サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Total number of pages: 40

目　　次

略号と用語の定義 7

1　まとめ 8

2　分析法 9

2.1　薬物濃度分析法 9

2.2　放射性標識化合物 9

3　吸収 11

3.1　単回投与時の薬物動態 11

3.1.1　ラット 11

3.1.2　イヌ 11

3.1.3　サル 12

3.1.4　ラット、イヌ、サルの吸収率 13

3.1.5　薬物動態パラメータ 14

3.2　反復投与時の薬物動態 15

3.2.1　ラット 15

3.2.2　サル 16

4　分布 17

4.1　組織内分布 17

4.1.1　^{14}C-ビガバトリンをラットに経口投与したときの組織内分布 17

4.1.2　ビガバトリンをラットに 50 又は 300 mg/kg、1 日 1 回 1 週間反復経口投与したときの脳及び血漿中濃度 19

4.1.3　網膜内分布 22

4.1.4 ビガバトリンを雄ラット及びイヌに反復経口投与したときの CSF 中ビガバトリン濃度 23
4.1.5 ビガバトリンをサルに長期投与したときの CNS におけるビガバトリン濃度 24
4.2 タンパク結合 25
4.3 胎盤通過性 25
5 代謝（動物種間の比較） 27
5.1 In vitro 代謝 27
5.2 In vivo 代謝 27
6 排泄及び消失 29
6.1 尿・糞中排泄 29
6.1.1 ラット 29
6.1.2 イヌ 29
6.1.3 サル 30
6.1.4 消失過程 31
7 薬物動態学的薬物相互作用 33
7.1 酵素阻害 33
7.2 酵素誘導 33
7.3 トランスポーターの関与 33
8 その他の薬物動態試験 34
8.1 幼若ラット 34
8.2 幼若イヌ 35
9 考察及び結論 37
10 図表 39
参 考 文 献 40

表　目　次

表 1 - 分析法（非臨床薬物動態試験で用いられた分析法） 9

表 2 - ラット、イヌ及びサルに ^{14}C ビガバトリンを経口投与したときのビガバトリンの吸収 13

表 3 - ラット、イヌ及びサルに ^{14}C-ビガバトリンを単回経口及び静脈内投与したときのビガバトリン（未変化体）の薬物動態パラメータ 14

表 4 - ラット、イヌ及びサルに ^{14}C-ビガバトリンを単回経口投与したときのビガバトリン（総放射能）の薬物動態パラメータ 15

表 5 - ラットを用いた 13 週間経口投与眼毒性試験における血漿中ビガバトリン濃度 16

表 6 - サル反復投与サル 4 週間用量設定毒性試験における血漿中ビガバトリン濃度 16

表 7 - SD 雄ラット及び LE 雄ラットに ^{14}C-ビガバトリンを 60 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿、眼及び皮膚中放射能濃度の薬物動態パラメータ 19

表 8 - ラットに ^{3}H-ビガバトリンを反復経口投与したときの血漿及び脳中放射能濃度 20

表 9 - SD ラットを用いた 13 週間経口投与眼毒性試験における網膜中ビガバトリン濃度 23

表 10 - ラット及びイヌにビガバトリンを 1 日 1 回、2、4 又は 16 週間投与したときの投与 2 時間及び 24 時間後の CSF 中ビガバトリン濃度 24

表 11 - サルにビガバトリンを長期投与したときの 6 時間後の CSF 中ビガバトリン濃度 25

表 12 - 妊娠 10 日目の TO マウスにビガバトリンを 400 mg/kg 単回腹腔内投与 3.5 時間後の母体血液中、胎児中及び胎盤中ビガバトリン濃度 26

表 13 - ラット、イヌ及びサルに ^{14}C-ビガバトリンを 50 又は 300 mg/kg の用量で単回投与したときの 48 時間後までの尿中未変化体及び放射能回収率（%） 27

表 14 - ラットに ^{14}C-ビガバトリンを投与したときの尿糞中排泄率（%）（0-120 時間） 29

表 15 - イヌに ^{14}C-ビガバトリンを投与したときの尿糞中排泄率（%）（0～120 時間） 30

表 16 - イヌに ^{14}C-ビガバトリンを投与したときの放射能及び未変化体の累積尿中排泄率(%)（0～12 時間） 30

表 17 - サルに ^{14}C-ビガバトリンを投与したときの尿糞中排泄率(%)（0～120 時間） 30

表 18 - サルに ^{14}C-ビガバトリンを投与したときの放射能及び未変化体の累積尿中排泄率(%)（0〜12 時間） 31

表 19 - ^{14}C-ビガバトリンを50又は300 mg/kgの用量で単回経口又は静脈内投与したときのビガバトリン（未変化体）の終末相消失半減期（$t_{1/2z}$）、全身クリアランス（CL_{total}）及び腎クリアランス（CL_r） 31

表 20 - 雌雄幼若ラットにおけるビガバトリンの TK パラメータ（4 週齢目） 34

表 21 - 雌雄幼若ラットにおけるビガバトリンの TK パラメータ 35

表 22 - 雌雄幼若イヌにおけるビガバトリンの TK パラメータ 36

図　目　次

図 1 - ^{14}C-ビガバトリン 10

図 2 - ^{3}H-ビガバトリン 10

図 3 - ラットに ^{14}C-ビガバトリンを 300 mg/kg 経口投与したときの総放射能と未変化体の血漿中濃度推移（平均値 ± SD） 11

図 4 - イヌに ^{14}C-ビガバトリンを 300 mg/kg 経口投与したときの総放射能と未変化体の血漿中濃度推移（平均値 ± SD） 12

図 5 - サルに ^{14}C-ビガバトリンを 300 mg/kg 経口投与したときの総放射能と未変化体の血漿中濃度推移（平均値 ± SD） 13

図 6 - 投与直後の放射能濃度が比較的高い組織の濃度時間推移 17

図 7 - 投与直後の放射能濃度が中等度の組織の濃度時間推移 18

図 8 - 投与直後の放射能濃度が比較的低い組織の濃度時間推移 18

図 9 - ラットに ^{3}H-ビガバトリン（ラセミ体）を 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 1 週間反復経口投与したときの各投与 24 時間後の血漿中 R 体及び S 体濃度 21

図 10 - ラットに ^{3}H-ビガバトリン（ラセミ体）を 50 mg/kg（A）又は 300 mg/kg（B）の用量で 1 日 1 回 1 週間反復経口投与したときの脳内 R 体及び S 体濃度 22

図 11 - イヌ、サル及びラットに ^{14}C-ビガバトリン 50 mg/kg 経口投与後 0～12 時間に採取した尿の典型的なラジオクロマトグラム 28

略号と用語の定義

AUC	血漿又は組織中濃度－時間曲線下面積
CL_{total}	総クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度又は最高組織中濃度
CL_r	腎クリアランス
CSF	脳脊髄液
CYP	チトクロームP450
GC-MS	ガスクロマトグラフィー／質量分析
GC/PCI-SIM	ガスクロマトグラフィー／PCI-二次イオン質量分析
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LE	Long-Evansラット
PAT1	H+依存性アミノ酸共輸送体1
SD	Sprague-Dawleyラット
SD	標準偏差
$t_{1/2z}$	終末相消失半減期
TK	トキシコキネティクス
t_{max}	最高血漿中濃度又は最高組織中濃度到達時間
V_{ss}	定常状態における分布容積

1　まとめ

ビガバトリンを50及び300 mg/kg経口投与したとき、ラット及びイヌにおいて、ビガバトリンは速やかかつ完全に吸収されたが、サルにおいては不完全かつ用量依存的な吸収により高用量で吸収率が低下した。ラット及びイヌにおいて、ビガバトリンを経口投与したときのバイオアベイラビリティはほぼ100%であった。曝露量（AUC）は、用量にほぼ比例して増加した。ラット及びサルのTK試験においてビガバトリンを反復投与したとき、曝露量又は血漿中濃度に性差は認められなかった。

ラットにラセミ体であるビガバトリンを1日1回1週間反復経口投与したとき、血漿中S-（活性型）及びR-エナンチオマー濃度はすべての時点でほぼ等しかった。

ラットにおける組織内分布試験から、^{14}C-ビガバトリンを単回経口投与したとき胃及び腎臓での放射能濃度が高く、赤血球へも移行することが示された。また、有色ラットでは眼及び皮膚組織への曝露量がアルビノラットと比べて高く、消失半減期が長く、^{14}C-ビガバトリンが眼又は皮膚の色素成分に親和性を有することが示唆された。網膜内にもビガバトリンの移行が認められ、網膜内濃度は用量依存的であった。

ラットに1日1回反復経口投与したとき、ビガバトリンは脳内に移行し、投与3日目までに定常状態に達すると考えられた。このとき、活性型エナンチオマーであるS体の方が、不活性型エナンチオマーであるR体に比べて脳内濃度が高い傾向を示した。

ラット及びイヌにビガバトリンを1日1回反復経口投与したとき、脳脊髄液（CSF）中のビガバトリン濃度は2週間以内に定常状態に達した。また、サルにビガバトリンを6年間反復経口投与したときのCSF中ビガバトリン濃度は、投与量の増加とともに上昇した。

ビガバトリンは血清タンパクにほとんど結合しなかった。

妊娠マウスにビガバトリンを単回腹腔内投与したときの胎児への移行はわずかであった。

ラット、イヌ及びサルのいずれにおいても、ビガバトリンは投与後、極めてわずかしか代謝されず、大部分は未変化体として尿中に排泄された。

ラット、イヌ及びサルにおいて、循環血からのビガバトリンの主な消失メカニズムは腎クリアランス（CL_r）であると考えられた。

ビガバトリンはin vitroにおいてウサギ肝ミクロソームのCYP3A活性を阻害しなかった。また、ビガバトリンはin vivoにおいてラットの肝薬物代謝酵素の誘導能は低かった。

雌雄幼若ラット（4日齢）にビガバトリンを4週間及び9週間反復経口投与したとき、C_{max}及びAUCはいずれも投与量に比例して増加し、明らかな雌雄差は見られなかった。17日齢ラットにおける曝露量は65日齢に比較して、やや高かった。雌雄幼若イヌ（22日齢）にビガバトリンを91日間反復経口投与した時のTK試験では、C_{max}及びAUCはいずれも投与量に比例して増加し、明らかな雌雄差は見られなかった。幼若イヌにおいて、反復投与による血中濃度の蓄積又は生後日数に伴う変化は見られなかった。

2 分析法

2.1 薬物濃度分析法

ラット、イヌ、及びサルの血漿中におけるビガバトリン（ラセミ体）及びS及びR-エナンチオマー（以下、S体、R体）の定量法を開発した。バリデートされた主要な分析法の特性を表 1 に示す。

開発初期において開発されたHPLCによるラセミ体分析法は、血漿を用いてバリデートされ、尿中濃度測定にも準用された（C-[redacted]-0002-D [Module 4.2.2.1-1]）。その後、薬物動態試験、代謝試験及び毒性試験のために、より高感度で特異性の高いGC/PCI-SIM法（I-[redacted]-0002-D [Module 4.2.2.1-2]）及びLC-MS/MS法（DMPK/FRA/[redacted]-0106 [Module 4.2.2.1-3]）が開発され、血漿中、CSF中あるいは脳内ラセミ体濃度測定に供された。

また、ヒト血漿中、尿中あるいはCSF中S体及びR体を測定するためにキラルカラムを用いたキャピラリーガスクロマトグラフィー／質量分析（GC-MS）法が開発され（S-[redacted]-0020-D [Module 5.3.1.4-6]）、動物試料にも準用した。さらに、ラット血漿、CSF及び脳中S体及びR体濃度測定のためのキラルカラムを用いたGC-MS法が開発された（S-[redacted]-0036-D [Module 4.2.2.1-4]）。

表 1 - 分析法（非臨床薬物動態試験で用いられた分析法）

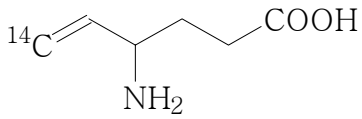
分析法の種類	動物種/マトリクス	分析対象	定量限界	分析範囲	試験番号
陽イオン交換HPLC-勾配溶離法	イヌ、ヒト/血漿、尿	ビガバトリン（ラセミ体）	0.5 µg/mL(血漿) 10 µg/mL(尿)	5～200 µg/mL(血漿) 20～4000 µg/mL(尿)	C-[redacted]-0002-D
GC/PCI-SIM	サル/CSF	ビガバトリン（ラセミ体）	-	1.0～2300 ng/sample	I-[redacted]-0002-D
LC-MS/MS	ラット/血漿	ビガバトリン（ラセミ体）	0.1 µg/mL	0.1～100 µg/mL	DMPK/FRA/[redacted]-0106
GC-MS	ラット/血漿、CSF、脳	S 体 R 体	5 pmol/100 µL	5～1000 pmol/100 µL	S-[redacted]-0036-D

2.2 放射性標識化合物

動物における主要な薬物動態試験に用いた^{14}C-ビガバトリンの放射性標識位置は図 1 に示すとおりである。放射化学純度は99.3%以上、比放射能は2.7 mCi/mmol（0.100 GBq/mmol）であった（I-[redacted]-0002-M [Module 4.2.2.1-5]）。生体試料中放射能濃度測定は、液体シンチレーション（LSC）法により行った。尿、血漿及びケージ洗浄液には直接シンチレータを加え、組織はホモジネート後あるいは直接溶解液

を加え、糞及び組織の一部はオキシダイザーによる燃焼処理後のCO_2をトラップし、液体シンチレーション法により測定した（I-[redacted]-0003-D [Module 4.2.2.3-1]）。

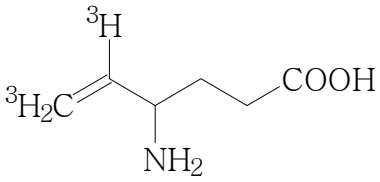
図 1 - ^{14}C-ビガバトリン



^{14}C：放射標識位置

また、vinyl-^{3}H-標識ビガバトリンが合成され、7日間反復経口投与ラット試験（I-[redacted]-0006-D [Module 4.2.2.3-2]）に用いられた（図 2）。vinyl-^{3}H-標識ビガバトリンの比放射能は34 Ci/mmol（1258 GBq/mmol）、放射化学純度は98%以上であった。試料中トリチウム濃度の測定は液体シンチレーション法により行った。

図 2 - ^{3}H-ビガバトリン



^{3}H：放射標識位置

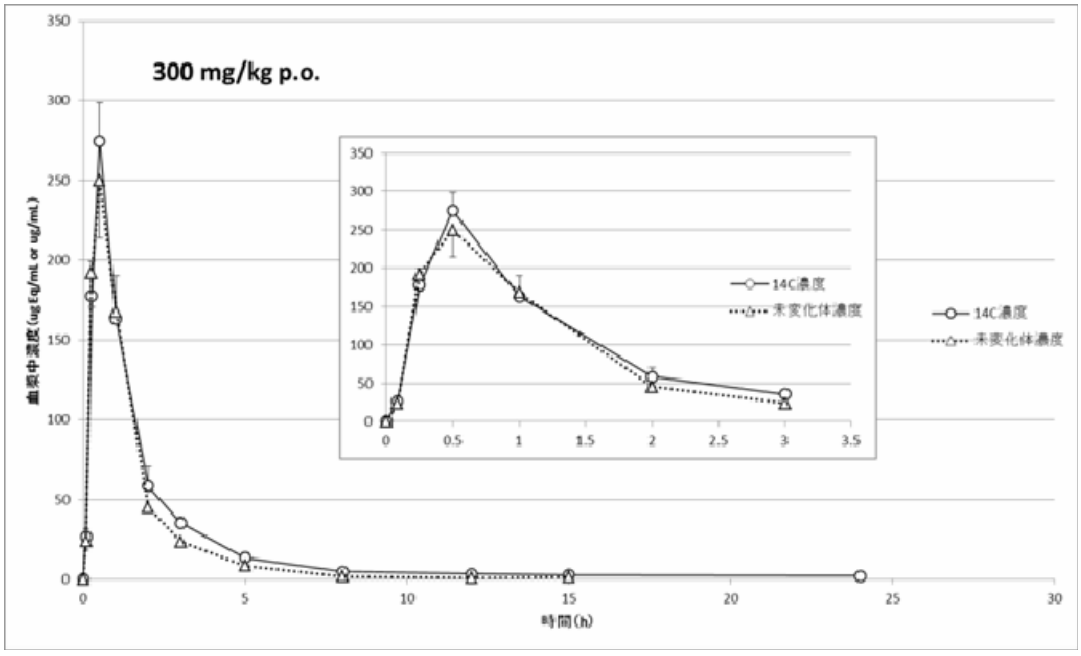
3　吸収

3.1　単回投与時の薬物動態

3.1.1　ラット

ラットに^{14}C-ビガバトリンを300 mg/kg経口投与したとき、総放射能と未変化体の血漿中濃度はともに投与0.5時間後に最高濃度（C_{max}）に達し、その後、両濃度はほぼ一致した値で推移した（図 3、I-[redacted]-0005-D [Module 4.2.2.2-1]）。50 mg/kg及び300 mg/kgを静脈内投与した場合には、血漿中総放射能濃度及び未変化体濃度は投与4あるいは8時間後に約1 µg/mLに減少した。

図 3 - ラットに ^{14}C-ビガバトリンを 300 mg/kg 経口投与したときの総放射能と未変化体の血漿中濃度推移（平均値 ± SD）

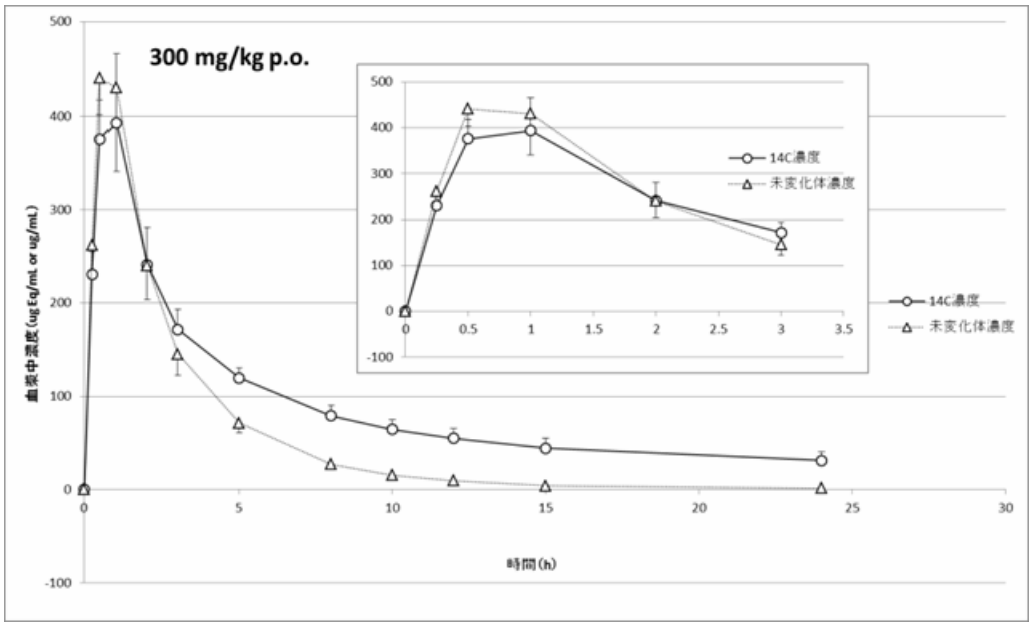


3.1.2　イヌ

イヌに^{14}C-ビガバトリンを50 mg/kg経口投与したとき、0.25～1時間後に未変化体はC_{max}（88～123 µg/ml）に達した（I-[redacted]-0004-D [Module 4.2.2.2-2]）。300 mg/kg経口投与した場合には、投与0.5～1時間後に未変化体はC_{max}（405～531 µg/ml）となった。最大総放射能濃度も同様で、経口投与3時間後又は静脈内投与3～4時間後まで未変化体濃度とほぼ一致していた。経口投与あるいは静脈内投与12時間以内に血漿中未変化濃度は約1/200に減少した。300 mg/kg経口投与した場合の血漿中総放射能濃度及

