目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 2
2.6.4.1 まとめ 2
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.4 分布 18
2.6.4.5 代謝 22
2.6.4.6 排泄 33
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 37
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 37
2.6.4.9 考察及び結論 38
2.6.4.10 図表 40
参考文献 41

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

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。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。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。トキシコキネティクスは、通常、全ての用量設定試験又は主要な反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験において実施した[脚注1]。*In vivo* での代謝の動物種差を比較するために、ヒトの主要代謝物である O-脱メチル体（SPM 12809）の血漿中濃度を、マウス、ラット及びイヌを用いて測定した。更に、脱アセチル体（SPM 6912）の血漿中濃度をマウスで測定した。分析法としてバリデートされた非光学分割の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）を使用した（表 2.6.5.2A、B）。分析対象物の濃度は、ラコサミド、SPM 12809 及び SPM 6912 としての濃度で示した。ラコサミドは *R*-光学異性体である。ラットの血漿及びイヌの尿を用いた検討により、ラコサミドのキラル中心の *S*-光学異性体への反転は観測されなかったため、濃度は対応する化合物の *R*-光学異性体の濃度と考えられる。分析対象物及びマトリックスは臨床試験と同じ種類のものを使用した。

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 *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。薬物相互作用の可能性を、ヒト肝細胞、組換えヒトチトクローム P450（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 *in vitro* で評価した。*In vitro* における血漿たん白結合及び血球への移行性は、マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿及び血液を用いて検討した。

ラコサミドを、水溶液、ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液、メチルセルロース水溶液又は生理食塩溶液として経口、腹腔内又は静脈内投与した。一部のイヌの試験ではカプセルで投与した。^{14}C-標識したラコサミドの構造を図 2.6.4.1-1 に示した。

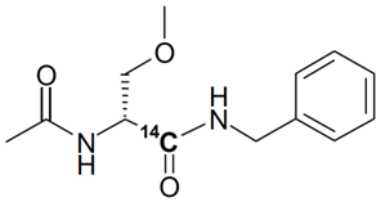


図 2.6.4.1-1　^{14}C-ラコサミドの構造

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、ウサギ及びイヌへの経口投与では、吸収が速やかで、ラコサミドによる全身曝露が認められた。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最高血漿中濃度（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。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。全ての動物種において、ラコサミドの曝露は雌雄で同様であり、

脚注1　一部の試験の最終報告書にて「投与開始日をday 0」としているが、他の試験の記載と統一するため、本CTD内では「投与開始日をday 1」に修正して記載した。

反復投与後の蓄積性も認められなかった。^{14}C-ラコサミドをラット及びイヌに経口投与すると、放射能の吸収は速やかであり、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。

ほとんどのトキシコキネティクス試験でコントロール群の検体も分析した。いくつかのケースで、定量下限値を上回るラコサミドが検出されたが、これらの値はラコサミドを投与した個体の検体中濃度と比較して著しく低く、定量下限に近い値であったため、試験の結果には影響を及ぼさないと判断した。

^{14}C-ラコサミドをマウス、ラット及びイヌに単回経口投与すると、放射能は全組織に速やかに、かつ、広範に分布し、特に消化管及び代謝又は排泄を行う臓器で濃度が高かった。脳内の放射能濃度は血漿中濃度と同オーダーであった。放射能がいずれかの組織に特異的に結合する証拠はなかった。有色ラットにおいてもメラニンへの顕著な結合は認められなかった。妊娠ラットに ^{14}C-ラコサミドを投与すると、ラコサミド由来の放射能は胎盤を通過した。

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、イヌ及びヒトでそれぞれ 6.2、5.1、16.5 及び 6.1%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。それぞれの動物に対応する血液／血漿比は 1.01、0.99、0.87 及び 0.98 であった。

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。ラコサミドの代謝としてメトキシ基の脱メチル化とベンジル環のヒドロキシ化が確認された。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。新鮮肝細胞を用いた検討では、ウサギ、イヌ及びヒトの代謝回転は低く、マウスとラットでは代謝がより活発であった。SPM 12809 は全動物種で共通して認められた。マウス及びヒトでは脱アセチル化（SPM 6912 の生成）が認められたが、ラット、ウサギ及びイヌではヒドロキシ化が認められた。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* 試験により、SPM 12809 生成に関与する主要な 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、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。

放射能検出 LC-MS/MS を用いた ^{14}C-ラコサミド投与後の代謝物プロファイリング及び特殊な LC-MS 法による血漿検体の解析結果から、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの主要な *in vivo* 代謝物は SPM 12809 であることが確認された。ヒト尿中の微量代謝物である SPM 6912 及びヒドロキシ体（それぞれ投与量の 10%未満）は、ラコサミドの安全性を評価した動物種のうち少なくとも 1 種類の動物で確認された。イヌでは、その他の主要な代謝経路として、抱合体（グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体）を生成する広範な生体内変換が観察された。

ラコサミドはその治療濃度において、ヒト肝細胞の 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。ヒト肝細胞を用い、CYP アイソフォーム 1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 に対する阻害作用を検討した結果、CYP2C19（60%阻害）以外の阻害作用は認められなかった。組換えヒト酵素を用いた別の試験において、ラコサミド及びその主要代謝物 SPM 12809 は CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5 に対して阻害作用を示さなかったか、又は弱い阻害作用を示したのみであった。*In vitro* の試験結果より、CYP アイソフォームの基質となる併用薬とラコサミドの *in vivo* における薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された。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を変化させなかった。Caco-2 細胞単層膜を用いた検討から、ラコサミドの膜透過における Pgp の重要性は低く、受動拡散が重要な役割を果たしていることが示唆された。

ラコサミドをラットに 7 日間反復経口投与すると、CYP の濃度は上昇せず、他の薬物代謝酵素も誘導しなかった。

^{14}C-ラコサミドをマウス、ラット、雌ウサギ（経口投与のみ）及びイヌに経口投与又は静脈内投与すると、ラコサミドに由来する放射能は速やかにかつ効率的に排泄された。ヒトを含めた全ての動物種で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。マウス、ラット、雌ウサギ、イヌ及びヒトの尿中の主要成分は未変化のラコサミドと SPM 12809 であった。

授乳ラットに ^{14}C-ラコサミドを投与すると、ラコサミドに由来する放射能が乳汁中に排泄された。哺育児は母体組織（妊娠動物）中の分布と同様に、乳汁を介してラコサミドに由来する放射能に曝露された。ラコサミドを生後 7 日の幼若ラットに経口投与すると、平均血漿中ラコサミド濃度は成熟動物より最大 5 倍高い濃度を示した。

2.6.4.2 分析法

非臨床試験の報告書番号、その試験に対応する分析報告書番号及びバリデーション報告書番号を2.6.5.2 項、表 2.6.5.2A に、バリデーション結果を 2.6.5.2 項、表 2.6.5.2B に示した。

非臨床試験をサポートするために、各種動物の血漿中ラコサミド及びその代謝物の高感度で選択性の高い生体試料分析法を開発し、バリデーションを実施した。全ての分析法は液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS 又は LC-MS/MS）を用いた。内部標準物質に重水素標識体を使用し、検体の前処理法として固相抽出法を用いた。

最初にラコサミドに関して、それぞれ、マウス（参考 4.2.2.1.1　報告書番号 MDSPSS 0712-SPHAV、MDSPSS 0712-SPHAV-A1、4.2.2.1.4　報告書番号 V130490A）、ラット（参考 4.2.2.1.5　報告書番号 ASI 0584-HAAV-rat、ASI 0584-HAAV-rat-A1、4.2.2.1.6　報告書番号 V130480A、V130480A-A1、参考 4.2.2.1.12　報告書番号 AV-0005-A3）、ウサギ（参考 4.2.2.1.10　報告書番号 ASI 0584-HAAV rabbit、ASI 0584-HAAV rabbit-A1）及びイヌ（参考 4.2.2.1.12　報告書番号 AV-0005、AV-0005-A4、参考 4.2.2.1.13　報告書番号 ASI 0584-HAAV-dog、ASI 0584-HAAV-dog-A1）の血漿を用いバリデーションを実施した。全ての分析法は、1 ng/mL～1 µg/mL の範囲において良好な直線性を示し、定量下限は 1 又は 10 ng/mL であった。ラコサミドは異なる動物種の血漿中において、-15°C より低い温度で凍結保存した場合に安定であることが証明された。安定性が保証された期間は、マウス：508 日、ラット：172 日、ウサギ：889 日及びイヌ：572 日であった。

ラコサミドの O-脱メチル体（SPM 12809）が主要代謝物であることが証明された後に、既存の分析法がラコサミドと SPM 12809 の同時定量法として適用可能であることが確認された。したがって、SPM 12809 の重水素標識体を内部標準物質として、再度、バリデーションを実施した。バリデーションは、マウス（4.2.2.1.3　報告書番号 BA 530-02、BA 530-02-A1）、ラット（4.2.2.1.7　報告書番号 BA 526-02、BA 526-02-A1、4.2.2.1.8　報告書番号 707-02、4.2.2.1.9　報告書番号 749-02）、ウサギ（4.2.2.1.11　報告書番号 BA 525-02）及びイヌ（4.2.2.1.14　報告書番号 BA 521-02、BA 521-02-A1、4.2.2.1.15　報告書番号 861-03）の血漿を用いて実施した。全ての分析法は、0.1～20 µg/mL の範囲で良好な直線性を示し（報告書番号 749-02 では 0.1～60 µg/mL 又は 0.1～30 µg/mL、報告書番号 BA 521-02、BA 521-02-A1 及び 861-03 では 0.04～20 µg/mL 又は 0.02～20 µg/mL）、定量下限は 0.1、0.04 又は 0.02 µg/mL であった。SPM 12809 の有無に関わらず、ラコサミド及び SPM 12809 は異なる血漿マトリクス及び各種分析溶液中で安定であることが確認された。SPM 12809 の凍結保存安定性が保証された期間は、マウス及びイヌ：180 日、ラット：231 日及びウサギ：120 日であった。

更に、ラコサミド、SPM 12809 及び SPM 6912（ラコサミドの脱アセチル体）の LC-MS による同時定量法を開発し、マウス血漿を用いてバリデーションを実施した（4.2.2.1.2　報告書番号 084/04-055.HE）。ここでも、既存の分析法を適用し、重水素標識した SPM 6912 を内部標準物質として使用した。検量線は、ラコサミド及び SPM 12809 では 0.09～19 µg/mL、SPM 6912 では 0.01～2.0 µg/mL の範囲で検討し、良好な直線性を示した。定量下限はラコサミド及び SPM 12809 が 0.09 µg/mL、SPM 6912 は 0.01 µg/mL であった。SPM 6912 は凍結保存で最低 3 週間安定であることが確認された。

前述したこれらの分析法は、全て、バリデーションパラメータとして許容可能な範囲内の値を示し、適切な頑健性を有することが確認された。分析対象物質は十分安定であり、測定濃度範囲は装置の感度が良好に得られる範囲であった。これらの分析法は、非臨床試験の検体を測定するのに適した方法であると考えられる。

2.6.4.3　吸収

（1）　単回投与後の吸収

1）　マウス

i)　経口投与

CD-1 マウスに ^{14}C-ラコサミド 20 mg/kg（5 MBq/kg）を単回経口投与し、吸収性を評価した（4.2.2.2.1　報告書番号 699/46、表 2.6.5.3A）。雌雄各時点 3 例のマウスを、投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間に放血致死させ、血漿及び血液中放射能濃度を測定した。^{14}C-ラコサミドの吸収は速く、血漿中放射能濃度は、雄では投与後 1 時間に C_{max} 14.1 µg eq/g に達し、雌では投与後 0.5 時間に C_{max} 18.8 µg eq/g に達した。投与後 48 時間の血漿中放射能濃度は、雄：0.1 µg eq/g、雌：0.2 µg eq/g となり、終末相半減期はそれぞれ、12.9 時間及び 19.9 時間であった。0 時間から無限時間までの曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）は雄：78.0 µg eq･h/g、雌：83.7 µg eq･h/g であった。血漿中からの消失は 48 時間後にはほぼ終了していた。血液中放射能濃度は血漿中濃度と同様に推移した。血液中の細胞画分に特異的に放射能が結合する証拠は得られなかった。

別の 2 試験（4.2.2.2.2　報告書番号 LPT 18447/04、表 2.6.5.3B、4.2.2.2.4　報告書番号 LPT 18772/05、表 2.6.5.4A）において、CD-1 マウスにラコサミド 20 及び 180 mg/kg（雄）又は 20、60 及び 180 mg/kg（雌雄）を単回経口投与した。投与後 0.5、1、2、4、6、8 及び 24 時間に血液を採取し、血漿中のラコサミド濃度を LC-MS によって測定した。更に、CD-1 マウスの毒性試験より、ラコサミドのトキシコキネティクスに関する情報が得られている。ラコサミド 20、30、60、90、120、180 及び 270 mg/kg を単回経口投与し、血漿中のラコサミド濃度を測定した。これらの試験で得られた薬物動態パラメータを 2.6.4.3（2）1）項、表 2.6.4.3-4 に示した。

ii)　腹腔内投与（4.2.2.2.3　報告書番号 LPT 13418/00、表 2.6.5.3C）

CD-1 マウスにラコサミド 50、100 及び 200 mg/kg を腹腔内投与した。試験デザインは、哺乳類赤血球を用いた *in vivo* 小核試験（4.2.3.3.2.1　報告書番号 G97BR23.123）に倣った。投与後 5、15 分、1、2 及び 6 時間に雌雄各 2 例より血液を採取し、血漿中のラコサミド濃度を LC-MS/MS により測定した。50、100 及び 200 mg/kg 投与後 15 分にそれぞれ C_{max}（最大値）72.9、145.6 及び 241.2 µg/mL に達した。その後、血漿中濃度は減少し、最終採取時間の 6 時間には、C_{max} の 1%（50 mg/kg）、1～5%（100 mg/kg）及び 7～22%（200 mg/kg）となった。対応する投与後 0 から 6 時間までの曲線下面積（$AUC_{0\text{-}6h}$）は、それぞれ 87.6～125、235～275 及び 695～768 µg･h/mL であった。血漿中のラコサミド濃度は雄と雌で同程度であった。C_{max} は用量にほぼ比例して増加した。

2）　ラット

i)　経口投与及び静脈内投与

SD ラットに ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（0.9 MBq/kg）を単回経口投与（雄のみ）又は静脈内投与（雌雄）した（4.2.2.2.5　報告書番号 F212、表 2.6.5.3D）。投与後 10、30 分、1、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間に血液を採取し、血漿及び血液中の放射能濃度を測定した。

血漿中放射能濃度の推移を図 2.6.4.3-1 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1 に示した。経口投与後、ラコサミドに由来する放射能は容易に吸収され、平均吸収率は 94.0%であった。

静脈内投与後の血漿中濃度推移は雄と雌でほとんど差はなかった。放射能由来成分の検索により、静脈内投与後 2 時間まで血漿中に未変化のラコサミドが存在することが明らかとなった。未変化体の半減期は 1.3 時間であり、血漿からの消失は 1 相性を示した。

別試験（4.2.2.2.7　報告書番号 0699/023、表 2.6.5.3F）において、雌雄 SD ラットに ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（4 MBq/kg）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータも表 2.6.4.3-1 に示した。投与後 15、30 分、1、1.5、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に血液を採取し、血漿及び血液中の放射能濃度を測定した。血漿及び血液の C_{max} 及び最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は雌雄間で同程度であったが、全身曝露は雌の方が若干高かった。

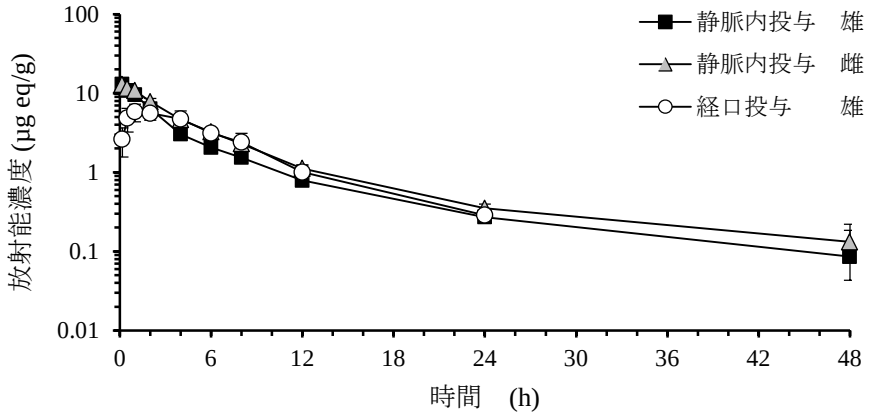


図 2.6.4.3-1　ラットに ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg を単回経口投与（雄のみ）又は静脈内投与後の血漿中放射能濃度推移

（平均値±SD、n=4）

表 2.6.4.3-1　ラットに ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg を単回経口投与又は静脈内投与後の血漿又は血液中放射能濃度の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	静脈内投与		経口投与	経口投与			
	血漿		血漿	血漿		血液	
	雄	雌	雄	雄	雌	雄	雌
C_{max} (µg eq/g or mL)	14.3 ± 0.8	13.5 ± 1.0	6.2 ± 1.2	7.2	7.8	6.8	7.8
T_{max} (h)	-	-	1.8 ± 1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
$T_{1/2}$ (h)	12.4 ± 5.6	12.5 ± 4.1	6.7 ± 0.5	53.0	72.9	168	188
AUC_{last} (µg eq･h/g or mL)	51.2 ± 7.7	67.8 ± 5.9	48.1 ± 4.2	79.8	104	95.6	113
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg eq･h/g or mL)	54.7 ± 8.5	71.3 ± 5.7	50.9 ± 4.1	83.3	116	142	188
吸収率 (%)	-	-	94.0	-	-	-	-
報告書番号	F212			0699/023			

値は平均値 ± SD（n = 4、4.2.2.2.5　報告書番号 F212、表 2.6.5.3D）又は平均血漿（血液）中濃度（n = 3）から算出した薬物動態パラメータ（4.2.2.2.7　報告書番号 0699/023、表 2.6.5.3F）を表示

更に、雌雄 SD ラットに ^{14}C-ラコサミド 40 mg/kg（5 MBq/kg）を単回経口投与したときの吸収について検討した（4.2.2.2.6　報告書番号 699/47、表 2.6.5.3E）。投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間に雌雄各 3 例より血液を採取し、血漿及び血液中の放射能濃度を測定した。吸収は速く、投与後最初の測定時間である 0.25 時間においても血漿中濃度は比較的高かった。血

漿中放射能濃度は、投与後 5.5 時間以内に平均 C_{max} 17.7 µg eq/g（雄）及び 17.1 µg eq/g（雌）に達した。投与後約 4～6 時間に血漿中濃度が再度上昇する傾向が認められ、腸肝循環の可能性あるいは吸収に 2 種類の経路が存在する可能性を示唆していた。投与後 12 時間までは比較的一定レベルの濃度を維持したが、その後は速やかに減少し、投与後 48 時間では 1.0 µg eq/g（雄）及び 1.8 µg eq/g（雌）となった。放射能が血液中の細胞画分に特異的に結合する証拠は得られなかった。

SD ラットの毒性試験より、ラコサミドのトキシコキネティクスに関する情報が得られている。ラコサミド 30、90、100、180 及び 300 mg/kg を単回経口投与し、血漿中のラコサミド濃度を LC-MS 又は LC-MS/MS により測定した。これらの試験で得られた薬物動態パラメータを 2.6.4.3（2）2）項表 2.6.4.3-6、表 2.6.4.3-7 に示した。ラットの全身曝露量は雄と雌で同様であった。成熟ラットでは、高用量側での全身曝露量に飽和が認められた。幼若ラットでは、ラコサミドの血漿中濃度は成熟ラットと比較し全般的に高く、C_{max} は遅い時間に認められた。

生殖発生毒性の用量設定試験において、妊娠 7～17 日目の SD ラットにラコサミド 0（溶媒）、100、200 及び 300 mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与した[4.2.3.5.1.1　報告書番号 1108-003P（Attachment 4）]。投与後 1、2 及び 4 時間に血漿中ラコサミド濃度を LC-MS/MS により測定した。初回投与後の平均 C_{max} はそれぞれ 23.5、27.0 及び 36.3 µg/mL であった。血漿中ラコサミド濃度は、非妊娠の雌ラットにおける 3 ヵ月投与試験（4.2.3.2.5　報告書番号 148-235-merged）の初回投与後の血漿中濃度より若干低かった。血液採取ポイントが少ないため、C_{max} は過小評価されている可能性がある。

ii)　腹腔内投与（参考 4.2.3.7.4.1　報告書番号 05.237/5）

薬物弁別試験において、サテライト動物によりラコサミドの全身曝露を評価した。雄 SD ラットにラコサミド 0（溶媒）、0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg を腹腔内投与した。ラコサミドは速やかに吸収され、投与後 0.5 時間以内に C_{max} に達した。C_{max} と AUC は用量にほぼ比例して増加した。C_{max} は 0.34～40.9 µg/mL の範囲であり、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 0.51～138 µg･h/mL の範囲であった（平均値、n=3）。

3)　ウサギ

i)　経口投与（4.2.2.2.8　報告書番号 0699-069、表 2.6.5.3G）

雌 NZW ウサギに ^{14}C-ラコサミド 12.5 mg/kg（105 MBq/kg）を単回経口投与し、吸収性を検討した。投与後 0.5、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間に血液を採取し、血漿及び血液中の放射能濃度を測定した。血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-2 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-2 に示した。

経口投与後の吸収は速やかであり、投与後最初の測定時間である 0.5 時間においても血漿中に顕著な濃度が検出された。血漿中放射能濃度は 2 時間以内に C_{max} に到達した。遅い時間の血液中濃度は、血漿中濃度より若干高く、放射能が血液中の細胞画分に結合している可能性が示唆された。血漿及び血液中の終末相濃度は低く、終末相半減期算出の際の相関係数が低いため、半減期については慎重に判断する必要がある。

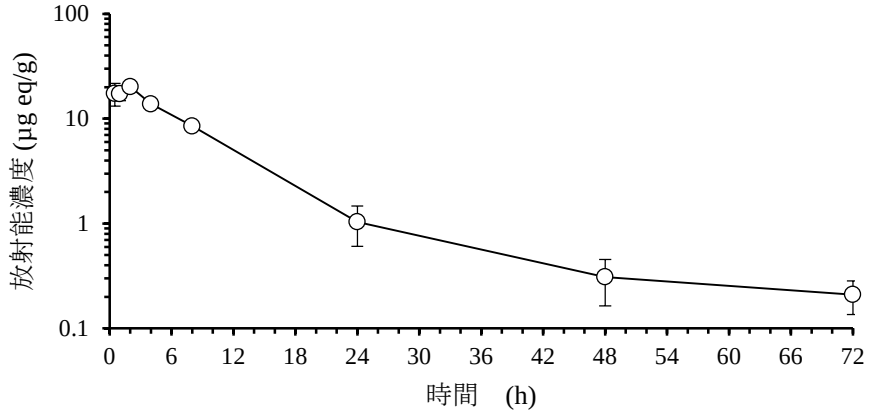


図 2.6.4.3-2　雌ウサギに ^{14}C-ラコサミド 12.5 mg/kg を単回経口投与後の血漿中放射能濃度推移

（平均値±SD、n=3）

表 2.6.4.3-2　雌ウサギに ^{14}C-ラコサミド 12.5 mg/kg を単回経口投与後の血漿又は血液中放射能濃度の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	血漿	血液
C_{max} (µg eq/g)	18.9 ± 4.1	14.1 ± 1.4
T_{max} (h)	1.2 ± 0.8	1.3 ± 0.6
$T_{1/2}$ (h)	21.2 ± 2.6	31.9 ± 7.4
AUC_{last} (µg eq･h/g)	184 ± 15	161 ± 15
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg eq･h/g)	190 ± 16	175 ± 14

値は平均値 ± SD（n = 3）を表示

4)　イヌ

i)　経口投与及び静脈内投与

3 例の雄ビーグル犬に ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（0.54 MBq/kg）を単回経口投与又は静脈内投与した（4.2.2.2.9　報告書番号 F232、表 2.6.5.3H）。投与後 10、30 分、1、1.5、2、3、5、8、12、24 及び 48 時間に血液を採取し、血漿及び血液中の放射能濃度を測定した。

血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-3 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-3 に示した。ラコサミドに由来する放射能は経口投与後容易に吸収され、吸収率は 82～97%の範囲（平均 91.4%）であった。

静脈内投与では、投与後 10 分に C_{max} 16.2～19.0 µg eq/g（血漿）及び 15.0～16.3 µg eq/g（血液）を示した後、2 相性で減少した。血漿及び血液中放射能濃度は、投与後 5 時間には、C_{max} の 1/2 まで減少し、その後も試験終了まで確実に減少した。

別試験（4.2.2.2.10　報告書番号 699/48、表 2.6.5.3I）において、雌雄各 2 例のビーグル犬に ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（5 MBq/kg）を単回投与した。同一のイヌに経口及び静脈内投与を実施し、両投与経路間に少なくとも 4 週間の休薬期間を設けた。投与後 48 時間まで経時的に採血し、血漿及び血液中の放射能濃度を測定した。薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-3 に示した。血漿中放射能濃度は経口投与後 1 時間以内に平均 C_{max} 11.0 µg eq/g（雄）及び 9.7 µg eq/g（雌）を示した。T_{max} 後、放射能濃度はゆっくりと減少し、48 時間後には 0.1 µg eq/g 未満となった。経口投与後の血液

中放射能濃度は、血漿中濃度と同様に推移し、平均 C_{max} は 7.7 µg eq/g（雄）及び 7.1 µg eq/g（雌）であった。血液中濃度推移が血漿中濃度推移と同様であったことから、放射能は血液中の細胞画分に特異的には結合しないことが示唆された。経口投与時の吸収率は 71～84%（平均値：雄 78.9%、雌 77.2%）の範囲であった。

静脈内投与において、血漿中放射能濃度は投与後 5 分に平均 C_{max} 17.8 µg eq/g（雄）及び 16.2 µg eq/g（雌）を示した。血液中放射能濃度は、血漿中濃度と同様に推移し、平均 C_{max} は 13.7 µg eq/g（雄）及び 12.3 µg eq/g（雌）であった。

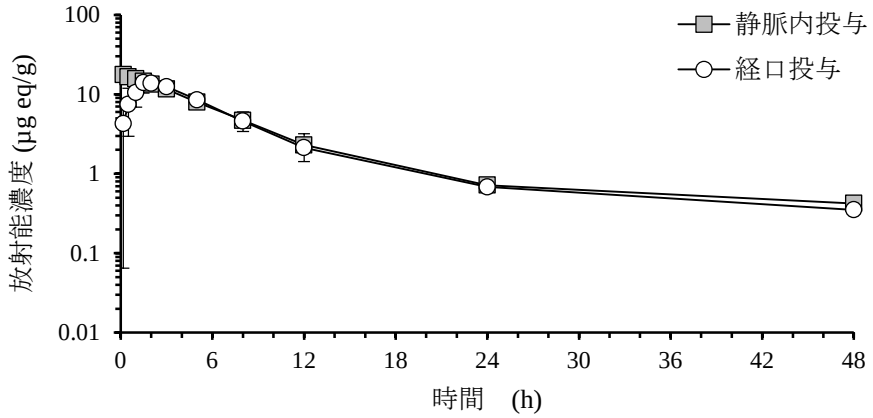


図 2.6.4.3-3　雄イヌに ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg を単回経口投与又は静脈内投与後の血漿中放射能濃度推移
（平均値±SD、n=3）

表 2.6.4.3-3　イヌに ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg を単回経口投与又は静脈内投与後の血漿又は血液中放射能濃度の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	静脈内投与	経口投与	静脈内投与				経口投与			
	血漿	血漿	血漿		血液		血漿		血液	
	雄	雄	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (µg eq/g)	18.3 ± 1.6	14.8 ± 2.5	17.8	16.2	13.7	12.3	11.0	9.7	7.7	7.1
T_{max} (h)	-	1.8 ± 1.0	0.08	0.08	0.08	0.08	1.0	0.75	0.75	0.75
$T_{1/2}$ (h)	16.2 ± 1.0	14.8 ± 0.7	14.7	16.0	18.2	15.0	16.8	19.3	20.1	21.2
AUC_{last} (µg eq･h/g)	128 ± 17	116 ± 7	87.0	79.2	64.9	61.1	55.3	44.9	44.1	35.6
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg eq･h/g)	138 ± 19	124 ± 7	88.6	80.7	66.8	62.5	56.6	46.2	45.8	36.9
吸収率 (%)	-	91.4 ± 8.4	-	-	-	-	78.9	77.2	-	-
報告書番号	F232		699/48							

値は平均値± SD（n = 3）又は平均値（n = 2）を表示

（2） 反復投与後の吸収

1） マウス

i） 経口投与

一連のマウスの試験から得られた薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-4 に示した。CD-1 マウスにラコサミド 20、30、60、90、120、180 及び 270 mg/kg/日を反復経口投与し、血漿中のラコサミド濃度を LC-MS により測定した。投与期間は 2 週間から 2 年の範囲であった。用量増加に伴う C_{max} の増加は比例関係よりもわずかに低かった。

表 2.6.4.3-4　マウスにラコサミドを経口投与後の血漿中ラコサミド濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	期間	C_{max} (µg/mL)		T_{max} (h)		AUC_{last} (µg･h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
20	単回投与	10.3	-	0.5 [a]	-	32.6	-
	1 日	13.5	10.1	1	0.5 [a]	33.4	28.3
	14 日	15.6	12.8	0.5 [a]	0.5 [a]	35.9	29.2
	6 ヵ月	12.6	11.8	0.5 [a]	0.5 [a]	36.3	27.8
	1 年	16.4	16.4	0.5 [a]	0.5 [a]	47.8	40.2
	2 年	12.6	10.5	0.5 [a]	0.5 [a]	28.9	33.5
30	1 日	16.0	18.8	1.0	0.5 [a]	60.5	48.4
		17.7	16.9	0.5 [a]	0.5 [a]	47.9	58.8
	14 日	16.8	14.0	0.5 [a]	0.5 [a]	45.8	39.5
	3 ヵ月	20.0	20.4	0.5 [a]	0.5 [a]	51.5	46.2
60	1 日	32.6	16.6	1	0.5 [a]	127	70.8
		26.9	24.7	0.5 [a]	0.5 [a]	95.1	96.5
	14 日	41.6	29.5	0.5 [a]	0.5 [a]	123	81.4
	3 ヵ月	29.0	27.6	0.5 [a]	0.5 [a]	97.0	131
	6 ヵ月	29.9	29.0	0.5 [a]	1	103	86.3
	1 年	33.9	37.0	0.5 [a]	0.5 [a]	103	95.3
	2 年	29.8	30.4	0.5 [a]	0.5 [a]	99.0	92.9
90	1 日	38.3	39.9	0.5 [a]	0.5 [a]	140	151
	14 日	24.8	30.1	0.5 [a]	0.5 [a]	154	91.4
120	1 日	40.5	46.3	1	0.5 [a]	189	205
	3 ヵ月	42.4	36.6	0.5 [a]	0.5 [a]	229	170
180	単回投与	61.5	-	0.5 [a]	-	250	-
	1 日	46.7	38.9	0.5 [a]	2	258	224
		56.1	81.5	1	1	269	362
	14 日	103	32.9	0.5 [a]	0.5 [a]	244	239
	3 ヵ月	53.8	45.9	0.5 [a]	0.5 [a]	315	240
	6 ヵ月	54.4	44.7	0.5 [a]	0.5 [a]	269	225
	1 年	78.8	44.7	0.5 [a]	1	306	193
	2 年	78.5	62.5	0.5 [a]	0.5 [a]	230	233
270	1 日	140	76.0	0.5 [a]	1	329	382
	14 日	53.6	40.7	1	2	458	283

個々のデータ又は 2 例の平均値を表示
a - 最初の測定時間
出典：4.2.2.2.2　報告書番号 LPT 18447/04、表 2.6.5.3B、4.2.2.2.4　報告書番号 LPT 18772/05、表 2.6.5.4A、4.2.3.2.1　報告書番号 LPT 13122/00（Appendix 9-3）、4.2.3.2.2　報告書番号 LPT 13123/00（Appendix 10-5）、4.2.3.4.1.1　報告書番号 LPT 13124/00（Appendix 11-5）

2） ラット

i) 経口投与

反復投与試験において、雄 SD ラットに ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（4 MBq/kg）を単回経口投与又は非標識のラコサミド 10 mg/kg/日を 6 回反復投与後 7 回目に ^{14}C-ラコサミドを単回経口投与した（4.2.2.2.7　報告書番号 0699/023、表 2.6.5.4B）。薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-5 に示した。単回投与後と 7 日間反復投与後の間で薬物動態パラメータに差は認められなかった。

表 2.6.4.3-5　雄ラットに ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg を単回経口投与又は反復経口投与後の血漿又は血液中放射能濃度の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	単回投与		7 日間反復投与 [a]	
	血漿	血液	血漿	血液
C_{max} (µg eq/mL)	7.2	6.8	7.2	6.5
T_{max} (h)	1.5	1.5	2.0	2.0
$T_{1/2}$ (h)	53.0	168	61.8	153
AUC_{last} (µg eq･h/mL)	79.8	95.6	88.5	101
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg eq･h/mL)	83.3	142	95.5	149

a - 非標識のラコサミド 10 mg/kg/日を 6 回反復経口投与後、7 回目に ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg を単回経口投与

一連のラット試験から得られた薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-6 及び表 2.6.4.3-7 に示した。SD ラットを用いた複数の反復経口投与毒性試験のコンコミタントトキシコキネティクス試験において、ラコサミド 30、40、80、90、100、160、180、200 及び 300 mg/kg/日を投与し、血漿中ラコサミド濃度を測定した。投与期間は 6 週間から 2 年の範囲であった。

成熟ラットでは雌雄共に、用量増加に伴うラコサミドの全身曝露量の増加は比例関係よりも若干低い傾向が認められた（表 2.6.4.3-6）。

幼若ラットに反復経口投与したときの血漿中ラコサミド濃度は、単回投与後より低かったが、成熟ラットに反復投与したときの血漿中濃度とは同程度であった（表 2.6.4.3-7）。

表 2.6.4.3-6　成熟ラットにラコサミドを経口投与後の血漿中ラコサミド濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	期間	C_{max} (µg/mL)		T_{max} (h)		AUC_{last} (µg･h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
30	1 日	10.7	13.0	0.5 [a]	1	62.4	78.3
		12.9	14.0	1	1	106	119
	3 ヵ月	12.0	14.4	1	1	61.3	80.8
		11.6	13.7	2	0.5 [a]	121	134
	6 ヵ月	11.2	12.4	1	1	140	131
40	6 ヵ月	17.6	27.5	0.5 [a]	0.5 [a]	169	185
	1 年	20.8	22.2	0.5 [a]	0.5 [a]	177	190
	2 年	15.2	17.9	0.5 [a]	0.5 [a]	180	202
80	6 ヵ月	27.6	34.4	0.5 [a]	1	299	429
	1 年	34.8	46.6	1	1	333	371
	2 年	27.1	29.3	0.5 [a]	0.5 [a]	373	342
90	1 日	23.6	25.3	1	2	262	311
	3 ヵ月	27.9	26.4	0.5 [a]	1	275	310
	6 ヵ月	21.8	33.7	4	1	296	339
100	1 日	21.8	22.0	0.5 [a]	1	147	152
	3 ヵ月	27.0	36.0	2	1	172	229
160	6 ヵ月	48.9	57.0	2	0.5 [a]	514	659
	1 年	57.9	-	2	-	512	-
	2 年	49.5	-	1	-	605	-
180	1 日	32.7	30.7	1	0.5 [a]	400	481
	3 ヵ月	38.2	33.9	2	1	539	501
	6 ヵ月	47.0	62.4	0.5 [a]	1	488	570
	1 年	-	59.6	-	1	-	687
200	2 年	-	51.6	-	0.5 [a]	-	737
300	1 日	34.2	40.3	1	2	218	216
	3 ヵ月	57.6	57.1	1	1	340	408

値は中央値（n=3）又は平均血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータを表示

a - 最初の測定時間

出典：4.2.3.2.5　報告書番号 148-235-merged（Pharmacokinetic evaluation report）、4.2.3.2.6　報告書番号 LPT 13227/00（Appendix 10-5）、4.2.3.4.1.2　報告書番号 LPT 13295/00（Appendix 11-5）

表 2.6.4.3-7　幼若ラットにラコサミドを経口投与後の血漿中ラコサミド濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	期間	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (h)		AUC_{last} (μg･h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
30	1 日	18.2	19.6	2	0.5 [a]	243	244
		16.5	17.1	8	2	113	266
	15 日	14.0	14.6	0.5 [a]	2	122	134
	42 日	10.4	10.6	2	0.5 [a]	67.0	59.2
		11.1	13.2	0.5 [a]	2	68.8	122
90	1 日	53.2	47.3	8	8	761	606
	42 日	29.9	21.1	0.5 [a]	2	310	283
100	1 日	59.7	65.0	2	2	764	1004
	15 日	23.1	27.2	2	0.5 [a]	332	340
	42 日	27.8	32.2	0.5 [a]	0.5 [a]	302	358
180	1 日	140	142	8	8	2240	1883
	42 日	41.7	42.3	2	2	514	604
300	1 日	182	194	8	2	3183	3386
	15 日	54.4	66.3	2	0.5 [a]	726	903
	42 日	48.1	-	2	-	627	-

