目次

2.4 非臨床試験の概括評価 2
2.4.1 非臨床試験計画概略 2
2.4.1.1 リード化合物の選択 2
2.4.1.2 ラコサミドの非臨床開発計画 2
2.4.2 薬理試験 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2 副次的薬理試験 9
2.4.2.3 安全性薬理試験 10
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 14
2.4.3 薬物動態試験 16
2.4.3.1 吸収 17
2.4.3.2 分布 17
2.4.3.3 代謝 18
2.4.3.4 排泄 21
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 22
2.4.4 毒性試験 24
2.4.4.1 単回投与毒性試験 26
2.4.4.2 反復投与毒性試験 26
2.4.4.3 遺伝毒性試験 30
2.4.4.4 がん原性試験 30
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 32
2.4.4.6 局所刺激性試験 34
2.4.4.7 その他の毒性試験 34
2.4.4.8 毒性試験の総括 36
2.4.5 総括及び結論 38
参考文献 40

2.4　非臨床試験の概括評価

ラコサミド（開発コード SPM 927、以前の別名 harkoseride、ADD234037）は機能性アミノ酸の一種として合成され、開発された。ラコサミドは、てんかんを有する患者の部分発作（二次性全般発作を含む）に対する抗てんかん薬として長期使用するために SCHWARZ BIOSCIENCES 社（合併により現在ベルギー国 UCB 社）によって開発されている。

ラコサミドの一般情報として、てんかんの医学的背景の概要、ラコサミドの化学構造、化学名、分子量及び分子式は 2.6.1 項に記載した。更に、ヒト（アジア人）に予定最高用量 200 mg を 1 日 2 回投与時のヒト血漿中濃度の情報［日本人の体重あたりの用量は 60 kg を用いて算出、定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max, ss}$）= 12.0 μg/mL（CV%：16.8）5.3.3.3.3　報告書番号 SP661］をラコサミドの非臨床試験結果との比較のために用いた。

略号一覧は 2.6.1 項に記載した。

2.4.1　非臨床試験計画概略

2.4.1.1　リード化合物の選択

ラコサミドは機能性アミノ酸ファミリーの一種として合成され、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体の調節因子である D-セリンの構造類似体である [1－5)]。化合物の有効性は、米国国立衛生研究所（NIH）の国立神経疾患・脳卒中研究所（NINDS）によってユタ大学の抗けいれん薬スクリーニングプログラムで評価された [6, 7)]。マウスの腹腔内投与による最大電気ショック発作試験において発作の抑制効果がみられ、かつ、運動障害に関する安全域が望ましい化合物を抗けいれん薬スクリーニングプログラムに基づき評価した [7)]。経口投与及び腹腔内投与した試験において評価された化合物の中で、ラコサミドは最も高い効力を有する薬剤であった。更に、ラコサミドは最も良好な安全域を示したことから、その後の非臨床及び臨床開発を進めた。

2.4.1.2　ラコサミドの非臨床開発計画

ラコサミドの経口投与及び静脈内投与による非臨床試験は、実施時期に有効であったガイドラインに従った。安全性薬理試験及び毒性試験並びにラコサミドの血漿中濃度測定試験を含む、全ての重要な試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）に準拠して実施した。非臨床試験で用いた原薬ロットの一部には、現在の規格よりも原薬中の不純物濃度がより高いものも製造されていた（3.2.S.4.4 項）。多くの試験は、主として経口投与により実施した。

非臨床開発計画の概要を表 2.4.1-1 に示した。

表 2.4.1-1　非臨床開発計画の概要

試験	投与経路（期間 [a]）	動物種又は試験系	被験物質 [b]
効力を裏付ける薬理	*in vitro*	表 2.6.3.2A 参照	ラコサミド、SPM 6953
	腹腔内	マウス	ラコサミド、SPM 12809、SPM 6953
	経口、腹腔内、静脈内	ラット	ラコサミド
副次的薬理	*in vitro*	表 2.6.3.3A 参照	ラコサミド
	静脈内	ラット	ラコサミド
	腹腔内	マウス、ラット	ラコサミド
安全性薬理	*in vitro*	表 2.6.3.4 参照	ラコサミド、SPM 12809
	経口	マウス、ラット	ラコサミド
	静脈内	イヌ、サル	ラコサミド
	腹腔内	マウス、ラット	ラコサミド
薬力学的薬物相互作用	腹腔内	マウス、ラット	ラコサミド
吸収	*in vitro*	Caco-2 細胞	ラコサミド
	経口	マウス、ラット、ウサギ、イヌ	ラコサミド
	静脈内	ラット、イヌ	ラコサミド
	腹腔内	マウス	ラコサミド
分布	*in vitro*	血漿	ラコサミド
	経口	マウス、ラット、イヌ	ラコサミド
	静脈内	ラット	ラコサミド
代謝	*in vitro*	表 2.6.5.1 参照	ラコサミド、SPM 12809、SPM 6912
	経口（104 週間まで）	マウス、ラット、ウサギ、イヌ	ラコサミド
	静脈内	ラット、イヌ	ラコサミド
排泄	経口	マウス、ラット、ウサギ、イヌ	ラコサミド
	静脈内	ラット、イヌ	ラコサミド
単回投与毒性	経口、静脈内	マウス、ラット、イヌ	ラコサミド
反復投与毒性	経口	マウス（13 週間まで）	ラコサミド
		ラット（26 週間まで）	ラコサミド
		イヌ　（52 週間まで）	ラコサミド
	静脈内（2 週間）	ラット、イヌ	ラコサミド
遺伝毒性	*in vitro*	表 2.6.7.1 参照	ラコサミド
	腹腔内	マウス	ラコサミド
	経口	ラット	ラコサミド
がん原性	経口（104 週間）	マウス、ラット	ラコサミド
生殖発生毒性	経口	ラット、ウサギ	ラコサミド
幼若動物毒性	経口	ラット、イヌ	ラコサミド

a - 反復投与 *in vivo* 試験のみ該当

b - ラコサミドの化学構造は 2.6.1 項に示す。

表 2.4.1-1　非臨床開発計画の概要（続き）

試験	投与経路（期間[a]）	動物種又は試験系	被験物質[b]
局所刺激性	*in vitro*	ヒト血液	ラコサミド
	皮膚、眼	ウサギ	ラコサミド
	静脈内、動脈内、皮下、静脈傍、筋肉内	ウサギ	ラコサミド
抗原性／感作性	皮内、局所塗布	モルモット	ラコサミド
免疫毒性	経口（4 週間）	マウス	ラコサミド
依存性	経口、腹腔内、静脈内	ラット、イヌ	ラコサミド

a - 反復投与 *in vivo* 試験のみ該当

b - ラコサミドの化学構造は 2.6.1 項に示す。

（1）　薬理試験

古くから抗てんかん薬のスクリーニング系として使用されてきた各種の部分発作モデル及び全般発作モデル等におけるラコサミドの作用を既存の抗てんかん薬と比較検討した。作用機序に関する広範囲にわたる電気生理学的試験の結果、ラコサミドの抗けいれん作用は電位依存性 Na^+チャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進することによる新規の作用機序に基づくものと考えられる。副次的薬理試験としては神経保護作用、運動障害モデル及び精神疾患モデルを用いた中枢神経への作用を検討した。安全性薬理試験については、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系のコアバッテリー試験に加え、腎臓及び消化器系への影響についても検討した。開発初期に実施した予備試験及び電気生理学的試験の一部の試験を除いて、主要な安全性薬理試験は GLP に準拠して実施した。

（2）　薬物動態試験

ラコサミドの吸収、分布、代謝、排泄はマウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いて検討した。薬物動態の検討には、薬理試験及び毒性試験で評価した動物種及び系統を含めた。*In vitro* 又は *in vivo* 代謝試験により、ヒトの主要代謝物である O-脱メチル体（SPM 12809）がマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルでも生成されることが証明されたことから、動物種の選択は妥当であったと考えられる。

（3）　毒性試験

マウス、ラット、イヌ及びウサギを毒性試験の主要な動物種として使用した。単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験によりラコサミドの毒性プロファイルを評価した。依存性試験として、ラットを用いた 3 種類の試験を実施した。ラット及びイヌの反復投与毒性試験での投与終了後のタキフィラキシー及び休薬時の症状についての事後分析も実施した。2 回目の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を除き、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験ではラコサミドを 1 日 1 回経口投与した。

2.4.2　薬理試験

本項では、種々の *in vivo* てんかん動物モデルにおけるラコサミドの作用に関する試験結果及び作用機序に関する試験結果を要約した。更に主要臓器及び生命機能に対する影響を検討した安全性薬理試験について記載した。

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

（1）　*In vivo* てんかんモデルにおける作用

ラコサミドは最初に NINDS の抗てんかん薬スクリーニングプログラムにおいて評価された。既存の抗てんかん薬を評価基準薬剤として試験に使用した。ラコサミドは様々なてんかんモデルにおいて、評価基準薬剤と同等あるいはそれ以上の作用を示した。

ラコサミドは一般的な抗てんかん薬のスクリーニングモデルとして使用される聴原性発作マウスにおける音響誘発発作の抑制作用を示した（参考 4.2.1.1.1　報告書番号 NO1-NS-4-2311、表 2.6.3.2A）。

複雑部分発作に対する作用を予測するキンドリングモデルでは、ラコサミドはフェニトイン、カルバマゼピン及びエトスクシミド等の他の薬剤より優れていた。マウス扁桃核キンドリングモデルでは二次性全般発作に対するラコサミドの抑制作用の最小有効量は 20 mg/kg（腹腔内投与）であった（4.2.1.1.2　報告書番号 CNS10006、表 2.6.3.2A）。ラット海馬キンドリングモデルにおける発作スコアを Racine スケール 5 から 3 以下へ低下させ、その 50%効果用量（ED_{50}）は 13.5 mg/kg（腹腔内投与）であった（参考 4.2.1.1.1　報告書番号 NO1-NS-4-2311、表 2.6.3.2A）。ラット扁桃核キンドリングモデルではラコサミド 10 mg/kg（腹腔内投与）でキンドリング進展の抑制が認められたことより、抗けいれん作用に加え、てんかん原性の抑制作用を有する可能性が示された（4.2.1.1.3　報告書番号 Brandt et al, 2006、表 2.6.3.2A）。

また、マウスの全般性強直間代性発作（GTCS）に対する作用を調べる最大電気ショック発作（MES）モデルにおいても、ラコサミドは抑制作用を示した［ED_{50} : 4.5 mg/kg（腹腔内投与）］（参考 4.2.1.1.1 報告書番号 NO1-NS-4-2311、4.2.1.1.4　報告書番号 02.274/2、表 2.6.3.2A）。このモデルではラコサミドの *S*-光学異性体（SPM 6953）100 mg/kg（腹腔内投与）で作用は認められず、この作用は立体選択性を示した。更に O-脱メチル代謝物（SPM 12809）においても 15 mg/kg（腹腔内投与）まで作用は認められなかった（4.2.1.1.4　報告書番号 02.274/2、表 2.6.3.2A）。

治療抵抗性発作のマウス 6 Hz てんかんモデルでは、Na^+チャネル調節薬であるラモトリギン、フェニトイン及びカルバマゼピンを含む多くの薬剤は、弱い作用しか示さないと報告されているが [8]、ラコサミドは電気刺激誘発による間代性けいれんを抑制し、その ED_{50} は 10.0 mg/kg（腹腔内投与）であった（参考 4.2.1.1.1　報告書番号 NO1-NS-4-2311 Addendum 1、表 2.6.3.2A）。

マウス及びラットにおいてけいれん誘発化学物質であるペンチレンテトラゾール（PTZ）、ビクリン又はピクロトキシンの皮下投与により誘発された発作に対しては、ラコサミドの抑制作用は認められなかった。しかし、マウスにおいて PTZ の点滴静脈内持続投与により誘発された発作発現の閾値を上昇させた（参考 4.2.1.1.1　報告書番号 NO1-NS-4-2311、表 2.6.3.2A）。更にマウスにおいて NMDA 誘発発作に対する抑制作用を示した（参考 4.2.1.1.5　報告書番号 D00.161/3、表 2.6.3.2A）。

ラコサミドはてんかん重積モデルにおいても作用を示した。ラットにおける自発性てんかん重積（SSSE）により誘発された辺縁系発作の抑制が認められ、更に、SSSE 後の脳傷害の減少が認められ、ラコサミドが神経保護作用を有する可能性が示唆された（参考 4.2.1.1.6　報告書番号 Wasterlain

2、参考 4.2.1.1.7　報告書番号 Wasterlain 3、参考 4.2.1.1.8　報告書番号 Wasterlain 4、参考 4.2.1.1.9 報告書番号 A1、表 2.6.3.2A）。コバルト／ホモシステイン誘発又は塩化リチウム／ピロカルピン誘発てんかん重積モデルに対し、ラモトリギンでは作用は認められなかったことが報告[9)]されているが、ラコサミドでは発作抑制作用がみられた（参考 4.2.1.1.9　報告書番号 A1、表 2.6.3.2A）。

ラコサミドの欠神発作モデルに対する作用を WAG/Rij ラット（参考 4.2.1.1.10　報告書番号 PML 2002-C167、表 2.6.3.2A）及びストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（GAERS）モデルを用いて検討した結果、両モデルで欠神発作に対する抑制作用はみられなかった。Na^+チャネル阻害作用を有するカルバマゼピンも後者のモデルにおいて抑制作用を示さなかった（4.2.1.1.11　報告書番号 CNS10004、表 2.6.3.2A）。

結論として、ラコサミドは広範囲にわたる種々のてんかんモデルにおいて抗けいれん作用を示した。これらのモデルの結果より、ラコサミドは部分発作、全般発作（欠神発作は除く）及びてんかん重積に対する有効性が期待される。加えて神経保護作用及びてんかん原性抑制作用の可能性も示唆された。

てんかんモデル動物におけるラコサミドの作用の概要を表 2.4.2-1 に示した。

表 2.4.2-1　てんかんモデル動物におけるラコサミドの作用の概要

モデル名	モデルのタイプ	ラコサミド（LCM）の活性	報告書番号
聴原性発作（AGS）マウス	部分発作（一般的なスクリーニングモデル）	雌雄マウス：ED_{50} = 0.63 mg/kg ip	NO1-NS-4-2311
キンドリング発作（扁桃核）	部分発作	マウス：20 mg/kg ip で二次性全般発作 70%抑制、3 mg/kg ip 以上で発作スコアを有意に減少、10 mg/kg ip 以上で後発射持続時間を有意に短縮	CNS10006
キンドリング発作（海馬）	部分発作	ラット：ED_{50} = 13.5 mg/kg ip（発作スコア減少［5 から 3 以下に減少］）	NO1-NS-4-2311
キンドリング進展（扁桃核）	てんかん原性	ラット：10 及び 30 mg/kg/日 ip でキンドリング進展抑制	Brandt et al, 2006
最大電気ショック発作	GTCS（一般的なスクリーニングモデル）	マウス：ED_{50} = 4.5 mg/kg ip ラット：ED_{50} = 3.9 mg/kg po マウス：強直性けいれん 100%抑制（5 mg/kg 以上）、20%抑制（1.5 mg/kg）ip *S*-光学異性体 SPM 6953：100 mg/kg ip まで活性なし 代謝物 SPM 12809：15 mg/kg ip まで活性なし	NO1-NS-4-2311, 02.274/2
6Hz てんかんモデル（電気的刺激）	治療抵抗性発作	マウス：ED_{50} = 10.0 mg/kg ip	NO1-NS-4-2311-Addendum 1
化学的けいれん発作	PTZ 誘発（間代性けいれん）	PTZ sc：活性なし（マウス、ラット） PTZ inf：マウス 4.5 及び 27 mg/kg ip で発作発現の閾値上昇	NO1-NS-4-2311
化学的けいれん発作	BIC 又は PIC 誘発 GTCS	マウス：作用なし	NO1-NS-4-2311
化学的けいれん発作	NMDA 誘発（強直性及び間代性けいれん）	マウス：強直性けいれんの完全抑制（20 mg/kg 以上 ip）、 間代性けいれんの 50%抑制及び死亡の完全抑制（50 mg/kg ip）	D00.161/3
自発性てんかん重積（SSSE）	辺縁系てんかん発作（GTCS）	貫通路刺激：ラットで発作頻度（EEG）の有意な減少 50 mg/kg iv、海馬損傷軽減 コバルト／ホモシステイン：ラット ED_{50} = 45.4 mg/kg ip 塩化リチウム／ピロカルピン：ラット 50 mg/kg ip で運動発作減少（EEG に変化なし）	Wasterlain 2; Wasterlain 3; Wasterlain 4; A1
欠神てんかん発作 WAG/Rij ラット	欠神てんかん	ラット：抑制作用なし（3～30 mg/kg ip）	PML 2002-C167
欠神てんかん発作 GAERS	欠神てんかん	ラット：1.73 及び 5.2 mg/kg ip で抑制作用なし。15.6 及び 31.2 mg/kg ip 投与後 1 時間以内における棘徐波発射数の増加及び持続時間の一過性の延長	CNS10004

