではなかった。

2.6.4.8.3 Caco-2 細胞単層膜を用いた安定性試験（添付資料番号 5.3.2.3.2）

Caco-2 細胞単層膜系において、管腔側から基底膜側への輸送中にルフィナミドが代謝されなかった。また、Caco-2 細胞単層膜を用いた輸送機構試験において、ルフィナミドの主代謝物である CGP 47292 の膜透過性は非常に低く、なおかつ CGP 47292 は排出ポンプの基質であることが示唆された。

2.6.4.8.4 ルフィナミドの加水分解に関する検討及び加水分解に対するバルプロ酸の影響（添付資料番号 5.3.2.2.6）

ルフィナミドをヒト肝ミクロソーム (HLM)、ヒト小腸ミクロソーム (HIM)、ヒト肝サイトゾル (HLC) 及びヒトリコンビナントカルボキシエステラーゼ 1 及び 2 (rCES1 及び rCES2) とインキュベーションし、これらの酵素源での加水分解活性を生成する CGP 47292 を定量することにより検討した。ルフィナミドの加水分解クリアランス (mL/min/mg protein) は、HLM では 21.6, HLC では 5.33, HIM では 0.637, rCES1 では 3.76, rCES2 では 1.06 であった。HLM 及び rCES1 のルフィナミドの加水分解活性は、それぞれ HIM 及び rCES2 に比べて高値であった。

更に、これらの酵素源において、ルフィナミドの加水分解に対するバルプロ酸の 50% 阻害濃度 (IC_{50}) を検討したところ、HLM では 4.70 mmol/L, rCES1 では 2.52 mmol/L であり、HIM 及び rCES2 での阻害活性（ともに $IC_{50} > 20$ mmol/L）より強力であった。また、HLC での IC_{50} は 16.9 mmol/L であり、HLM に比べて弱い阻害活性であった。一方、バルプロイル-CoA の HLM

2.6.4 薬物動態試験の概要文

及び HLC での IC_{50} はそれぞれ, 10.1 mmol/L 及び 10.6 mmol/L で同程度の値であった。また, HLM におけるバルプロイル-CoA の阻害活性は, バルプロ酸に比べて低いことが示された。

CGP 47292 の CES による加水分解代謝への阻害能を, 4-ニトロフェニルブチレートを経験として用いて検討したところ, ほとんど阻害能を有しないことが示された。

2.6.4.8.5 MDR1 発現細胞を用いたルフィナミドの細胞透過試験 (添付資料番号 5.3.2.3.3)

P-gp を介するジゴキシン輸送に対するルフィナミドの影響について, MDR1 発現細胞及び対照細胞を用いて検討した。ルフィナミド (1, 10 及び 100 μ mol/L) 存在下又は非存在下, 管腔側から基底膜側へ (A→B) 又は基底膜側から管腔側へ (B→A) の 3 H-ジゴキシン透過量を測定した。 3 H-ジゴキシンの透過量を初期濃度で割った値を排除容量と定義し, B→A 方向の排除容量と A→B 方向の排除容量の比を排除容量比と定義した。

ルフィナミド濃度 0, 1, 10 及び 100 μ mol/L において, 対照細胞の排除容量比はそれぞれ 1.6, 1.5, 1.3 及び 1.4, MDR1 発現細胞の排除容量比は 13.7, 11.1, 11.0 及び 10.7 であった。したがって, P-gp を介するジゴキシン輸送に対するルフィナミドの阻害作用は, 非常に弱い, 又は部分的な最大阻害作用を有すると考えられた。

2.6.4.9 考察及び結論

ルフィナミドの薬物動態は, 薬理試験及び毒性試験で主に使用した動物種を用いて検討した。なお, 吸収及び代謝の検討には目的に応じて *in vitro* 試験系も用いた。

ルフィナミドのクリアランス値はマウス ≫ ラット ≧ イヌ > ヒヒ ≧ カニクイザルの順に大きかったが, マウス, ラット及びカニクイザルにおいては低用量経口投与時の BA は高く, これらの動物種では初回通過効果をほとんど受けず吸収率も高いことが示された。イヌにおける BA は用量 5 mg/kg で約 20%であったが, 吸収率の低さがその要因であると考えられた。

ルフィナミドの水並びに胃液及び腸液への溶解度は低い (37°C で約 60 mg/L \approx 0.25 mmol/L) が, 膜透過性は高く, 吸収速度は溶解律速であり, 吸収速度並びに吸収率は, 投与剤形中のルフィナミドの粒子径により影響を受けると考えられた。 14 C-ルフィナミド投与後の血漿中放射能の大部分は未変化体であったが, 主な血漿中代謝物は CGP 47292 であった。

トキシコキネティクスの結果から, ルフィナミドを反復投与したときには, いずれの動物種においても反復投与による蓄積性は認められなかった。高投与量では, 投与量公比以下の AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の上昇となるが, 投与回数に依存した蓄積性は認められず, 吸収遅延に基づく累積的な AUC_{0-24hr} の上昇が認められた。なお, イヌにおいて血漿中濃度推移の個体間のばらつきが比較的大きいが, これに加えて吸収のばらつきに基づくと思われる AUC_{0-24hr} の個体内での変動が認められた。

ルフィナミドの組織分布をマウス及びラットにおいて検討した結果, 蓄積若しくは特別な親和性を有する器官又は組織は認められなかった。分布はおおむね速やかで, 広範かつ均一であり, 血漿中濃度の減少とともに消失した。ルフィナミドは血液と血漿に等しく分配され, 血清タンパク結合率は比較的低いことが示された。ラット及びウサギの胚・胎児への分布は母動物と同等以下であった。ラット及びウサギの乳腺への放射能の分布が認められた。

検討した動物種においてルフィナミドは広範に代謝され, 主要代謝物はヒトを含めて CGP 47292 であった。本代謝物は CES がルフィナミドを加水分解することにより生成されることが示された。ルフィナミドから 2,6-ジフルオロ安息香酸への酸化的代謝は, げっ歯類では主要であるがヒトを含む非げっ歯類では少量であった。カニクイザルに反復投与後, 一部の個体で胆嚢内腔に顆粒が生成された。これにはルフィナミドの 3-ヒドロキシ-6-フルオロ-2-S-システイン抱合体の結晶化によることが示されたが, 生成した顆粒は休薬により消失した。ルフィナミドの代謝経路の動物種差を検討した結果, 本抱合体による胆嚢内顆粒の生成はカニクイザル

2.6.4 薬物動態試験の概要文

のみで認められる現象であり、ヒトで本抱合体は認められないことから、これらはヒトのリスク評価に関連しないと考えられた。

CYP 阻害に関する検討結果から、ルフィナミドは治療濃度領域でいずれのアイソザイムも阻害しないことが明らかとされた。そのため、CYP 阻害に起因する薬物相互作用の懸念は低いと思われた。ヒト肝ミクロソームにおけるルフィナミドの CES 阻害能は非常に弱く、臨床使用において、CES 阻害を介した薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。ルフィナミドは弱いフェノバルビタール様 CYP 誘導薬であった。また、ルフィナミドはラットで肝 UDP-GT を誘導する結果、甲状腺ホルモン及び TSH に変化が生じることも明らかにされた。ただし、この変化はげっ歯類特有のものと考えられ、ヒトのリスク評価上では重要ではないと考えられた。

ルフィナミドはすべての種で広範に代謝された結果、排泄物中の未変化体の割合はわずかであった。検討したすべての種で排泄は速やかであり、¹⁴C-ルフィナミドを投与後一週間で投与した放射能の大部分が回収された。

2.6.4.10 図表

本文中の図表は、本文中の適切な場所に記載した。

参考文献

- 1) Darland GK, Hajdu R, Kropp H, Kahan FM, Walker RW and Vandenheuvel WJA. Oxidative and defluorinative metabolism of fludalanine, 2-²H-3-fluoro-D-alanine. Drug Metab Dispos 1986;14(6): 668-73. (4.3.2.6.3項)

2.6.5 薬物動態試験概要表

目次

2.6.5 薬物動態試験の概要表	2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表	2
2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション試験	7
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与	8
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与	24
2.6.5.5 薬物動態試験：分布	35
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合	39
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験	44
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験	49
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vivo	50
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vitro	58
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路	63
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害	67
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄	76
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中	96
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用	97
2.6.5.16 薬物動態試験：その他	98

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
分析方法及びバリデーション試験					
	ラット, イヌ, ヒヒ	該当せず。	■■■■■■■■■■	R 66/19■■■	5.3.1.4.3
	妊娠ラット, 妊娠ウサギ, イヌ	該当せず。	■■■■■■■■■■	R 27/19■■■	5.3.1.4.4
	妊娠ラット	該当せず。	■■■■■■■■■■	R 6/19■■■	5.3.1.4.12
	妊娠ラット, モルモット, 妊娠ウサギ, イヌ, サル	該当せず。	■■■■■■■■■■	R 36/19■■■	5.3.1.4.1
	モルモット, サル	該当せず。	C.R.B. Laboratories Ciba-Geigy	J.Chromatogr. B, 1995, 667: 307-13	4.2.2.1.1
	サル	該当せず。	■■■■■■■■■■	DMET 19/19■■■	4.2.2.4.11
	サル	該当せず。	■■■■■■■■■■	DMET 23/19■■■	4.2.2.5.2
吸収					
単回投与後の吸収	マウス	経口投与, 静脈内投与	■■■■■■■■■■	DM 26/19■■■	4.2.2.3.1
	ラット	経口投与	■■■■■■■■■■	R 72/19■■■	4.2.1.1.10
	ラット	経口投与	■■■■■■■■■■	R 91/19■■■	4.2.2.2.1
	幼若ラット	経口投与	■■■■■■■■■■	DMET 17/19■■■	4.2.2.5.1
	妊娠ラット	経口投与	■■■■■■■■■■	R 18/19■■■	4.2.2.2.2
	ラット, イヌ	経口投与, 静脈内投与	■■■■■■■■■■	B 113/19■■■	4.2.2.3.2
	イヌ	経口投与	■■■■■■■■■■	DMPK 19■■■/246	4.2.2.4.8

2.6.5 薬物動態試験概要表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
	イヌ	経口投与, 静脈内投与	■■■■■	R 63/19■■	4.2.2.2.4
	サル	経口投与	■■■■■	BPK 19■■/038	4.2.2.2.6
	サル	経口投与, 静脈内投与	■■■■■	DMET 9/19■■	4.2.2.2.7
	ヒヒ	経口投与, 静脈内投与	■■■■■	R 50/19■■	4.2.2.2.8
	ヒヒ	経口投与, 静脈内投与	■■■■■	B 68 /19■■	4.2.2.2.9
	モルモット	経口投与	■■■■■	DMPK R■■-1601	4.2.2.2.3
反復投与後の吸収	マウス	混餌経口投与	■■■■■	■■041	4.2.3.2.4
	ラット	経口投与	■■■■■	■■2789	4.2.3.2.13
	ラット	混餌経口投与	■■■■■	■■027	4.2.3.2.12
	ラット	混餌経口投与	■■■■■	R 52/19■■	4.2.3.2.16
	イヌ	経口投与	■■■■■	BPK 19■■/043	4.2.3.2.23
	イヌ	経口投与	■■■■■	DMPK R■■-1648	4.2.2.2.5
	イヌ	経口投与	■■■■■	R 50/19■■	4.2.3.2.27
	サル	経口投与	■■■■■	■■044	4.2.3.2.31

2.6.5 薬物動態試験概要表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
	サル	経口投与	■	BPK 19■/020	4.2.3.2.33
	ヒヒ	経口投与	■	R 48/19■	4.2.3.2.29
分布					
血清タンパク結合及び血球中への移行	ラット イヌ ヒヒ マーモセット ヒト	In vitro	■	R 24/19■	5.3.2.1.1
組織分布	マウス	経口投与, 静脈内投与	■	DM 26/19■	4.2.2.3.1
	ラット	経口投与, 静脈内投与	■	B 113/19■	4.2.2.3.2
妊娠中の動物を用いた試験	妊娠ラット	経口投与	■	DM 10/19■	4.2.2.3.3
	妊娠ウサギ	経口投与	■	DM 4/19■	4.2.2.3.4
代謝					
代謝	マウス	経口投与, 静脈内投与	■	DM 26/19■	4.2.2.3.1
代謝	マウス	経口投与	■	DMET 12/19■	4.2.2.4.1
代謝	ラット	経口投与	■	DMPK 19■/104	4.2.2.4.4
代謝	イヌ	経口投与	■	DMPK 19■/377	4.2.2.4.7
代謝	イヌ	経口投与	■	DMPK 19■/246	4.2.2.4.8

2.6.5 薬物動態試験概要表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
代謝	サル	経口投与, 静脈内投与	■■■■■	DMPK 19■■/255	4.2.2.4.9
In vitro 代謝的安定性	ラット	In vitro	■■■■■	B 4/19■■	4.2.2.4.3
関連代謝酵素の同定	ヒト	In vitro	Eisai Co., Ltd.	B■■015	5.3.2.2.2
In vitro 代謝	ラット ヒト	In vitro	■■■■■	DM 34/19■■	5.3.2.2.1
薬物代謝酵素の誘導	マウス	経口投与	■■■■■	DMPK 19■■/349	4.2.2.4.2
薬物代謝酵素の誘導	ラット	経口投与	■■■■■	■■088	4.2.2.4.5
薬物代謝酵素の誘導	ラット	経口投与	■■■■■	DM 9/19■■	4.2.2.4.6
CYP, CES 及び UDP-GT の誘導	ヒト	In vitro	Eisai Co., Ltd.	B■■012	5.3.2.2.3
薬物代謝酵素の阻害	ヒト	In vitro	■■■■■	DMET ■■012	5.3.2.2.4
カルボキシエステラーゼの阻害	ヒト	In vitro	Eisai Co., Ltd.	B■■008	5.3.2.2.5
排泄					
単回投与後の排泄	マウス	経口投与, 静脈内投与	■■■■■	DM 26/19■■	4.2.2.3.1
単回投与後の排泄	ラット	経口投与	■■■■■	R 91/19■■	4.2.2.2.1
単回投与後の排泄, 胆汁中排泄	ラット	経口投与	■■■■■	DMPK 19■■/104	4.2.2.4.4
単回投与後の排泄	幼若ラット	経口投与	■■■■■	DMET 17/19■■	4.2.2.5.1
単回投与後の排泄	妊娠ラット	経口投与	■■■■■	R 18/19■■	4.2.2.2.2
単回投与後の排泄	ラット, イヌ	経口投与, 静脈内投与	■■■■■	B 113/19■■	4.2.2.3.2
単回投与後の排泄	イヌ	経口投与	■■■■■	DMPK 19■■/246	4.2.2.4.8
反復投与後の排泄, 胆汁中排泄	イヌ	経口投与	■■■■■	DMPK R■■-1648	4.2.2.2.5
単回投与後の排泄	サル	経口投与	■■■■■	DMET 23/19■■	4.2.2.5.2
単回投与後の排泄	サル	経口投与, 静脈内投与	■■■■■	DMET 9/19■■	4.2.2.2.7

2.6.5 薬物動態試験概要表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与後の排泄	ヒト	経口投与, 静脈内投与	■■■■■■■■■■	R 50/19■■■	4.2.2.2.8
単回投与後の排泄	ヒト	経口投与, 静脈内投与	■■■■■■■■■■	B 68/19■■■	4.2.2.2.9
薬物動態学的薬物相互作用					
その他					
フッ素の排泄	マウス	経口投与	■■■■■■■■■■	DMPK 19■■■/154	4.2.2.5.3
Caco-2 細胞単層膜での輸送機構	ヒト	In vitro	■■■■■■■■■■	DMPK R■■■-1620	5.3.2.3.1
Caco-2 細胞単層膜での代謝的安定性	ヒト	In vitro	■■■■■■■■■■	DMPK R■■■-2040	5.3.2.3.2
加水分解に関する検討	ヒト	In vitro	Eisai Inc.	DDDM20■■■-004	5.3.2.2.6
P-gp の阻害	ヒト	In vitro	■■■■■■■■■■	GE-0395-G	5.3.2.3.3

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション試験

被験物質：ルフィナミド

報告書番号	CTD 中の記載箇所	定量対象物質	バリデーション試料	定量範囲 μmol/L (μg/mL)	日間変動		測定試料 (動物種)
					精度 (%)	真度 (%)	
R 66/19■	5.3.1.4.3	ルフィナミド	血漿	0.11~8.4 (0.025~2)	≤ 5.5	1~4	ラット, イヌ, ヒヒ
			尿	0.53~42 (0.125~10)	≤ 1.6	-2.2~1	ラット, ヒヒ
R 27/19■	5.3.1.4.4	ルフィナミド	血漿	0.21~84 (0.05~20)	≤ 11	-7~4	妊娠ラット, 妊娠ウサギ, イヌ
R 6/19■	5.3.1.4.12	ルフィナミド	尿	10.5~210 (2.5~50)	≤ 6	-7~1	妊娠ラット
		CGP 47292	尿	20.9~836 (5~200)	≤ 16	-13~3	妊娠ラット
R 36/19■	5.3.1.4.1	CGP 47292	血漿	0.25~21.0 (0.06~5)	≤ 28	-11~6	妊娠ラット, モルモット, 妊娠ウサギ, イヌ, サル
J.Chromatogr. B, 1995, 667: 307-13	4.2.2.1.1	ルフィナミド	血漿	0.11~84 (0.025~20)	≤ 10	-7~4	モルモット, サル
		ルフィナミド	尿	11~210 (2.5~50)	≤ 9	-3~0	モルモット
		CGP 47292	尿	21~840 (5~200)	≤ 13	-3~3	サル
DMET 19/19■	4.2.2.4.11	CGP 47292	尿, 胆汁	2.15~37.2 μg/sample	ND	-17~6.9 ¹⁾	サル
		代謝物IV	尿, 胆汁	0.99~4.19 μg/sample	ND	-19~21 ¹⁾	サル
DMET 23/19■	4.2.2.5.2	CGP 47292	尿	1.45~9.68 μg/sample	ND	-14~13 ¹⁾	サル
		代謝物IV	尿	0.85~9.1 μg/sample	ND	-33~4 ¹⁾	サル

ND = 算出できず。

1) 日内変動の値

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 雄マウスに¹⁴C-ルフィナミドを投与したときの吸収被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：DM 26/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.3.1

動物種／系統：	マウス／Tif:MAGf	
性別／動物数／群：	雄／3／5 mg/kg 静脈内, 雄／3／5 mg/kg 経口	
給餌条件：	自由摂食	
溶媒／投与形態：	ポリエチレングリコール 400 及び生理食塩液／溶液	
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与	
投与量 (mg/kg)：	5	
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ kBq/mg (バッチ Z-826.2 I), kBq/mg (バッチ Z-826.2 C)	
試料：	血漿	
定量対象物質：	総放射能	
定量法：	シンチレーション計測	
性別／動物数／群：	雄／3／5 mg/kg 静脈内	雄／3／5 mg/kg 経口
C _{max} (μmol/L)	17.4 ^{a)}	12.0
t _{max} (hr)	0.17 ^{a)}	1.42 (0.25～3)
総放射能の AUC _{0.17-48hr} (μmol•hr/L)	73.52	NC
総放射能の AUC _{0-48hr} (μmol•hr/L)	NC	71.12
t _{1/2} (hr)	NC	NC

NC = 算出せず。

a) 投与後初回採取時点。

追加情報：この試験では、放射能の臓器及び組織分布（2.6.5.5.1）、放射能の尿及び糞中排泄（2.6.5.13.1）並びに尿中代謝物パターン（2.6.5.9.1.1）についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.2 ラット

2.6.5.3.2.1 ラットにルフィナミドを 6 及び 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中ルフィナミド濃度

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：R 72/19

CTD 中の記載箇所：4.2.1.1.10

動物種／系統：	ラット／RA 25 (Ivanovas)	
性別／動物数／群：	雄／4／6 mg/kg, 雄／4／30 mg/kg	
給餌条件：	記載なし	
溶媒／投与形態：	0.5%メトセル／懸濁液	
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与	
投与量 (mg/kg)：	6 及び 30	
試料：	血漿	
定量対象物質：	ルフィナミド	
定量法：	HPLC	
性別／動物数／群	雄／4／6 mg/kg	雄／4／30 mg/kg
t_{\max} (hr)	1.5	3
C_{\max} (μmol/L)	15.1 ± 1.1	56.2 ± 6.5
AUC_{0-8hr} (μmol•hr/L)	84.5 ± 4.3	361 ± 31
$t_{1/2}$ (hr)	5.4 ± 0.9	NC

NC = 片対数表示した血漿中濃度推移の最終消失相が不明瞭であったため算出せず。

追加情報：ラットにルフィナミドを投与したとき、いずれの用量においても、本薬は速やかに血漿中に出現した。6 mg/kg 投与時と比較して、30 mg/kg 投与時の吸収速度は緩徐であった。最高血漿中濃度は用量比をわずかに下回る上昇を示した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.2.2 ラットにおける血液及び血漿中放射能濃度

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：B 113/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.3.2

動物種／系統：	ラット／Tif:RAIf			
性別／動物数／群：	雄／3／5 mg/kg 静脈内, 雄／3／5 mg/kg 経口, 雄／2／60 mg/kg 経口, 雄／2／600 mg/kg 経口			
給餌条件：	投与前 15～20 時間及び投与後最低 4 時間にわたり絶食（ただし, 600 mg/kg 経口投与時は非絶食）			
溶媒／投与形態：	5 mg/kg 静脈内及び経口：ポリエチレングリコール 400 及び水（1:1）／溶液 60 及び 600 mg/kg 経口：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液			
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与			
投与量（mg/kg）：	5, 60 及び 600			
試料：	血液, 血漿			
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ kBq/mg（バッチ Z-826.2A~Z-826.2G）			
定量対象物質：	総放射能			
定量法：	シンチレーション計測			
性別／動物数／群	雄／3／5 mg/kg 静脈内	雄／3／5 mg/kg 経口	雄／2／60 mg/kg 経口	雄／2／600 mg/kg 経口 （非絶食）
血漿：				
t _{max} (hr)	0.1	4	NP	NP
C _{max} (μmol/L)	23.51	14.03	NP	NP
AUC _{0-72hr} (μmol•hr/L)	265 ^{a)}	198	NP	NP
t _{1/2} (hr)	NC ^{b)}	NC ^{b)}	NP	NP
血液：				
t _{max} (hr)	0.1	2	8	28
C _{max} (μmol/L)	23.52	13.92	141.28	299.70
AUC _{0-72hr} (μmol•hr/L)	272 ^{a)}	197	2700 ^{c)}	15865 ^{c)}
t _{1/2} (hr)	NC ^{b)}	NC ^{b)}	NC	NC