初回投与時のラットは 7 日齢。2 例の平均血漿中濃度推移から算出した薬物動態パラメータを表示。
a - 最初の測定時間
出典：4.2.3.5.4.1　報告書番号 LPT 18601/04（Appendix 11-5）、4.2.3.5.4.2　報告書番号 LPT 18602/04（Appendix 11-6）

別試験[4.2.3.5.1.1　報告書番号 1108-003P（Attachment 4）]において、妊娠 SD ラットにラコサミド 100、200 及び 300 mg/kg/日を妊娠 7 日目から 11 日間反復経口投与した。11 日間反復投与したときの平均 C_{max} はそれぞれの用量で 24.7、32.9 及び 54.5 μg/mL であった。反復投与 11 日目の妊娠ラット（妊娠 17 日目）の血漿中ラコサミド濃度は単回投与時（妊娠 7 日目）の血漿中濃度よりも高かった。

出生前及び出生後の発生に関する試験[4.2.3.5.3.3　報告書番号 NCD2103（Attachment 15:88）]において、雌の SD ラットに妊娠 6 日目から哺育 20 日まで、ラコサミド 0（溶媒）、25、50 及び 100 mg/kg を 1 日 2 回経口投与した（0、50、100 及び 200 mg/kg/日）。妊娠 6 日目、妊娠 18 日目及び哺育 10 日目に血漿を採取し、ラコサミド及び SPM 12809 の血漿中濃度を測定した。その結果、ラコサミドの吸収は速やかであった。哺育 10 日目の 50、100 及び 200 mg/kg/日投与群に対する $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ、151、277 及び 517 μg･h/mL であった。いずれの時期においても、曝露量は用量にほぼ比例した。ラコサミドの曝露量は妊娠 18 日目が最も高かった。

3)　ウサギ

i)　経口投与[4.2.3.5.2.1　報告書番号 1108-002P、1108-002P-A1（94～143 頁）]

生殖発生毒性の用量設定試験において、妊娠 NZW ウサギにラコサミド 0（溶媒）、6.25、12.5、25 及び 50 mg/kg/日を 13 日間反復経口投与した。薬物動態の測定のために、投与 1 日目（妊娠 6 日目）及び投与 13 日目（妊娠 18 日目）に、血液を投与後 24 時間まで採取した。血漿中ラコサミド濃度の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-8 に示した。平均 C_{max}、AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ は用量と共に増加した。投与 1 日目の見かけのクリアランス（全群平均）は 0.12 ± 0.01 L/h/kg であり、見かけの分布容積（全群平均）は 0.65 ± 0.06 L/kg であった。投与 13 日目の血漿中濃度推移は投与 1 日

目の推移とほとんど重なった。これは、24 時間の投与間隔に対して終末相の平均半減期が 3～5 時間と短いためと考えられる。投与 13 日目の見かけのクリアランス及び分布容積（全群平均）はそれぞれ 0.15 ± 0.03 L/h/kg 及び 0.70 ± 0.07 L/kg であった。

表 2.6.4.3-8　妊娠ウサギにラコサミドを経口投与後の血漿中ラコサミド濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	期間	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (μg･h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg･h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
6.25	1 日	6.4 ± 0.2	2 (1-2)	46.8 ± 2.2	47.3 ± 2.3	3.4 ± 0.2
	13 日	7.1 ± 0.4	0.5 [a] (0.5 [a])	39.6 ± 1.7	39.8 ± 1.8	2.9 ± 0.1
12.5	1 日	12.9 ± 1.5	1 (0.5 [a] - 2)	100 ± 16	102 ± 17	3.6 ± 0.5
	13 日	13.8 ± 1.4	1 (0.5 [a] - 1)	83.1 ± 12.8	83.6 ± 13.2	3.1 ± 0.4
25	1 日	25.6 ± 3.5	2 (0.5 [a] - 2)	201 ± 29	204 ± 31	3.6 ± 0.5
	13 日	24.8 ± 2.7	1 (0.5 [a] - 1)	151 ± 30	153 ± 32	3.1 ± 0.6
50	1 日	40.3 ± 6.3	0.5 [a] (0.5 [a] - 4)	436 ± 31	454 ± 47	4.5 ± 1.1
	13 日	47.0 ± 3.7	0.5 [a] (0.5 [a] - 2)	427 ± 131	454 ± 177	4.6 ± 2.3

ラコサミドは妊娠 6 日目から妊娠 18 日目まで投与
値は平均値 ± SD (n=5)で表示。ただし、T_{max}は中央値（範囲）で表示。
a - 最初の測定時間
出典：4.2.3.5.2.1　報告書番号 1108-002P-A1（94-143 頁）

4）　イヌ

i)　経口投与

薬物動態試験（4.2.2.2.11　報告書番号 LPT 15654/02、表 2.6.5.4C）において、5 例の雄ビーグル犬にラコサミド 12 及び 16 mg/kg（カプセル）を 1 日 2 回（12 時間間隔にて）8 日間反復経口投与した。両用量間には 14 日の休薬期間を設けた。投与 1 日目と 8 日目の血漿中ラコサミド濃度（投与後 12 時間まで）を LC-MS により測定した。薬物動態パラメータの結果を他の試験結果と共に表 2.6.4.3-9 に示した。血漿中ラコサミド濃度の反復投与による蓄積は認められなかった。

更に、トキシコキネティクス試験（表 2.6.4.3-9 脚注の報告書番号参照）において、ビーグル犬にラコサミド 5、6、10、12、24 及び 25 mg/kg/日を 1 日に 1 回反復経口投与したときの薬物動態データが得られている。投与期間は 3 週間から 1 年の範囲であった。投与後 8 又は 24 時間までの血液を採取し、血漿中ラコサミド濃度を LC-MS/MS により測定した。イヌにおける全ての試験の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-9 にまとめた。1 日と 3 週間の試験データ及び 3 ヵ月と 1 年の試験データを比較すると、パラメータは一定であった。ラコサミドの全身曝露量は用量にほぼ比例して増加した。また、性差は認められなかった。終末相の平均半減期は、1.5～3 時間の範囲であった。

表 2.6.4.3-9　イヌにラコサミドを経口投与後の血漿中ラコサミド濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	期間	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (h)		AUC_{last} (μg･h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
5	1 日	7.4 (6.6、8.1)	6.1 (5.6、6.7)	1 (1 - 1)	1.5 (1 - 2)	18.4 (14.1、22.8)	21.0 (18.5、23.4)
	3 ヵ月	7.1 (6.4、7.8)	6.6 (6.0、7.2)	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	22.8 (18.9、26.6)	23.0 (21.1、24.9)
	9 ヵ月	5.8 (5.2、6.4)	5.4 (4.4、6.5)	1.5 (1 - 2)	1.3 (0.5 [a] - 2)	19.8 (17.6、22.0)	21.0 (17.3、24.6)
	1 年	7.1 (6.9、7.2)	7.4 (6.4、8.4)	0.5 [a] (0.5 [a] - 0.5 [a])	1.3 (0.5 [a] - 2)	31.4 (25.5、37.3)	24.5 (21.0、28.0)
6	1 日	6.7 ± 0.7	7.6 ± 1.1	1 (0.5 - 1)	0.5 (0.25 [a] - 1)	19.7 ± 2.9	22.9 ± 4.5
		9.1 ± 1.0	8.6 ± 1.7	0.8 (0.5 - 1)	0.8 (0.5 - 1)	20.9 ± 0.9	21.7 ± 6.6
	3 週間	7.4 ± 0.3	7.4 ± 1.0	0.8 (0.5 - 1)	1 (0.5 - 1)	21.0 ± 4.5	23.2 ± 3.6
	3 ヵ月	9.5 ± 0.5	6.2 ± 3.3	0.5 (0.25 [a] - 1)	1 (0.5 - 2)	27.1 ± 1.3	19.4 ± 11.3
10	1 日	12.1 (11.4、12.9)	10.0 (9.4、10.5)	1.3 (0.5 [a] - 2)	1.3 (0.5 [a] - 2)	43.8 (42.1、45.4)	35.5 (29.8、41.2)
	3 ヵ月	13.4 (13.1、13.7)	14.6 (13.7、15.4)	0.5 [a] (0.5 [a] - 0.5 [a])	1.5 (1 - 2)	43.7 (42.3、45.2)	58.1 (53.6、62.6)
	9 ヵ月	14.5 (14.0、15.0)	12.7 (12.3、13.1)	0.5 [a] (0.5 [a] - 0.5 [a])	1 (1 - 1)	74.1 (71.6、76.7)	49.8 (45.9、53.7)
	1 年	15.5 (14.6、16.4)	13.2 (11.5、14.8)	0.8 (0.5 [a] - 1)	1.3 (0.5 [a] - 2)	71.0 (69.3、72.7)	54.6 (42.2、67.0)
12	1 日	12.7 ± 1.1	10.8 ± 2.2	0.8 (0.5 - 2)	1.5 (0.5 - 2)	46.1 ± 6.2	44.5 ± 6.9
		16.7 ± 2.7	15.3 ± 2.1	0.5 (0.25 [a] - 1)	0.6 (0.25 [a] - 1)	31.6 ± 5.7	29.8 ± 4.6
	3 週間	13.4 ± 1.1	14.9 ± 1.1	1 (0.5 - 2)	1 (0.5 - 1)	48.4 ± 7.7	51.8 ± 9.7
	3 ヵ月	17.0 ± 0.7	15.6 ± 1.3	0.5 (0.5 - 0.5)	1.5 (0.5 - 2)	49.0 ± 6.3	45.5 ± 5.2
12 (bid) [b]	1 日	13.9 ± 1.6	-	0.5 [a] (0.5 [a] - 1)	-	42.1 ± 6.1	-
	8 日	13.6 ± 1.6	-	1 (0.5 [a] - 2)	-	43.5 ± 10.1	-
16 (bid) [b]	1 日	18.1 ± 2.7	-	1 (1 - 2)	-	69.8 ± 8.0	-
	8 日	16.7 ± 1.8	-	1 (1 - 1)	-	61.8 ± 14.3	-
24	1 日	23.5 ± 1.4	23.5 ± 5.7	0.8 (0.25 [a] - 2)	1 (0.5 - 2)	83.1 ± 11.8	79.5 ± 19.4
		27.1 ± 5.1	27.4 ± 5.4	1 (0.5 - 2)	1 (0.25 [a] - 1)	65.2 ± 18.0	59.4 ± 17.2
	3 週間	20.7 ± 5.3	28.6 ± 2.4	3 (1 - 4)	1 (0.5 - 2)	82.7 ± 18.0	107 ± 22
	3 ヵ月	32.8 ± 3.2	27.6 ± 5.0	0.5 (0.25 [a] - 1)	0.8 (0.25 [a] - 1)	102 ± 31	85.2 ± 12.6
25	1 日	23.1 (18.9、27.4)	17.1 (15.8、18.4)	1 (1 - 1)	1.5 (1 - 2)	95.6 (77.9、113)	68.6 (56.6、80.5)
	3 ヵ月	26.7 (23.1、30.2)	25.3 (20.7、29.8)	1.5 (1 - 2)	2 (2 - 2)	124 (118、131)	129 (111、146)
	9 ヵ月	29.9 (28.6、31.1)	27.4 (20.0、34.7)	1 (1 - 1)	1.5 (1 - 2)	166 (160、172)	133 (115、151)
	1 年	23.9 (21.9、25.8)	18.9 (18.1、19.7)	1.3 (0.5 [a] - 2)	1 (1 - 1)	142 (132、153)	124 (115、133)

値は n=2 の場合は平均値（個別値）、n=3～5 の場合は平均値 ± SD で表示。ただし、T_{max} は中央値（範囲）を表示。AUC_{last} は投与後 8、12 又は 24 時間までの値。

a - 最初の測定時間

b - bid = 1 日 2 回（12 時間間隔）

出典：4.2.2.2.11　報告書番号 LPT 15654/02、表 2.6.5.4C、参考 4.2.3.2.10　報告書番号 98825（Pharmacokinetic evaluation report）、参考 4.2.3.2.11　報告書番号 98865（Toxicokinetic evaluation report）、4.2.3.2.12　報告書番号 LPT 13196/00（Appendix 10-5）

ii)　静脈内投与（参考 4.2.3.2.14　報告書番号 98793）

ビーグル犬の静脈内投与による 2 週間反復投与毒性試験において、血漿中ラコサミド濃度を測定した。その結果を、ヒトとの比較も含め、表 2.6.4.3-10 に示した。投与開始日において、ラコサミド 4、8 及び 16 mg/kg を単回静脈内投与したとき（雌雄、各群 n=4）、薬物動態パラメータは用量にほぼ比例して増加し、雌雄差はなかった。また、1 日と 14 日の薬物動態パラメータに差はなかった。イヌの無毒性量（8 mg/kg/日）における 14 日の C_{max} の平均値は、外国健康男性被験者にラコサミド 200 mg を 30 分間で点滴投与したときの C_{max}（6.0 µg/mL）の 2.2 倍（雄）及び 2.6 倍（雌）高かった。

表 2.6.4.3-10　イヌ及びヒトにラコサミドを静脈内投与後の血漿中ラコサミド濃度の薬物動態パラメータ及び全身曝露量の比較

動物種及び投与経路		投与量（mg/kg/日）	性別	測定日	C_{max} (µg/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg･h/mL)
イヌ 静脈内（急速）		4	雄	1	6.6 ± 1.0	1.5 ± 0.4	22.2 ± 6.3
				14	6.7 ± 1.0	1.9 ± 0.3	25.3 ± 6.8
			雌	1	8.0 ± 3.3	1.6 ± 0.3	22.0 ± 3.4
				14	6.4 ± 0.6	1.6 ± 0.3	22.3 ± 4.6
		8（無毒性量）	雄	1	11.7 ± 0.9	1.7 ± 0.3	41.0 ± 4.8
				14	13.0 ± 0.5	1.7 ± 0.2	45.9 ± 4.0
			雌	1	13.9 ± 1.3	1.8 ± 0.3	53.4 ± 9.9
				14	15.3 ± 1.8	1.7 ± 0.2	53.7 ± 6.8
		16	雄	1	24.3 ± 1.8	2.1 ± 0.4	97.2 ± 5.8
				14	26.1 ± 1.4	2.1 ± 0.1	106 ± 4.4
			雌	1	24.0 ± 2.2	1.8 ± 0.2	90.9±13.1
				14	25.4 ± 1.2	1.7 ± 0.1	93.9 ± 7.3
ヒト 静脈内（200mg）	15 分間点滴	2.6 [a]	男性	1	6.1 ± 2.3	12.7 ± 1.7	76.5 ±13.9
	30 分間点滴	2.7 [b]	男性	1	6.0 ± 1.5	12.0 ± 1.9	81.8 ±17.7
	60 分間点滴	2.7 [b]	男性	1	5.4 ± 1.1	12.0 ± 2.0	82.8 ±18.8

データは平均値 ± SD で表示（イヌ：2 週間反復静脈内投与毒性試験、雌雄各 n=4、ヒト：健康男性被験者単回点滴投与）
a -平均体重[77.3kg（n = 16）]より算出
b -各群の平均体重[30 分間点滴群：74.7kg（n = 24）、60 分間点滴群：74.8kg（n = 25）]より算出
出典:参考 4.2.3.2.14　報告書番号 98793（Pharmacokinetic evaluation report）、5.3.1.1.2　報告書番号 SP645（Table 3.2）未確定、5.3.1.1.3　報告書番号 SP658（Table 9.4）

（3）　全身曝露量の比較

マウス、ラット及びイヌの反復経口投与による毒性試験において、血漿中ラコサミド濃度を測定した。反復経口投与後の薬物動態パラメータを、ヒトとの比較も含め、表 2.6.4.3-11 に示した。ヒト（アジア人）にラコサミドの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）（5.3.3.3.3　報告書番号 SP661）を、動物の無毒性量における C_{max} と比較すると、マウスでは 2.4 倍（雄）及び 2.3 倍（雌）高く、ラットでは 1.8 倍（雄）及び 2.8 倍（雌）高く、イヌでは 1.3 倍（雄）及び 1.1 倍（雌）高かった。ほとんどの臨床症状はラコサミドの最高血漿中濃度に関連して生じると考えられることから、AUC よりも C_{max} の方がより重要と考えられる。

表 2.6.4.3-11　マウス、ラット、イヌ及びヒトにラコサミドを反復経口投与後の薬物動態パラメータの比較

動物種及び投与経路（投与形態）	性別	投与量（mg/kg/日）	ラコサミドの薬物動態パラメータ		
			C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (μg･h/mL)
マウス 経口（溶液）	雄	30	20.0	0.5	51.5
		60　（無毒性量）	29.0	0.5	97.0
		120	42.4	0.5	229
		180	53.8	0.5	315
	雌	30	20.4	0.5	46.2
		60　（無毒性量）	27.6	0.5	131
		120	36.6	0.5	170
		180	45.9	0.5	240
ラット 経口（溶液）	雄	30	11.2	1	140
		90　（無毒性量）	21.8	4	296
		180	47.0	0.5	488
	雌	30	12.4	1	131
		90　（無毒性量）	33.7	1	339
		180	62.4	1	570
イヌ 経口（カプセル）	雄	5	7.1	0.5	31.4
		10　（無毒性量）	15.5	0.8	71.0
		25	23.9	1.3	142
	雌	5	7.4	1.3	24.5
		10　（無毒性量）	13.2	1.3	54.6
		25	18.9	1.0	124
ヒト 経口（錠剤）	男性	5.7　3.5 日	12.0 (16.8)	0.8 (0.5 - 4)	106 (16)

データは反復経口投与の最終日の値を表示。マウス：3 ヵ月（n=3 のプール血漿の推移から算出）、ラット：6 ヵ月（中央値、n=3）、イヌ：12 ヵ月（中央値、n=2）、ヒト：3.5 日[平均値（CV %）、n = 12、ただし、T_{max} は中央値（範囲）]。ヒト試験（アジア人）の投与量は試験時の平均体重 69.84 kg より算出（1 日当たり各被験者 200 mg を 2 回投与）。AUC_{last} は、マウス、ラット及びイヌでは $AUC_{0\text{-}24\ h}$、ヒトでは $AUC_{0\text{-}12\ h}$ を表示。
出典：4.2.3.2.2　報告書番号 LPT 13123/00（Appendix 10-5）、4.2.3.2.6　報告書番号 LPT 13227/00（Appendix 10-5）、4.2.3.2.12　報告書番号 LPT 13196/00（Appendix 10-5）、5.3.3.3.3　報告書番号 SP661（10 項）

2.6.4.4　分布

単回経口投与後の組織分布を白色マウス（雌雄）、白色ラット（雌雄）、有色ラット（雄）、妊娠ラット及びイヌ（雌雄）で評価した。更に、有色ラット（雄）を用い、単回静脈内投与後の分布を検討した。*In vitro* における血漿たん白結合率及び血球分配率をマウス、ラット、イヌ及びヒトで測定した。

（1）　組織分布

1）　マウス（4.2.2.2.1　報告書番号 699/46、表 2.6.5.5A）

雌雄 CD-1 マウスに ^{14}C-ラコサミド 20 mg/kg（5 MBq/kg）を単回経口投与したときの組織分布を評価した。投与後 0.5、1、4、8、24 及び 72 時間に雌雄各 1 例のマウスから血液採取後、屠殺した。組織分布は、定量的全身オートラジオグラフィーにより評価した。放射能の吸収は速く、

広範に分布した。全ての組織は、投与後 0.5 時間において放射能に曝露されており、最も高い濃度を示した組織は胃粘膜と腎臓であった。ほとんどの組織で、投与後 1 時間に最高濃度に達した。放射能濃度が最も高い傾向を示した組織は、代謝又は排泄に関わる臓器及び涙腺であった。全般的に、組織中濃度は投与後 4 時間までは血液中濃度より低いが、8 時間以降は高くなり、放射能が広範に分布することが明らかとなった。投与後 72 時間では、放射能濃度は各組織の最高濃度の 0.3%（雌の胆嚢）～11%（雄の歯髄）の範囲まで低下した。全般的に、組織中濃度は雌雄で同様であった。

2） ラット

SD ラットに ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（3.7 MBq/kg）を単回経口投与（雄のみ）又は静脈内（雌雄）投与したときの組織分布を定性的全身オートラジオグラフィーにより評価した（4.2.2.2.5　報告書番号 F212、表 2.6.5.5B）。その結果、両投与経路共に、放射能は速やかに、一様に広く分布し、極端な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。投与後 48 時間において、放射能が著しく残留する組織はなかった。静脈内投与後、雌雄間で目立った分布の差は認められなかった。消化管及びその内容物を除いて、経口投与後の雄ラットの分布は、静脈内投与と同様であった。

別の試験（4.2.2.3.1　報告書番号 699/17、表 2.6.5.5C）にて、Lister Hooded 有色ラット（雄）に ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（6.7 MBq/kg）を単回経口投与又は静脈内投与したときの組織分布を評価した。投与後 35 日までの組織中の放射能濃度を、定量的全身オートラジオグラフィーにより測定した。

経口投与後 1 時間に、ほとんどの組織中放射能濃度は最高濃度に達した。最も濃度の高かった組織は凝固腺（61 µg eq/g、組織／血漿比 6.8）であり、次いで腎皮質及び髄質、ぶどう膜及び肝臓中で濃度が高く、10～15 µg eq/g（組織／血漿比 1.2～1.6）の範囲であった。濃度が最も低かった組織（5 µg eq/g 未満、組織／血漿比 0.6 未満）は、脊髄、褐色及び白色脂肪、骨及び鼻粘膜であった。放射能は中枢神経系にも認められ、血漿中濃度（8.9 µg eq/g）の約 1/2 であった。

投与後 4 時間では、鼻粘膜を除く全ての組織で放射能濃度は低下した。ほとんどの組織では血漿中濃度（5.3 µg eq/g）と同程度であった。最も高い濃度を示した組織は凝固腺（26 µg eq/g、組織／血漿比 4.9）であり、次いで、腎皮質及び髄質、骨膜、膵臓、小腸粘膜、盲腸粘膜（フレアー現象の影響あり）及び大腸粘膜中で濃度が高かった（6～8 µg eq/g、組織／血漿比 1.1～1.5）。2 µg eq/g（組織／血漿比 0.4）未満の濃度を示した組織は、白色脂肪、水晶体、骨及び鼻粘膜であった。

投与後 24 時間では、放射能濃度は更に低下し、1 µg eq/g（組織／血漿比 5.3）より高い濃度を示した組織は凝固腺（2.2 µg eq/g、組織／血漿比 11.3）及びぶどう膜（1.3 µg eq/g、組織／血漿比 6.7）のみであった。この時点で全ての組織において定量可能な放射能が検出されたが、最も濃度が低かった組織（0.25 µg eq/g 未満、組織／血漿比 1.3 未満）は、動脈、血漿、脳、脊髄、白色及び褐色脂肪であった。

投与後 7 日まで放射能濃度の低下は続き、ほとんどの組織は、定量下限値の 3 倍以下の濃度であった。最も高い濃度を示した組織は精嚢（0.6 µg eq/g、組織／血漿比 15.3）であり、0.4 µg eq/g（組織／血漿比 10.0）を上回る濃度を示した組織は、凝固腺、骨膜及び食道壁のみであった。

最終測定時点である投与後 35 日では、ほとんどの組織中濃度は、定量下限値未満であった。骨膜、歯根膜、皮膚（色素含有及び非含有）及び水晶体のみが定量下限値の 2 倍を上回る濃度であった。

静脈内投与では、放射能は広く分布し、凝固腺、ぶどう膜及び小腸粘膜以外の組織では投与後10分に最高濃度を示した。この時点では、血漿中濃度が最も高く（33.3 µg eq/g）、次いで、腎皮質、腎髄質及び食道壁の濃度が高かった（16～17 µg eq/g、組織／血漿比 0.5）。濃度の低かった組織（5 µg eq/g 未満、組織／血漿比 0.2 未満）は、白色脂肪、骨及び鼻粘膜であった。

投与後 2 時間では、凝固腺が最も高く（最高濃度、55 µg eq/g、組織／血漿比 7.7）、腎皮質及び髄質、ぶどう膜、前立腺及び小腸粘膜（フレアー現象の影響あり）も高い放射能濃度を示した（9～26 µg eq/g、組織／血漿比 1.3～3.6）。最も濃度の低かった組織（3 µg eq/g 未満、組織／血漿比 0.4 未満）は、白色脂肪、骨及び鼻粘膜であった。その他のほとんどの組織中濃度は、血漿（7.23 µg eq/g）を含め、5～9 µg eq/g（組織／血漿比 0.7～1.2）の濃度範囲にあった。

投与後 24 時間では、濃度は更に低下し、全ての組織で 1.5 µg eq/g（組織／血漿比 6.0）未満であった。1 µg eq/g（組織／血漿比 4.0）を上回る濃度を示した組織は、精嚢、骨髄、小腸粘膜、盲腸粘膜及び大腸粘膜であった。

投与後 2 日では、精嚢（0.54 µg eq/g、組織／血漿比 7.7）のみ 0.5 µg eq/g を上回る濃度を示した。

投与後 14 及び 35 日では、濃度は更に低下し、ほとんどの組織で定量下限値未満となった。最終測定時点である投与後 35 日では、皮膚、骨膜及びぶどう膜でのみ定量下限値の 2 倍を超える濃度（0.19～0.38 µg eq/g、血漿は定量下限値未満）を示した。

両投与経路共に、放射能は組織に広く分布したが、異常な高濃度を示す組織、優先的な取り込みを示す組織又は長く残留する組織は認められなかった。経口投与後及び静脈内投与後に色素含有組織（有色皮膚及びぶどう膜）に放射能が検出されたが、その濃度は他の組織と同程度であった。この結果より、メラニンへの顕著な結合はないと考えられる。

妊娠 18 日目又は分娩後 10 日の SD ラット（妊娠ラット又は親ラット）に ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（6.5 MBq/kg）を単回経口投与した（4.2.2.3.4　報告書番号 699/15、表 2.6.5.7A、B）。妊娠ラット及び哺育児の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより測定した。放射能は母体の組織に広く分布した。全ての組織で、最初の測定時点である投与後 4 時間に最高濃度を示した。その後、放射能濃度はゆっくりと減少し、投与後 24 時間においても全ての組織で定量可能な放射能が検出された。胎児組織中放射能濃度は対応する母体の組織中濃度と同程度であり、^{14}C-ラコサミドに由来する放射能が容易に胎盤関門を通過することが明らかとなった。分娩後 10 日の親ラットに投与すると、哺育児は母体組織中分布と同様の分布を示し、乳汁を介して放射能に曝露されることが明らかとなった。

雄 SD ラットに ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（5 MBq/kg）を単回経口投与し、1.5、6 及び 24 時間の脳内の放射能分布を測定した（4.2.2.2.7　報告書番号 0699/023、表 2.6.5.8）。脳の部位による放射能の分布差はほとんどなかった。脳中の放射能濃度は、全ての測定時点において血漿中濃度より低かった。脳全体として、投与後 1.5、6 及び 24 時間の平均値はそれぞれ 3.10、1.38 及び 0.26 µg eq/g であり、血漿中濃度はそれぞれ 6.89、3.51 及び 0.38 µg eq/g であった。

3)　イヌ（4.2.2.2.10　報告書番号 699/48、表 2.6.5.5D）

雌雄ビーグル犬に ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（4 MBq/kg）を単回経口投与したときの組織分布を評価した。投与後 1（雄）、4（雌）、24（雄）及び 48 時間（雌）に各 1 例のイヌを屠殺し、組織を摘出又は検体採取し、放射能を測定した。

投与後 1 時間では、放射能は全ての組織に分布し、組織の約半数において血液中濃度（8 µg eq/g）を超えていた。放射能濃度が高かった組織は、精巣上体（20 µg eq/g）、腎臓（18 µg eq/g）、胆嚢（17 µg eq/g）及び肝臓（13 µg eq/g）であった。摘出した組織からの放射能の回収率は、投与量の 23.4%であった。

投与後 4 時間では、ほとんどの組織で血液中濃度（3.6 µg eq/g）を上回った。濃度の高かった組織は腎臓（11 µg eq/g）、肝臓（9 µg eq/g）及び胆嚢（8 µg eq/g）であった。摘出した組織からの放射能の回収率は、投与量の 20.2%であった。

投与後 24 時間では、骨以外の全ての組織中濃度は血液中濃度（0.13 µg eq/g）を超えていた。濃度の高かった組織は胆嚢（8 µg eq/g）、腎臓（0.7 µg eq/g）及び肝臓（0.6 µg eq/g）であった。摘出した組織からの放射能の回収率は、投与量の 2.4%であった。

投与後 48 時間では、ほとんどの組織は血液中濃度（0.04 µg eq/g）を超えていた。濃度の高かった組織は胆嚢（0.6 µg eq/g）、肝臓（0.4 µg eq/g）及び腎臓（0.3 µg eq/g）であった。摘出した組織からの放射能の回収率は、投与量の 0.3%であった。

以上の結果から、放射能は測定した全ての組織に分布し、特に濃度の高かった臓器は腎臓、肝臓及び胆嚢等の代謝又は排泄に関わる臓器であった。

（2） 血漿たん白結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの *in vitro* におけるラコサミドの血漿たん白結合率を 1.5～60 µg/mL の濃度範囲の ^{14}C-ラコサミドを用い、平衡透析法により測定した（4.2.2.3.2　報告書番号 699/016、表 2.6.5.6A）。マウス、ラット及びヒトにおける ^{14}C-ラコサミドの血漿たん白結合率は低く、全濃度の平均値はそれぞれ 6.2、5.1 及び 6.1%であった。血漿たん白結合率の濃度依存性は認められなかった。イヌにおける ^{14}C-ラコサミドの血漿たん白結合率の全濃度の平均値は 16.5%であり、若干の飽和現象が認められた。マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける ^{14}C-ラコサミドの血球分配率の全濃度の平均値は、それぞれ 49、44、47 及び 54%であった。それぞれの動物に対応する血液／血漿比は 1.01、0.99、0.87 及び 0.98 であった。イヌの最低濃度での分配率が若干低いほかは、血球分配率に濃度依存性は認められなかった。

臨床試験 SP834 において、各被験者当たりラコサミド 50、100、150 及び 300 mg を静脈内投与した被験者の血液を用い、選択的な限外ろ過法により *ex vivo* におけるヒト血漿たん白結合率を測定した（5.3.2.1　報告書番号 9827351）。ラコサミドの血漿中濃度が 0.7～5.5 µg/mL の範囲において、血漿たん白結合率は 15%未満であった。

臨床試験 SP925（コホート 4）において、ラコサミド 300 mg を静脈内点滴投与された被験者の血液を用いて *ex vivo* における血漿たん白結合率を平衡透析法にて測定した（4.2.2.3.3　報告書番号 NCD2141、表 2.6.5.6B）。17 例の被験者における平均血漿たん白結合率は 6.83 ± 4.30%（非結合分率は 0.93 ± 0.04）であった。

なお、ラコサミドはヒト血漿中（*in vitro*）において安定であった（2.6.4.5（1）項参照）。

2.6.4.5 代謝

ラコサミドの *in vitro* における代謝を肝ミクロソーム（ラット、イヌ、サル及びヒト）、腎ミクロソーム（ラット及びヒト）及び肝細胞（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト）を用いて評価した。更に、ラコサミドの脱アセチル体 SPM 6912 とヒト肝ミクロソームとの反応を検討した。

ラコサミドの *in vivo* における代謝は、^{14}C-ラコサミドをマウス、ラット、ウサギ及びイヌに経口投与又は静脈内投与して検討した。血漿、尿及び糞検体は放射能検出高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び質量分析法で分析した。更に、マウス、ラット及びイヌ血漿中の SPM 12809（O-脱メチル体）及びマウス血漿中の SPM 6912 の濃度は、それらに適した LC-MS 法により測定した。ラコサミドは *R*-光学異性体であるため、*S*-光学異性体への生体内変換の可能性をラットの血漿及びイヌの尿を用いて評価した。ラット及びイヌの尿検体に関しては、SPM 6912 の N-カルバモイルグルクロン酸抱合体について検討した。

ラコサミドの薬物相互作用の可能性は、ヒト肝細胞及び各種組換えヒト CYP アイソフォームを用いて *in vitro* にて検討した。

（1） *In vitro* 代謝

In vitro 代謝試験は、SD ラット、ビーグル犬、カニクイザル及びヒトの肝ミクロソームを用いて実施した（参考 4.2.2.4.5　報告書番号 9818851、表 2.6.5.10A）。100 µmol/L（25 µg/mL）のラコサミドを、プールした肝ミクロソームと共に最大 60 分間インキュベーションした。ラコサミドはゆっくりと代謝され、同時にいくつかの微量極性ピークが生成した。代謝物プロファイルはラット、イヌ及びサルの間で差はなかった。代謝物の化学構造は LC-MS/MS を用いて解析した。その結果、フェニル基及びメトキシ基の酸化的代謝が示された。ラコサミドはラット、イヌ及びサルではヒドロキシ体と O-脱メチル体に代謝された。ヒト肝ミクロソームではラコサミドの代謝は観測されなかった。これらの *in vitro* 試験の結果から、CYP 酵素による代謝は、ラコサミドの肝クリアランスに対して大きな寄与はしていないことが示唆された。

雄 CD-1 マウス、雄 SD ラット、雌 NZW ウサギ、雄ビーグル犬及びヒト（男性）の肝臓より単離した新鮮肝細胞の懸濁培養液を用いて代謝を検討した（4.2.2.4.6　報告書番号 0699/025、表 2.6.5.10B）。ラット肝細胞を用い、1、10 及び 100 µmol/L の濃度で実施した予備試験の結果（代謝回転及び感度）に基づき、本試験では ^{14}C-ラコサミドの濃度を 10 µmol/L（2.5 µg/mL）に設定した。インキュベーション後の懸濁培養液からの放射能の平均回収率は良好であり、88～100%の範囲であった。代謝回転はウサギ、イヌ及びヒトの肝細胞で低く、マウス及びラットの肝細胞で高かった（ヒト<ウサギ<イヌ<ラット<マウス）。インキュベーション開始から 4 時間後、ラコサミドは平均 55%（マウス）、22%（ラット）、7%（ウサギ）、15%（イヌ）及び 4%未満（ヒト）が代謝された。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 は全ての動物種に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。ヒトの肝細胞における ^{14}C-ラコサミドの代謝と質的に類似していたのは、マウスのみであった。ß-グルクロニダーゼ／アリルスルファターゼ又はスルファターゼを含まない ß-グルクロニダーゼで処理した結果から、いずれの動物種においても抱合（第 II 相代謝）は認められなかった。

ラット及びヒトから得た肝及び腎ミクロソーム、ラットの肝及び腎ミクロソーム上清、ヒト血漿及びヒト CYP2C19 cDNA を導入したバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞ミクロソームを

用いてラコサミドの代謝を検討した（4.2.2.4.7　報告書番号 688、表 2.6.5.10C）。^{14}C-ラコサミドの濃度は 100 µmol/L（25 µg/mL）に設定した。組換え CYP2C19 ミクロソームでは 10 µmol/L の濃度でも検討した。検体は 48 時間まで採取した。生成した代謝物は、オンラインの放射能検出器を備えた HPLC により分析した。CYP 酵素によらない代謝の情報を得るために、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）再生系を加えない系でも検討した。更に、フラビンモノオキシゲナーゼの影響も検討した。

ラットの *in vitro* モデルでは、合計 4 種類の代謝物（>1%）が確認された。肝ミクロソームの解析では SPM 12809 及び SPM 12817（p-ヒドロキシ体）がクロマトグラム上の総放射能量の最大 4.9 及び 2.7%を占めていた。微量の SPM 6912 の存在も確認された。肝ミクロソーム上清では、2 種類の未知極性代謝物がそれぞれ最大 1.6 及び 1.5%確認された。腎ミクロソーム上清でもこの 2 種類のうち 1 種類の未知極性代謝物（最大 1.5%）が検出された。これらの未知極性代謝物の生成には、CYP 活性は関与していなかった。

ヒトの *in vitro* モデルでは、3 種類の代謝物が確認された。肝ミクロソームの解析では SPM 12809 及び SPM 6912 はそれぞれ最大 2.9 及び 1.9%を占めていた。ヒト腎ミクロソームでは、痕跡量の代謝物が認められたのみで、安定であった。ヒト血漿中では代謝物は認められず、ラコサミドは安定であった。組換えヒト CYP2C19 ミクロソームを用いた検討において、2 種類の代謝物、すなわち、SPM 12809（最大 6.9%）及び極性代謝物（最大 7.7%）が確認された。また、ラコサミドの代謝にフラビンモノオキシゲナーゼが関与している証拠は得られなかった。