ED_{50} = 50%効果用量、inf = 静脈内点滴持続投与、ip = 腹腔内投与、iv = 静脈内投与、po = 経口投与、
sc = 皮下投与、GAERS = ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット、GTCS = 全般性強直間代性発作、
BIC = ビククリン、NMDA = N-メチル-D-アスパラギン酸、PIC = ピクロトキシン、PTZ = ペンチレンテトラゾール

（2） 作用機序に関する試験

ラコサミドの作用機序の解明のため 100 以上の受容体、酵素、トランスポータ及びイオンチャネル等に対する作用を網羅的に検討した。その結果、いずれの標的に対してもラコサミドは受容体結合阻害及び酵素阻害等を示さなかった（4.2.1.1.18　報告書番号 6065、参考 4.2.1.1.24　報告書番号 A3 等、表 2.6.3.2B）。Na^+チャネルに対し詳細に検討した結果、電位依存性 Na^+チャネルの緩徐な不活性化に対する選択的な促進作用が認められた。当初は、コラプシン応答メディエータたんぱく質-2（CRMP-2）に対する作用が示されたが、最近の研究では、ラコサミドは CRMP-2 に対する作用は示さないことが確認された（4.2.1.1.28　報告書番号 CNS09026 等、表 2.6.3.2B）。

したがって、ラコサミドの作用機序は選択的な電位依存性 Na^+チャネルの緩徐な不活性化の促進と考えられた。

1） Na^+チャネルの緩徐な不活性化

広範囲にわたる電気生理学的試験の結果、神経芽腫細胞及びラット II 型 Na^+チャネルの α サブユニットを発現させたアフリカツメガエル卵母細胞において、ラコサミドは電位依存性 Na^+チャネルを介する電流を減少させることが示された。*S*-光学異性体（SPM 6953）では、神経芽腫細胞において作用は認められなかった。カルバマゼピン、ラモトリギン及びフェニトインのような既存の抗てんかん薬は、Na^+チャネルの急速な不活性を促進するが、ラコサミドは Na^+チャネルの急速な不活性には影響を及ぼさず、選択的に Na^+チャネルの緩徐な不活性化を促進させる。ラコサミドは緩徐な不活性化電位曲線を過分極側へシフトさせ、回復速度又は電位依存性 Na^+チャネル活性化キネティクスを変化させることなく、チャネルの緩徐な不活性化状態への移行を明らかに促進させた。

ニューロンの興奮性は活性化できる Na^+チャネルの割合によって決定され、これは急速及び緩徐な不活性化により調節されている。急速な不活性化はミリ秒単位で生じ、緩徐な不活性化は数秒又は数分以内で生じる。また、緩徐な不活性化からの回復も急速な不活性化からの回復より更に長い時間を要する。ゆえに、緩徐な不活性化は利用可能な Na^+チャネルの割合が減少し、Na^+チャネルの長期利用可能性を低下させることによりニューロンの興奮性を低下させる [10, 11]。ラコサミドは電位依存性 Na^+チャネルの緩徐な不活性化を促進させ、通常の基礎的なニューロンの興奮性に影響することなくてんかん特有のニューロンの過剰興奮を低下させる（4.2.1.1.12　報告書番号 Errington 2006、Errington 2008、4.2.1.1.13　報告書番号 CNS10029、表 2.6.3.2B）。

ラコサミドの Na^+チャネルに対する分子レベルの活性化機序の推定模式図を図 2.4.2-1 に示した。

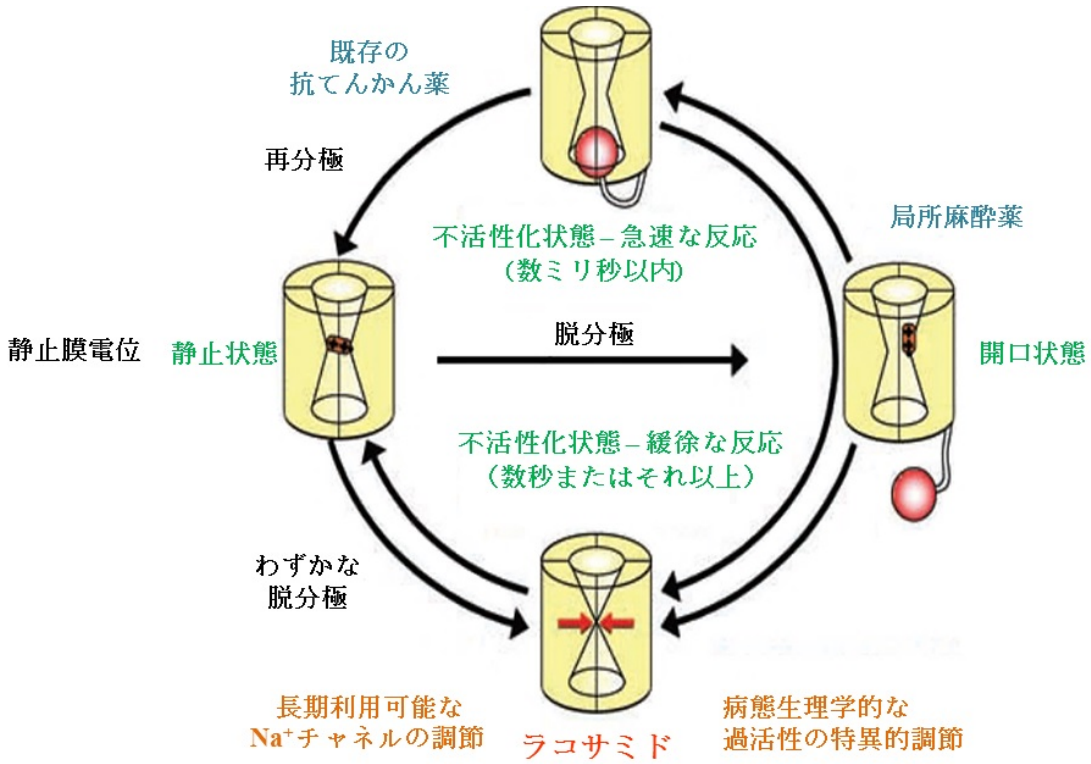


図 2.4.2-1　ラコサミドの電位依存性 Na+チャネルにおける分子レベルの活性化機序の推定模式図

（CNS Drug Reviews 2007;13(1):21-42, Fig.2 より）[12)]

ラコサミドの抗けいれん作用のプロファイルは他の Na^+チャネルに作用する薬剤と異なることから、治療の新たな選択肢を与えることが期待される。

2.4.2.2　副次的薬理試験

In vitro での神経保護モデルとして、マウス海馬スライス標本の CA1 領域におけるラコサミドの長期増強に対する作用について検討した結果、影響はみられなかった（参考 4.2.1.2.1　報告書番号 CNS08001、表 2.6.3.3A）。ラットの海馬スライス標本器官培養系において、虚血に対する酸素グルコース欠乏（OGD）モデル及びグルタミン酸曝露による純粋な興奮毒性損傷モデルを用いて検討した結果、両傷害モデル共に、ラコサミドの 1 µmol/L 以上の濃度で抗アポトーシス作用が認められた。更に、グルタミン酸傷害においては、壊死性細胞死に対する保護作用を示したが、複雑で多因子性の OGD モデルにおいては、保護作用は認められなかった（参考 4.2.1.2.2　報告書番号 F9672、表 2.6.3.3A）。

In vivo の永続的な中大脳動脈閉塞（MCAO）虚血モデルにおいては、中大脳動脈の閉塞 15 分前にラコサミド 25 mg/kg を腹腔内投与し、その後、5 mg/kg/時間の投与速度で 4 時間静脈内投与したところ、梗塞巣体積の減少が認められた（参考 4.2.1.2.3　報告書番号 MDS MCAO、表 2.6.3.3A）。一過性の MCAO 虚血モデルでは、中大脳動脈閉塞開始 30 分後にラコサミド 25 mg/kg を急速静脈内

投与後、更に 10 mg/kg/時間の投与速度で 4 時間点滴静脈内投与した。このモデルでは、ラコサミド投与群において梗塞巣体積の減少は認められなかったが、早期死亡例数の減少傾向及び臨床スコアの改善が認められた（参考 4.2.1.2.4　報告書番号 A7、表 2.6.3.3A）。

液体衝撃（fluid percussion）誘発外傷性脳損傷のラットモデルによる行動又は神経病理学的な回復性に対してラコサミドの作用は認められなかった（参考 4.2.1.2.5　報告書番号 DNRO 217.27.275.04、表 2.6.3.3A）。

ラコサミドの筋萎縮性側索硬化症モデルに対する作用について、スーパーオキシドジスムターゼ 1 変異マウスを用いて検討した。症状の発症時より 1 日 2 回腹腔内投与を開始し、死亡するまで投与を継続したところ、ラコサミド投与により有意ではないが用量依存的な動物の生存期間の延長が認められた。ラコサミドにより神経伝導の障害は軽減したが、動物の行動障害に対する作用は認められなかった（参考 4.2.1.2.6　報告書番号 FI04017、表 2.6.3.3A）。

遅発性ジスキネジアに対する試験において、ラコサミドは 30 mg/kg 腹腔内投与により、マウスのレセルピン誘発咀嚼様顎運動を抑制した。これは遅発性ジスキネジアに対する効果を有する可能性を示している（参考 4.2.1.2.7　報告書番号 AA19072、表 2.6.3.3B）。また、ラコサミドは 3 mg/kg 以上（腹腔内投与）で本態性振戦モデルであるハルマリン誘発振戦に対する有意な抑制作用を示した（参考 4.2.1.2.8　報告書番号 AA20234、参考 4.2.1.2.9　報告書番号 AA24877、表 2.6.3.3B）。

マウスにおける統合失調症モデルに対し、ラコサミドは 30 mg/kg（腹腔内投与）まで聴覚性驚愕反応又はプレパルス抑制（PPI）に対する作用は認められなかったが、クロザピンの PPI 増強作用を更に増強した（参考 4.2.1.2.10　報告書番号 SCHW001、表 2.6.3.3C）。ラットにおける不安モデルの試験ではラコサミドに抗不安作用は認められなかったが、マウスにおけるストレス誘発性体温上昇（SIH）モデルにおいては抗不安作用が示唆された（参考 4.2.1.2.11　報告書番号 SCHW002、参考 4.2.1.2.12　報告書番号 507/511、表 2.6.3.3C）。躁病及びうつ病に対する動物モデルにおいては、ラコサミドの作用はみられなかった（参考 4.2.1.2.13　報告書番号 505、参考 4.2.1.2.14　報告書番号 04.270/3、表 2.6.3.3C）。

2.4.2.3　安全性薬理試験

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン S7A（2000）及び S7B（2005）に準拠し、主要臓器及び生命機能に対するラコサミドの作用を非臨床試験において評価した。更に、ラコサミド及び主代謝物である O-脱メチル体 SPM 12809 について、心臓組織及び遺伝子操作イオンチャネルに対する作用に特に注目して、多数の *in vitro* 試験を実施した。試験開始時に利用可能な GLP 適合施設がなかったいくつかの電気生理学試験を除き、全ての試験は GLP に準拠して実施した。マウス及びラットにおける神経薬理学的スクリーニングの一部として実施したいくつかの行動試験並びに心血管系及び腎臓に関する初期の試験については非 GLP で実施した。

（1）　中枢神経系に及ぼす影響

マウスにおける神経薬理学的スクリーニング試験では、ラコサミド 10 mg/kg（腹腔内投与）で神経薬理学的症状及び体温に対する影響は認められなかった（参考 4.2.1.3.1　報告書番号 00200XH15.001、表 2.6.3.4）。マウス及びラットにおける Irwin の症状観察試験では、ラコサミド投与による行動プロファイルはマウス及びラット共に一致しており、質的には投与経路に関係なく同様であった。すなわち、ラコサミド投与により、鎮静（マウス及びラット：16 mg/kg 以上腹腔内投

与、ラット：64 mg/kg 以上経口投与）、よろめき歩行（マウス：8 mg/kg 以上腹腔内投与、ラット：16 mg/kg 以上腹腔内投与、ラット：64 mg/kg 以上経口投与）及び筋緊張の低下（マウス：16 mg/kg 以上腹腔内投与、ラット：8 mg/kg 以上腹腔内投与、ラット：16 mg/kg 以上経口投与）がみられ、更に高用量では振戦（マウス：32 mg/kg 腹腔内投与、ラット：64 mg/kg 腹腔内投与、256 mg/kg 経口投与）及び体温低下（マウス及びラット：32 mg/kg 以上腹腔内投与、ラット：256 mg/kg 経口投与）等がみられた（参考 4.2.1.3.2　報告書番号 D00.271/2/A、表 2.6.3.4）。ラットにおける経口投与によるもう 1 つの Irwin 試験では、25 mg/kg 以上で自発運動の低下、体部及び腹部の筋緊張の低下がみられた（4.2.1.3.3　報告書番号 20000379P、表 2.6.3.4）。これらの動物での筋緊張の低下は日本人における予定最高用量 200 mg を 1 日 2 回経口投与したときと同等の血漿中濃度を示す用量から認められた（動物での血漿中濃度は表 2.6.7.3 参照）。ラコサミドはマウス及びラットの腹腔内投与によるロータロッド試験で悪影響を示した（参考 4.2.1.3.2　報告書番号 D00.271/2/A、表 2.6.3.4）が、運動機能に対する安全域は、同じスクリーニングで試験された他の抗てんかん薬と比較し、同等又はより広かった（参考 4.2.1.1.1　報告書番号 NO1-NS-4-2311、表 2.6.3.2A）。

薬理、安全性薬理及び毒性試験ではマウス、ラット及びイヌ等の異なった動物種においてラコサミド投与によりけいれんが認められた。このことは、ラットにおける PTZ 誘発けいれんに対する作用を調べる試験でラコサミドの毒性用量においてもけいれん誘発作用がみられなかったこととは、明らかに異なっている。フェニトイン、ガバペンチン及びカルバマゼピンのような異なった作用機序を有する主な抗てんかん薬の治療用量を超えた高用量では、けいれん誘発作用を示すことが知られており、注意すべき重要なことである[13, 14]。抗てんかん薬の治療量を超えた用量でみられるけいれん誘発作用のメカニズムとして、抑制性介在ニューロンの活性閾値の上昇による制御の低下が考えられる。部分発作の患者の中には、新規抗てんかん薬（例えば、トピラマート、レベチラセタム、tiagabine）が治療に加えられた際に、発作が増加した経験をもつ患者も観察されている。しかし、このような発作の増加はプラセボと比較し、必ずしも薬物で多いわけではない[15]。部分発作患者（Pool S1）における発作に関連した「治療により発現した有害事象（TEAE）」の概要では、プラセボ群及びラコサミド投与群で発現頻度は同程度であることが示されている（5.3.5.3.2、Integrated Summary of Safety　6.13.1.1 項　p298）。

以上、中枢神経機能及び行動に対する安全性薬理試験の結果、ラコサミドは既存の抗てんかん薬と質的に類似した神経薬理学的プロファイルを有し、また他の Na^+チャネル阻害作用による抗てんかん薬と同等又はより広い安全域を有していることが示された。

（2）　心血管系に及ぼす影響

1）　*In vitro* 試験

ラコサミドでは単離したイヌのプルキンエ線維において、90%活動電位持続時間（APD_{90}）の有意な短縮（APD_{90}：50 µmol/L で 15%）及び活動電位の立ち上がり速度（V_{max}）の低下傾向（V_{max}：50 µmol/L で 9%）が認められた（4.2.1.3.6　報告書番号 20000377P、表 2.6.3.4）。イヌ又はモルモットの単離心室筋細胞においては、それぞれラコサミド 10 又は 50 µmol/L で活動電位持続時間のわずかな短縮がみられた（参考 4.2.1.3.7　報告書番号 A8、参考 4.2.1.3.8　報告書番号 9496、表 2.6.3.4）。

ラコサミド 50 µmol/L（12.5 µg/mL）では、チャイニーズハムスター卵巣細胞に発現させた組換え Na^+チャネルにより介在される Na^+電流の阻害は約 10%であった（参考 4.2.1.3.10　報告書番号 E-01-014-001、表 2.6.3.4）。ヒト胎児腎臓細胞に発現させた組換え Na^+チャネルにおいても用量依存的な阻害作用［50%阻害濃度（IC_{50}）：293 µmol/L］が認められたが、その阻害作用は約 70%で横ば

い状態となり不完全であった（参考 4.2.1.3.9　報告書番号 011119.TDA、表 2.6.3.4）。このときの IC_{50}（293 µmol/L）はラコサミドのヒト（アジア人）に予定最高用量 200 mg を 1 日 2 回投与時のヒト血漿中濃度の情報［日本人の体重あたりの用量は 60 kg を用いて算出、定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max, ss}$）= 12.0 µg/mL（48 µmol/L）（CV% : 16.8）の約 6 倍に相当する。これらの試験系では、使用依存性の阻害が認められた。ヒト心房筋細胞では、過分極膜電位におけるラコサミドの Na^+電流阻害は認められなかった。しかし、-70 mV まで脱分極した膜電位では、Na^+電流の著しい用量依存的な減少が認められ、その IC_{50} は 67.5 µmol/L であり、5000 µmol/L では完全な阻害が認められた（参考 4.2.1.3.11　報告書番号 SB01D01、表 2.6.3.4）。より脱分極した膜電位におけるより強い阻害作用及び組換え Na^+チャネルにおける陽性の使用依存性から、ラコサミドは不活性化型コンフォメーションの心臓 Na^+チャネルと相互作用することが示唆され、そのことは神経細胞の Na^+チャネルでの知見と一致している。例えば虚血性心疾患や糖尿病では心筋細胞膜に軽度の脱分極を伴った病的状態がみられることがある。