び未変化体濃度の経時的推移を図 4に示す。

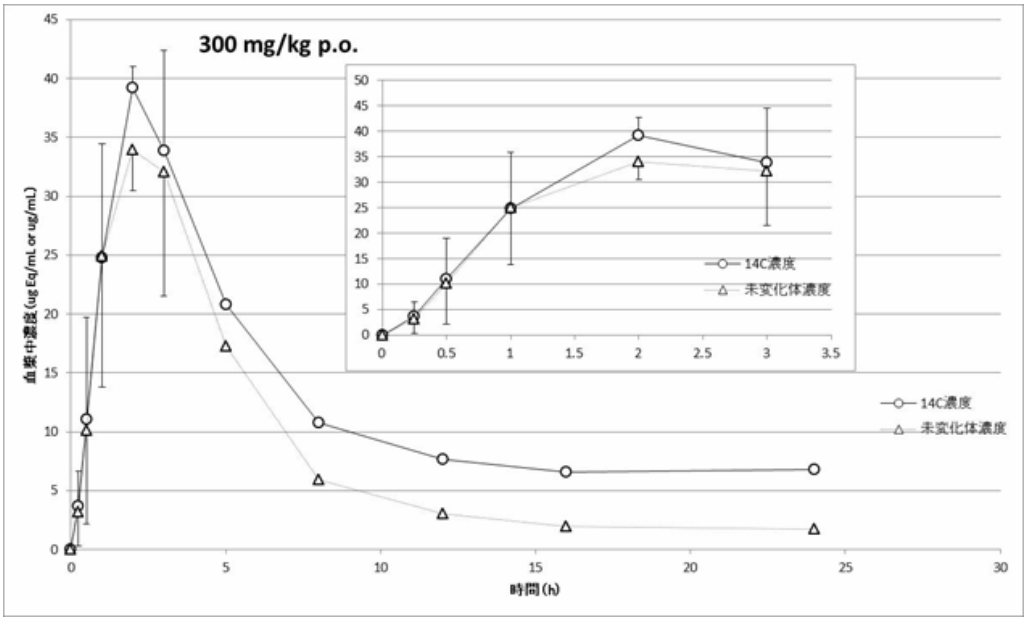
図 4 - イヌに ^{14}C-ビガバトリンを 300 mg/kg 経口投与したときの総放射能と未変化体の血漿中濃度推移（平均値 ± SD）



3.1.3 サル

サルに^{14}C-ビガバトリンを50 mg/kg経口投与したとき、2～3時間後に未変化体はC_{max}（8～27 µg/ml）に達した（I-[redacted]-0003-D [Module 4.2.2.2-3]）。300 mg/kg経口投与した場合には、投与1～3時間後に未変化体はC_{max}（37～43 µg/ml）となった。総放射能濃度推移は未変化体濃度と同様で、経口投与又は静脈内投与2～3時間後に最大濃度に達した。300 mg/kg経口投与した場合の血漿中総放射能濃度及び未変化体濃度の経時的推移を図 5に示す。50及び300 mg/kgを静脈内投与したとき、いずれの投与量においても血漿中総放射能濃度及び未変化体濃度はともに経時的に減少し、投与4又は8時間までほぼ一致していた。

図 5 - サルに ^{14}C-ビガバトリンを 300 mg/kg 経口投与したときの総放射能と未変化体の血漿中濃度推移（平均値 ± SD）



3.1.4 ラット、イヌ、サルの吸収率

尿中放射能回収率に基づいて算出した吸収率を表 2に示す（I-[redacted]-0005-D [Module 4.2.2.2-1], I-[redacted]-0004-D [Module 4.2.2.2-2], I-[redacted]-0003-D [Module 4.2.2.2-3] から引用）。

表 2 - ラット、イヌ及びサルに ^{14}C ビガバトリンを経口投与したときのビガバトリンの吸収

動物種	50 mg/kg		300 mg/kg	
	吸収率（%）[a]	吸収量（mg/kg）[b]	吸収率（%）[a]	吸収量（mg/kg）[b]
ラット（N=4）	93.0[c]	47	92.4[c]	277
イヌ（N=4）	96 ± 7	48	101 ± 3	303
サル（N=4）	44 ± 4	22	25 ± 7	75

a ^{14}C-ビガバトリンを単回経口投与後 120 時間までの尿中放射能回収率を、^{14}C-ビガバトリンを単回静脈内投与後 120 時間までの尿中放射能回収率で除して算出、吸収率は平均値 ± SD として表示。

b 吸収量は平均吸収率に投与量を乗じることで算出。

c ^{14}C-ビガバトリン各投与群の経口投与後 120 時間までの尿中放射能回収率の平均値を静脈内投与後 120 時間までの尿中放射能回収率の平均値で除して算出。

ラット及びイヌに経口投与したときのビガバトリンの吸収は、用量50 mg/kg及び300 mg/kgのいずれにおいても、ほぼ完全であった。一方、サルの尿中回収率データから、この動物種におけるビガバトリンの経口投与後の吸収は不完全かつ用量依存的であることが示された（吸収率は高用量で低かった）。さらに、サルに^{14}C-ビガバトリンを投与したときの糞中放射能排泄率からも、この動物種に経口投与したときのビガバトリンの吸収が不完全であることが確認された。

3.1.5 薬物動態パラメータ

HPLC法（C-[redacted]-0002-D [Module 4.2.2.1-1]）を用いて、ラット、イヌ及びサルに^{14}C-ビガバトリンを単回静脈内又は経口投与したときの未変化体濃度を測定し、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び静脈内投与後の分布容積を算出した。これらの結果を表 3に要約して示す（I-[redacted]-0005-D [Module 4.2.2.2-1], I-[redacted]-0004-D [Module 4.2.2.2-2], I-[redacted]-0003-D [Module 4.2.2.2-3] から引用）。

表 3 - ラット、イヌ及びサルに ^{14}C-ビガバトリンを単回経口及び静脈内投与したときのビガバトリン（未変化体）の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	投与経路	C_{max} (μg/mL) [a]	t_{max} (h) [b]	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (μg·h/mL) [a]	生物学的利用率（%） [d]	V_{ss} (L/kg) [a]	当該動物種の体液量理論値 (L/kg) [e]
ラット（n=4）	50	静脈内	N/A	N/A	53.3 ± 9.6	N/A	0.95 ± 0.04	0.64
	300	静脈内	N/A	N/A	341 ± 48	N/A	0.97 ± 0.16	
	300	経口	250 ± 36.0	0.5 (0.5-0.5)	363 ± 43	106	N/A	
イヌ（n=4）	50	静脈内	N/A	N/A	204 ± 18	N/A	0.59 ± 0.06	0.60
	50	経口	103 ± 14.8	0.375 (0.25-1.0)	192 ± 32	94	N/A	
	300	静脈内	N/A	N/A	1305 ± 168	N/A	0.52 ± 0.09	
	300	経口	458 ± 60	0.5 (0.5-1.0)	1178 ± 282	90	N/A	
サル（n=4）	50	静脈内	N/A	N/A	253 ± 21	N/A	0.45 ± 0.02	0.56
	50	経口	15.8 ± 7.69	2.0 (2.0-3.0)	-[c]	N/A	N/A	
	300	静脈内	N/A	N/A	1707 ± 421	N/A	0.55 ± 0.12	
	300	経口	37.9 ± 3.61	2.0 (1.0-3.0)	-[c]	N/A	N/A	

a データは N=4 の平均値 ± SD として表示

b 中央値（最小値-最大値）

c サルにビガバトリンを経口投与したときの消失相が明確に特定されなかったため、$AUC_{0\text{-}inf}$ 値を計算することはできなかった

d 静脈内及び経口投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ から算出

e 文献(1), (2)より

N/A：該当せず

表 4 - ラット、イヌ及びサルに ^{14}C-ビガバトリンを単回経口投与したときのビガバトリン（総放射能）の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	投与経路	C_{max} (µg eq/mL)[a]	t_{max} (h)[b]
ラット（n=4）	300	経口	275 ± 23.6	0.5 (0.5 – 0.5)
イヌ（n=4）	50	経口	105 ± 14.0	0.375 (0.25-1.0)
	300	経口	402 ± 62.9	1.0 (0.5-1.0)
サル（n=4）	50	経口	16.9 ± 3.66	2.0 (2.0-5.0)
	300	経口	38.1 ± 2.67	2.0 (1.0-2.0)

a データは N=4 の平均値 ± SD として表示
b 中央値 (最小値 – 最大値)

これらのデータから、ラット及びイヌのいずれにおいてもt_{max}が1時間以内であることから、ビガバトリンは速やかに吸収されることが明らかになった。両動物種における$AUC_{0-\infty}$値は投与量にほぼ比例して増加した。ラット及びイヌにおいて、ビガバトリンを経口投与したときのバイオアベイラビリティはほぼ100%であった。

一方、サルにビガバトリンを単回経口投与したときのt_{max}（1～3時間）はラット及びイヌに比べて遅く、サルにおけるC_{max}は検討した他の2動物種に比べて低かった。また、サルを用いた初期試験において（I-[redacted]-0001-D [Module 4.2.2.2-4]）、ビガバトリンを50及び260 mg/kgの用量で単回経口投与したときのAUC_{0-24hr}値は、それぞれ54.6 ± 14.5及び203 ± 66 µg•h/mLと見積もられ、AUC_{0-24hr}値は用量に依存して増加した。

3.2 反復投与時の薬物動態

3.2.1 ラット

ビガバトリンの100及び300 mg/kg/日を投与したラット13週間経口投与眼毒性試験（DSE[redacted]-1068 [Module 4.2.3.7.7-12]）において血漿中ビガバトリン濃度を測定した（[redacted] [Module 4.2.2.3-6]及び[redacted] [Module 4.2.2.2-5]）。表 5に投与4週目及び13週目の血漿中C_{max}の平均値及びAUCを示す。C_{max}及びAUCは用量に依存して増加し、性差は認められなかった。

表 5 - ラットを用いた 13 週間経口投与眼毒性試験における血漿中ビガバトリン濃度

用量（mg/kg/日）	性	測定時点	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)
100	雄	4 週目	47.9	196
		13 週目	71.2	232
	雌	4 週目	46.6	150
		13 週目	63.6	219
300	雄	4 週目	133	511
		13 週目	142	499
	雌	4 週目	127	529
		13 週目	100	528

3.2.2 サル

サル4週間用量設定毒性試験（T-[redacted]-09 [Module 4.2.3.2-12]）において、雌雄各2例にビガバトリンを500、750又は1000 mg/kgの用量で1日1回反復投与したとき、最終投与2時間後の血漿中濃度に、用量間及び雌雄間の差は認められなかった（C-[redacted]-0002-D [Module 4.2.2.2-6]）（表 6）。

表 6 - サル反復投与サル 4 週間用量設定毒性試験における血漿中ビガバトリン濃度

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	サル番号	ビガバトリン血漿中濃度 (µg/mL)		サル番号	ビガバトリン血漿中濃度 (µg/mL)	
		最終投与 2 時間後	最終投与 24 時間後		最終投与 2 時間後	最終投与 24 時間後
0	1	0	0	9	0	0
0	2	0	0	10	0	0
500	3	57.49	4.92	11	44.15	2.82
500	4	35.27	7.51	12	41.64	3.25
750	5	26.88	7.95	13	36.85	7.01
750	6	--	6.72	14	68.96	9.43
1000	7	46.49	7.14	15	63.47	5.98
1000	8	33.86	5.72	16	53.67	6.44

4 分布

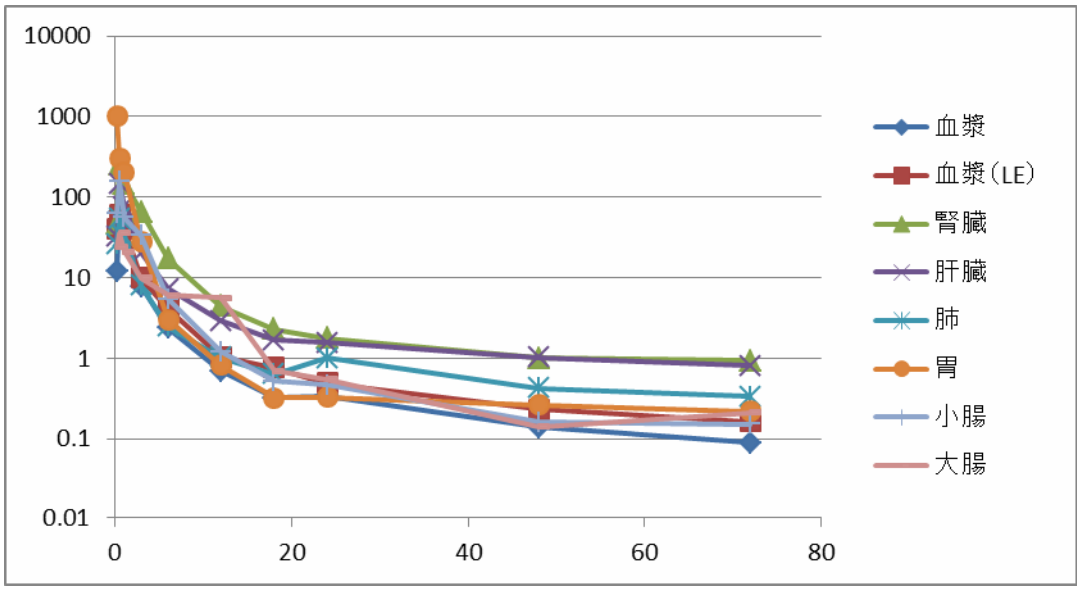
4.1 組織内分布

4.1.1 ^{14}C-ビガバトリンをラットに経口投与したときの組織内分布

アルビノ：Sprague-Dawley（SD）ラット及び有色：Long-Evans（LE）ラットに^{14}C-ビガバトリンを60 mg/kgの用量で単回投与したときの放射能の組織内分布について、液体シンチレーション法を用いて評価した（I-[redacted]-0003-D [Module 4.2.2.3-1]）。

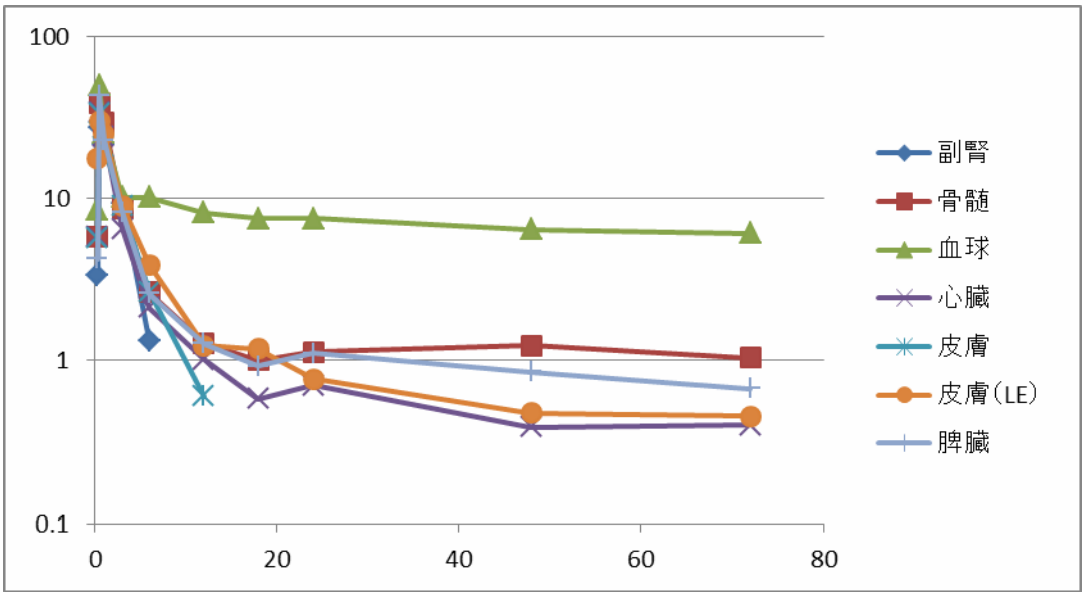
SDラットに^{14}C-ビガバトリンを経口投与したとき、良好な吸収に続いて、放射能の分布は速やかであった（図 6～図 8）。検討した大部分の組織（血漿及び赤血球を含む）において、放射能濃度は投与後0.5時間以内に最高値に達した。t_{max}が最長であった組織は眼であり、投与1時間後にC_{max}に達した。また、放射能濃度が最も高かった組織は胃（投与15分後：1022 µg eq/g、内容物を除く）であり、次いで腎臓（投与30分後：257 µg eq/g）、小腸（投与30分後：154 µg eq/g、内容物を除く）、肝臓（投与30分後：143 µg eq/g）の順であった。他の組織のC_{max}はすべて100 µg eq/g 未満であった。t_{max}時に投与した総放射能量の1%を超えて検出された組織は、骨格筋（12%）、胃（11%、内容物を除く）、皮膚（10%）、肝臓（8.6%）、小腸（5.9%、内容物を除く）及び腎臓（3.4%）であった。

図 6 - 投与直後の放射能濃度が比較的高い組織の濃度時間推移



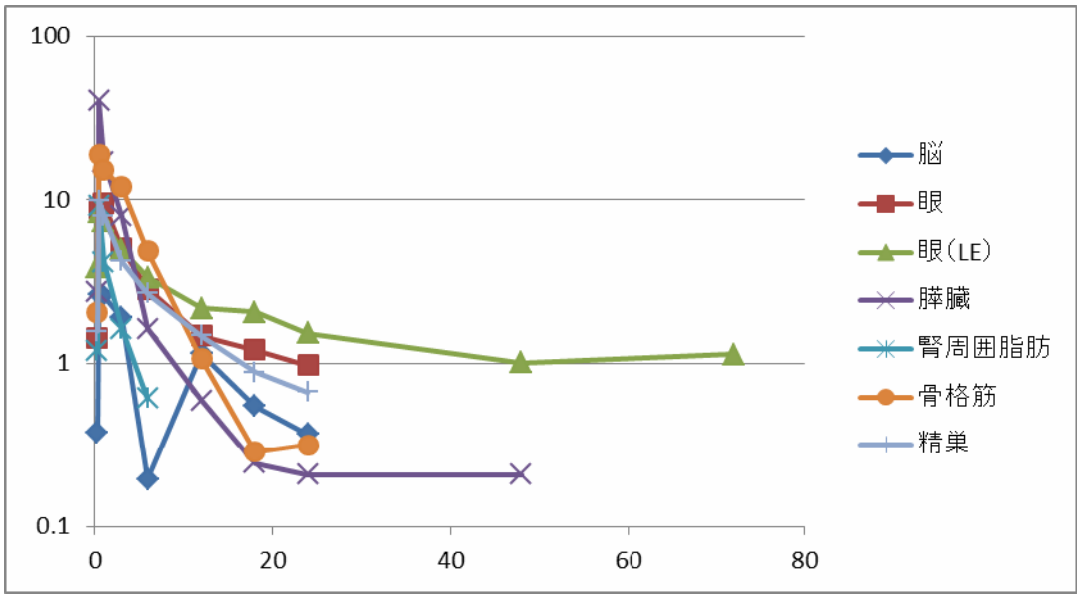
縦軸は Log 濃度（µg eq/mL）、横軸は時間（h）

図 7 - 投与直後の放射能濃度が中等度の組織の濃度時間推移



縦軸は Log 濃度（µg eq/mL）、横軸は時間（h）

図 8 - 投与直後の放射能濃度が比較的低い組織の濃度時間推移



縦軸は Log 濃度（µg eq/mL）、横軸は時間（h）

各組織における放射能の薬物動態パラメータを検討した。すべての組織において、放射能は1相性又は2相性に消失した。終末相消失半減期（$t_{1/2z}$）は血漿で25時間であったのに比べて、副腎（1.2時間）、