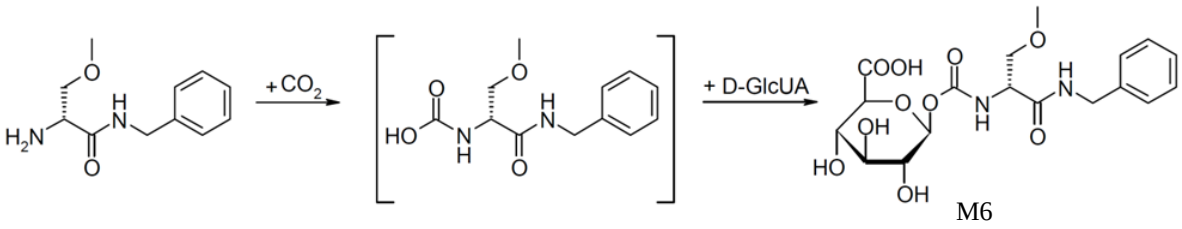
以上の結果から、ラコサミドは、ラット及びヒトの腎ミクロソーム並びにヒト血漿中では安定であった。微量極性代謝物の生成には CYP 活性は関与していなかった。SPM 12809 の生成には CYP2C19 が関与していた。

ヒトにおけるラコサミドの主要な代謝経路である O-脱メチル化（SPM 12809 の生成）に関与するヒト肝臓中酵素を特定する検討を行った（4.2.2.4.8　報告書番号 NCD2005、表 2.6.5.10E）。初めに、プールしたヒト肝ミクロソームを用いて動力学的パラメータ[ミカエリス定数（K_m）、最大反応速度（V_{max}）及び固有クリアランス（CL_{int}）]を求めた。次に、SPM 12809 の生成に関与する CYP アイソフォームを特定するため、CYP の選択的な阻害剤（モノクローナル抗体を含む）を用いて検討した。最後に、特定のヒト CYP 酵素を発現させた昆虫ミクロソーム（Supersomes）とインキュベーションすることにより代謝を検討した。SPM 12809 を特異的に生成する Supersomes に対して動力学的パラメータ（K_m、V_{max} 及び CL_{int}）を求めた。Supersomes の CL_{int} をヒト肝ミクロソームの CL_{int} にスケールアップするために、また、SPM 12809 の生成に関与する CYP を決定するために相対的活性係数を使用した。ヒト肝ミクロソーム又は Supersomes を用いてインキュベーションした検体中の SPM 12809 濃度は LC-MS/MS により測定した。

ヒト肝ミクロソーム存在下、ラコサミドから SPM 12809 の生成に対する K_m、V_{max} 及び CL_{int} はそれぞれ 15.7 mM、422 pmol/min/mg protein 及び 0.0269 µL/min/mg protein であった。この試験で使用したヒト肝ミクロソームに対する相対的活性係数を用いると、CYP3A4 及び CYP2C9 の寄与率はそれぞれ 36.3 及び 48.6%であった。更に、CYP アイソフォームに対する特異的阻害剤及びモノクローナル抗体による酵素阻害の検討から、CYP3A4 及び CYP2C9 の両酵素を阻害することにより SPM 12809 の生成が明確に抑制されることが示された。即ち、CYP3A4 活性を特異的阻害剤又は抗体により阻害すると、SPM 12809 の生成はそれぞれ 28.1 及び 24.2%抑制された。同様に、CYP2C9 活性を阻害すると SPM 12809 の生成はそれぞれ 28.8 及び 21.9%抑制された。相対的活性係数より CYP2C19 も含まれたが、その寄与率は 13.8%と低かった。更に、CYP2C19 活性を特異的阻害剤及びモノクローナル抗体により阻害しても明確な SPM 12809 の生成抑制は認められな

かった（SPM 12809 の生成抑制率 15%未満）。以上の結果から、SPM 12809 の生成に関わる主要な CYP アイソフォームは CYP3A4 及び CYP2C9 であることが結論付けられた。

M6（SPM 6912 の N-カルバモイルグルクロン酸抱合体）の代謝的生成を *in vitro* で検討した（4.2.2.7.1　報告書番号 A&M 02-066）。SPM 6912 を二酸化炭素存在下、ウリジン二リン酸活性化グルクロン酸及びプールしたヒト肝ミクロソームと最大 2 時間インキュベーションした。そのほとんどを占める未変化の SPM 6912 及び痕跡量の M6 の存在が質量分析法により確認された。両化合物の同定は、インキュベーションした検体に臨床試験 SP619 で得られたヒト尿検体を添加することにより確認された。M6 の推定生成経路を図 2.6.4.5-1 に示した。



SPM 6912　　SPM 6912 のカルバミン酸誘導体　　（N-カルバモイルグルクロン酸抱合体）

図 2.6.4.5-1　抱合体代謝物 M6 の推定生成経路

極性代謝物の生成に関する情報を得るために、ラコサミド及びその代謝物 SPM 12809 並びに SPM 6912 の S9 画分（雄ラット及びヒトの肝臓由来）中の代謝的安定性を評価した（4.2.2.4.9　報告書番号 977、表 2.6.5.10F）。NADPH を含有する系及び NADPH を再生する系の 2 種類の試験系を用い、被験物質を最大 24 時間インキュベーションした。その後、定量及び構造確認のために検体を UV 検出器、放射能検出器及び質量分析器を備えた HPLC により分析した。その結果、いずれの被験物質もインキュベーション時の半減期は 24 時間を超え、ラコサミド、SPM 12809 及び SPM 6912 はヒト及び雄ラット肝 S9 画分存在下で安定であった。したがって、本試験より極性代謝物の生成に関する情報は得られなかった。

（2）　*In vivo* 代謝

1）　^{14}C-ラコサミド投与後の代謝物プロファイル

単回投与試験では、SD ラット及びビーグル犬に ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（それぞれ 0.9 及び 0.54 MBq/kg）を経口投与及び静脈内投与した。血漿、尿及び糞検体を放射能検出 HPLC 及び質量分析法により解析した（4.2.2.2.5　報告書番号 F212、表 2.6.5.9B、4.2.2.2.9　報告書番号 F232、表 2.6.5.9E）。代謝物プロファイリングによりいくつかの代謝物の存在が示された。ラット及びイヌ尿の LC-MS/MS 分析により 3 種類の主要なピーク、すなわち、ラコサミドのヒドロキシ体及び O-脱メチル体並びにヒドロキシ-O-脱メチル体が確認された。更に、イヌではヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体が確認された。プロファイルは全般的にラットとイヌで類似していたが、代謝物の量的な違いが認められた。

7 日間反復投与試験では、SD ラットにラコサミド 10 mg/kg/日を経口投与した。雄ラットには放射性標識体（4 MBq/kg）を単回投与又は非標識体を 6 日間反復投与後に放射性標識体を単回投

与した。雌ラットには放射性標識体（4 MBq/kg）を単回投与した。血漿、尿及び糞検体を放射能検出器及びUV検出器を備えたHPLCにより分析した（4.2.2.2.7　報告書番号0699/023、表 2.6.5.9C）。ピークは標準品との同時クロマトグラフィーにより確認した。

ラットの血漿中に 1 種類の主要な代謝物が検出され、暫定的に SPM 12809 と同定された。SPM 12809 は、投与 1.5 時間後の血漿中でクロマトグラム上の総放射能量の 6～11%に相当し、6 時間後の血漿では 18～36%に相当した。次に多い代謝物（最大で血漿中総放射能の 6%に相当）は、暫定的にラコサミドの m-ヒドロキシ体（SPM 12816）と同定された。極性代謝物は血漿のクロマトグラム上の総放射能量に対して 1.5 時間の血漿で 3%未満、6 時間の血漿で 5～7%であった。未変化体は 1.5 時間の血漿で 80～89%、6 時間の血漿で 50～67%であった。

ラットの尿中では、2 種類の主要代謝物、SPM 12809 及び SPM 12817 が確認された。尿中代謝物に雌雄差は認められず、単回投与と反復投与においても差は認められなかった（表 2.6.4.5-1）。

表 2.6.4.5-1　ラットにラコサミド 10 mg/kg/日を単回又は 7 日間反復経口投与後の尿中主要代謝物

保持時間（分）	投与量に対する% （0-24 時間尿）			暫定的同定 [a]
	単回投与		反復投与	
	雄	雌	雄	
2.5	< 3	3.78	4.16	未知
11.7	12.4	12.2	15.5	SPM 12817（p-ヒドロキシ体）
13.4	25.9	32.4	27.4	SPM 12809（O-脱メチル体）
16.6	22.0	12.5	15.6	ラコサミド
合計	68.1	68.9	67.5	-

a - HPLC クロマトグラム上の標準品の保持時間との比較により同定

ラットの糞中には投与量の 7%未満が排泄されたのみである。クロマトグラム上では、15 種類のピークが確認された。投与量の 0.5%を上回る 4 種類のピークが保持時間 2.2、11.7、13.4 及び 16.5 分に確認され、それぞれ、未知代謝物、SPM 12817、SPM 12809 及びラコサミドと同定された。著しい雌雄差や反復投与による違いは認められなかった。

マウス、ラット及びイヌにおける血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルを比較した（4.2.2.4.1 報告書番号 826、表 2.6.5.9A）。雌雄の CD-1 マウス、SD ラット及びビーグル犬に ^{14}C-ラコサミドをそれぞれ 20、40 及び 10 mg/kg（それぞれ 5 MBq/kg）単回経口投与したときの検体を評価した。代謝物は放射能検出 HPLC 及び質量分析法により同定した。

血漿では、3 種の動物種の合計で 18 種類の成分が検出された[4.2.2.4.1　報告書番号 826（Table 27）]。全ての動物種で ^{14}C-ラコサミドが主要な成分として検出され、観測された C_{max} はマウス、ラット及びイヌでそれぞれ 13.7、12.4 及び 8.1 µg eq/mL であった。他の重要な成分は SPM 12809 であり、C_{max} はマウス、ラット及びイヌでそれぞれ 2.1、2.7 及び 2.1 µg eq/mL であった。その他の成分は全て微量成分の範疇又は痕跡程度に検出されたのみであった。表 2.6.4.5-2 に示したように、性差は認められなかった。代謝物プロファイルには動物種差が認められた。マウスでは投与後 1 又は 6 時間の血漿中で放射能の最大 30%を示した主要代謝物は SPM 12809 及び保持時間 3 分の極性ピークであった。放射能の最大約 10%を示した他の主要な代謝物は、SPM 6912 及び保持時間 29 分のピークであった。ラット血漿では、主要代謝物は SPM 12809 であり（4 又は 24 時間の血漿中放射能の約 20%）、その他、放射能の 5%未満に相当する 2 種類の微量代謝物、すなわ

ち、SPM 12817 及び極性ピークが検出された。イヌの血漿でもほとんどの代謝物が確認された。主要代謝物は検体中放射能の約 35%に相当する SPM 12809 であり、次いで最大 8%の SPM 12817 であった。保持時間 18～24 分の範囲に、血漿中放射能の最大 7%までに相当する 5 種類の認識可能なピークが観測された。これらの代謝物はイヌでのみ観測された。

表 2.6.4.5-2 ^{14}C-ラコサミドを単回経口投与後の血漿中主要代謝物

領域又は化合物	保持時間（分）	クロマトグラム上の総放射能に対する最大%					
		マウス		ラット		イヌ	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
極性ピーク	3	13.7	27.0	2.45	2.40	-	BLQ
中極性画分	18 - 24	-	-	-	-	13.9	15.2
SPM 12817 (p-M2)（p-ヒドロキシ体）	26	BLQ	2.27	4.34	2.73	5.40	7.73
SPM 6912 (M5)（脱アセチル体）	27.5	6.86	8.98	BLQ	-	BLQ	BLQ
未知	29	4.98	8.41	-	-	-	-
SPM 12809 (M1)（O-脱メチル体）	30	17.2	22.0	15.4	17.1	33.4	36.2
ラコサミド	37	70.0	75.7	62.2	78.1	88.6	88.3

データは ^{14}C-ラコサミド 20（マウス）、40（ラット）及び 10 mg/kg（イヌ）単回経口投与後の値
血漿採取時間は投与後 1 及び 6 時間（マウス）、4 及び 24 時間（ラット）、10 分、0.5、1、2、4、8、12、24 及び 48 時間（イヌ）
BLQ = 定量下限（放射能の 1%）未満、- = 検出されず

尿では、3 種の動物種の合計で 25 種類の代謝物が検出された。尿中代謝物量の概略を表 2.6.4.5-3 に示した。

表 2.6.4.5-3　^{14}C-ラコサミドを単回経口投与後の尿中主要代謝物

化合物	保持時間（分）	投与量に対する%					
		マウス		ラット		イヌ	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
未知	3	3.23	2.88	-	-	0.449	BLQ
未知	6	3.20	2.76	2.94	3.10	2.84	2.40
未知 [a]	8	0.835	1.27	3.55	3.02	1.15	1.75
M4（p-M2 のグルクロン酸抱合体）	17	-	-	BLQ	BLQ	10.5	8.26
SPM 12814 (p-M3)（p-ヒドロキシ-O-脱メチル体）	21	-	-	0.264	BLQ	3.41	4.57
M2 の硫酸抱合体	22.5	-	-	-	-	5.97	6.44
O-ヒドロキシメチル体のグルクロン酸抱合体	25.5	1.91	2.11	3.97	BLQ	2.05	1.86
SPM 12817 (p-M2)（p-ヒドロキシ体）	26	-	-	12.3	9.72	5.36	7.10
SPM 6912 (M5)（脱アセチル体）	27.5	3.15	2.81	-	-	BLQ	-
M6（M5 の N-カルバモイルグルクロン酸抱合体）	29	1.91	1.87	0.792	0.549	BLQ	-
SPM 12809 (M1)（O-脱メチル体）	30	17.1	19.5	30.5	32.6	31.8	32.5
ラコサミド	37	16.9	18.5	12.2	25.6	8.0	6.13
合計		54.5	51.7	72.3	78.5	79.4	77.9

データは ^{14}C-ラコサミド 20（マウス）、40（ラット）及び 10 mg/kg（イヌ）単回経口投与後の値
プール尿（0～24 時間）を放射能検出 HPLC 及び質量分析法にて評価
a - ^{14}C-ラコサミドとして、カルボキシ基の炭素を標識した被験物質又はベンジル基の炭素を標識した被験物質を用いた検討の結果、セリンアミド誘導体の生成が示唆された（4.2.2.4.3　報告書番号 847、847-A1）。
BLQ = 定量下限（投与量の 0.15～0.63%）未満、- = 検出されず

糞検体（投与後 24 時間）のクロマトグラムでは、3 種の動物種の合計で 24 種類の代謝物が検出された。この糞検体中の排泄率は投与量の 3～7%であった。糞検体中の放射能濃度が低く、マウスでは代謝物の同定を行わなかった。ラット及びイヌの糞検体中の主要成分は SPM 12817（p-M2）であり、最大で投与量の 1.6%（ラット）及び 2.2%（イヌ）であった。それ以外の 3 種類の主要成分として、未変化体、SPM 12809 及びジヒドロキシ体が最大でそれぞれ 1.1、0.7 及び 0.4%（ラット）並びに 0.9、1.0 及び 0.5%（イヌ）同定された。ラットの糞検体では、別の主要代謝物として SPM 12816（m-M2）が投与量の 0.6（雄）及び 0.3%（雌）検出された。

雌 NZW ウサギに ^{14}C-ラコサミド 12.5 mg/kg（105 MBq/kg）を単回経口投与したときの血漿、尿、ケージ洗浄液及び糞抽出物中の代謝物を放射能検出 HPLC 及び質量分析法により測定した（4.2.2.4.4　報告書番号 1106、表 2.6.5.9D）。結果を表 2.6.4.5-4 に示した。

表 2.6.4.5-4 雌ウサギに ^{14}C-ラコサミドを単回経口投与後の血漿、尿及び糞中主要代謝物

化合物	保持時間（分）	血漿[a]（相対%）[b]	尿（投与量に対する%）			糞（投与量に対する%）	
			0-6 h	6-24 h	24-48 h	0-24h	24-48 h
未知	2.6	2.40	-	-	0.0495	-	-
未知	2.7 - 2.9	8.23	-	0.459	0.0668	-	-
未知	5.3	-	0.0475	3.41	0.802	-	-
未知	6.3 - 6.5	8.00	-	-	-	0.0240	-
SPM 14535 (M7)（N-アセチル-O-メチルセリンアミド）	7.7	3.91	0.0691	1.69	0.237	0.0844	-
p-M4（p-M2 のグルクロン酸抱合体）	16.5	1.35	0.0813	2.85	0.315	-	-
SPM 12814 (p-M3)（p-ヒドロキシ-O-脱メチル体）	20.3	2.74	0.0227	1.47	0.238	-	0.0247
未知	22.2 - 22.8	0.930	0.0221	1.07	0.150	-	-
未知	25.2	-	0.0479	1.00	0.0752	-	-
SPM 12817 (p-M2)（p-ヒドロキシ体）	25.6 - 25.7	3.24	0.178	3.67	0.359	0.194	0.0912
SPM 12809 (M1)（O-脱メチル体）	29.7	36.4	0.410	17.2	2.24	0.385	0.201
ラコサミド	36.8	90.8	0.949	13.2	0.990	1.33	0.258
合計		101	1.95	51.3	6.18	2.05	0.575

いずれかの検体で最大 1%以上検出されたピークのみを記載

a - 血漿採取時間は投与後 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間

b - クロマトグラム上の総放射能量に対する最大%　　- = 検出されず

ウサギの血漿では、11 種類の代謝物と未変化体が確認された（クロマトグラム上の合計放射能量 101%）。主要代謝物は SPM 12809 であり、36.4%を占めていた。最大 8.2%におよぶ 2 種類の成分が保持時間 2.73 分及び 6.30 分に確認されたが、構造は不明であった。その他の成分として、SPM 12817 が 3.2%確認された。保持時間 7.73 分の代謝物（3.9%）は N-アセチル-O-メチルセリンアミド（SPM 14535）であることが確認された。

ウサギの尿中では、SPM 12809 が主要代謝物として確認され、投与量の 19.9%を占めた。未変化体は約 15.2%であった。尿中に排泄されたその他の放射能は、20 種類の微量代謝物に由来するものであった。微量代謝物として、SPM 6912、SPM 12816 のグルクロン酸抱合体、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）が確認された。更に、水付加とヒドロキシ化が同時に進行した代謝物及び SPM 12817 の硫酸抱合体が検出された。ケージ洗浄液では、尿中と同様な代謝物が検出された。糞中の放射能排泄率は低かった。未変化体は投与放射能量の最大 1.6%が、SPM 12809 は最大 0.6%が糞中に排泄された。その他に 4 種類の微量代謝物が確認された。

その他のウサギ排泄物中代謝物の総排泄率は SPM 6912、SPM 12816 のグルクロン酸抱合体、SPM 12817 のグルクロン酸抱合体及び SPM 12814 が投与量の 0.4、0.9、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 及び SPM 12816 はそれぞれ投与量の 5.8 及び 1.2%を、SPM 14535 は投与量の 2.6%を占めていた。

全ての動物種で、未変化の ^{14}C-ラコサミドは血漿及び尿中の主要成分であり、糞中では微量成分であることが明らかとなった。主要な代謝経路は SPM 12809 を生成する O-脱メチル化であっ

た。この代謝物は全ての動物種の血漿、尿及び糞中に存在した。その他の代謝経路は動物種間で異なっていた。脱アセチル化及び極性代謝物の生成はマウスで優先し、ヒドロキシ化はラット、ウサギ及びイヌで優先した。ラコサミドのより広範な代謝はイヌで認められ、グルクロン酸及び硫酸抱合体の生成経路も認められた。代謝に性差は認められなかった。

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に排泄された尿中の主要成分は、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）]。

ラコサミドの O-脱メチル化（SPM 12809 の生成）はヒトを含めた全ての動物種において主要な代謝経路であった。ヒト尿中の微量代謝物である脱アセチル体（SPM 6912）及びヒドロキシ体（SPM 12813、SPM 12814、SPM 12817）は、ラコサミドの安全性を評価した動物種のうち少なくとも 1 種類で確認された。

2）　血漿中 SPM 12809 及び SPM 6912 による全身曝露

i)　SPM 12809（O-脱メチル体）（4.2.2.4.2　報告書番号 668、表 2.6.5.9G）

雌雄の CD-1 マウス及び SD ラットにラコサミドを 1 日 1 回 104 週間又は雄ビーグル犬にラコサミドを 1 日 2 回 8 日間反復経口投与し、血漿中ラコサミド及び SPM 12809 濃度を測定した。全般的に、ラコサミドの C_{max} 及び AUC は SPM 12809 よりも高かった。SPM 12809 の T_{max} はラコサミドよりも遅かった。ラコサミドに対する SPM 12809 の相対全身曝露量を表 2.6.4.5-5 に示した。

SPM 12809 の相対全身曝露量は、C_{max} では 22～51%、AUC_{last} では 25～73%の範囲であった。SPM 12809 の相対全身曝露量に関して、明確な動物種差、用量依存性及び性差は認められなかった。

表 2.6.4.5-5　マウス、ラット及びイヌにおける SPM 12809 の相対全身曝露量

動物種	ラコサミドの投与量 (mg/kg)	ラコサミドに対する SPM 12809 の%			
		雄		雌	
		C_{max}	AUC_{last}	C_{max}	AUC_{last}
マウス	20	31	65	32	34
	60	41	64	25	49
	180	35	67	45	68
ラット	40	27 - 42	40 - 44	22 - 33	25 - 43
	80	33 - 46	42 - 48	24 - 29	29 - 48
	160（雄）/200（雌）	31 - 51	53 - 66	25 - 30	38 - 46
イヌ	12	22 - 36	39 - 73	NA	NA
	16	29 - 34	49 - 66	NA	NA

データは 1 投与間隔、すなわち 24 時間（げっ歯類）又は 12 時間（イヌ）に対応する値。げっ歯類は 1 日 1 回 104 週間投与し、イヌは 1 日 2 回（12 時間間隔）8 日間投与。　　NA = 該当なし

反復経口投与後のヒト血漿中では、SPM 12809 はラコサミドの 20%未満の量であった（2.7.2.3.3 項）。ラコサミドの曝露量に対する SPM 12809 の相対全身曝露量は、分子量を考慮すると、定常

状態の C_{max} で 12%、定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ で 15%であった（男性及び女性健康被験者 57 名においてラコサミド 200 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回 6 日間投与、5.3.4.1.1　報告書番号 SP640）。

全般的に、SPM 12809 の相対全身曝露量は、ヒトよりも動物のほうが高かった。

ii)　SPM 6912（脱アセチル体）（4.2.2.2.4　報告書番号 LPT 18772/05、表 2.6.5.9F）

雌雄 CD-1 マウスにラコサミドを 14 日間反復経口投与し、血漿中ラコサミド、SPM 12809 及び SPM 6912 濃度を測定した。循環血漿中の主要成分はラコサミドであり、次いで SPM 12809 が高く、SPM 6912 濃度は最も低かった。ラコサミドに対する代謝物の相対全身曝露量を表 2.6.4.5-6 に示した。

表 2.6.4.5-6　マウスにおける SPM 12809 及び SPM 6912 の相対全身曝露量

ラコサミドの投与量 (mg/kg/日)	試験日	ラコサミドに対する SPM 12809 又は SPM 6912 の%							
		SPM 12809				SPM 6912			
		C_{max}		AUC_{last}		C_{max}		AUC_{last}	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
20	1	33	31	51	49	7.4	7.6	10	10
	14	29	24	50	34	5.8	6.1	7.4	8.1
60	1	30	46	33	46	6.3	6.8	7.9	8.8
	14	25	27	47	40	3.6	5.0	5.7	7.6
180	1	34	29	55	39	8.0	7.9	8.8	10
	14	22	52	53	87	3.2	6.1	6.2	10

データは 1 投与間隔（24 時間）に対応する値

ラコサミド及び代謝物の反復投与による蓄積は認められなかった。SPM 12809 のラコサミドに対する相対全身曝露量は 22～87%であり、O-脱メチル化が主要な代謝経路であることが示された。SPM 6912 の相対全身曝露量は 3～10%であり、代謝における脱アセチル化の寄与は小さいことが明らかとなった。

3)　キラル変換

ラコサミドは *R*-光学異性体であるため、*S*-光学異性体への生体内変換の可能性をラット血漿及びイヌ尿を用いて評価した。

3 例の雄 SD ラットに ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（4 MBq/kg）を単回経口投与後 1.5 及び 6 時間に血漿検体を採取した（4.2.2.2.7　報告書番号 0699/023、表 2.6.5.9C）。その結果、投与後 1.5 及び 6 時間の血漿についてラコサミドのキラル変換の証拠は得られなかった。

同様に、イヌにラコサミド 12 及び 16 mg/kg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与したときの尿検体について検討した。その結果、*S*-光学異性体への生体内変換は認められなかった（4.2.2.2.11　報告書番号 LPT 15654/02、表 2.6.5.4C）。

4）　SPM 6912 の N-カルバモイルグルクロン酸抱合体

SPM 6912 の N-カルバモイルグルクロン酸抱合体（M6）はヒト尿中では微量代謝物であることが確認された。この代謝物はヒトの尿中には存在したが、血漿中では確認されなかった。^{14}C-ラコサミド経口投与後の尿中 M6 の量は溶出した放射能の 2%（中央値、範囲 0.8～10%）とわずかであった（4.2.2.7.1　報告書番号 A&M 02-066、表 2.6.5.9A、5.3.3.1.6　報告書番号 SP619）。

毒性試験で使用された動物種における M6 の存在を確認するため、ラット及びイヌの尿について検討した。ラットの尿検体（6 時間プール尿）は、がん原性試験 LPT 13295/00 において最高用量（160 mg/kg/日）を投与された 561 日の雄ラットの尿を使用した。イヌの尿検体は、ラコサミド 16 mg/kg を 1 日 2 回 8 日間経口投与した薬物動態試験 LPT 15654/02 において、4 日目の第 7 回投与後 11.5 時間にわたって採取されたプール尿を使用した。その結果、痕跡量の M6 がそれぞれ 5 例中 1 例のラット及び 5 例中 1 例のイヌで検出された（4.2.2.7.1　報告書番号 A&M 02-066）。

（3）　推定代謝経路

同定された代謝物の分子構造を図 2.6.4.5-2 に示した。

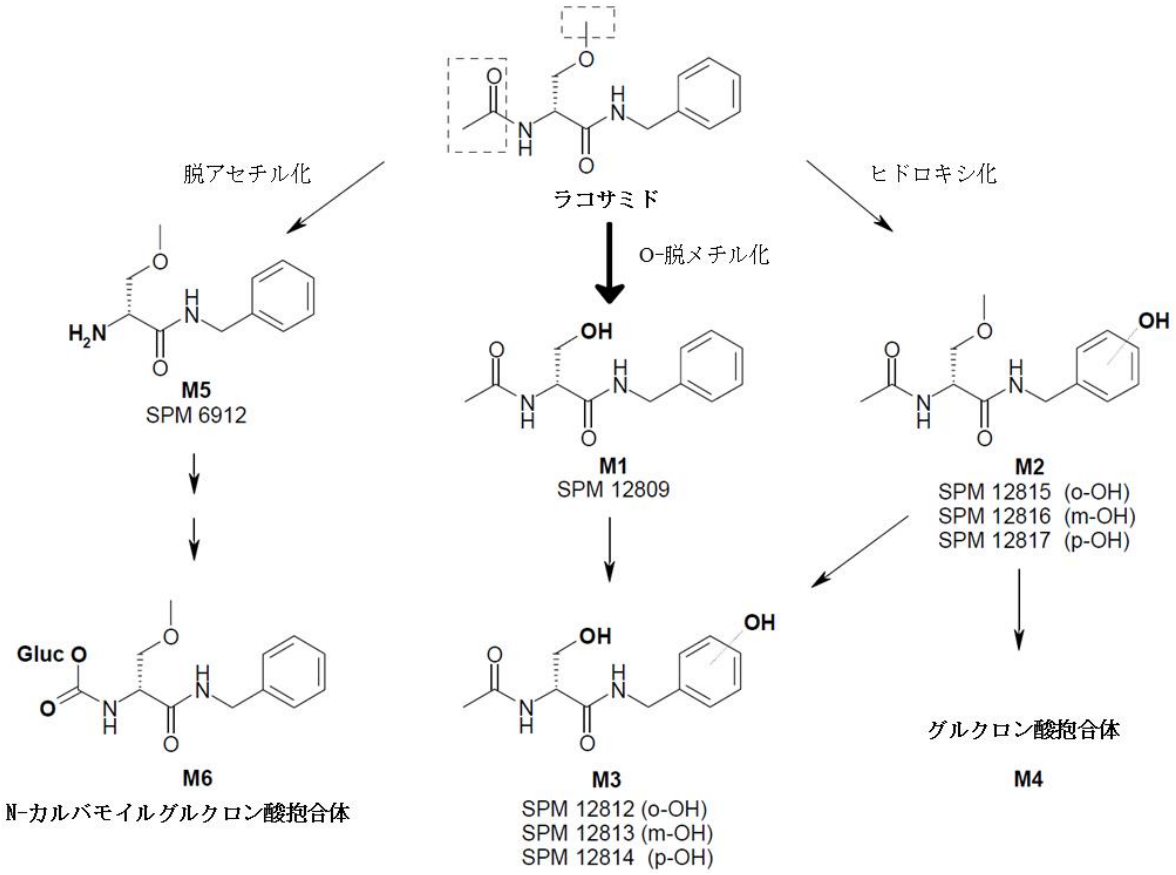


図 2.6.4.5-2　*In vitro* 及び *in vivo* で確認されたラコサミドの代謝物

（4） 酵素誘導

CYP アイソフォーム 1A2 及び 3A4 に対するラコサミドの誘導能を凍結保存したヒト肝細胞を用い、ラコサミド濃度 50 及び 500 µmol/L（それぞれ 12.5 及び 125 µg/mL）で評価した（4.2.2.4.10 報告書番号 BA 555-02、表 2.6.5.12A）。ラコサミドは両濃度共に CYP1A2 を誘導しなかった。ラコサミドは低濃度では CYP3A4 を誘導しなかった。高濃度では、ジメチルスルホキシドを溶媒に使用したときには CYP3A4 を誘導しなかったが、アセトニトリルを溶媒に使用したときには、試験した 2 例の提供者のうち 1 例でわずかな誘導を示した。

In vitro における別の誘導試験（4.2.2.4.11　報告書番号 732、表 2.6.5.12B）にて、CYP アイソフォーム 1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 に対する影響を検討した。凍結保存したヒト肝細胞を 50 及び 500 µmol/L のラコサミドと共にインキュベーションした。ラコサミドの治療域濃度（50 µmol/L = 12.5 µg/mL）では、試験した CYP のいずれも誘導しなかった。500 µmol/L の濃度では、1 例を除き、酵素活性はラコサミドで処理しなかった肝細胞の 2 倍未満であった。1 例の提供者においてラコサミドの 500 µmol/L の濃度では、CYP3A4 の酵素活性は溶媒処置群に比較して 3 倍高い活性を示したが、陽性対照群の 20%未満であった。Bjornsson ら [1)]によると、陽性対照の誘導レベルの 40%の誘導を示した場合は誘導の可能性があると判断されている。したがって、1 例の提供者で認められた高濃度のラコサミドによる CYP3A4 活性の増加は、ラコサミドの誘導作用を示すものとは考えられない。

In vivo における肝臓中酵素の誘導能について雄 SD ラットを用いて検討した（参考 4.2.1.1.1　報告書番号 NO1-NS-4-2311、表 2.6.5.12F）。各群 8 例のラットに、溶媒、ラコサミド 3.9 及び 100 mg/kg/日を 7 日間経口投与した。試験 8 日目（最終投与後 24 時間）及び 9 日目（最終投与後 48 時間）に、各群 4 例のラットを安楽死させた。肝ミクロソーム及び細胞質（サイトゾル）中のたん白質濃度と酵素活性を測定した。モルヒネを基質とした場合のグルクロン酸抱合活性及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼの増加が、高用量群の最終投与後 24 時間で確認されたが、48 時間では認められなかった。CYP の全濃度、CYP1A 活性及び CYP2B 活性の増加は認められなかった。血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼのレベルより、いずれの処置においても肝毒性はないことが示された。

（5） チトクローム P450 阻害

凍結保存したヒト肝細胞を用い、ヒト肝 CYP 酵素 CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 に対するラコサミドの阻害効果を評価した（4.2.2.4.12　報告書番号 M1999-057、表 2.6.5.12C）。以下の特異的基質を使用した。CYP1A2：フェナセチン、CYP2A6：クマリン、CYP2C9：トルブタミド、CYP2C19：S-メフェニトイン、CYP2D6：デキストロメトルファン、CYP2E1：クロルゾキサゾン、CYP3A4：テストステロン。個々のアイソザイムの活性はラコサミド及び阻害剤（陽性対照）の有無により測定した。ラコサミドの濃度は 100 µmol/L（25 µg/mL）で評価した。ラコサミドは CYP2C19 を 59.9 ± 6.2%（平均値 ± SD）阻害したが、その他のヒト肝細胞の CYP アイソフォーム活性は阻害しなかった。

別の試験（4.2.2.4.13　報告書番号 BA 481-03、BA 481-03-A1、表 2.6.5.12D）では、組換えヒト酵素 CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 を用いて、CYP の阻害に基づく代謝的薬物相互作用の可能性を検討した。ラコサミド及びその O-脱メチル体 SPM 12809 をそれぞれ 0.18～40000 µmol/L（45 ng/mL～10 mg/mL）及び 0.09～10000 µmol/L（21 ng/mL～2.3 mg/mL）の濃度範囲で検討した。フェニトインはラコサミドと併用される可能性があるため、対照としてフェニトインを 0.09～200 µmol/L（23 ng/mL～50 µg/mL）の濃度範囲で検討した。ラコサミド及び SPM 12809 は CYP1A2 及

び 2D6 に対して阻害作用はないか、あってもわずかであった。CYP2C19、3A4 及び 2C9 に対してラコサミドは阻害作用を示したが、50%阻害濃度（IC_{50}）値は、それぞれ 1800、2800 及び 10200 µmol/L（450、700 及び 2550 µg/mL）であり、ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回経口投与後のヒト血漿中濃度 12.0 µg/mL（CV%：16.8）（5.3.3.3.3　報告書番号 SP661）を大きく上回っていた。SPM 12809 は CYP2C19、3A4 及び 2C9 を阻害しなかった。フェニトインの CYP2C19、2C9 及び 3A4 に対する IC_{50} 値は 46、81 及び 150 µmol/L（12、20 及び 38 µg/mL）であり、阻害作用は弱いか中程度であった。

更に、CYP1A1、2A6、2B6、2C8、2E1 及び 3A5 に対する阻害効果を評価した（4.2.2.4.14　報告書番号 865、表 2.6.5.12E）。ラコサミド及び SPM 12809 をそれぞれ 18～40000 µmol/L（4.5 ng/mL～10 mg/mL）及び 5～10000 µmol/L（1.2 µg/mL～2.3 mg/mL）の濃度範囲で検討した。ラコサミド及び SPM 12809 は CYP2A6、2B6、2C8 及び 2E1 に対する阻害作用は示さなかった。CYP1A1 に対してラコサミドは IC_{50} 値 47.8 mmol/L（11950 µg/mL）で阻害したが、SPM 12809 は阻害作用を示さなかった。ラコサミド及び SPM 12809 の CYP3A5 に対する 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。ここでも、阻害濃度はラコサミド 200 mg を 1 日 2 回経口投与後のヒト血漿中濃度 12.0 µg/mL（CV%：16.8）（5.3.3.3.3　報告書番号 SP661）を大きく超えていた。

新薬の CYP 阻害に関する臨床的な意味合いを判断するための暫定的なガイドラインが発表されている[2, 3]。競合阻害を仮定すると、阻害定数（Ki）に対する阻害剤の最高治療濃度（I）の比が 1 を超える場合には相互作用が発生する可能性が高いとされている。この比が 1 と 0.1 の間にある場合は相互作用の発生する可能性があり、0.1 より小さい場合には相互作用の発生する可能性は低いとされている。CYP アイソフォーム 2C19、3A4、3A5、2C9 及び 1A1 に対する I/K_i 比は 0.032～0.001 の範囲内である。このことから、ラコサミドが CYP2C19、3A4、3A5、2C9 又は 1A1 の基質となる薬物と併用された場合に、*in vivo* での薬物相互作用の発生する可能性は低いと考えられる。

2.6.4.6　排泄

マウス、ラット、ウサギ及びイヌに ^{14}C-ラコサミドを経口投与又は静脈内投与したときの尿及び糞中への放射能排泄を評価した。また、投与後 168 時間までの放射能の総回収率を求めた。更に、ラットにおける乳汁中への放射能の排泄も評価した。

（1）　排泄バランス

1）　マウス（4.2.2.2.1　報告書番号 699/46、表 2.6.5.13A）

CD-1 マウス（雌雄各 9 例）に ^{14}C-ラコサミド 20 mg/kg（5 MBq/kg）を単回経口投与したときの尿及び糞中への放射能排泄を評価した。投与後 168 時間までの尿、糞及び死体中の放射能濃度を測定した。

放射能の排泄は速く、48 時間以内に投与量の平均 84%を超える量が排泄された。放射能は主に尿中に排泄された。代謝ケージに尿が残存したため、ケージ洗浄液中の回収率は 20%を超えた。表 2.6.4.6-1 にケージ洗浄液分を尿に含めた回収率を示した。