心臓 Na^+チャネルの緩徐な不活性化作用は、神経細胞 Na^+チャネルに非常に類似している骨格筋 Na^+チャネルと比べ、作用の弱いことが示された。ラコサミドによる組換え心臓 Na^+チャネルの不完全な阻害は、心臓 Na^+チャネルでも同様に、緩徐な不活性化を選択的に促進させることを示している。

ラコサミド 5000 µmol/L によるヒト心房筋細胞の L 型 Ca^{2+}電流の阻害はわずか（9.9%）であった（参考 4.2.1.3.11　報告書番号 SB01D01、表 2.6.3.4）。ラコサミド 500 µmol/L までの濃度でモルモット心室筋細胞の L 型 Ca^{2+}電流に対する作用はみられなかった（4.2.1.3.12　報告書番号 LPT 15066/01、表 2.6.3.4）。hERG チャネルを介在する K^+電流に対してはラコサミド 3000 µmol/L の高濃度で極わずかな阻害（7%）が認められたのみであった（4.2.1.3.13　報告書番号 020316.TDA、表 2.6.3.4）。

ラコサミドはヒト（アジア人）における予定最高用量である 200 mg を 1 日 2 回経口投与したときの定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max, ss}$）の平均値 48 µmol/L（12.0 µg/mL、CV% : 16.8）と同程度の濃度で、心臓組織における活動電位持続時間の短縮及び単離細胞における Na^+電流に対する阻害作用を示した。Na^+電流に対する作用は膜電位に依存し、より脱分極した電位でより強い阻害作用を示した。組換えヒト Na^+チャネルでは、陽性の使用及び頻度依存性がみられたが、プルキンエ線維では検討された試験条件下で頻度依存性は認められなかった。心臓イオンチャネルに対するこれらの試験結果は、緩徐な不活性化の増強を介した Na^+チャネルの阻害がプルキンエ線維の活動電位の形状の変化として現れることを示唆している。

2）　*In vivo* 試験

高血圧自然発症ラットでは、ラコサミド 100 mg/kg の経口投与により血圧及び心拍数に対する作用は認められなかった（参考 4.2.1.3.15　報告書番号 A6、表 2.6.3.4）。麻酔イヌにおける試験では、ラコサミドを静脈内投与 2～5 分後の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）と考えられる時点で持続性の短い血圧低下作用が認められた（参考 4.2.1.3.19　報告書番号 20000376P、表 2.6.3.4）。このイヌにおける血圧低下作用はラコサミドの血漿中濃度 5.8～22.6 µg/mL から発現し、ヒト（アジア人）に予定最高用量である 200 mg を 1 日 2 回経口投与したときの定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max, ss}$）の平均値 12.0 µg/mL（CV% : 16.8）と近似の濃度であった。ラコサミド投与後、軽度であるが有意な血圧の低下は、末梢血管抵抗に明らかな変化は認められないことより、血管に対する作用ではなく、心抑制作用によると考えられた。心抑制作用は主に収縮期左心室圧、左心室内圧上昇速度及び心拍出量の低下で示されるように収縮性の低下により特徴づけられ、日本人における予定最高用量

での血漿中濃度相当で、それぞれ 7～9%、12～17%及び 6～7%の低下がみられ、これらの作用は、PR 間隔及び QRS 幅のそれぞれ 4～6%及び 8～11%の延長を伴っていた。この変化は用量依存的で、麻酔イヌにおけるラコサミドの全ての血行動態試験において一貫してみられた。少数例の麻酔イヌを用いてラコサミドのより高用量（15～45 mg/kg）での作用について検討した。これらの初期の試験では AV ブロック及び AV 解離のような、更に重篤な伝導障害が認められた。AV 解離は著しい血圧低下及び心拍出量の低下を伴っていた（参考 4.2.1.3.16　報告書番号 0247DH15.001、参考 4.2.1.3.17　報告書番号 0247DH15.002、参考 4.2.1.3.18　報告書番号 0247DH.15.003、表 2.6.3.4）。これらの試験結果から、ラコサミドの心電図（ECG）への影響は用量依存的な傾向が認められたが、例数が少ないため統計処理は実施しなかった。

イヌでみられた心臓伝導及び血行動態パラメータに対する作用はサルにおいても 30 mg/kg の静脈内投与で認められたが、少数例の試験のため用量依存性は確立できなかった（参考 4.2.1.3.20　報告書番号 0247XH15.004、表 2.6.3.4）。

Na^+チャネルの緩徐な不活性化の選択的な促進は新規の作用機序であり、比較可能な参考となる化合物のデータは無い。緩徐な不活性化の増加を示す自然発生の Na^+チャネル突然変異体は長い QT 間隔又は AV ブロックを示すブルガダ症候群のような心疾患と関連している。しかし、これらの突然変異体は選択的で緩徐な不活性化に影響を及ぼすだけでなく、異なる機序で急速な不活性化にも影響を及ぼす。また、突然変異体における作用は Na^+チャネル開口の薬理学的調節と直接的に比較できない。

PR 間隔及び QRS 幅の延長は動物での *in vivo* 試験で認められた。軽度であるが用量依存的な平均 PR 間隔の延長はラコサミドのヒトの臨床試験において一貫して観察された。しかし、無症候性第 1 度 AV ブロック以外、ラコサミド投与に関連した特異的な心臓作用は確認されなかった（2.7.2.3.8.1 項、5.3.4.1.1、報告書番号 SP640）。

血圧に影響を与える可能性のある自律神経作動薬（エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、アセチルコリン、ヒスタミン）とラコサミドとの相互作用について、イヌを用いて検討した。その結果、血圧に対する相互作用は認められないことが示された（参考 4.2.1.3.21　報告書番号 0234DH15.001、参考 4.2.1.3.22　報告書番号 0234DH15.002、表 2.6.3.4）。摘出回腸標本を用いた試験においても平滑筋収縮に対する自律神経作動薬との相互作用は認められなかった（4.2.1.3.24 報告書番号 20000381P、表 2.6.3.4）。

要約すると、ラコサミドの日本人における予定最高用量の投与により到達する血漿中濃度（48 µmol/L、CV% : 16.8）から、*in vitro* での心臓組織における活動電位持続時間及び単離細胞における Na^+電流に対し、影響が認められた。Na^+電流に対する作用は膜電位に依存し、より脱分極した状態でより強い阻害が認められたことより、心筋虚血のような病的状態でラコサミドが作用する可能性が示唆された。麻酔動物における *in vivo* 試験では、ラコサミドは用量依存的な心抑制作用を示し、更に PR 間隔及び QRS 幅を延長した。これらの作用は日本人における予定最高用量の投与でみられる血漿中濃度で認められた。

3)　Na^+チャネルの緩徐な不活性化の促進作用から予測される潜在的副作用

ラコサミドは神経細胞だけでなく心臓細胞においても Na^+電流を阻害した。このため、心臓伝導に対する作用は予測されることであり、事実、麻酔イヌ及び麻酔サルを用いた *in vivo* 試験において確認されている。非臨床モデルにおいて、急速な不活性化を介して心臓 Na^+電流を阻害するフェニトイン、ラモトリギン及びカルバマゼピンのような薬剤と同様の作用が、ラコサミドにおいても認

められた。例えば、カルバマゼピン、フェニトイン及びラモトリギンはモルモットのプルキンエ線維において活動電位（AP）持続時間及び活動電位最大立ち上がり速度（V_{max}）を低下させることが報告されている[16, 17]。麻酔イヌにおけるカルバマゼピンの心抑制作用[18]、イヌにおけるフェニトインの血圧低下作用及び陰性変力作用[19, 20]がそれぞれ報告されている。

心臓 Na^+チャネルの緩徐な不活性化により Na^+電流を完全に阻害することはできないことが報告されている[21, 22]。これは長く心臓活動電位が持続している間、過剰な不活性化から心筋細胞を守る適応性であると考えられているが、緩徐な不活性化の選択的促進剤によるこの部分的阻害の心臓作用へのインパクトは知られていない。

（3） 呼吸器系に及ぼす影響

ラットにおける全身プレチスモグラフ法を用いた試験においてラコサミドの 75 mg/kg までの経口投与では、呼吸器系に対する作用は認められなかった（4.2.1.3.23　報告書番号 20000378P、表 2.6.3.4）。ラットの経口投与による Irwin 試験（50 mg/kg 以上）及びラットの毒性試験（100 mg/kg 以上）で呼吸困難がみられたが、プレチスモグラフでは呼吸に対する作用は認められなかったことから、ラコサミド投与との関連はないと考えられた。呼吸に関する臨床での有害事象は多くは報告されていない。

（4） 腎臓及び消化器系に及ぼす影響

ラットを用いた試験では、ラコサミド（30 mg/kg、経口）は投与後 6 時間までの尿量、Na^+及び K^+イオン排泄に対し影響を示さなかった（参考 4.2.1.3.15　報告書番号 A6、表 2.6.3.4）。ラット及びイヌの反復投与毒性試験では、尿量の増加及び尿成分の希釈がみられたが、これらの試験における動物の肉眼的及び病理組織学的検査では、関連性のある腎障害はみられなかった（2.6.6.3(2)及び 2.6.6.3(3)項）。

ラコサミドの *in vitro* での消化管機能に対する作用をモルモットの摘出回腸標本を用いて検討した結果、ラコサミドは 150 µmol/L までの濃度で、アセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮に対する有意な作用は示さなかった（4.2.1.3.24　報告書番号 20000381P、表 2.6.3.4）。したがって、鎮痙作用又は収縮刺激性は予期されない。

一方、ラットにおける *in vivo* 消化管輸送能の試験ではラコサミド 1 mg/kg の経口投与で消化管輸送距離の減少（7%）がみられ、25、50 及び 75 mg/kg では 27～28%の低下を示した（4.2.1.3.25　報告書番号 20000380P、表 2.6.3.4）。この結果から、臨床においてラコサミド投与により便秘を誘発する可能性が示唆された。毒性試験では消化管輸送の低下を示す作用はみられなかったが、軟便が観察された。

消化管に関連した副作用が臨床試験で一般に報告されている。上述した副作用に加え、嘔気・嘔吐もみられたが、これらは中枢神経系由来の可能性も考えられる。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

ラコサミドと既存の抗てんかん薬であるフェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリギン、トピラマート、ガバペンチン及びレベチラセタムの併用による 6 Hz てんかんモデルにおける抗けいれん作用に対する相互作用をマウスで検討した（4.2.1.4.1　報告書番号 9928、表 2.6.3.5）。

その結果、カルバマゼピン、ラモトリギン、トピラマート又はレベチラセタムとの併用では相乗作用、バルプロ酸又はフェニトインでは相加作用又は相乗作用の傾向、ガバペンチンでは相加作用又は相乗作用がみられた。一方、運動協調性に併用の影響はみられなかった[23)]。また、ラコサミドはラットのコバルト／ホモシステイン誘発てんかん重積モデルにおいて、ラコサミドはジアゼパムと相乗効果がみられ、ジアゼパム存在下ではラコサミドの ED_{50} は 91.5%減少した（参考 4.2.1.1.9　報告書番号 A1、表 2.6.3.2）。

2.4.3 薬物動態試験

全ての重要な非臨床試験において、ラコサミドの血漿中濃度測定は GLP に準拠し、選択的かつ高感度な液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS）又は液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）により実施した。^{14}C-標識ラコサミドを用いた経口投与及び静脈内投与における薬物動態試験は GLP に準拠して実施した。その他、「医薬品開発における薬物代謝／薬物相互作用試験：*In vitro* 試験」ガイダンス［米国食品医薬品局（FDA）、1997 年］に従って実施した。毒性試験における全身曝露は ICH ガイドライン S3A（1994 年）に従って評価した。

代謝的に安定な位置を放射性標識した ^{14}C-ラコサミドを薬物動態試験に使用した。放射性標識体の放射化学的及び化学的純度は少なくとも 95%であった。試験に用いた動物種では、ラコサミドの血漿中からの消失はヒトよりも速かった。したがって、トラフ濃度を C_{max} と比較した場合、ラコサミドの血漿中濃度の変動は動物でより大きく、特にイヌで大きかった。

ヒトの主要代謝物である O-脱メチル体（SPM 12809）のマウス、ラット及びイヌ血漿中濃度は、選択的かつ高感度な LC-MS 法により定量した。分析法バリデーション試験及び濃度測定試験は基本的に GLP に準拠して実施した。

ヒトにおける微量代謝物であり溶液製剤中の分解物でもある脱アセチル体（SPM 6912）のマウス血漿中濃度は GLP に準拠して測定した。

ラコサミドの吸収、分布、代謝、排泄はマウス（CD-1）、ラット［Sprague-Dawley（SD）又は Lister Hooded］、ウサギ［ニュージーランドホワイト（NZW）］及びイヌ（ビーグル）を用いて検討した。メラニン親和性を含めた組織分布の評価には雄の有色ラットを使用し、胎盤通過性は妊娠ラットを用いて検討した。

その他の薬物動態に関する情報は、反復投与毒性試験で使用された動物種である、マウス（CD-1）、ラット（SD）、ウサギ（NZW）及びイヌ（ビーグル）から得た。薬物動態に関するデータは、コンコミタントトキシコキネティクス試験又は特別に計画された試験から得た。

ラコサミドの代謝を評価するために、*in vitro* のモデルを使用した。代謝物のプロファイリングはマウス（肝細胞のみ）、ラット、ウサギ（肝細胞のみ）、イヌ、サル（ミクロソームのみ）又はヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞試料を用いて実施した。ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞での代謝回転が低く、チトクローム P450（CYP）反応の表現型解析は検討できなかったが、組換えヒト CYP アイソフォームを用いた検討により、ラコサミドは CYP3A4、2C9 及び 2C19 により代謝されることが示された。

ラコサミドの薬物相互作用を検討するため、ヒト肝細胞、組換えヒト CYP アイソフォーム及び Caco-2 細胞単層膜［P-糖たん白質（Pgp）輸送及びジゴキシン輸送への影響含む］を用いた *in vitro* 試験を実施した。また、*in vitro* における各種動物の血漿たん白結合率を評価した。

ラコサミドは *R*-光学異性体である。ラット血漿及びイヌ尿を分析した結果、*S*-光学異性体への生体内変換は認められなかった（4.2.2.2.7　報告書番号 0699/023、表 2.6.5.9C、4.2.2.2.11　報告書番号 LPT 15654/02、表 2.6.5.4C）。更に、代謝過程において分子のキラル中心が攻撃されることがないため、ラセミ化は起こらないと考えられる。

2.4.3.1　吸収

（1）　単回投与後の吸収

^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg を経口投与したときの吸収率の平均値は雄ラットで 94.0%、イヌで 77.2～91.4%であった。マウス、ラット及びイヌでの血漿中濃度-時間推移は雌雄で同様であった。マウス、雌ウサギ及びイヌでは、血漿中放射能濃度は投与後 2 時間以内に最高濃度（C_{max}）に達した。マウス、雌ウサギ及びイヌに ^{14}C-ラコサミドをそれぞれ 20、12.5 及び 10 mg/kg 投与すると、投与後 24 時間の平均血漿中濃度は C_{max} の 5%以下まで低下した。ラットでは、吸収及び消失速度が若干遅く、投与後 1～4 時間の間に C_{max} に達した。ラットの 24 時間後の平均血漿中濃度は ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg 投与では C_{max} の 5～8%、40 mg/kg 投与では 12～15%であった。10 mg/kg の用量に標準化した全身曝露量すなわち時間 0 から濃度定量可能最終時点までの曲線下面積（AUC_{last}）は、全ての動物種で比較的近く、40～150 μg eq･h/mL の範囲であった。また、標準化した C_{max} は 4.3～15.1 μg eq/mL の範囲であった（2.6.4.3 (1)項、4.2.2.2.1　報告書番号 699/46、表 2.6.5.3A、4.2.2.2.5　報告書番号 F212、表 2.6.5.3D、4.2.2.2.6　報告書番号 699/47、表 2.6.5.3E、4.2.2.2.7　報告書番号 0699/023、表 2.6.5.3F、4.2.2.2.8　報告書番号 0699-069、表 2.6.5.3G、4.2.2.2.9　報告書番号 F232、表 2.6.5.3H 及び 4.2.2.2.10　報告書番号 699/48、表 2.6.5.3I より標準化した AUC_{last} 及び標準化した C_{max} を算出した）。ヒト被験者（日本人）では、ラコサミド 10 mg/kg の用量に標準化した AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 355 μg･h/mL 及び 19.1 μg/mL であった（2.7.2.2.3.4 項、5.3.3.3.6　報告書番号 SP1046）。