腎臓周囲脂肪（1.5時間）、骨髄（1.6時間）で最も短く、赤血球（95時間）及び脾臓（93時間）で最も長かった。

赤血球及び脾臓で放射能の$t_{1/2z}$が長かったことから、^{14}C-ビガバトリン又は代謝物が赤血球成分に対して親和性を有することが示唆された。

また、LEラットに^{14}C-ビガバトリンを60 mg/kgの用量で単回経口投与し、血漿、皮膚及び眼の放射能濃度を測定した。この試験は、^{14}C-ビガバトリン又は代謝物の眼及び皮膚の色素成分に対する親和性について評価するために実施した。組織内濃度時間推移をSDラットの値と共に、図 6～図 8に示す。また、SDラット及びLEラットの血漿、眼及び皮膚における放射能の薬物動態パラメータを表 7に示す。血漿中濃度から算出したC_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2z}$値は、これら2系統のラットで類似していた。一方、眼及び皮膚の$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2z}$ 値は、SDラットに比べてLEラットで明らかに高値を示した。これらの結果から、^{14}C-ビガバトリン又は代謝物が眼又は皮膚の色素成分に親和性を有しており、有色組織からの消失が緩徐であることが示された。

表 7 - SD 雄ラット及び LE 雄ラットに ^{14}C-ビガバトリンを 60 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿、眼及び皮膚中放射能濃度の薬物動態パラメータ

パラメータ	血漿		眼		皮膚	
	SD[a]	LE[b]	SD[a]	LE[b]	SD[a]	LE[b]
C_{max} (µg eq/g)	65.1	60.2	9.5	8.3	33.3	29.8
t_{max} (h)	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5
AUC_{0-inf} (µg eq·h/g)	118	158	77	236	81	170
$t_{1/2z}$ (h)	25	30	12	66	3.5	62

a Sprague-Dawley
b Long-Evans

4.1.2 ビガバトリンをラットに 50 又は 300 mg/kg、1 日 1 回 1 週間反復経口投与したときの脳及び血漿中濃度

ラットに^{3}H-ビガバトリンを50又は300 mg/kgの用量で1日1回1週間反復経口投与したときの、脳及び血漿中濃度を測定した（I-[redacted]-0006-D [Module 4.2.2.3-2]）。さらに、R体及びS体の分析には、ビガバトリンのエナンチオマーを識別することができるキャピラリーガスクロマトグラフィー／質量分析法を用いた（S-[redacted]-0020-D [Module 5.3.1.4-6]）。

各時点におけるビガバトリンの脳及び血漿中濃度を表 8に要約して示す。ビガバトリンは脳内に移行し、投与3回目までに定常状態に達したと考えられた。定常状態におけるビガバトリンの脳内トラフ濃度は、50 mg/kg投与時で0.8～1.2 nmol/g、300 mg/kg投与時で16～19 nmol/gであり、これらの値と用量の間に比例関係は認められなかった。一方、最高脳内濃度は用量にほぼ比例して上昇した。血漿中濃度データにばらつきが認められたため、定常状態における血漿中濃度を正確に算出することはできなかったが、C_{max}に用量比例性が認められた（I-[redacted]-0006-D [Module 4.2.2.3-2]）。

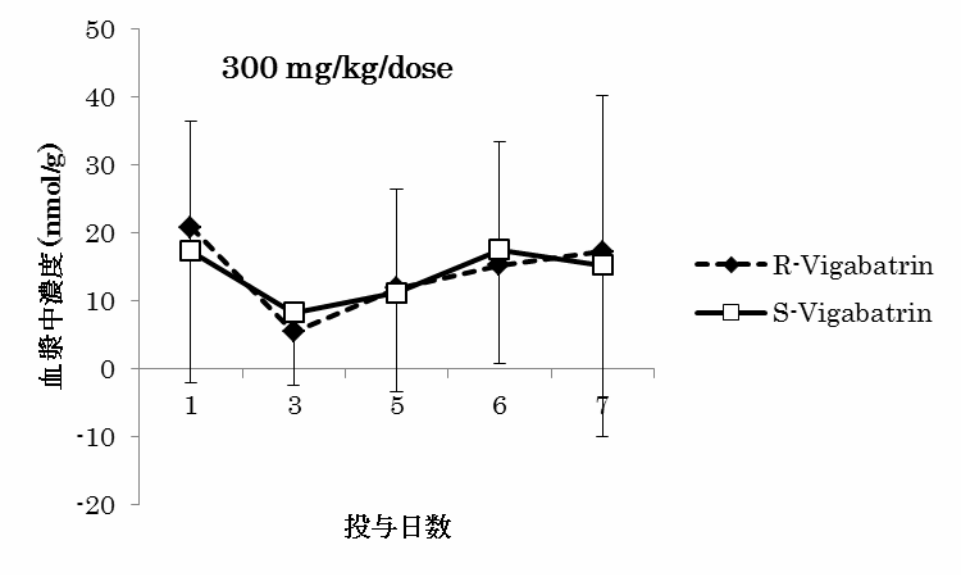
表 8 - ラットに ^{3}H-ビガバトリンを反復経口投与したときの血漿及び脳中放射能濃度

投与量 (mg/kg/日)	投与回数	投与後時間 (hr)	ビガバトリン濃度 (nmol/g)	
			血漿	脳
50	1	24	-	0.452 ± 0.074
	3	24	-	0.806 ± 0.237
	6	24	1.14 ± 0.26	0.845 ± 0.279
	7	4	49.5 ± 15.1	5.36 ± 1.19
		12	2.95 ± 1.00	2.71 ± 0.527
		24	-	1.20 ± 0.13
		48	-	ND
		72	-	ND
300	1	24	38.0 ± 41.1	6.3 ± 3.6
	3	24	10.9 ± 17.1	16 ± 4.7
	5	24	23.3 ± 30.2	19 ± 2.4
	6	24	36.4 ± 32.6	18 ± 0
	7	4	283 ± 104	37 ± 12
		8	101 ± 36.4	34 ± 9
		12	34.3 ± 29.2	27 ± 3
		24	32.3 ± 51.9	16 ± 0.5
		48	0.8[a]	9.8 ± 1.6

データは 3 回の測定値の平均値 ± SD として表示。
-：測定せず
ND：検出せず
a 動物 3 例中 2 例で血漿中にビガバトリンが検出された。

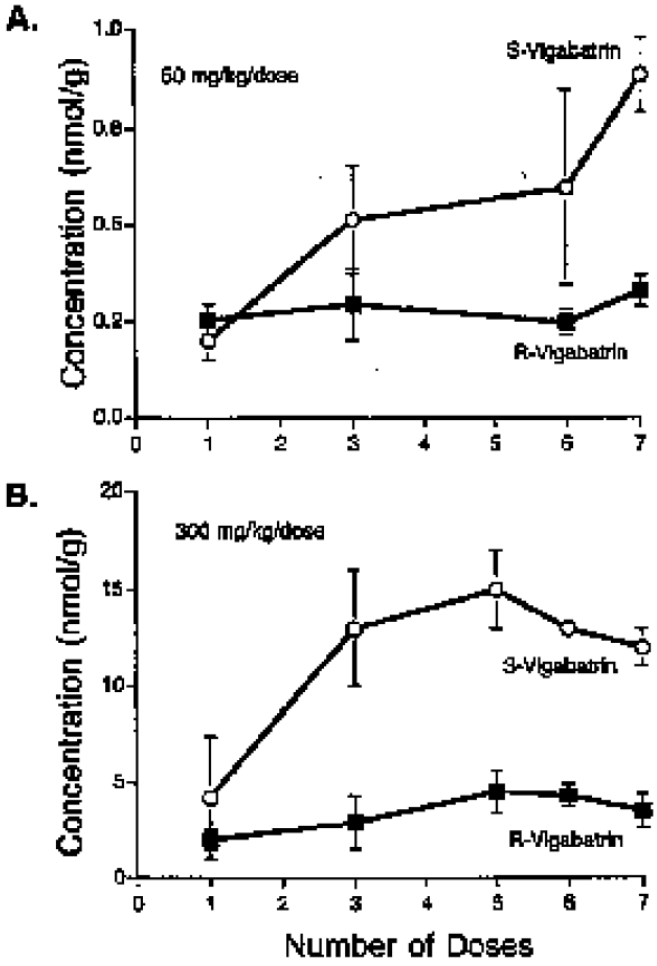
また、ラットにラセミ体である^{3}H-ビガバトリンを反復経口投与したときの血漿中及び脳内のS体及びR体のビガバトリン濃度も測定した。これら2種類のエナンチオマーの血漿中濃度は、すべての時点でほぼ等しかった（図 9）。一方、脳内濃度については、活性型エナンチオマーであるS体濃度の方が、不活性型エナンチオマーであるR体濃度に比べて高い傾向を示した（図 10 ）（I-[redacted]-0006-D [Module 4.2.2.3-2]）。

図 9 - ラットに ^{3}H-ビガバトリン（ラセミ体）を 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 1 週間反復経口投与したときの各投与 24 時間後の血漿中 R 体及び S 体濃度



データは 3 回の測定値の平均値 ± SD

図 10 - ラットに ^{3}H-ビガバトリン（ラセミ体）を 50 mg/kg（A）又は 300 mg/kg（B）の用量で 1 日 1 回 1 週間反復経口投与したときの脳内 R 体及び S 体濃度



各回投与 24 時間後に動物を屠殺し、ガスクロマトグラフィー／質量分析法により 2 種類のエナンチオマー濃度を測定した。データは 3 回の測定の平均値 ± SD として表示。

4.1.3　網膜内分布

ラットにビガバトリン100、300 mg/kgを13週間経口投与したときの毒性試験（DSE-[redacted]-1068 [Module 4.2.3.7.7-12]）において、網膜中ビガバトリン濃度を測定した（[redacted] [Module 4.2.2.3-6]）。網膜中のビガバトリン濃度はおおむね用量依存的で、同一測定日の血漿中C_{max}の平均値（表 5）と比べて1/5未満であった（表 9）。

表 9 - SD ラットを用いた 13 週間経口投与眼毒性試験における網膜中ビガバトリン濃度

用量（mg/kg/日）	性	測定日	網膜中濃度 (µg/g)
100	雄	投与 28 日目	5.67 ± 0.92
		投与 90 日目	2.17 ± 0.74
	雌	投与 29 日目	5.92 ± 2.63
		投与 91 日目	3.88 ± 0.63
300	雄	投与 28 日目	14.0 ±1.30
		投与 90 日目	6.90 ± 1.15
	雌	投与 29 日目	20.0 ± 2.61
		投与 91 日目	11.7 ± 2.18

平均 ± SD (n=3)

4.1.4 ビガバトリンを雄ラット及びイヌに反復経口投与したときの CSF 中ビガバトリン濃度

ラット及びイヌにビガバトリンを50、100、200（イヌ）又は300（ラット）mg/kgの用量で1日1回16週間反復経口投与し（I-[redacted]-0007-D [Module 4.2.2.3-7], I-[redacted]-0009-D [Module 4.2.2.3-8]）、CSF 試料中のビガバトリン濃度を測定した。

ラット及びイヌのいずれにおいても、CSF中のビガバトリン濃度は投与開始2週目以降で上昇せず、両動物種にビガバトリンを反復経口投与したとき、CSF中ビガバトリン濃度は2週間以内に定常状態に達することが確認された。ラット及びイヌにビガバトリンを2、4又は16週間投与したときの投与2時間及び24時間後におけるCSF中ビガバトリン濃度を表 10に示す。イヌのCSF中ビガバトリン濃度は、ラットに比べて高値を示した。

表 10 - ラット及びイヌにビガバトリンを 1 日 1 回、2、4 又は 16 週間投与したときの投与 2 時間及び 24 時間後の CSF 中ビガバトリン濃度

A.ラット						
投与量（mg/kg/日）	**ビガバトリン濃度（nmol/g）、平均 ± SD (n=3)**					
	2 週間		**4 週間**		**16 週間**	
	2 時間	**24 時間**	**2 時間**	**24 時間**	**2 時間**	**24 時間**
50	4.75 ± 2.27	0.39 ± 0.16	3.42 ± 1.63	ND	1.4 ± 2.4	ND, 0.14[a]
100	8.53 ± 4.07	0.43 ± 0.08	6.30 ± 2.24	0.26 ± 0.11	6.3 ± 8.7[b]	1.0 ± 1.4
300	16.95 ± 4.39	3.84 ± 1.46	20.54 ± 9.41	1.82 ± 1.27	30.2 ± 18.9	0.6 ± 0.8[c]
B.イヌ						
投与量（mg/kg/日）	**ビガバトリン濃度（nmol/g）、平均 ± SD (n=4)**					
	2 週間		**4 週間**		**16 週間**	
	2 時間	**24 時間**	**2 時間**	**24 時間**	**2 時間**	**24 時間**
50	74 ± 9	29 ± 8	66 ± 17	13 ± 10	76 ± 6[d]	12.5 ± 11.5[d]
100	147 ± 75	94 ± 19	165 ± 94	91 ± 5[d]	203, 343[a]	92.8 ± 57.7[d]
200	393 ± 120	386 ± 203	209 ± 74	372 ± 288	380 ± 95[d]	204 ± 56[d]

a n=2
b n=4
c n=6
d n=3
ND = 検出せず（検出限界 = 0.1 nmol/g）

4.1.5 ビガバトリンをサルに長期投与したときの CNS におけるビガバトリン濃度

サルを用いた慢性毒性試験において、ビガバトリンを50、100又は300 mg/kg/日の用量で経口投与した（I-[redacted]-0009-T [Module 4.2.2.3-9], C-[redacted]-0002-R [Module 4.2.2.3-3], S-[redacted]-0013-D [Module 4.2.2.3-4]）。投与期間は、50又は100 mg/kg/日投与群の場合6年間、300 mg/kg/日投与群の場合16ヵ月間とした。最終投与6時間後にCSF試料を採取し、ビガバトリン濃度を測定した。

CSF中ビガバトリン濃度を表 11に要約して示す（I-[redacted]-0009-T [Module 4.2.2.3-9], C-[redacted]-0002-R [Module 4.2.2.3-3]から引用）。雌雄いずれにおいても、CSF中ビガバトリン濃度は用量の増加とともに上昇した。低用量2群におけるCSF中ビガバトリン濃度は、雄に比べて雌の方が高かったが、高用量群では、雌雄同程度の値を示した。

表 11 - サルにビガバトリンを長期投与したときの 6 時間後の CSF 中ビガバトリン濃度

ビガバトリン投与量 (mg/kg/日)	CSF 中ビガバトリン濃度 (nmol/mL)	
	雄	雌
50[a]	2.39 ± 0.65 (3)	6.06 ± 2.32 (3)
100[a]	7.04 ± 2.48 (3)	11.41 ± 4.48 (3)
300[b]	10.93, 15.42[c] (2)	13.17 ± 3.70 (3)

データは平均値 ± SD として表示。
例数を括弧内に示す。ビガバトリン濃度はガスクロマトグラフィー／質量分析法を用いて測定した。
a 6 年間投与
b 16 ヵ月間投与
c 妨害物質が存在していた動物 1 例のデータを除く。

ビガバトリン300 mg/kgを16ヵ月間投与したサルのCSF中及び大脳皮質内のビガバトリン濃度を測定した（S-[redacted]-0013-D [Module 4.2.2.3-4]）。サルにおけるCSF中ビガバトリン濃度範囲は10.20～17.31 nmol/mL（平均 ± SD：13.17 ± 3.06 nmol/mL）、脳皮質内ビガバトリン濃度範囲は2.4～7.2 nmol/g（平均 ± SD：4.2 ± 1.9 nmol/g）であった。

4.2 タンパク結合

平衡透析法を用いて、in vitroにおけるヒト血清中でのビガバトリンのタンパク結合率を測定した（S-[redacted]-0003-D [Module 4.2.2.3-5]）。検討した薬物濃度（20及び100 µmol/L）のいずれにおいても、血清タンパクに対する結合は認められなかった。

また、SDラットにビガバトリンを投与したときの血清中におけるビガバトリンのin vivoタンパク結合率は、検討した濃度範囲（13～1378 µmol/L）及び時間範囲（投与後8時間まで）で認められなかった(3)。

4.3 胎盤通過性

Theiler outbred（TO）マウスにおけるビガバトリンの胎盤通過を検討した(4)。生理的食塩水に溶解した400 mg/kgのビガバトリンを妊娠10日目のTOマウスに単回腹腔内投与し、投与3.5、6及び9時間後の母体血中、胎児中及び胎盤中ビガバトリン濃度を測定した。胎児へのビガバトリンの移行はわずかであったが、胎盤中ビガバトリン濃度は胎児中濃度より高かった。投与6及び9時間後では他の物質のピークと重なったため測定できなかった（表 12）。

表 12 - 妊娠 10 日目の TO マウスにビガバトリンを 400 mg/kg 単回腹腔内投与 3.5 時間後の母体血液中、胎児中及び胎盤中ビガバトリン濃度

	母体血液（µmol/L）		胎児（nmol/mg tissue）		胎盤（nmol/mg tissue）	
	対照群 (n=4)	400 mg/kg 投与群(n=4)	対照群 (n=14)	400 mg/kg 投与群(n=16)	対照群 (n=15)	400 mg/kg 投与群(n=16)
ビガバトリン	ND	384 ± 62	ND	0.59 ± 0.46	ND	3.11 ± 1.055

ND：Not determined

5　代謝（動物種間の比較）

5.1　In vitro 代謝

^{14}C-ビガバトリンを動物に投与したとき、大部分が未変化体として腎臓から尿中に排泄された（I-[redacted]-0005-D [Module 4.2.2.2-1], I-[redacted]-0004-D [Module 4.2.2.2-2], I-[redacted]-0003-D [Module 4.2.2.2-3]）ことから、ビガバトリンはin vivoにおいてほとんど代謝を受けないと考えられる。したがって、in vitro代謝試験は実施しなかった。

5.2　In vivo 代謝

ラット、イヌ、サルに^{14}C-ビガバトリンを50又は300 mg/kgの用量で単回投与した後、48時間までに採取した尿中への放射能及び未変化体の排泄率を比較した（表 13）。その結果、すべての試験群において、投与放射能の大部分は未変化体として尿中に排泄された。このことから、検討したいずれの動物種においても、ビガバトリンの代謝は極めて少ないことが示された。