NP = 実施せず, NC = 算出せず。

濃度単位を nmol/g から μmol/L に変換するため, 血漿及び血液の比重を 1 と仮定した。

a) 0.1-72 時間の AUC 計算値。

b) 8-24 時間のデータから概算した t_{1/2} は 4～5 時間であった。

c) 0-144 時間の AUC 計算値。

追加情報：この試験では, 放射能の臓器及び組織分布（2.6.5.5.2）並びに放射能の尿及び糞中排泄（2.6.5.13.3）についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.2.3 ラットにルフィナミドを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中ルフィナミド濃度

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：R 91/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2.1

動物種／系統：	ラット／記載なし	
性別／動物数／群：	雄／2／30 mg/kg	
給餌条件：	記載なし	
溶媒／投与形態：	0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液	
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与	
投与量 (mg/kg)：	30	
試料：	血漿	
定量対象物質：	ルフィナミド	
定量法：	HPLC	
性別／動物数／群	雄／1／30 mg/kg	雄／1／30 mg/kg
t _{max} (hr)	6	3
C _{max} (μmol/L)	86	92
AUC _{0-8hr} (μmol•hr/L)	587	623

追加情報：ラット 2 例において、ルフィナミドは緩徐に吸収された。投与後 8 時間における血漿中濃度が依然として平均で最高値の 88%であったことから、投与後 8 時間まで採取した血漿試料で血漿からの消失を評価することはできなかった。この試験では、ルフィナミドの尿中排泄についても検討した (2.6.5.13.2)。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.2.4 幼若ラットに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与したときの放射能の血液及び血漿中濃度推移被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：DMET 17/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.5.1](#)

動物種／系統：	ラット／Tif:RAIf	
年齢／体重	4 週齢／76-84 g	
性別／動物数／群：	雄／12／5 mg/kg	
給餌条件：	投与前 15 時間及び投与後 6 時間にわたり絶食	
溶媒／投与形態：	ポリエチレングリコール 400 及び水／溶液	
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与	
投与量 (mg/kg)：	5	
試料：	血液, 血漿	
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ kBq/mg (バッチ Z-826.2A-3)	
定量対象物質：	総放射能	
定量法：	シンチレーション計測	
平均放射能濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	血液	血漿
0 hr	0.00 ^{a)}	0.00 ^{a)}
0.25 hr	13.39	14.43
0.5 hr	16.43	17.90
1 hr	17.55	18.69
2 hr	16.88	17.45
4 hr	13.69	14.29
6 hr	11.46	11.92
8 hr	7.02	7.19
24 hr	0.44	0.38
48 hr	0.02	0.00
72 hr	0.01	0.00
96 hr	0.00	0.00
AUC _{0-72hr} ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	170	175

a) 測定値は 3 例の平均値を示す。0 hr 試料では動物 12 例を使用した。

追加情報：ルフィナミドは消化管から良好に吸収され、吸収率（60～100%）は成熟ラットと同程度であった。吸収速度は成熟ラットに比べて速かった。この試験では、放射能の尿糞中排泄（2.6.5.13.5）についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.2.5 妊娠ラットに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与したときの未変化体及び主代謝物 CGP 47292 の血漿中濃度被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：R 18/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.2.2](#)

動物種／系統：	ラット／Tif:RAIf				
妊娠日数／動物数／群：	13／18／270 mg/kg				
給餌条件：	投与後最低 6 時間にわたり絶食				
溶媒／投与形態：	0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液				
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与				
投与量 (mg/kg)：	270				
試料：	血漿				
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ kBq/mg (バッチ Z-826.2J)				
定量対象物質：	ルフィナミド, CGP 47292 及び総放射能				
定量法 (単位)：	HPLC 及びシンチレーション計測 ($\mu\text{mol/L}$)				
投与後時間 (hr)	母体における血漿中濃度平均値 ($\mu\text{mol/L}$)				
	0.5 (n=3)	2 (n=3)	8 (n=4)	24 (n=4)	96 (n=4)
未変化体	67.4	120.2	181.8	155.3	0.8
CGP 47292	3.16	3.72	6.45	7.61	ND
総放射能 ^{a)}	72.5	124	188	157	0.8

ND = 検出せず。

a) DM10/19 より抜粋

追加情報：妊娠ラットにおいて、ルフィナミドは緩徐に吸収され、血漿中の総放射能に占める未変化体の割合は 90%以上であった。放射能の尿中排泄 (2.6.5.13.6) も検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.3 イヌ

2.6.5.3.3.1 雄イヌに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの血液及び血漿中放射能濃度被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：B 113/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.3.2

動物種／系統：	イヌ／ビーグル			
性別／動物数／群：	雄／2／5 mg/kg 静脈内, 雄／2／5 mg/kg 経口, 雄／1／60 mg/kg 経口, 雄／1／600 mg/kg 経口			
給餌条件：	投与前 15～20 時間及び投与後最低 4 時間にわたり絶食			
溶媒／投与形態：	5 mg/kg 静脈内：ポリエチレングリコール 400／溶液 5, 60 及び 600 mg/kg 経口：原薬結晶を充填したゼラチンカプセル			
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与			
投与量 (mg/kg)：	5, 60 及び 600			
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ kBq/mg (バッチ Z-826.2A~Z-826.2G)			
試料：	血液, 血漿			
定量対象物質：	総放射能			
定量法	シンチレーション計測			
性別／動物数／群	雄／2／5 mg/kg 静脈内	雄／2／5 mg/kg 経口	雄／1／60 mg/kg 経口	雄／1／600 mg/kg 経口
血漿：				
t_{\max} (hr)	0.18 (0.10, 0.25)	14 (4, 24)	6	4
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	21.99	4.17	14.39	63.61
$\text{AUC}_{0-72\text{hr}}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	311 ^{a)}	73.6	172 ^{b)}	1292 ^{b)}
$t_{1/2}$ (hr)	NC	NC	NC	NC
血液：				
t_{\max} (hr)	0.18 (0.10, 0.25)	14 (4, 24)	2	6
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	22.95	4.05	12.66	68.44
$\text{AUC}_{0-72\text{hr}}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	319 ^{a)}	72.2	254 ^{b)}	1317 ^{b)}
$t_{1/2}$ (hr)	NC	NC	NC	NC

NC = 算出せず。濃度単位を nmol/g から $\mu\text{mol/L}$ に変換するため、血漿及び血液の比重を 1 と仮定した。

a) 0.1-72 時間の AUC 計算値

b) 0-168 時間の AUC 計算値

追加情報：この試験では、放射能の尿及び糞中排泄 (2.6.5.13.7) についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.3.2 雄イヌに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの血漿中ルフィナミド濃度被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：R 63/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2.4

動物種／系統：	イヌ／ビーグル				
性別／動物数／群：	雄／2／5 mg/kg 静脈内, 雄／2／5 mg/kg 経口, 雄／1／60 mg/kg 経口, 雄／1／600 mg/kg 経口				
給餌条件：	投与前 15～20 時間及び投与後最低 4 時間にわたり絶食				
溶媒／投与形態：	5 mg/kg 静脈内：ポリエチレングリコール 400／溶液 5, 60 及び 600 mg/kg 経口：原薬結晶を充填したゼラチンカプセル				
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与				
投与量 (mg/kg)：	5, 60 及び 600				
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ kBq/mg (バッチ Z-826.2E), kBq/mg (バッチ Z-826.2F), kBq/mg (バッチ Z-826.2G)				
試料：	血漿				
定量対象物質：	ルフィナミド及び総放射能				
定量法：	HPLC 及びシンチレーション計測				
性別／動物数／群	雄／2／5 mg/kg 静脈内		雄／2／5 mg/kg 経口		雄／1／60 mg/kg 経口
未変化体の t_{\max} (hr)	NC		24		2
未変化体の C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	NC		1.74		3.69
未変化体の $t_{1/2}$ (hr)	9.6		ND		4.2
未変化体の AUC_{0-t} ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	242		26.7		44.9
総放射能の AUC_{0-t} ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$) ^{a)}	274		35.2		61.2
AUC (未変化体)／AUC (放射能)	0.87		0.75		0.66
AUC の算出時間 (hr)	0-24		0-48		0-72

NC = 算出せず, ND = 算出できず。

a) 総放射能の値は B113/19 より引用した。

追加情報：イヌに ^{14}C -ルフィナミドを 5～600 mg/kg の用量で経口投与したときの吸収は緩徐であった。イヌ 1 例に ^{14}C -ルフィナミドを 5 mg/kg の用量で経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 20%であった。5 mg/kg 投与時と比較して、60 及び 600 mg/kg 投与時のバイオアベイラビリティは低かった。静脈内及び経口投与のいずれについても、血漿中の代謝物濃度は未変化体濃度に比べて明らかに低く、未変化体の AUC は総放射能の AUC の 66～90%であった。5 mg/kg 静脈内投与後に放射能の 40.6%が糞中に排泄されたことから、一部の代謝物は胆汁を介して排泄されと考えられた。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.3.3 雄イヌに ^{14}C -ルフィナミドを 5 及び 60 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：DMPK 19-0000/246

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.4.8](#)

動物種／系統：	イヌ／ビーグル			
性別／動物数／群：	雄／1／5 mg/kg, 雄／1／60 mg/kg			
給餌条件：	投与前 16 時間及び投与後最低 4 時間にわたり絶食			
溶媒／投与形態：	原薬結晶を充填したゼラチンカプセル			
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与			
投与量 (mg/kg)：	5 及び 60			
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／■■■■ kBq/mg (バッチ Z-826.2 N), ■■■■ kBq/mg (バッチ Z-826.2 M)			
試料：	血液, 血漿			
定量対象物質：	総放射能			
定量法：	シンチレーション計測			
性別／動物数／群：	雄／1／5 mg/kg		雄／1／60 mg/kg	
放射能濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	血液	血漿	血液	血漿
0 hr	ND	ND	ND	ND
0.5 hr	2.15	2.13	0.18	0.12
1 hr	3.53	3.53	3.36	3.26
2 hr	4.32	4.25	9.62	9.81
4 hr	4.11	4.09	25.71	25.86
6 hr	3.82	3.99	23.53	24.24
8 hr	3.63	3.72	18.54	19.40
24 hr	5.11	5.06	8.91	9.04
48 hr	1.03	1.01	1.01	0.75
$t_{\max} 1^{\text{a)}} (\text{hr})$	2	2	4	4
$C_{\max} 1^{\text{a)}} (\mu\text{mol/L})$	4.32	4.25	25.71	25.86
$t_{\max} 2^{\text{a)}} (\text{hr})$	24	24	NO	NO
$C_{\max} 2^{\text{a)}} (\mu\text{mol/L})$	5.11	5.06	NO	NO
$t_{1/2\beta} 6-48\text{hr} (\text{hr})$	NC	NC	9.5	8.6
$t^{\text{b)}} (\text{hr})$	48	48	48	48
$C_t^{\text{b)}} (\mu\text{mol/L})$	1.03	1.01	1.01	0.75
$\text{AUC}_{0-24\text{hr}} (\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L})$	99.6	100	354	364

2.6.5 薬物動態試験概要表

性別／動物数／群：	雄／1／5 mg/kg		雄／1／60 mg/kg	
放射能濃度 (μmol/L)	血液	血漿	血液	血漿
AUC _{0-48hr} (μmol•hr/L)	173	173	473	482
AUC _{0-inf} (μmol•hr/L) ^{c)}	NC	NC	487	491

NC = 算出せず, ND = 検出せず, NO = 観察せず。

a) 血液及び血漿中濃度に二峰性が認められたため2種の C_{max} 及び t_{max} を記載した。

b) 最終濃度測定可能時点 (t) とその時の濃度 (C_t)

c) $AUC_{0-inf} = AUC_{0-48hr} + C_t \times t_{1/2\beta} / \ln 2$

追加情報：ルフィナミド用量の増加に伴って、吸収過程の飽和によると考えられる吸収率の低下がみられた。この試験では、代謝（2.6.5.9.3.1）及び放射能の排泄（2.6.5.13.8）についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.4 サル

2.6.5.3.4.1 雌雄のカニクイザルにルフィナミドを 300 mg/kg の予定投与用量で単回経口投与したときの未変化体及び代謝物 CGP 47292 の血漿中濃度

被験物質：ルフィナミド
報告書番号：BPK 19■■/038
CTD 中の記載箇所：4.2.2.2.6

動物種／系統：	サル／カニクイ	
性別／動物数／群：	雄／1／299 mg/kg, 雌／1／278 mg/kg	
給餌条件：	Mazuri Primate Diet（1日2回, 1回 50 g）及び半量の皮をむいた果物を毎日与え、水道水を自由に摂取させた。	
溶媒／投与形態：	3%（w/v）トウモロコシデンプン水溶液／懸濁液	
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与	
投与量（mg/kg）：	予定投与量：300, 実際の投与量：雄 299, 雌 278	
試料：	血漿	
定量対象物質：	ルフィナミド及び代謝物 CGP 47292	
定量法：	HPLC	
性別／動物数／群	雄／1／299 mg/kg	雌／1／278 mg/kg
未変化体の t_{\max} (hr)	24	24
未変化体の C_{\max} (μmol/L)	157	175
未変化体の AUC_{0-96hr} (μmol•hr/L)	6890	8000
未変化体の AUC_{0-inf} (μmol•hr/L)	7040	8090
未変化体の $t_{1/2}$ (hr)	14.4	11.6
CGP 47292 の t_{\max} (hr)	24	24
CGP 47292 の C_{\max} (μmol/L)	6.65	6.76
CGP 47292 の AUC_{0-inf} (μmol•hr/L)	269	269
CGP 47292 の $t_{1/2}$ (hr)	NC	NC

NC = 算出せず。

追加情報：代謝物 CGP 47292 の AUC は未変化体の AUC の 3～4%に相当した。性差は認められなかった。

用量 300 mg/kg において、両方のサルで吸収過程の飽和が認められ、消化管滞留時間の延長により t_{\max} が 24 時間になったと考えられる。血漿中未変化体濃度は C_{\max} に達した後、半減期 14.4 時間（雄）及び 11.6 時間（雌）で 1 相性に低下した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.4.2 カニクイザルにおける ^{14}C -ルフィナミドの吸収被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：DMET 9/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2.7

動物種／系統：	サル／カニクイ			
性別／動物数／群：	雄／2／3 mg/kg 静脈内（試験 A），雄／2／3 mg/kg 経口（試験 B），雄／2／30 mg/kg 経口（試験 C），雄／2／300 mg/kg 経口（試験 D）。投与間隔を1ヵ月以上おき同じサルを繰り返し使用した。			
給餌条件：	Mazuri Primate Diet（1日2回，1回50g）及び半量の皮をむいた果物を毎日与え，水道水を自由に摂取させた。			
溶媒／投与形態：	3 mg/kg 静脈内：ポリエチレングリコール400及び生理食塩液（2:1, v/v）／溶液 3, 30 及び 300 mg/kg 経口：3%（w/v）トウモロコシデンプン水溶液／懸濁液			
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与			
投与量（mg/kg）：	3, 30 及び 300			
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ \blacksquare kBq/mg（試験 A 及び B，バッチ Z-826.2B-1）， \blacksquare kBq/mg（試験 C，バッチ Ko-81.1A）， \blacksquare kBq/mg（試験 D，バッチ Z-826.2J）			
試料：	血漿			
定量対象物質：	総放射能			
定量法：	シンチレーション計測			
性別／動物数／群	雄／2／3 mg/kg 静脈内	雄／2／3 mg/kg 経口	雄／2／30 mg/kg 経口	雄／2／300 mg/kg 経口
t_{\max} (hr)	0.08, 0.25 ^{b)}	2, 2	8, 6	24, 12
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	14.0, 13.9	10.9, 9.3	72.4, 61.0	136.1, 125.9
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	264, 260	259, 211	2019, 1579	6503, 6154
AUC 算出時間 (hr)	0.08-168	0-168		
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)／投与量 (mg/kg) ^{a)}	94.3, 94.5	86.3, 84.4	63.7, 53.9	22.2, 22.4

a) 実際の投与量で補正した。

b) 0.08 時間の濃度と近似していた。

追加情報：低用量（3 mg/kg）を経口投与したとき， ^{14}C -ルフィナミドは消化管からほぼ完全に吸収された。用量増加に伴って，放射能吸収量は増加したが，用量比を下回っていた。血液中の放射能濃度は血漿中の放射能濃度とほぼ同程度であった。 ^{14}C -ルフィナミドを静脈内投与したとき，血液中及び血漿中放射能濃度は多相性に緩徐に低下した。主な消失相（投与後 1～96 時間）におけるみかけの半減期は約 14～16 時間であった。その後，血漿中に低濃度の放射能が残存する緩徐な最終消失相が認められた。経口投与したときの血液中及び血漿中放射能濃度のピークは，投与量の増加に伴って幅広くなり， t_{\max} が遅延する傾向がみられ，ルフィナミドの溶解律速に基づく吸収相の持続が示唆された。血液中及び血漿中放射能濃度は， t_{\max} 以降，静脈内投与時と類似した推移で低下した。この試験では，放射能の尿及び糞中排泄（2.6.5.13.10）についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.5 ヒヒ

2.6.5.3.5.1 ヒヒに ^{14}C -ルフィナミドを単回静脈内（3 mg/kg）並びに経口（5 及び 275 mg/kg）投与したときの血漿中ルフィナミド濃度被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：R 50/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2.8

動物種／系統：	ヒヒ／Papio 属				
性別／動物数／群：	雄／1／5 mg/kg 経口に続いて，6 週間後 3 mg/kg 静脈内投与 雄／1／5 mg/kg 経口に続いて，6 週間後 3 mg/kg 静脈内，更にその 4 ヶ月後 275 mg/kg 経口投与				
給餌条件：	投与前 15～20 時間及び投与後最低 4～6 時間にわたり絶食 275 mg/kg 経口投与直前に固形飼料を摂取				
溶媒／投与形態：	3 mg/kg 静脈内：ポリエチレングリコール 400／溶液 5 mg/kg 経口：原薬結晶を充填したゼラチンカプセル 275 mg/kg 経口：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液				
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与				
投与量（mg/kg）：	3, 5 及び 275				
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ kBq/mg（バッチ Z-826.2H）， kBq/mg（バッチ Z-826.2E）				
試料：	血漿				
定量対象物質／定量法：	ルフィナミド及び総放射能／HPLC 及びシンチレーション計測				
性別／動物数／群	雄／2／3 mg/kg 静脈内		雄／2／5 mg/kg 経口		雄／1／275 mg/kg 経口
未変化体の t_{\max} (hr)	NC		8		24
未変化体の C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	14.1 ^{a)}		4.3		247
未変化体の AUC_{0-t} ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	215		130		14000 ^{b)}
未変化体の AUC 算出時間 (hr)	(0.1-168)		(0-144)		(0.1-168)
放射能の AUC_{0-t} ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$) ^{c)}	228		141		14400 ^{b)}
放射能の AUC 算出時間 (hr)	(0.1-168)		(0-144)		(0-168)
未変化体の $t_{1/2}$ (hr)	9.4		10.9		16.2

2.6.5 薬物動態試験概要表

NC = 算出せず。

- a) 最高濃度は投与後 0.5 時間に観察された。
- b) 値は有効数字が 3 桁となるように丸めた。
- c) B68/1990 より引用した。

追加情報：¹⁴C-ルフィナミドを経口投与したとき、本薬は緩徐に吸収された後、半減期 11～16 時間で 1 相性に消失した。静脈内及び経口投与後の循環血漿中放射能のほとんどは未変化体によるものであった。用量 5 mg/kg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが 36%～45% (3 mg/kg 静脈内投与を基準として算出) である一方、吸収率が約 50%～60%であったことから、ルフィナミドは初回通過代謝を受けると考えられた。用量 275 mg/kg における血漿中濃度は、5 mg/kg 投与から予想される濃度の約 2 倍であった。この試験では、未変化体の尿中排泄 (2.6.5.13.12) についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.5.2 ヒヒに ^{14}C -ルフィナミドを単回静脈内（3 mg/kg）並びに経口（5 及び 275 mg/kg）投与したときの血漿中放射能濃度被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：B 68/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.2.9

動物種／系統：	ヒヒ／Papio 属		
性別／動物数／群：	雄／1／5 mg/kg 経口に続いて，6 週間後 3 mg/kg 静脈内投与 雄／1／5 mg/kg 経口に続いて，6 週間後 3 mg/kg 静脈内，更にその 4 ヶ月後 275 mg/kg 経口投与		
給餌条件：	投与前 15～20 時間及び投与後最低 4～6 時間にわたり絶食 275 mg/kg 経口投与直前に固形飼料を摂取		
溶媒／投与形態：	3 mg/kg 静脈内：ポリエチレングリコール 400／溶液 5 mg/kg 経口：原薬結晶を充填したゼラチンカプセル 275 mg/kg 経口：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液		
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与		
投与量（mg/kg）：	3, 5 及び 275		
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ \blacksquare kBq/mg（バッチ Z-826.2H）， \blacksquare kBq/mg（バッチ Z-826.2E）		
試料：	血漿		
定量対象物質：	総放射能		
定量法：	シンチレーション計測		
性別／動物数／群	雄／2／3 mg/kg 静脈内	雄／2／5 mg/kg 経口	雄／1／275 mg/kg 経口
t_{\max} (hr)	0.25	12	24
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	14.1	4.94	255
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$) ^{a)}	248	166	14359
$t_{1/2}$ (hr)	11	14	16

a) 5 mg/kg 経口投与の場合は 0～144 時間，275 mg/kg 経口投与の場合は 0～168 時間，3 mg/kg 静脈内投与の場合は 0.1～168 時間の計算値。

濃度単位を nmol/g から $\mu\text{mol/L}$ に変換するため，血漿の比重を 1 と仮定した。

追加情報：この試験では放射能の尿糞中排泄についても検討した（2.6.5.13.13）。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.3.6 モルモット