^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg をラット及びイヌに静脈内投与したときの血漿中放射能濃度-時間推移は雌雄で同様であった。また、その推移は経口投与の T_{max} 後の推移と類似していた（4.2.2.2.5　報告書番号 F212、表 2.6.5.3D、4.2.2.2.9　報告書番号 F232、表 2.6.5.3H、4.2.2.2.10　報告書番号 699/48、表 2.6.5.3I）。

（2）　反復投与後の吸収

げっ歯類への反復経口投与では、用量増加に伴うラコサミドの C_{max} 及び曲線下面積（AUC）の増加は比例関係よりも低かった（2.6.4.3 (2) 1) 項、表 2.6.4.3-4、2.6.4.3(2) 2) 項、表 2.6.4.3-6）。一方、ウサギ及びイヌへの反復経口投与では、ラコサミドの全身曝露は、ほぼ線形動態を示した（2.6.4.3 (2) 3) 項、表 2.6.4.3-8、2.6.4.3 (2) 4) 項、表 2.6.4.3-9）。マウス、ラット及びイヌでは、全身曝露量に性差は認められず、反復投与による蓄積性も認められなかった。ラコサミドをラットに 7 日間反復経口投与したときに、肝ミクロソームたん白質及び CYP 濃度に変化はなく、CYP1A 及び CYP2B の活性にも影響はなかった（参考 4.2.1.1.1　報告書番号 NO1-NS-4-2311、表 2.6.5.12F）。

2.4.3.2　分布

（1）　組織分布

マウス、ラット及びイヌに ^{14}C-ラコサミドを単回経口投与したとき、放射能は組織全体に速やかに、広範に分布し、特に肝臓及び腎臓等、代謝又は排泄に関わる臓器中濃度が最も高かった。それ以外の組織では、マウスの涙腺及び歯髄、ラットの骨膜、食道壁、歯根膜、精嚢及び凝固腺、イヌの精巣上体でも組織内濃度が高かったが、毒性試験において関連する有害な影響は認められなかった。全般的に、放射能濃度は投与後の早い時間（0.5、1 又は 4 時間）にその最高値に達した後、ゆっくりと減少した。最終測定時点では、放射能濃度は最高値の 12%未満に低下した。放射能がいずれかの組織に特異的に結合する証拠は得られなかった（2.6.4.4 (1)項、4.2.2.2.1　報告書番号 699/46、表 2.6.5.5A、4.2.2.2.5　報告書番号 F212、表 2.6.5.5B、4.2.2.2.10　報告書番号 699/48、表 2.6.5.5D）。

有色ラットでは、メラニンへの顕著な結合は認められなかった（4.2.2.3.1　報告書番号 699/17、表 2.6.5.5C）。また、骨髄への移行が認められ、マウスの小核試験において適切な曝露が行われたことが確認された。

生殖発生毒性試験の解釈に重要な情報として、ラコサミドを妊娠ラットに投与すると胎盤を通過し、胎児が曝露されることが明らかとなった（4.2.2.3.4　報告書番号 699/15、表 2.6.5.7A）。また、授乳ラットに ^{14}C-ラコサミドを投与すると、ラコサミド由来の放射能が乳汁中に排泄され、乳汁を介して哺育児が曝露された（4.2.2.3.4　報告書番号 699/15、表 2.6.5.7B、表 2.6.5.7C）。

ラットにおける脳中の放射能濃度は血漿中濃度と同オーダーであった。脳の部位による放射能分布の差はほとんどなかった（4.2.2.2.7　報告書番号 0699/023、表 2.6.5.8）。

（2）　血漿たん白結合

^{14}C-ラコサミドの *in vitro* における血漿たん白結合率は、マウス、ラット及びヒト共に低く、結合率はそれぞれ 6.2、5.1 及び 6.1%であった。イヌでは、血漿たん白結合率がやや高く 16.5%であった。^{14}C-ラコサミドの血球分配率はマウス、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 49、44、47 及び 54%であった。対応する血液／血漿比は、それぞれ 1.01、0.99、0.87 及び 0.98 であった。マウス、ラット及びヒトでは 1.5～60 μg/mL の範囲において、血漿たん白結合率及び血球分配率に濃度依存性は認められなかった。イヌではラコサミド濃度の上昇に伴う血漿たん白結合率の若干の飽和現象が認められ、最低濃度において血球分配率がやや低かった（2.6.4.4 (2)項、4.2.2.3.2　報告書番号 699/016、表 2.6.5.6A）。臨床試験での血漿たん白結合率についても同様の結果が得られ、ラコサミドの血漿たん白結合率は 15%未満であった（2.6.4.4 (2)項、4.2.2.3.3　報告書番号 NCD2141、表 2.6.5.6B、2.7.2.2.1.1 項、5.3.2.1　報告書番号 9827351）。

2.4.3.3　　代謝

In vitro 及び *in vivo* で確認されたラコサミドの代謝物の構造を図 2.4.3-1 に示した。

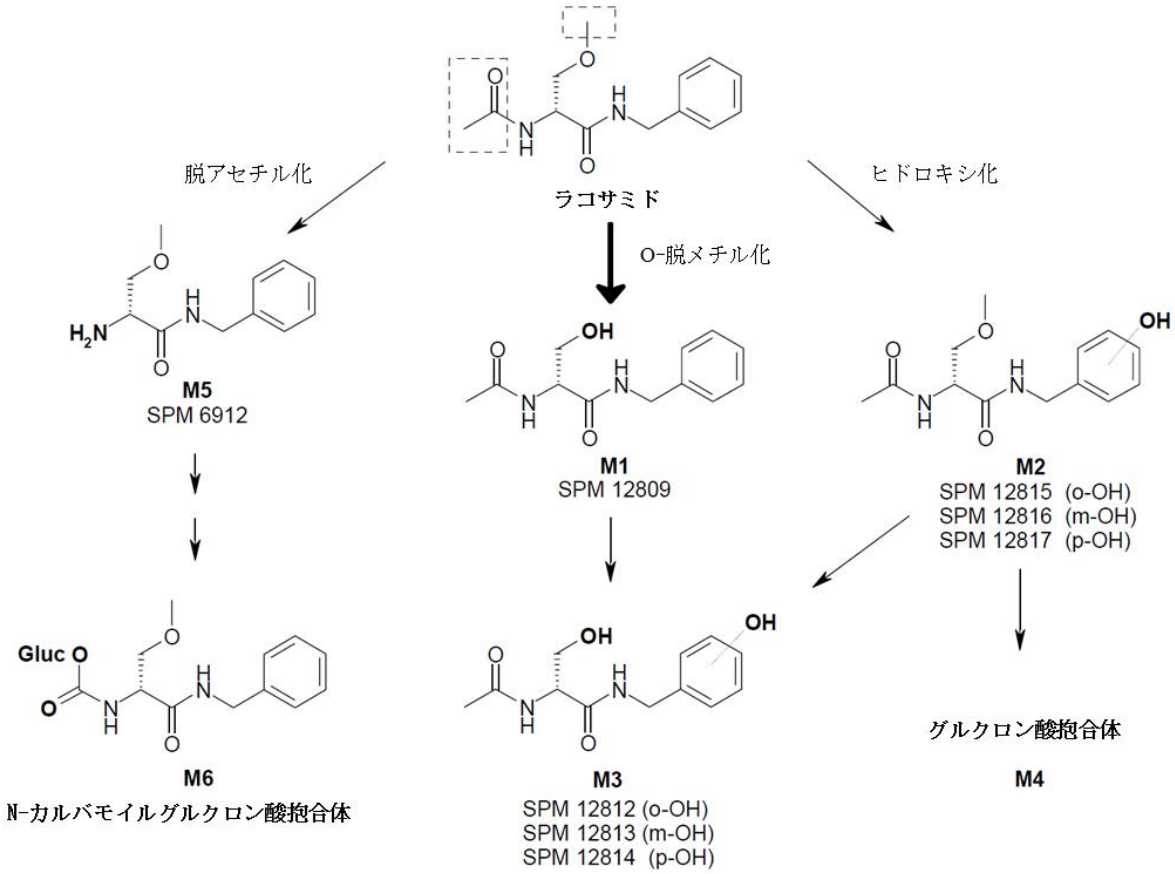


図 2.4.3-1　*In vitro* 及び *in vivo* で確認されたラコサミドの代謝物

（1）　*In vitro* 代謝

ラット、イヌ及びサルの肝ミクロソーム存在下でラコサミドはゆっくりと代謝され、少数の微量極性ピークが同時に生成した。ラコサミドはベンジル環のヒドロキシ体と O-脱メチル体 SPM 12809 の両方に代謝された。ラット、イヌ及びサルの代謝物プロファイルには、大きな種差は認められなかった。ヒト肝ミクロソームにおけるラコサミドの代謝は確認できなかった（4.2.2.4.5　報告書番号 9818851、表 2.6.5.10A）。

^{14}C-ラコサミドを用いた検討において、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝臓から得られた新鮮肝細胞の懸濁培養液では、ウサギ、イヌ及びヒトの代謝回転は低く、マウス及びラットの肝細胞で代謝がより活発であった。試験動物種全体で合計 3 種類の代謝物（構造決定）と合計 2 種類の微量極性代謝物（構造未決定）が検出され、それぞれの動物では構造が決定された 2 種類の代謝物が認められた。SPM 12809 は全ての動物種で共通して認められた。脱アセチル化はマウス及びヒトで認められ、ヒドロキシ化はラット、ウサギ及びイヌで認められた。抱合（第 II 相代謝）はいずれの動物種でも認められなかった（4.2.2.4.6　報告書番号 0699/025、表 2.6.5.10B）。

^{14}C-ラコサミドをヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト CYP2C19 とインキュベーションすると合計 3 種類の主要代謝物が確認された。ヒト肝ミクロソームでは SPM 12809 及び SPM 6912（脱アセチル体）がそれぞれ最大 2.9 及び 1.9%を占めていた。組換えヒト CYP2C19 ミクロソームを用いると、2 種類の主要な代謝物 SPM 12809（最大 6.9%）及び極性代謝物（最大 7.7%）が確認された（4.2.2.4.7 報告書番号 688、表 2.6.5.10C）。ヒト肝ミクロソームの特異的阻害剤及び組換えヒト CYP アイソフォームを用いた検討の結果、SPM 12809 の生成に関与する主要な CYP アイソフォームは、CYP3A4

及び 2C9 であることが明らかとなった（4.2.2.4.8　報告書番号 NCD2005、表 2.6.5.10E）。これらの結果から、複数の CYP アイソフォーム（CYP3A4、2C9 及び 2C19）が *in vitro* における SPM 12809 の生成に関与していることが示された。ラコサミド、SPM 12809 及び SPM 6912 は雄ラット及びヒト肝の S9 画分中で安定であった（4.2.2.4.9　報告書番号 977、表 2.6.5.10F）。

結論として、ヒト肝細胞又はヒト肝ミクロソームのインキュベーション後に得られたクロマトグラム上のピークは全て、マウス、ラット、ウサギ又はイヌの生体試料のインキュベーションで得られたピークと一致した。ヒト生体試料中ではラコサミドの代謝回転が低いため、CYP 反応の表現型解析は検討できなかった。しかし、ヒト肝ミクロソームの特異的阻害剤及び組換えヒト CYP アイソフォームを用いた *in vitro* 試験から、ラコサミドの代謝を触媒できる分子種として、CYP3A4、2C9 及び 2C19 が同定された。CYP2C19 の低代謝能者及び高代謝能者を対象とした臨床試験（2.7.2.2.3.2 項、5.3.3.3.2　報告書番号 SP643）、CYP2C19 遺伝子型による日本人及び中国人の薬物動態パラメータへの影響を検討した臨床試験（2.7.2.2.3.4 項、5.3.3.3.6　報告書番号 SP1046）及び CYP2C19 阻害剤であるオメプラゾールの併用の影響を評価した臨床試験（2.7.2.2.4.5 項、5.3.3.4.7　報告書番号 SP863）において、ラコサミドの薬物動態は変化せず、臨床データから、ラコサミドの全消失に対する CYP2C19 の寄与は大きくないことが示唆された。SPM 12809 の生成は、CYP2C19 の低代謝能者では高代謝能者の約 70%に減少し、また、オメプラゾールの併用により約 60%減少したが、それぞれ完全には抑制されなかった。

（2）　*In vivo* 代謝

マウス、ラット、雌ウサギ及びイヌに ^{14}C-ラコサミドを単回経口投与したときの主要排泄経路は尿中であった。24 時間の採取で回収されたラコサミド由来放射能の 50%を超える量が尿中に認められ、糞中は 10%未満であった。マウス、ラット及びイヌでは、回収された放射能のそれぞれ 31、32/15（雌／雄）及び 8%が未変化体として尿中に排泄された。糞では、回収された放射能のそれぞれ 2、1 及び 0.9%が未変化のラコサミドとして確認された。雌ウサギでは、未変化体として投与量の約 15%が尿中に、約 2%が糞中に排泄された。いずれの動物種でも主要代謝物は SPM 12809 であった。マウス、ラット及びイヌでの SPM 12809 の排泄量に占める割合を計算した結果、尿中ではそれぞれ 32、39 及び 38%、糞中ではそれぞれ 3、0.7 及び 1%であった。雌ウサギにおける SPM 12809 の排泄率は、尿中で投与量の 19.9%、糞中で 0.6%であった。

動物種によって、その他の代謝経路も薬物の消失に関与していた。マウス尿では、脱アセチル体（SPM 6912）及び SPM 6912 のカルボキシル化後（すなわち N-カルバモイル体）のグルクロン酸抱合体が、回収された放射能のそれぞれ 5 及び 3%を占めていた。また、10%は 2 種類の微量極性代謝物に由来していた。ラット及びイヌの尿では、ヒドロキシ化が重要な役割を果たしており、p-ヒドロキシ体（SPM 12817）が排泄された放射能のそれぞれ 14 及び 7%を占めていた。ラットでは、更に、2 種類の極性代謝物が 8%を占めており、雄ラットでは加えて O-ヒドロキシメチル体のグルクロン酸抱合による代謝物が 5%を占めていた。イヌでは薬物代謝の主要経路は抱合であり、SPM 12817 のグルクロン酸抱合体及び O-ヒドロキシメチル体のグルクロン酸抱合体が、回収された放射能のそれぞれ 11 及び 2%を占めていた。また、ヒドロキシ体の硫酸抱合による代謝物が 7%を占めていた。雌ウサギの排泄物（0～48 時間）中代謝物（1%以上）として、SPM 12817 のグルクロン酸抱合体及び p-ヒドロキシ-O-脱メチル体（SPM 12814）がそれぞれ投与量の 4.1 及び 2.3%を占めていた。また、グルクロン酸抱合体のアグリコンである SPM 12817 と SPM 12816 は投与量の 5.8 及び 1.2%を、N-アセチル-O-メチルセリンアミド（SPM 14535）は投与量の 2.6%を占めていた。いずれの動物種にも、代謝経路に大きな性差は認められなかった（4.2.2.4.1　報告書番号 826、表 2.6.5.9A、

4.2.2.4.4　報告書番号 1106、表 2.6.5.9D）。同様のデータは、ラット及びイヌに ^{14}C-ラコサミドを経口投与及び静脈内投与した他の試験でも得られている（4.2.2.2.5　報告書番号 F212、表 2.6.5.9B、4.2.2.2.7　報告書番号 0699/023、表 2.6.5.9C、4.2.2.2.9　報告書番号 F232、表 2.6.5.9E）。ラコサミドのカルボキシ基の炭素又はベンジル基の炭素を放射性標識した ^{14}C-ラコサミドを用いた検討により、ラット尿中にセリンアミド誘導体の存在が示唆された（4.2.2.4.3　報告書番号 847、847-A1）。

マウス、ラット及びイヌの一部の血漿検体について、ヒトの主要代謝物である SPM 12809 を測定した結果、*in vivo* でこの代謝物が存在することが明らかとなった。SPM 12809 の全身曝露量には、動物種間、用量間及び雌雄に大きな差はなく類似性が認められた。マウス、ラット及びイヌにおける SPM 12809 の相対全身曝露量（ラコサミドの全身曝露量に対する%）は、C_{max} では 22～51%、AUC_{last} では 25～73%の範囲であった（2.6.4.5 (2) 2)項）。ヒト血漿中では、定常状態における SPM 12809 の相対全身曝露量は C_{max} 及び AUC 共に 20%未満であった（2.7.2.3.3 項、5.3.4.1.1　報告書番号 SP640、5.3.3.4.2　SP660、5.3.3.3.3　SP661）。

マウス血漿中における SPM 6912 のラコサミドに対する相対全身曝露量は 3～10%であった（2.6.4.5 (2) 2)項）。この代謝物はヒトの血漿中には検出されなかったが、尿中には認められた（5.3.3.1.6　報告書番号 SP619、4.2.2.7.1　報告書番号 A&M 02-066、表 2.6.5.9A）。