表 2.6.4.6-1　マウスに ^{14}C-ラコサミドを経口投与後の放射能回収率

動物種	性別	投与量 (mg/kg)	投与経路	投与量に対する%			
				尿	糞	死体	合計
マウス	雄	20	経口（単回）	83.1 ± 7.1	4.5 ± 2.0	1.8 ± 0.2	90.1 ± 4.8
	雌	20	経口（単回）	80.9 ± 2.5	5.3 ± 2.3	1.7 ± 0.2	88.7 ± 3.0

値は平均値 ± SD（雌雄各 3 例をプールした 3 検体より算出）
尿にはケージ洗浄液（雄：24.5±11.3%、雌：23.9±13.0%）を、合計にはケージ残渣を含む
出典：4.2.2.2.1　報告書番号 699/46、表 2.6.5.13A

2)　ラット

ラコサミドのマスバランスを雌雄 SD ラットで検討した。^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（0.9 又は 4 MBq/kg）及び 40 mg/kg（5 MBq/kg）を単回経口投与又は 10 mg/kg（0.9 MBq/kg）を単回静脈内投与した（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）。更に、雄ラットに非標識体を 6 日間反復経口投与後、7 日目に ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（4 MBq/kg）を単回経口投与した（4.2.2.2.7　報告書番号 0699/023、表 2.6.5.13D）。投与後 72 又は 168 時間までの尿、糞、呼気及び安楽死後の死体中の放射能濃度を測定した。

表 2.6.4.6-2 に放射能回収率を示した。

表 2.6.4.6-2　ラットに ^{14}C-ラコサミドを投与後の放射能回収率

動物種	性別	投与量 (mg/kg/日)	投与経路	投与量に対する%			
				尿	糞	死体	合計
ラット	雄	10	経口（単回）	81.8 ± 2.9	16.3 ± 3.1	1.6 ± 0.2	99.7 ± 1.1
			静脈内（単回）	78.1 ± 7.2	17.6 ± 6.7	1.8 ± 0.5	98.0 ± 5.0
ラット	雄	10	経口（単回）	81.1 ± 1.5	8.0 ± 0.5	3.9 ± 0.3	92.9 ± 1.2
			経口（反復）	79.8 ± 1.0	8.0 ± 1.1	3.7 ± 0.9	91.5 ± 0.7
	雌	10	経口（単回）	82.8 ± 2.8	4.5 ± 2.0	3.3 ± 0.5	90.7 ± 1.2
ラット	雄	40	経口（単回）	83.0 ± 1.5	8.0 ± 0.9	3.5 ± 0.6	94.5 ± 2.0
	雌	40	経口（単回）	86.0 ± 2.6	4.1 ± 1.2	3.9 ± 0.6	94.0 ± 0.9

値は平均値 ± SD（n = 3）
尿にはケージ洗浄液（15%未満）を、合計にはケージ残渣（0.1%未満）及び呼気（0.5%未満）を含む
出典：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

ラコサミドは主に尿を介して排泄され、24 時間以内に平均 75%を超える量が尿中から回収され、48 時間以内に平均 78%を超える量が尿中から回収された。呼気中には放射能はほとんど検出されなかった（0.5%未満）。7 日間反復投与後の死体での検出量は、投与量の 5%以下であった。放射能の総回収率は平均 91～100%の範囲であった。放射能の排泄経路及び排泄量は、雄及び雌、経口投与及び静脈内投与、単回投与及び反復経口投与で同様であった。

3)　ウサギ（4.2.2.2.8　報告書番号 0699-069、表 2.6.5.13E）

雌 NZW ウサギに ^{14}C-ラコサミド 12.5 mg/kg（105 MBq/kg）を単回経口投与し、尿及び糞中への排泄を検討した。投与後 168 時間までの尿、糞及び死体中の放射能濃度を測定した。

表 2.6.4.6-3 に放射能回収率を示した。投与された放射能のほとんどは尿中に排泄され、投与量の平均 65.6%が回収された。ケージ洗浄液中に平均 22.7%の放射能が回収されたが、これらの比較的高い放射能は、3 例中 2 例の動物で早い時間に尿がケージ洗浄液に混入したためと考えられる。糞中への放射能の平均排泄率は投与量の 4.3%であり、比較的低かった。放射能の排泄は速く、82%を超える放射能が投与後 48 時間以内に排泄された。投与後 168 時間における死体（3%未満）及びケージ残渣（0.4%未満）中の放射能量はわずかであった。

表 2.6.4.6-3　ウサギに ^{14}C-ラコサミドを経口投与後の放射能回収率

動物種	性別	投与量 (mg/kg)	投与経路	投与量に対する%			
				尿	糞	死体	合計
ウサギ	雌	12.5	経口（単回）	89.0 ± 0.9	4.3 ± 0.7	2.5 ± 0.6	96.9 ± 1.1

値は平均値 ± SD（n = 3）
尿にはケージ洗浄液（23.4±12.6%）を、合計にはケージ残渣を含む
出典：4.2.2.2.8　報告書番号 0699-069、表 2.6.5.13E

4）　イヌ

雌雄ビーグル犬に ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（0.54 及び 5 MBq/kg）を単回経口投与又は静脈内投与し、尿及び糞中への排泄を検討した（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）。投与後 72 又は 168 時間までの尿及び糞中の放射能濃度を測定した。

表 2.6.4.6-4 に放射能回収率を示した。放射能のほとんどは最初の 24 時間で尿中に排泄され、ケージ洗浄液を含めた平均排泄率は、静脈内投与で投与量の 67～83%、経口投与で 78～81%であった。

表 2.6.4.6-4　イヌに ^{14}C-ラコサミドを投与後の放射能回収率

動物種	性別	投与量 (mg/kg)	投与経路	投与量に対する%		
				尿	糞	合計
イヌ [a]	雄	10	経口（単回）	85.4 ± 7.4	7.2 ± 6.7	92.6 ± 3.5
			静脈内（単回）	75.9 ± 11.6	7.1 ± 6.6	83.0 ± 11.9
イヌ [b]	雄	10	経口（単回）	84.7	7.2	92.1 [c]
	雌	10	経口（単回）	84.2	7.5	91.8 [c]
	雄	10	静脈内（単回）	88.1	6.6	95.0 [c]
	雌	10	静脈内（単回）	88.0	6.6	94.8 [c]

値は平均値 ± SD（n = 3）又は平均値（n = 2）
尿にはケージ洗浄液（11%未満）を含む
a - 投与後 72 時間までの値
b - 投与後 168 時間までの値
c - 合計にはケージ残渣（0.3%未満）を含む
出典：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

5）　ヒトでの排泄

ランダム化された非盲検の単回投与試験において、5 名の健康男性被験者に 100 mg（1.5 MBq）の ^{14}C-ラコサミドを単回経口投与又は 1 時間の静脈内点滴投与した（5.3.3.1.6　報告書番号 SP619）。

表 2.6.4.6-5 に放射能回収率を示した。7 日後、投与量の約 95%が尿中に回収され、糞中への排泄は 0.5%未満であった。したがって、ヒトでのラコサミドの消失は主に腎排泄であることが示された。

表 2.6.4.6-5　ヒト被験者に ^{14}C-ラコサミドを投与後の放射能回収率

動物種	性別	投与量 (mg)	投与経路	投与量に対する%		
				尿	糞	合計
ヒト	男性	100	経口（単回）	94.19 ± 3.09	0.38 ± 0.17	94.57 ± 3.12
			静脈内（1 時間、単回）	96.82 ± 2.62	0.30 ± 0.07	97.13 ± 2.65

投与後 168 時間までの排泄を測定
値は平均値 ± SD（n = 5/群）
出典：5.3.3.1.6　報告書番号 SP619（Table 13.9、Table 13.10）

結論として、ヒトを含めた全ての動物種で同様な排泄パターンが認められ、放射能のほとんどが尿中に排泄された。

（2）　乳汁中排泄（4.2.2.3.4　報告書番号 699/15、表 2.6.5.7C）

分娩後 10 日の雌 SD ラットに ^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg（6.5 MBq/kg）を単回経口投与すると、放射能が乳汁中に排泄された。血漿では、放射能濃度は投与後 1 時間に最高濃度 8.6 µg eq/g に達した後、最終の測定時間である 24 時間後には 0.34 µg eq/g まで低下した。乳汁中濃度は、投与後 2 時間に最高濃度 7.9 µg eq/g に達した後、24 時間後には 0.31 µg eq/g まで低下した（図 2.6.4.6-1）。平均乳汁／血漿比は、投与後 30 分の 0.7 から 8 時間後の 2.5 まで増加し、その後 24 時間には 0.9 に減少した。

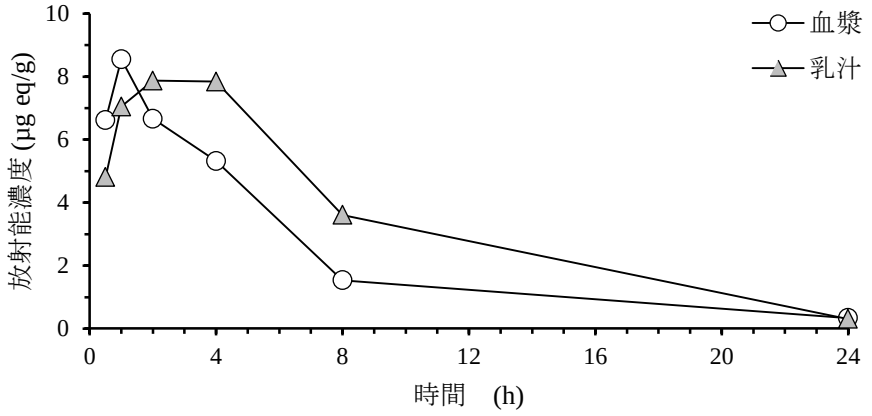


図 2.6.4.6-1　ラットに ^{14}C-ラコサミドを単回経口投与後の放射能濃度-時間推移（平均値、n=3）

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

（1）　*In vitro* 相互作用（4.2.2.6.1　報告書番号 651、表 2.6.5.15）

Pgp を含めた Caco-2 細胞単層膜に対するラコサミドの透過性及びジゴキシン輸送に対するラコサミドの影響を評価した。

能動輸送の存在を確認するため、両方向[頂端膜側から側底膜側（AB）及び側底膜側から頂端膜側（BA）]への輸送に対するみかけの透過係数（P_{app}）を求めた。125 及び 1000 µmol/L（31 及び 250 µg/mL）の濃度におけるラコサミドの Caco-2 単層膜の輸送は、どちらの方向に対しても時間依存的な線形性を示した。125 及び 1000 µmol/L の濃度におけるラコサミドの AB 方向の P_{app} の平均値は 164 及び 157 nm/s であった。BA 方向の P_{app} はそれぞれの濃度において 212 及び 218 nm/s であった。BA/AB 輸送比はそれぞれ 1.3 及び 1.4 であり、排出に対する能動輸送体は存在しないことが明らかとなった。

輸送への Pgp の関与を評価するため、Pgp 阻害剤であるベラパミル存在下でラコサミドの輸送を検討した。ベラパミル存在下、125 及び 1000 µmol/L 濃度のラコサミドの AB 方向の P_{app} の平均値は 209 及び 175 nm/s であった。対応する BA 方向の P_{app} の平均値は 228 及び 231 nm/s であった。BA/AB 輸送比は 1.1 及び 1.3 であった。この結果より、ベラパミルは、ラコサミドの輸送には影響を与えず、Caco-2 細胞のラコサミドの輸送に Pgp が関与していないことが明らかとなった。

ジゴキシンの Pgp による輸送に対するラコサミドの影響を 10～3000 µmol/L（2.5～750 µg/mL）の濃度範囲で検討した。ジゴキシンの Pgp 介在輸送に対する阻害%は -9～19%の範囲内であり、ラコサミドはジゴキシンの輸送に影響を与えないことが示された。

以上、Caco-2 細胞単層膜を用いた検討からラコサミドは 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。

最近、ラコサミドの Pgp を介した膜輸送に関して、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検討結果が報告されている [4)]。それによると、ラコサミドは、*MDR1* 遺伝子を導入した細胞により側底膜側から頂端膜側への輸送が確認され、その輸送は Pgp 阻害剤であるベラパミル及びタリキダルにより完全に阻害されたことから、ラコサミドは Pgp の基質であることが示された。一方、Caco-2 細胞単層膜を用いた検討では、両方向の透過性は非常に高く、ジゴキシンの輸送にも影響を与えていないことから、ラコサミドの膜透過性における Pgp の重要性は低く、受動拡散が重要な役割を果たしていると考察されている。

結論として、ヒト *MDR1* 遺伝子を導入した細胞を用いた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が、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。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

非臨床の病態モデルを用いた薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

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、ウサギ及びイヌにラコサミドを経口投与すると吸収が速やかであり、ラコサミドによる全身曝露が認められた。げっ歯類では、用量増加に伴うラコサミドの全身曝露量の増加は比例関係よりも低かった。一方、ウサギ及びイヌの全身曝露は、ほぼ線形動態を示した。全ての動物種において、ラコサミドの曝露は雌雄で同様であり、反復投与後の蓄積性も認められなかった。^{14}C-ラコサミドをラット及びイヌに経口投与すると、放射能の吸収は速やかであり、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。

^{14}C-ラコサミドをマウス、ラット及びイヌに単回経口投与すると、放射能は全組織に速やかに、かつ、広範に分布し、特に消化管及び代謝又は排泄を行う臓器で濃度が高かった。脳の部位による放射能の分布差はほとんどなかった。脳内の放射能濃度は血漿中濃度と同オーダーであった。放射能がいずれかの組織に特異的に結合する証拠はなかった。マウス、ラット及びイヌの単回投与後の組織分布試験において蓄積性は認められず、皮膚及び眼組織等のメラニン色素を含む組織からの不完全な消失も認められなかったため、反復投与での組織分布試験は実施しなかった。

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。

生殖発生毒性試験を解釈する上で重要な情報として、ラコサミドは胎盤を通過し、妊娠ラットへの投与により胎児が曝露され、乳汁中に排泄されることが明らかとなった。

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。

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞でのラコサミドの代謝回転が低いため、ラコサミドの代謝に関わる酵素を実験的に特定することは難しかった。しかし、ヒト組換え酵素とインキュベーションすることにより、ラコサミドは CYP3A4、2C9 及び 2C19 により代謝されることが示唆された。CYP2C19 の関与に関しては、CYP2C19 の低代謝能群と高代謝能群の被験者を用いた臨床試験（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（SP1046）及び CYP2C19 の阻害剤であるオメプラゾールとの薬物相互作用に関する臨床試験（SP863）により確認された。肝機能障害被験者による臨床試験（SP642）の結果から、ラコサミドの代謝に肝臓が関与していることが示された。

ラコサミドは *R*-光学異性体である。キラル中心の生体内変換はラット血漿及びイヌ尿では観察されなかった。代謝過程で分子のキラル位置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。

^{14}C-ラコサミドをマウス、ラット、雌ウサギ（経口投与のみ）及びイヌに経口投与又は静脈内投与すると、ラコサミドに由来する放射能は速やかにかつ効率的に排泄された。ヒトを含めた全ての動物種で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。広範な *in vivo* の排泄バランス及び代謝試験により、検討した全ての動物種（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト）において、未変化のラコサミドの腎排泄及び O-脱メチル化が主要な消失経路であることが確認された。

In vitro の試験結果より、CYP アイソフォームの基質となる薬物と併用された場合、*in vivo* で薬物相互作用が発生する可能性は低いと考えられる。また、ヒト肝 CYP アイソフォームの誘導は確

認されなかった。Caco-2 細胞単層膜を用いた *in vitro* 試験結果より、ラコサミドは Pgp の基質ではなく、ジゴキシンの輸送に影響を与えないことが示された。これはジゴキシンを用いた臨床薬物相互作用に関する試験 SP644 でも確認された。最近、ヒト *MDR1*（Pgp）遺伝子を導入した細胞を用いた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が、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。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な場所に記載した。

参考文献

1) Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer V, Gan L, Grimm S, et al. The conduct of *in vitro* and *in vivo* drug-drug interaction studies: A pharmaceutical research and manufacturers of America (PhRMA) perspective. Drug Metab Dispos 2003;31 (7):815-32.

2) Guidance for industry: Drug interaction studies - study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations (draft guidance). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, MD, U.S.A,, February 2012.

3) 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案） 厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡 平成 26 年 7 月 8 日付

4) 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.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 11
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 20
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 23
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿たん白結合 34
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 36
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 42
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*in vivo* 44
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*in vitro* 54
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 60
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 61
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 68
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 77
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 78
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 79

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：ラコサミド

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
吸収					
単回投与後の吸収 [a]	マウス	経口	[redacted]	699/46	4.2.2.2.1
単回投与後の吸収 [a]	マウス	経口	[redacted]	LPT 18447/04	4.2.2.2.2
単回投与後の吸収 [a]	マウス	腹腔内	[redacted]	LPT 13418/00	4.2.2.2.3
単回投与後の吸収 [a]	ラット	経口、静脈内	[redacted]	F212	4.2.2.2.5
単回投与後の吸収 [a]	ラット	経口	[redacted]	699/47	4.2.2.2.6
単回及び反復投与後の吸収 [a]	ラット	経口	[redacted]	0699/023	4.2.2.2.7
単回投与後の吸収 [a]	ウサギ	経口	[redacted]	0699-069	4.2.2.2.8
単回投与後の吸収率 [a]	イヌ	経口、静脈内	[redacted]	F232	4.2.2.2.9
単回投与後の吸収 [a]	イヌ	経口、静脈内	[redacted]	699/48	4.2.2.2.10
反復投与後の薬物動態 [a]	マウス	経口	[redacted]	LPT 18772/05	4.2.2.2.4
反復投与後の薬物動態 [a]	イヌ	経口	[redacted]	LPT 15654/02	4.2.2.2.11
分布					
単回投与後の分布 [a]	マウス	経口	[redacted]	699/46	4.2.2.2.1
単回投与後の分布 [a]	ラット	経口、静脈内	[redacted]	F212	4.2.2.2.5
組織分布 [a]	ラット	経口、静脈内	[redacted]	699/17	4.2.2.3.1
単回投与後の分布 [a]	イヌ	経口	[redacted]	699/48	4.2.2.2.10
血漿たん白結合 [a]	マウス、ラット、イヌ、ヒト	*In vitro*	[redacted]	699/016	4.2.2.3.2
血漿たん白結合	ヒト	静脈内	UCB	NCD2141	4.2.2.3.3
胎盤通過性 [a]	ラット	経口	[redacted]	699/15	4.2.2.3.4
脳内分布 [a]	ラット	経口	[redacted]	0699/023	4.2.2.2.7

a - GLP 適用試験

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ラコサミド

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					
単回投与後の代謝物	マウス、ラット、イヌ	経口、静脈内（イヌのみ）	Schwarz	826	4.2.2.4.1
単回投与後の代謝物	ヒト尿	経口	[redacted]	A&M 02-066	4.2.2.7.1
単回投与後の代謝 [a]	ラット	経口、静脈内	[redacted]	F212	4.2.2.2.5
単回及び反復投与後の代謝 [a]	ラット	経口	[redacted]	0699/023	4.2.2.2.7
単回投与後の代謝	ウサギ	経口	Schwarz	1106	4.2.2.4.4
単回投与後の代謝 [a]	イヌ	経口、静脈内	[redacted]	F232	4.2.2.2.9
反復投与後の代謝 [a]	マウス	経口	[redacted]	LPT 18772/05	4.2.2.2.4
反復投与後の代謝	マウス、ラット、イヌ	経口	Schwarz	668	4.2.2.4.2
ミクロソームを用いた代謝	ラット、イヌ、サル、ヒト	*In vitro*	[redacted]	9818851	4.2.2.4.5
肝細胞を用いた代謝 [a]	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ヒト	*In vitro*	[redacted]	0699/025	4.2.2.4.6
ミクロソームを用いた代謝	ラット及びヒト肝ミクロソーム、ラット及びヒト腎ミクロソーム、ヒト血漿並びに組換え CYP2C19	*In vitro*	Schwarz	688	4.2.2.4.7
ミクロソームを用いた代謝	ラット及びヒト肝ミクロソーム、ラット肝細胞、ヒト血漿並びに組換え CYP2C19	*In vitro*	Schwarz	847, 847-A1	4.2.2.4.3
ミクロソームを用いた代謝	ヒト肝ミクロソーム及び組換え CYP アイソフォーム	*In vitro*	UCB	NCD 2005	4.2.2.4.8
S9 画分を用いた代謝	ラット及びヒト肝 S9 画分	*In vitro*	Schwarz	977	4.2.2.4.9
チトクローム P450（CYP）誘導	ヒト肝細胞	*In vitro*	Schwarz	BA 555-02	4.2.2.4.10
チトクローム P450（CYP）誘導	ヒト肝細胞	*In vitro*	Schwarz	732	4.2.2.4.11
チトクローム P450（CYP）阻害 [a]	ヒト肝細胞	*In vitro*	[redacted]	M1999-057	4.2.2.4.12

a - GLP 適用試験

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ラコサミド

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
チトクローム P450（CYP）阻害	組換え CYP	*In vitro*	Schwarz	BA 481-03, BA 481-03-A1	4.2.2.4.13
チトクローム P450（CYP）阻害	組換え CYP	*In vitro*	Schwarz	865	4.2.2.4.14
薬物相互作用	ラット	経口	[redacted]	NO1-NS-4-2311, NO1-NS-4-2311-Addendum	4.2.1.1.1
排泄					
単回投与後の排泄 [a]	マウス	経口	[redacted]	699/46	4.2.2.2.1
単回投与後の排泄 [a]	ラット	経口、静脈内	[redacted]	F212	4.2.2.2.5
単回投与後の排泄 [a]	ラット	経口	[redacted]	699/47	4.2.2.2.6
単回及び反復投与後の排泄 [a]	ラット	経口	[redacted]	0699/023	4.2.2.2.7
単回投与後の排泄 [a]	ウサギ	経口	[redacted]	0699-069	4.2.2.2.8
単回投与後の排泄 [a]	イヌ	経口、静脈内	[redacted]	F232	4.2.2.2.9
単回投与後の排泄 [a]	イヌ	経口、静脈内	[redacted]	699/48	4.2.2.2.10
薬物動態学的薬物相互作用					
P-糖たん白質輸送	Caco-2 細胞単層膜	*In vitro*	Schwarz	651	4.2.2.6.1

a - GLP 適用試験

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2A 分析方法及びバリデーション試験：一覧表

被験物質：ラコサミド及び代謝物

試験系	実施施設	バリデーション報告書番号	記載箇所	分析試験番号	分析対象物	試験番号
マウス血漿	[redacted]	MDSPSS 0712-SPHAV, MDSPSS 0712-SPHAV-A1	4.2.2.1.1	MDSPSS 0713-SPH22 [a]	ラコサミド	LPT 13122/00
				MDSPSS 0735-SPH23 [a]	ラコサミド	LPT 13123/00
				MDSPS 27253-A1 [a]	ラコサミド	LPT 13124/00
				MDSPSS 0748-SPH18 [a]	ラコサミド	LPT 13418/00
マウス血漿	[redacted]	084/04-055.HE [a]	4.2.2.1.2	093/04-055.HE [a]	ラコサミド、SPM 12809、SPM 6912	LPT 18447/04
				013/05-055.HE [a]	ラコサミド、SPM 12809、SPM 6912	LPT 18772/05
マウス血漿	Schwarz	BA 530-02, BA 530-02-A1	4.2.2.1.3	624-02	SPM 12809	668
マウス血漿	[redacted]	V130490A [a]	4.2.2.1.4	MDSPS A130520A-A2 [a]	ラコサミド	LPT 13124/00
ラット血漿	[redacted]	ASI 0584-HAAV-rat, ASI 0584-HAAV-rat-A1	4.2.2.1.5	148-235, Appendix 9817552 [a]	ラコサミド	148-235
		AV-0005-A3	4.2.2.1.12			
ラット血漿	[redacted]	ASI 0584-HAAV-rat, ASI 0584-HAAV-rat -A1	4.2.2.1.5	MDSPSS 0732-SPH27 [a]	ラコサミド	LPT 13227/00
ラット血漿	[redacted]	ASI 0584-HAAV-rat, ASI 0584-HAAV-rat-A1	4.2.2.1.5	MDSPS 27254-A1 [a]	ラコサミド	LPT 13295/00
				ASI 0655-HAA03 [a]	ラコサミド	1108-003P
ラット血漿	[redacted]	V130480A [a], V130480A-A1 [a]	4.2.2.1.6	MDSPS A130510A-A2 [a]	ラコサミド	LPT 13295/00

a - GLP 適用試験

2.6.5.2A　　分析方法及びバリデーション試験：一覧表（続き）

被験物質：ラコサミド及び代謝物

試験系	実施施設	バリデーション報告書番号	記載箇所	分析試験番号	分析対象物	試験番号
ラット血漿	Schwarz	BA 526-02, BA 526-02-A1	4.2.2.1.7	750-03 [a]	ラコサミド、SPM 12809	LPT 18601/04
				775-03 [a]	ラコサミド	LPT 18602/04
				810-03 [a], 810-03-A1 [a]	ラコサミド	05.237/5
ラット血漿	Schwarz	BA 526-02, BA 526-02-A1	4.2.2.1.7	625-02	SPM 12809	668
ラット血漿	Schwarz	707-02	4.2.2.1.8			
ラット血漿	Schwarz	749-02	4.2.2.1.9	862-03 [a], 838-03 [a]	ラコサミド	05.673/4
ウサギ血漿	[redacted]	ASI 0584-HAAV rabbit, ASI 0584-HAAV rabbit-A1	4.2.2.1.10	ASI 0653-HAA02 [a]	ラコサミド	1108-002P
ウサギ血漿	Schwarz	BA 525-02	4.2.2.1.11			
イヌ血漿	[redacted]	AV-0005, AV-0005-A4	4.2.2.1.12	6842-103, Appendix 9817555 [a]	ラコサミド	6842-103
				98825, Addendum 9825451 [a]	ラコサミド	98825
	[redacted]	ASI 0584-HAAV-dog, ASI 0584-HAAV-dog-A1	4.2.2.1.13	98865, Addendum 98865BA [a]	ラコサミド	98865
				MDSPSS 0738-SPH96 Revision 1 [a]	ラコサミド	LPT 13196/00
				98793, Addendum 9817551 [a]	ラコサミド	98793
イヌ血漿	Schwarz	BA 521-02, BA 521-02-A1	4.2.2.1.14	BA 527-02	ラコサミド、SPM 12809	LPT 15654/02
イヌ血漿	Schwarz	861-03 [a]	4.2.2.1.15			

a - GLP 適用試験

2.6.5.2B　　分析方法及びバリデーション試験：結果一覧

被験物質：ラコサミド

試験系	マウス血漿	マウス血漿	ラット血漿	ラット血漿	ラット血漿	ウサギ血漿	イヌ血漿	イヌ血漿
分析法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
分析対象物	ラコサミド	ラコサミド	ラコサミド	ラコサミド	ラコサミド	ラコサミド	ラコサミド	ラコサミド
検量線範囲（μg/mL）	0.001 - 1	0.001 - 1	0.001 - 1	0.001 - 1	0.001 - 1	0.001 - 1	0.001 - 1	0.001 - 1
直線性	r^2>0.998	r>0.999	r^2>0.999	r>0.999	r^2 = 1.000	r>0.999	r^2≧0.997	r^2>0.999
分析内								
精度（%）	3.6 - 7.6	(14.5) [a] 1.7 - 4.9	(7.5) [a] 0.7 - 4.3	(7.5) [a, b] 0.8 - 2.6	-	(16.1) [a] 3.0 - 4.4	-	(6.8) [a] 2.8 - 3.7
真度（%）	1.1 - 8.1 [c]	(93.9) [a, d] 102.7 - 104.1 [d]	(-5.0) [a, c] -2.3 - 0.0 [c]	(95.0) [a, b, d] 101.1 - 105.8 [d]	-	(-2.4) [a, c] 1.2 - 9.7 [c]	-	(-0.1) [a, c] -3.7 - -0.5 [c]
分析間								
精度（%）	-	2.4 - 5.9	-	2.0 - 6.4	(3.3) [a] 0.8 - 5.7	-	(9.1) [a] 1.4 - 4.6	-
真度（%）	-	103.6 - 104.4 [d]	-	103.7 - 104.1 [d]	(111.0) [a, d] 93.4 - 97.7 [d]	-	(89.2) [a, d] 90.2 - 99.7 [d]	-
定量範囲（μg/mL）	0.001 - 1	0.001 - 1	0.001 - 1	0.001 - 1	0.01 - 1	0.001 - 1	0.01 - 1	0.001 - 1
安定性	-15°C 以下で 508 日	-20°C で 508 日	-15°C 以下で 172 日	-20°C で 495 日	-	-15°C 以下で 889 日	-	-15°C 以下で 572 日
バリデーション 報告書番号	MDSPSS 0712-SPHAV, MDSPSS 0712-SPHAV-A1	V130490A [e]	ASI 0584- HAAV-rat, ASI 0584- HAAV-rat-A1	V130480A [e], V130480A-A1 [e]	AV-0005-A3	ASI 0584- HAAV rabbit, ASI 0584- HAAV rabbit-A1	AV-0005, AV-0005-A4	ASI 0584- HAAV-dog, ASI 0584- HAAV-dog-A1
記載箇所	4.2.2.1.1	4.2.2.1.4	4.2.2.1.5	4.2.2.1.6	4.2.2.1.12	4.2.2.1.10	4.2.2.1.12	4.2.2.1.13

a - 定量下限（LLOQ）での値
b - 分析法クロスバリデーション報告書 ASI 0584-HAAV（ラット血漿）
c - 理論値からの差
d - 理論値に対する比
e - GLP 適用試験

2.6.5.2B　　分析方法及びバリデーション試験：結果一覧（続き）

被験物質：ラコサミド及び代謝物

試験系	マウス血漿		ラット血漿		ラット血漿	
分析法	LC-MS		LC-MS		LC-MS/MS	
分析対象物	ラコサミド	SPM 12809 [a]	ラコサミド	SPM 12809 [a]	ラコサミド	SPM 12809 [a]
検量線範囲（μg/mL）	0.1 - 20	0.1 - 20	0.1 - 20	0.1 - 20	0.1 - 60	0.1 - 30
直線性	r>0.997	r>0.996	r>0.997	r>0.997	r>0.999	r>0.998
分析内						
精度（%）	2.1 - 6.3	2.5 - 8.5	5.8 - 11.0	5.2 - 9.3	(5.1) [b] 0.6 - 7.0	(4.7) [b] 0.9 - 12.3
真度（%）	97.3 - 105.0 [c]	98.3 - 105.2 [c]	94.2 - 101.7 [c]	96.0 - 103.0 [c]	(93.2) [b, c] 99.6 - 104.7 [c]	(90.3) [b, c] 99.4 - 104.9 [c]
分析間						
精度（%）	(9.1) [b] 1.6 - 7.9	(15.0) [b] 2.3 - 6.0	(10.2) [b] 2.3 - 6.6	(10.1) [b] 1.9 - 5.9	(13.1) [b] 1.0 - 4.4	(9.9) [b] 2.2 - 8.2
真度（%）	(101.3) [b, c] 93.9 - 106.7 [c]	(102.0) [b, c] 95.8 - 104.9 [c]	(97.8) [b, c] 93.0 - 100.1 [c]	(103.7) [b, c] 94.4 - 101.3 [c]	(98.5) [b, c] 98.1 - 103.6 [c]	(106.6) [b, c] 98.3 - 102.6 [c]
定量範囲（μg/mL）	0.1 - 20	0.1 - 20	0.1 - 20	0.1 - 20	0.1 - 60	0.1 - 30
安定性	-10℃ 未満で 27 週間	-10℃ 未満で 27 週間	-10℃ 未満で 25 ヵ月間	-10℃ 未満で 25 ヵ月間	-30～-12℃ で 33 週間	-30～-12℃ で 33 週間
バリデーション報告書番号	BA 530-02, BA 530-02-A1		BA 526-02, BA 526-02-A1, 707-02		749-02	
記載箇所	4.2.2.1.3		4.2.2.1.7, 4.2.2.1.8		4.2.2.1.9	

a - ラコサミドの O-脱メチル体
b - 定量下限（LLOQ）での値
c - 理論値に対する比

2.6.5.2B　　分析方法及びバリデーション試験：結果一覧（続き）

被験物質：ラコサミド及び代謝物

試験系	ウサギ血漿		イヌ血漿		イヌ血漿	
分析法	LC-MS		LC-MS		LC-MS/MS	
分析対象物	ラコサミド	SPM 12809 [a]	ラコサミド	SPM 12809 [a]	ラコサミド	SPM 12809 [a]
検量線範囲（µg/mL）	0.1 - 20	0.1 - 20	0.04 - 20	0.04 - 20	0.02 - 20	0.02 - 20
直線性	r>0.998	r>0.998	r>0.996	r>0.995	r>0.999	r>0.999
分析内						
精度（%）	1.6 - 4.3	1.3 - 5.9	(2.6) [b] 2.3 - 4.1	(9.2) [b] 1.6 - 9.0	(7.1) [b] 0.5 - 3.2	(9.1) [b] 1.1 - 4.1
真度（%）	94.5 - 99.5 [c]	98.4 - 101.2 [c]	(107.4) [b, c] 93.9 - 103.7 [c]	(107.8) [b, c] 98.6 - 106.7 [c]	(107.5) [b, c] 99.1 - 108.3 [c]	(102.5) [b, c] 99.8 - 106.7 [c]
分析間						
精度（%）	(5.8) [b] 1.8 - 2.7	(9.4) [b] 1.6 - 5.7	(15.7) [b] 4.2 - 8.8	(19.3) [b] 3.2 - 12.7	(8.5) [b] 1.1 - 5.9	(8.0) [b] 1.1 - 7.7
真度（%）	(93.6) [b, c] 97.5 - 103.6 [c]	(99.9) [b, c] 95.0 - 104.6 [c]	(96.5) [b, c] 94.4 - 104.1 [c]	(108.0) [b, c] 93.7 - 106.0 [c]	(103.8) [b, c] 98.3 - 103.3 [c]	(96.3) [b, c] 96.7 - 104.8 [c]
定量範囲（µg/mL）	0.1 - 20	0.1 - 20	0.04 - 20	0.04 - 20	0.02 - 20	0.02 - 20
安定性	-10°C 未満で 4 ヵ月間	-10°C 未満で 4 ヵ月間	-10°C 未満で 6 ヵ月間	-10°C 未満で 6 ヵ月間	-	-
バリデーション報告書番号	BA 525-02		BA 521-02, BA 521-02-A1		861-03 [d]	
記載箇所	4.2.2.1.11		4.2.2.1.14		4.2.2.1.15	

a - ラコサミドの O-脱メチル体
b - 定量下限（LLOQ）での値
c - 理論値に対する比
d - GLP 適用試験

2.6.5.2B　　分析方法及びバリデーション試験：結果一覧（続き）

被験物質：ラコサミド及び代謝物

試験系	マウス血漿		
分析法	LC-MS		
分析対象物	ラコサミド	SPM 12809 [a]	SPM 6912 [b]
検量線範囲（µg/mL）	0.091 - 19	0.092 - 19	0.010 - 2.0
直線性	r>0.994	r>0.997	r>0.995
分析内			
精度（%）	5.1 - 15.6	2.1 - 13.1	1.5 - 11.9
真度（%）	-7.2 - 2.1 [c]	-8.7 - 5.8 [c]	-7.0 - 0.0 [c]
分析間			
精度（%）	(17.1) [d] 7.2 - 15.0	(6.7) [d] 10.3 - 13.4	(9.9) [d] 7.9 - 10.4
真度（%）	(11.3) [c, d] -6.7 - 0.3 [c]	(12.4) [c, d] -3.9 - 4.3 [c]	(4.0) [c, d] -6.8 - -0.5 [c]
定量範囲（µg/mL）	0.091 - 19	0.092 - 19	0.010 - 2.0
安定性	-	-	約-20°C で 3 週間
バリデーション報告書番号	084/04-055.HE [e]		
記載箇所	4.2.2.1.2		

a - ラコサミドの O-脱メチル体
b - ラコサミドの脱アセチル体
c - 理論値からの差
d - 定量下限（LLOQ）での値
e - GLP 適用試験

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3A 薬物動態試験：吸収：単回投与

マウス

報告書番号：699/46　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	マウス、CD-1		マウス、CD-1	
性別（雄／雌）／動物数	雄／30（各時点 3 例）		雌／30（各時点 3 例）	
給餌	摂食		摂食	
溶媒／投与形態	水／溶液		水／溶液	
投与方法	経口		経口	
投与量（mg/kg）	20		20	
検体	血漿及び血液		血漿及び血液	
分析対象物	総放射能		総放射能	
分析法	LSC		LSC	
放射性核種	^{14}C		^{14}C	
比放射能（MBq/mg）	0.25		0.25	
PK パラメータ：				
	血漿	血液	血漿	血液
C_{max}（µg eq/g）	14.08	13.84	18.76	17.59
T_{max}（h）	1	1	0.5	0.5
$AUC_{0\text{-}48\ h}$（µg eq·h/g）	75.71	77.45	77.56	81.00
$AUC_{0\text{-}inf}$（µg eq·h/g）	78.00	83.39	83.73	97.68
$T_{1/2}$（h） ［算出時間（h）］	12.90 (12-48)	19.50 (12-48)	19.88 (12-48)	34.82 (12-48)
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.1			

