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

2.6.6 毒性試験の概要文

Total number of pages: 70

目　　次

略号と用語の定義 9

1　まとめ 10

1.1　単回投与毒性試験 14

1.2　反復投与毒性試験 14

1.3　遺伝毒性試験 14

1.4　がん原性試験 14

1.5　生殖発生毒性試験 14

1.6　新生児を用いた試験 14

1.7　その他の毒性試験 15

2　単回投与毒性試験 16

2.1　マウス 16

2.2　ラット 17

2.3　非げっ歯類 17

3　反復投与毒性試験 19

3.1　重要な試験以外の試験 19

3.1.1　ラット 2 週間経口投与毒性試験 19

3.1.2　イヌ 2 週間経口投与毒性試験 20

3.2　重要な試験 20

3.2.1　ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験 20

3.2.2 ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験（3 又は 6 ヵ月間の回復性試験を含む） 21
3.2.3 イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験 23
3.2.4 イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験（4 又は 6 ヵ月間の回復性試験を含む） 24
3.2.5 サル 1 ヵ月間経口投与毒性試験 25
3.2.6 サル 6 年間経口投与毒性試験 26

4 遺伝毒性試験 28

4.1 *In vitro* 試験 28
4.1.1 ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験 28
4.1.2 大腸菌を用いる復帰突然変異試験 28
4.1.3 ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験 28
4.1.4 その他の試験 28
4.1.4.1 酵母菌を用いる遺伝子変換試験 28
4.1.4.2 酵母菌を用いる点突然変異試験 29
4.1.4.3 CHO 細胞を用いる前進突然変異試験 29

4.2 *In vivo* 試験 29
4.2.1 マウスを用いる小核試験 29

5 がん原性試験 30

5.1 マウス 1 ヵ月間経口投与量設定試験 30
5.2 マウス 18 ヵ月間経口投与がん原性試験 31
5.3 ラット 2 年間経口投与がん原性試験 32

6 生殖発生毒性試験 33

6.1 重要な試験以外の試験 33
6.1.1 ラットの胚･胎児発生に関する用量設定試験 33
6.2 重要な試験 33
6.2.1 雄ラットの授胎能に関する試験 33

6.2.2 雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ... 34
6.2.3 ラットの胚･胎児発生に関する試験（帝王切開） ... 34
6.2.4 ラットの胚･胎児発生に関する試験（自然分娩） ... 35
6.2.5 ウサギの胚･胎児発生に関する試験 ... 36
6.2.6 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 ... 37
6.3 新生児を用いた試験 ... 38
6.3.1 幼若ラットの 2 週間経口投与量設定試験 ... 38
6.3.2 幼若ラットの 4 週間経口投与眼毒性試験 ... 39
6.3.3 幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験 ... 40
6.3.4 幼若ラットの 9 週間経口投与脳毒性試験 ... 42
6.3.5 幼若ラットの経口投与脳毒性試験 ... 42
6.3.6 幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験 ... 45
7 局所刺激性試験 ... 46
8 その他の毒性試験 ... 47
8.1 依存性試験 ... 47
8.1.1 ラットの身体依存性試験 ... 47
8.1.2 アカゲザルの自己投与精神依存性試験 ... 47
8.1.3 アカゲザルの退薬症候抑制効果の検討試験 ... 48
8.2 脳への影響 ... 48
8.2.1 ラット 6 ヵ月間経口投与による脳空胞の電子顕微鏡観察 ... 48
8.2.2 イヌ 12 週間経口投与による脳の経時的病理組織学的検査及び MRI 検査 ... 49
8.2.3 ラット、イヌ、サル反復投与試験で得られた脳組織の免疫組織化学的検査 ... 49
8.2.4 イヌ 12 週間経口投与による体性感覚、脳幹聴覚及び視覚誘発電位への影響の検討 ... 49
8.2.5 イヌ 12 週間経口投与による閃光誘発電位及び網膜電図への影響の検討 ... 50
8.2.6 イヌ 15 週間経口投与による体性感覚及び視覚誘発電位への影響の検討並びに脳の病理組織学的検査 ... 50

8.2.7 イヌ 7 週間経口投与による電気生理学的変化と病理組織学的所見及び MRI 検査値との関連 51

8.3 眼毒性の評価 51

8.3.1 3 ヵ月間経口投与によるアルビノラットと有色ラットの網膜への影響の比較 51

8.3.2 ラット 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験 52

8.3.3 3 ヵ月間経口投与によるアルビノラットと有色ラットの光照射による眼毒性試験 55

8.3.4 有色ラット 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験 56

8.3.5 単回～3 ヵ月間経口投与によるピロカルピン誘発てんかんラットにおける眼毒性試験 57

8.3.6 有色ラット 6 週間経口投与による眼毒性試験（光照射及びタウリン添加による影響の検討） 58

8.4 エナンチオマーの毒性評価 59

8.4.1 エナンチオマーのラット 3 ヵ月間経口投与による脳及び眼への影響の検討 59

8.4.2 エナンチオマーのラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験 60

8.5 ピリドキシンの毒性評価 60

8.5.1 ビガバトリンの毒性に及ぼすピリドキシンの影響 61

8.6 不純物の毒性 61

9 考察及び結論 62

10 図表 68

参 考 文 献 69

表　目　次

表 1 - 毒性試験一覧表 11
表 2 - ラット 2 週間経口投与毒性試験 19
表 3 - ラット 2 週間経口投与毒性試験 20
表 4 - イヌ 2 週間経口投与毒性試験 20
表 5 - ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験 21
表 6 - ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験 21
表 7 - イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験 23
表 8 - イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験 24
表 9 - サル 1 ヵ月間経口投与毒性試験 25
表 10 - サル 6 年間経口投与毒性試験 26
表 11 - マウス 1 ヵ月間経口投与量設定試験 30
表 12 - マウス 18 ヵ月間経口投与がん原性試験 31
表 13 - ラット 2 年間経口投与がん原性試験 32
表 14 - ラットの胚･胎児発生に関する用量設定試験 33
表 15 - 雄ラットの授胎能に関する試験 33
表 16 - 雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 34
表 17 - ラットの胚･胎児発生に関する試験（帝王切開） 35
表 18 - ラットの胚･胎児発生に関する試験（自然分娩） 35
表 19 - ウサギの胚･胎児発生に関する試験 36
表 20 - 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 37
表 21 - 幼若ラットの 2 週間経口投与量設定試験 38
表 22 - 眼球の病理組織学的検査所見 38
表 23 - 幼若ラットの 4 週間経口投与眼毒性試験 39

表 24 - 幼若ラットの 4 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 40
表 25 - 幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験 40
表 26 - 幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験における血漿中ビガバトリン濃度(1) 41
表 27 - 幼若ラットの 9 週間経口投与脳毒性試験 42
表 28 - 幼若ラットの経口投与脳毒性試験 43
表 29 - 主要な変化のまとめ 44
表 30 - 幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験 45
表 31 - 3 ヵ月間経口投与によるアルビノラットと有色ラットの網膜への影響の比較 51
表 32 - 網膜変性の発生頻度 52
表 33 - ラット 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験 53
表 34 - 眼科的検査で見られた主な所見 53
表 35 - 眼の病理組織学的検査所見 54
表 36 - ラット 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験における網膜中ビガバトリン濃度 54
表 37 - 3 ヵ月間経口投与によるアルビノラットと有色ラットの光照射による眼毒性試験 55
表 38 - 有色ラット 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験 56
表 39 - 単回～3 ヵ月間経口投与によるピロカルピン誘発てんかんラットにおける眼毒性試験 57
表 40 - 有色ラット 6 週間経口投与による眼毒性試験 58
表 41 - エナンチオマーのラット 3 ヵ月間経口投与による脳及び眼への影響の検討 59
表 42 - エナンチオマーのラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験 60
表 43 - ビガバトリンの毒性に及ぼすピリドキシンの影響 61
表 44 - 動物の曝露量とヒトの曝露量の比較 66

図　目　次

図 1 - ビガバトリンのビーグル犬体性感覚誘発電位への影響..... 50

略号と用語の定義

略号	英名	和名
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与直後から 24 時間後までの血漿中濃度ー時間曲線下面積
BAEP	brainstem auditory evoked potentials	脳幹聴覚誘発電位
BID	bis in die	1 日 2 回
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスターの卵巣
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
ERG	electroretinogram	網膜電図
FEP	flash-evoked potentials	閃光誘発電位
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価法
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GABA-T	γ-aminobutyric acid transaminase	γ-アミノ酪酸アミノ基転移酵素
GAD	glutamate decarboxylase	グルタミン酸脱炭酸酵素
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
LD_{50}	lethal dose 50%	半数致死量
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction	逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応法
SEP	somatosensory evoked potentials	体性感覚誘発電位
SD	Sprague-Dawley	ラット系統名
6-TG	6-thioguanine	6-チオグアニン
VEP	visual evoked potentials	視覚誘発電位

1　まとめ

2009 年米国で点頭てんかんと難治性複雑部分てんかんの治療薬として承認されたビガバトリン（開発コード：MDL 71, 754、gamma-vinyl-GABA、化学名：(±)-4-aminohex-5-enoic acid）の日本での承認申請に際し、その安全性を評価するために、マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた最長 12 ヵ月間経口投与毒性試験、サルを用いた最長 6 年間経口投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、ラット及びイヌの新生児を用いた経口投与毒性試験、ラット及びサルを用いた依存性試験に加え、脳への影響の検討試験、眼毒性試験及びエナンチオマーの反復投与毒性試験などを実施した。なお、非げっ歯類の急性毒性は、イヌを用いた 2 週間経口投与試験及びサルを用いた 1 ヵ月間経口投与試験の初回投与又は投与初期の観察結果に基づいて評価した。また、トキシコキネティクス（TK）はラット、イヌ及びサルを用いた試験において評価した。

投与経路は主として臨床適用経路である経口投与とした。げっ歯類、サル及びウサギにおける経口投与毒性試験では、蒸留水、脱イオン水、超純水、注射用水又は滅菌水を溶媒として強制経口投与したほか、げっ歯類の試験では混餌による投与も行った。また、イヌを用いた試験では、ゼラチンカプセルに充填して経口投与した。

重要な試験は米国、英国、仏国又は日本の GLP 基準に従って実施した。重要な試験以外についても、GLP 基準に従って実施又は施設 SOP を遵守する試験施設において GLP 適用外試験として実施した。

実施したビガバトリンの毒性試験の一覧を表 1 に示す。

表 1 - 毒性試験一覧表

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	GLP	資料番号 [Module]
単回投与毒性	マウス/CD-1(ICR)	経口	単回	適	参[4.2.3.1-1]
	マウス/CD-1(ICR)	経口	単回	不適	参[4.2.3.1-2]
		腹腔内	単回		
	マウス/CD-1(ICR)	腹腔内	単回	適	参[4.2.3.1-3]
	マウス/CD-1(ICR)	腹腔内	単回	不適	参[4.2.3.1-4]
	ラット/CD(SD)	経口	単回	適	参[4.2.3.1-1]
	ラット/CD(SD)	経口	単回	不適	参[4.2.3.1-2]
		腹腔内	単回		
反復投与毒性	ラット/CD(SD)	経口	2 週間	不適	参[4.2.3.2-1]
	ラット/CD(SD)	経口	2 週間	不適	参[4.2.3.2-2]
	ラット/CD(SD)	経口	3 ヵ月間 同：病理組織学的再評価	不適 不適	参[4.2.3.2-3] 参[4.2.3.2-4]
	ラット/CD(SD)	経口 （混餌）	12 ヵ月間 （回復：3 又は 6 ヵ月間）	適	[4.2.3.2-5]
	イヌ/ビーグル	経口	2 週間	不適	参[4.2.3.2-6]
	イヌ/ビーグル	経口	3 ヵ月間 同：病理組織学的再評価	不適 不適	参[4.2.3.2-7] 参[4.2.3.2-8]
	イヌ/ビーグル	経口	12 ヵ月間 同：回復（4 又は 6 ヵ月間） 同：病理組織学的再評価	適 適 不適	[4.2.3.2-9] [4.2.3.2-10] 参[4.2.3.2-11]
	サル/カニクイ	経口	1 ヵ月間	適	参[4.2.3.2-12]
	サル/カニクイ	経口	6 年間 同：3 ヵ月間投与後評価 同：6 ヵ月間投与後評価 同：16 ヵ月間投与後評価 同：18 ヵ月目中間報告 同：18 ヵ月目中間報告（外部コンサルタントによる脳の病理組織学的評価含む） 同：眼の病理組織学的再評価	適 適 適 適 適 適 不適	[4.2.3.2-13] 参[4.2.3.2-14] 参[4.2.3.2-15] 参[4.2.3.2-16] 参[4.2.3.2-17] 参[4.2.3.2-18] 参[4.2.3.2-19]
遺伝毒性 復帰突然変異	ネズミチフス菌	*in vitro*	―	不適 [a]	参[4.2.3.3.1-1]
	大腸菌	*in vitro*	―	適	参[4.2.3.3.1-2]
染色体異常	ラット リンパ球	*in vitro*	―	適	参[4.2.3.3.1-3]
遺伝子変換	酵母菌	*in vitro*	―	不適 [a]	参[4.2.3.3.1-4]
点突然変異	酵母菌	*in vitro*	―	不適 [a]	参[4.2.3.3.1-5]

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	GLP	資料番号 [Module]
前進突然変異	CHO 細胞	*in vitro*	ー	適	参[4.2.3.3.1-6]
in vivo 小核	マウス/CD-1(ICR)	経口	単回	適	参[4.2.3.3.2-1]
がん原性	マウス/CD-1(ICR)	経口（混餌）	1 ヵ月間（用量設定）	適	参[4.2.3.4.1-1]
	マウス/CD-1(ICR)	経口（混餌）	18 ヵ月間 同：統計解析 同：病理組織学的再評価	適 不適 不適	参[4.2.3.4.1-2] 参[4.2.3.4.1-3] 参[4.2.3.4.1-4]
	ラット/Long Evans	経口（混餌）	24 ヵ月間 同：病理組織学的再評価	適 不適	参[4.2.3.4.1-5] 参[4.2.3.4.1-6]
生殖発生毒性	ラット/CD(SD)（雄）	経口（混餌）	交配前 12 週間	適	参[4.2.3.5.1-1]
授/受胎能	ラット/CD(SD)（雌）	経口（混餌）	交配前 2 週～妊娠 7 日	適	参[4.2.3.5.1-2]
胚･胎児発生	ラット/CD(SD)	経口	妊娠 7～16 日	不適	参[4.2.3.5.2-1]
（含用量設定）	ラット/CD(SD)	経口	妊娠 7～16 日（帝王切開）	適	参[4.2.3.5.2-2]
	ラット/CD(SD)	経口	妊娠 7～16 日（自然分娩）	適	参[4.2.3.5.2-3]
	ウサギ/NZW	経口	妊娠 7～19 日	適	参[4.2.3.5.2-4]
出生前後発生	ラット/CD(SD)	経口（混餌）	母動物：妊娠 15 日～分娩後 28 日 出生児：雄：生後 28～90 日、雌：生後 28～90 日	適	参[4.2.3.5.3-1]
新生児を用いた試験	ラット/CD(SD)（4 日齢）	経口	2 週間	適	[4.2.3.5.4-1]
	ラット/CD(SD)（4 日齢）	経口	4 週間	適	[4.2.3.5.4-2]
	ラット/CD(SD)（4 日齢）	経口	9 週間 同：脳の病理組織学的評価	適 不適	[4.2.3.5.4-3] 参[4.2.3.5.4-4]
	ラット/CD(SD)（4 日齢）	経口	3、6、9 週間	適	[4.2.3.5.4-5]
	ラット/CD(SD)（4, 7 又は 14 日齢）	経口	4 日間（4～7 日齢） 8 日間（7～14 日齢） 27 日間（14～30 日齢）	適	[4.2.3.5.4-6]
	イヌ/ビーグル（22 又は 36 日齢）	経口	91 日間（生後 22～112 日） 中間投与Ⅰ（生後 22～35 日） 中間投与Ⅱ（生後 36～49 日）	適	[4.2.3.5.4-7]
その他：依存性 身体依存性	ラット/Jcl:SD	経口（混餌）	4 週間	適	[4.2.3.7.4-1]
薬物自己投与	サル/アカゲザル	静脈内	2 週間以上	適	[4.2.3.7.4-1]
退薬症候抑制効果	サル/アカゲザル	皮下 静脈内	単回投与	不適	参[4.2.3.7.4-2]

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	GLP	資料番号 [Module]
その他：脳への影響	ラット/Cox, SD	経口	6 ヵ月間	不適	参[4.2.3.7.7-1]
	イヌ/ビーグル	経口	12 週間	適	参[4.2.3.7.7-2]
	ラット、イヌ、サル	脳の免疫組織学的検討：ラット（[4.2.3.7.7-11], [4.2.3.2-5]）、イヌ（[4.2.3.7.7-6]）及びサル（[4.2.3.2-18], [4.2.3.2-13]）の反復経口投与毒性試験で得られた脳を使用		不適	参[4.2.3.7.7-3]
	イヌ/ビーグル	経口	12 週間	不適	参[4.2.3.7.7-4]
	イヌ/ビーグル	経口	12 週間	不適	参[4.2.3.7.7-5]
	イヌ/ビーグル（雄）	経口	12 週間	不適 不適	参[4.2.3.7.7-6] 参[4.2.3.7.7-7]
	イヌ/ビーグル	脳 MRI 検査：イヌ 12 週間経口投与による脳の経時的病理組織学的検査（[4.2.3.7.7-2]）で得られた脳を使用		不適	参[4.2.3.7.7-8]
	イヌ/ビーグル（雄）	経口	7 週間 同：脳の病理組織学的及び MRI 検査	不適 不適	参[4.2.3.7.7-9] 参[4.2.3.7.7-10]
その他：眼毒性	ラット/SD（雄）、Lister-Hooded（雄）	経口（混餌）	3 ヵ月間	適	参[4.2.3.7.7-11]
	ラット/CD(SD)IGS	経口	3 ヵ月間	適	[4.2.3.7.7-12]
	ラット/Wistar、Long Evans	経口（飲水）	3 ヵ月間	不適	参[4.2.3.7.7-13]
	ラット/Long Evans	経口（飲水）	3 ヵ月間	不適	参[4.2.3.7.7-14]
	ラット/Wistar	経口（飲水）	単回～3 ヵ月間	不適	参[4.2.3.7.7-15]
	ラット/Long Evans	経口（飲水）	6 週間	適	[4.2.3.7.7-16]
その他：エナンチオマーの毒性	ラット /Crj:CD(SD)BR	経口	3 ヵ月間	不適	参[4.2.3.7.7-17]
	ラット/CD(SD)	経口（混餌）	3 ヵ月間	適	参[4.2.3.7.7-18]
その他：ピリドキシンの影響	ラット/CD(SD)	経口（混餌）	4 ヵ月間	不適	参[4.2.3.7.7-19]

[a]：GLP 試験である旨の記載はないが、品質に問題ない旨の QA 陳述書が添付され、充分な信頼性が担保されたものと考えられる。
参：参考資料

1.1 単回投与毒性試験

単回経口投与による概略致死量はマウス、ラットとも 2500 mg/kg であった。非げっ歯類の反復経口投与試験の初回投与又は投与初期の観察結果から、イヌ、サルとも概略の致死量は 1000 mg/kg を超える用量と考えられた。

1.2 反復投与毒性試験

ラット、イヌ、サルとも摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められ、死亡又は安楽殺例がラットでは 3 ヵ月間投与の 300 mg/kg/日、12 ヵ月間投与の 200 mg/kg/日、イヌの 3 ヵ月間投与の 300 mg/kg/日で認められた。ラットでは痙攣が 3 ヵ月間投与で 300 mg/kg/日、12 ヵ月間投与では 100 mg/kg/日で認められたが、3～4 ヵ月間休薬後には消失した。マウス、ラット及びイヌでは脳白質の空胞化（髄鞘内浮腫）が認められ、ラットでは網膜変性も見られた。反復経口投与試験における無毒性量は、ラット、イヌ及びサルで各々30 mg/kg/日未満（12 ヵ月間投与試験）、50 mg/kg/日（12 ヵ月間投与試験）及び 100 mg/kg/日（6 年間投与試験）と考えられた。

1.3 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験の標準的組み合わせ試験、更に酵母菌又は CHO 細胞を用いる遺伝子突然変異試験の結果はいずれも陰性で、ビガバトリンは遺伝毒性を示さなかった。

1.4 がん原性試験

マウス 18 ヵ月間投与がん原性試験及びラット 24 ヵ月間投与がん原性試験では、いずれも 150 mg/kg/日投与によってもビガバトリンはがん原性を示さなかった。

1.5 生殖発生毒性試験

ラットの授／受胎能試験では、雄の生殖能に及ぼす影響は高用量の 150 mg/kg/日でも認められなかったが、雌では高用量の 150 mg/kg/日で黄体数及び着床数の減少に伴う生存胎児数の減少が見られた。ラットの胚･胎児発生試験では 150 mg/kg/日投与によっても胎児･出生児への影響は見られなかったが、ウサギでは 150 mg/kg/日の用量で催奇形性（口蓋裂）が認められた。ラットの出生前･出生後発生試験においては母動物の生殖能に関する影響は見られなかったが、出生児では 50 mg/kg/日以上で脳の空胞化、100 mg/kg/日以上で黄体数の減少が認められた。

1.6 新生児を用いた試験

幼若ラット（生後 4 日齢）を用いた反復経口投与毒性試験においては、痙攣、体重増加抑制など、成獣とほぼ同様の所見が得られた。また、脳の空胞化は、幼若ラットでは成熟ラットよりも低用量で

認められた。同様に、幼若イヌでも成熟イヌより低用量で脳の空胞化が認められた。網膜障害も幼若ラットでは 50 mg/kg/日の 2 週間投与により認められた。痙攣と体重への影響など全身への影響だけでなく、網膜あるいは脳への影響についても、幼若動物の方が成熟動物より感受性が高い傾向が見られた。一方、ビガバトリンの曝露量については、ラットでは幼若動物の方が成熟動物よりやや高かったが、イヌではむしろ幼若動物の方がやや低い傾向が見られた。

1.7　その他の毒性試験

依存性試験として、ラットを用いた身体依存性試験、サルを用いた薬物自己投与試験及び退薬症候抑制効果の検討を実施した。いずれの試験においてもビガバトリンの依存性を示唆する結果は得られなかった。

マウス、ラット、イヌで認められた脳の空胞化について追加検討した結果、イヌではビガバトリンによる脳内の GABA 濃度の上昇が確認され、脳の空胞化と符合する核磁気共鳴画像法（MRI）の変化、視覚誘発電位及び体性感覚誘発電位の変化が認められた。また、ラット 3 ヵ月間投与毒性試験やマウス 18 ヵ月間投与がん原性試験で網膜変性が認められたことから、網膜への影響について検討した結果、ビガバトリン投与に加えて光照射が網膜変性の発症に関与している可能性が示唆された。この網膜変性に対し、タウリン補助投与による保護作用は認められなかった。更に、エナンチオマーによる毒性発現の検討の結果、ビガバトリンによる毒性は S 体によるものと考えられた。

2　単回投与毒性試験

ビガバトリンの単回投与毒性を、マウス及びラットを用いて、5000 mg/kg までの経口投与及び 3500 mg/kg（マウス）あるいは 3000 mg/kg（ラット）までの腹腔内投与により検討した。また、イヌ及びサルにおける急性毒性を､反復投与試験の初回投与又は投与初期の観察結果に基づいて評価した。

2.1　マウス

参考資料[Module 4.2.3.1-1]

CD-1(ICR)マウス（5 匹/性/群）にビガバトリンを 1000～5000 mg/kg の用量で単回強制経口投与し、投与後 14 日間観察した。2500 mg/kg 以上では抑うつ状態や軟便が見られ、本試験における概略の致死量は雌雄とも 2500 mg/kg であった。体重減少は 2500 mg/kg 以上では 2500 mg/kg 未満よりも大きかった。死亡例の剖検では胃潰瘍、胃腸管内の暗色液状物が認められたが、生存例では異常所見は見られなかった。

参考資料[Module 4.2.3.1-2]

CD-1(ICR)マウス（4 匹/性/群）にビガバトリンを 2500～5000 mg/kg の用量で単回強制経口投与し、投与後 14 日間観察した。2500 mg/kg 以上では抑うつ状態が見られ、本試験における概略の致死量は雄で 3160 mg/kg、雌で 2500 mg/kg であった。死亡例の剖検では腸管内の暗色液状物が認められたが、生存例では異常所見は見られなかった。

参考資料[Module 4.2.3.1-3]

CD-1(ICR)マウス（5 匹/性/群）にビガバトリンを 1000～3500 mg/kg の用量で単回腹腔内投与し、投与後 14 日間観察した。1000 mg/kg 以上で抑うつ状態、3000 mg/kg 以上で痙攣が見られ、本試験における概略の致死量は雌雄とも 2000 mg/kg であった。死亡例の剖検では 2500 mg/kg 以上で胸水が認められたが、生存例では異常所見は見られなかった。

参考資料[Module 4.2.3.1-2]

CD-1(ICR)マウス（4 匹/性/群）にビガバトリンを 1200～3000 mg/kg の用量で単回腹腔内投与し、投与後 14 日間観察した。1200 mg/kg 以上では抑うつ状態が見られ、本試験における概略の致死量は雌雄とも 1200 mg/kg であった。死亡例の剖検では腸管内の暗色液状物が認められたが、生存例では異常所見は見られなかった。

参考資料[Module 4.2.3.1-4]

CD-1(ICR)マウス（雄 10 匹/群）にビガバトリンを 2000～3500 mg/kg の用量で単回腹腔内投与し、投与後 7 日間観察した。本試験における概略の致死量は 2250 mg/kg であった。

2.2 ラット

参考資料[Module 4.2.3.1-1]

CD(SD)ラット（5 匹/性/群）にビガバトリンを 1000～5000 mg/kg の用量で単回強制経口投与し、投与後 14 日間観察した。1000 mg/kg 以上で抑うつ状態、2000 mg/kg 以上では軟便、2500 mg/kg 以上では紅涙、流涙が見られ、本試験における概略の致死量は雌雄とも 2500 mg/kg であった。体重減少は 2500 mg/kg 以上では 2500 mg/kg 未満よりも大きかった。死亡例の剖検では胃腸管内の暗色液状物が認められたが、生存例では異常所見は見られなかった。

参考資料[Module 4.2.3.1-2]

CD(SD)ラット（4 匹/性/群）にビガバトリンを 2500～5000 mg/kg の用量で単回強制経口投与し、投与後 14 日間観察した。2500 mg/kg 以上では抑うつ状態や立毛が見られ、本試験における概略の致死量は雄で 3160 mg/kg、雌で 2500 mg/kg であった。死亡例の剖検では腸管内の暗色液状物が認められたが、生存例では異常所見は見られなかった。

参考資料[Module 4.2.3.1-2]

CD(SD)ラット（4 匹/性/群）にビガバトリンを 1200～3000 mg/kg の用量で単回腹腔内投与し、投与後 14 日間観察した。1200 mg/kg 以上では抑うつ状態や立毛が見られ、本試験における概略の致死量は雌雄とも 1500 mg/kg であった。死亡例の剖検では腸管内の暗色液状物が認められたが、生存例では異常所見は見られなかった。

2.3 非げっ歯類

イヌ 2 週間経口投与毒性 参考資料[Module 4.2.3.2-6]

サル 1 ヵ月間経口投与毒性 参考資料[Module 4.2.3.2-12]

非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施しなかった。そのため、イヌ 2 週間経口投与毒性（3.1.2 項）及びサル 1 ヵ月間経口投与毒性（3.2.5項）における初回投与又は投与初期の観察結果に基づいてビガバトリンの非げっ歯類における急性毒性を評価した。

イヌ 2 週間経口投与毒性（0、100、300、600、1000 mg/kg/日）では、投与 1 日に 1000 mg/kg/日で、2 日に 600 mg/kg/日で嘔吐が認められた。1000 mg/kg/日で死亡例が見られたが、死亡時期が投与 11 又

は 13 日の投与後であったことから、急性毒性による死亡とは判断されなかった。イヌにおける単回経口投与時の急性毒性発現用量は 600 mg/kg、概略の致死量は 1000 mg/kg を超える用量と考えられた。

また、サル 1 ヵ月間経口投与毒性（0、500、750、1000 mg/kg/日）では、投与 2 日以降 500 mg/kg/日以上で軟便や下痢が認められたが、死亡例は見られず、サルにおける単回経口投与時の急性毒性発現用量は 500 mg/kg、概略の致死量は 1000 mg/kg を超える用量と考えられた。

3　反復投与毒性試験

ビガバトリンの反復投与毒性を、ラット及びイヌへの最長 12 ヵ月間経口投与、サルへの最長 6 年間経口投与により評価し、ラット及びイヌにおける回復性の検討も行った。

3.1　重要な試験以外の試験

3.1.1　ラット 2 週間経口投与毒性試験

参考資料[Module 4.2.3.2-1]

試験概要を表 2 に示した。

表 2 - ラット 2 週間経口投与毒性試験

使用動物	CD(SD)ラット、試験Ⅰ：10 匹/性/群、試験Ⅱ：5 匹/性/群
投与量	試験Ⅰ：0（対照群）、10、25、50、100、200 mg/kg/日 試験Ⅱ：0（対照群）、500、1000 mg/kg/日
投与方法	2 週間強制経口投与
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査
備考	試験Ⅰにおける最高用量である 200mg/kg/日では最大耐量を規定する明確な毒性が認められなかった。

200 mg/kg/日以上で摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められた。

1000 mg/kg/日では死亡例（雌 1 例）が見られ、抑うつ状態、るい痩、白血球数及び ALT（GPT）の減少が認められた。

なお、眼科的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

以上の成績より、本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。

参考資料[Module 4.2.3.2-2]

試験概要を表 3 に示した。

表 3 - ラット 2 週間経口投与毒性試験

使用動物	CD(SD)ラット、5 匹/性/群
投与量	0（対照群）、100、300、500 mg/kg/日
投与方法	2 週間強制経口投与
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、剖検、病理組織学的検査

100 mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量減少がいずれも用量依存的に見られ、各々100 mg/kg/日以上及び 300 mg/kg/日以上で有意な抑制及び減少が認められた。

なお、剖検及び病理組織学的検査にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

以上の成績より、本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日未満と考えられた。

3.1.2 イヌ 2 週間経口投与毒性試験

参考資料[Module 4.2.3.2-6]

試験概要を表 4 に示した。

表 4 - イヌ 2 週間経口投与毒性試験

使用動物	ビーグル犬、1 匹/性/群
投与量	0（対照群）、100、300、600、1000 mg/kg/日
投与方法	2 週間強制経口投与
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査

300 mg/kg/日以上で嘔吐が散発的に見られ、体重及び摂餌量の減少が認められた。

1000 mg/kg/日では 2 例とも死亡（雄：投与 13 日、雌：投与 11 日）した。

なお、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

以上の成績より、本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。

3.2 重要な試験

3.2.1 ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験

参考資料[Module 4.2.3.2-3]

病理組織学的再評価 参考資料[Module 4.2.3.2-4]

試験概要を表 5 に示した。

表 5 - ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験

使用動物	CD(SD)ラット、45 日齢、20 匹/性/群
投与量	0（対照群）、30、100、300 mg/kg/日
投与量の設定根拠	ラット 2 週間投与試験（[Module 4.2.3.2-1]）において、200 mg/kg/日以上の投与で体重増加抑制が認められたことから、最高用量を 300 mg/kg/日とし、以下 100、30 mg/kg/日及び対照群を設けた。
投与方法	3 ヵ月間強制経口投与
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、聴覚検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査（0、100[脳のみ]、300 mg/kg/日）

脱毛が 100 mg/kg/日以上で見られ、300 mg/kg/日では散発的な痙攣、より大きい体重増加抑制及び摂餌量減少、るい痩が認められ、雌 1 例が死亡した。なお、感染性の唾液腺炎によると考えられる唾液腺の腫脹が認められる個体が対照群を含めて散見された。

血液生化学的検査で雄 300 mg/kg/日で血糖値の上昇傾向が見られたが、有意差は認められなかった。

病理組織学的検査では、300 mg/kg/日で小脳白質の空胞化及び網膜変性が認められた。

なお、眼科的検査、聴覚検査、血液学的検査、尿検査、器官重量及び剖検にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

本試験では 30 及び 100 mg/kg/日の病理組織学的検査が実施されていない（脳のみ 100 mg/kg/日でも実施）ことから、無毒性量は設定できなかった。

3.2.2　ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験（3 又は 6 ヵ月間の回復性試験を含む）

[Module 4.2.3.2-5]

試験概要を表 6 に示した。

表 6 - ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験

使用動物	CD(SD)ラット、39 日齢、対照群：30 匹/性/群、30、100 mg/kg/日群：20 匹/性/群、200、300 mg/kg/日群：40 匹/性/群
投与量	0（対照群）、30、100、200、300 mg/kg/日
投与量の設定根拠	ラット 3 ヵ月間投与試験において、300 mg/kg/日で痙攣、体重増加抑制及び摂餌量減少、脳の空胞化が認められたことから、本試験における高用量を 300 mg/kg/日とし、以下 200、100、30 mg/kg/日及び対照群を設けた。
投与方法	混餌投与；6 ヵ月間投与、6 ヵ月間投与＋3 ヵ月間休薬、6 ヵ月間投与＋6 ヵ月間休薬、12 ヵ月間投与、12 ヵ月間投与＋3 ヵ月間休薬
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査（光学顕微鏡及び電子顕微鏡）

対照群で雄 3 例、200 mg/kg/日で雄 3 例、雌 2 例、300 mg/kg/日で雄 11 例、雌 5 例が死亡あるいは瀕死状態により安楽殺された。脱毛が 200 mg/kg/日以上で一過性に認められた。痙攣が 200 mg/kg/日以上で投与 3 ヵ月以降に見られ、投与 8 ヵ月以降は 100 mg/kg でも認められた。

体重及び摂餌量への影響が 100 mg/kg/日以上で用量依存的に見られ、200 mg/kg/日以上ではより大きかった。

体重増加抑制を反映したと考えられる精嚢重量の減少が 100 mg/kg/日以上、前立腺重量の減少が 300 mg/kg/日で認められたが、いずれも関連する病理組織学的所見は認められなかった。

眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び剖検にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、脳の空胞化が 100 mg/kg/日以上の 6 ヵ月間投与、30 mg/kg/日以上の 12 ヵ月間投与により見られた。この所見は特に小脳室頂核周辺や小脳回の白質に認められ、網様体、視索、前交連、脳弓柱、丘、海馬にも見られたが、脊髄や末梢神経には見られなかった。脳で認められた空胞（微細空胞）は電子顕微鏡観察において有髄軸索をとり囲む層板状の髄鞘の解離として認められ、光学顕微鏡で観察された髄鞘内浮腫に符合する組織像であり、100 mg/kg/日以上の 6 ヵ月間投与、あるいは 30 mg/kg/日以上の 12 ヵ月間投与により見られた。また、小脳室頂核に腫脹又は変性した軸索と思われる好酸性球状体や石灰化小体が 100 mg/kg/日以上で見られた。300 mg/kg/日の 12 ヵ月間投与によっても眼にはビガバトリン投与による病理組織学的所見は見られなかった。

回復性については、体重及び摂餌量への影響は休薬により回復した。痙攣は休薬で回復傾向が認められたが完全には消失しなかった（6 ヵ月投与＋回復群では休薬 4 ヵ月で消失）。脳の空胞化は回復したが、小脳室頂核の好酸性球状体や石灰化小体は休薬終了後も認められた。

上記の如く、30 mg/kg/日で脳の空胞化が認められたことから、本試験における無毒性量は 30 mg/kg/日未満と考えられた。

3.2.3　イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験

参考資料[Module 4.2.3.2-7]

病理組織学的再評価　参考資料[Module 4.2.3.2-8]

試験概要を表 7 に示した。

表 7 - イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験

使用動物	ビーグル犬、10～22 ヵ月齢、3 匹/性/群
投与量	0（対照群）、30、100、300 mg/kg/日
投与量の設定根拠	イヌ 2 週間投与試験（[Module 4.2.3.2-6]）において、300 mg/kg/日以上で嘔吐、体重及び摂餌量の減少が認められたことから、本試験における高用量を 300 mg/kg/日とし、以下 100、30 mg/kg/日及び対照群を設けた。
投与方法	3 ヵ月間強制経口投与（ゼラチンカプセルに充填）
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査

食欲不振及びるい痩が 300 mg/kg/日で雌雄各 1 例に見られ、うち雌 1 例は投与 33 日に一般状態悪化により安楽殺された。300 mg/kg/日では摂餌量の減少を伴う体重減少又は増加抑制が認められた。

血液学的検査では赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が 300 mg/kg/日の 5/6 例で認められた。また、血液生化学的検査では ALT（GPT）の低下及び ALP の上昇が 300 mg/kg/日で認められた。

病理組織学的検査では、脳（脳弓柱、視索ほか）の空胞化が 100 mg/kg/日以上で、脾臓の造血亢進、骨髄の骨髄細胞の過形成が 300 mg/kg/日で見られた。

なお、眼科的検査、心電図検査、尿検査、器官重量及び剖検にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

上記の如く、100 mg/kg/日で脳の空胞化が認められたことから、本試験における無毒性量は 30 mg/kg/日と考えられた。

3.2.4　イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験（4 又は 6 ヵ月間の回復性試験を含む）

[Module 4.2.3.2-9]

回復性試験 [Module 4.2.3.2-10]

病理組織学的再評価 参考資料[Module 4.2.3.2-11]

試験概要を表 8 に示した。

表 8 - イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験

使用動物	ビーグル犬、13～21 ヵ月齢、4 匹/性/群：0, 50, 100 mg/kg/日群、5 匹/性/群：200 mg/kg/日群
投与量	0（対照群）、50、100、200 mg/kg/日
投与量の設定根拠	イヌ 3 ヵ月間投与試験において、300 mg/kg/日で食欲不振、るい痩、摂餌量の減少を伴う体重減少又は増加抑制が認められたことから、本試験における高用量を 200 mg/kg/日とし、以下 100、50 mg/kg/日及び対照群を設けた。
投与方法	強制経口投与（ゼラチンカプセルに充填）；6 ヵ月間投与、7 ヵ月間投与＋4 ヵ月間休薬、12 ヵ月間投与、12 ヵ月間投与＋6 ヵ月間休薬
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査（眼については再検査を実施：Module 4.2.3.2-11）