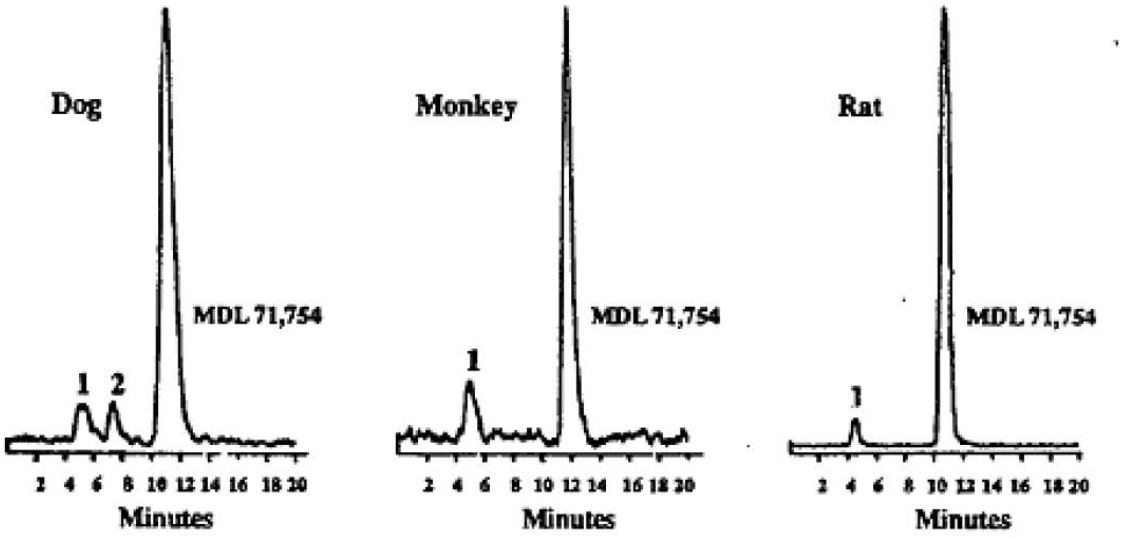
表 13 - ラット、イヌ及びサルに ^{14}C-ビガバトリンを 50 又は 300 mg/kg の用量で単回投与したときの 48 時間後までの尿中未変化体及び放射能回収率（%）

動物種	投与量 (mg/kg)	投与経路	平均尿中回収率 (0-48 時間)	
			未変化体	放射能 (^{14}C)
ラット	50	経口	89.7 ± 15.5[a]	85.1 ± 4.3
	50	静脈内	93.3 ± 10.6	90.3 ± 3.0
	300	経口	86.0 ± 7.0	87.3 ± 2.6
	300	静脈内	88.1 ± 7.5	93.5 ± 5.6
イヌ	50	経口	67.6 ± 7.7	81.8 ± 4.4
	50	静脈内	72.5 ± 4.0	85.2 ± 2.6
	300	経口	85.0 ± 6.7	85.0 ± 4.5
	300	静脈内	77.2 ± 9.5	84.3 ± 2.0
サル	50	経口	28.4 ± 4.2	37.0 ± 3.1
	50	静脈内	81.5 ± 6.4	91.4 ± 1.9
	300	経口	13.7 ± 4.4	18.8 ± 3.2
	300	静脈内	89.1 ± 3.0	93.0 ± 1.1

a　N=3：その他はすべて N=4。
データは平均値 ± SD として表示。

尿中代謝物プロファイルについて、ラジオクロマトグラフィー法を用いて評価した（図 11）。ラット、イヌ及びサルにおいて、1種類又は2種類の代謝物が少量検出された（I-[redacted]-0003-D [Module 4.2.2.5-3]）。代謝物1は同定されていない。イヌ及びヒトで認められた代謝物2は、ビガバトリンラクタム（5-vinyl-2-pyrrolidinone）と同定され、水溶液中で生成する分解物でもある。これら2種類の代謝物がヒト尿中に排泄される放射能に占める割合は5%未満であった（Module 2.7.2参照）。

図 11 - イヌ、サル及びラットに ^{14}C-ビガバトリン 50 mg/kg 経口投与後 0～12 時間に採取した尿の典型的なラジオクロマトグラム



MDL71,754：ビガバトリン
分析は陽イオン交換 HPLC-勾配溶離法を用いて実施

6 排泄及び消失

6.1 尿・糞中排泄

6.1.1 ラット

ラットに^{14}C-ビガバトリンを経口及び静脈内投与したとき、それぞれ投与放射能の91～93%及び94～96%が0～120時間の尿、糞及びケージ洗浄液中に回収された（表 14）（I-[redacted]-0005-D [Module 4.2.2.3-1]）。

表 14 - ラットに ^{14}C-ビガバトリンを投与したときの尿糞中排泄率（%）（0-120 時間）

投与経路	用量	排泄経路			
		尿	糞	ケージ洗浄液	合計
経口投与	50 mg/kg	86.6 ± 3.5	3.67 ± 0.51	0.30 ± 0.01	90.5 ± 3.5
	300 mg/kg	87.9 ± 2.5	4.34 ± 0.86	0.34 ± 0.28	92.6 ± 2.2
静脈内投与	50 mg/kg	93.1 ± 2.0	1.05 ± 0.33	0.29 ± 0.29	94.4 ± 2.4
	300 mg/kg	95.1 ± 5.6	0.96 ± 0.21	0.21 ± 0.24	96.3 ± 5.6

データは平均 ± SD として表示。

また、ラットに^{14}C-ビガバトリンを経口投与したとき、投与後最初の24 時間で平均して投与放射能の94%が尿中に排泄され、2%が糞中に排泄された。72時間の試料採取期間終了時までに、投与した放射能の合計97%が排泄された。これに対応して、投与72時間後におけるラットの屍体中での残存放射能は投与量の0.3%未満であった（I-[redacted]-0003-D [Module 4.2.2.3-1]）。放射能は主に腎排泄され、12時間以内での尿中回収率は経口投与で80～83%、静脈内投与で86～89%であった（I-[redacted]-0005-D [Module 4.2.2.2-1]）。

6.1.2 イヌ

イヌに^{14}C-ビガバトリンを経口及び静脈内投与したとき、投与120時間後の尿、糞及びケージ洗浄液中には、合計して投与放射能の91～93%の放射能が回収された（表 15、I-[redacted]-0004-D [Module 4.2.2.2-2]）。

投与120時間までの尿中回収率は放射能で83～87%、未変化体では68～85%であった。投与量の大部分は12時間以内に尿中排泄された（表 16）。

表 15 - イヌに ^{14}C-ビガバトリンを投与したときの尿糞中排泄率（%）（0～120 時間）

投与経路	用量	排泄経路			
		尿	糞	ケージ洗浄液	合計
経口投与	50 mg/kg	82.9 ± 4.3	7.01 ± 3.98	0.60 ± 0.42	90.5 ± 2.7
	300 mg/kg	87.3 ± 3.7	5.72 ± 2.40	0.41 ± 0.27	93.4 ± 1.5
静脈内投与	50 mg/kg	86.5 ± 2.2	3.91 ± 1.30	0.76 ± 0.31	91.2 ± 1.3
	300 mg/kg	86.6 ± 1.9	4.15 ± 2.45	0.75 ± 0.43	91.5 ± 1.15

データは平均 ± SD として表示。

表 16 - イヌに ^{14}C-ビガバトリンを投与したときの放射能及び未変化体の累積尿中排泄率(%)（0～12 時間）

投与経路	用量	^{14}C-総放射能	^{14}C-ビガバトリン
経口投与	50 mg/kg	60.5 ± 8.7	57.4 ± 5.5
	300 mg/kg	67.8 ± 5.4	74.6 ± 4.5
静脈内投与	50 mg/kg	59.2 ± 33.0	53.5 ± 29.6
	300 mg/kg	59.3 ± 17.0	60.2 ± 21.9

データは平均 ± SD として表示。

6.1.3 サル

サルに^{14}C-ビガバトリンを経口及び静脈内投与したとき、投与120時間後の尿及び糞中には、合計して投与放射能量の90～95%の放射能が回収された。静脈内投与した場合には、ほとんどの放射能が尿中に回収された。一方、50 mg/kg及び300 mg/kg経口投与した場合、尿中にはそれぞれ約40%及び23%が、糞中にはそれぞれ約50及び70%の放射能が回収された（表 17、I-[redacted]-0003-D [Module 4.2.2.2-3]）。

表 17 - サルに ^{14}C-ビガバトリンを投与したときの尿糞中排泄率(%)（0～120 時間）

投与経路	用量	排泄経路		
		尿	糞	合計
経口投与	50 mg/kg	40.3 ± 3.0	50.2 ± 4.9	90.5 ± 2.2
	300 mg/kg	23.2 ± 6.3	70.4 ± 3.9	90.6 ± 2.0
静脈内投与	50 mg/kg	92.9 ± 1.1	0.7 ± 0.4	93.6 ± 1.3
	300 mg/kg	94.3 ± 1.3	0.9 ± 0.7	95.2 ± 0.7

データは平均 ± SD として表示。

ビガバトリンは主に未変化体として腎排泄され、静脈内投与12時間後までの尿中排泄率は未変化体として67～78%、放射能として75～81%であった（表 18）。72時間後までの未変化体の累積尿中排泄

率は静脈内投与で82～90%、経口投与で15～29%であった。

表 18 - サルに ^{14}C-ビガバトリンを投与したときの放射能及び未変化体の累積尿中排泄率(%)（0～12 時間）

投与経路	用量	^{14}C-総放射能	ビガバトリン
経口投与	50 mg/kg	25.1 ± 3.0	22.1 ± 2.3
	300 mg/kg	11.3 ± 4.0	9.4 ± 4.4
静脈内投与	50 mg/kg	74.6 ± 15.4	67.2 ± 10.8
	300 mg/kg	80.8 ± 4.6	78.1 ± 4.1

データは平均 ± SD として表示。

6.1.4 消失過程

ラット、イヌ及びサルに^{14}C-ビガバトリンを50及び300 mg/kgの用量で単回経口及び静脈内投与したときのビガバトリンの終末相半減期（$t_{1/2z}$）、全身クリアランス（CL_{total}）及び腎クリアランス（CL_r）の値を表 19に示す（I-[redacted]-0005-D [Module 4.2.2.2-1], I-[redacted]-0004-D [Module 4.2.2.2-2], I-[redacted]-0003-D [Module 4.2.2.2-3]）。

表 19 - ^{14}C-ビガバトリンを 50 又は 300 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与したときのビガバトリン（未変化体）の終末相消失半減期（$t_{1/2z}$）、全身クリアランス（CL_{total}）及び腎クリアランス（CL_r）

動物種	投与量 (mg/kg)	投与経路	$t_{1/2z}$ (h)	CL_{total} (L/h/kg)	CL_r (L/h/kg)
ラット	50	静脈内	1.26 ± 0.21	0.99 ± 0.14	0.92 ± 0.18
	300	静脈内	1.43 ± 0.92	1.00 ± 0.18	0.88 ± 0.09
	300	経口	2.60 ± 3.29	0.78 ± 0.11	0.68 ± 0.12
イヌ	50	静脈内	2.40 ± 0.43	0.24 ± 0.03	0.19 ± 0.01
	300	静脈内	3.36 ± 1.73	0.23 ± 0.03	0.18 ± 0.02
	50	経口	2.23 ± 0.23	0.27 ± 0.05	0.18 ± 0.04
	300	経口	3.36 ± 0.75	0.28 ± 0.08	0.23 ± 0.05
サル[a]	50	静脈内	2.78 ± 0.61	0.20 ± 0.01	0.16 ± 0.01
	300	静脈内	4.44 ± 1.33	0.18 ± 0.04	0.17 ± 0.04

a 一貫した消失相が特定されなかったため、経口投与時の薬物動態パラメータを算出することはできなかった。
データは N=4 の平均値 ± SD として表示。

ラットに^{14}C-ビガバトリンを50又は300 mg/kgの用量で静脈内投与したときの血漿中ビガバトリンの$t_{1/2z}$は1.3～1.4時間であった。ビガバトリン300 mg/kgを経口投与したときの$t_{1/2z}$（平均値）は、静脈内

投与後に比べてやや長かった（表 19）。この理由は、用いたラット4例中1例で非常に長い半減期が得られたことによるものであった。この値を除外して算出した$t_{1/2z}$（平均値）は約0.95時間であった。また、イヌに^{14}C-ビガバトリンを静脈内及び経口投与したときの$t_{1/2z}$は、50 mg/kg投与時で約2時間、300 mg/kg投与時で約3時間であった。サルにおけるビガバトリンの$t_{1/2z}$は、静脈内投与後のみで算出され、低用量投与時で2.8時間、高用量投与時で4.4時間であった。また、CL_rはそれぞれ、0.16及び0.17 L/h/kgであった。一方、サルを用いた初期試験において（I-[redacted]-0001-D [Module 4.2.2.2-4]）、ビガバトリン50 mg/kgを単回経口投与したときの$t_{1/2z}$は約7時間、260 mg/kgを単回経口投与したときの$t_{1/2z}$は約12時間であり、CL_rはいずれの用量においても約0.15 L/h/kgであった。

表 19から明らかなように、ラット血漿からのビガバトリンの消失は、他の2動物種に比べて速やかであった。また、表 19のデータから、ラット、イヌ及びサル循環血からのビガバトリンの主な消失メカニズムはCL_rであり、CL_{total}の約70%以上を占めた。

7　薬物動態学的薬物相互作用

7.1　酵素阻害

リファンピシン投与によりCYP3Aを選択的に誘導したウサギ肝ミクロソームをCYP3A4基質であるカルバマゼピン（10 µmol/L）とともに、ビガバトリン（2000 µmol/L：約260 µg/mLに相当）存在下でインキュベートしたとき、CYP3Aに基づくカルバマゼピン代謝は阻害を受けなかった(5)。

7.2　酵素誘導

ラット（各群6例）にビガバトリンを30、100又は300 mg/kg/日の用量で4日間経口投与した（C-[redacted]-0004-D [Module 4.2.2.4-1]）。最終投与24時間後に肝臓を摘出し、チトクロームP-450、エチルモルヒネN-脱メチル化活性、アニリン水酸化活性、ミクロソームタンパク量、及び相対的肝重量を測定した。この試験を3回繰り返し実施した。

最初の試験では、すべての用量で肝チトクロームP-450 含量が対照値の72.4～81.0%の範囲までわずかに減少した。最高用量（300 mg/kg/日）では、エチルモルヒネN-脱メチル化活性及びアニリン水酸化活性がそれぞれ対照値の64.0%及び71.9%に低下した。2回目の試験では、300 mg/kg/日投与群で相対的肝重量が対照値の90.2%に減少し、100及び300 mg/kg/日投与群でアニリン水酸化活性がそれぞれ対照値の124.8%及び142.5%に上昇した。3回目の試験では、相対的肝臓重量に同様の減少が認められたが、アニリン水酸化活性は100及び300 mg/kg/日投与群のいずれにおいても、それぞれ対照値の77.2%及び73.2%に低下した。さらに、チトクロームP-450濃度は、100 mg/kg/日投与群（83.3%）及び300 mg/kg/日投与群（85.6%）のいずれにおいても、それぞれ対照値に比べて低値を示した。

また、各群4例のラットにビガバトリンを30及び100 mg/kgの用量で単回経口投与し、投与4時間後におけるチトクロームP450薬物代謝酵素及びミクロソームタンパク量に対する影響を評価した。この試験において、対照群との間に差は認められなかった。

これらの結果から、ビガバトリンは肝薬物代謝酵素の誘導能が低いことが示唆された。

7.3　トランスポーターの関与

ラットにビガバトリンを経口投与したときの吸収速度が、PAT1阻害剤で低下すること（一方AUCの低下は見られず）、及びin vitroでのラットPAT1発現系でビガバトリンが基質となることが確認されたことから、消化管からの吸収過程におけるトランスポーターPAT1の関与が示された(6) (7)。

8　その他の薬物動態試験

8.1　幼若ラット

雌雄幼若ラット（4日齢）にビガバトリンを30 mg/kgの用量で1日1回10日間投与した後、30、50、100 mg/kgの用量で18日間経口投与した眼毒性試験において、TK試験を行った（DSE[redacted]-0135 [Module 4.2.3.5.4-2]）。最終投与後（4週齢目）の、TKパラメータを表 20に示す。C_{max}値はいずれの投与量でも、投与1時間後にみられ、その後血中濃度は急速に減少した。ほとんどの動物において投与4時間後以降定量下限未満となった。C_{max}及びAUCとも30～100 mg/kgの範囲で用量に比例して増加し、いずれの投与量においても雌雄差は見られなかった。

表 20 - 雌雄幼若ラットにおけるビガバトリンの TK パラメータ（4 週齢目）

性	用量[a] (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)
雌	30	16.3	67.7
	50	24.2	93.8
	100	54.5	201
雄	30	17.0	56.2
	50	22.4	90.5
	100	55.7	230

a　最終投与時の用量

また、雌雄幼若ラット（4日齢）に9週間経口投与した毒性試験（8）におけるTK試験結果を表 21に示す。

C_{max}及びAUCとも、用量に比例して増加した。65日齢におけるAUCは17日齢のAUCと比較して低い値を示した。これは65日齢ラットで腎クリアランスが上昇していることによると考えられた。いずれの用量及び生後日数においても雌雄に大きな差はなかった。

表 21 - 雌雄幼若ラットにおけるビガバトリンの TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	生後日数 (日)	性	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24} (µg·h/mL)	AUC_{0-inf} (µg·h/mL)
5	17	雄	2.88	7.97	8.18
		雌	3.55	8.88	9.40
	65	雄	2.95	5.50	6.45
		雌	3.22	5.35	5.58
15	17	雄	10.7	25.9	28.3
		雌	8.27	23.5	25.0
	65	雄	10.4	16.4	17.3
		雌	7.44	13.1	13.6
50	17	雄	35.2	108	125
		雌	31.0	88.8	111
	65	雄	27.2	81.9	89.8
		雌	21.6	42.4	49.5

8.2 幼若イヌ

雌雄幼若イヌ（22日齢）にビガバトリンを30、100 mg/kgの用量で1日1回91日間強制経口投与した毒性試験において、投与1日目、42日目及び91日目にTK測定を行った（[redacted] [Module 4.2.3.5.4-7]）。TKパラメータを表 22に示す。C_{max}値及びAUCは雌雄とも、用量依存的に増加し、雌雄差は見られなかった。反復投与したとき、曝露量は投与日数に応じて増加することはなく、蓄積又は生後日数による変化は見られなかった。

表 22 - 雌雄幼若イヌにおけるビガバトリンの TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	投与日数 (日)	生後日数 (日)	性	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24} (µg･h/mL)
30	1	22	雄	18.8	94.0
			雌	21.5	58.9
	42	63	雄	35.2	70.7
			雌	30.6	68.9
	91	112	雄	45.1	96.3
			雌	36.6	94.1
100	1	22	雄	116[a]	320[a]
			雌	74.6[a]	248[a]
	42	63	雄	116[a]	224[a]
			雌	112	220
	91	112	雄	124[a]	269[a]
			雌	119	288

各群とも 2-3 例の平均を示す。

a 1 例

9　考察及び結論

ビガバトリンを50及び300 mg/kg経口投与したとき、ラット及びイヌにおいて、ビガバトリンは速やかにかつ完全に吸収されたが、サルにおいては不完全かつ用量依存的な吸収により高用量で吸収率が低下した。サルにビガバトリンを単回経口投与したときのt_{max}（1～3時間）はラット及びイヌに比べて遅く、C_{max}はラット、イヌに比べて低かったことから、本薬の吸収が遅かったことによると推定される。ラット及びイヌにおいて、ビガバトリンを経口投与したときのバイオアベイラビリティはほぼ100%であった。曝露量（AUC）は用量にほぼ比例して増加した。ラット及びサルのTK試験においてビガバトリンを反復投与したとき、曝露量又は血漿中濃度に性差は認められなかった。

ラットにラセミ体であるビガバトリンを1日1回1週間反復経口投与したとき、血漿中S-（活性型）及びR-エナンチオマー濃度はすべての時点でほぼ等しかった。なお、ヒトにおいて、ビガバトリンは生体内で光学変換を受けないことが示唆されている（Module 2.7.2参照）。