健康男性被験者に ^{14}C-ラコサミド 100 mg を単回経口投与及び静脈内投与したときの尿中に排泄された主要成分は、未変化体（投与量の 29～43%）及び SPM 12809（投与量の 19～40%）であった。その他、極性画分（投与量の 14～23%）が確認された。更に、SPM 6912 及びその N-カルバモイルグルクロン酸抱合体も少量（10%未満）認められた。微量ピーク（3%未満）は m-ヒドロキシ-O-脱メチル体（SPM 12813）、SPM 12814 及び SPM 12817 であった。ヒト血漿中には、未変化体（61～100%）、SPM 12809（8%未満）及び極性画分（0～2.2%）が確認された［2.7.2.3.3 項、5.3.3.1.6　報告書番号 SP619（Table 13.11～13.14）］。

結論として、ラコサミド未変化体及びヒトの主要代謝物 SPM 12809 は、マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿及び排泄物の主要成分でもあった。ヒトにおける全ての微量代謝物は、少なくとも検討した動物種のうち 1 種類で認められた。ヒト尿中には極性画分（投与量の約 20%）が検出された（2.7.2.3.3 項、5.3.3.1.6　報告書番号 SP619）。尿中の極性代謝物は動物においても確認された。

2.4.3.4　排泄

マウス、ラット、雌ウサギ、イヌ及びヒトは同様の排泄パターンを示し、放射能のほとんどは尿から回収された。ラットの呼気中にはごく微量の放射能が排出されたのみであることから、放射性標識位置は安定であったと考えられる。排泄速度はいずれの動物種も速く、投与量のほとんどは 48 時間以内に回収された。総回収率は全般的に 90%に近いか、それ以上であった。^{14}C-ラコサミド投与後の放射能の排泄経路と排泄速度は、雌雄で同様であり、経口投与と静脈内投与でも同様であった（4.2.2.2.1　報告書番号 699/46、表 2.6.5.13A、4.2.2.2.5　報告書番号 F212、表 2.6.5.13B、4.2.2.2.6 報告書番号 699/47、表 2.6.5.13C、4.2.2.2.7　報告書番号 0699/023、表 2.6.5.13D、4.2.2.2.8　報告書番号 0699-069、表 2.6.5.13E、4.2.2.2.9　報告書番号 F232、表 2.6.5.13F、4.2.2.2.10　報告書番号 699/48、表 2.6.5.13G、2.7.2.3.4 項、5.3.3.1.6　報告書番号 SP619）。

マウス、ラット、雌ウサギ（経口投与のみ）、イヌ及びヒトにラコサミドを経口投与又は静脈内投与すると、放射能は主に未変化のラコサミド（7～46%）及び O-脱メチル体 SPM 12809（10～33%）として排泄された（4.2.2.4.1　報告書番号 826、4.2.2.7.1　報告書番号 A&M 02-066、表 2.6.5.9A、4.2.2.2.5　報告書番号 F212、表 2.6.5.9B、4.2.2.2.7　報告書番号 0699/023、表 2.6.5.9C、4.2.2.4.4　報

告書番号 1106、表 2.6.5.9D、4.2.2.2.9　報告書番号 F232、表 2.6.5.9E、2.7.2.3.4 項、5.3.3.1.6　報告書番号 SP619）。

授乳ラットに ^{14}C-ラコサミドを投与すると、ラコサミドに由来する放射能が乳汁中に排泄された。平均乳汁／血漿比は 0.7～2.5 であった（4.2.2.3.4　報告書番号 699/15、表 2.6.5.7C）。

2.4.3.5　薬物動態学的薬物相互作用

（1）　ラコサミドの代謝に及ぼすチトクローム P450 多型の影響又は併用薬の影響

異種発現したヒト CYP2C19 とラコサミドをインキュベーションした結果、このアイソフォームはラコサミドの代謝を触媒する可能性が示唆された（4.2.2.4.7　報告書番号 688、表 2.6.5.10C）。CYP2C19 の低代謝能者群及び高代謝能者群にラコサミド 200 mg を 1 日 2 回投与した臨床試験において、定常状態におけるラコサミドの薬物動態パラメータは両群で同様であった。代謝物 SPM 12809 の定常状態における投与間隔内の AUC、定常状態における C_{max} 及び累積尿中排泄率は CYP2C19 の高代謝能者群と比較して低代謝能者群では約 70%減少した（低代謝能者群 n=3、高代謝能者群 n=8、2.7.2.2.3.2 項、5.3.3.3.2　報告書番号 SP643）。また、日本人及び中国人の健康男性被験者にラコサミド 100、200 及び 400 mg を単回経口投与したときの、用量及び体重で標準化したラコサミドの 0 時間から無限時間までの AUC 及び AUC_{last} は、CYP2C19 の高代謝能者（n=32）と比較し低代謝能者（n=16）でそれぞれ 16.8 及び 13.0%上昇した。ラコサミドの C_{max} は CYP2C19 の遺伝子型の影響を受けなかった。一方、SPM 12809 の標準化した AUC_{last} は、CYP2C19 の高代謝能者（日本人 n=19、中国人 n=13）と比較し低代謝能者で 73.6%（日本人、n=4）及び 71.4%（中国人、n=12）低下し、標準化した C_{max} は、80.0%（日本人）及び 74.3%（中国人）低下した（2.7.2.2.3.4 項、5.3.3.3.6　報告書番号 SP1046）。これらの結果は、CYP2C19 阻害剤であるオメプラゾールを用いた臨床薬物相互作用試験で得られたデータと一致していた。オメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときに、ラコサミド 300 mg 単回投与後の薬物動態には影響を与えなかったが、SPM 12809 の生成は約 60%減少した（n=34、2.7.2.2.4.5 項、5.3.3.4.7　報告書番号 SP863）。

結論として、CYP2C19 はヒト主要代謝物である SPM 12809 の生成に関与している。SPM 12809 の生成は、CYP2C19 の低代謝能者においても、CYP2C19 の強力な阻害剤を併用した被験者においても完全には抑制されなかった。3 種類の臨床試験において CYP2C19 の活性が低下した状態にも関わらずラコサミドの薬物動態がそれほど変化しなかったことから（報告書番号 SP643、SP1046 及び SP863）、ラコサミドの全消失に対する CYP2C19 の寄与はそれほど重要ではないと考えられる。

（2）　併用薬の代謝に対するラコサミドの影響

凍結保存した酵素誘導可能なヒト肝細胞に対して、ラコサミドは 50 及び 500 µmol/L（ヒト平均 C_{max} の 1 及び 10 倍）の濃度で、CYP アイソフォーム 1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 の酵素活性を誘導しなかった（4.2.2.4.10　報告書番号 BA 555-02、表 2.6.5.12A、4.2.2.4.11　報告書番号 732、表 2.6.5.12B）。

ラコサミドは、100 µmol/L（25 µg/mL）の濃度で、ヒト肝細胞の CYP アイソフォーム 1A2、2A6、2C9、2D6、2E1 及び 3A4 の活性を阻害しなかった。一方、CYP2C19 の活性は 60%阻害された（4.2.2.4.12 報告書番号 M1999-057、表 2.6.5.12C）。

別の試験では、組換えヒト酵素を用いて、ラコサミド及びその主要代謝物 SPM 12809 の CYP アイソフォーム 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5 に対する阻害作

用を検討した。ラコサミドについては 40000 µmol/L（10 mg/mL）、SPM 12809 については 10000 µmol/L（2.3 mg/mL）の濃度まで試験を行った結果、ラコサミド及び SPM 12809 共に、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2D6 及び 2E1 に対する阻害作用はないか、あってもわずかであった。一方、ラコサミドの CYP2C19、3A4、2C9 及び 1A1 に対する IC_{50} 値は、それぞれ 1800、2800、10200 及び 47800 µmol/L（450、700、2550 及び 11950 µg/mL）であった。また、ラコサミド及び SPM 12809 の CYP3A5 阻害の IC_{50} 値は、それぞれ 3.31 及び 6.20 mmol/L（830 及び 1460 µg/mL）であった。これらの阻害濃度はヒト（アジア人）に 200 mg を 1 日 2 回経口投与したときの定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max, ss}$）の平均値 12.0 µg/mL（CV% : 16.8）（5.3.3.3.3　報告書番号 SP661）の 37.5 倍より高い濃度であることを考えると、*in vivo* において、ラコサミドが、試験した CYP アイソフォームの基質となる併用薬との間で薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられる（4.2.2.4.13　報告書番号 BA 481-03、BA 481-03-A1、表 2.6.5.12D、4.2.2.4.14　報告書番号 865、表 2.6.5.12E）。

In vitro データとの関連性を示すため、最も低い阻害濃度［IC_{50} = 1.8 mmol/L（450 µg/mL）］を示した CYP アイソフォームである CYP2C19 の基質を臨床薬物相互作用試験での併用薬として選定した。ラコサミド 300 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態において、CYP2C19 の基質であるオメプラゾール 40 mg 単回投与時の薬物動態は影響を受けなかった。以上のことから、ラコサミドは CYP2C19 を阻害しないと考えられる（2.7.2.2.4.5 項、5.3.3.4.7　報告書番号 SP863）。

（3）　薬物輸送体に対する影響

ラコサミドは、Caco-2 細胞単層膜を介した輸送において、Pgp 及びその他の能動輸送体の基質ではなく、3 mmol/L（750 µg/mL）の濃度までジゴキシンの輸送を修飾しなかった（4.2.2.6.1　報告書番号 651、表 2.6.5.15）。

この結果は臨床薬物相互作用試験の結果と一致し、Pgp の基質であるジゴキシンの薬物動態はラコサミドとの併用によっても影響を受けなかった。これまでに実施された臨床試験におけるラコサミドの薬物動態データとの比較に基づくと、ジゴキシンの併用によってラコサミド及び SPM 12809 の薬物動態は臨床的な影響を受けないと結論付けられた（2.7.2.2.4.1 項、5.3.3.4.1　報告書番号 SP644）。

最近、ヒト *MDR1*（Pgp）遺伝子を導入した LLC-PK1 細胞及び MDCKII 細胞を用い、濃度平衡輸送分析法による *in vitro* の検討により、ラコサミドは Pgp の基質となることが示された [24)]。しかし、ラコサミドの血漿たん白結合率は低く、Caco-2 細胞単層膜の透過性が非常に高いことから、ラコサミドの薬物動態には受動拡散が大きく関わっており、Pgp による能動輸送の役割は低いことが示唆された。

2.4.4 毒性試験

毒性試験はマウス、ラット、ウサギ、モルモット及びイヌを用いて実施した。現行の ICH ガイドライン及びヒトにおける主要代謝物である O-脱メチル体（SPM 12809）が、これらの動物種で産生されることが *in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験又はトキシコキネティクス試験で示されたことから、動物種の選択が適正であると考えられた（2.4.3.3 項）。更に、マウス及びラットは薬理試験のモデル動物として用いている。局所刺激性試験にはウサギを用いた。これらの動物種（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）はいずれも CPMP/SWP/2145/00（医薬品の非臨床局所刺激性試験ガイダンスの注釈）ガイドラインで規定された試験の動物種と適合している [25]。表 2.4.4-1 に反復投与された重要な試験のデザインを要約した。試験期間は現行のガイドラインと一致しており、個々の試験には十分な動物数を確保した。臨床試験の曝露量との関連性を確立するために、*in vivo* 試験のほとんどで経口投与を選択した。静脈内投与用製剤の臨床試験をサポートするためにいくつかの静脈内投与毒性試験も実施した。ラコサミドの全ての動物種における全身曝露量はトキシコキネティクス試験により検討した（表 2.6.7.2）。

全ての重要な毒性試験は、GLP 及び試験実施時の ICH ガイドラインに従った試験計画書に基づいて実施した。全ての重要な反復投与毒性試験では陰性対照群を設定した。また、適切な陽性対照物質を用いることにより、一連の遺伝毒性試験及び免疫毒性試験の質を担保した。

表 2.4.4-1　反復投与された重要な試験のデザイン

報告書番号	動物種	動物数/群	投与経路	投与用量（mg/kg/日）	投与期間
LPT 13123/00（表 2.6.7.7A）	CD-1 マウス	10 M、10 F 18 M、 18 F：TK	経口	0、30、60、120、180	13 週間
LPT 13124/00（表 2.6.7.10A）	CD-1 マウス	50 M、50 F 15 M、15 F：TK	経口	0[a]、20、60、180	104 週間
148-235-merged（表 2.6.7.7B）	SD ラット	15 M、15 F 18 M、18 F：TK	経口	0、30、100、300	13 週間
LPT 13227/00（表 2.6.7.7C）	SD ラット	20 M、20 F 5 M、5 F：RP 10 M、 10 F：TK	経口	0、30、90、180	26 週間、 4 週間回復
LPT 13295/00（表 2.6.7.10B）	SD ラット	50 M、50 F 10 M、10 F：TK	経口	0[a]、40、80、160/180/200[b]	104 週間
6842-101（表 2.6.7.7D）	SD ラット	10 M、10 F	静脈内（急速）	0、12.5、25、50	2 週間（15 日間）
98865（表 2.6.7.7E）	ビーグル犬	4 M、4 F	経口（カプセル）	0、6、12、24	13 週間
LPT 13196/00（表 2.6.7.7F）	ビーグル犬	5 M、5 F 2 M、2 F：RP/TK	経口（カプセル）	0、5、10、20/25[c]	52 週間、 4 週間回復
98793（表 2.6.7.7G）	ビーグル犬	4 M、4 F	静脈内（急速）	0、4、8、16	2 週間
1108-003（表 2.6.7.12）	SD ラット	25 M、25 F	経口	0、25、70、200	M：交配前 28 日から交配期間中の 21 日間まで、 F:交配前 15 日から妊娠 17 日まで
1108-002（表 2.6.7.13）	NZW ウサギ	20 F	経口	0、6、25、12.5、25	妊娠 6～18 日
1108-004（表 2.6.7.14A）	SD ラット	25 F	経口	0、25、70、200	妊娠 7～哺育 20 日
NCD 2103（表 2.6.7.14B）	SD ラット	25 F	経口	0、50、100、200	妊娠 6～哺育 20 日
LPT 18602/04（表 2.6.7.15A）	幼若 SD ラット	10 M、10 F 10 M、10 F：RT[d] 6 M、6 F：RP 28 M、28 F：TK	経口	0、30、90、180	6 週間（出生後 7 日投与開始）、4 週間回復
LPT 20615（表 2.6.7.15B）	幼若ビーグル犬	4 M、4 F 4 M、4 F：RP	経口（カプセル）	0、3、10、25/30/35（1 日 1 回）、50/60/70（1 日 2 回）	33 週間（出生後 7～8 週齢で投与開始）、4 週回復
LPT 17962/04（表 2.6.7.17）	CD-1 マウス	10 M、10 F	経口	0、20、60、180	28 日間

F：雌；M：雄；SD：Sprague-Dawley；NZW：New Zealand White；RP：回復期間；RT：生殖毒性；TK：トキシコキネティクス

a - 陰性対照群 1 群（水道水）及び溶媒対照群 1 群（0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）を設定した。

b - 雌では高用量を投与 51 週に 160 から 180 mg/kg/日、投与 74 週に 180 から 200 mg/kg/日に増量した。

c - 雌雄共に高用量を投与 6 週に 20 から 25 mg/kg/日に増量した。

d - 1 群 10 例の追加動物は生殖機能の評価のために、約 12 週齢時に交配させた。

2.4.4.1　単回投与毒性試験

ラコサミドの単回経口投与毒性試験の結果、マウス及びラットにおけるおおよその 50% 致死量（LD_{50}）値はそれぞれ 383 及び 253 mg/kg であった。単回静脈内投与毒性試験の結果、マウス及びラットにおけるおおよその LD_{50} 値はそれぞれ 178 mg/kg 及び>100 mg/kg であり、経口投与よりも静脈内投与の方が低かった。高用量の一般状態の変化は、運動性低下、運動失調、腹臥位又は側臥位、正向反射の消失、筋緊張低下、後肢脱力、振戦、けいれん、呼吸困難、努力性呼吸及び散瞳等が認められ、中枢神経系におけるラコサミドの薬理作用に起因する可能性が考えられる。

マウス及びラット共、死亡する直前に呼吸困難、間代性けいれん又は側臥位が認められた。死因は剖検又は病理組織学的検査では明らかになっていないが、中枢神経系における薬理作用が被験物質投与に関連した死因であり、したがって、マウス及びラットの用量制限因子に該当すると考えられた（4.2.3.1.1　報告書番号 LPT 13121/00、4.2.3.1.2　報告書番号 LPT17963/04、4.2.3.1.3　報告書番号 LPT 17964/04 及び 4.2.3.1.4　報告書番号 18566-0-800、表 2.6.7.5）。

また、ビーグル犬の単回経口投与毒性試験を実施したが、用量が 15 mg/kg と低かったことから、経口投与による最大耐量試験（4.2.3.2.8　報告書番号 6842-103、表 2.6.7.6）の結果を以下に示した。

ビーグル犬の経口投与による最大耐量試験では、3 日間隔で 10、20 及び 40 mg/kg を漸増単回経口投与した。その結果、死亡例は認められなかった。また、10 mg/kg の単回投与では雌 1 例で嘔吐、20 mg/kg の単回投与では雄 1 例で嘔吐及び雌 1 例で不活発が認められた。投与した高用量である 40 mg/kg では、一般状態の変化として運動失調、振戦、嘔吐、強膜の充血及び粘液性又は変色した糞が認められた。イヌの経口投与による単回投与毒性試験では概略の致死量は>40 mg/kg と考えられた。