血液生化学的検査で、一過性の ALT（GPT）の低下が 100 mg/kg/日以上で認められた。

病理組織学的検査では、脳白質（脳弓柱、視索ほか）の空胞化（髄鞘内浮腫）が、6 ヵ月間投与後 100 mg/kg/日以上で用量依存的に、12 ヵ月間投与後 50 mg/kg/日以上で認められた。なお、当該所見は脊髄や末梢神経には見られなかった。また、眼の病理組織学的検査では、ビガバトリン投与による影響は見られなかった。

なお、一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、心電図検査、血液学的検査、尿検査、器官重量及び剖検にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

12 ヵ月間投与により認められた脳の空胞化は、6 ヵ月間の休薬によって回復した。

上記の如く､50 mg/kg/日でも脳の空胞化が認められたことから､本試験における無毒性量は 50 mg/kg/日未満と考えられた。

3.2.5　サル 1 ヵ月間経口投与毒性試験

参考資料[Module 4.2.3.2-12]

試験概要を表 9 に示した。

表 9 - サル 1 ヵ月間経口投与毒性試験

使用動物	カニクイザル、年齢不明、2 匹/性/群
投与量	試験Ⅰ：0（対照群）、500、750、1000 mg/kg/日（1 日 1 回 1 ヵ月間投与） 試験Ⅱ：600 mg/kg/日（300 mg/kg を 1 日 2 回 1 週間投与）
投与量の設定根拠	サルにおける最大耐量を明らかにするために、イヌ 2 週間投与試験の最高用量（1000 mg/kg/日）に準じて 1000 mg/kg/日を高用量とし、以下 750、500 mg/kg/日及び対照群を設けて 1 ヵ月間投与した。加えて、分割投与した場合の影響を確認するために、600 mg/kg/日を 2 分割投与する群を設けて 1 週間投与した。
投与方法	1 ヵ月間強制経口投与
血漿中濃度測定	投与 29 日の投与後 2 及び 24 時間に採血して血漿中ビガバトリン濃度を測定した。
観察･検査項目	一般状態、体重、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量（以下、試験Ⅰのみ）、剖検、病理組織学的検査

下痢、軟便が 500 mg/kg/日では投与 2 日から、750 及び 1000 mg/kg/日では投与 1 日から認められ、750 mg/kg/日以上では食欲不振及び体重減少傾向がほとんどの動物に認められた。600 mg/kg/日を 2 分割投与（300 mg/kg/日 BID）しても下痢の発症頻度は下がらなかった。

病理組織学的検査では、脳梁の微細空胞が 500 及び 750 mg/kg/日で各々1 及び 2 例に認められたが、1000 mg/kg/日ではこの微細空胞は見られなかった。

なお、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量及び剖検にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

投与 4 週における 500､750､1000 mg/kg/日の投与 2 時間後の血漿中ビガバトリン濃度はほぼ同等で、投与量間での明らかな違いは認められなかった。投与 24 時間後には 500 mg/kg/日の値がやや低かったが、750 mg/kg/日と 1000 mg/kg/日との間にほとんど差はなく、両投与量におけるビガバトリンの曝露量はサルへの反復経口投与で可能な最大量に達しているものと考えられた。

上記の如く､500 mg/kg/日でも下痢･軟便が認められたことから､本試験における無毒性量は 500 mg/kg/日未満と考えられた。

3.2.6　サル 6 年間経口投与毒性試験

[Module 4.2.3.2-13]

3 ヵ月間投与後評価　参考資料[Module 4.2.3.2-14]

6 ヵ月間投与後評価　参考資料[Module 4.2.3.2-15]

16 ヵ月間投与後評価　参考資料[Module 4.2.3.2-16]

18 ヵ月目の中間報告　参考資料[Module 4.2.3.2-17]

18 ヵ月目の中間報告（外部コンサルタントによる脳の病理組織学的評価含む）参考資料[Module 4.2.3.2-18]

眼の病理組織学的再評価　参考資料[Module 4.2.3.2-19]

試験概要を表 10 に示した。

表 10 - サル 6 年間経口投与毒性試験

使用動物	カニクイザル、年齢不明、5 匹/性/群
投与量	0（対照群）、50、100、300 mg/kg/日
投与量の設定根拠	サル 1 ヵ月間投与試験において、下痢、軟便が 500 mg/kg/日では投与 2 日から、750 及び 1000 mg/kg/日では投与 1 日から認められ、750 mg/kg/日以上では食欲不振及び体重減少傾向がほとんどの動物に認められた。本試験では投与期間が 6 年間にも及ぶことを考慮して、高用量を 300 mg/kg/日とし、以下 100、50 mg/kg/日及び対照群を設けた。
投与方法	強制経口投与；3、6、16 ヵ月間又は 6 年間（300 mg/kg/日を除く）投与
血漿中濃度測定	血漿中ビガバトリン濃度を投与 3 ヵ月の投与後 22 時間､投与 6 年の投与後 6 及び 22 時間に、脳脊髄液中ビガバトリン濃度を投与 3 ヵ月の投与後 24 時間、投与 6 年の投与後 6 時間に測定した。
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、脳脊髄液圧、器官重量、剖検、病理組織学的検査（眼については再検査を実施：Module 4.2.3.2-19）、ビガバトリンの尿中排泄量、脳脊髄液中 GABA 濃度及び脳組織中の GABA、GABA-T、GAD 濃度の測定

300 mg/kg/日で軟便が散見された以外、一般状態の変化は見られなかった。

血液生化学的検査では ALT（GPT）の低下が雄 300 mg/kg/日、雌 100 mg/kg/日以上で認められた。

病理組織学的検査で、300 mg/kg/日の 16 ヵ月間投与により脳視索の空胞化（髄鞘内浮腫）が認められた。50 及び 100 mg/kg/日の 6 年間投与によっても脳の空胞化が認められたが、その発生状況及び分布に対照群で認められた空胞化と差は見られず、ビガバトリン投与による病変とは判断しなかった。なお、50 及び 100 mg/kg/日では、脳内の GABA トランスアミナーゼ（GABA-T）濃度の軽度な低下が認められたが、GABA 濃度に変化はなかった。また、眼の病理組織学的検査では、ビガバトリン投与による影響は見られなかった。

なお、体重、摂餌量、眼科的検査、血液学的検査、尿検査、脳脊髄液圧、器官重量及び剖検にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

上記の如く、300 mg/kg/日の 16 ヵ月間投与で脳の空胞化が認められたことから、本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。

4　遺伝毒性試験

ビガバトリンの遺伝毒性について、*in vitro* では細菌･酵母菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* ではマウスを用いる小核試験により評価した。その他 *in vitro* 試験として、酵母菌及び CHO 細胞を用いる遺伝子突然変異試験を実施した。

4.1　*In vitro* 試験

4.1.1　ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験

参考資料[Module 4.2.3.3.1-1]

ネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA1538、TA98、及び TA100 株）を用いたプレート法（48 時間）による復帰突然変異試験を 2 回実施した結果、5000 µg/plate 処理によっても代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は見られず、ビガバトリンに突然変異誘発作用は認められなかった。

4.1.2　大腸菌を用いる復帰突然変異試験

参考資料[Module 4.2.3.3.1-2]

大腸菌（WP2uvrA 株）を用いたプレインキュベーション法（48 時間）による復帰突然変異試験を 2 回実施した結果、5000 µg/plate 処理によっても代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異コロニー数の増加は見られず、ビガバトリンに突然変異誘発作用は認められなかった。

4.1.3　ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験

参考資料[Module 4.2.3.3.1-3]

ラットリンパ球を用いた染色体異常試験の結果、5000 µg/mL の 4 時間処置によっても代謝活性化の有無にかかわらず、染色体の構造異常を有する細胞数の増加は見られず、ビガバトリンに染色体異常誘発作用は認められなかった。

4.1.4　その他の試験

4.1.4.1　酵母菌を用いる遺伝子変換試験

参考資料[Module 4.2.3.3.1-4]

酵母菌を用いた遺伝子変換試験の結果、5000 µg/mL の 16 時間（-S9）又は 4 時間（+S9）処置によっても代謝活性化の有無にかかわらず、遺伝子変換頻度の増加は見られず、ビガバトリンに遺伝子変換誘発作用は認められなかった。

4.1.4.2 酵母菌を用いる点突然変異試験

参考資料[Module 4.2.3.3.1-5]

酵母菌を用いた点突然変異試験の結果、5000 µg/mL の 16 時間（-S9）又は 4 時間（+S9）処置によっても代謝活性化の有無にかかわらず突然変異頻度の増加は見られず、ビガバトリンに突然変異誘発作用は認められなかった。

4.1.4.3 CHO 細胞を用いる前進突然変異試験

参考資料[Module 4.2.3.3.1-6]

CHO 細胞を用いた前進突然変異試験の結果、5000 µg/mL の 4 時間処理によっても代謝活性化の有無にかかわらず、突然変異頻度の増加は見られず、ビガバトリンに突然変異誘発作用は認められなかった。

4.2 *In vivo* 試験

4.2.1 マウスを用いる小核試験

参考資料[Module 4.2.3.3.2-1]

マウスを用いて *in vivo* 小核試験を実施した。マウスにおけるビガバトリンの LD_{50} が 2830 mg/kg であったことから（T-79-06）、本試験ではその約 60%にあたる 1700 mg/kg を高用量とし、以下 540、170 mg/kg 及び対照群を設けて強制経口投与した。併せてシクロホスファミド 120 mg/kg を経口投与する陽性対照群を設けた。投与後 24 又は 48 時間に大腿骨から骨髄を採取してギムザ染色標本を作製し、顕微鏡観察を行った。その結果、1700 mg/kg 投与によっても投与後の時間にかかわらず小核を有する多染性赤血球の出現率の増加は見られず、ビガバトリンに小核誘発作用は認められなかった。

5　がん原性試験

5.1　マウス 1 ヵ月間経口投与量設定試験

参考資料[Module 4.2.3.4.1-1]

試験概要を表 11 に示した。

表 11 - マウス 1 ヵ月間経口投与量設定試験

使用動物	CD-1(ICR)マウス、36～39 日齢、10 匹/性/群
投与量	0（対照群）、100、200、300、500 mg/kg/日
投与方法	1 ヵ月間混餌投与
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、器官重量、剖検、病理組織学的検査

一般状態の変化及び死亡例は認められなかった。投与量に相関した体重増加抑制が見られ、雌 500 mg/kg/日では対照群と比べて有意な抑制であった。摂餌量への影響は 500 mg/kg/日でも認められなかった。

器官重量では脾臓重量の減少が雌 200 mg/kg/日以上、雄 300 mg/kg/日以上、子宮重量の減少が 500 mg/kg/日で認められた。病理組織学的検査では 100 mg/kg/日以上で主に小脳白質の空胞化が認められた。

なお、剖検ではビガバトリン投与による影響は認められなかった。

上記の如く、300 mg/kg/日では有意差はないものの、雌雄とも 10%以上の体重増加抑制が認められたことから､マウスにおいて長期投与が可能な最大量は300 mg/kg/日未満と考えられた｡また､100 mg/kg/日以上で小脳白質の空胞化が認められたことから、本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日未満と考えられた。

5.2　マウス 18 ヵ月間経口投与がん原性試験

参考資料[Module 4.2.3.4.1-2]

統計解析　参考資料[Module 4.2.3.4.1-3]

病理組織学的再評価　参考資料[Module 4.2.3.4.1-4]

試験概要を表 12 に示した。

表 12 - マウス 18 ヵ月間経口投与がん原性試験

使用動物	CD-1(ICR)マウス、31～32 日齢、50 匹/性/群
投与量	0（対照群）、50、100、150 mg/kg/日
投与量の設定根拠	マウス 1 ヵ月間投与試験において、300 mg/kg/日で対照群と比べて有意差はないものの、雌雄とも 10%以上の体重増加抑制が認められたことから、本試験における投与期間が 18 ヵ月間であることを考慮して高用量を 150 mg/kg/日とし、以下 100、50 mg/kg/日及び対照群を設けた。
投与方法	18 ヵ月間混餌投与（対照群には飼料のみを投与）
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、剖検、病理組織学的検査（眼については再検査を実施：Module 4.2.3.4.1-4）

100 及び 150 mg/kg/日では雄の数例に投与 10 ヵ月以降に痙攣が見られ、雌雄とも体重が軽度に抑制された。雌雄とも生存率にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

腫瘍性病変の発生率にもビガバトリン投与群と対照群の間に差は認められなかった。

非腫瘍性病変として、脳の空胞化（髄鞘内浮腫）が対照群を含むすべての群で認められ、雄では発現頻度に用量依存傾向が見られたが､雌では対照群との間に発生頻度の差は認められなかった｡また、小脳の石灰化が雌雄とも 100 mg/kg/日以上で見られた。眼の病理組織学的検査では、網膜変性が全ビガバトリン投与群で認められ、用量依存性は明らかでなかったものの、程度は雄より雌の方が強かった。網膜変性は、網膜の片側が他の側より強い傾向が見られ、軽微なものでは視細胞層に外顆粒層の細胞核が目立ち、重篤化に伴い局所的な視細胞の消失も認められた。

以上の成績より、ビガバトリンはマウスに催腫瘍性を示さないものと考えられた。

5.3　ラット 2 年間経口投与がん原性試験

参考資料[Module 4.2.3.4.1-5]

統計解析 参考資料[Module 4.2.3.4.1-6]

試験概要を表 13 に示した。

表 13 - ラット 2 年間経口投与がん原性試験

使用動物	Long Evans ラット、約 6 週齢、50 匹/性/群
投与量	0（対照群）、50、100、150 mg/kg/日
投与量の設定根拠	ラット 12 ヵ月間投与試験において、100 mg/kg/日では 5%未満、200 mg/kg/日では 25%以上の体重増加抑制が認められたことから、本試験における投与期間が 2 年間であることを考慮して高用量を 150 mg/kg/日とし、以下 100、50 mg/kg/日及び対照群を設けた。
投与方法	24 ヵ月間混餌投与（対照群には飼料のみを投与）
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、病理組織学的検査

ビガバトリン投与群で痙攣が認められた。150 mg/kg/日では投与 6 ヵ月以降、100 mg/kg/日以下では主に投与 12 ヵ月以降に見られた。体重増加抑制が用量依存的に見られ、雄の方がより大きかった。雌雄とも生存率にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

腫瘍性病変の発生率にもビガバトリン投与群と対照群の間に差は認められなかった。

非腫瘍性病変として、脳（小脳、網様体、大脳皮質ほか）の空胞化（髄鞘内浮腫）が対照群を含むすべての群で認められ、発現頻度の増加が 50 mg/kg/日以上で認められたが、発生頻度には明らかな用量依存性は見られなかった。また、ビガバトリン投与群では小脳（室頂核）の石灰化小体がほぼ用量依存的に見られた。眼にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

以上の成績より、ビガバトリンはラットに催腫瘍性を示さないものと考えられた。

6　生殖発生毒性試験

ビガバトリンのラットの受胎能及び着床までの初期胚発生、ラット及びウサギの胚･胎児発生、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能にに対する影響について調べた。

6.1　重要な試験以外の試験

6.1.1　ラットの胚･胎児発生に関する用量設定試験

参考資料[Module 4.2.3.5.2-1]

試験概要を表 14 に示した。

表 14 - ラットの胚･胎児発生に関する用量設定試験

使用動物	CD(SD)ラット、妊娠動物、雌 5 匹/群
投与量	0（対照群）、300、400、500 mg/kg/日
投与方法	妊娠 7～16 日（交尾後 24 時間を妊娠 1 日）に強制経口投与
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、剖検、開腹検査、胎児検査

300､400 及び 500 mg/kg/日で母動物の摂餌量と体重の著しい減少が認められ､胎児重量も減少した。300 mg/kg/日で偶発性の奇形（外脳及び腹壁裂の複合奇形）が 1 例認められたのみで、催奇形性は見られなかった。

6.2　重要な試験

6.2.1　雄ラットの授胎能に関する試験

参考資料[Module 4.2.3.5.1-1]

試験概要を表 15 に示した。

表 15 - 雄ラットの授胎能に関する試験

使用動物	CD(SD)ラット、39 日齢、雄 20 匹/群
投与量	0（対照群）、50、100、150 mg/kg/日
投与方法	交配開始前 84 日間混餌投与
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、剖検、無処置雌との交配試験（帝王切開検査、胎児検査を含む）

150 mg/kg/日投与によっても一般状態への影響は見られなかったが、100 mg/kg/日以上で雄親動物の摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。

無処置雌との交配では、雄の授胎能にビガバトリン投与による影響は認められず、妊娠雌の黄体数、着床数、生存胎児数、吸収胚数も対照群と同等であった。

上記の如く、100 mg/kg/日以上で摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められたことから、雄親動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は50 mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は150 mg/kg/日と考えられた。

6.2.2 雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

参考資料[Module 4.2.3.5.1-2]

試験概要を表 16 に示した。

表 16 - 雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

使用動物	CD(SD)ラット、79 日齢、雌 20 匹/群
投与量	0（対照群）、50、100、150 mg/kg/日
投与方法	交配前 2 週間、交配期間中（1 週間）及び交尾後 1 週間混餌投与
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、交配試験、剖検、帝王切開検査、胎児検査

150 mg/kg/日投与により脱毛が見られ、摂餌量及び体重減少が認められた。

無処置雄との交配では、雌の交尾能にビガバトリン投与による影響は認められなかったが、対照群に比べ 150 mg/kg/日で妊娠雌の黄体数及び着床数の有意な減少が認められ、これを反映して生存胎児数も有意に減少した。

上記の如く、150 mg/kg/日で摂餌量減少を伴う体重増加抑制、黄体数及び着床数の減少、生存胎児数の減少が認められたことから、雌親動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量及び次世代の発生に関する無毒性量はいずれも 100 mg/kg/日と考えられた。

6.2.3 ラットの胚･胎児発生に関する試験（帝王切開）

参考資料[Module 4.2.3.5.2-2]

試験概要を表 17 に示した。

表 17 - ラットの胚･胎児発生に関する試験（帝王切開）

使用動物	CD(SD)ラット、妊娠動物、雌 20 匹/群
投与量	0（対照群）、50、100、150 mg/kg/日
投与方法	妊娠 7～16 日（交尾後 24 時間を妊娠 1 日）に強制経口投与
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、剖検、帝王切開検査、胎児検査

150 mg/kg/日投与によっても一般状態への影響は見られなかったが、100 mg/kg/日以上で母動物の摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。

着床数、胎児数、吸収胚数にはビガバトリン投与による影響は認められなかったが、100 mg/kg/日以上で対照群に比べ胎児重量の有意な減少が認められた。胎児の外表及び内臓検査では 50 及び 150 mg/kg/日で各々3 及び 2 例の複合奇形が見られたが、個々の奇形としては発生頻度が低く、ビガバトリン投与との関連は認められなかった。なお、尿管の拡張が用量依存的に増加する傾向が見られたが、SD ラットでは自然発生的に見られる所見で、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。骨格検査では奇形は認められなかったが、150 mg/kg/日で胸骨骨化の遅延傾向が見られ、胎児重量の減少との関連が示唆された。

上記の如く、100 mg/kg/日で摂餌量減少を伴う母動物の体重増加抑制、胎児重量の減少が認められたことから、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量及び次世代の発生に関する無毒性量はいずれも 50 mg/kg/日、母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 150 mg/kg/日と考えられた。

6.2.4　ラットの胚･胎児発生に関する試験（自然分娩）

参考資料[Module 4.2.3.5.2-3]

試験概要を表 18 に示した。

表 18 - ラットの胚･胎児発生に関する試験（自然分娩）

使用動物	CD(SD)ラット、妊娠動物、雌 20 匹/群
投与量	0（対照群）、50、100、150 mg/kg/日
用量設定根拠	ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験（T-83-19）の試験結果から、髄鞘内浮腫が生じると推定される 150 mg/kg/日を最高用量とした
投与方法	妊娠 7～16 日（交尾後 24 時間を妊娠 1 日）に強制経口投与
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、剖検、分娩時検査、出生児検査（体重、摂餌量、発育分化、生殖能）
備考	試験Ⅰの F1 出生児の生殖能検査において対照群を含めて受胎率が低かったことから、同一デザインの追加試験（試験Ⅱ）を行った。

100 及び 150 mg/kg/日で投与期間中に摂餌量減少を伴う母動物の体重増加抑制が認められた。試験Ⅱで難産による死亡例が 100 mg/kg/日の 1 例に認められた以外には、母動物の一般状態に異常は見られなかった。

試験Ⅰの 100 mg/kg/日で着床数の減少傾向及び生存出生児数の減少が見られたが、用量依存性のない変化であった。出生児の発育分化観察において、試験Ⅰの 100 mg/kg/日以上で対照群に比べ眼瞼開裂の発現率（生後 16 日）の有意な低値が認められたが、試験Ⅱでは同様の傾向は見られなかった。また、試験Ⅰの 100 mg/kg/日で前肢弯曲と側脳室拡張の複合奇形を示し哺育期間中に死亡する例が 1 例認められたが、単発性の変化であった。試験Ⅰの出生児の生殖能検査では対照群を含めて受胎率が低かった（35～69%）。試験Ⅱの出生児の生殖能検査では高い受胎率が得られた。なお、150 mg/kg/日で黄体数の増加傾向及び着床前胚死亡率の有意な増加が認められたが、着床後の胚死亡率には試験Ⅰ、試験Ⅱともビガバトリン投与による影響は認められなかった。

上記の如く、100 mg/kg/日で摂餌量減少を伴う母動物の体重増加抑制が認められたことから、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は 50 mg/kg/日、母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量及び次世代の発生に関する無毒性量はいずれも 150 mg/kg/日と考えられた。

6.2.5　ウサギの胚･胎児発生に関する試験

参考資料[Module 4.2.3.5.2-4]

試験概要を表 19 に示した。

表 19 - ウサギの胚･胎児発生に関する試験

使用動物	NZW ウサギ、5.5～7 ヵ月齢、妊娠雌 20 匹/群
投与量	試験Ⅰ：0（対照群）、50、100、200 mg/kg/日 試験Ⅱ：0（対照群）、100、150、200 mg/kg/日
用量設定根拠	妊娠ウサギに 50、100、200、300 mg/kg/日を投与した用量設定試験において、300 mg/kg/日群の全例で死亡あるいは全胎児が吸収が認められたため､最高用量を 200 mg/kg/日とした。
投与方法	妊娠 7～19 日（人工授精後 24 時間を妊娠 1 日）に 1 日 1 回強制経口投与
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、剖検、帝王切開検査、胎児検査
備考	試験Ⅰの 200 mg/kg/日で見られた口蓋裂の増加などがビガバトリン投与の影響によるものか否かを確認するために試験Ⅱを実施した。

150 及び 200 mg/kg/日では投与期間中に摂餌量減少を伴う母動物の体重減少が認められた。100 mg/kg/日でも摂餌量の軽度な減少が認められたが、体重への影響は見られなかった。

吸収胚数の増加が試験Ⅰ、試験Ⅱとも 200 mg/kg/日で認められ、試験Ⅰの 200 mg/kg/日では対照群に比べて胎児重量の有意な減少も見られた。

胎児検査で口蓋裂が試験Ⅰの200 mg/kg/日（3/32例）、試験Ⅱの150 mg/kg/日（3/131例）及び200 mg/kg/日（6/71例）で認められ、弱いながらビガバトリンにはウサギに対する催奇形性があるものと考えられた。

上記の如く、150 mg/kg/日で摂餌量減少を伴う母動物の体重増加抑制、吸収胚数の増加、胎児の口蓋裂が認められたことから、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量、母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量及び次世代の発生に関する無毒性量はいずれも100 mg/kg/日と考えられた。

6.2.6 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

参考資料[Module 4.2.3.5.3-1]

試験概要を表20に示した。

表20 - 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

使用動物	CD(SD)ラット、妊娠動物、雌20匹/群
投与量	0（対照群）、50、100、150 mg/kg/日
投与方法	母動物：妊娠15日（交尾確認日=妊娠1日）～分娩後28日（離乳時）に混餌投与 F1出生児：生後28～100日（雄）、生後28～90日（雌）に混餌投与（対照群には飼料のみ投与）
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、剖検、分娩時検査、出生児検査（体重、摂餌量、生殖能、病理組織学的検査）

100 mg/kg/日以上で投与期間中に摂餌量減少を伴う母動物の体重増加抑制が認められた。母動物で着床数の減少が50及び150 mg/kg/日で認められたが、ビガバトリンの投与は着床以降に開始していることから、この着床数減少は偶発的なものと考えられた。

離乳後もビガバトリン投与を続けた出生児において100 mg/kg/日以上で摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められた。100 mg/kg/日の雄1例と150 mg/kg/日で散発性の痙攣が生後43日以降に認められた。出生児の生殖能検査では、受胎率の低下傾向が150 mg/kg/日で認められ、黄体数の減少が100 mg/kg/日以上、黄体数減少に伴う着床数及び生存胎児数の減少が150 mg/kg/日で見られたが、胚死亡率にはビガバトリン投与の影響は見られなかった。また、出生児の病理組織学的検査で50 mg/kg/日以上で脳の空胞化（髄鞘内浮腫）が認められた。

上記の如く、母動物では100 mg/kg/日で摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められ、出生児では50 mg/kg/日でも脳の空胞化が見られたことから、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は50 mg/kg/日、母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は150 mg/kg/日、次世代の発生に関する無毒性量は50 mg/kg/日未満と考えられた。

6.3 新生児を用いた試験

6.3.1 幼若ラットの 2 週間経口投与量設定試験

[Module 4.2.3.5.4-1]

試験概要を表 21 に示した。

表 21 - 幼若ラットの 2 週間経口投与量設定試験

使用動物	CD(SD)ラット、4 日齢 0、100、300 mg/kg/日：8 匹/性/群、30、50 mg/kg/日：6 匹/性/群 500、1000 mg/kg/日：2 匹/性/群
投与量	0（対照群）、30、50、100、300、500、1000 mg/kg/日
投与方法	2 週間強制経口投与
観察･検査項目	一般状態、体重、剖検、病理組織学的検査（眼：0、30、50、100、300 mg/kg/日）

100 mg/kg/日以上でビガバトリン投与に起因する死亡例が見られた。300、500 及び 1000 mg/kg/日ではいずれの動物も胃内の乳汁が消失し、体重減少あるいは体重増加量の著しい減少が認められ、自発運動が見られなくなったことから、これらの動物を投与 3～5 日に安楽殺した。100 mg/kg/日では雌雄とも 2/8 例が投与 5 又は 6 日に死亡あるいは安楽殺され、雄 1 例が投与 12 日に喰殺された。30 及び 50 mg/kg/日では死亡例は認められなかった。50 及び 100 mg/kg/日の生存例では胃内乳汁の消失（投与 2～7 日）、自発運動の低下又は消失が認められた。また、30～100 mg/kg/日では対照群に比べて有意な体重抑制が認められた。

眼の病理組織学的検査では、網膜顆粒層の変性が 50 及び 100 mg/kg/日で認められた（表 23）。

表 22 - 眼球の病理組織学的検査所見

投与量（mg/kg/日）	0		30		50		100	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査例数	8	8	6	6	6	6	5	6
眼球：網膜顆粒層の変性	0	0	0	0	3	2	4	4

なお、剖検ではビガバトリン投与による影響は見られなかった。

上記の如く、50 mg/kg/日で胃内乳汁の消失、自発運動の低下及び体重抑制が認められたことから、本試験における無毒性量は 30 mg/kg/日と考えられた。

6.3.2 幼若ラットの 4 週間経口投与眼毒性試験

[Module 4.2.3.5.4-2]

試験概要を表 23 に示した。

表 23 - 幼若ラットの 4 週間経口投与眼毒性試験

使用動物	CD(SD)ラット、4 日齢、9 匹/性/群
投与量と設定根拠	0（対照群）、30-30、30-50 [a]、30-100 [a] mg/kg/日（幼若ラットの 2 週間経口投与量設定試験の成績に基づいて設定：50 mg/kg/日で毒性発現、30 mg/kg/日は無毒性量） a: 投与 11 日から増量
投与方法	4 週間強制経口投与
血漿中濃度測定	投与 28 日の投与後 1、2、4、約 24 時間に採血して血漿中ビガバトリン濃度を測定
観察･検査項目	一般状態、体重、器官重量（脳）、剖検、病理組織学的検査

ビガバトリン投与に起因すると考えられる死亡が 30-100 mg/kg/日の雄で 3/9 例、雌で 1/9 例に認められた。なお、30-50 mg/kg/日の雌 1 例が安楽殺されたが、尾の外傷によるものであった。強直性痙攣が 30-30、30-50 及び 30-100 mg/kg/日、間代性痙攣が 30-50 及び 30-100 mg/kg/日、自発運動の低下及び振戦が 30-100 mg/kg/日で見られた。体重増加抑制が 30-30 mg/kg/日以上で用量依存的に認められ、いずれも対照群に比べて有意な変化であった。

脳重量にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

網膜変性（網膜中央部）が 30-100 mg/kg/日の雄 1 例で認められたが、成獣では雄より雌で発現頻度が高く、発症部位も鼻側に初発することが多いことから、ビガバトリン投与との関連性は明らかでなかった。

C_{max} 及び AUC にはほぼ用量依存的な増加が認められ、これらの用量では曝露量に性差は見られなかった（表 24）。

上記の如く、30-30 mg/kg/日でも強直性痙攣及び体重増加抑制が認められたことから、本試験における一般毒性学的影響に関する無毒性量は 30 mg/kg/日未満、眼に関する無毒性量は 30-50 mg/kg/日（投与 11 日目から増量）と考えられた。

表 24 - 幼若ラットの 4 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

性別	投与量（mg/kg/日）	C_{max} [a]（µg/mL）	t_{max} (h)	AUC（µg·h/mL）
雄	30-30	17.0 ± 2.49	1	56.2
	30-50	21.7, 23.1	1	90.5
	30-100	55.7 ± 10.8	1	230
雌	30-30	16.3 ± 1.7	1	67.7
	30-50	21.5, 26.9	1	93.8
	30-100	47.8, 61.3	1	201

a 平均値±標準偏差、n=2 の場合は個別値

6.3.3 幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験

[Module 4.2.3.5.4-3]

脳の病理組織学的評価 参考資料 [Module 4.2.3.5.4-4]

試験概要を表 25 に示した。

表 25 - 幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験

使用動物	CD(SD)ラット、4 日齢、80 匹/性/群（20 匹/性/群×4 サブセット）
投与量	0（対照群）、5、15、50 mg/kg/日
投与方法	62 日間（生後 4～65 日）強制経口投与＋19 週間休薬
血漿中濃度測定	生後 17、65 日目の投与後 1、2、4、6、8、24 時間後に採血して血漿中ビガバトリン濃度を測定
観察･検査項目	一般状態、体重、摂餌量、成熟、運動機能、聴覚性驚愕反応検査、自発運動量測定、迷路試験、性周期観察、尿検査、交配能、雌受胎能、帝王切開検査（妊娠 13 日目）、精子検査（数、運動能）、眼科的検査（網膜電図、検眼鏡）、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査（脳の神経病理学的検査含む）

対照群、5、15 及び 50 mg/kg/日で各々3 例（1.9%）、5 例（3.1%）、2 例（1.2%）及び 7 例（4.4%）の死亡又は安楽殺例が認められたが、痙攣、振戦、体重減少が認められた 50 mg/kg/日の 3 例以外は投与、麻酔の手技上の問題によるもので、ビガバトリン投与に起因するものではなかった。全身性痙攣が 50 mg/kg/日の雄 28 例、雌 23 例で認められた。

62 日間の投与終了時（65 日齢）、雄では 15 及び 50 mg/kg/日で、雌では 50 mg/kg/日で対照群に比べ有意な体重抑制が認められた。休薬期間終了後も、雄（195 日齢）では 15 及び 50 mg/kg/日で、雌では 50 mg/kg/日で有意な体重抑制が認められた。更に、妊娠雌（妊娠 13 日）でも 50 mg/kg/日で有意な

体重抑制が認められた。摂餌量についても、各測定時点において体重とほぼ同様に有意な減少が認められた。

性成熟観察において、雄では包皮分離の遅延、雌では膣開口の遅延が 50 mg/kg/日で認められ、いずれも有意な変化であった。

機能観察総合評価法（FOB）による検査では、着地開脚幅の短縮（雄 : 15 mg/kg/日以上、雌 : 50 mg/kg/日）、前後肢の握力低下（雌雄とも 50 mg/kg/日）が見られ、いずれも有意な変化であった。

水迷路試験では 50 mg/kg/日の雌 3/18 匹が未学習（単純空間識別試験の逆転学習段階）となったことを除き、変化は認められなかった。

血液生化学的検査では尿素窒素の減少（雌の 15 及び 50 mg/kg/日）、無機リンとカリウムの増加（雄の 50 mg/kg/日）などが認められ、無機リンの増加は休薬後にも見られた。

投与終了時の病理組織学的検査では、脳の神経網の空胞化が雌雄の 50 mg/kg/日で認められた。神経網の空胞化は中脳（被蓋）、黒質、背側海馬支脚、橋／延髄、海馬 CA1 領域、視床、小脳核、前脳基底部（特に内側前脳束）に認められたが、神経細胞、血管、血管周囲アストロサイトの突起には見られなかった。脳神経網の空胞化は少数例ながら休薬後も雌雄の 50 mg/kg/日で認められた。なお、脳の病理組織学的評価（4.2.3.5.4-4: 794-001）における光学顕微鏡観察評価では、白質と灰白質の空胞は形態的には同様であるが髄鞘内浮腫の特徴を有していないとの意見が出たが、空胞の形態、分布状況など、何をもってそのように判断したかは報告書に記載がなく不明である。脳以外の器官･組織にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。なお、網膜の異形成が一部のビガバトリン投与群で見られたが、その程度はいずれも軽微又は軽度で、対照群でも発症例が認められたことから、ビガバトリン投与との関連性は低いものと考えられた。

眼科的検査（網膜電図、検眼鏡）、聴覚性驚愕反応検査、自発運動量測定、性周期観察、交尾能、雌受胎能及び帝王切開検査、精子検査、血液学的検査、尿検査及び剖検にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

上記の如く、15 mg/kg/日で摂餌量減少を伴う体重増加抑制とそれによる機能発達遅延が認められたことから、本試験における無毒性量は 5 mg/kg/日と考えられた。

表 26 - 幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験における血漿中ビガバトリン濃度(1)

性別	投与量	C_{max}（μg/mL）		AUC（μg•h/mL）	
	（mg/kg/日）	生後 17 日	生後 65 日	生後 17 日	生後 65 日
雄	5	2.88	2.95	8.18	6.45
	15	10.69	10.42	28.26	17.33
	50	35.20	27.17	125.25	89.78
雌	5	3.55	3.22	9.40	5.58
	15	8.27	7.44	25.04	13.61
	50	31.03	21.60	110.68	49.53

6.3.4　幼若ラットの 9 週間経口投与脳毒性試験

[Module 4.2.3.5.4-5]

試験概要を表 27 に示した。

表 27 - 幼若ラットの 9 週間経口投与脳毒性試験

使用動物	CD(SD)ラット、4 日齢、雄 5 匹/群
投与量	0（対照群）、50 mg/kg/日
投与方法	強制経口投与 1、5 群：生後 4～25 日 2、6 群：生後 4～46 日 3、7 群：生後 4～65 日 4、8 群：生後 12～26 日 （5～8 群は対照群）
観察･検査項目	一般状態、体重、脳の重量測定及び病理組織学的検査（全身灌流固定し、樹脂切片の光学顕微鏡観察及び電子顕微鏡観察を実施）

50 mg/kg/日の生後 4～46 日投与、生後 4～65 日投与及び生後 12～26 日投与により、各々1/5 例が死亡した（それぞれ生後 46、30、25 日目）。これらの動物では、振戦や痙攣、体重増加抑制が認められ、ビガバトリン投与による死亡と考えられた。自発運動の低下、正向反射の消失、振戦、間代性痙攣、紅涙が生後 4～46 日投与及び生後 4～65 日投与で認められた。生後 4～25 日投与、生後 12～26 日投与では一般状態に異常は認められなかった。

全ての投与群で体重抑制が認められた。

脳重量及び剖検所見にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

脳の電子顕微鏡観察により、空胞は髄鞘の解離に始まり、その後大きな膜で囲まれた空胞に拡大･進展することが確認された。生後 4～25 日投与では多数の空胞が小脳白質～小脳核、延髄、中脳に認められた。生後 4～46 日投与では空胞が小脳白質～小脳核、延髄に認められたが、白質の空胞化は軽減していた。生後 4～65 日投与では空胞が小脳、延髄の他、中脳、視床、前脳基底部にも認められた。生後 12～26 日投与では空胞の形態及び分布は生後 4 日からの投与に類似していたが、その程度はやや軽度であった。空胞は、髄鞘形成に対するビガバトリンの影響によるもので、髄鞘形成が活発な時期（生後 4～25 日投与）に強く発現したと考えられた。

6.3.5　幼若ラットの経口投与脳毒性試験

[Module 4.2.3.5.4-6]

試験概要を表 28 に示した。

表 28 - 幼若ラットの経口投与脳毒性試験

使用動物	CD(SD)ラット、4、7 又は 14 日齢、25 匹/性/群
投与量	0（対照群）、5、15、50 mg/kg/日
投与方法	生後 4～7 日、7～14 日、14～30 日に強制経口投与後、各初回投与後 8 時間、1、3、10、30 日に雌雄各 5 匹を剖検
観察･検査項目	一般状態、体重、脳の重量測定及び病理組織学的検査