ビガバトリンはカルボキシル基及びアミノ基を持つため、両性イオン化合物として正味の電荷は中性である。ビガバトリンの分子量は小さく、生理学的pHで中性であるため、血液－脳関門を通過すると考えられる。また、ビガバトリンは親水性化合物であるため、体液全体に分布すると予想される。表 3に示すように、ラット、イヌ及びサルのいずれもV_{ss}が比較的大きかったことから、組織への高い移行性が示唆された。ラットにおける組織内分布試験から、^{14}C-ビガバトリンを単回経口投与したとき胃及び腎臓での放射能濃度が高く、赤血球へも移行することが示された。また、有色ラットでは眼及び皮膚組織への曝露量がアルビノラットと比べて高く、消失半減期が長く、^{14}C-ビガバトリンが眼又は皮膚の色素成分に親和性を有することが示唆された。網膜内にもビガバトリンの移行が認められ、網膜内濃度は用量依存的であった。

ラットにビガバトリンを1日1回1週間反復経口投与したとき、ビガバトリンは脳内に移行し、投与3日目までに定常状態に達すると考えられた。ラセミ体で経口投与されたビガバトリンの血漿中S体及びR体の濃度時間推移に差異は認められなかったが、脳内濃度は、活性型エナンチオマーであるS体の方が、不活性型エナンチオマーであるR体に比べて高い傾向を示した。

ラット及びイヌにビガバトリンを1日1回反復経口投与したとき、脳脊髄液（CSF）中のビガバトリン濃度は2週間以内に定常状態に達した。また、サルにビガバトリンを最長6年間反復経口投与したときのCSF中ビガバトリン濃度は、投与量の増加とともに上昇した。

ビガバトリンは血清タンパクにほとんど結合しなかった。

ラット、イヌ及びサルのいずれにおいても、ビガバトリンは投与後、極めてわずかしか代謝されず、大部分は未変化体として尿中に排泄された。

ラット、イヌ及びサルにおいて、循環血からのビガバトリンの主な消失メカニズムは腎クリアラン

ス（CL_r）であると考えられた。CL_r値は個々の動物種の糸球体濾過率を反映していた。すなわち、ラットにおけるビガバトリンのCL_r値と、糸球体濾過率（同じ亜系統のラットにおけるイヌリンのCL_r報告値）との間に有意差はなかった。また、イヌ及びサルにおけるビガバトリンのCL_rとこれら各動物種の糸球体濾過率は同等であった(1)。

妊娠マウスにビガバトリンを単回腹腔内投与したときの胎児への移行はわずかであった。一方、妊娠中の2名の女性にビガバトリン1000 mgを1日2回反復投与し、出生直後に母体血及び臍帯血を採取したところ、胎児中（臍帯血中）のビガバトリン濃度及び母体中濃度に対する胎児中濃度の比のいずれも、最終投与の4.25時間後よりも9時間後の方が高かった。このことから、ビガバトリンは緩徐に胎盤を通過することが示唆された(9)。

動物におけるビガバトリンの乳汁中移行は検討していないが、ヒトにおいてビガバトリン服用後の乳汁中移行はわずかであったことが報告されている(9)。

ビガバトリンはin vitroにおいてウサギ肝ミクロソームのCYP3A活性を阻害しなかった。また、ビガバトリンはin vivoにおいてラットの肝薬物代謝酵素の誘導能は低かった。

ラットにビガバトリンを経口投与したときの吸収速度が、PAT1阻害剤で低下すること（一方AUCの低下は見られず）、及びin vitroでのラットPAT1発現系でビガバトリンが基質となることが確認されたことから、ビガバトリンの消化管からの吸収過程にトランスポーターPAT1の関与が示された。

雌雄幼若ラット（4日齢）にビガバトリンを4週間及び9週間反復経口投与した時のTK試験では、C_{max}及びAUCはいずれも投与量に比例して増加し、明らかな雌雄差は見られなかった。17日齢ラットにおける曝露量は65日齢に比較して、やや高かった。雌雄幼若イヌ（22日齢）にビガバトリンを91日間反復経口投与した時のTK測定では、C_{max}及びAUCは雌雄とも、用量依存的に増加し、雌雄差は見られなかった。幼若イヌにおいて反復投与による血中濃度の蓄積又は生後日数に伴う変化は見られなかった。

10　図表

図表は本文中に記載した。

参 考 文 献

1. Altman P, Dittmer D. Total body water: Mammals other than man. In: Biology Data Handbook, volume III. Bethesda, MD: The Federation of American Societies for Experimental Biology; 1974. p.1989-2003.

2. Sweet AY, Levitt MF, Hodes HL. Kidney function, body fluid compartments and water electrolyte metabolism in the monkey. Am J Physiol 1961; 201: 975-9.

3. Tong X, Ratnaraj N, Patsalos PN. The pharcokinetics of vigabatrin in rat blood and cerebrospinal fluid. Seizure 2007;16:43-49.

4. Abdulrazzaq YM, Padmanabhan R, Bastaki SMA, Ibrahim A, Bener A. Placental transfer of vigabatrin (γ-vinyl GABA) and its effect on concentration of amino acids in the embryo of TO Mice. Teratology 2001;63:127-133.

5. Mesdjian E, Sérée E, Charvet B, Mirrione A, Bourgarel-Rey V, Desobry A, et al. Metabolism of carbamazepine by CYP3A6: A model for in vtro drug interactions studies. Life Sciences 1999;64:827-835.

6. Holm R, Kall MA, Frølund S, Nielsen AL, Jensen A, Broberg ML, Nielsen CU. Rectal absorption of vigabatrin, a substrate of the proton coupled amino acid transporter (PAT1, Slc36a1), in rats. Pharm Res. 2012 ;29:1134-42.

7. Nøhr MK, Thale ZI, Brodin B, Hansen SH, Holm R, Nielsen CU. Intestinal absorption of the antiepileptic drug substance vigabatrin is altered by infant formula in vitro and in vivo. Pharmacol Res Perspect. 2014 ;2:e00036.

8. Walzer M, Bekersky I, Wanaski S, Collins S, Jortner B, Patterson R et al. Oral toxicity of vigabatrin in immature rats: Characterization of intramyelinic edema. NeuroToxicology 2011; 32: 963-74.

9. Tran A, O'Mahoney T, Rey E, Mai J, Mumford JP, Olive G. Vigabatrin: placental transfer in vivo and excretion into breast milk of the enantiomers. Br J Clin Pharmacol 1998; 45:409-411.

サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.5 薬物動態試験概要表

Total number of pages: 57

目　　次

略号と用語の定義 4

1　薬物動態試験ー覧表 5

2　薬物動態試験ー分析法及びバリデーション試験 7

3　薬物動態試験ー単回投与後の吸収 8

4　薬物動態試験ー反復投与後の吸収 18

5　薬物動態試験ー分布 23

6　薬物動態試験ーたん白結合 32

7　薬物動態試験ー妊娠又は授乳動物における試験 33

8　薬物動態試験ーその他の分布試験 35

9　薬物動態試験ー累積排泄 40

10　薬物動態試験ー薬物代謝酵素の誘導/阻害 50

11　薬物動態試験ーその他 52

図 表 目 次

表 2.6.5.1 薬物動態試験ー覧表 5

表 2.6.5.3-1 ラット単回投与 8

表 2.6.5.3-2 イヌ単回投与試験 10

表 2.6.5.3-3 サル単回投与 13

表 2.6.5.3-4 サル単回投与 16

表 2.6.5.4-1 ラット反復投与　ラット 13 週間眼毒性試験（Study DSE[redacted]-1068）からの血漿中ビガバトリン濃度 18
表 2.6.5.4-2 サル反復投与　サル 4 週間用量設定毒性試験における血漿中ビガバトリン濃度 21
表 2.6.5.5-1 ラットー分布 23
表 2.6.5.5-2 ラットー分布 26
表 2.6.5.5-3 サルー分布 28
表 2.6.5.5-4 サルー分布 30
表 2.6.5.6 たん白結合 32
表 2.6.5.7 妊娠動物における試験 34
表 2.6.5.8-1 ラット 13 週間眼毒性試験（study DSE[redacted]-1068）からの網膜試料中ビガトリン濃度 35
表 2.6.5.8-2 ビガバトリンを雄ラット及びイヌに反復経口投与したときの CSF 中ビガバトリン濃度 38
表 2.6.5.8-3 ラット、イヌーその他の分布試験 39
表 2.6.5.9-1 ラットー累積排泄 40
表 2.6.5.9-2 ラットー累積排泄 42
表 2.6.5.9-3 イヌー累積排泄 44
表 2.6.5.9-4 サルー累積排泄 46
表 2.6.5.9-5 サルー累積排泄 48
表 2.6.5.10 ラットー薬物代謝酵素の誘導/阻害 50
表 2.6.5.11-1 幼若ラットー反復投与後の吸収 52
表 2.6.5.11-2 幼若ラットー反復投与後の吸収 54
表 2.6.5.11-3 幼若イヌー反復投与後の吸収 56

略号と用語の定義

AUC	血漿又は組織中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度又は最高組織中濃度
CSF	脳脊髄液
Ct	時間 t における血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
GABA	gamma-aminobutyric acid（γ-アミノ酪酸）
GC/MS	ガスクロマトグラフ質量分析
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー質量分析
LE	Long-Evans
LSC	液体シンチレーション計数管
SD	Sprague-Dawley
SD	標準偏差
t_{max}	最高血漿中濃度又は最高組織中濃度到達時間
V_{ss}	定常状態における分布容積

1　薬物動態試験一覧表

表 2.6.5.1 薬物動態試験一覧表

被験物質：ビガバトリン

試験の種類	試験カテゴリー	試験系	投与経路	実施施設	報告書番号/文献名	記載箇所
吸収	単回投与	ラット	経口/静脈内	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0005-D	[4.2.2.2-1]
	単回投与	イヌ	経口/静脈内	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0004-D	[4.2.2.2-2]
	単回投与	サル	経口/静脈内	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0003-D	[4.2.2.2-3]
	単回投与	サル	経口	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0001-D	[4.2.2.2-4]
	13 週間眼毒性試験トキシコキネティクス	ラット	経口	[redacted] France	[redacted]	[4.2.2.2-5]
	4 週間用量設定毒性試験トキシコキネティクス	サル	経口	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	C-[redacted]-0002-D	[4.2.2.2-6]
分布	組織/臓器の放射能濃度	ラット（SD、LE）	経口	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0003-D	[4.2.2.3-1]
		ラット	経口	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0006-D	[4.2.2.3-2]
	CSF 中濃度	カニクイサル	経口	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	C-[redacted]-0002-R	[4.2.2.3-3]
	CSF 中,脳皮質内濃度	カニクイサル	経口	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	S-[redacted]-0013-D	[4.2.2.3-4]
たん白結合	In vitro	ヒト血清		Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	S-[redacted]-0003-D	[4.2.2.3-5]
胎児・胎盤移行	母体、胎児、胎盤における濃度	マウス	腹腔内	United Arab Emirates University	Teratology 63:127-133, 2001	[4.3-1]
その他の分布	網膜中濃度	ラット	経口	[redacted] France	[redacted]	[4.2.2.3-6]
	CSF 中濃度	ラット、イヌ	経口	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0007-D	[4.2.2.3-7]

試験の種類	試験カテゴリー	試験系	投与経路	実施施設	報告書番号/文献名	記載箇所
	CSF 中濃度	ラット、イヌ	経口	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0009-D	[4.2.2.3-8]
	CSF 中濃度	サル	経鼻胃管挿入	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0009-T	[4.2.2.3-9]
排泄	尿、糞中排泄率	ラット	経口	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0003-D	[4.2.2.3-1]
	尿、糞中放射能濃度	ラット	経口、静脈内	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0005-D	[4.2.2.2-1]
	尿、糞中放射能濃度	イヌ	経口、静脈内	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0004-D	[4.2.2.2-2]
	尿中回収率	サル	経口投与	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0001-D	[4.2.2.2-4]
	尿、糞中放射能濃度	サル	経口、静脈内	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	I-[redacted]-0003-D	[4.2.2.2-3]
薬物動態学的相互作用（非臨床）	代謝酵素の誘導/阻害	ラット	経口	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., USA	C-[redacted]-0004-D	[4.2.2.4-1]
その他	4 週間眼毒性試験トキシコキネティクス	幼若ラット	経口	Aventis Pharma Recherche-Developpment, France	DSE[redacted]-0135	[4.2.3.5.4-2]
	9 週間毒性試験トキシコキネティクス	幼若ラット	経口	Charles River Laboratories Preclinical Services Testing Facility	Neurotoxicology 32: 963-974, 2011	[4.3-41]
	91 日間毒性試験トキシコキネティクス	幼若イヌ	経口	[redacted]Denmark	[redacted]	[4.2.3.5.4-7]

2　　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験

分析法に関しては、2.6.4 の「2. 分析法」を参照。

3　薬物動態試験－単回投与後の吸収

表 2.6.5.3-1 ラット単回投与

報告書番号				I-[redacted]-0005-D								
CTD における記載箇所				[Module 4.2.2.2-1]								
被験物質				^{14}C-ビガバトリン								
動物種				ラット								
性別（雄/雌）／動物数				雄／4								
給餌				絶食								
溶媒／投与形態				水溶液								
投与方法				経口投与、静脈内投与								
投与量 (mg/kg)				50、300								
試料				血漿								
測定対象物質				^{14}C、ビガバトリン								
定量法				HPLC、LSC								
経口投与	時間 (h)	0.083	0.25	0.5	1	2	3	5	8	12	15	24
50 mg/kg	^{14}C 総放射能濃度（µg eq/g）	21.54 ± 15.49	59.1 ± 25.75	51.93 ± 5.56	26.58 ± 3.13	10.11 ± 1.64	5.05 ± 1.09	2.12 ± 0.37	0.83 ± 0.26	0.53 ± 0.16 (N=3)	0.14 ± 0.13 (N=3)	0.33 ± 0.02 (N=2)
	ビガバトリン濃度（µg /g）	12.57 ± 6.27 (N=2)	-	-	-	10.29 ± 3.07	3.30 ± 2.61	1.38 ± 0.73 (N=3)	0.44 (N=1)	ND	ND	ND
300 mg/kg	^{14}C 総放射能濃度（µg eq/g）	26.53 ± 4.93	177.5 ± 21.73	275 ± 23.64	163.25 ± 27.10	58.6 ± 12.03	35.33 ± 4.18	13.63 ± 3.08	4.76 ± 0.30	3.43 ± 1.15	2.88 ± 1.17	2.09 ± 0.91(N=3)

	ビガバトリン濃度（µg/g）	23.83 ± 5.68	192.25 ± 21.84	250 ± 35.98	168 ± 1 (N=3)	45.2 ± 0.85(N=2)	23.7 ± 3.39(N=2)	8.67 ± 2.41	1.71 ± 0.41(N=3)	1.03 (N=1)	1.46 (N=1)	ND
静脈内投与	時間 (h)	0.033	0.083	0.25	0.5	1	2	4	8	12	15	24
50 mg/kg	^{14}C 総放射能濃度（µg eq/g）	149 ± 19.15	101.38 ± 7.97	59.58 ± 6.67	35.5 ± 3.83	15.68 ± 1.74	6.33 ± 2.31	2.11 ± 0.37	0.57 ± 0.10	0.29 ± 0.04	0.26 ± 0.06(N=2)	ND
	ビガバトリン濃度（µg/g）	107.98 ± 17.56	90.33 ± 14.19	53.38 ± 7.22	26.68 ± 6.10	13.2 ± 2.02	4.67 ± 2.54	1.46 ± 0.50	0.12 (N=1)	0.17 (N=1)	ND	ND
300 mg/kg	^{14}C 総放射能濃度（µg eq/g）	1035.5 ± 92.90	677.25 ± 62.56	439.75 ± 41.67	225.5 ± 18.57	93.48 ± 11.93	35.78 ± 4.19	12.55 ± 0.83	3.54 ± 0.17	2.11 ± 0.14	1.55 ± 0.17	1.03 ± 0.17(N=3)
	ビガバトリン濃度（µg/g）	983.75 ± 344.72	494.25 ± 189.11	346 ± 102.46	182 ± 25.42	88.18 ± 9.31	30.03 ± 6.93	7.48 ± 3.08	1.3 ± 0.27 (N=3)	0.67 ± 0.59(N=3)	ND	ND

【ビガバトリン（未変化体）の PK パラメータ】	経口投与（300 mg/kg）	静脈内投与（50 mg/kg）	静脈内投与（300 mg/kg）
$AUC_{(0-\infty)}$(µg•h/ml)	363 ± 43	53.3 ± 9.6	341 ± 48
C_{max} (µg/ml)	250 ± 36.0	-	-
T_{max} (h)	0.5 (0.5 – 0.5)	-	-
V_{ss}(L/kg)	-	0.953 ± 0.043	0.972 ± 0.158
消失半減期(h)	2.60 ± 3.29	1.26 ± 0.21	1.43 ± 0.92
総クリアランス(L/h/kg)	0.784 ± 0.106	0.992 ± 0.144	1.00 ± 0.18
腎クリアランス(L/h/kg)	0.676 ± 0.119	0.924 ± 0.179	0.881 ± 0.087
【ビガバトリン（総放射能）の PK パラメータ】	経口投与（300 mg/kg）	静脈内投与（50 mg/kg）	静脈内投与（300 mg/kg）
C_{max} (µg eq/ml)	275 ± 23.6	-	-
T_{max} (h)	0.5 (0.5 – 0.5)	-	-

N=4、平均 ± SD

-：測定又は算出せず、ND：検出せず

表 2.6.5.3-2 イヌ単回投与試験

報告書番号	I-[redacted]-0004-D
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.2-2]
被験物質	^{14}C-ビガバトリン
動物種	イヌ
性別（雄/雌）／動物数	雄／4
給餌	絶食
溶媒／投与形態	水溶液
投与方法	経口投与、静脈内投与
投与量 (mg/kg)	50、300
試料	血漿、尿
測定対象物質	^{14}C、ビガバトリン
定量法	HPLC、LSC

経口投与	時間 (h)	0.25	0.5	1	2	3	5	8	10	12	15	24
50 mg/kg	^{14}C 総放射能濃度（µg eq/g）	83.8 ± 26.28	92.9 ± 8.18	73.65 ± 31.67	38.83 ± 6.40	28.95 ± 3.31	21.95 ± 1.29	13.88 ± 0.39	10.73 ± 0.33	8.44 ± 0.35	5.69 ± 0.44	2.19 ± 0.39
	ビガバトリン濃度（µg/g）	88.48 ± 31.70	92.63 ± 11.28	65.88 ± 15.74	32.63 ± 4.97	19.93 ± 3.47	10.62 ± 1.50	3.88 ± 0.35	4.69 ± 4.75	1.29 ± 0.15	0.56 ± 0.10	ND
300 mg/kg	^{14}C 総放射能濃度（µg eq/g）	231 ± 23.94	375.75 ± 42.38	393.25 ± 71.93	241 ± 40.35	171.75 ± 21.85	119.75 ± 10.90	79.25 ± 10.82	64.45 ± 10.30	55.13 ± 10.50	44.5 ± 10.69	31.1 ± 9.34
	ビガバトリン濃度（µg/g）	262 ± 26.99	441 ± 38.88	431 ± 89.86	240.5 ± 36.72	145.25 ± 22.87	71.3 ± 10.00	27.23 ± 5.33	15.45 ± 3.39	9.71 ± 2.12	4.19 ± 0.64	1.57 ± 1.55