また、ビーグル犬の単回静脈内投与毒性試験は実施されておらず、別途、静脈内投与による最大耐量試験（4.2.3.2.13　報告書番号 6842-100、表 2.6.7.6）が実施されていることから、その結果を以下に記載した。

ビーグル犬の静脈内投与による最大耐量試験では、投与 1 日より 3 日間隔でそれぞれ 15、30、22.5 及び 5 mg/kg を漸増又は漸減単回静脈内投与した。その後、13 及び 14 日に 22.5 mg/kg/日を、15～17 日に 15 mg/kg/日を 1 日 1 回静脈内投与した。その結果、死亡例は認められなかった。15、30 及び 22.5 mg/kg 群で、一般状態の変化として運動失調、不活発、振戦、嘔吐及び流涎が認められた。加えて、22.5 及び 30 mg/kg ではけいれん及び虚脱が認められた。体重及び摂餌量は 22.5（2 日間連続投与）及び 30 mg/kg 群で減少した。イヌの静脈内投与による単回投与毒性試験では概略の致死量は>30 mg/kg と考えられた。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

（1）　げっ歯類

マウス及びラットの無毒性量はいくつかの反復経口投与毒性試験において 30 から 100 mg/kg/日の間で認められた。一般状態の変化の重篤度には用量依存性が認められ、C_{max}（投与後約 1 時間）付近で最も重度となり、翌日の投与前には完全に消失した。それらの症状は単回投与毒性試験でみられた症状と類似しており、筋肉弛緩、不活発、運動性低下、運動失調、正向反射の低下又は消失、腹臥位又は側臥位、四肢開脚、無関心、呼吸困難、多呼吸、緩徐呼吸、虚脱、振戦、けいれん、筋緊張亢進、体温低下、流涎過剰及び立毛等が認められた（2.6.6.3 項）。一般状態の変化の発現時間

と C_{max} との関連性から、これらの一般状態の変化は中枢神経系におけるラコサミドの薬理作用に主として関連していると考えられる。

ほとんどの試験の高用量群において、体重、体重増加量及び摂餌量のうち少なくとも 1 項目で有意な減少が認められた。

マウスの 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.2　報告書番号 LPT 13123/00、2.6.6.3 (1) 1) ii) a) 項、表 2.6.7.7A）において 2 例が死亡し、1 例では脾臓腫大（形質細胞増多症）及び他の 1 例では胸腺腫大（自然発生リンパ腫）がみられ、2 例の死因は被験物質投与によるものかあるいは自然発生リンパ腫によるものと考えられた。また、ラットの 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.5　報告書番号 148-235-merged、2.6.6.3 (2) 1) ii) a) 項、表 2.6.7.7B）で肺の暗色又はまだら斑等の所見が、早期に死亡した動物で認められた。しかしながら、死因は剖検及び病理組織学的検査によっても明らかではなかった。

ラットの 13 週間反復経口投与毒性試験において、有意で用量依存性のある肝臓重量の増加が全ての被験物質投与群で認められた。体重比重量に基づく割合は、30、100 及び 300 mg/kg/日群の雄でそれぞれ 6.6、14.6 及び 21.4%の増加、雌でそれぞれ 8.5、22.0 及び 44.3%の増加であった。血清アルカリホスファターゼ（ALP）活性の上昇（100 mg/kg/日以上の群）、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性の上昇（100 mg/kg/日以上の群の雌及び 300 mg/kg/日群の雄）及び血清総コレステロール及び中性脂肪の増加（100 mg/kg/日以上の群の雌）を伴っており、ラットでは肝臓が標的器官と考えられた。更に、電子顕微鏡検査では、細胞質内の粗面小胞体及びミトコンドリアの増生を伴う肝細胞の肥大がみられたが、肝細胞又は細胞内小器官の変性性変化は認められなかった（4.2.3.2.5　報告書番号 148-235 Drommer-2002、2.6.6.3 (2) 1) ii) a) 項、表 2.6.7.7B）。その他の剖検所見又は病理組織学的変化は観察されなかった。また、ラットの 2 年間のがん原性試験では、52 週間進行した時点で ALT 活性は基準域に回復し、活性の上昇は一過性の変化であった（4.2.3.4.1.2 報告書番号 LPT 13295/00、2.6.6.5 (2) 項、表 2.6.7.10B）。結論として、ラット肝臓への影響は毒性学的意義が低い所見と考えられた。

ラットの試験では、一貫した性差は認められなかった。ラットの 30 日間及び 26 週間反復経口投与毒性試験では、全身曝露量が雄ラットよりも雌ラットでわずかに高い結果を反映して、雌ラットの方が影響を受け易いと考えられた（参考 4.2.3.2.3　報告書番号 CHV-148-234、2.6.6.3 (2) 1) i) b) 項、表 2.6.7.6 及び 4.2.3.2.6　報告書番号 LPT 13227/00、2.6.6.3 (2) 1) ii) b) 項、表 2.6.7.7C）。しかし、この性差はその他の試験ではみられなかった。一方、2 年間のがん原性試験では、雄よりも雌ラットで影響を受けにくく、高用量群では試験期間中に用量を増量した（4.2.3.4.1.2　報告書番号 LPT 13295/00、2.6.6.5 (2) 項、表 2.6.7.10B）。

ラットにおけるいくつかの試験では利尿作用に似た作用がみられたが（例えば、4.2.3.2.5　報告書番号 148-235-merged、2.6.6.3 (2) 1) ii) a) 項、表 2.6.7.7B 又は 4.2.3.2.6　報告書番号 LPT 13227/00、2.6.6.3 (2) 1) ii) b) 項、表 2.6.7.7C）、その他の試験では認められなかった（例えば、4.2.3.4.1.2　報告書番号 LPT 13295/00、2.6.6.5 (2) 項、表 2.6.7.10B）。

ラットの 2 週間静脈内投与毒性試験（1 日 1 回、急速投与、4.2.3.2.7　報告書番号 6842-101、2.6.6.3 (2) 2) i) a) 項、表 2.6.7.7D）でみられた所見は経口投与試験の所見と類似していた。

（2） イヌ

げっ歯類と同様に、C_{max}と関連するラコサミドの中枢神経系における薬理作用はイヌでも認められた。運動失調又は協調性喪失、腹臥位又は側臥位、後肢の動き制限、不活発、運動性低下、鎮静、嗜眠、不穏、流涎、努力性呼吸又は多呼吸、ふるえ、散瞳、後弓反張、振戦及びけいれん等がみられ、これらの作用は2～3時間以内にほとんどの場合、消失した（2.6.6.3 (3) 項）。これらの作用は用量制限因子に該当した。反復経口投与における無毒性量は10から12 mg/kg/日の間で認められた。

嘔吐及び異常発声はイヌのほとんどの試験でみられ、強膜の充血、粘液、液状又は変色便及び排便量の増加が数試験で認められた。イヌへのカプセル経口投与では嘔吐は比較的よく認められるため、今回の一般状態の変化がラコサミドによる直接的な変化であるか否かは不明確である。

イヌの52週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.12　報告書番号LPT 13196/00、2.6.6.3 (3) 1) ii) b) 項、表2.6.7.7F）における心血管系の評価では、試験期間中、投与初日（雌のみ）及びその他の数日に末梢動脈収縮期血圧が用量相関的に減少した。収縮期血圧は対照群又は投与前値と比較して、10 mg/kg/日以上の用量で13～37%減少した。雄動物では高用量の20/25 mg/kg/日まで血圧には被験物質に関連した変化は認められなかった。心拍数は高用量である20/25 mg/kg/日の投与により、投与後2時間に両性でわずかな増加が認められた。対照群との差異は7～36%の間で、有意差（$p \leq 0.01$）はみられず、心拍数の増加は4週間の休薬期間終了後には認められなかった。イヌの30日間反復経口投与による用量設定試験（参考4.2.3.2.10　報告書番号98825、2.6.6.3 (3) 1) i) c) 項、表2.6.7.6）でも心拍数の増加傾向がみられたが、イヌの13週間反復経口投与毒性試験（参考4.2.3.2.11　報告書番号98865、2.6.6.3 (3) 1) ii) a) 項、表2.6.7.7E）では用量依存性はなかった。心電図では、P波、QRS波、心拍数の変化で補正したQT間隔（QTc）及びPQ間隔（PR間隔と同等）には被験物質投与に関連した影響は認められなかった。20/25 mg/kg/日群の雌で投与初日のみにQTcの有意な延長がみられたが、対照群のQTcが相対的に低値であったことによるもので、正常範囲内の変化と考えられた。イヌの2週間反復静脈内投与毒性試験では、16 mg/kg/日を投与した雌1例が第2度房室ブロックと診断された（参考4.2.3.2.14　報告書番号98793、2.6.6.3 (3) 2) ii) a) 項、表2.6.7.7G）。これはビーグル犬でまれに認められる変化で、毒性学的に意義ある変化とは考えられない[26－28)]。しかし、心伝導への作用は作用機序に基づく可能性もあり（2.4.2.1 (2) 項）、心血管系への影響は安全性薬理試験（2.4.2.3 (2) 項）及び臨床試験（2.7.2.2.2.6項 5.3.4.1.1　報告書番号SP640）で確認されているので、被験物質投与による影響の可能性は排除できない。

投与期間中及び投与終了後の眼科学的検査の結果、聴覚検査の結果、血液学的検査値、血液生化学的検査値、剖検及び病理組織学的検査及び器官重量の各項目の結果に被験物質に関連した影響は認められなかった。

イヌの試験では、一貫した性差は認められなかった。イヌの2週間反復静脈内投与毒性試験（参考4.2.3.2.14　報告書番号98793、2.6.6.3 (3) 2) ii) a) 項、表2.6.7.7G）では雌よりも雄でより多くの項目に影響がみられた。試験全般にわたって、性による感受性の違いは認められなかったが、いくつかの試験ではより大きな個体間の差が認められた。

利尿作用に似た作用はイヌの2週間反復静脈内投与毒性試験（参考4.2.3.2.14　報告書番号98793、2.6.6.3 (3) 2) ii) a) 項、表2.6.7.7G）でみられたが、イヌの13週間反復経口投与毒性試験（参考4.2.3.2.11　報告書番号98865、2.6.6.3 (3) 1) ii) a) 項、表2.6.7.7E）では認められなかった。

イヌの2週間反復静脈内投与毒性試験（1日1回、急速静脈内）（参考4.2.3.2.14　報告書番号98793、2.6.6.3 (3) 2) ii) a) 項、表2.6.7.7G）の所見は経口投与毒性試験の所見と類似していた。この試験の無毒性量は8 mg/kg/日で、経口投与毒性試験よりもわずかに低い値であった。

（3） 反復投与毒性試験における全身毒性に対する考察

反復投与毒性試験では、マウス、ラット及びイヌにラコサミドを無毒性量以上の用量で経口投与すると、一般状態の変化として運動失調、腹臥位又は側臥位、運動性低下、振戦、けいれん等が認められた。これらの変化はラコサミドの薬理作用に関連すると考えられた。ラット及びイヌの経口及び静脈内投与によるラコサミドの忍容性は良好であった。マウスの反復経口投与毒性試験では重度な毒性は認められなかった。また、マウスに 13 週間、ラットに 26 週間及びイヌに 52 週間経口投与した試験での無毒性量はそれぞれ 60、90 及び 10 mg/kg/日であった。

マウス、ラット及びイヌの反復経口投与毒性試験の無毒性量における ラコサミドの C_{max} と、日本人における予定最高用量（200 mg を 1 日 2 回）の C_{max} との比較では、マウスではおよそ 2.2 倍、ラットでは 2.2～3.0 倍、イヌでは 1.3 倍であった（表 2.6.6.10-2）。無毒性量以上でみられた最初の毒性作用は、ほとんどが軽度～中等度の中枢神経系への薬理作用であり、動物種に関わらず同等であり、数時間で完全に回復した。

ラット及びイヌでみられた被験物質投与に関連した全ての変化は、4 週間の回復期間で完全に回復した。したがって、これらの安全域は受け入れ可能と考えられる。これは臨床での過量投与の事例から、ラコサミドを最大 1200 mg/日まで過量投与を行っても、試験治療下で発生した中枢神経系及び胃腸の有害事象は概して軽度であり、それらは用量調整により消失したとの報告によって裏付けられている。過失による過量投与においても、試験治療下では永続的又は致死的な有害事象は起こらなかった。過量投与したラコサミド（12 g）と種々の抗てんかん薬の毒性用量を併用投与した一事例では、対症療法を施すことにより、永続的な後遺症を伴わずに回復した（5.3.5.3.2 Integrated Summary of Safety 6.14 項）。

ラコサミドの高用量の投与により、運動失調、腹臥位又は側臥位、振戦及びけいれんといった重度な一般状態の変化を引き起こし、これらは早期死亡のほとんどの死因と考えられ、全ての動物種における用量制限因子と考えられた。これらの一般状態の変化の発現開始時期及び持続期間は C_{max} と密接に関連しており、経口投与後のおよそ 30 分に始まり、投与後数時間持続した。したがって、AUC よりも C_{max} が安全域に強く関連すると考えられる。

^{14}C-ラコサミドを用いた試験により、脳内におけるラコサミドの濃度が血漿中濃度と同オーダーであることが示され、脳内分布はほぼ均一であった（表 2.6.5.8）。また、中枢神経系に関連した薬理作用は、プレガバリン（運動失調、不活発及び過反応性についての文献記載あり）[29] のような他の抗てんかん薬を用いた非臨床試験でも報告されており、浮動性めまい、頭痛、振戦及び平衡障害のような中枢神経系関連の有害事象はラコサミドの臨床試験でも認められている（5.3.5.3.2 Integrated Summary of Safety 6.2 項）。

2.4.2.3（1）項で議論したように、フェニトイン、ガバペンチン又はカルバマゼピンのような主要な抗てんかん薬は治療用量を上回る高用量ではけいれん誘発活性を示すことが知られているが[13, 14]、部分発作試験（5.3.5.3.2 Integrated Summary of Safety 6.13.1 項、5.3.5.3.1 Integrated Summary of Efficacy 6.2 項）において、ラコサミドによる発作の憎悪は認められなかった。

ラットでは肝臓重量の増加及び肝細胞の肥大がみられ、血中の肝機能パラメータの上昇を伴っていたことから、肝臓が標的器官と考えられた。しかしながら、2.4.4.2（1）項で議論されているように、ラット肝臓における作用は、毒性学的意義が低い所見と考えられた。マウス及びイヌの試験では高用量でも肝臓パラメータに影響は認められなかった。マウス（C_{max} 及び AUC）及びイヌ（C_{max} のみ）の最高全身曝露量はラットで初期症状がみられる全身曝露量の範囲内であった。肝臓における作用に関して、ラットは最も高感受性の動物種といえるが、高用量での動物種間に共通する影響

は完全に排除できない。臨床試験で肝臓パラメータは厳重にモニターされたが、臨床的にラコサミドの適用と関連付けられる肝機能検査異常はないと考えられた（5.3.5.3.2 Integrated Summary of Safety 7.4 項）。

イヌでは、心血管系に対する軽度な作用が毒性試験で観察された（2.4.4.2（2）項）。これらの所見の臨床への関連性については、2.4.2.3 (2) 項の安全性薬理試験、統合安全性概要（5.3.5.3.2 Integrated Summary of Safety 9 項）における臨床的観点で議論されている。

ラット（2.4.4.2（1）項）及びイヌ（2.4.4.2（2）項）における性差及び利尿作用に似た作用は試験間で一貫性は認められず、明確にされていない。

ラット及びイヌの静脈内投与試験における無毒性量が経口投与試験の無毒性量よりもわずかに低かったことは、急速静脈内投与によって C_{max} がより高くなったことによるものと考えられた。一方、臨床試験では点滴静脈内投与した。この投与方法のため、臨床では経口投与との薬物動態学的類似性（30～60 分間の静脈内投与時の C_{max} は経口投与時の上限と同程度）及び良好な忍容性を示した（2.7.1.3.2 項、報告書番号 SP645, SP658 及び EP0036）。静脈内投与の目的は経口投与が一時的に不可能な患者への代替手段であり、長期使用を目的としていない。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

ラコサミドは細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.3.1.1　報告書番号 G97BR23.502、表 2.6.7.8A、4.2.3.3.1.2　報告書番号 IPL-R 000603、表 2.6.7.8B）、マウス小核試験（4.2.3.3.2.1　報告書番号 G97BR23.123、表 2.6.7.9A）及びラット不定期 DNA 合成（UDS）試験（4.2.3.3.2.2　報告書番号 IPL-R 000801、表 2.6.7.9B）では陰性であったが、マウスリンフォーマ試験（4.2.3.3.1.3　報告書番号 G97BR23.704、表 2.6.7.8C）では代謝活性化系の非存在下では不確かな結果が得られ、代謝活性化系の存在下では弱陽性であった。