追記：
各時点（投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間）雌雄各 3 例の検体をプール
eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター

2.6.5.3B　　薬物動態試験：吸収：単回投与

マウス

報告書番号：LPT 18447/04　　被験物質：ラコサミド

動物種	マウス、CD-1	マウス、CD-1
性別（雄／雌）／動物数	雄／42（各時点 6 例）	雄／42（各時点 6 例）
給餌	絶食	絶食
溶媒／投与形態	0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース／溶液	0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース／溶液
投与方法	経口	経口
投与量（mg/kg）	20	180
検体	血漿	血漿
分析対象物	ラコサミド	ラコサミド
分析法	LC-MS	LC-MS
PK パラメータ：		
C_{max}（µg/mL）	10.33	61.47
T_{max}（h）	0.5 [a]	0.5 [a]
AUC_{last}（µg·h/mL） ［算出時間（h）］	32.56 (0-8)	250.3 (0-24)
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.2	

追記：
PK パラメータは平均血漿中濃度（n = 2）より算出。各時点（投与後 0.5、1、2、4、6、8 及び 24 時間）3 例の検体をプール。
a - 最初の測定時間

2.6.5.3C　　薬物動態試験：吸収：単回投与

マウス

報告書番号：LPT 13418/00　　被験物質：ラコサミド

動物種	マウス、CD-1		マウス、CD-1		マウス、CD-1	
性別（雄／雌）／動物数	雄／10、雌／10（各時点 2 例）		雄／10、雌／10（各時点 2 例）		雄／10、雌／10（各時点 2 例）	
給餌	摂食		摂食		摂食	
溶媒／投与形態	0.5%カルボキシメチルセルロース／溶液		0.5%カルボキシメチルセルロース／溶液		0.5%カルボキシメチルセルロース／溶液	
投与方法	腹腔内		腹腔内		腹腔内	
投与量（mg/kg）	50		100		200	
検体	血漿		血漿		血漿	
分析対象物	ラコサミド		ラコサミド		ラコサミド	
分析法	LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS	
PK パラメータ：						
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max}（µg/mL）	63.43	62.72	129.9	119.8	225.9	216.9
T_{max}（h）	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
$AUC_{0\text{-}6\ h}$（µg·h/mL）	114.8	100.9	255.0	272.4	703.6	767.5 [a]
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.3					

追記：
値は平均値（n = 2）を表示。各時点（投与後 5、15 分、1、2 及び 6 時間）2 例のマウスから検体採取。
a - n = 1

2.6.5.3D　　薬物動態試験：吸収：単回投与

ラット

報告書番号：F212　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	ラット、Sprague-Dawley	ラット、Sprague-Dawley	ラット、Sprague-Dawley
性別（雄／雌）／動物数	雄／4	雄／4	雌／4
給餌	摂食	摂食	摂食
溶媒／投与形態	水／溶液	0.15 mol/L PBS／溶液	0.15 mol/L PBS／溶液
投与方法	経口	静脈内	静脈内
投与量（mg/kg）	10	10	10
検体	血漿	血漿	血漿
分析対象物	総放射能	総放射能	総放射能
分析法	LSC	LSC	LSC
放射性核種	^{14}C	^{14}C	^{14}C
比放射能（MBq/mg）	0.09	0.09	0.09
PK パラメータ：			
C_{max}（経口）又は $C_{0\,h}$（静脈内）（µg eq/g）	6.192 ± 1.167	14.35 ± 0.763	13.53 ± 1.003
T_{max}（h）	1 (1 - 4)	0	0
AUC_{last}（µg eq·h/g） ［算出時間（h）］	48.11 ± 4.152 (0-24)	51.19 ± 7.723 (0-48)	67.77 ± 5.899 (0-48)
$AUC_{0\text{-}inf}$（µg eq·h/g）	50.87 ± 4.077	54.65 ± 8.490	71.29 ± 5.654
$T_{1/2}$（h）	6.72 ± 0.52	12.36 ± 5.60	12.48 ± 4.08
CL/F（経口）又は CL（静脈内）（g/h/kg）	197.4 ± 14.72	186.4 ± 29.35	140.9 ± 11.30
V_d/F（経口）又は V_d（静脈内）（g/kg）	1922 ± 274.8	3185 ± 1117	2511 ± 799.4
吸収率（%）	94.0	NA	NA
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.5		

追記：
T_{max} ［中央値（範囲）］及び吸収率（AUC_{last} の平均値より算出 ）以外は平均値 ± SD（n = 4）を表示。各群 4 例のラットから経時的検体（投与前、投与後 10 分、0.5、1、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間）を採取。
eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター、NA = 該当なし、PBS = リン酸緩衝生理食塩液

2.6.5.3E　　薬物動態試験：吸収：単回投与

ラット

報告書番号：699/47　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	ラット、Sprague-Dawley		ラット、Sprague-Dawley	
性別（雄／雌）／動物数	雄／3		雌／3	
給餌	摂食		摂食	
溶媒／投与形態	水／溶液		水／溶液	
投与方法	経口		経口	
投与量（mg/kg）	40		40	
検体	血漿及び血液		血漿及び血液	
分析対象物	総放射能		総放射能	
分析法	LSC		LSC	
放射性核種	^{14}C		^{14}C	
比放射能（MBq/mg）	0.125		0.125	
PK パラメータ：				
	血漿	血液	血漿	血液
C_{max}（µg eq/g）	17.72 ± 1.675	16.19 ± 0.390	17.11 ± 2.774	16.19 ± 1.230
T_{max}（h）	6 (4 - 6)	4 (2 - 4)	4 (0.5 - 12)	4 (4 - 12)
$AUC_{0\text{-}48\ h}$（µg eq·h/g）	266.4 ± 17.84	268.8 ± 21.07	328.0 ± 53.96	299.1 ± 35.17
$AUC_{0\text{-}inf}$（µg eq·h/g） [a]	296.4 ± 24.34 [a]	396.6 ± 22.30 [a]	448.7 ± 123.8 [a]	441.0 ± 34.79 [a]
$T_{1/2}$（h） [a] ［算出時間（h）］	21.64 ± 4.140 [a] (24-48)	56.40 ± 17.30 [a] (24-48)	46.95 ± 41.73 [a] (12-48 又は 24-48)	43.79 ± 21.31 [a] (24-48)
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.6			

追記：
T_{max}［中央値（範囲）］以外は平均値 ± SD（n = 3）を表示。各群 3 例のラットから経時的検体（投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間）を採取。
a - $T_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 2 時点のみの濃度を用いて算出された値であり、信頼性に注意が必要。
eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター

2.6.5.3F　　薬物動態試験：吸収：単回投与

ラット

報告書番号：0699/023　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	ラット、Sprague-Dawley		ラット、Sprague-Dawley	
性別（雄／雌）／動物数	雄／12（各時点 3 例）		雌／12（各時点 3 例）	
給餌	摂食		摂食	
溶媒／投与形態	水／溶液		水／溶液	
投与方法	経口		経口	
投与量（mg/kg）	10		10	
検体	血漿及び血液		血漿及び血液	
分析対象物	総放射能		総放射能	
分析法	LSC		LSC	
放射性核種	^{14}C		^{14}C	
比放射能（MBq/mg）	0.4		0.4	
PK パラメータ：				
	血漿	血液	血漿	血液
C_{max}（µg eq/mL）	7.215	6.788	7.847	7.762
T_{max}（h）	1.5	1.5	1.5	1.5
$AUC_{0\text{-}168\ h}$（µg eq·h/mL）	79.81	95.59	104.2	112.8
$AUC_{0\text{-}inf}$（µg eq·h/mL）	83.25	141.7	116.4	188.2
$T_{1/2}$（h）	53.02	168.4	72.85	188.1
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.7			

追記：
PK パラメータは各時点（投与後 15、30 分、1、1.5、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間）の濃度の平均値（n = 3）から算出。各ラットから採取期間中に 4 時点の検体を採取。
eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター

2.6.5.3G　　薬物動態試験：吸収：単回投与

ウサギ

報告書番号：0699-069　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	ウサギ、ニュージーランドホワイト	
性別（雄／雌）／動物数	雌／3	
給餌	摂食	
溶媒／投与形態	0.5%メチルセルロース／溶液	
投与方法	経口	
投与量（mg/kg）	12.5	
検体	血漿及び血液	
分析対象物	総放射能	
分析法	LSC	
放射性核種	^{14}C	
比放射能（MBq/mg）	8.4	
PK パラメータ：		
	血漿	血液
C_{max}（µg eq/g）	18.92 ± 4.128	14.13 ± 1.361
T_{max}（h）	1.167 ± 0.764	1.333 ± 0.577
AUC_{last}（µg eq·h/g）	183.5 ± 14.61	161.1 ± 15.10
$AUC_{0\text{-}inf}$（µg eq·h/g）	189.9 ± 16.03	174.9 ± 13.96
$T_{1/2}$（h）	21.15 ± 2.595	31.90 ± 7.357
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.8	

追記：
値は平均値 ± SD（n = 3）を表示。ウサギ 3 例から経時的検体（投与前、投与後 0.5、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間）を採取。
eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター

2.6.5.3H　　薬物動態試験：吸収：単回投与

イヌ

報告書番号：F232　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	イヌ、ビーグル	イヌ、ビーグル
性別（雄／雌）／動物数	雄／3	雄／3
給餌	摂食	摂食
溶媒／投与形態	水／溶液	生理食塩液／溶液
投与方法	経口	静脈内
投与量（mg/kg）	10	10
検体	血漿	血漿
分析対象物	総放射能	総放射能
分析法	LSC	LSC
放射性核種	^{14}C	^{14}C
比放射能（MBq/mg）	0.054	0.054
PK パラメータ：		
C_{max}（経口）又は $C_{0\,h}$（静脈内）（µg eq/g）	14.81 ± 2.486	18.31 ± 1.604
T_{max}（h）	1.8 ± 1.0	0
$AUC_{0\text{-}48\,h}$（µg eq·h/g）	116.3 ± 6.553	128.2 ± 17.26
$AUC_{0\text{-}inf}$（µg eq·h/g）	123.8 ± 7.359	138.0 ± 18.86
$T_{1/2}$（h）	14.81 ± 0.69	16.18 ± 0.96
CL/F（経口）又は CL（静脈内）（g/h/kg）	80.96 ± 4.954	73.31 ± 9.465
V_d/F（経口）又は V_d（静脈内）（g/kg）	1727 ± 55.85	1719 ± 304.7
吸収率（%）	91.4 ± 8.4	NA
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.9	

追記：
値は平均値 ± SD（n = 3）を表示。経時的検体（投与前、投与後 10 分、0.5、1、1.5、2、3、5、8、12、24 及び 48 時間）を採取。同一のイヌに経口及び静脈内投与を実施。両投与経路間に 8 日間の休薬期間を設定。
eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター、NA = 該当なし

2.6.5.3I　　薬物動態試験：吸収：単回投与

イヌ

報告書番号：699/48　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	イヌ、ビーグル		イヌ、ビーグル		イヌ、ビーグル		イヌ、ビーグル	
性別（雄／雌）／動物数	雄／2		雌／2		雄／2		雌／2	
給餌	摂食		摂食		摂食		摂食	
溶媒／投与形態	水／溶液		水／溶液		水／溶液		水／溶液	
投与方法	経口		経口		静脈内（急速）		静脈内（急速）	
投与量（mg/kg）	10		10		10		10	
検体	血漿及び血液		血漿及び血液		血漿及び血液		血漿及び血液	
分析対象物	総放射能		総放射能		総放射能		総放射能	
分析法	LSC		LSC		LSC		LSC	
放射性核種	^{14}C		^{14}C		^{14}C		^{14}C	
比放射能（MBq/mg）	0.5		0.5		0.5		0.5	
PK パラメータ：								
	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液
C_{max}（µg eq/g）	11.01	7.722	9.679	7.093	17.81	13.66	16.23	12.29
T_{max}（h）	1	0.75	0.75	0.75	0.08 [a]	0.08 [a]	0.08 [a]	0.08 [a]
$AUC_{0\text{-}48\ h}$（µg eq·h/g）	55.30	44.13	44.94	35.63	86.99	64.88	79.16	61.14
$AUC_{0\text{-}inf}$（µg eq·h/g）	56.61	45.84	46.17	36.91	88.55	66.80	80.69	62.53
$T_{1/2}$（h） ［算出時間（h）］	16.77 (24-48)	20.06 (24-48)	19.28 (24-48)	21.15 (24-48)	14.65 (24-48)	18.17 (24-48)	16.03 (24-48)	15.02 (24-48)
吸収率（%）	78.86	NC	77.22	NC	NA	NA	NA	NA
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.10							

追記：
値は平均値（n = 2）を表示。経時的検体を投与前、投与後 5（静脈内のみ）、10（経口のみ）、15（静脈内のみ）、30 分、1、2、4、8、12（静脈内のみ）、12.5（経口のみ）、24 及び 48 時間に採取。同一のイヌに経口及び静脈内投与を実施。両投与経路間に 4 週間の休薬期間を設定。
a - 最初の測定時間
eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター、NA = 該当なし、NC = 算出せず

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4A　薬物動態試験：吸収：反復投与

マウス

報告書番号：LPT 18772/05　　被験物質：ラコサミド

動物種	マウス、CD-1		マウス、CD-1		マウス、CD-1	
性別（雄／雌）／動物数	雄／8、雌／8（各時点 1 例）		雄／8、雌／8（各時点 1 例）		雄／8、雌／8（各時点 1 例）	
給餌	絶食		絶食		絶食	
溶媒／投与形態	0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース／溶液		0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース／溶液		0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース／溶液	
投与方法	経口		経口		経口	
投与期間	14 日間		14 日間		14 日間	
投与量（mg/kg/日）	20		60		180	
検体	血漿		血漿		血漿	
分析対象物	ラコサミド		ラコサミド		ラコサミド	
分析法	LC-MS		LC-MS		LC-MS	
PK パラメータ： 投与 1 日目	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max}（µg/mL）	13.518	10.058	32.597	16.582	46.661	38.914
T_{max}（h）	1	0.5 [a]	1	0.5 [a]	0.5 [a]	2
AUC_{last}（µg·h/mL）［算出時間（h）］	33.43 (0-8)	28.30 (0-8)	126.9 (0-24)	70.84 (0-8)	258.1 (0-24)	224.1 (0-24)
PK パラメータ： 投与 14 日目	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max}（µg/mL）	15.65	12.80	41.64	29.53	103.3	32.85
T_{max}（h）	0.5 [a]	0.5 [a]	0.5 [a]	0.5 [a]	0.5 [a]	0.5 [a]
AUC_{last}（µg·h/mL）［算出時間（h）］	35.94 (0-8)	29.16 (0-8)	122.8 (0-8)	81.43 (0-8)	244.3 (0-8)	239.4 (0-24)
R（%）	108	103	97	115	95	107
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.4					

追記：
各時点（投与前、投与後 0.5、1、2、4、6、8 及び 24 時間）1 例のマウスより検体を採取
a - 最初の測定時間
R = 蓄積係数　　R（%）= 投与 14 日目の AUC_{last}／投与 1 日目の AUC_{last} × 100

2.6.5.4B　　薬物動態試験：吸収：反復投与

ラット

報告書番号：0699/023　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	ラット、Sprague-Dawley			
性別（雄／雌）／動物数	雄／12（各時点 3 例）			
給餌	摂食			
溶媒／投与形態	水／溶液			
投与方法	経口			
投与期間	7 日間			
投与量（mg/kg/日）	10			
検体	血漿、血液			
分析対象物	総放射能			
分析法	LSC			
放射性核種	^{14}C			
比放射能（MBq/mg）	0.4			
PK パラメータ：	血漿		血液	
	投与 1 日目	投与 7 日目	投与 1 日目	投与 7 日目
C_{max}（µg eq/mL）	7.215	7.161	6.788	6.512
T_{max}（h）	1.5	2	1.5	2
$AUC_{0\text{-}168\ h}$（µg eq·h/mL）	79.81	88.47	95.59	100.5
$AUC_{0\text{-}inf}$（µg eq·h/mL）	83.25	95.51	141.7	149.3
$T_{1/2}$（h）	53.02	61.77	168.4	152.6
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.7			

追記：
非標識のラコサミドを 6 回反復投与後 ^{14}C-ラコサミドを単回投与。単回投与の結果は表 2.6.5.3F に記載。PK パラメータは各時点（投与後 15、30 分、1、1.5、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間）の濃度の平均値（n=3）から算出。各ラットから採取期間中に 4 時点の検体を採取。
eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター

2.6.5.4C　　薬物動態試験：吸収：反復投与

イヌ

報告書番号：LPT 15654/02　　被験物質：ラコサミド

動物種	イヌ、ビーグル		イヌ、ビーグル	
性別（雄／雌）／動物数	雄／5		雄／5	
給餌	絶食		絶食	
溶媒／投与形態	なし		なし	
投与方法	経口（カプセル）		経口（カプセル）	
投与期間	8 日間（12 時間間隔にて 1 日 2 回）		8 日間（12 時間間隔にて 1 日 2 回）	
投与量（mg/kg）	12 を 1 日 2 回（24 mg/kg/日）		16 を 1 日 2 回（32 mg/kg/日）	
検体	血漿		血漿	
分析対象物	ラコサミド、SPM 12809		ラコサミド、SPM 12809	
分析法	LC-MS		LC-MS	
PK パラメータ：	投与 1 日目（1 回投与後）	投与 8 日目（15 回投与後）	投与 1 日目（1 回投与後）	投与 8 日目（15 回投与後）
C_{max}（μg/mL）	13.85 ± 1.57	13.55 ± 1.62	18.11 ± 2.67	16.70 ± 1.83
T_{max}（h）	0.5 [a] (0.5 [a] - 1)	1 (0.5 [a] - 2)	1 (1 - 2)	1 (1 - 1)
$AUC_{0\text{-}12\ h}$（μg·h/mL）	42.1 ± 6.1	43.5 ± 10.1	69.8 ± 8.0	61.8 ± 14.3
$AUC_{0\text{-}inf}$（μg·h/mL）	42.3 ± 6.1	43.8 ± 10.5	71.6 ± 8.7	62.1 ± 14.6
$T_{1/2}$（h） ［算出時間（h）］	1.7 ± 0.14 (4-12)	1.5 ± 0.29 (4-12)	2.1 ± 0.39 (4-12)	1.4 ± 0.15 (4-12)
CL/F（L/h/kg）	0.29 ± 0.04	0.28 ± 0.06	0.23 ± 0.03	0.27 ± 0.05
V_d/F（L/kg）	0.71 ± 0.12	0.60 ± 0.11	0.68 ± 0.11	0.55 ± 0.09
R（%）	-	103 ± 11	-	88 ± 15
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.11			

追記：
値は平均値 ± SD（n = 5）を表示。ただし、T_{max} は中央値（範囲）を表示。経時的検体（投与前、投与後 0.5、1、2、4、8 及び 12 時間）を採取。両用量間に 14 日間の休薬期間を設け、両用量を同一のイヌに投与。
HPLC による分析の結果、投与 4 日目に採取した尿検体中にラコサミドの *S*-光学異性体は認められなかった。
a - 最初の測定時間
R = 蓄積係数　　R（%）= AUC_{last}（15 回投与後）／AUC_{last}（1 回投与後）× 100

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布

2.6.5.5A　　薬物動態試験：分布

マウス

報告書番号：699/46　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種		マウス、CD-1						マウス、CD-1					
性別（雄／雌）／動物数		雄／6（各時点 1 例）						雌／6（各時点 1 例）					
給餌		摂食						摂食					
溶媒／投与形態		水／溶液						水／溶液					
投与方法		経口						経口					
投与量（mg/kg）		20						20					
放射性核種		^{14}C						^{14}C					
比放射能（MBq/mg）		0.25						0.25					
分析法		QWBA						QWBA					
測定時間		0.5、1、4、8、24 及び 72 時間						0.5、1、4、8、24 及び 72 時間					
		濃度（µg eq/g）											
		雄						雌					
組織分類	組織／臓器	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h
血管系／リンパ系	血液	12.6	16.4	8.58	2.52	0.727	0.436	12.8	17.7	11.1	1.37	0.378	0.258
	動脈	11.4	13.5	7.80	NS	0.945	0.509	10.9	12.8	7.65	1.59	0.702	0.415
	下顎リンパ節	11.2	15.1	7.16	3.13	NS	0.764	NS	12.5	8.85	2.48	NS	NS
代謝系／排泄系	胆嚢	18.2	NS	NS	4.56	0.549	NS	19.6	NS	53.6	5.41	0.224	0.180
	腎皮質（内側）	15.4	20.4	17.3	7.55	3.14	1.25	16.0	18.6	18.0	6.59	3.28	1.18
	腎皮質（外側）	13.9	18.2	13.2	6.69	2.24	0.989	14.6	16.7	15.6	4.11	1.52	0.622
	腎髄質	19.1	24.0	13.6	7.85	1.22	0.491	18.5	18.0	14.7	2.80	0.895	0.393
	肝臓	12.7	15.9	10.2	4.19	1.38	0.567	11.4	15.9	12.3	3.05	1.32	0.535
CTD における記載箇所：		4.2.2.2.1											

追記：
eq = 当量、NS = 検体なし、QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィー

2.6.5.5A　　薬物動態試験：分布（続き）

マウス

報告書番号：699/46　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

		濃度（μg eq/g）											
		雄						雌					
組織分類	組織／臓器	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h
中枢神経系	脳	7.23	10.7	5.08	1.95	0.611	0.234	6.88	8.25	6.56	1.13	0.371	0.166
	松果体	NS	NS	6.09	1.91	0.807	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.116
	脊髄	7.12	10.7	4.91	1.88	0.589	0.263	7.22	8.52	6.03	1.13	0.362	0.152
内分泌腺	副腎	10.5	16.6	6.08	2.72	1.49	0.596	10.5	14.0	8.19	NS	1.57	0.389
	下垂体	11.3	15.9	NS	3.55	1.56	NS	11.6	14.5	10.6	2.27	1.61	0.582
	胸腺	10.2	14.7	8.16	3.14	1.31	0.651	9.28	12.8	9.08	2.30	1.43	0.585
	甲状腺	12.4	15.9	6.66	3.11	NS	NS	NS	NS	6.03	2.52	NS	0.228
分泌腺	眼窩外涙腺	NS	23.8	14.9	4.32	0.949	0.415	NS	26.1	NS	5.06	1.08	0.327
	ハーダー腺	9.39	13.6	5.88	3.22	1.61	0.676	9.03	12.7	13.8	2.14	1.57	0.633
	眼窩内涙腺	14.1	23.9	13.6	3.96	0.840	0.607	18.3	27.0	24.4	4.92	1.27	0.389
	唾液腺	12.0	17.2	9.35	4.04	1.37	0.633	12.1	15.7	14.5	3.29	0.945	0.396
脂肪	褐色脂肪	5.70	5.91	2.41	1.16	0.429	0.172	4.39	5.49	3.16	0.326	0.789	0.257
	白色脂肪	3.00	3.63	0.771	0.229	0.206	0.128	1.88	2.61	1.61	0.190	0.120	0.099
生殖腺	精巣上体	9.99	13.8	9.42	4.15	1.47	0.333	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	包皮腺	7.83	11.1	4.93	1.04	0.811	0.363	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	前立腺	NS	12.4	6.60	3.75	1.06	NS	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	精嚢	13.2	NS	7.39	6.48	3.05	0.829	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	精巣	8.76	12.6	8.07	2.74	1.18	0.385	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	陰核	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.89	9.80	8.83	3.31	0.764	0.269
	卵巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	12.0	12.3	9.24	2.50	1.48	0.455
	子宮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.67	13.1	9.79	2.04	1.43	0.356
CTD における記載箇所：		4.2.2.2.1											

追記：
eq = 当量、NA = 該当なし、NS = 検体なし

2.6.5.5A　　薬物動態試験：分布（続き）

マウス

報告書番号：699/46　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

		濃度（μg eq/g）											
		雄						雌					
組織分類	組織／臓器	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	72 h
筋肉系	筋肉	10.3	14.6	6.17	2.59	1.10	0.542	10.6	12.0	8.43	1.20	0.782	0.356
	心筋	11.7	15.6	6.90	2.88	0.993	0.560	11.4	13.3	9.80	1.32	0.858	0.389
	舌	11.9	16.2	7.51	3.01	1.01	0.516	11.0	13.0	8.93	1.85	0.789	0.367
未分類	色素非含有皮膚	9.35	10.7	5.61	2.50	1.61	0.960	5.88	7.31	7.28	0.785	0.385	0.305
	水晶体	0.658	3.05	2.92	4.13	1.52	0.222	1.26	1.15	7.86	2.13	0.844	0.072
	眼水	6.18	6.24	3.31	1.53	0.378	0.186	4.21	7.16	4.81	0.753	0.400	0.105
	ぶどう膜	8.14	8.89	4.67	1.92	0.622	0.220	8.87	9.95	7.72	1.04	0.422	0.251
	骨髄	10.9	14.0	7.43	3.45	2.31	1.31	10.3	11.9	10.8	3.79	3.04	0.702
	肺	9.77	15.2	7.82	3.04	0.361	0.513	5.42	9.86	11.0	1.83	0.855	0.120
	膵臓	12.2	15.3	10.5	5.25	1.91	0.582	13.3	15.5	12.1	5.35	1.32	0.378
	脾臓	12.0	15.3	9.26	4.46	2.14	0.647	12.9	16.7	12.2	3.33	1.72	0.607
	歯髄	7.48	10.7	3.10	2.11	1.28	1.21	4.99	NS	5.99	1.55	0.989	0.294
	鼻粘膜	5.76	11.4	12.0	3.45	2.38	1.34	7.74	10.4	7.74	3.35	1.46	0.956
	胃粘膜	77.3	63.9	10.8	7.23	1.36	0.655	86.1	24.9	10.2	4.77	1.57	0.458
	小腸粘膜	12.2	15.8	8.70	4.22	1.60	0.476	11.2	NS	8.31	3.96	2.05	0.451
	盲腸粘膜	9.99	6.92	6.41	BLQ	1.31	0.498	11.6	10.8	8.41	1.29	1.52	0.433
	大腸粘膜	11.1	16.0	7.52	5.28	1.25	0.538	7.27	14.0	11.9	3.13	1.75	0.335
	直腸粘膜	12.0	14.3	6.86	2.75	NS	0.738	10.2	14.5	10.1	1.95	1.48	0.305
CTD における記載箇所：		4.2.2.2.1											

追記：
BLQ = 定量下限（雄 0.059 μg eq/g、雌 0.069 μg eq/g）未満
eq = 当量、NS = 検体なし

2.6.5.5B　　薬物動態試験：分布

ラット

報告書番号：F212　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種		ラット、Sprague-Dawley			ラット、Sprague-Dawley				ラット、Sprague-Dawley			
性別（雄／雌）／動物数		雄／3（各時点 1 例）			雄／4（各時点 1 例）				雌／4（各時点 1 例）			
給餌		摂食			摂食				摂食			
溶媒／投与形態		水／溶液			0.15 mol/L PBS／溶液				0.15 mol/L PBS／溶液			
投与方法		経口			静脈内				静脈内			
投与量（mg/kg）		10			10				10			
放射性核種		^{14}C			^{14}C				^{14}C			
比放射能（MBq/mg）		0.37			0.37				0.37			
分析法		WBA（組織）、LSC（血液）			WBA（組織）、LSC（血液）				WBA（組織）、LSC（血液）			
測定時間		1、4 及び 48 時間			0.167、0.5、2 及び 48 時間				0.167、0.5、2 及び 48 時間			
		濃度（µg eq/g）又は++（非常に高い）、+（高い）、o（中間）、-（低い）、--（わずか又はなし）										
		雄、経口			雄、静脈内				雌、静脈内			
組織分類	組織／臓器	1 h	4 h	48 h	0.167 h	0.5 h	2 h	48 h	0.167 h	0.5 h	2 h	48 h
体液	血液（LSC）	4.941	4.428	0.134	12.22	10.52	5.921	0.174	12.45	7.806	7.144	0.115
	血液（WBA）	+	+	--	+	+	+	--	+	+	+	--
	尿	++	++	--	++	++	++	--	o	++	++	--
組織	腹部脂肪	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	骨	--	--	-	--	--	--	--	--	--	--	--
	骨髄	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
	褐色脂肪	o	o	--	o	o	o	--	o	o	o	--
	横隔膜	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	筋肉	+	+	--	+	+	+	--	+	+	+	--
CTD における記載箇所：		4.2.2.2.5										

追記：
eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター、PBS = リン酸緩衝生理食塩液、WBA = 定量的全身オートラジオグラフィー

2.6.5.5B　　薬物動態試験：分布（続き）

ラット

報告書番号：F212　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

		濃度（µg eq/g）又は++（非常に高い）、+（高い）、o（中間）、-（低い）、- -（わずか又はなし）										
		雄、経口			雄、静脈内				雌、静脈内			
組織分類	組織／臓器	1 h	4 h	48 h	0.167 h	0.5 h	2 h	48 h	0.167 h	0.5 h	2 h	48 h
臓器	眼球	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
	心臓	+	+	- -	+	+	+	- -	+	+	+	- -
	腎臓	+	+ [a]	-	+	+	+	-	+	+ [a]	+ [a]	-
	肝臓	+	+	- -	+	+	+	- -	+	+	+	-
	肺	+	+	- -	+	+	+	- -	+	+	+	- -
	卵巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	nr	o	o	- -
	皮膚	+	+	-	+	+	+	- -	+	+	+	- -
	脾臓	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
	精巣	+	+	- -	o	o	o	- -	NA	NA	NA	NA
	膀胱	+	+	- -	nr	nr	o	- -	nr	nr	nr	-
	子宮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	nr	o	o	- -
腺	副腎	o	o	- -	+	o	o	- -	+	o	o	- -
	精巣上体	+	+	- -	o	o	o	- -	NA	NA	NA	NA
	ハーダー腺	o	o	- -	+	o	o	- -	+	o	o	- -
	膵臓	+	+	- -	+	+	+	- -	+	+	+	- -
	下垂体	+	+	- -	+	+	+	- -	+	+	+	- -
	精嚢	+	+	-	o	o	++	-	NA	NA	NA	NA
	顎下腺	+	+	- -	+	+	+	- -	+	+	+	- -
	胸腺	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
	甲状腺	+	+	- -	+	o	o	- -	+	+	+	- -
CTD における記載箇所：		4.2.2.2.5										

追記：
a - 皮質及び髄質を含む
eq = 当量、NA = 該当なし、nr = 報告なし

2.6.5.5B　　薬物動態試験：分布（続き）

ラット

報告書番号：F212　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

		濃度（µg eq/g）又は++（非常に高い）、+（高い）、o（中間）、-（低い）、- -（わずか又はなし）										
		雄、経口			雄、静脈内				雌、静脈内			
組織分類	組織／臓器	1 h	4 h	48 h	0.167 h	0.5 h	2 h	48 h	0.167 h	0.5 h	2 h	48 h
神経系	小脳	o	o	- -	o	o	o	- -	o	o	o	- -
	大脳	o	o	- -	o	o	o	- -	o	o	o	- -
	髄質	o	o	-	o	o	o	- -	o	o	o	-
	脊髄	o	o	- -	o	o	o	- -	o	o	o	- -
消化管	盲腸	+	+	- -	+	+	+	- -	+	+	+	- -
	盲腸内容物	o	++	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	+	- -
	大腸	+	+	- -	+	+	+	- -	+	+	+	-
	大腸内容物	- -	o	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	o	- -
	小腸	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
	小腸内容物	++	++	- -	++	++	++	- -	++	++	++	- -
	胃	+	+	- -	+	+	+	-	+	+	+	-
	胃内容物	++	++	- -	- -	- -	- -	- -	- -	o	nr	- -
CTD における記載箇所：		4.2.2.2.5										

追記：
その他高濃度を示した組織：胆管（雄：経口投与後 1 時間、雄：静脈内投与後 0.5 時間、雌雄：静脈内投与後 2 時間）、尿管（雄：経口投与後 1 及び 4 時間、雄：静脈内投与後 2 時間）、腎臓皮髄境界部（雄：経口投与後 4 時間、雌：静脈内投与後 0.5 及び 2 時間）
eq = 当量、nr = 報告なし

2.6.5.5C　　薬物動態試験：分布

ラット

報告書番号：699/17　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種		ラット、Lister Hooded							ラット、Lister Hooded						
性別（雄／雌）／動物数		雄／7（各時点 1 例）							雄／7（各時点 1 例）						
給餌		摂食							摂食						
溶媒／投与形態		水／溶液							0.15 mol/L PBS（pH 7.4）／溶液						
投与方法		経口							静脈内						
投与量（mg/kg）		10							10						
放射性核種		^{14}C							^{14}C						
比放射能（MBq/mg）		0.67							0.67						
分析法		QWBA（組織）及び LSC（血漿）							QWBA（組織）及び LSC（血漿）						
測定時間		1、4、24、48、168、336 及び 840 時間							10 分、2、24、48、168、336 及び 840 時間						
		濃度（µg eq/g）													
		雄、経口							雄、静脈内						
組織分類	組織／臓器	1 h	4 h	24 h	48 h	168 h	336 h	840 h	10 min	2 h	24 h	48 h	168 h	336 h	840 h
血管系／リンパ系	血漿	8.94	5.27	0.19	0.13	0.04	ND	ND	33.28	7.23	0.25	0.07	0.25	ND	ND
	血液	9.31	5.11	0.31	0.22	0.14	BLQ	0.07	13.29	7.62	0.24	0.13	0.10	BLQ	BLQ
	動脈	8.02	4.04	0.24	0.19	0.18	0.09	0.08	12.94	6.57	0.18	0.14	0.09	0.09	BLQ
	下顎リンパ節	8.55	5.37	0.79	0.37	0.17	BLQ	BLQ	12.64	6.74	0.60	0.26	0.09	BLQ	BLQ
代謝系／排泄系	腎皮質	14.60	7.97	0.73	0.44	0.19	BLQ	BLQ	16.10	11.94	0.64	0.26	0.14	BLQ	BLQ
	腎髄質	13.50	6.65	0.49	0.32	0.15	BLQ	BLQ	16.13	10.11	0.46	0.26	0.17	BLQ	BLQ
	肝臓	10.40	5.79	0.53	0.37	0.16	BLQ	BLQ	14.85	8.46	0.47	0.22	0.10	BLQ	BLQ
CTD における記載箇所：		4.2.2.3.1													

追記：
組織切片（QWBA）：定量下限 = 0.07 µg eq/g
　　定量上限 = 77.86 µg eq/g（経口投与、ただし、4 時間のみ 62.24 µg eq/g）及び 59.05 µg eq/g（静脈内投与）
血漿（LSC）：　　定量下限 = 0.03 µg eq/g（ただし、840 時間のみ 0.04 µg eq/g）
BLQ = 定量下限未満、eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター、ND = 測定せず、PBS = リン酸緩衝生理食塩液、
QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィー

2.6.5.5C　　薬物動態試験：分布（続き）

ラット

報告書番号：699/17　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

		濃度（μg eq/g）													
		雄、経口							雄、静脈内						
組織分類	組織／臓器	1 h	4 h	24 h	48 h	168 h	336 h	840 h	10 min	2 h	24 h	48 h	168 h	336 h	840 h
中枢神経系	脳	5.12	2.66	0.21	0.08	BLQ	BLQ	BLQ	7.95	3.92	0.12	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	松果体	8.95	4.23	0.40	0.27	0.11	BLQ	BLQ	13.13	6.96	0.44	0.13	0.08	BLQ	BLQ
	脊髄	4.98	2.64	0.17	0.10	BLQ	BLQ	BLQ	6.81	3.59	0.17	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
内分泌腺	副腎	8.89	4.91	0.53	0.40	0.18	BLQ	BLQ	13.78	7.55	0.48	0.24	0.11	BLQ	BLQ
	下垂体	9.87	4.96	0.55	0.37	0.14	BLQ	BLQ	12.74	7.34	0.65	0.28	0.11	BLQ	BLQ
	胸腺	8.39	4.83	0.65	0.60	0.19	BLQ	BLQ	12.83	6.54	0.69	0.35	0.12	BLQ	BLQ
	甲状腺	8.42	4.72	0.51	0.43	0.20	0.11	BLQ	13.04	7.12	0.53	0.24	0.12	0.14	0.07
分泌腺	眼窩外涙腺	8.78	5.12	0.46	0.32	0.15	BLQ	BLQ	12.72	6.73	0.41	0.18	0.11	BLQ	BLQ
	ハーダー腺	7.44	4.12	0.68	0.43	0.21	BLQ	BLQ	11.90	6.72	0.59	0.27	0.13	BLQ	BLQ
	眼窩内涙腺	8.86	5.02	0.48	0.35	0.16	BLQ	BLQ	11.96	6.94	0.49	0.22	0.10	BLQ	BLQ
	唾液腺	8.61	5.36	0.43	0.24	0.17	BLQ	BLQ	13.09	6.72	0.40	0.17	0.09	BLQ	BLQ
脂肪	褐色脂肪	4.26	3.71	0.21	0.17	0.11	BLQ	BLQ	7.42	3.41	0.21	0.13	BLQ	BLQ	BLQ
	白色脂肪	1.04	0.21	0.07	0.10	BLQ	BLQ	BLQ	1.25	1.20	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
生殖腺	尿道球腺	8.96	5.09	0.46	0.36	0.39	NS	0.12	12.98	8.65	0.40	0.26	0.11	0.27	0.11
	凝固腺	61.22	25.80	2.15	0.50	0.55	BLQ	BLQ	12.57	55.34	0.55	0.27	0.17	BLQ	BLQ
	精巣上体	9.28	NS	0.45	0.20	0.10	BLQ	BLQ	10.41	8.10	0.42	0.14	0.09	BLQ	BLQ
	包皮腺	8.59	3.55	0.61	0.46	0.13	BLQ	0.13	12.38	6.31	0.44	0.28	0.09	BLQ	0.11
	前立腺	8.37	4.47	0.59	0.55	0.12	BLQ	BLQ	13.77	13.28	0.56	0.29	0.09	BLQ	0.09
	精嚢	9.17	4.99	0.82	0.97	0.61	0.15	BLQ	13.68	7.66	1.41	0.54	0.33	0.10	BLQ
	精巣	7.84	4.66	0.46	0.24	0.13	BLQ	BLQ	7.58	7.39	0.33	0.18	0.07	BLQ	BLQ
筋肉系	筋肉	7.80	4.20	0.34	0.23	0.19	0.08	0.08	12.26	6.12	0.28	0.15	0.12	0.07	0.07
	心筋	8.71	4.80	0.41	0.29	0.20	0.07	BLQ	12.53	6.94	0.34	0.17	0.13	0.08	BLQ
	舌	8.57	4.35	0.42	0.29	0.16	BLQ	0.07	13.41	6.75	0.35	0.19	0.11	BLQ	0.07
歯	歯根膜	8.01	3.34	0.33	0.33	0.08	0.10	0.37	10.41	4.46	0.31	0.20	0.27	0.09	BLQ
	歯髄	5.37	4.04	0.54	0.72	0.34	0.09	BLQ	9.81	5.21	0.56	0.32	0.23	BLQ	BLQ
CTD における記載箇所：		4.2.2.3.1													

追記：
組織切片（QWBA）：定量下限 = 0.07 μg eq/g
定量上限 = 77.86 μg eq/g（経口投与、ただし、4 時間のみ 62.24 μg eq/g）及び 59.05 μg eq/g（静脈内投与）
BLQ = 定量下限未満、eq = 当量、NS = 検体なし（組織切片化されず）、QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィー

2.6.5.5C　　薬物動態試験：分布（続き）

ラット

報告書番号：699/17　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

		濃度（µg eq/g）													
		雄、経口							雄、静脈内						
組織分類	組織／臓器	1 h	4 h	24 h	48 h	168 h	336 h	840 h	10 min	2 h	24 h	48 h	168 h	336 h	840 h
眼	水晶体	NS	1.63	0.93	0.22	0.30	BLQ	0.19	NS	6.64	0.52	0.31	BLQ	0.13	0.12
	ぶどう膜	14.74	5.67	1.28	0.26	0.13	0.13	0.10	6.41	9.35	0.73	0.26	0.18	0.09	0.19
骨格	骨	2.26	1.26	0.33	0.14	BLQ	BLQ	BLQ	2.15	1.14	0.10	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	骨髄	5.79	3.50	0.72	0.69	0.17	BLQ	BLQ	11.50	5.73	1.07	0.34	0.09	BLQ	0.09
	骨膜	6.54	6.38	0.63	0.82	0.46	0.28	0.56	12.28	5.69	0.75	0.27	0.46	0.60	0.20
皮膚	色素非含有皮膚	5.82	4.01	0.56	0.61	0.37	0.18	0.32	9.09	3.92	0.52	0.24	0.34	0.18	0.38
	色素含有皮膚	5.95	3.95	0.46	0.61	0.34	0.28	0.26	9.62	4.43	0.49	0.27	0.24	0.18	0.27
未分類	肺	8.65	4.43	0.36	0.26	0.14	BLQ	BLQ	11.25	5.78	0.29	0.14	BLQ	BLQ	BLQ
	鼻粘膜	0.35	1.36	0.46	0.15	BLQ	BLQ	BLQ	1.32	0.67	0.08	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	膵臓	9.49	6.03	0.71	0.31	0.14	BLQ	BLQ	12.61	7.11	0.59	0.24	0.10	BLQ	BLQ
	脾臓	9.52	5.28	0.77	0.52	0.22	BLQ	BLQ	13.30	7.30	0.76	0.32	0.14	BLQ	BLQ
消化管	食道壁	9.38	5.88	0.95	0.91	0.44	BLQ	0.08	16.91	7.13	0.85	0.39	0.10	0.08	BLQ
	胃粘膜	10.41#	5.46	0.58	0.42	0.17	BLQ	BLQ	13.71	7.37	0.74	0.31	0.09	BLQ	BLQ
	小腸粘膜	8.55#	6.25	0.86	0.50	0.18	BLQ	BLQ	13.32#	25.69#	1.02	0.29	BLQ	BLQ	0.09
	盲腸粘膜	8.73	7.33#	NS	0.45	BLQ	BLQ	BLQ	13.84	6.63	1.01	0.32	0.07	BLQ	BLQ
	大腸粘膜	8.22	6.25	0.80	0.42	0.13	BLQ	BLQ	13.11	7.15	1.12	0.39	0.08	BLQ	BLQ
	直腸粘膜	7.88	5.72	0.64	0.44	0.21	BLQ	BLQ	12.53	7.25	0.75	0.34	0.12	0.08	0.07
CTD における記載箇所：		4.2.2.3.1													

追記：
組織切片（QWBA）：定量下限 = 0.07 µg eq/g
定量上限 = 77.86 µg eq/g（経口投与、ただし、4 時間のみ 62.24 µg eq/g）及び 59.05 µg eq/g（静脈内投与）
# -フレアー現象の影響を受け真の値より高い可能性あり
BLQ = 定量下限未満、eq = 当量、NS = 検体なし（組織切片化されず）、QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィー

2.6.5.5D　　薬物動態試験：分布

イヌ

報告書番号：699/48　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	イヌ、ビーグル			
性別（雄／雌）／動物数	雄／2、雌／2			
給餌	摂食			
溶媒／投与形態	水／溶液			
投与方法	経口			
投与量（mg/kg）	10			
放射性核種	^{14}C			
比放射能（MBq/mg）	0.4			
分析法	LSC			
測定時間	1（雄）、4（雌）、24（雄）及び 48 時間（雌）			
	濃度（µg eq/g）			
組織／臓器	1 h（雄）	4 h（雌）	24 h（雄）	48 h（雌）
血液 [a]	7.967	3.623	0.125	0.044
副腎	6.789	4.362	0.246	0.168
動脈	6.947	5.887	0.254	BLQ
胆汁	40.86	49.36	16.94	0.845
骨	1.564	0.707	0.115	0.101
骨髄	5.791	4.597	0.163	0.229
小脳	5.770	3.052	0.284	0.117
大脳	6.259	3.323	0.376	0.195
精巣上体	20.03	NA	0.370	NA
眼球	4.329	4.185	0.315	0.112
腹部脂肪	3.151	2.231	0.179	0.065
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.10			

追記：
定量下限 = 0.001 µg eq/g（膵臓）～1.127 µg eq/g（下垂体）
a - 血液中濃度は、単回経口投与後の吸収を検討した同じ動物で測定済みの値（表 2.6.5.3I）
BLQ = 定量下限未満、eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター、NA = 該当なし

2.6.5.5D　　薬物動態試験：分布（続き）

イヌ

報告書番号：699/48　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

	濃度（μg eq/g）			
組織／臓器	1 h（雄）	4 h（雌）	24 h（雄）	48 h（雌）
胆嚢	16.66	8.468	8.354	0.574
心臓	7.919	4.913	0.237	0.147
腎臓	17.64	11.48	0.722	0.347
大腸（内容物含む）	5.898	17.28	4.335	0.316
肝臓	12.74	8.598	0.591	0.359
肺	9.102	5.449	0.295	0.173
腸間膜リンパ節	7.623	4.816	0.275	0.191
卵巣	NA	4.366	NA	0.076
膵臓	8.509	4.750	0.475	0.070
下垂体	9.850	6.287	0.315	0.165
前立腺	8.546	NA	0.391	NA
唾液腺	8.500	5.186	0.359	0.297
精嚢	7.165	NA	0.302	NA
骨格筋	8.022	3.637	0.332	0.227
皮膚（色素非含有）	5.791	3.796	0.375	0.197
皮膚（色素含有）	8.181	4.658	0.308	BLQ
小腸（内容物含む）	10.56	10.11	0.492	0.201
脊髄	4.919	2.747	0.258	0.081
脾臓	8.405	4.689	0.284	0.159
胃（内容物含む）	5.458	3.783	0.312	0.137
精巣	8.799	NA	0.336	NA
胸腺	4.004	4.183	0.296	0.190
甲状腺	7.712	4.762	0.287	0.199
気管	5.884	3.765	0.203	BLQ
膀胱（内容物含む）	163.3	317.3	7.767	0.645
子宮	NA	6.101	NA	0.158
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.10			

追記：
定量下限 = 0.001 μg eq/g（膵臓）～1.127 μg eq/g（下垂体）
BLQ = 定量下限未満、eq = 当量、NA = 該当なし

2.6.5.6　　薬物動態試験：血漿たん白結合

2.6.5.6A　　薬物動態試験：血漿たん白結合

動物

報告書番号：699/016　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

試験系	*In vitro*						
標的対象物、試験系及び方法	マウス、ラット、イヌ及びヒトプール血漿、平衡透析法、LSC による総放射能の測定（n = 2）						
血漿たん白結合：	ラコサミド濃度（μg/mL）	たん白結合率（%、平均値、n = 2）				試験番号	記載箇所
		マウス	ラット	イヌ	ヒト	699/016	4.2.2.3.2
	1.5	4.74	4.62	20.2	5.44		
	4.5	4.37	6.24	18.7	6.62		
	9	7.18	9.65	18.2	8.73		
	15	7.61	1.71	17.9	3.79		
	30	6.81	3.05	13.0	5.52		
	60	6.38	5.43	11.1	6.74		
	全体平均	6.18	5.12	16.5	6.14		

血球分配率：	ラコサミド濃度（μg/mL）	血球分配率（%、平均値、n = 2）				試験番号	記載箇所
		マウス	ラット	イヌ	ヒト	699/016	4.2.2.3.2
	1.5	49.37	42.91	35.90	54.82		
	4.5	47.05	45.53	48.45	53.29		
	9	49.19	43.89	47.03	53.94		
	15	48.43	43.94	45.28	54.77		
	30	47.96	46.41	51.01	54.35		
	60	49.17	44.10	52.06	52.55		
	全体平均	48.53	44.46	46.62	53.95		

追記：
放射能回収率は全濃度範囲及び全動物種で 84%を超えていた。
試験した濃度範囲におけるラコサミドの血液／血漿比の平均値は、マウス、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 1.01、0.99、0.87 及び 0.98 であった。
ヒトの *in vivo* 血漿たん白結合率はラコサミドの濃度範囲 0.7～5.5 μg/mL において 15%未満であった（5.3.2.1　報告書番号 9827351）。
LSC = 液体シンチレーションカウンター

2.6.5.6B　　薬物動態試験：血漿たん白結合

患者

報告書番号：NCD2141　　被験物質：ラコサミド

試験系	*Ex vivo*			
標的対象物、試験系及び方法	臨床試験 SP925 の被験者血漿（コホート 4、ラコサミド 300 mg 静脈内点滴投与）、平衡透析法、LC-MS/MS によるラコサミド濃度測定（n = 3）			
血漿たん白結合:	被験者 ID	血漿中ラコサミド濃度（µg/mL）	非結合分率	血漿たん白結合率（%）
	10312	2.773	0.86	13.8
	10313	3.713	0.93	7.2
	10314	4.333	0.97	3.44
	10315	2.162	0.95	4.6
	10316	3.586	0.91	9.0
	10317	4.392	0.90	10.2
	10529	5.632	0.99	0.7
	10530	2.361	0.94	6.0
	10532	2.795	1.02	-2.3
	10533	4.194	0.93	7.2
	10534	3.028	0.99	1.1
	10536	3.304	0.94	5.7
	10531	3.587	0.90	9.84
	10610	3.867	0.90	9.66
	10611	3.227	0.90	9.6
	10612	2.616	0.87	12.59
	10809	3.819	0.92	8.0
平均値 ± SD（全被験者）	-	-	0.93 ± 0.04	6.83 ± 4.30
CTD における記載箇所：	4.2.2.3.3			

追記：
透析後のラコサミドの平均回収率は 103 ± 7%

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7A　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

胎盤通過性（ラット）

報告書番号：699/15　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種		ラット、Sprague-Dawley（妊娠）		
妊娠日数／動物数		妊娠 18 日目／3（各時点 1 例）		
給餌		摂食		
溶媒／投与形態		0.15 mol/L PBS／溶液		
投与方法		経口		
投与量（mg/kg）		10		
放射性核種		^{14}C		
比放射能（MBq/mg）		0.65		
分析法		QWBA（組織）及び LSC（血漿）		
測定時間		4、12 及び 24 時間		
母体：		濃度（µg eq/g）		
組織分類	組織／臓器	4 h	12 h	24 h
血管系／リンパ系	血漿	5.57	1.86	0.30
	血液	5.78	1.71	0.27
	動脈	4.90	1.50	0.32
	下顎リンパ節	5.55	2.42	0.75
代謝系／排泄系	腎皮質	9.04	2.69	0.62
	腎髄質	9.34	2.31	0.46
	肝臓	6.20	2.24	0.60
CTD における記載箇所：		4.2.2.3.4		

追記：
組織切片（QWBA）：定量下限 = 0.07 µg eq/g、定量上限 = 59.05 µg eq/g
血漿サンプル（LSC）：定量下限 = 0.03 µg eq/g
eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター、PBS = リン酸緩衝生理食塩液、QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィー

2.6.5.7A　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

胎盤通過性（ラット）

報告書番号：699/15　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

母体:		濃度（µg eq/g）		
組織分類	組織／臓器	4 h	12 h	24 h
中枢神経系	脳	2.76	0.81	0.13
	松果体	6.14	1.99	0.47
	脊髄	2.35	0.74	0.14
内分泌腺	副腎	5.85	2.23	0.49
	下垂体	6.23	2.20	0.86
	胸腺	5.17	2.24	0.82
	甲状腺	5.39	1.99	NS
分泌腺	ハーダー腺	5.11	2.13	0.73
	眼窩内涙腺	6.26	2.76	0.52
	唾液腺	5.71	2.39	0.46
脂肪	褐色脂肪	3.02	0.75	0.15
	白色脂肪	0.86	0.28	0.10
生殖腺	乳房組織	2.74	1.39	0.19
	卵巣	5.37	1.90	0.47
	包皮腺	2.77	2.00	0.47
	子宮	6.46	2.27	0.72
筋肉系	筋肉	4.70	1.22	0.20
	心筋	5.44	1.55	0.37
	舌	4.90	1.53	0.40
歯	歯根膜	3.41	1.41	0.83
	歯髄	4.72	2.08	0.41
眼	水晶体	1.13	NS	NS
	ぶどう膜	4.62	1.12	NS
骨格	骨	0.37	0.19	0.11
	骨髄	5.14	3.63	1.10
	骨膜	1.67	1.56	0.28
未分類	肺	4.59	1.66	0.35
CTD における記載箇所：		4.2.2.3.4		

追記：組織切片（QWBA）：定量下限 = 0.07 µg eq/g、定量上限 = 59.05 µg eq/g
eq = 当量、NS = 検体なし（組織切片化されず）、QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィー

2.6.5.7A　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

胎盤通過性（ラット）

報告書番号：699/15　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

母体：		濃度（µg eq/g）		
組織分類	組織／臓器	4 h	12 h	24 h
未分類	鼻粘膜	0.65	0.14	0.13
	膵臓	6.75	2.60	0.55
	皮膚	3.42	1.09	0.15
	脾臓	6.32	2.92	1.12
消化管	食道壁	6.66	1.67	0.34
	胃粘膜	6.53#	2.42	0.40
	小腸粘膜	7.71#	2.70	1.25
	盲腸粘膜	12.23#	2.38	1.05
	大腸粘膜	5.67	2.14#	0.83
	直腸粘膜	4.81	2.05	0.40
	胎盤	5.82	1.97	0.53

胎児：	濃度（µg eq/g）		
組織／臓器	4 h	12 h	24 h
胎児副腎	5.41	2.18	0.78
胎児血液	7.39	2.15	0.84
胎児脳	4.99	1.76	0.66
胎児眼球	6.40	2.72	1.15
胎児心臓	5.03	2.07	0.86
胎児腎臓	5.65	2.41	0.90
胎児肝臓	5.62	2.90	0.96
胎児肺	5.47	2.36	0.78
胎児皮膚	7.85	1.81	0.57
CTD における記載箇所：	4.2.2.3.4		

追記：組織切片（QWBA）：定量下限 = 0.07 µg eq/g、定量上限 = 59.05 µg eq/g、eq = 当量、QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィー
- フレアー現象の影響を受け真の値より高い可能性あり

2.6.5.7B　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

哺育児への分布（ラット）

報告書番号：699/15　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種		ラット、Sprague-Dawley					
哺育日数／動物数		分娩後 10 日／各時点親動物 3 例（親動物 1 例当たり哺育児 3 例）					
溶媒／投与形態		0.15 mol/L PBS／溶液					
投与方法		親動物に経口投与					
投与量（mg/kg）		10					
放射性核種		^{14}C					
比放射能（MBq/mg）		0.65					
分析法		QWBA					
測定時間		4 及び 24 時間					
		濃度（µg eq/g）					
		4 h			24 h		
組織分類	組織／臓器	親動物 1	親動物 2	親動物 3	親動物 1	親動物 2	親動物 3
血管系／リンパ系	血液	NS	0.16 [a]	0.17 [a]	0.25	0.20	0.23 [b]
代謝系／排泄系	腎皮質	0.37	0.23	0.31	0.47	0.45	0.42
	腎髄質	0.30	0.23	0.32	0.27	0.34	0.25
	肝臓	0.39	0.26	0.28	0.56	0.51	0.45
中枢神経系	脳	0.18	BLQ	0.15	0.16	0.15	0.13
	松果体	0.21 [a]	0.05 [b]	0.18 [b]	NS	0.30 [b]	NS
	脊髄	0.19 [a]	BLQ [a]	0.14 [a]	0.20 [b]	0.23 [a]	0.16
内分泌腺	副腎	0.38 [a]	0.19 [a]	0.30 [b]	0.61 [b]	0.58	0.48
	下垂体	0.20 [b]	0.08 [b]	0.14 [b]	0.48 [a]	0.51 [b]	0.16 [b]
	胸腺	NS	BLQ [b]	0.21 [b]	0.63	0.55 [b]	0.64 [b]
CTD における記載箇所：		4.2.2.3.4					

追記：
値は平均値（n = 3）を表示。放射能が定量化できない場合、個々の測定値は 0 としたため、平均濃度は定量下限未満の値を取り得る。
a - 1 例の値のみ存在、b - 2 例の平均値
BLQ = 定量下限未満、eq = 当量、NS = 検体なし（組織切片化されず）、PBS = リン酸緩衝生理食塩液、QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィー

2.6.5.7B　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

哺育児への分布（ラット）

報告書番号：699/15

被験物質：^{14}C-ラコサミド

		濃度（µg eq/g）					
		4 h			24 h		
組織分類	組織／臓器	親動物 1	親動物 2	親動物 3	親動物 1	親動物 2	親動物 3
分泌腺	ハーダー腺	0.27	0.16	0.23	0.30	0.31	0.24
	唾液腺	0.28 [b]	0.19	0.19	0.42	0.45	0.39
脂肪	褐色脂肪	0.22	0.14	0.14	0.31	0.30	0.24
筋肉系	筋肉	0.27	0.17	0.22	0.38	0.35	0.33
	心筋	0.23	0.15 [b]	0.23 [a]	0.44	0.39 [b]	0.38
	舌	0.26	0.17	0.22	0.31 [b]	0.31	0.24 [b]
眼組織	水晶体	0.15 [b]	BLQ	0.15	0.28	0.28	0.25
	ぶどう膜	0.23	0.14	0.23	0.23	0.26	0.16
未分類	骨髄	0.28	0.19	0.23	0.69	0.96	0.84
	皮膚	0.23	0.15	0.18	0.57	0.61	0.54
	肺	0.19	0.09	0.16	0.31	0.30	0.26
	鼻粘膜	BLQ [b]	BLQ [a]	BLQ [a]	0.06 [b]	0.09 [a]	0.07 [a]
	膵臓	0.37 [b]	0.20 [a]	0.28 [b]	0.42	0.43	0.44 [b]
	脾臓	0.35	0.22	0.33	1.09	1.10	1.13
消化管	胃粘膜	1.63	0.91	1.06	0.78	0.91	0.74
	消化管粘膜	0.83	0.55	0.51	1.32	1.40	1.40
定量下限（µg eq/g）		0.07	0.13	0.07	0.07	0.07	0.07
定量上限（µg eq/g）		64.68	64.68	79.23	64.68	79.23	79.23
CTD における記載箇所：		4.2.2.3.4					

追記：
値は平均値（n = 3）を表示。放射能が定量化できない場合、個々の測定値は 0 としたため、平均濃度は定量下限未満の値を取り得る。
a - 1 例の値のみ存在
b - 2 例の平均値
BLQ = 定量下限未満、eq = 当量

2.6.5.7C　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

乳汁中への排泄（ラット）

報告書番号：699/15　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	ラット、Sprague-Dawley					
哺育日数／動物数	分娩後 10 日／18（各時点親動物 3 例）					
給餌	摂食					
溶媒／投与形態	0.15 mol/L PBS／溶液					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg）	10					
放射性核種	^{14}C					
比放射能（MBq/mg）	0.65					
分析法	LSC					
測定時間	30 分、1、2、4、8 及び 24 時間					
	濃度（µg eq/g）					
	30 min	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
乳汁	4.81	7.05	7.87	7.84	3.61	0.31
血漿	6.62	8.55	6.66	5.32	1.54	0.34
乳汁／血漿比	0.73	0.83	1.18	1.47	2.45	0.89
CTD における記載箇所：	4.2.2.3.4					

追記：
値は平均値（n = 3）を表示
eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター、PBS = リン酸緩衝生理食塩液

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

脳内分布（ラット）

報告書番号：0699/023　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	ラット、Sprague-Dawley		
性別（雄／雌）／動物数	雄／6（各時点 2 例）		
給餌	摂食		
溶媒／投与形態	水／溶液		
投与方法	経口		
投与量（mg/kg）	10		
放射性核種	^{14}C		
比放射能（MBq/mg）	0.5		
分析法	QWBA（脳組織）、LSC（血漿）		
測定時間	1.5、6 及び 24 時間		
	濃度（µg eq/g）		
組織	1.5 h	6 h	24 h
血漿	6.89	3.51	0.38
第 4 脳室	NSV	1.66 [a]	NSV
尾状核被殻	3.02	1.33	NSV
脳梁	2.72	1.29	NSV
歯状回	2.99 [a]	NSV	NSV
背面第 3 脳室	3.79	1.96	NSV
脳梁大鉗子	2.26 [a]	1.41 [a]	NSV
海馬	3.15	1.30	NSV
側脳室	3.50	1.82 [a]	NSV
運動皮質	1.28 [a]	NSV	NSV
中脳水道周囲灰白質	2.23 [a]	NSV	NSV
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.7		

追記：値は平均値（n = 2）を表示
a - n = 1
定量下限 = 0.032～0.091 µg eq/g、定量上限 = 63.07～80.36 µg eq/g
eq = 当量、LSC = 液体シンチレーションカウンター、NSV = 可視化できず、QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィー

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

脳内分布（ラット）

報告書番号：0699/023　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

	濃度（µg eq/g）		
組織	1.5 h	6 h	24 h
均一な分布レベル 1 [b]	3.01	1.38	0.26
均一な分布レベル 2 [b]	3.07	1.42	0.26
均一な分布レベル 3 [b]	3.10	1.44	0.26
均一な分布レベル 4 [b]	3.08	1.26 [a]	0.26
均一な分布レベル 5 [b]	3.03	1.40	0.26
均一な分布レベル 6 [b]	3.29	1.40	0.28
レベル 1 からレベル 6 の平均値	3.10	1.38	0.26
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.7		

追記：
値は平均値（n = 2）を表示
a - n = 1
b - 緯度脳切片で分布レベルの差が認められず、全体的に一定レベルの分布
定量下限 = 0.032～0.091 µg eq/g、定量上限 = 63.07～80.36 µg eq/g
レベル 1 = 前頭葉前部皮質（ブレグマから約 + 2.7 mm）
レベル 2 = 尾状核被殻（ブレグマから約 + 0.7 mm）
レベル 3 = 体性感覚皮質（ブレグマから約 - 1.88 mm）
レベル 4 = 扁桃体／海馬（ブレグマから約 - 4.16 mm）
レベル 5 = 中脳周辺／上丘／下垂体（ブレグマから約 - 6 mm）
レベル 6 = 小脳周辺／延髄（ブレグマから約 - 12 mm）
eq = 当量

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*in vivo*

2.6.5.9A　薬物動態試験：代謝：*in vivo*

単回経口投与による動物種間の比較

報告書番号：826、SP-619、A&M 02-066　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	マウス、CD-1	ラット、Sprague-Dawley	イヌ、ビーグル	ヒト
性別（雄／雌）／動物数	雄／12（血漿）＋9（尿、糞）、雌／12＋9	雄／12（血漿）＋3（尿、糞）、雌／12＋3	雄／2、雌／2	雄／5
給餌	摂食	摂食	摂食	摂食
溶媒／投与形態	水／溶液	水／溶液	水／溶液	生理食塩液／溶液
投与方法	経口	経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	20	40	10	100 mg／被験者
放射性核種	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C
比放射能（MBq/mg）	0.25	0.125	0.5	1.5 MBq／被験者

動物種	検体	測定時間又は期間	投与量に対する検体中%	検体中の代謝物%（動物：雄／雌、ヒト：範囲）									試験番号	CTDにおける記載箇所
				ラコサミド	M1	M2	M3	M4	M5	M6	既知合計	未知合計		
マウス	血漿	1、6 h	NA	70/76	17/22	BLQ/2	-/-	-/-	7/9	-/-	94(4)/109(4)	25(5)/38(5)	826	4.2.2.4.1
	尿	0 - 24 h	55/52	17/19	17/20	-/-	-/-	2/-	3/3	2/2	43(7)/45(6)	14(9)/11(7)		
	糞	0 - 24 h	NS/5	NS/1	NS/2	NS/0.4	NS/-	NS/-	NS/-	NS/-	NS/3(3)	NS/1(7)		
ラット	血漿	4、24 h	NA	62/78	15/17	4/3	-/-	-/-	BLQ/-	-/-	82(4)/98(3)	4(3)/4(3)	826	4.2.2.4.1
	尿	0 - 24 h	72/79	12/26	31/33	12/10	0.3/BLQ	BLQ	-/-	1/1	60(9)/69(7)	8(8)/8(6)		
	糞	0 - 24 h	7/3	1/0.8	0.7/0.5	2/2	-/-	BLQ/-	-/-	-/-	3(6)/2(5)	4(15)/2(8)		
イヌ	血漿	10 min - 48 h	NA	89/88	33/36	5/8	-/-	7/7	BLQ	-/-	134(5)/140(5)	9(5)/11(4)	826	4.2.2.4.1
	尿	0 - 24h	79/78	8/6	32/33	5/7	3/5	11/8	BLQ/-	BLQ/-	69(11)/68(9)	6(9)/6(9)		
	糞	0 - 24 h	6/5	0.9/0.6	1/0.7	2/2	-/-	-/-	-/-	-/-	3(5)/2(6)	3(11)/3(10)		
ヒト	血漿	0 - 24 h	NA	61-100	0-7.6	-	-	-	-	-	61-100 (1-2)	0-2.2 [b]	SP619	5.3.3.1.6
	尿	0 - 48 h	77-86	29-42	10-33	-	-	-	1.6-9	0.8-10	62-70 (4)	12-19 [b]	A&M 02-066	4.2.2.7.1
	尿	0 - 96 h	88-95	30-46	21-43	0-1.3	2-5.4	-	0-2.4	in M1[a]	66-78 (6-7)	15-25 [b]	SP619	5.3.3.1.6

追記：既知合計又は未知合計 ＝ 検体中の既知ピークの合計%又は未知ピークの合計%（代謝物数を括弧内に記載）
血漿：マウス、ラット及びイヌにおける代謝物の最大%
a - M6 は M1 と同じ位置に溶出、b - 極性画分
BLQ＝ 定量下限未満、-＝ 検出されず、NA＝ 該当なし、NS＝ 検体なし、M1 = SPM 12809（O-脱メチル体）、M2＝ ヒドロキシ体、M3＝ ヒドロキシ-O-脱メチル体、M4 = M2 のグルクロン酸抱合体、M5 = SPM 6912（脱アセチル体）、M6 = M5 の N-カルバモイルグルクロン酸抱合体

2.6.5.9B　　薬物動態試験：代謝：*in vivo*

ラットにおける単回経口投与及び単回静脈内投与

報告書番号：F212　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種				ラット、Sprague-Dawley				ラット、Sprague-Dawley	
性別（雄／雌）／動物数				雄／3				雄／3	
給餌				摂食				摂食	
溶媒／投与形態				水／溶液				0.15 mol/L PBS／溶液	
投与方法				経口				静脈内（外側尾静脈内）	
投与量（mg/kg）				10				10	
分析法				LSC、放射能検出 HPLC、LC-MS/MS				LSC、放射能検出 HPLC、LC-MS/MS	
放射性核種				^{14}C				^{14}C	
比放射能（MBq/mg）				0.09				0.09	
動物種	検体	測定時間又は期間	投与量に対する検体中%（経口／静脈内）	検体中の代謝物%（経口／静脈内）					
				ラコサミド	M1	M2	M3	既知合計	未知合計
ラット	血漿	0.167 h	NA	NS/95.3	NS/-	NS/-	NS/-	NS/95.3(1)	NS/4.1(1)
		0.5 h	NA	NS/93.6	NS/-	NS/-	NS/-	NS/93.6 (1)	NS/6.5(2)
		1 h	NA	NS/84.6	NS/-	NS/-	NS/-	NS/84.6(1)	NS/-
		2 h	NA	NS/70.9	NS/-	NS/-	NS/-	NS/70.9(1)	NS/18.5(2)
	尿	0 - 4 h	14.8/21.4	27.8/29.2	31.8/31.0	22.3/20.1	-/5.0	81.9(3)/85.3(4)	13.5(4)/14.5(4)
		4 - 24 h	54.7/41.5	18.2/14.6	41.7/43.3	21.7/17.8	1.9/3.3	83.5(4)/79.0(4)	16.1(4)/-
		24 - 48 h	0.9/0.8	-/-	100/100	-/-	-/-	100(1)/100(1)	-/-
	糞	0 - 24 h	NS/16.9	NS/31.8	NS/-	NS/-	NS/-	NS/31.8(1)	NS/未分離 [a]
		24 - 48 h	0.89/NS	37.3/NS	-/NS	-/NS	-/NS	37.3(1)/NS	未分離 [a]/NS
CTD における記載箇所：				4.2.2.2.5					

追記：
既知合計又は未知合計 = 検体中の既知ピークの合計%又は未知ピークの合計%（代謝物数を括弧内に記載）
a - ラコサミドの相対的なピーク面積を算出するために、早期に溶出するピークを 1 つのピークとして積分した。
- = 該当するピークなし、LSC = 液体シンチレーションカウンター、NA = 該当なし、NS = 検体なし、PBS = リン酸緩衝生理食塩液、M1 = SPM 12809（O-脱メチル体）、M2 = ヒドロキシ体、M3 = ヒドロキシ-O-脱メチル体

2.6.5.9C　　薬物動態試験：代謝：*in vivo*

ラットにおける単回及び反復経口投与

報告書番号：0699/023　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種					ラット、Sprague-Dawley				ラット、Sprague-Dawley			ラット、Sprague-Dawley		
性別（雄／雌）／動物数					雄／6（血漿）+ 3（尿、糞）				雌／3			雄／3		
給餌					摂食				摂食			摂食		
溶媒／投与形態					水／溶液				水／溶液			水／溶液		
投与方法					経口				経口			経口		
投与量（mg/kg/日）					10				10			10		
投与期間					単回				単回			7 日間 [a]		
放射性核種					^{14}C				^{14}C			^{14}C		
比放射能（MBq/mg）					0.4				0.4			0.4 （7 日目のみ）[a]		
動物種	測定日	検体	測定時間又は期間	投与量に対する検体中%（雄／雌）	検体中の代謝物%（雄／雌）									
					ラコサミド	M1	m-M2	p-M2	M3			既知合計	未知合計	
ラット	1 日目	血漿	1.5 h	6-7/NS	80-89/NS	6-11/NS	1.5-4/NS	-/NS	-/NS			88-104(3)/NS	3-7(6)/NS	
			6 h	3-5/NS	50-67/NS	18-36/NS	0.9-6/NS	-/NS	-/NS			69-110(3)/NS	8-13(7)/NS	
		尿	0 - 6 h	28/34	23/14	35/45	1.2/1.4	27/22	-/-			87(4)/82(4)	9(9)/12(12)	
			6 - 24 h	41/35	38/23	39/48	0.8/0.9	11/13	-/-			90(4)/84(4)	6(10)/9(10)	
		糞	0 - 24 h	7/3	21/26	11/25	7/5	28/26	-/1			67(4)/83(5)	30(11)/15(6)	
ラット	7 日目	尿	0 - 6 h	15/NS	33/NS	32/NS	1.4/NS	24/NS	-/NS			91(4)/NS	6(10)/NS	
			6 - 24 h	53/NS	20/NS	43/NS	1.1/NS	22/NS	-/NS			86(4)/NS	13(11)/NS	
		糞	0 - 24 h	6/NS	22/NS	12/NS	9/NS	32/NS	0.5/NS			76(5)/NS	21(11)/NS	
CTD における記載箇所：					4.2.2.2.7									

追記：
標準品の HPLC 保持時間との比較により暫定的に同定された代謝物
既知合計又は未知合計 = 検体中の既知ピークの合計%又は未知ピークの合計%（代謝物数を括弧内に記載）
- = 該当するピークなし、NS = 検体なし
a = 投与 1 日～6 日目：ラコサミド 10 mg/kg、投与 7 日目：^{14}C-ラコサミド 10 mg/kg
M1 = SPM 12809（O-脱メチル体）、m-M2 = m-ヒドロキシ体、p-M2 = SPM 12817（p-ヒドロキシ体）、M3 = ヒドロキシ-O-脱メチル体
ラセミ化：血漿検体では、ラコサミドの *S*-光学異性体への生体内変換は認められなかった。

2.6.5.9D　　薬物動態試験：代謝：*in vivo*

ウサギにおける単回経口投与

報告書番号：1106　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種			ウサギ、ニュージーランドホワイト								
性別（雄／雌）／動物数			雌／3								
給餌			摂食								
溶媒／投与形態			0.5%メチルセルロース／溶液								
投与方法			経口								
投与量（mg/kg）			12.5								
分析法			放射能検出 HPLC、LC-MS/MS								
放射性核種			^{14}C								
比放射能（MBq/mg）			8.4								
動物種	検体	測定時間又は期間	クロマトグラム上の総放射能量に対する%（平均値、n = 3）								
			ラコサミド	M1	p-M2	p-M3	p-M4	M7	既知合計	未知合計	合計
ウサギ	血漿	0.5 h	89.3	4.87	1.38	-	0.193	1.01	96.8	-	96.8
		1 h	86.4	6.54	1.51	-	0.523	1.09	96.1	0.360 (1)	96.5
		2 h	80.6 [a]	10.7 [a]	1.94 [a]	-	0.920 [a]	1.07 [a]	95.2 [a]	1.11 [a] (2)	96.3 [a]
		4 h	75.5	14.4	1.67	0.497	1.17	1.10	94.9	1.94 (3)	96.8
		8 h	66.5	20.9	1.64	1.10	1.24	1.34	93.4	3.76 (4)	97.2
		24 h	46.7	30.5	2.83	2.25	0.397	1.74	84.7	13.0 (4)	97.7
CTD における記載箇所：			4.2.2.4.4								

追記：
既知合計又は未知合計 = クロマトグラム上の既知ピークの合計%又は未知ピークの合計%（代謝物数を括弧内に記載）
a - 2 例の平均値
- = 検出されず
M1 = SPM 12809（O-脱メチル体）、p-M2 = SPM 12817（p-ヒドロキシ体）、p-M3 = SPM 12814（p-ヒドロキシ-O-脱メチル体）、p-M4 = p-M2 のグルクロン酸抱合体、
M7 = SPM 14535（N-アセチル-O-メチルセリンアミド）

