目次

1. 概要 10
1.1 緒言 10
1.2 吸収及び血漿中薬物動態 11
1.3 分布 12
1.4 代謝 13
1.5 排泄 14
1.6 薬物動態学的薬物相互作用 14
1.7 その他の薬物動態試験 15
2. 分析方法 15
2.1 放射化学的分析方法 16
2.1.1 放射能標識被験物質の合成 16
2.1.2 放射能の分析方法 17
2.2 高速液体クロマトグラフィー法 17
2.2.1 血漿及び唾液 17
2.2.2 尿 18
2.2.3 肝ミクロソーム 18
3. 吸収及び薬物動態試験 19
3.1 *In vitro* 吸収 20
3.1.1 Caco-2 細胞における *in vitro* 透過性 20
3.2 単回投与時の薬物動態 20
3.2.1 聴原性発作マウスにおける薬物動態 20
3.2.2 Wistar ラットにおける薬物動態 20
3.2.3 Wistar ラットにおけるブリーバラセタムの薬物動態に対する摂餌の影響 21
3.2.4 イヌにおける[^{14}C]-ブリーバラセタムの薬物動態 21
3.2.5 カニクイザルにおける[^{14}C]-ブリーバラセタムの薬物動態 21
3.3 反復投与 22
3.3.1 ラット 22
3.3.1.1 1 週間の強制経口投与後の Wistar ラットにおけるトキシコキネティクス 22
3.3.1.2 2 週間の強制経口投与後の Wistar ラットにおけるトキシコキネティクス 22
3.3.1.3 Wistar ラットにおける 4 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス 22
3.3.1.4 13 週間の強制経口投与後の Wistar ラットにおけるトキシコキネティクス 23
3.3.1.5 Wistar ラットにおける 2 週間混餌投与後のトキシコキネティクス 23
3.3.1.6 Wistar ラットにおける 4 週間の混餌及び強制経口投与併用後のトキシコキネティクス 24
3.3.1.7 Wistar ラットにおける 26 週間の混餌投与及び強制経口投与併用後のトキシコキネティクス 24
3.3.1.8 Wistar ラットにおける 7 日間持続静脈内投与後のトキシコキネティクス 25
3.3.1.9 Wistar ラットにおける 4 週間持続静脈内投与後のトキシコキネティクス 25
3.3.2 イヌ 26
3.3.2.1 イヌにおける 7 日間強制経口投与後のトキシコキネティクス 26
3.3.2.2 1 及び 7 日間強制経口投与予備毒性試験におけるトキシコキネティクス 26
3.3.2.3 イヌにおける 2 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス 26

3.3.2.4 イヌにおける 4 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス 27
3.3.2.5 イヌにおける 13 週間の経口投与後のトキシコキネティクス 27
3.3.2.6 イヌに 4 週間強制経口投与したときのトキシコキネティクス 28
3.3.2.7 イヌにおける 26 週間の強制経口投与後のトキシコキネティクス 28
3.3.2.8 最大耐用量／用量設定試験におけるイヌの持続静脈内投与後のトキシコキネティクス 29
3.3.2.9 イヌにおける 4 週間の持続静脈内投与後のトキシコキネティクス 29
3.3.3 カニクイザル 30
3.3.3.1 カニクイザルにおける 7 日間強制経口投与後のトキシコキネティクス 30
3.3.3.2 カニクイザルに 2 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス 30
3.3.3.3 カニクイザルにおける 4 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス 30
3.3.3.4 カニクイザルにおける 39 週間の経口投与後のトキシコキネティクス 31
3.3.4 がん原性試験 32
3.3.4.1 マウス 32
3.3.4.2 ラット 34
3.3.4.3 ハムスター 34
3.3.5 生殖発生毒性試験 35
3.3.5.1 ラットを用いた強制経口投与による受胎能及び初期胚発生試験でのトキシコキネティクス 35
3.3.5.2 ラットを用いた強制経口投与の胚胎児毒性用量設定試験におけるトキシコキネティクス 35
3.3.5.3 ラットを用いた強制経口投与の胚胎児毒性試験におけるトキシコキネティクス 35
3.3.5.4 ウサギを用いた強制経口投与による最大耐用量試験におけるトキシコキネティクス 36
3.3.5.5 ウサギを用いた強制経口投与による胚胎児毒性用量設定試験におけるトキシコキネティクス 36
3.3.5.6 ウサギを用いた強制経口投与による胚胎児毒性試験におけるトキシコキネティクス 36
3.3.5.7 Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する強制経口投与試験におけるトキシコキネティクス 37
3.3.6 ラット及びイヌを用いた幼若動物毒性試験 37
3.3.6.1 幼若 Wistar ラットを用いた 25 日 間（強制）経口投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス 37
3.3.6.2 18 日 間の（強制）経口投与用量設定試験後の幼若 Wistar ラットにおけるトキシコキネティクス 38
3.3.6.3 幼若 Wistar ラットにおける 9 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス 38
3.3.6.4 4 週間強制経口投与用量設定試験の幼若ビーグル犬におけるトキシコキネティクス 39
3.3.6.5 幼若ビーグル犬における 9 ヵ月間の強制経口投与後のトキシコキネティクス 40
4. 分布 40
4.1 たん白質結合及び血球への分布 41
4.1.1 *In vitro* 血漿たん白結合及び血球分配 41
4.2 組織分布試験 41
4.2.1 聴原性発作マウスにおけるブリーバラセタムの脳組織への分布 41
4.2.2 NMRI マウスにおけるブリーバラセタムの脳組織への分布 41

4.2.3 雄の有色ラットに単回経口投与した[^{14}C]-ブリーバラセタムの定量的全身オートラジオグラフィー 41
4.2.4 雌雄及び妊娠 Wistar ラットへの[^{14}C]-ブリーバラセタムの単回経口投与後の定量的放射能組織分布 42
4.2.5 ラット及びマウスにおける単回経口投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタムの組織分布 42
4.2.6 雄の Wistar ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタムを 1 週間経口投与後の放射能の定量的組織分布 43
4.2.7 [^{14}C]-ブリーバラセタムを単回経口投与したラット及びマウスの陰核腺及び包皮腺中の放射能分布 43
5. 代謝 43
5.1 *In vitro* 代謝 44
5.1.1 様々な動物種の肝ミクロソーム及び肝細胞における[^{14}C]-ブリーバラセタムの *in vitro* 代謝（放射能検出 HPLC） 44
5.1.2 様々な動物種の肝ミクロソーム及び肝細胞におけるブリーバラセタムの *in vitro* 代謝（MS/MS による検出） 45
5.1.3 *In vitro* でのブリーバラセタムの水酸化による ucb-100406-1 生成に関与する CYP450 酵素の特定 45
5.1.4 ucb-107092-1 の *in vitro* 生成に関与する CYP450 酵素の特定 46
5.1.5 ブリーバラセタムの *in vitro* 加水分解による ucb 42145 の生成に関与する酵素の特定 46
5.2 *In vivo* 代謝 46
5.2.1 ラットの予備的代謝データ 46
5.2.2 雄の有色ラットへの単回経口投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタムの代謝 47
5.2.3 Wistar ラットに単回経口又は静脈内投与した[^{14}C]-ブリーバラセタムの代謝 47
5.2.4 ラット及びマウスに単回経口投与した[^{14}C]-ブリーバラセタムの代謝の比較 47
5.2.5 ビーグル犬での予備的代謝データ 48
5.2.6 イヌに単回経口投与及び単回静脈内投与された[^{14}C]-ブリーバラセタムの代謝 48
5.2.7 カニクイザルに単回経口投与及び静脈内投与された[^{14}C]-ブリーバラセタムの代謝 48
6. 排泄 49
6.1 尿中及び糞中への排泄 49
6.1.1 ラットの予備的排泄データ 49
6.1.2 雄の有色ラットへの単回経口投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタムの排泄 49
6.1.3 Wistar ラットへの単回静脈内投与後のブリーバラセタム及び特定の代謝物の排泄 50
6.1.4 Wistar ラットへの単回経口投与及び静脈内投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタムの排泄 50
6.1.5 授乳中の雌ラットに単回経口投与後の乳汁中への[^{14}C]-ブリーバラセタムの排泄 50
6.1.6 ラット及びマウスにおける単回経口投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタム排泄の比較 50
6.1.7 イヌにおける予備的排泄データ 51
6.1.8 イヌにおける[^{14}C]-ブリーバラセタムの排泄 51
6.1.9 カニクイザルにおける[^{14}C]-ブリーバラセタムの排泄 51
7. 薬物動態学的薬物相互作用 51
7.1 ヒトチトクローム P450 酵素の潜在的 *in vitro* 阻害剤としてのブリーバラセタムの評価 51
7.2 ヒトチトクローム P450 2C8 及び 2B6 の *in vitro* 阻害剤としてのブリーバラセタムの評価 52
7.3 フェニトイン 4-水酸化活性 の潜在的 *in vitro* 阻害剤としてのブリーバラセタム、ucb 42145 及び ucb-100406-1 の評価 52
7.4 潜在的 *in vitro* ヒト CYP1A 及び CYP3A4 誘導剤としてのブリーバラセタムの評価 52

7.5　ヒト CYP アイソフォームの潜在的 *in vitro* 誘導剤としてのブリーバラセタムの評価 52
7.6　代謝酵素の mRNA の潜在的 *in vitro* 誘導剤としてのブリーバラセタムの評価 53
7.7　ヒト肝ミクロソームエポキシドヒドロラーゼの潜在的 *in vitro* 阻害剤としてのブリーバラセタムの評価 53
7.8　ヒト肝細胞のエポキシドヒドロキシラーゼに対する潜在的阻害剤としてのブリーバラセタムの評価 53
7.9　ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、BSEP 及び P-gp に対する潜在的 *in vitro* 阻害剤としてのブリーバラセタム及びその代謝物の評価 54
7.10　MDR1、MRP1 又は MRP2 の潜在的 *in vitro* 基質としてのブリーバラセタムの評価 54
7.11　ブリーバラセタムの水酸化による ucb-100406-1 生成に対する潜在的 *in vitro* 阻害剤としての様々な抗てんかん薬の評価 54
7.12　ブリーバラセタム及び ucb 42145 の水酸化に対する潜在的 *in vitro* 阻害剤としてのゲムフィブロジルの評価 54
7.13　ヒトチトクローム P450 酵素及びヒト薬物トランスポーターの潜在的 *in vitro* 阻害剤としての最終濃度 650～1000 µmol/L のブリーバラセタムの評価 55
8.　その他の薬物動態試験 56
8.1　イヌ肝細胞におけるブリーバラセタム及び ucb-101747-1 のプロトポルフィリン蓄積誘導能 56
8.2　投与を受けた Muta™ マウスの組織におけるブリーバラセタムによる lacZ 遺伝子変異の誘発（トキシコキネティクスブリッジング評価の報告を含む） 56
8.3　SD ラットにおけるブリーバラセタムの依存性試験におけるトキシコキネティクス：クロルジアゼポキシド及びブリーバラセタムを 30 日間長期投与したラットの離脱症状 57
8.4　雄の SD ラットを用いたブリーバラセタムの薬物弁別試験におけるトキシコキネティクス：クロルジアゼポキシドによるトレーニング刺激への般化の可能性 57
8.5　マーモセットにおけるブリーバラセタムの薬物動態 58
8.6　Wistar ラットにおける単回経口及び静脈内投与後の ucb-107092-1 の薬物動態 58
8.7　Wistar ラットを用いた ucb-107092-1 の 14 日間持続静脈内投与毒性試験 におけるトキシコキネティクス 59
8.8　Wistar ラットを用いた ucb-107092-1 の 13 週間持続静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクス 60
8.9　SD ラットを用いた ucb-107092-1 の持続静脈内投与による胚・胎児発生毒性試験におけるトキシコキネティクス 60
8.10　ラットを用いた ucb 34713 の 13 週間（強制）経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス 61
9.　考察及び結論 61
10.　参考文献 63

表

表 1-1　ブリーバラセタム単回投与時の主要薬物動態パラメータ 11
表 1-2　薬理作用のある用量を単回経口投与した後に尿中から回収されたブリーバラセタム代謝物（回収量の割合［%］） 13
表 3-1　単回投与時の主要な薬物動態パラメータ 20
表 3-2　ラットにおけるブリーバラセタムの単回及び 4 週間反復（強制）経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 23

表 3-3　ラットにおけるブリーバラセタムの単回及び 13 週反復（強制）経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 23
表 3-4　ラットにおけるブリーバラセタムの 2 週間反復経口（混餌）投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 24
表 3-5　4 週間の反復（強制経口及び混餌）投与後のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ 24
表 3-6　ラットにおける 26 週間反復（強制経口及び混餌）投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 25
表 3-7　ラットにおける 4 週間持続静脈内投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 26
表 3-8　イヌにおける単回及び 4 週間反復（強制）経口投与後のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ 27
表 3-9　イヌにおける単回及び 13 週間反復（強制）経口投与時のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ 27
表 3-10　イヌにおける単回及び 4 週間反復（強制）経口投与後のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ 28
表 3-11　イヌにおける単回及び 26 週間反復（強制）経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 29
表 3-12　イヌにおける 4 週間持続静脈内投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 29
表 3-13　カニクイザルにおける 4 週間反復（強制）経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 31
表 3-14　カニクイザルにおける反復（強制）経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 31
表 3-15　マウスにおける単回及び 2 週間反復（強制）経口投与後のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ 32
表 3-16　マウスにおける 13 週間反復経口（強制経口及び混餌）投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 33
表 3-17　マウスの 104 週間投与試験における 52 週間の反復経口（強制経口及び混餌）投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 33
表 3-18　ラットの 104 週間投与試験における 52 週間反復経口（強制経口及び混餌）投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 34
表 3-19　ラットにおける 4 週間（雄）及び 2 週間（雌）の経口投与後のブリーバラセタムの平均血漿中濃度 35
表 3-20　妊娠雌ラットにおける単回及び反復経口投与後のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ 36
表 3-21　妊娠ウサギにおける単回及び反復（強制）経口投与後のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ 37
表 3-22　雌ラットにおける反復経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ（授乳 10 日目のデータ） 37
表 3-23　幼若ラットにおける単回及び 18 日間経口投与後のブリーバラセタム及びその代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 38
表 3-24　幼若ラットにおける 9 週間反復経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 39

表 3-25 幼若イヌにおける単回及び 4 週間経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 39
表 3-26 幼若イヌにおける単回及び 9 カ月間反復経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 40
表 5-1 ヒト組み換え CYP による ucb-100406-1 生成の動力学的パラメータ 45
表 8-1 マウスにおける反復経口投与後のブリーバラセタムの血漿トキシコキネティクスパラメータ 57
表 8-2 ラットでのブリーバラセタムの反復経口（強制経口及び混餌）投与後の Day 30 での血漿中トキシコキネティクスパラメータ 57
表 8-3 ラットにおける単回腹腔内投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 58
表 8-4 ラットを用いた ucb-107092-1 の単回静脈内投与又は経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ 59
表 8-5 ラットにおける ucb-107092-1 の 14 日間持続静脈内投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 60
表 8-6 ラットにおける ucb-107092-1 の 13 週間持続静脈内投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 60
表 8-7 妊娠雌ラットにおける ucb-107092-1 の単回及び持続静脈内投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 61
表 8-8 ラットにおける ucb 34713 の 13 週間反復経口（強制）投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ 61

図

図 1-1 ブリーバラセタムの代謝経路 10
図 1-2 毒性試験動物種及びヒトにおけるブリーバラセタム未変化体の血漿曝露量 12
図 2-1 ^{14}C-ブリーバラセタムの合成 16
図 5-1 ブリーバラセタムの主な代謝経路 44

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
λ_z	terminal rate constant	終末相消失速度定数
$\lambda_{z\text{-}1}$	terminal rate constant at the penultimate phase (Phase z-1)	最後から 2 番目の相（z-1 相）の消失速度定数
A	apical	頂側
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AED	anti-epileptic drug	抗てんかん薬
AhR	aryl hydrocarbon receptor	芳香族炭化水素受容体
AUC	area under the curve	曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12h}$	area under the curve from 0 to 12h	投与 0～12 時間後の曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the curve from 0 to 24h	投与 0～24 時間後の曲線下面積
$AUC_{6\text{-}24h}$	area under the curve from 6 to 24h	投与 6～24 時間後の曲線下面積
B	basolateral	側底
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性たん白質
bid	twice daily	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C_0	plasma concentration extrapolated at time 0	投与 0 時間後の外挿血漿中濃度
C_{12h}	plasma concentration at time 12h	投与 12 時間後の血漿中濃度
C_{24h}	plasma concentration at time 24h	投与 24 時間後の血漿中濃度
ca	(circa) approximately	（circa）約
CAR	constitutive androstane receptor	構成的アンドロスタン受容体
$C_{av,\ ss}$	average concentration at steady state	定常状態での平均濃度
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	total body clearance/fraction of dose available	全身クリアランス/血中移行した投与量の割合
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
CL_{NR}	non renal clearance/fraction of dose available	非腎クリアランス/血中移行した投与量の割合
CL_R	renal clearance/fraction of dose available	腎クリアランス/血中移行した投与量の割合
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CRO	contract research organisation	医薬品開発業務受託機関
C_{ss}	steady state concentration	定常状態での濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ED_{50}	dose inducing seizure protection against clonic convulsions in 50% of the animals	動物の 50%で間代性けいれんに対する発作予防効果を誘導する用量
EPHX1	Epoxide hydrolase 1	エポキシドヒドロラーゼ 1
ESI	electrospray ionization	エレクトロスプレーイオン化
F	oral bioavailibity	経口バイオアベイラビリティ
F	female	雌
F_0	parental generation	親世代
F_1	first generation	第一世代
GR	glucocorticoid receptor	糖質コルチコイド受容体
HLM	human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HNF	hepatocyte nuclear factor	肝細胞核因子
HNF-α	hepatocyte nuclear factor alpha	肝細胞核因子-α

略語（略称）	内容	
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	concentration of inhibitor causing 50% of maximal inhibition	最大阻害作用の 50%を引き起こす阻害剤濃度
IS	internal standard	内部標準
iv	intravenous	静脈内
K_i	inhibitory constant	阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant	Michaelis Menten 定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LLC-PK1	Lilly Laboratories Cell Porcine Kidney cell line 1	Lilly Laboratories Cell Porcine Kidney cell line 1
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウント
M	male	雄
MATE mEH	multidrug and toxin extrusion transporter microsomal epoxide hydrolase	多剤・毒性化合物排出トランスポーター ミクロソームエポキシドヒドロラーゼ
MRM	Multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP1, MRP2	multi drug resistant proteins 1 or 2	多剤耐性関連たん白質 1 又は 2
MS	mass spectrometry	質量分析
MS/MS	tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P_{app}	mean permeability coefficient	平均透過性係数
PBPK P-gp	physiologically based pharmacokinetic P-glycoprotein	生理学的薬物速度論 P 糖たん白
PK	pharmacokinetic	薬物動態
po	(per os) orally	（per os）経口
PXR	pregnane-X-receptor	プレグナン X 受容体
QC	quality control	品質管理
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
r^2	coefficient of determination	決定係数
RSD	relative standard deviation	相対標準偏差
RT	retention time	保持時間
RXR	retinoid-X-receptor	レチノイド X 受容体
SIL	stable isotopicaly labeled	安定同位体標識
SIR	single ion recording	単一イオン検出
SLC	solute carrier	溶質キャリア
SO	styrene oxide	スチレンオキシド
SPE	solid phase extraction	固相抽出法
$t_{1/2}$	terminal elimination half life	消失半減期
$t_{1/2\,z}$	elimination phase half life	終末相消失半減期
$t_{1/2\,z\text{-}1}$	half-life time of elimination at the penultimate phase (Phase z-1)	最後から 2 番目の相（z-1 相）の消失半減期
tid	three time daily	1 日 3 回

略語（略称）	内容	
TK	toxicokinetic	トキシコキネティクス
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限
UPLC	ultra performance liquid chromatography	超高速液体クロマトグラフィー
V_{max}	maximal velocity	最大速度
V_z	volume of distribution during terminal phase	終末相分布容積
V_{z-1}	volume of distribution during the penultimate phase (Phase z-1)	最後から 2 番目の相（z-1 相）の分布容積

薬物動態試験の概要文

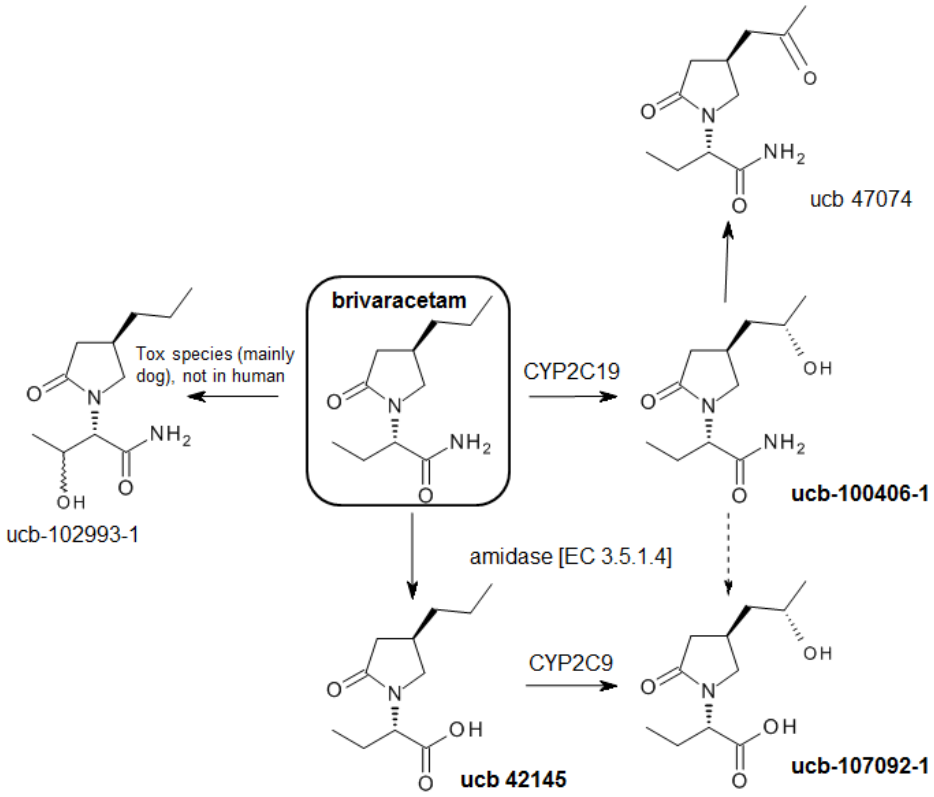
1.　概要

1.1　緒言

ブリーバラセタム（ucb 34714）の吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）を、マウス、ラット、イヌ及びサルへの経口（po）投与又は静脈内（iv）投与後に幅広く検討した。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いて、代謝物である ucb-100406-1、ucb 42145、ucb-107092-1 及び ucb102993-1（図 1-1）の測定を含む包括的なトキシコキネティクス（TK）評価を実施した。また、ラットを用いた独立試験で、代謝物である ucb-107092-1 の薬物動態及び TK も検討した。この独立試験は、重度腎障害患者における当該代謝物の安全性に関する情報が不十分であったために実施された。*In vitro* 試験では、ブリーバラセタムの腸管吸収、血漿たん白結合、代謝及び薬物相互作用の可能性を検討した。薬物動態試験のリストは、M2.6.5.1 に記載した。

ほとんどの試験では、バリデーション済みのアキラル液体クロマトグラフィーとエレクトロスプレーイオン化質量分析とを組み合わせた LC-ESI-MS(/MS)により、血漿及び排泄物中のブリーバラセタム及びその代謝物を測定した。液体シンチレーションカウント及び蛍光体イメージングによる定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）を用いて放射能を測定した。代謝物は、質量分析（MS）及び利用可能な場合は真正標準品との同時クロマトグラフィーにより構造決定した。放射性標識[^{14}C]-ブリーバラセタムの放射化学的純度は 97%以上であった。

図 1-1　ブリーバラセタムの代謝経路



1.2　吸収及び血漿中薬物動態

ヒト結腸癌由来細胞 Caco-2 を用いた *in vitro* 試験で、ブリーバラセタムは高い透過性を示したが、偏った流れはなかった（つまり、能動輸送される可能性は低い）。薬理作用のある用量（約 1～10 mg/kg）を各動物種に単回経口投与したところ、ブリーバラセタムは迅速かつ完全に吸収され、食事の影響は限定的であった。最高血漿中濃度は、通常、経口投与から 1 時間以内に達成された。ラット及びイヌでのブリーバラセタムの経口バイオアベイラビリティ（F）は約 100%であり、制限のない吸収及び低い初回循環抽出率が確認された。カニクイザルでは F が 10%未満であったが、これは当該動物種での吸収率の低さではなく、初回通過代謝率の高さに関連する知見である。

静脈内投与後の消失半減期（$t_{1/2}$）は、カニクイザルの 0.3 時間からラットの 2 時間まで、動物種により異なった（薬物動態パラメータの平均値を表 1-1 に示す）。総血漿クリアランス［全身クリアランス（CL）］は $t_{1/2}$ 値と逆相関し、カニクイザルで他の動物種よりも大幅に高かった。*In vitro* アッセイでは、カニクイザルで他の動物種と比較して高い代謝クリアランスが確認された。薬物動態（PK）/TK パラメータに関する性差を示すエビデンスはほとんどないが、例外として、ラットでは雌で曝露量が高く、消失が遅かった。注目すべきことに、イヌでは静脈内投与後に非線形の Michaelis Menten 型の薬物動態が認められた。この知見は、他のいずれの動物種でも得られなかった。そのメカニズム及び毒性学的知見との考えられる関連性については 9 項に記載した。

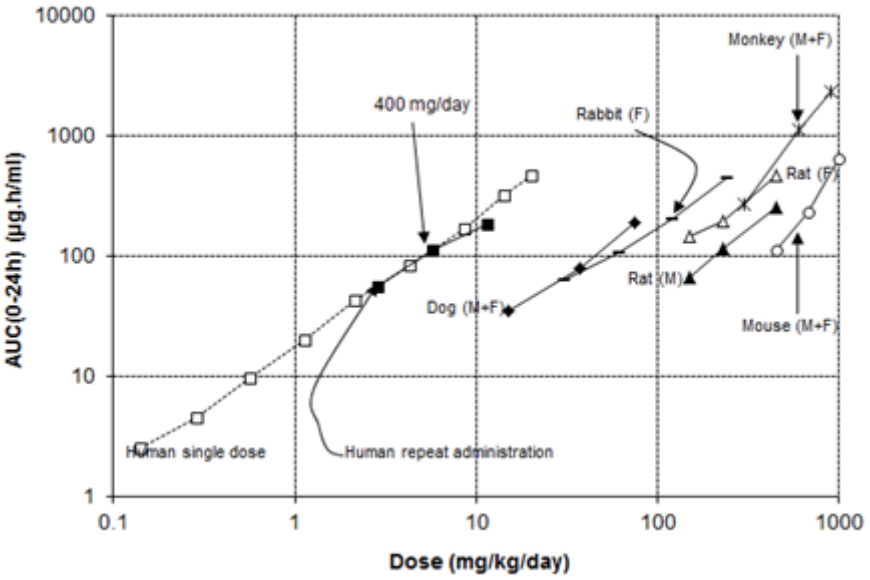
TK 評価では、血漿中曝露量が用量とともに増加することが示された（図 1-2）。各動物種におけるブリーバラセタムの半減期は短いため、1 日を通して適切な曝露を確保するため、毒性試験では 1 日複数回の投与を実施した（1 日 2 回又は 1 日 3 回の強制経口投与に、試験により混餌投与追加）。げっ歯類、ウサギ及びイヌでは反復投与によりブリーバラセタム濃度は低下し、これは代謝の自己誘導に関連する用量依存的な知見である（代謝物生成の増加、肝薬物代謝酵素の増加、病理組織学的所見により確認された）。カニクイザルでは、反復投与後にそのような曝露量の減少は示されず、その他の自己誘導の徴候もみられなかった。

表 1-1　ブリーバラセタム単回投与時の主要薬物動態パラメータ

動物種		マウス	ラット		イヌ		カニクイザル	
パラメータ	mg/kg	0.82	10		5		5	
	性別	雄	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max}[2]	µg/mL	0.70	11.4	14.4	6.64	7.23	0.08	0.22
AUC[2]	µg·h/mL	0.79	32.7	52.6	31.4	25.5	<0.41	<0.28
t_{max}[2]	h	0.08	0.5	0.5	1.0	0.76	0.5	1.0
$t_{1/2}$[1]	h	0.6[2]	1.6	1.9	NC	NC	0.3	0.3
CL[1]	L/h/kg	0.89[2]	0.28	0.21	0.17	0.22	1.26	1.74
V_z[1]	L/kg	0.87[2]	0.63	0.55	0.66	0.67	0.61	0.77
F	%	-	92	108	104	110	<10	<10
試験番号		TB0582	TA0748		TA0747		PSM1019	

[1] 静脈内投与後。[2] 経口投与後の値（見かけの $t_{1/2}$、 CL/F、 V_z/F 等）。NC=非線形薬物動態のため、算出せず。

図 1-2　毒性試験動物種及びヒトにおけるブリーバラセタム未変化体の血漿曝露量



動物のデータは、14 日（ウサギ、PSM0860）、13 週（マウス、PSM1256）、26 週（ラット、PSM1029、イヌ、PSM1013）、又は 39 週（カニクイザル、PSM1140）の経口投与後に得られた。ヒトのデータは、10、20、40、80、150、300、600、1000 及び 1400 mg の単回経口投与後（試験番号 N1066）、並びに 100、200 及び 400 mg の 1 日 2 回の反復投与後（試験番号 N01067）に得られた。

1.3　分布

動物種を問わず、ブリーバラセタムの分布容積（V_z）は体内総水分量（約 0.6 L/kg）に近い値を示したため、組織内への捕捉は考えにくい。

有色ラットを用いた分布試験では、[^{14}C]-ブリーバラセタムは、経口投与後、速やかに全身に分布した。最高濃度は、一般的に薬物の吸収（消化管）、生体内変換（肝臓）及び排泄（腎臓）に関与する器官で認められたが、包皮腺及び陰核腺でも確認された。組織からの放射能の消失は、概してに血漿からの消失と並行し、濃度は遅くとも 24 時間でバックグラウンド値に戻った。包皮腺及び陰核腺からの消失はさらに時間を必要とし、約 72 時間かかった。包皮腺及び陰核腺に対する親和性は、ラットに特異的で（マウスでは認められないため）、完全に可逆的であり、未変化体に認められるもので（すなわち、代謝物には認められず）、共有結合は関与しないと考えられた。データから、ブリーバラセタム及びその代謝物のいずれもメラニンに結合しないことが示された。

聴原性発作マウスを用いた薬物動態/薬力学試験では、ブリーバラセタムが標的脳組織に速やかに分布することが示された。脳内濃度は、経口投与後 15 分でピークに達し、薬理作用と並行し、時間的遅れ又はヒステリシスはなかった。

マウス及びラットでは、脳対血漿中濃度比が非常に早く平衡に達し、投与経路、性別、採取時点を問わず、ほぼ 1 であった。

ラットでは、ブリーバラセタムが迅速に胎盤を通過することが示された。投与 1 時間後以降、胎児、羊水及び胎盤の放射能濃度は、母動物の血中放射能濃度と同等であった。

In vitro 分布試験では、試験した濃度及び動物種を問わず、ブリーバラセタム（0.5～1 から 100 µg/mL）は血球と血漿との間で均一に分布し（比率は約 1）、血漿たん白結合率は 12～27%（ヒトでは 21%）と低かった。

1.4 代謝

in vivo 試験では、投与量、投与経路、性別、動物種（ヒトを含む）又は投与期間を問わず、血流中のブリーバラセタム関連物質のうち未変化体が他よりもはるかに多かった。この例外はカニクイザルであり、これは当該動物種の代謝クリアランスの高さと整合している。

主な代謝経路は、動物及びヒトのいずれにおいても、プロピル鎖の末端から 2 番目の炭素が立体選択的に水酸化され、ucb-100406-1 を生成するものである。げっ歯類及びサルでは、ucb-100406-1 が血流中の全てのブリーバラセタム関連物質の 10%を超える唯一の代謝物であった。イヌでは、主な代謝物は ucb-100406-1、及びブチルアミド側鎖が水酸化されて生成した誘導体 ucb-102993-1 であった。その他の特定された代謝経路では、アセトアミド部分が加水分解されて酸性誘導体 ucb 42145 が生成し、これが水酸化されて ucb-107092-1 を生成した。場合により、水酸化誘導体 ucb-100406-1 が酸化され、対応するケトン ucb 47074 を生成することも分かった。他の代謝物又は他の代謝物異性体の量は、これらよりもはるかに少なかった。

すべての代謝物は主に尿中に排泄された（薬理作用のある用量を経口投与した時の主要代謝物の値を表 1-2 に示す）。

表 1-2 薬理作用のある用量を単回経口投与した後に尿中から回収されたブリーバラセタム代謝物（回収量の割合［%］）

分析対象物	マウス		ラット		イヌ		カニクイザル		ヒト
尿試料	0～48 時間		0～48 時間		0～24 時間		0～48 時間		0～48 時間
用量	5mg/kg		5mg/kg		5mg/kg		5mg/kg		2.5mg/kg[a]
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	—
ブリーバラセタム	6.6	2.8	5.0	5.4	4.3	3.7	ND	ND	8.7
ucb-100406-1	30.7	30.1	39.3	41.6	32.3	34.7	34.2	36.8	15.9
ucb 42145	3.2	4.6	4.5	7.9	17.6	14.8	ND	ND	34.2
ucb-107092-1	ND	ND	ND	ND	2.3	2.4	2.5	2.3	15.2
試験番号	PSM0979		PSM0979		TA0762		PSM1019		N01068

[a] 体重 60 kg のヒト被験者では用量 150 mg。ND=検出されず。

ヒトに特異的な *in vivo* 代謝物はなかった。ヒトで 10%の閾値を超える代謝物（すなわち、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1）については、確実に毒性データを収集した。ucb-107092-1 については、ヒトの腎機能障害患者では動物種におけるよりも多く生成される傾向があったため、別途独立した毒性試験を実施する必要があった。

構造既知の代謝物はいずれも、毒性を示唆する警告構造を含まない。しかし、ブチルアミド側鎖の生体内活性化と他の誘因が組み合わさり、ポルフィリンを生ずる誘導体が生成する可能性が考えられる（Nicolas et al, 2014）。これらの知見は、イヌに限定される。ポルフィリンを生ずる最終的代謝物は特定できなかった。しかし、議論の余地はあるものの、ucb-102993-1 はブチルアミド側鎖活性化のサロゲートマーカーではないかと考えられる。ucb-102993-1 は、いくつかの動物種（特にイヌ）にみられたが、ヒトではみられなかった。