投与期間中にビガバトリンに起因すると考えられる 3 例の死亡あるいは瀕死期安楽殺例が認められた（生後 4～7 日、50 mg/kg/日投与群の雄 1 例が生後 15 日目に死亡、生後 14～30 日、50 mg/kg/日投与群の雌 1 例が生後 32 日目に死亡、生後 7～14 日、15 mg/kg/日投与群の雄 1 例が生後 9 日目に安楽殺）。他に投与ミスで 1 例、外傷により 1 例が安楽殺された。これらの動物で一般状態の悪化が見られた以外には、50 mg/kg/日で離乳（生後 21 日）前に自発運動の低下が散見されたのみであった。

投与期間中、生後 4～7 日投与及び生後 7～14 日投与では 50 mg/kg/日の雌雄で、生後 14～30 日投与では 5 mg/kg/日以上の雄及び 50 mg/kg/日の雌で対照群に比べて体重増加量の有意な減少が認められた。投与期間終了後も生後 7～14 日投与では 15 mg/kg/日以上の雄、生後 14～30 日投与では 50 mg/kg/日の雄で体重増加量の有意な減少が認められたが、50 mg/kg/日における減少の程度は投与期間中に比し軽減された。

表 29 - 主要な変化のまとめ

投与量（mg/kg/日）	一般状態	脳の病理組織学的所見 [a]		
		生後 4〜7 日投与（休薬期間: 7 及び 27 日間）	生後 7〜14 日投与（休薬期間: 3 及び 23 日間）	生後 14〜30 日投与（休薬期間:14 日間）
5	異常所見なし	異常所見なし	異常所見なし	異常所見なし
15	死亡例	異常所見なし	4 日間以上の投与で異常所見：休薬 23 日目には回復	4 日間以上の投与で異常所見：休薬 14 日目で回復傾向
50	死亡例 自発運動の低下	2 日間以上の投与で異常所見：休薬 7 日目には回復	2 日間以上の投与で異常所見：休薬 23 日目には回復	2 日間以上の投与で異常所見：休薬 14 日目で回復傾向

a 主な所見は神経網の空胞化、オリゴデンドロサイトの腫脹及び髄鞘の減少･欠損であった。

脳重量にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

脳の病理組織学的検査では、50 mg/kg/日ではいずれの投与期間においても 2 日間以上の投与で、15 mg/kg/日では生後 7〜14 日及び 14〜30 日の 4 日間以上の投与で異常所見が認められた。主な所見は神経網の空胞化で、5 日齢のラットの延髄に初発し、その後、前脳基底部、視床、中脳及び脳橋にも認められた。これらの部位では、髄鞘の減少が生後 7〜14 日及び 14〜30 日の 50 mg/kg/日、4 日間以上の投与、あるいは生後 7〜14 日及び 14〜30 日の 15 mg/kg/日、11 日間以上の投与により認められた。また、オリゴデンドロサイトの腫脹が生後 4〜7 日及び 7〜14 日の 50 mg/kg/日、2 日間投与あるいは 15 mg/kg/日、4 日間投与により見られ、神経網の空胞化の前駆病変と考えられた。ラットの日齢あるいは投与回数によって病変部位に変化が見られ、髄鞘形成過程と関連が示唆されたが、いずれの所見も休薬により回復又は回復傾向を示した。なお、5 mg/kg/日では投与時期にかかわらず脳の病理組織学的検査にビガバトリン投与による影響は認められず、15 及び 50 mg/kg/日においてもグリオーシスや神経細胞の変性を示唆する所見は見られなかった。

上記の如く、15 mg/kg/日で神経網の空胞化、オリゴデンドロサイトの腫脹及び髄鞘の減少･欠損が認められたことから、本試験における無毒性量は 5 mg/kg/日と考えられた。

6.3.6　幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験

[Module 4.2.3.5.4-7]

試験概要を表 30 に示した。

表 30 - 幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験

使用動物	ビーグル犬、22 又は 36 日齢、8～12 匹/群
投与量	0（対照群）、30、100 mg/kg/日
投与方法	強制経口投与 91 日間投与（生後 22～112 日投与）：91 日間投与＋42 日間休薬 Ⅰ（生後 22～35 日投与）：14 日間投与＋14 日間休薬 Ⅱ（生後 36～49 日投与）：14 日間投与＋14 日間休薬
血漿中濃度測定	投与 1、14、42 及び 91 日の投与前（投与 1 日のみ）、投与後 0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間に採血して血漿中ビガバトリン濃度を測定した。
観察･検査項目	一般状態、体重、脳の重量測定及び病理組織学的検査

一般状態、体重、脳重量及び剖検所見にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

脳の病理組織学的検査では、91 日間投与において 100 mg/kg/日で海馬、視床下部及び視床の神経網に軽微又は軽度の空胞化が見られたが、42 日間の休薬により明らかな回復傾向が認められた。同投与期間においては30 mg/kg/日では明らかな所見は認められなかった。14 日間投与 I においては 100 mg/kg/日で淡蒼球の有髄線維、中隔核、海馬、視床下部及び視床の神経網、小脳核隣接部位に軽微又は軽度の空胞化が見られ、30 mg/kg/日でも視床、淡蒼球有髄線維及び小脳核隣接部位に軽微ながら空胞化が認められた。これらの所見は 2 週間の休薬により明らかな回復傾向を示した。なお、14 日間投与 II においては 100 mg/kg/日投与によっても脳の病理組織学的検査にビガバトリン投与による影響は認められなかった。

投与 91 日における曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は、用量の増加にほぼ比例して増加し、曝露量に性差や投与期間の延長に伴う増加は認められなかった。

上記の如く、30 mg/kg/日でも視床、淡蒼球及び小脳の空胞化が認められたことから、本試験における無毒性量は 30 mg/kg/日未満と考えられた。

7　局所刺激性試験

ビガバトリンは経口投与製剤であることから、局所刺激性試験は実施していない。

8　その他の毒性試験

8.1　依存性試験

ビガバトリンは中枢へ移行し、中枢作用を示すため、依存性の検討を行った。

8.1.1　ラットの身体依存性試験

[Module 4.2.3.7.4-1]

ラットにビガバトリンあるいはジアゼパムを 4 週間混餌投与し、投与終了後 7 日間の休薬期間を置き退薬症候を指標として身体依存性の有無を評価した。なお、退薬症候の観察に先立ち、単回投与による症状観察を行った。

ビガバトリンの摂取量は、0.25～0.5 mg/g food 群で投与 2 週までが平均 22 mg/kg/日、投与 3 週以降が 36 mg/kg/日、1～2 mg/g food 群で投与 2 週までが平均 85 mg/kg/日、投与 3 週以降が 134 mg/kg/日であった。ジアゼパム群では 198～562 mg/kg/日であった。

ビガバトリン 1～2 mg/g food 群では、投与期間中に摂餌量減少を伴う有意な体重抑制が認められたものの、休薬により摂餌量及び体重増加量が対照群より高くなり、一般状態にも対照群との明らかな差は見られず、退薬症候は認められなかった。ビガバトリン 0.25～0.5 mg/g food 群では、投与期間中、休薬期間中とも対照群との間に差は見られなかった。

一方、ジアゼパム群では、投与期間中に有意な体重増加抑制が見られ、休薬期間の 2 日をピークとした顕著な摂餌量減少を伴う体重減少が認められ、退薬症候として反応性亢進を示す例も多く見られた。

以上の結果から、ビガバトリンはラットにおいて身体依存性を示さないと考えられた。

8.1.2　アカゲザルの自己投与精神依存性試験

[Module 4.2.3.7.4-1]

アカゲザルを用い、単位用量 1 mg/kg/infusion のペントバルビタールについて安定した高頻度の自己投与が見られることを確認した。次に、単位用量 16、32 及び 64 mg/kg/infusion のビガバトリン自己投与について各々2 週間以上観察した。

単位用量 1 mg/kg/infusion のペントバルビタール投与では 4/4 例で安定した高頻度の自己投与が見られ、強化効果が確認された。これらのサルを用い、生理食塩液では自己投与頻度が減少することを確認した後、単位用量 16～64 mg/kg/infusion のビガバトリン自己投与について強化効果の有無を観察した。その結果、3/4 例ではいずれかの単位用量で生理食塩液のレベルを超える頻度の自己投与が見られる場合があったが、散発的に見られたに過ぎなかった。また、レバーに干しブドウを取り付けてレバ

一押しを誘発した日、あるいは 10 回以上の自己投与が見られた日やその翌日に摂餌抑制や嘔吐が見られており、本試験の実験条件がサルにおける最大耐量に近かったことが示唆された。

以上の成績より、ビガバトリンには自己投与に対する強化効果はないと考えられた。

8.1.3 アカゲザルの退薬症候抑制効果の検討試験

参考資料[Module 4.2.3.7.4-2]

アカゲザルにモルヒネ塩酸塩 6 mg/kg を約 12 時間毎に 1 日 2 回 8 週間以上反復皮下投与して身体依存を形成させた。モルヒネの最終投与から約 13.5～16.5 時間後にビガバトリンを 256、1000 mg/kg を単回皮下投与し、退薬症候の抑制効果の有無を観察した。また、アカゲザルにバルビタール 75 mg/kg を 12 時間毎に 1 日 2 回 2 ヵ月間以上反復胃内投与して身体依存を形成させ、バルビタールの最終投与から約 26～28.5 時間後にビガバトリン 1000 mg/kg を単回皮下あるいは静脈内投与し、退薬症候の抑制効果の有無を観察した。なお、モルヒネの退薬症候抑制効果の実験に先立ち、中枢神経効果について検討した。

ビガバトリンは 256 又は 1000 mg/kg の皮下投与によってもモルヒネの退薬症候を抑制しなかった。サルにおいて、投与容量 4 mL/kg（1000 mg/kg）は、投与可能最大量に近く、1000 mg/kg でも退薬症候の抑制が認められなかったことから、ビガバトリンにはモルヒネ退薬症候抑制作用はないと考えられた。

ビガバトリン 1000 mg/kg の皮下投与により 1/2 例でバルビタール退薬症候の不完全な抑制が認められたが、1000 mg/kg の静脈内投与では抑制効果は全く認められなかった。先に実施した中枢神経効果の検討において、1000 mg/kg の皮下投与では明らかな中枢神経抑制は認められず、静脈内投与では比較的明瞭な中枢神経抑制が認められていることから、本試験において皮下投与の 1 例で観察された退薬症候抑制効果はビガバトリン投与によるものとは考え難かった。

以上の成績より、ビガバトリンにはモルヒネ型あるいはバルビタール型の身体依存性はないものと考えられた。

8.2 脳への影響

一般毒性試験においてビガバトリン投与により脳の病理組織学的変化（脳の空胞化）が認められ、ヒトでも脳の MRI の異常も報告されている。脳への影響について詳細な検討を行った。

8.2.1 ラット 6 ヵ月間経口投与による脳空胞の電子顕微鏡観察

参考資料[Module 4.2.3.7.7-1]

ビガバトリン 300 mg/kg/日を 6 ヵ月間経口投与したラットを灌流固定して、小脳及び末梢神経を透過型電子顕微鏡により観察した。

脳内の髄鞘内空胞の個々の大きさは 0.9～17 μm の範囲（平均 4.7 μm）で、集合した空胞は 6.2～24.5 μm（平均 12.7 μm）であった。末梢神経（腓腹神経、脛骨神経）には髄鞘内空胞は認められなかった。

8.2.2　イヌ 12 週間経口投与による脳の経時的病理組織学的検査及び MRI 検査

参考資料[Module 4.2.3.7.7-2]

摘出脳の MRI 検査 参考資料[Module 4.2.3.7.7-8]

ビーグル犬（雌雄各 54 匹）を 18 群（対照群：1 匹/性、ビガバトリン 300 mg/kg/日投与群：2 匹/性）に分けて最大 12 週間まで経口投与し、投与期間中は 1 週間毎に、その後の休薬期間は 1、2、4、8、12、16 週に安楽死させて脳の病理組織学的評価を行った。

視床下部、視床、脳弓柱ともに投与 4 週後には髄鞘微細空胞が認められ、その空胞化の程度は投与 8～12 週で最も強くなったが、16 週間の休薬期間終了時には回復していた。ビガバトリン濃度は血漿中が 4～17 nmol/L、脳脊髄液中が 42～1570 nmol/L であった。脳脊髄液中 GABA 濃度はビガバトリン投与動物で 4～32 nmol/L、対照群動物で 0.1～0.6 nmol/L であった。脳中 GABA 濃度は上昇したが、GABA-T、GAD 濃度は低下した（Module 4.2.3.7.7-2）。

この試験で摘出し、全体をホルマリン固定した脳の MRI 検査を、上記病理組織学的評価の前に実施した。視床下部では投与開始後 4 週、視床、脳弓柱では 7 週後に脳の病変を示す MRI の T2 強調画像の高信号化が認められ始め、投与終了時まで持続した。休薬後は低下し、休薬 16 週にはほぼ正常状態に回復した（Module 4.2.3.7.7-8）。

以上のことから、ビガバトリン投与でイヌの脳に生じる微細空胞を MRI で検出することが可能であり、動物を生かしたままその変化の推移を観察できることが示された。

8.2.3　ラット、イヌ、サル反復投与試験で得られた脳組織の免疫組織化学的検査

参考資料[Module 4.2.3.7.7-3]

脳に損傷があるとその部位にグリア線維性酸性蛋白（GFAP）を有する反応性アストロサイトが出現することが知られていることから、ラット（3 ヵ月間投与[Module 4.2.3.7.7-11]、6 及び 12 ヵ月間投与[Module 4.2.3.2-5]）、イヌ（15 週間投与[Module 4.2.3.7.7-6]）及びサル（16 ヵ月間及び 6 年間投与[Module 4.2.3.2-18]）の反復投与試験で得られた脳組織について、GFAP の免疫組織化学的染色を行い、空胞と反応性アストロサイトの関係を調べた。

ラットとイヌでは微小空胞形成部位に一致して反応性アストロサイトが認められた。反応性アストロサイトは休薬により空胞が消失した後も残存していた。なお、この検査においてはサルでのビガバトリン投与の影響は認められなかった。

8.2.4　イヌ 12 週間経口投与による体性感覚、脳幹聴覚及び視覚誘発電位への影響の検討

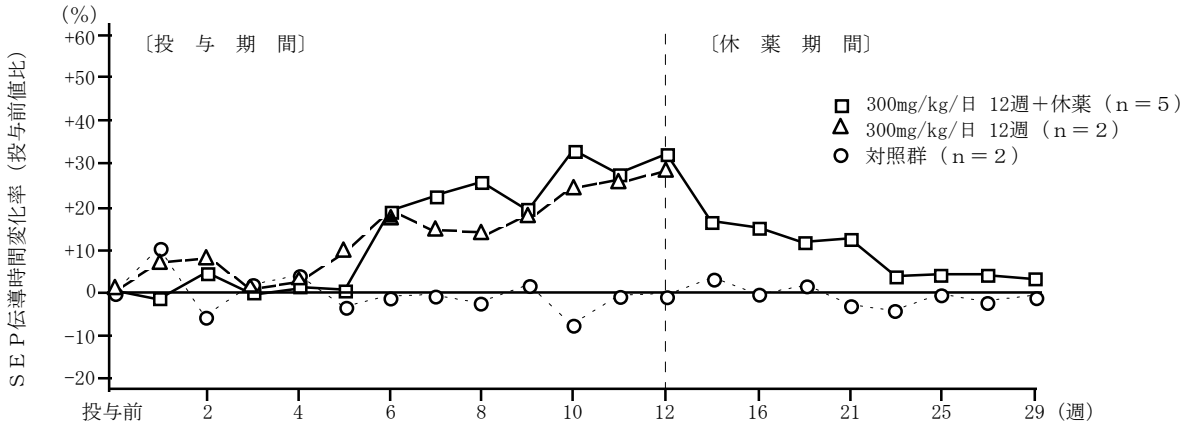
参考資料[Module 4.2.3.7.7-4]

雄ビーグル犬にビガバトリン 300 mg/kg/日を 12 週間経口投与し（対照群 2 匹、ビガバトリン投与群 8 匹）、体性感覚誘発電位（SEP）、脳幹聴覚誘発電位（BAEP）及び視覚誘発電位（VEP）への影響を投与 12 週に加え、休薬 17 週まで調べた。

BAEP の変化は検出されなかったが、SEP の中枢伝達潜時の延長が 5～7 週間投与後から認められた。この SEP 延長は休薬 2 週までに回復傾向を示し、休薬 11 週では投与前の基準値まで戻った（図 1）。

病理組織学的検査では、投与終了直後の脳の脳弓、中隔、視索、視床下部に多数の空胞が認められたが、休薬 17 週では顕著な回復を示した。このことより、組織学的な変化である髄鞘内浮腫と SEP の延長には相関関係があることが示唆された。なお、VEP については無麻酔の動物を使っての測定は難しく、適切に評価することができなかった。

図 1 - ビガバトリンのビーグル犬体性感覚誘発電位への影響



8.2.5 イヌ 12 週間経口投与による閃光誘発電位及び網膜電図への影響の検討

参考資料[Module 4.2.3.7.7-5]

雄ビーグル犬にビガバトリン 300 mg/kg/日を 12 週間経口投与し（対照群 2 匹、ビガバトリン投与群 4 匹）、閃光誘発電位（FEP）を投与 12 週に加え、休薬 2、4、6、8 週に測定した。

ビガバトリン投与 12 週の 3/4 匹で FEP の N75、P150、N200 ピーク潜時が顕著に延長（≥75 msec）した。残りの 1 匹では延長は軽度であった。遅延は休薬 6 週には認められなくなった。

8.2.6 イヌ 15 週間経口投与による体性感覚及び視覚誘発電位への影響の検討並びに脳の病理組織学的検査

参考資料[Module 4.2.3.7.7-6]

病理組織学的検査 参考資料[Module 4.2.3.7.7-7]

雄ビーグル犬にビガバトリン 300 mg/kg/日を 15 週間経口投与し（対照群 4 匹、ビガバトリン投与群 8 匹）、VEP、SEP 及び MRI を投与 15 週に加え、休薬 12 週まで測定するとともに脳の病理組織学的検査を実施した。

VEP、SEP の潜時延長が投与 6 週には認められ、その後、投与期間中継続して認められたが、休薬 5 週には回復した。また、MRI ではビガバトリン 15 週間投与後に T2 強調像の高信号化、T1 強調像の低信号化が認められたが、休薬で回復した。灌流固定した脳を病理組織学的に検査したが、投与期間

終了後には小脳及び大脳（脳弓柱、海馬采脳弓、前交連など）に空胞が認められたが、脊髄及び末梢神経には空胞は認められなかった。休薬期間終了後の脳には空胞は認められなかった。

8.2.7　イヌ 7 週間経口投与による電気生理学的変化と病理組織学的所見及び MRI 検査値との関連

参考資料[Module 4.2.3.7.7-9]

脳の病理組織学的及び MRI 検査 参考資料[Module 4.2.3.7.7-10]

雄ビーグル犬にビガバトリン 300 mg/kg/日を 7 週間経口投与し（対照群 2 匹、ビガバトリン投与群 7 匹）、SEP、VEP、脳の *in vivo* MRI 検査を実施した。剖検後に脳の *ex vivo* MRI 検査と病理組織学的検査を実施した。

ビガバトリン投与群では投与 4～7 週に SEP、VEP の変化が認められたが、同時期に脳の *in vivo* MRI の変化も認められ、更に *ex vivo* MRI 検査でも同じ変化が認められた。MRI で変化が認められた部位は病理組織学的検査で髄鞘内浮腫が観察された部位と一致していた。

8.3　眼毒性の評価

ビガバトリン投与によりヒトで不可逆性の視野狭窄が生じることが報告されている。眼の影響について詳細な検討を行った。

8.3.1　3 ヵ月間経口投与によるアルビノラットと有色ラットの網膜への影響の比較

参考資料[Module 4.2.3.7.7-11]

試験概要を表 31 に示した。

表 31 - 3 ヵ月間経口投与によるアルビノラットと有色ラットの網膜への影響の比較

使用動物	SD ラット及び Lister-Hooded ラット、雄 15 匹/群
投与量	SD ラット：0（対照群）、30、100、300 mg/kg/日、Lister Hooded ラット：0（対照群）、300 mg/kg/日
投与方法	1 日 1 回 3 ヵ月間強制経口投与あるいは混餌投与
観察項目	一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査（投与 4、86 日）、剖検、眼と脳の病理組織学的検査

SD ラットでは 300 mg/kg/日で試験終盤に（試験 73 日目以降）痙攣を起こす動物が増加した（総発生例数は強制経口投与で 11/15 例、混餌で 2/15 例）。Lister Hooded ラットでは 300 mg/kg/日の 強制経口投与により（試験 64 日目以降）2/15 例において痙攣が認められた。

体重増加抑制がSDラットでは100 mg/kg/日以上、Lister Hoodedラットでは300 mg/kg/日で認められ、SDラットの300 mg/kg/日では摂餌量の減少も見られた。混餌と強制経口投与による明らかな差は見られなかった。

眼科的検査ではSDラット、Lister Hoodedラットとも、投与4日、投与86日のいずれにおいても異常所見は認められなかった。

眼の病理組織学的検査ではSDラットに網膜変性が用量依存的に認められ、強制経口投与の方が混餌より強かった。Lister Hoodedラットでは眼に同様の所見が認められなかったことから、網膜変性の発症への光線の関与が示唆された（表32）。

表32 - 網膜変性の発生頻度

投与量 (mg/kg/日)		対照	30	100	300
SDラット	混餌	0/15	0/15	2/15	10/15
	強制経口	0/15	1/15	8/15	14/15
Lister Hooded ラット	混餌	0/15	—	—	0/15
	強制経口	0/15	—	—	0/15

—: 該当せず

脳では混餌、強制経口投与の両方の100 mg/kg/日及び300 mg/kg/日で髄鞘の空胞化（浮腫）が認められ、Lister Hoodedラットの方がSDラットよりやや軽度であった。髄鞘染色及び電子顕微鏡観察により、浮腫は髄鞘の解離によるものであることが明らかになった。数例のラットで当該所見及び痙攣が認められたことから、ビガバトリンが吸収され、脳に達していることが示唆された。

8.3.2 ラット3ヵ月間経口投与による眼毒性試験

[Module 4.2.3.7.7-12]

試験概要を表33に示した。

表 33 - ラット 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験

使用動物	CD(SD) IGS ラット、6～7 週齢、27 匹/性/群（9 匹/性/群×3 セット：各々投与 4 週、13 週、回復期間終了時に安楽死）
投与量	0（対照群）、100、300 mg/kg/日
投与方法	1 日 1 回 4 又は 13 週間経口投与、投与後 4 週間の休薬期間を設定
観察項目	一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査（試験開始前、投与 8、13 週、休薬期間終了時）、血漿中ビガバトリン濃度測定（投与 27 又は 28、89 又は 90 日の投与後 1、2、4、24 時間）、剖検、脳と肝臓重量、病理組織学的検査（一部の動物では全身灌流固定による眼の電子顕微鏡観察及び免疫組織化学的染色観察）、網膜中ビガバトリン濃度、血漿中及び肝臓中タウリン、ヒポタウリン、血漿中オルニチンの濃度測定

ビガバトリン投与に起因する症状としては 100 mg/kg/日で脱毛、餌こぼしが、300 mg/kg/日では加えて強直性痙攣（投与 72 日以降：雄 9/18 例、雌 12/18 例）、排便減少、流涎、紅涙が認められた。

摂餌量減少を伴う体重増加抑制が 100 及び 300 mg/kg/日で認められた。

眼科的検査では 100 及び 300 mg/kg/日で、眼底輝度増加（外網膜層の局所あるいはびまん性欠如、網膜異形成）、網膜の退色（血管性、出血性変化あるいは網膜外顆粒層の菲薄化）、網膜血管の湾曲（網膜動脈圧の変化、広範囲の網膜変性に起因）が認められた（表 34）。これらの病変の総発症頻度は、100 mg/kg/日で雌雄とも 7/18 例、300 mg/kg/日で雄 10/17 例、雌 5/18 例であった。

表 34 - 眼科的検査で見られた主な所見

投与量 (mg/kg/日)	性	眼底輝度の増加			網膜の退色		
		投与 55 日	投与 89 日	休薬 25 日	投与 55 日	投与 89 日	休薬 25 日
0	雄	0/18	0/18	0/9	0/18	1/18	0/9
	雌	0/18	0/18	0/9	0/18	0/18	0/9
100	雄	1/18	5/18	1/9	1/18	3/18	3/9
	雌	1/18	4/18	1/9	0/18	1/18	1/9
300	雄	3/18	6/17	1/9	1/18	5/17	3/9
	雌	4/18	4/18	4/9	0/18	0/18	1/9

眼の病理組織学的検査では網膜変性が 100 及び 300 mg/kg/日で認められ、網膜病変は鼻側に発現し、程度が増すにつれ中央及び耳側へ広がっていた。軽微な場合は外顆粒層の細胞核の視細胞層への入り込みが特徴で、より程度が増すと局所的な視細胞の消失、外顆粒層の崩壊が認められた。その発現頻度は雄よりも雌で高かった（表 35）。程度は投与 4 週より投与 13 週で増強され、4 週間休薬によってもほとんど変化はなかった。

表 35 - 眼の病理組織学的検査所見

用量 (mg/kg/日)	性別	網膜の変性		
		投与 4 週	投与 13 週	休薬 4 週
0	雄	0/9	0/9	0/9
	雌	0/9	0/9	0/9
100	雄	1/9	0/9	0/9
	雌	1/9	2/9	1/9
300	雄	2/9	2/9	1/9
	雌	4/9	6/9	3/9

網膜の電子顕微鏡観察では病変部位周囲には明瞭な境界が認められ、隣接する視細胞外層、外顆粒層、色素上皮に退行性変化は認められなかった。

投与 27/28 日における曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は、用量の増加にほぼ比例して増加し、曝露量に性差は認められなかった。投与 89/90 日における曝露量は、100 mg/kg/日では投与 27/28 日より軽度に増加したが、300 mg/kg/日では差は見られなかった。また、タウリン、ヒポタウリンの血漿中及び肝臓中、オルニチンの血漿中濃度にはビガバトリン投与に起因する変化は認められなかった。網膜中のビガバトリン濃度はほぼ用量依存的で、300 mg/kg/日では雌の方が雄よりも高かった（表 36）。

表 36 - ラット 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験における網膜中ビガバトリン濃度

投与量 （mg/kg/日）	測定日	網膜中濃度（µg/g）	
		雄	雌
0	投与 28 日	BLQ	BLQ
	投与 90 日	BLQ	BLQ
	休薬 4 週	BLQ	BLQ
100	投与 28 日	5.67	5.92
	投与 90 日	2.17	3.88
	休薬 4 週	BLQ	BLQ
300	投与 28 日	14.0	20.0
	投与 90 日	6.90	11.7
	休薬 4 週	BLQ	BLQ

BLQ: 定量限界未満

8.3.3　3ヵ月間経口投与によるアルビノラットと有色ラットの光照射による眼毒性試験

参考資料[Module 4.2.3.7.7-13]

試験概要を表 37 に示した。

表 37 - 3ヵ月間経口投与によるアルビノラットと有色ラットの光照射による眼毒性試験

使用動物	Wistar（アルビノ）ラット及び Long Evans（有色）ラット、2ヵ月齢、5匹/性/群×8群
投与量	0（対照群）、300 mg/kg/日
投与方法	3ヵ月間飲水投与
光照射	光照射群：投与開始から7日間、24時間/日、約500ルクス下で飼育し、残りの11週間は非光照射下で飼育 非光照射群：投与期間を通して非光照射下（12時間25ルクス＋12時間消灯）で飼育
観察項目	一般状態、体重、眼の検査［（1）網膜の病理組織学的検査、（2）網膜の GABA、GAD67、GAD65 及び GABAa、GABAb、グルタミン酸受容体の免疫染色、（3）網膜の TUNEL 染色によるアポトーシス細胞検出、（4）網膜及び硝子体中の GABA、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、グリシン、アスパラギン、トレオニン、タウリン濃度測定］、血漿中ビガバトリン濃度測定

一般状態にはビガバトリン 300 mg/kg/日投与による明らかな影響は認められなかったが、体重増加はビガバトリン投与により明らかに抑制された。

眼の病理組織学的検査において、非光照射下では Wistar ラット、Long Evans ラット共にビガバトリン投与による変化は認められなかった。光照射下ではビガバトリンを投与した Wistar ラットには網膜の変性（視細胞及び外顆粒層の消失）が認められたが、Long Evans ラットでは変化は見られなかった。

網膜の免疫組織化学的検査においては、Wistar ラット、Long Evans ラット共に光照射の有無にかかわらず、ビガバトリン投与により Müller 細胞での GABA 染色性が増強した。なお、GAD67、GAD65、GABAa、GABAb、グルタミン酸受容体の染色性にはビガバトリン投与による影響は認められなかった。

非光照射下ではビガバトリン投与による網膜でのアポトーシスの誘発は認められなかったが、光照射した Wistar ラットでは網膜の内顆粒層と神経節細胞層にアポトーシスが検出された。

網膜、硝子体におけるアミノ酸濃度の測定では、ビガバトリン投与により網膜と硝子体中の GABA 濃度の上昇が認められたが、光照射した Wistar ラットではその程度は弱かった。

8.3.4 有色ラット 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験

参考資料[Module 4.2.3.7.7-14]

試験概要を表 38 に示した。

表 38 - 有色ラット 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験

使用動物	Long Evans ラット、2 ヵ月齢、12 匹/性/群（対照群）、13 匹/性/群（ビガバトリン群）
投与量	0（対照群）、100 mg/kg/日
投与方法	3 ヵ月間飲水投与
観察項目	一般状態、体重、眼の検査［（1）網膜の GABA、GAD67、GAD65 及び GABAa、GABAb、グルタミン酸受容体の免疫染色、（2）網膜の TUNEL 染色によるアポトーシス細胞検出、（3）網膜及び硝子体中の GABA、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、グリシン、アスパラギン、トレオニン、タウリン濃度測定、（4）RT-PCR を用いた GABA、GAD67、GAD65 及び GABAa、GABAb、グルタミン酸受容体の mRNA 量測定］

一般状態にはビガバトリン 100 mg/kg/日投与による明らかな影響は認められなかったが、体重はビガバトリン投与により抑制された。

網膜の免疫組織化学的検査においては、ビガバトリン投与により Müller 細胞での GABA 染色性の増強が認められたが、GAD67、GAD65、GABAa、GABAb、グルタミン酸受容体の染色性にはビガバトリン投与による影響は見られなかった。

ビガバトリン投与による網膜でのアポトーシスの誘発は認められなかった。

網膜、硝子体におけるアミノ酸濃度の測定では、ビガバトリン投与により網膜（5～8 倍）及び硝子体（8～10 倍）での GABA 濃度の上昇、硝子体でのタウリン、グルタミン酸、グリシン、グルタミン濃度の軽度な上昇が認められた。

RT-PCR による mRNA 量の測定では、ビガバトリン投与による影響は認められなかった。

8.3.5　単回～3 ヵ月間経口投与によるピロカルピン誘発てんかんラットにおける眼毒性試験

参考資料[Module 4.2.3.7.7-15]

試験概要を表 39 に示した。

表 39 - 単回～3 ヵ月間経口投与によるピロカルピン誘発てんかんラットにおける眼毒性試験

使用動物	正常ラット、Wistar、2 ヵ月齢、9 匹/性/群/投与期間 ピロカルピン誘発てんかん Wistar ラット（1 ヵ月齢でピロカルピン 320～380 mg/kg を単回腹腔内投与）、2 ヵ月齢、9 匹/性/群/投与期間
投与量	0（対照群）、50、100 mg/kg/日
投与方法	1 日、1 週間、1 ヵ月間又は 3 ヵ月間飲水投与
観察項目	一般状態、体重、眼の検査［（1）網膜の GABA、GAD67、GAD65 及び GABAa、GABAb、グルタミン酸受容体の免疫染色、（2）網膜の TUNEL 染色によるアポトーシス細胞検出、（3）網膜及び硝子体中の GABA、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、グリシン、アスパラギン、トレオニン、タウリン濃度測定、（4）RT-PCR を用いた GABA、GAD67、GAD65 及び GABAa、GABAb、グルタミン酸受容体の mRNA 量測定］、血漿中ビガバトリン濃度測定

一般状態にはビガバトリン 100 mg/kg/日投与による明らかな影響は認められなかったが、体重増加はビガバトリン投与により 50、100 mg/kg/日群の両方で軽度に抑制された。

網膜の免疫組織化学的検査においては、ビガバトリン投与により Müller 細胞での GABA 染色性の増強が認められたが、GAD67、GAD65、GABAa、GABAb、グルタミン酸受容体の染色性にはビガバトリン投与による影響は見られなかった。

ビガバトリン投与による網膜でのアポトーシスの誘発は認められなかった。

網膜、硝子体におけるアミノ酸濃度の測定では、ビガバトリン投与により網膜及び硝子体の GABA 濃度の上昇（5～10 倍）、硝子体のアスパラギン酸、グルタミン酸及びタウリン濃度の軽度な上昇が認められた。

RT-PCR による mRNA 量の測定では、ビガバトリン投与による影響は認められなかった。

なお、血漿中ビガバトリン濃度を測定した結果、飲水投与による吸収が確認された。

以上の成績に、ピロカルピン処置による影響は認められなかった。

8.3.6　有色ラット 6 週間経口投与による眼毒性試験（光照射及びタウリン添加による影響の検討）

[Module 4.2.3.7.7-16]

試験概要を表 40 に示した。

表 40 - 有色ラット 6 週間経口投与による眼毒性試験

使用動物	ラット、Long Evans、雄約 11 週齢、5 匹/群×20 群（投与方法は 8 種類で、異なる剖検時期のもの合計で 20 群）
投与量	ビガバトリン：0（対照群）、30、150 mg/kg/日 タウリン：20 mg/mL
投与方法	ビガバトリン：6 週間経口投与 タウリン：ビガバトリン投与開始 1 週間前から飲水投与（自由摂取）
試験デザイン	1 群：注射用水（対照）：7 週（6 週間投与後）に剖検 2 群：タウリン　　：7 週（7 週間投与後）に剖検 3 群：光照射＋散瞳剤 [a]＋ビガバトリン 30 mg/kg/日 [b]：2、4、7 週に剖検 4 群：光照射＋散瞳剤 [a]＋ビガバトリン 30 mg/kg/日 [b]＋タウリン：2、4、7 週に剖検 5 群：光照射＋散瞳剤 [a]＋ビガバトリン 150 mg/kg/日 [b]：2、4、7 週に剖検 6 群：光照射＋散瞳剤 [a]＋ビガバトリン 150 mg/kg/日 [b]＋タウリン：2、4、7 週に剖検 7 群：散瞳剤 [a]＋ビガバトリン 150 mg/kg/日 [b]：2、4、7 週に剖検 8 群：散瞳剤 [a]＋ビガバトリン 150 mg/kg/日 [b]＋タウリン：2、4、7 週に剖検
光照射	約 2000 ルクス、12 時間明/12 時間暗
観察項目	一般状態、体重、眼底検査（投与開始前と投与 6 週：全群、投与 6 日、投与 16/17 日、投与 40/41 日：3～8 群）、網膜電図測定（試験前と投与 2 週：7～8 群、投与 6 週：3～8 群）、眼の肉眼的検査及び病理組織学的検査、ビガバトリン血漿中及びタウリン全血漿中濃度測定（投与 5、20、41 日の投与後 1 時間に採血）

a　1%アトロピンを 1 週間に 2 回投与

b　1、3、6 週間投与

一般状態にはビガバトリン 150 mg/kg/日投与によっても明らかな影響は認められなかったが、体重増加はビガバトリン投与により用量依存的に抑制された。

眼科的検査及び剖検所見にはいずれの処置によっても影響は認められなかった。

眼の病理組織学的検査では、光照射＋散瞳剤＋ビガバトリン投与群（3～6 群）で視細胞層及び外顆粒層の変性（外網状層と内顆粒層の進行性の変化を伴う）が認められ、外顆粒層でのロゼット様構造形成が投与期間とビガバトリンの用量に依存して増加した。この病理組織学的変化に対するタウリン

添加による保護作用は認められなかった。なお、散瞳剤＋ビガバトリン投与群（7～8 群）では網膜の病理組織学的変化は認められなかった。

網膜電図検査では、光照射＋散瞳剤＋ビガバトリン投与群（3～6 群）で潜時の延長と振幅の減少（網膜機能の変化を示唆）が見られたが、この ERG 変化に対するタウリン添加による保護作用は認められなかった。なお、散瞳剤＋ビガバトリン投与群（7～8 群）では ERG 変化は認められなかった。

30 及び 150 mg/kg/日の 1 週間投与後の血漿中ビガバトリン濃度は各々21.8 µg/mL 及び 115.9 µg/mL、6 週間投与後には各々14.3 µg/mL 及び 111.2 µg/mL であった。タウリン併用による血漿中ビガバトリン濃度への影響は認められなかった。

8.4 エナンチオマーの毒性評価

8.4.1 エナンチオマーのラット 3 ヵ月間経口投与による脳及び眼への影響の検討

参考資料[Module 4.2.3.7.7-17]

試験概要を表 41 に示した。

表 41 - エナンチオマーのラット 3 ヵ月間経口投与による脳及び眼への影響の検討

使用動物	ラット、Crj:CD(SD)BR、40 日齢、10 匹/性/群
投与量（mg/kg/日）	0（対照群）、S 体 150、R 体 150、ラセミ体 300、ラセミ体 300＋ピリドキシン 10
投与方法	蒸留水で S 体、R 体、ラセミ体を溶解し、13 週間連日強制経口投与（対照群には蒸留水のみを投与）
観察項目	一般状態、体重、剖検、脳重量、脳と視神経の病理組織学的検査

R 体群には各種観察項目について著変は見られなかった。S 体、ラセミ体、ラセミ体＋ピリドキシン群で脱毛、飛び跳ね歩行、痙攣、体重増加抑制が認められた。

脳重量には各投与群で明らかな影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、S 体、ラセミ体、ラセミ体＋ピリドキシン群で、小脳白質（小脳室頂核周辺）の空胞化及び眼球網膜外顆粒層の崩壊が認められた。

8.4.2 エナンチオマーのラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験

参考資料[Module 4.2.3.7.7-18]

