

目次

2.6.6	毒性試験の概要文	2
2.6.6.1	まとめ	2
2.6.6.2	単回投与毒性試験	7
2.6.6.3	反復投与毒性試験	10
2.6.6.4	遺伝毒性試験	20
2.6.6.5	がん原性試験	23
2.6.6.6	生殖発生毒性試験	27
2.6.6.7	局所刺激性試験	40
2.6.6.8	その他の毒性試験	42
2.6.6.9	考察及び結論	47
2.6.6.10	図表	53
参考文献		56

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

非臨床毒性試験として、単回投与毒性試験ではマウス、ラット及びイヌで、反復投与毒性試験ではマウスで 13 週間まで、ラットで 26 週間まで及びイヌで 52 週間まで、ラコサミド（開発コード SPM 927、以前の別名 harkoseride、ADD234037）を投与してその毒性を評価した。更に、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、マウス及びラットでがん原性試験、ラット及びウサギで生殖発生毒性試験、ラット及びイヌで幼若動物試験、局所刺激性試験、抗原性試験、免疫毒性試験並びに依存性試験を実施した。

臨床での投与経路として経口投与を想定しているため、ほとんどの試験で経口投与経路を選択した。これらの試験の全てにおいて、ラコサミドは、0.5%メチルセルロース又は 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロースの溶液を用いて調製し、げっ歯類及びウサギに経口投与した。イヌではゼラチンカプセルにラコサミドの粉末を充填して経口投与した。更に、臨床で経口投与が一時的に不可能な場合の代替として用いる静脈内投与製剤の開発のために、ラット及びイヌの 2 週間静脈内投与試験を実施した。

毒性試験で用いた全ての動物種（マウス、ラット、ウサギ、モルモット及びイヌ）において、モルモットを除き、血漿中ラコサミドの濃度を測定した（2.6.4.3 項）。*In vitro* 又は *in vivo* の代謝試験又はトキシコキネティクス試験によって示されたように、ラコサミドのヒトにおける主要代謝物である O-脱メチル体（SPM 12809）はこれらの動物種でも生成された（2.6.4.5 項）。

全ての重要な毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）に準拠して試験実施時の日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従った試験計画書に基づいて実施した。毒性試験の概略を表 2.6.6.1-1 に示した。

表 2.6.6.1-1 毒性試験一覧

試験名（投与期間）	投与経路	動物種
単回投与毒性試験		
単回経口投与毒性試験	経口	マウス、ラット、 イヌ（最大耐量試験）
単回静脈内投与毒性試験	静脈内（急速）	マウス、ラット、 イヌ（最大耐量試験）
反復投与毒性試験		
マウスを用いた経口投与毒性試験（2 及び 13 週間）	経口	マウス
ラットを用いた経口投与毒性試験（1、4 週間、30 日間、 13 及び 26 週間）	経口	ラット
ラットを用いた静脈内投与毒性試験（2 週間）	静脈内（急速）	ラット
イヌを用いた経口投与毒性試験（漸増による最大耐量試験、2 週間、30 日間、13 及び 52 週間）	経口（カプセル）	イヌ
イヌを用いた静脈内投与毒性試験（漸増による最大耐量試験、 2 週間）	静脈内（急速）	イヌ
遺伝毒性試験		
<i>In vitro</i> 微生物復帰突然変異試験及び <i>in vitro</i> 哺乳類細胞を用 いた遺伝子突然変異試験	<i>in vitro</i>	細菌 哺乳類培養細胞
マウス赤血球を用いた小核試験	腹腔内	マウス
ラット不定期 DNA 合成試験	経口	ラット
がん原性試験		
マウスがん原性試験（104 週間）	経口	マウス
ラットがん原性試験（104 週間）	経口	ラット
生殖発生毒性試験		
受胎能・着床までの初期胚発生/胚・胎児発生に関する試験 （用量設定試験、本試験）	経口	ラット
胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験、本試験）	経口	ウサギ
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 （用量設定試験、本試験、1 日 2 回投与による用量設定試験及 び本試験）	経口	ラット
幼若動物を用いた毒性試験（用量設定試験、本試験）	経口	ラット、イヌ
局所刺激性試験		
ヒト血液適合性及び溶血性試験	<i>in vitro</i>	健康な被験者の血液
局所刺激性試験	静脈内、動脈内、筋肉 内、皮下、静脈傍	ウサギ
皮膚刺激性試験	局所塗布	ウサギ
眼粘膜刺激性試験	結膜囊	ウサギ
その他の毒性試験		
抗原性試験／感作性試験	皮内／局所塗布	モルモット
免疫毒性試験	経口（4 週間）	マウス
依存性試験	経口、腹腔内、静脈内	ラット、イヌ

ラコサミドの単回投与毒性試験の結果、経口投与によるマウス及びラットのおおよその 50%致死量 (LD₅₀) 値はそれぞれ 383 及び 253 mg/kg であった。また、イヌの経口投与による最大耐量 (MTD) 試験より、概略の致死量は > 40 mg/kg と考えられた。

静脈内投与におけるマウスのおおよその LD₅₀ 値は 178 mg/kg 及びラットでは > 100 mg/kg で、経口投与よりも低い値であった。マウス及びラットに経口投与及び静脈内投与したときの、それぞれの高用量での一般状態の変化は比較的類似しており、運動性低下、運動失調、腹臥位／側臥位、正

向反射の消失、筋緊張の低下、後肢脱力、振戦、けいれん、呼吸困難、努力性呼吸、散瞳等のような、中枢神経系におけるラコサミドの過度の薬理作用と主に関連していた。また、イヌの静脈内投与による最大耐量試験より、概略の致死量は $> 30 \text{ mg/kg}$ と考えられた。

ラコサミドの反復投与毒性試験において、ラット及びイヌに静脈内及び経口投与したときに忍容性は良好であった。同様に、マウスにおける反復経口投与毒性試験では重度な毒性は認められなかった。無毒性量 (NOAEL) はマウスの 13 週間反復経口投与、ラットの 26 週間反復経口投与及びイヌの 52 週間反復経口投与試験ではそれぞれ 60、90 及び 10 mg/kg/日 であった。

マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験における一般状態の変化の程度に用量依存性がみられ、流涎、運動失調、腹臥位又は側臥位、運動性低下、振戦及び最高用量ではけいれん等の中枢神経系関連の所見が認められた。多くの場合、これらの一般状態の変化はラコサミドの薬理作用に関連すると考えられる。3 種の動物全てにおいて、これらの症状は用量制限因子であった。

ラットにおいて 100 mg/kg/日 以上を反復経口投与すると、血清アルカリホスファターゼ (ALP)、コレステロール、中性脂肪及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加又は上昇に伴い、肝臓重量が増加したことから、ラットでは肝臓が標的器官と考えられた。しかしながら、全ての変化は 4 週間の回復期間内に完全に回復した。更に、ラット肝臓の電子顕微鏡検査では肝臓の細胞質内の粗面小胞体及びミトコンドリアの増生を伴う肝細胞の肥大がみられたが、肝細胞及び肝臓の細胞内小器官の変性変化はみられなかった。剖検所見はみられず、その他の病理組織学的変化は認められなかった。更に、ラットの 104 週間がん原性試験では、ALT 活性の上昇は一過性で、投与 52 週以降に回復した。結論として、ラット肝臓における作用は毒性学的意義が低い所見と考えられた。マウス及びイヌの試験では、最高用量まで肝臓に対する作用は認められなかった。

一部のラット試験では、雌は雄よりもラコサミドに対して強い影響を受けたが、イヌの 1 試験では、雄が雌よりもより強い影響を受けた。結論として、感受性に関して一貫性のある性差は認められなかった。

ラット及びイヌの 2 週間静脈内投与毒性試験における所見は経口投与後にみられた所見と同様であったが、無毒性量は 1 日 1 回急速静脈内投与したラットで 25 mg/kg/日 及びイヌで 8 mg/kg/日 であり、経口投与試験より低い値を示した。

ラコサミドの遺伝毒性試験として、Ames 試験、マウス小核試験及び不定期 DNA 合成試験を実施した結果、陰性であった。マウスリンフォーマ試験で過剰に高い濃度においてみられた弱い陽性反応に毒性学的意義はないものと考えられる。

ラコサミドは臨床で長期間使用されるため、マウス及びラットの 2 種のげっ歯類を用いた 104 週間のがん原性試験を行った。両動物種において、最大耐量までがん原性は認められなかった。

ラコサミドのラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験と胚・胎児発生に関する試験を統合した試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験及びラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。ラットでは 200 mg/kg/日 及びウサギでは 25 mg/kg/日 の最高用量まで投与したいずれの試験においても、雄及び雌の生殖機能又は催奇形性に関する毒性作用は認められなかった。一方、初回に実施の 1 日 1 回経口投与したラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、ラコサミド投与群全群で平均妊娠期間が有意に延長し、母体に対する毒性用量である 200 mg/kg/日 の用量で以下の発生毒性が認められた。すなわち、死産児数及び周産期における死亡児数の増加傾向、生存同腹児数の減少及び児動物体重の減少が認められた。出生児における所見は、母体に対する毒性作用及び哺育行動の減少によりもたらされた二次的なものと考えられた。第 2 世代 (F₂) 動物には明らかな変化は認められなかった。

ウサギの用量設定試験において、母体の毒性用量（50 mg/kg/日）で胎児体重の軽度な減少がみられたが、その原因はこの群の同腹児数の増加及び母体にみられた毒性に起因するもので、被験物質との関連性は考えられなかった。

また、米国食品医薬品局（FDA）の要求によりヒトの曝露パターンと類似する投与法として、2回目に実施した1日2回経口投与によるラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.3 報告書番号 NCD 2103、表 2.6.7.14B）を実施した。ラコサミドの 50、100 及び 200 mg/kg/日を約 10 時間間隔で 1 日 2 回に分けて、経口投与した。200 mg/kg/日群では F₀ 母体の死亡数又は瀕死期動物数が増加し、100 及び 200 mg/kg/日群で体重、体重増加量及び摂餌量の減少がみられ、F₀ 母体の一般毒性に関する無毒性量は 50 mg/kg/日と考えられた。F₁ 出生児の発育又は一般毒性に関する無毒性量及び行動神経学的評価に関する無毒性量はいずれも 100 mg/kg/日と考えられた。F₁ 出生児の雄及び雌の一般毒性に関する無毒性量は、200 mg/kg/日群でみられた体重減少に基づいて 100 mg/kg/日と考えられた。いずれの投与群でも生殖試験成績に影響はみられず、F₁ 出生児の生殖毒性及び F₂ 出生児発育に関する無毒性量は 200 mg/kg/日と考えられた。

ラコサミドの幼若ラットの毒性試験では、出生後 7 日から 6 週間投与した。90 mg/kg/日以上以上の群で肝臓パラメータの上昇が認められた。180 mg/kg/日群で体重減少がみられ、用量制限因子と考えられた。高用量群（180 mg/kg/日群）で軽度な発育遅延みられたが、体重の減少を除き、全ての所見は 4 週間の回復期間内に完全に回復した。ラコサミドの同一の用量では、成熟動物に比較して幼若動物では初期に非常に高い全身曝露量となるにも関わらず、特記すべき一般状態の変化はより高い用量でしかみられず、肝臓重量の増加も認められなかったことから、幼若動物ではラコサミド投与による影響は成熟動物に比較して少ないと考えられた。聴覚機能検査、Morris の水迷路による学習及び記憶検査、握力検査、自発運動量測定検査、観察による神経学的スクリーニング検査、剖検及び病理組織学的検査の結果では被験物質投与による変化は認められなかった。オープンフィールド試験で抗不安様作用が中間用量群及び高用量群（90 及び 180 mg/kg/日群）で認められた。性成熟後の雌雄動物のサブグループで生殖機能を評価したところ、被験物質投与による変化は認められなかった。幼若動物及びその発育に関する無毒性量は 90 mg/kg/日並びに出生児の生殖及び早期の胚発育に関する無毒性量は 180 mg/kg/日と考えられた。

ラコサミドの幼若ビーグル犬の毒性試験では、33 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（4.2.3.5.4.4 報告書番号 LPT 20615、表 2.6.7.15B）を投与開始時に 7～8 週齢の動物を用いて実施した（2.6.6.6（4）4）項）。用量設定試験（4.2.3.5.4.3、報告書番号 LPT 20614/06、表 2.6.7.15）に基づいて、幼若ビーグル犬（雌雄各 4 例/群）に 0 mg/kg/日（カプセル）、ラコサミド 3、10、25/30/35 mg/kg/日 [25 mg/kg/日群で毒性（一般状態の変化）が弱かったことから、2 週以降で 30 mg/kg/日に、更に、投与 60 日以降に 35 mg/kg/日に増量した] の 4 群にカプセルを用いて 1 日 1 回経口投与した。更に、50/60/70 mg/kg/日 [50 mg/kg/日群で毒性（一般状態の変化）が弱かったことから、2 週以降で 60 mg/kg/日に、更に、投与 60 日以降に 70 mg/kg/日に増量した] の最高用量群では 25/30/35 mg/kg を 1 日 2 回、10 時間間隔でカプセルを用いて経口投与した。死亡した動物は認められなかった。ラコサミドの 3 mg/kg/日群では全身毒性を示す被験物質に関連した一般状態の変化はみられず、10 mg/kg/日群では嘔吐、側臥位、けいれん、振戦、頭部反転動作又は流涎が、極く少数例に単日のみに認められた。それらの症状の程度が弱いこと及び発現率が低いことから、これらの所見は毒性とは考えなかった。25/30/35 又は 50/60/70 mg/kg/日群の主要な行動変化（高頻度）として、強直性けいれん、嘔吐、側臥位、歯肉蒼白、流涎、失調歩行、振戦、頭部反転動作、脱糞、排尿及び異常発声が認められた。体重、体重増加量、摂餌量、摂水量、血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、眼科学的検査の結果、剖検、器官重量、発育パラメータ、骨評価及び病理組織学的検査

結果には被験物質に関連した変化は認められなかった。以上のことから、一般状態に基づく幼若ビーグル犬の無毒性量は 10 mg/kg/日、発達パラメータ（神経発達パラメータを含む）に基づく幼若ビーグル犬の無毒性量は 50/60/70 mg/kg/日と考えられた。

ラコサミドの局所刺激性試験における忍容性は良好で、溶血性及びウサギにおける皮膚刺激作用は認められなかった（2.6.6.7 項）。ウサギを用いた急性の眼粘膜刺激性試験において、ラコサミドを局所投与した結果では「眼に刺激性あり（グレにード 1）」に分類された（2.6.6.7 (4) 項）。

ラコサミドの免疫毒性を反復投与毒性試験で検討し、更に、モルモットを用いた皮膚感作性試験及びマウスを用いたヒツジ赤血球に対する免疫グロブリン M (IgM) 及び免疫グロブリン G (IgG) の反応性を調べた免疫毒性試験により検討したところ、影響は認められなかった（2.6.6.8 (2) 1 項）。

ラコサミドの依存性を評価するために、ラットにおける薬物弁別試験（参考 4.2.3.7.4.1 報告書番号 05.237/5、表 2.6.7.17、腹腔内投与、2.6.6.8 (4) 1 項）、条件付け場所嗜好性試験（4.2.3.7.4.2 報告書番号 05.122/6、表 2.6.7.17、経口投与、2.6.6.8 (4) 2 項）及び自己投与によるパラダイムを用いた乱用潜在性試験（参考 4.2.3.7.4.3 報告書番号 05.673/4、表 2.6.7.17、静脈内投与、2.6.6.8 (4) 3 項）により検討したところ、依存性を示唆する作用は認められなかった。また、ラット及びイヌの反復経口投与毒性試験の事後分析では、ラコサミドの長期投与によるタキフィラキシーの兆候はみられず、休薬に伴う行動の変化又は身体的依存性は認められなかった（2.6.6.8 (4) 4 項）。

ラコサミド及びその主要代謝物（O-脱メチル体、SPM 12809）は 290～700 nm における UV-B、UV-A 及び可視光に吸収を持たず、組織のメラニンとの顕著な結合はないことから、光毒性を考慮する必要はない（2.6.6.8 (6) 1 項）。

安全域は動物試験における無毒性量又は最大耐量における最高血漿中濃度（ C_{max} ）及びヒト（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）とのそれぞれ比較により算出した（表 2.6.6.10-1 及び表 2.6.6.10-2）。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

ラコサミドの単回投与毒性試験を、マウス及びラットを用いた経口投与及び静脈内投与により、イヌでは経口投与により実施した。また、イヌでは、経口投与及び静脈内投与による最大耐量試験の試験結果も用いて評価した。

(1) マウスを用いた単回投与毒性試験

1) マウスを用いた単回経口投与毒性試験(4.2.3.1.1 報告書番号 LPT 13121/00、表 2.6.7.5)

CD-1 マウス (1 群雌雄各 3 例) にラコサミド 31.6、100、316 及び 464 mg/kg を単回経口投与し、投与後、14 日間観察した。

おおよその LD₅₀ 値は 383 mg/kg であった。100 mg/kg 以上の群では、一般状態の変化として運動性低下、振戦、運動失調、散瞳、呼吸困難及び筋緊張亢進が認められた。加えて、316 mg/kg 群では強直性けいれん及び腹臥位が認められた。464 mg/kg 群では投与後 2 時間以内に全例が死亡した。肝臓及び腎臓の器官重量、剖検並びに病理組織学的検査の結果に被験物質に関連した変化は認められなかった。

ラコサミドの曝露量は 316 及び 464 mg/kg をそれぞれ投与した雌の 1 群 3 例のサテライト動物の血漿サンプルを用いて確認した。

2) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.2 報告書番号 LPT 17963/04、表 2.6.7.5)

CD-1 マウス (1 群雌雄各 3 例) にラコサミド 10、31.6、100 及び 316 mg/kg を静脈内 (急速) 投与し、投与後、14 日間観察した。

おおよその LD₅₀ 値は 178 mg/kg であった。31.6 mg/kg 以上の群では、一般状態の変化として運動性低下、運動失調及び呼吸困難が認められた。100 mg/kg 群では、一般状態の変化は更に強くみられ、加えて、筋緊張の低下、振戦、間代性けいれん及び腹臥位が認められた。全ての一般状態の変化の開始時期、強さ及び持続期間について用量依存性が認められた。全ての場合において、これらの一般状態の変化は投与後 24 時間以内に正常に復した。316 mg/kg 群では全例が投与後 15 分以内に死亡した。死亡する直前には、呼吸困難、間代性けいれん及び側臥位が認められた。剖検では被験物質投与に関連した所見は認められなかった。

(2) ラットを用いた単回投与毒性試験

1) ラットを用いた単回経口投与毒性試験(4.2.3.1.3 報告書番号 LPT 17964/04、表 2.6.7.5)

Sprague-Dawley (SD) ラット (1 群雌雄各 3 例) にラコサミド 31.6、100、316 及び 464 mg/kg を経口投与し、投与後、14 日間観察した。

おおよその LD₅₀ 値は 253 mg/kg であった。100 mg/kg 以上の群では、一般状態の変化として運動性低下、運動失調、呼吸困難、筋緊張の低下及び側臥位 (雄 1 例) が認められた。316 mg/kg 群では呼吸困難及び筋緊張の低下が更に強くみられ、加えて、間代性けいれん、側臥位及び体重増加量の軽度な減少が認められた。全ての一般状態の変化の開始時期、強さ及び持続期間について用量依存性が認められた。これらの一般状態の変化は投与後 24 時間以内に正常に復した。316 mg/kg 群で

は雄ラットの3例中1例及び雌ラットの3例中1例並びに464 mg/kg 群の6例全例が投与後3時間以内に死亡した。剖検では被験物質に関連する変化は認められなかった。

2) ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.4 報告書番号 18566-0-800、表 2.6.7.5)

SD ラットにラコサミド 25、50 及び 100 mg/kg を静脈内（急速）投与し、投与後、15 日間観察した。25 mg/kg 群では雄 2 例、50 及び 100 mg/kg 群では雄を各 5 例用いた。

試験期間中に死亡例は認められなかった。したがって、LD₅₀ 値は > 100 mg/kg であった。50 mg/kg 以上の群で一般状態の変化として、努力性呼吸、正向反射の消失（能力低下）、腹臥位、運動失調、後肢脱力及び軽度な四肢開脚が認められた。100 mg/kg 群では虚脱もみられ、100 mg/kg 群での所見は 50 mg/kg 群に比較して更に強くみられ、より早期に長期間認められた。ほとんどの場合、それらの一般状態の変化は投与後 4 時間以内に正常に回復した。剖検所見として、50 及び 100 mg/kg 群で腎臓の退色及び胃壁無腺部の菲薄化が認められた。

(3) イヌを用いた単回投与毒性試験

1) イヌを用いた単回経口投与毒性試験(参考 4.2.3.1.5 報告書番号 6842-102、表 2.6.7.5)

ビーグル犬（雌雄各 1 例）にラコサミド 15 mg/kg を経口投与し、投与後、3 日間観察した。

投与後 1 及び 2 時間に不活発が認められた。その他の一般状態の変化は投与直後、投与後 0.5 及び 4 時間並びに投与後 2 及び 3 日においても認められなかった。体重増加量及び摂餌量には被験物質投与に関連する変化は認められなかった。また、試験期間中に死亡例は認められなかった。

2) イヌを用いた経口投与による最大耐量 (MTD) 試験 (4.2.3.2.8 報告書番号 6842-103、表 2.6.7.6)

ビーグル犬における反復投与時の最大耐量を決めるために、雌雄各 2 例の同一動物にラコサミド 10 mg/kg を 1 日、20 mg/kg を 4 日及び 40 mg/kg を 7 日にカプセルにより単回経口投与し、続いて、11～15 日に 30 mg/kg/日を 1 日 1 回反復経口投与した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。10 mg/kg の単回投与により、雌 1 例で嘔吐が認められた。20 mg/kg の単回投与により、雄 1 例で嘔吐及び雌 1 例で不活発が認められた。40 mg/kg の単回投与による一般状態の変化として、運動失調、振戦、嘔吐、強膜の充血及び粘液又は変色便が投与後 0.5～2 時間の間に始まり、8 時間以上持続した。続いて 30 mg/kg/日を反復経口投与したときの一般状態の変化として、運動失調、振戦、嘔吐、不活発、側臥位、流涎、努力性呼吸、けいれん、粘液又は液状便、後肢の動き制限、散瞳及び皮膚の蒼白化がみられ、これらの変化は投与後 4～8 時間の間には消失した。

体重、摂餌量、心電図検査 (ECG、30 mg/kg/日)、剖検及び器官重量の結果には被験物質投与による変化は認められなかった。本試験の無毒性量は 20 mg/kg/日であった。これらのデータに基づいて、ビーグル犬における反復経口投与によるラコサミドの最大耐量は、20 及び 30 mg/kg/日の間にあるものと考えられた。概略の致死量は >40 mg/kg と考えられた。

30 mg/kg/日を反復経口投与して、投与 15 日に得られたラコサミドの平均 C_{max} 及び投与後 0 から 24 時間までの曲線下面積 (AUC_{0-24h}) 値はそれぞれ約 36 µg/mL 及び 147 µg·h/mL であった。

3) イヌを用いた静脈内投与による最大耐量(MTD)試験(4.2.3.2.13 報告書番号 6842-100、表 2.6.7.6)

ビーグル犬における反復投与時の最大耐量を決めるために、雌雄各 2 例の同一動物に、ラコサミドを 0.9%生理食塩液に溶解し、1 日に 15 mg/kg を、4 日に 30 mg/kg を、7 日に 22.5 mg/kg を及び 11 日に 5 mg/kg を単回急速静脈内投与し、その後、13～14 日に 22.5 mg/kg/日を、15～17 日に 15 mg/kg/日を 1 日 1 回急速静脈内投与した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。15、30 及び 22.5 mg/kg では、運動失調、不活発、振戦、嘔吐及び流涎が一般状態の変化として認められた。加えて、22.5 及び 30 mg/kg ではけいれん及び虚脱が認められた。体重及び摂餌量は 22.5 (連投試験) 及び 30 mg/kg で減少した。連続投与試験では、前半の 22.5 mg/kg/日投与時に一般状態の変化が強かったため用量を 15 mg/kg/日に減らした結果、一般状態の変化は緩和された。

剖検所見には被験物質に関連する変化は認められず、器官重量にも特記すべき変化はなかった。

無毒性量は 5 mg/kg/日であった。これらのデータに基づいて、ビーグル犬に反復静脈内投与したときの最大耐量は 15 mg/kg/日と考えられた。概略の致死量は>30 mg/kg と考えられた。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びビヌを用いて、ラコサミドの反復経口投与毒性試験をそれぞれ最長 13 週間、26 週間及び 52 週間の投与期間で実施した。ヒトでの臨床投与経路である経口投与を第一選択投与経路として毒性試験を実施した。更に、静脈内投与製剤を用いた臨床試験をサポートする目的で、ラット及びビヌの 14 日間急速静脈内投与毒性試験を行った。

(1) マウスを用いた反復投与毒性試験

1) マウスを用いた反復経口投与毒性試験

i) 重要な試験以外の試験

a) マウスを用いた 2 週間経口投与による用量設定試験 (4.2.3.2.1 報告書番号 LPT 13122/00、表 2.6.7.6)

13 週間投与毒性試験の用量を設定するため、CD-1 マウス（雌雄各 5 例/群）に 0 mg/kg/日（溶媒対照：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）、ラコサミド 30、90 及び 270 mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与して、2 週間投与用量設定試験を実施した。雌雄各 12 例/群の動物をトキシコキネティクス試験用投与群として追加した。

死亡例は認められなかった。90 mg/kg/日群では運動性低下、運動失調及び腹臥位が全例で投与後 10 分より 3～4 時間続いた。270 mg/kg/日では同様な一般状態の変化が数例～全例でみられ、投与後 10 分より 3～4 時間続いた。投与 6 日からは一般状態の変化の持続時間は 2～3 時間に短縮された。270 mg/kg/日群で投与 7～14 日の平均総摂餌量が、雄で約 18%及び雌で約 20%減少（いずれも有意差なし）した。

体重及び肉眼的な剖検所見に被験物質に関連した影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は 30 mg/kg/日であった。この用量の雌雄ではラコサミドの C_{max} が約 16 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-24h} が約 43 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

ii) 重要な試験

a) マウスを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.2 報告書番号 LPT 13123/00、表 2.6.7.7A)

用量設定試験 (4.2.3.2.1 報告書番号 LPT 13122/00、表 2.6.7.6) の結果に基づいて、CD-1 マウス（雌雄各 10 例/群）に 0 mg/kg/日（溶媒対照：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）、ラコサミド 30、60、120 及び 180 mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与して、13 週間投与毒性試験を実施した。雌雄各 18 例/群の動物をトキシコキネティクス試験用投与群として追加した。

180 mg/kg/日群で 2 例が死亡した。雄 1 例は投与 67 日に死亡し、病変として形質細胞増多症と考えられる脾臓の腫大がみられた。他の雌 1 例は投与 84 日に死亡し、胸腺の腫大及び自然発生リンパ腫が認められた。2 例の死因は被験物質投与によるものかあるいは自然発生リンパ腫によるものと考えられた。運動失調が 60 mg/kg/日群の全例で最初の 2 日間にみられ、その後は個々の動物で単発性に認められた。また、振戦及び立毛が個々の動物で単発性に認められた。これらの一般状態の変化はいずれも単発性であったことから、毒性所見とは判断しなかった。120 mg/kg/日以上群で、一般状態の変化として中等度の運動失調、運動性低下、無関心、側臥位又は腹臥位、振戦及び立毛が認められた。器官重量における有意な変化として、30 mg/kg/日群の雄で副腎重量の増加 (60～83%)

並びに 120 及び 180 mg/kg/日群の雄で胸腺重量の減少（34～41%）がみられたが、用量依存性がなく、正常変動範囲内の変化であり、被験物質投与に関連する変化とは考えられなかった。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、眼科学的検査、聴覚機能検査、剖検及び病理組織学的検査の結果には被験物質に関連した変化は認められなかった。

無毒性量は雌雄で 60 mg/kg/日であった。この用量の雌雄ではラコサミドの C_{max} が約 27 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-24h} が約 105 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 9.0（表 2.6.6.10-1）で、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 2.3（表 2.6.6.10-2）であり、暴露量（AUC）比較による安全域は 1.0（表 2.6.6.10-3）であった。

(2) ラットを用いた反復投与毒性試験

1) ラットを用いた反復経口投与毒性試験

i) 重要な試験以外の試験

a) ラットを用いた 1 週間反復経口投与試験（参考 4.2.1.1.1 報告書番号 NO1-NS-4-2311、表 2.6.7.6）

ラコサミドの早期の薬理学的評価の中で、SD ラット（雄 8 例/群）に 0 mg/kg/日（溶媒対照：0.5%メチルセルロース溶液）、ラコサミド 3.9 及び 100 mg/kg/日を投与し、最終投与終了後 1 及び 2 日後に ALT 活性を検査する 1 週間経口投与試験を実施した。

どの用量の群においても ALT 活性の変化を伴う肝毒性は認められなかった。本試験は薬理試験であるため無毒性量は得られなかった。ラコサミドの別の薬理試験において、経口投与による 500 mg/kg/日を超える中程度の毒性用量では、運動失調、異常歩行及び異常姿勢を明確に示すような最小限の運動障害が報告されている。

b) ラットを用いた 30 日間反復経口投与による用量設定試験（参考 4.2.3.2.3 報告書番号 CHV- 148-234、表 2.6.7.6）

SD ラット（雌雄各 10 例/群）に 0 mg/kg/日（溶媒対照：0.5%メチルセルロース溶液）、ラコサミド 10、30、100 及び 300 mg/kg/日を 1 日 1 回投与し、30 日間経口投与用量設定試験を実施した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。300 mg/kg/日群で運動失調、不活発、虚脱及び体温低下が一般状態の変化として認められた。それらの症状は最初の週で最も顕著で、雄よりも雌でより強く認められた。同時に、体重増加量及び摂餌量の減少が一過性に認められた。100 mg/kg/日群の雌で総コレステロールの増加及び 300 mg/kg/日群の雌雄で ALT 及び ALP の上昇並びに総コレステロールの増加がみられた。雌ではそれぞれ 35、88 及び 38%の上昇又は増加でいずれも有意な変化であったが、雄ではそれぞれ 16、22 及び 1%の上昇又は増加で、有意な変化ではなかった。300 mg/kg/日群の雌雄で肝臓の実重量並びに体重比重量及び脳比重量が増加し、いずれも有意な変化であった。なお、肝臓実重量は雄で 23%、雌で 20%の増加であった。病理組織学的検査の結果には被験物質に関連した変化は認められなかった。

以上より、本試験の無毒性量は雌で 30 mg/kg/日、雄で 100 mg/kg/日であった。

c) ラットを用いた追加の4週間反復経口投与による用量設定試験 (4.2.3.2.4 報告書番号 1108-005、表 2.6.7.6)

先に実施したラットの用量設定試験 (参考 4.2.3.2.3 報告書番号 CHV-148-234、表 2.6.7.6) では、死亡はなく、感受性に関する性差が認められたため、ラットにおける反復投与毒性試験及びがん原性試験のための最大耐量を決定するために追加の用量設定試験を実施した。雌のSDラット (10例/群) に0 mg/kg/日 (溶媒対照: 0.5%メチルセルロース溶液)、ラコサミド 100、200 及び 300 mg/kg/日を1日1回経口投与して、4週間投与用量設定試験を実施した。

300 mg/kg/日群で投与1週に2例の動物が死亡し、それらの死因は被験物質投与に基づくものと考えられた。200 mg/kg/日以上群では一般状態の変化として、筋肉弛緩、自発運動低下、正向反射の低下、四肢の開脚、運動失調及び頭部の振とうが認められた。300 mg/kg/日群では、加えて、正向反射の消失、緩徐呼吸及び流涎過剰が認められた。概して、一般状態の変化は投与後1時間に観察され、翌日の投与前には消失した。試験終了時には、体重増加量は300 mg/kg/日群で対照群と比較して40%減少したが、その他の投与群では対照群とほぼ同程度であった。加えて、300 mg/kg/日群の動物において、試験全期間の実摂餌量及び体重比摂餌量はそれぞれ78%及び86%減少した。

以上より、本試験の無毒性量は100 mg/kg/日で、最大耐量は200 mg/kg/日以下であった。

ii) 重要な試験

a) ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.5 報告書番号 148-235-merged、報告書番号 148-235 Drommer-2002、表 2.6.7.7B)

用量設定試験 (4.2.3.2.4 報告書番号 1108-005、表 2.6.7.6) に基づいて、SDラット (雌雄各15例/群) に0 mg/kg/日 (溶媒対照: 0.5%メチルセルロース溶液)、ラコサミド 30、100 及び 300 mg/kg/日を1日1回経口投与して、13週間投与毒性試験を実施した。ラコサミド投与群について雌雄各18例/群の動物をトキシコキネティクス試験用として追加した。

投与開始週に300 mg/kg/日群の雌15例中4例が死亡したため、動物を追加した。投与開始週に続き、雌5例が死亡した (2週に2例、3週に2例、11週に1例)。死亡する前に呼吸困難及び多呼吸がみられ、剖検所見として3例で暗色の肺及び1例でまだら斑の肺が認められた。しかしながら、死因は剖検及び病理組織学的検査によっても明らかではなかった。死亡9例いずれについても死因は不明であるが、11週目の雌の死亡例では肺に異物反応が認められたことから、経口投与の誤投与による可能性が考えられ、他の8例はラコサミド投与に関連している可能性が考えられる。300 mg/kg/日群で一般状態の変化として、運動失調、不活発、虚脱、呼吸困難、多呼吸、けいれん (雌) 及び体温低下 (雌) が認められた。また、300 mg/kg/日群の雄で1週に体重増加量及び雌雄で摂餌量の有意な減少が対照群と比較して認められたが、継続的な変化ではなかった。

尿検査では、ラコサミドの利尿作用として尿排泄量の増加及びそれに随伴する尿溶質の希釈が (尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム及びカリウム濃度の減少)、雌の30 mg/kg/日以上群及び雄の100 mg/kg/日以上群で認められた。これらの所見と一致して、血清中の尿素窒素は雌の100 mg/kg/日以上群で減少し、血清中の無機リンは300 mg/kg/日群の雌雄で増加した。300 mg/kg/日群の雄のみで血清中クロライドの有意な減少がみられ、100 mg/kg/日群の雌及び300 mg/kg/日群の雄で血漿中のカルシウム濃度の有意な増加が認められた。血液学的検査では300 mg/kg/日群の雄で平均赤血球容積及び雌で分葉核好中球並びに100 mg/kg/日群の雌及び300 mg/kg/日群の雌雄で平均赤血球ヘモグロビンに有意な増加が認められた。平均腎臓重量の増加が300 mg/kg/日群の雌で認められ、

この変化は利尿作用に関連している可能性も考えられたが、関連する病理組織学的所見は認められなかった。

更に、有意で用量依存性のある肝臓重量の増加は 30 mg/kg/日以上 の群で認められた。体重比重量に基づく割合は、30、100 及び 300 mg/kg/日 群の雄でそれぞれ 6.6、14.6 及び 21.4% の増加、雌でそれぞれ 8.5、22.0 及び 44.3% の増加であった。これらの変化に伴って、血清 ALP 活性の上昇

(100 mg/kg/日以上 の群)、血清 ALT 活性の上昇 (100 mg/kg/日以上 の群の雌及び 300 mg/kg/日 群の雄) 及び血清総コレステロール及び中性脂肪の増加 (100 mg/kg/日以上 の群の雌) が認められた。一方、関連する病理組織学的所見は認められなかった。30 及び 100 mg/kg/日 群の雌で有意なアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の低下がみられたが、用量依存性が認められなかったことから、偶発性的変化と考えられた。肝臓重量の増加が肝細胞の肥大か過形成かを確認するために、電子顕微鏡検査を行った (4.2.3.2.5 報告書番号 148-235 Drommer-2002、表 2.6.7.7B)。300 mg/kg/日 群の雌ラットにおける所見では、細胞質内の粗面小胞体及びミトコンドリアの増生を伴う肝細胞の肥大が認められ、それらの変化は被験物質投与に関連していると考えられた。一方、肝細胞又は肝細胞内小器官には変性変化は認められなかった。そのため、これらの変化は細胞毒性による変性作用の兆候とは考えられず、毒性学的意義が低い所見と考えられた。

300 mg/kg/日 群の雌雄で認められた被験物質投与に関連した平均副腎重量の増加は、ラコサミドの過度の薬理作用に伴うストレスを反映したものかもしれない。器官実重量におけるその他 (脾臓、心臓、下垂体) の有意な変化は被験物質投与に関連するとは考えられず、剖検時の平均体重が対照群の体重に比較してより高かったことに関連していると考えられた。特に脾臓及び心臓の器官実重量に用量依存性がなく、脾臓、心臓及び下垂体の比重量に有意な変化は認められず、病理組織学的な変化はみられなかった。

眼科学的検査、剖検及び病理組織学的検査の結果には被験物質に関連した変化は認められなかった。

無毒性量は雌雄で 100 mg/kg/日 であった。この 100 mg/kg/日 における投与初日のラコサミドの平均 C_{max} 及び 0 時間から無限時間までの曲線下面積 (AUC_{0-inf}) の値はそれぞれ 22 $\mu\text{g/mL}$ 及び 150 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。投与期間の終了時 (投与 91 日) の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の値は、雄で軽度が高く、雌で中程度に高い傾向がみられた (C_{max} : 雄 27.0 及び雌 36.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-inf} : 雄 172 及び雌 229 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)。無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は雌雄共に 15.0 (表 2.6.6.10-1) であり、それぞれの C_{max} の比較による安全域は雄で 2.3 及び雌で 3.0 (表 2.6.6.10-2) であり、暴露量 (AUC) 比較による安全域は雄で 1.6 及び雌で 2.2 (表 2.6.6.10-3) であった。

b) ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2.6 報告書番号 LPT 13227/00、表 2.6.7.7C)

用量設定試験 (4.2.3.2.4 報告書番号 1108-005、表 2.6.7.6) 及び 13 週間投与毒性試験 (4.2.3.2.5 報告書番号 148-235-merged、表 2.6.7.7B) に基づいて、SD ラット (雌雄各 20 例/群) に 0 mg/kg/日 (溶媒対照: 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液)、ラコサミド 30、90 及び 180 mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与し、26 週間投与毒性試験を実施した。更に、26 週間投与後に 4 週間の回復期間による回復性の検討を実施した (雌雄各 5 例/群)。加えて、ラコサミド投与群について雌雄各 10 例/群の動物をトキシコキネティクス試験用として追加した。

総計 200 例の動物のうち、3 例に早期死亡が認められた。対照群の雌 1 例が投与 178 日の採血中に死亡した。この死亡はエーテル麻酔に関連すると考えられた。更に、30 mg/kg/日 群の雌 1 例及び

180 mg/kg/日群の雄 1 例は、それぞれ投与 163 及び 147 日に死亡した。30 mg/kg/日群の雌の剖検では、胸腺及び肝臓に腫瘍様の組織の肥大が認められたが、自然発生リンパ腫と診断され、被験物質投与とは関連しないものと考えられた。180 mg/kg/日群の雄の死亡は被験物質投与との関連性が考えられたが、一般状態の変化、剖検及び病理組織学的検査による所見には死亡原因をみいだせなかった。投与過誤の兆候又はその他の健康状態の悪化もみられなかった。180 mg/kg/日群で一般状態の変化として流涎の増加、運動性低下、無関心、腹臥位又は側臥位、被毛の粗剛及び筋緊張亢進が認められた。一般状態の変化は投与後 15～20 分で発現し、運動性低下のように数時間続くものや、流涎のように 24 時間まで続くものも認められた。特に、運動性低下及び無関心のような一般状態の変化は、ラコサミドの最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) の範囲内にピークが認められた。90 及び 180 mg/kg/日群の雄ラットで軽微で用量依存性のある体重減少がみられ、投与終了時の 180 mg/kg/日群では 7%程度の減少であった。更に、摂餌量の減少が 180 mg/kg/日群の雌に認められた。

180 mg/kg/日群で血清コレステロールの増加がみられ、雄の投与 13 及び 26 週ではそれぞれ 29 及び 20% (有意差なし)、雌の投与 13 及び 26 週ではそれぞれ 41 及び 25% (いずれも有意差あり)、ALT 活性の上昇が雄の投与 13 及び 26 週ではそれぞれ 22 及び 9.5% (有意差なし)、雌の投与 13 及び 26 週ではそれぞれ 43 及び 30%であった (13 週では有意差あり、26 週では有意差なし)。180 mg/kg/日群の雌で肝臓の体重比重量及び脳比重量は対照群と比較してそれぞれ 13.3 及び 14.8%の有意な増加が認められた。それらの変化は中等度の増加であったが、4 週間の回復期間により完全に回復した。また、剖検及び病理組織学的検査の結果には変化はみられず、AST、ALP 及び乳酸脱水素酵素 (LDH) の各酵素にも変化は認められないことから、肝臓に関連する変化は毒性学的意義が低い所見と考えられた。

上述した所見に加えて、利尿作用に似た作用が特に雌の 180 mg/kg/日群で認められた。投与 26 週で 180 mg/kg/日群の雄及び雌で尿量の増加がそれぞれ 12 及び 87% (有意差なし) で認められた。投与 26 週で 90 及び 180 mg/kg/日群の雌で軽度で有意な尿比重の減少が認められた。180 mg/kg/日群の雌で摂水量が投与 6 週で対照群に比較して一時的に 21%増加した。

血液学的検査、眼科学的検査、聴覚機能検査、剖検及び病理組織学的検査の結果には被験物質投与による変化は認められなかった。投与 13 週に 180 mg/kg/日群の雄で平均赤血球血色素濃度 (MCHC) が有意に増加したが、正常範囲内の変化と考えられた。

全ての所見は 4 週間の回復期間終了時までには消失し、完全に可逆性変化であった。

無毒性量は雌雄で 90 mg/kg/日であった。この 90 mg/kg/日における投与初日のラコサミドの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の中央値は、反復経口投与後である投与 91 日及び投与終了時 (182 日) の値よりもわずかに高い傾向が認められ、性差については雌の方がわずかに雄より高い曝露量を示した。無毒性量における雌雄及び全ての採血日より得られた C_{max} 及び AUC_{0-24h} の中央値の平均値はそれぞれ 26 $\mu\text{g/mL}$ 及び 299 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 13.5 (表 2.6.6.10-1) であり、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 2.2 (表 2.6.6.10-2) であり、曝露量 (AUC) 比較による安全域は 2.8 (表 2.6.6.10-3) であった。

2) ラットを用いた反復静脈内投与毒性試験

i) 重要な試験

a) ラットを用いた2週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.7 報告書番号 6842-101、表 2.6.7.7D)

SD ラット（雌雄各 10 例／群）に 0 mg/kg/日（溶媒対照：0.9%生理食塩液）、ラコサミド 12.5、25 及び 50 mg/kg/日を設定し、1 日 1 回急速尾静脈内投与して、2 週間（15 日間）投与毒性試験を実施した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。50 mg/kg/日群で中等度～重度の不活発及び運動失調がみられ、各投与日の投与後 30 分以内に発現した。雌では雄よりも強く影響を受けた。体重増加量の有意な減少が 25 mg/kg/日群の雌及び 50 mg/kg/日群の雌雄で認められた。投与終了時において、50 mg/kg/日群の雄及び雌の体重ではそれぞれ 6.8 及び 6.9%の有意な減少が認められた。更に、雌の平均摂餌量は対照群と比較して、25 及び 50 mg/kg/日群でそれぞれ 8.2 及び 10.9%と有意に減少した。

50 mg/kg/日群の雌でみられた血清尿素窒素の減少は、おそらく主として体重及び体重増加量の減少と摂餌量の減少が原因と考えられる。

25 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌雄で、ALP 活性の軽度な上昇がみられたが、関連した病理組織学的な変化は認められなかった。

利尿作用について、50 mg/kg/日群の雄及び雌で尿量の有意な増加がみられ、それぞれ対照群に比較して 147 及び 302%の増加がみられた。25 mg/kg/日群の雌では尿量に有意差はなかったものの、対照群に比較して 61%の増加が認められた。これらの群では尿溶質であるカリウム、ナトリウム、クレアチニン及び尿素窒素の濃度減少を伴っていた。尿比重の低値傾向は 50 mg/kg/日群の希釈された多尿の所見を支持するものの、関連した腎臓の病理組織学的な変化は認められなかった。

50 mg/kg/日群でみられた赤血球数（雌のみ有意な増加）、ヘモグロビン量（雌のみ増加傾向）、ヘマトクリット値（雌のみ増加傾向）、血清総たん白質（雌のみ増加傾向）及びグロブリン値（雌のみ有意な増加）の限定的な増加並びにアルブミン／グロブリン（A/G）比の有意な減少は、利尿作用による弱い血液濃縮を反映したものかもしれない。しかしながら、これらの増加は限定的で、背景データの範囲内の変化であった。

器官重量、眼科学的検査、剖検及び病理組織学的検査の結果には被験物質投与による変化は認められなかった。

無毒性量は 25 mg/kg/日であった。無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 3.8 であった（表 2.6.6.10-1）。

(3) イヌを用いた反復投与毒性試験

1) イヌを用いた反復経口投与毒性試験

i) 重要な試験以外の試験

a) イヌを用いた経口投与による最大耐量（MTD）試験 (4.2.3.2.8 報告書番号 6842-103、表 2.6.7.6)

経口投与による最大耐量試験を実施した。その詳細は単回投与試験の項目に記載した (2.6.6.2 (3) 2) 項)。

b) イヌを用いた 2 週間反復経口投与による用量設定試験 (4.2.3.2.9 報告書番号 LPT 13226/00、表 2.6.7.6)

既に実施された毒性試験 (4.2.3.2.8 報告書番号 6842-103、表 2.6.7.6、参考 4.2.3.2.10 報告書番号 98825、表 2.6.7.6) から設定したイヌの反復経口投与毒性試験における高用量を確認するためにビーグル犬を用いた 2 週間経口投与による用量設定試験を実施した。ビーグル犬 (雌雄各 2 例) にラコサミド 24 mg/kg/日の用量でカプセルを用いて 1 日 1 回経口投与した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。24 mg/kg/日群で、一般状態の変化として嘔吐、運動失調、流涎及び著明な強直間代性けいれんが数日間認められた。1 週に摂餌量の減少が認められた。症状は 2 週には弱くなった。体重、排泄物及び摂水量に被験物質に関連する変化は認められなかった。

以上より、本試験の無毒性量は 24 mg/kg/日未満であった。

c) イヌを用いた 30 日間反復経口投与による用量設定試験 (参考 4.2.3.2.10 報告書番号 98825、表 2.6.7.6)

ビーグル犬 (雌雄各 4 例/群) に 0 mg/kg/日 (ゼラチンカプセル)、ラコサミド 6、12 及び 24 mg/kg/日をカプセルにより 1 日 1 回投与する 30 日間経口投与用量設定試験を実施した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。24 mg/kg/日群において、一般状態の変化として嘔吐、流涎、嗜眠、不穏、後弓反張、努力性呼吸又は多呼吸、振戦、後肢の協調不足、側臥位及び異常発声が認められた。雌雄において、一般状態の変化の強さ又は頻度に関して被験物質に対する感受性に幅があり、概して、雄は雌よりも影響を受け易いと考えられた。一般状態の変化は投与直後～2 時間までに発現し、3 時間まで持続した。一般状態の変化の発現頻度は投与 14 日以降、低下する傾向が認められた。全ての心電図パラメータは正常範囲内の変動であり、心毒性を示唆する変化は認められなかった。しかしながら、投与前値と投与 4 週の値を比較すると、後方で心拍数の増加傾向が認められた。

体重、摂餌量、眼科学的検査の結果、血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、器官重量、剖検及び病理組織学的検査の結果には被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

無毒性量は雌雄で 12 mg/kg/日であった。この 12 mg/kg/日群の投与初日におけるラコサミドの平均 C_{max} 及び AUC_{0-inf} 値は、それぞれ 12 $\mu\text{g/mL}$ 及び 45 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。投与終了時である投与 22 日に得られたこれらの値は投与初日よりわずかに高く、 C_{max} が 14 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-inf} が 50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

ii) 重要な試験

a) イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2.11 報告書番号 98865、表 2.6.7.7E)

最大耐量試験及び 4 週間投与用量設定試験 (4.2.3.2.8 報告書番号 6842-103、表 2.6.7.6、参考 4.2.3.2.10 報告書番号 98825、表 2.6.7.6) に基づいて、ビーグル犬 (雌雄各 4 例/群) に 0 mg/kg/日 (ゼラチンカプセル)、ラコサミド 6、12 及び 24 mg/kg/日をカプセルにより 1 日 1 回投与する 13 週間反復経口投与毒性試験を実施した。

12 mg/kg/日群の雄 1 例を投与 65 日に瀕死状態により安楽殺した。この動物は大網に未分化肉腫が認められた。12 mg/kg/日群で単独で発生し、その他の試験の動物では腫瘍の発生はなく、この種の腫瘍は若いイヌでの発生が報告されていること等から、今回の腫瘍発生は自然発生によるもので、偶発的であり、被験物質との関連性はないと考えられた。一般状態の変化の発生率又は強さに明らかな性差は認められなかった。しかしながら、24 mg/kg/日群の雌雄において、被験物質投与に対する高感受性の動物が雌雄各 4 例中雌雄各 1 例にみられる一方で、その他の動物では被験物質の反復経口投与によっても一般状態の変化が認められないこともあった。24 mg/kg/日群では、一般状態の変化として嘔吐、流涎、嗜眠、無関心、不穏、後弓反張、努力性呼吸、振戦、運動失調又は協調性喪失、後肢脱力、側臥位、休息姿勢の維持、異常発声及びふるえが認められた。これらの一般状態の変化の開始時間は様々で、投与後 2~3 時間で消失した。一般状態の変化の発現頻度は投与 14 日以降では減少した。24 mg/kg/日群の雌ではその他の群と比較して、体重増加量及び摂餌量の軽度な減少が認められた。

血液学的検査及び血液生化学的検査の多くのパラメータ並びに尿量が、投与前値と比較して有意な変化を示した。しかしながら、これらの変化は対照群にも認められ、用量との明確な関連性はなく、使用した動物の年齢及び性別の正常範囲内にあることから、これらの変化はいずれも被験物質とは関連しないものと考えられた。12 mg/kg/日群の雄で甲状腺（副甲状腺を含む）（実重量、体重比重量及び脳比重量）及び前立腺（体重比重量及び脳比重量）並びに 6 mg/kg/日群の雄で脳下垂体（脳比重量）の有意な増加が認められた。6 及び 24 mg/kg/日群の雌で甲状腺（副甲状腺を含む）の（体重比重量）の有意な減少が認められた。これらの変化には、関連する病理組織学的な変化及び用量依存性が明らかではなく、偶発的で被験物質との関連性はないものと考えられた。また、12 mg/kg/日群の雄で投与前値と比較して心拍数の有意な増加がみられたが、用量依存性がないことより、この変化は偶発的で、被験物質との関連性はないと考えられた。

眼科学的検査、心電図検査、剖検及び病理組織学的検査の結果には被験物質による変化は認められなかった。

無毒性量は 12 mg/kg/日であった。この 12 mg/kg/日の投与初日における C_{max} 及び AUC_{0-8h} の値は、それぞれ約 16 $\mu\text{g/mL}$ 及び 31 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。投与終了時（投与 86 日）の C_{max} は約 16 $\mu\text{g/mL}$ で初回投与時の値と類似していたが、 AUC_{0-24h} は約 47 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ で、おおよそ 50%高い値を示した。曲線下面積（AUC）値の個体変動は大きいものであった。この差異は本試験で設定した 8 時間までの限られた採血ポイントが影響しているかもしれない。

無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 1.8（表 2.6.6.10-1）であり、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 1.3（表 2.6.6.10-2）であり、暴露量（AUC）比較による安全域は 0.4（表 2.6.6.10-3）であった。

b) イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（4.2.3.2.12 報告書番号 LPT 13196/00、表 2.6.7.7F）