In vitro 代謝アッセイにより、*in vivo* データが確認された。肝ミクロソーム及び肝細胞では、他の種に比べてカニクイザルが最も高い変換率を示し、ヒトは最も低い変換率を示した（例：肝ミクロソームと共に 2 時間インキュベートした後、未変化体の変換率は 2%）。試験系及び種を問わず、ucb-100406-1 が主要代謝物であると考えられ、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。肝ミク

ロソームのデータから、ucb-102993-1 が一部の動物種（特にイヌ）で生成されることが確認されたが、ヒトでは生成されなかった。

In vitro 試験では、ブリーバラセタムの水酸化による ucb-100406-1 の生成は、他の組換えヒトチトクローム P450（CYP）アイソフォームと比較して、CYP2C19 を用いたとき最も多かった。その後の臨床データから、CYP2C19 の重要な役割が確認された。

ブリーバラセタムの加水分解による ucb 42145 は組織内で広く生成され、コリンエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼ又は芳香族エステラーゼではなく、アミダーゼ［E.C. 3.5.1.4］により触媒されることが分かった。同一の酵素がレベチラセタムの加水分解にも関与していることが以前に報告されているが（Strolin-Benedetti et al, 2003）、薬物相互作用には関連していなかった。ucb-100406-1 から ucb-107092-1 への加水分解率は、ブリーバラセタムから ucb 42145 への加水分解率に比べて、ごくわずかであった。ucb 42145 の水酸化による ucb-107092-1 の生成は、CYP2C9 を介することが分かった。

1.5 排泄

排泄物中から回収されたブリーバラセタム未変化体の量は、マウスで 5%、ラットで 6%、イヌで 4%、カニクイザルで 0%と少なかった。ヒトでも同様なデータが得られた。

経口投与後 48～168 時間で、ブリーバラセタムに由来する全放射能の排泄物中からの回収率は、マウス、ラット、イヌ及びサルで約 90%超であり、性別、投与経路、投与量又は妊娠の有無に依存しないことが示された。放射能の大部分は腎排泄され、胆汁排泄はごくわずかであった（げっ歯類のデータ）。

授乳中の雌ラットに ^{14}C-ブリーバラセタム 5 mg/kg を単回経口投与したところ、放射能は乳汁中に分泌され、急速に血漿中濃度と同等の濃度に達した。

1.6 薬物動態学的薬物相互作用

濃度 200 µmol/L で試験したところ、ブリーバラセタムはヒトの CYP2C19 を中等度阻害（46%阻害）し、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 には意義のある影響を与えなかった。また、代謝物である ucb 42145 及び ucb-100406-1 にも意義のある阻害作用がないことが確認された。その後の試験で、650 µmol/L のブリーバラセタム［すなわち、100 mg の 1 日 2 回投与後の非結合体としての最高濃度（C_{max}）の 50 倍］が、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8/9、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害しないことが示された。本試験では、CYP2C19 に対する一定の競合的阻害作用［阻害定数（Ki）は 314 µmol/L］が認められたが、生理学的薬物速度論（PBPK）モデリングにより、臨床的な意義はないことが示された［オメプラゾールの予測曲線下面積（AUC）の増加率は 20%未満］。上記 *in vitro* アッセイのいずれでも、機序に基づく CYP の阻害は認められなかった。

培養ヒト肝細胞では、500 µmol/L のブリーバラセタムの存在下で、最大 3 倍の CYP3A4 活性の誘導がみられた（すなわち、リファンピシンの作用の 17%）。ブリーバラセタム濃度に関わりなく、CYP1A1 への影響は認められなかった。CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4 を評価したその後の試験では、最高 100 µmol/L までのブリーバラセタム濃度を用いたところ、臨床的に意義のある影響は認められなかった。

ブリーバラセタムは *in vitro* でヒトミクロソームのエポキシドヒドロラーゼを阻害し、その最大阻害作用の 50%を引き起こす阻害剤濃度（IC_{50}）は使用した試験系により異なることが示された（8 µmol/L［肝細胞中］～約 100 µmol/L［ミクロソーム中］）。

ブリーバラセタム（200 µmol/L）とその代謝物である ucb 42145（10 µmol/L）、ucb-100406-1（10 µmol/L）、ucb-107092-1（2 µmol/L）は、有機アニオントランスポーター1、3、P1B1 及び P1B3（OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3）、有機カチオントランスポーター1 及び 2（OCT1、OCT2）、乳がん耐性たん白質（BCRP）、P 糖たん白質（P-gp）、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）に対し、ごくわずかな阻害作用しか示さなかった。その後の試験で、650～1000 µmol/L のブリーバラセタムは、MDR1、BCRP、BSEP、多剤耐性関連たん白質（MRP）2、多剤・毒性化合物排出トランスポーター（MATE）2-K、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 トランスポーターに対して阻害作用を示さず、650 µmol/L で MATE-1（28%）及び OCT1（30%）を中程度に阻害するのみであった。中程度の用量依存的な OAT3 及び OCT2 阻害が認められた（IC_{50} はそれぞれ 541 及び 740 µmol/L）。PBPK モデリングでは、OCT2 への影響には臨床的に意義がないことが示された（メトホルミンの予測 AUC の増加率は 20%未満）。バリデーション済みのモデルがないため、OAT3 のデータには PBPK モデリングを適用できなかった。

In vitro トランスポーターアッセイでは、ブリーバラセタム（1～100 µmol/L）が P-gp あるいは多剤耐性たん白質 1 又は 2（MRP1 又は MRP2）の基質でないことが示された。以上の Caco-2 細胞で得られたデータ、分布試験及び排泄データにより、ブリーバラセタムは BCRP、OATP1B1/3、OAT1/3 又は OCT2 の基質として作用しないことが示された。

ヒト肝ミクロソーム（HLM）において、フェルバメート、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリギン、ゾニサミド及びフェノバルビタールは、CYP を介したブリーバラセタムの水酸化を有意に阻害しなかった。

1.7　その他の薬物動態試験

ラットへの単回投与では、代謝物である ucb-107092-1 は、23%と低い経口バイオアベイラビリティ、及び急速な排泄を示した（静脈内投与後最初の 1 時間で血漿中濃度が 96%超低下）。ucb-107092-1 の主な排泄経路は腎排泄であった。よって、ucb-107092-1 の毒性評価は、持続静脈内投与により実施した。これは、ヒトで得られる本代謝物の血漿中濃度の推移に近づけることも意図していた。

2.　分析方法

動物試験で採取した血漿及び尿中のブリーバラセタム濃度、並びにヒト血漿、唾液及び尿中のブリーバラセタム濃度を測定した。一部の例では、ブリーバラセタム及び ucb 34713（ジアステレオマー不純物、Val-ucb 34713-plasma-v1.0）の両方の濃度を測定した。技術の進歩に伴い、LC-ESI/MS 又は LC-ESI/MS/MS を含むいくつかの分析方法をバリデートした。*In vivo* でのキラル反転を示す証拠はなかったため（M2.6.5.9-1、TB0543；M2.6.5.9-3、TB0544）、ブリーバラセタムの定量にはアキラルアッセイを用いた。

ブリーバラセタムとその代謝物である ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1 の定量的測定を可能にする分析方法（LC-ESI/MS/MS）も開発した。これらの 4 種類の分析対象物の定量にも、アキラル分析法を選択した。その理由は、i）ブリーバラセタムのクロマトグラフィーでの保持時

間は、そのジアステレオマーである ucb 34713 とは異なり、ii）ucb-100406-1 は、そのジアステレオマーである ucb-100203-1 とベースラインで分離し、iii）ucb-107092-1 は、そのヒドロキシアルキルジアステレオマーとベースラインで分離していたためである。

いくつかの TK 試験（PSM1029； PSM1013； PSM1101； PSM1140； PSM1256）では、ucb-100406-1 の位置異性体である ucb-102993-1 の血漿試料及び尿試料中濃度の定量には、ucb-100406-1 で作成した検量線を使用した。

各測定結果の採否基準は、Shah et al, 2000 の推奨が公表された後に実施された試験については、同推奨の採否基準に従った。

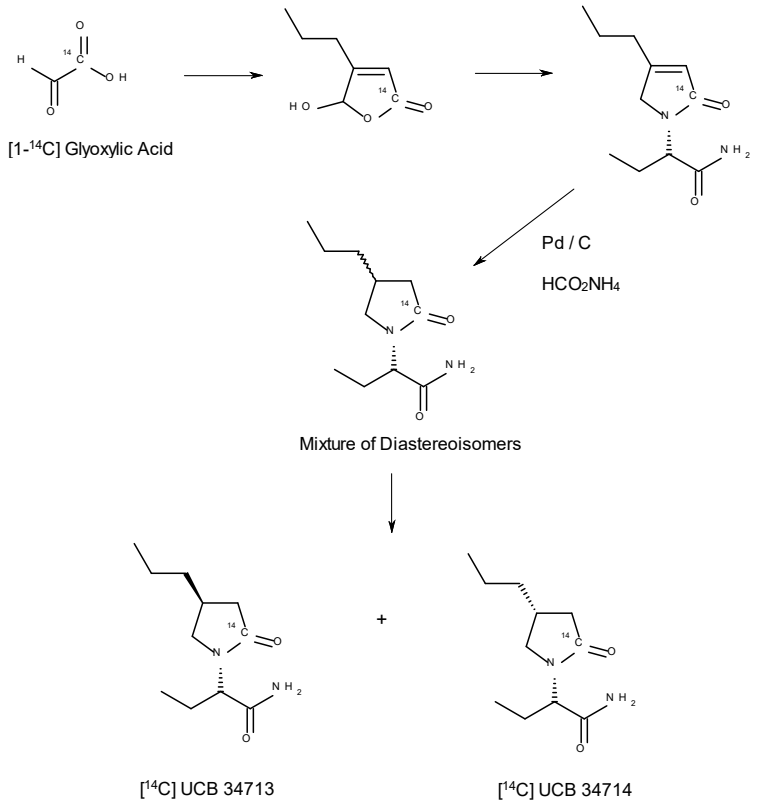
2.1　放射化学的分析方法

2.1.1　放射能標識被験物質の合成

放射性ブリーバラセタムは、代謝的に安定な位置にある 2-オキソ-ピロリジン環を ^{14}C 標識したものであり、比放射能は 518 MBq/mmol、放射化学的純度は 97%以上であった。^{14}C 標識化合物の合成は、[redacted]（英国）で図 2-1 に示したスキームに従い実施された（CFQ12015-14C-ucb 34714-rep）。

ジアステレオマーの混合物をキラルクロマトグラフィーで分離し、ブリーバラセタムの固体を得た。

図 2-1　^{14}C-ブリーバラセタムの合成



2.1.2 放射能の分析方法

尿、血漿及び透析試料をシンチレーション液と直接混合した。全血（0.05 mL）及び糞と組織のホモジネート（100～500 mg）は燃焼させ（Packard Oxidizer）、生成した $^{14}CO_2$ を Carbosorb(TM)を用いて吸収し、シンチレーション液と混合した。KOH で可溶化した動物組織の試料（±500 mg）を HCl で中和し、シンチレーション液 10 mL と混合した。放射能は、外部標準を用いた自動クエンチング補正及びバックグラウンド自動補正機能を備えた液体シンチレーションカウンターで測定した。

2.2 高速液体クロマトグラフィー法

2.2.1 血漿及び唾液

血漿及び唾液中のブリーバラセタム並びにその代謝物である ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1 の測定法を開発した。

範囲、精度、真度、マトリックス、希釈倍数、長期的及び短期的安定性等、開発及びバリデートされた分析方法の特性は、M2.6.5.2 にまとめて示した表に記載した。

二重勾配モードのアキラル逆相液体クロマトグラフィー（LC）及び正の単一イオン検出（SIR）を用いた ESI/MS が、ブリーバラセタムの分析のために開発された（TA0668rep）。固相抽出法（SPE）により血漿からブリーバラセタム及び類似体内部標準（IS）（ucb 30412）を抽出した。抽出液は蒸発乾固し、再溶解した。ブリーバラセタムと IS とを逆相液体クロマトグラフィーにより分離し、正の SIR モードを用いた ESI/MS により検出した。

その後、多重反応モニタリング（MRM）モードを用いて本分析方法をバリデートした（ESI/MS/MS）（Val-ucb 34714-plasma-saliva-v1.1）。また、本分析方法により、ヒトの唾液も定量した。ヒトの唾液試料は、ブランクヒト血漿で 10 倍希釈して定量した。

また、プレガバリン、ガバペンチン、レベチラセタム、フェノバルビタール、エトスクシミド、プリミドン、ラコサミド、ゾニサミド、フェルバメート、ラモトリギン、10-ヒドロキシカルバゼピン、ブリーバラセタム、トピラマート、カルバマゼピンエポキシド、オクスカルバゼピン、フェニトイン、カルバマゼピン、チアガビン、クロナゼパム、クロバザム及びジアゼパムと同時にブリーバラセタムを定量する分析方法も開発した（AM-antiepileptic-plasma-v1.4.0）。

ヒト血漿試料中のブリーバラセタムの定量に特化した分析方法は、医薬品開発業務受託機関（CRO）の検査施設でもバリデートされた。

- 表 2-3（M2.6.5.2）に[redacted]（フランス）で開発及びバリデートされた試験方法 CP065254（M2.6.5.2、CP065254rep + M2.6.5.2、CP065254repa1）の特性を示す。
- 表 2-5（M2.6.5.2）に[redacted]（オランダ）で開発及びバリデートされた試験方法[redacted]-125243-B（M2.6.5.2、ucb 34714-[redacted]-[redacted]-125243-B rep val）の特性を示す。
- 表 2-6（M2.6.5.2）に[redacted]（オランダ）で開発及びバリデートされた試験方法 4032041101 (MS0096)（M2.6.5.2、4032041101rep）の特性を示す。
- 表 2-20（M2.6.5.2）に[redacted]（オランダ）で開発及びバリデートされた試験方法 4032060701 (MS0137)（M2.6.5.2、AED-[redacted]-4032060701rep val）の特性を示す。
- 表 2-21（M2.6.5.2）に[redacted]（オランダ）で開発及びバリデートされた試験方法 4032041101（MS0096）及び 4032060701（MS0137）（M2.6.5.2、AED-[redacted]-4032070601rep val）のクロスバリデーションを示す。

試験方法 MS0096 及び MS0137 では、ガバペンチン、チアガビン、トピラマート、プレガバリン、レベチラセタム及びブリーバラセタムを同時に定量する方法によりブリーバラセタムを定量した。表 2-6（M2.6.5.2）、表 2-20（M2.6.5.2）及び表 2-21（M2.6.5.2）にはブリーバラセタムのバリデーション特性のみを示す。

ブリーバラセタムの主要なヒト代謝物（ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1）の分析、又はブリーバラセタムとその代謝物との同時分析のため、MRM モードでの LC/ESI-MS-MS による検出、及び内部標準として類似体化合物を用いる分析方法がいくつか開発された（Val-ucb 34714-plasma-v1.0； Val-ucb 34714-plasma-urine-v2.0； Val-ucb 34714-plasma-urine-v2.1； Val-ucb 34714-plasma-v3.0； Val-ucb 34714-plasma-v3.1； Val-ucb 34714-plasma-v3.2、M2.6.5.2 に要約）。

さらに最近、ヒト血漿試料についてのみ、ブリーバラセタム及びその各主要代謝物の安定同位体標識（SIL）IS が分析方法に導入され、バリデートされた（Val-ucb 34714-plasma-v4.0； Val-ucb 34714-plasma-v5.0； NCD2410rep val、M2.6.5.2 に要約）。

ucb-100406-1 の較正データに基づき、ucb-102993-1 の血漿中濃度の推定を行った。ucb-100406-1 の較正によりまず算出された結果に、係数 0.888 をかけて ucb-102993-1 濃度を求めた。この補正係数を決定する前に、定量下限及び定量上限濃度の ucb-100406-1 及び ucb-102993-1 を添加した再溶解液及び血漿試料を分析した。ucb-102993-1 の平均ピーク面積は、分析に供した両試料、両濃度で ucb-100406-1 の平均ピーク面積の 88.8%に相当した。

ブリーバラセタム及びその主要代謝物の短期及び長期安定性を、必要に応じて様々な動物種の血漿及び唾液中で評価した。

2.2.2 尿

ブリーバラセタムの尿中濃度は当初、内部標準を含む溶液で尿を希釈することにより定量していた。この混合液を液体クロマトグラフィーカラムに注入し、ブリーバラセタム及び内部標準を内因性化合物から分離した。その後、対象化合物を正の SIR モードを用いた ESI/MS で検出した（TA0667rep）。

尿試料をヒト血漿で 10 倍に希釈して、尿中のブリーバラセタム及びその代謝物を定量した。この 90：10 の血漿：尿混合物は、その後、血漿試料用に開発及びバリデートされた方法で分析された。尿試料の定量に使用した分析方法（Val-ucb 34714-urine-v1.0； Val-ucb 34714-plasma-urine-v2.0； Val-ucb 34714-plasma-urine-v2.1； Val-ucb 34714-plasma-v3.1； Val-ucb 34714-plasma-v3.2）を、M2.6.5.2 に要約した。

ucb-100406-1 の較正データに基づき、ucb-102993-1 の尿中濃度の推定を行った。

尿試料中でブリーバラセタム及びその主要代謝物の短期及び長期安定性を評価した。安定性試験の期間は、M2.6.5.2 の表に記載した。

2.2.3 肝ミクロソーム

ucb-100406-1 の分析のため、二重勾配モードの逆相液体クロマトグラフィーと正の SIR を用いる ESI/MS による分析方法を開発した（M2.6.5.2、Val-ucb-100406-1-microsomes-v1.0）。*In vitro* 試験の HLM 試料は、リン酸緩衝液（pH 7.4）とアセトニトリル（1/2、v/v）で調製し、蒸発乾固した後、クエン酸添加ヒト血漿に再溶解し、その後 ucb-100406-1 を、SPE により血漿から抽出した。血漿試

料には、カートリッジへの注入前に、内部標準溶液（ucb 30542）を添加した。カートリッジは、0.1%トリフルオロ酢酸を含む水で洗浄し、水酸化アンモニウムで pH 2.5 に調整した。ucb-100406-1 及び内部標準をアセトニトリルで溶出させた。乾燥した抽出物を 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液に再溶解し、水酸化アンモニウムで pH 2.5 に調整した。固定相は Zorbax Eclipse XDB-C18, 5 µmol/L カラム、移動相は水酸化アンモニウムで pH 2.5 に調整した 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液及びアセトニトリルとし、勾配モードで使用した。ucb-100406-1 については 229 Da、内部標準については 185 Da のイオンをモニターすることにより、正の SIR による選択的な検出を実施した。

HLM 試料をリン酸緩衝液（pH 7.4）-アセトニトリル（1/2、v/v）で調製し、蒸発乾固した後、ヒト血漿に再溶解した品質管理（QC）試料ではマトリックス効果が認められなかったため、検量線は概ねヒト血漿を用いて作成した。

3. 吸収及び薬物動態試験

吸収は、*in vitro* アッセイ及び単回と反復投与後の *in vivo* 薬物動態試験により評価した。別途記載のない限り、単回投与の薬物動態試験は、空腹時の動物にブリーバラセタムの生理食塩水溶液を投与して実施した。TK 試験は、ブリーバラセタムを 1%（w/v）メチルセルロース水溶液を用いた経口懸濁液（強制経口投与）、餌との混合物（混餌投与）、又は生理食塩水に溶解した溶液（静脈内投与）として非空腹時の動物に投与して実施した。

一日を通して十分な曝露量を保証するため、経口投与の毒性試験では、通常は 1 日 2 回、1 日 3 回、又は 1 日 2 回と混餌投与の併用として 1 日複数回の投与を実施した。別途記載のない限り、TK データは単回及び反復投与後に収集した。一部の TK 試験では、代謝物や排泄物も測定した。また、特定の試験では、薬物投与群間汚染の可能性を排除するため、対照群の曝露量を評価した。

ブリーバラセタムの代謝経路の理解は、試験計画の進展と共に深まった。いくつかの主要代謝物（例：主要代謝物である ucb-100406-1、側鎖の生体内活性化のマーカーである可能性のある ucb-102993-1）は、いくつかの TK 試験が実施された時点では、構造決定されておらず、その真正標準物質も得られていなかった。

ブリーバラセタム及び代謝物の濃度は、上述のバリデーション済みの分析方法のうちの 1 つを用いて測定した。以下に示す試験に加え、マウス（PSM0979； PSM0803）、ラット（TA0694； PSM0839； PSM0983； TB0543； TA0693 + Amendment 1； PSM0803）及びイヌ（TB0544； TA0762）を用いたその他の試験の一環として、ブリーバラセタムの吸収及び血漿中薬物動態を評価した。対応するデータについては、M2.6.5 に記載した。

主要な薬物動態パラメータを表 3-1 に示す。

表 3-1　単回投与時の主要な薬物動態パラメータ

パラメータ		マウス	ラット		イヌ		カニクイザル	
用量	**mg/kg**	**0.82**	**10**		**5**		**5**	
性別		**雄**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
C_{max}[2]	µg/mL	0.70	11.4	14.4	6.64	7.23	0.08	0.22
AUC[2]	µg·h/mL	0.79	32.7	52.6	31.4	25.5	<0.41	<0.28
t_{max}[2]	h	0.08	0.5	0.5	1.0	0.76	0.5	1.0
$t_{1/2}$[1]	h	0.6[2]	1.6	1.9	NC	NC	0.3	0.3
CL[1]	L/h/kg	0.89[2]	0.28	0.21	0.17	0.22	1.26	1.74
V_z[1]	L/kg	0.87[2]	0.63	0.55	0.66	0.67	0.61	0.77
F	%	-	92	108	104	110	<10	
試験番号		TB0582	TA0748		TA0747		PSM1019	

[1] 静脈内投与後。[2] 経口投与後の値（例、見かけの $t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F）。NC=非線形薬物動態のため、算出せず。

3.1　*In vitro* 吸収

3.1.1　Caco-2 細胞における *in vitro* 透過性

（M2.6.5.3-1、試験番号 NCD1663）

ヒト結腸腺腫 Caco-2 細胞を用いて、ブリーバラセタム（5～100 µmol/L）の *in vitro* 透過速度を、頂側膜（A）から側底膜（B）及び B から A への流れを測定することにより評価した。ブリーバラセタムを参照物質と比較した。

ブリーバラセタムの A から B 及び B から A の透過係数（P_{app}）に差はなく（P_{app} 値はそれぞれ約 15×10^{-6} cm/s 及び 14×10^{-6} cm/s）、透過性の高い参照物質であるアンチピリンの測定値と同等であり、濃度に依存しなかった。データ全体から、P-gp、MRP2 又は BCRP による能動輸送はなく、受動的拡散による高い透過性が示された。ブリーバラセタムの輸送は、キニジンにより修飾されず（ブリーバラセタムが P-gp の基質でないことが確認され）、ウシ血清アルブミンの存在下でも修飾されなかった（透過は主に経細胞経路を介して起こることが示された）。

3.2　単回投与時の薬物動態

3.2.1　聴原性発作マウスにおける薬物動態

（M2.6.5.3-2、試験番号 TB0582）

雄の聴原性発作マウスを用いた薬物動態-薬力学試験の過程で、ブリーバラセタムの薬物動態を評価した。マウスにブリーバラセタム 0.82 mg/kg を単回経口投与し、投与後の様々な時点で血漿試料を採取した。また、様々な用量（0.21～6.8 mg/kg）での経口投与後、投与 1 時間後の血漿試料を採取した。

ブリーバラセタムの血漿中濃度は、経口投与の 5 分後にピークに達し、速やかな吸収を示した。全身クリアランス/血中移行した投与量の割合（CL/F）は低く（0.89 L/h/kg、すなわち肝血流量の 16%）、消失半減期は 0.7 時間であった。投与 1 時間後の血漿中曝露量は、評価した用量範囲内では用量と共に線形に増加することが分かった。

3.2.2　Wistar ラットにおける薬物動態

（M2.6.5.3-3、試験番号 TA0748）

雌雄 Han Wistar ラットにブリーバラセタム 10 mg/kg を単回静脈内及び経口投与し、ブリーバラセタムの薬物動態を検討した。

ブリーバラセタムは経口投与後、迅速かつ完全に吸収され、最高血漿中濃度（t_{max}）は投与 0.5 時間後に達成され、経口絶対バイオアベイラビリティ（F）は約 100%であった。単回の静脈内投与後、ブリーバラセタムは単指数関数的に減少し、血漿中 $t_{1/2}$ は約 2 時間であった。全身クリアランスは低く（0.2～0.3 L/h/kg、すなわち肝血流量の 10%未満）、分布容積は体内総水分量に近い値であった（0.5～0.6 L/kg）。曝露量は、雌の方が雄よりも高かった（約+50%）。

3.2.3　Wistar ラットにおけるブリーバラセタムの薬物動態に対する摂餌の影響（M2.6.5.3-4、試験番号 TA0717）

一晩絶食した空腹及び非空腹時の雄の Wistar ラットに 600 mg/kg を単回経口投与し、ブリーバラセタムの薬物動態を評価した。

非空腹時投与ラットでは、曝露量（AUC が約 23%減少）及び吸収量（C_{max} が約 43%減少）にわずかな減少が認められた。

3.2.4　イヌにおける[^{14}C]-ブリーバラセタムの薬物動態（M2.6.5.3-5、試験番号 TA0747）

雌雄ビーグル犬を用いて、5 mg/kg を単回静脈内及び経口投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタムの薬物動態を検討した。

ブリーバラセタムは、経口投与後、迅速かつ完全に吸収され、t_{max} は約 1 時間、経口バイオアベイラビリティは 100%以上であった。静脈内投与後、血漿中での消失は、非線形的消失過程に特徴的な「ホッケースティック」型に推移し、これは、予備的 ADME 試験でも認められた知見であった（TB0544）。結果から、分布容積（約 0.7 L/kg）は低く、総血漿クリアランス（約 0.2 L/h/kg、肝血流量の 20%未満）も低いことが明らかとなった。投与経路を問わず、ブリーバラセタムの曝露量は、雄の方が雌よりもわずかに高かった（約 25%）。

3.2.5　カニクイザルにおける[^{14}C]-ブリーバラセタムの薬物動態（M2.6.5.3-6、試験番号 PSM1019）

雌雄カニクイザルを用いて、用量 5 mg/kg の単回経口又は静脈内投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタムの薬物動態を検討した。

経口投与後、ブリーバラセタムは速やかに吸収され、投与後 1 時間以内に最高血漿中濃度に達した。また、放射能はほぼ完全に吸収された（76～90%）。静脈内投与後、ブリーバラセタムは単指数関数的な減少により消失し、その分布容積は体内総水分量に近い値であった。血漿中総クリアランスは中程度ないし高く（約 1.5 L/h/kg、肝血流量の半分）、消失 $t_{1/2}$ は短く（約 0.3 時間）、経口バイオアベイラビリティは 10%未満であったが、これはおそらく初回通過代謝率が高いためである。概して、大きな性差は認められなかった。

同様の試験として、ミニブタを用いて[^{14}C]-ブリーバラセタムの薬物動態も評価した（PSM1019 参照）。

3.3 反復投与

以下では、主要な試験での TK データのみを詳細に説明する。主要な試験以外の探索的試験（用量設定試験等）のデータは、簡略形式で提示する。

3.3.1 ラット

3.3.1.1 1 週間の強制経口投与後の Wistar ラットにおけるトキシコキネティクス（M2.6.7.6、試験番号 TS0597）

雌雄 Han Wistar ラットにブリーバラセタム 200、400、600 mg/kg/日を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、最終投与の 24 時間後の血漿中濃度を測定したところ、定量限界未満（50 ng/mL 未満）であった。

3.3.1.2 2 週間の強制経口投与後の Wistar ラットにおけるトキシコキネティクス（M2.6.5.4、試験番号 TB0620）

雌雄 Han Wistar ラットにブリーバラセタム 30、100、300、1000 mg/kg/日を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、TK 及び消失を検討した。

血漿中濃度は、投与後 0.5～1 時間でピークに達し、投与 12 時間後以降には定量限界未満まで低下した（1000 mg/kg/日投与群を除く）。C_{max} 及び AUC は投与量とともに増加したが、用量比を下回る場合もあった（主に C_{max}）。雌の方が雄よりも曝露量が高く、$t_{1/2}$ も長かった。2 週間の反復投与後では初回投与後に比べ、C_{max} 及び AUC がいずれも減少した。

尿中への未変化体の排泄は投与量のわずか 2～14%で、この値は単回投与に比べて反復投与でやや低く、雄よりも雌でやや高かった。尿中からは投与量の 7～47%が水酸化代謝物である ucb-100406-1 として回収され、反復投与後では単回投与後よりも回収率が高かった。

3.3.1.3 Wistar ラットにおける 4 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.7-1、試験番号 TA0661）

雌雄 Han Wistar ラットにブリーバラセタムを 1 日量 100、300、1,000 及び 1500 mg/kg/日を 2 回に分けて（6 時間間隔）4 週間にわたり強制経口投与し、TK を検討した。1500 mg/kg 投与群は、Week 2 に屠殺した。

ブリーバラセタムは速やかに吸収され、血漿中濃度は投与後 0.5 時間でピークに達した。用量が最も低い 2 群では、トラフ血漿中濃度が概ね定量限界未満であった。表 3-2 に示すとおり、曝露量は用量と共に増加したが、用量比を下回った（特に C_{max}）。曝露量は、雄よりも雌で高い傾向にあり（主に反復投与後の AUC）、反復投与では一貫して単回投与よりも低かった（特に雄）。

未変化体として尿中に排泄される投与量の割合は、Day 1 に 7%未満であり、反復投与後にはさらに低かった。

表 3-2　ラットにおけるブリーバラセタムの単回及び 4 週間反復（強制）経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg/日)	性別	Day 1		Day 29	
		C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (μg·h/mL)
100 (2x50)	雄	36.7	168	24.7	78.5
	雌	41.1	212	39.4	169
300 (2x150)	雄	86.9	606	58.4	265
	雌	82.3	777	70.0	432
1000 (2x500)	雄	124	1215	98.2	603
	雌	187	1751	114	1135
1500 (2x750)	雄	245	1957	-	-
	雌	201	1930	-	-

3.3.1.4　13 週間の強制経口投与後の Wistar ラットにおけるトキシコキネティクス（M2.6.7.7-2、試験番号 PSM0813）

雌雄 Han Wistar ラットにブリーバラセタムを 1 日量 50、100、200 及び 400 mg/kg/日（2 回に分けて 6 時間間隔で投与）を 13 週間経口投与したときの TK を検討した。

ブリーバラセタムは速やかに吸収され、投与後 0.5～1.5 時間で血漿中ピーク濃度が得られた。トラフ濃度は定量限界未満であった。表 3-3 に示す通り、C_{max} 及び投与 0～12 時間後の曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12h}$）は雄よりも雌の方が高かった。曝露量は、試験した範囲で投与量と共にほぼ線形に増加した。反復投与後、有意かつ用量に関連する曝露量の減少がみられ、この知見は雄で雌よりも顕著であった。

表 3-3　ラットにおけるブリーバラセタムの単回及び 13 週反復（強制）経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg/日)	性別	Day 1		Week 13	
		C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (μg·h/mL)
50 (2x25)	雄	12.1	88.2	13.6	70.7
	雌	15.6	133	14.8	121
100 (2x50)	雄	23.2	175	15.3	99.5
	雌	33.8	282	35.1	251
200 (2x100)	雄	39.0	292	29.7	177
	雌	60.8	457	57.6	440
400 (2x200)	雄	91.5	712	39.9	317
	雌	79.1	844	81.6	743

3.3.1.5　Wistar ラットにおける 2 週間混餌投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.6、試験番号 PSM0939）

雌雄 Han Wistar ラットにブリーバラセタム 100、300、1,000 及び 1500 mg/kg/日を 2 週間経口（混餌）投与し、TK を検討した。TK の結果を表 3-4 に示す。

観察期間中（午前 3 時から午後 11 時まで）、測定可能な血漿中濃度が維持され、ほぼ一定であった（変動は最大でも約 2 倍）。投与 0～24 時間後の曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、雌で雄よりも平均で 2.6 倍高く、投与量とともに増加したが、用量比を下回った。

表 3-4　ラットにおけるブリーバラセタムの 2 週間反復経口（混餌）投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

試験日	用量(mg/kg/日)	性別	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)
15	100	雄	3.96	60.4
		雌	9.62	140
	300	雄	5.32	77.3
		雌	18.4	284
	1000	雄	17.5	229
		雌	31.6	502
	1500	雄	19.6	266
		雌	45.2	552

3.3.1.6　Wistar ラットにおける 4 週間の混餌及び強制経口投与併用後のトキシコキネティクス

（M2.6.7.6、試験番号 PSM1005）

雌雄 Han Wistar ラットにブリーバラセタムを 4 週間経口投与後、TK を検討した。混餌投与（100、300 及び 1000 mg/kg/日）と強制経口投与（100、150 及び 300 mg/kg/日、1 日 1 回）とを併用した。このような投与法の併用は、曝露を 1 日中維持するためにデザインされた。TK データを表 3-5 に示した。

表 3-5　4 週間の反復（強制経口及び混餌）投与後のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量(mg/kg/日)	性別	Day 2		Day 28	
		C_{max}[a]	AUC[b]	C_{max}[a]	AUC[b]
200 (100+100)	雄	23.6	116	25.0	92.6
	雌	32.8	218	39.9	173
450 (300+150)	雄	35.2	158	43.4	116
	雌	54.0	327	53.6	336
1300 (1000+300)	雄	42.4	367	39.2	282
	雌	88.5	679	83.4	793

[a] 単位：µg/mL。[b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (µg•h/mL).

この投与方法を使用することにより、測定可能な血漿中濃度が 1 日中維持された。ピーク血漿中濃度は、強制経口投与後 0.5～1.5 時間で達成された。血漿中濃度は、概ね雌の方が雄よりも高かった。曝露量は用量に比例して増加したが、一部で用量比を下回った。すべての雄で、Day 2 に比べて Week 4 の曝露量が有意に低かった。

3.3.1.7　Wistar ラットにおける 26 週間の混餌投与及び強制経口投与併用後のトキシコキネティクス

（M2.6.7.7-3、試験番号 PSM1029）

雌雄 Han Wistar ラットにブリーバラセタムを 26 週間経口投与後の TK を検討した。混餌投与（100 mg/kg/日）と強制経口投与（50、130 及び 350 mg/kg/日、6 時間間隔で 1 日 2 回）とを併用した。TK の結果を表 3-6 に示す。

この投与方法を使用することにより、測定可能な血漿中濃度が 1 日中維持された。ピーク血漿中濃度は、1 日 2 回の各強制経口投与後約 1 時間で達成された。C_{max} 及び AUC は、ともに用量に比

例して増加し、雌では雄の約 2 倍であった。すべての用量でブリーバラセタムの曝露量は、Week 26 において Day 1 よりも有意に低下した（雌では最大 56%）。

主な代謝物の血漿中濃度をモニターした。最も量が多い代謝物である ucb100406-1 は、濃度が未変化体とほぼ同等であった。未変化体に対する比率は、雄の方が雌よりも高く（それぞれ最大 130%及び 77%）、単回投与時よりも反復投与時に高くなる傾向があった。その他の代謝物の濃度は、はるかに低かった（未変化体の 10%未満）。

表 3-6　ラットにおける 26 週間反復（強制経口及び混餌）投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

評価時点	用量 (mg/kg/日)	性別	ブリーバラセタム		ucb 42145	ucb-100406-1	ucb-107092-1	ucb-102993-1
			C_{max}[a]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]
Day 1	150 (100+50)	雄	14.1	108	2.93	81.1	1.94	3.36
		雌	22.9	217	6.27	78.0	2.05	2.91
	230 (100+130)	雄	21.4	124	3.71	127	3.21	5.77
		雌	37.3	254	7.10	124	2.91	5.13
	450 (100+350)	雄	45.2	300	9.17	256	6.33	17.4
		雌	122	1056	29.9	291	7.45	17.0
Week 26	150 (100+50)	雄	8.63	65.2	1.68	75.4	1.37	3.67
		雌	15.2	144	3.11	82.6	1.35	3.66
	230 (100+130)	雄	17.5	116	4.11	151	2.90	6.87
		雌	33.0	196	5.98	151	2.63	6.02
	450 (100+350)	雄	36.6	257	7.86	276	4.94	16.3
		雌	65.9	464	12.3	276	4.33	14.4

[a] 単位：μg/mL。[b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL).