2.6.5.3.6.1 モルモットにルフィナミドを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

被験物質：ルフィナミド
 報告書番号：DMPK R-1601
 CTD 中の記載箇所：4.2.2.2.3

動物種／系統：	モルモット／Dunkin-Hartley	
性別／動物数／群：	雄／3／30 mg/kg (N=3 の 3 群で、1 群は 0.5, 3, 8 時間, 2 群は 1, 4, 24 時間, 3 群は 2, 6 時間に採血, また対照群 1 例から採血)	
給餌条件：	記載なし	
溶媒／投与形態：	0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液	
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与	
投与量 (mg/kg)：	30	
試料：	血漿	
定量対象物質：	ルフィナミド及び代謝物 CGP 47292	
定量法：	HPLC	
化合物	未変化体	CGP 47292
AUC ^{a)} (μmol•hr/L)	389.6	71.9
AUC ^{a)} (μmol•hr/L)／投与量 (mg/kg)	12.99	2.40
C _{max} (μmol/L)	52.5	5.60
C _{max} (μmol/L)／投与量 (mg/kg)	1.75	0.19
t _{max} (hr)	2.0	4.0

a) AUC は 0.5～24 時間の計算値

追加情報：モルモットにルフィナミドを経口投与したときの血漿中の主化合物は未変化体であった。代謝物 CGP 47292 の全身暴露量は低かった。代謝物 CGP 47292 の AUC は未変化体の AUC の約 18%であった。この結果は、ヒト試験 (17%) で得られた結果に近かった (添付資料 5.3.3.1.7)。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 マウスにおける混餌投与による 13 週間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：041

CTD 中の記載箇所：4.2.3.2.4

動物種／系統：	マウス／CD-1						
性別／動物数／群：	雌雄／3／各採血時点						
給餌条件：	自由摂取						
溶媒／投与形態：	混餌						
投与方法／投与期間：	混餌経口投与／13 週間						
投与量 (mg/kg)：	60, 200 及び 600						
試料／測定時期：	血漿／投与 12 日及び 75 日						
定量対象物質／定量法：	ルフィナミド／HPLC						
投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		AUC ^a (μmol·hr/L)		C _{min} (μmol/L)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
60	投与 12 日	26	16	386	223	5	BLQ ^b
200		79	86	1503	1276	35	20
600		171	146	3056	2452	79	56
60	投与 75 日	19	17	285	260	BLQ ^b	3
200		66	93	1297	1306	39	17
600		212	171	3883	3195	109	95

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積, BLQ = 定量下限未満, C_{max} = 最高血漿中濃度, C_{min} = 最低血漿中濃度。

a: AUC は、1 時間から 25 時間までの時点のデータを台形法により算出した（このとき、25 時間における濃度は 1 時間における濃度と同等とみなした）。

b: 定量限界値は 2 μmol/L。

添付資料 4.2.3.2.4 Table 1 より一部改変。

各値は 3 例の平均値を示す。

パラメータの単位を統一するために、4.2.3.2.4 Table 1 の平均値を 0.2382 で除した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.4.2 ラットにおける 13 週間反復経口投与用量設定試験でのトキシコキネティクス

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：■2789

CTD 中の記載箇所：4.2.3.2.13

動物種／系統：	ラット／Sprague Dawley				
性別／動物数／群：	雌雄／4／各投与量群				
給餌条件：	自由摂食				
溶媒／投与形態：	0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液				
投与方法／投与期間：	強制経口投与／13 週間				
投与量 (mg/kg)：	200, 600 及び 1000				
試料／測定時期：	血漿／投与 1 日及び 13 週				
定量対象物質／定量法：	ルフィナミド／LC/MS/MS				
投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-24hr} (μmol·hr/L)	
		雄	雌	雄	雌
200	投与 1 日	218	172	3664	3201
600		194	198	3821	4334
1000		212	216	4481	4679
200	投与 13 週	232	213	4626	3838
600		183	274	3834	5591
1000		239	258	5495	5739

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度。

添付資料 4.2.3.2.13 26 ページの表より一部改変。

各値は 4 例の平均値を示す。

パラメータの単位を統一するために, 4.2.3.2.13 26 ページの表の平均値を 238.2 で除した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.4.3 ラットにおける混餌投与による 13 週間反復投与用量設定試験でのトキシコキネティクス

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：027

CTD 中の記載箇所：4.2.3.2.12

動物種／系統：	ラット／Sprague Dawley						
性別／動物数／群：	雌雄／5／各投与量群あたり 2 回の採血回（照明時間が 3 及び 15 時間採血群，6 及び 18 時間採血群，9 及び 21 時間採血群，12 及び 24 時間採血群）						
給餌条件：	自由摂取						
溶媒／投与形態：	混餌						
投与方法／投与期間：	混餌経口投与／13 週間						
投与量（mg/kg）：	200, 400 及び 600						
試料／測定時期：	血漿／投与 2 週及び 10 週						
定量対象物質／定量法：	ルフィナミド／HPLC						
投与量 （mg/kg）	測定時期	C _{max} （μmol/L）		AUC _{0-24hr} ^a （μmol·hr/L）		C _{min} （μmol/L）	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
200	投与 2 週	182	149	3724	2918	128	99
400		223	205	4442	4081	154	143
600		210	174	4433	3724	154	144
200	投与 10 週	223	223	4320	3652	121	89
400		256	254	5428	4706	183	160
600		262	258	5655	5378	204	175

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，C_{min} = 最低血漿中濃度。

a: AUC は、時間ゼロの濃度と 24 時間値が同等であると仮定して算出した。

添付資料 4.2.3.2.12 Table 1 より一部改変。

各値は 5 例の平均値を示す。

パラメータの単位を統一するために，4.2.3.2.12 Table 1 の平均値を 0.2382 で除した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.4.4 ラットにおける混餌投与による 26/52 週間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：R 52/19

CTD 中の記載箇所：4.2.3.2.16

動物種／系統：	ラット／Sprague Dawley		
性別／動物数／群：	雌雄／6／各投与量群		
給餌条件：	自由摂取		
溶媒／投与形態：	混餌		
投与方法／投与期間：	混餌経口投与／52 週間		
投与量 (mg/kg)：	20 及び 200		
試料／測定時期：	血漿／投与 1 日, 13 週, 26 週及び 52 週		
定量対象物質／定量法：	ルフィナミド／HPLC		
投与量 (mg/kg)	測定時期	ルフィナミド濃度 ^a (μmol/L)	
		雄	雌
20	投与 1 日	ND ^b	ND ^b
	投与 13 週	44.0	37.4
	投与 26 週	49.9	39.4
	投与 52 週	55.5	48.2
200	投与 1 日	ND ^b	ND ^b
	投与 13 週	256	257
	投与 26 週	255	265
	投与 52 週	257	255

ND = 検出できず。

a: 午前 8 時から 9 時 30 分以内に採血した (4.2.3.2.14 23 ページ参照)。

b: 定量限界値は 0.2 μmol/L。

各値は 6 例の平均値を示す。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.4.5 イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクス

被験物質：ルフィナミド
 報告書番号：BPK 19■■/043
 CTD 中の記載箇所：4.2.3.2.23

動物種／系統：	イヌ／ビーグル								
性別／動物数／群：	雌雄／3／各投与量群								
給餌条件：	自由摂食								
溶媒／投与形態：	ゼラチンカプセル								
投与方法／投与期間：	カプセル経口投与／13 週間								
投与量 (mg/kg)：	1, 5 及び 200								
試料／測定時期：	血漿／投与 2 週及び 11 週								
定量対象物質／定量法：	ルフィナミド／HPLC								
投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		t _{max} ^b (h)		AUC _{0-24hr} (μmol·hr/L)		t _{1/2} (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	投与 2 週	2.07	1.88	2	2	22.6	16.4	6.0	5.1
5		7.07	7.53	2	2	97.8	87.1	7.9	7.9
200		67.7 ^a	107	4 ^a	4	994 ^a	1800	8.2 ^a	14.7
1	投与 11 週	1.94	1.41	2	2	20.2	13.8	5.3	3.4 ^c
5		4.04	5.51	4	2	55.3	63.0	9.3 ^c	7.9
200		107	103	4	4	1640	1830	7.1 ^c	NC ^d

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度, NC = 算出せず, t_{1/2} = 最終相の消失半減期, t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間。

a: 1 例が投与検体を吐き戻したため, 2 例の平均値を示す。

b: 中央値を示す。

c: 2 例の平均値を示す。

d: 個体間ばらつきが大きいため, 計算せず。

各値は 3 例の平均値を示す。ただし, 表中 a, c の場合は 2 例の平均値を示す。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.4.6 胆管カニュレーションを施したイヌにルフィナミドを 600 mg/kg/日の用量で 3 ヶ月間投与したときの血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中ルフィナミド濃度及び血漿中 CGP 47292 濃度

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド
 報告書番号：DMPK R-1648
 CTD 中の記載箇所：4.2.2.2.5

動物種／系統：	イヌ／ビーグル			
性別／動物数／群：	雄／1／600 mg/kg			
給餌条件：	毎日，昼過ぎに給餌			
溶媒／投与形態：	原薬結晶を充填したゼラチンカプセル			
投与方法／投与期間：	経口投与／95 日間			
投与量：	600 mg/kg/日（非標識体を 1 日 1 回 95 日間投与。ただし，A 期，C 期及び E 期初日（それぞれ投与開始から 1, 29, 92 日目）は放射性標識体を投与。）			
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ kBq/mg（バッチ Z-826.2J）			
試料：	血液，血漿			
定量対象物質：	総放射能，ルフィナミド及び CGP 47292			
定量法：	シンチレーション計測及び HPLC			
	血液中放射能	血漿中放射能	血漿中未変化体	血漿中 CGP 47292
A 期－1 日目				
AUC _{0-24hr} (μmol・hr/L)	-	-	1590	48.4
AUC _{0-96hr} (μmol・hr/L)	4440	4459	-	-
C _{max} (μmol/L)	98.3	99.9	92.2	2.65
t _{max} (hr)	5	4	4	2
t _{½ 48-96hr} (hr)	-	14.3	-	-
C 期－29 日目				
AUC _{0-24hr} (μmol・hr/L)	494	544	2635	141
AUC _{0-96hr} (μmol・hr/L)	1122	1197	-	-
C _{max} (μmol/L)	27.0	27.0	-	-
C _{max (ss)} (μmol/L)	-	-	172	9.74
t _{max} (hr)	6	6	1	2
t _{½ 24-96hr} (hr)	-	22.2	-	-

2.6.5 薬物動態試験概要表

	血液中放射能	血漿中放射能	血漿中未変化体	血漿中 CGP 47292
E 期－92 日目				
AUC_{0-24hr} (μmol・hr/L)	410	426	2581	194
AUC_{0-96hr} (μmol・hr/L)	945	986	-	-
C_{max} (μmol/L)	20.3	22.4	-	-
C_{max (ss)} (μmol/L)	-	-	182	14.6
t_{max} (hr)	4	4	1	1
t_{½ 24-96hr} (hr)	-	19.5	-	-

- = 算出せず。

追加情報：ルフィナミドの吸収は不良で、ばらつきがあることが明らかになった。特に C 期及び E 期の放射性標識体投与時の吸収は不良であった（A 期の 1/4～1/5）。本試験では血漿中ルフィナミドのトラフ値（投与後 24 時間値）も測定している。その値もばらついており吸収にばらつきがあることが示唆された。この試験では、ルフィナミドの尿、胆汁及び糞中排泄についても検討した（2.6.5.13.9）。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.4.7 イヌにおける 26/52 週間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクス

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：R 50/19

CTD 中の記載箇所：4.2.3.2.27

動物種／系統：	イヌ／ビーグル						
性別／動物数／群：	雌雄／2／各投与量群						
給餌条件：	300 g/日						
溶媒／投与形態：	ゼラチンカプセル						
投与方法／投与期間：	カプセル経口投与／52 週間						
投与量 (mg/kg)：	20 及び 200						
試料／測定時期：	血漿／投与 1 日, 182 日及び 363 日						
定量対象物質／定量法：	ルフィナミド／HPLC						
投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		t _{max} (h)		AUC _{0-24hr} (μmol·hr/L)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
20	投与 1 日	41.3	22.7	4	2.5	549	310
200		37.2	96.9	4	6	560	1776
20	投与 182 日	41.5	36.0	4	5	549	456
200		60.4	87.8	5	4	964	1366
20	投与 363 日	53.8	28.8	5	3	734	352
200		64.6	185.0	4	6	991	3580

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度, t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間。

各値は 2 例の平均値を示す。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.4.8 カニクイザルにおける 13 週間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクス

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：044

CTD 中の記載箇所：4.2.3.2.31

動物種／系統：	サル／カニクイ						
性別／動物数／群：	雌雄／3／各投与量群						
給餌条件：	一定量の Purina Jumbo Monkey Chow #5047 及び果物を毎日与え、水道水を自由に摂取させた。						
溶媒／投与形態：	3% (w/v) コーンスターチ水溶液／懸濁液						
投与方法／投与期間：	経鼻胃内投与又は強制経口投与／13 週間						
投与量 (mg/kg)：	35, 100 及び 300 mg/kg						
試料／測定時期：	血漿／投与 1 日及び 78 日						
定量対象物質／定量法：	ルフィナミド／HPLC						
投与量 (mg/kg)	測定時期	C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)		C_0 ($\mu\text{mol/L}$)		$\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
35	投与 1 日	99	112	39	40	1696	1730
100		184	192	127	100	3610	2914
300		273	203	216	147	5722	4060
35	投与 78 日	81	68	27	22	1348	1096
100		120 ^a	145	76 ^a	52	2422 ^a	2196
300		207	191	131	92	3946	3312

$\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{\max} = 最高血漿中濃度, C_0 = 次投与直前の血漿中濃度。

添付資料 4.2.3.2.31 Table 1 及び 2 より一部改変。

各値は 3 例の平均値を示す。ただし、表中 a は 2 例の平均値を示す。

パラメータの単位を統一するために、4.2.3.2.31 Table 1 及び 2 の平均値を 0.2382 で除した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.4.9 カニクイザルにおける 26/52 週間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクス

被験物質：ルフィナミド
 報告書番号：BPK 19■■/020
 CTD 中の記載箇所：4.2.3.2.33

動物種／系統：	サル／カニクイ						
性別／動物数／群：	雌雄／3／各投与量群						
給餌条件：	1 回 50 g の餌 1 日 2 回 (100 g) 及び投与後に補食						
溶媒／投与形態：	3% (w/v) コーンスターチ水溶液／懸濁液						
投与方法／投与期間：	強制経口投与／52 週間						
投与量 (mg/kg)：	20, 60 及び 200						
試料／測定時期：	血漿／投与 1 日及び 52 週						
定量対象物質／定量法：	ルフィナミド／HPLC						
投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-24hr} (μmol·hr/L)		t _{max} ^a (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
20	投与 1 日	55.3	49.1	892	804	4	6
60		104	115	1800	1950	12	8
200		151	131	2960	2660	12	12
20	投与 52 週	62.7	62.3	1060	1010	8	6
60		106	121	1690	2290	2	4
200		156	144	3190	3060	6	4

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度, t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間。

a: 中央値を示す。

各値は 3 例の平均値を示す。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.4.10 ヒヒにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクス

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：R 48/19

CTD 中の記載箇所：4.2.3.2.29

動物種／系統：	ヒヒ／wild caught								
性別／動物数／群：	雌雄／1／各投与量群								
給餌条件：	Mazuri Primate Diet を 250 g／日で与える。水道水の自由摂取。果物：毎日投与直後にリンゴ半分，毎日約 5 g のドライフルーツ，1 週間に 2 回バナナ半分。1 週間に 3 回の割合で，50 mg のアスコルビン酸錠を与える。								
溶媒／投与形態：	0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液／懸濁液								
投与方法／投与期間：	強制経口投与／1 ヶ月間								
投与量 (mg/kg)：	30 及び 300								
試料／測定時期：	血漿／投与 27 日								
定量対象物質／定量法：	ルフィナミド／HPLC								
投与量 (mg/kg)	測定時期	C ₀ (μmol/L)		C _{max} (μmol/L)		t _{max} (h)		AUC _{0-24hr} (μmol·hr/L)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
30	投与 27 日	19.4	28.5	62.4	67.8	6	8	1040	1190
300		71.1	68.8	117	118	6	4	2230	2330

AUC_{0-24hr} = 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，C₀ = 次投与直前の血漿中濃度，t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間。
各値は 1 例の値を示す。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 マウス（単回投与，放射能の分布）

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：DM 26/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.3.1

動物種／系統：	マウス／Tif:MAGf	
性別／動物数／群：	雄／4／5 mg/kg 静脈内，雄／3／5 mg/kg 経口	
給餌条件：	自由摂食	
溶媒／投与形態：	ポリエチレングリコール 400 及び生理食塩液／溶液	
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与	
投与量（mg/kg）：	5	
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ kBq/mg（バッチ Z-826.2 I）， kBq/mg（バッチ Z-826.2 C）	
定量法／定量対象物質（単位）：	シンチレーション計測／総放射能（nmol/g）	
計測時間：	静脈内及び経口投与後それぞれ 5 及び 15 分	
組織／器官	放射能濃度（nmol/g）	
	雄／4／5 mg/kg 静脈内投与後 5 分	雄／3／5 mg/kg 経口投与後 15 分
血液	21.53	16.31
血漿	21.57	16.40
唾液腺	25.95	20.74
胸腺	21.20	17.72
肺	36.24	19.72
心臓	28.16	22.25
大動脈	40.58	29.95
肝臓	40.72	32.49
脾臓	28.64	21.60
脾臓	22.17	17.74
副腎	23.79	20.76
腎臓	30.91	26.54
白色脂肪	9.30	6.96
精巣	15.25	14.69
筋肉	21.84	17.10

2.6.5 薬物動態試験概要表

組織／器官	放射能濃度 (nmol/g)	
	雄／4／5 mg/kg 静脈内投与後 5 分	雄／3／5 mg/kg 経口投与後 15 分
胃	19.81	74.41
小腸	26.74	36.20
皮膚	14.89	14.91
褐色脂肪	19.53	16.34
眼	13.14	12.47
脳	23.68	18.95

追加情報：大部分の臓器及び組織中の放射能濃度は、血液及び血漿中濃度と類似していた。経口投与後の消化管を除くと肝臓及び大動脈中の濃度が最も高く、白色脂肪中の濃度が最も低かった。この試験では、静脈内及び経口投与後の吸収（2.6.5.3.1）、放射能の尿及び糞中排泄（2.6.5.13.1）、並びに尿中代謝物パターン（2.6.5.9.1.1）についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.5.2 ラット（単回投与及び反復投与，放射能の分布）

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：B 113/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.3.2

動物種／系統：	白色ラット／Tif:RAIf, 有色ラット／LE/Mol
性別／動物数／群：	白色雄／3／5 mg/kg 静脈内（6 分），白色雄／3／5 mg/kg 経口（2 時間），白色雄／3／5 mg/kg 経口（24 時間），白色雄／3／5 mg/kg 経口 1 日 1 回 10 日間（24 時間），有色雄／1／5 mg/kg 静脈内（30 分），有色雄／1／5 mg/kg 静脈内（2 時間），有色雄／1／5 mg/kg 静脈内（6 時間），有色雄／1／5 mg/kg 静脈内（24 時間），白色雄／3／5 mg/kg 静脈内（120 時間）及び白色雄／3／5 mg/kg 経口（120 時間）
給餌条件：	投与前 15～20 時間及び投与後最低 4 時間にわたり絶食
溶媒／投与形態：	ポリエチレングリコール 400 及び水（1:1）／溶液
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与及び 10 日間反復投与
投与量（mg/kg）：	5
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ XXXXXXXXXX kBq/mg（バッチ Z-826.2A~Z-826.2G）
定量法／定量対象物質（単位）：	シンチレーション計測及び全身オートラジオグラフィ／総放射能（nmol/g）
計測時間：	白色ラットの静脈内投与後 6 分，経口投与後 2 及び 24 時間，1 日 1 回 10 日間投与の最終経口投与後 24 時間。有色ラットの静脈内投与後 30 分，2，6 及び 24 時間。白色ラットの静脈内投与後 120 時間及び経口投与後 120 時間。

動物種／系統	放射能濃度 [nmol/g]									
	白色ラット／Tif:RAIf				有色ラット／LE/Mol				白色ラット／Tif:RAIf	
組織／器官	5 mg/kg 静脈内 (6 分) ^{a)}	5 mg/kg 経口 (2 時間) ^{a)}	5 mg/kg 経口 (24 時間) ^{a)}	5 mg/kg 経口 1 日 1 回 10 日間 (24 時間) ^{a)}	5 mg/kg 静脈内 (30 分)	5 mg/kg 静脈内 (2 時間)	5 mg/kg 静脈内 (6 時間)	5 mg/kg 静脈内 (24 時間)	5 mg/kg 静脈内 (120 時間) ^{a)}	5 mg/kg 経口 (120 時間) ^{a)}
血液	24.11	17.19	1.28	1.50	18.47	17.06	9.69	0.67	0.00	0.00
血漿	24.44	17.83	1.25	1.46	NP	NP	NP	NP	0.00	0.00
唾液腺	30.76	20.66	1.65	2.00	22.09	15.53	11.57	0.77	0.00	0.00
甲状腺	28.98	21.50	1.56	2.04	NP	NP	NP	NP	0.00	0.00
胸腺	23.07	15.85	1.23	1.47	17.95	16.15	9.40	0.71	0.00	0.00
肺	28.08	18.27	1.44	1.79	18.44	16.99	12.34	0.56	0.02	0.00
心臓	30.39	20.15	1.60	1.82	NP	NP	NP	NP	0.00	0.00
大動脈	34.33	21.63	1.89	2.72	NP	NP	NP	NP	0.00	0.00

2.6.5 薬物動態試験概要表

動物種／系統	放射能濃度 [nmol/g]									
	白色ラット／Tif:RAIf				有色ラット／LE/Mol				白色ラット／Tif:RAIf	
肝臓	44.80	32.14	2.68	3.38	31.32	30.43	17.03	1.20	0.00	0.02
脾臓	31.38	20.65	1.65	1.95	NP	NP	NP	NP	0.00	0.00
脾臓	25.29	16.79	1.27	1.56	21.09	17.24	10.81	1.21	0.00	0.00
副腎	41.73	30.71	2.43	2.87	29.30	26.04	14.41	1.31	0.00	0.00
腎臓	32.76	26.96	2.25	2.99	27.99	19.33	18.43	1.07	0.05	0.02
白色脂肪	10.24	7.85	0.51	0.66	8.11	NS	3.52	0.63	0.01	0.00
精巣	17.71	16.88	1.29	1.52	NP	NP	NP	NP	0.00	0.00
筋肉	28.91	18.74	1.34	1.60	NP	NP	NP	NP	0.00	0.00
坐骨神経	29.42	22.30	1.60	2.10	NP	NP	NP	NP	0.00	0.00
骨髄	25.76	17.27	1.37	1.73	17.63	15.31	9.52	0.85	0.00	0.00
胃	26.51	32.35	1.60	1.89	14.10	7.82	12.95	1.69	0.00	0.00
小腸	21.13	16.96	1.11	1.90	24.88	37.33	81.31	1.66	0.00	0.00
皮膚	20.06	16.65	1.34	1.77	NP	NP	NP	NP	0.12	0.18
褐色脂肪	24.68	16.49	1.24	1.77	18.67	19.01	10.17	0.53	0.00	0.00
眼	13.38	13.57	1.70	2.21	16.46 ^{b)}	16.88 ^{b)}	11.29 ^{b)}	1.05 ^{b)}	0.00	0.00
脳	26.01	17.92	1.32	1.64	20.77	19.53	10.50	0.69	0.00	0.00
小脳	NP	NP	NP	NP	19.30	17.40	9.11	0.79	NP	NP
脊髄	NP	NP	NP	NP	22.58	19.81	8.29	0.94	NP	NP