2 週間用量設定試験（4.2.3.2.9 報告書番号 LPT 13226/00、表 2.6.7.6）の結果に基づいて、ビーグル犬（雌雄各 5 例/群）に 0 mg/kg/日（ゼラチンカプセル）、ラコサミド 5、10 及び 20/25 mg/kg/日（最初の 5 週間は 20 mg/kg/日で投与したが、全身毒性が非常に弱かったため、投与 6 週に 25 mg/kg/日に増量した）をカプセルにより 1 日 1 回投与する 52 週間経口投与毒性試験を実施した。更に、雌雄各 2 例/群の動物を追加して、トキシコキネティクス試験及び 52 週間投与後 4 週間休薬したときの回復性について評価した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。20/25 mg/kg/日群では、20 mg/kg/日を投与したときに、一般状態の変化として嘔吐、強直間代性けいれん、鎮静、運動失調、腹臥位及び側臥位が認められた。25 mg/kg/日に増量した後の数日間、より多くの動物で作用がみられ、より顕著に発現頻度も増加し、前述した一般状態の変化に加え、運動性低下、振戦、流涎、脱糞量の増加及び異常発声も認められた。概して、一般状態の変化は投与後 5～60 分の C_{max} で始まり、2 時間までに終了したが、流涎は 24 時間まで継続した。

10 及び 20/25 mg/kg/日群の雌では投与 1 日の末梢動脈収縮期血圧は用量反応的に有意に減少し ($p \leq 0.01$)、20/25 mg/kg/日群の雌では投与 13 週までの間、有意な減少が認められた。対照群の値又は投与前値と比較して、10 mg/kg/日以上群で 13～37%の範囲の減少であった。一方、雄では 20/25 mg/kg/日まで被験物質投与に関連する血圧の変化はみられなかった（雄の血圧は単発性に有意な変化が認められるものの、増減の方向性が一貫せず、用量依存性がないか、あるいは投与前にもみられる変化であった）。

心拍数は 20/25 mg/kg/日群の雌雄で、雄の投与 1 日のみを除き、投与 1 日、3 日、13 週、26 週、39 週及び 52 週の投与後 2 時間にわずかな増加が認められた。対照群との差異は 7～36%あったが、有意差は認められなかった。4 週間の休薬期間終了後には、心拍数の増加は認められなかった。被験物質投与による ECG 波形、すなわち、P 波、QRS 波、心拍数で補正した QT 間隔 (QTc) 及び PQ 間隔に及ぼす影響は認められなかった。20/25 mg/kg/日群の雌で投与初日のみに QTc の有意な増加がみられたが、対照群の QTc が相対的に低値であったことによるもので、正常範囲内の変化と考えられた。

軽度で有意 ($p \leq 0.01$) な胆汁酸（投与 39 週の 20/25 mg/kg/日群の雌）及び総ビリルビン（投与 13 週の 20/25 mg/kg/日群の雄）の血清中濃度の増加がみられたが、一過性で、片性のみの変化であったことから、いずれの変化も自然発生性変化と考えられた。尿 pH の上昇（5 mg/kg/日群の雌）及び尿量の有意 ($p \leq 0.01$) な増加（試験 52 週の 10 mg/kg/日群の雌）がみられたが、一過性の変化で用量依存性もなく、投与開始前にも認められた変化であるため、被験物質との関連はないと考えられた。

体重又は体重増加量、摂餌量及び摂水量、眼科学的検査の結果、聴覚機能検査の結果、血液学的検査値、骨髓細胞性検査の結果、器官重量、剖検及び病理組織学的検査の結果には雌雄共被験物質に関連した変化は認められなかった。4 週間の休薬期間中及び終了時にも被験物質に関連した変化は認められなかった。

本試験の無毒性量は 10 mg/kg/日であった。この 10 mg/kg/日の投与初日におけるラコサミドの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の中央値は、雌に比較して雄でわずかに高い値を示した (C_{max} は雄で 12.1 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 10.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} は雄で 43.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 35.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった)。反復経口投与後（13 週、39 週及び投与終了時である 52 週）の C_{max} の中央値は雌雄共同様で、約 14 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、 AUC_{0-24h} 値は雌に比較して雄でわずかに高い値を示した（投与 13、39 及び 52 週の AUC_{0-24h} は雄でそれぞれ 43.7、74.1 及び 71.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌でそれぞれ 58.1、49.8 及び 54.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった）。その結果、全身曝露量では反復経口投与後にわずかな増加が認められた。無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は雌雄を合わせて 1.5 (表 2.6.6.10-1) であり、投与終了時の C_{max} 比較による安全域の結果は 1.2 (表 2.6.6.10-2) であり、曝露量 (AUC) 比較による安全域は雄で 0.7 及び雌で 0.5 (表 2.6.6.10-3) であった。

2) イヌを用いた反復静脈内投与毒性試験

i) 重要な試験以外の試験

a) イヌを用いた静脈内投与による最大耐量（MTD）試験（4.2.3.2.13 報告書番号 6842-100、表 2.6.7.6）

静脈内投与による最大耐量試験を実施した。その詳細は単回投与試験の項目に記載した（2.6.6.2 (3) 3）項）。

ii) 重要な試験

a) イヌを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験（参考 4.2.3.2.14 報告書番号 98793、表 2.6.7.7G）

最大耐量試験（4.2.3.2.13 報告書番号 6842-100、表 2.6.7.6）に基づいてビーグル犬（雌雄各 4 例／群）に 0 mg/kg/日（溶媒対照：0.9%生理食塩液）、ラコサミド 4、8 及び 16 mg/kg/日を 1 日 1 回 橈側皮静脈より急速静脈内投与して、2 週間反復静脈内投与毒性試験を実施した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。16 mg/kg/日群で、一般状態の変化として嘔吐、振戦、後肢脱力（雄のみ）が一般状態の変化として認められた。16 mg/kg/日群の雄 1 例では例外的に感受性が高く、加えて、流涎、運動失調、嗜眠、発作及び協調性喪失が数日にわたって認められた。一般状態の変化は投与後約 2 分に始まり、投与後 2 時間以内に回復した。雄は雌よりも影響が強く現れた。

16 mg/kg/日群の尿検査値では、尿量の増加がみられたが有意な変化ではなく、雌雄各 2 例でクレアチニン、ナトリウム、カリウム及びクロライドの尿中濃度低下と尿素窒素の増加を伴っていた。

尿検査値と同様に、血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメータの多くで、投与前値と比較して有意差が認められた。しかしながら、いずれの変化も被験物質に関連しないものと考えられた。13 日の心電図検査で第 2 度房室ブロックと診断された 16 mg/kg/日群の雌 1 例は、投与前の心電図検査の結果では異常はなかった。ビーグル犬ではまれに認められる所見であり、通常、毒性的意義はないと考えられる¹⁻³⁾。しかしながら、心臓伝導における作用はラコサミドの作用機序（2.4.2.1 (2) 項）から予測されており、心臓血管系作用は安全性薬理試験（2.4.2.3 (2) 項）及び臨床試験

（5.3.4.1.1 報告書番号 SP640）で認められていることから、第 2 度房室ブロックの単発性の発生について被験物質の関与を完全に除外することはできない。投与部位の赤色変化は全例で片側又は両側性に認められ、病理組織学的検査では出血が認められた。発現頻度及び強さは各群間で同程度であることから、反復静脈穿刺による機械的外傷に関連するものと考えられた。

体重、摂餌量、眼科学的検査の結果、器官重量、剖検及び病理組織学的検査の結果には被験物質に関連する変化は認められなかった。

本試験の無毒性量は 8 mg/kg/日であった。この 8 mg/kg/日におけるラコサミドの C_{max} 及び AUC 値はそれぞれ 13 µg/mL 及び 48 µg·h/mL であった。ラコサミドの C_{max} 及び AUC 値は初回投与時及び反復静脈内投与時でも同様であり、明らかな性差は認められなかった。無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 1.2（表 2.6.6.10-1）であり、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 1.1（表 2.6.6.10-2）であり、暴露量（AUC）比較による安全域は 0.5（表 2.6.6.10-3）であった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

ラコサミドの遺伝毒性あるいは変異原性に関する 5 試験 (*in vitro* 3 試験、*in vivo* 2 試験) を実施した。*In vitro* ラットの肝臓ミクロソームで O-脱メチル体である SPM 12809 が生成することは、*in vitro* 代謝試験の結果から明らかになっている (2.6.4.5 (1) 項)。したがって、ラットの肝ホモジネートミトコンドリア亜分画 (S9) mix で代謝活性化した後の遺伝毒性又は変異原性の *in vitro* 試験系の中には、ラコサミドと同様にその主要代謝物が存在している。

(1) *In vitro* 試験

1) 微生物復帰突然変異試験

i) ラット S9 mix を用いた代謝活性化法による Ames 試験 (4.2.3.3.1.1 報告書番号 G97BR23.502、表 2.6.7.8A)

Ames 試験において、4 種のネズミチフス菌 (TA 98、TA 100、TA 1535 及び TA 1537) の選択された遺伝子座及び 1 種の大腸菌 (WP2 *uvrA*) のトリプトファン要求性に関わる遺伝子座を用いて復帰突然変異誘発性を検討した。

Aroclor 1254 で誘導したラット肝臓 S9 mix による代謝活性化系の存在下及び非存在下によるプレート法により試験を実施した。ラコサミド 100~5000 µg/plate の 5 用量を設定した。予備的な細胞毒性試験では代謝活性化系非存在下の 5000 µg/plate の用量で、TA98 試験菌株のみで細胞毒性が確認された。沈殿は認められなかった。

陽性対照群 (2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、メチルメタンスルホン酸又は 2-アミノアントラセン) では予想された復帰突然変異を誘発した。ラコサミドは代謝活性化系の存在下及び非存在下に関わらず、いずれの菌株においても遺伝子突然変異誘発作用を示さなかった。

ii) ラット S9 mix を用いた代謝活性化法による Ames 試験 (4.2.3.3.1.2 報告書番号 IPL-R 000603、表 2.6.7.8B)

2 試験目の Ames 試験において、4 種のネズミチフス菌 (TA 98、TA 100、TA 1535 及び TA 1537) の選択された遺伝子座及び 2 種の大腸菌 (WP2 及び WP2 *uvrA*) のトリプトファン要求性に関わる遺伝子座を用いて、ラコサミドの復帰突然変異誘発性を検討した。Aroclor 1254 で誘導したラット肝臓 S9 mix を用いた代謝活性化系の存在下及び非存在下によるプレート法及びプレインキュベーション法により試験を実施した。ラコサミド 15~1500 µg/plate の範囲で 5 用量を設定した。被験物質の溶解性に応じて最高濃度を選択した。1500 µg/plate まで細胞毒性は認められなかった。沈殿は認められなかった。

陽性対照群 (アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、2-ニトロフルオレン、マイトマイシン C、2-アントラミン、ベンゾ[a]ピレン又はカリウムジクロメート) では予想された復帰突然変異を誘発した。ラコサミドは代謝活性化系の存在下及び非存在下に関わらず、いずれの菌株においても遺伝子突然変異誘発作用を示さなかった。

2) *In vitro* 哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験

i) ラット S9 mix を用いた代謝活性化法によるマウスリンフォーマ試験 (4.2.3.3.1.3 報告書番号 G97BR23.704、表 2.6.7.8C)

L5178Y/TK⁺ マウスリンフォーマ細胞のチミジンキナーゼ遺伝子に対するラコサミドの前進突然変異誘発能を調べるために、4 時間曝露試験として代謝活性化系非存在下では 500~4000 µg/mL の濃度で、Aroclor 1254 で誘導したラット肝臓 S9 による代謝活性化系存在下では 1000~5000 µg/mL の濃度を用いて評価した。24 時間曝露試験では、代謝活性化系非存在下で 250~3000 µg/mL の濃度で評価した。

細胞毒性は代謝活性化系非存在下では 2000 µg/mL 以上の濃度でみられ、代謝活性化系存在下では最高濃度の 5000 µg/mL で認められた。陽性対照群 (メチルメタンスルホン酸又は 7, 12 ジメチルベンゾ(a)アントラセン) では予想された前進突然変異原性が認められた。2000 µg/mL 以上の過剰な濃度において、代謝活性化系非存在下での培養では不確かな結果が得られ、代謝活性化系存在下の培養では弱い陽性反応が認められた。陽性反応は現在推奨されている最大量を大きく上回った濃度のみでみられたことから、この弱い作用には毒性学的な意義はないものと考えられる。

(2) *In vivo* 試験

1) マウス赤血球を用いた小核試験 (4.2.3.3.2.1 報告書番号 G97BR23.123、表 2.6.7.9A)

ラコサミドの染色体異常誘発能を評価するために、ICR マウス (雌雄各 5 例/群) に 0 mg/kg (溶媒対照: 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液)、ラコサミド 50、100 及び 200 mg/kg を単回腹腔内投与し、投与 24 時間後 (全群) 及び 48 時間後 (対照群及び 200 mg/kg 群) に骨髓を摘出した。直ちに骨髓塗末標本スライドを作製し、個体当たり 2000 個以上の多染性赤血球を検査した。

200 mg/kg 群で 10 例中 1 例の雌が投与後死亡した。被験物質を投与した全群において、一般状態の変化としてけいれん、虚脱、不規則呼吸、嗜眠及び協調性喪失がみられ、ラコサミドの全身曝露を示す結果と考えられた。総赤血球数に対する多染性赤血球の比率は対照群に比較して、いくつかの被験物質投与群で 5~12% 減少した。マウスに腹腔内投与した場合のラコサミドの全身曝露量は別のトキシコキネティクス試験 (4.2.2.2.3 報告書番号 LPT 13418/00、表 2.6.5.3C) で確認した。

陽性対照群 (シクロホスファミド) では予想された小核を有する多染性赤血球数の増加が認められた。雌雄いずれのマウスにおいても、ラコサミドによる小核を有する多染性赤血球数の有意な増加はみられなかった。したがって、マウスの *in vivo* 小核試験ではラコサミドは陰性と結論づけられた。

2) ラットを用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (4.2.3.3.2.2 報告書番号 IPL-R 000801、表 2.6.7.9B)

In vitro マウスリンフォーマ試験でみられた陽性結果を検証するために、*in vivo* DNA 修復試験を実施した。Fischer ラット雄 3 例/群に 0 mg/kg (溶媒対照: 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液)、ラコサミド 100 及び 200 mg/kg を単回経口投与した。投与後 2~4 時間又は 12~16 時間に肝臓を摘出し、³H-チミジン取り込みを介した放射性同位元素標識法による不定期 DNA 合成を測定するために肝細胞を調製した。

死亡例は認められなかった。ラコサミドの全身曝露を示す結果として、自発運動活性が中等度に減少した。ラコサミドの曝露量はトキシコキネティクス試験によって明らかにした。100 及び 200 mg/kg を投与した結果、投与後 1 時間には血漿中濃度がそれぞれ 27.0 及び 45.8 µg/mL に達した。

陽性対照（2-アセトアミドフルオレン及びジメチルヒドラジン）は予想していた DNA 修復又は遺伝毒性作用を誘発したが、ラコサミドは本試験条件下で DNA 修復又は遺伝毒性作用を誘発しなかった。

2.6.6.5 がん原性試験

マウス及びラットにラコサミドを 104 週間投与してがん原性を評価した。臨床適用経路が経口投与であることから、1 日 1 回経口投与により実施した。用量は、マウスの 13 週間反復経口投与毒性試験、ラットの 30 日間反復経口投与毒性試験、4 週間反復経口投与毒性試験及び 13 週間反復経口投与毒性試験に基づいて、発がん性評価委員会（CAC）の合意の下で設定した。

(1) マウスを用いた経口投与がん原性試験（4.2.3.4.1.1 報告書番号 LPT 13124/00、表 2.6.7.10A）

CD-1 マウス（雌雄各 50 例／群）に 0 mg/kg/日（陰性対照：水道水）、0 mg/kg/日（溶媒対照：0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）、ラコサミドの 20、60 及び 180 mg/kg/日を設定し、1 日 1 回 104 週間経口投与するがん原性試験を実施した。これらの用量は、13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.2 報告書番号 LPT 13123/00、表 2.6.7.7A）に基づいて、CAC（FDA）の合意の下で設定された。ラコサミド群は溶媒対照群と比較し、溶媒対照群は陰性対照群と比較した。ラコサミドの各用量群に対して、マウス雌雄各 15 例／群を追加し、投与 26 週及び投与 52 週にトキシコキネティクス試験用として設定した。

マウス雌雄の投与 104 週間の試験終了時における生存率（34～68%）に被験物質及び溶媒投与による影響は認められなかった。投与 104 週の溶媒対照群の生存率 44%に比較して、60 mg/kg/日群の雄の生存率が 34%とわずかな減少（有意差なし、陰性対照群の範囲内）を示し、一方、20 mg/kg/日群の雌では生存率 68%と増加を示した。しかし、これらの変化は用量反応関係が認められなかったことから、自然発生性変化と考えられた。早期の死亡例及び瀕死期屠殺例において、180 mg/kg/日群の平均生存期間は雄で 7.4 週間（8.7%）、雌で 11.7 週間（14.0%）短縮したが、溶媒対照群に比較して有意（ $p \leq 0.01$ ）ではなかった。180 mg/kg/日群の全例の平均生存期間は雄で 4.6 週間（4.9%）、雌で 3.0 週間（3.2%）短縮したが、溶媒対照群に比較して有意（ $p \leq 0.05$ ）ではなく、平均生存期間に与える影響は軽度と考えられた。180 mg/kg/日群の雌の平均生存期間は陰性対照群の範囲内の変化であった。

60 mg/kg/日以上群の雌雄で、一般状態の変化として運動失調及び運動性低下が認められた。加えて、180 mg/kg/日群の雌雄で腹臥位、間代性けいれん及び振戦が認められた。180 mg/kg/日群の雄では週毎のいくつかの測定時に体重の有意な減少が認められ、104 週間の投与終了時に体重が 10.6% 減少した。週毎の平均体重増加量は溶媒対照群と比較して平均 4.6%減少した。

180 mg/kg/日群の雄で血小板数及び血清クロライドの有意な増加がみられ、180 mg/kg/日群の雌で好酸球数の増加傾向が認められた。これらの変化は一過性で、片性のみの変化で、正常範囲内の変化であったことから、いずれも自然発生性で被験物質との関連性はないものと考えられた。更に、好酸球及びクロライドの対照群の値は正常範囲の下限値であった。

摂餌量、摂水量、眼科学的検査の結果、聴覚機能検査の結果、血液学的検査値、白血球型別百分比、骨髓細胞密度検査値、血液生化学的検査値、剖検及び器官重量の結果には被験物質及び溶媒に関連する変化は認められなかった。

病理組織学的検査では被験物質に関連した腫瘍性又は非腫瘍性病変の増加は認められなかった。本試験の全ての腫瘍性又は非腫瘍性病変はこの系統及び週齢のマウスで通常に認められる変化であった。記録された病変の種類、発症率及び程度は溶媒対照群のマウスに比較して被験物質投与群で増加は認められず、陰性対照群に比較して溶媒対照群でも同様に増加は認められなかった。全例の

10%の病理標本及び全ての腫瘍標本の少なくとも 10%について盲検による相互評価が独立した病理学者によって実施された。試験担当の病理学者と相互評価を実施した病理学者は最終結論に合意した。更に、触知可能になるまでの腫瘍成長の時間の評価では、被験物質投与群と溶媒対照群及び溶媒対照群と陰性対照群との間に差異は認められなかった。

以上の結果より、本試験の最大耐量は 180 mg/kg/日と考えられた。

コンコミタントトキシコキネティクス試験で、投与 26、52 及び 103 週に測定した全身曝露量及び試験期間中の薬物濃度推移に性差は認められなかったが、180 mg/kg/日群の雌でわずかに低い値を示した。

180 mg/kg/日群では C_{max} に基づいた各採血日のラコサミドの平均曝露量は雄で 71 $\mu\text{g/mL}$ 及び雌で 51 $\mu\text{g/mL}$ であった。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}) に基づいた平均曝露量は雄で 268 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び雌で 217 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。最大耐量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は、雌雄で 27.0 (表 2.6.6.10-1) であり、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 5.9/4.3 (雄/雌) (表 2.6.6.10-2) であり、曝露量 (AUC) 比較による安全域は雄で 2.5 及び雌で 2.0 (表 2.6.6.10-3) であった。

血漿サンプルは投与 26、52 及び 103 週の T_{max} 周辺 (投与後 30 分) での陰性対照群及び溶媒対照群からも採血した。ラコサミドの血漿中濃度は陰性対照群及び溶媒対照群の 12 サンプル中 10 サンプルで 1 ng/mL の定量下限未満であった。対照群の 2 例のサンプルでラコサミドの痕跡が検出されたが、データの品質、整合性及び解釈に影響するような桁数ではなく、偶発性と考えられた。

結論として、ラコサミドには毒性用量である 180 mg/kg/日まで、マウスにおけるがん原性は認められなかった。溶媒対照群は、水道水を与えた陰性対照群との比較では、毒性及びがん原性も示さなかった。

(2) ラットを用いた経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.2 報告書番号 LPT 13295/00、表 2.6.7.10B)

SD ラット (雌雄各 50 例/群) に 0 mg/kg/日 (陰性対照 : 水道水)、0 mg/kg/日 (溶媒対照 : 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液)、ラコサミド 40、80 及び 160 mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間経口投与するがん原性試験を実施した。これらの用量は、30 日間反復経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2.3 報告書番号 CHV-148-234、表 2.6.7.6)、4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.4 報告書番号 1108-005、表 2.6.7.6) 及び 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.5 報告書番号 148-235-merged、表 2.6.7.7.B) に基づいて、CAC の合意の下で設定された。最初に投与した 160 mg/kg/日では雌において十分な毒性を発現しなかったため、CAC の合意の下、雌のみ投与 51 週に 180 mg/kg/日に増量したが、毒性兆候が減少したため、更に、投与 74 週に 200 mg/kg/日に増量した (以下、雌のみ 160/180/200 mg/kg/日と記載)。ラコサミド群は溶媒対照群と比較し、溶媒対照群は陰性対照群と比較した。ラットの雌雄各 10 例/群をラコサミド投与群として、投与 26 及び投与 52 週にトキシコキネティクス試験用として設定した。

ラット雌雄の投与 104 週の試験終了時における生存率 (54~74%) に被験物質及び溶媒投与による影響は認められなかった。早期の死亡例又は瀕死期屠殺例において、160 mg/kg/日群の雄ラットの平均生存期間は溶媒対照群に比較して 16.2 週間 (18.9%) 減少し、この群の全例について計算すると溶媒対照群に比較して平均生存期間の差異は 8 週間 (8.2%) 減少したが、有意差は認められなかった。160 mg/kg/日群の雄では週毎のいくつかの測定時に体重の有意な減少がみられ、104 週の投

与終了時における体重では7.9%の減少が認められた。週毎の平均体重増加量は溶媒対照群の平均値と比較して3.8%減少した。全身毒性のさらなる兆候として、雌雄共に腹臥位、間代性けいれん及び運動性低下が認められた。

80 mg/kg/日群の雌雄で、肝臓の実重量の増加（雄；16%、雌；15%、いずれも有意差なし）及び比重量の増加〔雄；20%、有意差（ $p \leq 0.01$ ）あり、雌；10%、有意差なし〕並びにALT活性の上昇〔雄；投与13週29%、有意差なし及び投与39週36%、有意差（ $p \leq 0.05$ ）あり、雌；投与13週25%、有意差なし及び投与39週45%、有意差（ $p \leq 0.01$ ）あり〕が認められた。160 mg/kg/日群の雄で、肝臓の実重量の増加（7%、有意差なし）及び比重量の増加（17%、有意差なし）並びにALT活性の上昇〔投与13週39%、有意差なし及び投与39週54%、有意差（ $p \leq 0.01$ ）あり〕がみられ、160/180/200 mg/kg/日群の雌で、肝臓の実重量の増加（12%、有意差なし）及び比重量の増加〔16%、有意差（ $p \leq 0.01$ ）あり〕並びにALT活性の上昇〔投与13週86%、有意差（ $p \leq 0.01$ ）あり及び投与39週41%、有意差（ $p \leq 0.01$ ）あり〕が認められた。80 mg/kg/日群の雌雄、160 mg/kg/日群の雄及び160/180/200 mg/kg/日群の雌のALT活性は52週から基準域に回復がみられ、極く軽度な上昇となり、有意差は認められなかった。160/180/200 mg/kg/日群の雌で投与13週に総ビリルビンの有意な増加が認められた。ラット肝臓における適応反応との関連性も考えられる。AST、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、ALP及び総コレステロールには変化が認められなかった。

LDH及び中性脂肪を含むその他の血清生化学的検査パラメータ並びにいくつかの血液学的検査パラメータには有意な変化がみられたが、増減の方向性、雌雄に一貫性及び用量依存性もなく、対照群でも発現し、一過性で、正常範囲内であることより、自然発生的及び被験物質に関連しない変化と考えられた。尿検査において、160 mg/kg/日群の雄の投与52週で、有意な比重の増加が認められたが、一過性の変化であった。また、有意なpHの減少がみられたが、溶媒対照群のみの変化であった。

被験物質投与群及び溶媒対照群では摂餌量、摂水量、眼科学的検査の結果、聴覚機能検査の結果、血液学的検査値、白血球型別百分比、骨髓細胞密度検査及び剖検の結果には特記すべき変化は認められなかった。

病理組織学的検査の結果には被験物質投与に関連した腫瘍性又は非腫瘍性病変の増加は認められなかった。本試験でみられた全ての腫瘍性及び非腫瘍性病変は、この系統及び週齢のラットで通常認められる所見である。記録された病変の種類、発症率及び程度は溶媒対照群のラットと比較して被験物質投与群で増加は認められず、陰性対照群と比較して溶媒対照群でも同様に増加は認められなかった。全例の10%の病理標本及び全ての腫瘍標本の少なくとも10%について、盲検による相互評価が独立した病理学者によって実施された。試験担当の病理学者と相互評価を実施した病理学者は最終結論に合意した。更に、触知可能になるまでの腫瘍成長の時間の評価では、被験物質投与群と溶媒対照群及び溶媒対照群と陰性対照群との間に差異は認められなかった。

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

以上の結果より、本試験において雄の最大耐量は 160 mg/kg/日及び雌の最大耐量 160/180/200 mg/kg/日においてがん原性は認められなかった。

コンコミタントトキシコキネティクス試験で、投与 26、52 及び 104 週に測定した全身曝露量及び試験期間中の薬物濃度推移に性差は認められなかった。

用量の増加に伴って C_{max} 及び AUC_{last} は直線的に増加せず、わずかに低いものであった。最高用量である 160 mg/kg/日群の雄及び 160 /180/200 mg/kg/日群の雌の最初の採血日（投与 26 週）（この時点の雌の用量は 160 mg/kg/日）における雌雄のラコサミドの平均曝露量は、 C_{max} が約 53 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{last} は約 587 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の値であった。最大耐量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 24.0（表 2.6.6.10-1）であり、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 4.4（表 2.6.6.10-2）であり、曝露量（AUC）比較による安全域は 5.5（表 2.6.6.10-3）であった。

血漿サンプルは投与 26、52 及び 104 週の T_{max} 周辺（投与後 30 分）での陰性対照群及び溶媒対照群からも採血した。ラコサミドの血漿中濃度は陰性対照群及び溶媒対照群の 42 サンプル中 36 サンプルで 1 ng/mL の定量下限未満であった。対照群のサンプルでラコサミドの痕跡が検出されたが、データの品質、整合性及び解釈に影響するような桁数ではなく、偶発性と考えられた。

結論として、ラコサミドには毒性用量である 160 mg/kg/日（雄）及び 160/180/200 mg/kg/日（雌）の用量まで、ラットにおけるがん原性は認められなかった。溶媒対照群と水道水を与えた陰性対照群の比較では、毒性及びがん原性のいずれも示さなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

ラコサミドのラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験と胚・胎児発生に関する試験を統合した試験、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。更に、ラコサミドのラット及びイヌの幼若動物を用いた毒性試験について実施した。

(1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験と胚・胎児発生に関する試験を統合した試験を実施した。

1) ラットにおける用量設定試験 (4.2.3.5.1.1 報告書番号 1108-003P、表 2.6.7.11)

用量設定試験では、交尾確認した SD ラット (8 例/群) に 0 mg/kg/日 (溶媒対照: 0.5%メチルセルロース溶液)、ラコサミド 100、200 及び 300 mg/kg/日を投与した。動物には妊娠 7~17 日までの 11 日間 1 日 1 回、経口投与した。

試験期間中、死亡例は認められなかった。対照群の 1 例を除き、全例で妊娠していた。100 mg/kg/日以上群の母体で体重増加量及び摂餌量の減少がみられ、胎児体重の軽度な減少も認められた。加えて、200 mg/kg/日以上群の母体で被験物質投与に関連した一般状態の変化として、自発運動低下、運動失調、正向反射の低下又は消失、流涎及び腹部被毛の尿による汚れがみられ、早期吸収胚及び吸収胚を有する母体数及び母体当たりの吸収受胎産物割合の増加が認められた。300 mg/kg/日群では、胎児体重が約 30%減少した。一般状態の変化は投与後おおよそ 0.5~1 時間でみられ、4 時間以内に正常に回復したが、運動失調及び自発運動低下は 4 時間まで続いた。投与終了後の妊娠 18~20 日までに体重増加量及び摂餌量は全群でほぼ同程度となったが、このタイプの試験ではリバウンド現象は通常起こりうる。

妊娠 20 日に帝王切開した結果、被験物質に関連する変化は認められなかった。黄体数、着床数、同腹児数、生存胎児数、後期吸収胚数及び雄生存胎児の割合は各群とも同程度で、死亡胎児も全く認められなかった。胎児の外表検査及び母体の剖検でも変化は認められなかった。

以上より、本試験の母体及び胚・胎児の無毒性量は 100 mg/kg/日未満であった。

血漿サンプルは妊娠 7 日 (投与初日) 及び妊娠 17 日 (投与終了日) に個々のラットより採取した。用量の増加に伴って反復経口投与後の平均 C_{max} 及び AUC_{0-4h} は高くなる傾向が認められた。ラコサミド 100、200 及び 300 mg/kg/日群で初回投与時 (妊娠 7 日) の平均 C_{max} はそれぞれ 23、27 及び 36 $\mu\text{g/mL}$ 、平均 AUC_{0-4h} はそれぞれ 73、84 及び 113 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ で、最終投与日 (妊娠 17 日) の平均 C_{max} はそれぞれ 25、33 及び 55 $\mu\text{g/mL}$ 、平均 AUC_{0-4h} はそれぞれ 77、115 及び 195 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

結論として、これらのデータに基づいてラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験の用量として、0 (溶媒対照)、ラコサミド 25、70 及び 200 mg/kg/日が推奨された。

2) ラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.1.2 報告書番号 1108-003、表 2.6.7.12)

用量設定試験 (4.2.3.5.1.1 報告書番号 1108-003P、表 2.6.7.11) に基づき、ICH S5A ガイドラインの 4.3 項に示されているように、生殖発生過程の A～D 段階、すなわち、交配前～妊娠終了までと一致させた SD ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験と胚・胎児発生に関する試験を統合した試験として、0 mg/kg/日 (溶媒対照: 0.5%メチルセルロース溶液)、ラコサミド 25、70 及び 200 mg/kg/日を雌雄に経口投与した。雌雄 25 例/群の動物を試験に用いた。雄ラットは交配前の 28 日間及び交配期間の 21 日間を通して 1 日 1 回投与し、投与終了の翌日に剖検した。雌ラットは交配前 15 日より妊娠 17 日まで投与した。雌ラットは妊娠 20 日に帝王切開し、剖検した。

i) 雄動物

被験物質投与に関連した死亡は認められなかった。しかしながら、対照群の 1 例が投与 55 日、200 mg/kg/日群の 2 例が投与 6 及び 55 日に死亡し、いずれも投与過誤によるものであった。これらの動物では、他の毒性症状がみられず、体重増加量及び摂餌量が通常のパターンを示すこと、投与後約 1 時間に死亡したこと、肉眼的病変 (例えば、対照群の 1 例では肺の右分岐葉に穿孔) は投与過誤と関連したこと等に基づいて判断した。ラコサミド 70 mg/kg/日以上で、正向反射の低下及び流涎過剰等の用量依存性のある一般状態の変化が認められた。200 mg/kg/日群では、更に運動失調、自発運動低下、固有受容性姿勢制御の低下、後肢の動き制限、散瞳及び正向反射の消失が認められた。この用量で、体重増加量及び摂餌量の減少がみられ、投与 1 又は 2 週で最も強く、その後、徐々に減弱した。相対摂餌量は投与終了日までの期間 (1～56 日) で 4.1%減少し、体重は投与終了日 (56 日) で 4.1%減少した。

いずれの用量でも雄の生殖能には影響は認められなかった。交尾までの同居日数、交尾動物数、同居した第 1 週又は第 2 週に交尾した動物数、受胎率又は妊娠動物数/交配動物数に有意差又は毒性学的に意義ある変化は認められなかった。

精巣上体尾部からの精子運動性、精子数及び密度には被験物質投与に関連する変化はみられず、雄の生殖器である精巣上体 (全体及び尾部)、精巣、精囊 (液の有無) 及び前立腺等の実重量及び比重量に被験物質投与に関連する変化は認められなかった。剖検では被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

ii) 雌動物及び同腹児

試験期間中、雌の死亡例は認められなかった。70 mg/kg/日以上でみられた一般状態の変化は雄でみられた所見と一致していた。200 mg/kg/日群で、実及び比摂餌量の有意な減少 (比重量: 1～15 日で 20.3%) 及び体重の減少 (15 日で 5.2%) が交配前期間中に認められた。摂餌量は妊娠期間中の前半期まで減少がみられ、体重は妊娠期間中の投与終了日 (妊娠 17 日) まで減少が認められた。しかしながら、投与終了後の摂餌に対する生理的要求の高まり及び典型的なリバウンド現象 (このタイプの試験ではしばしば認められる) に伴う妊娠後期の摂餌量増加のために、全妊娠期間で評価すると摂餌量は群間で同様となり、剖検時 (妊娠 20 日) では体重には群間で有意差は認められなかった。

全群では、剖検及び検査した生殖パラメータ (生殖能、着床数及び胎児異常) には被験物質に関連した変化は認められなかった。交配前 14 日間における性周期の数及び生殖能には被験物質に関連した変化は認められなかった。交尾までの同居日数、交尾動物数、受胎率、交尾確認動物数及び妊娠動物数/交配動物数に有意差又は毒性学的な意義ある変化は認められなかった。

帝王切開時の所見及び同腹児パラメータには被験物質に関連する変化はみられなかった。すなわち、胎児体重及び性比は試験実施施設の背景データの範囲内にあり、黄体に対応する平均胚数、着床数、同腹児数、生存胎児数、早期及び後期吸収胚数、母体当たりの吸収受胎産物の割合、胎児体重、吸収胚を有する母体数、生存胎児を有する母体数及び全吸収胚を有する母体数に被験物質に関連する変化はみられなかった。吸収胚のみを有する母体及び死亡児のみを有する母体は認められなかった。全ての胎盤は正常と考えられた。全ての胎児の外表奇形、内臓異常、骨格奇形及び骨格変異には被験物質に関連する影響はみられず、影響がみられた胎児及び同腹児の総数にも有意差はなかった。

結論として、ラコサミドを 200 mg/kg/日まで投与した SD ラットには、生殖発生毒性及び催奇形性は認められなかった。本試験における親動物の一般毒性に関する無毒性量は 25 mg/kg/日及び生殖（受胎能）及び発生（胚・胎児の発生）の無毒性量は雌雄共 200 mg/kg/日であった。

コンコミタントトキシコキネティクス試験は本試験で実施しなかったため、同様な試験デザインで実施した試験の曝露データを用いて安全域を算出した。雄については次の試験を参考にした。ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.6 報告書番号 LPT 13227/00、2.6.6.3 (2) 1) ii) b) 項）では、ラコサミド 30、90 及び 180 mg/kg/日群を同じ投与経路及び同じ投与方法で 1 日 1 回経口投与した。その結果、雄の投与初日及び 91 日のそれぞれの中央値の平均は 30 mg/kg/日群（親動物の無毒性量：25 mg/kg/日）及び 180 mg/kg/日群（生殖発生毒性の無毒性量：200 mg/kg/日にほぼ対応する用量）の C_{max} でそれぞれ約 12 及び 35 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} でそれぞれ約 113 及び 470 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。雌については次の試験を参考にした。妊娠ラットを用いた用量設定試験（4.2.3.5.1.1 報告書番号 1108-003P、表 2.6.7.11）ではラコサミド 100、200 及び 300 mg/kg/日の用量を同じ投与経路及び投与方法で 1 日 1 回毎日経口投与した。生殖発生毒性の無毒性量である 200 mg/kg/日で、妊娠 17 日の C_{max} の平均値は 33 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-4h} は 115 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

親動物の無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は雌雄で 3.8（表 2.6.6.10-1）であり、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 1.0（雄のみ）（表 2.6.6.10-2）であった。生殖発生（受胎能）及び発生（胚・胎児の発生）の無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は雌雄で 30.0（表 2.6.6.10-1）であり、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 2.9/2.8（雄/雌）（表 2.6.6.10-2）であり、暴露量（AUC）比較による安全域は雄で 4.4 及び雌で 1.1（表 2.6.6.10-3）であった。

（2） 胚・胎児発生に関する試験

1) ウサギを用いた用量設定試験（4.2.3.5.2.1 報告書番号 1108-002P、表 2.6.7.11）

用量設定試験では、交尾確認したニュージーランドホホワイト（NZW）ウサギ（5 例/群）を用いて 0 mg/kg/日（溶媒対照：0.5%メチルセルロース溶液）、ラコサミド 6.25、12.5、25 及び 50 mg/kg/日の用量を妊娠 6～18 日までの 13 日間、1 日 1 回経口投与した。トキシコキネティクス試験における血漿サンプルは各ウサギの妊娠 6 日（投与初日）及び妊娠 18 日（投与最終日）に採取した。

試験期間中に死亡例は認められず、全例で妊娠していた。25 mg/kg/日以上群では体重増加量及び摂餌量の減少並びに一般状態の変化として、呼吸数増加、自発運動低下、運動失調、便排泄量の減少、伸筋の強直間代性けいれんが用量依存的な頻度で認められた。50 mg/kg/日群では体重減少及び 1 例の動物で単発性に眼瞼下垂及び後弓反張が認められた。けいれんは投与後 30～60 分以内に発現したが、1 時間以上は継続しなかった。呼吸数増加及び自発運動低下は投与後 1 時間で観察され、2 及び 4 時間の観察ポイントでも継続して認められた。

50 mg/kg/日群で胎児体重が軽度に減少した。しかしながら、これは同腹児数の増加及びこの群の母体毒性によるもので、被験物質と関連するとは考えられなかった。

妊娠 29 日の帝王切開時の所見では被験物質に関連する変化は認められなかった。黄体数、着床数、同腹児数、生存胎児数、早期及び後期の吸収胚数、吸収受胎産物の割合及び性比に各群間に差異はみられず、死亡胎児も認められなかった。胎児の肉眼所見にも異常は認められなかった。母体の剖検所見にも変化は認められなかった。

以上より、母体及び胚・胎児の無毒性量はいずれも 12.5 mg/kg/日と考えられた。

平均 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} 値にはおよそその用量依存性が認められたが、50 mg/kg/日群の AUC_{0-24h} でより高い傾向がわずかにみられた。単回経口投与及び反復経口投与後の両パラメータはほぼ同様な値を示した。ラコサミド 6.25、12.5（無毒性量）、25 及び 50 mg/kg/日群で平均 $C_{\max}$ 値はそれぞれ約 7、13、25 及び 44 $\mu\text{g/mL}$ 、平均 AUC_{0-24h} 値はそれぞれ約 43、92、176 及び 431 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

結論として、これらのデータに基づいて 0（溶媒対照）、ラコサミド 6.25、12.5 及び 25 mg/kg/日がウサギの胚・胎児発生に関する試験の用量として推奨された。

2) 雌ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.2 報告書番号 1108-002、表 2.6.7.13）

用量設定試験（4.2.3.5.2.1 報告書番号 1108-002P、表 2.6.7.11）に基づいて、交尾確認した NZW ウサギ 20 例/群を用いて 0 mg/kg/日（溶媒対照: 0.5%メチルセルロース溶液）、ラコサミド 6.25、12.5 及び 25 mg/kg/日の用量を妊娠 6～18 日まで、1 日 1 回経口投与した。全てのウサギは妊娠 29 日に帝王切開した。

被験物質投与に関連した死亡は認められなかった。なお、対照群の 1 例及び 25 mg/kg/日群の 1 例がそれぞれ妊娠 14 及び 9 日に投与過誤により投与後約 30 分に死亡した。これらの動物に一般状態の変化は認められず、体重増加量及び摂餌量に明らかな変化はなかった。剖検において対照群の全ての組織は正常であった。25 mg/kg/日群の死亡例の剖検では胸腔内に赤色の液体及び右横隔膜面の肺葉に穿孔がみられ、これらの所見は投与過誤と一致した。これらの死亡例にはそれぞれ 12 例の胎児及び 4 個の胚が認められ、それぞれの母体が死亡後に胎児又は胚が死亡したものと推察された。12.5 mg/kg/日群の 1 例の母体で妊娠 19 日に流産が認められたため、安楽殺した。しかし剖検した結果、6 例の同腹児は無傷で正常であった。この母体では妊娠 18 日及び 19 日に、体重及び摂餌量の減少が認められた。この流産は用量依存性がないことから、被験物質との関連性はないものと考えられた。

25 mg/kg/日群で一般状態の変化として、後肢の動き制限及びラッセル音がみられた母体数の有意な増加、運動失調及び伸筋の強直性けいれんが単発性に認められた。その他の一般状態の変化として、軟便又は液状便、便排泄量の減少、局所的な脱毛、被毛の汚れ、膺周辺及びケージ受け皿の赤色物質がみられたが、1 又は 2 例のみに認められたものであり、被験物質と関連のない変化と考えられた。

また、25 mg/kg/日群では投与期間中、体重、体重増加量及び摂餌量のわずかな減少傾向が認められた。投与期間終了後には体重増加量及び摂餌量が増加したが、これらのタイプの試験ではしばしばリバウンド現象として認められる。

剖検時に評価したパラメータには被験物質投与に関連した変化は認められなかった。全ての帝王切開時の所見及び同腹児のパラメータには変化は認められなかった。黄体数、着床数、同腹児数、生存胎児数、早期及び後期の吸収胚数、胎児体重、吸収受胎産物の割合及び性比に各群間で差異はみられなかった。全吸収胚（早期）を有する母体が対照群で認められた。死亡胎児は認められなかった。全ての胎盤は正常であった。全ての胎児において、被験物質に関連する外表奇形、内臓異常、骨格奇形又は骨格変異はみられず、影響がみられた胎児及び同腹児の総数に用量依存性のある有意な変化は認められなかった。

結論として、NZW ウサギの本試験において、試験した最高用量（25 mg/kg/日）でも催奇形性は認められなかった。本試験での母体の一般毒性に関する無毒性量は 12.5 mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は 25 mg/kg/日であった。

本試験ではコンコミタントトキシコキネティクス試験は実施しなかったため、用量設定試験（4.2.3.5.2.1 報告書番号 1108-002P、表 2.6.7.11）で得られた曝露データを用いて安全域を算出した。この用量設定試験では、交尾確認したウサギに本試験と同様に投与した。すなわち、妊娠 6～18 日まで、ラコサミド 6.25、12.5、25 及び 50 mg/kg/日の用量を 1 日 1 回経口投与した。母体の無毒性量である 12.5 mg/kg/日及び胚・胎児発生に関する無毒性量である 25 mg/kg/日における平均値は C_{max} でそれぞれ 13 及び 25 µg/mL、 AUC_{0-24h} でそれぞれ 92 及び 176 µg·h/mL であった。母体の無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 1.9（表 2.6.6.10-1）であり、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 1.1（表 2.6.6.10-2）であった。胚・胎児発生に関する無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 3.8（表 2.6.6.10-1）であり、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 2.1（表 2.6.6.10-2）であった。

（3） ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

1） ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1 報告書番号 1108-004、表 2.6.7.14A）

用量設定試験（4.2.3.5.1.1 報告書番号 1108-003P、表 2.6.7.11）に基づき、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験においてラコサミドの影響を評価するため、25 例/群の交尾確認した SD ラットに 0（溶媒対照: 0.5%メチルセルロース溶液）、ラコサミド 25、70 及び 200 mg/kg/日を妊娠 7 日～哺育 20 日まで 1 日 1 回経口投与した。F₁ 出生児にはラコサミドを直接投与はしなかった。哺育 21 日に離乳させ、雌雄の出生児を無作為に選抜し、以降の検査に供した。約 90 日齢のときに同群内の F₁ 出生児を雌雄各 1 例で同居させた。雄ラットは 21 日間の同居期間終了後に安楽殺し、雌ラットは妊娠した場合には妊娠 20 日に帝王切開を行った。F₀ 母体の妊娠期間及び哺育期間、F₁ 出生児及び F₂ 胎児（帝王切開）における毒性所見を観察した。

200 mg/kg/日群で 25 例中 3 例に死亡例又は瀕死期屠殺例がみられた。1 例は妊娠 23 日に死亡状態で発見され、1 例は妊娠 23 日（どちらも完全な出産をせず）に瀕死期屠殺し、残りの 1 例は分娩し、その後、健康が悪化して哺育 13 日に瀕死状態（色素性鼻漏、明らかな脱水、被毛の汚れ及び正向反射の消失）で屠殺した。その他の雌動物は生存し、計画的に剖検した。ラットでは妊娠期間延長に伴う一般状態の変化が認められた。

200 mg/kg/日群で一般状態の変化として、前肢又は後肢の動き制限、後肢の開脚、固有受容性姿勢制御の低下、正向反射の低下又は消失、自発運動低下、運動失調及び赤色の乾燥した鼻周辺の付着物が認められた。所見は妊娠 7 日から始まり、13 例で妊娠期間中に認められた。所見を伴う例数、所見の程度は投与回数に従って増加し、出産に近い時期に最も強い影響が認められた。哺育期間中にも同様の一般状態の変化がみられ、更に流涎過剰及び軟便又は液状便が認められた。所見は 7 例

にみられ、主に哺育期間の前半に認められた。妊娠期間中及び哺育期間中に局所的な脱毛が用量依存的に認められた。

200 mg/kg/日群で体重増加量、体重及び摂餌量の減少が妊娠期間中及び哺育期間中に認められた。妊娠終了時（妊娠 21 日）の体重は 11.7%減少した。哺育期間中の体重において、哺育 1～13 日及び 18 日に有意な減少がみられたが、哺育終了時には対照群との間に差異はなかった。70 mg/kg/日群では一過性で有意な体重増加量の減少が妊娠 7～10 日に認められた。70 及び 200 mg/kg/日群で妊娠期間中（妊娠 7 日と妊娠 20 日の差異）の摂餌量がそれぞれ 6.0%及び 25.3%減少し、200 mg/kg/日群で哺育期間中（哺育 1 日と 14 日の差異）の摂餌量が 2.5%（有意差なし）減少した。70 mg/kg/日群でみられた体重増加量及び摂餌量の減少は一過性であったことから、毒性変化とは考えられなかった。

対照群、25 及び 70 mg/kg/日群ではラットの全例で妊娠していた。200 mg/kg/日群では 25 例中 24 例が妊娠していた。平均妊娠期間は対照群の 22.4 日と比較して全てのラコサミド投与群で有意な延長（それぞれ 22.8、22.9 及び 23.0 日）が認められた。妊娠期間の延長と共に、出生児の絶対数の有意な減少及び死産児数の増加がみられたが、これらの変化は小さく、母体当たりの出生児数及び死産児数の平均値は対照群に比較して有意差は認められなかった。200 mg/kg/日群で出産時及び哺育期間中に児動物体重の減少が認められた。この用量では主に哺育初日及びその翌日に毒性学的な一般状態の変化が継続した母体が多数みられたため、出生児に対する哺育行動の減少が認められた。それゆえ、出生後の生存児数はわずかに減少したが、有意な変化ではなかった。加えて、200 mg/kg/日群における妊娠期間の延長にも関わらず、出産時及び哺育期間中の児動物体重の減少傾向が認められた。これらの変化を反映して、200 mg/kg/日群で生存率に有意な減少がみられ、生存同腹児数は減少傾向を示した。

対照群、25 及び 200 mg/kg/日群の F₁ 雄動物の数例で一般状態の変化として不ぞろいの切歯がみられ、出生児の剖検でみられた所見と共に、いずれも被験物質と関連はないものと考えられた。また、出生児の性比にも変化は認められなかった。

出生児における全ての有害作用は、200 mg/kg/日を投与した F₀ 母体で発現した重度な影響の二次的作用と考えられた。

F₁ 動物の離乳後の期間において、被験物質に関連した変化は認められなかった。対照群及び 70 mg/kg/日群の雄各 1 例がそれぞれ離乳後 60 及び 5 日に死亡した。死因は一般状態の変化及び剖検からは特定できなかった。F₁ 雌動物に死亡は認められなかった。離乳後及び妊娠期間を通じて、体重、体重増加量及び摂餌量に変化は認められなかった。F₁ 雌雄動物の性成熟に変化は認められなかった。包皮分離又は膈開口の平均日数は各群共同様であった。受動回避試験及び水迷路試験で検討した結果、F₁ 雌雄動物における学習、短期記憶、長期記憶又は応答阻害の値に有意差又は毒性学的意義は認められなかった。

F₁ 動物の交配成績及び測定した全てのパラメータ、例えば、交尾までの同居日数、交尾動物数、交尾確認動物数、受胎率及び妊娠動物数／交配動物数に F₀ 母体に投与したラコサミドの影響は認められなかった。F₁ 雌動物における帝王切開時及び同腹児のパラメータに変化は認められなかった。25、70 及び 200 mg/kg/日群の F₂ 胎児にそれぞれ 1 例の外表面異常が認められた。

F₂ 胎児の検査では外表面異常を除き、被験物質に関連する変化は認められなかった。

本試験の F₀ 母体の一般毒性及び生殖に関する無毒性量は 70 mg/kg/日であった。F₁ 出生児の発生、受胎能及び生殖に関する無毒性量は 200 mg/kg/日であった。

本試験ではコンコミタントトキシコキネティクス試験は実施しなかったため、用量設定試験（4.2.3.5.1.1 報告書番号 1108-003P、表 2.6.7.11）で得られた曝露データを用いて安全域を算出した。

用量設定試験では、交尾確認したラットに本試験と同じ投与経路及び投与方法、すなわち、妊娠 7～17 日まで 1 日 1 回、ラコサミド 100、200 及び 300 mg/kg/日の用量を経口投与した。100 mg/kg/日 (F_0 母体の一般毒性及び生殖に関する無毒性量の 70 mg/kg/日にほぼ対応する用量) 及び 200 mg/kg/日 (F_1 出生児の発生、受胎能及び生殖に関する無毒性量 200 mg/kg/日に対応する用量) における妊娠 17 日の平均 C_{max} 値はそれぞれ 24.73 及び 32.89 $\mu\text{g/mL}$ 、平均 AUC_{0-4h} 値はそれぞれ 77.21 及び 115.35 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。 F_0 母体の一般毒性及び生殖に関する無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 10.5 (表 2.6.6.10-1) であり、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 2.1 (表 2.6.6.10-2) であった。 F_1 出生児の発育、受胎能及び生殖に関連する無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 30.0 (表 2.6.6.10-1) であり、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 2.8 (表 2.6.6.10-2) であった。

2) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験:ラットを用いた 1 日 2 回経口投与による用量設定試験 (4.2.3.5.3.2 報告書番号 NCD2008、表 2.6.7.11)

交尾確認した SD ラット 3 群 (12 例/群) にラコサミドの 1 日用量 100、300 及び 500 mg/kg/日を 1 日 2 回に等分して、約 10 時間間隔で妊娠 6 日から出産まで毎日経口投与した。同時に溶媒 (0.5% ヒドロキプロピルメチルセルロース溶液) 対照群を比較のために設定した。