3.3.1.8　Wistar ラットにおける 7 日間持続静脈内投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.6、試験番号 NCD1541）

雌雄 Wistar ラットにブリーバラセタムを 1 日量 0、200、600 及び 1200 mg/kg/日を 7 日間持続静脈内投与し、TK を検討した。

TK データについては、探索的であり以下の項と重複するため、ここではこれ以上記載しない。

3.3.1.9　Wistar ラットにおける 4 週間持続静脈内投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.7-4、試験番号 NCD1540）

雌雄 Wistar ラットにブリーバラセタムを 1 日量 0、200、600 及び 1000 mg/kg/日を 28 日間持続静脈内投与後、TK を検討した。TK の結果を表 3-7 に示した。

ブリーバラセタムの曝露量は用量とともに増加した。また、雌での血漿中濃度は雄の 2～4 倍高かった。ブリーバラセタムの濃度は、Day 28 には Day 1 に比べて有意に低かった。主要な代謝物を測定した。最も量の多い ucb-100406-1 は、雄では最大で未変化体の 93%、雌では 33%に相当した。反復投与後には、未変化体に対する代謝物の比率が増加した。他の代謝物の濃度は、はるかに低かった（未変化体の 1%未満）。

表 3-7　ラットにおける 4 週間持続静脈内投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

試験日	用量 (mg/kg/日)	性別	ブリーバラセタム		ucb 42145		ucb-100406-1		ucb-107092-1	
			Css[a]	AUC[b]	Css[a]	AUC[b]	Css[a]	AUC[b]	Css[a]	AUC[b]
1	200	雄	-	461	-	11.5	-	132	-	1.42
		雌	-	816	-	16.0	-	90.3	-	.889
	600	雄	-	1709	-	44.1	-	373	-	3.28
		雌	-	2945	-	64.4	-	309	-	3.47
	1000	雄	-	3260	-	90.1	-	694	-	6.63
		雌	-	6795	-	195	-	1105	-	7.66
28	200	雄	7.01	168	0.174	4.17	4.89	117	0.0519	1.25
		雌	21.6	518	0.518	12.4	4.67	112	0.0447	1.07
	600	雄	24.1	578	0.586	14.1	14.7	352	0.153	3.66
		雌	41.3	992	0.926	22.2	13.5	323	0.158	3.79
	1000	雄	29.6	710	0.694	16.6	27.4	658	0.273	6.54
		雌	128	3061	2.95	70.8	21.5	517	0.224	5.37

[a] Css：定常状態での濃度 単位：μg/mL。[b] Day 1 は $AUC_{0\text{-}26h}$、Day 28 は $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）。

3.3.2　イヌ

3.3.2.1　イヌにおける 7 日間強制経口投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.6、試験番号 TS0614）

ビーグル犬にブリーバラセタム 100 mg/kg/日を 7 日間、強制経口投与（1 日 1 回）した。

Day 7 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄で 117.4 μg/mL 及び 469.3 μg·h/mL、雌で 96.6 μg/mL 及び 542.5 μg·h/mL であった。

3.3.2.2　1 及び 7 日間強制経口投与予備毒性試験におけるトキシコキネティクス（M2.6.7.6、試験番号 TA0615）

雌雄ビーグル犬にブリーバラセタムを（強制）経口投与後の TK を検討した。フェーズ 1 では、イヌに 200 mg/kg（1 日 1 回）並びに 200 及び 300 mg/kg/日（6 時間間隔で 1 日 2 回に等分して投与）を投与した。フェーズ 2 では、イヌに 300 及び 400 mg/kg/日（6 時間間隔で 1 日 2 回に等分して投与）を 7 日間投与した。

フェーズ 2 で、ブリーバラセタムの血漿中濃度に性差はなく、時間に依存していた（すなわち、一般的に反復投与後に濃度が低下した）。Day 7 での $AUC_{0\text{-}24h}$ 値は 1874～2366 μg·h/mL であった。

3.3.2.3　イヌにおける 2 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.6、試験番号 TA0616）

雌雄ビーグル犬において、ブリーバラセタムを 1 日量 100、200 及び 300 mg/kg/日（6 時間間隔で 2 回に等分して投与）で 14 日間強制経口投与後の TK を検討した。

TK パラメータに大きな性差はみられなかった。曝露量は用量とともに増加し、AUC は用量比を上回る増加を示した。C_{max} 及び AUC ともに、反復投与後に単回投与後に比べ低下した。

反復投与後に採取した尿試料中には、未変化体、ucb-100406-1、ucb-102993-1 及び ucb 42145 がほぼ同量含まれ、それぞれ投与量の約 10～15%に相当した。

3.3.2.4　イヌにおける 4 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.7-5、試験番号 TA0660）

雌雄ビーグル犬にブリーバラセタムを 1 日量 6、15、37.5 及び 94 mg/kg/日（6 時間間隔で 2 回に分けて投与）で 4 週間（強制）経口投与後、TK を検討した。TK パラメータを表 3-8 に示した。

ビーグル犬では、毎日の 1 回目の投与から 12 時間後までブリーバラセタムの曝露が認められた。最高濃度は概ね 1 時間以内に達成された。最高用量（94 mg/kg/日）を除き、トラフ濃度［投与 24 時間後の血漿中濃度（C_{24h}）］は測定不能（すなわち、50 ng/mL 未満）であった。ブリーバラセタムの曝露量は、雌雄でほぼ同等であった。曝露量は用量とともに増加し、用量比を上回る増加も時に認められた。最低用量の 6 mg/kg/日を除き、4 週間の反復投与後の曝露量は Day 1 と比較して低かった。

表 3-8　イヌにおける単回及び 4 週間反復（強制）経口投与後のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg/日)	性別	Day 1		Week 4	
		C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)
6 (2x3)	雄+雌	2.93	14.6	2.75	14.7
15 (2x7.5)	雄+雌	8.33	42.0	7.06	31.5
37.5 (2x18.75)	雄+雌	18.5	137	14.9	75.1
94 (2x47)	雄+雌	50.8	440	43.9	263

3.3.2.5　イヌにおける 13 週間の経口投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.7-6、試験番号 PSM0812）

雌雄ビーグル犬にブリーバラセタムを 1 日量 6、15 及び 37.5 mg/kg/日（6 時間間隔で 2 回に分けて投与）で 13 週間（強制）経口投与したときの TK を検討した。血漿中 TK の結果を表 3-9 に示す。

ブリーバラセタムの血漿中濃度は、毎日の 1 回目の投与から 12 時間後まで測定可能であった。トラフ濃度（毎日の 1 回目の投与から 24 時間後）は測定不能（すなわち、50 ng/mL 未満）であった。t_{max} は、各強制経口投与から 1 時間以内に達成された。血漿中曝露量は雌雄ともにほぼ同様であった。曝露量は用量とともに増加したが、非線形性が認められる場合もあった。AUC は投与期間とともに減少する傾向があり、この傾向は特に最高用量で顕著であった。

表 3-9　イヌにおける単回及び 13 週間反復（強制）経口投与時のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ

評価時点	用量（mg/kg/日）	性別	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (μg·h/mL)
D1	6 (2x3)	雄+雌	3.99	16.9
	15 (2x7.5)	雄+雌	10.6	56.9
	37.5 (2x18.75)	雄+雌	24.6	173
Week13	6 (2x3)	雄+雌	3.56	15.5
	15 (2x7.5)	雄+雌	9.74	39.4
	37.5 (2x18.75)	雄+雌	21.9	104

3.3.2.6　イヌに 4 週間強制経口投与したときのトキシコキネティクス（M2.6.7.6、試験番号 PSM0943）

1 日 2 回強制経口投与後のブリーバラセタムのトラフ血漿中濃度が定量限界未満であったため、その後の毒性試験は 1 日 3 回の強制経口投与により実施した。雌雄のビーグル犬に、ブリーバラセタムを 1 日量 15、37.5 及び 75 mg/kg/日（1 日 3 回、すなわち 8 時間間隔で 3 回に分けて投与）で 4 週間強制経口投与し、TK を検討した。TK の結果を表 3-10 に示した。

イヌでは 1 日中曝露が維持され、曝露量に意義のある性差はみられなかった。t_{max} は概ね毎日の各投与後 1 時間であった。吸収量及び曝露量は、ほぼ用量に比例していた。低用量、中用量及び高用量で、$AUC_{0\text{-}24h}$ の Day 1 から Week 4 にかけての減少率は、それぞれ 29%、54%及び 56%であった。

表 3-10　イヌにおける単回及び 4 週間反復（強制）経口投与後のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量(mg/kg/日)	性別	Day 1		Week 4	
		C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)
15 (3x5)	雄+雌	6.38	54.9	5.47	39.2
37.5 (3x12.5)	雄+雌	15.9	171	12.1	76.2
75 (3x25)	雄+雌	40.9	441	24.7	191

3.3.2.7　イヌにおける 26 週間の強制経口投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.7-7、試験番号 PSM1013）

雌雄ビーグル犬に、ブリーバラセタムを 1 日量 15、37.5 及び 75 mg/kg/日（3 回に分けて、8 時間間隔）で 26 週間（強制）経口投与し、TK を検討した。TK パラメータを表 3-11 に示す。

イヌでは、1 日中曝露が維持された。曝露量は雄と雌とで同程度であり、t_{max} は概ね各投与後 1 時間であった。曝露量は用量とともに増加したが、用量比を上回る場合もあった。Week 26 の曝露量は Day 1 と比べて減少しており、この効果は用量に関連していた。

4 種類の代謝物（ucb 42145、ucb-100406-1、ucb-107092-1 及び ucb-102993-1）は、すべての血漿試料で定量可能であり、大きな性差は認められなかった。最も量の多かった代謝物は、ucb-100406-1（未変化体曝露量の最大 87%）及び ucb-102993-1（最大 70%）であった。その他 2 種類の代謝物の量は、はるかに少なかった（12%以下）。血漿中プロファイルから、ucb 42145 の生成は飽和することも誘導されることもないことが示唆されたが、他の 3 種類の測定された代謝物（ucb-100406-1、ucb-107092-1 及び ucb-102993-1）については、時間経過とともに用量依存的に生成が誘導されることが分かった。

表 3-11　イヌにおける単回及び 26 週間反復（強制）経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

評価時点	用量 (mg/kg/日)	性別	ブリーバラセタム		ucb 42145	ucb-100406-1	ucb-107092-1	ucb-102993-1
			C_{max}[a]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]
Day 1	15 (3x5)	雄+雌	5.25	48.7	4.84	26.6	0.836	9.57
	37.5 (3x12.5)	雄+雌	13.8	149	12.4	48.2	1.50	30.5
	75 (2x25)	雄+雌	31.7	404	44.6	81.0	2.53	80.0
Week 26	15 (3x5)	雄+雌	4.88	34.7	2.82	28.5	1.23	11.8
	37.5 (3x12.5)	雄+雌	10.4	79.1	6.19	59.9	2.49	40.8
	75 (2x25)	雄+雌	23.5	192	14.7	106	4.66	117

[a] 単位：μg/mL。[b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL).

3.3.2.8　最大耐用量／用量設定試験におけるイヌの持続静脈内投与後のトキシコキネティクス

（M2.6.7.6、試験番号 NCD1542）

最大耐用量試験に割り付けられ、ブリーバラセタム 10、30、60、100 及び 150 mg/kg/日の持続静脈内投与を 3 日間受けたビーグル犬から TK データを取得した。別のイヌを用量設定フェーズに割り付け、ブリーバラセタム 75 mg/kg/日を 2 日間連続で投与した後、150 mg/kg/日の用量で 5 日間投与した。

TK データについては、探索的であり以下の項と重複するため、ここではこれ以上記載しない。

3.3.2.9　イヌにおける 4 週間の持続静脈内投与後のトキシコキネティクス

（M2.6.7.7-8、試験番号 NCD1543）

雌雄ビーグル犬にブリーバラセタムを 1 日量 0、30、100 及び 150（D1～2）/300（D3 以降）mg/kg/日で 4 週間持続静脈内投与し、TK を検討した。忍容性が低かったため、本試験の過程で最高用量を 200 mg/kg/日に減量した。血漿中の TK の結果を表 3-12 に示す。

ブリーバラセタム及びその代謝物の曝露量は、雌雄で同等であった。Day 1 の血漿中のブリーバラセタム及びその代謝物の濃度は、経時的に増加し、24 時間以内にプラトーに達し、継続的な曝露を示した。以前の試験と同様に、Day 1 には ucb-100406-1 の量が未変化体の最大 43%に相当したのに対し、他の代謝物の量ははるかに少なかった（12%以下）。Day 28 には、ucb-100406-1 の曝露量が未変化体の 142%まで増加した。ucb-102993-1 は、この特定の試験ではモニターされなかった。

表 3-12　イヌにおける 4 週間持続静脈内投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

試験日	用量 (mg/kg/日)	性別	ブリーバラセタム		ucb 42145		ucb-100406-1		ucb-107092-1	
			C_{ss}[a]	AUC[b]	C_{ss}[a]	AUC[b]	C_{ss}[a]	AUC[b]	C_{ss}[a]	AUC[b]
1	30	雄+雌	-	116	-	11.4	-	42.5	-	0.909
	100	雄+雌	-	498	-	52.9	-	87.3	-	1.82
	150	雄+雌	-	828	-	92.5	-	114	-	2.51
28	30	雄+雌	2.43	58.4	0.220	5.29	2.96	70.9	0.096	2.29
	100	雄+雌	8.53	205	0.738	17.7	6.70	161	0.217	5.21
	300/200	雄+雌	26.0	624	2.35	56.3	12.7	305	0.440	10.5

[a] Css：定常状態での濃度, μg/mL。[b] Day 1 は $AUC_{0\text{-}26h}$、Day 28 は $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）。

3.3.3　カニクイザル

3.3.3.1　カニクイザルにおける 7 日間強制経口投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.6、試験番号 PSM1016）

各フェーズにつき雌雄各 1 例のカニクイザルにブリーバラセタムを強制経口投与（6 時間間隔で 1 日量を 2 回に等分して投与）後、TK を検討した。フェーズ 1 では、サルに 200 mg/kg、400 mg/kg（雄のみ）、800 mg/kg の漸増用量を 1 回ずつ投与した。フェーズ 2 では、雄に 3200 mg/kg/日を 2 日間、雌に 1600 mg/kg/日を 7 日間投与した。フェーズ 3 では、雄 1 例及び雌 1 例に 1200 mg/kg/日を 7 日間投与した。

いずれの測定パラメータにも、性差は認められなかった。曝露量は、用量に比例して増加するようであった。単回投与後、血漿中濃度はピークに達した後、急速に低下した。7 日間の投与後では、単回投与後に比べて曝露量が高く、毎日の 1 回目の投与から 24 時間後まで血漿中濃度が測定可能であった。また、単回投与後よりも反復投与後の方が、血漿中濃度の低下が緩やかであった。

3.3.3.2　カニクイザルに 2 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.6、試験番号 PSM1038）

雌雄カニクイザルに、ブリーバラセタムを 1 日量 100、300 及び 900 mg/kg/日（10 時間間隔で 2 回に等分して投与）を 14 日間（強制）経口投与し、TK を検討した。

ブリーバラセタムは、ほとんどの血漿試料で測定可能であったが、100 及び 300 mg/kg/日投与後のトラフ時（毎日の 1 回目の投与の 10 時間後及び 24 時間後）に採取した試料は例外であった。曝露量は、用量比を上回る増加を示した。すべての用量で、Day 1 と比較して Day 13 の曝露量が高いことが示された。

3.3.3.3　カニクイザルにおける 4 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.7-9、試験番号 PSM1101）

雌雄カニクイザルに、ブリーバラセタムを 1 日量 300、600 及び 900 mg/kg/日（10 時間間隔で 2 回に分けて投与）を 4 週間（強制）経口投与後、TK を検討した。血漿中 TK の結果を表 3-13 に示す。

最高血漿中濃度は、概ね各投与後 3 時間以内に達成された。投与 10 時間後以降の血漿中濃度は定量下限値未満であった。測定されたいずれの TK パラメータに性差はなかった。ブリーバラセタムの曝露量は、Day 1 では用量とともに線形に増加したが、Day 27 では用量比を上回った。反復投与後の曝露量は Day 1 よりも高く、この傾向は用量とともに増大した。ucb-100406-1 は、他の代謝物よりはるかに多く（Day 1 では最大で未変化体曝露量の 4 倍）、その他の代謝物（ucb-102993-1 を含む）は最大で未変化体の 20%相当であった。ucb-102993-1 を除くすべての代謝物では、反復投与後に未変化体に対する比率が低下した。

反復投与後に採取した尿中では、ucb-100406-1 が投与量の約 15%に相当し、未変化体、ucb-102993-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1 の量はそれよりもはるかに少なかった（それぞれ最大で投与量の 2、2、6 及び 1%）。

表 3-13　カニクイザルにおける 4 週間反復（強制）経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

試験日	用量[a] (mg/kg/日)	性別	ブリーバラセタム		ucb 42145	ucb-100406-1	ucb-107092-1	ucb-102993-1
			C_{max}[a]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]
1	300 (2x150)	雄+雌	22.1	148	11.3	619	13.6	7.22
	600 (2x300)	雄+雌	38.2	296	20.0	821	16.9	19.4
	900 (2x450)	雄+雌	89.7	445	32.5	799	18.4	24.9
27	300 (2x150)	雄+雌	58.5	238	17.6	649	18.7	34.3
	600 (2x300)	雄+雌	107	728	47.9	1069	28.2	132
	900 (2x450)	雄+雌	161	1518	104	1231	33.5	226

[a] C_{max} の単位：μg/mL。 [b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL).

3.3.3.4　カニクイザルにおける 39 週間の経口投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.7-10、試験番号 PSM1140）

雌雄カニクイザルに、ブリーバラセタム 1 日量 300、600 及び 900 mg/kg/日（10 時間間隔で 2 回に分けて投与）を 39 週間にわたり（強制）経口投与し、TK を検討した。血漿中 TK の結果を表 3-14 に要約した。

測定されたいずれの TK パラメータに性差はなかった。ブリーバラセタム及びその代謝物は、すべての血漿試料で概ね測定可能であった。ブリーバラセタムの血漿中濃度は、各投与後 3 時間以内に最高値に達した。

血漿中トラフ濃度は、ほとんどが定量限界未満であり、Week 4、13、26 及び 39 の間で大きな差はなかった。すべての用量で、Weeks 13 及び 39 のブリーバラセタム及びその代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は同程度であった。

ブリーバラセタム及びその代謝物の曝露量は、雌雄間で同等であった。以前の試験と同様に、ucb-100406-1 は他の代謝物よりはるかに多く（Day 1 では最大で未変化体の曝露量の 4 倍相当）、その他の代謝物（ucb-102993-1 を含む）は、最大で未変化体 20%相当であった。

表 3-14　カニクイザルにおける反復（強制）経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

試験週	用量 (mg/kg/日)	性別	ブリーバラセタム		ucb 42145	ucb-100406-1	ucb-107092-1	ucb-102993-1
			C_{max}[a]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]
13	300 (2x150)	雄+雌	56.5	269	19.7	626	20.1	43.3
	600 (2x300)	雄+雌	120	965	71.7	1042	34.5	217
	900 (2x450)	雄+雌	171	1730	111	1146	38.6	347
39	300 (2x150)	雄+雌	60.2	267	19.9	612	20.1	43.8
	600 (2x300)	雄+雌	133	1133	75.4	1001	31.9	228
	900 (2x450)[5]	雄+雌	223	2351	151	1209	37.6	371

[a] 単位：μg/mL。 [b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL).

3.3.4　がん原性試験

3.3.4.1　マウス

3.3.4.1.1　CD-1 マウスにおける 2 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.10-1、試験番号 PSM1171）

雌雄 CD-1 マウスに、ブリーバラセタム 1 日量 30、90、300 及び 900 mg/kg/日（2 回に分けて、10 時間間隔）を 2 週間強制経口投与した後、TK パラメータを測定した。ブリーバラセタムの血漿中 TK パラメータを表 3-15 に示す。

マウスでは各投与後、ブリーバラセタムへの曝露が最長 10 時間認められたが、その後、濃度は定量限界未満まで低下した。ブリーバラセタムの曝露量は、ほぼ用量に比例していた。2 週間後、ブリーバラセタムの曝露量は有意に減少した。

反復投与後の ucb-100406-1 の尿中排泄率は、投与量の 15～30%であった。未変化体、ucb 42145、ucb-102993-1 及び ucb-107092-1 の尿中排泄率は、それよりも大幅に低かった（最大で投与量の 6、3、0.4 及び 3%）。

表 3-15　マウスにおける単回及び 2 週間反復（強制）経口投与後のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg/日)	性別	Day 1（初回投与）		Day 14[a]	
		C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)
30 (2x15)	雄	5.84	13.1	3.94	14.3
	雌	8.05	15.0	5.95	18.5
90 (2x45)	雄	25.7	60.0	13.5	44.6
	雌	28.0	54.9	5.66	23.8
300 (2x150)	雄	104	326	46.9	167
	雌	86.7	284	33.3	118
900 (2x450)	雄	210	999	153	688
	雌	194	963	112	511

[a] AUC_{0-24h} 値（反復投与）は、AUC_{0-t}（単回投与）の 2 倍の値と比較する必要がある。

3.3.4.1.2　CD-1 マウスにおける 13 週間の混餌投与及び強制経口併用投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.10-2、試験番号 PSM1256）

雌雄 CD-1 マウスにブリーバラセタムを 13 週間経口投与し、TK を検討した。1 日中曝露を確実に維持するため、混餌投与（300 mg/kg/日）及び強制経口投与（150、375、700 及び 1200 mg/kg/日、2 回に分けて、6 時間間隔）を併用した。TK パラメータを表 3-16 に示す。

マウスでは、ブリーバラセタム及びその 4 種類の代謝物の濃度が継続的に測定可能であった。ブリーバラセタムの血漿中 C_{max} は、各強制経口投与後 1 時間以内に得られた。曝露量は用量とともに増加し、用量比を上回る曝露量が認められた。ブリーバラセタムの曝露量は、Week 3 と Week 13 とで同等であった（1000 mg/kg/日投与群を除く）。未変化体の曝露量は、雄の方が雌よりも高い傾向にあった。

代謝物 ucb-100406-1 の量は他の代謝物よりもはるかに多かった（最大で未変化体曝露量の 200%）。その他 3 種類の代謝物 ucb 42145、ucb-107092-1 及び ucb-102993-1 の量はそれよりも少なかった（20%以下）。

表 3-16　マウスにおける 13 週間反復経口（強制経口及び混餌）投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

試験週	用量 (mg/kg/日)	性別	ブリーバラセタム		ucb 42145	ucb-100406-1	ucb-107092-1	ucb-102993-1
			C_{max}[a]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]
3	450 (300+150)	雄	20.7	123	3.68	143	1.55	20.7
		雌	10.9	65.7	2.86	132	1.37	10.5
	675 (300+375)	雄	72.8	258	8.24	242	2.72	49.4
		雌	53.2	172	8.04	241	2.68	29.9
	1000 (300+700)	雄	123	412	13.6	287	3.58	71.5
		雌	73.7	293	13.0	302	3.70	49.8
13	450 (300+150)	雄	20.5	137	4.09	187	1.77	22.5
		雌	10.4	85.8	3.15	167	1.32	11.5
	675 (300+375)	雄	62.5	288	9.48	301	2.92	56.5
		雌	45.9	184	11.2	291	2.93	28.7
	1000 (300+700)	雄	153	651	20.3	405	3.71	86.4
		雌	155	618	25.7	457	3.83	69.9

[a] μg/mL。 [b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)。

3.3.4.1.3　CD-1 マウスにおける 104 週間の混餌及び強制経口併用投与後のトキシコキネティクス
（M2.6.7.10-3、試験番号 NCD1304）

雌雄 CD-1 マウスにブリーバラセタムを 104 週間経口投与後、TK を検討した。マウスを用いた 13 週間の用量設定試験に基づき、混餌投与（300 mg/kg/日）及び強制経口投与（100、250、400 mg/kg/日、2 回に分けて、6 時間間隔）を併用した。TK の結果を表 3-17 に示す。

マウスでは、投与条件を問わずブリーバラセタムへの曝露が持続した。ブリーバラセタムの血漿中 t_{max} は、毎日の各強制経口投与後、約 1 時間であった。ブリーバラセタムの曝露量は、雄の方が雌よりも最大で 2 倍高く、用量が増加するにつれ用量比を上回った。

Week 13、26、52 及び 104 に測定された吸収量（C_{1h} 及び C_{24h}）は、投与期間全体及びすべての用量で同等と判断された。

代謝物 ucb-100406-1 の量は、他の代謝物よりもはるかに多かった。

表 3-17　マウスの 104 週間投与試験における 52 週間の反復経口（強制経口及び混餌）投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

試験週	用量 (mg/kg/日)	性別	ブリーバラセタム			ucb 42145	ucb-100406-1	ucb-107092-1
			C_{max}[a]	C_{24h}[a]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]
52	400 (300+100)	雄	9.25	3.54	82.2	2.75	155	1.50
		雌	4.85	0.774	51.4	2.67	148	1.52
	550 (30+250)	雄	32.8	2.09	136	5.30	241	2.57
		雌	14.4	0.466	58.6	4.38	237	5.15
	700 (300+400)	雄	51.3	3.43	252	8.99	314	3.48
		雌	38.9	0.573	160	8.97	341	3.42

[a] μg/mL。 [b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)。

3.3.4.2 ラット

3.3.4.2.1 Wistar ラットへの 104 週間の混餌及び強制経口併用投与後のトキシコキネティクス

（M2.6.7.10-4、試験番号 NCD1305）

雌雄 Han Wistar ラットにおけるブリーバラセタム 104 週間経口投与後の TK を検討した。混餌投与（100 mg/kg/日）及び強制経口投与（50、130、350 及び 600 mg/kg/日、2 回に分けて、6 時間間隔）を併用した。TK の結果を表 3-18 に示す。

ラットでは、投与条件を問わず、ブリーバラセタム及びその 3 種類の代謝物への曝露が 1 日中持続した。血漿中 C_{max} には、毎日の各強制経口投与後、約 1 時間で到達した。Week 52 の未変化体の曝露量は、雌の方が雄よりも最大で 1.6 倍高く、用量とともにほぼ線形に増加した。Week 13、26、52 及び 104 に測定された吸収量（C_{1h} 及び C_{24h}）は、投与期間全体にわたり同等と判断された。

Week 52 の測定時、代謝物 ucb-100406-1 の量は他の代謝物よりはるかに多かった（最大で未変化体の曝露量の 134%）。その他 2 種類の測定された代謝物 ucb 42145 及び ucb-107092-1 は、それよりも少なかった（3%以下）。

表 3-18 ラットの 104 週間投与試験における 52 週間反復経口（強制経口及び混餌）投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

試験週	用量 (mg/kg/日)	性別	ブリーバラセタム			ucb 42145	ucb-100406-1	ucb-107092-1
			C_{max}[a]	C_{24h}[a]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]
52	150 (100+50)	雄	11.1	2.28	84.7	2.39	102	1.97
		雌	17.5	2.00	121	3.05	92.7	1.07
	230 (100+130)	雄	22.0	1.55	124	3.61	167	3.02
		雌	34.2	2.29	197	5.10	154	2.11
	450 (100+350)	雄	59.5	1.26	333	10.2	337	5.94
		雌	68.5	1.29	529	13.7	347	4.98
	700 (100+600)	雄	79.6	1.28	510	14.1	476	9.24
		雌	81.3	1.68	635	16.0	449	7.38

[a] µg/mL。 [b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)。

3.3.4.3 ハムスター

3.3.4.3.1 ハムスターにおける強制経口投与後のトキシコキネティクス

（M2.6.7.10-5、試験番号 PSM1170）

ゴールデンシリアンハムスターを用いて、2 週間の用量設定試験の過程で、ブリーバラセタムの TK を検討した。

最終的にハムスターが、がん原性試験に適した動物種として選択されなかったため（曝露量が少ないため）、ここでは TK データについてこれ以上記載しない。

3.3.5　生殖発生毒性試験

3.3.5.1　ラットを用いた強制経口投与による受胎能及び初期胚発生試験でのトキシコキネティクス

（M2.6.7.12、試験番号 PSM0978）

Han Wistar ラットにブリーバラセタム 100、200 及び 400 mg/kg/日（2 回に分けて、6 時間間隔）を強制経口投与し、TK を検討した。交配の少なくとも 4 週前（雄）又は 2 週前（雌）から、交配期間（最大 20 日間）を経て妊娠 6 日目まで（雌）又は交配後少なくとも 2 週間（雄）、ラットへの投与を毎日行った。雌雄同居前期間の終了後（雄は 4 週後、雌は 2 週後）、血液試料を採取した（毎日の 2 回目の投与の 0.5 時間後）。TK の結果を表 3-19 に示す。

ブリーバラセタムは、すべての用量のすべての血漿試料で測定可能であった。濃度は用量とともに増加したが、用量比を下回った。濃度は雌の方が雄よりも高かった。

表 3-19　ラットにおける 4 週間（雄）及び 2 週間（雌）の経口投与後のブリーバラセタムの平均血漿中濃度

	血漿濃度（μg/mL）		
用量(mg/kg/日)	**100**	**200**	**400**
雄	27.7	42.3	52.1
雌	38.6	55.9	79.2

3.3.5.2　ラットを用いた強制経口投与の胚胎児毒性用量設定試験におけるトキシコキネティクス

（M2.6.7.11、試験番号 TA0675）

適切な時期に交配させた雌の Han Wistar ラットに、ブリーバラセタムを妊娠 6 日目から 17 日目まで、用量 0、150、300 及び 600 mg/kg/日（2 回に分けて、6 時間間隔）で（強制）経口投与後、TK を検討した。

TK データについては、探索的であり以下の項と重複するため、ここではこれ以上記載しない。

3.3.5.3　ラットを用いた強制経口投与の胚胎児毒性試験におけるトキシコキネティクス

（M2.6.7.13-1、試験番号 PSM0853）

適切な時期に交配させた雌の Han Wistar ラットに、ブリーバラセタムを妊娠 6 日目から 17 日目まで、用量 0、150、300 及び 600 mg/kg/日（2 回に分けて、6 時間間隔）で（強制）経口投与後、TK を検討した。TK の結果を表 3-20 に示す。

すべての用量群のすべての血漿試料で、ブリーバラセタムは測定可能であった。投与期間の Day 1 及び 12（それぞれ妊娠 6 日目及び 17 日目）には、毎日の 1 回目の投与の 7 時間後に C_{max} に達した。単回及び反復投与後、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は用量比をやや下回る増加を示したが、C_{24h} は用量比を上回る増加を示した。反復投与では、$AUC_{0\text{-}24h}$ は中程度の減少（Day 1 よりも 4～18%）、C_{24h} は著しい減少（77～97%）を示した。

表 3-20　妊娠雌ラットにおける単回及び反復経口投与後のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg/日)	Day 1[a]				Day 12[b]			
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (µg·h/mL)	C_{24h} (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (µg·h/mL)	C_{24h} (µg/mL)
150 (2x75)	59.9	7	717	4.15	55.9	7	586	0.118
300 (2x150)	81.3	7	1163	7.12	93.4	7	1099	1.30
600 (2x300)	155	7	1913	31.7	184	7	1801	7.39

[a] 妊娠 6 日目。[b] 妊娠 17 日目。

3.3.5.4　ウサギを用いた強制経口投与による最大耐用量試験におけるトキシコキネティクス

（M2.6.7.11、試験番号 TA0659）

非妊娠雌ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギにブリーバラセタム 300 mg/kg/日を 7 日間連続で経口（1 日 1 回強制経口）投与し、TK を検討した（試験のフェーズ II）。フェーズ I（漸増用量 100、200 及び 400 mg/kg の単回投与）では、TK 分析用に投与前の血液試料のみを採取した。

TK データについては、限定的であり、以下の項と重複するため、ここではこれ以上記載しない。

3.3.5.5　ウサギを用いた強制経口投与による胚胎児毒性用量設定試験におけるトキシコキネティクス

（M2.6.7.11、試験番号 PSM0795）

適切な時期に交配させた雌の NZW ウサギにブリーバラセタム 50、100、200 及び 300 mg/kg/日（2 回に分けて、6 時間間隔）を妊娠 6 日目から 19 日目まで経口投与し、TK を検討した。TK 分析のため、血液試料を採取した。

TK データについては、探索的であり以下の項と重複するため、ここではこれ以上記載しない。

3.3.5.6　ウサギを用いた強制経口投与による胚胎児毒性試験におけるトキシコキネティクス

（M2.6.7.13-2、試験番号 PSM0860）

適切な時期に交配させた雌の NZW ウサギに、ブリーバラセタムを 1 日量 0、30、60、120 及び 240 mg/kg/日（2 回に分けて、6 時間間隔）で妊娠 6 日目から 19 日目まで（強制）経口投与し、TK を検討した。TK の結果を表 3-21 に示す。

すべての血漿試料でブリーバラセタムが測定可能であったことから、妊娠ウサギはすべての用量で、毎日の 1 回目の投与後少なくとも 12 時間はブリーバラセタムに曝露していたと考えられる。

単回投与及び 14 日間の反復投与のいずれでも、毎日の 2 回目の投与後の最高濃度は、1 回目の投与後の最高濃度よりも概ね高かった。最高濃度は、ほぼ用量に比例していたが、血漿中曝露量（AUC_{0-12h}）及びトラフ濃度［投与 12 時間後の血漿中濃度（C_{12h}）］は、用量比をやや上回った。投与の 14 日後の C_{max}、AUC_{0-12h} 及び C_{12h} は、Day 1 の対応する値よりも低かった。

表 3-21　妊娠ウサギにおける単回及び反復（強制）経口投与後のブリーバラセタムの血漿中トキシコキネティクスパラメータ

試験日	用量(mg/kg/日)	C_{12h} (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (µg·h/mL)
1[a]	30 (2x15)	4.1	10.5	83.7
	60 (2x30)	7.0	23.5	172
	120 (2x60)	22.6	52.6	390
	240 (2x120	64.0	135	904
14[b]	30 (2x15)	1.7	8.06	62.2
	60 (2x30)	3.8	17.0	106
	120 (2x60)	5.3	35.8	198
	240 (2x120	14.7	77.1	445

[a] 妊娠 6 日目。[b] 妊娠 19 日目.