上記代謝物の他に以下の微量代謝物が検出された。
M5 = SPM 6912（脱アセチル体）、SPM 14536（N-アセチルセリンアミド）

2.6.5.9D　　薬物動態試験：代謝：*in vivo*（続き）

ウサギにおける単回経口投与

報告書番号：1106　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	検体	測定時間又は期間	投与量に対する%								
			ラコサミド	M1	p-M2	p-M3	p-M4	M7	既知合計	未知合計	合計
ウサギ	尿	0 - 6 h	0.949	0.410	0.178	0.0227	0.0813	0.0691	1.81	0.147 (5)	1.95
		6 - 24 h	13.2	17.2	3.67	1.47	2.85	1.69	42.5	8.70 (9)	51.3
		24 - 48 h	0.990	2.24	0.359	0.238	0.315	0.237	4.66	1.52 (10)	6.18
	ケージ洗浄液	0 - 24 h	3.24	4.21	1.01	0.337	0.601	0.377	10.3	1.66 (7)	11.9
		24- 48 h	0.991	1.80	0.341	0.162	0.254	0.174	3.91	1.01 (8)	4.92
	糞	0 - 24 h	1.33	0.385	0.194	-	-	0.0844	2.03	0.0240 (1)	2.05
		24 - 48 h	0.258	0.201	0.0912	0.0247	-	-	0.575	-	0.575
CTD における記載箇所：			4.2.2.4.4								

追記：
既知合計又は未知合計 = 検体中の既知ピークの合計%又は未知ピークの合計%（代謝物数を括弧内に記載）
- = 検出されず
M1 = SPM 12809（O-脱メチル体）、p-M2 = SPM 12817（p-ヒドロキシ体）、p-M3 = SPM 12814（p-ヒドロキシ-O-脱メチル体）、p-M4 = p-M2 のグルクロン酸抱合体、
M7 = SPM 14535（N-アセチル-O-メチルセリンアミド）

上記代謝物の他に以下の微量代謝物が検出された。
m-M2 = SPM 12816（m-ヒドロキシ体）、m-M4 = m-M2 のグルクロン酸抱合体、M5 = SPM 6912（脱アセチル体）、SPM 14536（N-アセチルセリンアミド）、
p-M2 の硫酸抱合体、水和ヒドロキシ体

2.6.5.9E　　薬物動態試験：代謝：*in vivo*

イヌにおける単回経口投与及び単回静脈内投与

報告書番号：F232　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種				イヌ、ビーグル						
性別（雄／雌）／動物数				雄／3						
給餌				摂食						
溶媒／投与形態				水／溶液						
投与方法				経口						
投与量（mg/kg）				10						
分析法				LSC、放射能検出 HPLC、LC-MS/MS						
放射性核種				^{14}C						
比放射能（MBq/mg）				0.054						
動物種	検体	測定時間又は期間	投与量に対する検体中%（経口／静脈内）	検体中の代謝物%（経口／静脈内）						
				ラコサミド	M1	M2	M3	M4	既知合計	未知合計
イヌ	血漿	1.5 h	NA	71.1/62.0	-/-	-/-	-/-	NA	71.1(1)/62.0(1)	27.7(4)/35.1(2)
		12 h	NA	8.1/-	-/-	-/-	-/-	NA	8.1(1)/-	90.6(2)/100(2)
	尿	0 - 24 h	14.8/21.4	11.6/5.9	37.4/35.6	8.3/7.5	4.2/4.1	+/+	48.3(2)/53.1(4)	50.4(1)/46.0(5)
		24 - 48 h	54.7/41.5	1.1/1.2	30.3/24.8	4.1/5.1	1.7/2.1	+/+	37.2(4)/33.2(4)	63.1(5)/66.9(5)
		48 - 72 h	0.9/0.8	-/-	76.2/18.2	-/-	-/-	+/+	76.2(2)/18.2(1)	-/14.8(1)
	糞	0 - 24 h	NS/16.9	21.3/-	-/-	-/-	-/-	NA	21.3(1)/-	-/-
		24 - 48 h（静脈内のみ）	0.89/NS	NS/12.1	NS/-	NS/-	NS/-	NA	NS/12.1(1)	NS/-
CTD における記載箇所：				4.2.2.2.9						

追記：
静脈内投与後 0.167～8 時間の血漿中ラコサミド濃度（表中に記載なし）の線形回帰より、ラコサミドに対して半減期 1.8 時間の 1 相性の消失が確認された。
既知合計又は未知合計 = 検体中の既知ピークの合計%又は未知ピークの合計%（代謝物数を括弧内に記載）
- = 該当するピークなし、+ = β-グルクロニダーゼ処理により存在確認、LSC = 液体シンチレーションカウンター、NA = 該当なし、NS = 検体なし
M1 = SPM 12809（O-脱メチル体）、M2 = ヒドロキシ体、M3 = ヒドロキシ-O-脱メチル体、M4 = M2 のグルクロン酸抱合体

2.6.5.9F　　薬物動態試験：代謝：*in vivo*

マウスにおける反復投与後の血漿

報告書番号：LPT 18772/05　　被験物質：ラコサミド

動物種					マウス、CD-1									
性別（雄／雌）／動物数					雄／24、雌／24（各群 8 例、各時点 1 例）									
給餌					絶食									
溶媒／投与形態					0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース／溶液									
投与方法					経口									
投与量（mg/kg/日）					20、60 及び 180									
投与期間					14 日間									
検体					血漿									
分析対象物					ラコサミド、SPM 12809 及び SPM 6912									
分析法					LC-MS									
					ラコサミド			SPM 12809			SPM 6912			
動物種	検体	投与量（mg/kg/日）	性別	測定日	C_{max}（µg/mL）	T_{max}（h）	AUC_{last}（µg·h/mL）	C_{max}（µg/mL）	T_{max}（h）	AUC_{last}（µg·h/mL）	C_{max}（µg/mL）	T_{max}（h）	AUC_{last}（µg·h/mL）
マウス	血漿	20	雄	14 日目	15.649	0.5 [a]	35.94	4.224	1	16.83	0.755	1	2.220
			雌	14 日目	12.801	0.5 [a]	29.16	2.844	2	9.317	0.654	0.5 [a]	1.969
		60	雄	14 日目	41.639	0.5 [a]	122.8	9.871	2	53.90	1.248	1	5.873
			雌	14 日目	29.527	0.5 [a]	81.43	7.483	1	30.95	1.223	2	5.173
		180	雄	14 日目	103.309	0.5 [a]	244.3	20.996	0.5 [a]	123.3	2.785	0.5 [a]	12.53
			雌	14 日目	32.851	0.5 [a]	239.4	16.221	2	195.6	1.660	2	19.10
CTD における記載箇所：					4.2.2.2.4									

追記：
個々のデータを表示。各時点（投与前、投与後 0.5、1、2、4、6、8 及び 24 時間）1 例のマウスより検体を採取。
a - 最初の測定時間
SPM 12809 = O-脱メチル体、SPM 6912 = 脱アセチル体

2.6.5.9F　　薬物動態試験：代謝：*in vivo*（続き）

マウスにおける反復投与後の血漿

報告書番号：LPT 18772/05　　被験物質：ラコサミド

					SPM 12809			SPM 6912		
動物種	検体	投与量（mg/kg/日）	性別	測定日	C_{max} 比（%）	AUC_{last} 比（%）	R（%）	C_{max} 比（%）	AUC_{last} 比（%）	R（%）
マウス	血漿	20	雄	14 日目	29	50	104	5.8	7.4	79
			雌	14 日目	24	34	72	6.1	8.1	81
		60	雄	14 日目	25	47	136	3.6	5.7	70
			雌	14 日目	27	40	101	5.0	7.6	99
		180	雄	14 日目	22	53	93	3.2	6.2	66
			雌	14 日目	52	87	237	6.1	10	101
CTD における記載箇所：					4.2.2.2.4					

追記：
個々のデータを表示。C_{max} 比及び AUC_{last} 比はモル単位を用いて算出。
SPM 12809 = O-脱メチル体、SPM 6912 = 脱アセチル体
R（%）= 投与 14 日目の AUC_{last}／投与 1 日目の AUC_{last} × 100
C_{max} 比（%）= 代謝物の C_{max}／ラコサミドの C_{max} × 100
AUC_{last} 比（%）= 代謝物の AUC_{last}／ラコサミドの AUC_{last} × 100

2.6.5.9G　　薬物動態試験：代謝：*in vivo*

マウス、ラット及びイヌにおける反復投与後の血漿

報告書番号：668

被験物質：ラコサミド

動物種					マウス、CD-1			ラット、Sprague-Dawley			イヌ、ビーグル	
性別（雄／雌）／動物数					雄／51、雌／51 （1 時点当たり 1 検体）			雄／33、雌／33 （1 時点当たり 3 検体）			雄／5 （1 時点当たり 5 検体）	
給餌					摂食			摂食			絶食	
溶媒／投与形態					0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース／溶液			0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース／溶液			なし	
投与方法					経口			経口			経口（カプセル）	
投与期間					104 週間（1 日 1 回）			104 週間（1 日 1 回）			8 日間（12 時間間隔にて 1 日 2 回）	
投与量（mg/kg/日）					20、60 及び 180			40、80 及び 160（雄）／200（雌）			12 又は 16 の 1 日 2 回 （24 又は 32 mg/kg/日）	
分析対象物					ラコサミド及び SPM 12809			ラコサミド及び SPM 12809			ラコサミド及び SPM 12809	
分析法					LC-MS/MS 及び LC-MS			LC-MS/MS 及び LC-MS			LC-MS	
血漿検体採取試験番号					LPT 13124/00			LPT 13295/00			LPT 15654/02	
					ラコサミド			SPM 12809				
動物種	検体	投与量（mg/kg/日）	性別	測定週又は日	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	AUC_{last}（μg·h/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	AUC_{last}（μg·h/mL）	C_{max} 比（%）	AUC_{last} 比（%）
マウス [b]	血漿	20	雄	103 週	12.6	0.5 [a]	28.9	3.73	1	17.9	31	65
			雌	103 週	10.5	0.5 [a]	33.5	3.17	0.5 [a]	10.8	32	34
		60	雄	103 週	29.8	0.5 [a]	99.0	11.5	1	59.7	41	64
			雌	103 週	30.4	0.5 [a]	92.9	7.08	3	43.0	25	49
		180	雄	103 週	78.5	0.5 [a]	230	26.3	3	146	35	67
			雌	103 週	62.5	0.5 [a]	233	26.5	3	149	45	68
CTD における記載箇所：					4.2.2.4.2							

追記：
データは 1 投与間隔、すなわち 24 時間（マウス及びラット）又は 12 時間（イヌ）に対応する値。C_{max} 比及び AUC_{last} 比はモル単位を用いて算出。
ラコサミドの検量線範囲：0.001～1 μg/mL（LC-MS/MS、マウス及びラット）、0.04～20 μg/mL（LC-MS、イヌ）
SPM 12809 の検量線範囲（LC-MS）：0.1～20 μg/mL（マウス及びラット）、0.04～20 μg/mL（イヌ）
a - 最初の測定時間
b - 各時点（投与後 0.5、1、3、8 及び 24 時間）、雌雄各 3 例のマウス血漿をプールした 1 検体の個別データ
SPM 12809 = O-脱メチル体
C_{max} 比（%）= 代謝物の C_{max}／ラコサミドの C_{max} × 100　　AUC_{last} 比（%）= 代謝物の AUC_{last}／ラコサミドの AUC_{last} × 100

2.6.5.9G　　薬物動態試験：代謝：*in vivo*（続き）

マウス、ラット及びイヌにおける反復投与後の血漿

報告書番号：668　　被験物質：ラコサミド

					ラコサミド			SPM 12809				
動物種	検体	投与量（mg/kg/日）	性別	測定週又は日	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	AUC_{last}（μg·h/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	AUC_{last}（μg·h/mL）	C_{max} 比（%）	AUC_{last} 比（%）
ラット [b]	血漿	40	雄	104 週	15.9	0.5 [a]	180	5.07	4	71.0	27 - 42	40 - 44
			雌	104 週	17.9	0.5 [a]	202	4.36	4	60.0	22 - 33	25 - 43
		80	雄	104 週	30.5	2	373	11.2	4	158	33 - 46	42 - 48
			雌	104 週	30.9	0.5 [a]	342	7.55	8	127	24 - 29	29 - 48
		160	雄	104 週	59.9	1	605	21.9	2	323	31 - 51	53 - 66
		200	雌	104 週	60.3	1	737	15.4	8	293	25 - 30	38 - 46
イヌ [c]	血漿	12	雄	8 日目	13.6	1	43.4	3.51	4	22.6	22 - 36	39 - 73
		16	雄	8 日目	16.7	1	61.8	4.87	4	32.7	29 - 34	49 - 66
CTD における記載箇所：					4.2.2.4.2							

追記：
データは 1 投与間隔、すなわち 24 時間（マウス及びラット）又は 12 時間（イヌ）に対応する値。C_{max} 比及び AUC_{last} 比はモル単位を用いて算出。
ラコサミドの検量線範囲：0.001～1 μg/mL（LC-MS/MS、マウス及びラット）、0.04～20 μg/mL（LC-MS、イヌ）
SPM 12809 の検量線範囲（LC-MS）：0.1～20 μg/mL（マウス及びラット）、0.04～20 μg/mL（イヌ）
a - 最初の測定時間
b - 各時点（投与後 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間）、雌雄各 3 例のデータから得た C_{max} 及び AUC_{last} の平均値、T_{max} の中央値並びに C_{max} 比及び AUC_{last} 比の範囲。採取期間中に 1 例のラットから 2 時点の検体を採取。
c - C_{max} 及び AUC_{last} の平均値、T_{max} の中央値並びに C_{max} 比及び AUC_{last} 比の範囲（n = 5）。経時的検体（投与前、投与後 0.5、1、2、4、8 及び 12 時間）を採取。両用量間に 14 日間の休薬期間を設け、両用量を同一のイヌに投与。
SPM 12809 = O-脱メチル体
C_{max} 比（%）= 代謝物の C_{max}／ラコサミドの C_{max} × 100　　AUC_{last} 比（%）= 代謝物の AUC_{last}／ラコサミドの AUC_{last} × 100

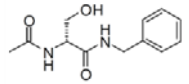
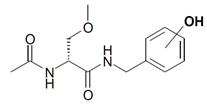
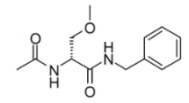
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*in vitro*

2.6.5.10A　薬物動態試験：代謝：*in vitro*

ミクロソーム

報告書番号：9818851　　被験物質：ラコサミド

試験系	定性的代謝物プロファイリング	100 µmol/L ラコサミド、プール肝ミクロソーム：ラット（Sprague-Dawley）、イヌ（ビーグル）、カニクイザル及びヒト、インキュベーション時間：15、30 及び 60 分 対照インキュベーション： a) CYP による代謝確認のための NADPH 非含有対照 b) 基質非含有の陰性対照 c) ラコサミドの化学的安定性確認のためのミクロソーム非含有対照 d) ミクロソームの機能性確認のための陽性対照（基質：レゾルフィン、蛍光検出）
	代謝物の構造解析	LC-MS/MS（エレクトロスプレーイオン源を用いたポジティブイオンモード） 標準品：ラコサミド、O-脱メチル体

化合物	保持時間（分）	代謝物プロファイリング				構造解析		
		ラット	イヌ	サル	ヒト	分子イオン $[M-H]^+$	特徴的なフラグメント	推定構造
M1	4.9 - 5.3	微量	微量	微量	-	267	161、124、107	
M2	7.5 - 7.7	微量	微量	微量	-	237	219、108、91	
ラコサミド	9.9 - 10.2	主要	主要	主要	主要	251	219、144、108、91	
CTD における記載箇所：		4.2.2.4.5						

追記：
CYP 活性化前の NADPH 非含有対照では代謝は認められなかった。レゾルフィンを用いた陽性対照では、全てのミクロソームで速やかな代謝が認められた。ミクロソーム非含有対照では、ラコサミドの化学的安定性が確認された。
- = 検出されず、M1 = SPM 12809（O-脱メチル体）、M2 = ヒドロキシ体

2.6.5.10B　薬物動態試験：代謝：*in vitro*

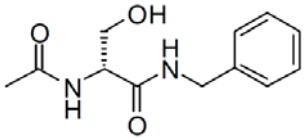
肝細胞

報告書番号：0699/025　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

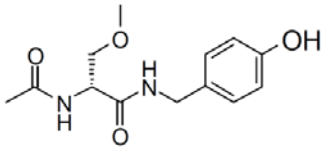
試験系　雄 CD-1 マウス、雄 Sprague-Dawley ラット、雌ニュージーランドホワイトウサギ、雄ビーグル犬及びヒト（男性、提供者 2 例）の肝臓より単離した新鮮肝細胞の懸濁培養液
10 µmol/L の ^{14}C-ラコサミドとインキュベーション
LC-MS/MS 並びに放射能検出及び UV 検出 HPLC（標準品との比較）

化合物	保持時間（分）	検体中の代謝物%																			
		マウス			ラット			ウサギ			イヌ			ヒト提供者 1			ヒト提供者 2				
		0 h	2 h	4 h	0 h	2 h	4 h	0 h	2 h	4 h	0 h	2 h	4 h	0 h	2 h	4 h	0 h	2 h	4 h	6 h	10 h
未知 1	1 - 2	0.5	4.4	6.8	-	2.4	3.0	-	1.4	2.1	1.2	1.7	2.5	1.3	1.8	1.9	1.3	1.9	2.4	2.3	2.6
未知 2	3 - 4	-	-	-	-	2.9	5.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
p-M2	11.5	-	-	-	-	3.4	6.7	-	0.5	1.0	-	1.4	3.7	-	-	-	-	-	-	-	-
M5	12.5	-	25.8	41.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	0.7	0.9	1.8
M1	13.5	-	3.9	4.6	-	3.4	6.7	-	2.3	4.3	-	2.9	7.3	-	0.2	0.3	-	0.4	0.6	0.7	1.3
ラコサミド	17	99.6	65.9	45.3	100	87.9	77.8	100	95.4	92.7	98.8	93.2	85.2	98.8	98.2	97.9	98.6	97.6	96.3	96.2	94.4
CTD における記載箇所：		4.2.2.4.6																			

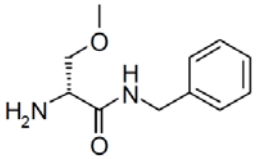
追記：
データは平均値（n = 2 検体）を表示
見かけの代謝回転はマウス>ラット>イヌ>ウサギ>ヒトの順で高く、インキュベーション 4 時間後の平均代謝率はそれぞれ 55%、22%、15%、7%及び 4%未満であった。β-グルクロニダーゼ／アリルスルファターゼ又はスルファターゼを含まない β-グルクロニダーゼで処理した検体の代謝プロファイルを対照と比較した結果、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の存在は確認されなかった。
- = 検出されず、p = パラ



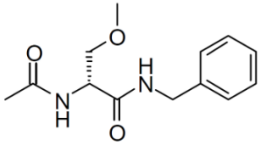
M1 = SPM 12809（O-脱メチル体）



p-M2 = SPM 12817（p-ヒドロキシ体）



M5 = SPM 6912（脱アセチル体）



ラコサミド

2.6.5.10C　薬物動態試験：代謝：*in vitro*

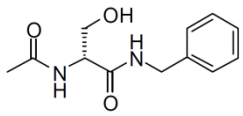
種々の試験系

報告書番号：688　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

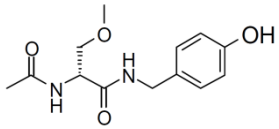
試験系　ラット肝及び腎ミクロソーム、ラット肝及び腎ミクロソーム上清並びにヒト血漿：100 µmol/L ^{14}C-ラコサミド（NADPH 再生系有無）。ヒト肝及び腎ミクロソーム ［pH 7.4、pH 9.5（FMO 代謝の最適インキュベーション条件） + トリトン X-100（CYP のような膜結合型酵素を不活性化する界面活性剤）又は pH 9.5 + トリトン X-100 + チオ尿素（FMO の特異的阻害剤）］：100 µmol/L ^{14}C-ラコサミド。組換え CYP2C19 ミクロソーム：10 及び 100 µmol/L ^{14}C-ラコサミド。放射能検出 HPLC（標準品使用）

化合物	保持時間（分）	検体中の代謝物%（24 時間インキュベーション後）																			
		ラット肝臓				ラット腎臓				ヒト血漿		ヒト肝臓			ヒト腎臓			ヒト CYP2C19			
		ミクロソーム		上清		ミクロソーム		上清				ミクロソーム			ミクロソーム			100 µmol/L		10 µmol/L	
		NADPH		NADPH		NADPH		NADPH		NADPH		pH			pH			NADPH		NADPH（有）	
		有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	7.4	9.5-A	9.5-B	7.4	9.5-A	9.5-B	有	無	24 h	48 h
未知 1	1.5	+	-	1.50	1.64	+	+	1.51	1.39	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-
未知 2	2	+	+	1.52 [a]	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	1.65	7.68
未知 3	2.5	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-
m-M3	9.5	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
p-M2	11	2.69	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M5	12.5	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	1.40	+	+	-	-	-	-	-	-	-
M1	13	4.87	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.46	+	+	+	-	-	1.28	-	6.27	6.88
ラコサミド	17	89.9	99.1	97.8	97.2	98.9	98.7	98.1	98.1	100.2	100.0	94.5	99.0	99.3	98.3	99.3	99.7	98.1	99.0	92.0	90.8
CTD における記載箇所：				4.2.2.4.7																	

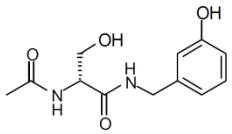
追記：データは 24 時間後の平均値（検体は 2 連で測定）を表示。n = 1（ラット肝ミクロソーム）又はプール検体（ラット及びヒト腎ミクロソーム各 5 例又はヒト肝ミクロソーム 30 例）、 + = 総放射能量の 0.1%を超え 1.0%未満、- = 検出されず。 A = トリトン X-100 含有、B = トリトン X-100 及びチオ尿素含有、FMO = フラビンモノオキシゲナーゼ、m = メタ、p = パラ　　a - 1 時間のデータ（24 時間では+）



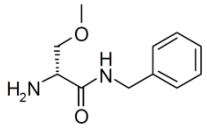
M1 = SPM 12809
（O-脱メチル体）



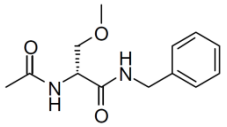
p-M2 = SPM 12817
（p-ヒドロキシ体）



m-M3 = SPM 12813
（m-ヒドロキシ-O-脱メチル体）



M5 = SPM 6912
（脱アセチル体）



ラコサミド

2.6.5.10D　薬物動態試験：代謝：*in vitro*

種々の試験系（極性代謝物）

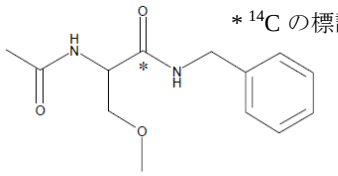
報告書番号：847、847-A1　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

試験系　10、100 及び 190 µmol/L ^{14}C-ラコサミド：ラット肝細胞（懸濁培養及び接着培養）、ラット肝ミクロソーム、ヒト血漿、ヒト肝ミクロソーム及び CYP2C19（Supersomes）
インキュベーション時間：6～48 時間
放射能検出 LC-MS/MS（ラコサミド、SPM 14466、SPM 14535 及び SPM 14536 の標準品使用）

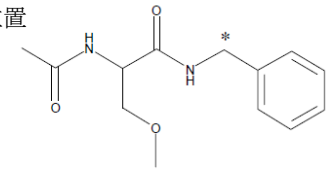
化合物	保持時間（分）	関心領域の%（保持時間 10 分未満、ただし、ラコサミドは除外）													
		ラット						ヒト							
		S-^{14}C-ラコサミド			B-^{14}C-ラコサミド			S-^{14}C-ラコサミド				B-^{14}C-ラコサミド			
		100 µM			100 µM			10 µM	10 µM	190 µM	100 µM	10 µM	10 µM	190 µM	100 µM
		RH-s	RH-a	RLM	RH-s	RH-a	RLM	CYP 2C19	HLM	HLM	血漿	CYP 2C19	HLM	HLM	血漿
極性代謝物 1	7.5	2.57	2.34	ND	ND	ND	ND	1.32	1.39	1.59	ND	ND	ND	ND	ND
極性代謝物 2	8.7	ND	ND	3.83	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.62	ND	ND	ND	ND
ラコサミド	36	97.4	97.7	89.8	100	100	93.9	87.7	95.0	93.3	97.4	90.1	95.6	96.9	100
CTD における記載箇所：		4.2.2.4.3													

追記：B = ベンジル部位標識化、HLM = ヒト肝ミクロソーム、ND = 検出されず（又は関心領域の 1%未満）、RH-a = ラット接着肝細胞、RH-s = ラット懸濁肝細胞、RLM = ラット肝ミクロソーム、S = セリン部位標識化

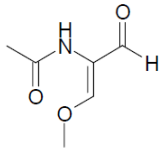
分子構造：



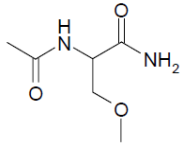
S-^{14}C-ラコサミド



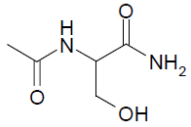
B-^{14}C-ラコサミド



SPM 14466



SPM 14535
極性代謝物 1 の
推定構造



SPM 14536
ラット尿中の保持時間 3.6 分
の極性代謝物の推定構造

2.6.5.10E　薬物動態試験：代謝：*in vitro*

種々の試験系

報告書番号：NCD2005　　被験物質：ラコサミド

試験系　　ヒト肝ミクロソーム（HLM）及び Supersomes（組換え CYP アイソフォーム）

初めに、HLM を用いて SPM 12809 の生成に対する動力学的パラメータ（K_m、V_{max} 及び CL_{int}）を求めた。次に、SPM 12809 の生成に関与する CYP アイソフォームを特定するため、CYP の選択的な阻害剤（モノクローナル抗体を含む）を用いて検討した。最後に、Supersomes とのインキュベーションを検討した。SPM 12809 を特異的に生成する Supersomes に対して動力学的パラメータ（K_m、V_{max} 及び CL_{int}）を求めた。Supersomes の CL_{int} を HLM の CL_{int} にスケールアップするために、また、SPM 12809 の生成に関与する CYP を決定するために相対的活性係数（RAF）を使用した。HLM 又は Supersomes を用いてインキュベーションした検体中の SPM 12809 濃度は LC-MS/MS により測定した。

プールしたヒト肝ミクロソーム存在下、選択的阻害剤による SPM 12809 の生成阻害										
阻害剤		フラフィリン	トラニルシプロミン	チオ TEPA	モンテルカスト	スルファフェナゾール	オメプラゾール	キニジン	ジエチルジチオカルバメート	ケトコナゾール
濃度（μM）		6	2	28	1.5	3	35	4	20	0.15
CYP 活性		1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
抑制率（%）	ラコサミド 4 mM	8.1	3.6	14.9	17.8	28.8	5.9	7.0	11.9	28.1
プールしたヒト肝ミクロソーム存在下、モノクローナル抗体による SPM 12809 の生成阻害										
抗体		CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
抑制率（%）	ラコサミド 4 mM	-15	0.4	-10	10.8	21.9	-3	-3	4.7	24.2
ラコサミドを Supersomes とインキュベーションしたときの HLM 中での SPM 12809 生成に対する各 CYP の関与										
Supersome		CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
K_m（mM）		-	-	-	48.5	2.64	0.945	-	-	2.68
V_{max}（pmol/min/pmol P450）		-	-	-	2.72	0.668	1.83	-	-	1.99
RAF（pmol P450/mg protein）		-	-	-	8.54	75.0	2.79	-	-	19.1
寄与率（%）		-	-	-	1.23	48.6	13.8	-	-	36.3
CTD における記載箇所：		4.2.2.4.8								

追記：

HLM 存在下、SPM 12809 生成に対する K_m、V_{max} 及び CL_{int} の値はそれぞれ 15.7 mM、422 pmol/min/mg protein 及び 0.0269 μL/min/mg protein であった。

2.6.5.10F　薬物動態試験：代謝：*in vitro*

肝 S9 画分

報告書番号：977　　被験物質：ラコサミド、SPM 12809 及び SPM 6912

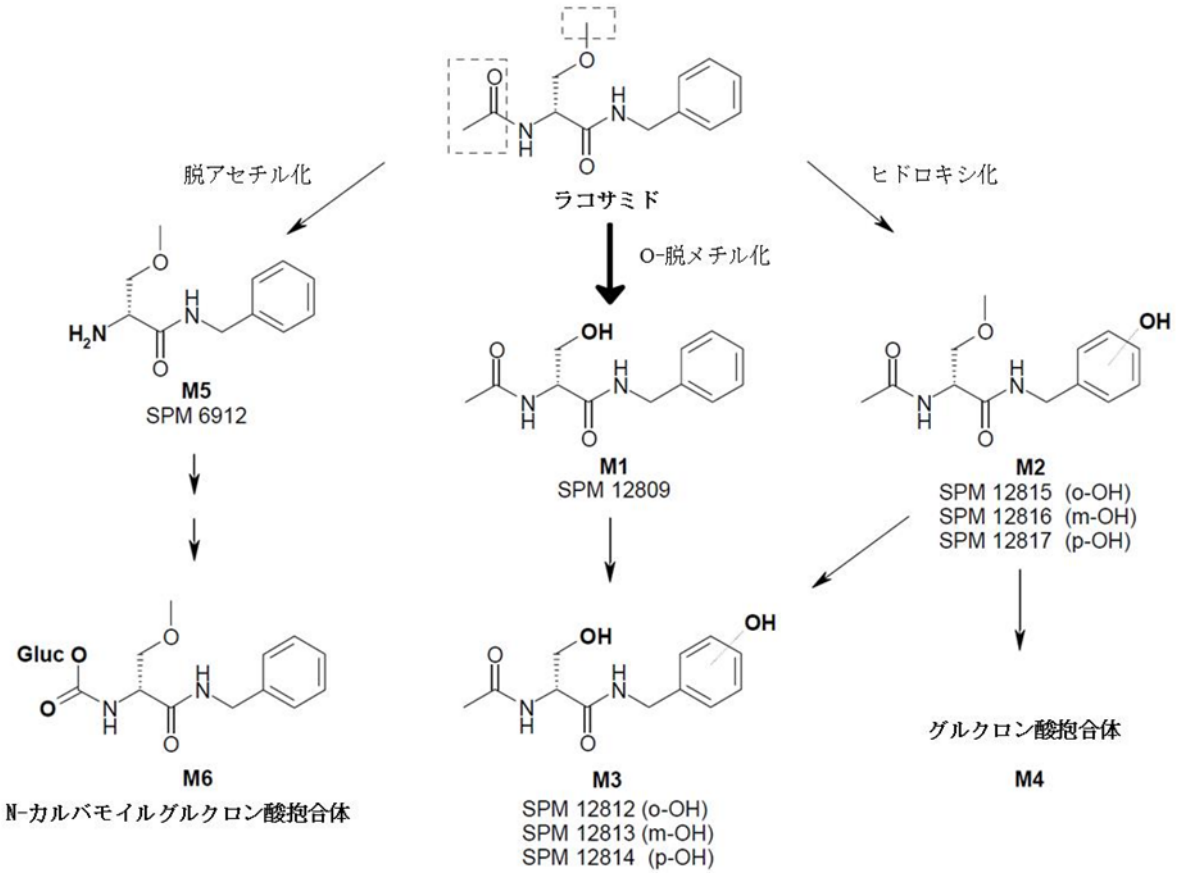
試験系

S9 画分（雄ラット及びヒト肝臓由来）
100 µM（25 µg/mL）のラコサミド（非標識ラコサミド及び ^{14}C-ラコサミドの等量を含有）、O-脱メチル体 SPM 12809（非標識 SPM 12809 及び ^{2}H-SPM 12809 の等量を含有）又は脱アセチル体 SPM 6912 を肝 S9 画分中（2 mg protein/mL）、NADPH 再生系又は NADPH を含有する系でインキュベーション
HPLC（UV 検出器、放射能検出器及び質量分析器接続）

インキュベーション時間（h）	シグナル強度（ピーク面積）											
	ラット						ヒト					
	NADPH 再生系			NADPH 含有系			NADPH 再生系			NADPH 含有系		
	ラコサミド	SPM 12809	SPM 6912	ラコサミド	SPM 12809	SPM 6912	ラコサミド	SPM 12809	SPM 6912	ラコサミド	SPM 12809	SPM 6912
0	337552	886	627	59563 53103	80292302 71545920	407883638 369903880	339022	916	866	71383 51457	75609200 72347308	339305870 320400088
2	340886	977	590	56423 50853	106311138 78065615	387239588 328616080	371630	1003	705	65263 60203	78268045 80092984	262811089 397730652
4	330242	1032	544	70843 59920	85572893 89191864	290220436 330003534	337509	1006	693	60410 40013	95917561 67753060	324226235 304837483
24	339182	917	457	56790 59107	73938274 84417667	240668732 246104213	329692	924	472	59377 63987	69313068 65417940	330867994 325138368
$T_{1/2}$（h）	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24	>24
コメント	安定	安定	安定	安定	安定	安定	安定	安定	安定	安定	安定	安定
CTD における記載箇所：	4.2.2.4.9											

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：ラコサミド、^{14}C-ラコサミド



追記：
In vivo の排泄バランス及び代謝試験の結果、試験した全ての動物種（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト）で未変化のラコサミド及び O-脱メチル体の尿中排泄が主要な排泄経路あることが確認された。全般的にラコサミド由来代謝物の排泄は主に尿を介した排泄であった（報告書番号 826、SP619 及び A&M 02-066、表 2.6.5.9A、報告書番号 1106、表 2.6.5.9D）。

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12A　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

***In vitro* における誘導**

報告書番号：BA 555-02　　被験物質：ラコサミド

試験の種類　CYP アイソフォーム CYP1A2 及び CYP3A4 に対するラコサミドの誘導能

方法　凍結保存したヒト肝細胞（女性、提供者 2 例）を用い、50 及び 500 µmol/L のラコサミドと共に 72 時間インキュベーションし、酵素活性を測定。CYP1A2：代謝物レゾルフィン濃度（蛍光 EROD 分析）、CYP3A4：代謝物 6-β-ヒドロキシテストステロン濃度（UV-HPLC）

溶媒	提供者	CYP1A2 に対する誘導係数				CYP3A4 に対する誘導係数				
		溶媒	β-ナフトフラボン	ラコサミド		溶媒	デキサメタゾン	リファンピシン	ラコサミド	
		対照	50 µmol/L	50 µmol/L	500 µmol/L	対照	50 µmol/L	50 µmol/L	50 µmol/L	500 µmol/L
1% DMSO	1	1.0	2.2	0.5	0.4	1.0	1.5	2.3	-	1.4
	2	1.0	17.8	0.6	0.8	1.0	1.1	3.3	-	1.2
1%アセトニトリル	1	1.0	1.4	0.8	0.9	1.0	1.2	3.2	1.0	1.0
	2	1.0	20.9	0.6	0.6	1.0	3.0	11.0	1.2	1.7
CTD における記載箇所：		4.2.2.4.10								

追記：
誘導係数は、溶媒対照中の代謝物濃度に対する検体中の代謝物濃度の比として算出
- = 実験エラーにより計算値の妥当性低い
DMSO = ジメチルスルホキシド、EROD = エトキシレゾルフィン-O-脱エチル化

2.6.5.12B　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

***In vitro* における誘導**

報告書番号：732　　被験物質：ラコサミド

試験の種類　CYP アイソフォーム CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対するラコサミドの誘導能

方法　凍結保存したヒト肝細胞（男女提供者）を用い、50 及び 500 µmol/L のラコサミドと共に 72 時間インキュベーションし、蛍光分析又は HPLC（UV 又は放射能検出）により酵素活性を測定

CYP アイソフォーム	提供者	基質（µmol/L）	陽性対照（誘導剤）		ラコサミド（50 µmol/L）溶媒対照に対する%	ラコサミド（500 µmol/L）溶媒対照に対する%
			化合物（µmol/L）	溶媒対照に対する%		
CYP1A2	LOF	7-エトキシレゾルフィン（7.5）	オメプラゾール（100）	633	96.8	102
	DMQ			536	86.0	91.4
	417			258	93.1	93.7
	LOF	フェナセチン（100）	オメプラゾール（100）	2988	92.9	104
	DMQ			1835	90.1	98.0
	417			822	100	115
CYP2B6	LOF	S-メフェニトイン（100）	フェノバルビタール（200）	490	93.3	88.5
	DMQ			536	89.0	148
	417			220	93.4	129
CYP2C9	DMQ	S-ワルファリン（10）	リファンピシン（20）	333	110	180
	417			219	112	110
CYP2C19	LOF	S-メフェニトイン（100）	リファンピシン（20）	215	98.0	74.6
	DMQ			216	73.6	61.4
CYP3A4	LOF	テストステロン（250）	リファンピシン（20）	2018	103	131
	DMQ			1921	161	323
	417			> 934	NA	NA
CTD における記載箇所：	4.2.2.4.11					