500 mg/kg/日群の全ての動物は死亡又は出産前に瀕死期屠殺したことから、この用量は最大耐量を上回っていた。

300 mg/kg/日群では、母体の毒性 (1 例死亡、中枢関連の一般状態の変化、体重減少及び摂餌量減少)、妊娠期間の延長及び出生児毒性 (生存同腹児数の減少、児動物体重の減少及び生存率の減少) が認められた。 F_1 出生児では一般状態の変化として、体温低下、チアノーゼ及びあえぎが認められた。

100 mg/kg/日群では、母体の体重増加量の軽度な減少傾向及び摂餌量の減少が認められた。 F_1 出生児の生存率、児動物体重及び一般状態の変化には被験物質による影響は認められなかった。

ラコサミド 100、300 及び 500 mg/kg/日群における妊娠 6 日の C_{max} はそれぞれ 21.2、56.4 及び 101 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 281、629 及び 982 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、ラコサミド 100 及び 300 mg/kg/日群における妊娠 18 日の C_{max} はそれぞれ 22.4 及び 81.6 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 377 及び 1220 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験のために 1 日 2 回投与で推奨される用量は、50、100 及び 200 mg/kg/日であると考えられた。

3) ラットを用いた経口投与 (1 日 2 回投与) による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.3 報告書番号 NCD2103、表 2.6.7.14B)

FDA の要求に従って、中枢神経系の構造及び機能を評価するために、より高感度な検査方法を用いて脳の発達におけるラコサミドの影響を検討した。1 日 2 回の投与は、ヒトの曝露パターンと類似しており、かつ、妊娠期間中の高い血漿中の薬物曝露量を実現する手段として、FDA に要求された。

用量設定試験 (4.2.3.5.3.2 報告書番号 NCD2008、表 2.6.7.11) に基づき、交尾確認した SD ラット 3 群 (25 例/群) にラコサミドの 50、100 及び 200 mg/kg/日を 1 日 2 回に等分して、約 10 時間間隔で妊娠 6 日から哺育 20 日 (出産から離乳までの期間) まで経口投与した。同時に溶媒 (0.5%

ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液) 対照群 (25 例/群) を比較のために設定した。更に、サテライト動物 (6 又は 9 例/群) をコンコミタントトキシコキネティクス試験に用いた。

100 及び 200 mg/kg/日群でみられた F₀ 母体の一般状態の変化 (200 mg/kg/日群の動物でみられた主な所見：虚脱、円背、後肢の開脚、歩く際の揺れ、強い揺れ及びふらつき、後肢の動き制限、体の引きずり、体の蒼白化、体温低下、鼻あるいは口周囲の赤色あるいは透明物質の付着及び散腫)、体重、体重増加量及び摂餌量の減少並びに 200 mg/kg/日群でみられた死亡又は瀕死期屠殺した F₀ 母体数の増加 (妊娠 10 及び 23 日に各 1 例を瀕死期屠殺並びに哺育 8 日に 1 例が死亡) に基づいて、F₀ 母体の一般毒性に関する無毒性量は 50 mg/kg/日と考えられた。

200 mg/kg/日群の F₁ 雌雄出生児で出生後生存率 (同腹児全死を含む) の減少及び児動物体重の減少に基づいて、F₁ 出生児の発育に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。

F₁ 出生児について、出生後 22 日に実施した Biel の水迷路試験において、200 mg/kg/日群の雌のみでみられた学習能力の減少傾向に基づいて、F₁ 出生児の行動神経学的評価に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。F₁ 雌雄出生児について出生後 62 日に同じ Biel の水迷路試験を実施したが、いずれの被験物質投与群でも変化は認められなかった。

F₁ 出生児において、高感度な検査 (脳重量、脳の剖検及び病理組織学的検査における評価) の結果、脳の構造には変化がみられず、その他の器官の剖検及び病理組織学的検査の結果にも被験物質に関連した変化は認められなかった。

いずれの被験物質投与群においても生殖発生毒性がみられないことに基づいて、F₁ 出生児の生殖毒性及び F₂ 出生児の発育に関する無毒性量は 200 mg/kg/日と考えられた。

ラコサミドの 50、100 及び 200 mg/kg/日群の哺育 10 日 (出生後 10 日) の C_{max} の値は、それぞれ 11.5、22.3 及び 33.5 µg/mL、AUC_{0-24h} の値は、それぞれ 151、277 及び 517 µg·h/mL であった。F₀ 母体は、ラコサミド及びその主要代謝物である SPM 12809 の両方に継続的に曝露された。本試験を通じて、SPM 12809 の曝露量はラコサミドの曝露量の 20~35% に相当した。曝露量と用量との関係は、ほぼ比例していた。哺育 10 日における F₁ 出生児は全ての用量において、ラコサミド及び SPM 12809 に曝露され、その際の血漿中濃度は雌雄とも類似していた。いずれの用量においても、F₁ 出生児に対するラコサミド及び SPM 12809 の曝露量は、F₀ 母体の哺育期間中の曝露量の 6~8% に相当した。F₀ 母体の一般毒性に関する無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 7.5 (表 2.6.6.10-1) であり、それぞれの C_{max} 比較による安全域は 1.0 (哺育 10 日) (表 2.6.6.10-2) であった。F₁ 世代の発育又は出生児毒性に関連する無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 15.0 (表 2.6.6.10-1) であり、F₁ 世代の生殖毒性及び F₂ 世代の出生児の発育に関連する無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 30.0 (表 2.6.6.10-1) であった。

(4) 幼若動物を用いた試験及びさらなる評価試験

1) 幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与による用量設定試験 (4.2.3.5.4.1 報告書番号 LPT 18601/04、表 2.6.7.15)

幼若の SD ラット (雌雄各 5 例/群) に 0 mg/kg/日 (溶媒対照：0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液)、ラコサミドの 30、100 及び 300 mg/kg/日の用量を、出生後 7~48 日までの 6 週間 1 日 1 回経口投与した。また、ラコサミド 100 mg/kg/日を出生後 14~48 日までの 5 週間投与する群を追加した (追加投与群)。投与終了後、全例について 7 日間休薬し、観察による神経生物学的

スクリーニングを実施後、出生後 56 日に剖検した。更に、サテライト動物（雌雄各 92 例）をコンコミタントトキシコキネティクス試験に用いた。

300 mg/kg/日群では、離乳後に死亡が雄の 5 例中 1 例、雌の 5 例中 2 例にみられ、死亡率の増加が離乳前（出生後 7～21 日）にもみられ、これらは被験物質と関連しているものと考えられた。

100 及び 300 mg/kg/日群では、体重及び体重増加量が減少した（最高 57%）。100 mg/kg/日以上の群で一般状態の変化として、運動性低下及び体温低下が認められた。更に、高用量（300 mg/kg/日）群では、振戦、立毛及び腹部膨満が投与期間を通じて散見された。

100 mg/kg/日群の雄及び雌では、脳の実重量がそれぞれ 7 及び 5%減少し、脳の体重比重量がそれぞれ 9 及び 2%増加したが、有意差は認められなかった。300 mg/kg/日群で、雄及び雌の脳の実重量がそれぞれ 16 及び 12%減少し、脳の体重比重量がそれぞれ 22 及び 9%増加した（雌の脳の体重比重量を除いて、いずれも有意差あり）。100 及び 300 mg/kg/日群の脳の実重量及び体重比重量における用量依存性を伴う変化は、これらの群の著しい体重減少に伴う二次的な変化と考えられる。この結論は、検査した全ての動物の脳の病理組織学的検査で、異常所見が認められなかった事実によって支持される。

出生後 14～48 日まで投与した 100 mg/kg/日群（追加投与群）では、全例で投与初日から出生後 20 日までのほとんどの日で運動性低下が認められた。この群では体重増加量には影響はなく、その結果、脳の実重量及び体重比重量にも有意な変化は認められなかった。体温にも影響はなかった。

投与終了後 7 日（出生後 56 日）の神経学的スクリーニング試験の結果、体温、驚愕反射又は聴覚機能には被験物質に関連した影響は認められなかった。いずれの動物の器官又は組織の剖検所見にも被験物質に関連した変化は認められなかった。

以上より、無毒性量は 30 mg/kg/日であった。

出生後 7 日（投与初日）、出生後 21 日（離乳時）及び出生後 48 日（投与終了日）に実施したコンコミタントトキシコキネティクス試験では、全身曝露量に性差は認められなかった。無毒性量である 30 mg/kg/日の曝露量では、出生後 7 日、21 日及び 48 日の C_{max} はそれぞれ約 19、14 及び 10 $\mu\text{g/mL}$ であった。出生後 7 日、21 日及び 48 日の AUC_{last} はそれぞれ約 244、128 及び 63 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

300 mg/kg/日群では明らかな毒性及び死亡率の増加並びに投与の最初初日に高い曝露量がみられたため、用量を下げた 30、90 及び 180 mg/kg/日が幼若ラットの本試験（4.2.3.5.4.2 試験番号 LPT 18602/04、表 2.6.7.15A）の用量として推奨された。同一の用量が成熟ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（4.2.3.2.6 報告書番号 LPT 13227/00、表 2.6.7.7C）で設定されたため、幼若動物と成熟動物の動態成績及び毒性所見の直接の比較が可能となる。

2) 幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.4.2 報告書番号 LPT 18602/04、表 2.6.7.15A）

小児被験者のための臨床開発をサポートするために、幼若ラットを用いた毒性試験を実施した。用量設定試験（4.2.3.5.4.1 報告書番号 LPT 18601/04、表 2.6.7.15）に基づき、幼若 SD ラット（雌雄各 10 例/群）に 0 mg/kg/日（溶媒対照：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）、ラコサミドの 30、90 及び 180 mg/kg/日を、出生後 7～48 日までの 6 週間 1 日 1 回経口投与した。投与終了後、4 週間休薬する回復群（雌雄各 6 例/群）を設定した。本試験及び回復性試験終了時の解剖時に、脳の詳細な病理組織学的検査のために灌流固定法を用いた。生殖機能を評価するために、追

加の群を設定（雌雄各 10 例／群）するため、動物を約 12 週齢時に交配した（生殖発生毒性試験用動物の作製のため）。雌動物は胎児の胚発育を評価するために妊娠 13 日に腹壁切開術を行った。更に、溶媒対照群、ラコサミドの 30、90 及び 180 mg/kg/日群において、雌雄各 28 例／群の動物をコンコミタントトキシコキネティクス試験に用いた。

設定した全ての投与群において、生存率、一般状態の変化、血液学的検査値、尿検査値、摂水量並びに眼科学的検査、聴覚機能検査、観察による神経学的スクリーニング、自発運動量検査、握力検査、水迷路による学習及び記憶検査、剖検及び病理組織学的検査の結果には被験物質に関連した影響は認められなかった。

180 mg/kg/日群において、体重は対照群と比較して雌雄で 19%減少したのに対し、摂餌量は離乳後の最初の週にわずかに増加したが、有意差は認められなかった。

90 及び 180 mg/kg/日群で血漿中 ALP の用量依存的な上昇（最大 32%）が認められた。更に、180 mg/kg/日群で血漿中コレステロールの増加（最大 26%）及び ALT 活性の上昇（最大 62%）がみられ、いずれも雌のみで有意な変化が認められた。

出生後の身体発育分化（切歯萌出、眼瞼開裂、亀頭包皮分泌腺開裂及び膣開口）では、180 mg/kg/日群の雌で膣開口に軽度な遅延（2.5 日）が認められた。この所見は 180 mg/kg/日群の雌で体重の減少と一致しており、180 mg/kg/日を投与した動物の生殖器官の発達に対する特異的な影響ではなく、概してわずかな発育遅延による二次的な作用と考えられた。

投与終了後の 8 日に出生後の神経発達の評価をするためにオープンフィールド試験を実施した結果、90 及び 180 mg/kg/日群の雌雄において、中心区画からの移動潜時の軽度な減少が認められた。すなわち、位置確認の時間及び新しい環境を探索し始めるまでの時間が対照群の動物よりもより短くなっていることから、この観察結果は被験物質の抗不安作用を示唆していると考えられた。

投与終了時に 180 mg/kg/日群の雌のみで、脳の実重量の減少（9%）がみられたが、概して、被験物質投与によって生じた体重減少及び全身的な身体発育遅延に関連する二次的な変化と考えられた。この結論は、神経機能検査（オープンフィールド試験、水迷路試験、握力試験、運動量試験）及び観察による神経学的スクリーニングにおいて、被験物質に関連した障害が認められなかったことによって支持される。

4 週間の回復性試験終了時において、血液生化学的検査の変化は完全に回復した。しかしながら、180 mg/kg/日群では、4 週間の回復期間中にも体重のわずかな減少が認められた。回復期間終了時における体重減少は雄で 11%及び雌で 13%であったが、いずれも有意差は認められなかった。概して、この変化は 180 mg/kg/日群でみられた軽度な発育遅延によるものと考えられた。

以上より、幼若ラット（12 週齢時の評価）の無毒性量は 90 mg/kg/日であった。

生殖機能を評価した雌雄の受胎パラメータ（受胎率、交尾までの期間、精子数、精子生存率及び形態）ばかりでなく、腹壁切開術を施した雌の生殖パラメータ（黄体数、着床痕数、早期及び後期吸収胚数、総吸収胚数、胎盤数、生存胎児数、吸収胚率、着床前胚損失率、着床後胚損失率）に被験物質と関連した影響は認められなかった。精巣、精巣上体、子宮及び卵巣の実重量に被験物質と関連した影響は認められなかった。

以上より、生殖機能を評価した動物（幼若動物が成長した親動物）の一般毒性に関する無毒性量は 90 mg/kg/日並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に関する無毒性量は 180 mg/kg/日と推察された。

出生後 7 日（投与初日）及び 48 日（投与終了日）に実施したコンコミタントトキシコキネティクス試験では、全身曝露量の性差は認められなかった。成熟動物を用いた試験のラコサミドの全身曝露量と比較して、幼若動物の全身曝露量は試験期間の初期は高いものの投与期間中に次第に減少し、出生後 48 日の投与終了時には成熟動物と比較してほぼ同レベルとなった。一方、代謝物である SPM 12809 では未変化体の変化とは逆の傾向を示し、反復経口投与後に C_{max} 及び AUC_{0-8h} が上昇した。幼若動物が成長した親動物の一般毒性に関する無毒性量（90 mg/kg/日）と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 13.5、幼若動物が成長した親動物の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する無毒性量（180 mg/kg/日）と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 27.0 であった（表 2.6.6.10-1）。幼若動物が成長した親動物の一般毒性に関する無毒性量である 90 mg/kg/日における C_{max} は投与初日及び投与終了日でそれぞれ約 50 及び 25 $\mu\text{g/mL}$ であった。同様に、 AUC_{0-8h} は投与初日及び投与終了日でそれぞれ約 258 及び 164 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。親動物の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する無毒性量である 180 mg/kg/日における C_{max} は、投与初日及び投与終了日でそれぞれ約 141 及び 42 $\mu\text{g/mL}$ であった。同様に、 AUC_{0-8h} は、投与初日及び投与終了日でそれぞれ約 786 及び 279 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。日本人における予定最高用量の C_{max} と幼若動物が成長した親動物の一般毒性に関する無毒性量（90 mg/kg/日）の投与初日の C_{max} との比較による安全域は 4.2 で、投与終了日の C_{max} との比較による安全域は 2.1 であった（表 2.6.6.10-2）。また、日本人における予定最高用量の C_{max} と幼若動物が成長した親動物の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する無毒性量（180 mg/kg/日）の投与初日の C_{max} との比較による安全域は 11.8 で、投与終了日の C_{max} との比較による安全域は 3.5 であった（表 2.6.6.10-2）。

3) 幼若ビーグル犬を用いたラコサミドの 33 週間反復経口投与毒性試験のための 6 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4.3 報告書番号 LPT 20614/06、表 2.6.7.15）

33 週間反復経口投与毒性試験の用量設定試験として、幼若ビーグル犬（雌雄各 2 例／群）に 0 mg/kg/日（溶媒対照：ゼラチンカプセル）、ラコサミド 5、10 及び 25 mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与した。投与は 8 週齢時の離乳後に開始し、6 週間継続した。投与終了後の剖検時に、脳の詳細な病理組織学的検査用に最適な品質の組織を得るために、灌流固定法を実施した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。25 mg/kg/日ではほとんどの動物で、失調歩行、軽度な振戦、側臥位、軽度な強直性けいれん又は強直間代性けいれん、腹壁の硬化及び嘔吐が数日間（投与 1、2、3、6、7 あるいは 13 日）に認められた。

体重、体重増加量及び発育パラメータ（肩の高さ、脛骨及び大腿骨の長さ）、骨塩量、骨面積、骨密度、摂餌量及び摂水量、反射及び神経機能検査の結果、心拍数及び心電図波形、血圧、血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、器官の実重量及び比重量測定値、剖検並びに脳及び心臓の詳細な検査を含む病理組織学的検査の結果には、設定した全ての被験物質投与群において、被験物質に関連した影響は認められなかった。

単発性の第 2 度房室ブロックは、被験物質投与群の投与開始前、投与 1 及び 13 日の投与前及び投与後に被験物質投与群の少数例で低頻度に記録された（ただし、投与 42 日には記録されなかった）。このような所見は特に 8～11 週齢のビーグル犬では偶発的で自然発生的にみられることが報告されており⁴⁾、低頻度であること及び被験物質投与前にみられたことより自然発生的な現象であると考えられた。

以上より、本試験の幼若ビーグル犬の無毒性量は 10 mg/kg/日と考えられた。

結論として、幼若ビーグル犬の用量設定試験では、週齢特異的毒性又は発達毒性は認められなかった。成熟動物と同様に、幼若動物ではけいれんのような一般状態の変化が用量制限因子と考えられた。しかしながら、一般状態の変化は投与第1週以降、弱くなる傾向が認められた。

投与1日（投与初日）及び投与42日（投与終了日）のコンコミタントトキシコキネティクス試験では、全身曝露量に性差はみられず、週齢に関連した変化は認められなかった。ラコサミドの5及び10 mg/kg/日群の反復経口投与毒性試験の投与終了時におけるラコサミドの曝露量は、投与初日の曝露量よりも低いものであった。一方、25 mg/kg/日群におけるラコサミドの曝露量は投与初日と投与終了日ではほぼ同等であった。無毒性量（10 mg/kg/日）における C_{max} は、投与初日及び投与終了日ではそれぞれ約12及び8 µg/mLであった。同様に、 AUC_{last} は投与初日及び投与終了日ではそれぞれ約50及び28 µg·h/mLであった。

4) 幼若ビーグル犬を用いたラコサミドの33週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験（4.2.3.5.4.4 報告書番号 LPT 20615、表 2.6.7.15B）

小児被験者における臨床開発をサポートするために幼若ビーグル犬の毒性試験を実施した。用量設定試験（4.2.3.5.4.3 報告書番号 LPT 20614/06、表 2.6.7.15）に基づき、幼若ビーグル犬（雌雄各4例/群）に0 mg/kg/日（溶媒対照：ゼラチンカプセル）、ラコサミドの3、10及び25 mg/kg/日を1日1回、毎日カプセルを用いて経口投与した。更に、もう一つの高用量群として、25 mg/kgを1日2回、10時間間隔で毎日投与する50 mg/kg/日の投与群を、より正確な最大耐量を得るため及びヒトでの曝露量に対する安全域を広げるために設定した。最終投与終了後、4週間休薬する回復群（雌雄各4例/群）を別途設定した。投与は出生後7～8週齢の幼若動物の離乳後に開始し、33週間経口投与した。本試験及び回復試験終了時に全例の剖検を行い、その際に、脳の詳細な病理組織学的検査に最適な品質の組織を得るために、灌流固定法を実施した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。25及び50 mg/kg/日群で、強直性けいれん、嘔吐、側臥位、歯肉蒼白、流涎、失調歩行、振戦、頭部反転動作、脱糞、排尿及び異常発声がみられ、これらの2群では、全例で影響がみられたが、各例で上述した全ての一般状態の変化が認められたわけではなかった。更に、これらの2群で、運動失調、腹臥位、咀嚼運動、間代性又は強直間代性けいれん、血便、不規則呼吸及び反射低下が少数の試験日に認められた。50 mg/kg/日群では初回投与後に一般状態の変化が多く認められた。これら2群（25及び50 mg/kg/日）間では、一般状態の変化の頻度及び強度に差異は認められなかった。けいれん及び嘔吐は用量制限因子と考えられた。25 mg/kg/日では、毒性の一般状態の変化が弱くなっていることから、25 mg/kg/日は投与2週以降で30 mg/kg/日に、更に、投与60日以降で35 mg/kg/日に増量した。また、50 mg/kg/日でも、毒性の一般状態の変化が弱くなっていることから、50 mg/kg/日は投与2週以降で60 mg/kg/日に、更に、投与60日以降で70 mg/kg/日に増量した。以下、用量記載を25/30/35 mg/kg/日及び50/60/70 mg/kg/日と表記する。4週間の休薬期間ではいずれの動物においても、一般状態の変化は認められなかった。

10 mg/kg/日群では一般状態の変化として、嘔吐、側臥位、けいれん、振戦、頭部反転動作及び流涎が極く少数例に単日のみに認められた。これらの一般状態の変化の強度が弱いこと及び発現率が低いことから、これらの所見は毒性とは考えなかった。

体重、体重増加量、摂餌量、摂水量、発育パラメータ（脛骨及び大腿骨の長さ、肩の高さ）、骨評価（骨塩量、骨面積及び骨密度）、反射検査の結果、神経機能検査の結果、心電図パラメータ、循環機能の結果、血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、眼科学的検査の結果、器官重量、剖検、脳（小脳、脳幹、帯状皮質、脳梁膨大後部皮質、尾状核、視床、海馬、中脳の黒質、延

髄Ⅰ及びⅡ)、心臓(左右心室の断面、左右の心房の断面、ヒス束を伴う中隔の横断面及び縦断面、房室結節領域及び洞結節領域)及び生殖器官(精巣上部、前立腺、精管、精巣、卵巣、卵管、子宮及び膣の断面)の詳細な検査を含む病理組織学的検査の結果には被験物質に関連した影響は認められなかった。4週間の休薬期間中及び休薬期間終了時では、一般状態の変化を含めて被験物質に関連した変化は認められなかった。

対照群を含めて全群で、少数例の第2度房室ブロックが認められた。この所見は、この系統及び週齢の若いイヌでは偶発的で自然発生的なものとして報告されており¹⁾、したがって、被験物質との関連はなく、毒性学的意義のない変化と考えられた(報告書番号 LPT20615)。

本試験の幼若ビーグル犬の一般毒性に関する無毒性量は、25/30/35 mg/kg/日群でみられた一般状態の変化に基づいて、10 mg/kg/日であった。50/60/70 mg/kg/日群で影響が認められなかったので、発達パラメータ(神経発達パラメータを含む)に関する無毒性量は50/60/70 mg/kg/日であった。

投与初日、投与6、13、26及び33週に実施したコンコミタントトキシコキネティクス試験では、全身曝露量に大きな性差はみられず、加齢に関連した変化のみならず、反復経口投与に伴う被験物質の蓄積性も認められなかった。一般毒性に関する無毒性量(10 mg/kg/日)における、投与初日、6週、13週、26週及び33週の平均した C_{max} は約11 µg/mL及び AUC_{last} は32 µg·h/mLであった。発達パラメータ(神経発達パラメータを含む)に関する無毒性量(50/60/70 mg/kg/日で、70 mg/kg/日を投与したデータを以下に示した)における、 C_{max} は投与初日で7.5 µg/mL、33週で11.9 µg/mLであった。 AUC_{0-24h} に基づく曝露量は135 µg·h/mLに達した。

幼若ビーグル犬の一般毒性に関する無毒性量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は1.5、発達パラメータ(神経発達パラメータを含む)に関する無毒性量に対応する安全域は10.5であった(表 2.6.6.10-1)。日本人における予定最高用量の C_{max} と幼若ビーグル犬の一般毒性に関する無毒性量の投与初日の C_{max} との比較による安全域は0.6で、投与33週の C_{max} との比較による安全域は1.0であった(表 2.6.6.10-2)。

2.6.6.7 局所刺激性試験

静脈内投与での臨床試験のサポートのために、ラコサミドの血液適合性及び溶血性を評価する試験並びにラコサミドの静脈内投与製剤の誤投与を想定した評価を実施した。

皮膚又は眼へのラコサミドの曝露が製造工程で起こることが考えられるため、皮膚及び眼に対する局所刺激性試験も実施した。

(1) ヒト血液を用いたラコサミドの血液適合性及び溶血性試験 (4.2.3.6.1 報告書番号 LPT 14536/01、表 2.6.7.16)

ラコサミドの血液適合性及び溶血性を、3名の健康な被験者より採血した血液をクエン酸ナトリウムにより抗凝固処理をした後（前処置は血液サンプルにより異なる）、一定量の0.9%生理食塩液に溶解した等量のラコサミド（2.5～20 mg/mL）と混和して評価した。

ラコサミドはヒト血液のヘマトクリット値、赤血球形態、溶血性、浸透圧及び沈降／凝固に対して影響を及ぼさなかった。

(2) ウサギにおける単回静脈内投与、動脈内投与、静脈傍投与、皮下投与及び筋肉内投与（iv、ia、pv、sc、im）による局所刺激性試験 (4.2.3.6.2 報告書番号 LPT 14537/1/01、表 2.6.7.16)

異なった投与経路（臨床設定投与経路の一つである静脈内投与及び誤った投与経路）でラコサミドの局所刺激作用についての情報を得るため、20 mg/mL のラコサミド溶液（0.9%生理食塩液で溶解）を雌雄各3例のヒマラヤウサギに以下のように投与した。すなわち、ラコサミドを30分間の静脈内投与（1.0 mL/kg=20 mg/kg：総投与液量=総投与量）、単回筋肉内投与（0.5 mL/animal=10 mg/animal、急速投与）及び皮下投与（2.0 mL/animal=40 mg/animal、急速投与）し、別の雌雄各3例にはラコサミドの30分間の動脈内投与（1.0 mL/kg=20 mg/kg：総投与液量=総投与量）及び単回静脈傍投与（2.0 mL/animal=40 mg/animal、急速投与）を行った。各投与後、60分間の時間を置いたのちに次の投与を実施した。投与は常に30分間の投与から開始した。被験物質投与はウサギの左体側で実施した。一方、ウサギの右体側には対照として同一投与経路で0.9%生理食塩液を投与した。

剖検では、静脈内投与、動脈内投与、静脈傍投与、皮下投与及び筋肉内投与のいずれにおいても肉眼的所見は認められなかった。病理組織学的検査の結果では、30分間の静脈内投与及び動脈内投与後には被験物質に関連した変化はみられなかった。一方、筋肉内投与、静脈傍投与及び皮下投与では、同一投与経路による0.9%生理食塩液投与との比較で、極く軽度～軽度の炎症、出血又は壊死性反応が認められ、これらの変化は被験物質に関連しているものと考えられた。しかしながら、全ての変化は14日間で完全に回復した。ラコサミド投与後にみられた投与部位のその他の病理組織学的変化は全て、対照群でみられた変化の範囲内であった。

全身性の一般状態の変化として、中等度～重度の運動性低下、軽度な無関心及び運動失調及び軽度の筋緊張亢進が30分間の静脈内投与及び動脈内投与開始後、2時間及び24時間で全例に認められた。

結論として、静脈内及び動脈内投与経路により、ラコサミドの臨床で使用する濃度10 mg/mLの2倍に当たる20 mg/mL溶液をウサギに投与した際、良好な忍容性が認められた。この用量（20 mg/kg）は臨床用量と比較して約4倍に相当する（5 mg/kg、300 mg/patientの用量を体重60 kgの患者に30

分間静脈内投与した場合）。中等度の局所刺激性が筋肉内投与、静脈傍投与及び皮下投与で認められた。

(3) ウサギにおける急性皮膚刺激性試験（パッチテスト）（4.2.3.6.3 報告書番号 LPT 13356/00、表 2.6.7.16）

本試験では雄 3 例のヒマラヤウサギを使用した。水で湿らせてペースト状に調製したラコサミド 500 mg を剃毛／脱毛した背部皮膚（右側は無処置、左側は擦過処置）に適用した。被験物質をガーゼ片で覆い、4 時間後に取り除いた。ガーゼ片を除去後、4、24、48 及び 72 時間に皮膚の紅斑、痂皮及び浮腫形成について評価した。被験物質に関連した病変はみられず、無処置皮膚及び擦過皮膚にも変化が認められなかった。また、全身性不耐性反応は認められなかった。

これらの試験条件下では、ラコサミドには皮膚刺激性は認められなかった。

(4) ウサギにおける眼粘膜刺激性試験（4.2.3.6.4 報告書番号 LPT 13760/00、表 2.6.7.16）

雄 3 例のヒマラヤウサギを使用し、右眼の結膜嚢に固形のラコサミド（100 mg/animal）を単回投与（局所投与）した。左眼は無処置対照とした。眼は洗浄しなかった。眼を投与前、投与後 1、24、48 及び 72 時間、4 及び 5 日まで顕眼鏡を用いて検査した。加えて、投与後 24 時間に眼に蛍光色素であるフルオレセインを投与し、検査した。欧州委員会（EC）及び経済協力開発機構（OECD）ガイドラインに従って、角膜、虹彩及び結膜の反応をスコア化した。

角膜混濁、虹彩の刺激及び結膜の発赤が、全例の右眼（グレード 1：投与後 1 時間から 3 日又は 4 日まで）で観察された。フルオレセイン検査では 1 例に 25～50%の角膜表面の染色が認められた。更に、他の 2 例では 75～100%の角膜表面の染色が認められた。

結論として、EC 及び OECD ガイドラインに従うと、ラコサミドは「眼に刺激性有り」に分類された。

2.6.6.8 その他の毒性試験

(1) 抗原性試験

1) モルモットを用いた Magnusson 及び Kligman のマキシマイゼーション試験

(4.2.3.7.1.1 報告書番号 LPT 13355/00、表 2.6.7.17)

この試験の目的は最も厳しい条件下で、ラコサミドの皮膚感作反応（接触アレルギー）誘発性を評価することである。雄 15 例（対照群: 5 例、被験物質投与群: 10 例）の Dunkin-Hartley モルモットを試験に使用した。8 例を用いた用量設定試験に基づき、以下に示した方法で試験を実施した。

第一段階（皮内投与誘導）として、試験 1 日に被験物質投与群の動物にフロイント完全アジュバント液（0.9%生理食塩液で希釈）0.1 mL、0.9%生理食塩液で調製したラコサミドの 5%懸濁液 0.1 mL 及びラコサミドの 5%懸濁液とフロイント完全アジュバント（1:1 比）の混合物 0.1 mL を異なった投与部位に単回皮内投与した。被験物質による皮膚の局所刺激作用は認められなかったため、局所刺激作用を誘導するために、10%になるようにラウリル硫酸ナトリウムを混和したワセリン 0.5 mL を局所適用することにより試験 6 日に局所刺激作用を誘導した。試験 7 日（第二段階、局所誘導）に同じ動物の肩領域にパッチ試験手法（0.9%生理食塩液で調製したラコサミドの 25%懸濁液 2mL、48 時間閉塞塗布）を用いてラコサミドを局所適用した。試験 21 日（第三段階、惹起）に、用量設定試験で設定したラコサミドの弱い刺激濃度（0.9%生理食塩液で調製したラコサミドの 25%懸濁液の 2 mL）をろ紙に塗布し、左側脇腹に適用した。溶媒（0.9%生理食塩液）を塗布したろ紙を対照として、全例の右側脇腹に適用した（24 時間閉塞塗布）。ろ紙を除去して 21 時間後に適用部位皮膚を清拭した。溶媒対照群の動物には 0.9%生理食塩液を、被験物質投与群と同じ方法で投与した。しかしながら、第三段階では左側脇腹に被験物質を、右側脇腹に溶媒を適用し、全ての試験群で同じ方法とした。

1 回目の誘導曝露した皮膚反応の結果は 25 及び 48 時間に評価し、2 回目の誘導では皮膚反応はパッチ除去後 1 及び 24 時間に評価した。観察は惹起適用の開始後 48 時間及び追加の 24 時間後に実施した。皮膚反応を観察し、Magnusson/Kligman の「肉眼的変化なし（グレード 0）」から「強度な紅斑及び腫脹（グレード 3）」までの評価尺度により評価した。

対照群及び被験物質投与群でどの段階においても差異はみられず、21 日の惹起においてもいずれの動物にも皮膚刺激性は認められなかった。本試験においてラコサミドには感作性は認められなかった。背景データによると、ベンゾカインを投与した同じ由来（系統）の動物は皮膚感作反応を示していることから、この試験に用いた系統はこの種の試験には適切であると考えられた。

体重増加量及び行動には被験物質投与による影響は認められなかった。

(2) 免疫毒性試験

1) 免疫毒性の潜在性確認試験（4.2.3.7.2.1 報告書番号 LPT 17962/04、表 2.6.7.17）

免疫毒性試験[プラーク形成細胞(PFC)試験]において、雌雄各 10 例/群の CD-1 マウスに 0 mg/kg/日（溶媒対照: 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）、ラコサミド 20、60 及び 180 mg/kg/日を 1 日 1 回、28 日間経口投与した。更に、別動物の雌雄各 10 例/群に免疫賦活作用を有するヘキサクロロベンゼン 100 mg/kg/日を 21 及び 22 日に経口投与し、別動物の雌雄各 10 例/群に免疫抑制作用を有するシクロホスファミド 40 mg/kg/日を 27 及び 28 日に腹腔内投与し、それぞれ対照群とした。剖検の 4 日前に、ヒツジ赤血球（SRBC）を静脈内投与した。剖検（被験物質の最終投与後 24 時間）後、各動物の脾臓を適切な緩衝液でホモジネートした。脾臓細胞懸濁液を SRBC、寒天及

びモルモットの補体と混合培養し（IgM プラーク測定のため）、続いて、ポリクローナルウサギ抗マウス免疫グロブリン（IgM 及び IgG プラークの測定のため）と培養した。IgM 及び IgG の反応はプラーク数及びそれらの差異で求めた。

ラコサミド 20 及び 60 mg/kg/日の投与では一般状態の変化は認められなかった。180 mg/kg/日群では雌雄共に運動失調、運動性低下、腹臥位、けいれん及び立毛がみられ、無関心又は振戦が個々の雄又は雌で認められた。180 mg/kg/日群の雌 10 例中 1 例が投与 8 日の朝に死亡状態で発見された。投与後 15 分に強直性けいれんが始まり、10 分間持続した後、消失する死亡直前の兆候が死亡の前日に記録されていた。したがって、この死亡は被験物質に関連すると考えられた。

体重、摂餌量、摂水量及び器官重量（脾臓及び胸腺）には被験物質に関連した影響は認められなかった。

ラコサミドを投与した動物の脾臓細胞数又は IgM 及び IgG プラーク数は溶媒対照群と比較して被験物質に関連した変化はみられず、一方、プラーク数の有意な増加又は減少がそれぞれ免疫賦活又は免疫抑制した対照群で認められた。本試験条件下では、ラコサミドには SRBC に対する IgM 及び IgG 反応に関して、免疫毒性は認められなかった。本試験における免疫毒性学的作用の認められない最高用量と日本人における予定最高用量の比較による安全域は 27.0 であった（表 2.6.6.10-1）。

（3） 機序的研究

ラットの肝臓所見の電子顕微鏡検査については 2.6.6.3 (2) 1) ii) a) 項 (4.2.3.2.5 報告書番号 148-235 Drommer-2002、表 2.6.7.7B) に記載した。さらなる機序研究は不要と考えたことから、新たな試験を実施していない。

（4） 依存性試験

ラコサミドの依存性を評価するために 4 種の試験を実施した。

1) ラットを用いた薬物弁別試験（参考 4.2.3.7.4.1 報告書番号 05.237/5、表 2.6.7.17）

薬物弁別試験において、薬剤を投与していない SD ラット（雄 12 例）を、定率 10 回の餌強化スケジュール下で、溶媒（0.9%生理食塩液）とラコサミド 10 mg/kg の腹腔内投与の違いを区別するように学習させた。12 例全例が溶媒とラコサミドの違いを区別することができることから、ラコサミドは弁別刺激物質として作用したが、刺激制御は特に強くはなかった（基準達成後の正しいレバー押し $67 \pm 1.9\%$ ）。1 例は、弁別基準に到達した後、信頼性ある弁別を示す事に失敗したため、以降の試験から除外した。ラコサミドの弁別獲得に必要とされたセッション数（訓練時、 59.0 ± 4.2 セッション）は、本試験で用いた比較物質における二者択一の弁別を確立するためのセッション数よりも多く⁴⁻⁶⁾、ラコサミドの刺激作用が弱いことが示された。その後実施したラコサミドの般化テストでは、0.9%生理食塩液の薬物-適切レバー応答が 24.3%であるのに対し、ラコサミド訓練用量（10 mg/kg、腹腔内投与）では中等度の弁別獲得（薬物-適切レバー応答、81.0%）が認められた。以後の訓練用量をより低い用量（0.3、1 及び 3 mg/kg、腹腔内投与）で実施したため、薬物-適切レバー応答が 18.4～34.3%に低下し、般化は明確ではなく、用量依存性も認められなかった。

同様に比較物質として、ジアゼパム（0.5、1 及び 2 mg/kg、腹腔内投与）、モルヒネ（0.5、1、2 及び 4 mg/kg、腹腔内投与）、フェンサイクリジン（0.5、1 及び 2 mg/kg、腹腔内投与）又はフェノ

バルビタール (4, 8 及び 16 mg/kg、腹腔内投与) を用いてラコサミドの般化テストを行ったところ、それらのいずれにもラコサミドとの一貫性のある又は明確に投与に関連した作用は認められなかった。いくつかの見かけ上の中間レベルの応答が時々みられたが、ラット全体のデータに基づいても、個々のラットのデータに基づいても、これらはラットの一部のみでみられるものであり、用量依存性も認められなかった。また、二者択一の試験デザインであるため、ラコサミドに関連したレバー応答が 50% であることは、偶然性によるものであるとも考えられ、弁別の手掛かりにはほとんどならないと考えられた。総合的にみると、応答のパターンはランダムであり、ラットがラコサミドと 0.9% 生理食塩液弁別を確立することが困難であることを明確に示している。例えば、モルヒネの 2 用量 (1 及び 2 mg/kg、腹腔内投与) における再試験において、最初の試験と比較して一貫性ある応答は認められなかった。それゆえ、比較物質に対する応答パターンは、ラコサミドが弱い弁別刺激しか示さないことの結果であると考えられる。

結論として、ラットにおけるラコサミドによる弁別刺激は強くなく、用量依存性も明確ではなかった。乱用及び依存性が知られている比較物質を用いた般化テストでは、応答パターンがラコサミドの全用量でランダムであったことから、ラコサミドの弁別刺激効果は弱く、自覚効果はないと考えられた。したがって、これらのデータは、ラコサミドはヒトに乱用を誘導する自覚効果を持たないことを示している。

2) ラットを用いた条件付け場所嗜好性試験 (4.2.3.7.4.2 報告書番号 05.122/6、表 2.6.7.17)

Wistar ラット (雄 12 例) を用いて、ラコサミドの条件付け場所嗜好性試験を実施した。条件を変えた二つの移動可能な部屋 (一方の部屋は白黒のストライプの壁で床は波型、他方の部屋は灰色の壁で床は平面) を用いてラコサミド又はモルヒネを投与して一方の区画へ入れ、溶媒を投与して他方の区画へ入れて、条件付けを行った。ラコサミド 30 及び 100 mg/kg/日を個々の薬物と対応した部屋との条件づけ時間の 45 分前に経口投与した。同じ実験条件下で投与したモルヒネ塩酸塩 (64 mg/kg/日、経口投与) は比較強化薬として用いた。溶媒 (0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液) は陰性対照として用いた。

その結果、ラコサミドは陰性対照群と比較すると、試験期間中の薬物と対応した部屋に滞在した時間比に影響を与えなかった (30 及び 100 mg/kg/日群並びに陰性対照群でそれぞれ 54% 及び 58% 並びに 57% であった)。また、二つの部屋間の交差数には影響が認められなかった。モルヒネは、溶媒対照群と比較して薬物と対応した部屋に滞在した時間比に有意な増加を誘導した (69%、 $p < 0.05$)。また、二つの部屋間の交差数は有意な減少を示した (42%、 $p < 0.001$)。結論として、条件付け場所嗜好性試験においてラコサミドの強化特性は認められず、精神依存性形成能はないことが示された。一方、ヒトで鎮痛薬及び陶酔薬として知られているモルヒネは、期待された陽性の強化特性及び交差数の減少が認められたことから、本試験が適切な分析感度を有することが示された。

3) ラットを用いた静脈内自己投与パラダイムにおける乱用潜在性試験 (参考 4.2.3.7.4.3 報告書番号 05.673/4、表 2.6.7.17)

雄の SD ラット (27 例) を用いて、ラコサミド (1, 3 及び 10 mg/kg/静脈内投与) の乱用潜在性を静脈内自己投与試験により評価した。コカイン (コカイン塩酸塩 0.32 mg/kg/静脈内投与) を予め自己投与するように訓練したラットにおいて、コカインに対して安定した反応性を獲得した後、0.9% 生理食塩液の評価、引き続きラコサミド (各投与群: 9 例) の評価、再度、0.9% 生理食塩液の評価を実施し、最後に再度コカインを評価した。

その結果、コカインは被験物質を用いた実験の前後で適切な分析感度を示したことから、試験系が適切であったことが確認された。本試験で用いたラット 27 例中で、ラコサミドを用いた試験の前後のコカインの 1 セッション当たりの自己投与回数はそれぞれ平均 19.5 及び 19.8 回であった。コカインの代わりにラコサミドを用いた場合、1 セッション当たりの自己投与回数は、1、3 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 3.8、3.9 及び 1.9、0.9%生理食塩液の 2 回のセッションの自己投与回数は 3.4 及び 3.2 であった。ラコサミド投与群及び陰性対照群（0.9%生理食塩液）のセッションでみられた値を比較すると類似していた。陽性対照薬のコカインとは異なり、ラコサミドは 3 用量のいずれでも陰性対照の 0.9%生理食塩液と同様に自己投与回数の増加を示さなかった。以上のことからラコサミドは強化効果を持つ可能性はなく、薬物乱用の可能性もないと考えられる。

4) ラット及びイヌにおける反復経口投与毒性試験における退薬症候評価（参考 4.2.3.7.4.4 報告書番号 RS211、表 2.6.7.17）

2 種類の GLP 毒性試験としてラットの 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.6 報告書番号 LPT 13227/00、2.6.6.3 (2) 1) ii) b) 項、表 2.6.7.7C）及びイヌの 52 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.12 報告書番号 LPT 13196/00、2.6.6.3 (3) 1) ii) b) 項、表 2.6.7.7F）を実施した。これらの試験ではラコサミドの休薬期間 4 週間の回復群を設け、最大耐量を投与したサブグループを評価した。

これらの毒性試験において、アヘン剤の長期投与後の離脱症状の評価に用いたチェックリスト⁷⁻¹⁰⁾とほぼ同様の、薬物作用の行動的兆候及び身体的兆候のチェックリストを用いた。長期投与後投与を中止すると、ラコサミドにより依存性の行動的兆候又は身体的兆候のいずれかが誘発されるかを明らかにするために、これらの 2 種類の毒性試験について事後分析を実施した。

ラットに 26 週間投与し、イヌに 52 週間投与したとき、ラコサミドは明白な行動的及び身体的作用を誘発した。一般状態の変化として、ラットでは運動性低下、虚脱、無反応、筋緊張亢進、流涎の増加及び健康状態の悪化並びにイヌでは虚脱、運動失調、けいれん、便排泄量の増加、運動性低下、流涎の増加、振戦、異常発声及び嘔吐がラコサミドの投与期間を通じて、そのほとんどは高用量でみられ、両動物種共タキフィラキシーの証拠は認められなかった。

更に、ラット及びイヌにおいて、行動的及び身体的作用は投与終了後に急速に消失し、24 時間後には完全に消失した。ラット及びイヌにおいて 4 週間の休薬期間中に再発した症状はなく、重要なことであるが、新たな行動的兆候又は身体的兆候は認められなかった。これらの結果から、タキフィラキシーはラコサミドの長期の投与においても発現せず、ラコサミドは休薬により行動的又は身体的な依存症を引き起こさないと考えられた。

(5) 原薬及び製剤中の不純物並びに分解物の毒性試験

1) 代謝物の毒性試験

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

2) 不純物の毒性試験

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

合成工程由来の不純物以外の、製剤中の個々の分解生成物は 0.2%以下であり、ICH Q3B (R2)の基準範囲に適合している。

(6) その他の試験

1) 光毒性試験

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

2.6.6.9 考察及び結論

ラコサミドの経口投与による非臨床毒性試験として、単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）及び反復投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）を実施した。更に、*in vitro*/*in vivo* 遺伝毒性試験、がん原性試験（マウス、ラット）、生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）、幼若動物毒性試験（ラット、イヌ）、局所刺激性試験、免疫毒性試験及び依存性試験（ラットを用いた3種の試験及び事後分析試験）を実施した。静脈内投与製剤の臨床試験をサポートするためにいくつかの静脈内投与毒性試験も実施した。

ラコサミドの単回経口投与毒性試験の結果、マウス及びラットの LD₅₀ 値はそれぞれ 383 及び 253 mg/kg であった。イヌの経口投与による最大耐量試験より、概略の致死量は > 40 mg/kg と考えられた。単回静脈内投与後の LD₅₀ 値はマウスでは 178 mg/kg 及びラットでは >100 mg/kg であった。経口投与よりも静脈内投与の方がわずかに低い値を示した（2.6.6.2 項）。イヌの静脈内投与による最大耐量試験より、概略の致死量は > 30 mg/kg と考えられた。

マウスの単回経口投与毒性試験で運動性低下、振戦、運動失調、散瞳、呼吸困難、筋緊張亢進、強直性けいれん及び腹臥位がみられた。マウスの単回静脈内投与毒性試験においても経口投与と類似の所見がみられ、死亡直前に、呼吸困難、間代性けいれん及び側臥位が認められた。

マウスの 13 週間反復経口投与毒性試験においても、単回投与毒性試験と同様に中枢神経系における薬理作用に起因する一般状態の変化がみられた（4.2.3.2.2 報告書番号 LPT 13123/00、2.6.6.3 (1) 1) ii) a) 項、表 2.6.7.7A）。本試験では 2 例が死亡し、剖検及び病理組織学的検査の結果、1 例では形質細胞増多症と考えられる脾臓の腫大、他の 1 例では胸腺の腫大及び自然発生リンパ腫がみられたことから、それらの死因は被験物質投与によるものかあるいは自然発生リンパ腫によるものと考えられた。中枢神経系における過度の薬理作用は被験物質投与に関連する死因と考えられ、マウスにおける用量制限因子に該当すると考えられた。

マウスと同様にラットの反復経口投与毒性試験（2.6.6.3 (2) 項）においても、用量依存性のある中枢神経系作用に関連する一般状態の変化として、筋弛緩、運動性低下、不活発、無関心、正向反射の低下又は消失、四肢の開脚、運動失調、腹臥位又は側臥位、呼吸困難、多呼吸又は緩徐呼吸、虚脱、筋緊張亢進、けいれん、体温低下及び流涎過剰が認められた。300 mg/kg/日群における体重増加量の減少及び死亡率の増加はラットにおける用量制限因子に該当すると考えられた。呼吸困難及び多呼吸はいくつかの例で死亡前に認められた。早期に死亡した動物の剖検又は病理組織学的検査では単発性の所見として、例えば、暗色又はまだら斑の肺等が認められた。単発性にみられた所見は偶発性であると考えられ、ほとんどの場合の死因は剖検及び病理組織学的検査で明らかになっていない。マウスでは中枢神経系における過度の薬理作用が被験物質に関連した死因であることが示唆されており、ラットでもこのような薬理作用は用量制限因子に該当すると考えられた。ラットでは 100 mg/kg/日以上用量で肝臓パラメータの上昇又は増加が認められた。血清 ALP、コレステロール、中性脂肪及び ALT の上昇又は増加を伴って、肝臓重量が増加したことから、肝臓はラットにおける標的器官と考えられた。更に、電子顕微鏡検査では細胞質内の粗面小胞体及びミトコンドリアの増生を伴う肝細胞の肥大がみられたが、肝細胞及び細胞内小器官の変性変化は認められなかった（4.2.3.2.5 報告書番号 148-235 Drommer-2002、2.6.6.3 (2) 1) ii) a) 項）。剖検所見及びその他の病理組織学的検査で変化は認められなかった。また、ラットの 104 週間がん原性試験では、ALT 活性の上昇は一過性であり、投与 52 週以降に回復した（4.2.3.4.1.2 報告書番号 LPT 13295/00、2.6.6.5 (2) 項、表 2.6.7.10B）。結論として、ラット肝臓への作用は毒性学的意義が低い所見と考えられ、マウス及びイヌの試験では肝臓への作用は検討した最高用量においても認められなかった。

げっ歯類でみられた C_{max} と関連し、中枢神経系に対して用量依存性のあるラコサミドの過度の薬理作用は、イヌを用いた反復経口投与毒性試験でも認められた (2.6.6.3 (3) 項)。一般状態の変化として、運動失調又は協調性喪失、腹臥位又は側臥位、横臥位、後肢の動き制限、不活発、運動性低下、鎮静、嗜眠、不穏、流涎、努力性呼吸又は多呼吸、ふるえ、散瞳、後弓反張、振戦及びけいれんが認められたが、これらの作用はイヌの 52 週間反復経口投与毒性試験でみられた流涎を除き、その他の一般状態の変化は投与後 2~3 時間以内に消失した。これらの作用は用量制限因子に該当すると考えられた。加えて、嘔吐及び異常発声はイヌを用いたほとんどの試験でみられ、強膜の充血、粘液状便、液状便又は変色便及び排便量の増加がいくつかの試験で認められた。イヌのカプセルを用いた経口投与試験では嘔吐は通常起こり得るので、この所見がラコサミドと直接的な関連があるかどうかは不明確である。

イヌの 52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.12 報告書番号 LPT 13196/00、2.6.6.3 (3) 1) ii) b) 項、表 2.6.7.7F) の心血管系の評価では、試験期間中、投与初日 (雌のみ) 及びその他の数日に末梢動脈収縮期血圧が用量依存性に減少した。対照群又は投与前値と比較して 10 mg/kg/日以上以上の用量で、13~37%減少した。雄において、高用量群である 20/25 mg/kg/日までの用量では、血圧に被験物質に関連した作用は認められなかった。20/25 mg/kg/日を投与した雌雄で、投与後 2 時間に心拍数の軽度な増加が認められたが、対照群との差異は 7~36%の間で、有意差 ($p \leq 0.01$) は認められなかった。イヌの 30 日間反復経口投与用量設定試験 (参考 4.2.3.2.10 試験報告書番号 98825、2.6.6.3 (3) 1) i) c) 項、表 2.6.7.6) の 24 mg/kg/日群の雌で心拍数の軽度な増加がみられたが、13 週間反復経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2.11 報告書番号 98865、2.6.6.3 (3) 1) ii) a) 項、表 2.6.7.7E) では用量依存性がなく、明らかな変化は認められなかった。ECG 波形、すなわち、P 波、QRS 波、QTc 及び PQ 間隔 (PR 間隔と同等) に被験物質に関連した影響はみられなかった。20/25 mg/kg/日群の雌で QTc の延長がみられたが、対照群の QTc が相対的に短かったことによるもので、正常範囲内の変化と考えられた。2 週間静脈内投与毒性試験 (参考 4.2.3.2.14 報告書番号 98793、2.6.6.3 (3) 2) ii) a) 項、表 2.6.7.7G) で 16 mg/kg/日群の雌 1 例が第 2 度房室ブロックと診断された。これはビーグル犬では時に認められる所見であり、通常、毒性学的意義はないものと考えられる¹⁻³⁾。しかしながら、心伝導における作用はラコサミドの作用機序 (2.4.2.1 (1) 項) から予測され、心血管系への影響は安全性薬理試験 (2.4.2.2 (2) 項) 及び臨床試験 (5.3.4.1.1 報告書番号 SP640) で検出されていることを考慮すると、被験物質投与に関連する可能性は否定できない。