NP = 実施せず, NS = 試料なし。

a) n=3, 組織／器官濃度は平均値を示す。

b) 眼全体の定量的測定。

追加情報：5 mg/kg の用量で 1 日 1 回 10 日間経口投与した場合、最終投与後 24 時間における臓器及び組織中放射能濃度は、単回投与時に比べてわずかに上昇しただけであった（1.1～1.7 倍）。この試験では、経口及び静脈内投与後の血液及び血漿中放射能濃度（2.6.5.3.2.2）並びに放射能の尿及び糞中排泄（2.6.5.13.3）についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：R 24/19

CTD 中の記載箇所：5.3.2.1.1

試験システム：	In vitro						
試験系：	ラット，イヌ，マーモセット，ヒヒ及びヒト血清，ヒト血清タンパク						
方法：	平衡透析法						
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ kBq/mg（バッチ Z-826.2A-1）						
分析法：	液体シンチレーション計測						
測定対象物：	放射能						
動物種／タンパク質の種類		透析後のルフィナミド濃度			結合型%	遊離型%	回収率%
		透析液側	血清／タンパク質側				
ヒト血清 4		ルフィナミドのヒト血清タンパク結合率に対するルフィナミド濃度の影響					
透析前の緩衝液中濃度							
ルフィナミド(μg/mL)	エタノール (%)	(μg/mL)	(μg/mL)	[μmol/L]			
0.25 ^{a)}	0.25	0.096	0.148	[0.621]	34.8	65.2	98
0.98	0.25	0.383	0.573	[2.41]	33.3	66.7	98
0.98 ^{a)}	0.25	0.379	0.578	[2.43]	34.4	65.6	98
1.96	0.50	0.765	1.15	[4.83]	33.4	66.6	98
4.9	1.25	1.93	2.82	[11.8]	31.7	68.3	97
9.8	2.50	3.96	5.58	[23.4]	29.0	71.0	97
10	10.00	4.38	5.56	[23.3]	21.2	78.8	99
14.7	3.75	6.04	8.25	[34.6]	26.7	73.3	97
19.6	5.00	8.27	11.2	[47.0]	26.2	73.8	99

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合（続き）

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：R 24/19

CTD 中の記載箇所：[5.3.2.1.1](#)

動物種／タンパク質の種類			透析後のルフィナミド濃度			結合型%	遊離型%	回収率%
			透析液側	血清／タンパク質側				
ヒト血清 1 透析前の緩衝液中濃度			ルフィナミドのヒト血清タンパク結合率に対するフェニトイン濃度の影響					
フェニトイン (μg/mL)	ルフィナミド (μg/mL)	エタノール (%)	(μg/mL)	(μg/mL)	[μmol/L]			
0	0.196	0.05	0.078	0.116	[0.487]	33.2	66.8	99
0	0.98	0.25	0.379	0.578	[2.43]	34.4	65.6	98
1	0.196	0.10	0.078	0.116	[0.487]	33.3	66.7	99
1	0.98	0.30	0.386	0.580	[2.43]	33.6	66.4	99
10	0.196	0.55	0.079	0.116	[0.487]	32.1	67.9	99
10	0.98	0.75	0.388	0.577	[2.42]	32.7	67.3	99
ルフィナミドのヒト血清タンパク結合率								
ルフィナミド(μg/mL)		エタノール (%)	(μg/mL)	(μg/mL)	[μmol/L]			
ヒト血清 1	0.49	0.125	0.187	0.291	[1.22]	35.8	64.2	98
ヒト血清 2	0.49	0.125	0.183	0.292	[1.23]	37.3	62.7	97
ヒト血清 3	0.49	0.125	0.194	0.284	[1.19]	31.5	68.5	98
ヒト血清 4	0.49	0.125	0.186	0.289	[1.21]	35.8	64.2	97

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合（続き）

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：R 24/19

CTD 中の記載箇所：5.3.2.1.1

動物種／タンパク質の種類		透析後のルフィナミド濃度			結合型%	遊離型%	回収率%
		透析液側	血清／タンパク質側				
透析前の緩衝液中濃度		3 種類の HSA 標準品に対するルフィナミドの結合率 (40 g/L)					
ルフィナミド(μg/mL)	エタノール (%)	(μg/mL)	(μg/mL)	[μmol/L]			
HSA S1 (96～99%アルブミン, 4～1%グロブリン)							
1.96	0.5	0.796	1.09	[4.58]	27.1	72.9	96
HSA S2 (脂肪酸を含まないアルブミン)							
1.96	0.5	0.781	1.1	[4.62]	28.8	71.2	96
HSA S3 (脂肪酸及びグロブリンを含まないアルブミン)							
1.96	0.5	0.785	1.1	[4.62]	28.5	71.5	96
HSA S1		ルフィナミドの HSA S1 結合率に対するルフィナミド濃度の影響 (40 g/L)					
ルフィナミド(μg/mL)	エタノール (%)	(μg/mL)	(μg/mL)	[μmol/L]			
0.196	0.05	0.079	0.111	[0.466]	28.4	71.6	97
0.49	0.13	0.199	0.278	[1.17]	28.5	71.5	97
0.98	0.25	0.402	0.541	[2.27]	25.6	74.4	96
1.96	0.50	0.808	1.1	[4.62]	26.5	73.5	97
4.90	1.25	2.05	2.71	[11.4]	24.1	75.9	97
9.80	2.50	4.11	5.33	[22.4]	22.8	77.2	96
10.0	10.0	4.46	5.26	[22.1]	15.2	84.8	97

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合（続き）

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：R 24/19

CTD 中の記載箇所：[5.3.2.1.1](#)

動物種／タンパク質の種類			透析後のルフィナミド濃度			結合型%	遊離型%	回収率%
			透析液側	血清／タンパク質側				
透析前の緩衝液中濃度			ルフィナミドの結合率に対するヒトアルブミン濃度の影響					
HSA S1 濃度 (g/L)	ルフィナミド(μg/mL)	エタノール (%)	(μg/mL)	(μg/mL)	[μmol/L]			
0.1	0.49	0.125	0.236	0.233	[0.978]	0	-	96
1	0.49	0.125	0.237	0.236	[0.991]	0.6	-	96
4	0.49	0.125	0.231	0.238	[0.999]	2.9	-	96
8	0.49	0.125	0.228	0.243	[1.02]	6.4	-	96
20	0.49	0.125	0.213	0.252	[1.06]	15.4	-	95
40	0.49	0.125	0.202	0.275	[1.15]	26.5	-	97
α1-酸性糖タンパク（AAG）及びγ-グロブリン（GG）に対する ルフィナミドの結合率								
AAG (g/L)	ルフィナミド(μg/mL)	エタノール (%)	(μg/mL)	(μg/mL)	[μmol/L]			
1	0.196	0.05	0.093	0.097	[0.407]	3.9	96.1	97
1	0.98	0.25	0.478	0.473	[1.99]	0	101	97
1	1.96	0.50	0.943	0.961	[4.03]	1.9	98.1	97
GG (g/L)	ルフィナミド(μg/mL)	エタノール (%)	(μg/mL)	(μg/mL)	[μmol/L]			
12	0.196	0.05	0.092	0.092	[0.386]	0	100	94
12	0.98	0.25	0.468	0.474	[1.99]	1.3	98.7	96
12	1.96	0.50	0.962	0.975	[4.09]	1.3	98.7	99

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合（続き）

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：R 24/19

CTD 中の記載箇所：5.3.2.1.1

動物種／タンパク質の種類			透析後のルフィナミド濃度			結合型%	遊離型%	回収率%
			透析液側	血清／タンパク質側				
透析前の緩衝液中濃度			動物の血清タンパクに対するルフィナミドの結合率					
	ルフィナミド(μg/mL)	エタノール (%)	(μg/mL)	(μg/mL)	[μmol/L]			
イヌ血清	2.0	2	0.851	1.11	[4.66]	23.0	77	98
ラット血清	2.0	2	0.809	1.14	[4.79]	29.0	71	97
ヒヒ血清	2.0	2	0.814	1.13	[4.74]	28.2	71.8	97
マーモセット血清	2.0	2	0.814	1.13	[4.74]	27.9	72.1	97

a) 2 回目の試験

追加情報：血清タンパクに対するルフィナミドの結合率は低かった。ルフィナミドの結合に関与する主な血清タンパクはアルブミンであり、α1-酸性糖タンパク及びγ-グロブリンに対する結合は無視しうる程度であった。ルフィナミドの結合率にフェニトインは影響しなかった。

ルフィナミドは赤血球と血漿の間で均等に分布した。ルフィナミドの血球への結合が可逆的であることも確認された（2.6.5.8.1）。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 妊娠ラットに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与したときの放射能の胎盤通過被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：DM 10/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.3.3](#)

動物種／系統：	ラット／Tif:RAIf				
妊娠日数／動物数／群：	13／3 又は 4／300 mg/kg, 18／1／300 mg/kg				
給餌条件：	ルフィナミドの経口投与まで自由摂食，投与後最低 6 時間にわたり絶食				
溶媒／投与形態：	0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液				
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与				
投与量 (mg/kg)：	300				
定量対象物質：	総放射能				
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ kBq/mg (バッチ Z-826.2J)				
定量法 (単位)	シンチレーション計測 (nmol/g)				
投与後時間 (hr)	0.5 (n=3)	2 (n=3)	8 (n=4)	24 (n=4)	96 (n=4)
総放射能濃度平均値 (nmol/g)					
妊娠 13 日					
母体血液	67.1	116.3	175.8	146.5	1.3
母体血漿	72.5	124.1	188.1	156.8	0.8
唾液腺	72.1	141.2	226.6	193.3	0.7
甲状腺	77.7	142.1	227.9	180.9	0.0
胸腺	63.3	110.0	170.2	137.6	0.0
肺	71.5	129.0	201.8	163.8	0.6
心臓	72.6	142.5	215.7	193.2	0.7
大動脈	120.4	224.8	407.0	276.3	0.0
肝臓	136.6	214.3	334.1	275.6	3.0
膵臓	78.9	146.8	221.2	198.7	0.0
脾臓	63.9	119.7	186.7	162.0	0.0
副腎	92.2	168.1	243.3	232.6	1.0
腎臓	93.7	161.1	260.1	232.6	1.4
白色脂肪	23.6	41.9	64.5	53.6	0.0

2.6.5 薬物動態試験概要表

投与後時間 (hr)	0.5 (n=3)	2 (n=3)	8 (n=4)	24 (n=4)	96 (n=4)
総放射能濃度平均値 (nmol/g)					
妊娠 13 日					
卵巣	92.5	142.0	248.6	215.5	0.8
筋肉	51.3	115.1	192.9	167.6	0.0
坐骨神経	46.1	100.3	171.0	150.5	0.0
骨髄	73.6	144.5	257.3	156.6	0.0
胃	589.7	239.7	226.9	217.5	0.7
小腸	211.3	119.4	150.2	123.4	0.0
皮膚	47.3	105.9	161.6	147.6	1.2
褐色脂肪	52.6	107.8	158.0	135.8	0.0
眼	42.8	91.9	155.6	153.1	5.7
脳	71.2	130.0	200.8	163.0	0.6
胎盤	54.9	123.0	194.1	158.9	0.8
胎児	43.9	101.1	155.8	132.0	0.3
投与後時間 (hr)	0.5 (n=1)		8 (n=1)		24 (n=1)
総放射能濃度平均値 (nmol/g)					
妊娠 18 日					
母体血液	102		304		224
肝臓	167		730		406
腎臓	112		395		366
副腎	427		284		376
脾臓	134		292		387
肺	85		301		242
胸腺	77		228		142
唾液腺	95		306		283
白色脂肪	19		250		83
褐色脂肪	67		213		236
小脳	78		300		258
終脳	81		235		239
大腸	41		34055		36955

2.6.5 薬物動態試験概要表

投与後時間 (hr)	0.5 (n=1)		8 (n=1)		24 (n=1)	
総放射能濃度平均値 (nmol/g)						
妊娠 18 日						
胃	19798		1590		7743	
胎盤	76		237		232	
胎児肝臓	84		248		232	
胎児 (肝臓を除く胎児組織)	160		210		213	
投与後時間 (hr) :	0-8 (n=4)	8-24 (n=4)	24-48 (n=4)	48-72 (n=4)	72-96 (n=4)	合計 0-96 (n=4)
放射能の排泄率 (投与した総放射能に対する%) ^{a)}						
妊娠 13 日						
尿	2.12	13.11	12.75	3.59	0.48	32.06
糞	NP	18.94 ^{b)}	44.20	5.81	0.45	69.41
尿及び糞	2.12	32.05	56.96	9.41	0.94	101.47

NP = 実施せず。

a) 平均値を示す。

b) 0～24 時間。

追加情報：この試験では、全身オートラジオグラフィーも実施し、放射能が母体及び胎児両方の全身に取り込まれることが明らかになった。陰核腺、乳腺及び卵黄嚢に著しい量の放射能が認められた。この試験の目的は、ラットを用いた催奇形性試験の裏付けデータを得ることであった。経口投与した¹⁴C-ルフィナミド及び代謝物は母体及び胎児の臓器及び組織に均等に分布し、4日以内に消失した。器官形成期（妊娠12～13日）及び妊娠後期（妊娠18日）において、放射能は広範かつ可逆的に胎盤を通して胎児に取り込まれることが明らかになった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.7.2 妊娠ウサギに ^{14}C -ルフィナミドを経口投与したときの放射能の母体内動態及び胚-胎児への移行被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：DM 4/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.3.4](#)

動物種／系統：	ウサギ／チンチラ種						
妊娠日数／動物数／群：	17／2／700 mg/kg						
給餌条件：	投与前 15～20 時間及び投与後 4 時間にわたり絶食						
溶媒／投与形態：	0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液						
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与						
投与量 (mg/kg)：	予定単回投与量：700, 実際の投与量：680 及び 570						
定量対象物質：	ルフィナミド, CGP 47292 及び総放射能						
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ \blacksquare kBq/mg (バッチ Z-826.2L)						
定量法 (単位)：	HPLC ($\mu\text{mol/L}$) 及びシンチレーション計測 (nmol/g)						
投与後時間 (hr)	0	0.5	1	2	4	8	24
総放射能濃度 (nmol/g) ^{a)}							
母体血漿	NP	46	81	139	217	297	239
母体血液	NP	50	75	132	192	269	224
胎盤	NP	NP	NP	NP	NP	NP	203
羊水	NP	NP	NP	NP	NP	NP	112
肺	NP	NP	NP	NP	NP	NP	217
筋肉	NP	NP	NP	NP	NP	NP	175
白色脂肪	NP	NP	NP	NP	NP	NP	49
肝臓	NP	NP	NP	NP	NP	NP	388
腎臓	NP	NP	NP	NP	NP	NP	994
卵巣	NP	NP	NP	NP	NP	NP	221
子宮	NP	NP	NP	NP	NP	NP	1598
終脳	NP	NP	NP	NP	NP	NP	185
乳腺	NP	NP	NP	NP	NP	NP	284
胎児全体	NP	NP	NP	NP	NP	NP	120
胎児脳	NP	NP	NP	NP	NP	NP	137
胎児肝臓	NP	NP	NP	NP	NP	NP	138

2.6.5 薬物動態試験概要表

投与後時間 (hr) :	0	0.5	1	2	4	8	24
ルフィナミド濃度 (μmol/L) ^{a)} :							
母体血漿	0.0	28.5	54.5	102.5	148.5	199.5	145.0
CGP 47292 濃度 (μmol/L) ^{a)} :							
母体血漿	0.0	12.0	17.5	32.5	61.0	64.0	57.0

NP = 実施せず。

a) 平均値を示す。

追加情報：この試験の目的は、ウサギを用いた催奇形性試験における暴露量のデータを得ることであった。得られた結果から、検討した最高用量（700 mg/kg）において、器官形成期全体を通して、母体及び胎児が持続的にルフィナミド及び代謝物の暴露を受けたと考えられた。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1 血球移行

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：R 24/19

CTD 中の記載箇所：5.3.2.1.1

試験システム：	In vitro				
試験系：	ヒト血液				
方法：	ヒト血液を遠心分離にて血漿と血球を分離する。得られた血漿に ¹⁴ C-ルフィナミドを添加し等量の血球に加え 37℃で 0.5 及び 1 時間インキュベート後、遠心分離し血漿中放射能を測定し血球への移行量を算出する。インキュベート後の血球に等量のブランク血漿を添加し 37℃で再度 0.5 及び 1 時間インキュベート後、遠心分離した血漿中の放射能を測定し血球への移行性が可逆的であるか否か評価する。				
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ kBq/mg (バッチ Z-826.2A-1)				
分析法：	液体シンチレーション計測				
測定対象物：	放射能				
インキュベーション 時間 (hr)	ルフィナミド濃度 (µg/mL)			血球移行率% ^{b)}	血球／血漿濃度比 ^{c)}
	測定値		計算値		
	血液	血漿	血球 ^{a)}		
0.5	0.094	0.089	0.098	52.3	1.10
1	0.092	0.091	0.092	49.7	1.01
0.5	0.50	0.43	0.57	56.6	1.30
1	0.49	0.41	0.57	57.8	1.37
血球への移行の可逆性確認					
0.5	0.053	0.051	0.055	52.0	1.08
1	0.049	0.041	0.057	57.9	1.38
0.5	0.28	0.26	0.31	54.4	1.19
1	0.23	0.21	0.26	54.7	1.20

a) 血球中濃度 = (血液中濃度 - (1 - Ht) × 血漿中濃度) / Ht, ただし Ht はヘマトクリットでこの試験では 0.5。

b) 血球移行率% = 血球中濃度 × Ht / 血液中濃度 × 100。

c) 血球／血漿濃度比 = 血球中濃度 / 血漿中濃度。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：in vivo

2.6.5.9.1 マウス

2.6.5.9.1.1 雄マウスに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの尿中代謝物被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：DM 26/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.3.1

動物種／系統：	マウス／Tif:MAGf										
性別／動物数／群：	雄／2／5 mg/kg 静脈内, 雄／3／5 mg/kg 経口, 雄／3／60 mg/kg 経口, 雄／3／200 mg/kg 経口										
給餌条件：	自由摂食										
溶媒／投与形態：	5 mg/kg 静脈内及び経口：ポリエチレングリコール 400 及び生理食塩液／溶液 60 及び 200 mg/kg 経口：0.5% KLUCEL 水溶液／懸濁液										
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与										
投与量 (mg/kg)：	5, 60 及び 200										
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ \blacksquare kBq/mg (バッチ Z-826.2 I), \blacksquare kBq/mg (バッチ Z-826.2 C)										
試料：	尿										
定量法／定量対象物質 (単位)：	HPLC 及びシンチレーション計測／放射能 (投与量に対する%)										
				放射能 (投与量に対する%)							
動物種	動物数／群	試料	計測時間	ピーク 1 (CGP 47291) ^{b)}	ピーク 2-5 ^{a)}	ピーク 6 (CGP 47292) ^{b)}	ピーク 7 ^{a)}	ピーク 8-9 ^{a)}	ピーク 10 (ルフィナ ミド) ^{b)}	ピーク合 計	総放射 能
マウス	2／5 mg/kg 静脈内	尿	0-24 hr	4	5	21	6	2	7	45	45 ^{c)}
マウス	3／5 mg/kg 経口	尿	0-24 hr	6	7	21	6	4	6	50	51
マウス	3／60 mg/kg 経口	尿	0-24 hr	7	5	24	6	7	5	54	54
マウス	3／200 mg/kg 経口	尿	0-24 hr	5	2	16	3	6	3	35	36 ^{c)}

a) 同定されず。

b) 標準物質との比較により同定。

c) 代謝評価に用いた尿は、2.6.5.13.1 に示した排泄試験とは異なるマウスに由来するものであったことから、この表に示した値は2.6.5.13.1 とは異なる。

追加情報：尿中に排泄された放射能は主に代謝物によるものであったことから、ルフィナミドは主に代謝によって消失することが明らかになった。尿中代謝物パターンは投与量による影響を受けなかったことから、本薬の代謝は用量に依存しないと考えられた。マウスの尿中主代謝物である CGP 47292 は、ラット、イヌ及びヒヒの尿中主代謝物でもあった。この試験では、放射能の臓器及び組織分布 (2.6.5.5.1), 放射能の尿及び糞中排泄 (2.6.5.13.1) 並びに静脈内及び経口投与後の吸収 (2.6.5.3.1) についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.9.1.2 雄マウスに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの代謝被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：DMET 12/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4.1

動物種／系統：		マウス／Tif:MAGf									
性別／動物数／群：		雄／3／5 mg/kg 経口, 雄／3／60 mg/kg 経口, 雄／3／200 mg/kg 経口									
給餌条件：		自由摂食									
溶媒／投与形態：		5 mg/kg 経口：ポリエチレングリコール 400 及び生理食塩液／溶液 60 及び 200 mg/kg 経口：0.5% KLUCEL 水溶液／懸濁液									
投与方法／投与期間：		経口投与／単回投与									
投与量 (mg/kg)：		5, 60 及び 200									
放射性核種／比放射能：		^{14}C ／ kBq/mg (バッチ Z-826.2 I), kBq/mg (バッチ Z-826.2 C), kBq/mg (バッチ Z-826.2 B)									
試料：		尿及び糞									
定量法／定量対象物質 (単位)：		HPLC 及びシンチレーション計測／放射能 (投与量に対する%)									
				放射能 (投与量に対する%)							
動物種	動物数／群	試料	計測時間	ピーク 1 (CGP 47291)	ピーク 2 (CGP 47292)	ピーク 3 (代謝物 IV)	ピーク 4 (代謝物 V)	ピーク 5 (代謝物 VIIb)	ピーク 6 (ルフィ ナミド)	ピーク 合計 ^{a)}	総放射能
マウス	3／5 mg/kg 経口	尿	0-24 hr	5	13	8	5	3	6	46	51
マウス	3／60 mg/kg 経口	尿	0-24 hr	2	7	3	3	1	2	19	20
マウス	3／200 mg/kg 経口	尿	0-24 hr	3	11	10	6	2	4	39	41
マウス	3／200 mg/kg 経口	糞	0-24 hr	ND	13	ND	5	ND	34	54	63