試験概要を表 42 に示した。

表 42 - エナンチオマーのラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験

使用動物	**ラット、CD(SD)、36 日齢、15 匹/性/群**
投与量	**ラセミ体：0（対照群）、50、100、300 mg/kg/日** **S 体：0（対照群）、25、50、150、300 mg/kg/日**
投与方法	**ラセミ体又は S 体を飼料に混合し、3 ヵ月間混餌投与（対照群には飼料のみを投与）**
観察項目	**一般状態（失調行動の測定を含む）、体重、摂餌量、眼科的検査（投与 5、91 日）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、脳と眼の病理組織学的検査**

ラセミ体では、痙攣及び摂餌量減少を伴う体重増加抑制が 300 mg/kg/日で認められた。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検ではラセミ体 投与による明らかな影響は認められなかった。病理組織学的検査では、脳の 空胞化が主に小脳、海馬で 50 mg/kg/日以上、網様体で 100 mg/kg/日以上で、眼球の網膜変性が 100 mg/kg/日以上で認められた。

S 体では、痙攣が 50 mg/kg/日以上の雄、300 mg/kg/日の雌で、摂餌量減少を伴う体重増加抑制が 150 mg/kg/日以上（150 mg/kg/日の体重増加抑制がラセミ体の 300 mg/kg/日と同程度）で認められた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検では S 体投与による明らかな影響は認められなかった。病理組織学的検査では、脳の空胞化が主に小脳、海馬、網様体で 25 mg/kg/日以上、眼球の網膜変性が 50 mg/kg/日以上で認められた。

8.5 ピリドキシンの毒性評価

ビガバトリンはGABA トランスアミナーゼ活性を阻害することにより脳内のGABA を上昇させる。一方、リン酸ピリドキシンは GABA トランスアミナーゼの補酵素として働くことが明らかになっている。そこで、経口的に塩酸ピリドキシンを補給することでビガバトリンによる毒性が改善されるかどうかを調べるためにピリドキシンとの併用試験を実施した。

8.5.1 ビガバトリンの毒性に及ぼすピリドキシンの影響

参考資料[Module 4.2.3.7.7-19]

試験概要を表 43 に示した。

表 43 - ビガバトリンの毒性に及ぼすピリドキシンの影響

使用動物	ラット、CD(SD)、35 日齢、10 匹/性/群						
投与量（mg/kg/日）		1 群	2 群	3 群	4 群	5 群	6 群
	ビガバトリン	0	0	100	300	100	300
	塩酸ピリドキシン	0	300	100	300	0	0
投与方法	ビガバトリン及び塩酸ピリドキシンを飼料に混合し、4 ヵ月間混餌投与（対照群には飼料のみを投与）						
観察項目	一般状態（運動失調、痙攣の精査を含む）、体重、摂餌量、剖検、脳と眼（視神経を含む）の病理組織学的検査						

ラットでビガバトリン 300 mg/kg/日の 4 ヵ月間混餌投与により発症した痙攣及び髄鞘内浮腫（脳空胞化）は、塩酸ピリドキシン（GABA トランスアミナーゼの補酵素）300 mg/kg/日の混餌併用投与によっても改善効果は認められなかった。なお、本試験においても網膜の変性が観察されたが、発現頻度は低く、用量依存性も見られなかった。

8.6 不純物の毒性

不純物に関する毒性試験は実施していない。

9　考察及び結論

ビガバトリンの単回経口投与により､げっ歯類では主な所見として抑うつ状態､軟便などが見られ、概略致死量はマウス、ラットとも 2500 mg/kg であった。非げっ歯類の単回投与試験は実施していないが、反復投与試験の初回投与又は投与初期の観察結果において、イヌでは嘔吐、サルでは軟便、下痢などの症状が認められたが、イヌ、サルとも概略致死量は 1000 mg/kg を超える用量と考えられた。

反復投与毒性試験ではラット、イヌ、サルとも摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められ、ラットでは 3 ヵ月間投与で 300 mg/kg/日、12 ヵ月間投与で 200 mg/kg/日、イヌの 3 ヵ月間投与では 300 mg/kg/日で一般状態の悪化による死亡又は安楽殺例が認められた。ラットでは痙攣が 300 mg/kg/日の 3 ヵ月間投与あるいは 100 mg/kg/日の 12 ヵ月間投与で認められたが、3～4 ヵ月間の休薬後には消失した。なお、この痙攣に対してピリドキシンによる抑制効果は認められず、発症原因も不明である。イヌでは 200 mg/kg/日の 12 ヵ月間投与、サルでは 150 mg/kg/日の 6 年間投与における忍容性は良好であった。なお、ラット、イヌ、サルの反復投与試験において共通して認められた一過性の ALT（GPT）低下については、Okamura らがラット血清 ALT 活性に及ぼすビガバトリンの影響を *in vitro* で検討し、ビガバトリンには 100 µg/mL 以上の濃度でラット血清と 15 分間インキュベートすると､ALT の基質である L-アラニンを競合的に阻害することにより ALT 活性の低下を引き起こすことを明らかにしている(2)。

中枢神経毒性：

ビガバトリンの反復経口投与により､脳白質の空胞化（髄鞘内浮腫）がマウス、ラット及びイヌで、各々100 mg/kg/日の 1 ヵ月間投与、30 mg/kg/日の 12 ヵ月間投与（あるいは 100 mg/kg/日の 6 ヵ月間投与、300 mg/kg/日の 3 ヵ月間投与）、50 mg/kg/日の 12 ヵ月間投与（あるいは 100 mg/kg/日の 3 ヵ月間投与）により認められた。空胞化は、髄鞘の解離の結果生じた脳白質における微細空胞で、投与期間が長くなるにつれ、空胞化が認められる用量は低下し、所見が見られる領域がより広範になる傾向が見られた。しかしながら、いずれの動物種においても脊髄や末梢神経に空胞化は見られなかった。ラット及びイヌでは、脳の空胞化は 3～6 ヵ月間の休薬により回復傾向が確認された。また、ラットでは小脳室頂核に好酸性球状体や石灰化小体が 12 ヵ月間投与終了後及び 3 又は 6 ヵ月間の休薬後に見られ、髄鞘のターンオーバーの亢進、軸索の障害あるいは軽度なアストロサイトのグリオーシスを示唆する所見と考えられた。マウスでも 18 ヵ月間投与後に、空胞化に加えて小脳室頂核における限局性の石灰化が認められた。成熟動物においては脳の空胞化に関連すると考えられる明らかな行動異常は認められなかった。なお、ラットでは脳に空胞化が生じているにもかかわらず痙攣が生じていない時期があること、イヌでは脳に空胞化が認められたにもかかわらず痙攣は見られていないことから、ラットで認められた痙攣と髄鞘内浮腫には直接の関連はないと考えられた。マウス、ラット、イヌで髄鞘内浮腫が認められたことを踏まえ、より詳細な検討試験を実施した結果、イヌではビガバトリンによる脳内の GABA 濃度の上昇が確認され、脳の空胞化と符合する MRI の変化、VEP 及び SEP の変化が認め

られた。サルでは 100 mg/kg/日の 6 年間投与によっても明らかにビガバトリン投与によると言える脳の空胞化は認められなかったが、脳及び脳脊髄液中の GABA 濃度も上昇していなかった。このように脳内 GABA 濃度上昇と脳の空胞化に関連があるように思われた。

なお、幼若動物におけるビガバトリンによる脳神経細胞への影響については多くの論文が報告されている。最初に報告した Qiao ら（2000 年）によると、ラットにビガバトリンを 25～40 mg/kg/日の用量で生後 12 日から 2 週間皮下投与したところ、（1）行動への影響（自発運動亢進、冷水からの逃避までの潜時短縮）、（2）脳白質 MRI の T2 及び拡散強調像の高信号化、（3）脳梁の微細空胞、TUNEL 陽性核、軸索浮腫、（4）髄鞘低形成（髄鞘染色）が認められた。2 週間の休薬により MRI には回復が認められ、微細空胞は消失し、髄鞘低形成は部分的に回復したが、視床下部での T2 緩和時間延長や逃避までの潜時短縮は残存していた(3)。Levav ら（2008 年）によると、マウスの生後 4～14 日にビガバトリン 50 mg/kg/日を皮下投与したところ、海馬及び大脳皮質の小胞結合膜タンパク質 II（VAMP II）とシナプトタグミン I（Synt I）の発現が一時的に低下した後、長期に亘って上昇した。この変化は興奮性シナプス後場電位（fEPSP）の低下と相関していた(4)。Levav-Rabkin ら（2010 年）らによると、マウス海馬のビガバトリンに対する感受性は生後 1～7 日に比べ生後 4～14 日の方が高かった(5)。

動物での脳の変化はヒトでの臨床用量域で生じていること、ヒトにおいても本薬投与による可逆性の脳 MRI 像の異常が認められ、若齢及び高用量投与がリスクファクターであることが確認されていること(6)(7)から、添付文書においても中枢神経毒性の発生リスクについて注意喚起を行っている。

眼毒性：

ラットを用いた反復経口投与眼毒性試験において、網膜中のビガバトリン濃度の上昇とともに網膜の変性（視細胞消失、外顆粒層崩壊）が 100 mg/kg/日以上の用量で認められた。アルビノ及び有色ラットを用いて光照射下と非照射下での比較を行った 3 ヵ月間経口投与眼毒性試験では、網膜変性の発現に光照射が関与している可能性が示唆された。有色ラットを用いて強光照射及びタウリン補助投与の影響を検討した 6 週間経口投与眼毒性試験では、ビガバトリン投与（30、150 mg/kg/日）した動物への光照射により網膜の組織学的及び機能的変化が生じたが、タウリン補助投与による網膜保護作用は認められなかった。免疫組織化学的染色では、網膜の Müller 細胞で GABA の染色反応が強く認められた。Izumi ら（2004）は SD ラットから採取した網膜を用いた *ex vivo* の試験でビガバトリンも GABA も光照射（20000 lux 白色光）なしでは、あるいは光照射だけでは網膜障害が見られないこと、*in vivo* 試験ではビガバトリンの高用量単回投与（1000 mg/kg, i.p.）によっても動物を標準光下（12 時間照明[300～500 lux]／12 時間消灯[<10 lux]）に置いた場合には網膜障害は発生しないが、同一投与量を投与後 24 時間白色光下（6000～8000 lux）に置いた場合網膜障害が認められる（白色光の 24 時間照射のみでは網膜への影響は認められていない）ことを確認しており、ビガバトリンと光照射は、それぞれ単独ではなく、両方が存在した場合に網膜障害を誘発すると考察している(8)。なお、Jammoul ら（2009）によると、12 時間暗/12 時間明の照明サイクル下で、ビガバトリンを 6～7 週齢の Wistar ラットに

200 mg/kg/日の用量で 45 日間腹腔内投与したところ血漿中タウリン濃度の低下及び網膜毒性（網膜電図振幅減少、錐体視細胞密度低下）が生じたが、24 時間暗所飼育した動物では毒性は発現しなかった。また、200 mg/kg/日の 65 日間投与によりタウリン血漿中濃度が低下し，網膜毒性も認められたが、タウリン（0.1 mol/L）を併用投与した動物では血漿中タウリン濃度の低下は認められず，網膜毒性も軽減した。同様に、6～7 週齢の BALB/c マウスに 150 mg/kg/日の用量で 29 日間投与したところ網膜毒性が生じたが、0.1 mol/L タウリン飲水併用投与により軽減したと報告している(9)。同じく Jammoul ら（2010）によると、幼若 Wistar ラットにビガバトリンを 0.6 mg/日（約 50 mg/kg/日）の用量で生後 4～29 日に腹腔内投与すると錐体視細胞変性、視細胞層の構築の乱れ、神経膠症、網膜神経節細胞消失が生じたが、タウリンを 5 mg/日（約 420 mg/kg/日）腹腔内に併用投与することでその変化が軽減されたとされている(10)。最近では、Yang ら（2012）は光照射がビガバトリンによる網膜障害の重要な増強因子であり、この作用の一部は直接／間接的に視細胞（桿体及び錐体）における光伝達シグナルにより仲介されることを明らかにしている(11)。更に、Heim 及び Gidal（2012）や Gaucher ら（2012）はタウリンの欠乏がビガバトリンによる網膜神経細胞（錐体光受容体及び網膜神経節細胞）障害の原因と考えられるとしている(12)(13)。

以上のように、非臨床試験の結果から本薬投与による網膜障害が生じ、その発生メカニズムとして本薬だけでなく、光刺激及びタウリン欠乏も関与している可能性が認められた。タウリンの補助投与による網膜保護作用については、ラットで効果有り、無しの両方の結果が得られているが、Caco-2 及び MDCK 細胞を用いた *in vitro* 試験において、網膜障害が見られたときの曝露量に相当する本薬の高用量（30 mmol/L）の存在下でタウリンの細胞内へ の取り込みを阻害した結果と関連すると考えられる(14)。なお、臨床用量での Cmax の約 2 倍の濃度である 1 mmol/L ではタウリンの細胞内への取り込みの阻害が認められなかったことから、臨床用量では本薬によるタウリンの取り込み阻害の可能性は低いと考えられた。網膜障害については本薬投与による発生リスクを十分に認識する必要があることから、添付文書の「警告」として注意喚起を行っている。

遺伝毒性、がん原性：
試験結果はいずれも陰性であり、本剤投与によるヒトでの発がんリスクはほとんどないものと考えられた。

生殖発生毒性：
ラットの授/受胎能試験では、雄の生殖能に及ぼす影響は高用量の 150 mg/kg/日でも認められなかったが、雌では 150 mg/kg/日で生存児の減少を伴う黄体数及び着床数の減少が見られた。ラットの胚･胎児発生に関する試験では 150 mg/kg/日投与によっても胎児･出生児への明らかな影響は見られなかったが、ウサギでは 150 mg/kg/日の用量で催奇形性（口蓋裂）が認められた。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は母動物の生殖能に関する影響は見られなかったが、

F1 出生児（離乳後も投与継続）では 50 mg/kg/日以上で脳の空胞化、100 mg/kg/日以上で黄体数の減少が認められた。

依存性：
ラット及びサルを用いた依存性試験の結果、ビガバトリンは脳移行性があるものの [Module 2.6.4.4.1]、ラットで身体依存性、サルで身体及び精神依存性を認めなかった。

エナンチオマーの毒性：
本薬の GABA-T 阻害活性は主に S 体によるものであるが [Module 2.6.2.2.5.1]、毒性も S 体により生じていることが確認された。

成獣動物と幼若動物の毒性比較：
成熟ラットで認められた死亡発生、一般状態の異常、摂餌量減少を伴う体重増加抑制など、主にビガバトリンの GABA 分解酵素阻害作用に起因すると考えられる影響は幼若ラットにおいてもほぼ同様に認められた。しかしながら、その発生状況を比べると、死亡例の発生では幼若ラット 100 mg/kg/日の 2 週間投与により認められたのに対し、成熟ラット 1000 mg/kg/日の 2 週間投与あるいは 300 mg/kg/日の 3 又は 12 ヵ月間投与によっても見られなかった。自発運動の低下、体重増加抑制などの全身への影響では成熟ラット 200 mg/kg/日以上で認められたのに対し、幼若ラット 30 又は 50 mg/kg/日でも見られた。痙攣の発現でも幼若ラット 30 mg/kg/日で投与 23 日に認められたのに対し、成熟ラット 200 mg/kg/日の 3 ヵ月間投与あるいは 100 mg/kg/日の 6 ヵ月間投与によっても見られなかった。更に、幼若ラット 50 又は 100 mg/kg/日の 2 週間投与により認められた網膜障害は、成熟ラット 300 mg/kg/日の 13 週間投与で見られた。また、成熟ラットで 300 mg/kg/日の 3 ヵ月間投与、100 mg/kg/日の 6 ヵ月間投与あるいは 30 mg/kg/日の 12 ヵ月間投与により見られた脳の空胞化については、幼若ラット 15 mg/kg/日の 4 日間投与によって脳の神経網に空胞化が認められた。同様に、成熟イヌ 100 mg/kg/日の 3 ヵ月間投与あるいは 50 mg/kg/日の 12 ヵ月間投与により見られた脳の空胞化については、幼若イヌ 30 mg/kg/日の 14 日間投与によって脳の神経網に空胞化が認められた。以上のように、全身への影響だけでなく、網膜あるいは脳への影響についても、幼若動物の方が成熟動物より感受性が高い傾向が見られた。一方、ビガバトリンの曝露量については、ラットでは幼若動物の方が成熟動物よりやや高く、イヌでは生後日数に伴う変化は見られなかった[Module 2.6.4.8]。

毒性試験における曝露量とヒトでの曝露量の比較から安全係数又は曝露量比を求めた（表 44）。雄ラットの授胎能への影響を除き、AUC で評価した安全域はいずれも 1 を下回った。また、イヌでは幼若イヌの無毒性量及び安全域は成熟イヌのそれを下回った。なお、成熟ラットにおいては 30 mg/kg/日の 12 ヵ月間投与により脳の髄鞘内浮腫が認められたため無毒性量が得られていないことから、成熟ラットと幼若ラットでの安全域を適切に比較することはできなかった。

表 44 - 動物の曝露量とヒトの曝露量の比較

	無毒性量（mg/kg/日）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-24h}（μg•h/mL）	安全域又は曝露量比	
				C_{max}	AUC_{0-24h}
マウス反復経口投与試験 *a*	<100	NA	NA		
ラット反復経口投与試験 *b*	<30	48.6	125.9	1.14	0.43
幼若ラット反復経口投与試験 *c*	5	8.34	24.2	0.20	0.08
イヌ反復経口投与試験 *d*	30	74.7	131.0	1.75	0.45
幼若イヌ反復経口投与試験 *e*	<30	40.9	95.2	0.66	0.30
サル反復経口投与試験 *f*	100	20.2	116.7	0.47	0.40
雄ラット授胎能試験	150	88.9	299	2.09	1.03
雌ラット受胎能及び初期胚発生試験	100	63.6	219	1.49	0.75
ラット胚･胎児発生試験	50	54.5	142	1.28	0.49
ウサギ胚･胎児発生試験	100	NA	NA		
ラット出生前･後発生及び母動物機能試験	<50	54.5	142.3	1.28	0.49
日本人健康成人男性（2 g を 1 日 1 回投与）					
投与開始日		42.6	255		
投与後 5 日		42.5	291		
日本人乳幼児点頭てんかん患者 *g*		60.8	316		

NA：該当なし

注 1： 無毒性量については安全域、無毒性量が得られていない場合には曝露量比を求めた：（動物での C_{max}／ヒトでの C_{max}）又は（動物での AUC_{0-24h}／ヒトでの AUC_{0-24h}）

注 2： 反復投与毒性試験については最も無毒性量の低い試験を用いた

注 3： 生殖発生毒性試験については親動物の生殖に及ぼす影響及び次世代の発生に関する無毒性量から、最も低い値を用いた

注 4： 成熟動物における安全域又は曝露量比の算出には、健康成人男性の値のうち、投与開始、投与後 5 日の高い方を用いた

注 5： 成熟及び幼若ラットの曝露量については、近接した用量において曝露量は用量に相関すると仮定し、反復投与時の成績（[Module 4.2.3.7.7-12]、[Module 4.2.3.5.4-3] ）に基づいて算出した。同様に、イヌとサルについては､単回投与と反復投与で大きな差がないと仮定し､単回投与時の近接した用量における曝露量（[Module 4.2.3.7.7-2]、[Module 4.2.3.2-12]）に基づいて算出した。また、いずれの動物種についても雌雄の平均値を用いた。

a マウス 1 ヵ月間経口投与量設定試験（[Module 4.2.3.4.1-1]）

b ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験（[Module 4.2.3.2-5]）

c 幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験（[Module 4.2.3.5.4-3]）及び幼若ラットの経口投与脳毒性試験（[Module 4.2.3.5.4-6]）

d イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験（[Module 4.2.3.2-7]）

e 幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験（[Module 4.2.3.5.4-7]）

f サル 6 年間経口投与毒性試験（[Module 4.2.3.2-13]）

g 50 mg/kg/日、投与 8 日及び 14 日（± 2 日）の平均値

以上のビガバトリンの非臨床毒性試験で認められた成績から、本剤を小児へ投与する際のリスク評価に必要な情報が得られていると考えられた。

10　図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

参 考 文 献

1. Center for drug evaluation and research. Pharmacology reviews at FDA, Application Number: 22-006.
2. Okumura H, Omote M, Takeshita S. In vitro effects of the novel anti-epileptic agent vigabatrin on alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activities in rat serum. Arzneim Forsch Drug Res. 1996:46:459-62.
3. Qiao M, Malisza KL, Del Bigio MR, Kozlowski P, Sechisa SS, Tuor UI. Effect of long-term vigabatrin administration on the immature rat brain. Epilepsia. 2000;41:655-65.
4. Levav T, Wirthaim O, Weiss R, Grossman Y, Golan H. Impaired synaptogenesis and long-term modulation of behavior following postnatal elevation of GABA levels in mice. Neuropharmacology. 2008;54:387-98.
5. Levav-Rabkin T, Melamed O, Clarke G, Farber M, Cryan JF, Dinan TG, Grossman Y, Golan HM. A sensitive period of mice inhibitory system to neonatal GABA enhancement by vigabatrin is brain region dependent. Neuropsychopharmacology. 2010;35:1138-54.
6. Pearl PL, Vezina LG, Saneto RP, McCarter R, Molloy-Wells E, Heffron A, Trzcinski S, McClintock WM, Conry JA, Elling NJ, Goodkin HP, de Menezes MS, Ferri R, Gilles E, Kadom N, Gaillard WD. Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. Epilepsia. 2009;50:184-94.
7. Milh M, Villeneuve N, Chapon F, Pineau S, Lamoureux S, Livet MO, Bartoli C, Hugonenq C, Mancini J, Chabrol B, Girard N. Transient brain magnetic resonance imaging hyperintensity in basal ganglia and brain stem of epileptic infants treated with vigabatrin. J Child Neurol. 2009;24:305-15.
8. Izumi Y, Ishikawa M, Benz AM, Izumi M, Zorumski CF, Thio LL. Acute vigabatrin retinotoxicity in albino rats depends on light but not GABA. Epilepsia. 2004:45:1043-8.
9. Jammoul F, Wang Q, Nabbout R, Coriat C, Duboc A, Simonutti M, Dubus E, Craft CM, Ye W, Collins SD, Dulac O, Chiron C, Sahel JA, Picaud S. Taurine deficiency is a cause of vigabatrin-induced retinal phototoxicity. Ann Neurol. 2009;65:98-107.
10. Jammoul F, Dégardin J, Pain D, Gondouin P, Simonutti M, Dubus E, Caplette R, Fouquet S, Craft CM, Sahel JA, Picaud S. Taurine deficiency damages photoreceptors and retinal ganglion cells in vigabatrin-treated neonatal rats. Molecular and Cellular Neuroscience. 2010;43:414–21.
11. Yang J, Naumann MC, Tsai Y-T, Tosi J, Erol D, Lin C-S, Davis RJ, Tsang SH. Vigabatrin-induced retinal toxicity is partially mediated by signaling in rod and cone photoreceptors. PLoS ONE, 2012:7:e43889.
12. Heim MK, Gidal BE. Vigabatrin-associated retinal damage: potential biochemical mechanisms. Acta Neurol Scand. 2012:126:219-28.
13. Gaucher D, Arnault E, Husson Z, Froger N, Dubus E, Gondouin P, Dherbécourt D, Degardin J, Simonutti M, Fouquet S, Benahmed MA, Elbayed K, Namer IJ, Massin P, Sahel JA, Picaud S. Taurine deficiency damages retinal neurones: cone photoreceptors and retinal ganglion cells. Amino Acids. 2012:43:1979-93.

14. Plum J, Nøhr MK, Hansen SH, Holm R, Nielsen CU. The anti-epileptic drug substance vigabatrin inhibits taurine transport in intestinal and renal cell culture models. Int J Pharm. 2014;473:395-7.

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

2.6.7 毒性試験概要表

Total number of pages: 112

目　　次

略号と用語の定義 **5**

1　毒性試験一覧表 **6**

2　トキシコキネティクス試験の一覧表 **15**

3　トキシコキネティクス試験成績の一覧 **17**

4　毒性試験使用ロット **20**

5　単回投与毒性試験 **23**

6　反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験 **26**

7　反復投与毒性試験 **27**

8　*In Vitro* 遺伝毒性試験 **41**

9　*In Vivo* 遺伝毒性試験 **51**

10　がん原性試験 **53**

11　生殖発生毒性試験 - 重要な試験以外の試験 **64**

12　生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 **65**

13　生殖発生毒性試験－胚･胎児発生に関する試験 **68**

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 **74**

15　新生児を用いた試験 **76**

16　局所刺激性試験 **96**

17　その他の毒性試験 **97**

表　目　次

表 2.6.7.1 - 毒性試験一覧表 6
表 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一覧 15
表 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 17
表 2.6.7.4 - 毒性試験使用ロット 20
表 2.6.7.5 - 単回投与毒性試験 23
表 2.6.7.6 - 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 26
表 2.6.7.7.1 - 反復投与毒性試験：ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験 27
表 2.6.7.7.2 - 反復投与毒性試験：ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験（3 または 6 ヵ月間の回復性試験を含む） 29
表 2.6.7.7.3 - 反復投与毒性試験：イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験 32
表 2.6.7.7.4 - 反復投与毒性試験：イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験（4 または 6 ヵ月間の回復性試験を含む） 34
表 2.6.7.7.5 - 反復投与毒性試験：サル 1 ヵ月間経口投与毒性試験 36
表 2.6.7.7.6 - 反復投与毒性試験：サル 6 年間経口投与毒性試験 38
表 2.6.7.8.1 - *In vitro* 遺伝毒性試験：ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験 41
表 2.6.7.8.2 - *In vitro* 遺伝毒性試験：大腸菌を用いる復帰突然変異試験 44
表 2.6.7.8.3 - *In vitro* 遺伝毒性試験：ラットリンパ球を用いる染色体異常試験 45
表 2.6.7.8.4 - *In vitro* 遺伝毒性試験：酵母菌を用いる遺伝子変換試験 46
表 2.6.7.8.5 - *In vitro* 遺伝毒性試験：酵母菌を用いる点突然変異試験 47
表 2.6.7.8.6 - *In vitro* 遺伝毒性試験：CHO 細胞を用いる前進突然変異試験 48
表 2.6.7.9 - *In vivo* 遺伝毒性試験：マウスを用いる小核試験 51
表 2.6.7.10.1 - 反復投与毒性試験：マウス 1 ヵ月間経口投与用量設定試験 53
表 2.6.7.10.2 - マウス 18 ヵ月間経口投与がん原性試験 55
表 2.6.7.10.3 - ラット 2 年間経口投与がん原性試験 58
表 2.6.7.11 - 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 64
表 2.6.7.12.1 - 生殖発生毒性試験：雄ラットの授胎能に関する試験 65
表 2.6.7.12.2 - 生殖発生毒性試験：雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 66
表 2.6.7.12.2 - 生殖発生毒性試験：雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き） . 67
表 2.6.7.13.1 - 生殖発生毒性試験：ラットの胚･胎児発生に関する試験（帝王切開） 68

表 2.6.7.13.2 - 生殖発生毒性試験：ラットの胚･胎児発生に関する試験（自然分娩） 70
表 2.6.7.13.3 - 生殖発生毒性試験：ウサギの胚･胎児発生に関する試験 72
表 2.6.7.14 - 生殖発生毒性試験：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 74
表 2.6.7.15.1 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 2 週間経口投与用量設定試験 76
表 2.6.7.15.2 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 4 週間経口投与眼毒性試験 78
表 2.6.7.15.3 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験 80
表 2.6.7.15.4 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 9 週間経口投与脳毒性試験 84
表 2.6.7.15.5 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの経口投与脳毒性試験 86
表 2.6.7.15.6 - 新生児を用いた試験：幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験 91
表 2.6.7.17.1 A - その他の毒性試験：アカゲザルおよびラットの薬物依存性試験 97
表 2.6.7.17.1 B - その他の毒性試験：アカゲザルの薬物依存性試験 99
表 2.6.7.17.2 - その他の毒性試験：脳への影響の評価 101
表 2.6.7.17.3 - その他の毒性試験：眼毒性の評価 105
表 2.6.7.17.4 - その他の毒性試験：エナンチオマーの毒性評価 111
表 2.6.7.17.5 - その他の毒性試験：ピリドキシンの毒性評価 112

略号と用語の定義

略号	英名	和名
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与直後から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BAEP	brainstem auditory evoked potentials	脳幹聴覚誘発電位
BID	bis in die	1 日 2 回
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスターの卵巣
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC	carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロース
ERG	electroretinogram	網膜電図
FEP	flash-evoked potentials	閃光誘発電位
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GABA-T	γ-aminobutyric acid transaminase	γ-アミノ酪酸アミノ基転移酵素
GAD	glutamate decarboxylase	グルタミン酸脱炭酸酵素
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
LD_{50}	lethal dose 50%	半数致死量
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト系
PEC	polychromatic erythrocytes	多染性赤血球
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction	逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応法
SEP	somatosensory evoked potentials	体性感覚誘発電位
SD	Sprague-Dawley	ラット系統名
6-TG	6-thioguanine：ン	6-チオグアニ
UK	United Kingdom	
USA	United States of America	
VEP	visual evoked potentials	視覚誘発電位

1　毒性試験一覧表

表 2.6.7.1 - 毒性試験一覧表

被験物質：ビガバトリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法 [c]	投与期間	投与量(mg/kg)[a, b]	GLP 適用	試験実施施設	報告書番号	資料番号
単回投与毒性	マウス/CD-1(ICR)	経口	単回	1000～5000	適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-15	参[4.2.3.1-1]
	マウス/CD-1(ICR)	経口	単回	2500～5000	不適	Merrell Research Center (USA)	T-[redacted]-06	参[4.2.3.1-2]
		腹腔内	単回	1200～3000				
	マウス/CD-1(ICR)	腹腔内	単回	1000～3500	適	Merrell Research Center (USA)	T-[redacted]-27	参[4.2.3.1-3]
	マウス/CD-1(ICR)	腹腔内	単回	2000～3500	不適	Merrell Research Center (USA)	F-[redacted]-86	参[4.2.3.1-4]
	ラット/CD(SD)	経口	単回	1000～5000	適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-15	参[4.2.3.1-1]
	ラット/CD(SD)	経口	単回	2500～5000	不適	Merrell Research Center (USA)	T-[redacted]-06	参[4.2.3.1-2]
		腹腔内	単回	1200～3000				
反復投与毒性	ラット/CD(SD)	経口	2 週間	試験Ⅰ：0, 10, 25, 100, 200 試験Ⅱ：0, 500, 1000	不適	Merrell Research Center (USA)	T-[redacted]-37	参[4.2.3.2-1]
	ラット/CD(SD)	経口	2 週間	0, 100, 300, 500	不適	Aventis Pharma Recherche-Développement Alfortville (France)	DSE [redacted]-0679	参[4.2.3.2-2]
	ラット/CD(SD)	経口	3 ヵ月間	0, 30, 100, 300	不適	Merrell Research Center (USA)	T-[redacted]-02	参[4.2.3.2-3]
						Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-28	参[4.2.3.2-4]

表 2.6.7.1 - 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：ビガバトリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法 [c]	投与期間	投与量(mg/kg)[a, b]	GLP 適用	試験実施施設	報告書番号	資料番号
	ラット/CD(SD)	経口 （混餌）	12 ヵ月間 （回復：3 又は 6 ヵ月間）	0, 30, 100, 200, 300	適	Merrell Research Center (USA)	T-[redacted]-19	[4.2.3.2-5]
	イヌ/ビーグル	経口	2 週間	0, 100, 300, 600, 1000	不適	Merrell Research Center (USA)	T-[redacted]-29	参[4.2.3.2-6]
	イヌ/ビーグル	経口	3 ヵ月間	0, 30, 100, 300	不適 不適	Merrell Research Center (USA)	T-[redacted]-03 T-[redacted]-17	参[4.2.3.2-7] 参[4.2.3.2-8]
	イヌ/ビーグル	経口	12 ヵ月間 （回復：4 又は 6 ヵ月間）	0, 50, 100, 200	適 適 不適	Merrell Research Center (USA) [redacted] UK)	T-[redacted]-18 T-[redacted]-23 DSE [redacted]-0602	[4.2.3.2-9] [4.2.3.2-10] 参[4.2.3.2-11]
	サル/カニクイ	経口	1 ヵ月間	試験Ⅰ：0, 500, 750, 1000 試験Ⅱ：600 (300 BID)	適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-09	参[4.2.3.2-12]
	サル/カニクイ	経口	6 年間	0, 50, 100, 300	適 適 適 適 適 適 不適	Merrell Dow Research Institute – Indianapolis Center (USA) [redacted] UK)	IT-[redacted]-95 I-[redacted]-14 I-[redacted]-16 T-[redacted]-30 IT-[redacted]-112 IT-[redacted]-57 DSE [redacted]-0603	[4.2.3.2-13] 参[4.2.3.2-14] 参[4.2.3.2-15] 参[4.2.3.2-16] 参[4.2.3.2-17] 参[4.2.3.2-18] 参[4.2.3.2-19]

表 2.6.7.1 - 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：ビガバトリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法 [c]	投与期間	投与量(mg/kg)[a, b]	GLP 適用	試験実施施設	報告書番号	資料番号
遺伝毒性 復帰突然変異	ネズミチフス菌	in vitro	ー	0, 30～5000 µg/plate	不適 [d]	Gruppo Lepetit S.p.A Research Laboratories (Italy)	V-[redacted]-01	参[4.2.3.3.1-1]
	大腸菌	in vitro	ー	0, 100～5000 µg/plate	適	[redacted] (USA)	I-[redacted]-26	参[4.2.3.3.1-2]
染色体異常	ラット リンパ球	in vitro	ー	0, 50～5000 µg/mL	適	Dow Chemical Company Lake Jackson Research Center (USA)	V-[redacted]-25	参[4.2.3.3.1-3]
遺伝子変換	酵母菌	in vitro	ー	0, 100～5000 µg/mL	不適 [d]	Gruppo Lepetit S.p.A Research Laboratories (Italy)	V-[redacted]-02	参[4.2.3.3.1-4]
点突然変異	酵母菌	in vitro	ー	0, 100～5000 µg/mL	不適 [d]	Gruppo Lepetit S.p.A Research Laboratories (Italy)	V-[redacted]-03	参[4.2.3.3.1-5]
前進突然変異	CHO 細胞	in vitro	ー	0, 625～5000 µg/mL	適	Dow Chemical Company Lake Jackson Research Center (USA)	V-[redacted]-26	参[4.2.3.3.1-6]
in vivo 小核	マウス/CD-1(ICR)	経口	単回	0, 170, 540, 1700	適	Dow Chemical Company Lake Jackson Research Center (USA)	V-[redacted]-12	参[4.2.3.3.2-1]

表 2.6.7.1 - 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：ビガバトリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法 [c]	投与期間	投与量(mg/kg)[a, b]	GLP 適用	試験実施施設	報告書番号	資料番号
がん原性	マウス/CD-1(ICR)	経口（混餌）	1 ヵ月間（用量設定）	0, 100, 200, 300, 500	適	Merrell Dow Research Center (USA)	T-[redacted]-03	参[4.2.3.4.1-1]
	マウス/CD-1(ICR)	経口（混餌）	18 ヵ月間	0, 50, 100, 150	適 不適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-16 R-[redacted]-06	参[4.2.3.4.1-2] 参[4.2.3.4.1-3]
					不適	[redacted] UK)	DSE [redacted]-0604	参[4.2.3.4.1-4]
	ラット/Long Evans	経口（混餌）	24 ヵ月間	0, 50, 100, 150	適 不適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-15 R-[redacted]-11	参[4.2.3.4.1-5] 参[4.2.3.4.1-6]
生殖発生毒性 授/受胎能	ラット/CD(SD)（雄）	経口（混餌）	交配前 12 週間	0, 50, 100, 150	適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-08	参[4.2.3.5.1-1]
	ラット/CD(SD)（雌）	経口（混餌）	交配前 2 週～妊娠 7 日	0, 50, 100, 150	適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-05	参[4.2.3.5.1-2]
胚･胎児発生	ラット/CD(SD)	経口	妊娠 7～16 日（用量設定）	0, 300, 400, 500	不適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-06	参[4.2.3.5.2-1]
	ラット/CD(SD)	経口	妊娠 7～16 日（帝王切開）	0, 50, 100, 150	適	Merrell Dow Research Center (USA)	T-[redacted]-06	参[4.2.3.5.2-2]
	ラット/CD(SD)	経口	妊娠 7～16 日（自然分娩）	0, 50, 100, 150	適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-19	参[4.2.3.5.2-3]
	ウサギ/NZW	経口	妊娠 7～19 日	試験Ⅰ：0, 50, 100, 200 試験Ⅰ:0, 100, 150, 200	適	Merrell Dow Research Center (USA)	T-[redacted]-20	参[4.2.3.5.2-4]

表 2.6.7.1 - 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：ビガバトリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法 [c]	投与期間	投与量(mg/kg)[a, b]	GLP 適用	試験実施施設	報告書番号	資料番号
出生前後発生	ラット/CD(SD)	経口 （混餌）	母動物：妊娠 15 日～分娩後 28 日 出生児：雄:生後 28～90 日、雌:生後 28～90 日	0, 50, 100, 150	適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-08	参[4.2.3.5.3-1]
新生児を用いた試験	ラット/CD(SD) （4 日齢）	経口	2 週間	0, 30, 50, 100, 300, 500, 1000	適	Aventis Pharma Recherche-Développement Alfortville (France)	DSE [redacted]-1485	[4.2.3.5.4-1]
	ラット/CD(SD) （4 日齢）	経口	4 週間	0, 30-30, 30-50, 30-100 （投与 11 日から増量）	適	Aventis Pharma Recherche-Développement Alfortville (France)	DSE [redacted]-0135	[4.2.3.5.4-2]
	ラット/CD(SD) （4 日齢）	経口	9 週間	0, 5, 15, 50	適	[redacted] (USA)	[redacted]	[4.2.3.5.4-3]
					不適	[redacted] (USA)	[redacted]	参[4.2.3.5.4-4]
	ラット/CD(SD) （4 日齢）	経口	3, 6, 9 週間	0, 50	適	[redacted] (USA)	[redacted]	[4.2.3.5.4-5]
	ラット/CD(SD) （4、7 又は 14 日齢）	経口	4 日間 （4～7 日齢） 8 日間 （7～14 日齢） 27 日間 （14～30 日齢）	0, 5, 15, 50	適	[redacted] (UK)	[redacted]	[4.2.3.5.4-6]