イヌの 52 週間反復経口投与毒性試験では眼科学的検査の結果、聴覚機能検査の結果、血液学的検査値、血液生化学的検査値、器官重量、剖検及び病理組織学的検査の結果には被験物質に関連した変化は認められなかった。投与終了後の 4 週間休薬中及び回復期間終了後にも被験物質に関連した変化は認められなかった。

ラット (4.2.3.2.7 報告書番号 6842-101、2.6.6.3 (2) 2) i) a) 項、表 2.6.7.7D) 及びイヌ (参考 4.2.3.2.14 報告書番号 98793、2.6.6.3 (3) 2) ii) a) 項、表 2.6.7.7G) における 2 週間反復静脈内投与毒性試験における所見は、経口投与試験の所見と類似していた。

反復投与毒性試験において、一貫した性差は認められなかった。ラットの 30 日間及び 26 週間反復経口投与毒性試験において、雌では雄よりも影響がより強く認められたが (参考 4.2.3.2.3 CHV-148-234、2.6.6.3. (2) 1) i) b) 項、表 2.6.7.6 及び 4.2.3.2.6 報告書番号 LPT 13227/00、2.6.3 (2) 1) ii) b) 項、表 2.6.7.7C)、この性差はその他の試験では認められなかった。一方、ラットの 104 週間経口投与がん原性試験において、雌では雄よりも感受性は高くなく、雌の高用量群 (160 mg/kg/日) では試験期間中に用量を増量した (4.2.3.4.1.2 報告書番号 LPT 13295/00、2.6.6.5 (2) 項、表 2.6.7.10B)。イヌの 14 日間反復静脈内投与毒性試験では、雄は雌よりも強い影響を受けた (参考

4.2.3.2.14 報告書番号 98793、2.6.6.3 (3) 2) ii) a) 項、表 2.6.7.7G)。しかしながら、全ての試験にわたって、雌雄間の感受性において一貫した違いがみられず、いくつかの試験ではむしろ個体間の変動が大きかった。

ラットの数試験 (例えば、4.2.3.2.5 報告書番号 148-235-merged、2.6.6.3 (2) 1) ii) a) 項、表 2.6.7.7B、4.2.3.2.6 報告書番号 LPT 13227/00、2.6.6.3 (2) 1) ii) b) 項、表 2.6.7.7C) 及びイヌの 1 試験 (参考 4.2.3.2.14 報告書番号 98793、2.6.6.3 (3) 2) ii) a) 項、表 2.6.7.7G) では利尿作用に似た作用がみられたが、利尿作用に似た作用がみられなかった試験 (例えば、4.2.3.4.1.2 報告書番号 LPT 13295/00、2.6.6.5 (2) 項、表 2.6.7.10B、参考 4.2.3.2.11 報告書番号 98865、2.6.6.3 (3) 1) ii) a) 項、表 2.6.7.7E) もある。

反復投与毒性試験では、ラコサミドはマウスにおける経口投与後並びにラット及びイヌにおける静脈内及び経口投与後に、いずれも良好な忍容性を示した。高用量群では中枢神経系における過度の薬理作用の結果としての運動失調、腹臥位又は側臥位、振戦又はけいれんのような重度な一般状態の変化が早期に死亡した動物の死因であり、3 種の動物における用量制限因子に該当すると考えられた。一般状態の変化の開始及び継続は、経口投与後、約 0.5 時間に始まり、投与後数時間で消失したため、一般状態の変化は C_{max} と関連性が高い。それゆえ、 C_{max} は AUC よりも安全域と関連性があると考えられる。加えて、ラットでは肝臓が標的器官と確認され、イヌでは心臓血管系に作用が認められた。ラット及びイヌにおける性差又は利尿作用は異なった試験でみられたが、一貫性がなく、明確になっていない。ラコサミドを 1 日 1 回経口投与した試験の無毒性量は、マウスの 13 週間、ラットの 26 週間及びイヌの 52 週間反復経口投与毒性試験でそれぞれ 60、90 及び 10 mg/kg/日であった。ラコサミドを 1 日 1 回急速静脈内投与した 2 週間反復投与毒性試験の無毒性量は、イヌではラットよりも低く、ラットで 25 mg/kg/日及びイヌで 8 mg/kg/日であった。マウス、ラット及びイヌにおけるラコサミドの無毒性量における C_{max} は、臨床でラコサミド 200 mg を 1 日 2 回投与時の濃度と比較して、それぞれ 2.2 倍、2.2~3.0 倍及び 1.3 倍の高値を示した (表 2.6.6.10-2)。無毒性量を上回る用量でみられた最初の作用は、そのほとんどが中枢神経系における軽度~中等度の過度の薬理作用であり、数時間で完全に回復する変化であった。更に、ラット及びイヌでみられた被験物質に関連した全ての変化は 4 週間の回復期間内で完全に回復した。したがって、動物とヒトとの安全域の乖離は大きくないが、動物における毒性変化のほとんどが回復性の変化であることから、ヒトに外挿した安全性は容認可能と考えられる。以上のことは、ラコサミドをヒトで最大 1200 mg/日まで過量投与した場合に弱い中枢神経系及び消化管の有害事象が治療中に発生したが、それらは用量の調整で解決したという報告により支持される。これらの偶発的な過量投与によっても、永続的な、あるいは命に関わる有害事象は治療中に発生しなかった。1 名の被験者が、意図的に過用量のラコサミド (12 g) と他の抗てんかん薬の毒性用量を併用投与されたが、対症療法を施すことにより、永続的な後遺症を伴わずに回復した (5.3.5.3.2 Integrated Summary of Safety 6.14 項)。

遺伝毒性試験 (2.6.6.4 項) において、ラコサミドは Ames 試験、マウス小核試験及びラット不定期 DNA 合成試験 (UDS) で陰性であった。マウスリンフォーマ試験 (4.2.3.3.1.3 報告書番号 G97BR23.704、2.6.6.4 (1) 2) i) 項、表 2.6.7.8C) では代謝活性化により弱陽性の結果が得られた。

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

これらの試験では、トキシコキネティクス試験及び組織分布試験成績により、十分な全身曝露量が担保されていた(2.4.3.2 項)。これらの試験に基づいて、ラコサミドには遺伝毒性は認められず、計画した臨床使用におけるヒトの遺伝毒性リスクは存在しないと結論付けた(4.2.3.3.2.3 報告書番号 Marzin-mutagenicity 2001)。

更に、マウス及びラットにおける 104 週間のがん原性試験(2.6.6.5 項)において、最大耐量まで試験してもラコサミドにはがん原性は認められなかった。

ラコサミドの生殖発生毒性を検討した。すなわち、ラットの経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び胚・胎児発生に関する試験を統合した試験(報告書番号 1108-003)、ウサギの経口投与による胚・胎児発生に関する試験(報告書番号 1108-002)、ラットの経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(報告書番号 1108-004)を実施した(2.6.6.6 項)。更に、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験には、1 日 2 回、約 10 時間間隔で経口投与する試験(報告書番号 NCD2103)を追加した。

検討した最高用量であるラットの 200 mg/kg/日及びウサギの 25 mg/kg/日まで投与した試験において、雄及び雌の生殖機能における有害作用及び胎児の催奇形性は認められなかった。しかしながら、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(報告書番号 1108-004)において、平均妊娠期間は全てのラコサミド群(25、70 及び 200 mg/kg/日群でそれぞれ 22.8、22.9 及び 23.0 日)で、対照群(22.4 日)と比較して有意な延長が認められ、母体毒性用量である 200 mg/kg/日で発生毒性、すなわち、死産児数及び周産期の死亡児数の増加傾向、生存同腹児数の減少並びに児動物体重の減少が認められた。これらの出生児における全ての有害作用は、母体に対する有害作用と母体による出生児に対する哺育行動の減少によりもたらされた二次的なものと考えられた。出産間近の母体でみられた一般状態の変化の頻度増加及び期間延長は、ラコサミドが胎盤を通過して胎児組織に分布することによる影響ではなく、全身状態の高い感受性、又は妊娠後期の胎児体重の増加に比例する母体の体重増加に基づく母体の用量の増加が原因かもしれない。F₂ 世代には変化は認められなかった。F₁ 児の生存及び体重への同様の影響が 2 回目のラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(報告書番号 NCD2103)でも観察された。更にこの試験においては、雌の 200 mg/kg/日群で、学習能力に対する一過性で可逆的な影響がわずかに認められた。ウサギにおける用量設定試験において、最高用量群である母体の毒性用量(50 mg/kg/日)でみられた胎児体重の減少は、同腹児数の増加及び母体毒性に起因するもので、被験物質との関連性はないと考えられた。

ラコサミド由来放射能は胎盤関門を通過し、哺育中の母体(2.6.4.4(1)2 項及び 2.6.4.6(2) 項)の乳汁中に存在したことから、胎児への全身曝露の可能性もあるが、出生児における有害作用は、母体に対する有害作用と母体による出生児に対する哺育行動の減少によりもたらされた二次的なものと考えられる。

更に、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、ラコサミドの 50、100 及び 200 mg/kg/日を 1 日 2 回に分割して投与した結果、200 mg/kg/日群で 3 例に投与期間中の死亡がみられた。100 及び 200 mg/kg/日群でみられた F₀ 母体の一般状態の変化、平均体重の減少、平均体重増加量及び摂餌量の減少並びに 200 mg/kg/日群でみられた F₀ 母体の死亡率又は瀕死率に基づいて、F₀ 母体の一般毒性に関する無毒性量は 50 mg/kg/日と考えられた。200 mg/kg/日群の雌雄の F₁ 出生児で体重減少が認められたことから、雌雄 F₁ 出生児の発育及び一般毒性に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。いずれのラコサミド投与群においても生殖能に対する作用がみられないことから、F₁ 出生児の生殖に関する無毒性量及び F₂ 出生児の発育に関する無毒性量は 200 mg/kg/日と考えられた。結論として、ラット及びウサギの動物試験では催奇形作用は全くみられなかった。

ラットを用いた幼若動物試験において、出生後 7 日より 6 週間ラコサミドを投与した (2.6.6.6 (4) 項)。原則として、成熟動物と同じ作用がみられ、週齢特異的な毒性は認められなかった。一般状態の変化として運動性低下及び振戦、更に、肝臓パラメータの上昇又は増加が認められた。体重の減少は用量制限因子に該当すると考えられた。高用量群 (180 mg/kg/日) で膣開口の遅延等を反映した発育遅延が認められた。全ての所見は 4 週間の休薬期間内に完全に回復した。しかしながら、180 mg/kg/日群の体重は依然減少していた。同一用量の成熟動物と比較して、幼若ラットでラコサミドの投与初日における全身曝露量が著明に高いにも関わらず、ラコサミド投与による影響は少なかった。一般状態の変化はより高い用量でみられ、肝臓重量の増加は認められなかった。聴覚機能検査、Morris の水迷路試験による学習及び記憶検査、握力検査、自発運動量検査、観察による神経学的スクリーニング検査、剖検及び病理組織学的検査の結果には被験物質に関連する変化は認められなかった。オープンフィールド試験で 90 及び 180 mg/kg/日群において抗不安様作用が認められた。副次的薬理試験 (2.6.2.3 (3) 2) 項) において、ラコサミドはマウスにおけるストレス誘発性体温上昇モデルでストレス誘発性不安に対して抗不安作用を示したが、ラットにおける不安に対する 2 種類のその他のモデル、社会的行動試験及び高架式十字迷路試験ではラコサミドの抗不安作用は認められなかった。このように、ラットではラコサミドの抗不安様作用は明確にされていない。結論として、病理組織学的検査又は機能レベルにおいて、ラット脳の発育に被験物質に関連した毒性は認められなかった。性成熟後の雌雄のサブグループにおいて、生殖機能に被験物質に関連した作用は認められなかった。幼若ラットの一般毒性及び発育に関する無毒性量は 90 mg/kg/日であり、成熟ラットと同程度であった。

ビーグル犬を用いた幼若動物試験において、早期に死亡した動物は認められなかった。25/30/35 又は 50/60/70 mg/kg/日の投与による主要な一般状態の変化 (高頻度) として、強直性けいれん、嘔吐、側臥位、歯肉蒼白、流涎、失調歩行、振戦、頭部反転動作、脱糞、排尿及び異常発声が認められた。25/30/35 mg/kg/日群 (1 日 1 回投与) 及び 50/60/70 mg/kg/日群 (1 日 2 回投与) の投与方法の異なる 2 群間では一般状態の変化の頻度及び強度には差異は認められなかった。全被験物質投与群において、体重、体重増加量及び発育パラメータ (脛骨及び大腿骨の長さ、肩の高さ) に被験物質に関連した影響は認められなかった。これらのことから、一般状態に関する幼若ビーグル犬の無毒性量は 10 mg/kg/日、発達パラメータ (神経発達パラメータを含む) に関する幼若ビーグル犬の無毒性量は 50/60/70 mg/kg/日と考えられた。

ラコサミドの局所刺激性試験における忍容性は良好で、溶血性及びウサギにおける皮膚刺激作用は認められなかった (2.6.6.7 項)。しかしながら、結膜嚢内投与による眼の刺激性 (グレード 1) が認められた。反復投与毒性試験 (2.6.6.3 項)、モルモットにおける感作性試験 (2.6.6.8 (1) 1) 項) 及びマウスにおける IgM 及び IgG を検査した 28 日間投与免疫毒性試験 (2.6.6.8 (2) 1) 項) で評価した結果、ラコサミドには免疫毒性は認められなかった。

ラコサミドの依存性を評価するために、ラットにおける薬物弁別試験 (腹腔内投与、2.6.6.8 (4) 1) 項)、条件付け場所嗜好性試験 (経口投与、2.6.6.8 (4) 2) 項) 及び自己投与によるパラダイムを用いた乱用潜在性試験 (静脈内投与、2.6.6.8 (4) 3) 項) を実施した結果、依存性を示唆する作用は認められなかった。また、ラット及びイヌの反復経口投与毒性試験の事後分析では、ラコサミドの長期投与によるタキフィラキシーの兆候はみられず、休薬に伴う行動的又は身体的依存症は認められなかった (2.6.6.8 (4) 4) 項)。

O-脱メチル体である SPM 12809 は、ヒトにおけるラコサミドの主要代謝物であり、未変化体に対する暴露量比が 10%を超えた試験 (表 2.7.2.3-4) もみられたが、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量に対する比は 2.4 (0-7.6) %の中央値と範囲 (表 2.7.2.3-3) であり、また、SPM 12809 はマウ

ス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中及び排泄物中の主要な成分として存在しており、ヒトにおける全ての微量代謝物は検討した動物種の少なくとも1種で生成されていることから(2.6.4.5 (2) 項)、代謝物の毒性試験を実施しなかった。

ラコサミド及びその主要代謝物 (SPM 12809) は 290～700 nm における UV-B、UV-A 及び可視光に吸収を持たず、組織のメラニンとの顕著な結合はないことから、光毒性を考慮する必要はない (2.6.6.8 (6) 1) 項)。

錠剤の全ての賦形剤並びにそれらの構成成分は、公知の物質であるか、医薬品又は食品添加物として認可されているため、臨床使用するにあたり毒性学的観点からの懸念はないと考えられる。

安全域は中枢神経系におけるラコサミドの過度の薬理作用を反映して、小さい値を示したが、これらの薬理作用の特性は抗てんかん薬類として予測されるもので、通常、軽度～中等度の強度で、種間において同程度で、数時間以内に完全に回復するものであった。更に、重度又は非可逆性の他の毒性作用は確認されなかった。このため、非臨床毒性学的観点から、ラコサミドはてんかんを有する患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法として、200 mg を1日2回の投与による 400 mg/日までは安全とみなされる。

2.6.6.10 図表

表 2.6.6.10-1 重要な試験における無毒性量又は最大耐量と日本人における予定最高用量の比較によるラコサミドの安全域

試験の種類	動物種	投与方法	NOAEL 又は MTD (mg/kg)	安全域 ^a
反復投与毒性	マウス	13 週間、経口	60	9.0
	ラット	13 週間、経口	100	15.0
		26 週間、経口	90	13.5
		2 週間、静脈内	25	3.8
	イヌ	13 週間、経口	12	1.8
		52 週間、経口	10	1.5
		2 週間、静脈内	8	1.2
がん原性	マウス	104 週間、経口	180	27.0
	ラット	104 週間、経口	160	24.0
生殖発生毒性	ラット	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験、経口	25 ^b	3.8
			200 ^c	30.0
	ウサギ	胚・胎児発生に関する試験、経口	12.5 ^d	1.9
			25 ^e	3.8
	ラット	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、経口	初回の 1 日 1 回投与試験 70 ^f	10.5
			200 ^g	30.0
			2回目の 1 日 2 回投与試験 50 ^d	7.5
			100 ^h	15.0
			200 ⁱ	30.0
		幼若動物を用いた試験、経口	90 ^j	13.5
			180 ^k	27.0
	イヌ	幼若動物を用いた試験、経口	10 ^j	1.5
			50/60/70 ^l	10.5
その他の毒性	マウス	免疫毒性試験、経口	180	27.0

MTD：最大耐量（104 週間がん原性試験及び免疫毒性試験で示す値）；NOAEL：無毒性量

a- 動物試験における NOAEL 及び MTD (mg/kg) の用量と日本人の体重あたりの用量を 60 kg で算出して安全域を計算した。

b- 親動物における NOAEL

c- 親動物の生殖（受胎能）及び発生（胚・胎児の発生）における NOAEL

d- 母体における NOAEL

e- 胚・胎児発生における NOAEL

f- 母体の一般毒性及び生殖における NOAEL

g- F₁ 世代の発生、受胎能及び生殖における NOAEL

h- F₁ 世代の発育又は出生児毒性における NOAEL

i- F₁ 世代の生殖毒性、F₂ 出生児の発育における NOAEL

j- 幼若期に薬物投与した動物の NOAEL（“幼若動物”及び“親動物”における NOAEL）

k- 幼若期に薬物投与して成長した親動物の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する NOAEL

l- 幼若期に薬物投与した動物の発達パラメータ（神経発達パラメータを含む）における NOAEL

表 2.6.6.10-2 重要な試験における C_{max} 比較によるラコサミドの安全域

試験の種類	動物種	投与方法	NOAEL 又は MTD におけるラコサミドの C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) ^a	安全域 ^b
反復投与毒性	マウス	13 週間、経口	27	2.3
	ラット	13 週間、経口	22 on TD 1	1.8
			27 (m), 36 (f) on TD 91	2.3 (m)、3.0 (f)
		26 週間、経口	26	2.2
	イヌ	13 週間、経口	16	1.3
		52 週間、経口	12 (m), 10 (f) on TD 1	1.0 (m)、0.8 (f)
			14 in TW 52	1.2
		2 週間、静脈内	13	1.1
がん原性	マウス	104 週間、経口	71 (m), 51 (f)	5.9 (m)、4.3(f)
	ラット	104 週間、経口	53	4.4
生殖発生毒性	ラット	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験、経口	12 (m) ^c	1.0 (m)
			35 (m) ^d 、33 (f) ^e	2.9 (m)、2.8 (f)
	ウサギ	胚・胎児発生に関する試験、経口	13 ^f	1.1
			25 ^g	2.1
	ラット	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、経口	25 ^h	2.1
			33 ⁱ	2.8
		2 回目の 1 日 2 回投与試験	11.5 (L10) ^j	1.0
		幼若動物を用いた試験、経口	50 on TD 7 (投与初日) ^k	4.2
			25 on TD 48 (投与終了日) ^k	2.1
			141 on TD 7 (投与初日) ^l	11.8
			42 on TD 48 (投与終了日) ^l	3.5
	イヌ	幼若動物を用いた試験、経口	7.51 (投与初日) ^k	0.6
			11.9 (投与 33 週) ^k	1.0

MTD：最大耐量（104 週間がん原性試験で示す値）；NOAEL：無毒性量；TD：試験日；TW：試験週；m：雄；f：雌；L：哺育日

a - 性別及び測定時点は、差異に意義があると考えられた場合にのみ特定した。その他の場合には平均値を示した（概要表参照；2.6.7）。

b - 推定のため、ヒト（アジア人）の予定最高用量（200 mg, bid）における $C_{max, ss}$ 、12.0 $\mu\text{g/mL}$ 、CV%：16.8 を使用した（5.3.3.3 報告書番号 SP661）。

c - LPT 13227/00 試験での 30 mg/kg におけるトキシコキネティクスデータから得られた親動物（m）の NOAEL（25 mg/kg）における概算値

d - LPT 13227/00 試験の 180 mg/kg におけるトキシコキネティクスデータから得られた雄の生殖能についての NOAEL（200 mg/kg）における概算値

e - 1108-003P 試験におけるトキシコキネティクスデータから得られた雌の生殖能及び胚・胎児発生についての NOAEL（200 mg/kg）における値

f - 1108-002P 試験のトキシコキネティクスデータから得られた母体の NOAEL（12.5 mg/kg）における値

g - 1108-002P 試験のトキシコキネティクスデータから得られた胚・胎児発生についての NOAEL（25 mg/kg）における値

h - 1108-003P 試験の 100 mg/kg におけるトキシコキネティクスデータから得られた母体及び胎児発生についての概算の NOAEL（70 mg/kg）における値

i - 1108-003P 試験におけるトキシコキネティクスデータから得られた F₁ 世代の生殖能、受胎能及び胎児発生についての NOAEL（200 mg/kg）における値

j - NCD2103 試験のトキシコキネティクスデータから得られた母体の NOAEL（50 mg/kg）における値

k - 幼若期に薬物投与した動物についての NOAEL（“幼若動物”及び“親動物”における NOAEL）における値

l - 幼若期に薬物投与して成長した親動物の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する作用についての NOAEL における値

表 2.6.6.10-3 重要な試験における暴露量 (AUC) 比較によるラコサミドの安全域

試験の種類	動物種	投与方法		NOAEL 又は MTD における ラコサミドの AUC(μg·h/mL) ^a	安全域 ^b
反復投与毒性	マウス	13 週間、経口		105	1.0
		ラット	13 週間、経口	150 on TD 1	1.4
				172 (m), 229 (f) on TD 91	1.6 (m)、2.2 (f)
		26 週間、経口	299	2.8	
	イヌ	13 週間、経口	31 on TD 1 47 on TD 86	0.3 0.4	
			52 週間、経口	43.8 (m), 35.5 (f) on TD 1 71.0 (m), 54.6 (f) in TW 52	0.4 (m)、0.3 (f) 0.7 (m)、0.5 (f)
		2 週間、静脈内		48	0.5
		がん原性	マウス	104 週間、経口	
ラット	104 週間、経口		587	5.5	
生殖発生毒性	ラット	受胎能及び着床までの初期胚 発生に関する試験並びに胚・胎 児発生に関する試験、経口		113 (m) ^c	1.1 (m)
				470 (m) ^d , 115 (f) ^e	4.4 (m)、1.1 (f)
	ウサギ	胚・胎児発生に関する試験、 経口		92 ^f	0.9
				176 ^g	1.7
	ラット	出生前及び 出生後の発 生並びに母 体の機能に 関する試 験、経口	初回の 1 日 1 回 投与試験	77.21 ^h	0.7
				115.35 ⁱ	1.1
			2 回目の 1 日 2 回投与試験	151 (L10) ^j	1.4
		幼若動物を用いた 試験、経口		258 on TD 7 (投与初日) ^k	2.4
				164 on TD 48 (投与終了日) ^k	1.5
				786 on TD 7 (投与初日) ^l	7.4
	279 on TD 48 (投与終了日) ^l			2.6	
	イヌ	幼若動物を用いた 試験、経口		24.8 (投与初日) ^k	0.2
				38.0 (投与 33 週) ^k	0.4

MTD：最大耐量（104 週間がん原性試験で示す値）；NOAEL：無毒性量；TD：試験日；TW：試験週；m：雄；f：雌；L：哺育日

a - 性別及び測定時点は、差異に意義があると考えられた場合にのみ特定した。その他の場合には平均値を示した（概要表参照；2.6.7）。

b - 推定のため、ヒト（アジア人）の予定最高用量（200 mg, bid）における AUC_{Cr,ss}、105.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ を使用して安全域を計算した（5.3.3.3 報告書番号 SP661）。

c - LPT 13227/00 試験での 30 mg/kg におけるトキシコキネティクスデータから得られた親動物（m）の NOAEL（25 mg/kg）における概算値

d - LPT 13227/00 試験の 180 mg/kg におけるトキシコキネティクスデータから得られた雄の生殖能についての NOAEL（200 mg/kg）における概算値

e - 1108-003P 試験におけるトキシコキネティクスデータから得られた雌の生殖能及び胚・胎児発生についての NOAEL（200 mg/kg）における値

f - 1108-002P 試験のトキシコキネティクスデータから得られた母体の NOAEL（12.5 mg/kg）における値

g - 1108-002P 試験のトキシコキネティクスデータから得られた胚・胎児発生についての NOAEL（25 mg/kg）における値

h - 1108-003P 試験の 100 mg/kg におけるトキシコキネティクスデータから得られた母体及び胎児発生についての概算の NOAEL（70 mg/kg）における値

i - 1108-003P 試験におけるトキシコキネティクスデータから得られた F₁ 世代の生殖能、受胎能及び胎児発生についての NOAEL（200 mg/kg）における値

j - NCD2103 試験のトキシコキネティクスデータから得られた母体の NOAEL（50 mg/kg）における値

k - 幼若期に薬物投与した動物についての NOAEL（“幼若動物”及び“親動物”における NOAEL）における値

l - 幼若期に薬物投与して成長した親動物の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する作用についての NOAEL における値

参考文献

- 1) Branch CE, Robertson BT, Williams JC. Frequency of second-degree atrioventricular heart block in dogs. *Am J Vet Res* 1975; 36 (7):925-9.
- 2) Detweiler DK. The dog electrocardiogram: a critical review. In: MacFarlane PW, Lawrie TDV, editors. *Comprehensive electrocardiology: theory and practice in health and disease*. New York: Pergamon Press, 1989;1267-329.
- 3) Ulloa HM, Houston BJ, Altrogge DM. Arrhythmia prevalence during ambulatory electrocardiographic monitoring of Beagles. *Am J Vet Res* 1995; 56 (3):275-81.
- 4) Carter LP, Unzeitig AW, Wu H, Chen W, Coop A, Koek W, et al. The discriminative stimulus effects of γ -hydroxybutyrate and related compounds in rats discriminating baclofen or diazepam: the role of GABA_B and GABA_A receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;309 (2):540-7.
- 5) Bartoletti M, Gubellini C, Gaiardi M. Sensitization to the morphine-like discriminative stimulus effects of buprenorphine in rats. *Pharmacol Res* 2000;42 (3):269-73.
- 6) Mori A, Noda Y, Nagai T, Mamiya T, Furukawa H, Nabeshima T. Involvement of dopaminergic system in the nucleus accumbens in the discriminative stimulus effects of phencyclidine. *Neuropharmacology* 2002;42: 764-71.
- 7) Alaei H, Pourshanazari AA, Rafati A. Electrical stimulation of nucleus raphe dorsalis changes morphine self-administration and withdrawal symptoms in rats. *Pathophysiol* 2002;9:1-5.
- 8) Calvino B, Lagowska J, Ben-Ari Y. Morphine withdrawal syndrome: differential participation of structures located within the amygdaloid complex and striatum of the rat. *Brain Res* 1979;177:19-34.
- 9) Dravolina OA, Medvedev IO, Besspalov AY. Behavioural effects of glutamate receptor agonists in morphine-dependent rats. *Behav Pharmacol* 1999;10:359-66.
- 10) Yoshimura K, Horiuchi M, Konishi M, Yamamoto K. Physical dependence on morphine induced in dogs via the use of miniosmotic pumps. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1993;30:85-95.

目次

2.6.7	毒性試験概要表.....	2
2.6.7.1	毒性試験：一覧表	2
2.6.7.2	トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表	12
2.6.7.3	トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧	14
2.6.7.4	毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧.....	21
2.6.7.5	単回投与毒性試験	28
2.6.7.6	反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験.....	30
2.6.7.7	反復投与毒性試験：重要な試験.....	35
2.6.7.8	<i>In vitro</i> 遺伝毒性試験.....	58
2.6.7.9	<i>In vivo</i> 遺伝毒性試験	67
2.6.7.10	がん原性試験	69
2.6.7.11	生殖発生毒性試験	90
2.6.7.12	生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚 発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験.....	94
2.6.7.13	生殖発生毒性試験：雌ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験 ..	99
2.6.7.14	生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	103
2.6.7.15	生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験.....	117
2.6.7.16	局所刺激性試験	139
2.6.7.17	その他の毒性試験	140

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：ラコサミド

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	CD-1 マウス	強制経口	-	31.6, 100, 316, 464	適	■	LPT 13121/00	4.2.3.1.1
	CD-1 マウス	急速静脈内	-	10, 31.6, 100, 316	適	■	LPT 17963/04	4.2.3.1.2
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	-	31.6, 100, 316, 464	適	■	LPT 17964/04	4.2.3.1.3
	Sprague-Dawley ラット	急速静脈内	-	25, 50, 100	適	■	18566-0-800	4.2.3.1.4
	ビーグル犬	強制経口	-	15	不適	■	6842-102	4.2.3.1.5
	ビーグル犬	カプセル経口	3 回の単回投与及び 5 日間連続投与	10 (D1), 20 (D4), 40 (D7), 30 (D11-15)	適	■	6842-103	4.2.3.2.8
	ビーグル犬	急速静脈内	4 回の単回投与及び 5 日間連続投与	15 (D1), 30 (D4), 22.5 (D7), 5 (D11), 22.5 (D13-14), 15 (D15-17)	適	■	6842-100	4.2.3.2.13

D = 日; - = 特記すべき期間なし; ■

被験物質：ラコサミド

b - 本試験は薬理試験であるため、無毒性量は得られなかった。別の薬理試験において、経口投与による 500 mg/kg/日を超える、中程度の毒性が認められる投与量では、最小限の運動障害が報告されている。

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ラコサミド

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日) ^a	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験（続き）	ビーグル犬	カプセル経口	3 回の単回投与及び 5 日間連続投与	10 (D1), 20 (D4), 40 (D7), 30 (D11-15)	適	■■■■■	6842-103	4.2.3.2.8
	ビーグル犬	カプセル経口	2 週間	24	適	■■■	LPT 13226/00	4.2.3.2.9
	ビーグル犬	カプセル経口	30 日間	0, 6, <u>12</u> , 24	適	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	98825	4.2.3.2.10
	ビーグル犬	カプセル経口	13 週間	0, 6, <u>12</u> , 24	適	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	98865	4.2.3.2.11
	ビーグル犬	カプセル経口	52 週間	0, 5, <u>10</u> , 20/25 ^b	適	■■■	LPT 13196/00	4.2.3.2.12
	ビーグル犬	急速静脈内	4 回の単回投与及び 5 日間連続投与	15 (D1), 30 (D4), 22.5 (D7), 5 (D11), 22.5 (D13-14), 15 (D15-17)	適	■■■■■	6842-100	4.2.3.2.13
	ビーグル犬	急速静脈内	2 週間	0, 4, <u>8</u> , 16	適	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	98793	4.2.3.2.14

D = 日; ■■■■■

a - 無毒性量を下線で示す。

b - 高用量群の投与量を、投与 6 週に 25 mg/kg/日に増量した。全身毒性としての一般状態の変化が単発性か反復性にしか認められなかったためであったが、それらは馴化又は寛容によるものではなかった。

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ラコサミド

試験の種類		動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg) ^a	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
遺伝毒性試験	微生物復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌、大腸菌	<i>In vitro</i>	該当せず	0, 100, 333, 1000, 3333, 5000 µg/plate	適	■■■■■	G97BR23.502	4.2.3.3.1.1
	微生物復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌、大腸菌	<i>In vitro</i>	該当せず	0, 15, 50, 150, 500,1500 µg/plate	適	■■■■■	IPL-R 000603	4.2.3.3.1.2
	<i>In vitro</i> 哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験	L5178Y マウスリンフォーマ細胞	<i>In vitro</i>	該当せず	0, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 µg/mL (-S9); 0, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 µg/mL (+S9); 0, 250, 500, 1000, 2000, 3000 µg/mL (再試 -S9)	適	■■■■■	G97BR23.704	4.2.3.3.1.3
	小核試験 (骨髄)	ICR マウス	腹腔内	単回投与	0, 50, 100, 200	適	■■■■■	G97BR23.123	4.2.3.3.2.1
	不定期 DNA 合成試験	Fischer ラット	強制経口	単回投与	0, 100, 200	適	■■■■■	IPL-R 000801	4.2.3.3.2.2
	専門家報告書	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	■■■■■	Marzin-mutagenicity-2001	4.2.3.3.2.3

S9 = ラット肝臓ホモジネート（ミトコンドリア亜分画）；

a - 特に指定がない限り

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ラコサミド

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
がん原性試験	CD-1 マウス	強制経口	104 週間	0 (水道水) , 0 (溶媒) , 20, 60, 180	適	■	LPT 13124/00	4.2.3.4.1.1
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	104 週間	0 (水道水) , 0 (溶媒) , 40, 80, 160 F (W51): 180 F (W74): 200	適	■	LPT 13295/00 LPT 13295/00 A1	4.2.3.4.1.2

F = 雌; W = 週; ■

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ラコサミド

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
生殖発生毒性試験	Sprague-Dawley ラット	強制経口	F: 妊娠 7-17 日まで	0, 100, 200, 300	適	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	1108-003P	4.2.3.5.1.1
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	M: 交配前 28 日間、交配期間中 (21 日) - 屠殺前日まで F: 交配前 15 日間、交配期間中及び妊娠 17 日まで	0, 25, 70, 200	適	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	1108-003	4.2.3.5.1.2
	NZW ウサギ	強制経口	F: 妊娠 6-18 日まで	0, 6.25, 12.5, 25, 50	適	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	1108-002P 1108-002P A1	4.2.3.5.2.1
	NZW ウサギ	強制経口	F: 妊娠 6-18 日まで	0, 6.25, 12.5, 25	適	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	1108-002	4.2.3.5.2.2
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	F: 妊娠 7 日 - 哺育 20 日まで	0, 25, 70, 200	適	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	1108-004	4.2.3.5.3.1
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	F: 妊娠 6 日 - 出産まで (ただし、500 mg/kg/日群のみ妊娠 6-17 日)	0 ^a , 100 ^a , 300 ^a , 500 ^a	適	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	NCD2008	4.2.3.5.3.2
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	F: 妊娠 6 日 - 哺育 20 日まで	0 ^a , 50 ^a , 100 ^a , 200 ^a	適	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	NCD2103	4.2.3.5.3.3

F = 雌; M = 雄

a - F₀母体に 1 日 2 回、約 10 時間間隔で投与した。

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ラコサミド

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
幼若動物を用いた試験	Sprague-Dawley ラット	強制経口	6 週間（出生後 7 日に投与開始） 5 週間（出生後 14 日に投与開始）	0, 30, 100, 300 100	適	■	LPT 18601/04	4.2.3.5.4.1
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	6 週間（出生後 7 日に投与開始）	0, 30, 90, 180	適	■	LPT 18602/04	4.2.3.5.4.2
	ビーグル犬	カプセル経口	6 週間（出生後 8 週に投与開始）	0, 5, 10, 25	適	■	LPT 20614/06	4.2.3.5.4.3
	ビーグル犬	カプセル経口	33 週間（出生後 7-8 週に投与開始）	0, 3, 10, 25/30/35, 50/60/70	適	■	LPT 20615	4.2.3.5.4.4

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ラコサミド

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
局所刺激性試験								
血液適合性及び溶血性試験	ヒト血液	<i>In vitro</i>	該当せず	2.5-20 mg/mL	適	■	LPT 14536/01	4.2.3.6.1
局所刺激性試験	ヒマラヤウサギ	動脈内, 静脈内, 筋肉内, 皮下, 静脈傍	動脈内, 静脈内: 30 分 (点滴), 筋肉内, 皮下, 静脈傍: (急速単回投与)	10 mg/0.5 mL/animal (筋肉内), 20 mg/1.0 mL/kg (静脈内, 動脈内), 40 mg/2.0 mL/animal (皮下, 静脈傍)	適	■	LPT 14537/1/01	4.2.3.6.2
急性皮膚刺激性試験	ヒマラヤウサギ	経皮	4 時間	500 mg/試験部位 (擦過又は無処置)	適	■	LPT 13356/00	4.2.3.6.3
眼粘膜刺激性試験	ヒマラヤウサギ	結膜囊 (眼)	24 時間	100 mg/animal	適	■	LPT 13760/00	4.2.3.6.4

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ラコサミド

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日) ^a	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
その他の毒性試験								
抗原性／感作性試験	Dunkin-Hartley モルモット	皮内, 経皮	誘導: D0 経皮投与: D7 惹起: D21	5 mg/animal (誘導, 皮内 投与) , 500 mg/animal (経皮投 与) , 500 mg/animal (惹起, 経 皮投与)	適	■	LPT 13355/00	4.2.3.7.1.1
免疫毒性試験	CD-1 マウス	強制経口	28 日間	0, 20, 60, 180	適	■	LPT 17962/04	4.2.3.7.2.1
依存性試験	Sprague-Dawley ラット	腹腔内		0, 10	不適	■	05.237/5	4.2.3.7.4.1
	Wistar (Han)ラット	強制経口		0, 30, 100	適	■	05.122/6	4.2.3.7.4.2
	Sprague-Dawley ラット	急速静脈内		0, 1, 3, 10 mg/kg/点滴	不適	■	05.673/4	4.2.3.7.4.3
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	26 週間毎日投与 し、その後の 4 週 間を回復期間とし た。	0, 30, 90, 180	適	■	RS211 (RenaSci によ る LPT 13227/00 試験 及び LPT 13196/00 試験 の事後分析)	4.2.3.7.4.4
	ビーグル犬	カプセル経口	52 週間毎日投与 し、その後の 4 週 間を回復期間とし た。	0, 5, 10, 20/25 ^b	適	■		

D = 日; ■

a - 特に指定がない限り

b - 高用量群の投与量を、投与 6 週に 25 mg/kg/日に増量した。全身毒性としての一般状態の変化が単発性か反復性にしか認められなかったためであったが、それらは馴化又は寛容によるものではなかった。

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ラコサミド

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/mL)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
光毒性試験								
SPM 12809 の UV/VIS スペクトル	In vitro（分析）	水、0.1N HCl、NH ₄ Cl に溶解	該当せず	1	不適	SBS	VB-PDG-2006-520	4.2.3.7.7.1

SBS = SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH.

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ラコサミド

試験の種類	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	試験番号	記載箇所
14 日間投与トキシコキネティクス試験	マウス	強制経口	20, 60, 180	適	LPT 18772/05	4.2.2.2.4
2 週間投与用量設定試験	マウス	強制経口	30, 90, 270	適	LPT 13122/00	4.2.3.2.1
13 週間投与毒性試験	マウス	強制経口	30, 60, 120, 180	適	LPT 13123/00	4.2.3.2.2
単回投与トキシコキネティクス試験	マウス	腹腔内	50, 100, 200	適	LPT 13418/00	4.2.2.2.3
104 週間投与がん原性試験	マウス	強制経口	0, 20, 60, 180	適	LPT 13124/00	4.2.3.4.1.1
単回投与遺伝毒性試験 (UDS) ^a	ラット	強制経口	0, 50, 100, 200	適	IPL-R 000801	4.2.3.3.2.2
11 日間投与生殖発生毒性用量設定試験	ラット (妊娠)	強制経口	100, 200, 300	適	1108-003P	4.2.3.5.1.1
幼若動物の 6 週間投与用量設定試験	ラット (幼若)	強制経口	0, 30, 100, 300	適	LPT 18601/04	4.2.3.5.4.1
幼若動物の 6 週間投与毒性試験	ラット (幼若)	強制経口	0, 30, 90, 180	適	LPT 18602/04	4.2.3.5.4.2
13 週間投与毒性試験	ラット	強制経口	0, 30, 100, 300	適	148-235-merged	4.2.3.2.5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット	強制経口	0, 50, 100, 200	適	NCD2103	4.2.3.5.3.3
26 週間投与毒性試験	ラット	強制経口	30, 90, 180	適	LPT 13227/00	4.2.3.2.6
104 週間投与がん原性試験	ラット	強制経口	0, 40, 80, 160/180/200 ^b	適	LPT 13295/00; LPT 13295/00 A1	4.2.3.4.1.2
自己投与パラダイムにおける乱用潜在性試験	ラット	急速静脈内	0, 1, 3, 10	適	05.673/4	4.2.3.7.4.3
単回投与薬物弁別試験	ラット	腹腔内	0, 0.3, 1, 3, 10, 30	適	05.237/5	4.2.3.7.4.1
13 日間投与生殖発生毒性用量設定試験	ウサギ (妊娠)	強制経口	6.25, 12.5, 25, 50	適	1108-002P; 1108-002P A1	4.2.3.5.2.1

a - 血中濃度測定は投与後 0.5 及び 1 時間に実施した。

b - 雌の投与量は、投与 51 週以降、160 mg/kg/日から 180 mg/kg/日に増量し、更に、投与 74 週以降、200 mg/kg/日に増量した。

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表（続き）

被験物質：ラコサミド

試験の種類	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	試験番号	記載箇所
5 日間投与最大耐量試験	イヌ	カプセル経口	30	適	6842-103	4.2.3.2.8
30 日間投与用量設定試験	イヌ	カプセル経口	0, 6, 12, 24	適	98825	4.2.3.2.10
13 週間投与毒性試験	イヌ	カプセル経口	0, 6, 12, 24	適	98865	4.2.3.2.11
52 週間投与毒性試験	イヌ	カプセル経口	0, 5, 10, 20/25 ^a	適	LPT 13196/00	4.2.3.2.12
2 週間投与毒性試験	イヌ	急速静脈内	0, 4, 8, 16	適	98793	4.2.3.2.14
6 週間投与用量設定試験	イヌ（幼若）	カプセル経口	0, 5, 10, 25	適	LPT 20614/06	4.2.3.5.4.3
33 週間投与毒性試験及び 4 週間回復性試験	イヌ（幼若）	カプセル経口	0, 3, 10, 25/30/35 ^b , 50/60/70 ^c	適	LPT 20615	4.2.3.5.4.4

a - 投与 6 週以降、20 mg/kg/日から 25 mg/kg/日に増量した。

b - 投与 2 週以降、25 mg/kg/日から 30 mg/kg/日に増量し、更に、投与 60 日以降、35 mg/kg/日に増量した。

c - 1 回あたり 25、30 又は 35 mg/kg で 1 日 2 回投与した。投与 2 週以降、50 mg/kg/日から 60 mg/kg/日に増量し、更に、60 日以降、70 mg/kg/日に増量した。

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

経口投与におけるトキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	ラコサミド、C _{max} (µg/mL)									ラコサミド、AUC (µg·h/mL)								
	ヒト	マウス ^a		ラット ^b		ウサギ ^c	イヌ ^d			ヒト	マウス ^a		ラット ^b		ウサギ ^c	イヌ ^d		
	M	M	F	M	F	F	M	F	M+F	M	M	F	M	F	F	M	F	M+F
3									4.18									12.6
5							7.07	7.36								31.4	24.5	
5							5.02	3.36								19.8	11.7	
6							7.44	7.28								20.1	24.6	
6							9.47	6.24								27.1	19.4	
6.25						7.13									39.6			
6.7	12.03 ^e									105.87 ^e								
8.6	14.5 ^f									126 ^f								
10							15.5	13.2	11.9							71.0	54.6	38.0
10							8.52	7.58								27.8	27.3	
12							13.0	14.9								51.2	61.4	
12							17.0	15.6								49.0	45.5	
12.5						13.8									83.1			
20		12.6	10.5								28.9	33.5						
24							19.1	28.2								123	121	
24							32.8	27.6								102	85.2	

F = 雌; M = 雄

a - 強制経口投与、2、13 又は 104 週、1 プール検体/性 (n = 1) (LPT 13122/00 (AUC_{0-24 h}), LPT 13123/00 (AUC_{0-24 h}), LPT 13124/00 (AUC_{last}))b - 強制経口投与、2、6、13、26 又は 104 週の平均又は中央値 (n = 2 又は 3、個別又はプール検体) (1108-003P (AUC_{0-4 h}), LPT 18601/04 (AUC_{last}), LPT 18602/04 (AUC_{last}), 148-235-merged (AUC_{0-8 h}), LPT 13227/00 (AUC_{0-24 h}), LPT 13295/00 (AUC_{last}), NCD2103 (AUC_{0-24 h}))c - 胃カテーテルを用いた投与、2 週の中央値 (n = 5) (1108-002P (AUC_{0-24 h}))d - カプセル投与、1、4、6、13、33 又は 52 週の平均又は中央値 (n = 2 又は 4/性) (6842-103 (AUC_{0-∞}), 98825 (AUC_{0-∞}), 98865 (AUC_{0-∞}), LPT 20614/06 (AUC_{last}), LPT 20615 (AUC_{last}), LPT 13196/00 (AUC_{0-24 h}))

e - 経口投与、毎日、200 mg を 1 日 2 回反復投与 (n = 12)、体重を 60 kg と仮定 (SP661)

f - カプセル投与、600 mg/男性被験者/日 (1 日 2 回投与)、投与 16 日の平均値 (n = 12)、体重を 70 kg と仮定 (SP588)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

経口投与におけるトキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	ラコサミド、C _{max} (µg/mL)									ラコサミド、AUC (µg·h/mL)								
	ヒト	マウス ^a		ラット ^b		ウサギ ^c	イヌ ^d			ヒト	マウス ^a		ラット ^b		ウサギ ^c	イヌ ^d		
	M	M	F	M	F	F	M	F	M+F	M	M	F	M	F	F	M	F	M+F
25						24.8	23.9	18.9							151	142	124	
25							19.8	24.5								77.5	101	
30		16.8	14.0	10.4	10.6		37.2	34.0			45.8	39.5	67.0	59.2		136	159	
30		20.0	20.4	11.1	13.2						51.5	46.2	68.8	122				
30				12.0	14.4								61.3	80.8				
30				11.2	12.4				15.4 ^e				140	131				55.5 ^e
35																		
40				15.2	17.9								180	202				
50					11.5 ^f	47.0								151 ^f	427			
60		29.0	27.6								97.0	131						
60		29.8	30.4								99.0	92.9						
70									15.2 ^g									106 ^g
80				27.1	29.3								373	342				

F = 雌; M = 雄

a - 強制経口投与、2、13 又は 104 週、1 プール検体/性 (n = 1) (LPT 13122/00 (AUC_{0-24 h}), LPT 13123/00 (AUC_{0-24 h}), LPT 13124/00 (AUC_{last}))b - 強制経口投与、2、6、13、26、104 週又は哺育 10 日の平均又は中央値 (n = 2 又は 3、個別又はプール検体) (1108-003P (AUC_{0-4 h}), LPT 18601/04 (AUC_{last}), LPT 18602/04 (AUC_{last}), 148-235-merged (AUC_{0-8 h}), LPT 13227/00 (AUC_{0-24 h}), LPT 13295/00 (AUC_{last}), NCD2103 (AUC_{0-24 h}))c - 胃カテーテルを用いた投与、2 週の中央値 (n = 5) (1108-002P (AUC_{0-24 h}))d - カプセル投与、1、4、6、13、33 又は 52 週の平均又は中央値 (n = 2 又は 4/性) (6842-103 (AUC_{0-∞}), 98825 (AUC_{0-∞}), 98865 (AUC_{0-∞}), LPT 20614/06 (AUC_{last}), LPT 20615 (AUC_{last}), LPT 13196/00 (AUC_{0-24 h}))

e - 投与 2 週以降、25 mg/kg/日から 30 mg/kg/日に増量し、更に、投与 60 日以降、35 mg/kg/日に増量した。

f - F₀ 母体に約 10 時間間隔で 1 日 2 回投与した。

g - 1 回あたり 25 mg/kg で 1 日 2 回投与した。投与 2 週以降、1 回あたり 30 mg/kg で 1 日 2 回投与に増量し、更に、投与 60 日以降、1 回あたり 35 mg/kg で 1 日 2 回投与に増量した。

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

経口投与におけるトキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	ラコサミド、C _{max} (μg/mL)									ラコサミド、AUC (μg·h/mL)								
	ヒト	マウス ^a		ラット ^b		ウサギ ^c	イヌ ^d			ヒト	マウス ^a		ラット ^b		ウサギ ^c	イヌ ^d		
	M	M	F	M	F	F	M	F	M+F	M	M	F	M	F	F	M	F	M+F
90		24.8	30.1	29.9	21.1						154	91.4	310	283				
90				21.8	33.7								296	339				
100					24.7									77.2				
100				27.8	32.2								302	358				
100					22.3 ^e									277 ^e				
100				27.0	36.0								172	229				
120		42.4	36.6								229	170						
160				49.5									605					
180		78.5	62.5	41.7	42.3						230	233	514	604				
180		53.8	45.9	47.0	62.4						315	240	488	570				
200					32.9									115				
200					51.6									737				
200					33.5 ^e									517 ^e				
270		53.6	40.7								458	283						
300				48.1	54.5								627	195				
300				57.6	57.1								340	408				

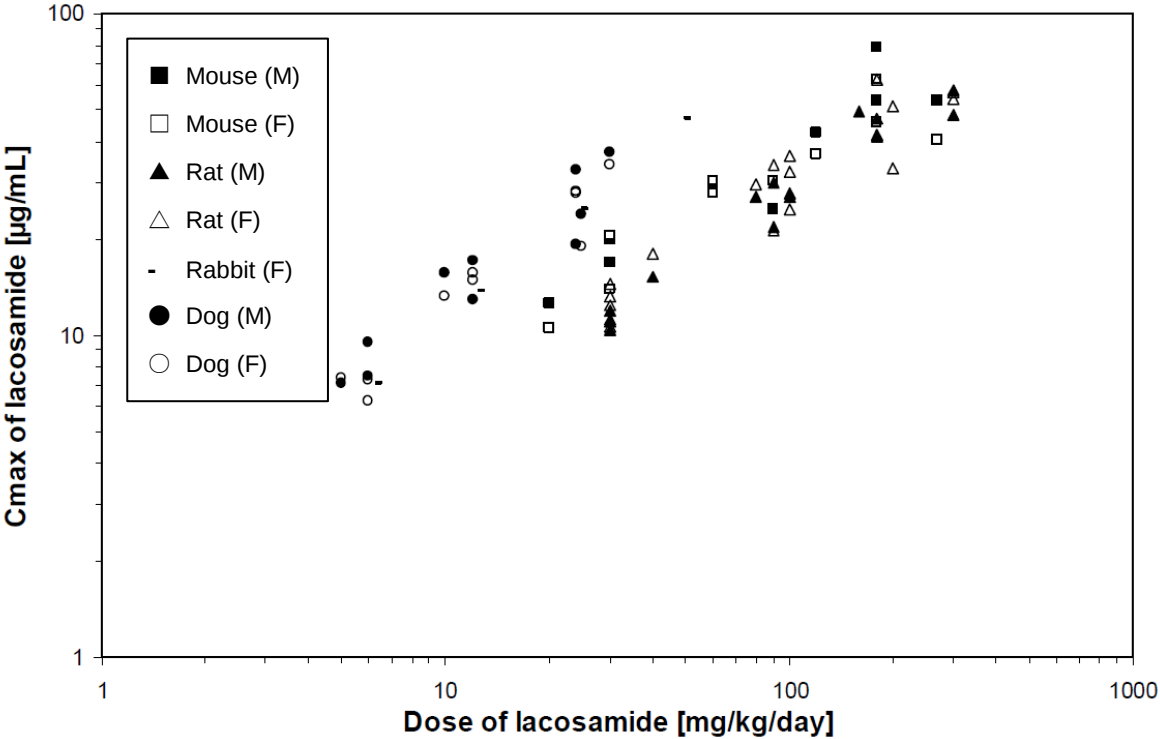
F = 雌; M = 雄

a - 強制経口投与、2、13 又は 104 週、1 プール検体/性 (n = 1) (LPT 13122/00 (AUC_{0-24 h}), LPT 13123/00 (AUC_{0-24 h}), LPT 13124/00 (AUC_{last}))b - 強制経口投与、2、6、13、26、104 週又は哺育 10 日の平均又は中央値 (n = 2 又は 3、個別又はプール検体) (1108-003P (AUC_{0-4 h}), LPT 18601/04 (AUC_{last}), LPT 18602/04 (AUC_{last}), 148-235-merged (AUC_{0-8 h}), LPT 13227/00 (AUC_{0-24 h}), LPT 13295/00 (AUC_{last}), NCD2103 (AUC_{0-24 h}))c - 胃カテーテルを用いた投与、2 週の中央値 (n = 5) (1108-002P (AUC_{0-24 h}))d - カプセル投与、1、4、6、13、33 又は 52 週の平均又は中央値 (n = 2 又は 4/性) (6842-103 (AUC_{0-∞}), 98825 (AUC_{0-∞}), 98865 (AUC_{0-∞}), LPT 20614/06 (AUC_{last}), LPT20615 (AUC_{last}), LPT 13196/00 (AUC_{0-24 h}))e - F₀ 母体に約 10 時間間隔で 1 日 2 回投与した。