ND = 検出せず。

a) この表には示していないが、他にも極微量の代謝物ピークが検出され、それぞれが投与量に占める割合は 1%以下であった。

追加情報：尿中では、ピーク 2 が主代謝物ピークであり、投与量の 7%～13%を占めていた。また、ピーク 3 は投与量の 3%～10%、ピーク 6 は投与量の 2%～6%を占めていた。副次的代謝物ピークとしてピーク 1, 4 及び 5 が認められ、それぞれ投与量の 1～6%を占めていた。糞中では、ピーク 6 が放射能の約 63% (投与量の 34%) を占めていた。糞抽出物には、代謝物ピーク 1, 3 及び 5 は検出されなかった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.9.2 ラット

2.6.5.9.2.1 胆管カニュレーションを施した雄ラットにおける ^{14}C -ルフィナミドの代謝

被験物質： ^{14}C -ルフィナミド
 報告書番号：DMPK 19-104
 CTD 中の記載箇所：[4.2.2.4.4](#)

動物種／系統：		ラット／Tif:RAIf											
性別／動物数／群：		雄／3／60 mg/kg											
給餌条件：		投与前 15～20 時間及び投与後最低 4 時間にわたり絶食											
溶媒／投与形態：		0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液											
投与方法／投与期間：		経口投与／単回投与											
投与量 (mg/kg)：		60											
放射性核種／比放射能：		^{14}C ／ \blacksquare kBq/mg (バッチ Z-826.2 C)											
試料：		尿及び胆汁											
定量法／定量対象物質 (単位)：		HPLC 及びシンチレーション計測／放射能 (投与量に対する%)											
				放射能 (投与量に対する%)									
動物種	動物番号	試料	計測時間	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	ピーク 合計	総放射能
ラット	RA1	尿	0-48 hr	7.5	45.5	2.7	NE	NE	0.8	0.7	0.6	57.8	57.8
ラット	RA2	尿	0-48 hr	21.3	29.7	4.5	NE	NE	0.8	ND	ND	56.3	56.3
ラット	RA3 ^{a)}	尿	0-24 hr	14.7	16.7	4.0	NE	NE	0.9	ND	ND	36.3	36.3
ラット	RA1	胆汁	0-48 hr	NE	1.2	0.5	1.9	0.4	NE	NE	NE	4.5	4.6
ラット	RA2	胆汁	0-48 hr	NE	1.8	2.2	6.4	0.2	NE	NE	NE	12.3	12.7
ラット	RA3 ^{a)}	胆汁	0-24 hr	NE	1.5	0.1	1.8	0.1	NE	NE	NE	4.1	4.6

ND = 検出せず, NE = 評価せず, P1 = CGP 47291, P2 = CGP 47292, P3 = ルフィナミド (CGP 33101), P4 = 代謝物 IV, P5 = 未知, P6 = 代謝物 VIIb, P7 = 代謝物 V, P8 = 未知。

a) RA3 は投与後 24～48 時間の間に死亡したため, その間の排泄物試料は得られなかった。

追加情報：胆管カニュレーションを施した雄ラットにおいて, ルフィナミドは広範に代謝された。ルフィナミドの主代謝経路は CGP 47292 が生成する加水分解及び CGP 47291 が生成するベンジル位炭素原子におけるトリアゾール基との酸化的開裂であった。代謝物の主な排泄経路は尿中排泄であった。副次的代謝経路として, ベンゼン環の酸化に続いて, フッ素のグルタチオン置換及びグルタチオン付加体の加水分解によりシステイン含有代謝物 IV が生成し, 胆汁中に排泄された。この試験では, 放射能の尿, 胆汁及び糞中排泄についても検討した (2.6.5.13.4)。

2.6.5.9.3.1 雄イヌに ^{14}C -ルフィナミドを 5 及び 60 mg/kg の用量で単回経口投与したときの代謝

ND = 検出せず, NE = 評価せず, P1 = ルフィナミド, P2 = CGP 47292, P3 = 代謝物 VIb, P4 = 代謝物 IV, P5 = 未知, P6 = 代謝物 VI, P7 = 代謝物 VIIb, P8 = 未知, P9 = CGP 47291。

53

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.9.3.2 胆管カニュレーションを施した雄イヌに ^{14}C -ルフィナミドを 600 mg/kg の用量で反復経口投与したときの代謝被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：DMPK 19-0000/377

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4.7

動物種／系統：		イヌ／ビーグル													
性別／動物数／群：		雄／1／600 mg/kg/日													
給餌条件：		毎日，昼過ぎに給餌													
溶媒／投与形態：		原薬結晶を充填したゼラチンカプセル													
投与方法／投与期間：		経口投与／95 日間													
投与量：		600 mg/kg/日（非標識体を 1 日 1 回 95 日間投与。ただし，A 期，C 期及び E 期初日（それぞれ投与開始から 1, 29, 92 日目）は放射性標識体を投与。）													
放射性核種／比放射能：		^{14}C ／0.001 kBq/mg（バッチ Z-826.2 J）													
試料：		尿及び胆汁													
定量法／定量対象物質（単位）：		HPLC 及びシンチレーション計測／放射能（投与量に対する%）													
イヌ／600 mg/kg/日		放射能（投与量に対する%）													
試料	計測時間	P1	P2	P3	P4	P5	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	総放射能	構造未知の放射活性物質
尿	A 期 (0-72 hr)	0.26	NE	NE	2.57	NE	NE	NE	NE	0.28	NE	NE	5.82	10.69 ^{a)}	1.05
	C 期 (0-72 hr)	0.16	NE	NE	0.77	NE	NE	NE	NE	0.07	NE	NE	0.62	2.31 ^{a)}	0.40
	E 期 (0-96 hr)	0.19	NE	NE	0.82	NE	NE	NE	NE	0.16	NE	NE	0.13	1.74 ^{a)}	0.14

2.6.5 薬物動態試験概要表

イヌ／600 mg/kg/日		放射能（投与量に対する%）													
試料	計測時間	P1	P2	P3	P4	P5	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	総放射能	構造未知の放射活性物質
胆汁	A 期 (0-48 hr)	0.15	0.18	0.02	0.02	0.21	0.40	0.10	0.07	NE	0.09	0.14	0.12	1.85 ^{b)}	0.30
	C 期 (0-48 hr)	0.05	0.08	0.01	0.01	0.12	0.08	0.02	0.02	NE	0.01	0.05	0.03	0.56 ^{b)}	0.09
	E 期 (0-48 hr)	0.03	0.05	ND	ND	0.08	0.05	0.02	0.01	NE	ND	0.03	0.02	0.33 ^{b)}	0.03

ND = 検出せず, NE = 評価せず。

P1（代謝物 IX）, P2（代謝物 X+XI, 代謝物 X が主成分）, P3（未知）, P4（CGP 47292）, P5（代謝物 VIII + VII, 代謝物 VIII が主成分）, P7（代謝物 IV）, P8（代謝物 V）, P9（代謝物 IV の異性体）, P10（代謝物 VIIb）, P11（未知）, P12（代謝物 VI の二量体）, P13（ルフィナミド）。

a) 0～96 時間の尿中排泄率（投与量に対する%）。

b) 0～48 時間の胆汁中排泄率（投与量に対する%）。

2.6.5.9.4 サル

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド
報告書番号：DMPK 19[]/255
CTD 中の記載箇所：[4.2.2.4.9](#)

56

2.6.5 薬物動態試験概要表

値は平均値を示す (n=2)。ND = 検出されず。

a) クロマトグラムで認められた微量ピーク並びに試料調製中及び HPLC カラムで喪失した放射能。

追加情報：¹⁴C-ルフィナミドを単回静脈内及び経口投与したとき，尿中に排泄された放射能は主に代謝物と微量（1～5%）の未変化体で構成されていたことから，本薬が広範に代謝されることが明らかになった。投与量及び投与経路に関係なく，尿及び糞中の代謝物パターンは質的に類似していた。尿及び糞中の主代謝物はカルボン酸体 CGP 47292 であった。代謝物ピーク 5 は尿抽出物には検出されなかった。代謝物ピーク 2 及び 3 は糞抽出物中には検出されなかった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vitro

2.6.5.10.1 ラット及びヒトの肝臓及び血漿中での 類縁物質2* の in vitro 加水分解

被験物質：類縁物質2*

試験番号：DM 34/19

CTD 中の記載箇所：5.3.2.2.1

試験システム：	In vitro										
試験系：	ルフィナミドの 類縁物質2* が対応する酸 CGP 47292 へと加水分解される反応について、ラット及びヒトの血漿及び肝ポストミトコンドリア画分（S12）を用いて in vitro 評価を行った。反応系にルフィナミドを添加することにより、類縁物質2* の加水分解に対するルフィナミドの影響について検討した。										
定量法：	HPLC										
動物種／系統：	ラット／Tif:RAIf						ヒト				
細胞の種類：	ラット 6 例の肝臓から調製したポストミトコンドリア画分（S12）及び雄ラット 2 例から採取した血漿						凍結肝組織から調製したポストミトコンドリア画分（S12）及び男性志願者から採取した血漿				
反応液中での被験物質の最終濃度：	10 又は 100 μmol/L						10 又は 100 μmol/L				
		濃度（μmol/L）									
被験物質	反応時間 (min)	ラット血漿 (1:1 希釈) 10 μmol/L 類縁物質2*		ラット血漿 (1:1 希釈) 100 μmol/L 類縁物質2*		ラット血漿 (1:9 希釈) 100 μmol/L 類縁物質2*		ヒト血漿 (1:1 希釈) 100 μmol/L 類縁物質2*		ヒト血漿 (1:9 希釈) 100 μmol/L 類縁物質2*	
		[エステル]	[酸]	[エステル]	[酸]	[エステル]	[酸]	[エステル]	[酸]	[エステル]	[酸]
類縁物質2*	0	14.3	0.0	107.3	0.0	110.0	0.0	127.3	1.3	105.9	0.0
	1	1.9	9.2	8.8	94.4	69.2	37.1	122.8	0.0	103.3	0.3

2.6.5 薬物動態試験概要表

		濃度 (μmol/L)									
被験物質	反応時間 (min)	ラット血漿 (1:1 希釈) 10 μmol/L 類縁物質2*		ラット血漿 (1:1 希釈) 100 μmol/L 類縁物質2*		ラット血漿 (1:9 希釈) 100 μmol/L 類縁物質2*		ヒト血漿 (1:1 希釈) 100 μmol/L 類縁物質2*		ヒト血漿 (1:9 希釈) 100 μmol/L 類縁物質2*	
	2	0.0	9.4	0.0	94.9	49.4	56.7	125.6	1.9	111.9	1.6
	5	0.0	11.8	0.0	100.8	15.4	91.3	120.9	6.4	112.2	2.5
	10	NS	NS	NS	NS	NS	NS	116.1	16.9	108.0	3.6
	30	0.0	10.1	0.0	102.7	ND	ND	90.7	40.1	ND	ND
加水分解半減期 (min)		<1		<1		2		60		-	
		濃度 (μmol/L)									
被験物質	計測時間 (min)	ラット S12 画分 10 μmol/L 類縁物質2*		ラット S12 画分 100 μmol/L 類縁物質2*		ヒト S12 画分 10 μmol/L 類縁物質2*		ヒト S12 画分 100 μmol/L 類縁物質2*			
		[エステル]	[酸]	[エステル]	[酸]	[エステル]	[酸]	[エステル]	[酸]		
類縁物質2*	0	12.7	0.0	133.7	0.0	10.0	0.0	100.6	0.0		
	0.25	10.7	0.0	127.7	4.0	6.0	3.9	ND	ND		
	0.5	11.8	0.3	125.3	7.8	3.5	7.4	42.2	63.6		
	1	8.8	1.9	115.4	15.0	0.8	9.7	13.0	93.2		
	2	8.2	3.9	95.6	30.9	ND	ND	1.4	104.1		
	5	3.9	8.3	54.5	65.2	NS	NS	NS	NS		
	10	ND	ND	21.1	95.0	NS	NS	NS	NS		
	20	ND	ND	5.1	116.6	NS	NS	NS	NS		
加水分解半減期 (min)		3.0		4.2		0.3		0.3			

2.6.5 薬物動態試験概要表

被験物質	計測時間 (min)	濃度 (μmol/L)	
		ヒト S12 画分 10 μmol/L 類縁物質2*	
		[エステル]	[酸]
類縁物質2*	0	12.9	0.0
	0.25	7.4	4.0
	0.5	4.7	6.4
	1	1.6	8.3
	2	0.0	8.7
加水分解半減期 (min)		0.3	
		[エステル]	[酸 + ルフィナミド] ^{a)}
類縁物質2* + 100 μmol/L ルフィナミド	0	10.3	118.4
	0.25	6.3	120.3
	0.5	3.1	124.9
	1	0.5	125.7
	2	0.2	123.4
加水分解半減期 (min)		0.2	

ND = 算出せず, NS = 試料採取せず, - = 類縁物質2* の減少が認められなかったため, 算出せず。

[エステル] = 類縁物質2*, [酸] = CGP 47292

a) クロマトグラフィーで CGP 47292 とルフィナミドを分離できなかったため, 併せて定量した。

追加情報: ラット血漿中で 類縁物質2* は一次速度過程に従って速やかに加水分解され, 半減期は 1 分未満であった。また, ヒト血漿中において, 類縁物質2* は半減期約 1 時間で加水分解された。ラット及びヒトの肝 S12 画分における加水分解速度は速く, 半減期はそれぞれ 3~4 分及び 1 分未満であった。類縁物質2* は速やかにカルボン酸体である CGP 47292 に加水分解され, この代謝物はラット, イヌ及びヒトの尿中主代謝物でもあった。ルフィナミドが存在しても, 加水分解に対する影響はなかった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.10.2 種々の抗てんかん薬候補化合物及び抗てんかん薬をラット肝細胞とともにインキュベートしたときの代謝的安定性

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：B 4/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.4.3](#)

試験システム：	In vitro
試験系：	ラット肝細胞とのインキュベーション
定量法：	薄層クロマトグラフィー／シンチレーション計測
動物種／系統：	ラット／Tif:RAIf
細胞の種類：	雄ラット肝細胞
細胞の密度：	1×10^7 cells/mL
反応液中での被験物質の最終濃度：	10 µg/mL
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ルフィナミドの比放射能は kBq/mg (バッチ Z-826.2A)
被験物質	消失半減期 (hr)
¹⁴ C-CGP 33101 (ルフィナミド)	16
¹⁴ C-CGP 6321A (バルプロ酸ナトリウム)	測定不能 (< 15 min)
¹⁴ C-G 32883 (カルバマゼピン)	0.74
¹⁴ C-類縁物質3*	0.89
¹⁴ C-類縁物質4*	0.77
¹⁴ C-類縁物質5*	21

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.10.3 加水分解に関与する代謝酵素の同定

被験物質：ルフィナミド

試験番号：B-015

CTD 中の記載箇所：5.3.2.2.2

試験システム：	In vitro											
試験系：	ヒト肝ミクロソーム											
方法：	濃度 0.1～100 $\mu\text{mol/L}$ の CES 阻害剤 BNPP 存在下及び非存在下，ルフィナミドをヒト肝ミクロソームとともにインキュベートし，CGP 47292 の生成を測定し，典型基質の PNPA の加水分解に対する BNPP の影響と比較する。											
インキュベーション：	37°C で 0, 1, 2, 4 時間（ルフィナミド），60 秒間（PNPA）											
溶媒/投与形態：	100 mmol/L Tris-HCl buffer (pH 8.0)											
分析法：	LC/MS/MS											
測定対象物：	CGP 47292											
	ルフィナミド濃度($\mu\text{mol/L}$)								PNPA 濃度(mmol/L)			
	10				100				0.25			
	CGP 47292 濃度($\mu\text{mol/L}$)				CGP 47292 濃度($\mu\text{mol/L}$)				CES 酵素活性($\mu\text{mol/min/mg}$)			
BNPP 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	1	2	Mean	Relative Activity (%)	1	2	Mean	Relative Activity (%)	1	2	Mean	Relative Activity (%)
0	0.245	0.249	0.247	100	3.191	3.164	3.178	100	3.120	2.967	3.044	100
0.1	0.249	0.237	0.243	98.4	2.476	2.618	2.547	80.1	2.180	2.134	2.157	70.9
1	0.130	0.113	0.122	49.4	1.367	1.160	1.264	39.8	1.218	1.212	1.215	39.9
10	BQL	BQL	NC	NC	0.090	0.119	0.105	3.3	0.575	0.598	0.587	19.3
100	BQL	BQL	NC	NC	0.076	0.067	0.072	2.3	0.098	0.098	0.098	3.2

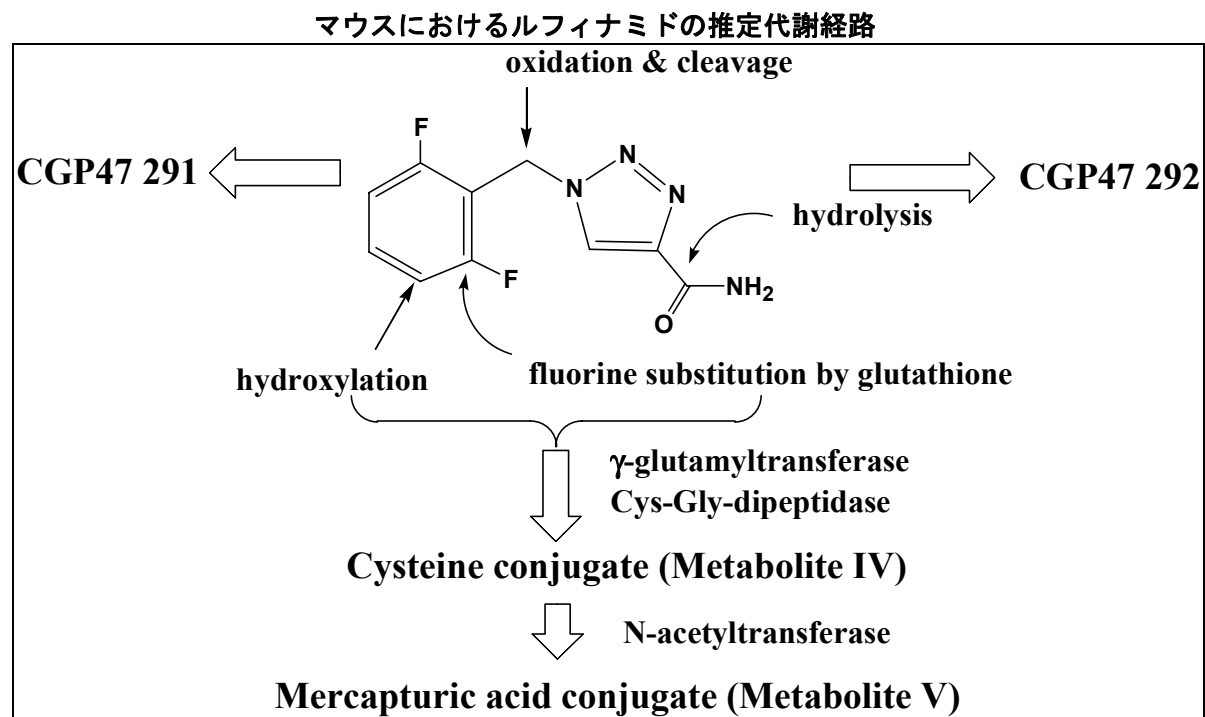
BNPP = ビス（4-ニトロフェニル）リン酸，BQL = 定量下限未満，NC = 算出せず，PNPA = *p*-ニトロフェニル酢酸。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：DMET 12/19■■■, DMPK 19■■■/104, DMPK 19■■■/246, DMPK 19■■■/255

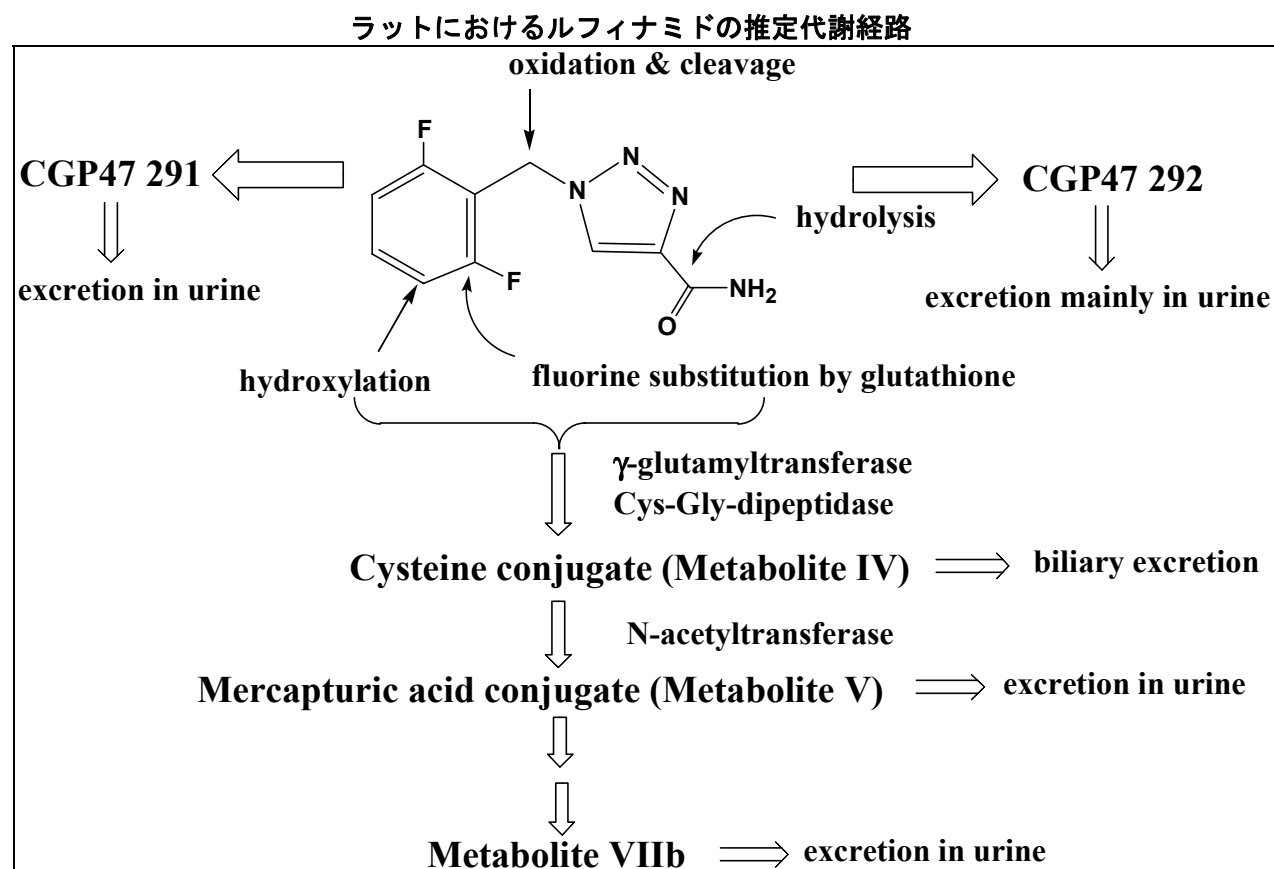
CTD 中の記載箇所：[4.2.2.4.1](#), [4.2.2.4.4](#), [4.2.2.4.8](#), [4.2.2.4.9](#)