マウスリンフォーマ試験においてみられた陽性反応は、現在推奨されている最大量を上回った濃度のみでみられた変異頻度の増加であり、*in vitro* 試験の Ames 試験では影響がみられなかった。更に、*in vivo* 試験のマウス小核試験及びラット不定期 DNA 合成試験の 2 種の試験（マウス及びラットの異なる種、骨髄及び肝臓の異なる器官、染色体異常及び主要な DNA 損傷の異なるエンドポイントを使用した 2 種の試験）で陰性であったことから、臨床の曝露条件下ではラコサミドは遺伝毒性リスクを引き起こすことはないと結論づけられる。

独立した専門家が作成した報告書（4.2.3.3.2.3、Marzin-mutagenicity-2001）ではラコサミドには *in vivo* での遺伝毒性は認められず、計画された臨床使用での遺伝毒性の危険性はないものと結論付けられた。

2.4.4.4　がん原性試験

ラコサミドの発がん性の有無について評価するために、最大耐量までの用量を 1 日 1 回経口投与することにより、マウス及びラットの 2 年間がん原性試験を実施した。用量の設定及び雌ラットでの増量は発がん性評価委員会の合意に基づいて実施した。全動物の病理標本の 10%及び全ての腫瘍標本の少なくとも 10%について、試験から独立した病理学者が相互評価を実施した。

（1） マウス

CD-1 マウス（雌雄各 50 例／群）に 0 mg/kg/日（陰性対照：水道水）、0 mg/kg/日（溶媒対照：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）、ラコサミドの 20、60 及び 180 mg/kg/日を設定し、1 日 1 回 104 週間経口投与するがん原性試験を実施した（4.2.3.4.1.1　報告書番号 LPT 13124/00、表 2.6.7.10A）。

雌雄のマウスの 104 週間の試験終了時における生存率（34～68%）に被験物質及び溶媒の投与に関連した影響は認められなかった。180 mg/kg/日群の雌雄マウスの平均生存期間は、早期の死亡例又は瀕死期屠殺例（雄で 7.4 週、8.7%及び雌で 11.7 週、14.0%）でわずかに短縮し、この群の全動物について計算してもわずかに短縮していた（雄で 4.6 週、4.9%及び雌で 3.0 週、3.2%）。しかしながら、雌についての平均生存期間は陰性対照群の範囲内の変化であった。

60 mg/kg/日以上の群の雌雄において全身毒性とみられる軽度な一般状態の変化として、運動失調及び運動性の低下が認められた。更に、180 mg/kg/日群の雌雄において腹臥位、間代性けいれん及び振戦が認められた。雄では有意な体重減少が観察時の一部で認められた。180 mg/kg/日群の雄で、2 年間の投与期間終了時に体重は 10.6% 減少した。週毎の平均体重の増加量は溶媒対照群と比較して平均して 4.6%減少した。

病理組織学的検査では、被験物質投与に関連した腫瘍性又は非腫瘍性病変の増加は認められなかった。観察された病変の種類、発生率及び程度は溶媒対照群と比較して、被験物質を投与した動物で増加は認められず、溶媒対照群と陰性対照群との間の比較でも変化は認められなかった。更に、触知可能になるまでの腫瘍成長の時間を評価すると、溶媒対照群及び被験物質投与群との間並びに溶媒対照群及び陰性対照群の間の比較でも差異は認められなかった。

（2） ラット

SD ラット（雌雄各 50 例／群）に 0 mg/kg/日（陰性対照：水道水）、0 mg/kg/日（溶媒対照：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ラコサミド 40、80 及び 160 mg/kg/日（最初に設定した雌の 160 mg/kg/日では十分な毒性発現が認められなかったため、投与 51 週に 180 mg/kg/日に増量したが、毒性発現症状が弱かったため、投与 74 週に再度、200 mg/kg/日に増量、160/180/200 mg/kg/日と記載）を 1 日 1 回 104 週間経口投与するがん原性試験を実施した（4.2.3.4.1.2　報告書番号 LPT 13295/00、表 2.6.7.10B）。

雌雄のラットの 104 週の試験終了時における生存率（54～74%）に被験物質投与及び溶媒投与に関連した影響は認められなかった。160 mg/kg/日群の雄ラットの平均生存期間は早期の死亡例及び瀕死期屠殺例（16.2 週、18.9%）では短縮し、この群の全動物について計算してもわずかに短縮した（8 週、8.2%）。

160 mg/kg/日群の雄では、有意な体重減少が観察時の一部で認められた。104 週間の投与期間終了時に、体重は 7.9%減少し、週毎の平均体重増加量は溶媒対照群と比較して平均で 3.8%減少した。雌雄の動物における全身毒性とみられる一般状態の変化として、腹臥位、間代性けいれん及び運動性の低下が認められた。

80 mg/kg/日以上の群の雌雄では、肝臓重量の実重量（最大 16%）及び比重量（最大 20%）がわずかに増加し、ALT 活性の上昇（投与 13 及び 39 週でそれぞれ最大 86%及び最大 54%）が認められた。52 週以降、ALT 活性は基準域に回復した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、ALP 及び総コレステロールには変化が認められなかった。

病理組織学的検査では、被験物質に関連した腫瘍性又は非腫瘍性病変の増加は認められなかった。観察された病変の種類、発生率及び程度は溶媒対照群と比較して、被験物質を投与した動物で増加は認められず、溶媒対照群と陰性対照群との間の比較でも差異は認められなかった。更に、触知可能になるまでの腫瘍成長の時間を評価すると、溶媒対照群及び被験物質投与群との間並びに溶媒対照群及び陰性対照群の間の比較でも差異は認められなかった。

腸間膜リンパ節において血管肉腫（内皮細胞の悪性形質への転換）が雄では 40 mg/kg/日群で 8%、80 mg/kg/日群で 6%、160 mg/kg/日群で 0%にそれぞれ観察され、無処置対照で 2%及び溶媒対照群では 0%であった。雌の血管肉腫の発現は無処置対照動物で 2%であったのに対してラコサミド投与群では全く認められなかった。160 mg/kg/日のラコサミドを投与されたいずれの動物においても血管肉腫は認められなかったこと、用量相関が認められなかったことから、この腫瘍は自然発生の可能性が考えられる。また、40 及び 80 mg/kg/日群の雄ラットに観察された血管肉腫は、腫瘍の遅発性を示す最終屠殺の動物でのみに観察され、ラットの早期死亡と関連性はなかった。以上のことからヒトにおいて血管肉腫の発現のリスクはないと考えられる。

結論として、マウス及びラットではラコサミドにがん原性は認められなかった。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

（1）　生殖発生毒性試験

ラットの経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.1.2　報告書番号 1108-003、表 2.6.7.12）、ウサギの経口投与による胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.2　報告書番号 1108-002、表 2.6.7.13）及びラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1　報告書番号 1108-004、表 2.6.7.14A）を実施した。更に、ラットを用いた 1 日 2 回経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.3　報告書番号 NCD2103、表 2.6.7.14B）を追加実施した。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.1.2　報告書番号 1108-003、表 2.6.7.12）は ICH S5（R2）ガイドライン（1993）4.3 項に従って、A から D 段階の交配前から妊娠末期までの段階を検査した。高用量の 200 mg/kg/日群の動物において、親動物の毒性として体重増加量及び摂餌量の減少、自発運動低下、運動失調、正向反射の低下又は消失、流涎過剰、固有受容性感覚による姿勢制御の低下、前肢又は後肢の動き制限が認められた。また、雄の対照群及び 200 mg/kg/日群でそれぞれ 1 及び 2 例の死亡がみられたが、いずれも投与過誤によるものであった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.2　報告書番号 1108-002、表 2.6.7.13）では、高用量の 25 mg/kg/日群で一般状態の変化として、後肢の動き制限及びラッセル音がみられた母体数の有意な増加、運動失調及び伸筋の強直性けいれんが単発性に認められた。その他の一般状態の変化として、軟便又は液状便、便排泄量の減少、局所性脱毛、被毛の汚れ、膣周辺及びケージ受け皿の赤色物質がみられたが、1 又は 2 例のみに認められたものであり、被験物質と関連のない変化と考えられた。また、25 mg/kg/日群では投与期間中、体重、体重増加量及び摂餌量の減少傾向が認められた。全ての帝王切開時及び同腹児のパラメータには変化は認められなかった。

いずれの試験においても、検討した用量では雄及び雌の生殖機能に変化はなく、催奇形性は認められなかった。ラット及びウサギの親動物の無毒性量と日本人における予定最高用量（200 mg を 1 日 2 回、ヒト体重 60 kg）との比較では安全域はそれぞれ 3.8 及び 1.9 であった。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1　報告書番号1108-004、表 2.6.7.14A）では、平均妊娠期間において対照群（22.4 日）と比較して、25、70 及び 200 mg/kg/日群で有意な延長がみられ、それぞれ 22.8、22.9 及び 23.0 日であった。更に、母体に対する毒性が発現した 200 mg/kg/日群で、発生毒性として死産児数及び周産期の死亡児数の増加傾向並びに生存同腹児数及び児動物体重の軽度な減少が認められた。

出生児における全ての有害作用は、母体に発現した有害作用及び母体による出生児の哺育低下に伴う二次的な変化と考えられた。出産間近の母体でみられた一般状態の変化の頻度増加及び期間延長は、ラコサミドが胎盤を通過して胎児組織に分布することによる影響ではなく、全身状態の高い感受性、又は妊娠後期の胎児体重の増加に比例する母体の体重増加に基づく母体の用量の増加が原因かもしれない。F_2 世代には所見は認められなかった。

FDA の要求によりヒトの曝露パターンと類似する投与法として実施したラットの 1 日 2 回経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.3　報告書番号 NCD2103、表 2.6.7.14B）では、高用量の 200 mg/kg/日（2×100 mg/kg/日）で妊娠 10 及び 23 日に各 1 例を瀕死期屠殺し、雌 1 例が哺育 8 日に死亡状態で発見された。200 mg/kg/日群の F_0 母体で、投与後の主な所見として虚脱、円背、後肢の開脚、歩く際の揺れ、強い揺れ及びふらつき、後肢の動き制限、体の引きずり、体の蒼白化、体温低下、鼻あるいは口周囲の赤色あるいは透明物質の付着及び散瞳がみられ、投与期間を通じて、投与後約 1 時間に毎日認められた。100 及び 200 mg/kg/日群で F_0 母体の一般状態の変化、平均体重減少、平均体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。F_0 母体の平均妊娠期間、妊娠経過及び出産には被験物質投与による影響は認められなかった。F_0 母体の剖検では被験物質に関連した肉眼所見は認められなかった。200 mg/kg/日群の F_1 雌雄の生存率及び出生直後の出生児体重の減少がみられたが、これらの変化を除き F_1 及び F_2 出生児には影響は認められなかった。

結論として、ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験では催奇形作用は認められなかったが、ラット及びウサギの母体毒性用量で胚・胎児毒性が認められた。妊娠女性にラコサミドを投与した十分な臨床試験情報がないことから、ヒトの発生毒性に対する潜在的リスクは不明確である。

（2）　幼若動物に対する毒性試験

幼若動物を用いた毒性試験（4.2.3.5.4.2　報告書番号 LPT 18602/04、表 2.6.7.15A）において、SD ラットに出生後 7 日から 6 週間、0 mg/kg/日（溶媒対照：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）、ラコサミドを 30、90 及び 180 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。成熟動物と基本的に類似の所見がみられ、週齢特異的な毒性は認められなかった。肝臓パラメータ（90 mg/kg/日以上の群の雌で ALP の上昇、180 mg/kg/日群の雌で ALT の上昇等）の変化及び 180 mg/kg/日群の雌雄で体重が減少した。これらの所見に伴う 2 次的な変化として、180 mg/kg/日群で軽度な発育遅延がみられ、その一部として膣開口の軽度な遅延が認められた。全ての所見は 4 週間の回復期間内に完全に回復したが、180 mg/kg/日群で体重のわずかな減少のみが残存した。

同一用量の成熟動物と比較して幼若動物におけるラコサミドの曝露量は著明に高いにも関わらず、ラコサミド投与による影響は受けにくかった。肝臓重量の増加は認められなかった。聴覚機能、Morris の水迷路試験での学習及び記憶、握力、自発運動量、観察による神経学的スクリーニング並びに剖検及び病理組織学的検査の結果に被験物質による影響は認められなかった。

中枢神経系発達障害は認められず、病理組織学的レベル又は機能レベルにおけるラット脳の発達には被験物質に関連する影響は認められなかった。

幼若ラットの一般毒性に関する毒性及び発育に関する無毒性量は 90 mg/kg/日であり、成熟ラットと同程度であった。対応する同腹児（無処置）における初期胚発生と同様に、幼若動物の雄及び雌に投与した際の生殖機能に関する無毒性量は 180 mg/kg/日であった。

幼若ビーグル犬を用いた毒性試験として、7～8 週齢の幼若イヌを用いてラコサミドを 33 週間反復経口投与した後、4 週間の回復期間を設定した試験を実施した（4.2.3.5.4.4　報告書番号 LPT 20615、2.6.6.6 (4) 4）項、表 2.6.7.15B）。幼若ビーグル犬（雌雄各 4 例/群）に 0 mg/kg/日（カプセル）、ラコサミド3、10、25/30/35mg/kg/日の対照群を含む4群では1日1回経口投与した。更に、50/60/70 mg/kg/日の最高用量群では 25/30/35 mg/kg を 1 日 2 回経口投与した。

その結果、死亡した動物は認められなかった。ラコサミドの 25/30/35 又は 50/60/70 mg/kg/日の投与により、主な一般状態の変化（高頻度）として、強直性けいれん、嘔吐、側臥位、歯肉蒼白、流涎、失調歩行、振戦、頭部反転動作、脱糞、排尿及び異常発声が認められた。体重、体重増加量、摂水量、摂餌量、心電図検査の結果、血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、眼科学的検査の結果、剖検の結果、器官重量、成長関連パラメータ、骨評価及び病理組織学的検査の結果には被験物質に関連した変化はみられなかった。一般状態に基づく幼若ビーグル犬の無毒性量は 10 mg/kg/日、発育に基づく無毒性量は 50/60/70 mg/kg/日と考えられた。

2.4.4.6　局所刺激性試験

眼及び皮膚の刺激性を検討した 2 試験（4.2.3.6.4　報告書番号 LPT 13760/00、4.2.3.6.3　報告書番号 LPT 13356/00、表 2.6.7.16）の結果、ラコサミドにより眼に対する刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性はないと分類された。更に、局所刺激性試験として、日本人における予定最高用量の約 6.7 倍となる用量で臨床使用製剤の 2 倍の濃度の溶液を用いて、ラコサミドをウサギに静脈内及び動脈内投与した試験の結果、良好な忍容性が認められた。中等度の局所刺激性が筋肉内、静脈傍又は皮下投与により認められた（4.2.3.6.2　報告書番号 LPT 14537/1/01、表 2.6.7.16）。また、ラコサミドはヒト血液のヘマトクリット値、赤血球形態、溶血性、浸透圧及び沈降及び凝固に対して影響を及ぼさなかった（4.2.3.6.1　報告書番号 LPT 14536/01、表 2.6.7.16）。

2.4.4.7　その他の毒性試験

（1）　抗原性試験

モルモットを用いた Magnusson 及び Kligman 試験において、ラコサミドの皮膚感作性は認められなかった（4.2.3.7.1.1　報告書番号 LPT 13355/00、表 2.6.7.17）。

（2）　免疫毒性試験

マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において関連器官に免疫毒性を示唆する変化はみられず、マウスを用いたプラーク形成細胞試験においても変化はなく（4.2.3.7.2.1　報告書番号 LPT 17962/04、表 2.6.7.17）、ラコサミドの免疫毒性は認められなかった。

（3） 依存性試験

ラコサミドは新しい作用機序により中枢神経系に作用するので、その乱用傾向及び依存性の可能性については欧州医薬品審査庁の定めた指針「医薬品の依存性の可能性を評価する非臨床試験ガイドライン（EMEA/CHMP/SWP/94227/2004）」に従って非臨床試験を評価した。

ラコサミドと生理食塩液との薬物弁別として、レバー押しの二者択一を学習させたラットでは、ラコサミドの般化は明確ではなかった。比較物質としてジアゼパム、フェノバルビタール、モルヒネ、フェンサイクリジンといった乱用の可能性が知られる薬物を投与後、ラコサミドの般化テストを行った結果、それらのいずれにも用量依存性及び一貫性ある般化は認められなかった（参考 4.2.3.7.4.1　報告書番号 05.237/5、表 2.6.7.17）。これらの所見と一致して、ラコサミドはラットを用いた場所嗜好性試験（4.2.3.7.4.2　報告書番号 05.122/6、表 2.6.7.17）又は静脈内薬物自己投与試験（参考 4.2.3.7.4.3　報告書番号 05.673/4、表 2.6.7.17）でも強化効果を示さなかった。

ラット及びイヌの反復経口投与毒性試験の事後分析を実施した。長期投与後のラコサミドの薬理作用に耐性はみられず、休薬後の精神又は身体的依存を示す症状（参考 4.2.3.7.4.4　報告書番号 RS 211、表 2.6.7.17）は認められなかった。