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

経口投与におけるトキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

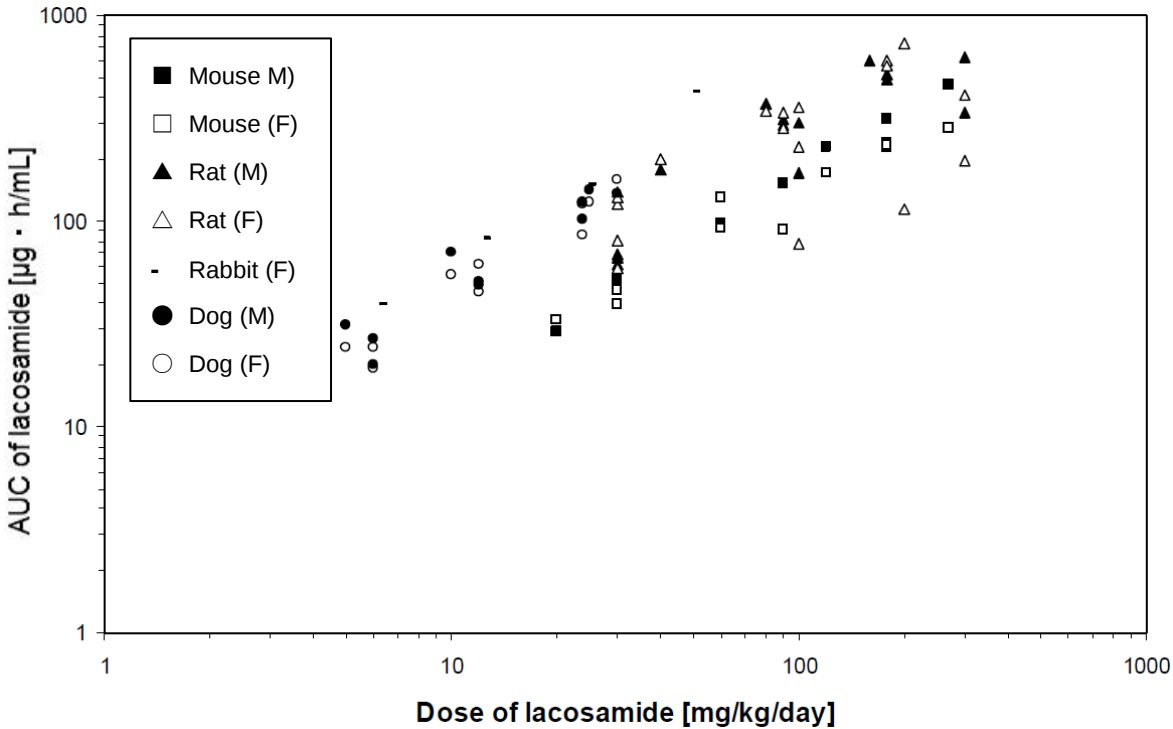
被験物質：ラコサミド



2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

経口投与におけるトキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質：ラコサミド



2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

静脈内投与におけるトキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	ラコサミド、C _{max} (μg/mL)			ラコサミド、AUC (μg·h/mL)		
	ラット ^a	イヌ		ラット ^a	イヌ	
	M	M	F	M	M	F
0.7 1 1.4 2.1	1.72			3.43		
3 4 4 4.3	4.48	6.57 ^b 6.75 ^c	7.98 ^b 6.45 ^c	12.8	22.2 ^b 25.3 ^c	22.0 ^b 22.3 ^c
8 8 10 16 16	19.5	11.7 ^b 13.0 ^c 24.3 ^b 26.1 ^c	13.9 ^b 15.3 ^c 24.0 ^b 25.4 ^c	40.1	41.0 ^b 45.9 ^c 97.2 ^b 106 ^c	53.4 ^b 53.7 ^c 90.9 ^b 93.9 ^c

F = 雌; M = 雄

a - 単回静脈内投与（急速）、中央値（n = 3）、AUC_{0-405 min} (05.763/4, Porsolt)b - 反復静脈内投与（急速）、2 週間、投与 1 日の平均値（n = 4/性）、AUC_{0-∞} (98793)c - 反復静脈内投与（急速）、2 週間、投与 13 日の平均値（n = 4/性）、AUC_{0-∞} (98793)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

腹腔内投与におけるトキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	ラコサミド、C _{max} (μg/mL)			ラコサミド、AUC (μg·h/mL)		
	マウス ^a		ラット ^b	マウス ^a		ラット ^b
	M	F	M	M	F	M
0.3			0.34			0.51
1			1.02			3.01
3			3.14			11.4
10			11.1			40.3
30			40.9			138
50	63.4	62.7		115	101	
100	130	120		255	272	
200	226	217		704	768 ^c	

F = 雌; M = 雄

a - 単回腹腔内投与、平均値 (n = 2)、AUC_{0-6h} (LPT 13418/00)b - 単回腹腔内投与、平均値 (n = 2)、AUC_{last} (05.237/5, Porsolt)

c - 個別値

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

使用ロット

被験物質：ラコサミド

ロット番号	純度 (%)	光学純度 (%)		クロマトグラフィー純度（規格設定された不純物）（%）									試験番号	試験の種類	記載箇所
	SPM 927	SPM 927	SPM 6953	SPM ■	SPM ■	SPM ■	SPM ■	SPM ■	SPM ■	SPM ■	その他	総不 純物			
申請規格	98.0– 102.0	99.85 以上	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.10 以下	1.0 以下			
■	99.4	>99.95	-	0.08	-	-	-	0.08	0.18	-	-	0.34	1108-005	ラットの4週間反復投与 用量設定試験（経口）	4.2.3.2.4
													98865	イヌの13週間反復投与 毒性試験（経口）	4.2.3.2.11
													1108-003P	雌ラットの胚・胎児発生 に関する試験の用量設 定試験（経口）	4.2.3.5.1.1
													1108-002P 1108-002P A1	雌ウサギの胚・胎児発生 に関する試験の用量設 定試験（経口）	4.2.3.5.2.1
■ ^a	n.t	99.8	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	18566-0-800	ラットの単回投与毒性 試験（静脈内）	4.2.3.1.4
													148-235 -merged	ラットの13週間反復投 与試験（経口）	4.2.3.2.5
■	99.6	99.95	0.05	0.14	-	-	-	-	0.09	0.05	0.08	0.36	CHV-148-234	ラットの30日間反復投 与用量設定試験（経口）	4.2.3.2.3
													G97BR23.704	マウスリンフォーマ試 験（ <i>in vitro</i> ）	4.2.3.3.1.3

- = 検出されず又は < 0.05%; n.t. = 検査せず

a - 製造業者の証明書の分析結果

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（続き）

使用ロット

被験物質：ラコサミド

ロット番号	純度 (%)	光学純度 (%)		クロマトグラフィー純度（規格設定された不純物） (%)									試験番号	試験の種類	記載箇所
	SPM 927	SPM 927	SPM 6953	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	その他	総不純物			
申請規格	98.0–102.0	99.85 以上	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.10 以下	1.0 以下			
a	98.2/98.1	>99.95	-	0.33/0.28	-/0.05	0.30/0.33	-/-	-/-	0.05/-	-/-	0.09/0.07, 0.15/0.13, 0.09/0.10, 0.08/0.06, 0.08/0.06	1.17/1.08	6842-103	イヌの漸増による最大耐量試験（経口）	4.2.3.2.8
													6842-100	イヌの漸増による最大耐量試験（静脈内）	4.2.3.2.13
													6842-101	ラットの2週間反復投与毒性試験（静脈内）	4.2.3.2.7
													98825	イヌの30日間反復投与毒性試験（経口）	4.2.3.2.10
													98793	イヌの2週間反復投与毒性試験（静脈内）	4.2.3.2.14
													G97BR23.502	Ames 試験 (in vitro)	4.2.3.3.1.1
													G97BR23.704	マウスリンフォーマ試験 (in vitro)	4.2.3.3.1.3
													G97BR23.123	小核試験（腹腔内）	4.2.3.3.2.1

- = 検出されず又は < 0.05%

a - ロットは2種類の異なったポリエチレン容器に保存されていた。そのため、再測定の結果が報告されている。光学純度については、一種類の容器からの被験物質についてのみ再測定されている。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（続き）

使用ロット

被験物質：ラコサミド

ロット番号	純度 (%)	光学純度 (%)		クロマトグラフィー純度（規格設定された不純物）（%）									試験番号	試験の種類	記載箇所
	SPM 927	SPM 927	SPM 6953	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	その他	総不 純物			
申請規格	98.0– 102.0	99.85 以上	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.10 以下	1.0 以下			
[REDACTED]	100.1	>99.95	-	0.38	-	-	-	-	-	-	-	0.38	LPT 13121/00	マウスの単回投与毒性試験（経口）	4.2.3.1.1
													LPT 13122/00	マウスの2週間反復投与用量設定試験（経口）	4.2.3.2.1
													LPT 13123/00	マウスの13週間反復投与毒性試験（経口）	4.2.3.2.2
													LPT 13227/00	ラットの26週間反復投与毒性試験（経口）	4.2.3.2.6
													LPT 13226/00	イヌの2週間反復投与用量設定試験（経口）	4.2.3.2.9
													LPT 13196/00	イヌの52週間反復投与毒性試験（経口）	4.2.3.2.12
													IPL-R 000603	Ames 試験（ <i>in vitro</i> ）	4.2.3.3.1.2
													LPT 13418/00	マウスのトキシコキネティクス試験（単回腹腔内）	4.2.2.2.3
													IPL-R 000801	ラット肝細胞を用いたUDS 試験（経口）	4.2.3.3.2.2

- = 検出されず又は < 0.05%

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（続き）

使用ロット

被験物質：ラコサミド

ロット番号	純度 (%)	光学純度 (%)		クロマトグラフィー純度（規格設定された不純物）（%）									試験番号	試験の種類	記載箇所
	SPM 927	SPM 927	SPM 6953	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	その他	総不 純物			
申請規格	98.0– 102.0	99.85 以上	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.10 以下	1.0 以下			
(続き)	100.1	>99.95	-	0.38	-	-	-	-	-	-	-	0.38	1108-003	ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に関する試験（経口）	4.2.3.5.1.2
													1108-002	雌ウサギの胚・胎児発生に関する試験（経口）	4.2.3.5.2.2
													1108-004	ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（経口）	4.2.3.5.3.1
													LPT 13356/00	ウサギの急性皮膚刺激性試験（パッチテスト）	4.2.3.6.3
													LPT 13760/00	ウサギの眼粘膜刺激性試験	4.2.3.6.4
													LPT 13355/00	モルモットのマキシマイゼーション試験	4.2.3.7.1.1

- = 検出されず又は < 0.05%

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（続き）

使用ロット

被験物質：ラコサミド

ロット番号	純度 (%)	光学純度 (%)		クロマトグラフィー純度（規格設定された不純物）（%）									試験番号	試験の種類	記載箇所
	SPM 927	SPM 927	SPM 6953	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	その他	総不 純物			
申請規格	98.0– 102.0	99.85 以上	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.10 以下	1.0 以下			
■■■■ ^a ■■■■ (続き)	100.1	>99.95	-	0.38	-	-	-	-	-	-	-	0.38	LPT 14536/01	ヒト血液を用いたラコサミドの血液適合性及び溶血性試験 (<i>in vitro</i>)	4.2.3.6.1
													LPT 14537/1/01	ウサギの単回静脈内投与、動脈内投与、静脈傍投与、皮下投与及び筋肉内投与による局所刺激性試験	4.2.3.6.2

- = 検出されず又は < 0.05%

a - 溶解しない被験物質のデータ。0.9%生理食塩液（ロット 20107001）に溶解して、静脈内投与に用いた。溶解後のデータはない。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（続き）

使用ロット

被験物質：ラコサミド

ロット番号	純度 (%)	光学純度 (%)		クロマトグラフィー純度（規格設定された不純物） (%)									試験番号	試験の種類	記載箇所
	SPM 927	SPM 927	SPM 6953	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	その他	総不 純物			
申請規格	98.0– 102.0	99.85 以上	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.10 以下	1.0 以下			
[REDACTED]	99.8	99.95	0.05	-	-	-	-	-	-	-	0.09	0.09	LPT 17963/04	マウスの単回投与毒性試験（静脈内）	4.2.3.1.2
													LPT 17964/04	ラットの単回投与毒性試験（経口）	4.2.3.1.3
													LPT 13124/00	マウスの 104 週間投与がん原性試験（経口）	4.2.3.4.1.1
													LPT 13295/00 LPT 13295/00 A1	ラットの 104 週間投与がん原性試験（経口）	4.2.3.4.1.2
													LPT 17962/04	マウスの 28 日間投与による免疫毒性の潜在性確認試験（経口、ブラーク形成細胞試験）	4.2.3.7.2.1
													LPT 18601/04	幼若ラットの 6 週間反復投与による用量設定試験（経口）	4.2.3.5.4.1
													LPT 18602/04	幼若ラットの 6 週間反復投与毒性試験及び出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（経口）	4.2.3.5.4.2

- = 検出されず又は < 0.05%

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（続き）

使用ロット

被験物質：ラコサミド

ロット番号	純度 (%)	光学純度 (%)		クロマトグラフィー純度（規格設定された不純物）（%）									試験番号	試験の種類	記載箇所
	SPM 927	SPM 927	SPM 6953	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	その他	総不 純物			
申請規格	98.0– 102.0	99.85 以上	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.15 以下	0.10 以下	1.0 以下			
■■■■■ ■■■■■	99.5	>99.93	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	LPT 20614/06	幼若イヌの6週間反復投 与毒性試験（経口）	4.2.3.5.4.3
													LPT 20615	幼若イヌの33週間反復 投与毒性試験（経口）	4.2.3.5.4.4
													05.237/5	ラットの薬物弁別試験	4.2.3.7.4.1
													05.122/6	ラットの条件付け場所 嗜好性試験	4.2.3.7.4.2
													05.673/4	ラットの静脈内自己投 与パラダイムにおける 乱用潜在性試験	4.2.3.7.4.3
■■■■■	99.8	100.0	-	-	-	-	-	-	0.06	-	-	0.06	NCD2008	ラットの1日2回経口投 与による出生前及び出 生後の発生並びに母体 の機能に関する用量設 定試験	4.2.3.5.3.2
■■■■■	100.5	100.00	<0.15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NCD2103	ラットの1日2回経口投 与による出生前及び出 生後の発生並びに母体 の機能に関する試験	4.2.3.5.3.3

- = 検出されず又は < 0.05%

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：ラコサミド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数／群	最大非致死量 (mg/kg)	概略の LD ₅₀ (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
CD-1 マウス	強制経口 (0.5%ヒドロキシ プロピルメチル セルローズ／溶液)	31.6, 100, 316, 464	3M, 3F, +2 × 3F ^a	316	383	100: 運動性低下、運動失調、振戦、散瞳、呼吸困難及び筋緊張亢進がみられた。 316: 加えて、強直性けいれん及び腹臥位がみられ、曝露量は血漿サンプルを用いて確認した。 464: 強直性けいれん、腹臥位、散瞳、呼吸困難及び強度の筋緊張亢進がみられ、全例が死亡した。曝露量は血漿サンプルを用いて確認した。	LPT 13121/00	4.2.3.1.1
CD-1 マウス	急速静脈内 (0.9%生理食塩液／ 溶液)	10, 31.6, 100, 316	3M, 3F	100	178	31.6: 運動性低下、運動失調及び呼吸困難がみられた。 100: 加えて（より強い変化として）、筋緊張の低下、振戦、間代性けいれん及び腹臥位がみられた。 316: 呼吸困難、間代性けいれん及び側臥位がみられ、全例が死亡した。	LPT 17963/04	4.2.3.1.2

F = 雌; M = 雄

a - 316 及び 464 mg/kg 投与後に、分析用血漿サンプルを採取した。

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

被験物質：ラコサミド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数／群	最大非致死量 (mg/kg)	概略の LD ₅₀ (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
Sprague- Dawley ラット	強制経口 (0.5%ヒドロキシ プロピルメチル セルロース／溶液)	31.6, 100, 316, 464	3M, 3F	100	253	100: 運動性低下、運動失調、呼吸困難 及び筋緊張の低下並びに雄 1 例で側臥 位がみられた。 316: 加えて、呼吸困難及び筋緊張の低 下が更に強くみられ、更に、間代性け いれん、側臥位及び体重増加量の軽度 な減少が認められた。雌雄各 1 例が死 亡した。 464: 加えて、全例が死亡した。	LPT 17964/04	4.2.3.1.3
Sprague- Dawley ラット	急速静脈内 (0.9%生理食塩液／ 溶液)	25, 50, 100	2M 5M 5M	100	>100	50: 努力性呼吸、正向反射の消失（能力 低下）、腹臥位、運動失調、後肢脱力 及び軽度な四肢開脚がみられ、剖検で は腎臓の退色及び胃壁無腺部の菲薄化 が認められた。 100: 加えて、所見は 50 mg/kg 群に比較 して更に強くみられ、より早期に発現 し、長期間認められた。更に、四肢の 脱力あるいはあえぎ、虚脱がみられた。 剖検では、50 mg/kg 群と同様な所見が 認められた。	18566-0-800	4.2.3.1.4
ビーグル犬	強制経口（蒸留水）	15	1M, 1F	15	>15	投与後 1 及び 2 時間に不活発が認めら れた。	6842-102	4.2.3.1.5

F = 雌; M = 雄

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ラコサミド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／ 投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数／群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号	記載箇所																																								
CD-1 マウス	強制経口 (0.5%ヒドロ キシプロピル メチルセルロ ース／溶液)	2 週間	0, 30, 90, 270	5M, 5F +12M ^a +12F ^a	30	90: 運動性低下、運動失調及び腹臥位が投与 1 日に投与後 3～4 時間続いた。 270: 90 mg/kg/日群と同様な所見がみられ、投与 5 日までは一般状態の変化が 3～4 時間続き、投与 6 日以降は 2～3 時間に短縮された。摂餌量の減少がみられた。 トキシコキネティクス: <table><tr><td></td><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>AUC_{0-8h} (μg・h/mL)</td><td>AUC_{0-24h} (μg・h/mL)</td></tr><tr><td></td><td><u>M/F</u></td><td><u>M/F</u></td><td><u>M/F</u></td></tr><tr><td colspan="4"><u>D1:</u></td></tr><tr><td>30</td><td>16.0/18.8</td><td>60.5/48.4</td><td>データなし</td></tr><tr><td>90</td><td>38.3/39.9</td><td>139.5/150.8</td><td>データなし</td></tr><tr><td>270</td><td>140.2/76.0</td><td>329.5/382.3</td><td>データなし</td></tr><tr><td colspan="4"><u>D14:</u></td></tr><tr><td>30</td><td>16.8/14.0</td><td>44.1/37.7</td><td>45.8/39.5</td></tr><tr><td>90</td><td>24.8/30.1</td><td>99.3/78.4</td><td>154.2/91.4</td></tr><tr><td>270</td><td>53.6/40.7</td><td>267.2/175.8</td><td>458.2/283.4</td></tr></table>		C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-8h} (μg・h/mL)	AUC _{0-24h} (μg・h/mL)		<u>M/F</u>	<u>M/F</u>	<u>M/F</u>	<u>D1:</u>				30	16.0/18.8	60.5/48.4	データなし	90	38.3/39.9	139.5/150.8	データなし	270	140.2/76.0	329.5/382.3	データなし	<u>D14:</u>				30	16.8/14.0	44.1/37.7	45.8/39.5	90	24.8/30.1	99.3/78.4	154.2/91.4	270	53.6/40.7	267.2/175.8	458.2/283.4	LPT 13122/00	4.2.3.2.1
	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-8h} (μg・h/mL)	AUC _{0-24h} (μg・h/mL)																																													
	<u>M/F</u>	<u>M/F</u>	<u>M/F</u>																																													
<u>D1:</u>																																																
30	16.0/18.8	60.5/48.4	データなし																																													
90	38.3/39.9	139.5/150.8	データなし																																													
270	140.2/76.0	329.5/382.3	データなし																																													
<u>D14:</u>																																																
30	16.8/14.0	44.1/37.7	45.8/39.5																																													
90	24.8/30.1	99.3/78.4	154.2/91.4																																													
270	53.6/40.7	267.2/175.8	458.2/283.4																																													

F = 雌; M = 雄; D = 日

a - 30、90 及び 270 mg/kg/日群でトキシコキネティクスを実施した。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ラコサミド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／ 投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数／群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
Sprague- Dawley ラット	強制経口 (0.5%メチル セルロース／ 溶液)	7 日間	0, 3.9, 100 ^a	8M	^b	最終投与終了後、1 及び 2 日にそれぞれ雄各 4 例 を検査したが、ALT 活性の変化を伴う肝毒性は 認められなかった。	NO1-NS-4- 2311	4.2.1.1.1
Sprague- Dawley ラット	強制経口 (0.5%メチル セルロース／ 溶液)	30 日間	0, 10, 30, 100, 300	10M, 10F	M: 100 F: 30	30: 流涎（雌）、投与中に暴れた動物（雌 1 例） がみられた。 100: 流涎（雌）、総コレステロールの増加（雌）、 肝臓重量増加（雌）、投与中に暴れた動物がみら れた。 300: 運動失調、不活発、虚脱、体温低下及び流 涎並びに体重増加量及び摂餌量の一過性の減少、 ALT 及び ALP の上昇並びに総コレステロールの 増加（雌）、肝臓重量の増加、投与中に暴れた動 物が認められた。	CHV-148-234	4.2.3.2.3
Sprague- Dawley ラット	強制経口 (0.5%メチル セルロース／ 溶液)	4 週間	0, 100, 200, 300	10F	100	≥100: 体重増加量の一過性の減少がみられた。 200: 筋肉弛緩、自発運動低下、正向反射の低下、 四肢の開脚、運動失調及び頭部の振とう、摂餌量 の減少がみられた。 300: 2 例の動物が死亡し、一般状態では 200 mg/kg/日群でみられた変化に加えて、正向反射の 消失、緩徐呼吸及び流涎過剰がみられ、体重、体 重増加量及び摂餌量の減少が認められた。	1108-005	4.2.3.2.4

F = 雌; M = 雄; ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ; ALP: アルカリフォスファターゼ

a - 5 日にラコサミドの 3.9 mg/kg を投与する群及び 7 日に 100 mg/kg を投与する群を追加した。全群の動物に 6 日にヘキサバルビタール 100 mg/kg を腹腔内投与した。

b - 本試験は薬理試験であるため、無毒性量は得られなかった。別の薬理試験において、経口投与による 500 mg/kg/日を超える、中程度の毒性が認められる投与量では、最小限の運動障害が報告されている。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ラコサミド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／ 投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数／群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号	記載箇所								
ビーグル犬	経口 (ゼラチンカ プセル、透明、 サイズ 12)	3 回の単回投 与及び 5 日間 連続投与	10 (D1) 20 (D4) 40 (D7) 30 (D11-15)	2M, 2F (同一動物 に全ての投 与量を投与 した。)	20	10: 嘔吐（雌 1 例）がみられた。 20: 軽度な不活発（雌 1 例）、嘔吐（雄 1 例）が みられた。 40: 運動失調、振戦、嘔吐、強膜の充血及び粘液 又は変色便がみられた。 30: 運動失調、振戦、嘔吐、不活発、側臥位、流 涎、努力性呼吸、けいれん、粘液又は液状便、後 肢の動き制限、散瞳及び皮膚の蒼白化がみられ た。 トキシコキネティクス: <table><tr><td>C_{max}</td><td>AUC_{0-24h}</td></tr><tr><td>(µg/mL)</td><td>(µg·h/mL)</td></tr><tr><td><u>D15:</u></td><td><u>M/F</u></td></tr><tr><td>30</td><td>37.200/34.000 135.837/158.550</td></tr></table>	C _{max}	AUC _{0-24h}	(µg/mL)	(µg·h/mL)	<u>D15:</u>	<u>M/F</u>	30	37.200/34.000 135.837/158.550	6842-103	4.2.3.2.8
C _{max}	AUC _{0-24h}															
(µg/mL)	(µg·h/mL)															
<u>D15:</u>	<u>M/F</u>															
30	37.200/34.000 135.837/158.550															

F = 雌; M = 雄; D = 日

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ラコサミド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／ 投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数／群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号	記載箇所																														
ビーグル犬	経口 (ゼラチンカ プセル: 径 17 mm、 長さ 50 mm)	2 週間	24	2M, 2F	<24	24: 投与 1 週目に、嘔吐、運動失調、流涎及び強直間代性けいれん並びに摂餌量の減少がみられた。	LPT 13226/00	4.2.3.2.9																														
ビーグル犬	経口 (ゼラチンカ プセル: 透明)	30 日間	0, 6, 12, 24	4M, 4F	12 ^a	24: 嘔吐、流涎、嗜眠、不穏、後弓反張、努力性呼吸又は多呼吸、振戦、後肢の協調不足、側臥位及び異常発声並びに心拍数の増加傾向がみられ、雄は雌よりも影響を受け易いと考えられた。 トキシコキネティクス: <table><thead><tr><th></th><th>C_{max} (µg/mL)</th><th>AUC_{0-8h} (µg・h/mL)</th></tr><tr><th></th><th><u>M/F</u></th><th><u>M/F</u></th></tr></thead><tbody><tr><td><u>D0:</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>6</td><td>6.748/7.595</td><td>19.748/22.856</td></tr><tr><td>12</td><td>12.650/10.813</td><td>46.077/44.464</td></tr><tr><td>24</td><td>23.450/23.500</td><td>83.096/79.522</td></tr><tr><td><u>D22:</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>6</td><td>7.355/7.370</td><td>21.039/23.152</td></tr><tr><td>12</td><td>13.375/14.850</td><td>48.443/51.760</td></tr><tr><td>24</td><td>20.675/28.550</td><td>82.657/107.140</td></tr></tbody></table>		C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-8h} (µg・h/mL)		<u>M/F</u>	<u>M/F</u>	<u>D0:</u>			6	6.748/7.595	19.748/22.856	12	12.650/10.813	46.077/44.464	24	23.450/23.500	83.096/79.522	<u>D22:</u>			6	7.355/7.370	21.039/23.152	12	13.375/14.850	48.443/51.760	24	20.675/28.550	82.657/107.140	98825	4.2.3.2.10
	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-8h} (µg・h/mL)																																				
	<u>M/F</u>	<u>M/F</u>																																				
<u>D0:</u>																																						
6	6.748/7.595	19.748/22.856																																				
12	12.650/10.813	46.077/44.464																																				
24	23.450/23.500	83.096/79.522																																				
<u>D22:</u>																																						
6	7.355/7.370	21.039/23.152																																				
12	13.375/14.850	48.443/51.760																																				
24	20.675/28.550	82.657/107.140																																				

F = 雌; M = 雄; D = 日

a - 無影響量

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ラコサミド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／ 投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数／群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
ビーグル犬	急速静脈内 (0.9%生理食 塩液／溶液)	4回の単回投 与及び5日間 連続投与	15 (D1) 30 (D4) 22.5 (D7) 5 (D11) 22.5 (D13-14) 15 (D15-17)	2M, 2F (同一動物 に全ての投 与量を投与 した。)	5	15: 運動失調、不活発、振戦、嘔吐及び流涎がみ られた。 22.5: 運動失調、けいれん、嘔吐、流涎、虚脱及 び振戦がみられ、体重及び摂餌量の減少が認めら れた。 30: 運動失調、けいれん、虚脱、振戦、流涎、嘔 吐がみられ、体重及び摂餌量の減少が認められ た。	6842-100	4.2.3.2.13

F = 雌; M = 雄; D = 日

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7A 反復投与毒性試験：マウスを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名: 13-week subchronic toxicity study of SPM 927 by oral administration to CD-1 mice

被験物質：ラコサミド

動物種／系統: CD-1 マウス

投与期間: 13 週間

試験番号: LPT 13123/00

試験開始日齢^a: 43 (F), 64 (M) 日

休薬期間: なし

初回投与年月日: 2000 年 6 月 27 日

投与方法: 強制経口

記載箇所: 4.2.3.2.2

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

GLP 適用: 適

特記事項: トキシコキネティクス用動物: 18 例／性／群; 3 例／性／採血ポイントの血漿サンプルをプールして検査に供した。

無毒性量: 60 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		60		120		180	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
トキシコキネティクス:										
AUC _{0-24h} (μg·h/mL)										
1 日	n.e.	n.e.	47.9	58.8	95.1	96.5	188.6	204.8	269.1	361.5
91 日	n.e.	n.e.	51.5	46.2	97.0	131.3	228.8	170.4	314.6	240.2
C _{max} (μg/mL)										
1 日	n.e.	n.e.	17.69	16.88	26.86	24.70	40.48	46.34	56.06	81.48
91 日	n.e.	n.e.	19.99	20.38	29.04	27.62	42.42	36.64	53.82	45.86
特記すべき所見 ^b										
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [#]	1 [#]
体重 (%) ^c	32.5 g	27.9 g	-2.8	-3.3	+0.6	-3.3	-5.8	+0.7	-7.1	-1.5
摂餌量 (%) ^c	123.1 g/kg/日	148.4 g/kg/日	+16.1	+4.0	-3.1	0.0	-4.9	-2.3	+0.8	-9.3

F = 雌; M = 雄; n.e. = 検査せず

#: 180 mg/kg/日群で 2 例が死亡した。雄 1 例は投与 67 日に死亡し、病変として形質細胞増多症と考えられる脾臓の腫大がみられた。他の雌 1 例は投与 84 日に死亡し、胸腺の腫大及び自然発生リンパ腫が認められた。2 例の死因は被験物質投与によるものかあるいは自然発生リンパ腫によるものと考えられた。

a - 投与開始時

b - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化（被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む）と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。

c - 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7A 反復投与毒性試験：マウスを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

報告書番号：LPT 13123/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		60		120		180	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
一般状態										
運動失調	-	-	-	-	+	+	++	++	++	++
腹臥位	-	-	-	-	-	-	+	+	++	++
無関心 ^a	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
振戦 ^a	-	-	-	-	+ ^b	+ ^b	++	++	++	++
立毛 ^a	-	-	-	-	+ ^b	+ ^b	+	+	+	+
側臥位 ^a	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
運動性低下	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 (%) ^c										
副腎 (実重量; 左側/右側)	5/5 mg	6/7 mg	+60**/+60**	+33/+14	0/+20	+17/+14	0/0	0/0	-40/-20	+17/-14
副腎 (体重比重量; 左側/右側)	0.164/0.145 g/kg	0.242/0.252 g/kg	+66**/+83**	+26/+20	+4/+36	+18/+18	+1/+8	-6/+2	-45/-14	+4/-11
胸腺 (実重量)	32 mg	26 mg	-25	-15	-22	+12	-38**	0	-41**	-15
胸腺 (体重比重量)	1.005 g/kg	0.980 g/kg	-22	-14	-21	+14	-34**	-1	-39**	-14
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
追加検査										
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
聴覚機能検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
休薬後の検査:	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

F = 雌; M = 雄; n.e. = 検査せず; - = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test); + = 軽度; ++ = 中等度

a - 投与 2 週の後半にのみ認められた。

b - 振戦及び立毛は個々の動物で単発的にみられ、これらの変化は毒性所見とは考えなかった。

c - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7B 反復投与毒性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名: 13-week oral gavage subchronic toxicity study of ADD 234037 in rats

被験物質：ラコサミド

動物種／系統: Sprague-Dawley ラット

投与期間: 13 週間

試験番号: 148-235-merged, 148-235 Drommer-2002

試験開始週齢^a: 約 7 週

休薬期間: なし

記載箇所: 4.2.3.2.5

初回投与年月日: 1997 年 5 月 23 日

投与方法: 強制経口

溶媒／投与形態: 0.5%メチルセルロース／溶液

GLP 適用: 適

特記事項: トキシコキネティクス用動物: 18 例／性／群; 病理組織学的検査: 光学顕微鏡及び電子顕微鏡による肝臓組織の所見を追跡調査した (Drommer 2002)。

無毒性量: 100 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		100		300	
動物数	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
トキシコキネティクス: AUC _∞ (µg·h/mL)								
1 日	n.e.	n.e.	62.4	78.3	146.6	152.4	218.4	216.2
91 日	n.e.	n.e.	61.3	80.8	171.6	228.8	340.1	408.1
C _{max} (µg/mL)								
1 日	n.e.	n.e.	10.68	12.97	21.83	21.97	34.23	40.33
91 日	n.e.	n.e.	11.97	14.43	27.03	36.03	57.63	57.10
特記すべき所見 ^b								
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	0	0	0	0	0	5 [#]
体重 (%) ^c	415 g	256 g	+2.4	+5.5	+8.9*	+5.9	-3.3	+4.3
摂餌量 (%) ^c	165 g/週	123 g/週	0	+4.1	+6.1	+0.8	-6.7	+7.3

F = 雌; M = 雄; n.e. = 検査せず; * = $p \leq 0.05$

#: 投与 1 週に 300 mg/kg/日群の雌 15 例中 4 例が死亡したため、動物を追加した。投与 1 週以降、雌 5 例が死亡した (2 週に 2 例、3 週に 2 例、11 週に 1 例)。死亡前に呼吸困難及び多呼吸がみられ、剖検所見として 3 例で暗色の肺及び 1 例でまだら斑の肺が認められた。しかしながら、剖検及び病理組織学的検査によっても死因は明らかにできなかった。死亡 9 例いずれについても死因は不明であるが、11 週目の雌の死亡例では肺に異物反応が認められたことから、経口投与の誤投与による可能性が考えられ、他の 8 例はラコサミド投与と関連している可能性が考えられる。

a - 投与開始時

b - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化 (被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む) と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。

c - 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

2.6.7.7B 反復投与毒性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

報告書番号：148-235-merged, 148-235 Drommer-2002

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		100		300	
動物数	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
一般状態								
運動失調	-	-	-	-	-	-	++	++
不活発	-	-	-	-	-	-	++	++
虚脱	-	-	-	-	-	-	+	+
呼吸困難／多呼吸 ^a	-	-	-	-	-	-	+	++
けいれん ^a	-	-	-	-	-	-	-	+
体温低下	-	-	-	-	-	-	-	+
血液学的検査								
平均赤血球容積 (fL)	53.7	56.1	53.6	56.5	54.5	57.4	55.3*	57.1
平均赤血球ヘモグロビン量 (pg)	18.6	19.5	18.6	19.5	18.8	20.0*	19.1*	20.2*
分葉核好中球 (1000/ μ L)	1.2	0.7	2.0	0.9	1.5	0.8	1.9	1.4*
血液生化学的検査								
アルカリフォスファターゼ (U/L)	83	66	87	74	100*	93*	112*	95*
総コレステロール (mg/dL)	96	80	107	91	106	124*	105	125*
中性脂肪 (mg/dL)	72	43	80	54	81	63*	80	76*
アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/L)	51	37	46	39	57	56*	67*	67*
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (U/L)	81	84	73	75*	81	74*	80	80
尿素窒素 (mg/dL)	18	19	18	18	17	17*	19	16*
クロライド (mEq/L)	103	104	102	104	102	103	101*	103
無機リン (mg/dL)	7.5	6.6	7.3	7.0	7.3	6.7	8.2*	7.8*
カルシウム (mg/dL)	10.8	10.7	10.8	10.9	10.9	11.0*	11.2*	10.8
尿検査								
比重 (g/mL)	1.038	1.030	1.039	1.019	1.027	1.012	1.021	1.008
尿量 (mL)	9.3	8.5	10.3	18.0*	19.5*	30.3*	29.0*	42.6*
尿素窒素 (mg/dL)	2468	1995	2414	1155*	1421*	678*	1128*	401*

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; * = $p \leq 0.05$; + = 軽度; ++ = 中等度

a - 1 例を除き、最初の投与 2 週まで認められた。

2.6.7.7B 反復投与毒性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

報告書番号：148-235-merged, 148-235 Drommer-2002

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		100		300	
動物数	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
尿検査（続き）								
クレアチニン (mg/dL)	156.9	111.0	156.4	58.8*	88.5*	34.4*	63.8*	21.2*
ナトリウム (mEq/L)	52.5	49.4	44.4	30.5	28.7*	15.3*	31.0*	11.3*
カリウム (mEq/L)	161.8	117.8	159.1	75.9	105.2*	44.3*	89.1*	27.0*
器官重量 (%) ^a								
副腎（実重量）	0.053 g	0.059 g	+18.9*	+13.6	+20.8*	+8.5	+28.3*	+27.1*
副腎（体重比重量）	0.0129%	0.0240%	+17.1	+8.3	+12.4	+2.5	+34.9*	+22.5*
肝臓（実重量）	10.15 g	5.74 g	+8.9	+13.8*	+25.5*	+28.4*	+17.9*	+49.7*
肝臓（体重比重量）	2.511%	2.333%	+6.6*	+8.5*	+14.6*	+22.0*	+21.4*	+44.3*
腎臓（実重量）	2.49 g	1.50 g	+2.0	+5.3	+11.6*	+6.0	-2.4	+11.3*
腎臓（体重比重量）	0.609%	0.610%	+1.3	+0.5	+3.4	+0.3	+1.6	+7.0*
脾臓（実重量）	0.79 g	0.53 g	-1.3	+11.3	+7.6	+24.5*	-3.8	+1.9
脾臓（体重比重量）	0.195%	0.216%	-3.1	+5.6	-1.5	+7.9	-0.5	-2.3
心臓（実重量）	1.40 g	0.94 g	+0.7	+7.4	+14.3*	+11.7*	0	+9.6
心臓（体重比重量）	0.345%	0.385%	-1.2	+1.3	+4.9	+4.9	+3.8	+4.7
下垂体（実重量）	0.014 g	0.016 g	0	+6.3	+7.1	+12.5*	0	+12.5*
下垂体（体重比重量）	0.0034%	0.0064%	0	+1.6	0	+7.8	+2.9	+10.9
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 肝臓組織の光学顕微鏡及び電子顕微鏡による検査	最高用量群（300 mg/kg/日）の雌ラットでは、細胞質内の粗面小胞体及びミトコンドリアの増生を伴う肝細胞の肥大がみられ、それらの変化は被験物質投与と関連性があると考えられた。一方、肝細胞又は肝細胞内小器官には変性性変化は認められなかった (4.2.3.2.5 148-235 Drommer-2002)。							
追加検査 眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
休薬後の検査:	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

F = 雌; M = 雄; n.e. = 検査せず; - = 特記すべき所見なし; * = $p \leq 0.05$

a - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7C 反復投与毒性試験：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名: 6-month chronic toxicity study in rats

被験物質：ラコサミド

動物種／系統: Sprague-Dawley ラット

投与期間: 26 週間

試験番号: LPT 13227/00

試験開始日齢^a: 31(M), 33(F) 日

休薬期間: 4 週間

記載箇所: 4.2.3.2.6

初回投与年月日: 2000 年 6 月 13 日

投与方法: 強制経口

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

GLP 適用: 適

特記事項: トキシコキネティクス用動物: 10 例／性／群; 4 週間回復期間: 5 例／性／群

無毒性量: 90 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		90		180	
動物数	M: 20+5	F: 20+5	M: 20+5	F: 20+5	M: 20+5	F: 20+5	M: 20+5	F: 20+5
トキシコキネティクス (中央値): AUC _{0-24h} (μg·h/mL)								
1 日	n.e.	n.e.	105.7	118.9	261.5	311.0	400.1	480.9
91 日	n.e.	n.e.	120.5	133.7	275.3	310.0	539.0	500.7
182 日	n.e.	n.e.	139.7	130.6	296.1	339.0	488.4	569.8
C _{max} (μg/mL)								
1 日	n.e.	n.e.	12.91	14.03	23.58	25.27	32.71	30.67
91 日	n.e.	n.e.	11.62	13.72	27.85	26.41	38.17	33.93
182 日	n.e.	n.e.	11.23	12.35	21.76	33.71	47.01	62.38
特記すべき所見 ^b								
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	1 [#]	0	1 ^{##}	0	0	1 ^{###}	0

F = 雌; M = 雄; n.e. = 検査せず

#: 対照群の雌が投与 26 週の採血中に死亡した。この死亡はエーテル麻酔に関連すると考えられた。

##: 30 mg/kg/日群の雌の剖検では、胸腺及び肝臓に腫瘍様の組織の肥大が認められ、自然発生リンパ腫と診断され、死因は被験物質投与と関連性はないものと考えられた。

###: 180 mg/kg/日群の雄の死亡は被験物質投与と関連性が考えられたが、剖検及び病理組織学的検査では死因を特定できなかった。

a - 投与開始時

b - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化（被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む）と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。

2.6.7.7C 反復投与毒性試験：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

報告書番号：LPT 13227/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		90		180	
動物数	M: 20+5	F: 20+5	M: 20+5	F: 20+5	M: 20+5	F: 20+5	M: 20+5	F: 20+5
体重 (%) ^a	585.8 g	320.8 g	-2.4	-0.1	-5.2	+3.1	-7.0**	-1.1
摂餌量 (%) ^a	45.8 g/kg/日	57.8 g/kg/日	-9.4	-0.5	+0.9	-1.7	+0.7	-4.2
摂水量 (%) ^a	91.1 g/kg/日	115.9 g/kg/日	-4.5	+0.8	+2.5	-5.3	+6.9	-1.4
一般状態								
流涎の増加 ^b	-	-	-	-	-	-	++	++
運動性低下 ^c	-	-	-	-	-	-	+++	+++
無関心 ^d	-	-	-	-	-	-	++	++
腹臥位又は側臥位 ^e	-	-	-	-	-	-	+	+
被毛の粗剛 ^f	-	-	+	-	-	-	+	-
筋緊張亢進 ^g	-	-	-	-	-	-	+	+
血液学的検査								
平均赤血球血色素濃度 (g/L)								
13 週	328.48	342.50	333.65	344.60	330.89	345.73	338.79**	346.53
26 週	322.36	332.83	325.90	334.11	325.90	333.64	329.61	335.41

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test); + = 軽度; ++ = 中等度; +++ = 重度;

a - 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

b - 180 mg/kg/日群の投与 2～7 週に全例でみられ、投与 8～20 週では個体ごとに認められた。

c - 180 mg/kg/日群の全例で認められた：投与 4～9 週では軽度、投与 10～15 週では中等度から重度、16 週以降は更に重度であった。

d - 180 mg/kg/日群の全例で 15 週以降に認められた。

e - 180 mg/kg/日群の個々の動物で 10 週以降に認められた。

f - 30 mg/kg/日群の雄 3 例で 24 週以降、180 mg/kg/日群の雄 1 例で 17 週以降に認められた。

g - 180 mg/kg/日群の全例で 24～32 日の間に一過性で極くわずかな変化が認められた。

2.6.7.7C 反復投与毒性試験：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

報告書番号：LPT 13227/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		90		180	
動物数	M: 20+5	F: 20+5	M: 20+5	F: 20+5	M: 20+5	F: 20+5	M: 20+5	F: 20+5
血液生化学的検査								
総コレステロール (mmol/L)								
13 週	1.592	1.977	1.871	2.095	1.927	2.252	2.058	2.792**
26 週	1.916	2.452	2.252	2.334	2.103	2.552	2.298	3.057**
アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/L)								
13 週	43.4	35.3	41.6	32.3	45.5	41.5	52.8	50.5**
26 週	57.7	50.9	62.3	51.3	64.9	56.8	63.2	66.3
尿検査								
尿量 (mL/kg)								
13 週	25.0	29.3	25.6	29.0	28.8	31.7	31.0	38.6
26 週	23.3	15.6	22.3	20.5	20.5	22.8	26.1	29.2
比重 (g/mL)								
13 週	1.038	1.038	1.038	1.039	1.036	1.044	1.037	1.038
26 週	1.036	1.058	1.042	1.048	1.046	1.041**	1.034	1.040**
器官重量								
肝臓 (実重量)	19.1 g	10.8 g	-3.1	+0.9	-0.5	+7.4	+1.6	+13.0
肝臓 (体重比重量)	3.46%	3.54%	-2.9	+2.0	+4.0	+5.6	+6.9	+13.3**
肝臓 (脳比重量)	8.5 g/g	5.4 g/g	+1.2	+3.7	+3.5	+7.4	+5.9	+14.8**
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
追加検査								
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
聴覚機能検査	-	-	-	-	-	-	-	-
休薬後の検査	-	-	-	-	-	-	-	-

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test: 尿検査以外; Student's t-test: 尿検査)

2.6.7.7D 反復投与毒性試験：ラットを用いた2週間反復静脈内投与毒性試験

報告書の題名: 14-day intravenous injection toxicity study of ADD 234037 in rats

被験物質：ラコサミド

動物種／系統: Sprague-Dawley ラット

投与期間: 2 週間 (15 日間)

試験番号: 6842-101

試験開始週齢^a: 約 7 週

休薬期間: なし

記載箇所: 4.2.3.2.7

初回投与年月日: 1998 年 2 月 19 日

投与方法: 静脈内 (尾静脈内)

溶媒／投与形態: 0.9%生理食塩液／溶液

GLP 適用: 適

特記事項: なし

無毒性量: 25 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		12.5		25		50	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
トキシコキネティクス:	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
特記すべき所見 ^b								
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) ^c	280 g	203 g	-0.7	-1.0	-2.9	-4.9	-6.8*	-6.9*
摂餌量 (%) ^c	193 g/週	147 g/週	-0.5	-2.7	-2.1	-8.2*	-6.2	-10.9*
一般状態								
運動失調 ^d	-	-	-	-	-	-	++	++
不活発 ^d	-	-	-	-	-	-	++	++
血液学的検査								
赤血球数 (10 ⁶ /μL)	7.80	7.85	7.64	7.81	7.88	7.84	8.05	8.30*

F = 雌; M = 雄; n.e. = 検査せず; ++ = 中等度; *: $p \leq 0.05$ (Dunnett's test)

a - 投与開始時

b - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化（被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む）と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。

c - 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

d - 50 mg/kg/日群で投与後の一過性の変化。軽度から重度の変化で、雄よりも雌で影響が強く認められた。

2.6.7.7D 反復投与毒性試験：ラットを用いた2週間反復静脈内投与毒性試験（続き）

報告書番号：6842-101

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		12.5		25		50	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
血液生化学的検査								
アルカリフォスファターゼ (U/L)	158	112	158	113	178*	112	183*	122
クレアチニン (mg/dL)	0.5	0.6	0.5	0.6	0.5	0.6	0.6*	0.6
ナトリウム (mEq/L)	147	147	148	146	148	147	149*	146
グルコース (mg/dL)	113	107	108	102	110	115	114	127*
グロブリン (g/dL)	1.6	1.4	1.7	1.4	1.6	1.4	1.5	1.7*
アルブミン/グロブリン比	2.91	3.43	2.73	3.39	2.88	3.50	3.04	2.87*
尿素窒素 (mg/dL)	17	19	19	20	18	18	17	16*
尿検査								
尿量 (mL)	13.6	9.5	12.4	10.9	14.5	15.3	33.6*	38.2*
比重	1.028	1.031	1.029	1.027	1.025	1.020	1.017	1.010
カリウム (mEq/L)	121.7	125.3	139.9	122.3	131.0	92.7	57.5*	25.5*
ナトリウム (mEq/L)	57.0	73.5	56.8	56.1	58.1	44.8*	26.8*	13.8*
クレアチニン (mg/dL)	64.5	76.6	70.3	64.3	62.4	42.0*	29.8*	15.3*
尿素窒素 (mg/dL)	1271	1900	1373	1657	1243	1155*	670*	407*
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
追加検査								
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
投与部位（病理組織学的検査）	-	-	-	-	-	-	-	-
休薬後の検査	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

F = 雌; M = 雄; n.e. = 検査せず; - = 特記すべき所見なし; * = $p \leq 0.05$ (Dunnett's test)

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名: 3-month oral toxicity study of ADD 234037 in Beagle dogs

被験物質：ラコサミド

動物種／系統: ビーグル犬

投与期間: 13 週間

試験番号: 98865

試験開始月齢 ^a: 4～5 ヶ月

休薬期間: なし

記載箇所: 4.2.3.2.11

初回投与年月日: 1998 年 11 月 3 日

投与方法: カプセル経口

溶媒／投与形態: 空のゼラチンカプセル、透明

GLP 適用: 適

特記事項: 痛みの評価（一般状態）；トキシコキネティクス

無毒性量: 12 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		6		12		24	
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
トキシコキネティクス:								
AUC _{0-8h} (μg·h/mL)								
0 日	n.e.	n.e.	20.925	21.739	31.570	29.754	65.245	59.364
AUC _{0-24h} (μg·h/mL)								
86 日	n.e.	n.e.	27.050	19.416	49.009	45.543	101.696	85.215
C _{max} (μg/mL)								
0 日	n.e.	n.e.	9.111	8.597	16.663	15.301	27.072	27.377
86 日	n.e.	n.e.	9.474	6.236	16.993	15.591	32.806	27.552
特記すべき所見 ^b								
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	0	0	1 [#]	0	0	0
体重 (%) ^c	10.7 kg	9.5 kg	0	+2.1	+1.9	+6.3	+2.8	-6.3
摂餌量 ^d	4.0	3.8	4.0	3.3	3.7	3.8	4.0	2.3

F = 雌; M = 雄; n.e. = 検査せず

[#] = 投与 65 日に瀕死状態により安楽殺した。この動物は剖検により、大網に未分化肉腫が認められた。この腫瘍発生は自然発生性のもので、偶発的であり、被験物質投与と関連性はないものと考えられた。

^a - 投与開始時

^b - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化（被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む）と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。

^c - 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

^d - 投与終了時。摂餌量スコアを以下に示す。4 = 76-100%, 3 = 51-75%, 2 = 26-50%, 1 = 1-25%, 0 = 0%; 先行する 24 時間の摂餌量との差を%で示す。

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

報告書番号：98865

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		6		12		24	
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
一般状態 ^a								
嘔吐 ^b	+	+	+	+	+	+	+	+
流涎	-	-	-	-	-	-	+	+
嗜眠	-	-	-	-	-	-	+	+
不穏	-	-	-	-	-	-	+	+
後弓反張	-	-	-	-	-	-	+	+
努力性呼吸	-	-	-	-	-	-	+	+
振戦	-	-	-	-	-	-	+	+
運動失調又は協調性喪失	-	-	-	-	-	-	+	+
後肢脱力	-	-	-	-	-	-	+	+
側臥位	-	-	-	-	-	-	+	+
休息姿勢の維持	-	-	-	-	-	-	+	+
異常発声	-	-	-	-	-	-	+	+
ふるえ	-	-	-	-	-	-	+	+