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路（続き）

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：DMET 12/19■■■, DMPK 19■■■/104, DMPK 19■■■/246, DMPK 19■■■/255

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.4.1](#), [4.2.2.4.4](#), [4.2.2.4.8](#), [4.2.2.4.9](#)

2.6.5 薬物動態試験概要表

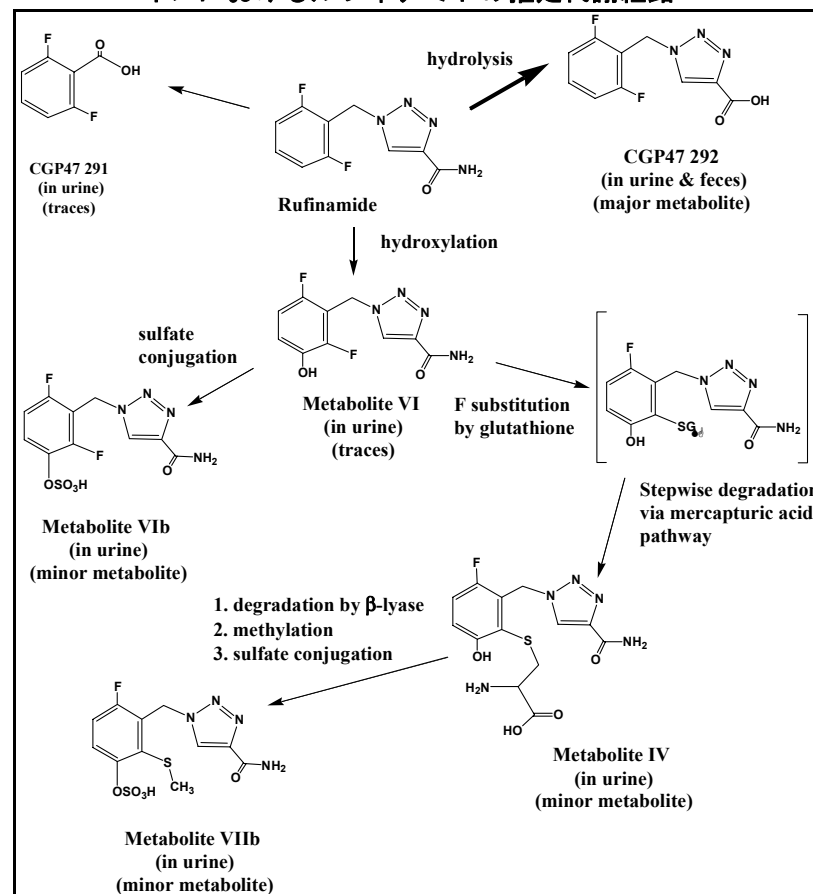
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路（続き）

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：DMET 12/19■■■■, DMPK 19■■■/104, DMPK 19■■■/246, DMPK 19■■■/255

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.4.1](#), [4.2.2.4.4](#), [4.2.2.4.8](#), [4.2.2.4.9](#)

イヌにおけるルフィナミドの推定代謝経路



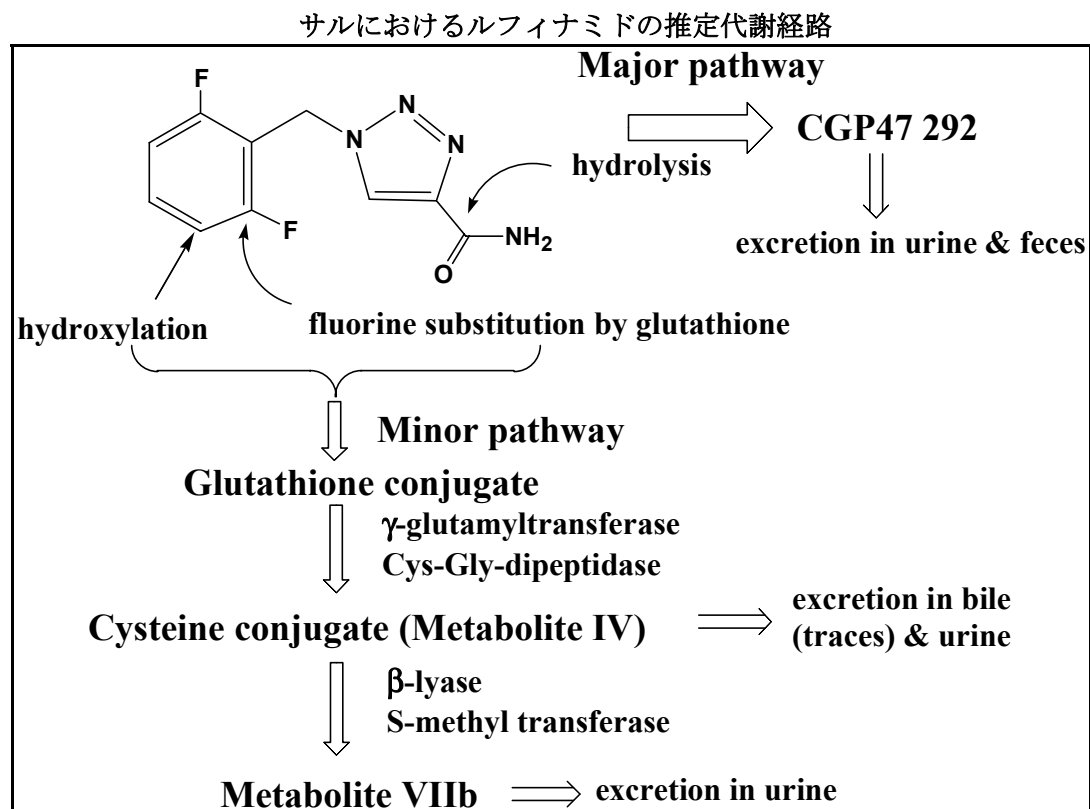
-SG = -S-glutathione conjugate, # = intermediary formed

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路（続き）

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：DMET 12/19■■■, DMPK 19■■■/104, DMPK 19■■■/246, DMPK 19■■■/255

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.4.1](#), [4.2.2.4.4](#), [4.2.2.4.8](#), [4.2.2.4.9](#)

2.6.5.12.1 雄マウスにルフィナミドを強制経口投与したときの肝臓パラメータ及び血漿中甲状腺ホルモンに対する影響

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4.2

67

2.6.5 薬物動態試験概要表

ルフィナミド (mg/kg/日)	日	動物数	T4 (nmol/L)	動物数	T3 (nmol/L)	動物数	rT3 (nmol/L)
40	14	7	57.2	7	2.08	7	0.361
120	14	8	61.7	8	2.11	8	0.425
400	14	8	60.2	8	2.18	8	0.325*
0	14 + 28 日間回復期	8	69.2	8	1.78	7	0.446
400	14 + 28 日間回復期	8	61.6	8	1.62*	5	0.330*

測定値は平均値を示す。

EROD = 7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素, PROD = 7-ペントキシレゾルフィン O-脱ペンチル化酵素, UDP-GT = UDP-グルクロン酸転移酵素, GST = グルタチオン転移酵素, T4, T3, 及び rT3 は甲状腺ホルモン。

アスタリスクは対照群との間に有意差があることを示す (両側 Dunnett 検定)。

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

追加情報: 雄マウスにルフィナミド 400 mg/kg を 14 日間投与したとき, 相対的肝臓重量の軽微な増加及びペントキシレゾルフィン O-脱ペンチル化酵素活性の顕著な誘導が認められた。28 日間の回復期間後, 両作用は回復した。したがって, マウスにおいて, ルフィナミドは肝 CYP の中等度の可逆的フェノバルビタール (PB) 型誘導剤であると考えられた。CYP 分子種 (CYP1A, CYP3A 及び CYP4A) 含量に対する投与の影響は認められなかった。

最高用量群 400mg/kg において, 8 日後に血漿中 T4 及び rT3 濃度, 14 日後に血漿中 rT3 濃度がわずかに低下したことから, 下垂体-甲状腺-肝臓系に軽微な影響を及ぼすことが明らかになった。用量 40 mg/kg では影響はなく, 120 mg/kg では極わずかな影響しか認められなかった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.12.2 雄ラットにルフィナミドを反復経口投与したときの肝薬物代謝酵素に対する影響

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：DM 9/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4.6

試験の種類：			誘導							
試験系：			ルフィナミドを 25.2 又は 252 mg/kg の用量で 4 日間連続して反復強制経口投与した白色雄ラット（系統 Tif:RAIf）から肝サイトゾル及びミクロソームを調製し，試験を実施した。各用量につき動物 4 例を使用した。陽性対照物質として，既知肝酵素誘導剤であるカルバマゼピン及びフェノバルビタールを用いた。							
分析法：			タンパク質濃度の直接測定及び酵素活性の測定							
インキュベーション時間：			記載なし							
			対照群に対する平均変化%							
被験物質 (mg/kg/日)	日	使用動物 数	ミクロソームタンパク 質	CYP	NADPH チトクローム P450 レ ダクターゼ	7-エトキシ クマリン- O-脱エチ ル化	エチルモル ヒネ-N-脱 エチル化	エポキシサイ ドハイドラ ーゼ	UDP-グル クロン酸転 移酵素	グルタチ オン転移 酵素
ルフィナミド										
25.2	4	4	-4.7	0.5	12*	41*	21	7.7	-6.1	27*
252	4	4	16	121*	69*	369*	35*	144*	11	139*
カルバマゼピン										
25	4	2	17	38	29	127	63	-5.1	-2.8	103
250	4	2	47	17	99	562	211	78	69	296
フェノバルビター ルナトリウム										
8	4	2	13	65	22	167	205	19	ND	36
80	4	2	50	214	85	520	296	76	27	241

比較に使用した単位は，ミクロソームタンパク量が mg/g liver，CYP 含量が nmol/mg protein，その他が nmol/min/mg protein である。

ND = 測定せず。

* 対照群と比較して有意差あり（両側 Student の t-検定； $p < 0.05$ ，ルフィナミド試料のみで実施）。

追加情報：ルフィナミドは弱い肝酵素誘導剤であった。ルフィナミドによる肝酵素誘導パターンはカルバマゼピン（CBZ）又はフェノバルビタールナトリウム（PB）で認められたパターンと質的に類似していたが，誘導の程度は，モル用量として同量の CBZ 又は 3 分の 1 量の PB よりも低かった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.12.3 ラットを用いた探索的1ヵ月間反復経口投与毒性試験－肝ミクロソーム酵素分析

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：■088

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4.5

試験の種類：	誘導						
試験系：	ルフィナミドを 600 mg/kg の用量で 2, 7, 14, 21 又は 28 日間強制経口投与した雄ラット（系統 Tif:RAIf）の肝ミクロソームを用いた。						
分析法：	タンパク質濃度の直接測定及び酵素活性の測定（TLC 及び一部の分析については分光光度法を使用）						
インキュベーション時間：	記載なし						
ルフィナミド (mg/kg/日)	日	使用動物 数	ミクロソーム タンパク質 (mg/g liver)	UDP-グルクロン酸 転移酵素活性 (pmol/min/mg protein)	CYP (nmol/mg protein)	アミノピリン N-脱 メチル化活性 (nmol/30 min/mg protein)	アニリン水酸化 活性 (nmol/30 min/mg protein)
0	3	10	13.3	0.608	0.641	78	13.3
600	3	10	13.5	0.701	1.166*	166*	19.0*
0	8	10	13.6	0.755	0.673	92	15.4
600	8	10	15.7*	1.012*	1.029*	169*	16.6
0	15	10	16.8	0.667	0.700	82	13.5
600	15	10	18.6	0.838	1.085*	169*	13.5
0	22	10	12.5	0.661	0.705	82	12.5
600	22	10	16.2*	1.055*	1.080*	189*	13.5
0	29	9	15.5	0.905	0.784	94	14.6
600	29	10	19.9*	1.063	1.239*	208*	15.3

測定値は平均値を示す。

* 対照群との比較で有意差あり（両側 Student の t-検定； $p<0.05$ ）。

追加情報：7 日間投与によりミクロソームタンパク量及び UDP-グルクロン酸転移酵素（チロキシンのグルクロン酸抱合）活性が増加し、1 ヶ月間を通して高いレベルであった。3 日目までに総 CYP 含量及びアミノピリン N-脱メチル化活性の増加が認められ、これらのパラメータも試験期間全体を通して高いレベルであった。3 日目にアニリン水酸化活性が一過性に増加したが、この時点以降、活性の増加は認められなかった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.12.4 酵素誘導能 (CYP, CES, UGT)

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：B-012

CTD 中の記載箇所：5.3.2.2.3

試験システム：	In vitro					
試験系：	ヒト肝細胞					
方法：	ヒト肝細胞を 48 時間にわたりルフィナミドに暴露し、CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CES1, CES2 の mRNA 量を測定した。また、CYP3A4, UDP-GT 及び CES 酵素活性をそれぞれミダゾラム 1'-水酸化、4-メチルウンベリフェロン (4-MU) グルクロン酸抱合及び <i>p</i> -ニトロフェニル酢酸 (PNPA) 加水分解酵素活性により評価した。					
分析法：	mRNA は RT-PCR 法、1'-ヒドロキシミダゾラムは LC/MS/MS 法、4-MU のグルクロニドは HPLC 法、 <i>p</i> -ニトロフェノールは比色分析法により測定した。					
測定対象物：	CYP 及び CES の mRNA 並びに 1'-ヒドロキシミダゾラム、4-MU のグルクロニド及び <i>p</i> -ニトロフェノール					
		mRNA 量				
試料		CYP1A1	CYP1A2	CYP3A4	CES1	CES2
対照	0.1% DMSO	1.00 ± 1.10 ^{a)}	1.00 ± 0.67 ^{a)}	1.00 ± 0.94 ^{a)}	1.00 ± 0.85 ^{a)}	1.00 ± 0.47 ^{a)}
ルフィナミド	2 µmol/L	1.17 ± 0.09	1.07 ± 0.12	1.12 ± 0.49	1.15 ± 0.16	0.86 ± 0.09
ルフィナミド	10 µmol/L	1.21 ± 0.17	1.21 ± 0.19	1.29 ± 0.41	1.22 ± 0.15	0.90 ± 0.12
ルフィナミド	20 µmol/L	1.99 ± 0.81	1.55 ± 0.78	2.02 ± 1.03	1.52 ± 0.66	1.10 ± 0.44
ルフィナミド	50 µmol/L	0.95 ± 0.09	0.94 ± 0.23	1.88 ± 0.74	0.88 ± 0.10	0.77 ± 0.08
ルフィナミド	100 µmol/L	1.12 ± 0.22	1.20 ± 0.44	3.76 ± 2.22	0.90 ± 0.08	0.77 ± 0.07
リファンピシン	10 µmol/L	1.79 ± 0.57	0.71 ± 0.12	98.00 ± 107.64	1.04 ± 0.19	0.58 ± 0.10
β-ナフトフラボン	10 µmol/L	333.51 ± 219.00	26.69 ± 12.84	0.30 ± 0.17	1.09 ± 0.39	0.65 ± 0.27
クロフィブレート	30 µmol/L	1.03 ± 0.17	1.09 ± 0.26	1.06 ± 0.17	1.08 ± 0.30	0.89 ± 0.17
フェノバルビタール	2 mmol/L	3.22 ± 1.45	1.09 ± 0.26	84.17 ± 75.99	1.52 ± 0.67	0.75 ± 0.21
		酵素活性				
試料		ミダゾラム 1'-水酸化		4-MU グルクロン酸抱合	PNPA 加水分解酵素活性	
対照	0.1% DMSO	1.00 ± 0.49 ^{b)}		1.00 ± 0.15 ^{b)}	1.00 ± 0.38 ^{b)}	
		(2.71 ± 1.32)		(0.898 ± 0.133)	(0.313 ± 0.119)	
ルフィナミド	2 µmol/L	1.06 ± 0.17		1.08 ± 0.12	1.00 ± 0.08	
ルフィナミド	10 µmol/L	1.10 ± 0.10		0.98 ± 0.13	1.03 ± 0.11	

2.6.5 薬物動態試験概要表

試料		酵素活性		
		ミダゾラム 1'-水酸化	4-MU グルクロン酸抱合	PNPA 加水分解酵素活性
ルフィナミド	20 $\mu\text{mol/L}$	1.25 \pm 0.22	1.09 \pm 0.18	0.97 \pm 0.11
ルフィナミド	50 $\mu\text{mol/L}$	1.56 \pm 0.44	1.04 \pm 0.21	0.97 \pm 0.06
ルフィナミド	100 $\mu\text{mol/L}$	2.60 \pm 0.64	1.10 \pm 0.29	0.97 \pm 0.10
リファンピシン	10 $\mu\text{mol/L}$	29.37 \pm 9.26	1.18 \pm 0.21	1.06 \pm 0.12
β -ナフトフラボン	10 $\mu\text{mol/L}$	0.80 \pm 0.16	1.11 \pm 0.29	1.05 \pm 0.12
クロフィブレート	30 $\mu\text{mol/L}$	1.11 \pm 0.28	0.93 \pm 0.12	0.96 \pm 0.16
フェノバルビタール	2 mmol/L	27.07 \pm 12.62	1.11 \pm 0.20	1.05 \pm 0.16

値は対照に対する比を示し、ルフィナミド 50 $\mu\text{mol/L}$ (n=4) を除いて、ヒト肝細胞標本 5 検体の平均値 \pm 標準偏差として表示した。

括弧内の値はミダゾラム 1'-水酸化, 4-MU グルクロン酸抱合, PNPA 加水分解酵素活性の順に pmol/min/mg, nmol/min/mg, $\mu\text{mol/min/mg}$ として表示した。

リファンピシン, β -ナフトフラボン, クロフィブレート, フェノバルビタールを陽性対照として実施した。

a) 対照試料の場合, 個別値を CYP 又は CES/GAPDH の mRNA 比の平均値で割って示した。

b) 対照試料の場合, 個別値を活性の平均値で割って示した。

追加情報: ルフィナミドの誘導能を評価するため, 新鮮なヒト肝細胞 3 検体及び凍結保存したヒト肝細胞 2 検体を使用した。使用した薬剤に対する反応が新鮮な肝細胞と凍結保存した肝細胞で類似していたことから, 5 検体の平均値 \pm 標準偏差を示した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.12.5 CYP の阻害

被験物質：ルフィナミド
 報告書番号：DMET-012
 CTD 中の記載箇所：5.3.2.2.4

試験システム：	In vitro							
試験系：	ヒト肝ミクロソーム							
方法：	濃度 10～300 $\mu\text{mol/L}$ のルフィナミド存在下及び非存在下，ヒト肝ミクロソームをマーカー基質とともに 37°C でインキュベートし各 CYP 分子種に対するルフィナミドの阻害能を評価した。							
分析法：	典型的基質代謝の阻害							
測定対象物	CYP 代謝により生成する典型的基質の代謝物							
ルフィナミドの阻害活性の評価	ミクロソーム酵素							
	CYP1A2	CYP2A6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4/5	CYP4A9/11
競合阻害								
K_i ($\mu\text{mol/L}$)	>1350 ^{a)}	>1350	>1350	>1350	>1350	>450	>1350	>1350
不可逆的阻害 (mechanism based inhibition)	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし

a) >1350 $\mu\text{mol/L}$ とは，検討した試験条件下でルフィナミドがこれらの P450 酵素を阻害しなかったことを意味する。

追加情報：ルフィナミドのこれら P450 酵素に対する K_i 値は検討した最高濃度（300 $\mu\text{mol/L}$ ）を超えており，正確な K_i 値を算出することはできなかった。ルフィナミド 300 $\mu\text{mol/L}$ による P450 活性の 10%阻害が実験誤差によりマスクされたと控えめに仮定して，ルフィナミドの P450 酵素に対する K_i 値は低くても 1350 $\mu\text{mol/L}$ （ただし，CYP2E1 の場合は 450 $\mu\text{mol/L}$ ）以上であると考えられた。CYP2E1 で K_i 値が低めに推定された理由は，CYP2E1 阻害を評価したルフィナミドの最高濃度が 100 $\mu\text{mol/L}$ であったためである。CYP2E1 活性は他の CYP 分子種より有機溶媒による影響を受けるので，影響を最小限にする有機溶媒量としたためルフィナミドの最終濃度が 300 $\mu\text{mol/L}$ となる溶液は作成できなかった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.12.6 カルボキシエステラーゼの阻害

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：B-008

CTD 中の記載箇所：5.3.2.2.5

試験システム：	In vitro
試験系：	ヒト肝ミクロソーム
方法：	濃度 1～100 μmol/L のルフィナミド存在下及び非存在下，ヒト肝ミクロソームを CES の代表的基質 <i>p</i> -ニトロフェニル酢酸 (K _m に近い濃度 0.25 mmol/L) とともにインキュベーション後，生成する <i>p</i> -ニトロフェノールを測定することにより酵素活性を評価した。
インキュベーション：	37°C， 60 秒間
溶媒/投与形態：	pH 8.0 に調整した 50 mmol/L トリス塩酸緩衝液
分析法：	比色分析法
測定対象物：	<i>p</i> -ニトロフェノール

ルフィナミド (μmol/L)	酵素活性 (μmol/min/mg)	相対的活性 (%)
0	2.143	100
1	2.013	93.9
10	1.995	93.1
100	1.927	89.9