静脈内投与	時間 (h)	0.033	0.083	0.26	0.5	1	2	4	8	10	12	15	24
50 mg/kg	^{14}C 総放射能濃度（µg eq/g）	226 ± 37.14	156.25 ± 23.51	108.75 ± 12.09	77.35 ± 9.29	51.18 ± 5.66	32.13 ± 2.71	22 ± 2.18	12.27 ± 1.76	9.50 ± 1.68	7.10 ± 1.74	4.69 ± 1.53	1.66 ± 0.79
	ビガバトリン濃度（µg/g）	216.25 ± 25.33	159 ± 11.52	105.8 ± 5.04	76.3 ± 9.06	49.73 ± 6.53	26.2 ± 3.20	12.5 ± 1.49	3.79 ± 0.24	1.95 ± 0.51	1.18 ± 0.41	0.7 ± 0.13**	ND
300 mg/kg	^{14}C 総放射能濃度（µg eq/g）	1348.33 ± 369.91*	959.75 ± 78.97	678.5 ± 95.15	485.5 ± 70.16	316.25 ± 50.91	187 ± 21.65	120.75 ± 12.61	73.28 ± 8.08	61.6 ± 6.66	53.28 ± 6.69	42.38 ± 6.19	27.03 ± 4.79
	ビガバトリン濃度（µg/g）	1547.67 ± 339.49*	1106.5 ± 208.73	782.5 ± 162.92	543.75 ± 102.73	313.75 ± 55.42	158.25 ± 25.90	71.18 ± 3.27	18.6 ± 1.76	8.92 ± 4.54	6.18 ± 0.52	2.65 ± 0.39	0.46 ± 0.08

【ビガバトリン（未変化体）の PK パラメータ】	経口投与（50 mg/kg）	経口投与（300 mg/kg）	静脈内投与（50 mg/kg）	静脈内投与（300 mg/kg）
$AUC_{(0-\infty)}$(µg•h/mL)	192 ± 32	1178 ± 282	204 ± 18	1305 ± 168
C_{max} (µg/ml)	103 ± 14.8	458 ± 60.5	-	-
T_{max} (h)	0.375 (0.25 – 1.0)	0.5 (0.5 – 1.0)	-	-
生物学的利用率(%)	92.6 ± 22.1	89.7 ± 16.7	-	-
消失半減期(h)	2.23 ± 0.23	3.36 ± 0.75	2.40 ± 0.43	3.36 ± 1.73
V_{ss}(L/kg)	-	-	0.592 ± 0.064	0.517 ± 0.089
総クリアランス(L/h/kg)	0.269 ± 0.050	0.279 ± 0.084	0.244 ± 0.027	0.232 ± 0.026
腎クリアランス(L/h/kg)	0.182 ± 0.037	0.229 ± 0.052	0.193 ± 0.013	0.180 ± 0.023

【総放射能の PK パラメータ】	経口投与（300 mg/kg）	静脈内投与（50 mg/kg）	静脈内投与（50 mg/kg）	静脈内投与（300 mg/kg）
C_{max} (µg eq /ml)	105 ± 14.0	402 ± 62.9	-	-
T_{max} (h)	0.375 (0.25 – 1.0)	1.0 (0.5 – 1.0)	-	-

【吸収率】（静脈内投与と経口投与後 120 時間累積尿中総放射能の比から算出）		
用量	50 mg/kg	300 mg/kg
吸収率	95.9 ± 7.1	101 ± 3

N=4（*N=3、**N=2）、平均 ± SD
-：算出せず、ND：検出せず

表 2.6.5.3-3 サル単回投与

報告書番号		I-[redacted]-0003-D									
CTD における記載箇所		[Module 4.2.2.2-3]									
被験物質		^{14}C-ビガバトリン									
動物種		サル									
性別（雄/雌）／動物数		雄／4									
給餌		絶食									
溶媒／投与形態		蒸留水又は 0.45%生理食塩液／水溶液									
投与方法		経口投与、静脈内投与									
投与量 (mg/kg)		50、300									
試料		血漿、尿									
測定対象物質		^{14}C、ビガバトリン									
定量法		HPLC、LSC									
経口投与	時間 (h)	0.25	0.5	1	2	3	5	8	12	15	24
50 mg/kg	^{14}C 総放射能濃度（µg eq/g）	0.78 ± 0.41*	2.24 ± 1.50	9.13 ± 4.73	14.08 ± 2.39	14.21 ± 4.64	9.98 ± 8.19	4.63 ± 2.94	3.07 ± 1.59	2.3 ± 0.97	1.89 ± 0.41
	ビガバトリン濃度（µg/g）	0.69 ± 0.33**	2.26 ± 1.94*	8.23 ± 4.73	15.61 ± 7.81	12.51 ± 5.80	10.73 ± 9.40	3.68 ± 2.99	1.65 ± 1.76	1.05 ± 1.13	0.58 ± 0.34*
300 mg/kg	^{14}C 総放射能濃度（µg eq/g）	3.67 ± 2.97	11.03 ± 8.72	24.75 ± 9.70	39.23 ± 1.82*	33.9 ± 8.52	20.83 ± 5.69	10.74 ± 1.88	7.65 ± 0.81	6.59 ± 0.59	6.80 ± 0.54
	ビガバトリン濃度（µg/g）	3.17 ± 2.85	10.11 ± 7.93	24.93 ± 11.10	33.93 ± 3.48*	32.1 ± 10.58	17.29 ± 6.16	5.96 ± 1.47	3.01 ± 0.25	1.98 ± 0.38	1.78 ± 0.36

静脈内投与	時間 (h)	0.04	0.096	0.25	0.5	1	2	4	8	12	16	24
50 mg/kg	^{14}C 総放射能濃度（µg eq/g）	267.5 ± 50.22	191.75 ± 24.46	133 ± 16.99	95.23 ± 11.23	62.13 ± 7.73	33.3± 6.63	16.13 ± 3.88	7.05 ± 2.20	4.16 ± 1.59	2.74 ± 1.12	1.46 ± 0.71
	ビガバトリン濃度（µg/g）	298.75 ± 47.75	195 ± 25.64	145.75 ± 12.26	103 ± 17.96	60.6 ± 4.58	30.93 ± 5.11	13.06 ± 3.36	4.07 ± 0.65	1.77 ± 0.41*	0.65***	0.37***
300 mg/kg	^{14}C 総放射能濃度（µg eq/g）	1702 ± 215.33	1234.75 ± 124.11	859 ± 74.74	625.75 ± 54.47	394.5 ± 48.54	194.25 ± 33.83	91.15 ± 16.19	44.73 ± 10.76	24.98 ± 7.86	16 ± 5.61	8.04 ± 3.42
	ビガバトリン濃度（µg/g）	1796.5 ± 491.89	1385.5 ± 408.16	899.5 ± 125.77	650.5 ± 79.99	396.75 ± 70.54	190.75 ± 61.00	79.45 ± 34.61	32.68 ± 17.91	16.41 ± 13.07	9.67 ± 8.17	3.38 ± 4.31

【ビガバトリン（未変化体）の PK パラメータ】	静脈内投与（50 mg/kg）				静脈内投与（300 mg/kg）				両投与量合算（平均 ± SD）
動物番号	243	251	253	275	243	251	253	275	-
$AUC_{(0-\infty)}$(µg・h/mL)	245	245	239	284	1324	1583	1613	2308	-
消失半減期(h)	1.88	3.18	3.12	2.93	3.16	4.36	3.95	6.29	3.6 ± 1.3
V_{ss}(L/kg)	0.434	0.437	0.481	0.457	0.604	0.438	0.467	0.702	0.50 ± 0.10
総クリアランス(L/h/kg)	0.198	0.197	0.205	0.181	0.228	0.189	0.192	0.130	0.20 ± 0.03
腎クリアランス(L/h/kg)	0.179	0.150	0.164	0.157	0.207	0.173	0.165	0.120	0.17 ± 0.03

【ビガバトリン（未変化体）の PK パラメータ】	経口投与（50 mg/kg）	経口投与（300 mg/kg）	-
C_{max} (µg/ml)	15.8 ± 7.69	37.9 ± 3.61	-
T_{max} (h)	2.0 (2.0 – 3.0)	2.0 (1.0 – 3.0)	-
【ビガバトリン（総放射能）の PK パラメータ】	経口投与（50 mg/kg）	経口投与（300 mg/kg）	-
C_{max} (µg eq/ml)	16.9 ± 3.66	38.1 ± 2.67	-
T_{max} (h)	2.0 (2.0 – 5.0)	2.0 (1.0 – 2.0)	-

【吸収率】（静脈内投与と経口投与後 120 時間累積尿中総放射能の比から算出）		
投与量	50 mgkg	300 mg/kg
吸収率	43.5 ± 4.4	24.6 ± 6.9

N=4（*N=3、**N=2、***N=1）、平均 ± SD

-：該当せず又は算出せず

表 2.6.5.3-4 サル単回投与

報告書番号	I-[redacted]-0001-D	
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.2-4]	
被験物質	ビガバトリン	
動物種	サル	
性別（雄/雌）／動物数	雄／4	
給餌	絶食	
溶媒／投与形態	水溶液	
投与方法	経口投与	
投与量 (mg/kg)	50、260	
試料	血漿	
測定対象物質	ビガバトリン	
定量法	HPLC	
ビガバトリン血漿中濃度推移及び AUC		
時間 (h)	50 mg/kg (µg/ml)	260 mg/kg (µg/ml)
0	0	0
1	8.47 ± 4.62	27.5 ± 7.5
2	12.1 ± 4.0*	32.7 ± 10.0*
4	4.77 ± 1.20	22.3 ± 12.4
6	2.30 ± 0.87	11.6 ± 6.4
8	1.70 ± 0.56	7.41 ± 4.12
10	1.19 ± 0.54	5.65 ± 2.94
12	0.938 ± 0.467	3.90 ± 2.04

16	0.67 ± 0.38	2.62 ± 1.12
24	0.3 ± 0.3	1.41 ± 0.40
$AUC_{(0-12)}$(µg·h/ml)	47.5 ± 12.2	174 ± 58
$AUC_{(0-24)}$(µg·h/ml)	54.6 ± 14.5	203 ± 66

*：T_{max}は 2h

4　薬物動態試験－反復投与後の吸収

表 2.6.5.4-1 ラット反復投与　ラット 13 週間眼毒性試験（Study DSE[redacted]-1068）からの血漿中ビガバトリン濃度

報告書番号	[redacted]
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.2-5]
被験物質	ビガバトリン
動物種	Sprague-Dawley ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3、雌／3（各採血時点・測定日）
採取時点	雄（27 及び 89 日目）：投与前、1、2、4 及び 24 時間後 雌（28 及び 90 日目）：投与前、1、2、4 及び 24 時間後
給餌	摂餌
溶媒／投与形態	注射用水／水溶液
投与方法	経口投与（1 日 1 回 13 週間）
投与量 (mg/kg/日)	0、100、300
試料	血漿
測定対象物質	ビガバトリン
定量法	LC-MS/MS

雄ラット							雌ラット							
投与量（mg/kg/日）	動物番号	投与後日数	採血時間（時間）、μg/mL				投与量（mg/kg/日）	動物番号	投与後日数	採血時間（時間）、μg/mL			
			1 時間	2 時間	4 時間	24 時間				1 時間	2 時間	4 時間	24 時間
0	8001	27	NQ				0	8088	28	NQ			
	8002	27	NQ					8089	28	NQ			
	8003	27	NQ					8090	28	NQ			
	8004	27/28		NQ		NQ		8091	28/29		NQ		2.23
	8005	27/28		NQ		NQ		8092	28/29		NQ		0.32
	8006	27/28		NQ		NQ		8093	28/29		NQ		NQ
	8007	27			0.17			8094	28			NQ	
	8008	27			NQ			8095	28			NQ	
	8009	27			NQ			8096	28			NQ	
100	8028	27	50.3				100	8115	28	42.7			
	8029	27	51.4					8116	28	45.8			
	8030	27	42.1					8117	28	51.2			
	8031	27/28		18.3		0.293		8118	28/29		14.1		1.16
	8032	27/28		21.6		0.547		8119	28/29		29.7		0.317
	8033	27/28		16.9		0.716		8120	28/29		22.4		0.352
	8034	27			7.93			8121	28			5.21	
	8035	27			6.45			8122	28			6.01	
	8036	27			16.8			8123	28			6.22	
300	8055	27	130				300	8142	28	172			
	8056	27	188					8143	28	136			
	8057	27	81.3					8144	28	71.7			
	8058	27/28		46.4		2.95		8145	28/29		70.7		1.98
	8059	27/28		56.1		3.62		8146	28/29		53.5		3.85
	8060	27/28		74.6		2.39		8147	28/29		47.9		0.648
	8061	27			23.2			8148	28			32.5	
	8062	27			24			8149	28			28	
	8063	27			23.2			8150	28			19.5	

雄ラット							雌ラット						
投与量（mg/kg/日）	動物番号	投与後日数	採血時間（時間）、μg/mL				投与量（mg/kg/日）	動物番号	投与後日数	採血時間（時間）、μg/mL			
			1 時間	2 時間	4 時間	24 時間				1 時間	2 時間	4 時間	24 時間
0	8010	89	NQ				0	8097	90	NQ			
	8011	89	NQ					8098	90	NQ			
	8012	89	NQ					8099	90	NQ			
	8013	89		NQ		NQ		8100	90/91		NQ		NQ
	8014	89		0.141		NQ		8101	90/91		NQ		NQ
	8015	89		NQ		NQ		8102	90/91		NQ		NQ
	8016	89			NQ			8103	90			NQ	
	8017	89			NQ			8104	90			NQ	
	8018	89			NQ			8105	90			NQ	
100	8037	89	67.8				100	8124	90	58.7			
	8038	89	72.6					8125	90	58.5			
	8039	89	73.3					8126	90	73.7			
	8040	89/90		24.9		0.222		8127	90/91		28.6		NS
	8041	89/90		25.2		0.29		8128	90/91		23		NQ
	8042	89/90		27.5		0.436		8129	90/91		35		0.19
	8043	89			8.76			8130	90			10.8	
	8044	89			10.5			8131	90			9.58	
	8045	89			13.1			8132	90			9.99	
300	8064	89	151				300	8151	90	136			
	8065	89	155					8152	90	89.1			
	8066	89	120					8153	90	76.1			
	8067	89/90		65.8		0.815		8154	90/91		39		4.13
	8068	89/90		51.2		0.897		8155	90/91		62.4		2.52
	8069	89/90		55.1		2.07		8156	90/91		67.7		3.02
	8070	89			20.9			8157	90			24.1	
	8071	89			25.8			8158	90			31.9	
	8073	89			NS			8159	90			28.3	

NQ：定量下限（0.1 μg/mL）以下、NS：試料なし

表 2.6.5.4-2 サル反復投与　サル 4 週間用量設定毒性試験における血漿中ビガバトリン濃度

報告書番号	C-[redacted]-0002-D
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.2-6]
被験物質	ビガバトリン
動物種	カニクイザル (Macaca fascicularis)
性別（雄/雌）／動物数	雄／2、雌／2
給餌	摂餌
溶媒／投与形態	水溶液
投与方法	経口投与（1 日 1 回 4 週間）
投与量 (mg/kg)	0、500、750、1000
試料	血漿
測定対象物質	ビガバトリン
定量法	HPLC

投与量 （mg/kg/日）	雄			雌		
	サル番号	血漿中ビガバトリン濃度（µg/mL）		サル番号	血漿中ビガバトリン濃度（µg/mL）	
		最終投与 2 時間後	最終投与 24 時間後		最終投与 2 時間後	最終投与 24 時間後
0	1	0	0	9	0	0
0	2	0	0	10	0	0
500	3	57.49	4.92	11	44.15	2.82[a]
500	4	35.27	7.51	12	41.64	3.25[a]
750	5	26.88	7.95	13	36.85	7.01

投与量（mg/kg/日）	雄			雌		
	サル番号	血漿中ビガバトリン濃度（µg/mL）		サル番号	血漿中ビガバトリン濃度（µg/mL）	
		最終投与 2 時間後	最終投与 24 時間後		最終投与 2 時間後	最終投与 24 時間後
750	6	--	6.72	14	68.96	9.43
1000	7	46.49	7.14	15	63.47	5.98
1000	8	33.86	5.72	16	53.67	6.44

追記：サル 4 例（雌雄各 2 例）にビガバトリンを 0、500、750 又は 1000 mg/kg の用量で連日投与したとき、最終投与 2 時間後の血漿中濃度に、用量間及び雌雄間で統計的有意差は認められなかった。24 時間後の血漿中濃度については、低用量群（500 mg/kg）の雌 2 例のみが他の投与群に比べて有意に低値を示した。

a ：他の投与群よりも有意に低い値（$p<0.05$）

5　薬物動態試験－分布

表 2.6.5.5-1 ラット－分布

報告書番号	I-[redacted]-0003-D
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.3-1]
被験物質	^{14}C-ビガバトリン
動物種	Sprague-Dawley ラット（白色）、Long-Evans ラット（有色）
性別（雄/雌）／動物数／時点	Sprague-Dawley 雄／3／時点、Long-Evans 雄／3／時点
給餌	絶食
溶媒／投与形態	蒸留水／水溶液
投与方法	経口投与
投与量 (mg/kg)	60
放射性核種	^{14}C
比放射能	21 µCi/mg
計測時間	0.25、0.5、1、3、6、12、18、24、48 及び 72 時間後

組織/臓器	放射能濃度（平均 ± SD）（µg eq/g）									
	0.25 h	0.5 h	1 h	3 h	6 h	12 h	18 h	24 h	48 h	72 h
血漿	12.0 ± 4.3	65.0 ± 5.1	32.9 ± 2.5	7.80 ± 1.55	2.38 ± 0.59	0.691 ± 0.168	0.322 ± 0.060	0.341 ± 0.054	0.140 ± 0.028	0.0896 ± 0.0088
血漿（LE）	39.8 ± 17.1	60.2 ± 5.0	39.7 ± 2.7	9.88 ± 2.54	4.13 ± 0.84	1.05 ± 0.016	0.759 ± 0.014[b]	0.494 ± 0.035	0.230 ± 0.030	0.165 ± 0.040

組織/臓器	放射能濃度（平均 ± SD）（µg eq/g）									
	0.25 h	0.5 h	1 h	3 h	6 h	12 h	18 h	24 h	48 h	72 h
副腎	3.34 ± 1.43	27.2 ± 1.6	21.5 ± 3.2	9.32 ± 1.93	1.33 ± 0.86	BLQ[a]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	5.80 ± 2.30	38.4 ± 6.3	29.3 ± 1.5	8.68 ± 1.53	2.63 ± 0.79	1.283 ± 0.220	1.00 ± 0.22	1.13 ± 0.33	1.23 ± 0.12	1.04 ± 0.05
脳	0.377 ± 0.121	2.63 ± 0.89	2.60 ± 0.39	1.91 ± 0.10	0.194 ± 0.129	1.15 ± 0.20	0.550 ± 0.037	0.368 ± 0.063	BLQ	BLQ
血球	8.41 ± 2.74	49.8 ± 5.7	25.3 ± 0.9	10.1 ± 1.38	10.1 ± 2.4	8.12 ± 0.56	7.49 ± 1.21	7.49 ± 1.51	6.15 ± 0.83	6.09 ± 0.71
眼	1.43 ± 0.38	8.80 ± 1.13	9.45 ± 1.82	5.03 ± 0.59	2.86 ± 0.36	1.48 ± 0.03	1.21 ± 0.29	0.975 ± 0.076	BLQ	BLQ
眼（LE）	3.86 ± 0.85	8.34 ± 0.76	7.40 ± 1.92	4.96 ± 0.58	3.37 ± 0.30	2.19 ± 0.11	2.070 ± 0.078[b]	1.53 ± 0.16	1.01 ± 0.16	1.14 ± 0.18
心臓	5.75 ± 2.00	34.1 ± 5.8	23.9 ± 0.5	6.46 ± 2.06	2.11 ± 0.71	1.01 ± 0.45	0.58 ± 0.14	0.70 ± 0.14	0.39 ± 0.03	0.40 ± 0.18
腎臓	45.9 ± 13.5	257 ± 5	146 ± 22	66.0 ± 26.0	17.2 ± 4.6	4.40 ± 1.55	2.28 ± 0.63	1.76 ± 0.07	1.01 ± 0.19	0.931 ± 0.067
肝臓	32.7 ± 16.1	143 ± 15	75.7 ± 6.5	20.3 ± 3.8	7.28 ± 1.71	2.92 ± 0.46	1.67 ± 0.30	1.57 ± 0.17	1.03 ± 0.15	0.803 ± 0.078
肺	26.2 ± 34.9	53.4 ± 20.0	32.9 ± 9.1	7.96 ± 1.27	2.48 ± 0.72	1.02 ± 0.14	0.636 ± 0.234	1.01 ± 0.08	0.424 ± 0.107	0.337 ± 0.066
膵臓	2.75 ± 0.93	40.3 ± 23.1	17.1 ± 2.7	7.92 ± 1.84	1.63 ± 0.05	0.595 ± 0.179	0.245 ± 0.095	0.207 ± 0.050	0.207 ± 0.015[c]	BLQ
腎周囲脂肪	1.20 ± 0.57	9.24 ± 4.25	4.19 ± 2.24	1.63 ± 0.39	0.610 ± 0.233	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨格筋	2.07 ± 0.36	18.8 ± 3.6	15.2 ± 4.5	12.0 ± 1.9	4.88 ± 0.25	1.07 ± 0.43	0.287 ± 0.057	0.317 ± 0.039	BLQ	BLQ
皮膚	5.65 ± 2.22	33.3 ± 6.8	20.9 ± 1.7	8.90 ± 0.92	2.66 ± 0.74	0.60 ± 0.19	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚（LE）	17.6 ± 6.7	29.8 ± 0.8	24.9 ± 0.5	9.03 ± 2.28	3.91 ± 0.10	1.24 ± 0.46	1.18 ± 0.01[b]	0.771 ± 0.245	0.476 ± 0.078	0.452 ± 0.066