表 2.6.7.1 - 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：ビガバトリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法 [c]	投与期間	投与量(mg/kg)[a, b]	GLP 適用	試験実施施設	報告書番号	資料番号
新生児を用いた試験（続き）	イヌ/ビーグル（22 又は 26 日齢）	経口	91 日間（生後 22～112 日） 中間投与 I（生後 22～35 日） 中間投与 II（生後 36～49 日）	0, 30, 100	適	[redacted] (UK)	[redacted]	[4.2.3.5.4-7]
その他：依存性 身体依存性	ラット/Jcl:SD	経口（混餌）	4 週間	1, 2 週：0.25, 1 mg/g food, 3, 4 週：0.5, 2 mg/g food	適	[redacted]（日本）	PRL-122A	[4.2.3.7.4-1]
薬物自己投与	サル/アカゲザル	静脈内	2 週間以上	16, 32, 64	適	[redacted]（日本）	PRL-122A	[4.2.3.7.4-1]
退薬症候抑制効果	サル/アカゲザル	皮下 静脈内	単回投与	Morphine 依存サル：256, 1000 Barbital 依存サル：1000	不適	[redacted]（日本）	ML-271A	参[4.2.3.7.4-2]

表 2.6.7.1 - 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：ビガバトリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法 [c]	投与期間	投与量(mg/kg)[a, b]	GLP 適用	試験実施施設	報告書番号	資料番号
その他：脳への影響	ラット/Cox, SD	経口	6 ヵ月間	0, 50, 100, 300	不適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-13	参[4.2.3.7.7-1]
	イヌ/ビーグル	経口	12 週間	300	適	Merrell Dow Research Institute (USA)	I-[redacted]-0097-T	参[4.2.3.7.7-2]
	ラット, イヌ, サル	ラット（O-84-22, T-83-19）、イヌ（C-91-0142-T）及びサル（IT-86-57, IT-89-95）の反復経口投与毒性試験で得られた脳を検査に使用			不適	Marion Merrell Dow Research and Development Centre (UK)	W-[redacted]-0031-T	参[4.2.3.7.7-3]
	イヌ/ビーグル	経口	12 週間	300	不適	[redacted] (USA)	O-[redacted]-40	参[4.2.3.7.7-4]
	イヌ/ビーグル	経口	12 週間	300	不適	Dow Chemical Company The Toxicology Research Laboratory (USA)	V-[redacted]-84	参[4.2.3.7.7-5]
	イヌ/ビーグル（雄）	経口	12 週間	300	不適	[redacted] (USA)	C-[redacted]-0142-T	参[4.2.3.7.7-6]
					不適	Marion Merrell Dow Inc. (USA)	C-[redacted]-0053-T	参[4.2.3.7.7-7]
	イヌ/ビーグル	イヌ 12 週間経口投与による脳の経時的病理組織学的検査（I-92-0097-T）で得られた脳を検査に使用			不適	[redacted] (USA)	C-[redacted]-0396-T	参[4.2.3.7.7-8]
	イヌ/ビーグル（雄）	経口	7 週間	300	不適	[redacted] (USA)	C-[redacted]-0449-R	参[4.2.3.7.7-9] 参[4.2.3.7.7-10]
					不適	Marion Merrell Dow Inc. (USA)	C-[redacted]-0112-T	

表 2.6.7.1 - 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：ビガバトリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法 [c]	投与期間	投与量(mg/kg)[a, b]	GLP 適用	試験実施施設	報告書番号	資料番号
その他：眼毒性	ラット/SD（雄）、Lister-Hooded（雄）	経口（混餌）	3 ヵ月間	0, 30, 100, 300	適	[redacted] (UK)	O-[redacted]-22	参[4.2.3.7.7-11]
	ラット/CD(SD)IGS	経口	3 ヵ月間	0, 100, 300	適	Aventis Pharma Recherche-Développement Alfortville (France)	DSE [redacted]-1068	[4.2.3.7.7-12]
	ラット/Wistar、Long Evans	経口（飲水）	3 ヵ月間	0, 300	不適	[redacted] (France)	DSE [redacted]-0465	参[4.2.3.7.7-13]
	ラット/Long Evans	経口（飲水）	3 ヵ月間	0, 100	不適	[redacted] (France)	DSE [redacted]-0466	参[4.2.3.7.7-14]
	ラット/Wistar	経口（飲水）	単回～3 ヵ月間	0, 50, 100	不適	[redacted] (France)	DSE [redacted]-0467	参[4.2.3.7.7-15]
	ラット/Long Evans	経口（飲水）	6 週間	0, 30, 150	適	[redacted] (France)	[redacted]	[4.2.3.7.7-16]
その他：エナンチオマーの毒性	ラット /Crj:CD(SD)BR	経口	3 ヵ月間	0, S 体 150, R 体 150, ラセミ体 300, ラセミ体 300+ピリドキシン 10	不適	[redacted] (UK)	O-[redacted]-05	参[4.2.3.7.7-17]
	ラット/CD(SD)	経口（混餌）	3 ヵ月間	ラセミ体：0, 50, 100, 300, S 体：0, 25, 50, 150, 300	適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-05	参[4.2.3.7.7-18]

表 2.6.7.1 - 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：ビガバトリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法 [c]	投与期間	投与量(mg/kg)[a, b]	GLP 適用	試験実施施設	報告書番号	資料番号
その他：ピリドキシンの影響	ラット/CD(SD)	経口 （混餌）	4 ヵ月間	ビガバトリン：0, 100, 300 ピリドキシン：0, 100, 300	不適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-22	参[4.2.3.7.7-19]

a 反復投与毒性試験（新生児を用いた試験を含む）について、無毒性量（NOAEL）が決定されている場合には下線を引いた。

b 特に記載がない場合は mg/kg 又は mg/kg/日を示す。

c 経口投与は、特に断りのない場合は強制経口投与を示す。

d GLP 試験である旨の記載はないが、品質に問題ない旨の QA 陳述書が添付され、充分な信頼性が担保されたものと考えられる。

参：参考資料

2　トキシコキネティクス試験の一覧表

表 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一覧

被験物質：ビガバトリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法 [a]	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	報告書番号	資料番号
反復投与毒性							
1 ヵ月間投与	サル/カニクイ	経口	500, 750, 1000	適	Merrell Dow Research Institute (USA)	T-[redacted]-09	参[4.2.3.2-12]
6 年間投与	サル/カニクイ	経口	50, 100, 300	適	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc Indianapolis Research Center (USA)	I-[redacted]-16 IT-[redacted]-95	参[4.2.3.2-15] [4.2.3.2-13]
新生児を用いた試験							
4 週間投与	ラット/CD(SD)（4 日齢）	経口	30-30, 30-50, 30-100（投与 11 日に用量変更）	適	Aventis Pharma Recherche-Développement	DSE [redacted]-0135	[4.2.3.5.4-2]
9 週間投与	ラット/CD(SD)（4 日齢）	経口	5, 15, 50	適	[redacted] (USA)	[redacted]	[4.2.3.5.4-3]
13 週間投与	イヌ/ビーグル	経口	30, 100	適	[redacted] (UK)	[redacted]	[4.2.3.5.4-7]
その他：脳への影響							
12 週間投与	イヌ/ビーグル	経口	300	適	Merrell Dow Research Institute (USA)	I-[redacted]-0097-T	参[4.2.3.7.7-2]
その他：眼毒性							
3 ヵ月間投与	ラット/CD(SD)IGS	経口	0, 100, 300	適	Aventis Pharma Recherche-Développement Alfortville (France)	DSE [redacted]-1068	[4.2.3.7.7-12]
3 ヵ月間投与	ラット/Wistar、Long Evans	経口（飲水）	0, 300	不適	[redacted] (France)	DSE [redacted]-0465	参[4.2.3.7.7-13]
単回～3 ヵ月間投与	ラット/Wistar	経口（飲水）	0, 50, 100	不適	[redacted] (France)	DSE [redacted]-0467	参[4.2.3.7.7-15]

表 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一覧（続き）

被験物質：ビガバトリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法 [a]	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	報告書番号	資料番号
6 週間投与	ラット/Long Evans	経口（飲水）	0, 30, 150	適	[redacted] (France)	[redacted]	[4.2.3.7.7-16]

DSE 2001-0465、DSE 2001-0467: 最終投与翌日の血中濃度しかなく、C_{max}、AUC の算出はできない。

[redacted] C_{max} が得られているが、いずれも光照射+散瞳剤の影響を受けている。

a 経口投与は、特に断りのない場合は強制経口投与を示す。

参：参考資料

3　トキシコキネティクス試験成績の一覧

表 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

被験物質：ビガバトリン

C_{max} ほか

投与量 (mg/kg/日)	ラット [a]		幼若ラット [b]		イヌ [c]		幼若イヌ [d]		サル [e]		ヒト：日本人健康成人	ヒト：日本人乳幼児点頭てんかん患者
	C_{max} (µg/mL)		C_{max} (µg/mL)		C_{24h} (µg/mL)		C_{24h} (µg/mL)		C_{2h} (µg/mL)	C_{24h} (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌雄合算 [i]		男子	男女合算 [i]
30			17.0	16.3			36.6	45.1				
40 [f]（2 g/50 kg/日）											投与開始日：42.6 投与後 5 日：42.5	
30-50 [g]			22.4	24.2								
50 [h]												60.8
30-100 [g]			55.7	54.5								
100	47.9, 71.2	46.6, 63.6					124	119				
300	133, 142	127, 100			1.21 (0.607 – 2.25)	0.95 (0.504 – 1.46)						
500									44.6	4.63		
750									44.2	7.78		
1000									49.4	6.32		

a　ラット 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験（DSE[redacted]-1068）における投与 4 週及び 13 週の成績に基づく

b　幼若ラットの 4 週間経口投与眼毒性試験（DSE[redacted]-0135）における投与 4 週の成績に基づく

c　イヌ 12 週間経口投与による脳の経時的病理組織学的検査（I-[redacted]-0097-T）における投与 1～12 週の成績に基づく

d 幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験（[redacted]）における投与 13 週の成績に基づく

e サル 1 ヵ月間経口投与毒性試験（T-[redacted]-09）における投与 4 週の成績に基づく

f 健康成人男性の値は 2 g を 1 日 1 回投与開始、投与後 5 日の高い方を用いた

g 投与 11 日に用量を変更

h 50 mg/kg/日、維持用量期移行 12～16 日目

i 性差がなく、例数が少なかったことから、雌雄又は男女の値を合算した

表 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）

被験物質：ビガバトリン

AUC

投与量 (mg/kg/日)	ラット [a]		幼若ラット [b]		幼若イヌ [c]		ヒト：日本人健康成人	ヒト：日本人乳幼児点頭てんかん患者
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg･hr/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg･hr/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg･hr/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg/mL)
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	男子	男女合算 [g]
30			56.2	67.7	94.1	96.3		
40 [d] (2 g/50 kg/日)							投与開始日：255 投与後 5 日：291	
30-50 [e]			90.5	93.8				
50 [f]								316
30-100 [e]			230	201				
100	196, 232	150, 219			269	288		
300	511, 491	529, 528						

a ラット 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験（DSE[redacted]-1068）における投与 4 週及び 13 週の成績に基づく

b 幼若ラットの 4 週間経口投与眼毒性試験（DSE[redacted]-0135）における投与 4 週の成績に基づく

c 幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験（[redacted]）における投与 13 週の成績に基づく

d 健康成人男性の値は 2 g を 1 日 1 回投与開始、投与後 5 日の高い方を用いた

e 投与 11 日に用量を変更

f 50 mg/kg/日、維持用量期移行 12～16 日目

g 性差がなく、例数が少なかったことから、雌雄又は男女の値を合算した

4　毒性試験使用ロット

表 2.6.7.4 - 毒性試験使用ロット

被験物質：ビガバトリン

ロット番号	純度 (%)	規格設定された不純物	報告書番号	試験の種類
Bach 3	99.6	該当なし	T-[redacted]-27	マウス単回投与試験
C-30590	98.7	該当なし	V-[redacted]-01	ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験
			V-[redacted]-02	酵母菌を用いる遺伝子変換試験
			V-[redacted]-03	酵母菌を用いる点突然変異試験
C-33402	99.1	該当なし	T-[redacted]-03	マウス 1 ヵ月間経口投与用量設定試験
			T-[redacted]-18	イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験（4 または 6 ヵ月間の回復性試験を含む）
			T-[redacted]-19	ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験（3 または 6 ヵ月間の回復性試験を含む）
C-33672	98.3	該当なし	T-[redacted]-19	ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験（3 または 6 ヵ月間の回復性試験を含む）
			T-[redacted]-06	ラットの胚･胎児発生に関する試験（帝王切開）
			T-[redacted]-18	イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験（4 または 6 ヵ月間の回復性試験を含む）
			T-[redacted]-08	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
			T-[redacted]-19	ラットの胚･胎児発生に関する試験（自然分娩）
			T-[redacted]-22	ビバガトリンの毒性に及ぼすピリドキシンの影響
C-33977	98.2	該当なし	T-[redacted]-05	雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
			T-[redacted]-08	雄ラットの授胎能に関する試験
			T-[redacted]-20	ウサギの胚･胎児発生に関する試験
			T-[redacted]-09	サル 1 ヵ月間経口投与毒性試験
			T-[redacted]-16	マウス 18 ヵ月間経口投与がん原性試験
			T-[redacted]-15	ラット 2 年間経口投与がん原性試験
			T-[redacted]-06	ラットの胚･胎児発生に関する用量設定試験

表 2.6.7.4 - 毒性試験使用ロット（続き）

被験物質：ビガバトリン

ロット番号	純度 (%)	規格設定された不純物	報告書番号	試験の種類
C-36680	99.5	該当なし	T-[redacted]-15	ラット 2 年間経口投与がん原性試験
			T-[redacted]-16	マウス 18 ヵ月間経口投与がん原性試験
			T-[redacted]-06	ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する予備試験
C-37706	100.4	該当なし	V-[redacted]-12	*In vivo* マウス小核試験
			ML-271A	アカゲザルの退薬症候抑制効果の検討試験
C-41832	100.6	該当なし	T-[redacted]-15	マウス及びラット単回投与試験
			I-[redacted]-0097-T	イヌ 12 週間経口投与による脳の経時的病理組織学的検査
C-41835	101.5	該当なし	V-[redacted]-84	イヌ 12 週間経口投与による閃光誘発電位及び網膜電図への影響の検討
D-2978	100.0	該当なし	IT-[redacted]-95	サル 6 年間経口投与毒性試験
D-2990	101	該当なし	IT-[redacted]-95	サル 6 年間経口投与毒性試験
			V-[redacted]-25	ラットリンパ球を用いる染色体異常試験
			V-[redacted]-26	CHO 細胞を用いる前進突然変異試験
			I-[redacted]-26	大腸菌を用いた復帰突然変異試験
R-47346	99.9	該当なし	T-[redacted]-15	マウス及びラット単回投与試験
010001	100	該当なし	DSE[redacted]-0679	ラット 2 週間経口投与毒性試験
			DSE[redacted]-1068	ラット 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験
			DSE[redacted]-1485	幼若ラットの 2 週間経口投与用量設定試験
			DSE[redacted]-0135	幼若ラットの 4 週間経口投与眼毒性試験
110032	99.6	該当なし	[redacted]	有色ラットへの 6 週間経口投与による眼毒性試験（光照射及びタウリン添加による影響の検討）
120017	100	該当なし	14616	幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験（2 又は 6 週間の回復性試験を含む）
152972	99.7	該当なし	[redacted]	幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験（19 週間の回復性試験を含む）
160207	100	該当なし	[redacted]	幼若ラットの 9 週間経口投与脳毒性試験
3070446	98.5	該当なし	13490	幼若ラットの経口投与脳毒性試験
A0681	100.7	該当なし	PRL-122A	ラット及びサルの依存性試験

表 2.6.7.4 - 毒性試験使用ロット（続き）

被験物質：ビガバトリン

ロット番号	純度 (%)	規格設定された不純物	報告書番号	試験の種類
Sample No. 23	不明	不明	T-[redacted]-29	イヌ 2 週間経口投与毒性試験
			T-[redacted]-37	ラット 2 週間経口投与毒性試験
Sample No. 24	不明	不明	T-[redacted]-02	ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験
			T-[redacted]-03	イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験
Sample No. 25	不明	不明	T-[redacted]-02	ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験
			T-[redacted]-03	イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験
Sample No. 79	不明	不明	T-[redacted]-13	ラット 6 ヵ月間経口投与による脳空胞の電子顕微鏡観察
Sample No. 85	不明	不明	T-[redacted]-13	ラット 6 ヵ月間経口投与による脳空胞の電子顕微鏡観察
Sample No. 49	不明	不明	T-[redacted]-22	ビバガトリンの毒性に及ぼすピリドキシンの影響
C-41832	不明	不明	C-[redacted]-0396-T	イヌ 12 週間投与により得られた脳を用いた MRI 検査
66088BH	不明	不明	C-[redacted]-0449-R	イヌ 7 週間経口投与による電気生理学的変化と病理組織学的所見及び MRI 検査値との関連
G0285	不明	不明	DSE[redacted]-0465	3 ヵ月間経口投与によるアルビノラットと有色ラットの光照射による眼毒性試験
			DSE[redacted]-0466	有色ラットへの 3 ヵ月間経口投与による眼毒性試験
			DSE[redacted]-0467	単回～3 ヵ月間経口投与によるピロカルピン誘発てんかんラットにおける眼毒性試験
不明	不明	不明	F-[redacted]-86	マウス単回投与試験
不明	不明	不明	T-[redacted]-06	マウス及びラット単回投与試験
不明	不明	不明	T-[redacted]-05	エナンチオマーのラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験
不明	不明	不明	O-[redacted]-05	エナンチオマーのラット 3 ヵ月間経口投与による脳及び眼への影響の検討
不明	不明	不明	O-[redacted]-22	3 ヵ月間経口投与によるアルビノラットと有色ラットの網膜への影響の比較
不明	不明	不明	O-[redacted]-40	イヌ 12 週間経口投与による体性感覚、脳幹聴覚及び視覚誘発電位への影響の検討
不明	不明	不明	C-[redacted]-0142-T	イヌ 15 週間経口投与による体性感覚及び視覚誘発電位への影響の検討並びに脳の病理組織学的検査

5 単回投与毒性試験

表 2.6.7.5 - 単回投与毒性試験

被験物質：ビガバトリン

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	概略の致死量 (mg/kg)	LD_{50} 値 (mg/kg)	特記すべき所見	報告書番号 [資料番号]
マウス /CD-1(ICR)	経口、20 mL/kg（蒸留水/溶液）	1000, 1260, 1600, 2000, 2500, 3160, 4000, 5000	雄 5, 雌 5	ロット C-41832 雄: 2500 雌: 3160 ロット R-47346 雄: 2500 雌: 2500	ロット C-41832 雌雄: 3354 ロット R-47346 雌雄: 3345	一般状態 ≥2500 mg/kg: 抑うつ状態、軟便、死亡発生 体重 ≥2500 mg/kg: より大きな減少（投与後 3 日） 剖検 生存例: 異常所見なし 死亡例: 胃潰瘍、胃腸管内の暗色液状物	T-[redacted]-15 参考 [4.2.3.1-1]
マウス /CD-1(ICR)	経口、20 mL/kg（蒸留水/溶液）	2500, 3160, 4000, 5000	雄 4, 雌 4	雄: 3160 雌: 2500	雌雄: 2830 （雄: 3012, 雌: 2340）	一般状態 ≥2500 mg/kg: 抑うつ状態、死亡発生 剖検 生存例: 異常所見なし 死亡例: 腸管内の暗色液状物	T-[redacted]-06 参考 [4.2.3.1-2]

表 2.6.7.5 - 単回投与毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

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	概略の致死量 (mg/kg)	LD_{50} 値 (mg/kg)	特記すべき所見	報告書番号 [資料番号]
マウス /CD-1(ICR)	腹腔内、20 mL/kg （脱イオン水/溶液）	1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500	雄 5, 雌 5	雄: 2000 雌: 2000	雌雄: 2447 （雄: 2573, 雌: 2286）	一般状態 ≥1000 mg/kg: 抑うつ状態 ≥2000 mg/kg: 死亡発生 ≥3000 mg/kg: 痙攣 剖検 生存例: 異常所見なし 死亡例: ≥2500 mg/kg で胸水	T-[redacted]-27 参考 [4.2.3.1-3]
マウス /CD-1(ICR)	腹腔内、10 mL/kg （蒸留水/溶液）	1200, 1500, 1900, 2400, 3000	雄 4, 雌 4	雄: 1200 雌: 1200	雌雄: 1098 （雄: 903, 雌: 1243）	一般状態 ≥1200 mg/kg: 抑うつ状態、 死亡発生 剖検 生存例: 異常所見なし 死亡例: 腸管内の暗色液状物	T-[redacted]-06 参考 [4.2.3.1-2]
マウス /CD-1(ICR)	腹腔内、20 mL/kg （不明/溶液）	2000, 2250, 2500, 2750, 3000, 3250, 3500	雄 10	雄: 2250	雄: 3000	一般状態 ≥2250 mg/kg: 死亡発生	F-[redacted]-86 参考 [4.2.3.1-4]

表 2.6.7.5 - 単回投与毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

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	概略の致死量 (mg/kg)	LD_{50} 値 (mg/kg)	特記すべき所見	報告書番号 [資料番号]
ラット /CD(SD)	経口、20 mL/kg（蒸留水/溶液）	1000, 1260, 1600, 2000, 2500, 3160, 4000, 5000	雄 5, 雌 5	ロット C-41832 雄: 2500 雌: 2500 ロット R-47346 雄: 2500 雌: 2500	ロット C-41832 雌雄: 4056 ロット R-47346 雌雄: 3932	一般状態 ≥1000 mg/kg: 抑うつ状態 ≥2000 mg/kg: 軟便 ≥2500 mg/kg: 紅涙、流涙、死亡発生 体重 ≥2500 mg/kg: より大きな減少（投与後 3 日） 剖検 生存例: 異常所見なし 死亡例: 胃腸管内の暗色液状物	T-[redacted]-15 参考 [4.2.3.1-1]
ラット /CD(SD)	経口、20 mL/kg（蒸留水/溶液）	2500, 3160, 4000, 5000	雄 4, 雌 4	雄: 3160 雌: 2500	雌雄: 3100（雄: 3095, 雌: 3098）	一般状態 ≥2500 mg/kg: 抑うつ状態、立毛、死亡発生 剖検 生存例: 異常所見なし 死亡例: 腸管内の暗色液状物	T-[redacted]-06 参考 [4.2.3.1-2]
ラット /CD(SD)	腹腔内、10 mL/kg（蒸留水/溶液）	1200, 1500, 1900, 2400, 3000	雄 4, 雌 4	雄: 1500 雌: 1500	雌雄: 1478（雄: 1566, 雌: 1366）	一般状態 ≥1200 mg/kg: 抑うつ状態、立毛 ≥1500 mg/kg:死亡発生 剖検 生存例: 異常所見なし 死亡例: 腸管内の暗色液状物	T-[redacted]-06 参考 [4.2.3.1-2]

6 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験

表 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：ビガバトリン

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	報告書番号 [資料番号]
ラット /CD(SD)	経口、試験Ⅰ: 3 mL/kg （蒸留水/溶液）	2 週間	試験Ⅰ: 0, 10, 25, 50, 100, 200 試験Ⅱ: 0, 500, 1000	試験Ⅰ: 雄 10, 雌 10 試験Ⅱ: 雄 5, 雌 5	100 mg/kg/日	≥200 mg/kg/日: 体重抑制及び摂餌量減少 1000 mg/kg/日: 死亡（雌 1 例）、抑うつ状態、るい痩、白血球数減少及び ALT（GPT）低下	T-[redacted]-37 参考 [4.2.3.2-1]
ラット /CD(SD)	経口、5 mL/kg （注射用水/溶液）	2 週間	0, 100, 300, 500	雄 5, 雌 5	100 mg/kg/日未満	100 mg/kg/日: 体重抑制及び摂餌量減少傾向 ≥300 mg/kg/日: 体重抑制及び摂餌量減少	DSE [redacted]-0679 参考 [4.2.3.2-2]
イヌ/ビーグル	経口、3 mL/kg （蒸留水/溶液）	2 週間	0, 100, 300, 600, 1000	雄 1, 雌 1	100 mg/kg/日	≥300 mg/kg/日: 嘔吐、体重及び摂餌量の減少 1000 mg/kg/日: 死亡（雄: 投与 13 日、雌: 投与 11 日）	T-[redacted]-29 参考 [4.2.3.2-6]

7　反復投与毒性試験

表 2.6.7.7.1 - 反復投与毒性試験：ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Subacute toxicity study in rats administered by gavage RMI 71,754 ほか [a]

動物種/系統：ラット/CD(SD)
投与開始日齢：45 日齢
初回投与：[redacted] 年 6 月 13 日
特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：設定できず（30 及び 100 mg/kg/日の病理組織学的検査が実施されていないため（脳のみ 100 mg/kg/日でも実施））

投与期間：3 ヵ月間（一部 1 カ月間）
休薬期間：なし
投与方法：経口
溶媒/投与形態：蒸留水/溶液

報告書番号：T-[redacted]-02、 T-[redacted]-28
資料番号：参考[4.2.3.2-3]、参考[4.2.3.2-4]
GLP 適用：不適用

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**		**100**		**300**	
動物数	雄: 20	雌: 20	雄: 20	雌: 20	雄: 20	雌: 20	雄: 20	雌: 20
38 日間投与	5	5	5	5	5	5	5	5
91 日間投与	15	15	15	15	15	15	15	15
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	1
一般状態								
脱毛	−	−	−	−	−	+	+	+
強直性痙攣	−	−	−	−	−	−	+	−
るい痩	−	−	−	−	−	−	+	−
体重	−	−	−	−	−	−	増加抑制	増加抑制
摂餌量	−	−	−	−	−	−	減少	減少
眼科的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
聴覚検査	−	−	−	−	−	−	−	−

表 2.6.7.7.1 - 反復投与毒性試験：ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Subacute toxicity study in rats administered by gavage RMI 71,754 ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**		**100**		**300**	
動物数	雄: 20	雌: 20	雄: 20	雌: 20	雄: 20	雌: 20	雄: 20	雌: 20
血液学的検査	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー
血液生化学的検査	ー	ー	ー	ー	ー	ー	血糖値上昇傾向（有意差なし）	ー
尿検査	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー
器官重量	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー
剖検	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー
病理組織学的検査：3 ヵ月間投与後								
脳: 小脳白質の空胞化	0/15	0/15	NE	NE	0/15	0/15	12/15	13/15
眼: 網膜変性	0/15	0/15	NE	NE	NE	NE	1/15	6/15

ー: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり、NE: 検査せず

a Subacute toxicity study in rats administered by gavage RMI 71,754 (T-[redacted]-02)
Histopathologic reevaluation of retinal tissue: Addendum to subacute toxicity study in rats administered by gavage RMI 71,754 (Project Report T-[redacted]-02) (T-[redacted]-28)

表 2.6.7.7.2 - 反復投与毒性試験：ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験（3 または 6 ヵ月間の回復性試験を含む）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：One year toxicity study with MDL 71,754 in rats

動物種/系統：ラット/CD(SD)
投与開始日齢：39 日齢
初回投与：[redacted] 年 3 月 22 日

投与期間：12 ヵ月間（一部 6 カ月間）
休薬期間：6 ヵ月間投与後に 3 または 6 ヵ月間
12 ヵ月間投与後に 3 ヵ月間
投与方法：経口
溶媒/投与形態：混餌

報告書番号：T-[redacted]-19
資料番号：[4.2.3.2-5]
GLP 適用：適用

特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：30 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**		**100**		**200**		**300**	
動物数	雄: 30	雌: 30	雄: 20	雌: 20	雄: 20	雌: 20	雄: 40	雌: 40	雄: 40	雌: 40
6 ヵ月間投与	10	10	5	5	5	5	10	10	10	10
6 ヵ月間投与後 3 ヵ月間休薬	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5
6 ヵ月間投与後 6 ヵ月間休薬	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5
12 ヵ月間投与	10	10	10	10	5	5	10	10	20	20
12 ヵ月間投与後 3 ヵ月間休薬	10	10	5	5	10	10	10	10	0	0
死亡または安楽殺動物数	3	0	0	0	0	0	3	2	11	5
一般状態										
脱毛	−	−	−	−	−	−	+	+	+	+
痙攣	−	−	−	−	+	+	+	+	+	+
体重(%[a]): 6 ヵ月間投与後	552 g	290 g	-2.4	-1.7	-16.5	-9.3	-37.1	-21.7	-49.8	-31.7
6 ヵ月間投与＋3 ヵ月間休薬後	不明	不明	不明	不明	NA	NA	-24	-10	-28	-14
12 ヵ月間投与後	620 g	377 g	+4.2	-4.0	-4.8	-4.8	-36.6	-29.2	-42.1	-35.3
12 ヵ月間投与＋3 ヵ月間休薬後	不明	不明	不明	不明	-9	-14	-27	-29	NA	NA
摂餌量	−	−	−	−	減少傾向	減少傾向	減少	減少	減少	減少

表 2.6.7.7.2 - 反復投与毒性試験：ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験（3 または 6 ヵ月間の回復性試験を含む）（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：One year toxicity study with MDL 71,754 in rats										
投与量（mg/kg/日）		**0（対照）**		**30**		**100**		**200**		**300**	
動物数		雄: 30	雌: 30	雄: 20	雌: 20	雄: 20	雌: 20	雄: 40	雌: 40	雄: 40	雌: 40
眼科的検査		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量: 12 ヵ月間投与後 (%[a])		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
精嚢	絶対重量	0.652 g	NA	-0.9	NA	-22.9**	NA	-31.6*	NA	-54.0**	NA
	相対重量（体重比）	0.106 g%	NA	-4.7	NA	-19.8*	NA	+5.7	NA	-20.8*	NA
前立腺	絶対重量	0.444 g	NA	-3.2	NA	-19.4	NA	-39.6	NA	-59.9**	NA
	相対重量（体重比）	0.072 g%	NA	-6.9	NA	-15.3	NA	-8.3	NA	-31.9**	NA
剖検		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査											
脳: 小脳の空胞化											
6 ヵ月間投与後		0/10	0/10	0/5	0/5	5/5	5/5	8/10	10/10	10/10	10/10
6 ヵ月間投与＋6 ヵ月間休薬後		NE	NE	NE	NE	NE	NE	0/5	1/4	0/5	0/5
12 ヵ月間投与後		0/7	4/10	5/10	7/10	5/5	5/5	3/7	5/8	1/9	5/15
12 ヵ月間投与＋3 ヵ月間休薬後		2/10	3/10	0/4	0/5	0/10	2/10	0/9	0/10	NE	NE
小脳での好酸性球状体											
6 ヵ月間投与後		0/10	0/10	0/5	0/5	0/5	0/5	2/10	2/10	1/10	1/10
6 ヵ月間投与＋6 ヵ月間休薬後		NE	NE	NE	NE	NE	NE	2/5	3/4	5/5	1/5
12 ヵ月間投与後		0/7	0/10	0/10	0/10	2/5	1/5	4/7	3/8	4/9	9/15
12 ヵ月間投与＋3 ヵ月間休薬後		0/10	1/10	0/4	0/5	6/10	2/10	8/9	5/10	NE	NE

表 2.6.7.7.2 - 反復投与毒性試験：ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験（3 または 6 ヵ月間の回復性試験を含む）（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：One year toxicity study with MDL 71,754 in rats										
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**		**100**		**200**		**300**	
動物数	雄: 30	雌: 30	雄: 20	雌: 20	雄: 20	雌: 20	雄: 40	雌: 40	雄: 40	雌: 40
小脳室頂核での石灰化小体										
6 ヵ月間投与後	0/10	0/10	0/5	0/5	0/5	0/5	0/10	2/10	0/10	0/10
6 ヵ月間投与＋6 ヵ月間休薬後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	3/5	1/4	1/5	0/5
12 ヵ月間投与後	0/7	0/10	0/10	0/10	2/5	0/5	1/7	0/8	0/9	1/15
12 ヵ月間投与＋3 ヵ月間休薬後	0/10	1/10	0/4	0/5	7/10	1/10	2/9	3/10	NE	NE

ー: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり、NE: 検査せず、NA: 該当なし

*p<0.05、**p<0.01：対照群との有意差（検定方法不明）

a 対照群については群平均値、ビガバトリン投与群については対照群からの増減（%）を示した。有意差は対照群との差（%）に基づくものではなく、実測値に基づくものである。

表 2.6.7.7.3 - 反復投与毒性試験：イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Subacute oral toxicity study of RMI 71,754 in dogs ほか [a]

動物種/系統：イヌ/ビーグル
投与開始月齢：10〜22 ヵ月齢
初回投与：[redacted] 年 7 月 6 日
特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：30 mg/kg/日

投与期間：3 ヵ月間
休薬期間：なし
投与方法：経口
溶媒/投与形態：ゼラチンカプセル

報告書番号：T-[redacted]-03、T-[redacted]-17
資料番号：参考[4.2.3.2-7]、参考[4.2.3.2-8]
GLP 適用：不適用

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**		**100**		**300**	
動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
安楽殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
一般状態								
食欲不振	−	−	−	−	−	−	＋	＋
るい痩	−	−	−	−	−	−	＋	＋
体重	−	−	−	−	−	−	一過性減少	減少
摂餌量	−	−	−	−	−	−	一過性減少	−
眼科的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
心電図検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査								
赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット	−	−	−	−	−	−	減少	減少
血液生化学的検査								
ALT（GPT）	−	−	−	−	−	−	一過性低下	一過性低下
ALP	−	−	−	−	−	−	−	上昇

表 2.6.7.7.3 - 反復投与毒性試験：イヌ 3 ヵ月間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Subacute oral toxicity study of RMI 71,754 in dogs ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**		**100**		**300**	
動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
尿検査	―	―	―	―	―	―	―	―
器官重量	―	―	―	―	―	―	―	―
剖検	―	―	―	―	―	―	―	―
病理組織学的検査								
脳: 空胞化（脳弓柱、視索ほか）	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	3/3	3/3	3/3
脾臓: 造血亢進	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	1/3
骨髄: 骨髄細胞の過形成	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3

ー: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり

a Subacute oral toxicity study of RMI 71,754 in dogs (T-[redacted]-03)
Histopathologic reevaluation of brain tissue: Addendum to subacute oral toxicity of RMI 71,754 in dogs (Project Report T-[redacted]-03) (T-[redacted]-17)

表 2.6.7.7.4 - 反復投与毒性試験：イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験（4 または 6 ヵ月間の回復性試験を含む）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：One year toxicity study of MDL 71,754 administered orally to dogs ほか [a]

動物種/系統：イヌ/ビーグル
投与開始月齢：13 3/4～20 1/2 ヵ月齢
初回投与：[redacted] 年 5 月 11 日

投与期間：12 ヵ月間（一部 6 又は 7 ヵ月間）
休薬期間：4 または 6 ヵ月間
投与方法：経口
溶媒/投与形態：ゼラチンカプセル

報告書番号：T-[redacted]-18、T-[redacted]-23、DSE[redacted]-0602*
資料番号：[4.2.3.2-9]、[4.2.3.2-10]、参考[4.2.3.2-11]
GLP 適用：適用（*：不適用）

特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：50 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**200**	
動物数（回復性試験用動物）	雄: 3（1）	雌: 3（1）	雄: 3（1）	雌: 3（1）	雄: 2（2）	雌: 2（2）	雄: 2（3）	雌: 2（3）
死亡	0	1[b]	0	0	0	1[b]	0	0
一般状態	–	–	–	–	–	–	–	–
体重	–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査								
ALT（GPT）	–	–	–	–	一過性低下	一過性低下	一過性低下	一過性低下
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–

表 2.6.7.7.4 - 反復投与毒性試験：イヌ 12 ヵ月間経口投与毒性試験（4 または 6 ヵ月間の回復性試験を含む）（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：One year toxicity study of MDL 71,754 administered orally to dogs ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**200**	
動物数（回復性試験用動物）	雄: 3（1）	雌: 3（1）	雄: 3（1）	雌: 3（1）	雄: 2（2）	雌: 2（2）	雄: 2（3）	雌: 2（3）
病理組織学的検査								
脳: 空胞化（脳弓柱、視索ほか）								
6 ヵ月間投与後	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
7 ヵ月間投与 + 4 ヵ月間休薬後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0/1	0/1
12 ヵ月間投与後	0/2	0/1	1/2	0/2	1/1	1/1	1/1	1/1
12 ヵ月間投与 + 6 ヵ月間休薬後	0/1	0/1	0/1	0/1	0/2	0/1	0/2	0/2

ー: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり、NE: 検査せず

a One year toxicity study of MDL 71,754 administered orally to dogs (T-[redacted]-18)
Six month recovery following one year of treatment: Addendum to one year toxicity study of MDL 71,754 administered orally to dogs (T-[redacted]-18) (T-[redacted]-23)
MDL71754 (Vigabatrin): Histopathological re-evaluation of eyes. Addendum to the one-year toxicity of MDL71754 administered orally to dogs (Project Report C-[redacted]-0013-T, Report Number T-[redacted]-18) and to the six month recovery following one year of treatment (Project Report C-[redacted]-0016-T, Report Number T-[redacted]-23) (DSE [redacted]-0602)

b ケージ内における鎖での絞扼による事故死

表 2.6.7.7.5 - 反復投与毒性試験：サル 1 ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Oral range finding studies of MDL 71,754 administered to monkeys

動物種/系統：サル/カニクイ
投与開始年齢：不明（雄：3.0～3.7 kg、雌：2.3～2.8 kg）
初回投与：[redacted] 年 10 月 182 日（1 ヵ月間投与）
[redacted] 年 2 月 8 日（7 日間投与）
投与期間：1 ヵ月間または 7 日間
休薬期間：なし
投与方法：経口、3 mL/kg
溶媒/投与形態：脱イオン水/溶液
報告書番号：T-[redacted]-09
資料番号：参考[4.2.3.2-12]
GLP 適用：適用