追加情報：ヒト肝ミクロソーム中で *p*-ニトロフェニル酢酸から *p*-ニトロフェノールが生成する反応の K_m 及び V_{\max} 値は，それぞれ 0.213 mmol/L 及び 3.959 $\mu\text{mol/min/mg}$ であると推定された。ルフィナミド 1, 10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 存在下での相対的活性は，それぞれ 93.9, 93.1 及び 89.9%であり，濃度依存的に低下する傾向が認められた。したがって，ルフィナミドは CES 活性をわずかに阻害すると考えられる。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.12.7 併用薬に対する影響

2.6.5.15 参照。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 雄マウスに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの排泄被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：DM 26/19

CTD 中の記載箇所：4.2.2.3.1

動物種／系統：	マウス／Tif:MAGf			
性別／動物数／群：	雄／3／5 mg/kg 静脈内, 雄／3／5 mg/kg 経口, 雄／3／60 mg/kg 経口, 雄／2／200 mg/kg 経口			
給餌条件：	自由摂食			
溶媒／投与形態：	5 mg/kg 静脈内及び経口：ポリエチレングリコール 400 及び生理食塩液／溶液 60 及び 200 mg/kg 経口：0.5% KLUCEL 水溶液／懸濁液			
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与			
投与量 (mg/kg)：	5, 60 及び 200			
放射性核種／比放射能：	^{14}C / kBq/mg (バッチ Z-826.2 I), kBq/mg (バッチ Z-826.2 C)			
定量対象物質：	総放射能			
定量法：	シンチレーション計測			
性別／動物数／群	雄／3／5 mg/kg 静脈内	雄／3／5 mg/kg 経口	雄／3／60 mg/kg 経口	雄／2／200 mg/kg 経口
尿中排泄：	投与量に対する%			
0-8 hr	40.68	37.05	34.76	21.72
8-24 hr	16.72	13.86	19.46	16.08
24-48 hr	2.20	1.90	2.96	2.96
48-72 hr	1.17	0.37	1.13	0.50
72-96 hr	0.35	0.41	0.53	0.50
96-120 hr	0.08	0.47	0.24	0.22
120-144 hr	0.15	0.13	0.27	0.09
144-168 hr	0.16	0.12	0.07	0.07
尿中排泄合計 (0-168 hr)	61.51	54.29	59.43	42.13

2.6.5 薬物動態試験概要表

性別／動物数／群	雄／3／5 mg/kg 静脈内	雄／3／5 mg/kg 経口	雄／3／60 mg/kg 経口	雄／2／200 mg/kg 経口
糞中排泄：	投与量に対する％			
0-8 hr	NS	NS	NS	NS
8-24 hr	29.25	39.60 ^{a)}	33.97 ^{a)}	43.14
24-48 hr	0.91	2.52	2.96	0.91
48-72 hr	0.38	0.93	0.76	9.34
72-96 hr	0.11	0.84	0.66	0.15
96-120 hr	0.11	0.29	0.43	0.19
120-144 hr	0.05	0.19	0.28	0.18
144-168 hr	0.17	0.63	0.66	0.39
糞中排泄合計（0-168 hr）	30.99	45.00	39.72	54.30
尿及び糞合計（0-168 hr）	92.50	99.29	99.16	96.45
	投与量に対する％			
ケージ洗浄液（0-168 hr）	0.65	NS	NS	2.00

NS = 採取試料なし。

a) ケージ洗浄液を含む値

追加情報：この試験では，放射能の臓器及び組織分布（2.6.5.5.1），静脈内及び経口投与後の吸収（2.6.5.3.1）並びに尿中代謝物パターン（2.6.5.9.1.1）についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.13.2 ラットにルフィナミドを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿中ルフィナミド濃度

被験物質：ルフィナミド

報告書番号：R 91/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.2.1](#)

動物種／系統：	ラット／記載なし					
性別／動物数／群：	雄／2／30 mg/kg					
給餌条件：	記載なし					
溶媒／投与形態：	0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液					
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与					
投与量 (mg/kg)：	30					
定量対象物質：	ルフィナミド					
定量法：	HPLC					
性別／動物数／群	雄／1／30 mg/kg			雄／1／30 mg/kg		
尿中排泄	尿量 (mL)	ルフィナミド濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	排泄率 (投与量に対する%)	尿量 (mL)	ルフィナミド濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	排泄率 (投与量に対する%)
時間						
0-8 hr	3.7	91	1.2	22.5	54	4.1
8-24 hr	8.0	67	1.9	38.5	41	5.3
0-24 hr	NC	NC	3.1	NC	NC	9.4

NC = 算出せず。

追加情報：24 時間にわたる未変化体の尿中排泄率は低く、完全ではないと考えられた。この試験では糞中排泄は検討しなかった。この試験では経口投与後のルフィナミドの吸収についても検討した (2.6.5.3.2.3)。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.13.3 ラットにおける尿糞排泄

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：B 113/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.3.2](#)

動物種／系統：	ラット／Tif:RAIf			
性別／動物数／群：	雄／3／5 mg/kg 静脈内, 雄／3／5 mg/kg 経口, 雄／2／60 mg/kg 経口, 雄／2／600 mg/kg 経口			
給餌条件：	投与前 15～20 時間及び投与後最低 4 時間にわたり絶食（ただし, 600 mg/kg 経口投与時は非絶食）			
溶媒／投与形態：	5 mg/kg 静脈内及び経口：ポリエチレングリコール 400 及び水（1:1）／溶液 60 及び 600 mg/kg 経口：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液			
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与			
投与量（mg/kg）：	5, 60 及び 600			
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ kBq/mg（バッチ Z-826.2A~Z-826.2G）			
定量対象物：	総放射能			
定量法：	シンチレーション計測			
性別／動物数／群：	雄／3／5 mg/kg 静脈内	雄／3／5 mg/kg 経口	雄／2／60 mg/kg 経口	雄／2／600 mg/kg 経口 (非絶食)
尿中排泄：	投与量に対する%			
0-8 hr	17.71	NS	50.83 ^{b)}	16.53 ^{b)}
8-24 hr	37.84	41.35		
24-48 hr	4.71	7.24	8.40	16.37
48-72 hr	0.38	4.39	0.94	16.43
72-96 hr	0.09	2.55	0.12	3.10
96-120 hr	0.05	0.80	0.10	0.62
120-144 hr	NP	NP	0.09	0.13
144-168 hr	NP	NP	0.09	0.08
合計（0-168 hr）	60.77 ^{a)}	56.35 ^{a)}	60.57	53.26

2.6.5 薬物動態試験概要表

性別／動物数／群：	雄／3／5 mg/kg 静脈内	雄／3／5 mg/kg 経口	雄／2／60 mg/kg 経口	雄／2／600 mg/kg 経口 (非絶食)
糞中排泄：	投与量に対する%			
0-8 hr	NS	NS	NP	NP
8-24 hr	27.86	34.95	NP	NP
24-48 hr	8.58	5.66	NP	NP
48-72 hr	0.75	1.02	NP	NP
72-96 hr	0.37	0.41	NP	NP
96-120 hr	0.03	0.11	NP	NP
合計 (0-120 hr)	37.58	42.15	NP	NP
尿及び糞中排泄：	投与量に対する%			
0-8 hr	17.71	NS	NC	NC
8-24 hr	65.70	76.31	NC	NC
24-48 hr	13.29	12.90	NC	NC
48-72 hr	1.12	5.42	NC	NC
72-96 hr	0.46	2.96	NC	NC
96-120 hr	0.08	0.92	NC	NC
合計 (0-120 hr)	98.35	98.50	NC	NC

NC = 算出せず，NP = 実施せず，NS = 試料なし。

a) 0-120 hr の合計測定値。

b) 0-24 hr の合計測定値。

追加情報：この試験では，ラットに静脈内及び経口投与したときの放射能の臓器及び組織分布（2.6.5.5.2）並びに吸収（2.6.5.3.2.2）についても検討した。

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド
報告書番号：DMPK 19[]/104
CTD 中の記載箇所：[4.2.2.4.4](#)

NS = 試料なし。

a) RA3 は投与後 24～48 時間の間に死亡したため、このラットでは 0-24 hr の排泄を示す。

追加情報：投与した放射能は、尿、胆汁及び糞中にほぼ完全に排泄された。この試験では、尿及び胆汁中の代謝物パターンについても検討した (2.6.5.9.2.1)。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.13.5 幼若ラットにおける尿糞排泄

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：DMET 17/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.5.1](#)

動物種／系統：	ラット／Tif:RAIf								
年齢／体重	4 週齢／76-84 g								
性別／動物数／群：	雄／3／5 mg/kg								
給餌条件：	投与前 15 時間及び投与後 6 時間にわたり絶食								
溶媒／投与形態：	ポリエチレングリコール 400 及び水／溶液								
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与								
投与量 (mg/kg)：	5								
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ kBq/mg (バッチ Z-826.2A-3)								
定量対象物質：	総放射能								
定量法：	シンチレーション計測								
	放射能排泄率 (投与量に対する%) ^{a)}								
投与後時間 (hr)	0-8	8-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168	0-168
尿	30.90	27.18	3.37	0.78	0.51	0.28	0.15	0.25	63.42
糞	27.72 ^{b)}		4.58	0.37	0.31	0.06	0.03	0.04	33.11
尿及び糞合計	30.90	54.89	7.95	1.15	0.82	0.34	0.18	0.29	96.53

a) 値は平均値を示す (n=3)。

b) 糞は 0-24 hr を 1 試料として採取した。

追加情報：総放射能の消失速度及び放射能の排泄パターンは成熟ラットと同様であった。この試験では放射能の吸収についても検討した (2.6.5.3.2.4)。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.13.6 妊娠ラットにおける尿中排泄

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド

報告書番号：R 18/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.2.2](#)

動物種／系統：	ラット／Tf:RAIf	
妊娠日数／動物数／群：	13／18／270 mg/kg	
給餌条件：	投与後最低 6 時間にわたり絶食	
溶媒／投与形態：	0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液	
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与	
投与量 (mg/kg)：	270	
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ kBq/mg (バッチ Z-826.2J)	
定量対象物質：	ルフィナミド, CGP 47292 及び総放射能	
定量法 (単位)：	HPLC 及びシンチレーション計測 (μmol/L)	
尿中排泄率 - 母体	累積排泄率 平均値 ± 標準偏差 (投与量に対する%)	
計測時間 (hr)	未変化体	CGP 47292
0-8 (n=4)	0.22 ± 0.09	0.78 ± 0.31
0-24 (n=4)	1.11 ± 0.27	7.24 ± 2.89
0-48 (n=4)	1.59 ± 0.40	13.57 ± 3.87
0-72 (n=4)	1.81 ± 0.39 (n=3)	15.35 ± 4.39
0-96 (n=4)	1.74 (n=2)	15.63 ± 4.39
0-96 hr (n=4)	総放射能 ^{a)}	未変化体 + CGP 47292
	35.5 ± 6.74	17.3 ± 4.41

a) DM10/19 より引用

追加情報：尿中に排泄された主代謝物である CGP 47292 の全身暴露量は低かった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.13.7 イヌに ^{14}C -ルフィナミドを単回経口投与したときの尿糞中排泄被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：B 113/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.3.2](#)

動物種／系統：	イヌ／ビーグル			
性別／動物数／群：	雄／2／5 mg/kg 静脈内, 雄／2／5 mg/kg 経口, 雄／1／60 mg/kg 経口, 雄／1／600 mg/kg 経口			
給餌条件：	投与前 15～20 時間及び投与後最低 4 時間にわたり絶食			
溶媒／投与形態：	5 mg/kg 静脈内：ポリエチレングリコール 400／溶液 5, 60 及び 600 mg/kg 経口：原薬結晶を充填したゼラチンカプセル			
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与			
投与量 (mg/kg)：	5, 60 及び 600			
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ kBq/mg (バッチ Z-826.2A~Z-826.2G)			
定量対象物質：	総放射能			
定量法：	シンチレーション計測			
性別／動物数／群	雄／2／5 mg/kg 静脈内	雄／2／5 mg/kg 経口	雄／1／60 mg/kg 経口	雄／1／600 mg/kg 経口
尿中排泄：	投与量に対する%			
0-8 hr	10.09	NS	4.11 ^{b)}	1.20 ^{b)}
8-24 hr	38.28	13.85		
24-48 hr	9.82	5.96	0.47	0.92
48-72 hr	1.43	1.40	0.04	0.07
72-96 hr	0.51	0.22	0.01	0.03
96-120 hr	0.13	0.06	0.008	0.01
120-144 hr	NP	NP	0.007	0.005
144-168 hr	NP	NP	0.004	0.004
合計 (0-168 hr)	60.26 ^{a)}	21.48 ^{a)}	4.65	2.24

2.6.5 薬物動態試験概要表

性別／動物数／群	雄／2／5 mg/kg 静脈内	雄／2／5 mg/kg 経口	雄／1／60 mg/kg 経口	雄／1／600 mg/kg 経口
糞中排泄：	投与量に対する%			
0-8 hr	0.26	NS	NP	NP
8-24 hr	25.36	60.98	NP	NP
24-48 hr	11.36	11.10	NP	NP
48-72 hr	2.46	1.77	NP	NP
72-96 hr	0.93	0.62	NP	NP
96-120 hr	0.22	0.10	NP	NP
合計 (0-120 hr)	40.58	74.57	NP	NP
尿及び糞中排泄：	投与量に対する%			
0-8 hr	10.35	NS	NC	NC
8-24 hr	63.64	74.83	NC	NC
24-48 hr	21.18	17.05	NC	NC
48-72 hr	3.89	3.16	NC	NC
72-96 hr	1.43	0.84	NC	NC
96-120 hr	0.34	0.16	NC	NC
合計 (0-120 hr)	100.8	96.04	NC	NC

NC = 算出せず, NP = 実施せず, NS = 試料なし。

a) 0-120 hr の合計測定値。

b) 0-24 hr の合計測定値。

追加情報：この試験では、イヌに静脈内及び経口投与したときの吸収（2.6.5.3.3.1）についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.13.8 雄イヌに ^{14}C -ルフィナミドを 5 及び 60 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿糞中排泄

被験物質： ^{14}C -ルフィナミド
 報告書番号：DMPK 19-0000/246
 CTD 中の記載箇所：[4.2.2.4.8](#)

動物種／系統：	イヌ／ビーグル			
性別／動物数／群：	雄／1／5 mg/kg；雄／1／60 mg/kg			
給餌条件：	投与前 16 時間及び投与後最低 4 時間にわたり絶食			
溶媒／投与形態：	原薬結晶を充填したゼラチンカプセル			
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与			
投与量（mg/kg）：	5 及び 60			
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ kBq/mg（バッチ Z-826.2 M）， kBq/mg（バッチ Z-826.2 N）			
定量対象物質：	総放射能			
定量法：	シンチレーション計測			
性別／動物数／群	雄／1／5 mg/kg		雄／1／60 mg/kg	
	放射能排泄率（投与量に対する％） ^{a)}			
	尿	糞	尿	糞
0-8 hr	0.01	50.82 ^{b)}	1.26	80.75 ^{b)}
8-24 hr	18.01		4.84	
24-48 hr	12.71	11.34	2.07	5.63
48-72 hr	2.48	4.05	0.35	0.67
72-96 hr	0.20	0.78	0.05	0.28
合計（0-96 hr）	33.41	66.99	8.57	87.33

a) 3 回測定の平均値

b) 糞は 0-24 hr を 1 試料として採取した。

追加情報：各用量において、投与した放射能のほぼすべてが尿及び糞中に排泄された。経口投与後の吸収率は用量増加に伴って吸収過程の飽和によると考えられる低下がみられた。この試験では、放射能の吸収 (2.6.5.3.3.3) 及び代謝 (2.6.5.9.3.1) についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.13.9 胆管カニュレーションを施した雄イヌにルフィナミドを 600 mg/kg の用量で 1 日 1 回 95 日間投与したときの尿中, 糞中及び胆汁中排泄

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド
 報告書番号：DMPK R-1648
 CTD 中の記載箇所：4.2.2.2.5

動物種／系統：	イヌ／ビーグル		
性別／動物数／群：	雄／1／600 mg/kg		
給餌条件：	毎日, 昼過ぎに給餌		
溶媒／投与形態：	原薬結晶を充填したゼラチンカプセル		
投与方法／投与期間：	経口投与／95 日間		
投与量：	600 mg/kg/日（非標識体を 1 日 1 回 95 日間投与。ただし, A 期, C 期及び E 期初日（それぞれ投与開始から 1, 29, 92 日目）は放射性標識体を投与。）		
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C/ kBq/mg（バッチ Z-826.2 J）		
定量対象物質：	総放射能		
定量法：	シンチレーション計測		
性別／動物数／群	雄／1／A 期（1 日目）	雄／1／C 期（29 日目）	雄／1／E 期（92 日目）
尿中排泄	放射能排泄率（投与量に対する％）		
0-6 hr	0.00	0.00	0.00
6-10 hr	0.00	0.00	0.15
10-24 hr	1.59 ^{a)}	0.00	0.63
24-48 hr	7.92 ^{b)}	1.51	0.47
48-72 hr	0.89	0.50	0.39
72-96 hr	0.29	0.30	0.10
尿中排泄合計（0-96 hr）	10.69	2.31	1.74

2.6.5 薬物動態試験概要表

性別／動物数／群	雄／1／A 期（1 日目）	雄／1／C 期（29 日目）	雄／1／E 期（92 日目）
糞中排泄：	放射能排泄率（投与量に対する％）		
0-6 hr	0.00	0.00	0.00
6-10 hr	0.00	0.00	0.09
10-24 hr	0.10 ^{c)}	0.00	0.73
24-48 hr	84.44	87.16	87.02
48-72 hr	0.44	0.61	0.55
72-96 hr	0.65	1.06	0.94
糞中排泄合計（0-96 hr）	85.63	88.83	89.33
胆汁中排泄：	放射能排泄率（投与量に対する％）		
0-2 hr	0.03	0.00	0.00
2-4 hr	0.11	0.02	0.01
4-6 hr	0.20	0.03	0.00
6-8 hr	0.16	0.04	0.04
8-10 hr	0.14	0.04	0.04
10-24 hr	0.67	0.37	0.06
24-32 hr	0.17	0.04	0.08
32-48 hr	0.37	0.02	0.10
胆汁中排泄合計（0-48 hr）	1.85	0.56	0.33
尿，糞及び胆汁中排泄総計	98.17	91.70	91.40

a) 胆汁容器の交換中に尿試料を損失した。一部を紙で回収し，10-24 hr 糞試料に加えた。

b) 投与後 32 時間に嘔吐したため，嘔吐物を 24-48 hr 尿試料に加えた。

c) 投与後 23 時間に嘔吐したため，嘔吐物を 10-24 hr 糞試料に加えた。

追加情報：A 期，C 期及び E 期における総放射能排泄率は投与量の 91～98%であった。糞中排泄が 86～89%を占め，そのほとんどが吸収されなかった未変化体によるものであり，吸収が不良であることが示された。A 期において，尿及び胆汁の合計で投与量の 12.5%の放射能が排泄された。C 期及び E 期におけるこの値はそれぞれ 3%及び 2%のみであり，吸収がそれぞれ A 期の 4 分の 1 及び 6 分の 1 であると考えられた。吸収された放射能の大部分は腎臓を介して尿中に排泄された。胆汁排泄経路の寄与はこの 4～6 分の 1 であった。

この試験では，ルフィナミドを 3 ヶ月間投与したときの吸収についても検討した（2.6.5.4.6）。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.13.10 カニクイザルに ^{14}C -ルフィナミドを投与したときの尿及び糞中排泄被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：DMET 9/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.2.7](#)

動物種／系統：	サル／カニクイ			
性別／動物数／群：	雄／2／3 mg/kg 静脈内（試験 A），雄／2／3 mg/kg 経口（試験 B），雄／2／30 mg/kg 経口（試験 C），雄／2／300 mg/kg 経口（試験 D）。投与間隔を1ヵ月以上おき同じサルを繰り返し使用した。			
給餌条件：	Mazuri Primate Diet（1日2回，1回50g）及び半量の皮をむいた果物を毎日与え，水道水を自由に摂取させた。			
溶媒／投与形態：	3 mg/kg 静脈内：ポリエチレングリコール400及び生理食塩液（2:1, v/v）／溶液 3, 30 及び 300 mg/kg 経口：3%（w/v）トウモロコシデンプン水溶液／懸濁液			
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与			
投与量（mg/kg）：	3, 30 及び 300			
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ kBq/mg（試験 A 及び B，バッチ Z-826.2B-1）， kBq/mg（試験 C，バッチ Ko-81.1A）， kBq/mg（試験 D，バッチ Z-826.2J）			
定量対象物質：	総放射能			
定量法：	シンチレーション計測			
性別／動物数／群	雄／2／3 mg/kg 静脈内	雄／2／3 mg/kg 経口	雄／2／30 mg/kg 経口	雄／2／300 mg/kg 経口
尿中排泄：	投与量に対する% ^{a)}			
0-8 hr	12.3	11.6	2.7	0.6
8-24 hr	19.3	16.9	22.6	4.7
24-48 hr	11.0	13.5	10.6	7.6
48-72 hr	6.1	3.8	3.2	3.3
72-96 hr	1.5	1.5	0.9	0.7
96-120 hr	0.7	0.6	0.3	0.2
120-144 hr	0.3	0.4	0.1	0.1
144-168 hr	0.1	0.1	0.1	<0.1
合計（0-168 hr）	51.2	48.1	40.4	17.1

2.6.5 薬物動態試験概要表

性別／動物数／群	雄／2／3 mg/kg 静脈内	雄／2／3 mg/kg 経口	雄／2／30 mg/kg 経口	雄／2／300 mg/kg 経口
糞中排泄：	投与量に対する% ^{a)}			
0-8 hr	3.2	3.7	13.5	5.4
8-24 hr	6.4	14.0	24.5	23.0
24-48 hr	20.3	13.5	9.6	37.0
48-72 hr	6.8	6.6	4.7	9.1
72-96 hr	2.3	2.5	1.8	1.3
96-120 hr	0.9	0.8	0.4	0.4
120-144 hr	0.4	0.6	0.3	0.4
144-168 hr	0.3	0.4	0.2	0.1
合計 (0-168 hr)	40.5	41.9	54.9	76.6
尿及び糞中排泄：	投与量に対する% ^{a)}			
0-8 hr	15.4	15.2	16.2	6.0
8-24 hr	25.7	30.9	47.1	27.7
24-48 hr	31.3	27.0	20.2	44.6
48-72 hr	12.9	10.3	7.9	12.4
72-96 hr	3.8	3.9	2.7	2.0
96-120 hr	1.6	1.3	0.7	0.6
120-144 hr	0.7	0.9	0.4	0.5
144-168 hr	0.4	0.5	0.3	0.1
合計 (0-168 hr)	91.7	90.0	95.3	93.6
投与量に対する% ^{a)}				
最終ケージ洗液中の放射能	2.35	0.9	0.25	0.3

a) 値は平均値を示す (n=2)。

追加情報：全身循環に入った放射能は主に尿中に排泄されたが、投与量のかなりの部分（約 40%）が胆汁経路を介して排泄された。投与経路及び投与量に関係なく、投与量の大部分が投与後 2 日以内に排泄されたが、血漿中放射能濃度の終末相消失速度が遅いことと一致して、7 日後の時点で排泄は完了していなかった。この試験では、静脈内及び経口投与後の吸収についても検討した（2.6.5.3.4.2）。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.13.11 雌雄のカニクイザルにルフィナミドを 300 mg/kg の予定投与用量で単回経口投与したときの CGP 47292 及びシステイン含有代謝物の尿中排泄