追記：
溶媒対照群に対する酵素活性が 200%を超えた場合誘導ありと判断し、50%より低い場合誘導なしと判断した。提供者の性別：417 = 男性、LOF 及び DMQ = 女性。
NA = 該当なし

2.6.5.12C　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

In vitro における阻害

報告書番号：M1999-057　　被験物質：ラコサミド

試験の種類　CYP アイソフォーム CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対するラコサミドの阻害効果

方法　凍結保存したヒト肝細胞を 100 µmol/L のラコサミドとインキュベーション。基質、CYP1A2：フェナセチン、CYP2A6：クマリン、CYP2C9：トルブタミド、CYP2C19：S-メフェニトイン、CYP2D6：デキストロメトルファン、CYP2E1：クロルゾキサゾン、CYP3A4：テストステロン。HPLC で分析。

CYP アイソフォーム	基質（µmol/L）	代謝物	陽性対照（阻害剤）（µmol/L）	阻害%	
				陰性対照	ラコサミド（100 µmol/L）
CYP1A2	フェナセチン（50）	アセトアミノフェン	フラフィリン（10）	0.0 ± 18.4	6.1 ± 6.4
CYP2A6	クマリン（50）	7-ヒドロキシクマリン	トラニルシプロミン（250）	0.0 ± 4.6	-9.1 ± 8.9
	クマリン（50）	7-ヒドロキシクマリンのグルクロン酸抱合体	トラニルシプロミン（250）	0.0 ± 27.6	-23.0 ± 40.5
CYP2C9	トルブタミド（75）	4-ヒドロキシトルブタミド	スルファフェナゾール（1）	0.0 ± 6.7	-14.1 ± 16.5
CYP2C19	S-メフェニトイン（50）	4-ヒドロキシメフェニトイン	オメプラゾール（10）	0.0 ± 18.4	59.9 ± 6.2
CYP2D6	デキストロメトルファン（8）	デキストロメトルファン	キニジン（1）	0.0 ± 2.7	-5.4 ± 5.2
CYP2E1	クロルゾキサゾン（50）	6-ヒドロキシクロルゾキサゾン	4-メチルピラゾール（100）	0.0 ± 2.0	-1.9 ± 0.5
CYP3A4	テストステロン（50）	6β-ヒドロキシテストステロン	ケトコナゾール（1）	0.0 ± 27.5	-16.9 ± 6.2
CTD における記載箇所：		4.2.2.4.12			

追記：
データは平均値（n = 3）を表示
全ての陽性対照（阻害剤）は 100%の阻害を示した。

2.6.5.12D　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

In vitro における阻害

報告書番号：BA 481-03、BA 481-03-A1　　被験物質：ラコサミド、SPM12809

試験の種類　ヒト肝 CYP アイソフォーム CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対するラコサミド及び代謝物 SPM 12809（O-脱メチル体）の阻害効果

試験系　異種発現したヒト CYP アイソフォーム

方法
- 被験物質の濃度範囲：ラコサミド：0.18～400 µmol/L 及び 18～40000 µmol/L
  SPM 12809：0.09～200 µmol/L 及び 4.6～10000 µmol/L
  フェニトイン：0.09～200 µmol/L
- 陽性対照：フラフィリン（CYP1A2）、スルファフェナゾール（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）、キニジン（CYP2D6）及びケトコナゾール（CYP3A4）
- 基質：3-シアノ-7-エトキシクマリン（CEC、CYP1A2、CYP2C19）、7-メトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン（MFC、CYP2C9）、3-[2-(N,N-ジエチル-N-メチルアンモニウム)エチル]-7-メトキシ-4-メチルクマリン（AMMC、CYP2D6）、7-ベンジイル-4-トリフルオロメチルクマリン（BFC、CYP3A4）

蛍光検出による全自動マイクロタイタープレートベースの競合エンドポイントアッセイ

CYP アイソフォーム	基質（µmol/L）	特異的阻害剤（µmol/L）	濃度（µmol/L）							
			対照		フェニトイン		ラコサミド		SPM 12809	
			IC_{50}	K_i	IC_{50}	K_i	IC_{50}	K_i	IC_{50}	K_i
CYP1A2	CEC（4.9）	フラフィリン（0.023-50）	1.03	0.43	ND	ND	LD	LD	ND	ND
CYP2C9	MFC（73.5）	スルファフェナゾール（0.004-8）	0.31	0.20	81.3	41.8	10214	6555	LD	LD
CYP2C19	CEC（24.5）	オメプラゾール（0.018-40）	3.31	1.79	46.3	25.1	1797	974	ND	ND
CYP2D6	AMMC（7.3）	キニジン（0.0001-0.3）	0.017	0.009	ND	ND	LD	LD	ND	ND
CYP3A4	BFC（49.3）	ケトコナゾール（0.0006-1.25）	0.033	0.021	150.3	96.5	2804	1800	ND	ND
CTD における記載箇所：		4.2.2.4.13								

追記：
LD = 弱い相互作用あり（計算値の妥当性低い）、ND = 相互作用なし

2.6.5.12E　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

In vitro における阻害

報告書番号：865　　被験物質：ラコサミド、SPM 12809

試験の種類　ヒト肝 CYP アイソフォーム CYP1A1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2E1 及び CYP3A5 に対するラコサミド及び代謝物 SPM 12809（O-脱メチル体）の阻害効果

試験系　異種発現したヒト CYP アイソフォーム

方法
- 被験物質の濃度範囲：ラコサミド：18～40000 µmol/L
  SPM 12809：5～10000 µmol/L
- 陽性対照：α-ナフトフラボン（CYP1A1）、トラニルシプロミン（TCP、CYP2A6、CYP2B6）、ケルセチン（CYP2C8）、ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム（DDTC、CYP2E1）及びケトコナゾール（CYP3A5）
- 基質：3-シアノ-7-エトキシクマリン（CEC、CYP1A1）、クマリン（CYP2A6）、7-エトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン（EFC、CYP2B6）、ジベンジルフルオレセイン（DBF、CYP2C8）、7-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)クマリン（MFC、CYP2E1）、7-ベンジロキシ-4-(トリフルオロメチル)クマリン（BFC、CYP3A5）

蛍光検出による全自動マイクロタイタープレートベースの競合エンドポイントアッセイ

CYP アイソフォーム	基質	代謝物	陽性対照（µmol/L）	IC_{50}（µmol/L）		
				対照	ラコサミド	SPM 12809
CYP1A1	CEC	CHC	α-ナフトフラボン（0.002-5）	0.27	47882	ND
CYP2A6	クマリン	7-HC	TCP（0.011-25）	0.64	ND	ND
CYP2B6	EFC	HFC	TCP（0.057-125）	9.33	ND	ND
CYP2C8	DBF	フルオレセイン	ケルセチン（0.005-10）	1.15	ND	ND
CYP2E1	MFC	HFC	DDTC（0.046-10）	3.24	ND	ND
CYP3A5	BFC	HFC	ケトコナゾール（0.002-5）	0.27	3305	6196
CTD における記載箇所：	4.2.2.4.14					

追記：
ND = 阻害せず
CHC = 3-シアノ-7-ヒドロキシクマリン、7-HC = 7-ヒドロキシクマリン、HFC = 7-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)クマリン

2.6.5.12F　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

ラット

報告書番号：NO1-NS-4-2311　　被験物質：ラコサミド

試験の種類　薬物相互作用の可能性検討

方法　各群 8 例の雄 Sprague-Dawley ラットに、溶媒並びにラコサミド 3.9 及び 100 mg/kg/日を 7 日間経口投与した。最終投与後 24 及び 48 時間に、肝ミクロソーム及び細胞質（サイトゾル）中の酵素活性を逆相 HPLC により測定した。

最終投与後 24 時間	酵素（基質）	結果（nmol/mg protein/minute）（特記を除く）			
		溶媒対照	ラコサミド		
			100 mg/kg（単回投与）	3.9 mg/kg/日（7 日間）	100 mg/kg/日（7 日間）
全般	P450（nmol/mg protein）	0.698 ± 0.021	0.717 ± 0.046	0.624 ± 0.038	0.720 ± 0.023
	デメチラーゼ（4-ニトロアニソール）	0.548 ± 0.013	0.544 ± 0.044	0.455 ± 0.039	0.610 ± 0.061
	キノン酸化還元酵素	135 ± 14	119 ± 23	170 ± 28	152 ± 22
	UGT（4-ニトロフェノール）	5.45 ± 0.56	6.08 ± 0.29	6.48 ± 0.61	6.58 ± 0.44
	スルホトランスフェラーゼ	1.97 ± 0.11	1.73 ± 0.06 *	1.79 ± 0.07	1.81 ± 0.06
	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ	1480 ± 72	1624 ± 132	1610 ± 199	2180 ± 45 *
P450 アイソザイム	CYP1A（エトキシレゾルフィン）	0.049 ± 0.014	0.051 ± 0.011	0.048 ± 0.013	0.052 ± 0.018
	CYP2B（ペントキシレゾルフィン）	0.051 ± 0.009	0.056 ± 0.005	0.029 ± 0.010	0.064 ± 0.005
UGT グループ	UGT（1-ナフトール）	45 ± 2	45 ± 2	47 ± 5	47 ± 4
	UGT（モルヒネ）	6.70 ± 1.33	7.40 ± 0.58	6.73 ± 0.80	10.33 ± 0.78 *
	UGT（テストステロン）	4.63 ± 0.56	4.18 ± 0.13	4.43 ± 0.62	4.83 ± 0.30
	UGT（エストロン）	0.142 ± 0.009	0.148 ± 0.005	0.162 ± 0.014	0.142 ± 0.016
CTD における記載箇所：		4.2.1.1.1			

追記：
結果は平均値 ± 標準誤差（n = 4）を表示
* 溶媒対照に対して有意差あり（p < 0.05）
UGT = ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ

2.6.5.12F　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（続き）

ラット

報告書番号：NO1-NS-4-2311　　被験物質：ラコサミド

最終投与後 48 時間	酵素（基質）	結果（nmol/mg protein/minute）（特記を除く）			
		溶媒対照	ラコサミド		
			100 mg/kg（単回投与）	3.9 mg/kg/日（7 日間）	100 mg/kg/日（7 日間）
全般	P450（nmol/mg protein）	0.665 ± 0.008	0.721 ± 0.010	0.619 ± 0.029	0.752 ± 0.014 *
	デメチラーゼ（4-ニトロアニソール）	0.468 ± 0.040	0.499 ± 0.024	0.436 ± 0.055	0.538 ± 0.059
	キノン酸化還元酵素	106 ± 10	88 ± 12	158 ± 16*	112 ± 13
	UGT（4-ニトロフェノール）	5.23 ± 0.55	5.93 ± 0.41	5.55 ± 0.23	6.10 ± 0.52
	スルホトランスフェラーゼ	1.65 ± 0.06 #	1.73 ± 0.08	1.63 ± 0.04	1.59 ± 0.07 #
	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ	1292 ± 63	1587 ± 170	1520 ± 68	1552 ± 131 #
P450 アイソザイム	CYP1A（エトキシレゾルフィン）	0.058 ± 0.001	0.062 ± 0.009	0.070 ± 0.004	0.075 ± 0.006
	CYP2B（ペントキシレゾルフィン）	0.026 ± 0.011	0.029 ± 0.01 #	0.032 ± 0.012	0.046 ± 0.005
UGT グループ	UGT（1-ナフトール）	45 ± 5	47 ± 4	44 ± 2	47 ± 2
	UGT（モルヒネ）	6.95 ± 1.34	6.75 ± 0.59	7.78 ± 0.70	8.24 ± 0.46
	UGT（テストステロン）	4.08 ± 0.17	4.73 ± 0.31	4.03 ± 0.08	4.60 ± 0.27
	UGT（エストロン）	0.175 ± 0.013	0.155 ± 0.019	0.142 ± 0.01	0.147 ± 0.015
CTD における記載箇所：		4.2.1.1.1			

追記：
結果は平均値 ± 標準誤差（n = 4）を表示
* 溶媒対照に対して有意差あり（p < 0.05）
# 同じ処置群の最終投与後 24 時間の値に対して有意差あり
UGT = ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

2.6.5.13A　薬物動態試験：排泄

マウス

報告書番号：699/46　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	マウス、CD-1				マウス、CD-1			
性別（雄／雌）／動物数	雄／9				雌／9			
給餌	摂食				摂食			
溶媒／投与形態	水／溶液				水／溶液			
投与方法	経口				経口			
投与量（mg/kg）	20				20			
分析対象物	総放射能（^{14}C）				総放射能（^{14}C）			
分析法	LSC				LSC			
結果：	投与量に対する%							
時間（h）	尿	ケージ洗浄液	糞	合計	尿	ケージ洗浄液	糞	合計
0 - 6	27.65 ± 17.80	NS	NS	27.65 ± 17.80	25.99 ± 12.9	NS	NS	25.99 ± 12.93
0 - 24	54.46 ± 20.38	21.03 ± 9.28	3.05 ± 1.19	78.53 ± 10.90	51.69 ± 13.63	21.52 ± 12.83	4.56 ± 2.42	77.77 ± 3.99
0 - 48	57.44 ± 18.49	23.21 ± 10.45	4.03 ± 1.69	84.68 ± 7.03	56.15 ± 14.41	23.28 ± 12.99	5.05 ± 2.35	84.49 ± 3.12
0 - 72	58.18 ± 17.86	24.03 ± 11.01	4.32 ± 1.83	86.53 ± 5.59	56.63 ± 14.35	23.56 ± 13.03	5.18 ± 2.36	85.36 ± 2.99
0 - 96	58.40 ± 17.75	24.20 ± 11.06	4.37 ± 1.88	86.97 ± 5.41	56.78 ± 14.37	23.70 ± 13.08	5.27 ± 2.30	85.74 ± 2.86
0 - 120	58.47 ± 17.73	24.24 ± 11.07	4.42 ± 1.91	87.13 ± 5.34	56.87 ± 14.36	23.74 ± 13.08	5.30 ± 2.27	85.91 ± 2.85
0 - 144	58.52 ± 17.71	24.29 ± 11.08	4.44 ± 1.95	87.25 ± 5.29	56.94 ± 14.35	23.78 ± 13.07	5.32 ± 2.29	86.04 ± 2.85
0 - 168	58.56 ± 17.71	24.53 ± 11.26	4.48 ± 1.97	90.07 ± 4.75 [a]	56.99 ± 14.35	23.90 ± 13.03	5.32 ± 2.29	88.74 ± 2.97 [b]
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.1							

追記：
値は平均値 ± SD（雌雄各 3 例をプールした 3 検体より算出）を表示
尿とケージ洗浄液の合計は、雄：83.09 ± 7.06%、雌：80.89 ± 2.54%
a - 死体（1.77 ± 0.17%）及びケージ残渣（0.73 ± 0.25%）中放射能を含む
b - 死体（1.74 ± 0.19%）及びケージ残渣（0.79 ± 0.44%）中放射能を含む
LSC = 液体シンチレーションカウンター、NS = 検体採取せず、SD = 標準偏差
ヒト男性被験者に単回経口投与したときの放射能回収率（平均値 ± SD、n = 5）：94.2 ± 3.1%（尿）、0.4 ± 0.2%（糞）、94.6 ± 3.1% （合計）（5.3.3.1.6　報告書番号 SP619、Table 13.9）

2.6.5.13B　　薬物動態試験：排泄

ラット

報告書番号：F212　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	ラット、Sprague-Dawley				ラット、Sprague-Dawley			
性別（雄／雌）／動物数	雄／3				雄／3			
給餌	摂食				摂食			
溶媒／投与形態	水／溶液				0.15 mol/L PBS／溶液			
投与方法	経口				静脈内（急速）			
投与量（mg/kg）	10				10			
分析対象物	総放射能（^{14}C）				総放射能（^{14}C）			
分析法	LSC				LSC			
結果：	投与量に対する%							
時間（h）	尿	ケージ洗浄液	糞	合計	尿	ケージ洗浄液	糞	合計
0 - 4	14.76 ± 9.19	5.52 ± 1.73	NS	20.28 ± 10.75	21.41 ± 17.38	10.36 ± 0.88	NS	32.21 ± 17.84
0 - 24	69.46 ± 2.72	10.95 ± 1.81	15.37 ± 2.82	95.78 ± 0.89	62.87 ± 6.56	14.10 ± 1.32	16.87 ± 6.72	94.29 ± 5.69
0 - 48	70.35 ± 2.70	11.28 ± 1.80	16.26 ± 3.09	97.88 ± 1.21	63.62 ± 6.49	14.29 ± 1.49	17.61 ± 6.69	95.97 ± 5.47
0 - 72	70.56 ± 2.69	11.28 ± 1.80	16.26 ± 3.09	99.73 ± 1.11 [a]	63.82 ± 6.48	14.29 ± 1.49	17.61 ± 6.69	97.95 ± 5.00 [b]
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.5							

追記：
値は平均値 ± SD（n = 3）を表示。呼気中放射能は経口投与では認められず、静脈内投与では 0.45%未満であった。
尿とケージ洗浄液の合計は、経口投与：81.84 ± 2.91% 、静脈内投与：78.12 ± 7.19%
a - 死体中放射能（1.63 ± 0.21%）を含む
b - 死体（1.77 ± 0.50%）及び呼気 CO_2（0.44 ± 0.45%）中放射能を含む
LSC = 液体シンチレーションカウンター、NS = 検体採取せず、PBS = リン酸緩衝生理食塩液、SD = 標準偏差
ヒト男性被験者に単回経口投与したときの放射能回収率（平均値 ± SD、n = 5）：94.2 ± 3.1%（尿）、0.4 ± 0.2%（糞）、94.6 ± 3.1%（合計）（5.3.3.1.6　報告書番号 SP619、Table 13.9）。ヒト男性被験者に単回静脈内（1 時間点滴）投与したときの放射能回収率（平均値 ± SD、n = 5）：96.8 ± 2.6%（尿）、0.3 ± 0.1%（糞）、97.1 ± 2.7%（合計）（5.3.3.1.6 報告書番号 SP619、Table 13.10）。

2.6.5.13C　　薬物動態試験：排泄

ラット

報告書番号：699/47　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	ラット、Sprague-Dawley				ラット、Sprague-Dawley			
性別（雄／雌）／動物数	雄／3				雌／3			
給餌	摂食				摂食			
溶媒／投与形態	水／溶液				水／溶液			
投与方法	経口				経口			
投与量（mg/kg）	40				40			
分析対象物	総放射能（^{14}C）				総放射能（^{14}C）			
分析法	LSC				LSC			
結果：	投与量に対する%							
時間（h）	尿	ケージ洗浄液	糞	合計	尿	ケージ洗浄液	糞	合計
0 - 6	21.44 ± 6.64	NS	NS	21.44 ± 6.64	34.62 ± 7.61	NS	NS	34.62 ± 7.61
0 - 24	72.29 ± 3.07	5.53 ± 2.76	7.20 ± 0.70	85.03 ± 0.33	78.55 ± 5.26	2.39 ± 1.91	3.40 ± 1.23	84.34 ± 2.31
0 - 48	75.78 ± 1.68	6.01 ± 2.90	7.78 ± 0.84	89.57 ± 2.13	81.71 ± 4.55	2.84 ± 1.78	3.89 ± 1.17	88.44 ± 1.63
0 - 72	76.26 ± 1.56	6.21 ± 2.98	7.94 ± 0.90	90.41 ± 2.40	82.12 ± 4.63	2.97 ± 1.72	3.99 ± 1.15	89.09 ± 1.78
0 - 96	76.43 ± 1.52	6.28 ± 2.98	8.00 ± 0.89	90.71 ± 2.43	82.33 ± 4.65	3.02 ± 1.70	4.06 ± 1.16	89.41 ± 1.80
0 - 120	76.52 ± 1.51	6.30 ± 2.98	8.03 ± 0.89	90.86 ± 2.44	82.46 ± 4.64	3.20 ± 1.94	4.10 ± 1.16	89.76 ± 1.57
0 - 144	76.57 ± 1.51	6.32 ± 2.99	8.04 ± 0.89	90.93 ± 2.45	82.54 ± 4.63	3.22 ± 1.96	4.11 ± 1.17	89.88 ± 1.53
0 - 168	76.62 ± 1.50	6.37 ± 2.96	8.04 ± 0.89	94.53 ± 2.00 [a]	82.60 ± 4.62	3.36 ± 2.08	4.12 ± 1.17	94.00 ± 0.86 [b]
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.6							

追記：
値は平均値 ± SD（n = 3）を表示
尿とケージ洗浄液の合計は、雄：82.99 ± 1.53%、雌：85.95 ± 2.55%
a - 死体（3.47 ± 0.55%）及びケージ残渣（0.04 ± 0.04%）中放射能を含む
b - 死体中放射能（3.93 ± 0.58%）を含む。ケージ残渣中放射能は定量下限（0.049 µg eq/g）未満であった。
LSC = 液体シンチレーションカウンター、NS = 検体採取せず、SD = 標準偏差
ヒト男性被験者に単回経口投与したときの放射能回収率（平均値 ± SD、n = 5）：94.2 ± 3.1%（尿）、0.4 ± 0.2%（糞）、94.6 ± 3.1%（合計）（5.3.3.1.6　報告書番号 SP619、Table 13.9）

2.6.5.13D　薬物動態試験：排泄

ラット

報告書番号：0699/023　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

単回経口投与								
動物種	ラット、Sprague-Dawley				ラット、Sprague-Dawley			
性別（雄／雌）／動物数	雄／3				雌／3			
給餌	摂食				摂食			
溶媒／投与形態	水／溶液				水／溶液			
投与方法	経口				経口			
投与量（mg/kg）	10				10			
分析対象物	総放射能（^{14}C）				総放射能（^{14}C）			
分析法	LSC				LSC			
結果：	投与量に対する%							
時間（h）	尿	ケージ洗浄液	糞	合計	尿	ケージ洗浄液	糞	合計
0 - 6	27.96 ± 16.23	NS	NS	27.96 ± 16.23	34.66 ± 7.33	NS	NS	34.66 ± 7.33
0 - 24	68.75 ± 3.88	9.07 ± 3.53	6.64 ± 0.36	84.46 ± 1.45	69.47 ± 4.22	8.34 ± 3.38	3.05 ± 2.93	80.85 ± 1.72
0 - 48	70.23 ± 3.64	9.85 ± 3.86	7.43 ± 0.16	87.51 ± 1.69	71.91 ± 2.77	9.44 ± 3.43	3.90 ± 2.27	85.25 ± 0.75
0 - 72	70.57 ± 3.52	10.04 ± 3.94	7.74 ± 0.46	88.36 ± 1.50	72.45 ± 2.73	9.81 ± 3.76	4.15 ± 2.13	86.41 ± 1.20
0 - 96	70.72 ± 3.44	10.08 ± 3.95	7.85 ± 0.47	88.66 ± 1.51	72.62 ± 2.76	9.85 ± 3.78	4.31 ± 2.01	86.79 ± 1.23
0 - 120	70.78 ± 3.44	10.12 ± 3.96	7.93 ± 0.47	88.83 ± 1.52	72.69 ± 2.75	9.89 ± 3.79	4.41 ± 1.96	86.99 ± 1.24
0 - 144	70.84 ± 3.43	10.14 ± 3.97	7.98 ± 0.45	88.96 ± 1.54	72.74 ± 2.74	9.90 ± 3.79	4.47 ± 1.95	87.12 ± 1.25
0 - 168	70.87 ± 3.41	10.18 ± 3.97	7.99 ± 0.45	92.93 ± 1.24 [a]	72.78 ± 2.74	9.96 ± 3.80	4.50 ± 1.96	90.65 ± 1.24 [b]
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.7							

追記：
値は平均値 ± SD（n = 3）を表示
尿とケージ洗浄液の合計は、雄：81.06 ± 1.54%、雌：82.75 ± 2.78%
a - 死体（3.87 ± 0.33%）、ケージ残渣（0.01%）及び最終ケージ洗浄液（0.01%）中放射能を含む
b - 死体（3.34 ± 0.48%）、ケージ残渣（0.07%）及び最終ケージ洗浄液（0.02%）中放射能を含む
LSC = 液体シンチレーションカウンター、NS = 検体採取せず、SD = 標準偏差
ヒト男性被験者に単回経口投与したときの放射能回収率（平均値 ± SD、n = 5）：94.2 ± 3.1%（尿）、0.4 ± 0.2%（糞）、94.6 ± 3.1%（合計）（5.3.3.1.6　報告書番号 SP619、Table 13.9）

2.6.5.13D　薬物動態試験：排泄（続き）

ラット

報告書番号：0699/023　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

反復経口投与				
動物種	ラット、Sprague-Dawley			
性別（雄／雌）／動物数	雄／3			
給餌	摂食			
溶媒／投与形態	水／溶液			
投与方法	経口（1 日 1 回）			
投与量（mg/kg）	投与 1～6 日目：10 mg/kg ラコサミド、投与 7 日目：10 mg/kg ^{14}C-ラコサミド			
分析対象物	総放射能（^{14}C）			
分析法	LSC			
結果：	投与量に対する%			
時間（h）	尿	ケージ洗浄液	糞	合計
0 - 6	15.23 ± 10.89	NS	NS	15.23 ± 10.89
0 - 24	68.04 ± 6.28	7.03 ± 4.17	6.33 ± 1.51	81.40 ± 1.46
0 - 48	71.21 ± 5.72	7.65 ± 4.45	7.64 ± 1.23	86.50 ± 1.52
0 - 72	71.50 ± 5.60	7.79 ± 4.51	7.84 ± 1.15	87.13 ± 1.38
0 - 96	71.62 ± 5.60	7.85 ± 4.56	7.92 ± 1.14	87.39 ± 1.32
0 - 120	71.68 ± 5.60	7.90 ± 4.56	7.96 ± 1.13	87.54 ± 1.31
0 - 144	71.72 ± 5.61	7.91 ± 4.56	7.99 ± 1.13	87.62 ± 1.31
0 - 168	71.81 ± 5.52	7.99 ± 4.66	8.00 ± 1.13	91.53 ± 0.74 [a]
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.7			

追記：
値は平均値 ± SD（n = 3）を表示
尿とケージ洗浄液の合計は 79.79 ± 0.96%
a - 死体（3.68 ± 0.92%）、ケージ残渣（0.04%）及び最終ケージ洗浄液（0.02%）中放射能を含む
LSC = 液体シンチレーションカウンター、NS = 検体採取せず、SD = 標準偏差
ヒト男性被験者に単回経口投与したときの放射能回収率（平均値 ± SD、n = 5）：94.2 ± 3.1%（尿）、0.4 ± 0.2%（糞）、94.6 ± 3.1% （合計）（5.3.3.1.6　報告書番号 SP619、Table 13.9）

2.6.5.13E　　薬物動態試験：排泄

ウサギ

報告書番号：0699-069　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	ウサギ、ニュージーランドホワイト			
性別（雄／雌）／動物数	雌／3			
給餌	摂食			
溶媒／投与形態	0.5%メチルセルロース／溶液			
投与方法	経口			
投与量（mg/kg）	12.5			
分析対象物	総放射能（^{14}C）			
分析法	LSC			
結果：	投与量に対する%			
時間（h）	尿	ケージ洗浄液	糞	合計
0 - 6	2.049 ± 3.549	ND	ND	2.05
0 - 24	54.84	12.36 ± 16.40	2.378 ± 0.453	69.58
0 - 48	61.26	17.48	3.042	81.78
0 - 72	63.85	19.17	3.451	86.47
0 - 96	64.62	19.63	3.807	88.06
0 - 120	65.11	20.09	3.991	89.19
0 - 144	65.42	20.22	4.151	89.79
0 - 168	65.60 ± 13.16	22.72 ± 12.57	4.284 ± 0.663	96.85 ± 1.115 [a]
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.8			

追記：
値は平均値（n = 3）又は平均値 ± SD（n = 3）を表示
a - ケージ残渣（0.316 ± 0.289%）、最終ケージ洗浄液（0.638 ± 0.499%）、死体（2.452 ± 0.601%）及び拭き取り検体（0.839 ± 0.581%）中放射能を含む
LSC = 液体シンチレーションカウンター、ND = 検出されず（平均値算出時には 0 とした）、SD = 標準偏差
ヒト男性被験者に単回経口投与したときの放射能回収率（平均値 ± SD、n = 5）：94.2 ± 3.1%（尿）、0.4 ± 0.2%（糞）、94.6 ± 3.1% （合計）（5.3.3.1.6　報告書番号 SP619、Table 13.9）

2.6.5.13F　　薬物動態試験：排泄

イヌ

報告書番号：F232　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	イヌ、ビーグル				イヌ、ビーグル			
性別（雄／雌）／動物数	雄／3				雄／3			
給餌	摂食				摂食			
溶媒／投与形態	水／溶液				生理食塩液／溶液			
投与方法	経口				静脈内（急速）			
投与量（mg/kg）	10				10			
分析対象物	総放射能（^{14}C）				総放射能（^{14}C）			
分析法	LSC				LSC			
結果：	投与量に対する%							
時間（h）	尿	ケージ洗浄液	糞	合計	尿	ケージ洗浄液	糞	合計
0 - 4	0 [a]	NS	NS	0 [a]	2.41 [a]	NS	NS	2.41 [a]
0 - 24	71.99 ± 9.89	6.01 ± 1.54	5.51 ± 7.63	83.51 ± 6.88	59.40 ± 16.02	7.45 ± 2.64	4.39 ± 6.93	71.23 ± 16.73
0 - 48	76.31 ± 10.00	8.17 ± 2.78	7.14 ± 6.75	91.63 ± 4.52	64.44 ± 15.69	10.35 ± 3.76	6.74 ± 6.56	81.53 ± 12.80
0 - 72	76.75 ± 9.78	8.67 ± 3.27	7.18 ± 6.72	92.62 ± 3.54	65.27 ± 15.54	10.62 ± 3.95	7.05 ± 6.58	83.01 ± 11.89
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.9							

追記：
値は平均値 ± SD（n = 3）を表示
a - n = 2
尿とケージ洗浄液の合計は、投与後 24 時間までに経口：78.01 ± 8.35%、静脈内：66.84 ± 14.69%、投与後 72 時間までに経口：85.42 ± 7.35%、静脈内：75.89 ± 11.61%
LSC = 液体シンチレーションカウンター、NS = 検体採取せず、SD = 標準偏差
ヒト男性被験者に単回経口投与したときの放射能回収率（平均値 ± SD、n = 5）：94.2 ± 3.1%（尿）、0.4 ± 0.2%（糞）、94.6 ± 3.1%（合計）（5.3.3.1.6　報告書番号 SP619、Table 13.9）。ヒト男性被験者に単回静脈内（1 時間点滴）投与したときの放射能回収率（平均値 ± SD、n = 5）：96.8 ± 2.6%（尿）、0.3 ± 0.1%（糞）、97.1 ± 2.7%（合計）（5.3.3.1.6 報告書番号 SP619、Table 13.10）。

2.6.5.13G　　薬物動態試験：排泄

イヌ

報告書番号：699/48　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	イヌ、ビーグル				イヌ、ビーグル			
性別（雄／雌）／動物数	雄／2				雌／2			
給餌	摂食				摂食			
溶媒／投与形態	水／溶液				水／溶液			
投与方法	経口				経口			
投与量（mg/kg）	10				10			
分析対象物	総放射能（^{14}C）				総放射能（^{14}C）			
分析法	LSC				LSC			
結果：	投与量に対する%							
時間（h）	尿	ケージ洗浄液	糞	合計	尿	ケージ洗浄液	糞	合計
0 - 6	52.17	NS	NS	52.17	15.26	NS	NS	15.26
0 - 24	79.38	1.32	5.61	86.30	77.90	1.99	5.14	85.03
0 - 48	81.14	2.30	6.94	90.38	80.10	2.53	7.15	89.78
0 - 72	81.60	2.43	7.05	91.08	80.74	2.68	7.23	90.65
0 - 96	81.73	2.55	7.09	91.36	80.91	2.78	7.38	91.07
0 - 120	81.82	2.62	7.13	91.56	81.05	2.84	7.45	91.33
0 - 144	81.88	2.65	7.15	91.68	81.12	2.89	7.47	91.48
0 - 168	81.94	2.72	7.16	92.10 [a]	81.21	2.94	7.53	91.83 [a]
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.10							

追記：
値は平均値（n = 2）を表示
尿とケージ洗浄液の合計は、投与後 24 時間までに雄：80.69%、雌：79.89%、投与後 168 時間までに雄：84.65%、雌：84.15%
a - ケージ残渣（0.16%未満）及び拭き取り検体（0.13%未満）中放射能を含む
LSC = 液体シンチレーションカウンター、NS = 検体採取せず
ヒト男性被験者に単回経口投与したときの放射能回収率（平均値 ± SD、n = 5）：94.2 ± 3.1%（尿）、0.4 ± 0.2%（糞）、94.6 ± 3.1% （合計）（5.3.3.1.6　報告書番号 SP619、Table 13.9）

2.6.5.13G　薬物動態試験：排泄（続き）

イヌ

報告書番号：699/48　　被験物質：^{14}C-ラコサミド

動物種	イヌ、ビーグル				イヌ、ビーグル			
性別（雄／雌）／動物数	雄／2				雌／2			
給餌	摂食				摂食			
溶媒／投与形態	水／溶液				水／溶液			
投与方法	静脈内（急速）				静脈内（急速）			
投与量（mg/kg）	10				10			
分析対象物	総放射能（^{14}C）				総放射能（^{14}C）			
分析法	LSC				LSC			
結果：	投与量に対する%							
時間（h）	尿	ケージ洗浄液	糞	合計	尿	ケージ洗浄液	糞	合計
0 - 6	50.84	NS	NS	50.84	50.13	NS	NS	50.13
0 - 24	78.08	4.33	5.08	87.49	81.70	1.74	5.17	88.62
0 - 48	80.50	5.34	6.36	92.20	83.66	2.63	6.21	92.50
0 - 72	81.16	5.74	6.46	93.36	84.40	2.83	6.38	93.61
0 - 96	81.43	5.95	6.54	93.92	84.57	2.95	6.48	93.99
0 - 120	81.57	6.04	6.58	94.19	84.74	3.01	6.51	94.26
0 - 144	81.71	6.09	6.60	94.40	84.83	3.05	6.54	94.42
0 - 168	81.76	6.29	6.62	94.97 [a]	84.86	3.13	6.60	94.77 [a]
CTD における記載箇所：	4.2.2.2.10							

追記：
値は平均値（n = 2）を表示
尿とケージ洗浄液の合計は、投与後 24 時間までに雄：82.41%、雌：83.44%、投与後 168 時間までに雄：88.05%、雌：87.99%
a - ケージ残渣（0.3%未満）及び拭き取り検体（0.1%未満）中放射能を含む
LSC = 液体シンチレーションカウンター、NS = 検体採取せず
ヒト男性被験者に単回静脈内（1 時間点滴）投与したときの放射能回収率（平均値 ± SD、n = 5）：96.8 ± 2.6%（尿）、0.3 ± 0.1%（糞）、97.1 ± 2.7%（合計）（5.3.3.1.6　報告書番号 SP619、Table 13.10）

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当なし

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

P-糖たん白質の関与

報告書番号：651

被験物質：ラコサミド

試験系　Caco-2 細胞単層膜

試験系及び方法　各種濃度のラコサミド存在下における 5 µmol/L ^{3}H-ジゴキシンの Caco-2 細胞単層膜の透過性

液体シンチレーションカウンターにより総放射能測定

ラコサミド濃度（µmol/L）	240 分間に透過した ^{3}H-ジゴキシン：P_{app}（nm/s）の平均値（n = 3）			
	AB	BA	BA/AB 比	阻害%
0 （ + 100 µmol/L ベラパミル）	50.7	57.7	1.1	95.2
0	10.6	155.8	14.7	NA
10	9.5	167.9	17.7	-9.1
30	9.7	149.3	15.3	3.9
100	11.3	153.8	13.6	1.9
300	10.1	151.7	15.1	2.5
1000	11.3	129.3	11.4	18.8
3000	15.2	133.0	8.8	18.9
CTD における記載箇所：	4.2.2.6.1			

追記：
各細胞バッチの P-糖たん白質の機能発現は、P-糖たん白質の修飾剤であるベラパミルの有無によるビンブラスチンの両方向の輸送を評価することにより管理した。ベラパミル存在下のビンブラスチンの AB 輸送は 7.8 ± 0.2 nm/s から 35.1 ± 11.8 nm/s に増加した。ビンブラスチンの BA 輸送は、ベラパミル非存在下の 58.0 ± 10.5 nm/s からベラパミル存在下の 151.31 ± 0.6 nm/s へと増加した。ビンブラスチンの BA/AB 輸送比はベラパミル存在下において 7.5 から 4.3 に減少した。
P_{app}（nm/s）= ［測定 dpm × 投与容量（mL）× 10^{7}］／［インキュベーション時間（s）× 0.33 cm^{2} × 投与 dpm］
阻害% =［1 -（（iBA – iAB）／（aBA – aAB））］× 100
A = 頂端膜側、B = 側底膜側、P_{app} = 見かけの透過係数、 NA = 該当なし
iBA = 修飾剤存在下の BA 方向の P_{app}　　iAB = 修飾剤存在下の AB 方向の P_{app}
aBA = 修飾剤非存在下の BA 方向の P_{app}　　aAB = 修飾剤非存在下の AB 方向の P_{app}

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

該当なし