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; + = 4 例中 1 例以上で認められる。

a - 一般状態の変化は投与 2 週間までは、より頻回に観察された。これら一般状態の変化の発現時間は変動するものの、投与後 2~3 時間以内には概して消失した。一般状態の変化に明らかな性差はみられなかったが、個々の感受性に変動がみられた。そのため、症状の程度のグレード付けは行わなかった。

b - 嘔吐は対照群を含めて全群でみられ、被験物質投与群で用量依存性が認められた。

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

報告書番号：98865

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		6		12		24	
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
血液学的検査 ^a								
白血球 (×10 ³)	9.77	9.83	12.55	8.75	12.24	9.86	9.62*	9.06
リンパ球 (%)	31.8	34.6	29.7	37.5*	32.0	35.4	29.4	32.2
好中球 (%)	59.0	56.1	60.9	55.3*	59.6	55.5	60.7	58.5
好酸球 (%)	3.9	4.3*	2.7	1.9	1.8*	3.4	2.1	3.1*
単球 (%)	3.8*	3.4*	5.1*	3.9*	4.8*	3.8*	6.0*	4.6*
大型非染色細胞 (%)	1.5*	1.4*	1.5	1.3*	1.5	1.3	1.6	1.5*
赤血球数 (×10 ⁶)	6.26	6.59*	6.64	7.01*	6.60*	6.88*	6.70	7.41
ヘモグロビン (g/dL)	13.5	14.4*	14.1	15.0*	13.9	14.7	14.5*	16.0
ヘマトクリット (%)	40.6	43.4	42.4	45.8*	42.3	44.3	43.4*	47.9
平均赤血球容積 (fL)	64.9	65.9	63.9*	65.3	64.1	64.5	64.8	64.6
平均赤血球ヘモグロビン量 (pg)	21.6	21.9*	21.2	21.4	21.1	21.4	21.7	21.5
平均赤血球色素濃度 (pg/dL)	33.2*	33.3	33.2	32.7	32.9	33.1*	33.4*	33.3
血小板 (×10 ³)	321*	232*	260*	270*	313	226*	259*	266
プロトロンビン時間 (sec)	6.3*	6.5*	6.6*	6.5*	6.4*	6.5*	6.3*	6.5*
活性化部分プロトロンビン時間 (sec)	13.4	13.0*	13.4*	12.5*	14.1*	13.7*	12.3	14.2*

F = 雌; M = 雄; * = $p \leq 0.05$ (paired two-tailed Student's t-test)

a - 投与前値と比較した。表に示したパラメータは投与前値と比較して有意差がみられたが、対照群にも認められ、明確な用量依存性はなく、使用した年齢及び性別の動物の正常範囲内にあることから、これらの変化はいずれも被験物質投与との関連性はないものと考えられた。

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

報告書番号：98865

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		6		12		24	
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
血液生化学的検査 ^a								
アルカリフォスファターゼ (U/L)	130	104*	106*	131	102*	115	113	124
総ビリルビン (mg/dL)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2*	0.2*	0.3
血液尿素窒素 (mg/dL)	14*	14*	13	14*	13	14*	15*	15*
カルシウム (mg/dL)	9.5*	10.0	9.9	10.0	9.9*	10.0*	10.0*	9.9
アルブミン (g/dL)	3.6	3.8	3.6	3.9	3.6	3.8*	3.8*	4.0
総たん白質 (g/dL)	5.5	5.7*	5.9*	5.7	5.8*	5.7*	6.0*	5.9
無機リン (mg/dL)	5.4*	5.2*	5.3*	5.6*	4.9*	5.3*	5.9*	5.1*
クレアチニン (mg/dL)	1.0*	1.0*	0.9*	1.0*	1.0	1.1*	1.0*	1.0*
コレステロール (mg/dL)	157	136	142	145	148*	144	167	149
グルコース (mg/dL)	107	102*	107	105	111	103	109	104
アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/L)	33	38	42*	39	37*	36*	42	41
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (U/L)	34	33	33*	31	34*	31	32	32
カリウム (mEq/L)	4.5*	4.4	4.5	4.7	4.6	4.3*	4.5	4.3
グロブリン (g/dL)	2.0	1.9	2.3*	1.8	2.2	1.9	2.1	1.9
尿素窒素／クレアチニン比	14*	14	14	14*	13	13	15	15*
尿検査 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-
尿量 (mL)	133	284*	160	138	151	323	157	131

F = 雌; M = 雄; * = $p \leq 0.05$ (paired two-tailed Student's t-test)

a - 投与前値と比較した。表に示したパラメータは投与前値と比較して有意差がみられたが、対照群にも認められ、明確な用量依存性はなく、使用した年齢及び性別の動物の正常範囲内にあることから、これらの変化はいずれも被験物質投与との関連性はないものと考えられた。

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

報告書番号：98865

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		6		12		24	
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
器官重量 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-
副甲状腺を含む甲状腺 (実重量)	0.860 g	1.184 g	-17.3	-30.5	+26.3*	-12.8	+6.9	-32.9
副甲状腺を含む甲状腺 (体重比重量)	0.0081%	0.0125%	-18.5	-31.2*	+28.4*	-20.0	+3.7	-28*
副甲状腺を含む甲状腺 (脳比重量)	0.99%	1.51%	-9.1	-22.5	+46.5*	-11.3	+21.2	-27.2
前立腺 (体重比重量)	0.024%	n.a.	+33.3	n.a.	+220.8*	n.a.	+4.2	n.a.
前立腺 (脳比重量)	3.1%	n.a.	+41.9	n.a.	+241.9*	n.a.	+16.1	n.a.
下垂体 (脳比重量)	0.065%	0.079%	+33.8*	+11.4	+23.1	-7.6	+18.5	+1.3
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
追加検査								
眼科学的検査 ^b	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査 ^c	-	-	-	-	-	-	-	-
心拍数 (beats/min)	140	122	130	142	126*	146	134	139
休薬後の検査	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

F = 雌; M = 雄; n.e. = 検査せず; n.a. = 該当せず; * = $p \leq 0.05$ (1-way ANOVA)

a - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b - 24 mg/kg/日群の雄 1 例では第三眼瞼腺逸脱がみられた。この変化はこのコロニーの動物では通常認められる変化で、偶発的で被験物質投与との関連性はないものと考えられた。

c - 投与前値と比較した。12 mg/kg/日群の雄で、投与 91 日に投与前値と比較して心拍数の増加がみられたが、用量依存性がないことから、偶発的で被験物質投与との関連性はないものと考えられた。

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名: 12-month chronic toxicity study of SPM 927 by oral administration to Beagle dogs

被験物質：ラコサミド

動物種／系統: ビーグル犬

投与期間: 52 週間

試験番号: LPT 13196/00

試験開始月齢 ^a: 5.5 ヲ月

休薬期間: 4 週間

記載箇所: 4.2.3.2.12

初回投与年月日: 2000 年 5 月 29 日 (雄)

投与方法: カプセル経口

2000 年 5 月 30 日 (雌)

溶媒／投与形態: 空のゼラチンカプセル

GLP 適用: 適

特記事項: トキシコキネティクス及び 4 週間休薬用動物: 2 例／性／群; 投与開始時より 5 週までは 20 mg/kg/日で投与したが、全身毒性が弱かったことから、6 週以降は 25 mg/kg/日に増量した。

無毒性量: 10 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		5		10		20/25	
動物数	M: 5+2	F: 5+2	M: 5+2	F: 5+2	M: 5+2	F: 5+2	M: 5+2	F: 5+2
トキシコキネティクス (中央値) :								
AUC _{0-24h} (μg・h/mL)								
1 日	n.e.	n.e.	18.4	21.0	43.8	35.5	95.6	68.6
13 週	n.e.	n.e.	22.8	23.0	43.7	58.1	124.4	128.8
39 週	n.e.	n.e.	19.8	21.0	74.1	49.8	166.4	133.2
52 週	n.e.	n.e.	31.4	24.5	71.0	54.6	142.2	124.3
C _{max} (μg/mL)								
1 日	n.e.	n.e.	7.35	6.11	12.14	9.97	23.14	17.10
13 週	n.e.	n.e.	7.13	6.60	13.35	14.55	26.67	25.29
39 週	n.e.	n.e.	5.79	5.40	14.48	12.68	29.85	27.37
52 週	n.e.	n.e.	7.07	7.36	15.52	13.15	23.86	18.88
特記すべき所見 ^b								
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) ^c	11.07 kg	7.69 kg	-0.3	+13.5	-3.1	+12.7	-4.2	-2.1

F = 雌; M = 雄; n.e. = 検査せず

a - 投与開始時

b - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化（被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む）と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。

c - 52 週投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

報告書番号： LPT 13196/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		5		10		20/25	
動物数	M: 5+2	F: 5+2	M: 5+2	F: 5+2	M: 5+2	F: 5+2	M: 5+2	F: 5+2
摂餌量 (%) ^a	37.4 g/kg/日	36.0 g/kg/日	+7.8	-3.9	+8.6	+1.1	+5.1	-3.6
摂水量 (肉眼判定)	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態 ^b								
嘔吐 ^{c,d}	-	-	-	-	-	-	+	+
強直間代性けいれん ^{c,e}	-	-	-	-	-	-	+++	+++
鎮静 ^c	-	-	-	-	-	-	-	+
運動失調 ^{c,f,g}	-	-	-	-	-	-	++	++
腹臥位及び側臥位 ^{h,i}	-	-	-	-	-	-	+	+
流涎 ^{f,g}	-	-	-	-	-	-	+++	+++
運動性低下 ^g	-	-	-	-	-	-	+++	+++
脱糞量の増加 ^d	-	-	-	-	-	-	+	+
振戦 ^g	-	-	-	-	-	-	++	++
異常発声 ^j	-	-	-	-	-	-	+	+

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; + = 軽度; ++ = 中等度; +++ = 重度

a - 投与期間終了時 (52 週)。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

b - 大部分の一般状態の変化は投与後 5～60 分の間に発現し、最長 2 時間まで持続したが、流涎は 24 時間まで持続した。

c - 20 mg/kg/日を投与した 5 週間に少数例で単回又は複数回発現した。

d - 増量後、数例で認められた。

e - 投与 6 週に投与量を 25 mg/kg/日に増量した後、数日間認められた。

f - 増量後、個々の動物で認められた。

g - 投与 15 から 16 週以降、ほぼ毎日認められた。

h - 投与 32 日に雌 1 例で認められた。

i - 投与 9～29 週に散見された。

j - 投与 20 週以降、少数例で認められた。

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

報告書番号： LPT 13196/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		5		10		20/25	
動物数	M: 5+2	F: 5+2	M: 5+2	F: 5+2	M: 5+2	F: 5+2	M: 5+2	F: 5+2
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査								
血清胆汁酸 (μmol/L) 投与 39 週	6.49	6.77	7.67	8.63	8.40	8.03	9.71	16.86**
血漿総ビリルビン (μmol/L) 投与 13 週	1.84	2.06	1.91	2.51	2.07	1.97	2.39**	2.04
尿検査								
pH 投与 26 週	6.7	6.3	7.0	7.0**	6.8	6.2	7.3	7.0
尿量 (mL/kg/24 時間) 投与開始前 0 週	90.6	92.6	78.8	97.1	78.9	78.9	74.1	59.1**
尿量 (mL/kg/24 時間) 投与 52 週	56.9	91.3	79.2	84.6	75.7	143.0**	73.7	100.9
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
骨髄評価	-	-	-	-	-	-	-	-
追加検査								
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
聴覚機能検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査 ^a								
QTc 値/Fridericia (msec) 投与 1 日 投与後 2 時間 ^b	301.2	247.3	283.5	256.7	264.6	267.6	245.9	287.0**
心拍数 (beats/min)								
投与 1 日 投与後 2 時間	79.4	77.1	95.6	76.1	94.9	84.4	74.0	92.3
投与 3 日 投与後 2 時間	90.3	90.6	108.6	100.3	108.7	90.4	108.3	103.6
投与 13 週 投与後 2 時間	96.7	89.9	102.7	77.1	89.9	101.4	115.6	98.0
投与 26 週 投与後 2 時間	90.4	94.3	94.7	91.0	95.3	93.4	96.9	117.7
投与 39 週 投与後 2 時間	87.1	84.1	88.7	90.7	93.1	100.4	108.3	114.3
投与 52 週 投与後 2 時間	83.1	85.4	84.9	84.7	97.0	86.4	100.4	105.3

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Student's t-test: 尿検査、心電図検査; Dunnett's multiple t-test: 血液生化学的検査)

a - 投与 1 及び 3 日並びに投与 13、26、39 及び 52 週に測定した。20/25 mg/kg/日群で投与後 2 時間の心拍数はわずかに増加した。

b - 対照群の QTc 値が相対的に低値を示したため、投与群の値は正常範囲内の変化と考えられた。

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

報告書番号： LPT 13196/00					被験物質：ラコサミド			
投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		5		10		20/25	
動物数	M: 5+2	F: 5+2	M: 5+2	F: 5+2	M: 5+2	F: 5+2	M: 5+2	F: 5+2
循環機能								
末梢動脈収縮期血圧 (mm Hg)								
投与 1 日 投与前	150.0	145.9	166.0	158.3	173.6**	159.3	155.0	143.6
投与後 2 時間	144.6	138.7	158.9	113.3	153.4	102.1**	144.4	90.1**
投与 3 日 投与前	146.6	141.4	137.9	142.3	133.4	135.4	135.6	119.7**
投与後 2 時間	140.6	128.9	128.4	118.4	100.9**	116.9	132.0	103.9**
投与 13 週 投与前	130.3	145.7	142.7	142.1	131.9	133.3	135.4	100.4**
投与後 2 時間	128.0	135.1	133.6	122.3	133.3	118.0	141.4	84.6**
投与 26 週 投与前	145.3	141.9	139.1	149.0	140.9	149.9	145.9	155.7
投与後 2 時間	131.0	158.9	138.6	178.9	139.9	163.3	154.4**	144.0
休薬後の検査	-	-	-	-	-	-	-	-

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; ** = p ≤ 0.01 (Student's t-test)

2.6.7.7G 反復投与毒性試験：イヌを用いた2週間反復静脈内投与毒性試験
報告書の題名: 14-day intravenous injection toxicity study of ADD 234037 in Beagle dogs

被験物質：ラコサミド

動物種／系統: ビーグル犬
試験開始月齢^a: 6～9 ヲ月
初回投与年月日: 1998 年 1 月 13 日

投与期間: 2 週間
休薬期間: なし
投与方法: 静脈内（橈側皮静脈）
溶媒／投与形態: 0.9%生理食塩液／溶液

試験番号: 98793
記載箇所: 4.2.3.2.14

GLP 適用: 適

特記事項: トキシコキネティクス
無毒性量: 8 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		4		8		16	
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
トキシコキネティクス:								
AUC _{0-8h} (μg·h/mL) 1 日 ^b	n.e.	n.e.	22.217	21.970	41.040	53.352	97.238	90.884
AUC _{0-24h} (μg·h/mL) 14 日 ^b	n.e.	n.e.	25.294	22.314	45.890	53.690	106.478	93.938
C _{max} (μg/mL) 1 日 ^b	n.e.	n.e.	6.573	7.975	11.700	13.875	24.300	24.025
14 日 ^b	n.e.	n.e.	6.748	6.445	13.000	15.275	26.100	25.400
特記すべき所見 ^c								
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) ^d	11.2 kg	11.0 kg	0	-10.0	-3.6	-1.8	+0.9	-5.5
摂餌量 ^e	3.8	4.0	4.0	4.0	4.0	3.8	3.3	4.0

F = 雌; M = 雄; n.e. = 検査せず

a - 投与開始時

b - この報告書では投与初日は「0 日」と定義した。しかし、この CTD では他の試験と一致させるため、「1 日」と表記した。この報告書では投与最終日を「13 日」と定義したが、同様に、この CTD では投与最終日を「14 日」と表記した。

c - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化（被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む）と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。

d - 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

e - 投与終了時。摂餌量スコアを以下に示す。4 = 76-100%, 3 = 51-75%, 2 = 26-50%, 1 = 1-25%, 0 = 0%; 先行する 24 時間の摂餌量との差を%で示す。

16 mg/kg 群の雄 1 例の摂餌量は、この群の他の動物よりも一貫して少なく、この動物の一般状態の変化と関連していると考えられる。

2.6.7.7G 反復投与毒性試験：イヌを用いた2週間反復静脈内投与毒性試験（続き）

報告書番号：98793

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		4		8		16	
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
一般状態								
嘔吐	-	-	-	+	-	-	+	+
振戦	-	-	-	-	-	-	+	+
後肢脱力	-	-	-	-	-	-	++	-
流涎 ^a	-	-	-	-	-	-	+	-
運動失調 ^a	-	-	-	-	-	-	+++	-
嗜眠 ^a	-	-	-	-	-	-	+	-
発作 ^a	-	-	-	-	-	-	++	-
協調性喪失 ^a	-	-	-	-	-	-	+++	-
血液学的検査 ^b								
リンパ球 (%)	30.9	32.3*	29.9	32.7	35.6	28.6	35.7*	33.8
好中球 (%)	60.2	59.9*	61.6	58.2	55.3	62.4	53.1*	56.2
好酸球 (%)	2.0	2.4	3.2	2.0	3.5	3.3	3.7	3.8*
ヘマトクリット (%)	43.3*	44.4	44.7	42.9	43.8*	44.6	44.0	43.7
平均赤血球容積 (fL)	65.2*	66.6*	65.8*	65.8*	65.4*	66.1*	65.5*	66.0*
平均赤血球ヘモグロビン量 (pg)	21.3	22.1	21.5	21.6	21.6*	21.6	21.6*	21.7
平均赤血球色素濃度 (mg/dL)	32.7	33.1*	32.7*	32.9	33.0	32.8	33.0	32.9
血小板数 (×10 ³)	283	314	264*	337	307	279	282	258
プロトロンビン時間 (sec)	6.4	6.6	6.6	6.3	6.3	6.6	6.5*	6.8

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; * = $p \leq 0.05$ (paired two-tailed Student's t-test); + = 軽度; ++ = 中等度; +++ = 重度

a - 例外的に感受性の高い 16 mg/kg/日群の雄 1 例のみで、投与後 2 時間以内に発現した。

b - 投与前値と比較した。表に示したパラメータは投与前値と比較して有意差がみられたが、対照群にも認められ、明確な用量依存性はなく、使用した年齢及び性別の動物の正常範囲内にあることから、これらの変化はいずれも被験物質投与との関連性はないものと考えられた。

2.6.7.7G 反復投与毒性試験：イヌを用いた2週間反復静脈内投与毒性試験（続き）

報告書番号：98793

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		4		8		16	
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
血液生化学的検査 ^a								
アルカリフォスファターゼ (U/L)	83*	84*	87*	77	107	90*	78	105
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (U/L)	4	5	5*	3	6	4	5	4
総たん白質 (g/dL)	5.6*	5.8	5.7	5.7	5.6	6.2	5.8	6.0*
無機リン (mg/dL)	4.9*	4.5	5.0*	4.6	5.4	4.5*	5.2	4.6*
アルブミン/グロブリン比	2.1	2.3*	2.1	2.0*	2.2	2.1	2.1	2.1*
グロブリン (g/dL)	1.8	1.8*	1.9	1.9	1.8	2.0	1.9	2.0*
コレステロール (mg/dL)	144*	138	144	137	138	157	141	150
グルコース (mg/dL)	104	107	105	103	104	107	104*	106
カルシウム (mg/dL)	10.0	10.1*	10.0	9.9	10.0	10.3	10.1	10.4
クロライド (mEq/L)	107	108	108	109	108	109*	108	110
ナトリウム (mEq/L)	146	146*	146	146	144	148	146	147

F = 雌; M = 雄; * = $p \leq 0.05$ (paired two-tailed Student's t-test)

a - 投与前値と比較した。表に示したパラメータは投与前値と比較して有意差がみられたが、対照群にも認められ、明確な用量依存性はなく、使用した年齢及び性別の動物の正常範囲内にあることから、これらの変化はいずれも被験物質投与との関連性はないものと考えられた。

2.6.7.7G 反復投与毒性試験：イヌを用いた2週間反復静脈内投与毒性試験（続き）

報告書番号：98793

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		4		8		16	
動物数	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
尿検査 ^a								
尿量 (mL)	124	119	87	160	140	150	178	230
クレアチニン (mg/dL)	158.1	117.5	151.6	108.0	116.8	117.0	126.9	89.4
ナトリウム (mEq/L)	114	76	115	61	37	84*	62	73
カリウム (mEq/L)	199.1	446.2	248.2	225.3	111.7	122.8*	152.8	238.5
クロライド (mEq/L)	209	203	197	150	106	134	112	115
グルコース (mg/dL)	1	2	1	1	1	2	4	1
尿素窒素 (mg/dL)	1	1	5	1	2	2	16	6
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検 ^b	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 ^b	-	-	-	-	-	-	-	-
追加検査								
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	- ^c
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
休薬後の検査	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; n.e. = 検査せず

- a - 投与前値と比較した。いくつかのパラメータは投与前値と比較して有意差がみられた。これらの変動し易いパラメータの変動増加のために、16 mg/kg/日群の動物では有意差は認められなかったが、16 mg/kg/日群の雌雄各2例では、明らかな尿量の増加に付随する尿希釈に伴うクレアチニン、ナトリウム、カリウム及びクロライドの減少並びに尿素窒素の増加が認められた。
- b - 投与部位の赤色変化は全例で片側又は両側性に認められ、病理組織学的検査では出血が認められた。発現頻度及び強さは各群間で同程度であることから、反復静脈穿刺による機械的外傷に関連するものと考えられた。
- c - 13日の心電図検査で第2度房室ブロックと診断された16 mg/kg/日群の雌1例は、投与前の心電図検査の結果では異常はなかった。ビーグル犬ではまれに認められる所見であり、通常、毒性学的意義はないと考えられる (Branch et al, 1975; Detweiler, 1989; Ulloa et al, 1995)。しかしながら、被験物質の関与を完全に除外することはできない。

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験2.6.7.8A *In vitro* 遺伝毒性試験：微生物を用いた復帰突然変異試験

報告書の題名: Bacterial reverse mutation assay

被験物質：ラコサミド

試験の種類: 微生物を用いる復帰突然変異試験

独立して実施した試験数: 2

試験番号: G97BR23.502

菌株: ネズミチフス菌、大腸菌

プレート数: 3

記載箇所: 4.2.3.3.1.1

代謝活性化系: Aroclor 1254 誘導ラット肝臓 S9, 10%

分析細胞数/培養: -

溶媒: 被験物質用: DMSO 陽性対照用: DMSO

GLP 適用: 適

処理: プレート法で 48~72 時間

処理年月: 1997 年 9 月

細胞毒性: 5000 µg/plate, 代謝活性化系なしの TA 98 (予備的な細胞毒性試験のみで確認)

遺伝毒性: なし

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 (µg/plate) ^a	Assay #1 復帰突然変異コロニー数 (平均値 ± 標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 <i>uvrA</i>
代謝活性化系 なし	DMSO	50 µL/plate	38 ± 2	134 ± 19	12 ± 3	7 ± 3	16 ± 4
	ラコサミド	100	27 ± 5	142 ± 10	11 ± 1	8 ± 3	13 ± 1
		333	31 ± 7	125 ± 12	9 ± 1	6 ± 1	15 ± 5
		1000	25 ± 4	112 ± 10	7 ± 3	7 ± 4	14 ± 4
		3333	31 ± 5	140 ± 10	9 ± 1	9 ± 4	13 ± 2
		5000	22 ± 2	121 ± 16	6 ± 2	7 ± 3	11 ± 4
	2-ニトロフルオレン	1	288 ± 17				
	アジ化ナトリウム	1		874 ± 53	566 ± 28		
	9-アミノアクリジン	75				860 ± 171	
	メチルメタンスルホン酸	1000					214 ± 43

a - 特に指定がない限り

2.6.7.8A *In vitro* 遺伝毒性試験：微生物を用いた復帰突然変異試験（続き）

報告書番号：G97BR23.502

被験物質：ラコサミド

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 (µg/plate) ^a	Assay #1 復帰突然変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 <i>uvrA</i>
代謝活性化系あり	DMSO	50 µL/plate	35 ± 4	145 ± 13	11 ± 2	8 ± 2	17 ± 5
	ラコサミド	100	29 ± 6	130 ± 10	9 ± 1	8 ± 5	16 ± 1
		333	40 ± 3	154 ± 21	13 ± 3	9 ± 4	14 ± 2
		1000	35 ± 10	142 ± 8	13 ± 3	13 ± 4	12 ± 1
		3333	28 ± 5	147 ± 5	13 ± 3	11 ± 1	16 ± 3
		5000	29 ± 4	141 ± 6	10 ± 5	7 ± 4	10 ± 2
	2-アミノアントラセン	1	702 ± 52	705 ± 37	85 ± 11	132 ± 12	383 ± 96
		10					

a - 特に指定がない限り

2.6.7.8A *In vitro* 遺伝毒性試験：微生物を用いた復帰突然変異試験（続き）

報告書番号：G97BR23.502

被験物質：ラコサミド

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) ^a	Assay #2 復帰突然変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）
			TA98
代謝活性化系 なし	DMSO	50 $\mu\text{L}/\text{plate}$	19 ± 3
	ラコサミド	100	15 ± 2
		333	12 ± 2
		1000	12 ± 4
		3333	10 ± 3
		5000	0 ± 0
	2-ニトロフルオレン	1	270 ± 26
代謝活性化系 あり	DMSO	50 $\mu\text{L}/\text{plate}$	20 ± 3
	ラコサミド	100	15 ± 3
		333	17 ± 7
		1000	14 ± 4
		3333	18 ± 2
		5000	20 ± 2
	2-アミノアントラセン	1	825 ± 93

a - 特に指定がない限り

2.6.7.8B *In vitro* 遺伝毒性試験：微生物を用いた復帰突然変異試験報告書の題名: Mutagenicity test on bacteria (*S. typhimurium* his⁻ and *E. coli* trp⁻) using B.N. Ames's technique with SPM 927

被験物質：ラコサミド

試験の種類: 微生物を用いる復帰突然変異試験

独立して実施した試験数: 2

試験番号: IPL-R 000603

菌株: ネズミチフス菌、大腸菌

プレート数: 3

記載箇所: [4.2.3.3.1.2](#)

代謝活性化系: Aroclor 1254 誘導ラット肝臓 S9, 10%

分析細胞数／培養: -

溶媒: 被験物質用: 蒸留水 陽性対照用: DMSO

GLP 適用: 適

処理: プレート法及びプレインキュベーション法で 48 時間

処理年月: 2000 年 5 月／6 月

細胞毒性: なし

遺伝毒性: なし

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 (µg/plate) ^a	Assay #1 復帰突然変異コロニー数 (平均値 ± 標準偏差)					
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	WP2 (pkM101)	WP2 <i>uvrA</i> (pkM101)
代謝活性化系 なし	蒸留水	100 µL/plate	11.5 ± 3.4	3.7 ± 2	17.3 ± 6.8	93.3 ± 13.2	71.7 ± 5.4	184 ± 20.1
	ラコサミド	15	12.3 ± 2.1	6 ± 1.7	6.6 ± 1	99 ± 11.1	72.7 ± 15.9	155.3 ± 17.4
		50	8 ± 1	3.3 ± 2.5	4.2 ± 0.6	98 ± 15.6	71.3 ± 9.1	179.3 ± 12.4
		150	5.3 ± 1.2	4.7 ± 1.5	3.2 ± 0.8	81.3 ± 9.3	72.3 ± 4.9	178 ± 18.2
		500	8.3 ± 1.2	4 ± 2	3.6 ± 0.9	83.7 ± 3.2	68.3 ± 12	184.3 ± 7.2
		1500	14.7 ± 3.1	4 ± 2	2.1 ± 0.9	82 ± 7	72.7 ± 3.8	200 ± 15.9
	アジ化ナトリウム	1	837.7 ± 10.4			897.3 ± 66.2		
	9-アミノアクリジン	50		1437 ± 85.7				
	2-ニトロフルオレン	2			839.3 ± 70.7			
	マイトマイシン C	0.125					241.3 ± 15	
	カリウムジクロメート	15						1139 ± 38

a - 特に指定がない限り

2.6.7.8B *In vitro* 遺伝毒性試験：微生物を用いた復帰突然変異試験（続き）

報告書番号：IPL-R 000603

被験物質：ラコサミド

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) ^a	Assay #1 復帰突然変異コロニー数（平均値 $\pm$ 標準偏差）					
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	WP2 (pkM101)	WP2 <i>uvrA</i> (pkM101)
代謝活性化系 あり	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	9.3 $\pm$ 1.5	5 $\pm$ 2	13 $\pm$ 3.8	70 $\pm$ 11.2	48 $\pm$ 2.9	190 $\pm$ 21.2
	蒸留水	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	5.3 $\pm$ 2.8	4 $\pm$ 1.5	11 $\pm$ 3.1	69 $\pm$ 10.3	49 $\pm$ 8.9	188 $\pm$ 6.3
	ラコサミド	15	7 $\pm$ 1	5 $\pm$ 2.6	13 $\pm$ 6.4	86 $\pm$ 6.5	70 $\pm$ 5.1	198 $\pm$ 9.1
		50	7 $\pm$ 3.6	3.3 $\pm$ 0.6	9 $\pm$ 6.7	82 $\pm$ 6.5	79 $\pm$ 9.1	223 $\pm$ 4.6
		150	6 $\pm$ 1	3.3 $\pm$ 1.5	13 $\pm$ 2	75 $\pm$ 9.5	79 $\pm$ 20.7	198 $\pm$ 10.4
		500	6.7 $\pm$ 2.5	2.3 $\pm$ 0.6	11 $\pm$ 3.6	88 $\pm$ 7.5	89 $\pm$ 3.8	201 $\pm$ 24.1
		1500	8.7 $\pm$ 1.5	3.3 $\pm$ 0.6	11 $\pm$ 3.6	78 $\pm$ 17	77 $\pm$ 7.6	177 $\pm$ 11.6
	2-アントラミン	2	381.3 $\pm$ 10	119.3 $\pm$ 28.7	1009 $\pm$ 336.3	1131 $\pm$ 104		
	ベンゾ[a]ピレン	2					190 $\pm$ 31.8	1433 $\pm$ 10.5

a - 特に指定がない限り

2.6.7.8B *In vitro* 遺伝毒性試験：微生物を用いた復帰突然変異試験（続き）

報告書番号：IPL-R 000603

被験物質：ラコサミド

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) ^a	Assay #2 復帰突然変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）					
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	WP2 (pkM101)	WP2 <i>uvrA</i> (pkM101)
代謝活性化系 なし	蒸留水	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	22.2 ± 4.8	6.8 ± 2.6	16 ± 4.1	109.8 ± 10.2	71.7 ± 5.9	163.2 ± 20.3
	ラコサミド	15	22.7 ± 4.2	5.7 ± 2.5	15 ± 3	85.3 ± 13.3	58.7 ± 9.5	148.7 ± 23.1
		50	24.7 ± 1.2	4.3 ± 0.6	14.7 ± 0.6	110.7 ± 5.5	62 ± 1.7	162.3 ± 13.6
		150	28.7 ± 3.1	3 ± 1	14 ± 2.6	106 ± 7	67 ± 4.4	192.3 ± 12
		500	23.7 ± 7.6	3.7 ± 0.6	10.7 ± 3.1	102 ± 3.5	67.3 ± 12.9	173.3 ± 6
		1500	31.7 ± 3.1	3.3 ± 1.2	16 ± 6.9	107.3 ± 4.5	61 ± 8	184 ± 24.9
	アジ化ナトリウム	1	644.3 ± 21.5			556.7 ± 23.1		
	9-アミノアクリジン	50		1068 ± 233.3				
	2-ニトロフルオレン	2			707.7 ± 27.6			
代謝活性化系 あり	マイトマイシン C	0.125					400.7 ± 40.5	990 ± 35.7
	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	19 ± 7.8	9.7 ± 1.5	23 ± 1.5	75 ± 7	57 ± 11.5	154 ± 13.4
	蒸留水	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	19 ± 2	5.3 ± 1.4	19 ± 4.2	95 ± 11.7	73 ± 10.2	204 ± 26.2
	ラコサミド	15	21.3 ± 1.5	4.3 ± 4.5	21 ± 5.1	88 ± 3.2	83 ± 7.5	194 ± 24.5
		50	20.7 ± 7.1	6.3 ± 2.5	24 ± 2.9	80 ± 14.7	88 ± 2.9	218 ± 2.5
		150	23.3 ± 6.7	3.7 ± 0.6	24 ± 1.5	79 ± 5.5	80 ± 5.9	220 ± 15.9
		500	23.3 ± 3.1	5.7 ± 2.3	23 ± 0	73 ± 6.8	80 ± 4.7	207 ± 12.2
		1500	24 ± 3.5	5.7 ± 1.5	22 ± 2.5	83 ± 3.8	65 ± 7.8	195 ± 23.1
	2-アントラミン	2	129.3 ± 12.5	328 ± 114.1	1533 ± 68.1	1232 ± 112.6		
	ベンゾ[a]ピレン	2					117 ± 6.1	921 ± 54.2

a - 特に指定がない限り

2.6.7.8C *In vitro* 遺伝毒性試験：哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験報告書の題名: *In vitro* mammalian cell gene mutation test

被験物質：ラコサミド

試験の種類: 遺伝子座 TK^{+/+}での前進突然変異試験

独立して実施した試験数: 2

試験番号: G97BR23.704

細胞株: L5178Y マウスリンフォーマ細胞

プレート数: 2

記載箇所: 4.2.3.3.1.3

代謝活性化系: Arochlor 誘導ラット肝臓 S9

分析細胞数/培養: 10⁶

溶媒: 被験物質用: DMSO 陽性対照用: DMSO

GLP 適用: 適

処理: assay #1: 4 時間 (代謝活性化系あり/なし), assay #2: 24 時間 (代謝活性化系なし)

処理年月: 1998 年 7 月

細胞毒性: assay #1: 代謝活性化なし >2000 µg/mL, 代謝活性化あり 5000 µg/mL; assay #2: >2000 µg/mL

遺伝毒性: 不確か ≥2000 µg/mL (代謝活性化系なし), 陽性 ≥2000 µg/mL (代謝活性化系あり)

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 (µg/mL) ^a	Assay #1 (4 時間曝露)				
			TFT 耐性変異体 コロニー (平均値 ± 標準偏差)	生育コロニー (平均値 ± 標準偏差)	突然変異頻度 ^b	突然変異誘発率 (%) ^c	相対増殖率 (%) ^d
代謝活性化系 なし	DMSO	(1)	30 ± 5	157 ± 18	38	*	
		(2)	38 ± 5	142 ± 11	54	*	
	ラコサミド	500 (A)	38 ± 3	129 ± 4	59	13	80
		(B)	35 ± 5	167 ± 4	42	-4	108
		1000 (A)	40 ± 7	136 ± 20	58	12	74
		(B)	34 ± 6	133 ± 16	52	6	83
		2000 (A)	60 ± 2	127 ± 6	94	49	45
		(B)	58 ± 7	106 ± 0	110	64	35
		3000 (A)	79 ± 4	119 ± 7	133	87	30
		(B)	84 ± 17	128 ± 14	131	85	36
	4000 (A)	++	73 ± 7				5
		(B)	++	85 ± 12			7
	メチルメタンスルホン酸	10	135 ± 10	92 ± 12	293	247	41
		20	131 ± 8	41 ± 6	641	595	12

1, 2 又は A, B = 2 系列の培養; ++ = 相対増殖率 <10% (毒性が強く計数不可); * = 溶媒平均突然変異誘発率 = 46; TFT = トリフルオロチミジン

a - 特に指定がない限り

b - (平均 TFT 耐性変異体コロニー数/平均生育コロニー数) × 200

c - 突然変異頻度 - 溶媒平均突然変異誘発率

d - [相対浮遊細胞増殖率 (%) × コロニー形成率 (%)] / 100

2.6.7.8C *In vitro* 遺伝毒性試験：哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（続き）

報告書番号：G97BR23.704

被験物質：ラコサミド

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 ($\mu\text{g/mL}$) ^a	Assay #1（4 時間曝露）				
			TFT 耐性変異体 コロニー (平均値 $\pm$ 標準偏差)	生育コロニー (平均値 $\pm$ 標準偏差)	突然変異頻度 ^b	突然変異誘発率 (%) ^c	相対増殖率 (%) ^d
代謝活性化系 あり	DMSO	(1)	38 $\pm$ 9	151 $\pm$ 3	50	*	
		(2)	49 $\pm$ 6	134 $\pm$ 13	73	*	
	ラコサミド	1000 (A)	64 $\pm$ 4	145 $\pm$ 10	89	27	105
		(B)	74 $\pm$ 4	155 $\pm$ 13	95	33	109
		2000 (A)	93 $\pm$ 3	130 $\pm$ 4	143	81	81
		(B)	106 $\pm$ 15	124 $\pm$ 23	172	110	83
		3000 (A)	117 $\pm$ 9	120 $\pm$ 11	196	134	66
		(B)	120 $\pm$ 8	135 $\pm$ 10	178	116	75
		4000 (A)	124 $\pm$ 10	134 $\pm$ 15	186	124	65
		(B)	146 $\pm$ 16	121 $\pm$ 17	243	181	60
		5000 (A)	99 $\pm$ 6	109 $\pm$ 6	180	119	41
		(B)	145 $\pm$ 2	126 $\pm$ 2	229	167	50
	7,12 ジメチルベンゾ アントラセン	2.5	167 $\pm$ 9	116 $\pm$ 6	287	225	70
		4.0	174 $\pm$ 11	102 $\pm$ 3	339	278	44

1, 2 又は A, B = 2 系列の培養; * = 溶媒平均突然変異誘発率 = 62; TFT = トリフルオロチミジン

a - 特に指定がない限り

b - (平均 TFT 耐性変異体コロニー数 / 平均生育コロニー数) $\times$ 200

c - 突然変異頻度 - 溶媒平均突然変異誘発率

d - [相対浮遊細胞増殖率 (%) $\times$ コロニー形成率 (%)] / 100

2.6.7.8C *In vitro* 遺伝毒性試験：哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（続き）

報告書番号：G97BR23.704

被験物質：ラコサミド

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 ($\mu\text{g/mL}$) ^a	Assay #2 (24 時間曝露)				
			TFT 耐性変異体 コロニー (平均値 $\pm$ 標準偏差)	生育コロニー (平均値 $\pm$ 標準偏差)	突然変異頻度 ^b	突然変異誘発率 (%) ^c	相対増殖率 (%) ^d
代謝活性化系 なし	DMSO	(1)	31 $\pm$ 3	172 $\pm$ 2	37	*	
		(2)	33 $\pm$ 8	172 $\pm$ 7	38	*	
	ラコサミド	250 (A)	29 $\pm$ 7	160 $\pm$ 21	36	-1	93
		(B)	38 $\pm$ 3	167 $\pm$ 16	45	8	97
		500 (A)	33 $\pm$ 4	171 $\pm$ 14	39	2	105
		(B)	26 $\pm$ 4	164 $\pm$ 13	31	-6	100
		1000 (A)	27 $\pm$ 7	163 $\pm$ 7	33	-4	86
		(B)	18 $\pm$ 4	166 $\pm$ 5	22	-16	82
		2000 (A)	36 $\pm$ 5	165 $\pm$ 23	43	6	56
		(B)	42 $\pm$ 8	141 $\pm$ 4	60	23	44
		3000 (A)	63 $\pm$ 7	112 $\pm$ 6	113	76	13
		(B)	58 $\pm$ 4	116 $\pm$ 15	100	63	18
	メチルメタンスルホン酸	2.5	111 $\pm$ 9	145 $\pm$ 10	153	116	79
		5.0	141 $\pm$ 6	103 $\pm$ 13	274	236	45

1, 2 又は A, B = 2 系列の培養; * = 溶媒平均突然変異誘発率 = 37; TFT = トリフルオロチミジン

a - 特に指定がない限り

b - (平均 TFT 耐性変異体コロニー数 / 平均生育コロニー数) $\times$ 200

c - 突然変異頻度 - 溶媒平均突然変異誘発率

d - [相対浮遊細胞増殖率 (%) $\times$ コロニー形成率 (%)] / 100

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験2.6.7.9A *In vivo* 遺伝毒性試験：哺乳類赤血球を用いた小核試験

報告書の題名: Mammalian erythrocyte micronucleus test

被験物質：ラコサミド

試験の種類: 骨髓小核試験

処理計画: 単回投与

試験番号: G97BR23.123

動物種／系統: ICR マウス

計測時間: 投与 24 時間後 (対照群及び高投与量群は投与 48 時間後を追加)

記載箇所: 4.2.3.3.2.1

週齢: 6～8 週

投与方法: 腹腔内

評価細胞: 多染性赤血球

溶媒／投与形態: 0.5 %カルボキシメチルセルロース／溶液 (陽性対照: 水)

GLP 適用: 適

分析細胞数／動物: 2000

投与年月: 1997 年 9 月

特記事項: なし

毒性／細胞毒性: 全ての被験物質投与群で一般状態の変化が観察され、200 mg/kg 群で 1 例が死亡した。また、骨髓の多染性赤血球が減少した。

遺伝毒性: なし

曝露証明: 200 mg/kg 群で明らかな毒性がみられ、別試験でトキシコキネティクスを実施した (試験報告書 LPT 13418/00)。

雌雄各 5 例の追加群を設定し、試験スケジュールの屠殺前に死亡した場合の代替動物として 200 mg/kg を投与した。その結果、200 mg/kg を投与した雌 1 例が投与後に死亡状態で発見されたため、その動物について骨髓を採取する際に代替動物と入れ替えた。

67

被験物質	投与量 (mg/kg)	時間 (h)	動物数	PCE／総赤血球数 (平均 ± 標準偏差)	対照群との差異 (%)	MN-PCEs/1000 PCEs (平均 ± 標準偏差)	MN-PCEs／計数した 10000 PCEs (数)
0.5% CMC	0	24	5 M	0.52 ± 0.08		0.4 ± 0.65	4
		24	5 F	0.53 ± 0.04		0.4 ± 0.22	4
ラコサミド	50	24	5 M	0.46 ± 0.14	- 12	0.4 ± 0.42	4
		24	5 F	0.56 ± 0.05	6	0.7 ± 0.57	7
	100	24	5 M	0.53 ± 0.03	2	0.4 ± 0.42	4
		24	5 F	0.55 ± 0.06	4	0.6 ± 0.42	6
	200	24	5 M	0.46 ± 0.04	- 12	0.3 ± 0.45	3
		24	5 F	0.56 ± 0.04	6	0.2 ± 0.27	2
	シクロホスファミド	24	5 M	0.49 ± 0.03	- 6	21.7 ± 10.95	217*
		24	5 F	0.54 ± 0.02	2	14.0 ± 4.65	140*
0.5% CMC	0	48	5 M	0.65 ± 0.04		0.6 ± 0.65	6
		48	5 F	0.59 ± 0.10		0.4 ± 0.55	4
ラコサミド	200	48	5 M	0.62 ± 0.03	- 5	0.9 ± 0.42	9
		48	5 F	0.64 ± 0.06	8	1.2 ± 0.91	12

F = 雌; M = 雄; CMC = カルボキシメチルセルロース; PCE = 多染性赤血球; MN-PCE = 小核を有する多染性赤血球; * = $p \leq 0.05$ (Kastenbaum-Bowman Tables)

2.6.7.9B *In vivo* 遺伝毒性試験：ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験報告書の題名: Measurement of unscheduled DNA synthesis (UDS) in rat hepatocytes using an *in vivo* procedure

被験物質：ラコサミド

試験の種類: 不定期 DNA 合成試験

処理計画: 単回投与

試験番号: IPL-R 000801

動物種／系統: Fischer ラット

計測時間: 投与後 2～4 時間又は 12～16 時間

記載箇所: 4.2.3.3.2.2

週齢: 5～6 週齢

投与方法: 強制経口

評価細胞: 肝細胞

溶媒／投与形態: 0.5%カルボキシメチルセルロース／溶液

GLP 適用: 適

分析細胞数／培養: 150

投与年月: 2000 年 5 月～7 月

特記事項: なし

毒性／細胞毒性: 200 mg/kg 群で投与時に一般状態の変化が認められた。

遺伝毒性: なし

曝露証明: 一般状態の変化及びトキシコキネティクス (プロトコール番号: IPL-P 000315)

被験物質	投与量 (mg/kg)	時間 (h)	動物数	NNG (平均値 ± 標準偏差)	% IR (平均値 ± 標準偏差)	修復細胞の NNG (平均値 ± 標準偏差)	S 期細胞率 (%) (平均値)
0.5% CMC	0	12-16	3 M	-2.81 ± 4.96	4.16 ± 2.86	6.81 ± 0.81	0.3
ラコサミド	100	12-16	3 M	-2.86 ± 4.70	3.44 ± 2.96	6.65 ± 1.06	0
	200	12-16	3 M	-2.18 ± 4.58	5.34 ± 3.14	7.38 ± 2.05	0.1
2-アセトアミドフルオレン	25	12-16	3 M	9.04 ± 5.78	75.38 ± 12.05	11.36 ± 4.42	0

0.5% CMC	0	2-4	3 M	-3.32 ± 4.72	2.30 ± 2.43	6.46 ± 1.00	0.4
ラコサミド	100	2-4	3 M	-3.43 ± 4.66	2.87 ± 2.50	7.37 ± 0.97	1.3
	200	2-4	3 M	-4.07 ± 5.06	2.42 ± 2.26	10.27 ± 3.87	0.6
ジメチルヒドラジン	10	2-4	3 M	13.03 ± 8.09	83.44 ± 3.88	15.34 ± 6.88	0

M = 雄; CMC = カルボキシメチルセルロース; NNG = ネット核グレイン数 (核グレイン数 - 細胞質グレイン数); % IR = NG が 5 以上を示す細胞の% (ネットグレイン/核)

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10A がん原性試験：マウスを用いた経口投与がん原性試験

報告書の題名: 104-week carcinogenicity study in CD-1 mice

被験物質：ラコサミド

動物種／系統: CD-1 マウス
試験開始週齢: 約 6 週齢
初回投与年月日: 2001 年 7 月 24 日

投与期間: 104 週間
投与方法: 強制経口
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
対照群の処理: 水道水（陰性対照）
溶媒（溶媒対照）

試験番号: LPT 13124/00
記載箇所: [4.2.3.4.1.1](#)

GLP 適用: 適

高用量の選択理由: 毒性による基準: マウスを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (LPT 13123/00) の成績及び FDA の発がん性評価委員会の合意による。

特記事項: 被験物質投与群では、雌雄各 15 例／群（合計 90 例）を、投与 26 週及び 52 週のトキシコキネティクス試験用に設定した。

投与量 (mg/kg/日)		0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		20		60		180	
性別		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス:											
AUC _{last} (µg·h/mL)											
26 週		n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	36.3	27.8	103.0	86.3	269.0	225.0
52 週		n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	47.8	40.2	103.0	95.3	306.0	193.0
103 週		n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	28.9	33.5	99.0	92.9	230.0	233.0
C _{max} (µg/mL)											
26 週		blq	blq	blq	blq	12.6	11.8	29.9	29.0	54.4	44.7
52 週		blq	0.001812 [#]	blq	blq	16.4	16.4	33.9	37.0	78.8	44.7
103 週		blq	blq	blq	0.001643 [#]	12.6	10.5	29.8	30.4	78.5	62.5
T _{max} (h)											
26 週		n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	1.0	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}
52 週		n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	1.0
103 週		n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}

F = 雌; M = 雄; blq = 定量下限 (1.000 ng/mL) 未満; n.e. = 検査せず

#: 陰性対照群及び溶媒対照群についても、投与後 30 分に採血したところ、12 例中 2 例でラコサミドの痕跡が検出されたが、ラコサミド投与群では投与後 30 分のサンプルで、10000 ng/mL 以上の血漿中濃度であったことから、データの品質、整合性及び解釈に影響するような桁数ではなく、偶発性と考えられた。

##: 最初の採血ポイント

2.6.7.10A がん原性試験：マウスを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13124/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		20		60		180	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
動物数										
試験開始時	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡又は瀕死期屠殺	31	28	27	30 [#]	27	16 [#]	33 [#]	25	28	24 [#]
最終剖検	19	22	23	20 [#]	23	34 [#]	17 [#]	25	22	26 [#]
生存率 (%)	38	44	46	40	46	68**	34	50	44	52
体重 (%) ^a										
27 週	40.8 g	30.4 g	40.3 g	29.9 g	-0.2	+1.3	+1.5	+2.3	-4.0	+4.7
103 週	40.9 g	31.8 g	40.7 g	32.5 g	-2.9	-1.8	-2.9	-2.8	-10.6**	-1.8
摂餌量 (%) ^a										
27 週	159.3 g/kg/日	189.6 g/kg/日	161.8 g/kg/日	178.4 g/kg/日	+2.0	+1.6	-1.2	+1.6	-4.1	+3.4
103 週	147.1 g/kg/日	196.8 g/kg/日	167.1 g/kg/日	178.3 g/kg/日	-1.5	+4.2	+10.3	+10.2	+13.6	+9.3
摂水量 (肉眼判定)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test: 体重又は摂餌量; Fisher's test: 生存率)

#: 60 mg/kg/日群の雄 1 例、溶媒対照群、20 mg/kg/日群及び 180 mg/kg/日群の雌の各 1 例は、最終剖検期間中に死亡した。そのため、これらの群の 1 例の動物は、病理組織学的検査報告書では、早期に死亡した動物として扱った。

a - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

2.6.7.10A ガン原性試験：マウスを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13124/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		20		60		180	
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数										
副腎:										
腺腫、被膜下細胞、片側性	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1
皮質腺腫、片側性	1	0	3	0	5	0	1	0	1	0
褐色細胞腫	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
骨（関節を含む大腿骨）:										
骨肉腫、巨細胞型	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脳（大脳）:										
脈絡叢癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
悪性シュワン腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
盲腸:										
腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
凝固腺／精囊:										
嚢胞腺腫	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	1	n.a.
十二指腸:										
腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胆嚢:										
腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

F = 雌; M = 雄; n.a. = 該当せず

2.6.7.10A がん原性試験：マウスを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13124/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		20		60		180	
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数										
造血系:										
顆粒球性白血病	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
リンパ腫 (リンパ芽球性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
リンパ腫 (リンパ球性)	0	1	1	2	2	1	1	0	0	3
リンパ腫 (多形成型)	3	12	2	7	4	6	1	6	1	7
ハーダー腺:										
腺癌、片側性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
乳頭状腺腫、両側性	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
乳頭状腺腫、片側性	1	1	1	1	0	0	1	0	2	2
腺腫、片側性	0	0	3	0	1	0	2	0	0	0
腎臓:										
悪性線維性組織球腫 (MFH)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
病変 (その他の組織):										
腺癌、ハーダー腺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腺癌、乳房	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
悪性線維性組織球腫 (MFH)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性シュワン腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

F = 雌; M = 雄

2.6.7.10A がん原性試験：マウスを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13124/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		20		60		180	
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数										
肝臓:										
血管腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0
肝細胞腺腫	3	0	5	0	2	0	3	0	0	0
肝細胞癌	6	0	7	0	3	1	4	1	2	1
中皮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
気管支及び細気管支を含む肺:										
細気管支・肺胞腺腫	0	1	2	3	4	2	1	0	4	2
細気管支・肺胞癌	6	1	2	2	3	1	0	3	3	0
リンパ節（腸間膜）:										
血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺:										
腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
横紋筋肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
単核性食細胞組織:										
組織球肉腫	1	4	0	4	0	4	1	6	0	2
鼻咽頭を含む鼻腔:										
歯牙腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

F = 雌; M = 雄

2.6.7.10A がん原性試験：マウスを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13124/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		20		60		180	
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数										
卵巣:										
乳頭状嚢胞腺腫	n.a.	2	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	1	n.a.	0
顆粒膜細胞腫、両側性	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	1
顆粒膜細胞腫、片側性	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0
血管腫、片側性	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0
性索間質腫瘍、片側性	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	1
管状間質腺腫	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	1
脾臓:										
腺房細胞腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾島細胞腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
副甲状腺:										
腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体:										
前葉の腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
前葉の腺腫	1	1	0	1	1	2	0	0	2	1
脾臓:										
血管肉腫	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
胃 (2 部位) :										
腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