被験物質：ルフィナミド
 報告書番号：DMET 23/19
 CTD 中の記載箇所：4.2.2.5.2

動物種／系統：	サル／カニクイ									
性別／動物数／群：	雄／1／299 mg/kg, 雌／1／278 mg/kg									
給餌条件：	Mazuri Primate Diet (1 日 2 回, 1 回 50 g) 及び半量の皮をむいた果物を毎日与え, 水道水を自由に摂取させた。									
溶媒／投与形態：	3% (w/v) トウモロコシデンプン水溶液／懸濁液									
投与方法／投与期間：	経口投与／単回投与									
投与量 (mg/kg)：	予定投与量：300, 実際の投与量：雄 299, 雌 278									
定量対象物質：	CGP 47292 及び代謝物 IV									
定量法：	HPLC									
性別／動物数／群	雄／1／299 mg/kg									
尿中排泄	CGP 47292						代謝物 IV			
計測時間 (hr)	尿量 (mL)	N	濃度 ^{a)} (µg/mL)	各計測時間中の排泄量及び 排泄率		累積排泄 率	濃度 (µg/mL)	各計測時間中の排泄量及び 排泄率		累積排泄率
				(mg)	(投与量に対する%)			(mg)	(投与量に対する%)	
0-4	58	5	47	2.7	0.2	0.2	ND	ND	ND	ND
4-8	74	4	46	3.4	0.3	0.5	ND	ND	ND	ND
8-24	118	3	250	29	2.6	3.1	ND	ND	ND	ND
24-48	130	3	351	46	4.0	7.1	ND	ND	ND	ND
48-72	150	2	84	13	1.1	8.3	ND	ND	ND	ND
72-96	500	2	14	7.1	0.62	8.9	ND	ND	ND	ND
96-120	243	1	11	2.7	0.24	9.1	ND	ND	ND	ND
120-144	180	1	ND	ND	ND	9.1	ND	ND	ND	ND
144-168	118	1	ND	ND	ND	9.1	ND	ND	ND	ND
合 計 (0-168)	1571	-	-	103	9.1	9.1	-	ND	ND	ND
プール尿中の 合計 ^{c)}	1571	3	66	104	9.2	9.2	ND	ND	ND	ND

2.6.5 薬物動態試験概要表

性別／動物数／群		雌／1／278 mg/kg								
尿中排泄		CGP 47292					代謝物 IV			
計測時間 (hr)	尿量 (mL)	N	濃度 ^{a)} (μg/mL)	各計測時間中の排泄量及び 排泄率		累積排泄 率	濃度 (μg/mL)	各計測時間中の排泄量及び 排泄率		累積排泄率
				(mg)	(投与量に対する%)			(mg)	(投与量に対する%)	
0-4 ^{b)}	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4-8	6	2	382	2.3	0.3	0.3	ND	ND	ND	ND
8-24	24	3	955	23	2.6	2.8	ND	ND	ND	ND
24-48	104	3	376	39	4.4	7.2	ND	ND	ND	ND
48-72	90	1	101	9.1	1.0	8.3	ND	ND	ND	ND
72-96	75	2	ND	ND	ND	8.3	ND	ND	ND	ND
96-120	120	2	ND	ND	ND	8.3	ND	ND	ND	ND
120-144	160	2	ND	ND	ND	8.3	ND	ND	ND	ND
144-168	157	3	ND	ND	ND	8.3	ND	ND	ND	ND
合 計 (0-168)	736	-	-	73	8.3	8.3	-	ND	ND	ND
プール尿中の 合計 ^{c)}	736	6	118	87	9.8	9.8	ND	ND	ND	ND

N = 繰り返し測定回数, ND = 検出せず, - = 該当せず。

代謝物 IV の標品は, サル胆嚢胆汁から精製した代謝物 IV を使用した。

a) N 回繰り返し測定値の平均値

b) 0-4 hr の尿試料は得られなかった。

c) 0-168 hr プール尿を別途測定した。

追加情報：投与後 7 日以内に雌雄とも投与量の約 9% がカルボン酸体 CGP 47292 として腎臓を介して尿中に排泄された。尿中において, ルフィナミドのシステイン含有代謝物である代謝物 IV は検出されなかった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.13.12 ヒヒに ^{14}C -ルフィナミドを単回静脈内（3 mg/kg）並びに経口（5 及び 275 mg/kg）投与したときの尿中ルフィナミド濃度被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：R 50/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.2.8](#)

動物種／系統：	ヒヒ／Papio 属					
性別／動物数／群：	雄／1／5 mg/kg 経口に続いて、6 週間後 3 mg/kg 静脈内投与 雄／1／5 mg/kg 経口に続いて、6 週間後 3 mg/kg 静脈内、更にその 4 ヶ月後 275 mg/kg 経口投与					
給餌条件：	投与前 15～20 時間及び投与後最低 4～6 時間にわたり絶食 275 mg/kg 経口投与直前に固形飼料を摂取					
溶媒／投与形態：	3 mg/kg 静脈内：ポリエチレングリコール 400／溶液 5 mg/kg 経口：原薬結晶を充填したゼラチンカプセル 275 mg/kg 経口：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液					
投与方法／投与期間：	静脈内投与及び経口投与／単回投与					
投与量（mg/kg）：	3, 5 及び 275					
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C／ kBq/mg（バッチ Z-826.2H）, kBq/mg（バッチ Z-826.2E）					
定量対象物質：	ルフィナミド及び総放射能					
定量法：	HPLC 及びシンチレーション計測					
性別／動物数／群	雄／2／3 mg/kg 静脈内		雄／2／5 mg/kg 経口		雄／1／275 mg/kg 経口	
個体別尿中排泄	0-168 hr		0-120 hr	0-24 hr	0-72 hr	
投与量に対する%	未変化体	1.3	2.2	0.56	0.48	0.95
	放射能 ^{a)}	43.9	51.0	21.2	8.6	20.4

a) B68/19 \blacksquare より引用

追加情報：尿中の放射能に占める未変化体の割合は 6%未満であったことから、広範な代謝が示唆された。この試験では、静脈内及び経口投与したときの未変化体及び放射能の吸収（2.6.5.3.5.1）についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.13.13 ヒヒに ^{14}C -ルフィナミドを単回静脈内（3 mg/kg）並びに経口（5 及び 275 mg/kg）投与したときの尿糞への放射能の排泄被験物質： ^{14}C -ルフィナミド

報告書番号：B 68/19

CTD 中の記載箇所：[4.2.2.2.9](#)

動物種／系統：	ヒヒ／Papio 属		
性別／動物数／群：	雄／1／5 mg/kg 経口に続いて、6 週間後 3 mg/kg 静脈内投与 雄／1／5 mg/kg 経口に続いて、6 週間後 3 mg/kg 静脈内、更にその 4 ヶ月後 275 mg/kg 経口投与		
給餌条件：	投与前 15～20 時間及び投与後最低 4～6 時間にわたり絶食 275 mg/kg 経口投与直前に固形飼料を摂取		
溶媒／投与形態：	3 mg/kg 静脈内：ポリエチレングリコール 400／溶液 5 mg/kg 経口：原薬結晶を充填したゼラチンカプセル 275 mg/kg 経口：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液／懸濁液		
投与方法／投与期間	静脈内投与及び経口投与／単回投与		
投与量（mg/kg）：	3, 5 及び 275		
放射性核種／比放射能：	^{14}C ／ \blacksquare kBq/mg（バッチ Z-826.2H）, \blacksquare kBq/mg（バッチ Z-826.2E）		
定量対象物質：	総放射能		
定量法：	シンチレーション計測		
性別／動物数／群	雄／2／3 mg/kg 静脈内	雄／2／5 mg/kg 経口	雄／1／275 mg/kg 経口
尿中排泄：	投与量に対する% ^{a)}		
0-8 hr	10.61	0.21	3.18 ^{b)}
8-24 hr	16.55	7.95	
24-48 hr	13.67	9.94	9.46
48-72 hr	4.53	5.38	7.72
72-96 hr	1.23	1.43	3.26
96-120 hr	0.50	0.39	1.06

2.6.5 薬物動態試験概要表

性別／動物数／群	雄／2／3 mg/kg 静脈内	雄／2／5 mg/kg 経口	雄／1／275 mg/kg 経口
120-144 hr	0.19	0.14	0.20
144-168 hr	0.13	0.08	0.38
合計 (0-168 hr)	47.42	25.52	25.26
糞中排泄：			
	投与量に対する% ^{a)}		
0-8 hr	0.80	0.02	NP
8-24 hr	3.22	7.59	NP
24-48 hr	21.57	30.56	NP
48-72 hr	16.70	16.25	NP
72-96 hr	6.24	5.56	NP
96-120 hr	1.36	1.16	NP
120-144 hr	0.38	0.20	NP
144-168 hr	0.53	0.65	NP
合計 (0-168 hr)	50.79	62.00	NP
尿及び糞中排泄：			
	投与量に対する% ^{a)}		
0-8 hr	11.41	0.23	NP
8-24 hr	19.77	15.53	NP
24-48 hr	35.24	40.50	NP
48-72 hr	21.23	21.63	NP
72-96 hr	7.46	7.00	NP
96-120 hr	1.86	1.55	NP
120-144 hr	0.57	0.34	NP
144-168 hr	0.66	0.74	NP
合計 (0-168 hr)	98.21	87.51	NP

NP = 実施せず。

a) 値は平均値である。

b) 0-24 hr 尿試料

追加情報：¹⁴C-ルフィナミドを静脈内及び経口投与したとき、放射能の排泄は7日以内にほぼ完了し、尿及び胆汁中にほぼ等しい割合で排泄された。この試験では、静脈内及び経口投与したときの吸収（2.6.5.3.5.2）及び未変化体の尿中排泄（2.6.5.13.12）についても検討した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

ラットについては 2.6.5.13.4 に、イヌについては 2.6.5.13.9 に記載した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

ヒト薬物代謝酵素の誘導に関しては 2.6.5.12.4 に、CYP, CES 及び P-gp に対する阻害に関してはそれぞれ 2.6.5.12.5 , 2.6.5.12.6 , 2.6.5.16 に記載した。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

被験物質：ルフィナミド
 報告書番号：DMPK 19■■/154
 CTD 中の記載箇所：4.2.2.5.3

試験の種類：	雄マウスにルフィナミドを 0, 40, 120 及び 400 mg/kg の用量で 14 日間反復投与したときのフッ素の尿中排泄の測定						
試験系：	若齢成熟雄マウス（系統 Tif:MAGf）32 例を各 8 例からなる 4 群に分割し、ルフィナミドを 0, 40, 120 及び 400 mg/kg の用量で 14 日間連続強制経口投与した（10 mL/kg）。14 日目（投与期間後）及び 42 日目（回復期間後）に尿を採取した。						
分析法：	フッ化物に対して高感度の電極と pH メーター						
性別／動物数／群	日	試料	計測時間又は期間	採取した尿量 (mL)	フッ素濃度 ($\mu\text{g/mL}$) ^{a)}	フッ素排泄量 ($\mu\text{g/day}$) ^{a)}	フッ素排泄量中央値 ($\mu\text{g/day}$)
雄／8／0 mg/kg/日	14 日目	尿	0-24 hr	3.55	0.33	1.18	0.80
雄／8／0 mg/kg/日	42 日目	尿	0-24 hr	3.44	0.27	0.92	0.69
雄／8／40 mg/kg/日	14 日目	尿	0-24 hr	3.91	1.93	7.29	4.73
雄／8／40 mg/kg/日	42 日目	尿	0-24 hr	3.41	0.45	1.64	0.71
雄／8／120 mg/kg/日	14 日目	尿	0-24 hr	4.21	3.43	14.4	9.47
雄／8／120 mg/kg/日	42 日目	尿	0-24 hr	3.26	0.39	1.22	0.95
雄／8／400 mg/kg/日	14 日目	尿	0-24 hr	4.09	5.98	24.8	24.9
雄／8／400 mg/kg/日	42 日目	尿	0-24 hr	3.15	0.43	1.37	0.97

14 日目 = 投与期間後, 42 日目 = 28 日間の回復期間後。

検出限界は 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 未満。

a) 個別の尿試料を 2 又は 3 回の繰り返し測定した平均値の平均値

追加情報：過去のマウスがん原性試験において、ルフィナミドを長期投与すると、マウスに特異的なウイルス関連良性骨腫瘍の発現率が上昇することが明らかになっている。マウスに高用量のフッ素を長期間にわたり摂取させると、骨腫瘍が発生することが知られている。この試験の目的は、ルフィナミドを投与したとき、代謝によってフッ素イオンが生成し、尿中に排泄されることを明らかにすることであった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.16 薬物動態試験：その他（続き）

被験物質：¹⁴C-ルフィナミド
 試験番号：DMPK R-1620
 CTD 中の記載箇所：5.3.2.3.1

試験システム：	In vitro		
試験系：	Caco-2 細胞		
方法：	単層細胞における経細胞輸送		
インキュベーション：	37°C で 120 分間		
溶媒/投与形態：	ダルベッコ変法イーグル培養液（Dulbecco's modified Eagle medium）pH 7.4		
ルフィナミド濃度：	0.2, 50 μmol/L		
試料：	管腔側あるいは基底膜側培養液		
放射性核種／比放射能：	¹⁴ C/ kBq/mg（合成 No. RSE 068）		
測定対象物：	放射能（ ¹⁴ C-ルフィナミド、 ³ H-マンニトール及び ³ H-プロプラノロール）		
分析法：	液体シンチレーション計測		
化合物	濃度 (μmol/L)	Caco-2 細胞単層膜透過係数 (P _e) 10 ⁻⁵ cm/min	
		管腔側から基底膜側	基底膜側から管腔側
¹⁴ C-ルフィナミド	0.2	491	246
¹⁴ C-ルフィナミド	50	371	262
¹⁴ C-ルフィナミド + バルプロ酸	0.2/100	369	NP
¹⁴ C-ルフィナミド + フェニトイン	0.2/100	337	NP
³ H-マンニトール ^{a)}	NA	5.2	NP
³ H-プロプラノロール ^{b)}	NA	161	NP

Caco-2 細胞単層膜透過係数は、3 例の平均値を示す。

NA = 濃度記載なし、NP = 実施せず。

a) 細胞間隙マーカー

b) 経細胞マーカー

追加情報：ルフィナミドの管腔側から基底膜側への輸送は、基底膜側から管腔側への輸送に比べて概ね 2 倍高値を示した。このことから、ルフィナミドは能動的輸送によって輸送されることが示唆されたが、どのメカニズムが関与するかは不明である。ルフィナミドの管腔側から基底膜側への P_e は、最高濃度においても、基底膜側から管腔側への P_e より大きく、最高濃度においても輸送担体が吸収に寄与していると思われた。また、バルプロ酸及びフェニトイン存在下で管腔側から基底膜側への輸送が低下したことから、これらの抗てんかん薬がルフィナミドの輸送に関与する担体の阻害剤として作用することが示唆された。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.16 薬物動態試験：その他（続き）

被験物質：ルフィナミド
 試験番号：DMPK R-2040
 CTD 中の記載箇所：5.3.2.3.2

試験システム：	In vitro			
試験系：	Caco-2 細胞			
方法：	単層細胞を用いた経細胞輸送系におけるルフィナミドの安定性検討			
インキュベーション：	37°C で 120 分間			
溶媒／投与形態：	pH 7.4 に調整した 25 mmol/L HEPES を含むハンクス液（HBSS）			
ルフィナミド濃度：	10 μ mol/L			
試料：	管腔側あるいは基底膜側培養液			
測定対象物：	ルフィナミド， CGP 47292， 放射能（ ^3H -マンニトール及び ^3H -プロプラノロール）			
分析法：	LC/MS/MS（ルフィナミド及び CGP 47292），シンチレーション計測（ ^3H -マンニトール及び ^3H -プロプラノロール）			
添加化合物	測定対象物	濃度 (μ mol/L)	Caco-2 細胞単層膜透過係数 (P_e) 10^{-5} cm/min	
			管腔側から基底膜側	基底膜側から管腔側
ルフィナミド	ルフィナミド	10	319	380
	CGP 47292		ND	ND
	ルフィナミド及び CGP 47292 の合計		319	380
CGP 47292	CGP 47292	10	ND	1.21
^3H -マンニトール ^{a)}	^3H -マンニトール	NA	3.59	NP
^3H -プロプラノロール ^{b)}	^3H -プロプラノロール	NA	125	NP

Caco-2 細胞単層膜透過係数は，3 例の平均値を示す。

NA = 濃度記載なし，ND = 検出されず，NP = 実施せず。

a) 細胞間隙マーカー

b) 経細胞マーカー

追加情報：ルフィナミドを管腔側あるいは基底膜側に添加して培養後，添加した反対側の培養液中には CGP 47292 は検出されなかった。これにより培養中のルフィナミドの代謝安定性が確認された。CGP 47292 を管腔側に添加した場合には基底膜側への透過は認められなかったが，基底膜側から管腔側への透過は認められた。これにより CGP 47292 は受動拡散による透過性は低いこと，排出輸送担体の基質である可能性が示唆された。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.16 薬物動態試験：その他（続き）

被験物質：ルフィナミド
 試験番号：DDDM20-004
 CTD 中の記載箇所：5.3.2.2.6

試験システム：	In vitro				
試験系：	ヒト肝ミクロソーム，ヒト小腸ミクロソーム，ヒト肝サイトゾル，ヒトリコンビナントカルボキシエステラーゼ 1 又は 2				
方法：	ルフィナミドを 4 mg/mL の 5 種のタンパク質とインキュベートして，加水分解活性を調べる。 更に上記条件に，バルプロ酸若しくは valproyl-CoA を加えてルフィナミド（500 μ mol/L）の加水分解に対する阻害活性を調べる。 CGP 47292 の加水分解阻害能を 10 μ g/mL のヒトリコンビナントカルボキシエステラーゼ及び 4-nitrophenyl butyrate とインキュベートして調べる。				
インキュベーション：	37°C で 4 時間				
溶媒/投与形態：	100 mmol/L PBS				
定量法（測定対象物）：	LC/MS/MS（CGP 47292）及び比色分析法（4-ニトロフェノール）				
	各酵素系でのルフィナミドの代謝クリアランス				
	hCE1	hCE2	HIM	HLM	HLC
クリアランス (mL/min/mg protein)	3.76	1.06	0.637	21.6	5.33
標準誤差	0.22	0.03	0.011	0.5	0.11
	バルプロ酸によるルフィナミド加水分解の阻害活性				
	hCE1	hCE2	HIM	HLM	HLC
IC ₅₀ (mmol/L)	2.52	>20	>20	4.70	16.9
標準誤差	1.32	NC	NC	1.17	1.2
	Valproyl-CoA によるルフィナミド加水分解の阻害活性				
	HLM		HLC		
IC ₅₀ (mmol/L)	10.1		10.6		
標準誤差	1.4		1.4		

hCE = ヒトリコンビナントカルボキシエステラーゼ，HIM = ヒト小腸ミクロソーム，HLC = ヒト肝サイトゾル，HLM = ヒト肝ミクロソーム，IC₅₀ = 50%阻害濃度，NC = 算出せず。

追加情報：実験結果より，ルフィナミド加水分解について，3 分の 2 はヒト肝ミクロソームで代謝され，3 分の 1 はヒト肝サイトゾルで代謝されることが示唆された（ヒト肝において，サイトゾルはミクロソームの 2 倍量存在することより）。CGP 47292 はヒトリコンビナントカルボキシエステラーゼにおいて，加水分解能の阻害活性を示さなかった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.16 薬物動態試験：その他（続き）

被験物質：ルフィナミド

試験番号：GE-0395-G

CTD 中の記載箇所：5.3.2.3.3

試験システム：	In vitro						
試験系：	MDR1 発現細胞						
方法：	単層細胞におけるモデル基質（ ³ H-ジゴキシン）の経細胞輸送に対する阻害作用の確認						
インキュベーション：	37℃ で 2 時間						
溶媒/投与形態：	ハanks 液（Hank's balanced salt solution）						
ルフィナミド濃度：	1, 10 及び 100 μmol/L						
測定対象物：	放射能（ ³ H-ジゴキシン, ¹⁴ C-マンニトール）						
分析法：	液体シンチレーション計測						
ルフィナミドあるいは阻害剤 の濃度（μmol/L）	対照細胞				MDR1 発現細胞		
	排除容量 ^{a)} (μL/well)		排除容量比 ^{b)}	排除容量 ^{a)} (μL/well)		排除容量比 ^{b)}	
	管腔側から 基底膜側	基底膜側から 管腔側		管腔側から 基底膜側	基底膜側から 管腔側		
測定対象物： ³ H-ジゴキシン							
なし	0	3.11 ± 0.18	4.99 ± 0.53	1.6	0.689 ± 0.242	9.45 ± 0.67	13.7
ルフィナミド	1	3.16 ± 0.21	4.84 ± 0.50	1.5	0.693 ± 0.046	7.71 ± 0.15	11.1
	10	3.32 ± 0.28	4.45 ± 0.22	1.3	0.802 ± 0.169	8.86 ± 1.89	11.0
	100	3.30 ± 0.28	4.50 ± 0.29	1.4	0.831 ± 0.157	8.92 ± 1.32	10.7
ベラパミル	30	4.76 ± 0.29	5.52 ± 0.07	1.2	3.54 ± 0.23	7.27 ± 1.76	2.1
測定対象物： ¹⁴ C-マンニトール							
なし	0	1.38 ± 0.22	1.61 ± 0.53	1.2	2.14 ± 0.39	2.67 ± 0.12	1.2

平均 ± 標準偏差 (n=3)

a) 測定対象物の透過量／ルフィナミドあるいは阻害剤の添加側の初濃度

b) 「管腔側から基底膜側」に対する「基底膜側から管腔側」の比