3.3.5.7　Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する強制経口投与試験におけるトキシコキネティクス

（M2.6.7.14、試験番号 NCD1330）

適切な時期に交配させた雌の Han Wistar ラットに、ブリーバラセタムを 1 日量 0、150、300 及び 600 mg/kg/日（2 回に分けて、10 時間間隔）で妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで（強制）経口投与後、TK を検討した。TK の結果を表 3-22 に示す。

投与を受けた親世代（F_0）の雌では、ブリーバラセタムへの曝露が継続した。Ucb-100406-1 及び ucb 42145 の曝露量は、それぞれ未変化体の曝露量の約 30%及び 2%であった。曝露量は、概ね用量に比例した。第 1 世代（F_1）の児はブリーバラセタム及び測定されたその 2 種類の代謝物に曝露していたことから、ブリーバラセタム及びおそらく代謝物が母乳中に排泄されたことが示された。これらの濃度は雌雄で同等であり、一般的に児の方が母親よりも低かった。

表 3-22　雌ラットにおける反復経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ（授乳 10 日目のデータ）

用量[a] (mg/kg/日)	ブリーバラセタム		ucb 42145	ucb-100406-1
	C_{max}[b]	AUC[c]	AUC[c]	AUC[c]
150 (2x75)	38.0	278	5.3	78.7
300 (2x150)	57.0	377	6.2	132
600 (2x300)	74.9	964	20.5	342

[a] 1 日 2 回、10 時間間隔。[b] µg/mL。[c] $AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)。

3.3.6　ラット及びイヌを用いた幼若動物毒性試験

3.3.6.1　幼若 Wistar ラットを用いた 25 日 間（強制）経口投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス

（M2.6.7.15-1、試験番号 NCD1331）

雌雄 Han Wistar ラットにブリーバラセタム 150、300 及び 600 mg/kg/日（2 回に分けて、10 時間間隔）を生後 4 日目から 28 日目まで経口投与し、TK を検討した。TK 分析のため、血液試料を採取した。

TK データについては、探索的であり以下の項と重複するため、ここではこれ以上記載しない。

3.3.6.2　18 日 間の（強制）経口投与用量設定試験後の幼若 Wistar ラットにおけるトキシコキネティクス
（M2.6.7.15-1、試験番号 NCD1550）

前項の NCD1331 とほぼ同様のデザインで、Han Wistar ラットを用いて、ブリーバラセタムを生後 4 日目から 21 日目まで経口投与し TK を検討した。その目的は、前回の試験で得られたデータより頑健な TK データの取得であった。TK の結果を表 3-23 に要約する。

幼若ラットでは、すべての用量で、各評価時点においてブリーバラセタム及びその代謝物への曝露が概ね持続していた。生後 4 日目ではブリーバラセタムの曝露量は、用量とともに線形に増加したが、生後 21 日目では用量比を下回った。ブリーバラセタムの曝露量は、生後 4 日目の方が生後 21 日目よりも大幅に高かった（例えば、用量 600 mg/kg/日では、AUC に 12 倍の差があった）。Ucb-100406-1 は、血流中での量が他の代謝物よりもはるかに多かった。その血漿中濃度は、生後 21 日目の方が生後 4 日目よりも大幅に高かった。全体的に、大きな性差はなかった。

表 3-23　幼若ラットにおける単回及び 18 日間経口投与後のブリーバラセタム及びその代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

生後日数	用量 (mg/kg/日)	性別	ブリーバラセタム		ucb 42145	ucb-100406-1	ucb-107092-1
			C_{max}[a]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]
4	150 (2x75)	雄+雌	44.0	543	33.1	88.7	2.21
	300 (2x150)	雄+雌	86.7	1099	64.7	158	4.01
	600 (2x300)	雄+雌	186	2349	167	306	7.77
21	150 (2x75)	雄+雌	15.9	96.0	3.35	88.1	1.69
	300 (2x150)	雄+雌	18.9	130	4.72	161	2.85
	600 (2x300)	雄+雌	37.3	186	7.12	257	4.92

[a] μg/mL。[b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)。

3.3.6.3　幼若 Wistar ラットにおける 9 週間強制経口投与後のトキシコキネティクス
（M2.6.7.15-2、試験番号 NCD1671）

雌雄幼若 Han Wistar ラットにブリーバラセタムを 1 日量 0、150、300 及び 600 mg/kg/日（2 回に分けて、10 時間間隔）で生後 4 日目から 70 日目まで（強制）経口投与し、の TK を検討した。TK の結果を表 3-24 に示した。

幼若ラットでは、すべての用量で、各評価時点において、ブリーバラセタム及びその代謝物への曝露が概ね継続していた。血漿中のブリーバラセタムの t_{max} は、生後 21 日目及び 70 日目の 1 日 2 回の強制経口投与後にそれぞれ 1 時間であり、C_{max} の値は毎日の 2 回目の強制経口投与後の方が 1 回目の投与後よりもわずかに高かった。ブリーバラセタム及びその代謝物の C_{max} 及び AUC はいずれも、用量の増加とともに概ね用量比を下回る増加を示した。この用量比を下回る度合いは、雌の方が雄よりも小さく、生後 70 日目の方が生後 21 日目よりも小さかった。

生後 21 日目の代謝物 ucb 42145、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の曝露量は、それぞれ未変化体の曝露量の 4%、60～120%及び 1～2%であった。生後 70 日目では、これらの値は 2/3～1/3 に低下し、それぞれ 2.5%、30～80%及び 0.5%であった。

生後 21 日目では、ブリーバラセタム及び ucb 42145 の曝露量に性差は認められなかった。しかし生後 70 日目では、両物質とも雌での曝露量が有意に高かった。生後 21 日目の ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の曝露量は、150 mg/kg 投与群を除き、雄の方が雌よりもわずかに高かった。生後 70 日目のこれらの代謝物の曝露量は、雌雄間でほぼ同等であった。

表 3-24　幼若ラットにおける 9 週間反復経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg/日)	生後日数	性別	ブリーバラセタム		ucb 42145	ucb-100406-1	ucb-107092-1
			C_{max}[a]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]
150 (2x75)	21	雄	31.5	119	4.15	77.2	1.20
		雌	25.0	120	4.79	82.9	1.39
	70	雄	29.4	164	4.48	75.1	0.850
		雌	37.9	239	6.24	70.7	0.769
300 (2x150)	21	雄	33.4	164	6.28	166	2.36
		雌	44.4	172	6.54	139	2.17
	70	雄	44.2	253	6.85	150	1.58
		雌	61.6	493	13.3	147	1.82
600 (2x300)	21	雄	45.9	246	8.99	304	4.37
		雌	42.0	196	6.46	210	3.22
	70	雄	59.0	309	7.72	249	2.84
		雌	127	855	20.1	246	2.64

[a] µg/mL。 [b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)。

3.3.6.4　4 週間強制経口投与用量設定試験の幼若ビーグル犬におけるトキシコキネティクス

（M2.6.7.15-1、試験番号 NCD1696）

雌雄幼若ビーグル犬に、ブリーバラセタムを 1 日量 15、50 及び 100 mg/kg/日（2 回に分けて、10 時間間隔）で生後 4 日目から 31 日目まで（強制）経口投与し、TK を検討した。TK 分析のため、血液試料を採取した。TK の結果を表 3-25 に示す。

幼若イヌでは、すべての用量で、各評価時点において、ブリーバラセタム及びその代謝物への曝露が概ね継続していた。ブリーバラセタムの曝露量は、投与期間に関わりなく用量とともにほぼ線形に増加した。ブリーバラセタムの AUC は、生後 4 日目の方が生後 31 日目よりも高い傾向があったが、C_{max} 値にそのような差は認められなかった。生後 4 日目、ucb 42145 が血流中で最も量の多い代謝物（全体の約 30～40%）であった。一方、生後 31 日目では ucb-100406-1 が最も多かった（全体の約 30～40%）。全体的に、大きな性差はなかった。

表 3-25　幼若イヌにおける単回及び 4 週間経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

生後日数	用量 (mg/kg/日)	性別	ブリーバラセタム		ucb 42145	ucb-100406-1	ucb-107092-1
			C_{max}[a]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]
4	15	雄+雌	8.69	84.3	41.9	7.69	0.453
	50	雄+雌	20.0	264	183	20.4	1.44
	100	雄+雌	37.4	498	392	33.8	2.23
31	15	雄+雌	5.82	37.9	5.41	28.4	1.14
	50	雄+雌	17.0	98.4	12.3	57.0	2.12
	100	雄+雌	36.9	259	35.5	106	4.31

[a] µg/mL。 [b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)。

3.3.6.5　幼若ビーグル犬における 9 ヵ月間の強制経口投与後のトキシコキネティクス（M2.6.7.15-4、試験番号 NCD1863）

雌雄幼若ビーグル犬に、ブリーバラセタムを 1 日量 15、30 及び 100 mg/kg/日（2 回に分けて、10 時間間隔）で生後 4 日目から 276 日目まで（強制）経口投与し、TK を検討した。血漿中の TK の結果を表 3-26 に示す。

幼若イヌでは、すべての用量で、各評価時点においてブリーバラセタム及びその代謝物への曝露が概ね継続していた。ブリーバラセタムの曝露量は、すべての評価時点で用量に比例していた。ucb 42145 の曝露量は、用量とともに増加し、用量比を上回る傾向を示し、特に雌での投与初日にその傾向が著しかった。ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の曝露量は、おそらくこれらの生成が飽和に達したため、用量比をやや下回る傾向にあった。ucb 42145 の曝露量、及び度合いは小さいがブリーバラセタムの曝露量は、投与初日に生後 31 日目及び 276 日目よりも高かった。ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の曝露量は、生後 4 日目に生後 31 日目及び 276 日目よりも低い傾向を示した。投与初日（生後 4 日目）の代謝物 ucb 42145、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の曝露量は、それぞれブリーバラセタムの曝露量の 40～51%、5～9%及び 0.4%であった。生後 31 日目では、それぞれ 10%、44～74%及び最大 2.4%であった。生後 276 日目では、それぞれ 6%、33～61%及び最大 1.4%であった。曝露量に大きな性差はなかった。これらの知見は、新生児の肝機能及び腎機能が未成熟であるという報告と合致している。

表 3-26　幼若イヌにおける単回及び 9 カ月間反復経口投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

生後日数	用量 (mg/kg/日)	性別	ブリーバラセタム		ucb 42145	ucb-100406-1	ucb-107092-1
			C_{max}[a]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]	AUC[b]
4	15 (2x7.5)	雄+雌	6.49	85.3	33.9	6.91	0.421
	30 (2x15)	雄+雌	13.6	190	85.8	11.7	0.708
	100 (2x50)	雄+雌	48.7	612	318	32.1	2.08
31	15 (2x7.5)	雄+雌	4.84	28.4	2.77	20.8	0.681
	30 (2x15)	雄+雌	10.2	63.5	6.02	37.1	1.28
	100 (2x50)	雄+雌	29.2	207	21.7	87.3	3.25
276	15 (2x7.5)	雄+雌	5.70	37.1	2.21	21.7	0.489
	30 (2x15)	雄+雌	12.1	78.1	4.49	42.5	0.975
	100 (2x50)	雄+雌	43.3	335	19.1	109	2.71

[a] µg/mL。 [b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)。

4.　分布

分布は、*in vitro* アッセイ（血漿たん白結合及び血液分配）及び *in vivo* 組織分布試験（主に[^{14}C]-ブリーバラセタム ADME 試験）により評価した。

In vivo 試験では、投与後の異なる時点で血液、組織及び排泄物を採取した。QWBA 及び液体シンチレーションカウント（該当する場合は燃焼後）により総放射能を測定した。

以下の試験に加え、ラット試験（TB0543: M2.6.5.9.1 参照）及びイヌ試験（TB0544: M2.6.5.9.3 参照）でもブリーバラセタムの分布が検討されている。

4.1 たん白質結合及び血球への分布

4.1.1 *In vitro* 血漿たん白結合及び血球分配

（M2.6.5.6、試験番号 PSM0937）

マウス、ハムスター、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの試料を用いて、[^{14}C]-ブリーバラセタムの血液分配及びその血漿たん白結合を *in vitro* で評価した。[^{14}C]-ブリーバラセタムを血液に添加して最終濃度を 1 及び 100 µg/mL とした（それぞれ 4.7 及び 470 µmol/L）。室温で 1 時間インキュベートした後、血漿及び血球への分布を測定した。ブリーバラセタム濃度範囲 0.5～100 µg/mL にわたり、血漿たん白結合を温度 37ºC での平衡透析法により測定した。

試験したすべての動物種及び被験物質濃度にわたり、血液/血漿中濃度比は 1 に近い値を示した（0.83～0.95）。ブリーバラセタムの血漿たん白結合率は低く、試験した濃度範囲で一定であった（マウス 12%、ラット 20%、ウサギ 21%、イヌ 12%、サル 12%、ヒト 21%）。

4.2 組織分布試験

4.2.1 聴原性発作マウスにおけるブリーバラセタムの脳組織への分布

（M2.6.5.3-2、試験番号 TB0582）

雄の聴原性発作マウスに 0.21～6.79 mg/kg を単回経口投与し、薬理作用の標的組織（すなわち脳）へのブリーバラセタムの分布を検討した。投与後の異なる時点で血漿及び脳試料を採取した。

投与後 1 時間後に測定した脳/血漿中濃度比は、用量を問わず一定であり、1 に近い値（0.6～0.8）を示した。動物の 50%で間代性けいれんに対する発作予防効果を誘導する用量（ED_{50}）に相当する薬理活性用量 0.82 mg/kg で実施したタイムコースアッセイでは、ブリーバラセタムは速やかに吸収され、標的の脳組織に分布した（t_{max} は投与後 15 分）。測定された薬理活性は、血漿中及び脳中濃度と一致しており、時間的な遅延及びヒステリシスはなかった。

4.2.2 NMRI マウスにおけるブリーバラセタムの脳組織への分布

（M2.6.5.5-1、試験番号 NCD2319）

雄 NMRI マウスに 0.82 mg/kg を単回経口投与した後、脳へのブリーバラセタムの分布を検討した。投与後の異なる時点で、血漿及び脳試料を採取した。

ブリーバラセタムは速やかに吸収され、0.25 時間後に最高血漿中濃度に達した。また、被験物質は速やかに脳に分布し、0.5 時間後に最高濃度に達した。血漿中濃度-時間曲線及び脳中濃度-時間曲線は重なり合っており、これら 2 つのコンパートメント間での移行に制限がないことが示された。ブリーバラセタム投与後の脳/血漿中濃度比は、投与後 0.25 時間で約 1.0 に達し、脳への移行が迅速で、能動輸送されないことが示唆された。

4.2.3 雄の有色ラットに単回経口投与した[^{14}C]-ブリーバラセタムの定量的全身オートラジオグラフィー

（M2.6.5.5-2、試験番号 TA0694）

雄の有色 PVG/OlaHsd ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 mg/kg を単回経口投与し、投与後の異なる時点（2、6、12、24 及び 168 時間）にその組織分布を QWBA で検討した。

放射能の全血中濃度は、初回の試料採取時点（2 時間）で最も高く、投与 12 時間後にバックグラウンド濃度まで低下した。血液/血漿中濃度比に、1 との有意差はなかった。

最も高い濃度が認められたのは、包皮腺（平均組織/血漿中濃度比 15）、薬物の吸収に一般的に関与する組織（胃内壁、3.0）、薬物の排泄に一 s 般的に関与する組織（主に腎髄質、8.4）であった。その他の組織の総放射能濃度は、常に全血での測定値と同一範囲内であった（濃度比約 2 以下）。組織中の放射能は経時的に減少し、12 時間後までにはバックグラウンド濃度に達し、化合物関連物質が保持されないことが示された。例外は包皮腺であり、投与 168 時間後まで高い放射能濃度を維持した。

有色皮膚及び非有色皮膚での濃度が、2 時間後に同等（それぞれ 2.2 及び 2.0 µg eq/g）であり、12 時間後にはバックグラウンド濃度まで減少したことから、ブリーバラセタムはメラニンと結合しないと考えられた。また、有色眼への放射能の蓄積も示されなかった。

排泄率は投与量の 95%に相当し（投与後 168 時間の測定で尿中 77%、糞中 17%）、組織中に保持されないことがさらに確認された。

4.2.4 雌雄及び妊娠 Wistar ラットへの[^{14}C]-ブリーバラセタムの単回経口投与後の定量的放射能組織分布

（M2.6.5.7-1、試験番号 PSM0839）

雌雄及び妊娠 Han Wistar ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 mg/kg を単回経口投与し、その組織分布を検討した。妊娠ラットには、妊娠 16 日目に投与した。投与後の異なる時点（すなわち、投与 1 時間後から 336 時間後）に組織、血液及び血漿試料を採取した。

化合物関連物質は速やかに組織に吸収され、分布し、概ね 1 時間以内に最高濃度に達した。全血及び血漿中の放射能は、投与 24 時間後以降ほとんど測定できなかった。条件を問わず、血液/血漿中濃度比に 1 との有意差はなかった。

24 時間後に測定した組織/全血中濃度比は、雄の包皮腺（平均比 273）及び雌の陰核腺（同 306）で最も高かった。また、吸収・排泄器官（腎臓、消化管、膀胱）でも高い放射能濃度が認められた。これらの組織の放射能は、投与の 72～336 時間後にはバックグラウンド濃度まで低下し、化合物関連物質が持続的に保持されないことが確認された。

妊娠中の雌のデータもほぼ同様であった。化合物関連物質は胎盤関門を容易に通過し、投与 1 時間後以降、母体の血中放射能濃度は、胎児、胎盤及び羊水中の放射能濃度と同等であった。

4.2.5 ラット及びマウスにおける単回経口投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタムの組織分布

（M2.6.5.5-3、試験番号 PSM0979）

CD-1 Swiss マウス及び Han Wistar ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 及び 100 mg/kg を経口投与後、ブリーバラセタムの分布を測定した。雌雄両方を検討した。投与 1 時間後及び 6 時間後に特定組織でブリーバラセタム及びその代謝物を radio-HPLC-MS(/MS)で測定した。

いずれの動物種でも、標的組織である脳中のほとんどすべての放射能（92%以上）が、ブリーバラセタムのものであった。総放射能の血液/血漿中濃度比に 1 との有意差はなかった。脳/血漿中濃度比は一貫して約 0.5 であり、これはおそらく脳で代謝物量が比較的少なかったことを反映している。包皮腺及び陰核腺の濃度比は、ラットで高く（最高 20）、マウスで低かった（1 に近い）。

同試験では、ハムスターにおける[^{14}C]-ブリーバラセタムの分布も評価した（M2.6.5.5-3 参照）。

4.2.6 雄の Wistar ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタムを 1 週間経口投与後の放射能の定量的組織分布

（M2.6.5.5-4、試験番号 PSM0983）

雄の Han Wistar ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタム 10 mg/kg/日を単回及び 1 週間（2 回に分けて、12 時間間隔）経口投与後、その組織分布を検討した。投与後の異なる時点（1～336 時間後）に組織及び血液試料を採取した。

単回又は反復（1 日 2 回）投与後、全血及び血漿中の総放射能の C_{max} は同等であり、1 時間後に達成され、その後減少し、24 時間後には測定不能となった。

以前の試験と同様に、組織中濃度が最も高かったのは包皮腺、膀胱及び大腸であった（単回投与の 24 時間後の組織/血漿中濃度比はそれぞれ約 191、16 及び 12）。反復投与後も同様なデータが得られ、化合物関連物質の組織中での保持は認められなかった。

4.2.7 [^{14}C]-ブリーバラセタムを単回経口投与したラット及びマウスの陰核腺及び包皮腺中の放射能分布

（M2.6.5.5-5、試験番号 PSM0803）

陰核腺及び包皮腺におけるその分布をさらに評価するために組織分布の機序試験を実施した。Han Wistar ラット（雌雄）、有色 PVG/OlaHsd ラット（雄）、NMRI マウス（雄）に[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 mg/kg を単回経口投与し、24 及び 72 時間後に組織を採取した。

投与の 24 及び 72 時間後、血漿及び全血中の放射能濃度はほとんど検出されなかった（0.03 µg eq/g 以下）。投与 24 時間後に最も高い放射能濃度が検出されたのは、雄ラットの包皮腺及び雌ラットの陰核腺であり、組織/血漿中濃度比の範囲は 500～900 であった。72 時間後、これらの組織での放射能濃度はバックグラウンド付近まで低下した。注目すべき点として、雄のマウスでは、包皮腺での放射能濃度がバックグラウンド濃度と同等であった。

雄の Wistar ラット及び有色 PVG ラットの包皮腺（24 及び 72 時間後）並びに雌の Wistar ラットの陰核腺（24 時間後）における放射能は、有機溶媒で完全に抽出可能であり、未変化体由来であることが分かった。この知見により、化合物関連物質が高分子と共有結合する可能性が否定された。

5. 代謝

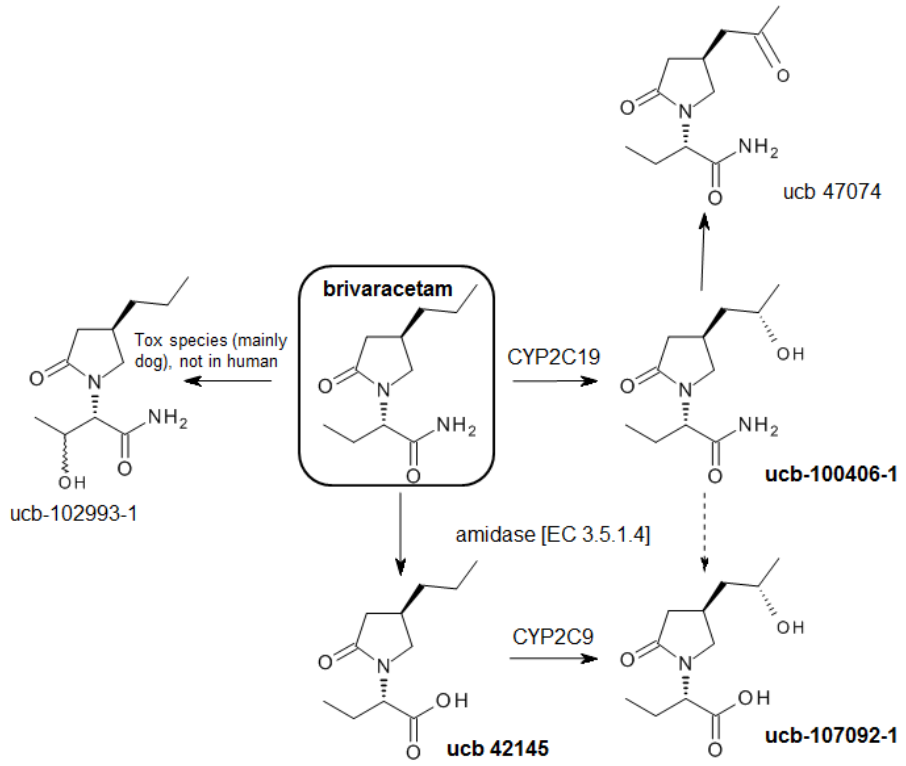
ブリーバラセタムの代謝を *in vitro* アッセイ及び *in vivo* 試験（主に[^{14}C]-ブリーバラセタムの ADME 試験）により評価した。

代謝物は、放射能検出 HPLC/質量分析法により測定した。代謝物の構造は、MS/MS による評価及び真正標準物質との同時クロマトグラフィーにより確認した。提唱されている代謝経路を図 5-1 に示す。

以下に示す試験に加え、マウス（M2.6.7.10-2、PSM1256；M2.6.7.10-3、NCD1304；M2.6.7.10-1、PSM1171）、ラット（M2.6.7.7-3、PSM1029；M2.6.7.7-4、NCD1540；M2.6.7.10-4、NCD1305；M2.6.7.14、NCD1330；M2.6.7.15-2、NCD1671）、イヌ（M2.6.7.7-7、PSM1013；M2.6.7.7-8、NCD1543；M2.6.7.15-4、NCD1863）及びサル（M2.6.7.7-9、PSM1101；M2.6.7.7-10、PSM1140）を

用いた TK 試験の一環としても、ブリーバラセタムの代謝物を評価している。これらの試験では有用な追加情報が得られていないため、ここでは対応するデータを詳述しない。

図 5-1　ブリーバラセタムの主な代謝経路



（記載されている酵素はヒトでの代謝に関わるものである）

5.1　*In vitro* 代謝

5.1.1　様々な動物種の肝ミクロソーム及び肝細胞における[^{14}C]-ブリーバラセタムの *in vitro* 代謝（放射能検出 HPLC）

（M2.6.5.10-1、試験番号 TA0686）

[^{14}C]-ブリーバラセタムの *in vitro* 代謝を、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）（NADPH）添加肝ミクロソーム（ラット、イヌ、サル、ミニブタ及びヒト）並びに肝細胞（ラット、イヌ、サル及びヒト）で評価した。

肝ミクロソームでの未変化体の消失はサルで最も早く（2 時間のインキュベーション後に 30%超）、これにラット（20%）、イヌ及びヒト（いずれも 5%未満）が続いた。同様に、肝細胞とのインキュベーションでは、未変化体の消失はサルで 70%、試験した他の動物種では 30%以下であった。全体として、*in vitro* 代謝率は、*in vivo* で得られた総血漿クリアランス値とほぼ平衡し、サルでの総血漿クリアランス値は、他の動物種よりも高かった。

ミクロソーム又は肝細胞とのインキュベーション後に生成する主な代謝物は、動物種を問わず、ucb-100406-1（本試験では M2b）であった。本試験で、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

5.1.2　様々な動物種の肝ミクロソーム及び肝細胞におけるブリーバラセタムの *in vitro* 代謝（MS/MS による検出）
（M2.6.5.10-2、試験番号 NCD2195）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝細胞（10 例のプール）、並びにマウス、ラット、イヌ、サル、ウサギ及びヒトの肝ミクロソームプールと共にブリーバラセタムをインキュベートした。インキュベート液で代謝物を調べた。

放射能検出クロマトグラフィーと比べて MS/MS の検出感度が高いため、ucb-100406-1 に加え、多くの水酸化代謝物を検出することが可能であった。これらの水酸化代謝物のいずれも、ヒトに特有なものではなかった（つまり、ヒトの代謝物はすべて、1 種以上の毒性試験用動物種で認められた）。一方、ucb-102993-1 等いくつかの代謝物は、ヒト以外の動物種（イヌ、ウサギ、マウス及びサル）ではみられたものの、ヒト肝試料ではみられなかった。*In vitro* 水酸化率は、サル、ウサギ及びげっ歯類でイヌ及びヒトよりも高いことが分かった。

5.1.3　*In vitro* でのブリーバラセタムの水酸化による ucb-100406-1 生成に関与する CYP450 酵素の特定
（M2.6.5.10-3、試験番号 NCD1998）

水酸化反応の CYP の表現型決定は、組換えヒト CYP 及び肝ミクロソームを用いて *in vitro* で実施した（CYP 特異的化学阻害剤及び抗体とのインキュベーション）。HLM では、ucb-100406-1 生成の Michaelis Menten 定数（K_m）値及び V_{max} 値は、それぞれ 1.88 mmol/L 及び 171 pmol/min/mg たん白質であり、その結果、固有クリアランスは 0.0910 µL/min/mg たん白質と非常に低かった。この反応は、モンテルカスト（CYP2C8）、スルファフェナゾール（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）及びケトコナゾール（CYP3A4）により有意に阻害された。組換えヒト CYP（Supersomes™）での ucb-100406-1 生成の動力学的パラメータを表 5-1 に示す。CYP2C19 で最も高い（CYP 1 pmol 当たりの）生成クリアランスが観察された。個々の CYP の存在比で補正すると、これらのデータは複数の CYP の寄与を示唆した（CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 がそれぞれ 12、11、23、23 及び 31%）。

表 5-1　ヒト組み換え CYP による ucb-100406-1 生成の動力学的パラメータ

CYP	動力学的モデル	K_m (mmol/L)	V_{max} (pmol/min/pmol P450)	CL_{int} (µL/min/pmol P450)
2B6	Michaelis Menten	2.64	2.90	0.00110
2C8	Michaelis Menten	0.897	0.482	0.000537
2C9	Michaelis Menten	1.27	0.336	0.000265
2C19	Michaelis Menten	0.0712	0.494	0.00694
3A4	Hill	1.36	1.89	0.00139

CL_{int}=固有クリアランス。K_m=Michaelis Menten 定数。V_{max}=最大反応速度。

予備的試験（PSM0976）では、ucb-100406-1 の生成に関与する主要なアイソフォームとして CYP2C8 が誤って特定された。この CYP の選定は、後に非選択的であることが証明された CYP 阻害剤のケルセチンを用いた化学的阻害試験に主に基づいていた（Nicolas et al, 2012）。

5.1.4 ucb-107092-1 の *in vitro* 生成に関与する CYP450 酵素の特定
（M2.6.5.10-5、試験番号 NCD1674）

ブリーバラセタムの *in vitro* 加水分解による ucb 42145 生成及び ucb-100406-1 の *in vitro* 加水分解による ucb-107092-1 の生成を、ヒト肝臓、腎臓及び血液試料を用いて検討した。この反応の特性を、動力学及び加水分解酵素の典型的阻害剤に対する感受性をもとに解析した。ucb 42145 の水酸化による ucb-107092-1 の生成に関与する CYP 表現型は、ヒト組換え CYP 及び HLM を化学的阻害剤及び CYP 抗体と共にインキュベートして決定した。

被験物質（ブリーバラセタム又は ucb-100406-1 のいずれか）をヒト肝及び腎ホモジネート並びにヒト全血と共にインキュベートしたところ、上述の 2 種類の加水分解反応が検出されたことから、広範に分布する酵素の関与が示唆された。全体的に、ブリーバラセタムの加水分解による ucb 42145 の生成は、ucb-100406 の加水分解による ucb-107092 の生成よりも速かった。化学的阻害試験では、古典的なコリンエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼ及び芳香族エステラーゼ以外のセリンエステラーゼ酵素の関与が示唆された。この反応は、レベチラセタムの加水分解に関与する反応と類似していることが分かった（Strolin-Benedetti et al, 2003）。組換え酵素、化学的阻害剤、及びモノクローナル抗体と共にインキュベートしたすべての結果により、CYP2C9 が ucb 42145 から ucb-107092-1 への変換を担う主要な CYP アイソフォームであることが示された。

5.1.5 ブリーバラセタムの *in vitro* 加水分解による ucb 42145 の生成に関与する酵素の特定
（M2.6.5.10-6、試験番号 NCD2232）

ブリーバラセタムの加水分解による ucb 42145 の生成を、組換えヒト酵素（アセチルコリンエステラーゼ、アミダーゼ、ブチルコリンエステラーゼ並びにカルボキシルエステラーゼ 1 及び 2）を用いて測定した。本反応は、低親和性（K_m>1 mmol/L）で、アミダーゼ［E.C.3.5.1.4］を介したが、試験した他の酵素を介さなかった。

5.2 *In vivo* 代謝

5.2.1 ラットの予備的代謝データ
（M2.6.5.9-1、試験番号 TB0543）

雌雄 Han Wistar ラットを用いて探索的 ADME 試験を実施した。ブリーバラセタム 5 mg/kg を単回経口及び静脈内投与した後、血漿、尿、胆汁及び特定組織（大脳、腎臓、肝臓、筋肉）の試料を採取した。試料中の未変化体及び代謝物を分析した。

血漿、尿及び胆汁試料から合計約 30 種類の代謝物が検出された。主な代謝経路には、プロピル鎖のモノ水酸化が含まれた。血漿中で最も多かったブリーバラセタム関連物質は未変化体であった。未変化体としての回収率は尿中（投与量の 3～9%）及び胆汁中（投与量の 1%未満）と低かったことから、代謝が主要な消失経路であると考えられた。キラル反転は検出されなかった。

本試験では、*in vitro* での血漿たん白結合率が 14～27%と低いこと、及び特定組織への速やかな分布も示された。全体的として、大きな性差は認められなかった。

5.2.2 雄の有色ラットへの単回経口投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタムの代謝
（M2.6.5.5-2、試験番号 TA0694）

雄の有色ラット（PVG/OlaHsd）に[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 mg/kg を単回経口投与した QWBA 試験でその代謝を評価した。投与後の異なる時点（2～168 時間）に血液、尿及び糞の試料を採取し、代謝物を検討した。

合計 16 種類の代謝物が同定された。ブリーバラセタムは、プロピル側鎖の ω-1 水酸化、アミドの加水分解及び不飽和化の 3 つの経路により代謝された。水酸化反応は、他の代謝経路よりもはるかに顕著であった。対応する代謝物 ucb-100406-1 は、血漿中で唯一定量可能な代謝物であった（血流中の総ブリーバラセタム関連物質の最大 44%に相当）。

ucb-100406-1 は、尿中から回収された最も多い代謝物で、投与量の 31%に相当した（一方、24 時間にわたり採取された尿中では、未変化体は 4.5%）。排泄物中から回収されたその他の代謝物は、それよりも少なく（それぞれ投与量の 10%未満相当が尿中から回収された）、ucb-100203-1（ucb-100406-1 のジアステレオマー）、ucb 40704（ucb-100406-1 のケトン等価体）及び ucb42145（ucb-100406-1 のカルボン酸誘導体）等が含まれた。ucb-102993-1 は検出されなかった。全体で、投与量の 86%までの代謝物の構造が明確に決定された。

5.2.3 Wistar ラットに単回経口又は静脈内投与した[^{14}C]-ブリーバラセタムの代謝
（M2.6.5.9-2、試験番号 TA0693 + 試験番号 TA0693 Amendment 1）

雌雄及び妊娠中の雌の Han Wistar ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 mg/kg を単回経口又は静脈内投与し、その代謝を検討した。妊娠ラットには、妊娠 16 日目に投与した。投与後の異なる時点（2～168 時間）に尿及び糞の試料を採取し、代謝物を検討した（放射能検出 HPLC/MS）。

データは基本的に上述したデータと同様であった。水酸化による ucb-100406-1 の生成が主な代謝経路であることが確認された（経口投与群の雄ラットでは、0～72 時間後の尿中から投与量の 34%が回収された）。その他の主な代謝物は、ucb 40704、ucb 42145 及び ucb-100203-1 等であった（いずれも尿中から投与量の約 7%が回収された）。データは、雌雄間、妊娠した雌と妊娠していない雌との間、静脈内投与群と経口投与群との間で、ほぼ同様であった。