F = 雌; M = 雄; n.a. = 該当せず

2.6.7.10A がん原性試験：マウスを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13124/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		20		60		180	
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数										
精巣:										
ライディッヒ細胞腺腫、片側性	0	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	1	n.a.
精巣網癌	0	n.a.	0	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.
血管腫、片側性	0	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.
胸腺:										
胸腺腫	0	0	0	3	3	1	2	0	0	1
甲状腺:										
濾胞細胞腺腫、片側性	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱:										
海綿状血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
子宮（子宮頸部を含む）:										
血管腫	n.a.	0	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0
平滑筋肉腫	n.a.	0	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	1
悪性線維性組織球腫 (MFH)	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0
ポリープ、腺由来	n.a.	4	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	2
子宮内膜間質ポリープ	n.a.	0	n.a.	1	n.a.	2	n.a.	2	n.a.	1
膣:										
平滑筋腫	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	1	n.a.	0
外耳道皮脂腺:										
角化棘細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
髄膜腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
中耳:										
粘液腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

F = 雌; M = 雄; n.a. = 該当せず

2.6.7.10A がん原性試験：マウスを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13124/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		20		60		180	
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
特記すべき所見:										
一般状態										
運動失調	-	-	-	-	-	-	雄全例で 影響 #	雌全例で 影響 #	雄全例で 影響 ##	雌全例で 影響 ##
運動性低下	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腹臥位	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
間代性けいれん	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
振戦	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査及び聴覚機能検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査:										
血小板数 (10 ⁹ /L) 52 週	1631.2	1353.4	1414.7	1334.5	1609.8	1376.6	1730.5	1453.6	1782.7**	1383.4
好酸球数 (%) 52 週	8.57	5.92	8.85	5.53	6.92	9.91	4.90	9.10	8.43	14.14
白血球型別百分比	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査										
クロライド (mmol/L) 52 週	113.5	120.6	113.9	121.3	121.1	119.2	121.4	121.6	121.6**	120.9
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
骨髓細胞密度検査	-	-	-	-	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	-	-
病理組織学的検査 - 非腫瘍性病変	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; n.e. = 検査せず; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

#: 運動失調及び運動性低下は投与 1～8 週にみられ、その後、運動性低下は雄では投与 54 週以降、雌では 35 週以降、いずれも投与 104 週まで個々の動物で認められた。一般状態の変化は投与後 5～20 分以降に観察され（腹臥位は投与後 20～60 分以降に観察）、3 時間まで持続した（運動性低下は 6 時間まで持続）。

##: 運動失調、運動性低下あるいは腹臥位は、全動物又はほとんど全ての雄及び雌で投与 1～104 週に認められた。振戦は投与 1～22 週に、間代性けいれんは 1～12 週に雌雄の全例で認められた。一般状態の変化は投与後 5～20 分以降に観察され（腹臥位は投与後 20～60 分以降に観察）、3 時間まで持続した（運動性低下は 6 時間まで持続）。

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験

報告書の題名: Oral carcinogenicity study in rats

被験物質：ラコサミド

動物種／系統: Sprague-Dawley ラット
試験開始週齢: 約 6 週齢
初回投与年月日: 2001 年 8 月 6 日

投与期間: 104 週間
投与方法: 強制経口
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
対照群の処理: 水道水（陰性対照）
溶媒（溶媒対照）

試験番号: LPT 13295/00,
LPT 13295/00 A1
記載箇所: 4.2.3.4.1.2
GLP 適用: 適

高用量の選択理由: 毒性による基準: ラットを用いた 4 及び 13 週間反復経口投与毒性試験 (1108-005, CHV-148-234, 148-235-merged) の成績並びに FDA の発がん性評価委員会 (CAC) の合意による。

特記事項: 被験物質投与群では雌雄各 10 例／群（合計 60 例）を、投与 26 週及び 52 週のトキシコキネティクス試験用に設定した。最初に投与した 160 mg/kg/日では雌において十分な毒性を発現しなかったため、CAC の合意の下、雌のみ投与 51 週に 180 mg/kg/日に増量したが、毒性兆候が減少したため、更に、投与 74 週に 200 mg/kg/日に増量した。

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス:										
AUC _{last} (µg·h/mL)										
26 週	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	169	185	299	429	514	659
52 週	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	177	190	333	371	512	687
104 週	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	180	202	373	342	605	737
C _{max} (µg/mL)										
26 週	0.001486 [#]	0.001175, 0.001338 [#]	blq	0.001008 [#]	17.6	27.5	27.6	34.4	48.9	57.0
52 週	blq	0.03780, 0.02125 [#]	blq	blq	20.8	22.2	34.8	46.6	57.9	59.6
104 週	blq	blq	blq	blq	15.2	17.9	27.1	29.3	49.5	51.6
T _{max} (h)										
26 週	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	1	2	0.5 ^{##}
52 週	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	1	1	2	1
104 週	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	0.5 ^{##}	1	0.5 ^{##}

F = 雌; M = 雄; blq = 定量下限 (1.000 ng/mL) 未満; n.e. = 検査せず

#: 陰性対照群及び溶媒対照群についても、投与後 30 分に採血したところ、42 例中 6 例でラコサミドの痕跡が検出されたが、ラコサミド投与群では投与後 30 分のサンプルで 15000 ng/mL 以上の血漿中濃度であった。また、投与 59 週に対照群の全動物から採血して、ラコサミドを補足的に測定した結果、定量下限未満であった。したがって、42 例中 6 例でラコサミドの痕跡が検出されたが、データの品質、整合性及び解釈に影響するような桁数ではなく、偶発性と考えられた。

##: 最初の採血ポイント

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13295/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
動物数										
試験開始時	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡又は瀕死期屠殺	21	20	18	16	16	15	13	21 [#]	21	23
最終剖検	29	30	32	34	34	35	37	29 [#]	29	27
生存率 (%)	58	60	64	68	68	70	74	58	58	54
体重 (%) ^a										
27 週	541.8 g	296.7 g	529.7 g	291.1 g	+1.0	+5.0	+1.7	+5.2	-2.3	+4.8
103 週	593.6 g	366.5 g	580.3 g	357.2 g	-2.6	+7.9	-1.6	+3.8	-7.9**	-2.5
摂餌量 (%) ^a										
27 週	46.9 g/kg/日	67.3 g/kg/日	50.7 g/kg/日	64.6 g/kg/日	+1.8	+4.6	+3.9	+2.8	+6.1	+6.7
103 週	43.8 g/kg/日	58.1 g/kg/日	43.2 g/kg/日	53.8 g/kg/日	+13.0	+10.4	+13.7	+26.2	+6.3	+20.3
摂水量 (肉眼判定)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

F = 雌; M = 雄; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test: 体重又は摂餌量; Fisher's test: 生存率)

#: 雌 1 例が最終剖検期間中に死亡した。そのため、80 mg/kg/日群の雌 22 例は病理組織学的検査報告書では、早期に死亡した動物として扱った。

a - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13295/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数:										
副腎:										
皮質腺癌	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
皮質腺腫、両側性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮質腺腫、片側性	1	6	6	6	5	5	0*	4	4	3
神経節細胞腫、髄質腫瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
褐色細胞腫、良性	0	0	2	1	2	0	5	0	2	1
褐色細胞腫、悪性	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
脳（小脳）:										
星状膠細胞腫、悪性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳（大脳）:										
星状膠細胞腫、良性	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
星状膠細胞腫、悪性	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
顆粒細胞腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
髄芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
混合型神経膠細胞腫	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0
稀突起膠細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

F = 雌; M = 雄; * = $p \leq 0.05$ (Fisher's test)

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13295/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数:										
脳幹:										
星状膠細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
視神経を含む眼:										
網膜芽細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
造血系:										
顆粒性大リンパ白血病	2	0	0	1	0	0	0	1	0	1
リンパ腫 (リンパ芽球性)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ腫 (多形成型)	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0
ハーダー腺:										
血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
心臓 (左右の心室中隔):										
心内膜のシュワン細胞腫、良性	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
中皮腫、房大静脈、悪性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
回腸:										
平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
空腸:										
平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

F = 雌; M = 雄

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13295/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数:										
腎臓:										
腎脂肪肉腫	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
腎間葉腫、悪性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
涙腺:										
腺腫、片側性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
病変（その他の組織）:										
腺癌、乳房	0	4	0	1	0	1	0	0	0	0
腺癌、乳房、転移	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
腺腫、乳房	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
基底細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
良性線維性組織球腫 (BFH)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
軟骨肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
線維腺腫	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
線維腺腫、乳房	0	5	0	7	0	5	0	2	1	0
線維腫	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1
線維腫、粘液腫性タイプ	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
線維肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血管外皮腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
血管肉腫	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0

F = 雌; M = 雄

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13295/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数:										
病変（その他の組織） - 続き:										
角化棘細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脂肪腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性線維性組織球腫 (MFH)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
子宮内膜間質ポリープ	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
シュワン腫、良性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
シュワン腫、悪性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
扁平上皮癌	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0
毛包上皮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腫瘍、毛包	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
病変（皮膚）:										
腺癌、乳房	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
良性線維性組織球腫 (BFH)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
線維腺腫、乳房	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
線維腫	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0
線維肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腫瘍、毛包	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0

F = 雌; M = 雄

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13295/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数										
肝臓:										
癌、nos	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血管肉腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
肝細胞腺腫	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
肝細胞癌	0	0	1	0	0	0	4	0	1	0
気管支及び細気管支を含む肺:										
細気管支・肺胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
扁平上皮癌（非ケラチン）	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
扁平上皮癌（ケラチン）	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節（頸部）:										
血管腫	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
リンパ節（腸間膜）:										
血管腫	3	0	1	0	1	0	1	1	2	0
血管肉腫	1	1	0	0	4	0	3	0	0	0

F = 雌; M = 雄; nos = 他に特定されない

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13295/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数:										
乳腺:										
腺癌	0	4	0	2	0	4	0	1	0	1
腺腫	0	3	0	2	0	5	0	0	0	2
嚢胞状腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
線維腺腫様の癌	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
線維腺腫	0	6	0	6	0	9	0	11	0	10
線維腫	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0
悪性線維性組織球腫 (MFH)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肉腫、nos	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
単核性食細胞組織:										
組織球肉腫	3	1	1	4	1	0	0	0	2	0
鼻咽頭を含む鼻腔:										
血管腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
歯牙腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
卵巣:										
顆粒細胞腫、片側性	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	1
リンパ腫 (リンパ芽球性)	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0
性索間質腫瘍	n.a.	1	n.a.	2	n.a.	2	n.a.	2	n.a.	0

F = 雌; M = 雄; n.a. = 該当せず; nos = 他に特定されない

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13295/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数:										
脾臓:										
腺癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腺房細胞腺腫	0	1	2	1	3	0	3	0	0	0
脾島細胞腺腫	3	1	2	2	2	3	6	1	4	0
脾島細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾島細胞腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
副甲状腺:										
腺腫	1	0	1	0	2	1	1	0	0	0
下垂体:										
前葉の腺癌	0	1	1	5	3	2	0	0	0	1
前葉の腺腫	18	25	18	21	19	21	15	23	8*	18
包皮腺:										
腺腫	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.
前立腺:										
腺腫	0	n.a.	0	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.
唾液腺:										
腺癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
シュワン腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

F = 雌; M = 雄; n.a. = 該当せず; * = $p \leq 0.05$ (Fisher's test)

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13295/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数:										
皮膚 (左脇腹):										
腫瘍、毛包	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄 (3 部位):										
星状膠細胞腫、良性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣:										
ライディッヒ細胞腺腫、両側性	3	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	2	n.a.	2	n.a.
ライディッヒ細胞腺腫、片側性	3	n.a.	4	n.a.	4	n.a.	7	n.a.	4	n.a.
中皮腫、悪性	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	1	n.a.
胸腺:										
胸腺腫	0	4	1	2	2	1	1	0	1	1
胸腺腫、悪性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺:										
C細胞腺腫、両側性	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
C細胞腺腫、片側性	2	0	3	2	1	3	0	7	2	1
濾胞細胞腺腫、両側性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
濾胞細胞腺腫、片側性	2	0	2	2	1	1	1	0	1	1
濾胞細胞癌、片側性	1	0	1	0	0	0	0	0	2	1
C細胞癌、片側性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3

F = 雌; M = 雄; n.a. = 該当せず

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13295/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
腫瘍性病変を有する動物数:										
舌（舌根部を含む）:										
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
膀胱:										
顆粒細胞腫	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
移行上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
子宮（子宮頸部を含む）:										
腺癌	n.a.	2	n.a.	2	n.a.	4	n.a.	3	n.a.	2
乳頭状腺腫	n.a.	0	n.a.	2	n.a.	0	n.a.	1	n.a.	0
癌肉腫	n.a.	0	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0
子宮内膜間質肉腫	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	1	n.a.	0
顆粒細胞腫、タイプ B	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0
血管肉腫	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0
ポリープ、腺由来	n.a.	1	n.a.	2	n.a.	1	n.a.	0	n.a.	2
子宮内膜間質ポリープ	n.a.	5	n.a.	10	n.a.	8	n.a.	4	n.a.	5
シュワン腫、悪性、タイプ B	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	1	n.a.	0
外耳道皮脂腺:										
シュワン腫、タイプ A	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

F = 雌; M = 雄; n.a. = 該当せず

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13295/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
特記すべき所見:										
一般状態 腹臥位及び間代性けいれん又は腹臥位 あるいは運動性低下	-	-	-	-	-	-	-	-	最大 20 例 影響 [#]	最大 36 例 影響 [#]
眼科学的検査及び聴覚機能検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査										
平均赤血球血色素濃度 (g/L) 52 週	337.20	344.58	330.91	345.41	333.16	343.64	340.55**	342.35	336.06	342.50
トロンボプラスチン時間 (sec) 52 週	9.11	7.92	9.06	8.03	8.16**	7.73	8.52*	7.70	8.27**	7.62
トロンボプラスチン時間 (sec) 104 週	7.53	8.25	6.77*	6.08**	7.20	7.76**	7.21	7.05	6.47	6.70
活性化部分プロトロンビン時間 (sec) 104 週	14.43	15.06	13.08	13.70	12.72	16.23**	13.44	15.63	11.32	12.23
ヘマトクリット値 (%) 104 週	44.7	42.8	42.3	40.7	43.8	43.3	42.9	42.1	44.3	45.9*
白血球型別百分比	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査										
比重 52 週	1.034	1.040	1.039	1.047	1.049	1.045	1.051	1.049	1.067**	1.051
pH 52 週	7.48	6.96	7.16	6.47**	7.10	6.65	6.98	6.50	6.88	6.80

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; * = $p \leq 0.05$ (Dunnett's test); ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

[#]: 160 mg/kg/日: 間代性けいれんと関連した腹臥位は投与 4～18 週でみられ、腹臥位あるいは運動性低下は投与 19～29 週で認められた。加えて、腹臥位は最高用量群の雌で、投与 51 週に 180 mg/kg/日に増量した直後に観察された。次に投与 74 週に 200 mg/kg/日に増量した雌では、腹臥位が投与 74～96 週で、運動性低下が投与 74～76 週で認められた。一般状態の変化は投与後 5～20 分で観察され、2 時間まで継続した。

2.6.7.10B がん原性試験：ラットを用いた経口投与がん原性試験（続き）

報告書番号：LPT 13295/00

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (陰性対照)		0 (溶媒対照)		40		80		160	160/180/200
性別: 動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
血液生化学的検査										
アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/L、血漿)										
13 週	n.e.	n.e.	47.4	44.2	n.e.	n.e.	61.1	55.1	66.0	82.1**
39 週	n.e.	n.e.	51.3	53.0	59.2	60.2	69.6*	76.8**	78.8**	74.9**
52 週	67.8	48.3	61.8	59.5	74.3	54.6	62.8	69.0	84.4	50.6
104 週	60.5	37.2	65.5	43.8	61.0	43.1	65.8	51.5	71.5	53.1
ビリルビン (μmol/L)										
13 週	n.e.	n.e.	3.74	4.43	n.e.	n.e.	4.10	4.50	3.77	5.02*
乳酸脱水素酵素 (U/L)										
13 週	n.e.	n.e.	127.7	114.7	n.e.	n.e.	158.2	154.1*	89.5*	102.2
無機リン (mmol/L)										
52 週	1.789	1.572	1.652	1.475	1.591	1.511	1.663	1.511	1.732	1.686*
尿素 (血液) (mmol/L)										
52 週	4.654	6.741	4.468	6.464	5.388	6.197	5.090	6.499	6.077*	6.362
ナトリウム (mmol/L)										
52 週	142.0	141.2	141.3	141.0	142.9*	141.1	142.8*	142.1	142.8*	142.2
中性脂肪 (mmol/L)										
104 週	1.385	0.770	0.893*	0.929	1.855	1.312	2.943**	1.215	1.730	1.142
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量										
肝臓 比重量 (%) ^a	35.41 g/kg	37.19 g/kg	33.59 g/kg	34.51 g/kg	3	9	+20**	10	+17	+16**
実重量 (%) ^a	19.09 g	13.02 g	18.40 g	11.68 g	0	19	+16	15	+7	12
骨髓細胞密度検査	-	-	-	-	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	-	-
病理組織学的検査 - 非腫瘍性病変	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; n.e. = 検査せず; * = $p \leq 0.05$ (Dunnett's test); ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

a - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験

被験物質：ラコサミド

動物種／系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所																																																
Sprague - Dawley ラット	強制経口 (0.5%メチルセルロース／溶液)	11 日間 (G7-17)	0, 100, 200, 300	妊娠雌 8 例	NOAEL: <100 100: 体重増加量減少及び摂餌量減少 (G7-18)、胎児体重の軽度な減少がみられた。 200: 体重増加量減少及び摂餌量減少、自発運動低下、運動失調、正向反射の低下又は消失、流涎及び腹部被毛の尿による汚れ、吸収胚数の増加、胎児体重の軽度な減少がみられた。 300: 体重増加量減少及び摂餌量減少、自発運動低下、運動失調、正向反射の低下又は消失、流涎及び腹部被毛の尿による汚れ、吸収胚数の増加、胎児体重の軽度な減少 (約 30%) がみられた。 トキシコキネティクス: <table><thead><tr><th></th><th>T_{max} (h)</th><th>C_{max} (µg/mL)</th><th>AUC_{0-4h} (µg·h/mL)</th></tr><tr><th></th><th>F</th><th>F</th><th>F</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="4"><u>G7:</u></td></tr><tr><td>0</td><td>n.e.</td><td>n.e.</td><td>n.e.</td></tr><tr><td>100</td><td>2.33</td><td>23.46</td><td>73.36</td></tr><tr><td>200</td><td>2.33</td><td>26.96</td><td>83.70</td></tr><tr><td>300</td><td>2.00</td><td>36.25</td><td>112.91</td></tr><tr><td colspan="4"><u>G17:</u></td></tr><tr><td>0</td><td>n.e.</td><td>n.e.</td><td>n.e.</td></tr><tr><td>100</td><td>4.00</td><td>24.73</td><td>77.21</td></tr><tr><td>200</td><td>2.33</td><td>32.89</td><td>115.35</td></tr><tr><td>300</td><td>2.67</td><td>54.54</td><td>195.43</td></tr></tbody></table>		T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-4h} (µg·h/mL)		F	F	F	<u>G7:</u>				0	n.e.	n.e.	n.e.	100	2.33	23.46	73.36	200	2.33	26.96	83.70	300	2.00	36.25	112.91	<u>G17:</u>				0	n.e.	n.e.	n.e.	100	4.00	24.73	77.21	200	2.33	32.89	115.35	300	2.67	54.54	195.43	1108-003P	4.2.3.5.1.1
	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-4h} (µg·h/mL)																																																				
	F	F	F																																																				
<u>G7:</u>																																																							
0	n.e.	n.e.	n.e.																																																				
100	2.33	23.46	73.36																																																				
200	2.33	26.96	83.70																																																				
300	2.00	36.25	112.91																																																				
<u>G17:</u>																																																							
0	n.e.	n.e.	n.e.																																																				
100	4.00	24.73	77.21																																																				
200	2.33	32.89	115.35																																																				
300	2.67	54.54	195.43																																																				

F = 雌; G = 妊娠日齢; n.e. = 検査せず; NOAEL = 無毒性量

2.6.7.11 生殖発生毒性試験（続き）

重要な試験以外の試験

被験物質：ラコサミド

動物種／系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所																																																																						
NZW ウサギ	強制経口 (0.5%メチルセルロース／溶液)	13 日間 (G6-18)	0, 6.25, 12.5, 25, 50	妊娠雌 5 例	NOAEL: 12.5 25: 体重増加量減少及び摂餌量減少 (G6-18)、呼吸数増加、自発運動低下、運動失調、伸筋の強直間代性けいれん、便排泄量の減少がみられた。 50: 体重減少、体重増加量減少及び摂餌量減少、呼吸数増加、自発運動低下、運動失調、伸筋の強直間代性けいれん、便排泄量の減少、更に、1 例で単発性に眼瞼下垂及び後弓反張、胎児体重の軽度な減少がみられた。 トキシコキネティクス: <table><thead><tr><th></th><th>T_{max} (h)</th><th>C_{max} (μg/mL)</th><th>AUC_{0-24h} (μg·h/mL)</th><th>t_{1/2} (h)</th></tr><tr><th></th><th>F</th><th>F</th><th>F</th><th>F</th></tr></thead><tbody><tr><td>G6:</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>0</td><td>n.e.</td><td>n.e.</td><td>n.e.</td><td>n.e.</td></tr><tr><td>6.25</td><td>1.60</td><td>6.42</td><td>46.84</td><td>3.36</td></tr><tr><td>12.5</td><td>1.10</td><td>12.88</td><td>100.49</td><td>3.58</td></tr><tr><td>25</td><td>1.50</td><td>25.57</td><td>201.38</td><td>3.55</td></tr><tr><td>50</td><td>1.20</td><td>40.27</td><td>435.77</td><td>4.46</td></tr><tr><td>G18:</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>0</td><td>n.e.</td><td>n.e.</td><td>n.e.</td><td>n.e.</td></tr><tr><td>6.25</td><td>0.50</td><td>7.13</td><td>39.62</td><td>2.93</td></tr><tr><td>12.5</td><td>0.80</td><td>13.78</td><td>83.08</td><td>3.05</td></tr><tr><td>25</td><td>0.80</td><td>24.79</td><td>151.43</td><td>3.05</td></tr><tr><td>50</td><td>0.80</td><td>47.00</td><td>426.97</td><td>4.61</td></tr></tbody></table>		T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)		F	F	F	F	G6:					0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	6.25	1.60	6.42	46.84	3.36	12.5	1.10	12.88	100.49	3.58	25	1.50	25.57	201.38	3.55	50	1.20	40.27	435.77	4.46	G18:					0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	6.25	0.50	7.13	39.62	2.93	12.5	0.80	13.78	83.08	3.05	25	0.80	24.79	151.43	3.05	50	0.80	47.00	426.97	4.61	1108-002P 1108-002P A1	4.2.3.5.2.1
	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)																																																																									
	F	F	F	F																																																																									
G6:																																																																													
0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.																																																																									
6.25	1.60	6.42	46.84	3.36																																																																									
12.5	1.10	12.88	100.49	3.58																																																																									
25	1.50	25.57	201.38	3.55																																																																									
50	1.20	40.27	435.77	4.46																																																																									
G18:																																																																													
0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.																																																																									
6.25	0.50	7.13	39.62	2.93																																																																									
12.5	0.80	13.78	83.08	3.05																																																																									
25	0.80	24.79	151.43	3.05																																																																									
50	0.80	47.00	426.97	4.61																																																																									

F = 雌; G = 妊娠日齢; n.e. = 検査せず; NOAEL = 無毒性量

2.6.7.11 生殖発生毒性試験（続き）

重要な試験以外の試験

被験物質：ラコサミド

動物種／系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数／ 群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
Sprague- Dawley ラット	強制経口 (0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース／溶液)	1-3 群: 16-19 日間 (G6-出産) 4 群: 6-12 日間 (G6-17)	1 群: 0 ^a 2 群: 100 ^a 3 群: 300 ^a 4 群: 500 ^a	妊娠雌 12 例	Sprague-Dawley ラットにラコサミドの 50、100 及び 200 mg/kg/日を 1 日 2 回投与する出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の用量設定試験を行った。 100: 投与開始時に母体の体重増加量の軽度な減少傾向及び摂餌量の減少がみられたが、F ₁ 出生児の生存率、体重及び一般状態の変化には被験物質による影響は認められなかった。 300: 母体の毒性（1 例死亡、中枢神経系関連の一般状態の変化、体重減少、体重増加量減少及び摂餌量減少）、妊娠期間の延長及び出生児毒性（生存同腹児数の減少、体重の減少及び生存率の減少）がみられ、この群では生後 0 日の生存同腹児数、生存率及び体重の減少が認められた。 500: 500 mg/kg/日の投与量は最大耐量を上回っていた。全ての母体は、一般状態の変化、体重減少及び摂餌量減少により妊娠 17 日以前に、死亡又は瀕死期屠殺した。	NCD2008	4.2.3.5.3.2

G = 妊娠日齢

a - F₀ 雌に約 10 時間間隔で 1 日 2 回投与した。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験（続き）

重要な試験以外の試験

被験物質：ラコサミド

動物種／系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
					トキシコキネティクス： T_{max} (h) F C_{max} (μg/mL) F AUC_{0-24 h} (μg·h/mL) F ラコサミド： <u>G6:</u> 2×50 10.5 21.2 281 2×150 10.5 56.4 629 2×250 10.5 101 982 <u>G18:</u> 2×50 11.5 22.4 377 2×150 11.5 81.6 1220 2×250 n.e. n.e. n.e. SPM 12809（O-脱メチル体）： <u>G6:</u> 2×50 11.5 3.45 58.6 2×150 24.0 6.45 120 2×250 11.5 10.0 17.2 <u>G18:</u> 2×50 14.0 5.18 94.0 2×150 4.00 17.5 358 2×250 n.e. n.e. n.e.		

F = 雌; G = 妊娠日齢; n.e. = 検査せず

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名: Combined oral (gavage) fertility and developmental toxicity study of harkoseride (ADD 234037) in rats

被験物質：ラコサミド

試験デザイン: ICH 4.1.1 + 4.1.3 の統合試験として実施

投与期間: 雄: 交配前 28 日間及び交配期間 21 日間並
びに屠殺前日まで

試験番号: 1108-003

雌: 交配前 15 日より妊娠 17 日まで

交尾成立日: 0 日

記載箇所: 4.2.3.5.1.2

動物種／系統: Sprague-Dawley ラット

帝王切開日: 妊娠 20 日

試験開始週齢^a: 約 11 週齢 (雄)、約 12 週齢 (雌)

投与方法: 強制経口

GLP 適用: 適

初回投与年月日: 1999 年 11 月 16 日 (雄)、
1999 年 11 月 29 日 (雌)

溶媒／投与形態: 0.5%メチルセルロース／溶液

特記事項: ICH 4.1.1 + 4.1.3 の統合試験として A-D 段階 (交配前から妊娠終了まで; ICH S5 (R2) 4.3 項; Segment I + II) を評価した。

無毒性量:

F₀ 雄: 25 mg/kg/日 (生殖: 200 mg/kg/日)

F₀ 雌: 25 mg/kg/日 (生殖: 200 mg/kg/日)

F₁ 同腹児: >200 mg/kg/日 (発生、F₀ に被験物質投与)

a - 投与開始時

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験（続き）

報告書番号：1108-003

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	25	70	200
雄:				
トキシコキネティクス（試験 LPT 13227/00 で得られた中央値）：				
AUC _{0-24h} (μg・h/mL) 1 日（LPT 13227/00 試験の初回投与）	n.e.	105.7 (30 mg/kg/日)	261.5 (90 mg/kg/日)	400.1 (180 mg/kg/日)
91 日	n.e.	120.5 (30 mg/kg/日)	275.3 (90 mg/kg/日)	539.0 (180 mg/kg/日)
C _{max} (μg/mL) 1 日（LPT 13227/00 試験の初回投与）	n.e.	12.91 (30 mg/kg/日)	23.58 (90 mg/kg/日)	32.71 (180 mg/kg/日)
91 日	n.e.	11.62 (30 mg/kg/日)	27.85 (90 mg/kg/日)	38.17 (180 mg/kg/日)
動物数	25	25	25	25
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	1 [#]	0	0	2 [#]
一般状態				
正向反射の低下、流涎過剰	-	-	+	++
運動失調、自発運動低下、固有受容性姿勢制御の低下、後肢の動き制限	-	-	-	++
散瞳、正向反射の消失	-	-	-	単発性
剖検	-	-	-	-
体重 (%) ^a :				
28 日（交配前期間の終了日）	464.0 g	+2.2	-0.2	-6.2**
56 日（投与期間終了日）	502.2 g	+3.5	+1.4	-4.1*
摂餌量 (%) ^a :				
1-28 日（交配前期間中）	58.4 g/kg/日	+3.3	+0.2	-6.2
1-56 日（投与期間中）	53.8 g/kg/日	+3.5	+0.6	-4.1*
平均交配所要日数 ^b	2.9	2.6	2.3	2.4
交尾動物数	25	25	25	24
受胎動物数	23	25	23	23
精巣上体尾部からの精子運動性、精子数及び密度	-	-	-	-
実重量及び比重量の器官重量（雄の生殖器官）	-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし; n.e. = 検査せず

* = $p \leq 0.05$ (Dunnett's test); ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test); + = 極く軽度; ++ = 中等度 ($p \leq 0.01$ レベルの有意な発生数の増加を示す)

#: 全ての死亡は被験物質によるものではなく、投与過誤によるものであった。

a - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b - 交尾日を確認したラット及び交尾しなかったラットに限定される。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験（続き）

報告書番号：1108-003

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	25	70	200
雌:				
トキシコキネティクス（試験 1108-003P で得られた G17 の値）：				
AUD _{0-4h} (μg・h/mL)	n.e.	n.e.	77.21 (100 mg/kg/日)	115.35
C _{max} (μg/mL)	n.e.	n.e.	24.73 (100 mg/kg/日)	32.89
動物数	25	25	25	25
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	0	0
一般状態				
正向反射の低下、流涎過剰	-	-	+, ++	++
運動失調、固有受容性姿勢制御の低下、腹部被毛の尿による汚れ、後肢の動き制限、後肢の開脚	-	-	-	++
自発運動低下、つま先立ち歩き	-	-	-	単発性
剖検	-	-	-	-
体重 (%) ^a :				
15 日（交配前期間の終了日）	272.6 g	+0.8	+0.7	-5.2**
G18（投与期間終了日）	377.7 g	+1.7	-0.2	-4.7*
G20（妊娠期間終了日）	410.7 g	+2.3	+0.9	-2.7
摂餌量 (%) ^a :				
1-15 日（交配前期間中）	60.7 g/kg/日	+1.3	+4.4	-20.3**
G0-18（妊娠期間中の投与終了日まで）	65.8 g/kg/日	+2.0	+0.2	-4.1*
G0-20（妊娠期間中）	64.3 g/kg/日	+2.6**	+2.0	-0.5
平均性周期／交配前 14 日間	3.1	3.2	2.8	2.8
平均交配所要日数 ^b	2.9	2.6	2.3	2.4
精子が確認された雌動物数	25	25	25	25
妊娠動物数	23	25	23	23

G = 妊娠日齢; - = 特記すべき所見なし; n.e. = 検査せず

* = p ≤ 0.05 (Dunnett's test); ** = p ≤ 0.01 (Dunnett's test); += 極く軽度; ++ = 中等度 (p ≤ 0.01 レベルの有意な発生数の増加を示す)

a - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b - 交尾日を確認したラット及び交尾しなかったラットに限定される。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験（続き）

報告書番号：1108-003

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	25	70	200
雌:				
動物数 ^a	22	25	21	23
流産又は全吸収胚母体数	0	0	0	0
平均黄体数	18.3	18.7	18.7	17.5
平均着床数	15.2	16.1	15.8	15.3
平均着床前胚損失率 (%)	16.9	13.9	15.5	12.6
平均生存児数	14.4	15.4	15.3	14.7
平均吸収胚数	0.8	0.6	0.5	0.6
死亡児数	0	0	0	0
平均着床後胚損失率 (%)	5.3	4.3	3.2	3.9

a - 交配日を確認したラットに限定した。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験（続き）

報告書番号：1108-003

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	25	70	200
同腹児:				
評価母体数	22	25	21	23
生存胎児数	318	386	322	339
死亡児数	0	0	0	0
平均胎児体重 (g)	3.17	3.27	3.30	3.33
胎児の性比 (% 雄)	43.7	51.7*	45.4	53.0*
胎児異常 [影響のみられた胎児数 (母体数)] :				
外表奇形				
尾: 糸状尾	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
前肢あるいは後肢: 短肢	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
四肢: 指の癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
身体: 浮腫	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
内臓異常				
血管: 膀胱の左側を下降する臍帯動脈	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
血管: 腕頭動脈欠損	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
骨格奇形				
頸椎: 第7頸椎の頸肋の欠損	2 (2)	0 (0)	6** (4)	3 (3)
胸椎: 二裂の椎体	3 (3)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
腰椎: 二裂の椎体	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
腰椎: 椎弓の不完全骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
肋骨: 波状肋骨	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
肋骨: 不完全骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胸椎椎体: 不完全骨化／未骨化	4 (4)	4 (2)	6 (3)	3 (3)
骨盤: 恥骨の不完全骨化／未骨化及び坐骨の不完全骨化	2 (2)	1 (1)	1 (1)	3 (3)
影響のみられた総胎児数 (母体数)	12 (9)	9 (7)	13 (6)	12 (11)
影響のみられた総胎児率 (母体率) (%)	3.8 (40.9)	2.3 (28.0)	4.0 (28.6)	3.5 (47.8)

* = $p \leq 0.05$ (Dunnett's test); ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：雌ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験
報告書の題名: Oral (stomach tube) developmental toxicity study of harkoseride in female rabbits

被験物質：ラコサミド

試験デザイン: ICH 4.1.3

投与期間: G6-18

試験番号: 1108-002

動物種／系統: NZW ウサギ

交尾成立日: 0 日

記載箇所: 4.2.3.5.2.2

試験開始月齢^a: 5-6 ヶ月齢

帝王切開日: G29

初回投与年月日: 2000 年 1 月 9 日

投与方法: 強制経口

溶媒／投与形態: 0.5%メチルセルロース／溶液

GLP 適用: 適

特記事項: なし

無毒性量:

F₀ 雌: 12.5 mg/kg/日 (母体の一般毒性)

F₁ 同腹児: >25 mg/kg/日 (胚・胎児発生)

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	6.25	12.5	25
母体／雌動物:				
トキシコキネティクス (試験 1108-002P で得られた平均値)				
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)				
G6 (投与初日)	n.e.	46.84	100.49	201.38
G18 (投与最終日)	n.e.	39.62	83.08	151.43
C _{max} (µg/mL)				
G6 (投与初日)	n.e.	6.42	12.88	25.57
G18 (投与最終日)	n.e.	7.13	13.78	24.79

G = 妊娠日齢; n.e. = 検査せず

a - 投与開始時

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：雌ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（続き）

報告書番号：1108-002

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	6.25	12.5	25
母体／雌動物:				
妊娠動物数	18	18	19	17
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	1 [#]	0	1 ^{##}	1 [#]
流産又は全吸収胚母体数	1	0	1	0
一般状態				
後肢の動き制限、ラッセル音	-	-	-	++
運動失調及び伸筋の強直性けいれん	-	-	-	単発性
剖検	-	-	-	-
体重 (%) ^a : G19 (投与終了)	3.89 kg	+1.0	+0.8	-0.3
摂餌量 (%) ^a : G6-19 (投与期間)	44.7 g/kg/日	+0.9	-1.6	-7.8
平均黄体数	10.4	9.9	9.8	10.2
平均着床数	9.7	9.2	8.2	9.0
平均着床前胚損失率 (%)	6.7	7.0	16.3	11.8

G = 妊娠日齢; - = 特記すべき所見なし; ++ = 中等度 ($p \leq 0.01$ レベルの有意な発生数の増加を示す)

#: それぞれ妊娠 14 日及び妊娠 9 日に投与過誤により死亡した。

##: 妊娠 19 日に流産が認められたため安楽殺した。しかし、剖検した結果、同腹児は無傷で正常であったことから、被験物質投与との関連性はないものと考えられた。

a - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：雌ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（続き）

報告書番号：1108-002

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	6.25	12.5	25
同腹児:				
評価母体数	16	18	18	16
生存胎児数	150	160	146	138
平均吸収胚数	0.9	0.3	0.1	0.4
死亡胎児を有する母体数	0	0	0	0
平均着床後胚損失率 (%)	9.3	3.3	1.2	4.4
平均胎児体重 (g)	43.84	43.47	45.70	46.05
胎児の性比 (% 雄)	50.0	50.9	55.7	55.6
胎児異常 [影響のみられた胎児数 (母体数)]				
外表奇形				
身体: 変色	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
身体: 浮腫	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
右前肢: 腫瘤	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尾: 短尾	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
内臓異常				
眼: 角膜周辺の出血	1 (1)	4 (4)	2 (2)	2 (1)
心臓: 心室中隔欠損	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
肺: 肺中葉の欠損	4 (3)	3 (2)	5 (3)	1 (1)

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：雌ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（続き）

報告書番号：1108-002

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	6.25	12.5	25
同腹児:				
胎児異常〔影響のみられた胎児数（母体数）〕 続き:				
骨格奇形				
頭蓋骨: 異常な骨化 (鼻腔内、鼻孔間、異常な縫合線、前頭間)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
頭蓋骨: 舌骨 (翼、角張った)	6 (4)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
身体: 変色及び浮腫	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頸椎: 第7頸椎の頸肋の存在	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胸椎: 二裂の椎体	0 (0)	1 (1)	2 (1)	0 (0)
胸椎: 椎体癒合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
胸椎: 半椎	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
胸椎: 椎弓の小型化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
胸椎: 椎体の片側性骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
尾椎: 癒合	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
尾椎: 不整配列	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)
肋骨: 肥厚	2 (2)	1 (1)	2 (2)	0 (0)
肋骨: 分離	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
肋骨: 癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
胸椎椎体: 癒合	2 (2)	3 (2)	1 (1)	4 (2)
胸椎椎体: 非対称	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胸椎椎体: 第1胸椎椎体の不完全骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
肩甲骨: 不整配列	1 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
影響のみられた総胎児数 (母体数)	18 (9)	23 (12)	16 (9)	11 (8)
影響のみられた総胎児率 (母体率) (%)	12.0 (56.2)	14.4 (66.7)	11.0 (50.0)	8.0 (50.0)

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

2.6.7.14A 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

報告書の題名: Oral (gavage) developmental and perinatal/postnatal reproduction toxicity study of harkoseride (ADD 234037) in rats, including a postnatal behavioral/functional evaluation

被験物質：ラコサミド

試験デザイン: ICH 4.1.2

動物種／系統: Sprague-Dawley ラット

試験開始週齢^a: 約 10 週齢

初回投与年月日: 1999 年 11 月 22 日

特記事項: なし

投与期間: G7-L20

交尾成立日: 0 日

投与方法: 強制経口

溶媒／投与形態: 0.5%メチルセルロース／溶液

同腹児数の調整／非調整: 哺育期間には調整せず; 可能な場合には、離乳時に雌雄各 1 例の出生児／母体を無作為に選抜した。

試験番号: 1108-004

記載箇所: 4.2.3.5.3.1

GLP 適用: 適

無毒性量:

F₀ 雌: 70 mg/kg/日 (一般毒性及び生殖)

F₁: >200 mg/kg/日 (発生、受胎能及び生殖)

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	25	70	200
F ₀ 雌:				
トキシコキネティクス (試験 1108-003P で得られた値):				
AUC _{0-4h} (µg·h/mL)				
G7 (投与初日)	n.e.	n.e.	73.36 (100 mg/kg/日)	83.70
G17	n.e.	n.e.	77.21 (100 mg/kg/日)	115.35
C _{max} (µg/mL)				
G7 (投与初日)	n.e.	n.e.	23.46 (100 mg/kg/日)	26.96
G17	n.e.	n.e.	24.73 (100 mg/kg/日)	32.89
妊娠動物数	25	25	25	24
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	0	3 [#]
流産又は全吸収胚母体数	0	0	0	0

G = 妊娠日齢; L = 哺育日齢; n.e. = 検査せず

#: 1 例の雌動物は妊娠 23 日に死亡状態で発見され、1 例は妊娠 23 日に瀕死期屠殺し、残りの 1 例は哺育 13 日に瀕死期屠殺した。

a - 投与開始時

2.6.7.14A 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

報告書番号：1108-004

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	25	70	200
F ₀ 雌:				
一般状態				
妊娠期間中:				
前肢又は後肢の動き制限、後肢の開脚、固有受容性姿勢制御の低下、正向反射の低下又は消失、自発運動低下、運動失調、赤色の乾燥した鼻周辺の付着物	-	-	-	++ [#]
局所的な脱毛		用量依存的に増加		
哺育期間中:				
前肢の動き制限、後肢の開脚、固有受容性姿勢制御の低下、正向反射の低下、自発運動低下、運動失調、流涎過剰、軟便又は液状便	-	-	2例で流涎過剰	+ ^{##}
局所的な脱毛		用量依存的に増加		
剖検	-	-	-	-
体重 (%) ^a :				
G21 (妊娠期間終了日)	395.2 g	+1.4	-1.1	-11.7**
L21 (哺育期間終了日)	325.3 g	+2.8	+1.9	+1.3 ^{###}
摂餌量 (%) ^a :				
G7-20 (妊娠期間中)	76.2 g/kg/日	+1.0	-6.0**	-25.3**
L1-14 (哺育期間中) ^b	148.1 g/kg/日	-2.5	+1.3	-2.5
平均妊娠期間 (日)	22.4	22.8**	22.9**	23.0**
異常分娩	-	-	-	-

G = 妊娠日齢; L = 哺育日齢; - = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test); + = 極く軽度 ($p \leq 0.01$ レベルの有意な発生数の増加を示す); ++ = 中等度 ($p \leq 0.01$ レベルの有意な発生数の増加を示す)

#: 所見は妊娠 7 日から始まり、最大 13 例で妊娠期間中に認められた。所見を伴う例数、所見の程度は投与回数に従って増加し、出産に近い時期に最も強い影響がみられ、哺育 1 及び 2 日まで続いた。

##: 所見は最大 7 例にみられ、主に哺育期間の前半に 1 度認められた。

###: 哺育期間中の体重において、哺育 1～13 日及び哺育 18 日に有意な減少が認められた。

a - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

b - 哺育 14 日以降に出生児が母体の飼料を摂取すると考えられることから、哺育 14～21 日について母体の摂餌量を掲載しなかった。

2.6.7.14A 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

報告書番号：1108-004

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	25	70	200
F ₁ 雄（離乳後）：				
離乳後の動物数	25	25	25	25
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	1	0	1	0
一般状態（動物数） 不ぞろいの切歯 ^a	3	4	0	7**
剖検	-	-	-	-
体重増加量 (g): 交配前 ^b	469.4	469.2	452.8	460.4
摂餌量 (%) : 交配前 ^c	86.5 g/kg/日	-1.8	+0.3	0
包皮分離の平均日数（分娩後日数）	47.4	46.6	47.0	47.2
学習及び記憶 受動回避試験	-	-	-	-
水迷路試験	-	-	-	-
平均交配所要日数	3.8	2.6	3.0	2.2
交尾動物数	23	24	24	25
受胎動物数	20	23	21	23

- = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

a - 被験物質投与との関連性なし

b - 出生後（哺育 1 日）から交配まで

c - 離乳後 8 日（出生児はこの日まで群飼いとした）から交配まで。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.14A 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

報告書番号：1108-004

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	25	70	200
F ₁ 雌（離乳後）：				
離乳後の動物数	25	25	25	25
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
体重増加量 (g):				
交配前 ^a	248.0	241.8	243.0	243.0
G0-20 (妊娠期間中)	154.6	152.9	155.9	150.8
摂餌量 (%)：				
交配前 ^b	99.5 g/kg/日	+1.5	+3.1	+3.0
G0-20 (妊娠期間中)	75.7 g/kg/日	+1.2	+1.3	+2.4
膈開口までの平均日数 (分娩後日数)	33.2	33.2	33.3	32.9
学習及び記憶				
受動回避試験	-	-	-	-
水迷路試験	-	-	-	-
平均交配所要日数	3.8	2.7	3.0	2.2
精子が確認された雌動物数	25	25	25	25
妊娠動物数	20	24	22	23
平均黄体数	17.6	17.5	17.0	17.7
平均着床数	15.8	15.3	15.8	15.6
平均着床前胚損失率 (%)	10.2	12.6	7.1	11.9

G = 妊娠日齢; - = 特記すべき所見なし

a - 出生後（哺育 1 日）から交配まで

b - 離乳後 8 日（出生児はこの日まで群飼いとした）から交配まで。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.14A 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

報告書番号：1108-004

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	25	70	200
F ₂ 胎児:				
評価母体数	20	24	22	23
平均胎児数	15.2	14.6	15.4	14.6
平均生存胎児数	15.2	14.6	15.4	14.6
死産児がみられた母体数	0	0	0	0
死産児数	0	0	0	0
平均着床後胚損失率 (%)	3.8	4.6	2.5	6.4
生存胎児体重 (g)	3.24	3.38 [#]	3.38	3.37
胎児の性比 (% 雄)	49.3	54.3	52.0	54.5
胎児異常 [影響のみられた胎児数 (母体数)] :				
外表奇形				
尾: 長い	0 (0)	0 (0) [#]	0 (0)	1 (1)
身体: 臍帯ヘルニア	0 (0)	0 (0) [#]	1 (1)	0 (0)
身体: 腹壁破裂	0 (0)	1 (1) [#]	0 (0)	0 (0)
内臓異常	-	-	-	-
骨格奇形	-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし

#: 交尾日を確認できなかった母体 16433 のデータを除いた。この動物は、生後 110 日に安楽殺した。

2.6.7.14B 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与（1日2回投与）による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

報告書の題名: SPM 927 (Lacosamide): Oral (BID Gavage) Pre- and Postnatal Development Study in Sprague Dawley Rats

被験物質：ラコサミド

試験デザイン: ICH 4.1.2

投与期間: G6-L20

試験番号: NCD2103

動物種／系統: Sprague-Dawley ラット

投与方法: 強制経口

記載箇所: 4.2.3.5.3.3.