ラコサミドの作用機序から薬物乱用又は依存性との関連性はないとの考え方と合致して、非臨床試験評価結果からヒトにおける乱用傾向及び依存性の可能性はないと推察される。

薬物乱用及び依存性の可能性については臨床試験において評価した（2.7.2.2.2.7 項、5.3.4.1.2　報告書番号 SP903）。

（4） 原薬及び製剤中の不純物並びに分解物の毒性試験

1） 代謝物の毒性試験

O-脱メチル体である SPM 12809 は、ヒトにおけるラコサミドの唯一の主要代謝物であり、全身に分布し、未変化体に対する暴露量比が 10%を超えた試験（表 2.7.2.3-4）もみられたが、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量に対する比は 2.4 (0 – 7.6) %の中央値と範囲（表 2.7.2.3-3）であり、また、SPM 12809 はマウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中及び排泄物中で主要な代謝物として存在し、ヒトにおける全ての微量代謝物は検討した動物種の少なくとも 1 種で生成されていることから（2.6.4.5 (2) 項）、代謝物の毒性試験は実施しなかった。

2） 不純物の毒性試験

原薬中の全ての不純物は 0.15%以下で（3.2.S.4.1 項）、ICH Q3A (R2)の基準範囲に適合している。

3） 不活性成分の毒性

全ての賦形剤及びそれらの成分については公定書収載の物質であるか、医薬品又は食品の添加物として認可されているため、臨床で使用するに当たり、毒性学的観点から懸念する必要はない。

（5）その他の試験

1）　光毒性試験

ラコサミド及びその主要代謝物である O-脱メチル体（SPM 12809）は、290～700 nm における UV-B、UV-A 及び可視光に吸収を持たないことから（参考 4.2.3.7.7.1　報告書番号 VB-PDG-2006-520、表 2.6.7.17、3.2.S.3.1.1.5 項）、光感作性を有するとは考えられない。したがって、光毒性に関する追加試験は実施しなかった。

2.4.4.8　　毒性試験の総括

ラコサミドのげっ歯類及び非げっ歯類における忍容性は概して良好で、被験物質投与による影響は可逆的である。

ラコサミドの高用量の投与により、中枢神経系における運動失調、腹臥位又は側臥位、振戦又はけいれんといった一般状態の重度な変化を引き起こし、おそらく早期の死亡の大部分の原因であると考えられた。これらの一般状態の変化の開始及び持続は C_{max} に密接に関連しており、経口投与後の約 30 分に始まり、数時間持続した。認められた全ての作用は可逆性であった。同様の中枢神経系に関連した薬理作用は、プレガバリン（運動失調、不活発、過反応性：SBA Lyrica、薬理学／毒性学総論、53 頁）のような他の抗てんかん薬を用いた非臨床試験でも報告されている[29)]。浮動性めまい、頭痛、振戦又は平衡障害のような中枢神経系関連の副作用はラコサミドの臨床試験でも認められている（5.3.5.3.2 Integrated Summary of Safety 6.2 項）。2.4.2.3（1）項で考察されているように、フェニトイン、ガバペンチン又はカルバマゼピンのような主要な抗てんかん薬は、治療用量を上回る高い用量ではけいれん誘発活性を示すことが知られているが[13, 14)]、部分発作（5.3.5.3.2 Integrated Summary of Safety 6.13.1 項、5.3.5.3.1 Integrated Summary of Efficacy 6.2 項）に対するラコサミド投与に関連した発作の憎悪は認められなかった。

ラットでは肝臓が標的器官と考えられた。しかしながら、2.4.4.2（1）項で考察したように、ラット肝臓での作用は毒性学的意義が低い所見と考えられた。マウス及びイヌの試験では高用量まで肝臓パラメータに変化は認められず、臨床試験でラコサミドを投与した際にみられる肝機能検査異常との関連性はないと考えられた（5.3.5.3.2 Integrated Summary of Safety 7.4 項）。

イヌでは、毒性試験（2.4.4.2（2）項）で心血管系に対する軽度な影響が認められた。臨床におけるこれらの所見との関連性として、2.4.2.1（2）項に作用機序及び 2.4.2.3（2）項に安全性薬理評価と関連付けて考察されている。

ラット（2.4.4.2（1）項）及びイヌ（2.4.4.2（2）項）での性差及び利尿作用に似た作用には異なる試験間で一貫性は認められず、明確にされていない。なお、第 1 相臨床試験（報告書番号 SP587、SP588、SP644、SP661、SP835 及び SP836）では、利尿作用は認められなかった。

ラコサミドには遺伝毒性及び発がん性も認められなかった。*In vitro* 遺伝毒性の 1 試験が陽性となった理由は不明確であるが、ヒトでの発がん性の危険性はないものと考えられる（2.4.4.3 項、2.4.4.4 項）。

雌雄ラットの受胎能にラコサミドによる変化はみられず、ラット及びウサギにおいて催奇形性は認められなかった。しかしながら、母体に対する毒性がみられた用量で、発達毒性が認められた。妊婦にラコサミドを適用した十分なデータはないことから、臨床での潜在的リスクは不明確である（2.4.4.5（1）項）。

幼若ラットで認められた毒性所見は成熟ラットでみられた毒性所見と類似していた。すなわち、高用量群での用量制限的な体重増加量の減少に続発する発育全体の軽度な遅延を除き、週齢特異的な毒性変化は認められなかった。幼若ラットは成熟ラットよりもラコサミドの毒性作用に感受性が低かった。学習及び記憶（Morris の水迷路）、観察による神経学的スクリーニング、剖検又は病理組織学的検査において発達中のラット脳に対する被験物質に関連した影響は認められなかった。性成熟後の雌雄のサブグループで生殖機能を評価した結果、被験物質による影響は認められなかった（2.4.4.5（2）項）。

幼若ビーグル犬を用いたラコサミドの33週間反復経口投与毒性試験を実施した（2.6.6.6 (4) 4) 項）が、死亡した動物は認められなかった。ラコサミドの 25/30/35 又は 50/60/70 mg/kg/日の投与により主要な行動変化がみられたが、体重、体重増加量、摂水量、摂餌量、心電図検査の結果、血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、眼科学的検査、剖検所見、器官重量、発育パラメータ、骨評価及び病理組織学的検査の結果には被験物質に関連した変化は認められなかった。

反復投与毒性試験又はプラーク形成細胞試験において、免疫毒性は認められなかった（2.4.4.7 項）。ラコサミドは眼粘膜刺激性が陽性と分類された（2.4.4.6 項）。更に、ラコサミドの依存性試験に基づいて、ヒトにおいてその乱用傾向及び依存性の可能性はないものと考えられた（2.4.4.7 項）。

薬物動態試験で示されているように、ラコサミド及びヒトにおける主要代謝物である SPM 12809 の全身曝露は反復投与毒性試験で使用した全ての動物種で確認された。

2.4.5 総括及び結論

ラコサミドは抗けいれん薬としてデザインされた機能性アミノ酸である。ラコサミドは、電位依存性 Na^+チャネルの緩徐な不活性化の促進という新規の作用機序を有する。Na^+チャネルに対する作用から、ラコサミドが幅広いてんかん動物モデルで有効性を示すことは説明可能である。ラコサミドは、その Na^+チャネルに対する新規の調節機序により、別の機序による Na^+チャネル調節薬であるラモトリギン、カルバマゼピン又はフェニトインのような抗けいれん薬に比して新たな治療の選択肢を提供できる可能性がある。

ラコサミドは安全性薬理試験において心血管系に対する抑制作用を示した。*In vitro* で、ラコサミドは心筋の Na^+チャネル電流を減少させた。麻酔イヌの *in vivo* 試験で、収縮期左心室圧、左心室内圧上昇速度等で示される収縮性の低下及び心拍出量の減少がみられ、心抑制作用が示された。この作用は PR 間隔及び QRS 幅の延長（それぞれ 4～6%、8～11%）を伴っていた。これらの変化は用量依存的であり、麻酔イヌを用いたラコサミドの血行動態試験でも一貫して認められた。麻酔サルの心臓伝導及び血行動態試験においても同様の影響が観察されたが、用量依存性はサルでは少数例のため確認されなかった。

安全性薬理試験及び毒性試験においてみられた、運動失調、振戦及び高用量で発現するけいれんのような、特に中枢神経系に対する作用は、ラコサミドの過度の薬理作用に基づくと考えられる。けいれんの誘発はほとんどの抗けいれん薬でも同様にみられている。総じて、非臨床毒性試験でみられたラコサミドの中枢神経系の副作用プロファイルは、他の抗けいれん薬と類似していた。

ラコサミドの経口投与における吸収率の平均値は雄ラットで 94.0%、イヌで 77.2～91.4%であり、吸収性は良好であった。非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験の結果から、マウス、ラット、ウサギ及びイヌでラコサミドによる全身曝露が確認された。

ラコサミドを経口投与又は静脈内投与すると全組織に速やかに、広範に分布し、異常な高濃度を示す組織又は優先的な取り込みを示す組織は認められなかった。また、メラニン親和性も認められなかった。妊娠ラットに ^{14}C-ラコサミドを投与すると、放射能は胎盤を通過し、胎児が曝露された。授乳ラットに投与すると、放射能は乳汁中に排泄された。ラコサミドの *in vitro* における血漿たん白結合率はヒトを含む全ての動物種で低く、20%未満であった。

ラコサミド未変化体及びヒト主要代謝物である O-脱メチル体（SPM 12809）はマウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中及び排泄物中の主要成分であった。ヒトにおける微量代謝物は、少なくとも検討した動物種のうち 1 種類で認められた。SPM 12809 の産生に関与する CYP アイソフォームは、CYP3A4、2C9 及び 2C19 であることが明らかとなった。ラコサミドは *R*-光学異性体であるが、キラル中心の生体内変換はラット血漿及びイヌ尿では確認されなかった。

ラコサミドはマウス、ラット、ウサギ及びイヌで速やかにかつ効率的に排泄され、排泄経路及び消失速度に性差は認められなかった。排泄バランス及び代謝試験の結果から、全ての動物種（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト）で、ラコサミド未変化体の腎排泄及び O-脱メチル化が主要な消失経路であることが明らかとなった。

In vitro 試験の結果から、CYP アイソフォームの基質となる併用薬との *in vivo* における薬物相互作用のリスクが低いことが示唆された。臨床での薬物相互作用試験において、ラコサミドはオメプラゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。最近、ラコサミドは *in vitro* において Pgp の弱い基質である可能性が報告されているが、Caco-2 細胞単層膜を用いた *in vitro* 試験の結果から、ラコサミ

ドの膜透過性は非常に高く、Pgp によるジゴキシンの輸送に影響を与えなかった。このことはジゴキシンを用いた臨床薬物相互作用試験で確認された。

反復投与毒性試験の高用量群では、運動失調、腹臥位又は側臥位、振戦又はけいれんのような重度な一般状態の変化が早期に死亡した動物の死因と考えられ、マウス、ラット及びイヌにおける用量制限因子に該当すると考えられた。また、ラットでは肝臓が標的器官と考えられたが、マウス及びイヌでは特定されなかった。一方、この変化は関連する病理組織学的変化を伴っておらず、毒性学的意義が低い所見と考えられた。ラコサミドには遺伝毒性及びがん原性も認められなかった。ラコサミドは雌雄ラットの受胎能に影響せず､ラット及びウサギにおいて催奇形性を示さなかったが、母体に対する毒性がみられた用量で、発生毒性が認められた。幼若ラットを用いた試験では週齢特異的な毒性は認められなかった。妊娠又は授乳中の女性にラコサミドを投与した臨床試験成績はないので、ヒトに対する潜在的なリスクは不明確である。

ラットにおける薬物弁別試験、場所嗜好性試験及び静脈内自己投与試験において、ラコサミドの乱用傾向を示唆する証拠は認められなかった。ラット及びイヌの長期投与試験で、ラコサミドの薬理作用における耐性は認められず、休薬による精神又は身体依存を示す症状も発現しなかった。

参考文献

1) Conley JD, Kohn H. Functionalized DL-amino acid derivatives. Potent new agents for the treatment of epilepsy. J Med Chem 1987; 30 (3): 567 - 74.
2) Kohn H, Sawhney KN, LeGall P, Conley JD, Robertson DW, Leander JD. Preparation and anticonvulsant activity of a series of functionalized alpha-aromatic and alpha-heteroaromatic amino acids. J Med Chem 1990; 33 (3): 919 - 26.
3) Kohn H, Sawhney KN, LeGall P, Robertson DW, Leander JD. Preparation and anticonvulsant activity of a series of functionalized alpha-heteroatom-substituted amino acids. J Med Chem 1991; 34 (8): 2444 - 52.
4) LeTiran A, Stables JP, Kohn H. Functionalized amino acid anticonvulsants: synthesis and pharmacological evaluation of conformationally restricted analogues. Bioorg Med Chem 2001; 9 (10): 2693-708.
5) Shen M, LeTiran A, Xiao Y, Golbraikh A, Kohn H, Tropsha A. Quantitative structure-activity relationship analysis of functionalized amino acid anticonvulsant agents using k nearest neighbor and simulated annealing PLS methods. J Med Chem 2002; 45 (13): 2811 - 23.
6) Kupferberg HJ. Antiepileptic drug development program: a cooperative effort of government and industry. Epilepsia 1989; 30 Suppl 1:51 - 56, 64 - 68.
7) White HS, Woodhead JH, Franklin MR, Swineyard EA, Wolf HH. General principles: Experimental selection, quantification, and evaluation of antiepileptic drugs. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, editors. Antiepileptic drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p. 99 - 110.
8) Barton ME, Klein BD, Wolf HH, White HS. Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy. Epilepsy Res 2001 Dec; 47 (3): 217 - 27.
9) Walton NY, Jaing Q, Hyun B, Treiman DM. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. Epilepsy Res 1996; 24 (1): 19 - 28.
10) Fleidervish IA, Friedman A, Gutnick MJ. Slow inactivation of Na^+ current and slow cumulative spike adaptation in mouse and guinea-pig neocortical neurons in slices. J Physiol 1996; 493 (Pt1): 83 - 97.
11) Vilin YY, Ruben PC. Slow inactivation in voltage-gated sodium channels: molecular substrates and contributions to channelopathies. Cell Biochem Biophys 2001; 35 (2): 171 - 90.
12) Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T. Lacosamide: a review of preclinical properties. CNS Drug Reviews 2007;13 (1):21-42
13) Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. Pediatr Neurol 2005; 33: 227 - 34.
14) Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia 1998; 39 (1) : 5 - 17.
15) Somerville ER. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials? Neurology 2002; 59 (1): 79 - 83.
16) Mestre M, Djellas Y, Carriot T, Cavero I. Frequency-independent blockade of cardiac Na^+ channels by riluzole: comparison with established anticonvulsants and class I anti-arrhythmics. Fundam Clin Pharmacol 2000; 14: 107 - 17.
17) Scheuer T, Kass RS. Phenytoin reduces calcium current in the cardiac Purkinje fiber. Circ Res 1983; 53 (1):16 - 23.
18) Steiner C, Wit AL, Weiss MB, Damato AN. The antiarrhythmic actions of carbamazepine (Tegretol). J Pharmacol Exp Ther 1970; 173 (2): 323 - 35.
19) Smith RD, Lomas TE. Modification of cardiovascular responses to intravenous phenytoin by dopamine

in dogs: evidence against an adverse interaction. Toxicol Appl Pharmacol 1978; 45 (3): 665 - 73.

20) Gupta DN, Unal MO, Bashour FA, Webb WR. Effects of diphenylhydantoin (dilantin) on peripheral and coronary circulation and myocardial contractility in the experimental animal. Dis Chest 1967; 51 (3): 248 - 55.
21) O'Reilly JP, Wang SY, Kallen RG, Wang GK. Comparison of slow inactivation in human heart and rat skeletal muscle Na^+ channel chimaeras. J Physiol 1999; 515 (Pt1): 61 - 73.
22) Richmond JE, Featherstone DE, Hartmann HA, Ruben PC. Slow inactivation in human cardiac sodium channels. Biophys J 1998; 74 (6): 2945 - 52.
23) Shandra A, Shandra P, Kaschenko O, Matagne A, Stöhr T. Synergism of lacosamide with established antiepileptic drugs in the 6-Hz seizure model in mice. Epilepsia. 2013 Jul;54(7):1167-75
24) Zhang C, Chanteux H, Zuo Z, Kwan P, Baum L. Potential role for human P-glycoprotein in the transport of lacosamide. Epilepsia 2013; 54 (7):1154-60.
25) CPMP/SWP/2145/00, Committee for Proprietary Medicinal Products; Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medical products.
26) Branch CE, Robertson BT, Williams JC. Frequency of second-degree atrioventricular heart block in dogs. Am J Vet Res 1975; 36 (7): 925 - 9.
27) Detweiler DK. The dog electrocardiogram: a critical review. In: MacFarlane PW, Lawrie TDV, editors. Comprehensive electrocardiography: theory and practice in health and disease. New York: Pergamon Press, 1989; 1267 - 329.
28) Ulloa HM, Houston, BJ, Altrogge DM. Arrhythmia prevalence during ambulatory electrocardiographic monitoring of Beagles. Am J Vet Res 1995; 56 (3): 275 - 81.
29) SBA Lyrica, Summary Basis of Approval for Lyrica (active ingredient: pregabalin), NDA 21-446, Pharmacology/Toxicology Review.