5.2.4 ラット及びマウスに単回経口投与した[^{14}C]-ブリーバラセタムの代謝の比較
（M2.6.5.5-3、試験番号 PSM0979）

雌雄 CD-1 Swiss マウス及び Han Wistar ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 及び 100 mg/kg を経口投与し、ブリーバラセタムの代謝を比較した。血漿、胆汁、尿、糞及び特定組織のプール画分中のブリーバラセタム及びその代謝物を測定した。

ラットの血液中ではブリーバラセタムの未変化体が他のブリーバラセタム関連物質よりもはるかに多く（65～90%）、マウスでも最も多かった（19～80%）。ucb-100406-1 は、性別、動物種又は投与量を問わず、血流中に多くみられる代謝物であることが確認された。また、ucb-100406-1 は、排泄物（主に尿）中から回収される主要な代謝物であり、条件を問わず、投与量の 30～40%に相当することが確認された。その他の代謝物の量は少なく、他の試験結果と一致していた。尿中から回収された ucb-102993-1 は投与量のごく一部であった（ラットで 0～0.5%、マウスで 2～5%）。

投与量のうち、未変化体又は代謝物として胆汁中に排泄される割合は非常に低いことが分かった。ラットの脳、包皮腺及び陰核腺等の組織では、未変化体が放射能の 90%以上を占めた。予想された通り、肝臓及び腎臓等の消失器官にも、ある程度の代謝物が含まれた。

同じ試験で、ハムスターでの[^{14}C]-ブリーバラセタムの代謝を評価した（M2.6.5.5-3 参照）。

5.2.5 ビーグル犬での予備的代謝データ
（M2.6.5.9-3、試験番号 TB0544）

雌雄ビーグル犬に、ブリーバラセタム 5 mg/kg を静脈内投与し、予備的 ADME 試験を行った。血漿及び尿の試料を採取し、未変化体の測定及び代謝物のプロファイリングを実施した。

静脈内投与後、血漿中濃度は急速に低下し、$t_{1/2}$は約 1.5 時間、薬物動態パラメータは以前に報告されたものと同等であった。

合計約 30 種類の代謝物が検出された。主な代謝経路は、プロピル側鎖の ω-1 水酸化による ucb-100406-1 の生成であった。血漿中に最も多くみられたブリーバラセタム関連物質は未変化体であった。キラル反転は検出されなかった。投与量のうち未変化体として尿中に排泄される割合は低かった（7%未満）。また、*in vitro* での血漿たん白結合率は 14～27%であることが分かった。

5.2.6 イヌに単回経口投与及び単回静脈内投与された[^{14}C]-ブリーバラセタムの代謝
（M2.6.5.9-4、試験番号 TA0762）

雌雄ビーグル犬に[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 mg/kg を単回静脈内及び経口投与し、その代謝を検討した。血漿、尿及び糞の試料を採取し、未変化体の測定及び代謝物のプロファイリングを実施した。

性別及び投与経路を問わず、投与 1 時間後までは、未変化体が血流中のブリーバラセタム関連物質の 80～90%を占めた。その後、未変化体の量は減少し、投与 8 時間後には雄で 30～40%、雌で 10～20%に達した。主な血流中の代謝物は、ucb-100406-1（ブリーバラセタム関連物質の 30～50%）、ucb-102993-1（ブチルアミド側鎖に水酸基を持つ誘導体、約 10%）、ucb 47074（約 10%）及び ucb 42145（約 5%）であった。

ucb-100406-1 は、性別又は投与経路を問わず、排泄物中の主要な代謝物であることが分かった（24 時間で尿中から投与量の約 35%が回収された）。尿中から回収されたその他の重要な代謝物は、ucb 42145、ucb 47074 及び ucb-102993-1 等であった（投与経路及び性別を問わず、それぞれ投与量の約 20%、7%及び 5%）。検出された他の代謝物は、更に低い濃度で存在した。尿中から回収された未変化体は投与量の約 4%に相当した。未変化体及びその代謝物は、糞中では微量しか検出されなかった（投与量の 1%未満）。全体で、投与量の 80%超が化学構造を決定された代謝物として報告された。

5.2.7 カニクイザルに単回経口投与及び静脈内投与された[^{14}C]-ブリーバラセタムの代謝
（M2.6.5.3-6、試験番号 PSM1019）

雌雄カニクイザルに[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 mg/kg を単回経口投与又は静脈内投与し、その代謝を検討した。

尿、糞及び血漿中の代謝物プロファイルは、概して性別及び投与経路に依存していなかった。ほぼ全投与量が 168 時間後までに排泄された（80～92%）。合計約 10 種類の代謝物が検出された。

経口投与後、雌雄両方でブリーバラセタム未変化体の血流中の総放射能に対する割合は小さかった（投与 1 時間後で 5%以下）。最も多いブリーバラセタム関連物質は、ucb-100406-1（約 60%）及び ucb 47074（約 25%）であった。性別及び投与経路を問わず、ucb-100406-1 が排泄物中の主要な代謝物であることが分かった（投与量の約 35%が尿中から回収された）。尿中から回収されたその他の重要な代謝物としては、ucb 47074（約 15%）、構造不明の酸化代謝物（M1a、約 15%）が挙げられる。尿中から未変化体は回収されなかった。また、代謝物 ucb-102993-1 は、血漿試料及び尿試料のいずれでも認められなかった。全体として、投与量の約 75%が化学構造の決定された代謝物として報告された。

同試験で、ミニブタを用いて[^{14}C]-ブリーバラセタムの薬物動態を評価した（M2.6.5.3-6 参照）。

6. 排泄

6.1 尿中及び糞中への排泄

以下に示す試験に加え、マウス（M2.6.7.10、PSM1171）、ラット（M2.6.5.4、TB0620；M2.6.7.7-1、TA0661）、及びサル（M2.6.7.7-9、PSM1101）を用いた TK 試験、又はイヌ（M2.6.5.9-4、TA0762）を用いた[^{14}C]薬物動態試験の一環として、ブリーバラセタムの排泄が評価されている。対応するデータについては、有用な追加情報が得られていないため、ここでは詳細を説明しない。

ブリーバラセタム及びその代謝物の尿中及び糞（消化管内容物を含む）中濃度の分析は、バリデーション済み LC-MS/MS、液体シンチレーションカウント（LSC）又は放射化学的検出法を用いた LC により実施した。

6.1.1 ラットの予備的排泄データ （M2.6.5.9-1、試験番号 TB0543）

排泄データは、雌雄 Han Wistar ラットを用いた探索的 ADME 試験の過程で得られた。ブリーバラセタム 5 mg/kg の単回経口及び静脈内投与後、尿及び胆汁試料を採取した。未変化体及び代謝物について試料を分析した。

投与量に対する未変化体の回収率は尿中（3～9%）及び胆汁中（1%未満）で低く、代謝が主な消失経路であると考えられた。

6.1.2 雄の有色ラットへの単回経口投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタムの排泄 （M2.6.5.5-2、試験番号 TA0694）

QWBA 試験の過程で、雄の有色ラット（PVG/OlaHsd）に[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 mg/kg を単回経口投与し、その排泄を評価した。投与後の異なる時点（2～168 時間）に血液、尿及び糞の試料を採取し、未変化体及び代謝物を検討した（放射能検出 HPLC/MS）。

放射能は主に尿中に排泄され（77%）、より小さい割合で糞中にも排泄された（17%）。投与量のうち尿中から回収されたのは、ほとんど代謝物であり、未変化体は投与量の 4.5%であった。投与 168 時間後の排泄率は投与量の 95%に達した。

6.1.3 Wistar ラットへの単回静脈内投与後のブリーバラセタム及び特定の代謝物の排泄（M2.6.5.13、試験番号 NCD1695）

雄の Wistar ラットに 20 mg/kg を単回静脈内投与し、ブリーバラセタム、ucb 42145 及び ucb-100406-1 の排泄を評価した。

ブリーバラセタムの投与後、その関連物質は主に（48 時間にわたり採取した）尿中から、ucb-100406-1（28%）、未変化体（4%）、ucb 42145（4%）及び ucb-107092-1（1%未満）として回収された。ucb 42145 又は ucb-100406-1 の静脈内投与後、投与量のほとんど（56～75%）が未変化体として尿中から回収された。

ブリーバラセタムの腎クリアランス（0.2 mL/min/kg）は、糸球体濾過率（5.2 mL/min/kg）に比べて低かった。ucb-100406-1 の腎クリアランスは糸球体濾過率と同等であったのに対し、酸性代謝物である ucb 42145 及び ucb-107092-1 の腎クリアランスははるかに高く、能動的尿細管分泌が示唆された。

6.1.4 Wistar ラットへの単回経口投与及び静脈内投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタムの排泄（M2.6.5.9-2、試験番号 TA0693 + 試験番号 TA0693 Amendment 1）

雄及び雌（妊娠及び非妊娠）の Han Wistar ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタム 5mg/kg を単回経口又は静脈内投与し、その排泄を検討した。

静脈内及び経口投与の 24 時間後までに、放射能の投与量の大部分が尿中（投与量の 73～78%）及び糞中（6～13%）に排泄されたことから、ブリーバラセタムの速やかな吸収、代謝及び排泄が示された。投与 168 時間後の排泄率は、性別及び投与経路を問わず、93%超であることが分かった。

6.1.5 授乳中の雌ラットに単回経口投与後の乳汁中への[^{14}C]-ブリーバラセタムの排泄（M2.6.5.7-2、試験番号 PSM0894）

分娩 11 日後の授乳中の雌ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 mg/kg で単回経口投与後、乳汁中への総放射能の分泌量を検討した。乳汁及び母体血漿の試料を採取し、総放射能について分析した。

乳汁中の放射能濃度は、投与 1 時間後に最も高く、その後低下して投与 24 時間後にはほとんど測定できなかった。平均乳汁/血漿中濃度比は、投与 1～6 時間後には 1 に近く、投与 24 時間後には 1.4 まで増加した。

6.1.6 ラット及びマウスにおける単回経口投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタム排泄の比較（M2.6.5.5-3、試験番号 PSM0979）

雌雄 CD-1 Swiss マウス及び Han Wistar ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 及び 100 mg/kg を経口投与後、ブリーバラセタムの排泄を測定した。ブリーバラセタム及びその代謝物を、血漿、胆汁、尿、糞及び特定の組織のプール画分で測定した。

ucb-100406-1 は排泄物（主に尿）中から回収される主要な代謝物であり、条件を問わず投与量の 30～40%に相当することが確認された。その他の代謝物は、これよりも少なく、前述の結果と対応していた。胆汁中に排泄される未変化体又は代謝物の投与量に対する割合は非常に低いことが分かった。投与 48 時間後の排泄率は、実験条件に応じて、ラットで 91～93%、マウスで 82～94%であった。

同試験では、ハムスターにおける[^{14}C]-ブリーバラセタムの排泄も評価した（M2.6.5.5-3 参照）。

6.1.7 イヌにおける予備的排泄データ
（M2.6.5.9-3、試験番号 TB0544）

ビーグル犬（雌雄各 1 例）に[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 mg/kg を静脈内投与し、予備的 ADME 試験を実施した。血漿及び尿の試料を採取し、未変化体の測定及び代謝物のプロファイリングを行った。

投与量のうち未変化体として尿中に排泄された割合は低いことが分かった（7%未満）。

6.1.8 イヌにおける[^{14}C]-ブリーバラセタムの排泄
（M2.6.5.3-5、試験番号 TA0747）

雌雄ビーグル犬に[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 mg/kg を単回静脈内及び経口投与後、その排泄を検討した。

投与量に対して尿中から未変化体として回収された割合が低かったことから（条件によらず 4%）、ブリーバラセタムは主に腎臓を介さない機構により排泄されたと考えられる。投与 168 時間後の排泄率は、92～101%であった。投与された放射能は主に尿中に排泄され（85～91%）、糞中への排泄は低かった（3～5%）。ブリーバラセタムの腎クリアランス（条件により 0.10～0.15 mL/min/kg）は、糸球体濾過率（6.13 mL/min/kg）に比べて低かった。

6.1.9 カニクイザルにおける[^{14}C]-ブリーバラセタムの排泄
（M2.6.5.3-6、試験番号 PSM1019）

雌雄カニクイザルに[^{14}C]-ブリーバラセタム 5 mg/kg を単回経口又は静脈内投与し、その排泄を検討した。

投与 48 時間後には、投与量がほぼ完全に排泄され（排泄率 76～86%）、そのほとんどは尿中に排泄され、糞中への排泄は、はるかに少なかった（最大で投与量の 3%）。排泄物中から未変化体は回収されなかった。

同試験で、ミニブタを用いて[^{14}C]-ブリーバラセタムの薬物動態を評価した（M2.6.5.3-6 参照）。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

7.1 ヒトチトクローム P450 酵素の潜在的 *in vitro* 阻害剤としてのブリーバラセタムの評価
（M2.6.5.15-1、試験番号 TA0776）

ブリーバラセタム（最終濃度で最大 200 µmol/L まで）が主要な P450 酵素を阻害する可能性を、HLM（ドナー9 例のプール）並びに CYP1A2（7-エトキシレゾルフィンの *O*-脱アルキル化）、CYP2A6（クマリンの 7-水酸化）、CYP2C9（ジクロフェナクの 4'-水酸化）、CYP2C19（S-メフェニトインの 4'-水酸化）、CYP2D6（デキストロメトルファンの *O*-脱メチル化）及び CYP3A4/5（テストステロンの 6β-水酸化）の CYP マーカー活性を用いて評価した。

濃度 200 µmol/L のブリーバラセタム（42 µg/mL、100 mg の 1 日 2 回反復投与後の総ヒト血漿中 C_{max} の 13 倍）は、CYP2C19 の直接阻害剤として作用することが示された（46%阻害）。ブリーバ

ラセタムは、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6 又は CYP3A4 を有意に阻害しなかった。また、ブリーバラセタムは代謝依存性阻害を示さなかった。

7.2 ヒトチトクローム P450 2C8 及び 2B6 の *in vitro* 阻害剤としてのブリーバラセタムの評価

（M2.6.5.15-2、試験番号 NCD1677 + 試験番号 NCD1677 Amendment 1）

ブリーバラセタム（最大 200 µmol/L）の CYP 2C8 及び 2B6 阻害能力を、HLM 及びマーカー基質（CYP2C8 についてはパクリタキセル、CYP2B6 についてはブプロピオン）を用いて検討した。

ブリーバラセタムは、ヒト CYP2C8 及び CYP2B6 に対し、可逆的直接阻害作用又は代謝依存的阻害作用を示さなかっった。

7.3 フェニトイン 4-水酸化活性 の潜在的 *in vitro* 阻害剤としてのブリーバラセタム、ucb 42145 及び ucb-100406-1 の評価

（M2.6.5.15-3、試験番号 NCD1678）

ブリーバラセタム及び 2 種類の代謝物（ucb 42145 及び ucb-100406-1）がヒトチトクローム P450 2C9 及び 2C19 を阻害する可能性を、フェニトイン 4-水酸化をマーカー活性とし、遺伝子組み換えヒト CYP2C9 及び CYP2C19（Supersomes™）を用いて評価した。

ブリーバラセタムは、CYP2C19 の中程度の直接阻害剤（IC_{50}：約 200 µmol/L）であり、CYP2C9 の阻害剤でないことが示された。ブリーバラセタムは、CYP2C9 及び CYP2C19 のいずれに対しても代謝依存的阻害作用を示さなかった。試験した代謝物は、条件を問わず、有意な阻害作用を示さなかった。

7.4 潜在的 *in vitro* ヒト CYP1A 及び CYP3A4 誘導剤としてのブリーバラセタムの評価

（M2.6.5.15-4、試験番号 PSM0815）

ブリーバラセタム（25、200 及び 500 µmol/L）が CYP1A 及び CYP3A4 を誘導する可能性を、*in vitro* ヒト初代肝細胞で評価した。ヒトドナー4 例から採取した肝臓組織から培養肝細胞を調製し、ブリーバラセタム又は参照誘導剤（10 µmol/L のオメプラゾール、25 µmol/L のリファンピシン及び 0.75 mmol/L のフェノバルビタール）と共に 72 時間インキュベートした。処理後、ミクロソームを調製し、次のマーカー活性について検討した：7-エトキシレゾルフィンの O-脱エチル化（CYP1A のマーカー）及びテストステロンの 6β-水酸化（CYP3A4 のマーカー）。

ブリーバラセタムは、わずかに CYP3A4 の誘導を示し、試験した最高濃度 500 µmol/L では最大で 3 倍のマーカー活性の増加を示した（すなわち、リファンピシンの効果の 17%）。ブリーバラセタムは、CYP1A に対していかなる作用も示さなかった。

7.5 ヒト CYP アイソフォームの潜在的 *in vitro* 誘導剤としてのブリーバラセタムの評価

（M2.6.5.15-5、試験番号 NCD1710）

ブリーバラセタム（10、30 及び 100 µmol/L）のヒト CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 誘導能を、ヒト肝細胞及び典型的マーカー活性を用いて評価した。参照誘導剤は、25 µmol/L の β-ナフト

フラボンと 30 µmol/L のオメプラゾール（CYP1A1/2）、500 µmol/L のフェノバルビタールと 50 µmol/L のフェニトイン（CYP2B6）、及び 1 µmol/L のリファンピシン（CYP3A4）であった。

CYP2B6 の活性が、ブリーバラセタムにより用量依存的にわずかに（2.6 倍）誘導された。しかし、この作用は増加幅が小さく（最大で 2.6 倍の増加）、フェニトインによる作用のわずか 12%相当であった。CYP3A4/5 及び CYP1A1/2 は、ブリーバラセタムにより誘導されなかった。

7.6 代謝酵素の mRNA の潜在的 *in vitro* 誘導剤としてのブリーバラセタムの評価

（M2.6.5.15-6、試験番号 NCD1902）

本試験では、様々なヒト薬物代謝酵素及びそれらに対応する核内受容体のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）発現量をブリーバラセタムが変化させる可能性を評価した。また、フェニトインの誘導作用を弱めるブリーバラセタムの能力についても評価した。本試験は、異なるヒトドナー3 例から得られた肝細胞を用いて実施した。

ヒト肝細胞をブリーバラセタム（最高 10 µmol/L まで）で処理しても、検討したすべての転写産物（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、EPHX1、RXR、AhR、CAR、PXR、GR、HNF-α）の mRNA の発現量は、ほとんど又は全く変化しなかった。ブリーバラセタムは、フェニトインの誘導作用に干渉しなかった。

7.7 ヒト肝ミクロソームエポキシドヒドロラーゼの潜在的 *in vitro* 阻害剤としてのブリーバラセタムの評価

（M2.6.5.15-7、試験番号 PSM1033）

ミクロソームエポキシドヒドロラーゼ（mEH）をブリーバラセタムが阻害する可能性を、HLM 及びマーカー基質としてスチレンオキシド（SO）を用いて *in vitro* で評価した。ブリーバラセタムの特定の代謝物（ucb 42145、ucb 47074 及び ucb-100406-1）も評価した。

ブリーバラセタムは mEH を阻害し、IC_{50} 値は 92 µmol/L であることが分かった。ブリーバラセタムの mEH 阻害作用は代謝に依存せず、試験した代謝物は意義のある阻害作用を示さなかった。

7.8 ヒト肝細胞のエポキシドヒドロキシラーゼに対する潜在的阻害剤としてのブリーバラセタムの評価

（M2.6.5.15-8、試験番号 NCD2328）

より適したマーカー基質であるカルバマゼピンエポキシドを用い、試験系としてヒト肝細胞と HLM とを比較する追加的エポキシドヒドロラーゼ試験を実施した。ブリーバラセタムと共に、血流中の代謝物 ucb-100406-1 についても阻害活性を評価した。

ブリーバラセタムによる mEH の直接阻害は、ミクロソーム（IC_{50} = 108 µmol/L）及び肝細胞（IC_{50} = 8.2 µmol/L）のいずれでも確認された。代謝物 ucb-100406-1 は、意義のある阻害作用を示さなかった。

7.9　ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、BSEP 及び P-gp に対する潜在的 *in vitro* 阻害剤としてのブリーバラセタム及びその代謝物の評価（M2.6.5.15-9、試験番号 NCD2207）

溶質キャリア（SLC）ファミリートランスポーターである OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 のマーカー基質の輸送、あるいは ABC トランスポーターである BCRP、P-gp 又は BSEP による輸送に対する、ブリーバラセタム（200 µmol/L）及びその代謝物 ucb 42145（10 µmol/L）、ucb-100406-1（10 µmol/L）及び ucb-107092-1（2 µmol/L）の輸送阻害能を試験した。試験した濃度は、100 mg の 1 日 2 回の反復投与による総ヒト血漿中 C_{max} の少なくとも 10 倍相当とした。

条件を問わず、わずかな阻害作用しか認められなかった（40%未満の阻害）。

7.10　MDR1、MRP1 又は MRP2 の潜在的 *in vitro* 基質としてのブリーバラセタムの評価（M2.6.5.15-10、試験番号 NCD2061）

MDR1（P-gp）を発現した Lilly Laboratories Cell Porcine Kidney cell line 1（LLC-PK1）細胞でも、MRP1 及び MRP2 を発現した膜小胞でも、ブリーバラセタムの能動輸送は示されなかった。従来の濃度勾配条件及び濃度平衡条件のいずれでも、意義のある P-gp 基質活性がないことが示された（Luna-Tortós et al, 2008）。また、試験した最高濃度である 100 µmol/L まで、P-gp を介するジゴキシンの輸送に対するブリーバラセタムの阻害作用はみられなかった。

7.11　ブリーバラセタムの水酸化による ucb-100406-1 生成に対する潜在的 *in vitro* 阻害剤としての様々な抗てんかん薬の評価（M2.6.5.15-11、試験番号 PSM1175）

ブリーバラセタムの水酸化による ucb-100406-1 生成を特定の抗てんかん薬（AED）が阻害する可能性を HLM で検討した。AED は、推奨臨床用量で投与されたときの血漿中 C_{max} に近い最終濃度で試験した。フェルバメート及びフェニトインは弱い直接阻害剤であると考えられた（最大で約 30%の阻害）。カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリギン、ゾニサミド及びフェノバルビタールでは、阻害作用が認められなかった。

7.12　ブリーバラセタム及び ucb 42145 の水酸化に対する潜在的 *in vitro* 阻害剤としてのゲムフィブロジルの評価（M2.6.5.15-12、試験番号 NCD2050）

臨床データを説明し、関与する CYP アイソフォームをさらに探索するため、HLM 及び肝細胞における *in vitro* でのブリーバラセタム及び ucb 42145 の水酸化に対するゲムフィブロジル（CYP2C9 の直接阻害剤、CYP2C8 の時間依存的阻害剤）の阻害能を検討した。ゲムフィブロジル及びその *O*-グルクロニドを用いて試験した。

HLM 及び肝細胞においてゲムフィブロジルは、ブリーバラセタムの水酸化の弱い直接阻害剤として作用し（混合阻害）、K_i の範囲は 153～2982 µmol/L であった。時間依存的阻害は認められず、ゲムフィブロジル-*O*-グルクロニドは水酸化に有意な影響を及ぼさなかった。全体として、これらのデータから、ブリーバラセタムの水酸化による ucb-100406-1 の生成を媒介するのは主に CYP2C8

ではなく、ゲムフィブロジルに感受性のある他の CYP アイソフォーム（CYP2C9 等）が関与していることが示された。

ゲムフィブロジルは、条件を問わず ucb 42145 の水酸化による ucb107092-1 生成を K_i 値 12 µmol/L で阻害する強力な直接阻害剤であることが分かった。時間依存的阻害作用及びゲムフィブロジル-*O*-グルクロニドによる阻害がなかったことから、CYP2C8 の関与は否定された。データ全体から、主に CYP2C9 が反応を媒介した以前の表現型決定試験の知見が裏付けられた。

7.13 ヒトチトクローム P450 酵素及びヒト薬物トランスポーターの潜在的 *in vitro* 阻害剤としての最終濃度 650～1000 µmol/L のブリーバラセタムの評価

（M2.6.5.15-14、試験番号 NCD2622； M2.6.5.15-13、NCD2616；M2.6.5.15-15、quantitative-prediction-2015；M2.6.5.15-16、 quantitative-prediction-2017）

その後の *in vitro* 試験（NCD2622）では、プールされたヒト肝ミクロソーム中で CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 をブリーバラセタムが阻害する可能性（直接阻害及び作用機序に基づく阻害）を評価した。必要濃度とされる 650 µmol/L（ヒトにおいて 100 mg の 1 日 2 回投与後の遊離型 C_{max} の 50 倍に相当）までブリーバラセタムを試験した。

ブリーバラセタムは、*in vitro* で CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6 及び 3A4 を直接阻害しなかった。ブリーバラセタムは、CYP2C19 を K_i＝314 µmol/L で阻害した（競合阻害）。CYP アイソフォームのいずれについても、意義のある作用機序に基づく阻害は認められなかった。Simcyp™ を用いた PBPK モデリングを用いて、ブリーバラセタム 100 mg の 1 日 2 回投与と CYP2C19 基質であるオメプラゾールとを併用した場合に *in vivo* で起こる可能性のある相互作用を評価した（quantitative-prediction-2015）。ブリーバラセタムは、オメプラゾールの AUC を 4～19%増加させると予測された。

その後の PBPK モデリングでは、N01172 試験の臨床データを使用した結果、ブリーバラセタム 200 mg の 1 日 2 回投与（最高推奨用量の 2 倍）の併用により、フェニトインの曝露量がやや増加した（約+20%）。この影響は、CYP2C19 を介するフェニトインの消失経路に対するブリーバラセタムの阻害作用に由来することが分かった。これらの臨床データをこの Simcyp™ PBPK モデルで再現し、それを用いてブリーバラセタムの最高推奨用量である 100 mg の 1 日 2 回投与と併用した場合の相互作用を予測した。これらの条件下では、フェニトイン曝露量の増加量の平均値は有意ではないと予測された（11～14%の増加、M2.6.5.1.15、quantitative-prediction-2017）。

その後の別の *in vitro* 試験（NCD2616）では、排出トランスポーターであるヒトの MDR1、BCRP、BSEP、MRP2、MATE1 及び MATE2-K、並びに取り込みトランスポーターであるヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 に対する、ブリーバラセタム（最高濃度 650～1000 µmol/L）による阻害の可能性が評価された。ブリーバラセタムは、OAT3 及び OCT2 トランスポーターを用量依存的に阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 541 及び 740 µmol/L であった。ブリーバラセタムは、濃度 650 µmol/L で、BCRP、MDR1、BSEP、MRP2、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 トランスポーターを有意に阻害せず、MATE-1（28%）及び OCT1（30%）を中程度に阻害したのみであった。Simcyp™ を用いた PBPK モデリング（quantitative-prediction-2015）では、一部が OCT2 を介して消失する化合物メトホルミンの曝露量に対するブリーバラセタム 100 mg の 1 日 2 回投与の影響が、無視できる程度（+1～+11%）であると予測された。

8. その他の薬物動態試験

8.1 イヌ肝細胞におけるブリーバラセタム及び ucb-101747-1 のプロトポルフィリン蓄積誘導能

（M2.6.5.16-1、試験番号 NCD2159）

様々な動物種の肝細胞を、ポルフィリン原性の薬剤及びブリーバラセタムと共にインキュベートし、この *in vitro* 試験法によりイヌの毒性試験で認められた *in vivo* 所見を再現できるかどうか検討した。本試験法は陽性対照には反応したが、イヌ肝細胞をブリーバラセタム及びそのアナログ化合物である ucb-101747-1 とインキュベートしても、プロトポルフィリン IX の有意な増加は認められなかった。

8.2 投与を受けた Muta™ マウスの組織におけるブリーバラセタムによる lacZ 遺伝子変異の誘発（トキシコキネティクスブリッジング評価の報告を含む）

（M2.6.5.16-2、試験番号 NCD1965）

雄の Muta™ マウスに 1 日量 0、675 及び 1350 mg/kg/日（2 回に分けて、6 時間間隔）で 28 日間ブリーバラセタムを（強制）経口投与した後、その TK プロファイルを検討した。誤って Day 28 の 1 日 2 回の 2 回目の投与後に血液試料を採取した。よって、ブリーバラセタム及び 3 種類の代謝物の曝露量は、6～24 時間後の曲線下面積（$AUC_{6\text{-}24h}$）の値に基づいており、$AUC_{0\text{-}24h}$ よりも小さい値となった。

マウスは、ブリーバラセタムの最終投与から少なくとも 24 時間、ブリーバラセタム及びその 3 種類の代謝物に曝露していた。血漿中 t_{max} は投与後 1.5 時間以内であった。ブリーバラセタムの C_{max} は 168 µg/mL、$AUC_{6\text{-}24h}$ は 538 µg·h/mL であった。ucb 42145、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の曝露量は、最大でブリーバラセタム曝露量のそれぞれ 5.5%、37.8%及び 0.6%であった。

また、TK ブリッジング評価報告では、Muta™ マウスで認められた曝露量を、CD-1 マウスを用いた過去 3 回のマウス反復経口投与毒性試験で測定された曝露量と比較した。これらの試験の詳細及び AUC 値の比較を表 8-1 に示す。

Muta™ マウス試験で実際に認められたブリーバラセタムの曝露量は、1 日の総投与量の一部でしかなかったが（$AUC_{6\text{-}24h}$：538 µg·h/mL）、がん原性試験の最高用量（700 mg/kg/日）で認められた曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$：252 µg·h/mL）の 2 倍であることから、この TK 評価により、本遺伝毒性試験で使用された Muta™ マウス系統が試験期間全体にわたりブリーバラセタムに十分曝露したことを検証できたと考えられた。

表 8-1　マウスにおける反復経口投与後のブリーバラセタムの血漿トキシコキネティクスパラメータ

試験番号 （系統、期間）	投与計画	用量 (mg/kg/日)	AUC 値 (μg·h/mL)		
			$AUC_{0\text{-}24h}$	$AUC_{0\text{-}6h}$	$AUC_{6\text{-}24h}$
M2.6.7.10、PSM1171[a] (CD-1 マウス、2 週間)	毎日強制経口 1 日 2 回、10 時間間隔	675	468	164 (35.1%)	304 (64.9%)
M2.6.7.10、PSM1256 (CD-1 マウス、13 週間)	毎日混餌+強制経口 1 日 2 回、6 時間間隔	700 (強制経口) 300 (混餌)	651	248 (38.1%)	403 (61.9%)
M2.6.7.10、NCD1304 (CD-1 マウス、2 年間)	毎日混餌+強制経口 1 日 2 回、6 時間間隔	400 (強制経口) 300 (混餌)	252	96.5 (38.4%)	155 (61.6%)
M2.6.5.16、NCD1965 (Muta™マウス、28 日間)	毎日強制経口 1 日 2 回、6 時間間隔	675	NC	NC	538

[a]外挿 AUC 値。NC=算出せず。

未変化体に対する代謝物の曝露量の割合は、ucb 42145、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 がそれぞれ約 3～6%、約 120～290%及び約 1～3%であった。ucb 42145 に対する用量及び時間の影響は、ブリーバラセタムに対するそれらの影響と同等であった。ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の曝露量は、用量の増加にほぼ比例して増加した。

8.3　SD ラットにおけるブリーバラセタムの依存性試験におけるトキシコキネティクス：クロルジアゼポキシド及びブリーバラセタムを 30 日間長期投与したラットの離脱症状

（M2.6.7.17、試験番号 NCD1785）

雄の SD ラットにブリーバラセタムを 1 日量 0、230 及び 450 mg/kg で 30 日間経口投与（混餌投与と 1 日 2 回、10 時間間隔の強制経口投与の併用）し、TK プロファイルを検討した。混餌投与による投与量は 0 及び 100 mg/kg/日であり、強制経口投与による投与量は 130 及び 350 mg/kg/日であった。TK の結果を表 8-2 に示す。

血漿中 t_{max} は、毎日の 1 日 2 回の強制経口投与後、概ね 1 時間であった。ブリーバラセタム及び代謝物の曝露量は用量に比例して増加した。代謝物 ucb-100406-1、ucb 42145 及び ucb-107092-1 の $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれブリーバラセタムの曝露量の約 85%、2%及び 1.5%に相当した。

表 8-2　ラットでのブリーバラセタムの反復経口（強制経口及び混餌）投与後の Day 30 での血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg/日)	ブリーバラセタム		ucb 42145		ucb-100406-1		ucb-107092-1	
	C_{max}[c]	AUC[d]	C_{max}[c]	AUC[d]	C_{max}[c]	AUC[d]	C_{max}[c]	AUC[d]
230 (100[a]+130[b])	23.5	138	0.439	2.68	14.0	114	0.214	2.02
450 (100[a]+350[b])	39.4	272	0.850	6.06	26.4	249	0.334	3.92

[a]混餌。[b]強制経口、1 日 2 回、10 時間間隔。[c] μg/mL。[d] $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)。

8.4　雄の SD ラットを用いたブリーバラセタムの薬物弁別試験におけるトキシコキネティクス：クロルジアゼポキシドによるトレーニング刺激への般化の可能性

（M2.6.7.17、試験番号 NCD1784）

雄の SD ラットにブリーバラセタム 1、10、32、100、180 及び 320 mg/kg を単回腹腔内投与し、その TK プロファイルを検討した。血漿中 TK の結果を表 8-3 に示す。

ラットは、すべての用量でブリーバラセタム及び 1 種類の代謝物 ucb-100406-1 に継続的に曝露した。用量 32～320 mg/kg では、ラットは他の 2 種類の代謝物 ucb 42145 及び ucb-107092-1 にも継続的に曝露した。最低用量の 1 mg/kg では、一部のラットでのみ ucb-107092-1 が測定可能であり、ucb 42145 への曝露は投与 3 時間後には認められなかった。用量 10 mg/kg では、ラットは継続的に ucb 42145 に曝露したが、投与 6 時間後には ucb-107092-1 に曝露していなかった。単回腹腔内投与後、0.75 時間以内にブリーバラセタムが最高血漿中濃度に達した。

表 8-3　ラットにおける単回腹腔内投与後のブリーバラセタム及び代謝物の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg)	ブリーバラセタム		ucb 42145		ucb-100406-1		ucb-107092-1	
	C_{max}[a]	AUC[b]	C_{max}[a]	AUC[b]	C_{max}[a]	AUC[b]	C_{max}[a]	AUC[b]
1	0.932	2.95	0.0114	NC	0.168	0.700	NC	NC
10	11.3	28.1	0.161	0.444	1.92	6.87	0.0126	*0.2*
32	35.4	76.6	0.440	1.30	5.58	20.0	0.0367	0.3
100	118	341	1.69	6.14	12.8	69.3	0.0694	0.2
180	154	499	3.82	13.5	20.5	130	0.134	*0.3*
320	322	1598	17.9	*122*	47.0	425	0.807	*0.5*

[a] μg/mL。[b] $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)。NC=算出せず。イタリック体の値は参考情報としてのみ記載。