組織/臓器	放射能濃度（平均 ± SD）（µg eq/g）									
	0.25 h	0.5 h	1 h	3 h	6 h	12 h	18 h	24 h	48 h	72 h
脾臓	4.21 ± 1.58	43.0 ± 25.9	22.8 ± 0.651	8.20 ± 1.94	2.58 ± 0.43	1.27 ± 0.24	0.919 ± 0.203	1.11 ± 0.39	0.847 ± 0.191	0.670 ± 0.175
胃	1022 ± 508	300 ± 141	202 ± 98	27.6 ± 27.4	2.99 ± 0.62	0.814 ± 0.195	0.322 ± 0.036	0.328 ± 0.044	0.262 ± 0.102	0.221 ± 0.035
小腸	63.7 ± 25.1	154 ± 62.1	55.2 ± 5.3	33.6 ± 14.0	5.44 ± 1.77	1.20 ± 0.23	0.517 ± 0.108	0.463 ± 0.084	0.160 ± 0.060	0.153 ± 0.023
大腸	23.8 ± 15.8	35.6 ± 6.83	20.9 ± 0.310	9.92 ± 3.55	6.02 ± 1.39	5.62 ± 4.52	0.692 ± 0.296	0.553 ± 0.143	0.141 ± 0.0334	0.213 ± 0.0768
精巣	1.58 ± 0.76	9.89 ± 1.21	8.00 ± 0.69	4.22 ± 0.66	2.69 ± 0.21	1.48 ± 0.035	0.886 ± 0.070	0.670 ± 0.063	BLQ	BLQ

a ：BLQ；組織中放射能濃度が定量下限以下。各時点 3 匹のラットのいずれも定量下限以下。

b ：N=2：投与 18 時間後の Long-Evans ラットは 2 匹のみ。

c ：N=2：1 匹の組織中放射能濃度が定量下限以下であったため。

表 2.6.5.5-2 ラットー分布

報告書番号	I-[redacted]-0006-D
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.3-2]
被験物質	^{3}H-ビガバトリン
動物種	Crl:CD Sprague-Dawley ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3
給餌	摂餌
溶媒／投与形態	蒸留水／水溶液
投与方法	経口投与（1 日 1 回 1 週間)
投与量 (mg/kg)	50、300
放射性核種	^{3}H
比放射能	34 Ci/mmole
計測時間	50（1、3 及び 6 日）及び 300 mg/kg（1、3、5 及び 6 日）：投与 24 時間後 50 mg/kg（7 日）：投与 4、12、24、48、72 時間後 300 mg/kg（7 日）：投与 4、8、12、24、48 時間後

投与量（mg/kg/日）	投与回数	投与後時間（h）	血漿中濃度[a]（nmol/g）			脳内濃度[a]（nmol/g）		
			ラセミ体濃度	R 体濃度	S 体濃度	ラセミ体濃度	R 体濃度	S 体濃度
50	1	24	NA	NA	NA	0.452 ± 0.074	0.253 ± 0.040	0.199 ± 0.050
	3	24	NA	NA	NA	0.806 ± 0.237	0.292 ± 0.092	0.512 ± 0.141
	6	24	1.14 ± 0.26	0.547[b]	0.775 ± 0.093	0.845 ± 0.279	0.246 ± 0.033	0.595 ± 0.253
	7	4	49.5 ± 15.1	25.1 ± 8.8	24.3 ± 6.2	5.36 ± 1.19	2.20 ± 0.538	3.16 ± 0.659

投与量（mg/kg/日）	投与回数	投与後時間（h）	血漿中濃度[a]（nmol/g）			脳内濃度[a]（nmol/g）		
			ラセミ体濃度	R 体濃度	S 体濃度	ラセミ体濃度	R 体濃度	S 体濃度
		12	2.95 ± 1.00	1.36 ± 0.57	1.58 ± 0.46	2.71 ± 0.527	0.907 ± 0.109	1.81 ± 0.42
		24	NA	NA	NA	1.20 ± 0.13	0.326 ± 0.039	0.884 ± 0.093
		48	NA	NA	NA	ND	ND	ND
		72	NA	NA	NA	ND	ND	ND
300	1	24	38.0 ± 41.1	20.9 ± 22.9	17.4 ± 19.1	6.3 ± 3.6	2.0 ± 0.5	4.2 ± 3.2
	3	24	10.9 ± 17.1	5.50 ± 7.98	8.29[b]	16 ± 4.7	2.9 ± 1.4	13 ± 3
	5	24	23.3 ± 30.2	11.9 ± 15.3	11.2 ± 15.3	19 ± 2.4	4.5 ± 1.1	15 ± 2
	6	24	36.4 ± 32.6	15.3 ± 14.4	17.6 ± 15.9	18 ± 0	4.3 ± 0.6	13 ± 0.4
	7	4	283 ± 104	143 ± 55.8	140 ± 49	37 ± 12	12 ± 3	25 ± 9
		8	101 ± 36.4	50.6 ± 19.3	49.8 ± 17.3	34 ± 9	9.8 ± 2.4	24 ± 6
		12	34.3 ± 29.2	18.9 ± 16.4	15.5 ±12.9	27 ± 3	7.0 ± 1.3	19 ± 2
		24	32.3 ± 51.9	17.3 ± 27.2	15.3 ± 25.0	16 ± 0.5	3.5 ± 0.9	12 ± 1
		48	0.8[b]	0.41[b]	0.4[b]	9.8 ± 1.6	2.3 ± 0.2	7.3 ± 1

追記：ビガバトリンは脳内に移行し、投与 3 回までに定常状態に達すると考えられた。定常状態におけるビガバトリン脳内トラフ濃度は 50 mg/kg 投与で 0.8〜1.2 nmol/g、300 mg/kg 投与で 16〜19 nmol/g であった。血漿及び脳内エナンチオマー濃度は、血漿中ではほぼ等しく、脳内においては S 体のほうが R 体濃度より高い傾向がみられた。

a ：血漿中/脳内濃度は動物 3 例の平均と SD で示す。ラセミ体濃度は R 体濃度と S 体濃度を個々に合算したのち平均と SD を計算。

b ：動物 3 例中 2 例の平均（1 例は検出せず）

NA：該当なし、ND：検出せず

表 2.6.5.5-3 サルー分布

報告書番号	S-[redacted]-0013-D
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.3-4]
被験物質	ビガバトリン
動物種	カニクイザル
試料	CSF 及び脳皮質
性別（雄/雌）／動物数	雌／3、雄／3
給餌	摂餌
溶媒／投与形態	蒸留水
投与方法	経鼻胃管挿入
定量法	GC/MS
方法	毒性試験（T-1145）の一部として、カニクイザルにビガバトリン 300 mg/kg/日を 16 ヵ月間経口投与し最終回投与後 CSF 中及び脳皮質内のビガバトリン濃度を測定

	動物番号	性別	CSF 中ビガバトリン濃度 （nmol/mL）	脳皮質内ビガバトリン濃度 （nmol/g）
対象群	180-1	雌	0	0
	206-1	雌	0	0
	321-1	雄	0	0
ビガバトリン投与群 （300 mg/kg/日）	182-4	雌	12.00	3.4
	210-4	雌	17.31	3.2
	212-4	雌	10.20	2.4
	307-4	雄	15.42	7.2
	315-4	雄	10.93	4.8
	323-4	雄	(67.09)[a]	----[b]
	平均 ± SD		13.17 ± 3.06	4.2 ± 1.9

追記：ビガバトリンの CSF 中濃度は 13.17 ± 3.06（平均 ± SD）nmol/mL、脳皮質内濃度は 4.2 ± 1.9 nmol/g であった。ビガバトリンは消化管から吸収されて脳内に移行することが示された。

a ：323-4 は共溶出の妨害物質のため平均から除外した。

b ：不適試料

表 2.6.5.5-4 サルー分布

報告書番号	I-[redacted]-0009-T
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.3-9]
被験物質	ビガバトリン
動物種	カニクイザル
試料	CSF
性別（雄/雌）／動物数	雄／3、雌／3
給餌	摂餌
溶媒／投与形態	蒸留水
投与方法	経鼻胃管挿入
定量法	GC/MS
方法	毒性試験（T-1145）の一部として、カニクイザルにビガバトリン 0、50、100 mg/kg/日を 6 年間経口投与し最終回投与後 CSF 中のビガバトリン濃度を測定

ビガバトリン反復投与（6 年間）後の CSF 中のビガバトリン濃度			
		（µg/mL）	（nmol/mL）
投与量	性	ビガバトリン	ビガバトリン
0	雌	検出されず	検出されず
	雄	検出されず	検出されず
	雌＋雄	検出されず	検出されず
50	雌	0.783 ± 0.299	6.06 ± 2.32
	雄	0.309 ± 0.084	2.39 ± 0.65
	雌＋雄	0.546 ± 0.325	4.23 ± 2.52
100	雌	1.473 ± 0.579	11.41 ± 4.48
	雄	0.910 ± 0.321	7.04 ± 2.48
	雌＋雄	1.192 ± 0.520	9.23 ± 4.03

6　薬物動態試験－たん白結合

表 2.6.5.6 たん白結合

報告書番号	S-[redacted]-0003-D	
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.3-5]	
被験物質	ビガバトリン	
動物種	ヒト	
試験系	in vitro（血清）	
測定対象物質、測定系及び方法	ビガバトリン、平衡透析法、HPLC	
	試験濃度	血清中濃度/緩衝液中濃度比（平均 ± SD）
ヒト（血清）	20 µM	0.93 ± 0.10
ヒト（血清）	100 µM	0.99 ± 0.06

追記：平衡透析法を用いて、ヒト血清中でのビガバトリンのたん白結合率を測定した。検討した薬物濃度（20 及び 100 µM）のいずれにおいても、血清たん白に対する結合はほとんど認められなかった。

7　薬物動態試験－妊娠又は授乳動物における試験

表 2.6.5.7 妊娠動物における試験

（TO マウス胎児におけるビガバトリンの胎盤通過に与える影響）

報告書番号	Teratology 63:127-133(2001)
CTD における記載箇所	[Module 4.3-1]
被験物質	ビガバトリン
動物種	TO (Theiler outbred) マウス
妊娠日数／動物数	妊娠 10 日／32
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液
投与方法	腹腔内投与
投与量 (mg/kg)	400
定量（対象）物質	ビガバトリン
定量法	イオン交換クロマトグラフィー

ビガバトリン濃度	母体血液（µmol/L）		胎児（µmol/mg tissue）		胎盤（µmol/mg tissue）	
	対照群	400 mg/kg 投与群	対照群	400 mg/kg 投与群	対照群	400 mg/kg 投与群
	平均 ± SD (N=4)	平均 ± SD (N=4)	平均 ± SD (N=14)	平均 ± SD (N=16)	平均 ± SD (N=15)	平均 ± SD (N=16)
投与 3.5 時間後	-	384 ± 62	-	0.59 ± 0.46	-	3.11 ± 1.055
投与 6 時間後	ND	ND	ND	ND	ND	ND
投与 9 時間後	ND	ND	ND	ND	ND	ND

追記：母体へのビガトリンの曝露は 3.5 時間後に胎盤と胎児でピークを迎えた。

ND：トリプトファンとビガバトリンのピークが重なったため分別測定は不可能であった。

8　薬物動態試験－その他の分布試験

表 2.6.5.8-1 ラット 13 週間眼毒性試験（study DSE[redacted]-1068）からの網膜試料中ビガトリン濃度

報告書番号	[redacted]
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.3-6]
被験物質	ビガバトリン
動物種	Sprague-Dawley ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3、雌／3（採取時点）
採取時点	Group 1：投与 28 日目（雄）、投与 29 日目（雌） Group 2：投与 90 日目（雄）、投与 91 日目（雌） Group 3：回復 29 日目（雄）、回復 30 日目（雌）
給餌	摂餌
溶媒／投与形態	注射用水／水溶液
投与方法	経口投与（1 日 1 回 13 週間）
投与量 (mg/kg)	0、100、300
試料	網膜
測定対象物質	ビガバトリン
定量法	LC-MS/MS

雄					雌				
動物番号	Group（投与量 mg/kg）	採取日	網膜内ビガバトリン濃度(μg/g)		動物番号	Group（投与量 mg/kg）	採取日	網膜内ビガバトリン濃度（μg/g）	
				平均 ± SD					平均 ± SD
8004	1 (0)	投与 28 日目	0	-	8091	1 (0)	投与 29 日目	0	-
8005	1 (0)		0		8092	1 (0)		0	
8006	1 (0)		0		8093	1 (0)		0	
8035	2 (100)		5.71	5.67 ± 0.92	8118	2 (100)		4.41	5.92 ± 2.63
8032	2 (100)		4.73		8119	2 (100)		8.96	
8033	2 (100)		6.56		8120	2 (100)		4.40	
8058	3 (300)		15.5	14.00 ± 1.30	8145	3 (300)		18.1	20.03 ± 2.61
8059	3 (300)		13.2		8146	3 (300)		19.0	
8060	3 (300)		13.3		8147	3 (300)		23.0	
8013	1 (0)	投与 90 日目	0	-	8100	1 (0)	投与 91 日目	0	-
8014	1 (0)		0		8101	1 (0)		0	
8015	1 (0)		0		8102	1 (0)		0	
8040	2 (100)		1.39	2.17 ± 0.74	8127	2 (100)		4.55	3.88 ± 0.63
8041	2 (100)		2.85		8128	2 (100)		3.31	
8042	2 (100)		2.28		8129	2 (100)		3.77	
8067	3 (300)		8.02	6.90 ± 1.15	8154	3 (300)		11.5	11.65 ± 2.18
8068	3 (300)		6.95		8155	3 (300)		13.9	
8069	3 (300)		5.72		8156	3 (300)		9.55	

雄					雌				
動物番号	Group（投与量 mg/kg）	採取日	網膜内ビガバトリン濃度(µg/g)		動物番号	Group（投与量 mg/kg）	採取日	網膜内ビガバトリン濃度（µg/g）	
				平均 ± SD					平均 ± SD
8022	1 (0)	回復 29 日目	0	-	8109	1 (0)	回復 30 日目	0	-
8023	1 (0)		0		8110	1 (0)		0	
8024	1 (0)		0		8111	1 (0)		0	
8049	2 (100)		0	-	8136	2 (100)		0	-
8050	2 (100)		0		8137	2 (100)		0	
8051	2 (100)	回復 29 日目	0		8138	2 (100)	回復 30 日目	0	
8076	3 (300)		0	-	8163	3 (300)		0	-
8077	3 (300)		0		8164	3 (300)		0	
8078	3 (300)		0		8165	3 (300)		0	

追記：網膜中のビガバトリン濃度はおおむね用量相関的で、300 mg/kg/日群では雌のほうが雄よりも濃度が高かった。

表 2.6.5.8-2 ビガバトリンを雄ラット及びイヌに反復経口投与したときの CSF 中ビガバトリン濃度

報告書番号	I-[redacted]-0007-D, I-[redacted]-0009-D
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.3-7], [Module 4.2.2.3-8]
被験物質	ビガバトリン
動物種	ラット
系統	Sprague-Dawley
性別（雄/雌）／総動物数	雄／128
方法	ラットにビガバトリンを 0、50、100、300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 16 週間反復経口投与し、CSF 試料中のビガバトリン濃度を測定した。

投与量（mg/kg/日）	ビガバトリン濃度（nmol/g）、平均 ± SD						
	2 週間（N）		4 週間（N）		16 週間（N）		
	2 時間	24 時間	2 時間	24 時間	30 分	2 時間	24 時間
0	ND（<0.5）	ND（<0.2）	ND（<0.2）	ND（<0.1）	ND（<0.2）	ND (0.02, 0.2)	1.2 ± 1.3（3）
50	4.75 ± 2.27（3）	0.39 ± 0.16（3）	3.42 ± 1.63（3）	ND（<0.1）	7.1 ± 5.0（6）	1.4 ± 2.4（3）	ND(<0.1), 0.14 (2)
100	8.53 ± 4.07（3）	0.43 ± 0.08（3）	6.30 ± 2.24（3）	0.17 ± 0.17（3）	28.9 ± 10.3（3）	6.3 ± 8.7（4）	1.0 ± 1.40（3）
300	16.95 ± 4.39（3）	3.84 ± 1.46（3）	20.54 ± 9.41（3）	1.82 ± 1.27（3）	21.3 ± 12.8（4）	30.2 ± 18.9（3）	0.6 ± 0.8（6）

追記：ラットにおいて、CSF 中のビガバトリン濃度が試験 2 週目から 16 週目までの間で上昇することはなかった。このことから、ラットにビガバトリンを反復経口投与したとき、CSF 中ビガバトリン濃度は 2 週間以内に定常状態に達することが確認された。

2 週間及び 4 週間のデータは I-[redacted]-0007-D、16 週間のデータは I-[redacted]-0009-D の報告書を引用。

ND：検出下限以下

表 2.6.5.8-3 ラット、イヌーその他の分布試験

報告書番号	I-[redacted]-0007-D, I-[redacted]-0009-D
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.3-7], [Module 4.2.2.3-8]
被験物質	ビガバトリン
動物種	イヌ
系統	Beagle
性別（雄/雌）／総動物数	雄／28
方法	イヌにビガバトリンを 0、50、100、200　mg/kg の用量で 1 日 1 回 16 週間反復経口投与し、2、4 及び 16 週間における CSF 試料中のビガバトリン濃度を測定した。

投与量（mg/kg/日）	ビガバトリン濃度（nmol/g）、平均 ± SD						
	2 週間（N）		4 週間（N）		16 週間（N）		
	2 時間	24 時間	2 時間	24 時間	30 分	2 時間	24 時間
0	ND（<0.1）	ND（<0.1）	ND（<0.1、試料無）	ND（<0.1）	NA	ND (<0.1)	ND (<0.1)
50	74 ± 9.3（4）	29 ± 8（4）	66 ± 17（4）	13 ± 10（4）	29.4, 92.6（2）	76.1 ± 6.2（3）	12.5 ± 11.5（3）
100	147 ± 75（4）	94 ± 19（4）	165 ± 94（4）	91 ± 5（3）	154, 190（2）	203, 343（2）	92.8 ± 57.7（3）
200	393 ± 120（4）	386 ± 203（4）	209 ± 74（4）	372 ± 288（4）	331, 2204（2）	380 ± 95（3）	204 ± 56（3）