特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：500 mg/kg/日未満

	1 ヵ月間投与（試験 I）								7 日間投与（試験 II）	
投与量（mg/kg/日）	0（対照）		500		750		1000		600 (300 bid)	
動物数	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 2
血漿中ビガバトリン濃度（µg/mL）										
投与 29 日、投与 2 時間後	NE		44.6		44.2		49.4		NE	
投与 29 日、投与 24 時間後	NE		4.63		7.78		6.32		NE	
死亡または安楽殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態										
下痢、 軟便	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+
食欲不振	−	−	−	−	+	+	−	+	−	−
体重	−	−	−	−	減少傾向	減少傾向	減少傾向	減少傾向	−	−
眼科的検査	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
尿検査	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
器官重量	−	−	−	−	−	−	−	−	NE	NE
剖検	−	−	−	−	−	−	−	−	NE	NE

表 2.6.7.7.5 - 反復投与毒性試験：サル 1 ヵ月間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Oral range finding studies of MDL 71,754 administered to monkeys

	1 ヵ月間投与（試験Ⅰ）								7 日間投与（試験Ⅱ）	
投与量（mg/kg/日）	0（対照）		500		750		1000		600 (300 bid)	
動物数	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 2
病理組織学的検査										
脳: 脳梁の微細空胞	0/2	0/2	0/2	1/2	1/2	1/2	0/2	0/2	NE	NE

ー: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり、NE: 検査せず

表 2.6.7.7.6 - 反復投与毒性試験：サル 6 年間経口投与毒性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Six-year toxicity study in cynomolgus monkeys given 50 or 100 mg/kg/day ほか [a]

動物種/系統：サル/カニクイ
投与開始年齢：不明
初回投与：[redacted] 年 12 月 5 日

特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：100 mg/kg/日

投与期間：6 年間（一部 3、6 または 16 カ月間）
休薬期間：なし
投与方法：経口、3 mL/kg
溶媒/投与形態：蒸留水/溶液

報告書番号：IT-[redacted]-95、I-[redacted]-14、I-[redacted]-16、T-[redacted]-30、IT-[redacted]-112、IT-[redacted]-57、DSE[redacted]-0603*
資料番号：[4.2.3.2-13]、参考[4.2.3.2-14]、参考[4.2.3.2-15]、参考[4.2.3.2-16]、参考[4.2.3.2-17]、参考[4.2.3.2-18]、参考[4.2.3.2-19]
GLP 適用：適用（*：不適用）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**300**	
動物数	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5
3 ヵ月間投与	1	1	1	1	1	1	1	1
6 ヵ月間投与	1	1	1	1	1	1	1	1
16 ヵ月間投与	1	2	0	0	0	0	3	3
6 年間投与	3[b]	3[b]	3	3	3	3	0	0
血中ビガバトリン濃度（µg/mL）								
投与 3 ヵ月、投与後 22 時間（n=1）	ND	ND	0.78	0.54	1.36	1.28	1.75	1.98
投与 6 年、投与後 6 時間（n=6）	ND		4.33		5.57		NE	
投与 6 年、投与後 22 時間（n=6）	ND		0.58		1.21		NE	
尿中ビガバトリン排泄量（% of dose）								
投与 1 日（n=6）	NE		NE		NE		10.2	
投与 6 年（n=6）	ND		19.5		13.2		NE	
脳脊髄液中ビガバトリン濃度								
投与 3 ヵ月、投与後 24 時間（ng/g）（n=2）	ND		200		205		1365	
投与 6 年、投与後 6 時間（ng/mL）（n=6）	ND		546		1192		NE	
脳脊髄液中 GABA 濃度（µg/mL）								
投与 6 年、投与後 6 時間（n=6）	0.943		1.252		1.265		NE	

表 2.6.7.7.6 - 反復投与毒性試験：サル 6 年間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Six-year toxicity study in cynomolgus monkeys given 50 or 100 mg/kg/day ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**300**	
動物数	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5
脳脊髄液圧	−	−	−	−	−	−	−	−
死亡または安楽殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態								
軟便	−	−	−	−	−	−	＋	＋
体重	−	−	−	−	−	−	−	−
摂餌量	−	−	−	−	−	−	−	−
眼科的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査								
ALT (GPT) (IU/L) (%[c]) 投与 1 ヵ月	35.2	44.4	-4.5	-30.2	-11.9	-61.7*	-51.1*	-77.9*
投与 12 ヵ月	58.3	84.3	-34.9	-48.6	-41.1	-59.7*	-77.1*	-85.0*
尿検査	−	−	−	−	−	−	−	−
脳組織中 GABA 濃度（µmol/g brain）								
投与 6 年、投与 6 時間後（n=6）	1.58		1.74		1.51		NE	
脳組織中 GABA-T 濃度（µmol/hr/g brain）								
投与 6 年、投与 6 時間後（n=6）	20.18		14.03**		13.69**		NE	
脳組織中 GAD 濃度（µmol/hr/g brain）								
投与 6 年、投与 6 時間後（n=6）	8.08		8.40		6.38		NE	
器官重量	−	−	−	−	−	−	−	−
剖検	−	−	−	−	−	−	−	−

表 2.6.7.7.6 - 反復投与毒性試験：サル 6 年間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Six-year toxicity study in cynomolgus monkeys given 50 or 100 mg/kg/day ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**300**	
動物数	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5
病理組織学的検査								
脳: 空胞化（視索ほか）								
3 ヵ月間投与	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
6 ヵ月間投与	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
16 ヵ月間投与	0/1	1/2	NE	NE	NE	NE	1/3	1/3
6 年間投与	3/3	3/3	3/3	3/3	2/3	2/3	NE	NE
眼（網膜顆粒層の数を含む）	0/6	0/7	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

ー: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり、NE: 検査せず、ND: 検出限界未満

*p<0.05、**p<0.01：対照群との有意差（Dunnett 検定）

a Six-year toxicity study in cynomolgus monkeys given 50 or 100 mg/kg/day (IT-[redacted]-95),
MDL-71,754: Interim results of a subchronic toxicity study in Cynomolgus monkeys (I-[redacted]-14)
MDL 71,754: Six months interim results of a chronic oral toxicity study in Cynomolgus monkeys (I-[redacted]-16)
MDL 71,754: Interim results of a chronic toxicity study in Cynomolgus monkeys neuropathologic observations after 16 months of treatment with Vigabatrin (T-[redacted]-30)
Eighteen month interim results of a chronic oral toxicity study in Cynomolgus monkeys (IT-[redacted]-112)
Review of the chronic toxicity study in Cynomolgus monkeys through 18 months of treatment incorporating consultants opinions after histologic examination of brain (IT-[redacted]-57)
MDL71754 (Vigabatrin): Histopathological re-evaluation of eyes. Addendum to the 6-year oral toxicity study in Cynomolgus monkeys (Report I-[redacted]-009-T, also IT-[redacted]-95) with interim reporting at 3 months of treatment (Report I-[redacted]-0004-T, also as I-[redacted]-14), 6 months of treatment (Report I-[redacted]-0003-T, also as I-[redacted]-16), 16 months of treatment (Report C-[redacted]-0020-T, also as T-[redacted]-30) and 18 months of treatment (Reports I-[redacted]-0008-T and I-[redacted]-0002-T, also as IT-[redacted]-112 and IT-[redacted]-57) (DSE [redacted]-0603)

b 投与 19 ヵ月から雄 1 匹、雌 2 匹を追加した。

c 対照群については群平均値、ビガバトリン投与群については対照群からの増減（%）を示した。有意差は対照群との差（%）に基づくものではなく、実測値に基づくものである。

8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

表 2.6.7.8.1 - *In vitro* 遺伝毒性試験：ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Evaluation of RMI 71,754 (Vinyl GABA) for mutagenicity with the Ames test		
試験の種類：細菌における復帰突然変異	独立して実施した試験数：2	報告書番号：V-[redacted]-01
菌株：*Salmonella typhimurium*	プレート数：3	資料番号：参考[4.2.3.3.1-1]
代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9	分析細胞数／培養：-	GLP 適用：不適用
溶媒（被験物質）：滅菌蒸留水	溶媒（陽性対照）：ジメチルスルホキシド、エタノール（9-アミノアクリジン）、滅菌蒸留水（シクロホスファミド）	処理年月日：[redacted] 年 8 月 5 日～11 月 5 日
処理：プレート法 48 時間		
細胞毒性：なし		
遺伝毒性：なし		

表 2.6.7.8.1 - *In vitro* 遺伝毒性試験：ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Evaluation of RMI 71,754 (Vinyl GABA) for mutagenicity with the Ames test

試験 1 回目

代謝活性化	被験物質	濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）				
			TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100
－S9	陰性対照	0	31 ± 9.0	8 ± 3.8	18 ± 3.8	50 ± 2.3	69 ± 4.7
	ビガバトリン	30	33 ± 7.5	5 ± 2.3	22 ± 5.9	47 ± 2.1	69 ± 4.2
		100	35 ± 2.6	6 ± 1.5	19 ± 5.7	47 ± 6.6	69 ± 16
		300	34 ± 5.9	7 ± 1.7	20 ± 2.1	45 ± 2.1	81 ± 3.5
		1000	35 ± 7.8	10 ± 2.5	17 ± 6.8	51 ± 4.5	75 ± 8.4
		5000	33 ± 4.6	7 ± 2.1	18 ± 6.7	49 ± 4.6	70 ± 6.8
	陽性対照		300 ± 86	83 ± 17	92 ± 32	573 ± 59	1239 ± 81
＋S9	陰性対照	0	37 ± 7.0	8 ± 1.5	28 ± 4.9	63 ± 5.9	85 ± 9.0
	ビガバトリン	30	35 ± 8.3	9 ± 3.6	33 ± 7.6	59 ± 7.8	72 ± 15
		100	33 ± 6.1	10 ± 2.8	32 ± 9.0	63 ± 7.5	77 ± 12
		300	34 ± 8.0	7 ± 4.9	32 ± 9.0	59 ± 3.0	77 ± 11
		1000	40 ± 9.1	9 ± 2.0	35 ± 4.4	56 ± 4.0	74 ± 12
		5000	30 ± 3.5	7 ± 3.2	36 ± 12	64 ± 3.2	74 ± 4.9
	陽性対照		89 ± 32	178 ± 6.1	1544 ± 200	934 ± 250	316 ± 16

表 2.6.7.8.1 - *In vitro* 遺伝毒性試験：ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Evaluation of RMI 71,754 (Vinyl GABA) for mutagenicity with the Ames test

試験 2 回目

代謝活性化	被験物質	濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）				
			TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100
－S9	陰性対照	0	22 ± 0	5 ± 2.5	11 ± 7.2	29 ± 9.3	56 ± 5.5
	ビガバトリン	30	21 ± 3.0	7 ± 3.2	10 ± 2.5	23 ± 4.9	65 ± 6.1
		100	23 ± 5.3	6 ± 1.5	14 ± 3.6	23 ± 3.8	64 ± 14
		300	24 ± 4.7	5 ± 2.1	12 ± 2.1	34 ± 0.7	52 ± 2.5
		1000	24 ± 2.3	4 ± 1.2	7 ± 3.5	26 ± 4.0	55 ± 8.0
		5000	20 ± 2.0	5 ± 1.5	11 ± 0.6	25 ± 4.5	55 ± 13
	陽性対照		339 ± 140	31 ± 3.0	125 ± 7.0	529 ± 150	919 ± 60
＋S9	陰性対照	0	24 ± 3.5	8 ± 1.2	22 ± 2.6	40 ± 3.5	76 ± 11
	ビガバトリン	30	26 ± 3.5	9 ± 0	17 ± 4.4	42 ± 4.7	79 ± 6.7
		100	27 ± 3.1	4 ± 1.2	21 ± 1.5	41 ± 1.2	65 ± 4.0
		300	25 ± 3.5	8 ± 0.6	22 ± 2.9	42 ± 7.5	79 ± 18
		1000	23 ± 3.5	7 ± 4.0	19 ± 6.1	43 ± 8.6	70 ± 11
		5000	21 ± 11	7 ± 1.7	24 ± 3.5	40 ± 2.1	70 ± 6.4
	陽性対照		73 ± 5.3	159 ± 12	1539 ± 170	1180 ± 89	341 ± 52

－ S9 での陽性対照: 1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン 2 µg/plate（TA1535）、9-アミノアクリジン 50 µg/plate（TA1537）、ダウノマイシン 5 µg/plate（TA1538, TA98）、メチルメタンスルホネート 2 µg/plate（TA100）

＋ S9 での陽性対照: 2-アミノフルオレン 10 µg/plate（TA1538, TA98, TA100）、シクロホスファミド 300 µg/plate（TA1535）、2-アミノアントラセン 2 µg/plate（TA1537）

表 2.6.7.8.2 - *In vitro* 遺伝毒性試験：大腸菌を用いる復帰突然変異試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Escherichia coli WP2uvrA/mammalian-microsome reverse mutation assay, preincubation method with a confirmatory assay.

試験の種類：大腸菌における復帰突然変異
菌株：*Escherichia coli* WP2uvrA
代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9
溶媒：滅菌蒸留水
処理：プレインキュベーション法 48 時間
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：2
プレート数：3
分析細胞数／培養：-

報告書番号：I-[redacted]-26
資料番号：参考[4.2.3.3.1-2]
GLP 適用：適用
処理開始年月日：[redacted] 年 1 月 21 日

被験物質	濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）			
		-S9		+S9	
		1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
陰性対照	0	14 ± 3	12 ± 2	13 ± 2	11 ± 2
ビガバトリン	100	16 ± 1	14 ± 3	18 ± 7	13 ± 3
	333	14 ± 4	13 ± 4	17 ± 4	12 ± 1
	667	11 ± 4	12 ± 2	13 ± 3	15 ± 3
	1000	13 ± 4	10 ± 1	14 ± 4	13 ± 3
	3330	10 ± 2	10 ± 2	17 ± 4	13 ± 2
	5000	14 ± 3	11 ± 3	17 ± 5	13 ± 4
陽性対照		709 ± 60	1356 ± 62	235 ± 19	454 ± 30

－ S9 での陽性対照: 4-ニトロキノリン-N-オキシド 1 µg/plate
＋ S9 での陽性対照: 2-アミノアントラセン 25 µg/plate

表 2.6.7.8.3 - *In vitro* 遺伝毒性試験：ラットリンパ球を用いる染色体異常試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Evaluation of MDL 71,754 in an in vitro chromosomal aberration assay utilizing rat lymphocytes

試験の種類：哺乳類細胞における染色体異常
細胞：ラットリンパ球
代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9
溶媒：細胞培養液
処理：4 時間
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：1
プレート数：2
分析細胞数／培養プレート：100（陽性対照：50）

報告書番号：V[redacted]-25
資料番号：参考[4.2.3.3.1-3]
GLP 適用：適用
処理開始年月日：[redacted] 年 10 月 25 日

代謝活性化	被験物質	濃度（µg/mL）	分裂指数（%）	分析細胞数	ギャップ	構造異常（ギャップを除く）	
						異常の数（%）	異常を有する細胞数（%）
－S9	陰性対照	0	8.0	200	6	3 (1.5)	3 (1.5)
	ビガバトリン	500	7.9	200	9	2 (1.0	2 (1.0)
		1666.7	8.4	200	7	3 (1.5)	3 (1.5)
		5000	7.4	200	2	4 (2.0)	4 (2.0)
	陽性対照		3.9	100	9	35 (35.0)	23 (23.0)**
＋S9	陰性対照	0	4.3	200	11	4 (2.0)	4 (2.0)
	ビガバトリン	500	5.7	200	12	3 (1.5)	2 (1.0)
		1666.7	5.8	200	8	2 (1.0)	2 (1.0)
		5000	5.5	200	9	4 (2.0)	4 (2.0)
	陽性対照		2.9	100	15	63 (63.0)	44 (44.0)**

－S9 での陽性対照: エチルメタンスルホネート 1000 µg/mL
＋S9 での陽性対照: シクロホスファミド 4.2 µg/mL
**p<0.01：陰性対照群との有意差（pairwise 法）

表 2.6.7.8.4 - *In vitro* 遺伝毒性試験：酵母菌を用いる遺伝子変換試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Evaluation of RMI 71,754 (Vinyl GABA) for mutagenic activity with the gene conversion test in Saccharomyces cerevisiae D4

試験の種類：酵母菌における遺伝子変換
菌株：*Saccharomyces cerevisiae D4*
代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9
溶媒：滅菌蒸留水
処理：16 時間（－S9）、4 時間（陽性対照群: ＋S9）
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：1
バイアル数：1
分析細胞数／培養：-

報告書番号：V-[redacted]-02
資料番号：参考[4.2.3.3.1-4]
GLP 適用：不適用
処理年月日：[redacted] 年 8 月 18 日～8 月 22 日

代謝活性化	被験物質	濃度（µg/mL）	培養時間（hr）	菌の生存率（%）[a]	遺伝子変換頻度	
					trp+ コロニー（$\times 10^5$）	ade+ コロニー（$\times 10^4$）
－S9	陰性対照	0	16	100	0.52	0.55
	ビガバトリン	100	16	100	0.61	0.35
		300	16	100	0.49	0.64
		1000	16	100	0.52	0.52
		5000	16	100	0.52	0.66
	陽性対照		4	80	11	6.0
＋S9	陰性対照	0	4	87	0.54	0.62
	ビガバトリン	100	4	100	0.68	0.78
		300	4	100	0.67	0.61
		1000	4	100	0.71	0.41
		5000	4	100	0.76	0.88
	陽性対照		4	87	8.8	8.6

－S9 での陽性対照: メチルメタンスルホネート 110 µg/mL
＋S9 での陽性対照: シクロホスファミド 833 µg/mL
a 陰性対照の培養開始時の菌数に対する生存率

表 2.6.7.8.5 - *In vitro* 遺伝毒性試験：酵母菌を用いる点突然変異試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Point mutation test in Schizosaccharomyces pombe on RMI 71,754 (Vinyl GABA)

試験の種類：酵母菌における点突然変異
菌株：*Schizosaccharomyces pombe P1*
代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9
溶媒：滅菌蒸留水
処理：16 時間（－S9）、4 時間（＋S9）
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：1
バイアル数：1
分析細胞数／培養：-

報告書番号：V[redacted]-03
資料番号：参考[4.2.3.3.1-5]
GLP 適用：不適用
処理年月日：[redacted] 年 8 月 28 日～10 月 8 日

代謝活性化	被験物質	濃度（µg/mL）	培養時間（hr）	－S9：菌の増殖率（%）[a] ＋S9：生存率（%）[b]	突然変異頻度（$\times 10^4$）
－S9	陰性対照	0	16	－	3.9
	ビガバトリン	100	16	68	4.5
		300	16	72	5.1
		1000	16	62	2.8
		5000	16	71	4.2
	陽性対照		16	46	70
＋S9	陰性対照	0	4	100	4.0
	ビガバトリン	100	4	100	4.6
		300	4	100	7.5
		1000	4	100	6.0
		5000	4	100	7.5
	陽性対照		4	11	140

－S9 での陽性対照: メチルメタンスルホネート 13 µg/plate
＋S9 での陽性対照: シクロホスファミド 208 µg/plate
a 陰性対照の培養 16 時間時点の菌数に対する比率
b 陰性対照の培養開始時の菌数に対する生存率

表 2.6.7.8.6 - *In vitro* 遺伝毒性試験：CHO 細胞を用いる前進突然変異試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Evaluation of MDL 71,754 in the Cinese hamster ovary cell/hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT) forward mutation assay

試験の種類：哺乳類細胞における前進突然変異	独立して実施した試験数：2	報告書番号：V-[redacted]-26
細胞：CHO-K_1-BH_4 細胞株	プレート数：5	資料番号：参考[4.2.3.3.1-6]
代謝活性化系：S9	分析細胞数／培養：-	GLP 適用：適用
溶媒：細胞培養液		処理開始年月日：[redacted] 年 10 月 10 日
処理：4 時間		
細胞毒性：なし		
遺伝毒性：なし		

表 2.6.7.8.6 - *In vitro* 遺伝毒性試験：CHO 細胞を用いる前進突然変異試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Evaluation of MDL 71,754 in the Cinese hamster ovary cell/hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT) forward mutation assay

試験 1 回目

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	細胞の相対生存率（平均%）	6-TG 耐性変異 平均コロニー数	クローニング効率（平均%）	6-TG 耐性変異の平均頻度（$\times 10^6$）
－S9	陰性対照	0	100.0	2	75.2	2.7
	ビガバトリン	625	113.1	16	69.9	22.9**
		1250	99.8	7	72.8	9.6
		2500	110.4	3	77.4	3.9
		5000	95.9	2	69.1	2.9
	陽性対照		75.3	91	36.9	246.6**
＋S9	陰性対照	0	100.0	3	63.9	4.7
	ビガバトリン	625	103.4	0	71.4	0
		1250	104.1	7	72.8	9.6
		2500	108.0	5	80.4	6.2
		5000	103.1	1	73.4	1.4
	陽性対照		105.7	119	44.3	268.6**

－S9 での陽性対照: エチルメタンスルホネート 621 μg/mL

表 2.6.7.8.6 - *In vitro* 遺伝毒性試験：CHO 細胞を用いる前進突然変異試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Evaluation of MDL 71,754 in the Cinese hamster ovary cell/hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT) forward mutation assay

試験 2 回目

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	細胞の相対生存率（平均%）	6-TG 耐性変異 平均コロニー数	クローニング効率（平均%）	6-TG 耐性変異の平均頻度（$\times 10^6$）
－S9	陰性対照	0	100.0	3	73.0	4.1
	ビガバトリン	625	96.3	5	73.8	6.8
		1250	112.2	3	69.9	4.3
		2500	98.6	5	68.6	7.3
		5000	105.4	3	63.4	4.7
	陽性対照		64.9	107	44.9	238.3**
＋S9	陰性対照	0	100.0	7	76.5	9.2
	ビガバトリン	625	96.7	2	74.3	2.7
		1250	95.1	7	70.2	10.0
		2500	103.6	14	71.9	19.5
		5000	101.1	2	73.1	2.7
	陽性対照		69.7	58	56.7	102.3**

－S9 での陽性対照: エチルメタンスルホネート 621 μg/mL
＋S9 での陽性対照: 20-メチルコラントレン 4 μg/mL
**p<0.01：陰性対照群との有意差（pairwise 法）
相対細胞生存率(%) =（平均コロニー数/処置プレート）／（平均コロニー数/陰性対照プレート）× 100
クローニング効率 = コロニー数／播種細胞数
6-TG 耐性変異の頻度 = 6-TG 耐性変異コロニー数／クローニング効率

9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

表 2.6.7.9 - *In vivo* 遺伝毒性試験：マウスを用いる小核試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Evaluation of MDL 71,754 in the mouse bone marrow micronucreus test		
試験の種類：骨髄細胞における小核誘発能	投与期間：単回	報告書番号：V-[redacted]-12
動物種/系統：マウス/CD-1(ICR)	投与方法：経口、10 mL/kg	資料番号：参考[4.2.3.3.2-1]
投与開始週齢：約 10 週齢	評価した細胞：多染性赤血球	GLP 適用：適用
投与開始日：[redacted] 年 8 月 27 日	分析細胞数/動物：1000	
溶媒/投与形態：蒸留水/溶液		
毒性/細胞毒性：なし		
遺伝毒性：なし		
暴露証明：TK 測定は実施していないが、濃度測定により被験薬液が適切な濃度に調製されていることを確認済み		

表 2.6.7.9 - *In vivo* 遺伝毒性試験：マウスを用いる小核試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Evaluation of MDL 71,754 in the mouse bone marrow micronucreus test

被験物質	投与量（mg/kg）	投与から標本採取までの時間	動物数（雄/雌）	小核を有する多染性赤血球数 [a]		%PCE[b]	
				雄	雌	雄	雌
溶媒	0	24 時間	5/5	0.2 ± 0.4[c]	0.2 ± 0.4	58.4 ± 9.1	72.8 ± 11.5
		48 時間	5/5	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	53.7 ± 8.6	77.5 ± 7.1
ビガバトリン	170	24 時間	5/5	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.9	57.2 ± 5.5	63.1 ± 5.7
		48 時間	5/5	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	62.5 ± 11.8	74.6 ± 11.6
	540	24 時間	5/5	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	60.8 ± 4.8	69.3 ± 7.3
		48 時間	5/5	0.4 ± 0.9	0.8 ± 0.8	53.3 ± 18.6	77.5 ± 14.4
	1700	24 時間	5/5	0.4 ± 0.5	0.6 ± 0.9	60.2 ± 6.4	70.3 ± 7.0
		48 時間	5/5	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.9	70.7 ± 10.8	74.9 ± 7.8
陽性対照（シクロホスファミド）	120	24 時間	5/5	69.2 ± 28.4**	108.2 ± 34.9**	54.1 ± 8.9	56.7 ± 7.4
		48 時間	0/0	ー	ー	ー	ー

**p<0.01：陰性対照群との有意差（pairwise 法）

a 5000 細胞あたりの出現数

b %PCE = 多染性赤血球数／200（多染性赤血球数＋正染性赤血球数）× 100

c 平均値 ± 標準偏差

10　がん原性試験

表 2.6.7.10.1 - 反復投与毒性試験：マウス 1 ヵ月間経口投与用量設定試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：One month dietary dose range-finding study of MDL 71,754 administered to mice

動物種/系統：マウス/CD-1(ICR)
投与開始日齢：36～39 日齢
初回投与：[redacted] 年 7 月 15 日
投与期間：1 ヵ月間
休薬期間：なし
投与方法：経口
溶媒/投与形態：混餌
報告書番号：T-[redacted]-03
資料番号：参考[4.2.3.4.1-1]
GLP 適用：適用
特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：100 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日）		**0（対照）**		**100**		**200**		**300**		**500**	
動物数		雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10
死亡または安楽殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
体重 (%[a]): 解剖日		32 g	24 g	-6.3	±0	-15.6	-8.3	-18.8	-12.5	-28.1	-20.8*
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量 [a]											
脾臓	絶対重量	0.071 g	0.082 g	-5.6	-7.3	-15.5	-31.7**	-26.8**	-37.8**	-36.6**	-48.8**
	相対重量（体重比）	0.223 g%	0.338 g%	±0	-8.0	±0	-23.7**	-10.8	-29.6**	-13.0	-35.8**
子宮	絶対重量	NA	0.133 g	NA	-15.8	NA	-34.6*	NA	-33.1	NA	-66.2**
	相対重量（体重比）	NA	0.552 g%	NA	-15.4	NA	-26.4	NA	-25.0	NA	-57.8**

表 2.6.7.10.1 - 反復投与毒性試験：マウス 1 ヵ月間経口投与用量設定試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：One month dietary dose range-finding study of MDL 71,754 administered to mice

動物種/系統：マウス/CD-1(ICR)
投与期間：1 ヵ月間
報告書番号：T-[redacted]-03
投与開始日齢：36～39 日齢
休薬期間：なし
資料番号：参考[4.2.3.4.1-1]
初回投与：[redacted] 年 7 月 15 日
投与方法：経口
GLP 適用：適用
溶媒/投与形態：混餌
特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：100 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**100**		**200**		**300**		**500**	
剖検	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
病理組織学的検査										
脳: 小脳白質の空胞化	0/10	0/10	2/10	0/10	7/10	5/10	8/10	5/10	6/10	6/10

ー: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり、NE: 検査せず、NA: 該当なし

*p<0.05、**p<0.01：対照群との有意差

a 対照群については群平均値、ビガバトリン投与群については対照群からの増減（%）を示した。有意差は対照群との差（%）に基づくものではなく、実測値に基づくものである。

表 2.6.7.10.2 - マウス 18 ヵ月間経口投与がん原性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Carcinogenicity study of mice treated with Vigabatrin ほか [a]

動物種/系統：マウス/CD-1(ICR)
投与開始日齢：31～32 日齢
初回投与：[redacted] 年 5 月 27 日
高用量の設定根拠:マウス 1 ヵ月間経口投与用量設定試験において、300 mg/kg/日で有意差はないものの雌雄とも 10%以上の体重抑制が認められたことから、高用量を 150 mg/kg/日とした
特記事項：なし

投与期間：18 ヵ月間
休薬期間：なし
投与方法：経口
溶媒/投与形態：混餌

報告書番号：T-[redacted]-16、R-[redacted]-06*、DSE[redacted]-0604*
資料番号：参考[4.2.3.4.1-2]、参考[4.2.3.4.1-3]、参考[4.2.3.4.1-4]
GLP 適用：適用（*：不適用）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**150**	
動物数	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50
死亡または安楽殺動物数	6	12	9	17	9	15	9	18
生存率（%）	88	76	82	66	82	70	82	64
一般状態								
痙攣	−	−	−	−	+	−	+	−
体重	−	−	−	−	軽度増加抑制	軽度増加抑制	軽度増加抑制	軽度増加抑制
摂餌量	−	−	−	−	−	−	−	−
腫瘍性病変の集計（%）								
原発性腫瘍	42	34	36	28	36	22	32	10
良性腫瘍	30	22	24	10	26	14	22	2
悪性腫瘍	18	14	12	24	12	8	10	8
転移腫瘍	0	12	10	10	2	12	4	6

表 2.6.7.10.2 - マウス 18 ヵ月間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Carcinogenicity study of mice treated with Vigabatrin ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**150**	
動物数	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50
腫瘍性病変 （発症動物数/評価動物数）								
副腎: 皮質過形成結節	2/49	0/49	0/49	0/49	3/48	0/48	3/50	0/48
涙腺: 乳頭状腺腫	1/49	0/49	2/48	0/48	0/49	1/49	1/50	1/48
脾臓: 血管腫	0/49	0/49	0/48	0/45	0/49	1/46	0/50	0/47
肺: 肺腺腫	4/50	4/49	8/49	5/49	3/50	4/49	3/50	0/50
肺癌	1/50	1/49	0/49	0/49	0/50	0/49	1/50	0/50
肝臓: 肝細胞腺腫	5/49	1/49	2/49	0/49	5/50	0/47	2/50	0/48
好塩基性変異細胞巣	1/49	0/49	0/49	0/49	0/50	0/47	1/50	0/48
肝細胞癌	6/49	0/49	1/49	1/49	4/50	0/47	2/50	0/48
血管腫	1/49	0/49	0/49	0/49	0/50	0/47	0/50	0/48
過形成結節	1/49	0/49	0/49	0/49	0/50	0/47	0/50	0/48
血管肉腫	1/49	0/49	0/49	0/49	0/50	0/47	0/50	0/48
明細胞性変異細胞巣	1/49	0/49	0/49	0/49	1/50	0/47	0/50	0/48
血管腫様病巣	0/49	0/49	1/49	0/49	0/50	0/47	0/50	0/48

表 2.6.7.10.2 - マウス 18 ヵ月間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Carcinogenicity study of mice treated with Vigabatrin ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**150**	
動物数	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50
腫瘍性病変 （発症動物数/評価動物数）								
その他の所見								
剖検	−	−	−	−	−	−	−	−
非腫瘍性病変								
脳：小脳の空胞化 [b]	8/49	25/50	10/49	21/50	20/50	27/50	18/50	26/49
小脳の石灰化	0/49	0/50	0/49	0/50	7/50	4/50	9/50	5/49
眼球：網膜変性								
鼻側	0/46	0/46	13/43	24/39	20/43	25/38	27/48	31/37
中央部	0/46	0/46	31/43	26/39	20/43	20/38	28/48	27/37

−: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり

a Carcinogenicity study of mice treated with Vigabatrin (T-[redacted]-16)
Statistical analysis of tumor incidence in an eighteen-month carcinogenicity study with Vigabatrin in mice (R-[redacted]-06)
MDL71754 (Vigabatrin): Histopathological re-evaluation of eyes. Addendum to carcinogenicity study of mice treated with Vigabatrin (Project Report C-[redacted]-0015-T, also referenced as Study Number 300C-110 and Report Number T-[redacted]-16) (DSE[redacted]-0604)

b 対照群を含むすべての群で認められたが、雄では 100 mg/kg/日以上で明らかに増加

表 2.6.7.10.3 - ラット 2 年間経口投与がん原性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Carcinogenicity study of rats treated with Vigabatrin ほか [a]

動物種/系統：ラット/Long Evans
投与開始週齢：約 6 週齢
初回投与：[redacted] 年 10 月 21 日
高用量の設定根拠：ラット 12 ヵ月間経口投与毒性試験において、100 mg/kg/日では雌雄とも 5%未満の体重抑制しかみられなかったものの、200 mg/kg/日では雄で 36.6%、雌で 29.2%の体重抑制が認められたことから、高用量を 150 mg/kg/日とした
特記事項：なし

投与期間：24 ヵ月間
休薬期間：なし
投与方法：経口
溶媒/投与形態：混餌

報告書番号：T-[redacted]-15、R-[redacted]-11*
資料番号：参考[4.2.3.4.1-5]、参考[4.2.3.4.1-6]
GLP 適用：適用（*：不適用）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**150**	
動物数	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50
死亡または安楽殺動物数	20	14	19	15	12	16	19	12
生存率（%）	60	72	62	70	76	68	62	76
一般状態								
痙攣	−	−	+	+	+	+	+	+
体重 [b]: 最終体重	100%	100%	-6	-8	-15	-9	-30	-20
摂餌量	−	−	−	−	−	−	−	−
腫瘍性病変の集計（%）								
原発性腫瘍	70	84	66	68	58	62	52	60
良性腫瘍	54	76	56	54	42	56	38	46
悪性腫瘍	30	38	18	24	22	22	18	22
転移腫瘍	18	8	14	12	6	8	6	10

表 2.6.7.10.3 - ラット 2 年間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Carcinogenicity study of rats treated with Vigabatrin ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**150**	
動物数	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50
腫瘍性病変 （発症動物数/評価動物数）								
脳: 星状膠細胞腫	1/49	0/50	0/48	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50
下垂体: 腺腫	19/49	31/49	13/46	21/48	10/49	17/49	9/50	16/48
腺癌	0/49	0/49	0/46	1/48	0/49	0/49	0/50	0/48
甲状腺: C 細胞腺腫	4/46	2/48	5/46	2/48	3/49	3/49	3/48	0/48
濾胞腺腫	0/46	0/48	0/46	0/48	0/49	0/49	0/48	1/48
副腎: 皮質腺腫	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49	1/49	1/49
褐色細胞腫	2/49	1/50	0/50	0/50	1/50	0/49	1/49	0/49
髄質過形成結節	1/49	0/50	4/50	1/50	2/50	0/49	2/49	0/49
皮質腺癌	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49	1/49	0/49
唾液腺: 線維肉腫	1/50	1/50	0/48	0/49	1/50	0/50	0/50	0/50
線維組織球腫	0/50	0/50	0/48	0/49	0/50	0/50	0/50	1/50
下顎リンパ節: 線維組織球腫	1/49	0/47	0/47	0/47	0/47	0/48	0/46	1/47
脾臓: 血管肉腫	0/50	0/49	0/48	0/48	0/50	0/50	1/49	0/49
胸腺: 線維組織球腫	3/38	0/42	1/45	0/48	1/49	0/47	0/39	0/37
胸腺腫	0/38	1/42	0/45	0/48	0/49	0/47	0/39	0/37
腺癌	0/38	0/42	1/45	0/48	0/49	0/47	0/39	0/37
肺: 肺腺腫	1/49	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
気管支癌	1/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
心臓: 血管肉腫	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50
舌: 線維腫	0/48	0/50	0/49	0/49	1/49	0/50	0/50	0/49

表 2.6.7.10.3 - ラット 2 年間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Carcinogenicity study of rats treated with Vigabatrin ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**150**	
動物数	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50
舌: 線維腫	0/48	0/50	0/49	0/49	1/49	0/50	0/50	0/49
肝臓: 好塩基性変異細胞巣	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/49	0/50
明細胞性変異細胞巣	1/50	2/50	0/50	1/50	0/50	2/50	1/49	1/50
好酸性変異細胞巣	2/50	4/50	7/50	2/50	1/50	6/50	1/49	1/50
過形成結節	2/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50
肝細胞腺腫	0/50	2/50	1/50	0/50	0/50	0/50	1/49	2/50
肝細胞癌	0/50	1/50	0/50	0/50	1/50	0/50	1/49	0/50
胃: 平滑筋腫	0/50	0/50	0/49	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50
膵臓: 島細胞腺腫	1/44	0/47	1/44	0/44	0/48	0/47	0/46	0/47
腺房腺癌	0/44	1/47	0/44	1/44	0/48	0/47	0/46	0/47
空腸: 腺癌	0/36	1/43	0/40	0/38	0/46	0/40	0/40	0/47
直腸: 扁平上皮細胞癌	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
腸管膜リンパ節: 血管腫	0/48	0/48	0/47	0/46	0/50	0/49	0/45	1/47
腎臓: 脂肪腫	0/50	0/50	0/50	1/50	1/50	0/50	1/50	0/50
乳腺: 腺腫	0/49	2/50	0/50	1/49	0/50	1/48	0/49	0/48
腺癌	0/49	7/50	0/50	1/49	0/50	4/48	0/49	2/48
線維腺腫	0/49	3/50	0/50	6/49	0/50	1/48	0/49	0/48
線維肉腫	0/49	0/50	1/50	0/49	0/50	0/48	0/49	0/48
脂肪腫	1/49	0/50	0/50	0/49	0/50	2/48	0/49	0/48