ブリーバラセタム及び ucb 42145 の C_{max} 及び AUC は、180 mg/kg まで用量に比例して増加した。ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の曝露量は、180 mg/kg まで C_{max} が用量比を下回る増加を示し、AUC が用量に比例する増加を示した。最高用量の 320 mg/kg では、ブリーバラセタム及び ucb-100406-1 の AUC は予想の約 2 倍、ucb 42145 及び ucb-107092-1 の AUC はそれぞれ予想の約 8 倍及び約 4 倍であった。

代謝物 ucb 42145、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の曝露量は、それぞれブリーバラセタムの曝露量の約 2%、約 25%及び 1%未満に相当した。

8.5　マーモセットにおけるブリーバラセタムの薬物動態
（M2.6.5.16-3、試験番号 PSM0856）

雄のマーモセットにブリーバラセタム 3 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態を評価した。血漿及び尿の試料を採取し、未変化体を分析した。

ブリーバラセタムは速やかに吸収され、投与後 15 分で最高血漿中濃度の 4.33±0.02 μg/mL に達した。その後、血漿中濃度は単相性の減少を示し、半減期は 2.7 時間であった。投与量の 2%未満が、0～24 時間後の尿中から未変化体として回収された。

8.6　Wistar ラットにおける単回経口及び静脈内投与後の ucb-107092-1 の薬物動態
（M2.6.5.16-4、試験番号 NCD1327）

雌雄 Han Wistar ラットに ucb-107092-1 の 20 mg/kg を単回静脈内投与並びに 20、100 及び 300 mg/kg を単回経口投与して PK を検討した。血漿中 PK パラメータを表 8-4 に示す。

100 mg/kg を経口投与したところ、血漿中 t_{max} は投与 2 時間後であった。その後、血漿中の濃度は緩やかに低下し、終末相消失半減期（$t_{1/2\,z}$）は約 8 時間であった。ucb-107092-1 の AUC は、雄で

20 µg·h/mL、雌で 22 µg·h/mL であった。経口バイオアベイラビリティは約 23%で、有意な性差は認められなかった。

静脈内投与後、血漿中濃度は投与 4 時間後までは急速に低下し、その後投与 24 時間後までは緩やかに低下した。ucb-107092-1 の曝露量は、雌雄間で同等であった。$t_{1/2\,z}$は約 8 時間であり、緩やかな（再）吸収相と関連している可能性がある。そのため、平均分布相半減期［最後から 2 番目の相（z-1 相）の消失半減期（$t_{1/2\,z\text{-}1}$）］は短く（0.5 時間）、［最後から 2 番目の相（z-1 相）の分布容積（$V_{z\text{-}1}$）］（0.77 L/kg）は体内総水分量（0.67 L/kg）に近い値であった。平均腎クリアランスは約 0.87 L/h/kg で、糸球体濾過率（0.31 L/h/kg）よりも高かったことから、能動的尿細管分泌が示唆された。腎クリアランスは全身クリアランスの約 80%を占め、ucb-107092-1 の主要な消失経路が腎経路であることを示している。

20 mg/kg の静脈内投与後 0～48 時間の尿中排泄量は投与量の約 80%相当であった。20、100 及び 300 mg/kg の単回経口投与後、平均累積尿中排泄率はそれぞれ投与量の約 25、16 及び 14%であった。

表 8-4　ラットを用いた ucb-107092-1 の単回静脈内投与又は経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	iv			po		
	雄	雌	雄&雌	雄	雌	雄&雌
用量(mg/kg)	20	20	20	100	100	100
C_0 (µg/mL)	77.3	64.9	71.3	-	-	-
C_{max} (µg/mL)	-	-	-	3.74	4.83	4.29
t_{max} (h)	-	-	-	2	2	2
λ_z (L/h)	0.0853	0.0937	0.0905	0.095	0.0835	0.0878
$\lambda_{z\text{-}1}$ (L/h)	1.4734	1.4182	1.4543	-	-	-
$t_{1/2z}$ (h)	8.13	7.39	7.66	7.30	8.30	7.90
$t_{1/2z\text{-}1}$ (h)	0.470	0.489	0.477	-	-	-
AUC (µg·h/mL)	20.5	15.9	18.2	19.5	22.0	20.7
CL (L/h/kg)	0.978	1.254	1.098	-	-	-
CL_R (L/h/kg)	0.762	1.02	0.87	0.744	0.768	0.762
CL_{NR} (L/h/kg)	0.214	0.238	0.227	-	-	-
V_z (L/kg)	11.4	13.4	12.1	-	-	-
$V_{z\text{-}1}$ (L/kg)	0.671	0.902	0.766	-	-	-
F (%)	-	-	-	19.1	27.6	22.7

8.7　Wistar ラットを用いた ucb-107092-1 の 14 日間持続静脈内投与毒性試験 におけるトキシコキネティクス

（M2.6.7.17、試験番号 NCD1781）

雌雄 Wistar ラットに ucb-107092-1 の 1 日量 0、500、2000 及び 10,000 mg/kg/日を 14 日間持続静脈内投与した後、TK を検討した。血漿中 TK の結果を表 8-5 に示す。定常状態での血漿中濃度は、比較的一定で推移した。ucb-107092-1 の曝露量はほぼ用量に比例し、最高用量（10,000 mg/kg/日）で雄の曝露量が雌よりも約 35%高かったこと以外に性差はなかった。

表 8-5　ラットにおける ucb-107092-1 の 14 日間持続静脈内投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg/日)	性別	$C_{av,SS}$[a] (μg/mL)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)
500	雄	13.9	334
	雌	15.4	370
2000	雄	48.9	1173
	雌	45.2	1084
10,000	雄	425	10191
	雌	315	7554

[a] $C_{av,\ ss}$ =定常状態での平均濃度。

8.8　Wistar ラットを用いた ucb-107092-1 の 13 週間持続静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクス

（M2.6.7.17、試験番号 NCD1982）

雌雄 Wistar ラットに ucb-107092-1 の 1 日量 0、500、1000 及び 2000 mg/kg/日を 13 週間持続静脈内投与した後、TK を検討した。血漿中 TK の結果を表 8-6 に示す。Day 1 及び Day 82/83 では、ucb-107092-1 の曝露量は、ほぼ用量に比例して増加した。Day 1 及び Day 82/83 の曝露量は概ね同程度であったが、2000 mg/kg/日の投与を受けた雌では Day 82 でやや高かった（1.3 倍）。投与期間終了時の ucb-107092-1 の曝露量は、雌の方が雄よりも最大で 1.5 倍高かった。一部の対照血漿試料では、ucb-107092-1 が測定可能であった（0.002 μg/mL 超：500 mg/kg/日群での平均濃度の 0.4%以下）。対照試料で認められたこのような低濃度での検出は、*ex vivo* での汚染による可能性が高い。これは、試験結果に影響を与えないと判断された。

表 8-6　ラットにおける ucb-107092-1 の 13 週間持続静脈内投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg/日)	性別	Day 1		Day 82/83	
		C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)	$C_{av,\ SS}$[a] (μg/mL)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)
500	雄	12.3	241	11.2	268
	雌	17.3	382	12.1	289
1000	雄	28.0	547	25.2	605
	雌	32.1	701	32.3	775
2000	雄	62.9	1204	50.8	1220
	雌	68.2	1389	75.7	1818

[a] $C_{av,\ ss}=AUC_{0-24h}/24$。

8.9　SD ラットを用いた ucb-107092-1 の持続静脈内投与による胚・胎児発生毒性試験におけるトキシコキネティクス

（M2.6.7.17、試験番号 NCD1975）

適切な時期に交配させた雌の SD ラットに、妊娠 6 日目から 17 日目まで ucb-107092-1 の用量 0、200、500 及び 1000 mg/kg/日を持続静脈内投与した後、TK を検討した。血漿中 TK の結果を表 8-7 に示す。妊娠 6 日目、投与群で測定された血漿中濃度の一部が、投与開始から 0.5 時間、1 時間及び 2 時間後の時点で定量下限（LLOQ）未満又は予想値よりも低かった。投与開始時に注入カテーテルのデッドボリューム（約 0.7 mL）を考慮していなかったことが判明した。しかし、投与開始の 4 時間後から投与を受けたすべてのラットで概ね曝露が認められた。妊娠 17 日目に、妊娠ラットでは継続的に ucb-107092-1 の濃度が測定可能であり、ucb-107092-1 への曝露量は用量に比例していた。ucb-107092-1 は対照群の血漿試料で定量可能であった（200 mg/kg/日群の平均濃度の 1.6%以

下）。対照試料で認められた低濃度での検出は、*ex vivo* での汚染による可能性が高い。これは、試験結果に影響を与えないと判断された。

表 8-7　妊娠雌ラットにおける ucb-107092-1 の単回及び持続静脈内投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量(mg/kg/日)	妊娠 6 日目		妊娠 17 日目	
	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)	$C_{av,\ ss}$[a] (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)
200	4.46	89.6	5.71	137
500	12.4	252	17.8	426
1000	28.6	565	33.8	810

[a] $C_{av,\ ss}=AUC_{0\text{-}24h}/24$.

8.10　ラットを用いた ucb 34713 の 13 週間（強制）経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス

（M2.6.7.17、試験番号 NCD1754）

本試験の目的は、ucb 34713（ブリーバラセタムのジアステレオマー：ブリーバラセタムロット中に不純物として存在）の安全性を確認することであった。ucb 34713 を 0、10、40、200 mg/kg/日（2 回に等分し、10 時間間隔）で 0.9%NaCl 溶液（0.01 mol/L の HCl で pH 5.5 に調整）に溶解して少なくとも 13 週間連続で毎日（強制）経口投与した（Wister Han ラット、6 例/性/投与群）。TK パラメータを表 8-8 に示す。Day 1 の雄を除き、ラットでは毎日の 1 回目の投与の 24 時間後まで ucb 34713 への曝露が認められた。最高血漿中濃度は、すべての用量で各投与の 1 時間後に達成され、毎日の 2 回目の投与後の方が高くなった。ucb 34713 の吸収量及び曝露量は、性別、用量及び時間に依存した。雌の曝露量は雄よりも高く（最大で約 2 倍）、概ね投与量の増加とともに用量比を下回る増加を示した。

表 8-8　ラットにおける ucb 34713 の 13 週間反復経口（強制）投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg/日)	性別	Day 1		Day 91 (Week 13)	
		C_{max}[a] (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)	C_{max}[a] (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)
10	雄	3.52	20.2[b]	3.23	22.5
	雌	4.73	35.2	4.75	35.3
40	雄	11.5	78.3	10.1	68.3
	雌	18.3	152	16.3	121
200[b]	雄	48.8	489	34.0	233
	雌	77.3	869	54.9	406

[a] C_{max} は 1 日 2 回投与の 2 回目のもの。[b] 最後に濃度が定量可能であったのは投与の 14.5 時間後であった。

9.　考察及び結論

ブリーバラセタムは透過性の高い化合物であり、様々な動物種で迅速かつ制限なく吸収されることがわかった。血漿中濃度は経口投与後 1 時間以内に最高値に達し、げっ歯類及びイヌでの経口バイオアベイラビリティは 100%以上であり、完全な吸収及び低い初回通過効果を示した。これらの動物種は、低い総血漿クリアランス値も特徴とした。予想された通り、食物との同時投与はブリーバラセタムの曝露量にあまり影響を与えなかった（げっ歯類のデータ；ヒト被験者でも確認済み）。カニクイザルでは、初回通過効果が大きく、総血漿クリアランスが高く、経口バイオアベイラビリティが低い（10%未満）対照的なデータが得られた。

血漿中濃度は用量とともに増加し、毒性試験ではヒトでの曝露量の何倍もの曝露量が達成された。曝露量の性差は、げっ歯類でいくらかみられたが（雌ラットでの高い曝露量、雄マウスでの高い曝露量）、非げっ歯類ではみられなかった。動物種では血漿中半減期が短いため、ほとんどの毒性試験では投与計画を調整して、1 日中曝露が持続するようにした（すなわち、1 日複数回投与し、場合により混餌投与を併用した）。（カニクイザルとは異なり）げっ歯類及びイヌでの反復投与では、代謝酵素の自己誘導の結果、曝露量が減少した。

性別、用量、投与期間又は投与経路を問わず、様々な動物種で未変化体が血流中の主要なブリーバラセタム関連物質であった。例外はカニクイザルであったが、その理由は、本動物種での高度な代謝であった。ブリーバラセタムは、その物理化学的特性及び分布容積と整合し、脳及び胎盤等の組織に速やかに分布した。げっ歯類を用いた薬物動態/薬力学試験では、脳中濃度は経口投与後 15 分でピークに達し、薬理作用と平衡し、時間的な遅延及びヒステリシスはなかった。主な血流中の代謝物に薬理活性がないことを考慮すると、これらの知見は、未変化体が直接作用することを示した。マウス及びラットでは、脳/血漿中濃度比は非常に迅速に平衡に達し、1 に近く、高い膜透過性及び（P 糖たん白等による）能動輸送の欠如を示した細胞アッセイの結果とよく整合していた。

[^{14}C]-ブリーバラセタムの分布試験では、臨床的に問題となる組織中への保持又は蓄積は認められなかった。ラットでは、包皮腺及び陰核腺で高い放射能濃度が持続した。この知見は可逆的であり、ラットに特異的で（すなわち、マウスではみられず）、未変化体と関連し、共有結合を含まないことが実証された。このラットに特異的な現象は、（毒性試験［TA0661］を含めて）いかなる病理組織学的変化も伴わなかった。最後に、ヒトにはラットの包皮腺及び陰核腺に対応する器官がないことからも、上記の知見に臨床的意義がないことがさらに裏付けられる。これらの腺に対するブリーバラセタムの親和性には、これら組織の高い α2u-グロブリン含有量（Murty et al, 1987）及びブリーバラセタムのこのたん白質に対する親和性が関係しているという暫定的な根拠を示すことが可能である。

血漿たん白結合率は様々な動物種で低く、12～27%であった。

ブリーバラセタムは、主に代謝クリアランスにより消失し、投与量のごく一部が未変化体として排泄されることが分かった（10%未満、ほとんどが尿中に排泄）。動物種を問わず、主な経路は、プロピル側鎖の水酸化（ucb-100406-1 の生成）、アセトアミド部分の加水分解（ucb 42145 の生成）、及びその両方（ucb-107092-1 の生成）であった。それらの代謝経路に関わる酵素の表現型はすべて決定されている（それぞれ CYP2C19、アミダーゼ E.C.3.5.1.4 及び CYP2C9）。なお、予備的 *in vitro* 試験では、ucb-100406-1 の生成に関与する主要なアイソフォームとして CYP2C8 を誤って特定したため、専用の臨床相互作用試験を実施することになった。この予備的 *in vitro* 試験のデータは主に、後に非選択的であることが証明された CYP 阻害剤（Nicolas et al, 2012）ケルセチンを用いた化学的阻害試験に基づいていた。

構造既知の代謝物は、いずれも警告構造を含まない。しかし、ブチルアミド側鎖の酸化と他の誘因とが組み合わさり、イヌで認められた肝ポルフィリン症に関与しているのではないかとの仮説が立てられている（Nicolas et al, 2014）。ucb-102993-1（ブチルアミド側鎖の水酸化による代謝物）は、イヌでは血流中の主要な代謝物（血漿中総ブリーバラセタム関連物質の 10%超）であり、なおかつ排泄物中の主要な代謝物（TK 試験投与量の 12～20%）であるが、他の動物種ではそうではない。ucb-102993-1 の生体内活性化により、ポルフィリン原性の薬剤と関連する構造を持ち、CYP アルキル化作用のある最終産物が生成される可能性がある。驚くべきことではないが、ブリーバラセタムはイヌへの単回静脈内投与後、非線形薬物動態を示したが、他の動物種では示さなかった。このような非線形の薬物動態は、ニコランジル（Bachert et al, 1994）、ボリコナゾール（Roffey et al,

2003）及びテリスロマイシン（Vieira et al, 2012）等、自己阻害作用を示す（すなわち、代謝物が未変化体の消失を阻害する）化合物で報告されている。重要なことに、ヒト血漿、ヒト尿又はヒト *in vitro* インキュベート液から ucb-102993-1 は検出されなかった。同様にブリーバラセタムは、ヒトへの静脈内投与後、単指数関数的な減少を示した。

ヒトで 10%の閾値を超える代謝物（すなわち、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1）については、毒性試験で安全性担保した。ucb-107092-1 については、毒性試験の動物種におけるよりもヒトの腎機能障害患者で多く生成される傾向がある代謝物であるため、別途独立した毒性試験を実施する必要があった。ヒトに特異的な代謝物は特定されなかった。キラル反転は検出されなかった。

投与量のほとんどは、尿中から代謝物として回収された。排泄率は、90%超であった。

広範な *in vitro* 試験の結果、ブリーバラセタムはヒト CYP アイソフォームに対して意義のある阻害又は誘導作用を持たないことが分かった。認められた作用はわずかで、臨床効果のある濃度の何倍もの濃度で得られた（例えば 200 µmol/L：100 mg の 1 日 2 回投与時の C_{max} の 10 倍超）。ブリーバラセタムの *in vitro* での CYP を介した水酸化は、古典的 AED の影響を受けないことが分かった。ブリーバラセタムは、*in vitro* で中等度のエポキシドヒドロラーゼ阻害作用を示し（IC_{50} は試験系に応じて 8～108 µmol/L）、認められた臨床所見と整合した（試験番号 N01081）。

ブリーバラセタムは、トランスポーターP-gp、MRP の各分子種、OAT の各分子種、OATP1B の各分子種、OCT の各分子種、MATE の各分子種、BCRP 及び BSEP のいずれに対しても、*in vitro* で臨床的に意義のある阻害作用を示さなかった。ブリーバラセタムは、P-gp、MRP1、MRP2 及び BCRP に対して基質活性を示さなかった。ヒト被験者における腎クリアランスは、糸球体濾過率及び総血漿クリアランスの両方に占める割合が小さい（それぞれ 4%及び 5～15%）。よって、能動的腎分泌の可能性が低いため、ブリーバラセタムは OAT の各分子種及び OCT2 基質アッセイの対象とならない。同様に、前臨床試験でのブリーバラセタムの胆道クリアランスはわずかであり、これはヒト被験者の投与量のうち糞中から回収された割合が低い（0.7%）ことと整合する。分布試験での肝/血漿濃度比が低いことと合わせて、これらの知見は、能動的肝輸送がないことを示している。よって、OATP1B1 及び OATP1B3 トランスポーターに対するブリーバラセタムの基質活性は評価しなかった。

ブリーバラセタムの代謝物はいずれも 25%の閾値を超えなかったため、限られた *in vitro* 相互作用アッセイのみで評価され、特筆すべき知見はなかった。

10. 参考文献

Bachert EL, Zhaund-wu L, Zhao L, Chung SJ, Fung H-L. A modified product inhibition model describes the nonlinear pharmacokinetics of nicorandil in rats. Pharm Res. 1994;11:1190.

Luna-Tortós C, Fedrowitz M, Löscher W. Several major antiepileptic drugs are substrates for human P-glycoprotein. Neuropharmacology. 2008;55:1364. *(available upon request)*

Murty CV, Sarkar FH, Mancini MA, Roy AK. Sex-independent synthesis of alpha 2u-globulin and its messenger ribonucleic acid in the rat preputial gland: biochemical and immunocytochemical analyses. Endocrinology. 1987;121:1000. *(available upon request)*

Nicolas J-M, Chanteux H, Mancel V, Dubin G-M, Gerin B, Staelens L, et al. *N*-Alkylprotoporphyrin formation and hepatic porphyria in dogs after administration of a new antiepileptic drug candidate: mechanism and species specificity. Toxicol Sci. 2014.

Nicolas J-M, Chanteux H, Rosa M, Watanabe S, Stockis A. Effect of gemfibrozil on the metabolism of brivaracetam *in vitro* and in human subjects. Drug Metab Dis. 2012;40:1466. *(available upon request)*

Roffey SJ, Cole S, Comby P, Gibson D, Jezequel SG, Nedderman ANR, et al. The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog, and human. Drug Metab Dis. 2003;31:731-41.

Shah VP, Midha KK, Findley JWA, Hill HM, Hulse JD, McGilverey LJ et al. Bioanalytical Method Validation – A Revisit with a Decade of Progress. Pharm Res. 2000;17(12):1551-7. *(available upon request)*

Strolin-Benedetti M, Whomsley R, Nicolas J-M, Young C, Baltes E. Pharmacokinetics and metabolism of ^{14}C-levetiracetam, a new antiepileptic agent, in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:621-30.

Vieira M, Zhao P, Berglund EG, Reynolds KS, Zhang L, Lesko LJ, et al. Predicting drug interaction potential with a physiologically based pharmacokinetic model : A case study of telithromycin, a time-dependent CYP3A4 inhibitor. Clin Pharmacol Ther. 2012;91:700-8.

目次

1. 薬物動態：概要 2
2. 分析方法及びバリデーション 5
3. 薬物動態：単回投与後の吸収 26
4. 薬物動態：反復投与後の吸収 32
5. 薬物動態：臓器分布 33
6. 薬物動態：血漿たん白結合 52
7. 薬物動態：妊娠中又は授乳中の動物を用いた試験 53
8. 薬物動態：その他の分布試験 60
9. 薬物動態：*in vivo* 代謝 61
10. 薬物動態：*in vitro* 代謝 66
11. 薬物動態：可能な代謝経路 76
12. 薬物動態：薬剤代謝酵素の誘導/阻害 77
13. 薬物動態：排泄 78
14. 薬物動態：胆汁中への排泄 79
15. 薬物動態：薬物相互作用 80
16. 薬物動態：その他 102

薬物動態試験概要表

1.　薬物動態：概要

被験物質：ブリーバラセタム

試験の種類	試験系	投与方法	試験施設	試験番号	参照先
吸収					
透過	Caco-2 細胞	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD1663	4.2.2.2
聴原性発作動物における吸収	マウス	強制経口	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	TB0582	4.2.2.2
薬物動態	ラット	強制経口、静脈内	[redacted]（フランス、）	TA0748	4.2.2.2
薬物動態と食物との相互作用	ラット	強制経口	[redacted]（英国）	TA0717	4.2.2.2
薬物動態	イヌ	強制経口、静脈内	[redacted]（フランス）	TA0747	4.2.2.2
薬物動態	サル、ミニブタ	強制経口、静脈内	[redacted]（英国）	PSM1019	4.2.2.2
反復投与後の薬物動態（2 週間ラット毒性試験のトキシコキネティクス）	ラット	強制経口	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	TB0620	4.2.2.2
臓器分布					
薬物動態及び脳分布	マウス	強制経口	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD2319	4.2.2.3
[^{14}C]-ブリーバラセタム単回投与後の定量的全身オートラジオグラフィー	ラット	強制経口	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	TA0694	4.2.2.3
[^{14}C]-ブリーバラセタム単回投与後の ADME	マウス、ラット、ハムスター	強制経口	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	PSM0979	4.2.2.3
1 週間の[^{14}C]-ブリーバラセタム経口投与後の組織分布	ラット	強制経口、7 日間、1 日 2 回	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	PSM0983	4.2.2.3
[^{14}C]-ブリーバラセタム単回投与後の組織分布の機序試験	ラット、マウス	強制経口	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	PSM0803	4.2.2.3
血漿たん白結合					
たん白結合	マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、サル、ヒト	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	PSM0937	4.2.2.3
妊娠又は授乳中の動物を用いた試験					
妊娠ラットにおける[^{14}C]-ブリーバラセタム単回投与後の組織分布	ラット	強制経口	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	PSM0839	4.2.2.3
授乳中の雌ラットにおける[^{14}C]-ブリーバラセタム単回投与後の乳汁中への排泄	ラット	強制経口	[redacted]（英国）	PSM0894	4.2.2.5
***In vivo* 代謝**					
予備的 ADME	ラット	静脈内	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	TB0543	4.2.2.4

1. 薬物動態：概要

被験物質：ブリーバラセタム

試験の種類	試験系	投与方法	試験施設	試験番号	参照先
[^{14}C]-ブリーバラセタム単回投与後の排泄率及び保持率	ラット	強制経口、静脈内	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	TA0693 + Amendment 1	4.2.2.4
[^{14}C]-ブリーバラセタム単回投与後の予備的ADME	イヌ	静脈内	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	TB0544	4.2.2.4
[^{14}C]-ブリーバラセタム単回投与後の代謝	イヌ	強制経口、静脈内	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	TA0762	4.2.2.4
***In vitro* 代謝**					
様々な動物種における肝代謝	ラット、イヌ、サル、ミニブタ、ヒトの肝ミクロソームあるいは肝細胞	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	TA0686	4.2.2.4
様々な動物種における肝代謝	ラット、イヌ、ヒト、マウス、ウサギ、サルの肝ミクロソーム及び肝細胞	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD2195	4.2.2.4
関与するCYPアイソフォームの特定	ヒト肝ミクロソーム及びヒト組換え酵素	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD1998	4.2.2.4
関与するCYPアイソフォームの特定	ヒト肝ミクロソーム及びヒト組換え酵素	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	PSM0976	4.2.2.4
ブリーバラセタム加水分解の特性	ヒト組織ホモジネート ヒト肝ミクロソーム及びヒト組み換え酵素	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD1674	4.2.2.4
ブリーバラセタム加水分解に関与する酵素の特定	ヒト組換え酵素	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD2232	4.2.2.4
排泄					
[^{14}C]-ブリーバラセタム単回投与後の排泄	ラット	静脈内	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD1695	4.2.2.5
薬物相互作用					
CYPの *in vitro* 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]（米国）	TA0776	4.2.2.6
CYPの *in vitro* 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD1677 + Amendment 1	4.2.2.6
CYPの *in vitro* 阻害	ヒト組み換え酵素	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD1678	4.2.2.6
CYPの *in vitro* 誘導	ヒト肝細胞	*In vitro*	[redacted]（ドイツ）	PSM0815	4.2.2.6
CYPの *in vitro* 誘導	ヒト肝細胞	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD1710	4.2.2.6
フェニトインとの *in vitro* 相互作用	ヒト肝細胞	*In vitro*	[redacted]（米国）	NCD1902	4.2.2.6
エポキシドヒドロラーゼの *in vitro* 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	PSM1033	4.2.2.6

1. 薬物動態：概要

被験物質：ブリーバラセタム

試験の種類	試験系	投与方法	試験施設	試験番号	参照先
エポキシドヒドロラーゼの *in vitro* 阻害	ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD2328	4.2.2.6
薬物トランスポーターの *in vitro* 阻害	細胞に発現したトランスポーター	*In vitro*	[redacted]（米国）	NCD2207	4.2.2.6
ブリーバラセタムの *in vitro* 能動輸送	LLC-MK1 細胞及び膜小胞に発現したトランスポーター	*In vitro*	[redacted]（フランス、サングレゴワール）	NCD2061	4.2.2.6
既存の AED によるブリーバラセタム代謝の *in vitro* 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	PSM1175	4.2.2.6
ゲムフィブロジルとの *in vitro* 相互作用	ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD2050	4.2.2.6
薬物トランスポーターの *in vitro* 阻害	細胞に発現したトランスポーター	*In vitro*	[redacted]（ハンガリー）	NCD2616	4.2.2.6
CYP の *in vitro* 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD2622	4.2.2.6
PBPK モデリング	-	-	[redacted]（英国）	quantitative-prediction-2015	4.2.2.6
PBPK モデリング	-	-	UCB Biopharma Sprl（ベルギー）	quantitative-prediction-2017	4.2.2.6
その他					
イヌ肝ポルフィリン症を調査する *in vitro* 機序試験	肝細胞	*In vitro*	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD2159	4.2.2.7
Muta™ マウスの組織における本薬による lacZ 遺伝子変異の誘発試験におけるトキシコキネティクスブリッジング評価の報告	マウス	強制経口	[redacted]（英国）	NCD1965	4.2.2.7
マーモセットにおける予備的薬物動態	サル	強制経口	[redacted]（フランス）	PSM0856	4.2.2.7
ラットにおける ucb-107092-1 の薬物動態	ラット	強制経口、静脈内	UCB Pharma S.A.（ベルギー）	NCD1327	4.2.2.7

2. 分析方法及びバリデーション

被験物質：ブリーバラセタム

表 2-1 試験法の内容及び性能についての概要 TA0668rep

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム
IS	ucb 30412
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法/ LC-ESI/MS

	ブリーバラセタム
回帰の種類	線形
重み係数	なし
相関係数	r >0.99
定量範囲 (ng/mL)	50.0～2000
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤5.0
較正測定の試験内真度-誤差（%）	≤|4.4|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤5.0
較正測定の試験間真度-誤差（%）	≤|2.2|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤5.1
QC 試料測定の試験間真度-誤差（%）	≤|4.4|
希釈倍数	10、100 及び 1000 倍
バリデーション済みマトリックス	ヒト、イヌ、サル、ミニブタ、ウサギ、ラット及びマウスの血漿及び血清 ヘパリン加、クエン酸加、又は EDTA 加ヒト血漿 [a]
室温での血漿抽出物の安定性	72 時間
室温のマトリックス中での安定性	血漿中で 24 時間 ヘパリンリチウム加ラット全血中で 2 時間
-20°C のマトリックス中での安定性	血漿中で 91 日間
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数	3 サイクル
-20°C 及び+4°C での原液の安定性	31 日間
-20°C 及び+4°C での IS 常用標準溶液の安定性	31 日間

[a] 試験の試料採取にはヘパリンリチウムのみを使用した。LC-ESI/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化質量分析。

表 2-2　試験法の内容及び性能についての概要 Val-ucb 34714-plasma-saliva-v1.1

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム
IS	ucb 30412
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム
回帰の種類	線形
重み係数	なし
相関係数	r >0.99
定量範囲 (ng/mL)	50.0～2000
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	NA[a]
較正測定の試験内真度-相対誤差（%）	NA[a]
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	NA[a]
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	NA[a]
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	NA[a]
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	NA[a]
希釈倍数	NA
バリデーション済みマトリックス	クエン酸加ヒト血漿 併用薬を含むヘパリン加ヒト血漿[b] ヘパリン加イヌ血漿 ヒト唾液（ヒト血漿で 10 倍に希釈）
20°C での抽出物溶液の安定性	136 時間
室温のマトリックス中での安定性	クエン酸加ヒト血漿中で 5 日間
-20°C のマトリックス中での安定性	クエン酸加ヒト血漿中で 360 日間 ヒト唾液中で 201 日間

[a] 試験法の精度及び真度は、前回のバリデーション報告書 TA0668 で設定した。[b] カルバマゼピン、バルプロ酸 Na、ラモトリギン、レベチラセタム、ガバペンチンのいずれかとそれらの代謝産物を含むヘパリン加ヒト血漿の特異度を試験した。また、臨床試験で得られた血漿試料を用いて、ブリーバラセタムの測定における特異度を評価した。カルバマゼピン投与後に得られた血漿試料については、IS 測定における特異度も試験した。LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。NA=該当なし。

表 2-3　試験法の内容及び性能についての概要 CP065254rep

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム
IS	ucb 30542
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム
回帰の種類	線形
重み係数	$1/x^2$
決定係数	r^2 >0.98
定量範囲 (ng/mL)	10.0～10000
較正測定の試験内精度-ばらつき（%）	≤7
較正測定の試験内真度-誤差（%）	≤|11|
較正測定の試験間精度-ばらつき（%）	≤7
較正測定の試験間真度-誤差（%）	≤|11|
QC 試料測定の試験間精度-ばらつき（%）	≤6
QC 試料測定の試験間真度-誤差（%）	≤|8|
希釈倍数	10 倍
バリデーション済みマトリックス	ヘパリンリチウム加ヒト血漿
15°C での抽出物溶液の安定性	101 時間
室温のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 5 日間
-20°C のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 517 日間
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 6 サイクル
原液の安定性	-24°C で 395 日間、その後室温で 22 時間
IS 常用標準溶液の安定性	-24°C で 31 日間、その後室温で 24 時間
IS 常用標準溶液の安定性	5°C で 12 日間

LC-MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。

表 2-4　試験法の内容及び性能についての概要 CP065254repa1

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム
IS	ucb 30542
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム
回帰の種類	線形
重み係数	$1/x^2$
決定係数	r^2 >0.98
定量範囲 (ng/mL)	10.0～2000
QC 試料測定の試験内精度-ばらつき（%）	≤7
QC 試料測定の試験内真度-誤差（%）	≤|10|
較正測定の試験間精度-ばらつき（%）	NA
較正測定の試験間真度-誤差（%）	NA
QC 試料測定の試験間精度-ばらつき（%）	≤8
QC 試料測定の試験間真度-誤差（%）	≤|8|
希釈倍数	NA
バリデーション済みマトリックス	ヘパリンリチウム加ヒト血漿
5°C での抽出物溶液の安定性	121 時間

LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。NA=該当なし。

表 2-5　試験法の内容及び性能についての概要 ucb 34714-PRA-PRALABIN-125243-B rep val

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム
IS	ucb 34714,d6 (ucb-1013864-000)
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム
回帰の種類	線形
重み係数	1/x
決定係数	r^2 >0.98
定量範囲 (ng/mL)	2.00～2000
QC 試料測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤8.9
QC 試料測定の試験内真度-相対誤差（%）	≤|10.7|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤8.1
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|4.3|
希釈倍数	10 及び 100 倍
バリデーション済みマトリックス	ヘパリンリチウム加ヒト血漿
溶血血漿試料-相対誤差（%）	2.00 ng/mL で 3 回中 2 回≤|20%|
15°C での抽出物溶液の安定性	117 時間
室温のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 24 時間 全血中で 2 時間
0°C のマトリックス中での安定性	全血中で 2 時間
-20°C のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 77 日間
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 5 サイクル
原液の安定性（1.00 mg/mL 水溶液）	室温で 27 時間 -20°C で 6 日間

LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。

表 2-6　試験法の内容及び性能についての概要 4032041101rep

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム*
IS	ucb 30542
必要とされる試料容量	300µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム
回帰の種類	線形
重み係数	$1/x^2$
相関係数	r >0.99
定量範囲 (mg/L)	0.010～4.00
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	6.8
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|5.0|
QC 測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤7.6
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤12.1
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|8.3|
バリデーション済みマトリックス	ヘパリンリチウム加ヒト血漿
室温での抽出物溶液の安定性	3 日間
4°C での抽出物溶液の安定性	3 日間
室温のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 3 日間
50°C のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 120 時間
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 3 サイクル
選択性	ガバペンチン、チアガビン、トピラマート、プレガバリン、レベチラセタム、バルプロ酸、ゾニサミド、エトスクシミド、プリミドン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、カルバマゼピンエポキシド、ラモトリギン、フェニトイン、10-OH オクスカルバゼピンに対し判定基準内

*この試験方法では、ブリーバラセタム（ucb 34714）のほか、ガバペンチン、チアガビン、トピラマート、プレガバリン及びレベチラセタムの定量も可能である。LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。