追記：イヌにおいて、CSF 中のビガバトリン濃度が試験 2 週目から 16 週目までの間で上昇することはなかった。
2 週間及び 4 週間のデータは I-[redacted]-0007-D、16 週間のデータは I-[redacted]-0009-D の報告書を引用。
ND：検出下限以下
NA：該当せず

9　薬物動態試験－累積排泄

表 2.6.5.9-1 ラット－累積排泄

報告書番号	I-[redacted]-0003-D	
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.3-1]	
被験物質	^{14}C-ビガバトリン	
動物種	Sprague-Dawley ラット	Long-Evans ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3	雄／3
給餌	絶食	絶食
溶媒／投与形態	蒸留水／水溶液	蒸留水／水溶液
投与方法	経口投与	経口投与
投与量 (mg/kg)	60	60
測定対象物質	^{14}C	^{14}C
定量法	LSC	LSC

排泄経路 （投与量に対する%として表示）	採取時間（h）	尿（SD）	糞（SD）	尿（LE）	糞（LE）
	0-6	75.5 ± 5.2	ND	42.7 ± 23.1	ND
	0-12	91.2 ± 1.6	ND	83.8 ± 0.9	ND
	0-18	93.5 ± 1.3	ND	89.0 ± 7.8	ND
	0-24	94.2 ± 1.0	2.02 ± 0.94	89.5 ± 8.1	2.40 ± 0.64
	0-36	ND	ND	ND	2.65 ± 0.62
	0-48	ND	ND	ND	2.74 ± 0.57
	0-72	95.1 ± 0.4	2.29 ± 0.99	90.4 ± 8.2	2.79 ± 0.56
屍体	72	0.156 ± 0.077		0.761 ± 0.128	
ケージ洗浄液	72	NC		NC	
合計	98.0 ± 0.8			94.1 ± 8.8	

追記：Sprague-Dawley ラットに ^{14}C-ビガバトリンを経口投与した時、最初の 24 時間で平均して放射能の 94%が尿中に排泄され、2%が糞中に排泄された。72 時間の試料採取期間終了までに、投与した放射能の 97%が排泄された。これに対応して、投与 72 時間後におけるラットの屍体中での残存放射能は投与量の 0.3%未満であった。

ND：測定せず

NC：計算せず

表 2.6.5.9-2 ラットー累積排泄

報告書番号	I-[redacted]-0005-D
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.2-1]
被験物質	^{14}C-ビガバトリン
動物種	Sprague-Dawley ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／4
給餌	絶食
溶媒／投与形態	蒸留水／水溶液
投与方法	静脈内及び経口投与
投与量 (mg/kg)	50、300
測定対象物質	^{14}C、ビガバトリン
定量法	HPLC、LSC

投与量に対する総放射能量排泄率（%）（0-120 時間）（平均 ± SD）					
排泄経路		尿	糞	ケージ洗浄液	合計
経口投与	50 mg/kg	86.6 ± 3.5	3.67 ± 0.51	0.30 ± 0.01	90.5 ± 3.5
	300 mg/kg	87.9 ± 2.5	4.34 ± 0.86	0.34 ± 0.28	92.6 ± 2.2
静脈内投与	50 mg/kg	93.1 ± 2.0	1.05 ± 0.33	0.29 ± 0.29	94.4 ± 2.4
	300 mg/kg	95.1 ± 5.6	0.96 ± 0.21	0.21 ± 0.24	96.3 ± 5.6

追記：静脈内投与及び経口投与した時の尿中放射能回収率に基づいて算出した吸収率は 50 mg/kg では 93.0%、300 mg/kg では 92.4%であった。

		^{14}C 排泄率（%）（平均 ± SD）						ビガバトリン排泄率（%）（平均 ± SD）		
採尿時間(h)		0-12	-24	-48	-72	-96	-120	0-12	-24	-48
経口投与	50 mg/kg	80.2 ± 7.7	83.9 ± 5.0	85.1 ± 4.3	85.8 ± 4.0	86.3 ± 3.6	86.6 ± 3.5	86.7 ± 16.3 (N=3)	89.0 ± 15.5 (N=3)	89.7 ± 15.5 (N=3)
	300 mg/kg	83.4 ± 4.2	86.1 ± 3.3	87.3 ± 2.6	87.6 ± 2.7	87.7 ± 2.7	87.9 ± 2.8	82.9 ± 8.1	84.1 ± 7.3	86.0 ± 7.0
静脈内投与	50 mg/kg	86.3 ± 6.2	88.2 ± 5.1	90.3 ± 3.0	91.4 ± 2.5	92.7 ± 1.9	93.1 ± 2.0	91.3 ± 11.8	92.2 ± 11.7	93.3 ± 10.6
	300 mg/kg	88.9 ± 7.2	91.8 ± 6.2	93.5 ± 5.6	94.7 ± 5.4	95.0 ± 5.5	95.1 ± 5.6	84.1 ± 7.6	86.7 ± 7.5	88.1 ± 7.5

表 2.6.5.9-3 イヌ－累積排泄

報告書番号	I-[redacted]-0004-D
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.2-2]
被験物質	^{14}C-ビガバトリン
動物種	イヌ
性別（雄/雌）／動物数	雄／4
給餌	絶食
溶媒／投与形態	蒸留水／水溶液
投与方法	経口投与、静脈内投与
投与量 (mg/kg)	50、300
測定対象物質	^{14}C、ビガバトリン
定量法	HPLC、LSC

投与量に対する総放射能量排泄率（%）（0-120 時間）（平均 ± SD）					
排泄経路		尿（0-120 h）	糞（0-120 h）	ケージ洗浄液	合計
経口投与	50 mg/kg	82.9 ± 4.3	7.01 ± 3.98	0.60 ± 0.42	90.5 ± 2.7
	300 mg/kg	87.3 ± 3.7	5.72 ± 2.40	0.41 ± 0.27	93.4 ± 1.5
静脈内投与	50 mg/kg	86.5 ± 2.2	3.91 ± 1.30	0.76 ± 0.31	91.2 ± 1.3
	300 mg/kg	86.6 ± 1.9	4.15 ± 2.45	0.75 ± 0.43	91.5 ± 1.15

		累積尿中排泄率（%）（平均 ± SD）											
		^{14}C-総放射能						ビガバトリン					
採尿時間(h)		0-12	-24	-48	-72	-96	-120	0-12	-24	-48	-72	-96	-120
経口投与	50 mg/kg	60.5 ± 8.7	77.4 ± 5.1	81.8 ± 4.4	82.4 ± 4.2	82.8 ± 4.2	82.9 ± 4.3	57.4 ± 5.5	66.4 ± 7.6	67.6 ± 7.7	67.6 ± 7.7	67.6 ± 7.7	67.6 ± 7.7
	300 mg/kg	67.8 ± 5.4	78.5 ± 4.5	85.0 ± 4.5	86.7 ± 3.8	87.1 ± 3.8	87.3 ± 3.7	74.6 ± 4.5	83.0 ± 6.4	85.0 ± 6.7	85.3 ± 6.7	85.4 ± 6.7	85.4 ± 6.7
静脈内投与	50 mg/kg	59.2 ± 33.0	82.1 ± 4.0	85.2 ± 2.6	85.9 ± 2.4	86.2 ± 2.3	86.5 ± 2.2	53.5 ± 29.6	71.4 ± 4.0	72.5 ± 4.0	72.5 ± 4.0	72.5 ± 4.0	72.5 ± 4.0
	300 mg/kg	59.3 ± 17.0	78.5 ± 2.0	84.3 ± 2.0	85.9 ± 1.7	86.4 ± 1.8	86.6 ± 1.9	60.2 ± 21.9	75.2 ± 8.9	77.2 ± 9.5	77.6 ± 9.3	77.8 ± 9.3	77.8 ± 9.3

表 2.6.5.9-4 サルー累積排泄

報告書番号	I-[redacted]-0001-D
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.2-4]
被験物質	ビガバトリン
動物種	サル
性別（雄/雌）／動物数	雄／4
給餌	絶食
溶媒／投与形態	蒸留水／水溶液
投与方法	経口投与
投与量 (mg/kg)	50、260
試料	尿
測定対象物質	ビガバトリン
定量法	HPLC

尿中ビガバトリン排泄率			
投与量 (mg/kg)	採尿時間 (h)		尿中排泄率（%）（平均 ± SD）
50	12		14.9 ± 4.6
	24		17.5 ± 5.0
	48		19.2 ± 5.8
	72		19.6 ± 6.2
260	12		9.36 ± 3.36
	24		11.5 ± 3.5
	48		13.6 ± 3.7
	72		14.9 ± 3.2
PK パラメータ（平均 ± SD）			
投与量 (mg/kg)	半減期 $T_{1/2}$,α(h)	半減期 $T_{1/2}$,β(h)	腎クリアランス(0-24h)(L/h/kg)
50	0.918 ± 0.195	7.01 ± 3.14	0.154 ± 0.025
260	1.27 ± 0.21	12.4 ± 7.0	0.155 ± 0.046

表 2.6.5.9-5 サルー累積排泄

報告書番号	I-[redacted]-0003-D
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.2-3]
被験物質	^{14}C-ビガバトリン
動物種	サル
性別（雄/雌）／動物数	雄／4
給餌	絶食
溶媒／投与形態	蒸留水又は 0.45%生理食塩液／水溶液
投与方法	経口投与、静脈内投与
投与量 (mg/kg)	50、300
測定対象物質	^{14}C、ビガバトリン
定量法	HPLC、LSC

投与量に対する総放射能量排泄率（%）（0-120 時間）（平均 ± SD）				
排泄経路		尿（0-120 h）	糞（0-120 h）	合計
経口投与	50 mg/kg	40.3 ± 3.0	50.2 ± 4.9	90.5 ± 2.2
	300 mg/kg	23.2 ± 6.3	70.4 ± 3.90[a]	90.6 ± 2.0[a]
静脈内投与	50 mg/kg	92.9 ± 1.1	0.7 ± 0.4	93.6 ± 1.3
	300 mg/kg	94.3 ± 1.3	0.9 ± 0.7	95.2 ± 0.7

a ：N=3

		累積尿中排泄率（%）（平均 ± SD）									
		^{14}C-総放射能						ビガバトリン			
採尿時間 (h)		0-12	-24	-48	-72	-96	-120	0-12	-24	-48	-72
経口投与	50 mg/kg	25.1 ± 3.0	31.2 ± 2.9	37.0 ± 3.1	39.2 ± 3.5	40.0 ± 3.6	40.3 ± 3.6	22.1 ± 2.3	26.1 ± 3.5	28.4 ± 4.2	29.4 ± 4.5
	300 mg/kg	11.3 ± 4.0	14.8 ± 3.4	18.8 ± 3.2	21.1 ± 4.2	22.3 ± 5.2	23.2 ± 6.3	9.4 ± 4.4	11.7 ± 4.4	13.7 ± 4.4	14.9 ± 5.0
静脈内投与	50 mg/kg	74.6 ± 15.4	87.9 ± 4.1	91.4 ± 1.9	92.4 ± 1.5	92.6 ± 1.3	92.9 ± 1.1	67.2 ± 10.8	78.4 ± 6.0	81.5 ± 6.4	82.3 ± 6.3
	300 mg/kg	80.8 ± 4.6	89.9 ± 2.0	93.0 ± 1.1	93.8 ± 1.4	94.2 ± 1.3	94.3 ± 1.3	78.1 ± 4.1	86.5 ± 3.1	89.1 ± 3.0	89.8 ± 3.3

10　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害

表 2.6.5.10 ラット－薬物代謝酵素の誘導/阻害

報告書番号	C-[redacted]-0004-D
CTD における記載箇所	[Module 4.2.2.4-1]
被験物質	MDL 71754-44 (vinyl GABA)
動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／6
給餌	摂餌
溶媒／投与形態	0.5%メチルセルロース
投与方法	経口投与
投与量 (mg/kg)	0、30、100、300
投与期間	1 日 1 回 4 日間
試料	肝ミクロソーム
測定対象物質	CYP 含量、代謝酵素活性、ミクロソームたん白量

Exp.1	コントロール	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg
相対肝臓重量 (g)	4.07 ± 0.27	4.08 ± 0.25	3.99 ± 0.26	4.01 ± 0.35
ミクロソームたん白量 (mg/g liver)	27.40 ± 1.18	28.30 ± 3.10	27.93 ± 3.41	27.81 ± 1.60
チトクロム P-450 (nmol/mg protein)	1.05 ± 0.06	0.83 ± 0.1*	0.85 ± 0.09*	0.76 ± 0.08*
エチルモルヒネ N-脱メチル化活性 (nmol/min/mg protein)	9.04 ± 1.61	7.94 ± 1.87	8.75 ± 2.75	5.79 ± 0.82*
アニリン水酸化活性 (nmol/h/mg protein)	22.37 ± 4.99	18.24 ± 3.39	20.19 ± 6.55	16.09 ± 2.94*

Exp. 2	コントロール	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg
相対肝重量 (g)	4.40 ± 0.3	4.46 ± 0.3	4.50 ± 0.25	3.97 ± 0.31*
ミクロソームたん白量 (mg/g liver)	31.88 ± 1.62	31.78 ± 2.28	33.22 ± 2.64	28.32 ± 6.52
チトクロム P-450 (nmol/mg protein)	0.78 ± 0.07	0.79 ± 0.06	0.82 ± 0.06	0.85 ± 0.12
エチルモルヒネ N-脱メチル化活性 (nmol/min/mg protein)	6.76 ± 1.03	6.76 ± 0.92	6.79 ± 1.38	7.60 ± 2.03
アニリン水酸化活性 (nmol/h/mg protein)	12.41 ± 1.39	13.46 ± 1.62	15.49 ± 1.91*	17.69 ± 3.29*
Exp. 3	コントロール	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg
相対肝臓重量 (g)	4.58 ± 0.17	4.58 ± 0.23	4.41 ± 0.26	4.02 ± 0.29*
ミクロソームたん白量 (mg/g liver)	29.83 ± 2.27	30.79 ± 1.97	33.23 ± 2.20*	29.01 ± 2.56
チトクロム P-450 (nmol/mg protein)	0.90 ± 0.13	0.84 ± 0.08	0.75 ± 0.09*	0.77 ± 0.08*
エチルモルヒネ N-脱メチル化活性 (nmol/min/mg protein)	13.71 ± 3.25	12.66 ± 2.17	11.07 ± 2.51	13.03 ± 2.55
アニリン水酸化活性 (nmol/h/mg protein)	27.02 ± 3.22	26.40 ± 3.46	20.85 ± 5.33*	19.78 ± 2.02*

追記 : 同一プロトコールの実験を 3 回実施した。100、300 mg/kg 投与群において肝重量あるいは薬物代謝酵素活性のわずかな減少が認められ、Exp.2 の 100 及び 300 mg/kg 投与時のアニリン水酸化活性が増加したが、全体としては薬物代謝酵素系への誘導効果は認められなかった。

N=6、*p≤0.05

11　薬物動態試験－その他

表 2.6.5.11-1 幼若ラット－反復投与後の吸収

幼若ラット 4 週間眼毒性試験（Study DSE 2003-0135）からのトキシコキネティクス

報告書番号	DSE [redacted]-0135
CTD における記載箇所	[Module 4.2.3.5.4-2]
被験物質	ビガバトリン
動物種	Sprague-Dawley ラット（幼若）
性別（雄/雌）／動物数	（雄 3、雌 3／用量×3 群）
採取時点	29 日目：1、2、4 及び 24 時間後
給餌	摂餌
溶媒／投与形態	注射用水／水溶液
投与方法	経口投与（1 日 1 回 4 週間） 30 mg/kg を 10 日間投与後に 30、50 又は 100 mg/kg を 18 日間投与
投与量 (mg/kg/日)	30、50、100（最終投与時）
試料	血漿
測定対象物質	ビガバトリン
定量法	LC-MS/MS

【PK パラメータ】						
性	用量[a] （mg/kg/日）	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	C_t (µg/mL)	t (h)	$AUC_{(0-t)}$ (µg.h/mL)
雌	30	16.3	1	0.037	24	67.7
	50	24.2	1	0.014	24	93.8
	100	54.5	1	0.171	24	201
雄	30	17.0	1	0.032	24	56.2
	50	22.4	1	0.059	24	90.5
	100	55.7	1	0.065	24	230

追記：C_{max} 及び AUC ともに 30 から 100 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増加し、いずれの用量においても雌雄差は見られなかった。

a 最終投与時の用量

表 2.6.5.11-2 幼若ラット－反復投与後の吸収

幼若ラット 9 週間毒性試験からの血漿中ビガバトリン濃度

報告書番号	Neurotoxicology 32(2011)963-974
CTD における記載箇所	[Module 4.3-41]
被験物質	ビガバトリン
動物種	Sprague-Dawley ラット
性別（雄/雌）／動物数	新生児（雄／2～3、雌／2～3／用量×4 群）
採取時点	生後 17 及び 65 日目：1、2、4、6、8、24 時間後
給餌	摂餌
溶媒／投与形態	脱イオン水／水溶液
投与方法	経口投与（1 日 1 回生後 4 日目から 65 日目まで）
投与量 (mg/kg/日)	5、15、50
試料	血漿
測定対象物質	ビガバトリン
定量法	LC-MS/MS

【PK パラメータ】					
用量 （mg/kg/日）	生後日数 （日）	性	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24} (µg·h/mL)	AUC_{0-inf} (µg･h/mL)
5	17	雄	2.88	7.97	8.18
		雌	3.55	8.88	9.40
	65	雄	2.95	5.50	6.45
		雌	3.22	5.35	5.58
15	17	雄	10.7	25.9	28.3
		雌	8.27	23.5	25.0
	65	雄	10.4	16.4	17.3
		雌	7.44	13.1	13.6
50	17	雄	35.2	108	125
		雌	31.0	88.8	111
	65	雄	27.2	81.9	89.8
		雌	21.6	42.4	49.5

表 2.6.5.11-3 幼若イヌ－反復投与後の吸収

幼若イヌ 91 日間毒性試験からの血漿中ビガバトリン濃度

報告書番号	[redacted]
CTD における記載箇所	[Module 4.2.3.5.4-7]
被験物質	ビガバトリン
動物種	Beagle イヌ
性別（雄/雌）／動物数	新生児（雄／1～2、雌／2～3／用量×3 群）
採取時点	投与 1 日目：投与前、0.5、1、2、4、8、12、24 時間後 投与 42 及び 91 日目：0.5、1、2、4、8、12、24 時間後
給餌	摂餌
溶媒／投与形態	注射用水／水溶液
投与方法	強制経口投与（1 日 1 回生後 22 日目から 112 日目まで）
投与量 (mg/kg/日)	30、100
試料	血漿
測定対象物質	ビガバトリン
定量法	LC-MS/MS

用量 （mg/kg/日）	投与日数 （日）	生後日数 （日）	N	性	Tmax (h)	Cmax (µg/mL)	AUC0-24 (µg·h/mL)
30	1	22	2	雄	1.3	18.8	94.0
			2	雌	0.5	21.5	58.9
	42	63	2	雄	0.5	35.2	70.7
			2	雌	0.5	30.6	68.9
	91	112	2	雄	0.5	36.6	94.1
			2	雌	0.5	45.1	96.3
100	1	22	1	雄	0.5	116	320
			2	雌	0.5	74.6[a]	248[a]
	42	63	1	雄	0.5	116	224
			3	雌	0.7	112	220
	91	112	1	雄	0.5	124	269
			3	雌	0.7	119	288

a N=1