表 2.6.7.10.3 - ラット 2 年間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Carcinogenicity study of rats treated with Vigabatrin ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**150**	
動物数	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50
皮膚/皮下: 線維腫	3/50	1/49	0/50	0/50	1/50	1/50	1/50	0/50
線維肉腫	1/50	2/49	1/50	0/50	2/50	1/50	0/50	0/50
線維組織球腫	2/50	0/49	3/50	0/50	1/50	0/50	0/50	1/50
脂肪腫	1/50	1/49	1/50	0/50	1/50	0/50	1/50	0/50
脂肪肉腫	1/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
乳頭腫	1/50	0/49	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
扁平細胞癌	0/50	0/49	0/50	1/50	1/50	0/50	1/50	0/50
粘液肉腫	2/50	0/49	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50
神経線維肉腫	0/50	0/49	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50
精巣: 間細胞腫	0/49	NE	0/49	NE	0/48	NE	1/50	NE
セルトリ細胞腫	0/49	NE	0/49	NE	0/48	NE	1/50	NE
卵巣: 線維肉腫	NE	0/50	NE	0/50	NE	1/49	NE	0/48
顆粒細胞腫	NE	0/50	NE	1/50	NE	1/49	NE	0/48
子宮:内膜 間質ポリープ	NE	2/50	NE	1/50	NE	1/50	NE	5/49
内膜腺ポリープ	NE	1/50	NE	0/50	NE	0/50	NE	0/49
腺癌	NE	5/50	NE	4/50	NE	3/50	NE	4/49
間質細胞肉腫	NE	1/50	NE	1/50	NE	1/50	NE	0/49
膣: 平滑筋腫	NE	0/47	NE	1/49	NE	0/50	NE	0/47
鼻/鼻甲介:鼻の乳頭腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/1	1/4	0/21

表 2.6.7.10.3 - ラット 2 年間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Carcinogenicity study of rats treated with Vigabatrin ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**150**	
動物数	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50
腹腔: 線維肉腫	1/7	1/4	1/5	0/3	0/8	0/8	0/4	0/1
脂肪肉腫	0/7	0/4	0/5	0/3	0/8	0/8	2/4	0/1
粘液肉腫	1/7	0/4	0/5	0/3	0/8	0/8	1/4	0/1
細網細胞肉腫	0/7	0/4	0/5	0/3	1/8	0/8	0/4	0/1
未分化腺癌	0/7	1/4	0/5	0/3	0/8	0/8	0/4	0/1
リンパ/造血器: リンパ球性白血病/リンパ肉腫	3/3	0/0	2/2	2/2	2/2	1/1	2/2	2/2
耳: 扁平上皮乳頭腫	0/0	0/1	0/0	0/1	1/1	0/0	0/1	0/0
悪性黒色腫	0/0	1/1	0/0	0/1	0/1	0/0	1/1	0/0
四肢: 骨原性骨肉腫	0/0	1/1	0/6	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
その他の所見								
眼科的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–

表 2.6.7.10.3 - ラット 2 年間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Carcinogenicity study of rats treated with Vigabatrin ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**150**	
動物数	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50	雄: 50	雌: 50
非腫瘍性病変								
脳：空胞化（小脳）	15/49	36/50	39/48	42/50	41/50	44/50	33/50	38/50
空胞化（網様体）	2/49	7/50	33/48	33/50	36/50	38/50	34/50	40/50
空胞化（海馬）	0/49	0/50	14/48	17/50	15/50	16/50	16/50	11/50
空胞化（視索）	0/49	1/50	4/48	9/50	20/50	19/50	15/50	23/50
空胞化（視床）	0/49	0/50	20/48	25/50	21/50	31/50	10/50	19/50
空胞化（大脳皮質）	0/49	1/50	14/48	22/50	16/50	26/50	18/50	21/50
空胞化（脳梁）	0/49	0/50	1/48	5/50	7/50	14/50	5/50	10/50
小脳の石灰化小体	0/49	0/50	13/48	5/50	36/50	21/50	44/50	37/50
眼球：網膜変性	0/34	1/44	0/40	0/38	0/43	0/43	0/40	1/42

ー: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり、NE: 検査せず

a Carcinogenicity study of rats treated with Vigabatrin (T-[redacted]-15)
Statistical analysis of tumor incidence in a two-year carcinogenicity study with Vigabatrin in rats (R-[redacted]-11)

b 対照群を 100%とし、ビガバトリン投与群については対照群からの増減（%）を示した。

11　生殖発生毒性試験 - 重要な試験以外の試験

表 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：ビガバトリン

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	報告書番号 [資料番号]
ラット/CD(SD)	経口、3 mL/kg （脱イオン水/溶液）	妊娠 7～16 日	0, 300, 400, 500	妊娠雌 5	≥300 mg/kg/日: 母動物の体重及び摂餌量の減少、胎児重量の減少 ≥400 mg/kg/日: 脱毛	T-[redacted]-06 参考 [4.2.3.5.2-1]

12　生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

表 2.6.7.12.1 - 生殖発生毒性試験：雄ラットの授胎能に関する試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Male fertility study with MDL 71,754 in rats

動物種/系統：ラット/ CD(SD)
試験開始時日齢：39 日齢（雄）
交配開始時日齢：123 日齢（雄）、96 日齢（雌：無処置）
投与開始日：[redacted] 年 11 月 19 日
特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：
F0 一般毒性；50 mg/kg/日（雄）
F0 生殖能；150 mg/kg/日（雄）

投与期間：交配前 12 週間（雄）
投与方法：経口
溶媒/投与形態：混餌

報告書番号：T-[redacted]-08
資料番号：参考[4.2.3.5.1-1]
GLP 適用：適用

投与量（mg/kg/日）	**0**	**50**	**100**	**150**
F0 雄親動物の成績				
動物数	20	20	20	20
死亡または安楽殺動物数	0	0	0	0
一般状態	－	－	－	－
体重: 投与期間後	－	－	増加量減少（6%）[a]	増加量減少（14%）[a]
摂餌量: 投与期間中	－	－	減少（4－8%）[a]	減少（12－17%）[a]
授胎率（授胎動物数/交配動物数）	19/20	18/20	17/20	17/20
剖検	－	－	－	－

－: 特記すべき所見なし
a　対照群との比較

表 2.6.7.12.2 - 生殖発生毒性試験：雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Reproduction study with MDL 71,754 in female rats

動物種/系統：ラット/ SD
試験開始時日齢：79 日齢（雌）
交配開始時日齢：93 日齢（雌）
投与開始日：[redacted] 年 12 月 16 日
特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：
F0 一般毒性；100 mg/kg/日（雌）
F0 生殖能；100 mg/kg/日（雌）
次世代動物；100 mg/kg/日

投与期間：交配前 2 週間、交配期間中及び交尾確認後 1 週間（雌）
投与方法：経口
溶媒/投与形態：混餌

報告書番号：T-[redacted]-05
添付箇所：参考[4.2.3.5.1-2]
GLP 適用：適用

投与量（mg/kg/日）	**0**	**50**	**100**	**150**
F0 雌親動物の成績				
動物数	20	20	20	20
死亡または安楽殺動物数	0	0	0	0
一般状態; 脱毛（限局性）	−	−	−	＋
体重: 1 週間投与後	−	−	−	減少（約 6%）
摂餌量: 投与期間中	−	−	−	減少（約 30%）
受胎率（%）（受胎動物数/交配動物数）	85.0（17/20）	85.0（17/20）	95.0（19/20）	100.0（20/20）
剖検	−	−	−	−
黄体数	17.0	15.7	16.4	14.0*
着床数	14.5	14.0	13.2	12.2*
吸収胚数	1.0	1.3	0.37	0.6
着床前胚死亡率（%）	14.5	10.9	19.3	12.9
着床後胚死亡率（%）	7.7	10.1	2.8	5.7

表 2.6.7.12.2 - 生殖発生毒性試験：雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Reproduction study with MDL 71,754 in female rats				
投与量（mg/kg/日）	**0**	**50**	**100**	**150**
F1 胎児の成績				
死亡胎児数	0.12	0.12	0	0.1
生存胎児数	13.4	12.6	12.8	11.5*

－: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり
*p<0.05：対照群との有意差（Wilcoxon 順位和検定）

13　生殖発生毒性試験－胚･胎児発生に関する試験

表 2.6.7.13.1 - 生殖発生毒性試験：ラットの胚･胎児発生に関する試験（帝王切開）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Morphologic teratology study with MDL 71,754 in rats			
動物種/系統：ラット/CD(SD)（雌）	投与期間：妊娠 7～16 日	報告書番号：T-[redacted]-06	
試験開始時週齢：不明（体重：156～210 g）	投与方法：経口、3 mL/kg	資料番号：参考[4.2.3.5.2-2]	
投与開始日：[redacted] 年 11 月 23 日	溶媒/投与形態：脱イオン水/溶液	GLP 適用：適用	
特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した			
無毒性量：			
F0 一般毒性；50 mg/kg/日（雌）			
F0 生殖能；150 mg/kg/日（雌）			
次世代動物；50 mg/kg/日			
投与量（mg/kg/日）	**0**	**50**	**100**	**150**
F0 母動物の成績				
交尾動物数	20	20	20	20
妊娠動物数	17	16	18	18
死亡または安楽殺動物数	0	0	0	0
一般状態	–	–	–	–
体重: 投与期間中	–	–	増加抑制（軽度）	増加抑制（軽度）
摂餌量: 投与 1 週	–	–	減少（4.5%）	減少（9.1%）
剖検	–	–	–	–
着床数	11.8	11.9	12.7	11.1
完全吸収胚数	0.53	0.56	0.67	0.44
不完全吸収胚数	0	0	0.06	0.06

表 2.6.7.13.1 - 生殖発生毒性試験：ラットの胚･胎児発生に関する試験（帝王切開）（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Morphologic teratology study with MDL 71,754 in rats				
投与量（mg/kg/日）	**0**	**50**	**100**	**150**
F1 胎児の成績				
死亡胎児数	0	0	0	0
生存胎児数	11.2	11.4	12.0	10.6
性比（雄/雌）	1.2/1	0.9/1	1/1	0.9/1
胎児重量（g）	3.6	3.7	3.4*	3.3*
胎児観察				
外表検査：検査児数	191	182	216	190
血腫	15	5	12	0
内臓検査：検査児数	91	87	104	90
内臓異常[a]を有する児数	0	3	0	2
骨格検査：検査児数	100	95	112	100
骨格異常を有する児数	0	0	0	0
胸骨の骨化遅延[b]（%）	67	54	73	88

ー: 特記すべき所見なし

*p<0.05：対照群との有意差（Wilcoxon 順位和検定）

a 小顎、小口、小舌、ひだ状口蓋等の複合奇形、馬蹄腎、脳ヘルニア等の複合奇形、気管食道瘻と後口蓋開存の複合奇形、小眼球など

b 小型、点状、不完全な骨化または未骨化

表 2.6.7.13.2 - 生殖発生毒性試験：ラットの胚･胎児発生に関する試験（自然分娩）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Behavioral teratology studies with MDL 71,754 in rats

動物種/系統：ラット/ CD(SD)（雌）
試験開始時週齢：不明（体重：試験Ⅰ189～236 g、試験Ⅱ142～205 g）
投与開始日：試験Ⅰ[redacted] 年 11 月 16 日
試験Ⅱ[redacted] 年 6 月 20 日
投与期間：妊娠 7～16 日
投与方法：経口、3 mL/kg
溶媒/投与形態：脱イオン水/溶液
報告書番号：T-[redacted]-19
資料番号：参考[4.2.3.5.2-3]
GLP 適用：適用
特記事項：試験Ⅰの後、試験Ⅱを実施、報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：
F0 一般毒性；50 mg/kg/日（雌）
F0 生殖能；150 mg/kg/日（雌）
次世代動物；150 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	**0**		**50**		**100**		**150**	
	試験Ⅰ	試験Ⅱ	試験Ⅰ	試験Ⅱ	試験Ⅰ	試験Ⅱ	試験Ⅰ	試験Ⅱ
F0 母動物の成績								
交尾動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
妊娠動物数	17	14	18	18	18	16	18	12
死亡または安楽殺動物数	0	0	0	0	0	1（難産）	0	0
一般状態	―	―	―	―	―	―	―	―
体重: 1 週間投与後	―	―	―	―	体重抑制**	―	体重抑制**	体重抑制*
摂餌量: 投与 1 週	―	―	減少*	―	減少*	減少*	減少*	減少*
剖検	―	―	―	―	―	―	―	―
着床数	12.0	10.5	11.8	10.2	10.7	9.1	12.1	11.4

表 2.6.7.13.2 - 生殖発生毒性試験：ラットの胚･胎児発生に関する試験（自然分娩）（続き）

被験物質：ビガバトリン

投与量（mg/kg/日）	0		50		100		150	
	試験Ⅰ	試験Ⅱ	試験Ⅰ	試験Ⅱ	試験Ⅰ	試験Ⅱ	試験Ⅰ	試験Ⅱ
F1 出生児の成績								
生存出生児数	11.5	9.4	11.3	8.7	9.9*	7.8	10.9	10.3
死産児数	0	0	0	0.11	0.22	0.69	0.17	0.25
生存率: 生後 4 日、21 日	ー	ー	ー	ー	ー[a]	ー	ー	ー
出生児体重（g）: 生後 21 日	48.7	49.2	47.6	52.9	48.8	49.6	48.3	53.6
発育分化: 眼瞼開裂（%）	98	95.8	96	100	92*	98.1	91*	100
体重（離乳後）	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー
摂餌量（離乳後）	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー
生殖能検査								
交尾率（%）（交尾動物数/交配動物数）	100.0（17/17）	84.6（11/13）	94.4（17/18）	100.0（17/17）	88.9（16/18）	92.9（13/14）	100.0（18/18）	100.0（12/12）
受胎率（%）（妊娠動物数/交尾動物数）	94.1（16/17）	100.0（11/11）	64.7（11/17）	94.1（16/17）	68.8（11/16）	100.0（13/13）	66.7（12/18）	100.0（12/12）
黄体数	14.7	15.7	14.7	16.4	13.6	16.3	14.8	19.5
着床数	10.8	14.1	11.8	15.1	11.6	14.5	12.1	14.8
着床前胚死亡率（%）	26.1	10.4	19.8	8.0	14.7*	11.3	18.5	24.4*
着床後胚死亡率（%）	6.2	7.1	13.9	12.0	2.3	1.6	9.7	8.5
剖検	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー

ー: 特記すべき所見なし

*p<0.05、**p<0.01：対照群との有意差（体重, 摂餌量: t 検定、眼瞼開裂: χ^2 検定、着床前胚死亡率, 生存出生児数: Wilcoxon 順位和検定）

a 前肢彎曲と側脳室拡張の複合奇形を示し哺育期間中に死亡する例が 1 例認められた

表 2.6.7.13.3 - 生殖発生毒性試験：ウサギの胚･胎児発生に関する試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Teratology study with MDL 71,754 in rabbits

動物種/系統：ウサギ/NZW（雌）
試験開始時週齢：5.5～7 ヵ月齢（体重：3.1～4.6 kg）
投与開始日：試験 I [redacted] 年 8 月 9 日
試験 II [redacted] 年 4 月 24 日
特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：
F0 一般毒性；100 mg/kg/日（雌）
F0 生殖能；100 mg/kg/日（雌）
次世代動物；100 mg/kg/日

投与期間：妊娠 7～19 日
投与方法：経口、3 mL/kg
溶媒/投与形態：脱イオン水/溶液

報告書番号：T-[redacted]-20
資料番号：参考[4.2.3.5.2-4]
GLP 適用：適用

投与量（mg/kg/日）	**0**		**50**	**100**		**150**		**200**
	試験 I	試験 II	試験 I	試験 I	試験 II	試験 II	試験 I	試験 II
F0 母動物の成績								
交尾動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
妊娠動物数	19	19	18	16	17	19	15	19
死亡動物数	0	0	0	0	3	1	1	3
流産動物数	0	0	2	1	2	2	2	2
吸収胚のみを有する動物数	2	3	1	2	2	0	8	2
一般状態	–	–	–	–	–	–	–	–
体重: 投与期間中	–	–	–	–	–	減少	減少	減少
摂餌量: 投与期間中	–	–	–	軽度な減少	軽度な減少	減少	減少	減少
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–

表 2.6.7.13.3 - 生殖発生毒性試験：ウサギの胚･胎児発生に関する試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Teratology study with MDL 71,754 in rabbits								
投与量（mg/kg/日）	**0**		**50**	**100**		**150**	**200**	
	試験Ⅰ	試験Ⅱ	試験Ⅰ	試験Ⅰ	試験Ⅱ	試験Ⅱ	試験Ⅰ	試験Ⅱ
着床数	7.6	9.4	7.3	6.0	10.1	9.6	8.6	8.0
完全吸収胚数	0.65	0.9	1.1	0.54	0.3	1.2	0.8	1.0
不完全吸収胚数	0.12	0.2	0.20	0.23	0.7	0.6	1.4	1.1
F1 胎児の成績								
死亡胎児数	0	0	0.07	0	0	0.1	0	0
生存胎児数	6.8	8.4	5.9	5.2	9.1	7.7	6.4	5.9
胎児重量（g）	33.9	30.9	33.1	38.0*	30.5	29.8	26.7*	30.8
胎児観察								
検査児数	116	134	88	68	91	131	32	71
異常を有する児数	5	1	4	0	0	4	4	6
口蓋裂	0	0	0	0	0	3	2	6
水頭症	1	0	0	0	0	0	1	0
骨格（脊椎、肋骨）奇形	3	0	3	0	0	0	0	0
複合奇形	1	1	1	0	0	1	1[a]	0
変異[b]を有する児数の頻度	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー

ー: 特記すべき所見なし

*p<0.05：対照群との有意差（t 検定）

a 口蓋裂を含む複合奇形

b 小型、点状、不完全な骨化または未骨化

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

表 2.6.7.14 - 生殖発生毒性試験：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

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Perinatal and postnatal toxicity study with MDL 71,754 in rats

動物種/系統：ラット/ CD(SD)（雌）
試験開始時週齢：不明（体重：135～198 g）
投与開始日：[redacted] 年 10 月 27 日
特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：
F0 一般毒性；50 mg/kg/日（雌）
F0 生殖能；150 mg/kg/日（雌）
次世代動物；≤50 mg/kg/日

投与期間：母動物 妊娠 15 日～分娩後 28 日
出生児 生後 28～90 日（雌）又は生後 28～100 日（雄）
投与方法：経口
溶媒/投与形態：混餌

報告書番号：T-[redacted]-08
資料番号：参考[4.2.3.5.3-1]
GLP 適用：適用

投与量（mg/kg/日）	**0**	**50**	**100**	**150**
F0 母動物の成績				
動物数	20	20	20	20
妊娠動物数	20	19	19	19
死亡または安楽殺動物数	0	0	1（死因不明）	0
一般状態	–	–	–	–
体重: 1 週間投与後	–	–	体重抑制*	体重抑制**
摂餌量: 投与 1 週	–	–	減少	減少
剖検	–	–	–	–
着床数	12.6	11.7*	12.0	11.1*

表 2.6.7.14 - 生殖発生毒性試験：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（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Perinatal and postnatal toxicity study with MDL 71,754 in rats				
投与量（mg/kg/日）	0	50	100	150
F1 出生児の成績				
生存出生児数	11.2	10.8	10.9	10.0
死産児数	0.05	0	0.05	0.16
生存率（%）: 生後 48 時間	96	97	99	96
生後 21 日	100	100	93**	96
出生児体重（g）: 生後 21 日	48.8	47.1	42.1**	39.5**
離乳後の一般状態: 痙攣	－	－	＋	＋
体重: 14 週齢	－	－	体重抑制**	体重抑制**
摂餌量: 14 週齢	－	－	減少	減少
生殖能検査（動物数）	20	19	16	17
受胎率（%）（妊娠動物数/交配動物数）	90.0（18/20）	100.0（19/19）	100.0（16/16）	82.4（14/17）
黄体数	16.2	16.2	14.5*	11.4*
着床数	12.7	12.9	12.3	8.7*
生存胎児数	12.1	12.4	11.6	8.3*
死亡胎児数	0	0	0.06	0
吸収胚数	0.61	0.53	0.63	0.43
着床前胚死亡率（%）	22	20	16	23
着床後胚死亡率（%）	4.8	4.1	5.6	4.9
剖検	－	－	－	－
病理組織学的検査				
脳: 海馬の空胞化	0/20	12/19	7/17	2/18
小脳の空胞化	0/20	0/19	2/17	0/18

－: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり

*p<0.05、**p<0.01：対照群との有意差（体重: Dunnett’ s test、出生児の生存率: Chi Square、出生児体重: T test）

15　新生児を用いた試験

表 2.6.7.15.1 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 2 週間経口投与用量設定試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：MDL71754 (Vigabatrin): 2-week oral range-finding toxicity study in juvenile rats

動物種/系統：ラット/CD(SD)
投与開始日齢：4 日齢
初回投与：[redacted] 年 11 月 18 日
投与期間：2 週間
休薬期間：なし
投与方法：経口、5 mL/kg
溶媒/投与形態：注射用水 /溶液
報告書番号：DSE[redacted]-1485
資料番号：[4.2.3.5.4-1]
GLP 適用：適用
特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：30 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**		**50**		**100**		**300**		**500**		**1000**	
動物数	雄: 8	雌: 8	雄: 6	雌: 6	雄: 6	雌: 6	雄: 8	雌: 8	雄: 8	雌: 8	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 2
死亡または安楽殺動物数	0	0	0	0	0	0	3[a]	2	8	8	2	2	2	2
一般状態														
胃内乳汁の消失	−	−	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
自発運動の低下/消失	−	−	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
るい痩（振戦を伴う）	−	−	−	−	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+
円背位	−	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	+	−	−
冷感	−	−	−	−	−	−	+	+	+	−	−	−	+	+
体重(%[b]) : 投与 4 日	18.3 g	17.5 g	-8.7*	-6.3	-20.8*	-10.9	-26.8	-23.4	-39.9	-41.7	-37.4	-34.6	-46.7	-51.7
解剖日	47.4 g	47.1 g	-6.3	-8.5	-27.0*	-22.7*	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

表 2.6.7.15.1 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 2 週間経口投与用量設定試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：MDL71754 (Vigabatrin): 2-week oral range-finding toxicity study in juvenile rats

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**		**50**		**100**		**300**		**500**		**1000**	
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査														
眼球: 網膜顆粒層の変性	0/8	0/8	0/6	0/6	3/6	2/6	4/5	4/6	NE	NE	NE	NE	NE	NE

ー: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり、NE: 検査せず

*p<0.05：対照群との有意差（Tukey の傾向検定）

a うち 1 例は喰殺によるもの

b 対照群については群平均値、ビガバトリン投与群については対照群からの増減（%）を示した（100 mg/kg/日以上の群では強い毒性が認められたため、統計解析は 0、30、50 mg/kg/日群でのみ行った）。有意差は対照群との差（%）に基づくものではなく、実測値に基づくものである（100 mg/kg/日以上の群では強い毒性が認められたため、統計解析は 0、30、50 mg/kg/日群でのみ行った）。

表 2.6.7.15.2 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 4 週間経口投与眼毒性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：MDL71754 (Vigabatrin): 4-week oral ocular toxicity study in Sprague Dawley juvenile rats (from postnatal Day 4)

動物種/系統：ラット/CD(SD)
投与開始日齢：4 日齢
初回投与：[redacted] 年 2 月 18 日
投与期間：4 週間
休薬期間：なし
投与方法：経口、5 mL/kg
溶媒/投与形態：注射用水 /溶液
報告書番号：DSE[redacted]-0135
資料番号：[4.2.3.5.4-2]
GLP 適用：適用

特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：
一般毒性：<30 mg/kg/日
眼毒性：30-50 mg/kg/日（投与 11 日目から増量）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30-30[a]**		**30-50[a]**		**30-100[a]**	
動物数	雄: 9	雌: 9	雄: 9	雌: 9	雄: 9	雌: 9	雄: 9	雌:9
トキシコキネティクス: 投与 28 日								
C_{max} (µg/mL、平均値±標準偏差、又は個別値)			17.0±2.49	16.3±1.7	21.7, 23.1	21.5, 26.9	55.7±10.8	47.8, 61.3
t_{max} (h)			1	1	1	1	1	1
AUC (µg·h/mL)			56.2	67.7	90.5	93.8	230	201
死亡または安楽殺動物数	0	0	0	0	0	1（尾の外傷）	3	1
一般状態								
強直性痙攣	−	−	+	+	+	+	+	+
間代性痙攣	−	−	−	−	+	−	−	+
自発運動の低下/消失	−	−	−	−	−	−	+	+
振戦	−	−	−	+	−	−	+	+
体重増加量 (%[b]) : 投与 1−28 日	104.7 g	100.7 g	-13*	-16*	-22*	-21*	-39*	-34*
脳重量	−	−	−	−	−	−	−	−

表 2.6.7.15.2 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 4 週間経口投与眼毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：MDL71754 (Vigabatrin): 4-week oral ocular toxicity study in Sprague Dawley juvenile rats (from postnatal Day 4)

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30-30[a]**		**30-50[a]**		**30-100[a]**	
剖検	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー	ー
病理組織学的検査								
眼球: 網膜の変性	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/8	1/6	0/8

ー: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり

*p<0.05: 対照群との有意差（Tukey の傾向検定）

a 投与 11 日から増量

b 対照群については群平均値、ビガバトリン投与群については対照群からの増減（%）を示した。有意差は対照群との差（%）に基づくものではなく、実測値に基づくものである。

表 2.6.7.15.3 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Oral (gavage) repeated-dose toxicity study of Vigabatrin in rats ほか [a]

動物種/系統：ラット/CD(SD)
投与開始日齢：4 日齢
初回投与：[redacted] 年 5 月 16 日
投与期間：9 週間
休薬期間：約 19 週間
投与方法：経口、5 mL/kg
溶媒/投与形態：脱イオン水 /溶液
報告書番号：[redacted]、[redacted]*
資料番号：[4.2.3.5.4-3]、参考[4.2.3.5.4-4]
GLP 適用：適用（* ：不適。試験ではなく病理ワーキンググループレビューレポート）
特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：5 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**5**		**15**		**50**	
動物数（回復性試験用動物）	雄: 60（20）	雌: 60（20）	雄: 60（20）	雌: 60（20）	雄: 60（20）	雌: 60（20）	雄: 60（20）	雌: 60（20）
トキシコキネティクス								
生後 17 日 C_{max} (μg/mL)	NE	NE	2.88	3.55	10.69	8.27	35.20	31.03
AUC (μg·h/mL)	NE	NE	8.18	9.40	28.26	25.04	125.25	110.68
生後 65 日 C_{max} (μg/mL)	NE	NE	2.95	3.22	10.42	7.44	27.17	21.60
AUC (μg·h/mL)	NE	NE	6.45	5.58	17.33	13.61	89.78	49.53
死亡または安楽殺動物数	1[b]	2[b]	2[b]	3[b]	0	2[b]	2[b] +2	2[b] +1
一般状態								
痙攣、振戦	−	−	−	−	−	−	+	+
体重(%[c]) : 65 日齢（投与終了）	407 g	240 g	-3.4	+3.0	-9.8**	-1.8	-27.3**	-19.6**
雄 195 日齢、 雌 170 日齢（休薬終了）	733 g	352 g	-4.8	+2.1	-11.0**	-1.0	-26.7**	-18.4**
雌妊娠 13 日	NE	385 g	NE	+3.9	NE	-6.9	NE	-14.7*
摂餌量[c] : 投与期間中	30.0 g/日	20.0 g/日	-4.7*	+1.0	-6.7**	-0.5	-22.7**	-16.0**
休薬期間中	31.4 g/日	19.8 g/日	-1.6	+1.0	-3.8	-2.0	-10.8**	-15.7**
雌妊娠期間中	NE	23.5 g/日	NE	+12.8	NE	+12.3	NE	-1.7

表 2.6.7.15.3 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Oral (gavage) repeated-dose toxicity study of Vigabatrin in rats ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**5**		**15**		**50**	
動物数（回復性試験用動物）	雄: 60（20）	雌: 60（20）	雄: 60（20）	雌: 60（20）	雄: 60（20）	雌: 60（20）	雄: 60（20）	雌: 60（20）
性成熟（日齢）								
包皮分離（雄）／膣開口（雌）	46.0	34.0	45.4	33.6	46.4	34.0	48.1*	38.4**
眼科的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
聴覚性驚愕反応（プレパルス抑制）	–	–	–	–	–	–	–	–
自発運動	–	–	–	–	–	–	–	–
機能観察総合評価法								
投与 8 週（56-59 日齢）								
着地開脚幅 (cm)	7.4	6.4	7.2	6.4	6.5*	6.1	6.0**	5.0**
前肢握力 (g)	323	247	290	241	277	223	240	176**
後肢握力 (g)	375	332	371	303	356	300	294**	240**
休薬 4 週（88 日齢）								
着地開脚幅 (cm)	7.18	5.47	6.86	5.61	6.11*	5.16	5.02**	4.19**
前肢握力 (g)	550	330	509	351	502	320	310**	229**
後肢握力 (g)	419	262	384	243	360*	217*	259**	180**
水迷路試験								
未学習（例数）	0/20	0/19	0/20	0/19	0/20	0/20	0/20	3/18**
モーリス迷路試験	–	–	–	–	–	–	–	–
性周期	NE	–	NE	–	NE	–	NE	–
交尾能、授/受胎能、開腹成績								
授胎率（授胎動物数/交配動物数）	10/20	NE	5/19	NE	8/20	NE	15/18**	NE
精子検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

表 2.6.7.15.3 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Oral (gavage) repeated-dose toxicity study of Vigabatrin in rats ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**5**		**15**		**50**	
動物数（回復性試験用動物）	雄: 60（20）	雌: 60（20）	雄: 60（20）	雌: 60（20）	雄: 60（20）	雌: 60（20）	雄: 60（20）	雌: 60（20）
血液生化学的検査								
9 週間投与後								
無機リン (mg/dL)	11.2	10.3	11.0	10.8	11.6	10.9	12.8**	11.6
カリウム (nmol/L)	6.04	6.88	5.93	6.79	6.09	7.06	7.26**	7.66
尿素窒素 (mg/dL)	13.7	15.5	13.2	15.1	12.0	13.4*	11.7	13.4
休薬終了時（雌：妊娠 13 日）								
無機リン (mg/dL)	7.40	6.83	7.89	7.19	7.83	7.62	9.36*	7.77
中性脂肪 (mg/dL)	128.0	149.8	113.1	89.4	95.6	83.7	74.7*	60.3
総タンパク質 (g/dL)	6.86	7.66	6.78	7.98	6.92	7.34	6.97	6.99*
アルブミン (g/dL)	4.27	5.26	4.33	5.37	4.36	5.16	4.41	4.69*
ALP (U/L)	91.0	43.2	83.1	34.3	83.0	51.0	99.4	64.0**
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–

表 2.6.7.15.3 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 9 週間経口投与毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Oral (gavage) repeated-dose toxicity study of Vigabatrin in rats ほか [a]								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**5**		**15**		**50**	
病理組織学的検査								
9 週間投与後								
脳: 神経網の空胞化	−	−	−	−	−	−	＋	＋
休薬終了時								
脳: 神経網の空胞化	−	−	−	−	−	−	ほぼ回復	ほぼ回復

−: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり、NE: 検査せず、*p<0.05、**p<0.01：対照群との有意差（Dunnett 検定）

a Oral (gavage) repeated-dose toxicity study of Vigabatrin in rats ([redacted])
Pathology Working Group (PWG) review of potential treatment-related lesions in the brain of rats from an oral (gavage) repeated-dose toxicity study of Vigabatrin ([redacted]) ([redacted])

b 投与過誤、麻酔過誤によるもの、

c 対照群については群平均値、ビガバトリン投与群については対照群からの増減（%）を示した。有意差は対照群との差（%）に基づくものではなく、実測値に基づくものである。

表 2.6.7.15.4 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 9 週間経口投与脳毒性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Nine-week oral (gavage) repeat-dose toxicity study of Vigabatrin in neonatal rats

動物種/系統：ラット/CD(SD)
投与開始日齢：4 日齢
初回投与：[redacted] 年 7 月 27 日
特記事項：なし

投与期間：9 週間
休薬期間：なし
投与方法：経口、5 mL/kg
溶媒/投与形態：脱イオン水 /溶液

報告書番号：[redacted]
資料番号：[4.2.3.5.4-5]
GLP 適用：適用

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**50：生後 4〜25 日投与**	**50：生後 4〜46 日投与**	**50：生後 4〜65 日投与**	**50：生後 12〜26 日投与**
動物数	雄: 5×4[a]	雄: 5	雄: 5	雄: 5	雄: 5
死亡または安楽殺動物数	0	0	1	1	1
一般状態					
間代性痙攣	−	−	+	+	−
自発運動低下、正向反射の消失、閉眼、振戦、紅涙	−	−	+	+	−
体重(%[b]) : 最終投与日	生後 4〜25 日投与: 76.6 g 生後 4〜46 日投与: 247.7 g 生後 4〜65 日投与: 398.9 g 生後 12〜26 日投与: 71.8 g	-48.2**	-12.4**	-16.6**	-15.0
脳重量	−	−	−	−	−
剖検	−	−	−	−	−

表 2.6.7.15.4 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの 9 週間経口投与脳毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Nine-week oral (gavage) repeat-dose toxicity study of Vigabatrin in neonatal rats

動物種/系統：ラット/CD(SD)
投与開始日齢：4 日齢
初回投与：[redacted] 年 7 月 27 日
特記事項：なし

投与期間：9 週間
休薬期間：なし
投与方法：経口、5 mL/kg
溶媒/投与形態：脱イオン水 /溶液

報告書番号：[redacted]
資料番号：[4.2.3.5.4-5]
GLP 適用：適用

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**50：生後 4〜25 日投与**	**50：生後 4〜46 日投与**	**50：生後 4〜65 日投与**	**50：生後 12〜26 日投与**
動物数	雄: 5×4[a]	雄: 5	雄: 5	雄: 5	雄: 5
病理組織学的検査					
脳		空胞化：鞘鞘の解離に始まり、投与期間の延長とともにより大きな膜で囲まれた空胞に拡大･進展			
		多数の空胞が小脳白質〜小脳核、延髄、中脳に認められた	空胞が小脳白質〜小脳核、延髄に認められたが、白質の空胞化は軽減していた。空胞は中脳、視床、前脳基底部にも認められた	空胞が小脳、延髄の他、中脳、視床、前脳基底部にも認められた	空胞の形態及び分布は生後 4 日からの投与に類似していたが、その程度はやや軽度であった

ー: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり

**p<0.01：対照群との有意差（Dunnett 検定）

a 50 mg/kg/日の生後 4〜25 日投与、生後 4〜46 日投与、生後 4〜65 日投与、生後 12〜26 日投与の各群に対応する対照群を設けた

b 対照群については群平均値、ビガバトリン投与群については対照群からの増減（%）を示した。有意差は対照群との差（%）に基づくものではなく、実測値に基づくものである。

表 2.6.7.15.5 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの経口投与脳毒性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Vigabatrin: Oral (gavage) investigative brain pathology study in the juvenile rat

動物種/系統：ラット/CD(SD)
投与開始日齢：4、7 又は 14 日齢
初回投与：[redacted] 年 1 月 11 日
特記事項：なし
無毒性量：5 mg/kg/日

投与期間：生後 4～7 日、7～14 日、14～30 日
投与方法：経口、5 mL/kg
溶媒/投与形態：超純水/溶液

報告書番号：[redacted]
資料番号：[4.2.3.5.4-6]
GLP 適用：適用

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**5**		**15**		**50**	
動物数	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75
生後 4～7 日投与	25	25	25	25	25	25	25	25
剖検時期：初回投与後 8 時間（4 日齢）	5	5	5	5	5	5	5	5
初回投与後 1 日（5 日齢）	5	5	5	5	5	5	5	5
初回投与後 3 日（7 日齢）	5	5	5	5	5	5	5	5
初回投与後 10 日（14 日齢：休薬 7 日）	5	5	5	5	5	5	5	5
初回投与後 30 日（34 日齢：休薬 27 日目）	5	5	5	5	5	5	5	5
生後 7～14 日投与	25	25	25	25	25	25	25	25
剖検時期：初回投与後 8 時間（7 日齢）	5	5	5	5	5	5	5	5
初回投与後 1 日（8 日齢）	5	5	5	5	5	5	5	5
初回投与後 3 日（10 日齢）	5	5	5	5	5	5	5	5
初回投与後 10 日（17 日齢：休薬 3 日目）	5	5	5	5	5	5	5	5
初回投与後 30 日（37 日齢：休薬 23 日目）	5	5	5	5	5	5	5	5
生後 14～30 日投与	25	25	25	25	25	25	25	25
剖検時期：初回投与後 8 時間（14 日齢）	5	5	5	5	5	5	5	5
初回投与後 1 日（15 日齢）	5	5	5	5	5	5	5	5
初回投与後 3 日（17 日齢）	5	5	5	5	5	5	5	5

表 2.6.7.15.5 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの経口投与脳毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Vigabatrin: Oral (gavage) investigative brain pathology study in the juvenile rat								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**5**		**15**		**50**	
動物数	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75
初回投与後 10 日（24 日齢）	5	5	5	5	5	5	5	5
初回投与後 30 日（44 日齢：休薬 14 日目）	5	5	5	5	5	5	5	5
死亡又は安楽殺動物	1[a]	0	0	0	1	0	2	1[b]
一般状態								
自発運動の低下（離乳前）	−	−	−	−	−	−	+	+
体重増加量(%[C])								
生後 4〜7 日（4 日間）投与: 生後 4〜7 日	4.49 g	4.75 g	+15.1	+11.4	+28.5	+17.1	-22.0*	-19.6*
生後 7〜14 日（8 日間）投与: 生後 7〜14 日	14.4 g	13.8 g	-2.5	-0.9	-6.0	-7.6	-37.1**	-24.3**
生後 15〜37 日	138 g	103 g	-2.4	+0.8	-11.7*	-9.8	-15.2**	-1.6
生後 7〜37 日	153 g	118 g	-2.8	+1.5	-13.6**	-12.0	-18.2**	-3.2
生後 14〜30 日（17 日間）投与: 生後 14〜31 日	90.3 g	73.9 g	-11.1*	-2.6	-4.0*	+2.4	-24.0**	-16.7**
生後 31〜44 日	126 g	68.5 g	-3.1	+10.5	+0.5	+2.3	-10.9*	+22.5*
生後 14〜44 日	216 g	142 g	-6.5	+3.7	-1.4	+2.4	-16.4**	+2.1
脳重量	−	−	−	−	−	−	−	−
剖検	−	−	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査：脳								
生後 4〜7 日投与: 5 日齢								
延髄: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/2	0/4	0/3	1/4	2/4
生後 4〜7 日投与: 7 日齢								
視床: オリゴデンドロサイトの腫脹	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4
延髄: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	3/4
生後 7〜14 日投与: 8 日齢								
視床: オリゴデンドロサイトの腫脹	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4