表 2-7　試験法の内容及び性能についての概要 Val-ucb 34714-plasma-v1.0

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ucb-100406-1 ucb 42145
IS	ucb 30542
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ucb-100406-1	ucb 42145
回帰の種類	線形	線形
重み係数	$1/x^2$	$1/x^2$
相関係数	r >0.99	r >0.99
定量範囲 (ng/mL)	2.00～2000	2.00～2000
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤9.5	≤8.3
較正測定の試験内真度-相対誤差（%）	≤|7.6|	≤|7.1|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤3.6	≤3.5
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|5.5|	≤|4.4|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤5.4	≤7.6
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|6.1|	≤|6.4|
希釈倍数	2、5、10、20、50 及び 100 倍	2、5、10、20、50 及び 100 倍
バリデーション済みマトリックス	クエン酸加ヒト血漿 ラット、マウス、イヌ、ウサギ及びサルのヘパリン加血漿	クエン酸加ヒト血漿 ラット、マウス、イヌ、ウサギ及びサルのヘパリン加血漿
抽出物溶液の安定性	15°C で 114 時間、その後 4°C で 102 時間	15°C で 114 時間、その後 4°C で 102 時間
4°C での抽出物溶液の安定性	102 時間	102 時間
室温のマトリックス中での安定性	クエン酸加ヒト血漿中で 24 時間	クエン酸加ヒト血漿中で 24 時間
-20°C のマトリックス中での安定性	クエン酸加ヒト血漿中で 96 日間	クエン酸加ヒト血漿中で 96 日間
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数	クエン酸加ヒト血漿中で 3 サイクル	クエン酸加ヒト血漿中で 3 サイクル
原液の安定性（1.00 mg/mL 水溶液）	-20°C で 13 ヵ月間	-20°C で 13 ヵ月間

LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。

表 2-8 試験法の内容及び性能についての概要 Val-ucb 34714-plasma-urine-v2.0

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム ucb-100406-1 ucb 42145 ucb-107092-1
IS	ucb 30542
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム	ucb-107092-1	ucb-100406-1	ucb 42145
回帰の種類	線形	線形	線形	線形
重み係数	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
相関係数 (n=3)	r >0.99	r >0.99	r >0.99	r >0.99
定量範囲 (ng/mL)	10.0～2000	2.00～2000	2.00～2000	2.00～2000
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤9.5	≤5.6	≤9.8	≤12.8
較正測定の試験内真度-相対誤差（%）	≤|4.4|	≤|4.4|	≤|5.9|	≤|4.4|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤4.0	≤4.0	≤2.3	≤5.6
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|7.2|	≤|3.5|	≤|4.1|	≤|2.9|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤5.3	≤8.2	≤7.7	≤10.2
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|7.5|	≤|6.7|	≤|6.1|	≤|8.6|
希釈倍数	5、20、100 及び 200 倍	5、20 及び 100 倍	200 倍	200 倍
バリデーション済みマトリックス	マウス、ハムスター、ラット、イヌ及びサルのヘパリンリチウム加血漿 クエン酸加ヒト血漿 サル及びヒトの尿（ヒト血漿で 10 倍希釈）	マウス、ハムスター、ラット、イヌ及びサルのヘパリンリチウム加血漿 クエン酸加ヒト血漿 サル及びヒトの尿（ヒト血漿で 10 倍希釈）	マウス、ハムスター、ラット、イヌ及びサルのヘパリンリチウム加血漿 クエン酸加ヒト血漿 サル及びヒトの尿（ヒト血漿で 10 倍希釈）	マウス、ハムスター、ラット、イヌ及びサルのヘパリンリチウム加血漿 クエン酸加ヒト血漿 サル及びヒトの尿（ヒト血漿で 10 倍希釈）
15°C での抽出物溶液の安定性	80 時間	80 時間	NA	NA
室温のマトリックス中での安定性 [a]	NA	クエン酸加ヒト血漿中で 24 時間	NA	NA
-20°C のマトリックス中での安定性 [a]	NA	クエン酸加ヒト血漿中で 118 日間	クエン酸加ヒト血漿中で 229 日間	クエン酸加ヒト血漿中で 229 日間
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数 [a]	クエン酸加ヒト血漿中で 6 サイクル	クエン酸加ヒト血漿中で 6 サイクル	クエン酸加ヒト血漿中で 6 サイクル	クエン酸加ヒト血漿中で 6 サイクル
原液の安定性（1.00 mg/mL 水溶液）	NA	-20°C で 84 日間	NA	NA

[a] クエン酸加血漿中で得られた安定性であるが、試料の採取にはこの抗凝固剤を使用していない。LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。NA=該当なし。

表 2-9 試験法の内容及び性能についての概要 Val-ucb 34714-plasma-urine-v2.1

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム ucb-100406-1 ucb 42145 ucb-107092-1
IS	ucb 30542
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム	ucb-107092-1	ucb-100406-1	ucb 42145
回帰の種類	線形	線形	線形	線形
重み係数	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
決定係数 (n=3)	r^2 >0.99	r^2 >0.99	r^2 >0.99	r^2 >0.99
定量範囲 (ng/mL)	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]
QC 下限試料測定での試験内精度-相対標準偏差（%）	≤3.9	≤5.4	≤2.7	≤3.5
QC 下限試料測定での試験内真度-相対誤差（%）	≤|3.4|	≤|10.4|	≤|7.2|	≤|5.8|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤5.8	≤3.3	≤3.9	≤6.7
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|4.5|	≤|2.4|	≤|8.4|	≤|5.3|
QC 下限試料測定での試験間精度-相対標準偏差（%）	≤3.9	≤5.0	≤6.0	≤3.8
QC 下限試料測定での試験間真度-相対誤差（%）	≤|2.3|	≤|2.0|	≤|4.2|	≤|3.4|
希釈倍数	50 及び 500 倍	50、200 及び 500 倍	500 倍	500 倍
バリデーション済みマトリックス	併用薬の投与を受けた被験者の血漿及び尿試料[b] クエン酸加ヒト血漿 マウス、ハムスター及びラットの尿（クエン酸加ヒト血漿で 10 倍希釈）			
10°C での抽出物溶液の安定性	15°C で 144 時間、その後 4°C で 120 時間			
室温のマトリックス中での安定性	血漿中で 5 日間 尿中で 24 時間			
-20°C のマトリックス中での安定性	血漿中で 517 日間 尿中で 74 日間	血漿中で 517 日間 尿中で 74 日間	血漿中で NA[c] 尿中で 74 日間	血漿中で NA[c] 尿中で 74 日間
原液の安定性	-20°C で 395 日間	-20°C で 518 日間	NA	NA

[a] 血漿試料中のブリーバラセタム、ucb-107092-1、ucb-100406-1 及び ucb 42145 を定量する生物学的分析法については、濃度範囲 10.0～2000 ng/mL のブリーバラセタム、並びに濃度範囲 2.00～2000 ng/mL の ucb-107092-1、ucb-100406-1 及び ucb 42145 の定量が、これまでに血漿試料でバリデートされている。尿試料では、濃度範囲 100～20,000 ng/mL のブリーバラセタム、20.0～20,000 ng/mL の ucb-107092-1、ucb-100406-1 及び ucb 42145、並びに 250～10,000 ng/mL のブリーバラセタム、ucb-100406-1 及び ucb 42145 の定量がこれまでにバリデートされている。[b] Aldactazine、アルダクトン、Armour Thyroid（T3、T4）、Asaflow、Befact、Befact forte、Benerva、Bifiteral、Canrenol、Cardiace、Corgard、コバシル、Depronal、Docloras、Emcoretic、Farmatone、フェロ・グラデュメット、フロセミド、ヒドロコルチゾン、インデラル、インスリン、Isotin mitis、ラクツロース、ラシックス、レキソタン、Logastric、Magnespasmil、Nootropil、Oestrogel、Pantozole、ペガシス/Copegus、ペグイントロン、Propanolol、Ribevirine、リボトリール、Sipralexa、スピロノラクトン、Stilnocte、シムビコート、TIPS、ウトロゲスタン及びゾビラックス等の併用薬の投与を受けた被験者から採取されたブランク血漿及び尿試料。[c] ucb-100406-1 及び ucb 42145 では、-20°C で 517 日後にわずかな増加が認められた。したがって、-20℃で保存した血漿試料中の ucb-100406-1 及び ucb 42145 には、以前に示された安定性試験期間の 299 日を適用する。LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。NA=該当なし。

表 2-10　試験法の内容及び性能についての概要 Val-ucb 34714-plasma-v3.0

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム ucb-107092-1 ucb-100406-1 ucb 42145
IS	ucb 30542
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / UPLC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム	ucb-107092-1	ucb-100406-1	ucb 42145
回帰の種類	線形	線形	線形	線形
重み係数	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
相関係数 (n=3)	r >0.99	r >0.99	r >0.99	r >0.99
定量範囲 (ng/mL)	2.00～2000	2.00～2000	2.00～500	2.00～500
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤11.2	≤10.2	≤9.2	≤9.5
較正測定の試験内真度-相対誤差（%）	≤|10.0|	≤|11.6|	≤|7.6|	≤|9.4|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤12.0	≤11.0	≤7.9	≤9.4
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|8.2|	≤|6.6|	≤|5.8|	≤|7.6|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	LLOQ 17.1 その他≤12.1	LLOQ 15.4 その他≤12.7	≤10.8	LLOQ 17.1 その他≤10.8
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|12.4|	≤|12.9|	≤|8.0|	≤|11.7|
希釈倍数	NA	NA	NA	NA
バリデーション済みマトリックス	マウス、ラット及びヒトのヘパリンリチウム加血漿 クエン酸加ヒト血漿	マウス、ラット及びヒトのヘパリンリチウム加血漿 クエン酸加ヒト血漿	マウス、ラット及びヒトのヘパリンリチウム加血漿 クエン酸加ヒト血漿	マウス、ラット及びヒトのヘパリンリチウム加血漿 クエン酸加ヒト血漿
15°C での抽出物溶液の安定性	179 時間	179 時間	179 時間	179 時間
室温のマトリックス中での安定性	ラット及びマウスのヘパリンリチウム加血漿中で 24 時間	ラット及びマウスのヘパリンリチウム加血漿中で 24 時間	ラット及びマウスのヘパリンリチウム加血漿中で 24 時間	NA[a]

[a] ヘパリンリチウム加マウス血漿中に 24 時間室温で保存した後の ucb 42145 の安定性は、マトリックス効果の存在により測定できなかった。ヘパリンリチウム加ラット血漿中に 24 時間室温で保存した後の ucb 42145 の安定性は、本代謝産物の 24 時間後の試験が失敗であったため測定できなかった。UPLC-ESI/MS/MS=超高速液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。LLOQ=定量下限。NA=該当なし。

表 2-11　試験法の内容及び性能についての概要 Val-ucb 34714-plasma-v3.1

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム ucb-17092-1 ucb-100406-1 ucb 42145
IS	ucb 30542
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / UPLC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム	ucb-107092-1	ucb-100406-1	ucb 42145
回帰の種類	線形	線形	線形	線形
重み係数	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
決定係数	r^2 >0.99	r^2 >0.99	r^2 >0.99	r^2 >0.98
定量範囲 (ng/mL)	2.00～2000	2.00～2000	2.00～500.0	2.00～500.0
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤11.2	≤10.2	≤9.2	≤9.5
較正測定の試験内真度-相対誤差（%）	≤|10.0|	≤|11.6|	≤|7.6|	≤|9.4|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤12.0	≤11.0	≤7.9	≤9.4
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|8.2|	≤|6.6|	≤|5.8|	≤|7.6|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	LLOQ 17.1 その他≤12.1	LLOQ 15.4 ≤12.7	≤10.8	LLOQ 17.1 ≤10.8
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|12.4|	≤|12.9|	≤|8.0|	≤|11.7|
希釈倍数	1000 及び 2000 倍	1000、2000、4000 及び 8000 倍	1000 及び 2000 倍	1000 及び 2000 倍
バリデーション済みマトリックス	マウス及びイヌのヘパリンリチウム加血漿 ラット及びヒトの尿（クエン酸加ヒト血漿で 10 倍希釈） クエン酸加ヒト血漿	マウス及びイヌのヘパリンリチウム加血漿 ラット及びヒトの尿（クエン酸加ヒト血漿で 10 倍希釈） クエン酸加ヒト血漿	マウス及びイヌのヘパリンリチウム加血漿 ラット及びヒトの尿（クエン酸加ヒト血漿で 10 倍希釈） クエン酸加ヒト血漿	マウス、ラット及びイヌのヘパリンリチウム加血漿 ラット及びヒトの尿（クエン酸加ヒト血漿で 10 倍希釈） クエン酸加ヒト血漿
室温のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加イヌ血漿中で 24 時間	ヘパリンリチウム加イヌ血漿中で 24 時間	ヘパリンリチウム加イヌ血漿中で 24 時間	マウス、ラット及びイヌのヘパリンリチウム加血漿中で 24 時間

UPLC-ESI/MS/MS=超高速液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。LLOQ=定量下限。

表 2-12　試験法の内容及び性能についての概要 Val-ucb 34714-plasma-v3.2

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム　ucb-107092-1 ucb-100406-1　ucb 42145
IS	ucb 30542
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / UPLC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム	ucb-107092-1	ucb-100406-1	ucb 42145
回帰の種類	線形	線形	線形	線形
重み係数	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
決定係数	r^2 >0.99	r^2 >0.99	r^2 >0.98	r^2 >0.99
定量範囲 (ng/mL)	2.00～2000	2.00～2000	2.00～500.0	2.00～500.0
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤11.2	≤10.2	≤9.2	≤9.5
較正測定の試験内真度-相対誤差（%）	≤|10.0|	≤|11.6|	≤|7.6|	≤|9.4|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤12.0	≤11.0	≤7.9	≤9.4
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|8.2|	≤|6.6|	≤|5.8|	≤|7.6|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	LLOQ 17.1 ≤12.14	LLOQ 15.4 ≤12.9	≤10.8	LLOQ 17.1 ≤10.8
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|12.4|	≤|12.9|	≤|8.0|	≤|11.7|
希釈倍数	NA	NA	NA	NA
バリデーション済みマトリックス	マウス、ラット、イヌ及びヒトのヘパリンリチウム加血漿、ヒト尿			
50°C のマトリックス中での安定性 [a]	クエン酸加ヒト血漿中で 6 日間			
室温のマトリックス中での安定性	ラット尿中で 24 時間 ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 24 時間	ラット尿中で 24 時間 ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 24 時間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 24 時間	ラット尿中で 24 時間 ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 24 時間
-20°C のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加イヌ血漿中で 197 日間。 ヘパリンリチウム加ラット血漿中で 619 日間。 ヘパリンリチウム加マウス血漿中で 619 日間。 ヒト尿中で 683 日間。	ヘパリンリチウム加イヌ血漿中で 197 日間。 ヘパリンリチウム加ラット血漿中で 619 日間。 ヘパリンリチウム加マウス血漿中で 619 日間。 ヒト尿中で 683 日間。	ヘパリンリチウム加イヌ血漿中で 197 日間。 ヘパリンリチウム加ラット血漿中で 619 日間。 ヘパリンリチウム加マウス血漿中で 619 日間。 ヒト尿中で 683 日間。	ヘパリンリチウム加イヌ血漿中で 197 日間。 ヘパリンリチウム加ラット血漿中で 619 日間。 ヘパリンリチウム加マウス血漿中で 561 日間。 ヒト尿中で 683 日間。
ドライアイス上のマトリックス中での安定性	ヒト尿中で 7 日間、ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間			

[a] クエン酸加血漿中で得られた安定性であるが、試料の採取にはこの抗凝固剤を使用していない。UPLC-ESI/MS/MS=超高速液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。LLOQ=定量下限。NA=該当なし。

表 2-13 試験法の内容及び性能についての概要 Val-ucb 34714-plasma-v4.0

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム ucb-107092-1 ucb-100406-1 ucb 42145
IS	ucb 34714,d6 ucb-107092-1,d6 ucb-100406-1,d6 ucb 42145,d6
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / UPLC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム	ucb-107092-1	ucb-100406-1	ucb 42145
回帰の種類	線形	線形	線形	線形
重み係数	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
決定係数	r^2 >0.99	r^2 >0.99	r^2 >0.99	r^2 >0.99
定量範囲 (ng/mL)	2.00～2000	2.00～2000	2.00～500.0	2.00～500.0
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤6.6	≤4.0	≤3.3	≤3.6
較正測定の試験内真度-相対誤差（%）	≤|9.0|	≤|4.0|	≤|2.2|	≤|4.2|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤11.2	≤5.7	≤5.0	≤4.6
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|3.6|	≤|5.7|	≤|2.9|	≤|4.1|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤18.1 (LLOQ) ≤9.7 (その他)	≤10.1	≤12.0	≤5.2
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|7.7|	≤|4.3|	≤|2.1|	≤|5.1|
希釈倍数	10 倍	10 倍	NA	NA
バリデーション済みマトリックス	ヘパリンリチウム加ヒト血漿	ヘパリンリチウム加ヒト血漿	ヘパリンリチウム加ヒト血漿	ヘパリンリチウム加ヒト血漿
10°C での抽出物溶液の安定性	47.5 時間	47.5 時間	47.5 時間	47.5 時間
室温のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間
-20°C のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 1227 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 1227 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 1234 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 1227 日間
ドライアイス上のマトリックス中での安定性(-78°C)	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 6 サイクル	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 6 サイクル	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 6 サイクル	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 6 サイクル
原液の安定性（1.00 mg/mL 水溶液）	-20°C で 395 日	-20°C で 518 日	-20°C で 395 日	-20°C で 395 日
IS 常用標準溶液の安定性（50.0 ng/mL 水溶液）	-20°C で 26 日間、その後室温で 24 時間	-20°C で 26 日間、その後室温で 24 時間	-20°C で 26 日間、その後室温で 24 時間	-20°C で 26 日間、その後室温で 24 時間

UPLC-ESI/MS/MS=超高速液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。LLOQ=定量下限。NA=該当なし

表 2-14　試験法の内容及び性能についての概要 NCD2410rep val

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム ucb-107092-1 ucb-100406-1 ucb 42145
IS	ucb 34714,d6 ucb-107092-1,d6 ucb-100406-1,d6 ucb 42145,d6
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム	ucb-107092-1	ucb-100406-1	ucb 42145
回帰の種類	線形	線形	線形	線形
重み係数	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
決定係数	r^2 >0.99	r^2 >0.99	r^2 >0.99	r^2 >0.99
定量範囲 (ng/mL)	2.00～2000	2.00～2000	2.00～500.0	2.00～500.0
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤2.5	≤7.0	≤2.6	≤6.9
較正測定の試験内真度-相対誤差（%）	≤|4.6|	≤|10.0|	≤|4.0|	≤|11.5|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤3.8	≤10.4	≤2.2	≤4.9
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|5.8|	≤|4.0|	≤|3.4|	≤|2.8|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤6.8	≤9.7	≤5.4	≤5.6
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|5.8|	≤|7.0|	≤|6.9|	≤|4.6|
バリデーション済みマトリックス	ヘパリンリチウム加ヒト血漿/ ヘパリンリチウム加溶血ヒト血漿*			
10°C での抽出物溶液の安定性	240 時間*			
室温での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間			
-20°C での安定性	ブリーバラセタム、ucb-107092-1 及び ucb 42145 は、ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 1227 日間。ucb-100406-1 は、ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 1234 日間			
ドライアイス上での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間			
凍結/融解サイクル下での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 6 サイクル			
全血中での安定性	室温で 4 時間*			
原液の安定性（1.00 mg/mL 水溶液）	-20°C で 395 日	-20°C で 518 日	-20°C で 395 日	-20°C で 395 日
IS 常用標準溶液の安定性（50.0 ng/mL 水溶液）	-20°C で 26 日間、その後室温で 24 時間			

* 今回のバリデーション更新で実施された実験。LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。

表 2-15　試験法の内容及び性能についての概要 TA0667rep

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム
IS	ucb 30412
必要とされる試料容量	20µL
分析技術/ 検出方法	希釈法/ LC-ESI/MS

	ブリーバラセタム
回帰の種類	線形
重み係数	なし
相関係数	r >0.99
定量範囲 (µg/mL)	0.25～50.0
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤5
較正測定の試験内真度-誤差（%）	≤|6|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤3
較正測定の試験間真度-誤差（%）	≤|7|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤5
QC 試料測定の試験間真度-誤差（%）	≤|5.4|
希釈倍数	100、200 及び 400 倍
バリデーション済みマトリックス	ヒト、イヌ、サル、ミニブタ、ウサギ、ラット及びマウスの尿
室温での抽出物溶液の安定性	96 時間
室温のマトリックス中での安定性	24 時間
-20°C のマトリックス中での安定性	31 日間
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数	3 サイクル
原液の安定性	-20°C で 31 日間
IS 常用標準溶液の安定性	4°C で 31 日間

LC-ESI/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化質量分析。

表 2-16　試験法の内容及び性能についての概要 Val-ucb 34714-urine-v1.0

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム ucb-100406-1 ucb 42145
IS	ブリーバラセタム及び ucb-100406-1 には ucb 30560 ucb 42145 には ucb 26171
必要とされる試料容量	20µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム	ucb-100406-1	ucb 42145
回帰の種類	線形	線形	線形
重み係数	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
相関係数	r >0.99	r >0.99	r >0.99
定量範囲 (µg/mL)	0.25～10.0	0.25～10.0	0.25～10.0
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤4.5	≤4.2	≤3.6
較正測定の試験内真度-誤差（%）	≤|5.6|	≤|4.4|	≤|5.2|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤4.5	≤7.5	≤5.9
較正測定の試験間真度-誤差（%）	≤|5.4|	≤|8.7|	≤|4.5|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤13.4	≤11.9	≤8.7
QC 試料測定の試験間真度-誤差（%）	≤|4.0|	≤|9.0|	≤|11.6|
希釈倍数	20、50 及び 100 倍	20、50 及び 100 倍	20、50 及び 100 倍
バリデーション済みマトリックス	ヒト尿	ヒト尿	ヒト尿
抽出物溶液の安定性	室温で 118 時間、その後 4°C で 4 日間		
室温のマトリックス中での安定性	尿中での 24 時間の保存後、有意であるが意義の無い分析対象物の減少が認められた		
-20°C のマトリックス中での安定性	尿中で 55 日間	尿中で 55 日間	尿中で 55 日間
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数	尿中で 3 サイクル	尿中で 3 サイクル	尿中で 3 サイクル

LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。

表 2-17　試験法の内容及び性能についての概要 Val-ucb-100406-1-microsomes-v1.0

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ucb 100406-1
IS	ucb 30542
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS

	ucb 100406-1
回帰の種類	線形
重み係数	1/x
決定係数	r^2 >0.98
定量範囲 (µM)	0.0089～10.7
QC 試料測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤4.6
QC 試料測定の試験内真度-相対誤差（%）	≤|6.9|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤5.5
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|6.3|
希釈倍数	NA
バリデーション済みマトリックス	ヒト肝ミクロソーム
溶血血漿試料-相対誤差（%）	NA
4°C での抽出物溶液の安定性	60 時間
室温のマトリックス中での安定性	Val-ucb 34714-plasma-v1.0 参照
0°C のマトリックス中での安定性	NA
-20°C のマトリックス中での安定性	NA
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数	Val-ucb 34714-plasma-v1.0 参照
原液の安定性（1.00 mg/mL 水溶液）	Val-ucb 34714-plasma-v1.0 参照

LC-ESI/MS =液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。NA=該当なし。

表 2-18　試験法の内容及び性能についての概要 Val-ucb 34714-plasma-v5.0

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム　ucb-107092-1 ucb-100406-1　ucb 42145
IS	ucb 34714,d6　ucb-107092-1,d6 ucb-100406-1,d6　ucb 42145,d6
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム	ucb-107092-1	ucb-100406-1	ucb 42145
回帰の種類	線形	線形	線形	線形
重み係数	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
決定係数	r^2 >0.99	r^2 >0.99	r^2 >0.99	r^2 >0.99
定量範囲 (ng/mL)	2.00～2000	2.00～2000	2.00～500.0	2.00～500.0
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤2.5	≤7.0	≤2.6	≤6.9
較正測定の試験内真度-相対誤差（%）	≤|4.6|	≤|10.0|	≤|4.0|	≤|11.5|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤3.8	≤10.4	≤2.2	≤4.9
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|5.8|	≤|4.0|	≤|3.4|	≤|2.8|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤6.8	≤9.7	≤5.4	≤5.6
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|5.8|	≤|7.0|	≤|6.9|	≤|4.6|
希釈倍数	NA	NA	NA	NA
バリデーション済みマトリックス	ヘパリンリチウム加ヒト血漿	ヘパリンリチウム加ヒト血漿	ヘパリンリチウム加ヒト血漿	ヘパリンリチウム加ヒト血漿
10°C での抽出物溶液の安定性	47.5 時間	47.5 時間	47.5 時間	47.5 時間
室温のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間
-20°C のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 1227 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 1227 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 1234 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 1227 日間
ドライアイス上のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 7 日間
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 6 サイクル	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 6 サイクル	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 6 サイクル	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 6 サイクル
原液の安定性（1.00 mg/mL 水溶液）	-20°C で 395 日	-20°C で 518 日	-20°C で 395 日	-20°C で 395 日
IS 常用標準溶液の安定性（50.0 ng/mL 水溶液）	-20°C で 26 日間、その後室温で 24 時間	-20°C で 26 日間、その後室温で 24 時間	-20°C で 26 日間、その後室温で 24 時間	-20°C で 26 日間、その後室温で 24 時間

LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。NA=該当なし。

表 2-19　試験法の内容及び性能についての概要 Val-ucb 34713-plasma-v1.0

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ucb34713
IS	ucb 30412
必要とされる試料容量	50µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ucb 34713
回帰の種類	線形
重み係数	$1/x^2$
決定係数	r^2 >0.98
定量範囲 (ng/mL)	2.00～2000
較正測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤6.5
較正測定の試験内真度-相対誤差（%）	≤|8.2|
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤7.2
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|3.5|
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤11.3
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|3.8|
希釈倍数	5、50 及び 500 倍
バリデーション済みマトリックス	クエン酸加ヒト血漿 ヘパリンリチウム加ラット血漿
15°C での抽出物溶液の安定性	144 時間
室温のマトリックス中での安定性	クエン酸加ヒト血漿中で 24 時間 ヘパリンリチウム加ラット血漿中で 24 時間
-20°C のマトリックス中での安定性	クエン酸加ヒト血漿中で 22 日間 ヘパリンリチウム加ラット血漿中で 108 日間
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数	クエン酸加ヒト血漿中で 3 サイクル ヘパリンリチウム加ラット血漿中で 3 サイクル
原液の安定性（1.00 mg/mL 水溶液）	-20°C で 135 日間、その後室温で 24 時間
IS 常用標準溶液の安定性（1.00 ng/mL 水溶液）	4°C で 105 日間、その後室温で 24 時間

LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。

表 2-20　試験法の内容及び性能についての概要 AED-Eurofins Medinet-4032060701rep val

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム*
IS	ucb 30542
必要とされる試料容量	100µL
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム
回帰の種類	線形
重み係数	$1/x^2$
相関係数	r >0.99
定量範囲 (mg/L)	0.010～4.00
較正測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	5.3
較正測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|5.0|
QC 測定の試験内精度-相対標準偏差（%）	≤9.3
QC 試料測定の試験間精度-相対標準偏差（%）	≤11.5
QC 試料測定の試験間真度-相対誤差（%）	≤|14|
希釈倍数	10 倍
バリデーション済みマトリックス	ヘパリンリチウム加ヒト血漿
室温での抽出物溶液の安定性	4 日間
4°C での抽出物溶液の安定性	4 日間
室温のマトリックス中での安定性	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 4 日間
安定性が維持されたマトリックス及び凍結/融解サイクル数	ヘパリンリチウム加ヒト血漿中で 3 サイクル
選択性	ガバペンチン、チアガビン、トピラマート、プレガバリン、レベチラセタム、バルプロ酸、ゾニサミド、エトスクシミド、プリミドン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、カルバマゼピンエポキシド、ラモトリギン、フェニトイン、10-OH オクスカルバゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム及びピラセタムに対し判定基準内。

*この試験方法では、ブリーバラセタムのほか、ガバペンチン、チアガビン、トピラマート、プレガバリン及びレベチラセタムの定量も可能である。LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。

表 2-21　試験法の内容及び性能についての概要 AED-Eurofins Medinet-4032070601rep val

試験法パラメータ	内容
分析対象物	ブリーバラセタム*
IS	ucb 30542
必要とされる試料容量	300µL (MS0096)～100µL (MS0137)
分析技術/ 検出方法	固相抽出法 / LC-ESI/MS/MS

	ブリーバラセタム		
	MS0096	**MS0137 Tecan**	**MS0137 Hamilton**
回帰の種類	線形	線形	線形
重み係数	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
相関係数	r >0.99	r >0.99	r >0.99
定量範囲 (mg/L)	0.010～4.00	0.010～4.00	0.010～4.00
LLOQ、低濃度、中濃度、高濃度及び超高濃度で調製した添加 QC 試料を様々な方法で分析			
QC 試料測定の精度-相対標準偏差（%）	≤3.5	≤5.4	≤6.5
QC 試料測定の真度-相対誤差（%）	≤|13.7|	≤|13.0|	≤|11.0|
プールされた試験試料（UCB 試験番号 N01125 由来）から一定分量を 5 つ取り、様々な方法で分析			
試験試料測定の精度-相対標準偏差（%）	≤1.7	≤1.1	≤2.3
試験試料測定の真度-相対誤差（%）	-**	≤|13.6|	≤|0.2|

*この試験方法では、ブリーバラセタムのほか、ガバペンチン、チアガビン、トピラマート、プレガバリン及びレベチラセタムの定量も可能である。LC-ESI/MS/MS=液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析。**参照分析方法。

3.　薬物動態：単回投与後の吸収

3-1.　薬物動態：単回投与後の吸収（試験番号 NCD1663）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.2
試験番号 NCD1663

試験の種類：薬剤の Caco-2 細胞透過性
試験方法：
試験系として単層培養した Caco-2 細胞を用いて、典型的 P-gp 阻害剤（キニジン）の非存在下と存在下及び BSA の非存在下と存在下で、頂側膜から側底膜コンパートメント（A>B）及び側底膜から頂側膜コンパートメント（B>A）へのブリーバラセタムの *in vitro* 透過率を検討した。ブリーバラセタムの *in vitro* 透過性は、レシーバーコンパートメントにおけるブリーバラセタムの蓄積量を測定することにより評価した。
試験結果表：
ブリーバラセタムの *in vitro* A>B 及び B>A 透過：

濃度	**キニジン又は BSA の有無**	**P_{app} (10^{-6} cm/sec)　(n≥3)**	**排出比**	
		A>B	**B>A**	
5 µmol/L	−	14.9±2.03	16.0±2.03	1.07
10 µmol/L	−	14.7±0.87	(a)	NC
20 µmol/L	−	16.5±4.17	14.6±0.43	0.89
50 µmol/L	−	14.2±0.02	14.7(b)	1.04
100 µmol/L	−	14.7±0.12	11.3(b)	0.77
20 µmol/L	−	12.1±0.50	9.89±0.86(c)	0.81
20 µmol/L	キニジン（100µmol/L）	11.6±1.01	11.3±0.85	0.98
20 µmol/L	−	9.75±0.99	NA	NA
20 µmol/L	BSA（A に 0.5%/B に 5%）	9.49±1.61	NA	NA

(a)n=0（回収率>130%のため 3 例除外）。(b)n=1（回収率>130%のため 2 例除外）。(c)n=5（Lucifer Yellow >2%/h のため 1 例除外）。NC=算出不能。NA=該当なし。

3-2.　薬物動態：単回投与後の吸収（試験番号 TB0582）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.2
試験番号 TB0582

試験の種類：雄の聴原性発作マウスを用いたブリーバラセタム（及びそのジアステレオマーucb 34713）の薬物動態の評価。血漿中動態及び脳分布を測定した。

動物種	**マウス**	**マウス**
性別（雄/雌）/例数	雄 70 例	雄 70 例
摂餌条件	空腹	空腹
溶媒/剤形	蒸留水/溶液	0.1%の Tween 80 を含む蒸留水/溶液
投与方法	強制経口	強制経口
用量（mg/kg）	0.82	5.9
試料（全血、血漿、血清等）	血漿	血漿
分析対象物	ブリーバラセタム	ucb 34713
分析法	LC-MS/MS	LC-MS/MS
PK パラメータ:		
Cmax（µg/mL）	0.70	4.28
Tmax（時間）	0.083	0.083
$T_{1/2}$（時間）	0.677	0.819
AUC（µg.h/mL）	0.924	4.26
CL/f（mL/min/kg）	14.78	23.05
Vz/f（L/kg）	0.867	1.635

追加情報:
ブリーバラセタム及び ucb 34713 の平均血漿中濃度は、経口投与の 5 分後に最高値に達した。脳では、C_{max} 到達時間はわずかに遅れ、15 分後に平均最高濃度 0.53±0.06 µg/g（ブリーバラセタム）及び 3.96±0.55 µg/g（ucb 34713）に達し、両物質が脳内に速やかに取り込まれたことが示された。その後、血漿中及び脳中濃度は急速に低下し、ブリーバラセタム及び ucb 34713 はそれぞれ投与 4 時間後及び 6 時間後には検出されなくなった。ブリーバラセタム及び ucb 34713 の脳/血漿中濃度比は、時間が経過しても一定であった（ブリーバラセタムは約 0.8、ucb 34713 は約 1.2）。測定された薬理活性は、血漿中及び脳中濃度と平行し、ヒステリシスは認められなかった。

3-3.　薬物動態：単回投与後の吸収（試験番号 TA0748）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.2
試験番号 TA0748

試験の種類：ラットへの単回投与後の薬物動態

動物種	**ラット**	**ラット**	**ラット**	**ラット**
性別（雄/雌）/例数	雄 16 例	雌 16 例	雄 16 例	雌 16 例
摂餌条件	空腹	空腹	空腹	空腹
溶媒/剤形	生理食塩水	生理食塩水	生理食塩水	生理食塩水
投与方法	強制経口	強制経口	静脈内	静脈内
用量（mg/kg）	10	10	10	10
試料（全血、血漿、血清等）	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象物	ブリーバラセタム	ブリーバラセタム	ブリーバラセタム	ブリーバラセタム
分析法	LC/MS	LC/MS	LC/MS	LC/MS
PK パラメータ:				
Cmax（μg/mL）	11.4	14.4	-	-
Tmax（時間）	0.5	0.5	-	-
AUC(0-t)（μg.h/mL）	32.1	51.9	35.5	48.3
（計算対象期間 - 時間）	(0～9)	(0～12)	(0～12)	(0～12)
AUC（μg.h/mL）	32.7	52.6	35.7	48.8
$T_{1/2}$（時間）	1.6	2.0	1.6	1.9
（計算対象期間 - 時間）	(0.75～9)	(0.75～12)	(0.75～12)	(0.75～12)
CL 又は CL/f（mL/min/kg）	-	-	4.67	3.42
Vz 又は Vz/f（L/kg）	-	-	0.63	0.55
fe（%用量）	-	-	-	-
CL_R（mL/min/kg）	-	-	-	-
F（%）	92	108	-	-

3-4. 薬物動態：単回投与後の吸収（試験番号 TA0717）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.2
試験番号 TA0717