試験開始週齢^a: 約 15 週齢

溶媒／投与形態: 0.5% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース／溶液

GLP 適用: 適

初回投与年月日: 2010 年 2 月 22 日

同腹児数の調整／非調整: 哺育 4 日に雌雄各 4 例（計 8 例／母体）に調整した。更に、可能な場合には離乳時に雌雄各 2 例の出生児／母体を無作為に選抜した。

特記事項: トキシコキネティクス

無毒性量:

F₀ 雌の一般毒性: 50 mg/kg/日F₁ 出生児の発育又は一般毒性: 100 mg/kg/日F₁ 行動神経学的評価: 100 mg/kg/日F₁ 生殖毒性: 200 mg/kg/日

109

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照) ^b	2×25 ^b	2×50 ^b	2×100 ^b
F ₀ 雌:				
トキシコキネティクス:				
ラコサミド				
AUC _{0-24 h} (µg·h/mL)				
G6	n.e.	186	309	532
G18	n.e.	213	361	749
L10	n.e.	151	277	517
C _{max} (µg/mL)				
G6	blq	15.3	22.6	44.6
G18	blq	15.8	27.6	53.7
L10	blq	11.5	22.3	33.5
T _{max} (h)				
G6	n.e.	0.5	10.5	10.5
G18	n.e.	11.5	10.5	10.5
L10	n.e.	0.5	0.5	11.5

G = 妊娠日齢; L = 哺育日齢; n.e. = 検査せず; blq = 定量下限 (0.005 µg/mL) 未満

a - 投与開始時

b - F₀ 雌に約 10 時間間隔で 1 日 2 回投与した。

2.6.7.14B 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与（1日2回投与）による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

報告書番号：NCD2103

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照) ^a	2×25 ^a	2×50 ^a	2×100 ^a
F ₀ 雌:				
SPM 12809				
AUC _{0-24 h} (µg·h/mL)				
G6	n.e.	35.3	64.4	111
G18	n.e.	51.4	105	235
L10	n.e.	46.6	92.2	179
C _{max} (µg/mL)				
G6	blq	2.42	4.04	5.66
G18	blq	3.09	5.96	10.7
L10	blq	3.37	5.73	9.92
T _{max} (h)				
G6	n.e.	11.5	11.5	24
G18	n.e.	11.5	11.5	10.5
L10	n.e.	4	4	11.5
妊娠動物数	24	24	25	32 ^b
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	0	3
全吸収胚母体数	0	0	0	8
異常分娩母体数	0	1	0	2

G = 妊娠日齢; L = 哺育日齢; n.e. = 検査せず; blq = 定量下限 (0.005 µg/mL) 未満

a - F₀ 雌に約 10 時間間隔で 1 日 2 回投与した。

b - 200 mg/kg/日群で、出生前及び出生後の発生に関する検討に用いる母体に死亡がみられたため、トキシコキネティクス検討用に設定した 200 mg/kg/日群の 7 例の母体及びその同腹児を代替動物として、2010 年 3 月 19 日（哺育 8 又は 9 日）に移行した。

2.6.7.14B 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与（1日2回投与）による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

報告書番号：NCD2103

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照) ^a	2×25 ^a	2×50 ^a	2×100 ^a
F ₀ 雌:				
一般状態 ^b				
投与 1 回目: 投与後 1 時間				
虚脱	0/0	0/0	0/0	4/4
歩く際の揺れ、強い揺れ又はふらつき	0/0	0/0	0/0	84/26
円背	0/0	0/0	0/0	19/14
後肢の開脚	0/0	0/0	0/0	12/10
体の引きずり	0/0	0/0	0/0	4/4
後肢の動き制限	0/0	0/0	0/0	2/2
体温低下	0/0	0/0	0/0	16/13
体の蒼白化	0/0	0/0	0/0	20/13
鼻の赤色物質の付着	0/0	0/0	1/1	7/7
口周囲の赤色物質の付着	0/0	0/0	0/0	8/7
散瞳（左右）	0/0	0/0	0/0	10/5
口周囲の透明物質の付着	0/0	4/2	4/4	33/18
投与 2 回目: 投与後 1 時間				
虚脱	0/0	0/0	0/0	18/11
歩く際の揺れ、強い揺れ又はふらつき	0/0	0/0	0/0	53/24
円背	0/0	0/0	0/0	13/12
後肢の開脚	0/0	0/0	0/0	21/14
体の引きずり	0/0	0/0	0/0	5/5
後肢の動き制限	0/0	0/0	0/0	5/5
体温低下	0/0	0/0	0/0	13/9
体の蒼白化	0/0	1/1	2/2	17/16
口周囲の赤色物質の付着	0/0	0/0	0/0	7/6
散瞳（左右）	0/0	0/0	0/0	4/2
口周囲の透明物質の付着	0/0	1/1	4/4	13/11

a - F₀ 雌に約 10 時間間隔で 1 日 2 回投与した。

b - 症状発現総数／動物数

2.6.7.14B 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与（1日2回投与）による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

報告書番号：NCD2103

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)			0 (溶媒対照) ^a		2×25 ^a		2×50 ^a		2×100 ^a	
F ₀ 雌:										
体重 (%) ^b :	G20		398 g		-3.5		-5.0		-12.6**	
	L1		298 g		-2.3		-4.4		-8.4**	
	L4		315 g		-2.9		-5.1		-7.6**	
体重増加量 (g):	G6-9		10		2*		-4**		-16**	
	G6-20		113		102		98		66**	
	L1-21		48		57		56		66**	
摂餌量:	(g/animal/日)	G6-20	23		21**		20**		15**	
	(g/kg/日)	G6-20	71		65**		62**		50**	
	(g/animal/日)	L1-21	48		49		47		46	
	(g/kg/日)	L1-21	146		149		146		142	
平均妊娠期間 (日)			21.3		21.5		21.6		21.9**	
異常分娩			-		-		-		-	
剖検			-		-		-		-	
F ₁ 出生児 (離乳前):										
評価母体数			24		23		25		28	
平均出生児数			14.6		14.9		14.0		14.2	
平均生存児数 (PND0)			14.5		14.6		13.9		12.6	
出生後生存率 (%)	PND0		98.9		97.8		98.9		89.4	
	出産日から PND4		97.2		94.7		94.4		59.4++	
	PND4-21		91.3		95.6		95.5		96.4	
全吸収胚母体数			0		0		0		8	
性別			M F		M F		M F		M F	
体重 (%) ^b	PND1		6.7 g 6.4 g		3.0 0.0		1.5 0.0		-9.0** -9.4**	
	PND21		46.3 g 44.2 g		6.0 7.7		-0.6 0.9		-7.8 -4.3	

F = 雌; M = 雄; G = 妊娠日齢; L = 哺育日齢; PND = 生後日数; - = 特記すべき所見なし

* = p<0.05 (Dunnett's test); ** = p<0.01 (Dunnett's test); ++ = p<0.01 (Dunn's test)

a - F₀ 雌に約 10 時間間隔で 1 日 2 回投与した。

b - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.14B 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与（1日2回投与）による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

報告書番号：NCD2103

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照) ^a		2×25 ^a		2×50 ^a		2×100 ^a	
F ₁ 出生児（離乳前）：								
性別	M	F	M	F	M	F	M	F
体重増加量 (g) PND4-7	4.9	4.7	5.2	4.9	5.0	4.7	3.9*	3.9
性比 (% 雄)	51.7		52.0		53.2		52.1	
一般状態 ^b								
体温低下	0/0		2/2		0/0		8/8	
あえぎ	0/0		2/2		2/2		10/7	
チアノーゼ	0/0		0/0		0/0		2/2	
小型	8/3		9/4		5/2		14/5	
剖検	-		-		-		-	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F
発育の指標								
平面正向反射のみられる平均日数 (日)	3.8	4.1	3.8	4.0	3.8	4.2	3.5	4.2
耳介開展のみられる平均日数 (日)	3.9	3.9	4.0	4.1	3.9	4.1	3.9	4.5
切歯萌出のみられる平均日数 (日)	12.7	12.4	12.5	12.3	12.1	12.0	12.5	12.3
眼瞼開裂のみられる平均日数 (日)	15.3	15.3	15.3	15.4	15.6	15.5	15.5	15.3
F ₁ 雄（離乳後）：								
離乳後の動物数	48		45		50		38	
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0		1		0		1 ^b	
一般状態	-		-		-		-	

F = 雌; M = 雄; PND = 生後日数; - = 特記すべき所見なし

* = p<0.05 (Dunnett's test)

a - F₀雌に約 10 時間間隔で 1 日 2 回投与した。

b - 剖検により、雄の 67117-03 で膀胱の拡張が認められた。

2.6.7.14B 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与（1日2回投与）による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

報告書番号：NCD2103

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)		0 (溶媒対照) ^a	2×25 ^a	2×50 ^a	2×100 ^a
F ₁ 雄（離乳後）：					
体重 (%) ^b :	PND119	612 g	3.9	-7.7*	-4.4
体重増加量 (g):	PND28-84	414	423	375**	390
	PND28-119	529	546	484*	507
包皮分離の平均日数 (日)		45.7	44.9	47.3	46.3
詳細な一般状態		-	-	-	-
驚愕反応		-	-	-	-
自発運動量		-	-	-	-
学習及び記憶		-	-	-	-
選抜後の飼育動物数		24	23	25	19
平均交配所要時間 (日)		4.0	4.2	5.2	2.9
交尾動物数		21	20	21	17
受胎動物数		21	20	20	17
剖検		-	-	-	-
器官重量 (%) ^b	下垂体 (実重量)	0.0161 g	3.1	-10.6*	-11.8*
病理組織学的検査		-	-	-	-
大腿骨長 (mm)		40.9	41.2	40.3	40.7
F ₁ 雌（離乳後）：					
離乳後の動物数		46	45	50	36
死亡又は瀕死期屠殺した動物数		2 ^c	1	0	0
一般状態		- ^d	- ^d	-	-
体重 (%) ^b :	PND84	278 g	0.4	-2.2	-5.4
	G20	432 g	2.3	-1.9	-6.9*
	L4	343 g	2.9	-2.3	-7.6*
体重増加量 (g):	PND28-84	202	197	196	193
	G0-20	144	148	137	134
	L1-4	11	13	12	10

G = 妊娠日齢; L = 哺育日齢; PND = 生後日数; - = 特記すべき所見なし; * = p<0.05 (Dunnett's test); ** = p<0.01 (Dunnett's test)

a - F₀ 雌に約 10 時間間隔で 1 日 2 回投与した。

b - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

c - 剖検により、雌の 67076-18 で胃及び膀胱内に暗赤色物及び雌の 67120-09 で胃内に暗赤色物が認められた。

d - 雌の 67076-18 (対照群) 及び 67153-11 (50 mg/kg/日群) で不活発、体温低下、眼瞼の完全閉鎖あるいは耳介又は体の蒼白化が認められた。

2.6.7.14B 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与（1日2回投与）による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

報告書番号：NCD2103

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照) ^a	2×25 ^a	2×50 ^a	2×100 ^a
F ₁ 雌（離乳後）：				
膣開口までの平均日数（日）	33.4	33.1	33.0	33.4
詳細な一般状態	-	-	-	-
驚愕反応	-	-	-	-
自発運動量	-	-	-	-
学習及び記憶				
PND22				
平均回避時間	試行 1-4、経路 A (sec) 72.46	66.18	74.53	68.21
	試行 5-10、経路 B (sec) 92.49	101.55	102.44	119.69*
	試行 11-12、経路 A (sec) 74.45	65.30	73.27	64.26
平均エラー数	試行 1-4、経路 A 13	13	15	13
	試行 5-10、経路 B 20	21	20	24
	試行 11-12、経路 A 21	18	21	16
PND62	-	-	-	-
選抜後の飼育動物数	24	23	25	19
平均交配所要時間（日）	4.0	4.2	5.2	2.9
平均性周期（日）	4.3	4.1	4.4	4.0
交尾動物数	23	22	24	19
妊娠動物数	23	22	23	19
平均着床痕数	15.4	16.3	15.6	14.5
平均妊娠期間（日）	21.8	21.8	21.5	21.6
異常分娩	-	-	-	-
器官重量（%） ^b				
子宮／頸部（実重量）	0.38 g	7.9	2.6	13.2
大腿骨長（mm）	35.6	35.6	35.4	35.0
病理組織学的検査	-	-	-	-

PND = 生後日数; - = 特記すべき所見なし

* = p<0.05 (Dunnett's test)

a - F₀ 雌に約 10 時間間隔で 1 日 2 回投与した。

b - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.14B 生殖発生毒性試験：ラットを用いた経口投与（1日2回投与）による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

報告書番号：NCD2103

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照) ^a		2×25 ^a		2×50 ^a		2×100 ^a	
F ₂ 出生児:								
評価母体数	23		22		23		19	
平均出生児数	14.3		15.4		14.0		13.8	
平均生存児数 PND0	13.7		14.8		13.7		13.7	
出生後生存率 (%) PND0	96.0		96.3		97.4		99.3	
全吸収胚母体数	0		0		0		1	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F
体重 (%) ^b PND10	19.4 g	18.7 g	-2.6	-3.7	-1.5	-2.1	-5.7	-7.5
体重増加量 (g) PND7-10	5.3	5.1	4.9	4.9	5.0	4.8	4.5	4.4
性比 (% 雄)	52.7		47.5		52.1		51.4	
一般状態	-		-		-		-	
剖検	-		-		-		-	

F = 雌; M = 雄; PND = 生後日数; - = 特記すべき所見なし

a - F₀ 雌に約 10 時間間隔で 1 日 2 回投与した。

b - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.15 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験

重要な試験以外の試験

被験物質：ラコサミド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
Sprague- Dawley ラット	強制経口 (0.5%ヒドロキシプロ ピルメチルセルロー ス／溶液)	1-4 群: 6 週間 (D7 投与開始) 5 群: 5 週間 (D14 投与開始)	1 群: 0 2 群: 30 3 群: 100 4 群: 300 5 群: 100	5M, 5F +92M ^a +92F ^a	無毒性量: 30 (D7 投与開始) 30 (D7 投与開始): 最大 15%まで体重減少 (雌) がみ られた。 100 (D7 投与開始): 運動性低下及び体温低下、最大 17%まで体重減少 (雄) 及び最大 20%まで体重減少 (雌)、脳の実重量減少 (-7%雄、-5%雌) 及び脳の 体重比重量増加 (+9%雄、+2%雌) ^b がみられた。 300 (D7 投与開始): 運動性低下、体温低下に加えて、 振戦、立毛及び腹部膨満が投与期間を通じて散見され た。最大 57% (雄) 及び 52% (雌) まで体重減少、雄 の 5 例中 1 例及び雌の 5 例中 2 例が離乳後の投与期間 中に早期に死亡した。脳の実重量減少 (16%雄、12% 雌) 及び脳の体重比重量増加 (22%雄、9%雌) が認め られた ^b 。 100 (D14 投与開始): 運動性低下がみられた。	LPT 18601/04	4.2.3.5.4.1

F = 雌; M = 雄; D = 日 (動物の日齢、例えば D7 = 生後 7 日に投与開始)

a - トキシコキネティクスに用いた総動物数

b - 脳の実重量及び体重比重量の用量依存性の変化は、著しい体重減少に伴う二次的な変化と考えられる。

2.6.7.15 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験（続き）

重要な試験以外の試験

被験物質：ラコサミド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
					トキシコキネティクス（中央値）： T _{max} C _{max} AUC _{last} (h) (μg/mL) (μg・h/mL) <u>M/F</u> <u>M/F</u> <u>M/F</u> <u>D7（投与開始時）</u> ： 0 n.e. blq n.e. 30 2/0.5 18.2/19.5 243/244 100 2/2 59.7/65.0 764/1004 300 8/2 181.7/193.9 3182/3386 <u>D21（離乳時）</u> ： 0 n.e. blq n.e. 30 0.5/2 14.0/14.6 122/134 100 2/0.5 23.1/27.2 332/340 300 2/0.5 54.4/66.3 726/903 <u>D48（投与終了時）</u> ： 0 n.e. blq n.e. 30 2/0.5 10.4/10.6 67/59 100 0.5/0.5 27.8/32.2 302/358 300 2/n.a. 48.1/n.a. 627/n.a.		

F = 雌; M = 雄; blq = 定量下限 (0.100 µg/mL) 未満; D = 日（動物の日齢、例えば、D7 = 生後 7 日に投与開始）

n.a. = 十分なデータがないため該当せず; n.e. = 検査せず

2.6.7.15 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験（続き）

重要な試験以外の試験

被験物質：ラコサミド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
ビーグル 犬	経口 (ゼラチンカプセル)	馴化 1 週間、 投与 6 週間 (8 週齢で投与 開始)	0, 5, 10, 25	2M, 2F	無影響量: 10 mg/kg/日 無毒性量: 10 mg/kg/日 死亡例なし。 25 mg/kg/日: ほとんどの動物で、失調歩行、軽度な振戦、側臥位、軽度な強直性けいれん又は強直間代性けいれん及び嘔吐が数日間に認められた。体重、摂餌量及び摂水量、反射及び神経機能検査結果、心拍数及び心電図波形、血圧、血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、眼科学的検査結果、器官の実重量及び比重量、剖検結果並びに病理組織学的検査結果には、被験物質投与に関連した影響は認められなかった。	LPT 20614/06	4.2.3.5.4.3

F = 雄; M = 雌

2.6.7.15 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験（続き）

重要な試験以外の試験

被験物質：ラコサミド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
					トキシコキネティクス： T_{max} (h) <u>M/F</u> C_{max} (µg/mL) <u>M/F</u> AUC_{last} (µg·h/mL) <u>M/F</u> ラコサミド： <u>D1</u> : 0 n.e. blq n.e 5 2/1.5 7.63/7.91 43.2/41.0 10 1.5/1.5 11.8/11.2 54.9/44.9 25 1.5/1 22.9/23.0 90.6/89.4 <u>D42</u> : 0 n.e. blq n.e 5 1.5/1.5 5.02/3.36 19.8/11.7 10 2.5/2 8.52/7.58 27.8/27.3 25 1.5/1.5 19.8/24.5 77.5/101		

F = 雌; M = 雄; blq = 定量下限 (0.02 µg/mL) 未満; D = 日; n.e. = 検査せず

2.6.7.15 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験（続き）

重要な試験以外の試験

被験物質：ラコサミド

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所																																										
					トキシコキネティクス: <table><thead><tr><th>T_{max}</th><th>C_{max}</th><th>AUC_{last}</th></tr><tr><th>(h)</th><th>(μg/mL)</th><th>(μg·h/mL)</th></tr><tr><th><u>M/F</u></th><th><u>M/F</u></th><th><u>M/F</u></th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="3">SPM 12809:</td></tr><tr><td colspan="3"><u>D1:</u></td></tr><tr><td>0</td><td>n.e.</td><td>blq</td></tr><tr><td>5</td><td>4/5</td><td>0.59/0.69</td></tr><tr><td>10</td><td>4/4</td><td>1.78/2.43</td></tr><tr><td>25</td><td>4/4</td><td>6.60/5.77</td></tr><tr><td colspan="3"><u>D42:</u></td></tr><tr><td>0</td><td>n.e.</td><td>blq</td></tr><tr><td>5</td><td>4/5</td><td>1.07/0.71</td></tr><tr><td>10</td><td>3/4</td><td>2.02/1.74</td></tr><tr><td>25</td><td>3/3</td><td>5.26/4.69</td></tr></tbody></table>	T _{max}	C _{max}	AUC _{last}	(h)	(μg/mL)	(μg·h/mL)	<u>M/F</u>	<u>M/F</u>	<u>M/F</u>	SPM 12809:			<u>D1:</u>			0	n.e.	blq	5	4/5	0.59/0.69	10	4/4	1.78/2.43	25	4/4	6.60/5.77	<u>D42:</u>			0	n.e.	blq	5	4/5	1.07/0.71	10	3/4	2.02/1.74	25	3/3	5.26/4.69		
T _{max}	C _{max}	AUC _{last}																																															
(h)	(μg/mL)	(μg·h/mL)																																															
<u>M/F</u>	<u>M/F</u>	<u>M/F</u>																																															
SPM 12809:																																																	
<u>D1:</u>																																																	
0	n.e.	blq																																															
5	4/5	0.59/0.69																																															
10	4/4	1.78/2.43																																															
25	4/4	6.60/5.77																																															
<u>D42:</u>																																																	
0	n.e.	blq																																															
5	4/5	1.07/0.71																																															
10	3/4	2.02/1.74																																															
25	3/3	5.26/4.69																																															

F = 雌; M = 雄; blq = 定量下限 (0.02 µg/mL) 未満; D = 日; n.e. = 検査せず

2.6.7.15A 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ラットを用いた6週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書の題名: 6-week subchronic toxicity study in juvenile rats

被験物質：ラコサミド

動物種／系統: Sprague-Dawley ラット

投与期間: F₀: 無処置

試験番号: LPT 18602/04

F₁: 6週間

F₂: 無処置

試験開始日齢: F₀: 37-38 日（無処置）

休薬期間: 4週間（F₁: 回復動物）

記載箇所: 4.2.3.5.4.2

F₁: 7日^a

剖検日: D107（F₁: 生殖発生毒性試験の雄動物）

交尾日: G0（F₁: 生殖発生毒性試験の動物）

帝王切開日: G13（F₁: 生殖発生毒性試験の雌動物）

初回投与年月日: 2005年7月5日

投与方法: 強制経口

GLP適用: 適

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 (10 mL/kg)

特記事項: 4週間の休薬期間: 6例／性／群; 生殖発生毒性試験: 10例／性／群; トキシコキネティクスのための追加動物: 28例／性／群; 脳の詳細な病理組織学的検査のための最適な品質の組織を得るために灌流固定法を用いた。

無毒性量: F₁幼若動物: 90 mg/kg/日, F₁（幼若動物が成長した親動物）: 90 mg/kg/日, F₁受胎能及び着床までの初期胚発生: 180 mg/kg/日

F₂初期の胚発育（無処置）: 180 mg/kg/日

F₀ 動物（F₁繁殖のため; 無処置）

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		90		180	
動物数	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
特記すべき所見								
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	n.e.	0	n.e.	0	n.e.	0	n.e.	0
体重	n.e.	-	n.e.	-	n.e.	-	n.e.	-
体重増加量	n.e.	-	n.e.	-	n.e.	-	n.e.	-
摂餌量	n.e.	-	n.e.	-	n.e.	-	n.e.	-
摂水量	n.e.	-	n.e.	-	n.e.	-	n.e.	-
一般状態	n.e.	-	n.e.	-	n.e.	-	n.e.	-

F = 雌; M = 雄; D = 日（F₁動物の日齢、例えば、D7 = 生後7日に投与開始、D48 = 投与終了日）; G = 妊娠日齢（F₁動物）

- = 特記すべき所見なし; n.e. = 検査せず

a - 投与開始時

2.6.7.15A 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

F₁ 動物（投与 D7～D48）

報告書番号：LPT 18602/04

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		90		180	
動物数（本試験+回復性試験+生殖発生毒性試験+トキシコキネティクス）	M: 10+6+10+28	F: 10+6+10+28	M: 10+6+10+28	F: 10+6+10+28	M: 10+6+10+28	F: 10+6+10+28	M: 10+6+10+28	F: 10+6+10+28
トキシコキネティクス（中央値）：								
C _{max} (µg/mL)								
7 日	blq	blq	16.49	17.12	53.21	47.34	140.34	141.56
48 日	blq	blq	11.14	13.24	29.87	21.09	41.69	42.32
T _{max} (h)								
7 日	n.e.	n.e.	8	2	8	8	8	8
48 日	n.e.	n.e.	0.5 [#]	2	0.5 [#]	2	2	2
AUC _{0-8h} (µg·h/mL)								
7 日	n.e.	n.e.	113	128	312	204	965	606
48 日	n.e.	n.e.	68.8	79.7	180	147	268	290
特記すべき所見 ^a								
死産児、死亡児あるいは食殺された児 (D1-D7)	1	0	1	4	3	4	5	2
死亡児あるいは食殺された児 (D7-D21)	6	4	9	4	5	5	10	7

F = 雌; M = 雄; D = 日（F₁ 動物の日齢、例えば、D1 = 哺育 1 日、D7 = 生後 7 日に投与開始、D21 = 哺育最終日、D22 = 離乳日、D48 = 投与終了日）；

blq = 定量下限 (0.100 µg/mL) 未満; n.e. = 検査せず

#: 最初の採血時

a - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化（被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む）と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。

2.6.7.15A 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

F₁ 動物（本試験 + 回復性試験）

報告書番号：LPT 18602/04

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		90		180	
動物数（本試験+回復性試験）	M: 10+6	F: 10+6	M: 10+6	F: 10+6	M: 10+6	F: 10+6	M: 10+6	F: 10+6
特記すべき所見 ^a								
離乳後の死亡又は瀕死期屠殺動物 (D21/22 - D49)	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) ^b								
D21（哺育最終日）	53.83 g	52.21 g	0	+1	+1	-6	-19**	-18**
D45（投与終了日に近い日） ^c	241.83 g	182.53 g	-4	-4	+6	+1	-12**	-7
摂餌量 (%) ^b								
D28（週の平均値）	111.10 g/kg/日	108.86 g/kg/日	+1	+3	-2	+1	+12	+17
D49（週の平均値）	96.01 g/kg/日	97.51 g/kg/日	+1	+10	+1	+3	+3	+7
摂水量（肉眼判定）	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態 ^d	-	-	-	-	-	-	-	-

F = 雌; M = 雄; D = 日（動物の日齢、例えば、D1 = 哺育 1 日、D7 = 生後 7 日に投与開始、D21 = 哺育最終日、D22 = 離乳日、D48 = 投与終了日）

- = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

a - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化（被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む）と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。

b - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

c - D49 のデータ（最終投与の翌日 = 剖検日）は一晩絶食した条件下で記録し、更に、実験のために採血した。

d - 溶媒対照群、30 及び 180 mg/kg/日群の雄で軽度な一般状態の変化として、腹部の肥厚、耳介と足蹠の蒼白化及び運動性低下がみられた。加えて、30 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 27 日より頭部の姿勢異常が認められた。これらの軽度な一般状態の変化は試験期間中に散見された程度であり、被験物質投与と関連性はなく、自然発生性の変化と考えられる。

2.6.7.15A 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

F₁ 動物（本試験の 49 日における終了時検査）

報告書番号：LPT 18602/04

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		90		180	
動物数 (本試験)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
特記すべき所見 ^a								
血液学的検査 平均赤血球ヘモグロビン量 (pg/ery)	21.379	20.896	21.589	21.008	21.910	21.364	22.167**	21.766
血液生化学的検査 コレステロール (mmol/L、血漿)	1.940	2.087	2.126	2.096	1.945	2.226	2.204	2.636**
アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/L、血漿)	29.5	24.5	31.1	27.0	32.2	29.6	38.8	39.7**
アルカリフォスファターゼ (U/L、血漿)	138.3	101.3	159.6	107.8	162.6**	116.8	166.2**	133.6**
中性脂肪 (mmol/L、血漿)	0.751	0.397	1.031	0.740	0.920	0.549	0.875	0.774**
尿検査 比重 (g/mL)	1.026	1.029	1.036**	1.033	1.029	1.032	1.034**	1.033
器官重量 (%) ^b 副腎、左側 (実重量)	0.041 g	0.052 g	+2	-12	+7	-8	0	-19**
副腎、左側 (体重比重量)	0.170 g/kg	0.316 g/kg	+6	-10	+6	-9	+12	-21**
脳 (実重量)	2.116 g	2.056 g	-3	-5	-2	-5	-6	-9**
脾臓 (体重比重量)	3.742 g/kg	4.029 g/kg	+13	-9	+22	+6	+29**	+10
剖検 ^c	-	-	-	-	-	-	-	-
骨髄評価	-	-	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	-	-
病理組織学的検査 (計画屠殺時) ^c	-	-	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	-	-

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; n.e. = 検査せず; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

a - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化（被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む）と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。

b - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

c - 溶媒対照群あるいは被験物質投与群の投与終了時あるいは回復性試験終了時の動物で、同時にみられた少数例の変化は自然発生性の変化と考えられた。それらについては試験報告書に記載されている。

2.6.7.15A 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

F₁ 動物（追加検査）

報告書番号：LPT 18602/04

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		90		180	
動物数（本試験+回復性試験+生殖発生毒性試験）	M: 10+6+10	F: 10+6+10	M: 10+6+10	F: 10+6+10	M: 10+6+10	F: 10+6+10	M: 10+6+10	F: 10+6+10
特記すべき所見 ^a								
眼科学的検査 (D22, D48)	-	-	-	-	-	-	-	-
聴覚機能検査 (D22, D48)	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数（本試験）	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
発育の指標								
上部切歯萌出								
出生後日数	11.4	10.7	10.9	10.7	11.1	11.3	10.0**	10.7
妊娠後の日数	33.2	32.5	32.7	32.5	32.6	32.8	31.6**	32.3
眼瞼開裂								
出生後日数	15.0	14.8	14.3	14.3	14.7	14.9	15.1	15.2
妊娠後の日数	36.8	36.6	36.1**	36.1	36.2	36.4	36.7	36.8
亀頭包皮分泌腺開裂	-	-	-	-	-	-	-	-
膣開口								
出生後日数	n.a.	30.9	n.a.	31.3	n.a.	30.9	n.a.	33.4**
妊娠後の日数	n.a.	52.5	n.a.	53.1	n.a.	52.4	n.a.	55.0**
観察による神経学的スクリーニング (D48)	-	-	-	-	-	-	-	-

F = 雌; M = 雄; D = 日 (D22 = 離乳日、D48 = 投与最終日); - = 特記すべき所見なし; n.a. = 該当せず; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

a - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化（被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む）と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。

2.6.7.15A 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

F₁ 動物（追加検査、続き）

報告書番号：LPT 18602/04

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		90		180	
動物数（回復性試験 + 生殖発生毒性試験）	M: 6+10	F: 6+10	M: 6+10	F: 6+10	M: 6+10	F: 6+10	M: 6+10	F: 6+10
神経機能検査								
オープンフィールド試験 (D57)								
平均潜時 (sec)	3.9	3.3	2.7	2.7	1.7	1.3	1.9	0.5**
平均移動区画数	52.5	76.2	47.6	61.4	26.6**	54.0	26.9**	62.1
Morris の水迷路試験 (D56-65、学習及び記憶検査)								
プラットフォームへの逃避時間 (2 日間学習、4 回施行) (sec)	13.5	20.0	23.9	16.4	16.5	19.2	28.5**	21.9
プラットフォームへの逃避時間 (記憶) (sec)	13.3	11.1	17.4	17.9	21.3	13.4	12.9	32.2**
握力検査 (D57)	-	-	-	-	-	-	-	-
自発運動量検査 (D57)	-	-	-	-	-	-	-	-

F = 雌; M = 雄; D = 日; - = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

2.6.7.15A 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

F₁ 動物（回復性試験後の検査）

報告書番号：LPT 18602/04

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		30		90		180	
回復性試験動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
特記すべき所見 ^a								
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) ^b D73 (投与最終日に近い日) ^c	410.48 g	268.28 g	-5	-10	+16	-6	-11	-13
摂餌量 (%) ^b D76/77 (週の平均値)	69.72 g/kg/日	80.63 g/kg/日	+8	-6	-16	-2	+2	+5
摂水量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 (D76/77/78) 大型非染色細胞 (細胞数 x 10 ⁹ /L、血液)	0.065	0.030	0.048	0.027	0.047	0.022	0.035**	0.028
血液生化学的検査 (D76/77/78) クレアチニン (μmol/L、血漿)	41.5	42.7	39.5	42.5	42.0	41.8	39.0**	42.3
中性脂肪 (mmol/L、血漿)	0.590	0.405	0.680	0.367	1.188**	0.475	0.533	0.403
乳酸脱水素酵素 (U/L、血漿)	39.7	34.0	41.3	58.0	42.2	51.8**	37.3	55.0
尿検査 (D76/77/78)	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検 (D76/77/78)	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 (%) ^b (D76/77/78) 下垂体 (体重比重量)	0.040 g/kg	0.062 g/kg	+3	+18	+5	+21	+23	+31**
病理組織学的検査	-	-	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	-	-
骨髄評価	-	-	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	-	-

F = 雌; M = 雄; D = 日 (D76/77/78 = 回復期間終了時); - = 特記すべき所見なし; n.e. = 検査せず; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

- a - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化（被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む）と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。
- b - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。
- c - D76/77/78 のデータ（剖検日）は一晚絶食した条件下で記録し、更に実験のために採血した。また、偶然ではあるが、78 日に剖検した動物は、その他の日に剖検した動物と条件が異なり、一晚の絶食を実施しなかった。

2.6.7.15A 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

F ₁ 動物（回復性試験後の検査: 追加検査）		報告書番号：LPT 18602/04				被験物質：ラコサミド			
投与量 (mg/kg/日)	0（溶媒対照）		30		90		180		
動物数（回復性試験 + 生殖発生毒性試験）	M: 6+10	F: 6+10	M: 6+10	F: 6+10	M: 6+10	F: 6+10	M: 6+10	F: 6+10	
特記すべき所見 ^a									
眼科学的検査 (D76/77/78)	-	-	-	-	-	-	-	-	
聴覚機能検査 (D76/77/78)	-	-	-	-	-	-	-	-	
動物数（回復性試験）	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	
観察による神経学的スクリーニング (D74/75/76/77)	-	-	-	-	-	-	-	-	

F = 雌; M = 雄; D = 日 (D76/77/78 = 回復期間終了時); - = 特記すべき所見なし
a - 死亡又は瀕死期屠殺動物、体重及び摂餌量に加えて、全ての有意差のある変化（被験物質投与と関連性はないと考えられる変化も含む）と被験物質投与と関連性ある有意差のない変化も表に掲載する。

2.6.7.15A 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

F₁ 動物（生殖発生毒性試験 - F₁ 雄）

報告書番号：LPT 18602/04

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	30	90	180
動物数 (雄)	10	10	10	10
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	1 [#]	0
一般状態 ^a	-	-	-	-
剖検 ^b	-	-	-	-
器官重量 (生殖器のみ) (%) ^c	-	-	-	-
左側精巣上体 (実重量)	0.72 g	+17**	+10	+6
右側精巣上体 (実重量)	0.74 g	+19**	+4	+11
体重 (%) ^c				
3 週 (離乳時)	52.88 g	+1	-2	-20**
7 週 2 回目測定 (投与終了時)	261.83 g	-3	0	-16**
13 週 2 回目測定 (交配前期間終了時)	467.64 g	-6	0	-9**
16 週 2 回目測定 (交配期間終了時)	525.40 g	-8	0	-8
摂餌量 (%) ^c				
5 週 (週の平均値)	119.97 g/kg/日	+3	0	-1
7 週 (週の平均値)	95.51 g/kg/日	+4	+1	+3
13 週 (週の平均値)	63.05 g/kg/日	+5	+2	+5
平均交配所要日数 (交尾までの時間)	2.7	3.6	2.1	2.4
交尾動物数	10	10	9	10
生存精子数及び形態	-	-	-	-
雄受胎率/群 (%)	100	100	100	100

- = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

#: 剖検により肺気腫がみられた。この動物は投与 35 日に死亡したが、死因は偶発性と考えられた。

a - 溶媒対照群の 1 例では、投与 17～21 日に腹部の肥厚がみられ、180 mg/kg/日群の雄 3 例で投与 44～48 日に軟便が認められた。しかし、腹部の肥厚は溶媒対照群の動物でもみられた変化で、軟便は雌では発現しておらず、他の反復投与毒性試験ではみられなかったことから、偶発性の変化と考えられた。

b - 雄 2 例で同時にみられた変化は自然発生性の変化と考えられ、試験報告書に記載されている。

c - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

2.6.7.15A 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

F₁/F₂ 動物（生殖発生毒性試験 - F₁ 雌及び F₂）

報告書番号：LPT 18602/04

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	30	90	180
帝王切開に割り当てた母体数 (F ₁)	10	10	10	10
死亡又は瀕死期屠殺した動物数	0	0	0	0
妊娠期間中の一般状態	-	-	-	-
妊娠 13 日の剖検	-	-	-	-
器官重量（生殖器官のみ）	-	-	-	-
体重 (%) ^a				
3 週（離乳時）	52.25 g	+2	-9	-18**
7 週、2 回目測定（投与終了時）	187.46 g	+2	0	-9
13 週、2 回目測定（交配前期間終了時）	275.11 g	-3	-1	-7**
G13（帝王切開時）	329.86 g	-1	0	-6
摂餌量 (%) ^a	-	-	-	-
5 週（週の平均値）	122.15 g/kg/日	-3	+1	+2
7 週（週の平均値）	98.46 g/kg/日	-2	+4	+1
13 週（週の平均値）	73.23 g/kg/日	+4	+6	+7
G13（帝王切開時）	76.98 g/kg/日	+4	+11	+8
平均交配所要日数	2.7	3.6	2.1	2.4
精子が確認された雌動物数	10	10	10	10
妊娠雌動物数	10	10	10	10
流産又は全吸収胚母体数	0	0	0	0

G = 妊娠日齢; - = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

a - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.15A 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

F₁/F₂ 動物（生殖発生毒性試験 - F₁ 雌及び F₂、続き）

報告書番号：LPT 18602/04

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	30	90	180
帝王切開に割り当てた母体数 (F ₁)	10	10	10	10
平均黄体数	17.4	16.6	17.2	16.0
平均着床数	17.1	15.4	16.1	15.6
平均着床前胚損失率 (%)	1.6	8.5*	6.7*	2.3
平均着床後胚損失率 (%)	4.0	8.0	9.7	6.5
平均吸収胚数	0.7	1.3	1.5	1.0
早期吸収胚数 (%)	2.9	5.6	9.1*	5.9
後期吸収胚数 (%)	1.1	2.4	0.6	0.6
平均生児数	16.4	14.1	14.6	14.6
死亡児数	0	0	0	0
奇形児数	0	0	0	0
平均胎盤数	16.4	14.1	14.6	14.6
雌受胎率／群 (%)	100	100	100	100

* = $p \leq 0.05$ (Fisher test 又は χ^2 -test)

2.6.7.15B 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ビーグル犬を用いたラコサミドの33週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験

報告書の題名: 33-week chronic toxicity study of SPM 927 by repeated oral administration to juvenile beagle dogs with 4-week recovery period - Age at start of administration: 7-8 weeks -, - Multi-Site Study -

被験物質：ラコサミド

動物種／系統: ビーグル犬

投与期間: 33 週間

試験番号: LPT 20615

試験開始週齢: 7-8 週

休薬期間: 4 週

記載箇所: [4.2.3.5.4.4](#)

初回投与年月日:

投与方法: カプセル経口

GLP 適用: 適

2007 年 11 月 5 日: 最初の雌雄各 2 例／群、本試験

溶媒／投与形態: ゼラチンカプセル

2007 年 11 月 6 日: 最初の雌雄各 2 例／群、回復性試験

2007 年 11 月 12 日: 次の雌雄各 2 例／群、本試験

2007 年 11 月 13 日: 次の雌雄各 2 例／群、回復性試験

特記事項: なし

無毒性量: 10 mg/kg/日（一般状態に基づき）

50/60/70 mg/kg/日 [発達パラメータに基づき（神経発達パラメータを含む）]

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	3	10	25/30/35 ^a	50/60/70 ^b
動物数（本試験 + 回復性試験）	M: 4+4 F: 4+4	M: 4+4 F: 4+4	M: 4+4 F: 4+4	M: 4+4 F: 4+4	M: 4+4 F: 4+4
トキシコキネティクス: ラコサミド					
C _{max} (µg/mL)					
1 日	blq	2.59	7.51	17.3	16.7
6 週	blq	3.03	10.5	18.3	16.8
13 週	blq	3.29	11.5	27.8	25.2
26 週	blq	4.00	11.7	15.0	21.0
33 週	blq	4.18	11.9	15.4	15.2

F = 雌; M = 雄; blq = 定量下限 (20 ng/mL) 未満

a - 投与 2 週以降、25 mg/kg/日から 30 mg/kg/日に、更に、60 日以降、35 mg/kg/日に増量した。

b - 1 回あたり 25、30 又は 35 mg/kg で 1 日 2 回投与した。投与 2 週以降、50 mg/kg/日から 60 mg/kg/日に、更に、60 日以降、70 mg/kg/日に増量した。

2.6.7.15B 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ビーグル犬を用いたラコサミドの33週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験（続き）

報告書番号：LPT 20615

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)	3	10	25/30/35 ^a	50/60/70 ^b
動物数（本試験+回復性試験）	M: 4+4 F: 4+4	M: 4+4 F: 4+4	M: 4+4 F: 4+4	M: 4+4 F: 4+4	M: 4+4 F: 4+4
ラコサミド					
AUC _{last} (µg·h/mL) ^c					
1日	n.e.	8.01	24.8	72.7	132
6週	n.e.	10.9	31.3	83.0	130
13週	n.e.	8.82	31.6	90.7	161
26週	n.e.	12.8	36.4	51.8	144
33週	n.e.	12.6	38.0	55.5	106
トキシコキネティクス:					
SPM 12809					
C _{max} (µg/mL)					
1日	blq	0.825	2.34	5.35	5.76
6週	blq	0.494	2.04	5.05	4.64
13週	blq	0.780	2.62	7.42	7.53
26週	blq	0.863	2.99	3.18	6.05
33週	blq	0.917	3.08	4.12	4.64
AUC _{last} (µg·h/mL) ^c					
1日	n.e.	4.29	12.6	29.3	70.8
6週	n.e.	2.75	10.4	27.1	51.7
13週	n.e.	3.97	13.6	39.1	85.2
26週	n.e.	4.55	16.5	18.3	77.4
33週	n.e.	4.95	17.8	22.6	59.8

F = 雌; M = 雄; n.e. = 検査せず; blq = 定量下限 (20 ng/mL) 未満

a - 投与2週以降、25 mg/kg/日から30 mg/kg/日に増量し、更に、投与60日以降、35 mg/kg/日に増量した。

b - 1回あたり25、30又は35 mg/kgで1日2回投与した。投与2週以降、50 mg/kg/日から60 mg/kg/日に増量し、更に、60日以降、70 mg/kg/日に増量した。

c - AUC_{last} (3, 10及び25/30/35 mg/kg/日)又はAUC_{0-24h} (50/60/70 mg/kg/日ではAUC_{0-10h}を2倍した推定値)

2.6.7.15B 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ビーグル犬を用いたラコサミドの33週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験（続き）

報告書番号：LPT 20615

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		3		10		25/30/35 ^a		50/60/70 ^b	
動物数 (本試験+回復性試験)	M: 4+4	F: 4+4	M: 4+4	F: 4+4	M: 4+4	F: 4+4	M: 4+4	F: 4+4	M: 4+4	F: 4+4
特記すべき所見 (投与期間)										
死亡又は瀕死期屠殺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (%) ^c										
13 週	6.74 kg	5.91 kg	-10.8	-11.2	-10.5	-5.9	-12.0	-23.9	-14.1	-10.2
33 週	10.76 kg	9.53 kg	-7.2	-5.1	-3.0	-7.1	-2.3	-7.1	-6.8	-3.4
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂水量 (肉眼判定)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態 (主要な変化) (動物数)										
強直性けいれん	-	-	-	-	1	-	8	8	8	8
嘔吐	-	-	-	-	2	6	8	8	8	8
側臥位	-	-	-	-	1	-	8	8	8	8
歯肉蒼白	-	-	-	-	-	-	8	8	8	8
流涎	-	-	-	-	-	2	8	8	8	8
頭部反転動作	-	-	-	-	-	2	8	8	8	8
失調歩行	-	-	-	-	-	-	8	8	8	8
振戦	-	-	-	-	1	-	8	8	8	8
異常発声	-	-	-	-	-	-	8	8	8	8
脱糞	-	-	-	-	-	-	8	8	8	8
排尿	-	-	-	-	-	-	8	8	8	8

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし

a - 投与 2 週以降、25 mg/kg/日から 30 mg/kg/日に増量し、更に、投与 60 日以降、35 mg/kg/日に増量した。

b - 1 回あたり 25、30 又は 35 mg/kg で 1 日 2 回投与した。投与 2 週以降、50 mg/kg/日から 60 mg/kg/日に増量し、更に、60 日以降、70 mg/kg/日に増量した。

c - 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。有意差は実測値に基づく (%ではない)。

2.6.7.15B 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ビーグル犬を用いたラコサミドの33週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験（続き）

報告書番号：LPT 20615

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		3		10		25/30/35 ^a		50/60/70 ^b		
動物数 (本試験+回復性試験)	M: 4+4	F: 4+4	M: 4+4	F: 4+4	M: 4+4	F: 4+4	M: 4+4	F: 4+4	M: 4+4	F: 4+4	
特記すべき所見 (投与期間)											
血液学的検査											
トロンボプラスチン時間 (sec)	6 週	6.23	6.41	6.20	6.30	6.28	6.41	6.21	6.28	6.85** ^c	6.46
平均赤血球容積 (fL)	13 週	68.59	67.19	67.29	68.99	67.11	65.91	67.29	68.40	66.29** ^c	68.34
平均赤血球ヘモグロビン量 (pg)	26 週	24.348	23.601	23.761	24.106	23.603	23.623	23.623	24.185	23.441** ^c	24.145
	33 週	24.529	23.803	23.963	24.488	23.884	23.764	23.741	24.328	23.624** ^c	24.265
血液生化学的検査											
クレアチニン (μmol/L)	13 週	56.6	65.0	53.8	53.0** ^d	53.1	55.9	49.0	52.6** ^d	67.5	53.9** ^d
カルシウム (mmol/L)	13 週	2.943	2.980	2.821	2.898	2.894	2.868	2.839	2.853	2.883	2.810** ^c
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
骨髄評価	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Dunnett's test)

a - 投与 2 週以降、25 mg/kg/日から 30 mg/kg/日に増量し、更に、投与 60 日以降、35 mg/kg/日に増量した。

b - 1 回あたり 25、30 又は 35 mg/kg で 1 日 2 回投与した。投与 2 週以降、50 mg/kg/日から 60 mg/kg/日に増量し、更に、60 日以降、70 mg/kg/日に増量した。

c - 溶媒対照群と比較して軽度な変化で、毒性学的意義はないと考えられる。

d - 溶媒対照群に比較して低値であり、用量依存性も明らかではないことから、毒性学的意義はないと考えられる。

2.6.7.15B 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ビーグル犬を用いたラコサミドの33週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験（続き）

報告書番号：LPT 20615

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		3		10		25/30/35 ^a		50/60/70 ^b		
動物数 (本試験+回復性試験)	M: 4+4	F: 4+4	M: 4+4	F: 4+4	M: 4+4	F: 4+4	M: 4+4	F: 4+4	M: 4+4	F: 4+4	
特記すべき所見 (投与期間)											
神経学的検査											
反射検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
神経機能検査											
流涎 (動物数)	26 週	-	-	-	-	1	2	2	5	5	
	33 週	-	-	-	-	-	4	4	2	4	
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
心電図検査											
ST 間隔 (ms)	33 週	76.3	70.0	77.5	83.8	77.5	72.5	80.0	80.0	75.0	88.8** ^c
骨評価	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし; ** = $p \leq 0.01$ (Student's t-test)

a - 投与2週以降、25 mg/kg/日から30 mg/kg/日に増量し、更に、投与60日以降、35 mg/kg/日に増量した。

b - 1回あたり25、30又は35 mg/kgで1日2回投与した。投与2週以降、50 mg/kg/日から60 mg/kg/日に増量し、更に、60日以降、70 mg/kg/日に増量した。

c - 溶媒対照群と比較して軽度な変化で、毒性学的意義はないと考えられる。

2.6.7.15B 生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験：幼若ビーグル犬を用いたラコサミドの33週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験（続き）

報告書番号：LPT 20615

被験物質：ラコサミド

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒対照)		3		10		25/30/35 ^a		50/60/70 ^b	
動物数 (回復性試験)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
特記すべき所見 (回復性試験)										
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂水量 (肉眼判定)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
骨髄評価	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
神経学的検査										
反射検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
神経機能検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
骨評価	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

F = 雌; M = 雄; - = 特記すべき所見なし

a - 投与2週以降、25 mg/kg/日から30 mg/kg/日に増量し、更に、投与60日以降、35 mg/kg/日に増量した。

b - 1回あたり25、30又は35 mg/kgで1日2回投与した。投与2週以降、50 mg/kg/日から60 mg/kg/日に増量し、更に、60日以降、70 mg/kg/日に増量した。

2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質：ラコサミド

動物種／系統	投与方法	投与量（投与期間）	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
血液適合性及び溶血性試験						
ヒト血液	<i>In vitro</i>	2.5-20 mg/mL	各検査あたり 3 検体	ラコサミドはヒト血液の溶血性、ヘマトクリット値、赤血球形態、浸透圧及び沈降／凝固に対して影響を及ぼさなかった。	LPT 14536/01	4.2.3.6.1
局所刺激性試験						
ヒマラヤ ウサギ	静脈内、動脈内、 筋肉内、皮下、静 脈傍	20 mg/mL/kg（静脈内、動脈 内）、 40 mg/2.0 mL/animal（皮下、 静脈傍） 10 mg/0.5 mL/animal（筋肉内）	3M, 3F	ラコサミドを 30 分間の静脈内及び動脈内点滴投与した結果、局所刺激性はみられなかった。しかし、筋肉内、静脈傍及び皮下投与では、被験物質に関連した極く軽度～軽度の炎症、出血又は壊死性反応が認められた。全ての変化は 14 日間で完全に回復した。	LPT 14537/1/01	4.2.3.6.2
急性皮膚刺激性試験						
ヒマラヤ ウサギ	経皮	500 mg／試験部位（擦過又は無 処置）、4 時間	3M	無処置又は擦過処置した皮膚に被験物質を 4 時間適用した結果、全身性不耐性反応はみられず、ラコサミドには皮膚刺激性は認められなかった。	LPT 13356/00	4.2.3.6.3
眼粘膜刺激性試験						
ヒマラヤ ウサギ	結膜嚢（眼）	100 mg/animal (24 時間)	3M	個々のウサギの右眼の結膜嚢にラコサミドを局所投与した結果、角膜混濁、虹彩の刺激及び結膜の発赤が、全例の右眼（グレード 1：投与後 1 時間から 3 日又は 4 日まで）に観察された。 フルオレセイン検査では、投与後 24 時間において 1 例に 25～50%の角膜表面の染色が認められた。更に、他の 2 例では 75～100%の角膜表面の染色が認められた。	LPT 13760/00	4.2.3.6.4

F = 雌; M = 雄

2.6.7.17 その他の毒性試験

被験物質：ラコサミド

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg) ^a	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
抗原性試験／感作性試験							
Dunkin-Hartley モルモット	皮内、経皮	誘導： 0 日：皮内投 与 ^b 7 日：経皮投 与 惹起： 21 日：経皮投 与	0, 5 mg 0, 500 mg 0, 500 mg	5M（対照群）， 10M（被験物質 投与群）	ラコサミドには感作性は認められなかった。	LPT 13355/00	4.2.3.7.1.1
免疫毒性試験							
CD-1 マウス	1-5 群： 強制経口 6 群： 腹腔内 （溶媒: 0.5% ヒドロキシプロ ピルメチルセル ロース／溶液）	1-4 群： 1 日 1 回、28 日間毎日 5 群： 21 及び 22 日 の 2 回 6 群： 27 及び 28 日 の 2 回	1 群：溶媒 2-4 群（ラコサミド）： 20, 60, 180 5 群 （ヘキサクロロベン ゼン）：100 6 群 （シクロホスファミ ド）：40	10M, 10F	プラーク形成細胞試験： 20, 60, 180: ラコサミドを投与した動物の IgM 及び IgG プラーク数には被験物質に関連した変化はなかった。 対照群: ヘキサクロロベンゼンでは免疫賦活及びシク ロホスファミドでは免疫抑制がみられた。 全身性認容性（一般状態）： 20, 60: 一般状態の変化なし 180: 雌; 1 例が死亡（投与 8 日）した。 雌雄; 運動失調、運動性低下、腹臥位、けいれん 及び立毛がみられた。 個々の雄又は雌; 無関心又は振戦がみられた。	LPT 17962/04	4.2.3.7.2.1

F = 雌; M = 雄

a - 特に指定がない限り

b - 完全フロイントアジュバント、ラコサミド又はこれらの混合物

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

被験物質：ラコサミド

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
依存性試験							
Sprague-Dawley ラット	腹腔内	該当せず	訓練: 0, 10 (ラコサミド) 般化: 0, 0.3, 1, 3, 10 (ラコサミド) 0.5, 1, 2 (ジアゼパム) 0.5, 1, 2, 4 (モルヒネ) 0.5, 1, 2 (フェンサイクリジン) 4, 8, 16 (フェノバルビタール)	12M (全投与量及び化合物で、同一動物を使用)	訓練: ラットはラコサミドと溶媒を区別することができたが (59.0 ± 4.2 セッション)、刺激制御は特に強くなかった (基準達成後の正しいレバー押し 67 ± 1.9 %)。 般化: ラコサミド 10 mg/kg 及び 0.9%生理食塩液では中等度の弁別獲得 (薬物-適切レバー応答、81.0 及び 24.3%) がみられたが、その後の低い投与量での訓練では 35% 未満の薬物-適切レバー応答であり、般化は明確ではなく、用量依存性も認められなかった。 比較物質のジアゼパム、モルヒネ、フェンサイクリジン又はフェノバルビタールを用いたラコサミドの般化テストを行った結果、それらのいずれにもラコサミドとの一貫性のある又は明確に投与に関連した作用は認められなかった。	05.237/5	4.2.3.7.4.1

M = 雄

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

被験物質：ラコサミド

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日) ^a	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
依存性試験							
Wistar (Han) ラット	強制経口、 （個々の薬物 と対応した条 件付け時間の 45 分前に、ラ コサミドを投 与した。）	該当せず	0, 30, 100 対照群: 64 （モルヒネ）	12M （全投与量及 び化合物で、同 一動物を使用）	ラコサミドは溶媒対照群と比較すると、試験期間中の薬物と対応した部屋に滞在した時間比に影響を与えなかった（30 及び 100 mg/kg/日群でそれぞれ 54%及び 58%であった）。また、二つの部屋間の交差数には影響が認められなかった。モルヒネは、溶媒対照群と比較して薬物と対応した部屋に滞在した時間比に有意な増加を誘導した（69%、 $p < 0.05$ ）。また、二つの部屋間の交差数は有意な減少を示した（42%、 $p < 0.001$ ）。	05.122/6	4.2.3.7.4.2
Sprague-Dawley ラット	急速静脈内	該当せず	0, 1, 3, 10 mg/kg/点 滴 訓練: 0.32 mg/kg/点滴 （コカイン）	9M （全 27 例の動物 をコカインで 訓練し、溶媒で 試験した。）	コカイン: ラコサミドを用いた試験の前後のコカインの 1 セッション当たりの自己投与回数はそれぞれ 19.5 ± 0.1 及び 19.8 ± 0.1 回であった。 0.9%生理食塩液: ラコサミドを用いた試験の前後の 0.9%生理食塩液の 2 回のセッションの自己投与回数は 3.4 ± 0.3 及び 3.2 ± 0.3 回であった。 ラコサミド: コカインの代わりにラコサミドを用いた場合、1 セッション当たりの自己投与回数は、1、3 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 3.8 ± 0.9 , 3.9 ± 0.4 及び 1.9 ± 0.3 回であった。	05.673/4	4.2.3.7.4.3

M = 雄

a - 特に指定がない限り

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

被験物質：ラコサミド

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
依存性試験							
Sprague-Dawley ラット	強制経口	26 週間毎日、その後、4 週間の回復性試験	0, 30, 90, 180	20+5M, 20+5F (5 例／群は回復性試験)	投与期間： ラット及びイヌのサブグループでは用いた全群で、以下に示すような過度の薬理作用、毒性の行動的兆候及び身体的兆候の変化の全て又はほとんどが認められた。すなわち、ラットでは運動性低下、虚脱、無反応、筋緊張亢進、流涎の増加及び健康状態の悪化並びにイヌでは虚脱、運動失調、けいれん、便排泄量の増加、運動性低下、流涎の増加、振戦、異常発声及び嘔吐が認められた。これらの一般状態の変化は投与期間を通じて、そのほとんどは高用量でみられ、両動物種共にタキフィラキシーの証拠は認められなかった。 休薬期間： ラット及びイヌ共に、休薬後、行動的及び身体的作用は投与終了後に急速に消失し、24 時間後には完全に消失した。ラット及びイヌにおいて 4 週間の休薬期間中に再発した症状はなく、重要なことであるが、新たな行動的兆候又は身体的兆候は認められなかった。これらの結果から、タキフィラキシーはラコサミドの長期の投与においても発現せず、ラコサミドは休薬により行動的又は身体的な依存症を引き起こさないと考えられた。	RS211 (RenaSci による LPT 13227/00 試験及び LPT 13196/00 試験の事後分析)	4.2.3.7.4.4
ビーグル犬	カプセル経口	52 週間毎日、その後、4 週間の回復性試験	0, 5, 10, 20/25 ^a	5+2M, 5+2F (2 例／群は回復性試験)			

F = 雌; M = 雄

a - 高用量群の投与量を、投与 6 週に 25 mg/kg/日に増量した。全身毒性としての一般状態の変化が単発性が反復性にしか認められなかったためであったが、それらは馴化又は寛容によるものではなかった。

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

被験物質：ラコサミド

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
光毒性試験							
SPM 12809 の UV/VIS スペクト ル	水、0.1 N HCl、 NH ₄ Cl に溶解	該当せず	1 mg/mL	該当せず	290～700 nm の間で吸収なし	VB-PDG- 2006-520	4.2.3.7.7.1