表 2.6.7.15.5 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの経口投与脳毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Vigabatrin: Oral (gavage) investigative brain pathology study in the juvenile rat								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**5**		**15**		**50**	
動物数	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75
生後 7～14 日投与: 10 日齢								
視床: オリゴデンドロサイトの腫脹	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	2/4	4/4	4/4
中脳: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	3/4	3/4
脳橋: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	3/4	4/4	4/4
延髄: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	1/4	4/4	4/4
ミエリン塩基性タンパク質: 前脳基底部の髄鞘欠損	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	2/4
生後 7～14 日投与: 17 日齢（休薬 3 日目）								
中脳: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	3/4	3/4	3/4
脳橋: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	3/4	4/4	4/4
延髄: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	2/4	4/4	4/4
ミエリン塩基性タンパク質: 前脳基底部の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	3/4	4/4	4/4
中脳の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	2/4	4/4	4/4
脳橋の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	2/4	4/4	4/4
延髄の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	2/4	3/4	4/4
生後 14～30 日投与: 15 日齢								
視床: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	3/4
中脳: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
生後 14～30 日投与: 17 日齢								
前脳基底部: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	1/4	4/4	4/4
視床: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	2/4	4/4	4/4
アポトーシス小体の増加	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	2/4
中脳: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	2/4	4/4	4/4
アポトーシス小体の増加	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	3/4

表 2.6.7.15.5 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの経口投与脳毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Vigabatrin: Oral (gavage) investigative brain pathology study in the juvenile rat								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**5**		**15**		**50**	
動物数	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75
脳橋: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	3/4	4/4	4/4
延髄: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	4/4	4/4
ミエリン塩基性タンパク質: 前脳基底部の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	3/4
生後 14〜30 日投与: 24 日齢								
前脳基底部: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	4/4	4/4	4/4
視床: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	3/4	4/4	4/4
中脳: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	4/4	4/4	4/4
脳橋: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	4/4
延髄: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	4/4
ミエリン塩基性タンパク質: 前脳基底部の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	4/4	4/4
中脳の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	2/4	4/4	4/4
脳橋の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	4/4	4/4
延髄の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	4/4

表 2.6.7.15.5 - 新生児を用いた試験：幼若ラットの経口投与脳毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Vigabatrin: Oral (gavage) investigative brain pathology study in the juvenile rat								
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**5**		**15**		**50**	
動物数	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75	雄: 75	雌: 75
生後 14～30 日投与: 44 日齢（休薬 14 日目）								
前脳基底部: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	4/4
中脳: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	0/4	4/4	4/4
脳橋: 神経網の空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	4/4
延髄: 神経網の空胞化	0/4	0/4	04	0/4	0/4	0/4	2/4	4/4
ミエリン塩基性タンパク質: 前脳基底部の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	4/4
中脳の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	4/4
脳橋の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	4/4
延髄の髄鞘減少	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	4/4

ー: 特記すべき所見なし、＋: 該当所見あり

*p<0.05、**p<0.01：対照群との有意差（分散分析及び Williams 検定）

a 誤投与による安楽殺

b 左前肢の外傷による安楽殺

c 対照群については群平均値、ビガバトリン投与群については対照群からの増減（%）を示した。有意差は対照群との差（%）に基づくものではなく、実測値に基づくものである。

表 2.6.7.15.6 - 新生児を用いた試験：幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：[redacted] (Vigabatrin): Toxicity study by oral gavage administration to juvenile (pre-weaned) beagle dogs for up to 91 days followed by an off-dose period of up to 6 weeks

動物種/系統：イヌ/ビーグル
投与開始日齢：22 又は 36 日齢
初回投与：[redacted] 年 2 月 21 日
投与期間：14 又は 91 日間
休薬期間：42（91 日間投与）又は 14（42 日間投与）日間
投与方法：経口、5 mL/kg
溶媒/投与形態：注射用水 /溶液
報告書番号：[redacted]
資料番号：[4.2.3.5.4-7]
GLP 適用：適用
特記事項：報告書には無毒性量の記載がないので新規に設定した
無毒性量：<30 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		**0（対照）**		**30**						**100**					
動物数（回復性試験用動物数）															
91 日間投与（生後 22～112 日投与）		12（6）		8（4）						8（4）					
中間投与 I（生後 22～35 日投与）		12（5）		9（4）						9（4）					
中間投与 II（生後 36～49 日投与）		9（5）		8（4）						9（4）					
トキシコキネティクス		雄	雌	雄			雌			雄			雌		
投与 1 日	日齢	NE	NE	22[a]	22[b]	36[c]	22[a]	22[b]	36[c]	22[a]	22[b]	36[c]	22[a]	22[b]	36[c]
	動物数			2	2	2	2	3	2	1	3	3	2	2	2
C_{max} (μg/mL、平均値±標準偏差)[d]				13.9, 23.6	6.6, 38.3	31.7, 32.4	20.2, 22.7	27.8 ±2.71	16.6, 31.1	116	103 ±36.4	58.0 ±45.0	70.8, 78.3	67.0, 97.5	20.7, 68.9
t_{max} (h)				1.3	0.5	0.5	0.5	0.5	1.3	0.5	1.2	3.2	0.5	0.8	1.5
$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL、平均値±標準偏差)[d]				68.3[e], 120	51.3, 98.7[e]	65.4, 66.9	58.4, 59.4	87.7 ±15.4	55.7, 58.5	320	346 ±79.9	179 ±75.0	193, 302	236, 337	125, 224
投与 14 日	日齢	NE	NE	35[b]		49[c]	35[b]		49[c]	35[b]		49[c]	35[b]		49[c]
	動物数			2		2	3		2	3		3	2		2
C_{max} (μg/mL、平均値±標準偏差)[d]				20.3, 21.8		30.1, 36.4	26.3 ±11.5		28.6, 41.2	83.4 ±2.63		71.2 ±20.2	85.0, 85.1		58.5, 111
t_{max} (h)				0.5		0.5	0.5		0.5	0.7		0.5	0.5		0.8

$AUC_{0\text{-}24h}$(μg·h/mL、平均値±標準偏差)[d]	54.1, 54.2[e]	58.8, 70.6	58.3 ±11.7	59.4, 72.2	205 ±16.0	188 ±7.72	171, 178	140, 211

表 2.6.7.15.6 - 新生児を用いた試験：幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：[redacted] (Vigabatrin): Toxicity study by oral gavage administration to juvenile (pre-weaned) beagle dogs for up to 91 days followed by an off-dose period of up to 6 weeks

投与量（mg/kg/日）		**0（対照）**		**30**		**100**	
動物数（回復性試験用動物数）							
91 日間投与（生後 22～112 日投与）		12（6）		8（4）		8（4）	
中間投与Ⅰ（生後 22～35 日投与）		12（5）		9（4）		9（4）	
中間投与Ⅱ（生後 36～49 日投与）		9（5）		8（4）		9（4）	
トキシコキネティクス		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 42 日	日齢	NE	NE	63[a]	63[a]	63[a]	63[a]
	動物数			2	2	1	3
C_{max} (μg/mL、平均値±標準偏差)[d]				32.6, 37.8	28.0, 33.2	116	112±16.8
t_{max} (h)				0.5	0.5	0.5	0.7
$AUC_{0\text{-}24h}$(μg·h/mL、平均値±標準偏差)[d]				61.2, 80.3	65.7, 72.1	224	220±10.9
投与 91 日	日齢	NE	NE	112[a]	112[a]	112[a]	112[a]
	動物数			2	2	1	3
C_{max} (μg/mL、平均値±標準偏差)[d]				33.9, 39.2	42.5, 47.6	124	119±6.51
t_{max} (h)				0.5	0.5	0.5	0.7
$AUC_{0\text{-}24h}$(μg·h/mL、平均値±標準偏差)[d]				88.8, 99.3	85.8, 107	269	288±42.9
死亡または安楽殺動物数		0	0	0	0	0	0
一般状態		―	―	―	―	―	―
体重		―	―	―	―	―	―
脳重量		―	―	―	―	―	―
剖検		―	―	―	―	―	―

表 2.6.7.15.6 - 新生児を用いた試験：幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：[redacted] (Vigabatrin): Toxicity study by oral gavage administration to juvenile (pre-weaned) beagle dogs for up to 91 days followed by an off-dose period of up to 6 weeks

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**30**	**100**
動物数（回復性試験用動物数）			
91 日間投与（生後 22～112 日投与）	12（6）	8（4）	8（4）
中間投与Ⅰ（生後 22～35 日投与）	12（5）	9（4）	9（4）
中間投与Ⅱ（生後 36～49 日投与）	9（5）	8（4）	9（4）
病理組織学的検査			
脳			
中間投与Ⅰ：投与終了時			
空胞化、中隔核	0/7	0/5	3/5
空胞化、海馬	0/7	0/5	4/5
空胞化、視床下部	0/7	0/5	1/5
空胞化、視床	0/7	1/5	5/5
空胞化、淡蒼球の有髄線維	0/7	1/5	5/5
空胞化、小脳核隣接部位	0/7	1/5	4/5
中間投与Ⅰ：14 日間休薬終了時			
空胞化、中隔核	0/4	0/4	2/4
空胞化、視床	0/4	0/4	4/4
空胞化、淡蒼球の有髄線維	0/4	1/4	2/4
空胞化、側坐核	1/4	0/4	0/4

表 2.6.7.15.6 - 新生児を用いた試験：幼若イヌの 3 ヵ月間経口投与脳毒性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：[redacted] (Vigabatrin): Toxicity study by oral gavage administration to juvenile (pre-weaned) beagle dogs for up to 91 days followed by an off-dose period of up to 6 weeks

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**30**	**100**
動物数（回復性試験用動物数）			
91 日間投与（生後 22～112 日投与）	12（6）	8（4）	8（4）
中間投与Ⅰ（生後 22～35 日投与）	12（5）	9（4）	9（4）
中間投与Ⅱ（生後 36～49 日投与）	9（5）	8（4）	9（4）
中間投与Ⅱ：投与終了時	ー (n=4)	NE	ー (n=5)
中間投与Ⅱ：14 日間休薬終了時	ー (n=5)	NE	ー (n=4)
91 日間投与：投与終了時			
空胞化、海馬	0/6	0/4	1/4
空胞化、視床下部	0/6	0/4	4/4
空胞化、視床	0/6	0/4	1/4
91 日間投与：42 日間休薬終了時			
空胞化、小脳核隣接部位	0/6	0/4	1/4

ー: 特記すべき所見なし、NE: 検査せず

a 91 日間投与（生後 22～112 日投与）

b 中間投与Ⅰ（生後 22～35 日投与）

c 中間投与Ⅱ（生後 36～49 日投与）

d N=3 未満の場合は、個別値を示す

e $AUC_{0\text{-}12}$

16　局所刺激性試験

経口投与製剤につき局所刺激性試験は実施していないことから、該当する成績なし。

17　その他の毒性試験

表 2.6.7.17.1 A - その他の毒性試験：アカゲザルおよびラットの薬物依存性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Vigabatrin のアカゲザルおよびラットにおける薬物依存性試験

動物種/系統：ラット/Jcl:SD、サル/アカゲザル
投与開始週齢/年齢：7 週齢（ラット）、5〜11 歳（サル）
初回投与：不明
投与期間：4 週間（ラット）、各用量 2 週間（サル）
休薬期間：1 週間（ラット、サル）
投与方法：経口（ラット）、静脈内連続投与（サル）
溶媒/投与形態：混餌（ラット）、生理食塩液（サル）
報告書番号：PRL-122A
資料番号：[4.2.3.7.4-1]
GLP 適用：適用
特記事項：なし

ラットにおける身体依存形成実験

被験物質	無添加（対照）	ジアゼパム	ビガバトリン	
投与量（mg/g food）	0	2→4→6→8[a]	0.25→0.5[b]	1→2[c]
被験物質摂取量（mg/kg/日）	NE	198→344→447→562	22→36	85→134
動物数（雄）	10	10	10	10
死亡数	0	0	0	0
投与期間中				
一般状態（発現例数）				
反応性亢進	0	1	1	2
体重（%[d]）　投与 28 日	423.9 g	-7.5**	-0.5	-5.1*
摂餌量（%[d]）　投与 27〜28 日	27.6 g	+1.1	+1.8	-7.2*
休薬期間中				
一般状態（発現例数）				
反応性亢進	1	7	1	2
体重増加量（%[d]）休薬 1〜7 日	22.8 g	-77.0	±0	+70.2
摂餌量（%[d]）休薬 6〜7 日	25.6 g	+7.8	+3.9	+11.7*

表 2.6.7.17.1 A - その他の毒性試験：アカゲザルおよびラットの薬物依存性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Vigabatrin のアカゲザルおよびラットにおける薬物依存性試験

動物種/系統：ラット/Jcl:SD、サル/アカゲザル
投与開始週齢/年齢：7 週齢（ラット）、5〜11 歳（サル）
初回投与：不明
特記事項：なし

投与期間：4 週間（ラット）、各用量 2 週間（サル）
休薬期間：1 週間（ラット、サル）
投与方法：経口（ラット）、静脈内連続投与（サル）
溶媒/投与形態：混餌（ラット）、生理食塩液（サル）

報告書番号：PRL-122A
資料番号：[4.2.3.7.4-1]
GLP 適用：適用

サルにおける自己投与実験

被験物質	生理食塩液 →	ペントバルビタール →	生理食塩液 →	ビガバトリン					→ 生理食塩液
投与量（mg/kg/inf.）	0	1	0	16	64	32	16[e]	16	0
投与期間	1 週間	3 日間[f]	1 週間[g]	2 週間	2 週間	2 週間	2 週間	2 週間	1 週間
一般状態	運動性亢進	動作緩慢、運動失調、自発運動低下、反応性低下	運動性亢進	運動性亢進	摂食抑制、嘔吐	摂食抑制、嘔吐、	ー	ー	ー
1 日平均自己投与回数									
動物 No. 1349	0.6	20.0	2.1	1.4	2.3	1.1	0	1.7	0
No. 1353	2.1	18.7	3.9	0.9	0.3	0.9	0.1	0.1	0.4
No. 1385	3.1	20.0	3.0	2.6	9.7	3.3	1.9	3.7	1.9
No. 1392	2.9	20.0	3.1	2.4	0.6	0.1	0	0	0.1

ー: 特記すべき所見なし、NE: 検査せず
a 飼料 1 g あたり 2 mg から 1 週間ごとに 2 mg ずつ増量
b 飼料 1 g あたり 0.25 mg から 2 週間後に 0.5 mg に増量
c 飼料 1 g あたり 1 mg から 2 週間後に 2 mg に増量
d 対照群は平均値を示す。投与群は溶媒対照群との差を%で示す。
e サルがレバーを押さなかった場合は、3 時間ごとに投与した。
f 最後の 3 日間の平均値
g 最後の 1 週間の平均値
*p<0.05、**p<0.01：対照群との有意差（Dunnett の多重比較法）

表 2.6.7.17.1 B - その他の毒性試験：アカゲザルの薬物依存性試験

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Vigabatrin のアカゲザルにおける薬物依存性試験		
動物種/系統：サル/アカゲザル	投与期間：単回	報告書番号：ML-271A
投与開始年齢：不明	休薬期間：なし	資料番号：参考[4.2.3.7.4-2]
初回投与：不明	投与方法：静脈内投与（ビガバトリン）、皮下投与（ビガバトリン、コデイン）、胃内投与（ジアゼパム）	GLP 適用：不適用
特記事項：なし	陽性対照：コデイン、ジアゼパム	
	溶媒/投与形態：生理食塩液（静脈内・皮下）、0.5% CMC（胃内）	

サルにおける中枢神経効果

被験物質	ビガバトリン（i.v.）	ビガバトリン（s.c.）	コデイン（s.c.）	ジアゼパム (i.g.)
投与量 (mg/kg)	0, 64, 256, 1000, 2000	0, 1000	0, 8, 16	0, 4, 8
動物数	1〜4	1	1	1
一般状態	256 mg/kg: 閉眼 ≥1000 mg/kg: うずくまり姿勢、運動失調、動作緩慢 2000 mg/kg: 閉眼、嘔吐様動作	ー	≥8 mg/kg: 皮膚掻き、自発運動低下、閉眼、動作緩慢、うずくまり姿勢、散瞳	≥4 mg/kg: 運動失調、動作緩慢、うずくまり姿勢、閉眼

サルにおけるモルヒネ退薬症候抑制実験

被験物質	生理食塩液		ビガバトリン		コデイン	
投与量 (mg/kg、s.c.)	0 (1 mL/kg)	0 (4 mL/kg)	256	1000	8	16
動物数	2	2	2	2	2	2
退薬症候の重症度[a]（例数）	中等度（2）	軽度（1） 中等度（1）	中等度（2）	軽度（1） 中等度（1）	軽度（1） 中等度（1）	中等度（1） 重度（1）
退薬症候の抑制（例数）	ー（2）	ー（2）	ー（2）	ー（2）	ー（1） 不完全（1）	ほぼ完全（2）

表 2.6.7.17.1 B - その他の毒性試験：アカゲザルの薬物依存性試験（続き）

被験物質：ビガバトリン

報告書の題名：Vigabatrin のアカゲザルにおける薬物依存性試験

サルにおけるバルビタール退薬症候抑制実験

被験物質	生理食塩液		0.5% CMC	ビガバトリン		ジアゼパム	
投与量 (mg/kg)	0 (4 mL/kg, s.c.)	0 (4 mL/kg, i.v.)	0 (1 mL/kg, i.g.)	1000 (s.c)	1000 (i.v.)	4 (i.g.)	8 (i.g.)
動物数	2	2	2	2	2	2	2
退薬症候の重症度[b]（例数）	軽度（1） 中等度（1）	中等度（2）	軽度（1） 中等度（1）	中等度（2）	中等度（1）	中等度（1） 重度（1）	中等度（2）
退薬症候の抑制（例数）	ー（2）	ー（2）	ー（2）	ー（1） 不完全（1）	ー（2）	不完全（1） 完全（1）	不完全（1） ほぼ完全（1）

ー: 該当する所見なし

a モルヒネ塩酸塩 6 mg/kg を 12 時間ごとに 1 日 2 回、8 週間以上反復皮下投与し、最終投与 13.5－16.5 時間後に認められた退薬症候

b バルビタール 75 mg/kg を 12 時間ごとに 1 日 2 回、2 ヵ月間以上反復胃内投与し、最終投与 26－28.5 時間後に認められた退薬症候

表 2.6.7.17.2 - その他の毒性試験：脳への影響の評価

被験物質：ビガバトリン

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	報告書番号	資料番号
報告書の題名：Perfusion study in rats treated with Vigabatrin							
ラット/Cox, Sprague-Dawley	経口、3 mL/kg（脱イオン水/溶液）	6 ヵ月間	0, 50, 100, 300	雄 32	光顕観察 ビガバトリン投与による明らかな髄鞘の変化は確認できず 電顕観察 300 mg/kg: 小脳室頂核の空胞は髄鞘の intraperiod line（シュワン細胞の細胞膜外側どうしが癒合して生じた膜）の分離によるもので、個々の大きさは 0.9－17 µm（平均 4.7 µm）、融合した大きさは 6.2－24.5 µm（平均 12.7 µm）であった。末梢神経（腓腹神経及び脛骨神経）には髄鞘の intraperiod line の分離はみられなかった。	T-[redacted]-13	参考 [4.2.3.7.7-1]
報告書の題名：Vigabatrin (MDL 71,754): Sequential neuropathology study in Beagle dogs during twelve weeks of treatment with 300 mg/kg/day and sixteen weeks of recovery							
イヌ/ビーグル	経口（ゼラチンカプセル）	最長 12 週間（休薬：最長 16 週間）	0, 300	0 mg/kg：雄 1, 雌 1 300 mg/kg：雄 2, 雌 2	視床、脳弓柱、視床下部：投与 4 週には微細空胞が認められ、投与 8～12 週に最も強くなったが、16 週間の休薬期間終了時には回復 末梢神経系（末梢神経、神経節）、眼（網膜、視神経）：影響は認められず ビガバトリン濃度 血漿中：4～17 nmol/L 脳髄液中：42～1570 nmol/L 脳髄液中 GABA 濃度：上昇（4～32 nmol/L） 脳中 GABA−T、GAD 濃度：低下 脳中 GABA 濃度：上昇	I-[redacted]-0097-T	参考 [4.2.3.7.7-2]

表 2.6.7.17.2 - その他の毒性試験：脳への影響の評価（続き）

被験物質：ビガバトリン

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	報告書番号	資料番号
報告書の題名：Vigabatrin induced microvacuolation in animals: further neuropathological investigations							
ラット、イヌ、サル	ラット（O-84-22, T-83-19）、イヌ（C-91-0142-T）及びサル（IT-86-57, IT-89-95）の反復経口投与毒性試験で得られた脳の髄鞘空胞について、免疫組織化学染色を実施				ラットとイヌでは、髄鞘の空胞化が限局してみられる部位に密接に関連して、グリア線維性酸性蛋白（GFAP）陽性の反応性アストロサイトが認められた。休薬により髄鞘の空胞化は消失したが、神経膠症と GFAP 陽性反応の持続がみられた。 サルではビガバトリン投与の影響は認められなかった。	W-[redacted]-0031-T	参考 [4.2.3.7.7-3]
報告書の題名：Electrophysiological study of daily administration of 300 mg/kg of Vigabatrin in dogs							
イヌ/ビーグル	経口（ゼラチンカプセル）	12 週間（休薬：17 週間）	0, 300	0 mg/kg：雄 2 300 mg/kg：雄 8	体性感覚誘発電位（SEP）：中枢伝導潜時の延長が投与 5～7 週以降に認められた。SEP 延長は休薬 2 週間以内に回復傾向を示し、休薬 11 週では投与前値まで戻った。 脳幹聴覚誘発電位（BAEP）：ビガバトリン投与の影響は認められなかった。 視覚誘発電位（VEP）：手技上の問題で評価不能 脳の病理組織学的検査：投与終了直後の脳に相当量の空胞（髄鞘内浮腫）が認められたが、休薬 17 週には顕著な回復を示した。	O-[redacted]-40	参考 [4.2.3.7.7-4]
報告書の題名：Evaluation of flash evoked potentials in Vigabatrin-treated dogs							
イヌ/ビーグル	経口（ゼラチンカプセル）	12 週間（休薬：12 週間）	0, 300	0 mg/kg：雄 2 300 mg/kg：雄 4	閃光誘発電位（FEP）：ビガバトリンを投与した 3/4 例で N75、P150、N200 ピーク潜時の顕著な延長（≥75 msec）が投与 12 週に認められた。残りの 1 匹では延長は軽度であった。潜時遅延は休薬 6 週には認められなくなった。 網膜電図（ERG）：ビガバトリン投与の影響は認めらなかった。	V-[redacted]-84	参考 [4.2.3.7.7-5]

表 2.6.7.17.2 - その他の毒性試験：脳への影響の評価（続き）

被験物質：ビガバトリン

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	報告書番号	資料番号
報告書の題名：Longitudinal study of visual evoked potential and somatosensory evoked potentials in dogs receiving daily doses of 300 mg/kg of Vigabatrin ほか [a]							
イヌ/ビーグル	経口（ゼラチンカプセル）	15 週間（休薬：12 週間）	0, 300	0 mg/kg：雄 4 300 mg/kg：雄 8	SEP：潜時延長が投与 6 週に認められ、投与期間中持続したが、休薬 5 週には回復した。 VEP：潜時延長が投与 4～6 週に認められ、投与期間中持続したが、休薬 5 週には回復した。 *In vivo* 核磁気共鳴画像法（MRI）：T2 強調画像の高信号化、T1 強調画像の低信号化が投与 15 週に認められたが、休薬により回復した。 脳の病理組織学的検査：投与期間終了時には小脳及び大脳（脳弓柱、海馬采脳弓、前交連等）に空胞化が認められたが、脊髄及び末梢神経には空胞は認められなかった。休薬により脳の空胞化はほぼ消失した。	C-[redacted]-0142-T C-[redacted]-0053-T	参考 [4.2.3.7.7-6] 参考 [4.2.3.7.7-7]
報告書の題名：Ex vivo magnetic resonance imaging and histopathological assessments on the onset and recovery of Vigabatrin-induced intramyelinic edema in canine brain							
イヌ/ビーグル	イヌ 12 週間経口投与による脳の経時的病理組織学的検査（I-92-0097-T）で得られた脳について、MRI 検査を実施				*Ex vivo* MRI：視床下部では投与 4 週から、視床、脳弓柱では投与 7 週から T2 強調画像の高信号化が認められ始め、投与 12 週まで持続した。休薬により T2 強調画像の信号強度は低下し、休薬 16 週にはほぼ正常状態に回復した。	C-[redacted]-0396-T	参考 [4.2.3.7.7-8]
報告書の題名：Histopathological and MRI correlates of the initial electrophysiological changes associated with 300 mg/kg/day of Vigabatrin in the dog ほか [b]							
イヌ/ビーグル	経口（ゼラチンカプセル）	7 週間	0, 300	0 mg/kg：雄 2 300 mg/kg：雄 7	SEP：潜時延長（投与 5～7 週） VEP：潜時延長（投与 4～7 週） *In vivo* MRI：SEP、VEP に変化が認められた時点で、MRI にも T2 強調画像の高信号化が認められた（脳弓、視床下部）。 *Ex vivo* MRI：*in vivo* MRI に一致した変化が認められた 脳の病理組織学的検査：空胞化が MRI で変化が認められた部位に一致して観察された。	C-[redacted]-0449-R C-[redacted]-0112-T	参考 [4.2.3.7.7-9] 参考 [4.2.3.7.7-10]

a Longitudinal study of visual evoked potentials and somatosensory evoked potentials in dogs receiving daily doses of 300 mg/kg of Vigabatrin (C-[redacted]-0142-T)
Longitudinal study of visual evoked potentials and somatosensory evoked potentials in dogs receiving daily doses of 300 mg/kg of Vigabatrin, Phase II: Histopathological evaluation of brains, spinal cords, and peripheral nerves (C-[redacted]-0053-T)

b Histopathological and MRI correlates of the initial electrophysiological changes associated with 300 mg/kg/day of Vigabatrin in the dog (C-[redacted]-0449-R)
Histopathological and MRI correlates of the initial electrophysiological changes associated with 300 mg/kg/day of Vigabatrin in the dog: Microscopic evaluation (C-[redacted]-0112-T)

表 2.6.7.17.3 - その他の毒性試験：眼毒性の評価

被験物質：ビガバトリン

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	報告書番号	資料番号
報告書の題名：A short-term (90 day) dietary and gavage study of vinyl GABA MDL 71,754 in Lister Hooded and Sprague-Dawley rats							
ラット/ Sprague-Dawley（アルビノラット）、Lister Hooded（有色ラット）	経口、10 mL/kg （蒸留水/溶液） 経口 （混餌）	90～94日間	Sprague-Dawley：0, 30, 100, 300 Lister Hooded：0, 300	雄 15	一般状態 300 mg/kg/日: 痙攣（SD 系, Lister Hooded 系） 体重加抑制 ≥100 mg/kg/日: SD 系 300 mg/kg/日: Lister Hooded 系 摂餌量減少 300 mg/kg/日: SD 系 眼科的検査：異常所見なし 剖検：異常所見なし 病理組織学的検査 眼：網膜変性（SD 系：強制経口≥30 mg/kg/日、混餌≥100 mg/kg/日） 脳：髄鞘の空胞化（SD 系：≥100 mg/kg/日、Lister Hooded 系：300 mg/kg/日）	O-[redacted]-22	参考 [4.2.3.7.7-11]

表 2.6.7.17.3 - その他の毒性試験：眼毒性の評価（続き）

被験物質：ビガバトリン

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	報告書番号	資料番号
報告書の題名：MDL71754 (Vigabatrin): 13-week oral ocular toxicity study in Sprague Dawley rats with an interim necropsy at 4 weeks and a 4-weeks recovery period							
ラット /CD(SD)IGS	経口、5 mL/kg（注射用水/溶液）	13 週間（休薬：4 週間）	0, 100, 300	雄 27，雌 27	一般状態 ≥100 mg/kg/日: 脱毛、餌こぼし 300 mg/kg/日: 強直性痙攣、排便減少、流涎、紅涙 体重加抑制、摂餌量減少: ≥100 mg/kg/日 眼科的検査（≥100 mg/kg/日） 眼底輝度の増加：外網膜層の局所/びまん性欠如、網膜異形成 網膜の退色：血管性または出血性変化、網膜外顆粒層の菲薄化 網膜血管の湾曲：網膜動脈圧の変化、広範囲の網膜変性に起因 タウリン、ヒポタウリン（血中及び肝臓中）、オルニチン（血中）濃度：投与による影響なし 網膜中ビガバトリン濃度：ほぼ用量相関的に増加し、300 mg/kg では雄より雌の方が高かった 肝臓、脳の重量：投与による影響なし 剖検：投与による影響なし 眼の病理組織学的検査（≥100 mg/kg/日） 網膜病変は鼻側に発現し、重度が増すにつれ中央及び耳側へ広がっていた 軽微な場合は外顆粒層の細胞核の視細胞層への入り込みが特徴で、より重度が増すと局所的な視細胞の消失、外顆粒層の崩壊が認められた 眼の電顕観察（網膜病変部） 病変部位周囲には明瞭な境界があり、隣接する視細胞外層、外顆粒層、色素上皮に退行性変化は認められなかった	DSE [redacted]-1068	[4.2.3.7.7-12]

表 2.6.7.17.3 - その他の毒性試験：眼毒性の評価（続き）

被験物質：ビガバトリン

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	報告書番号	資料番号
報告書の題名：Vigabatrin:3-month oral exploratory study (ocular effects) in Wistar and Long Evans rats exposed or not for the first week of dosing to excessive light							
ラット /Wistar（アルビノラット）、Long Evans（有色ラット）	経口（飲水）	3ヵ月間	0（光照射なし）， 0（光照射あり）， 300（光照射なし）， 300（光照射あり） 注） 光照射あり：最初の7日間は約500 luxを連続照射、その後は25 luxを12時間/日照射（光照射なし群と同じ照射条件）	雄5, 雌5	一般状態: 投与による明らかな影響なし 体重増加: ビガバトリン投与により明らかに抑制 眼の病理組織学的検査 光照射なし：Wistar系、Long Evans系共にビガバトリンによる変化は認められず 光照射あり：ビガバトリンを投与したWistar系には網膜の変性（視細胞及び外顆粒層の消失）が認められたが、Long Evans系では変化は認められず 網膜の免疫組織化学的検査 Wistar系、Long Evans系共に光照射の有無に関わらず、ビガバトリン投与によりMüller細胞でのGABA染色性が増強 GAD67、GAD65、GABAa、GABAb、グルタミン酸受容体の染色性にはビガバトリン投与による影響は認められず 網膜でのアポトーシスの検出 光刺激によりWistarラットの網膜の内顆粒層と神経節細胞層にアポトーシスが検出された 網膜、硝子体におけるアミノ酸濃度の測定 ビガバトリン投与により網膜と硝子体中のGABA濃度の上昇が認められた、光照射Wistarラットではその程度が弱かった	DSE [redacted]-0465	参考 [4.2.3.7.7-13]

表 2.6.7.17.3 - その他の毒性試験：眼毒性の評価（続き）

被験物質：ビガバトリン

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	報告書番号	資料番号
報告書の題名：Vigabatrin: 3-month oral exploratory study (ocular effects) in Long Evans rats							
ラット/ Long Evans	経口（飲水）	3 ヵ月間	0, 100	0 mg/kg：雄 12, 雌 12 100 mg/kg：雄 13, 雌 13	一般状態: 投与による明らかな影響なし 体重増加: ビガバトリン投与により抑制 網膜の免疫組織化学的検査 ビガバトリン投与により Müller 細胞での GABA 染色性が増強 GAD67、GAD65、GABAa、GABAb、グルタミン酸受容体の染色性にはビガバトリン投与による影響は認められず 網膜でのアポトーシスの検出 ビガバトリン投与によっても網膜にアポトーシスは検出されず 網膜、硝子体におけるアミノ酸濃度の測定 ビガバトリン投与により網膜（5〜8 倍）、硝子体（8〜10 倍）の GABA 濃度が上昇 タウリン、グルタミン酸、グリシン、グルタミン濃度は硝子体のみで軽度に上昇 RT-PCR による mRNA 量の測定 mRNA 量にビガバトリン投与による影響は認められず	DSE [redacted]-0466	参考 [4.2.3.7.7-14]

表 2.6.7.17.3 - その他の毒性試験：眼毒性の評価（続き）

被験物質：ビガバトリン

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	報告書番号	資料番号
報告書の題名：Vigabatrin: 1-day to 3-month oral exploratory study (ocular effects) in non-epileptic or pilocarpine-induced epileptic wistar rats							
ラット /Wistar	経口（飲水）	単回, 1 週間, 1 ヵ月間, 3 ヵ月間	ピロカルピン非処置: 0, 50, 100 ピロカルピン単回処置 (320～380 mg/kg, ip): 0, 50, 100	各投与期間：雄 9, 雌 9	一般状態: 投与による明らかな影響なし 体重増加: ビガバトリン投与により軽度な抑制 網膜の免疫組織化学的検査 ビガバトリン投与により Müller 細胞での GABA 染色性が増強 GAD67、GAD65、GABAa、GABAb、グルタミン酸受容体の染色性にはビガバトリン投与による影響は認められず 網膜でのアポトーシスの検出 ビガバトリン投与によっても網膜にアポトーシスは検出されず 網膜、硝子体におけるアミノ酸濃度の測定 ビガバトリン投与により網膜、硝子体の GABA 濃度が上昇（5～10 倍） アスパラギン酸、グルタミン酸、タウリン濃度は硝子体のみで軽度に上昇 RT-PCR による mRNA 量の測定 mRNA 量にビガバトリン投与による影響は認められず 以上の成績にピロカルピン処置による影響は認められず	DSE [redacted]-0467	参考 [4.2.3.7.7-15]

表 2.6.7.17.3 - その他の毒性試験：眼毒性の評価（続き）

被験物質：ビガバトリン

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	報告書番号	資料番号
報告書の題名：[redacted] 6-week oral study - The role of Taurine in Vigabatrin (Lu 02-173) and light induced retinal toxicity in the Long Evans rat							
ラット/ Long Evans	経口	6 週間	1 群: 0 2 群: T 3 群: 光+散+30 4 群: 光+散+30+T 5 群: 光+散+150 6 群: 光+散+150+T 7 群: 散+150 8 群: 散+150+T 注）T: タウリン 20 mg/mL 自由摂取、光: 光照射（約 2000 lux, 12 時間）、散: 散瞳剤（1%アトロピンを 2 回/週点眼）	雄 5	一般状態: 投与による明らかな影響なし 体重増加: ビガバトリン投与により用量依存的に抑制 眼科的検査: 投与による影響なし 剖検: 投与による影響なし 眼の病理組織学的検査 光照射＋散瞳剤＋ビガバトリン投与群（3～6 群）：視細胞層及び外顆粒層の変性（外網状層と内顆粒層の進行性の変化を伴う）、外顆粒層でのロゼット様構造形成が投与期間とビガバトリンの用量に依存して増加、この病理組織学的変化に対するタウリン添加による保護作用は認められず 散瞳剤＋ビガバトリン投与群（7～8 群）：網膜の病理組織学的変化は認められず ERG： 光照射＋散瞳剤＋ビガバトリン投与群（3～6 群）：潜時の延長と振幅の減少（網膜機能の変化を示唆）、この ERG 変化に対するタウリン添加による保護作用は認められず 散瞳剤＋ビガバトリン投与群（7～8 群）：ERG 変化は認められず	[redacted]	[4.2.3.7.7-16]

表 2.6.7.17.4 - その他の毒性試験：エナンチオマーの毒性評価

被験物質：ビガバトリン

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	報告書番号	資料番号
報告書の題名：Vinyl GABA and enantiomers: 13 week oral (gavage) comparative brain toxicity study in the rat							
ラット /Crj:CD(SD)BR	経口（蒸留水/溶液）	13 週間	0, S 体 150, R 体 150, ラセミ体 300, ラセミ体 300+ピリドキシン 10	雄 10, 雌 10	R 体 特記すべき所見なし S 体、ラセミ体、ラセミ体+ピリドキシン 脱毛，飛び跳ね歩行，痙攣，体重抑制、小脳白質（小脳室頂核周辺）の空胞化、 網膜外顆粒層の崩壊	O-[redacted]-05	参考 [4.2.3.7.7-17]
報告書の題名：Comparative oral three month toxicity studies with S and RS gamma vinyl GAVA in rats							
ラット/CD(SD)	経口（混餌）	3 ヵ月間	0, ラセミ体 50, 100, 300	雄 15, 雌 15	≥50 mg/kg/日：脳の空胞化（小脳、海馬） ≥100 mg/kg/日：網膜変性、脳の空胞化（網様体） 300 mg/kg/日：痙攣、体重抑制、摂餌量減少	T-[redacted]-05	参考 [4.2.3.7.7-18]
			0, S 体 25, 50, 150, 300	雄 15, 雌 15	≥25 mg/kg/日：脳の空胞化（小脳、海馬、網様体） ≥50 mg/kg/日：痙攣（雄）、網膜変性 ≥150 mg/kg/日：体重抑制、摂餌量減少 300 mg/kg/日：痙攣（雌）		

表 2.6.7.17.5 - その他の毒性試験：ピリドキシンの毒性評価

被験物質：ビガバトリン

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	報告書番号	資料番号
報告書の題名：Effect of pyridoxine hydrochloride on gamma vinyl GABA toxicity in rats							
ラット /CD(SD)	経口（混餌）	4 ヵ月間	ビガバトリン＋塩酸ピリドキシ : 0+0, 0+300, 100+100, 300+300, 100+0, 300+0	雄 10, 雌 10	塩酸ピリドキシンを併用投与したが、ビガバトリンによる痙攣、髄鞘内浮腫に対する改善効果は認められなかった。	T-[redacted]-22	参考 [4.2.3.7.7-19]