試験の種類：ラットにおける単回経口投与後の食物との相互作用
試験方法：
空腹時及び非空腹時の雄ラットにブリーバラセタム 600 mg/kg を投与した。
投与は強制経口投与（メチルセルロース）で行った。
投与の 0.25、0.5、1、2、3、6、9、12 及び 24 時間後に血液試料を採取し、各時点につき 4 例のラットから採取した。
血漿中のブリーバラセタムをバリデート済みの LC-MS 法により測定した。
試験結果表：

		空腹	非空腹
Cmax	（µg/mL）	292	166
Tmax	（時間）	2	1
AUC(0-24h)	（µg.h/mL）	1995	1547

追加情報:
空腹時よりも食後の方が、吸収量及び曝露量が低く、Cmax は約 43%、AUC は約 23%低下した。

3-5. 薬物動態：単回投与後の吸収（試験番号 TA0747）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.2
試験番号 TA0747

試験の種類: イヌへの単回投与後の薬物動態

動物種	**イヌ**		**イヌ**		**イヌ**	
性別（雄/雌）/例数	雄 4 例	雌 4 例	雄 4 例		雌 4 例	
摂餌条件	空腹		空腹		空腹	
溶媒/剤形	0.9%食塩水/溶液		0.9%食塩水/溶液		0.9%食塩水/溶液	
投与方法	静脈内		強制経口		強制経口	
用量（mg/kg）	5		5		5	
試料（全血、血漿、血清等）	血漿		血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象物	ブリーバラセタム		TRA[(a)]	ブリーバラセタム	TRA	ブリーバラセタム
分析法	LC-ESI/MS		LSC	LC-ESI/MS	LSC	LC-ESI/MS
PK パラメータ:						
C_0（μg/mL）	7.52	7.45	-	-	-	-
Cmax（μg/mL）	-	-	7.02	6.64	7.50	7.23
Tmax（時間）	-	-	1.50	1.00	0.510	0.76
AUC（μg.h/mL）	29.6	23.0	-	31.4	-	25.5
CL（mL/min/kg）	2.81	3.68	-	-	-	-
CL_R（mL/min/kg）	0.104	0.147	-	0.119	-	0.135
Vz（L/kg）	0.659	0.673	-	0.591	-	0.618
fe（%）	3.8	4.0	-	4.4	-	4.0
f（%）	-	-	-	103.5	-	110.4

追加情報:
(a) 総放射能 ^{14}C。経口投与後、ブリーバラセタムが急速に吸収されることが示された。経口バイオアベイラビリティは性別に依存せず、100%に近かった。単回の静脈内投与又は経口投与後、ブリーバラセタムの曝露量は雄で雌よりもわずかに高かった（約 25%）。静脈内投与後、血漿中からのブリーバラセタムの消失は、非線形の推移（すなわち「ホッケースティック」型の推移）を示した。168 時間後の排泄率は、92～101%であった。投与された放射能は主に尿中に排泄され（85～91%）、糞中にはあまり排泄されなかった（3～5%）。

3-6.　薬物動態：単回投与後の吸収（試験番号 PSM1019）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.2
試験番号 PSM1019

試験の種類: サル及びミニブタへの単回投与後の薬物動態

動物種	**サル**		**サル**		**ミニブタ**		**ミニブタ**	
性別（雄/雌）/例数	雄 1 例	雌 1 例	雄 1 例	雌 1 例	雄 1 例	雌 1 例	雄 1 例	雌 1 例
摂餌条件	空腹		空腹		空腹		空腹	
溶媒/剤形	WFI/溶液		WFI/溶液		WFI/溶液		WFI/溶液	
投与方法	静脈内		強制経口		静脈内		強制経口	
用量（mg/kg）	5		5		5		5	
放射能								
試料（全血、血漿、血清等）	血漿		血漿		血漿		血漿	
分析対象物	TRA[(a)]		TRA		TRA		TRA	
分析法	LSC		LSC		LSC		LSC	
PK パラメータ:								
C_0（μg eq/ml）	10.75	9.64	-	-	6.37	8.51	-	-
Cmax（μg eq/mL）	-	-	5.08	4.10	-	-	5.64	6.87
Tmax（時間）	-	-	1	1	-	-	1	0.5
AUC（μg eq.h/mL）	23.1	25.0	15.0	18.5	39.2	41.1	48.2	45.9
ブリーバラセタム								
試料（全血、血漿、血清等）	血漿		血漿		血漿		血漿	
分析対象物	ブリーバラセタム		ブリーバラセタム		ブリーバラセタム		ブリーバラセタム	
分析法	放射能検出 HPLC		放射能検出 HPLC		放射能検出 HPLC		放射能検出 HPLC	
PK パラメータ:								
C_0（μg eq/ml）	9.7	6.2	-	-	6.3	8.5	-	-
Cmax（μg eq/mL）	-	-	0.08	0.22	-	-	5.3	6.4
Tmax（時間）	-	-	0.5	1	-	-	1	0.5
$T_{1/2}$（時間）	0.3	0.3	NC	NC	4.3	4.2	4.6	3.8
AUC（μg eq.h/mL）	4.8	3.4	NC	NC	32.7	35.3	42.4	36.7
CL（mL/min/kg）	21	29	NC	NC	2.5	2.3	-	-
Vz（L/kg）	0.61	0.77	NC	NC	0.92	0.82	-	-
f（%）	-	-	NC	NC	-	-	130	104

追加情報:
(a) 総放射能 ^{14}C。WFI=注射用水。NC=経口投与後のデータの不足により計算していない。サルでの経口バイオアベイラビリティは 10%未満と推定される。投与量のほぼすべてが投与 48 時間後には排泄され（排泄率 76～86%）、そのほとんどが尿中への排泄であり、糞中への排泄はそれよりもはるかに少なかった（最大でも投与量の 3%）。未変化体は排泄物中から回収されなかった。

4. 薬物動態：反復投与後の吸収

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.2

試験の種類: ラットへの反復経口投与後の薬物動態

動物種/系統	投与方法（溶媒/剤形）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び群あたりの例数[a]	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき知見	試験番号
ラット/Wistar	強制経口、1 日 1 回（水）	単回投与及び 2 週間	0、30、100、300、1000	雄 6 例+雌 6 例：単回投与 雄 6 例+雌 6 例：2 週間	NA	ブリーバラセタムの薬物動態は、性別、用量及び時間に依存した。単回及び反復経口投与の両方で、雌の方が雄よりも曝露量が高く、消失半減期が長かった。 AUC 及び Cmax は、用量とともに増加したが用量比を下回った。 反復投与では、アミド基の加水分解による代謝産物の生成を除き代謝活性が増大することが明らかとなった。ブリーバラセタムの腎臓/血漿中濃度比は、経時的に増加傾向を示した。	TB0620

(a) 追加ラット（6 例/性別/用量/投与期間）は、30、100、300 及び 1000 mg/kg/日の ucb 34713 の経口投与を 1 日 1 回、1 日又は 14 日間受けた。ブリーバラセタムと ucb 34713 とはジアステレオマーの関係にある。 全体的に、ucb 34713 で認められたトキシコキネティクスパラメータはブリーバラセタムと同様であったが、例外として、吸収量と曝露量、反復投与後の代謝クリアランスの増加及び腎臓/血漿中濃度比は、ブリーバラセタムの方が ucb 34713 より概ね高かった。NA=該当なし。

5.　薬物動態：臓器分布

5-1.　薬物動態：臓器分布（試験番号 NCD2319）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 NCD2319

試験の種類: マウスへの単回投与後の薬物動態（血漿中及び脳中の動態）

動物種	NMRI マウス
性別（雄/雌）/例数	雄 21 例（3 例/試料採取時点）
摂餌条件	食物及び水を自由に摂取可能
溶媒/剤形	生理食塩水
投与方法	強制経口
分析法	LC-ESI/MS/MS

用量（mg/kg）	UCB1013864-000 ブリーバラセタム 0.82 mg/kg		UCB1007846-000 レベチラセタム 6.5 mg/kg	
PK パラメータ:				
試料	血漿	脳	血漿	脳
Tmax（時間）	0.25	0.50	0.25	1.00
Cmax（ng/mL）	621	588	6861	2789
AUC_{0-6}（ng•h/mL）	1072	1155	14634	9026
AUC_{inf}（ng•h/mL）	1103	1195	15190	9557

AUC_{inf}（ng•h/mL）に基づく脳/血漿曝露量比率は、ブリーバラセタム及びレベチラセタムでそれぞれ 1.1 及び 0.6 であった。

5-2.　薬物動態：臓器分布（試験番号 TA0694）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 TA0694

試験の種類: 有色ラットへの[^{14}C]-ブリーバラセタムの単回投与後の定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）

動物種:	ラット
性別（雄/雌）/例数:	雄 1 例/評価時点
摂餌条件:	空腹
溶媒/剤形:	0.9%食塩水/溶液
投与方法:	強制経口
用量（mg/kg）:	5
放射性核種:	^{14}C
比活性:	3.7 MBq/kg
試料採取時点:	2、6、12、24 及び 168 時間

組織/臓器	濃度（µg eq/g） 2 時間	6 時間	12 時間	24 時間	168 時間
血液	3.4	0.7	<BG	ND	ND
包皮部（包皮腺又は包皮分泌物）	52.3	NM	27.0	19.3	20.4
腎髄質	28.7	6.8	<BG	ND	ND
腎皮質	9.4	1.9	<BG	ND	ND
胃内壁	10.3	1.4	ND	ND	ND
肝臓	5.3	1.2	<BG	<BG	ND
水晶体嚢	6.9	1.8	ND	ND	ND
小脳	1.4	<BG	ND	ND	ND
大脳	1.5	<BG	ND	ND	ND
下垂体	2.9	0.8	ND	ND	ND

追加情報:
副腎、内甲介、眼、水晶体（嚢）、心筋、食道、陰茎、唾液腺、脾臓、小腸又は胃の組織中放射能濃度は低かったが、血中濃度を上回り、12 時間後にはバックグラウンド値未満まで低下した。眼房水、骨髄、褐色脂肪、精巣上体、脂肪、ハーダー腺、涙腺分泌物、水晶体、大腸組織、リンパ節、肺、筋肉、膵臓、前立腺、精嚢、皮膚（有色及び非有色）、脊髄、精巣、胸腺、甲状腺及び気管では、濃度が血中よりも低いか、検出不能であった。
<BG=バックグラウンド値未満。ND=検出不能。NM=測定せず（臓器欠損）。
放射能は主に尿中に排泄され（77%）、糞中にはより少なく排泄された（17%）。尿中から回収された投与量のほとんどが代謝産物であり、未変化体は投与量のわずか 4.5%であった。168 時間後の排泄率は、投与量の 95%と高かった。合計 16 種類の代謝産物が構造決定された。ucb-100406-1 は、血漿中で定量可能な唯一の代謝産物であった（最大で血中のブリーバラセタム関連物質全体の 44%に相当）。ucb-100406-1 は、尿中から最も多く回収された代謝産物でもあり、投与量の 31%に相当した（一方で、24 時間にわたり採取した尿から回収された未変化体は 4.5%であった）。排泄物中から回収されたその他の代謝産物は、それよりも少なく（それぞれ投与量の 10%未満が尿中から回収された）、ucb-100203-1（ucb-100406-1 のジアステレオマー）、ucb 40704（ucb-100406-1 のケトン等価体）、ucb 42145（ucb-100406-1 のカルボン酸誘導体）を含んだ。ucb-102993-1 は検出されなかった。全体で、投与量の 86%までの代謝産物の構造が明確に決定された。

5-3.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0979）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0979

試験の種類: マウス、ラット及びハムスターへの 2 用量の[^{14}C]-ブリーバラセタム単回経口投与後の組織分布
性別（雄/雌）/例数： **マウス：** 雄 21 例 **ラット：** 雄 17 例 **ハムスター：** 雄 17 例
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）： 5 mg/kg
放射性核種： ^{14}C
比活性： 2.59 MBq/kg

動物種	試料	採取時点又は期間	投与量に対する試料中の%	血漿中放射能に対する%（血漿）又は投与量に対する%（尿、糞）			
				未変化体[a]	ucb 42145 (M-I)[a]	ucb-100023-1 (M-II)[a]	ucb-100406-1 (M-III)[a]
マウス	血漿	1 時間	3.11	61.1	2.46	5.43	14.5
	尿	0～48 時間	81.5	6.62	3.18	12.9	30.7
	胆汁*	1 時間	0.041	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	6.32	0.16	0.31	1.19	2.63
ラット	血漿	1 時間	5.01	79.3	1.29	2.52	12.55
	尿	0～48 時間	82.8	5.03	4.45	9.53	39.3
	胆汁*	1 時間	NM	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	11.1	-	0.92	0.44	3.79
ハムスター	血漿	1 時間	2.93	34.4	-	2.23	29.2
	尿	0～48 時間	60.8	0.76	1.27	4.78	36.8
	胆汁*	1 時間	0.078	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	5.60	-	0.02	0.14	1.63

追加情報:
(a) 本報告書では、未変化体は M5 に対応する。M-I=M4。M-II=M2a。M-III=M2b。M-V=M3。M-VII=M2e。M-IXa 及び M-IXb=M2c 及び M2d。(M-XV)x=M1。–=検出されず。NM=測定されず。*n=2。報告書では、6 時間時点の血漿及び胆汁データが示されている。報告書では、その他の未知の代謝産物が示されている。報告書に示された組織：大脳、小脳、肝臓、腎臓、陰核腺、精巣、包皮腺、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、甲状腺。

5-3.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0979）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0979

性別（雄/雌）/例数：　**マウス：** 雄 21 例　**ラット：** 雄 17 例　**ハムスター：** 雄 17 例
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）： 5 mg/kg
放射性核種： ^{14}C
比活性： 2.59 MBq/kg

動物種	試料	採取時点又は期間	投与量に対する試料中の%	血漿中放射能に対する%（血漿）又は投与量に対する%（尿、糞）			
				ucb 47074 (M-V)[a]	ucb-102993-1 (M-VII)[a]	M-IXa[a] and M-IXb[a]	(M-XV)x[a]
マウス	血漿	1 時間	3.11	-	5.24	-	-
	尿	0～48 時間	81.5	2.94	3.21	0.83	11.9
	胆汁*	1 時間	0.041	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	6.32	0.23	0.19	0.24	0.47
ラット	血漿	1 時間	5.01	-	-	-	1.01
	尿	0～48 時間	82.8	5.44	-	2.80	6.88
	胆汁*	1 時間	NM	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	11.1	0.12	0.10	4.25	0.25
ハムスター	血漿	1 時間	2.93	13.1	-	12.4	-
	尿	0～48 時間	60.8	15.0	-	14.6	4.36
	胆汁*	1 時間	0.078	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	5.60	0.35	-	0.63	0.20

追加情報:
(a) 本報告書では、未変化体は M5 に対応する。M-I=M4。M-II=M2a。M-III=M2b。M-V=M3。M-VII=M2e。M-IXa 及び M-IXb=M2c 及び M2d。(M-XV)x=M1。–=検出されず。NM=測定されず。*n=2。報告書では、6 時間時点の血漿及び胆汁データが示されている。

5-3.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0979）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0979

性別（雄/雌）/例数：　**マウス：** 雄 21 例　**ラット：** 雄 17 例　**ハムスター：** 雄 17 例
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）： 100 mg/kg
放射性核種： ^{14}C
比活性： 2.59 MBq/kg

動物種	試料	採取時点又は期間	投与量に対する試料中の%	血漿中放射能に対する%（血漿）又は投与量に対する%（尿、糞）			
				未変化体[a]	ucb 42145 (M-I)[a]	ucb-100023-1 (M-II)[a]	ucb-100406-1 (M-III)[a]
マウス	血漿	1、6 時間	4.33	79.8	1.73	2.93	5.84
	尿	0～48 時間	87.7	5.18	6.74	13.2	29.9
	胆汁*	1、6 時間	0.079	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	6.59	0.08	0.21	0.93	2.56
ラット	血漿	1、6 時間	3.29	78.6	1.62	2.11	11.9
	尿	0～48 時間	79.4	6.79	7.12	9.36	37.2
	胆汁*	1、6 時間	NM	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	11.9	0.02	0.87	0.40	3.25
ハムスター	血漿	1、6 時間	3.99	63.1	1.22	1.65	16.1
	尿	0～48 時間	94.7	5.86	2.16	4.09	39.5
	胆汁*	1、6 時間	0.066	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	2.69	0.04	0.04	0.13	1.28

追加情報:
(a) 本報告書では、未変化体は M5 に対応する。M-I=M4。M-II=M2a。M-III=M2b。M-V=M3。M-VII=M2e。M-IXa 及び M-IXb=M2c 及び M2d。(M-XV)x=M1。NM=測定されず。*n=2。報告書では、6 時間時点の血漿及び胆汁データが示されている。

5-3.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0979）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0979

性別（雄/雌）/例数：　**マウス：**　雄 21 例　**ラット：**　雄 17 例　**ハムスター：**　雄 17 例
摂餌条件:　空腹
溶媒/剤形:　水/溶液
投与方法:　強制経口
用量（mg/kg）：　100 mg/kg
放射性核種：　^{14}C
比活性：　2.59 MBq/kg

動物種	試料	採取時点又は期間	投与量に対する試料中の%	血漿中放射能に対する%（血漿）又は投与量に対する%（尿、糞）			
				ucb 47074 (M-V)[a]	ucb-102993-1 (M-VII)[a]	M-IXa[a] and M-IXb[a]	(M-XV)x[a]
マウス	血漿	1 時間	4.33	-	2.61	-	-
	尿	0～48 時間	87.7	3.89	5.40	1.63	12.8
	胆汁*	1 時間	0.079	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	6.59	0.28	0.29	0.50	0.46
ラット	血漿	1 時間	3.29	5.56	0.45	1.97	-
	尿	0～48 時間	79.4	NM	NM	NM	6.64
	胆汁*	1 時間	NM	0.12	0.09	4.50	NM
	糞	0～48 時間	11.9				0.37
ハムスター	血漿	1 時間	3.99	7.01	-	5.44	-
	尿	0～48 時間	94.7	18.8	-	12.5	4.27
	胆汁*	1 時間	0.066	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	2.69	0.18	-	0.38	0.13

追加情報:
(a) 本報告書では、未変化体は M5 に対応する。M-I=M4。M-II=M2a。M-III=M2b。M-V=M3。M-VII=M2e。M-IXa 及び M-IXb=M2c 及び M2d。(M-XV)x=M1。–=検出されず。NM=測定されず。*n=2。報告書では、6 時間時点の血漿及び胆汁データが示されている。

5-3.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0979）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0979

性別（雄/雌）/例数：　**マウス：** 雌 21 例　**ラット：** 雌 17 例　**ハムスター：** 雌 17 例
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）： 5 mg/kg
放射性核種： ^{14}C
比活性： 2.59 MBq/kg

動物種	試料	採取時点又は期間	投与量に対する試料中の%	血漿中放射能に対する%（血漿）又は投与量に対する%（尿、糞）			
				未変化体[a]	ucb 42145 (M-I)[a]	ucb-100023-1 (M-II)[a]	ucb-100406-1 (M-III)[a]
マウス	血漿	1 時間	3.11	51.9	1.68	9.97	17.5
	尿	0～48 時間	81.7	2.82	4.60	14.4	30.1
	胆汁*	1 時間	0.103	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	6.79	-	0.12	1.19	2.74
ラット	血漿	1 時間	5.08	84.8	-	1.61	9.7
	尿	0～48 時間	83.4	5.37	7.89	8.37	41.6
	胆汁*	1 時間	NM	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	7.83	0.06	0.33	0.42	2.39
ハムスター	血漿	1 時間	2.95	36.7	-	8.25	30.0
	尿	0～48 時間	66.5	2.31	0.67	6.67	31.9
	胆汁*	1 時間	0.042	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	4.66	-	0.04	0.53	2.33

追加情報:
(a) 本報告書では、未変化体は M5 に対応する。M-I=M4。M-II=M2a。M-III=M2b。M-V=M3。M-VII=M2e。M-IXa 及び M-IXb=M2c 及び M2d。(M-XV)x=M1。–=検出されず。NM=測定されず。*n=2。報告書では、6 時間時点の血漿及び胆汁データが示されている。

5-3. 薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0979）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0979

性別（雄/雌）/例数： **マウス：** 雌 21 例 **ラット：** 雌 17 例 **ハムスター：** 雌 17 例
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）： 5 mg/kg
放射性核種： ^{14}C
比活性： 2.59 MBq/kg

動物種	試料	採取時点又は期間	投与量に対する試料中の%	血漿中放射能に対する%（血漿）又は投与量に対する%（尿、糞）			
				ucb 47074 (M-V)[a]	ucb-102993-1 (M-VII)[a]	M-IXa[a] and M-IXb[a]	(M-XV)x[a]
マウス	血漿	1 時間	3.11	1.82	3.45	-	-
	尿	0～48 時間	81.7	3.05	2.49	1.00	11.2
	胆汁*	1 時間	0.103	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	6.79	0.30	0.05	0.29	0.63
ラット	血漿	1 時間	5.08	4.32	-	-	-
	尿	0～48 時間	83.4	NM	0.73	2.26	6.15
	胆汁*	1 時間	NM	0.13	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	7.83		-	3.41	0.71
ハムスター	血漿	1 時間	2.95	4.65	-	7.40	-
	尿	0～48 時間	66.5	7.49	-	14.2	3.57
	胆汁*	1 時間	0.042	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	4.66	0.37	-	0.94	0.13

追加情報:
(a) 本報告書では、未変化体は M5 に対応する。M-I=M4。M-II=M2a。M-III=M2b。M-V=M3。M-VII=M2e。M-IXa 及び M-IXb=M2c 及び M2d。(M-XV)x=M1。–=検出されず。NM=測定されず。*n=2。報告書では、6 時間時点の血漿及び胆汁データが示されている。

5-3.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0979）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0979

性別（雄/雌）/例数：　**マウス：**　雌 21 例　**ラット：**　雌 17 例　**ハムスター：**　雌 17 例
摂餌条件:　空腹
溶媒/剤形:　水/溶液
投与方法:　強制経口
用量（mg/kg）：　100 mg/kg
放射性核種：　^{14}C
比活性：　2.59 MBq/kg

動物種	試料	採取時点又は期間	投与量に対する試料中の%	血漿中放射能に対する%（血漿）又は投与量に対する%（尿、糞）			
				未変化体[a]	ucb 42145 (M-I)[a]	ucb-100023-1 (M-II)[a]	ucb-100406-1 (M-III)[a]
マウス	血漿	1 時間	4.03	71.4	2.60	2.29	6.75
	尿	0～48 時間	69.9	5.80	5.74	10.57	22.60
	胆汁*	1 時間	0.117	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	12.1	0.57	0.58	1.78	4.16
ラット	血漿	1 時間	3.34	90.2	1.38	7.02	6.14
	尿	0～48 時間	83.5	11.51	9.76	NM	36.2
	胆汁*	1 時間	NM	NM	NM	0.28	NM
	糞	0～48 時間	8.79	0.28	0.38		1.80
ハムスター	血漿	1 時間	3.48	56.3	-	6.44	20.2
	尿	0～48 時間	57.8	2.79	0.78	8.64	28.0
	胆汁*	1 時間	0.023	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	4.24	-	-	0.61	2.16

追加情報:
(a) 本報告書では、未変化体は M5 に対応する。M-I=M4。M-II=M2a。M-III=M2b。M-V=M3。M-VII=M2e。M-IXa 及び M-IXb=M2c 及び M2d。(M-XV)x=M1。–=検出されず。NM=測定されず。*n=2。報告書では、6 時間時点の血漿及び胆汁データが示されている。

5-3.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0979）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0979

性別（雄/雌）/例数：　**マウス：** 雌 21 例　**ラット：** 雌 17 例　**ハムスター：** 雌 17 例
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）： 100 mg/kg
放射性核種： ^{14}C
比活性： 2.59 MBq/kg

動物種	試料	採取時点又は期間	投与量に対する試料中の%	血漿中放射能に対する%（血漿）又は投与量に対する%（尿、糞）			
				ucb 47074 (M-V)[a]	ucb-102993-1 (M-VII)[a]	M-IXa[a] and M-IXb[a]	(M-XV)x[a]
マウス	血漿	1 時間	4.03	-	1.75	1.52	-
	尿	0～48 時間	69.9	2.09	2.61	2.36	8.29
	胆汁*	1 時間	0.117	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	12.1	0.41	0.36	0.34	1.24
ラット	血漿	1 時間	3.34	1.29	-	-	-
	尿	0～48 時間	83.5	3.69	0.09	2.92	6.14
	胆汁*	1 時間	NM	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	8.79	0.10	-	4.18	0.33
ハムスター	血漿	1 時間	3.48	2.52	-	7.81	-
	尿	0～48 時間	57.8	5.10	-	10.44	4.00
	胆汁*	1 時間	0.023	NM	NM	NM	NM
	糞	0～48 時間	4.24	0.26	-	0.70	0.32

追加情報:
(a) 本報告書では、未変化体は M5 に対応する。M-I=M4。M-II=M2a。M-III=M2b。M-V=M3。M-VII=M2e。M-IXa 及び M-IXb=M2c 及び M2d。(M-XV)x=M1。–=検出されず。NM=測定されず。*n=2。報告書では、6 時間時点の血漿及び胆汁データが示されている。

5-4.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0983）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0983

試験の種類: ラットへの[^{14}C]-ブリーバラセタムの 1 週間経口投与後の組織分布

動物種	**Wistar ラット**
性別（雄/雌）/例数	雄/4 例/時点
摂餌条件	非空腹
溶媒/剤形	水溶液
投与方法	強制経口
用量（mg/kg）	5
試料（全血、血漿、血清等）	血漿
分析対象物	総放射能
分析法	LSC
Day 1 の PK パラメータ:	
Cmax （µg eq/g）	5.27
Tmax （時間）	1
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ （µg eq.h/g）	22.45
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（µg eq.h/g）	23.00
λ_z （1/h）	0.32
$T_{1/2}$ （時間）	2.16

追加情報:
LSC=液体シンチレーションカウント。

5-4. 薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0983）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0983

動物種	**Wistar ラット**
性別（雄/雌）/例数	雄/4 例/時点
摂餌条件	非空腹
溶媒/剤形	水溶液
投与方法	強制経口
用量（mg/kg）	5 （1 日 2 回）
試料（全血、血漿、血清等）	血漿
分析対象物	総放射能
分析法	LSC
Day 7 の PK パラメータ:	
Cmax （µg eq/g）	4.43
Tmax （時間）	1
$AUC_{(0\text{-}12h)}$（µg eq.h/g）	19.39
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（µg eq.h/g）	21.11
λ_z （1/h）	0.18
$T_{1/2}$ （時間）	3.75

追加情報:
LSC=液体シンチレーションカウント。

5-4.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0983）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0983

動物種: **Wistar ラット**
性別（雄/雌）/例数: 雄/4 例/時点
摂餌条件: 非空腹
溶媒/剤形: 水溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）: D1 及び D7：単回投与（5 mg/kg）。D2～D6：反復投与（5 mg/kg、1 日 2 回、12 時間間隔）
放射性核種: ^{14}C
比活性: 14.3 mCi.mmol^{-1} （529 MBq.mmol^{-1}）
試料採取時点: BD D1、D1 （1、4、8、12、24 時間）、BD D3、BD D4、BD D5、BD D6、BD D7、D7 （1、4、8、12、24、72、120、168、336 時間）

	濃度（μg eq/g）							
組織/臓器	**D1 1 時間**	**D1 4 時間**	**D1 8 時間**	**D1 12 時間**	**D1 24 時間**	**BD, D3**	**BD, D5**	**BD, D7**
血漿	5.27	2.30	0.88	0.18	**0.02**	0.15	0.10	0.16
全血	4.34	1.90	0.74	0.15	**0.02**	0.14	0.11	0.16
小脳	2.72	1.14	0.47	0.11	**0.01**	0.07	0.05	0.06
大脳	2.70	1.10	0.47	0.15	**0.01**	0.07	0.05	0.12
心臓	4.25	1.83	0.64	0.13	0.02	0.12	0.08	0.12
腎臓	10.94	6.50	2.13	0.41	0.10	0.54	0.37	0.61
肝臓	8.07	3.74	1.65	0.43	0.11	0.46	0.49	0.63
肺	4.26	1.93	0.76	0.19	0.04	0.16	0.14	0.18
筋肉	3.59	1.60	0.62	0.09	0.03	0.13	0.10	0.15
下垂体	5.44	2.82	1.11	0.33	**0.12**	<BG	<BG	0.08
包皮腺	35.61	29.38	24.06	11.35	3.45	11.64	10.91	11.95
前立腺	6.10	5.52	1.42	0.25	0.10	0.34	0.18	0.48 *
精嚢＋凝固腺	5.50	4.86	1.25	0.19	0.08	0.30	0.23	0.33
膀胱	60.26	94.39	14.51	2.46	0.28	1.60	0.38	0.86

追加情報:
<BG=バックグラウンド値未満。BD=1 日 2 回投与の朝の投与前。太字：バックグラウンド値の 2 倍未満。* n=3。報告書では、精巣上体、被毛、大腸、水晶体、皮膚、小腸、脊髄、精巣（性腺）及び甲状腺の結果も示した。報告書には、各組織の投与量に対する%も記載した。報告書には、BD, D4 及び BD, D6 の結果も示した。

5-4.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0983）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0983

動物種: **Wistar ラット**
性別（雄/雌）/例数: 雄/4 例/時点
摂餌条件: 非空腹
溶媒/剤形: 水溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）: D1 及び D7：単回投与（5 mg/kg）。D2～D6：反復投与（5 mg/kg、1 日 2 回、12 時間間隔）
放射性核種: ^{14}C
比活性: 14.3 $mCi.mmol^{-1}$ （529 $MBq.mmol^{-1}$）
試料採取時点: BD D1、D1 （1、4、8、12、24 時間）、BD D3、BD D4、BD D5、BD D6、BD D7、D7 （1、4、8、12、24、72、120、168、336 時間）

	濃度 （µg eq/g）								
組織/臓器	**D7 1 時間**	**D7 4 時間**	**D7 8 時間**	**D7 12 時間**	**D7 24 時間**	**D7 72 時間**	**D7 120 時間**	**D7 168 時間**	**D7 336 時間**
血漿	4.43	2.18	0.59	0.23	**0.03**	**0.01**	<BG	<BG	<BG
全血	3.66	3.02	0.54	0.24	0.07	**0.04**	**0.02**	<BG	<BG
小脳	1.99	0.95	0.30	0.11	0.01	<BG	<BG	<BG	<BG
大脳	1.84	0.88	0.32	0.13	<BG	**0.002**	<BG	<BG	<BG
心臓	3.11	1.73	0.49	0.19	0.03	**0.01**	**0.01**	0.00	<BG
腎臓	9.96	6.35	2.31	0.82	0.19	0.09	0.05	0.06	0.04
肝臓	7.24	4.16	1.60	0.87	0.35	0.22	0.14	0.08	0.04
肺	3.42	1.94	0.55	0.25	0.07	0.03	0.02	0.02	0.01
筋肉	3.07	1.69	0.53	0.22	0.05	0.02	**0.01**	**0.003**	<BG
下垂体	3.89	1.73	**0.38**	**0.10**	<BG	<BG	<BG	<BG	<BG
包皮腺	28.37	44.26	17.81	19.23	7.46	2.98	**3.73**	**0.03**	**0.10**
前立腺	4.84	2.42	1.24	0.20	0.07	0.06	0.01	**0.01**	**0.01**
精嚢＋凝固腺	3.83	2.47	1.04	0.35	0.10	0.03	0.02	**0.01**	**0.005**
膀胱	13.58	22.43	3.97	2.41	**0.29**	**0.08**	**0.02**	<BG	**0.01**

追加情報:
<BG=バックグラウンド値未満。太字：バックグラウンド値の 2 倍未満。報告書では、精巣上体、被毛、大腸、水晶体、皮膚、小腸、脊髄、精巣（性腺）及び甲状腺の結果も示した。報告書には、各組織の投与量に対する%も記載した。

5-4.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0983）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0983

動物種: **Wistar ラット**
性別（雄/雌）/例数: 雄/4 例/時点
摂餌条件: 非空腹
溶媒/剤形: 水溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）: D1 及び D7：単回投与（5 mg/kg）。D2～D6：反復投与（5 mg/kg、1 日 2 回、12 時間間隔）
放射性核種: ^{14}C
比活性: 14.3 mCi.mmol^{-1} （529 MBq.mmol^{-1}）
試料採取時点: BD D1、D1 （1、4、8、12、24 時間）、BD D3、BD D4、BD D5、BD D6、BD D7、D7 （1、4、8、12、24、72、120、168、336 時間）

	全血及び臓器-組織/血漿中濃度比							
組織/臓器	**D1 1 時間**	**D1 4 時間**	**D1 8 時間**	**D1 12 時間**	**D1 24 時間**	**BD D3**	**BD D5**	**BD D7**
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
全血	0.82	0.83	0.84	0.88	0.98	0.93	1.02	0.99
小脳	0.52	0.50	0.53	0.64	0.45	0.47	0.48	0.38
大脳	0.51	0.48	0.53	0.86	0.48	0.49	0.49	0.73
心臓	0.81	0.80	0.73	0.72	1.22	0.78	0.75	0.78
腎臓	2.08	2.83	2.42	2.34	5.80	3.62	3.55	3.81
肝臓	1.53	1.63	1.88	2.42	5.99	3.10	4.77	3.99
肺	0.81	0.84	0.86	1.06	1.95	1.09	1.36	1.11
筋肉	0.68	0.70	0.71	0.54	1.52	0.88	0.95	0.92
下垂体	1.03	1.23	1.26	1.90	6.43	NC	NC	0.53
包皮腺	6.76	12.79	27.34	64.49	190.85	77.74	105.40	75.04
前立腺	1.16	2.40	1.61	1.41	5.37	2.30	1.75	3.05
精嚢＋凝固腺	1.04	2.12	1.42	1.06	4.46	1.99	2.20	2.07
膀胱	11.44	41.10	16.49	13.99	15.60	10.69	3.67	5.42

追加情報:
NC=計算していない。報告書では、精巣上体、被毛、大腸、水晶体、皮膚、小腸、脊髄、精巣（性腺）及び甲状腺の結果も示した。報告書には、BD D4 及び BD D6 の結果も示した。

5-4.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0983）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0983

動物種: **Wistar ラット**
性別（雄/雌）/例数: 雄/4 例/時点
摂餌条件: 非空腹
溶媒/剤形: 水溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）: D1 及び D7：単回投与（5 mg/kg）。D2～D6：反復投与（5 mg/kg、1 日 2 回、12 時間間隔）
放射性核種： ^{14}C
比活性： 14.3 $mCi.mmol^{-1}$ （529 $MBq.mmol^{-1}$）
試料採取時点： BD D1、D1 （1、4、8、12、24 時間）、BD D3、BD D4、BD D5、BD D6、BD D7、D7 （1、4、8、12、24、72、120、168、336 時間）

	全血及び臓器-組織/血漿中濃度比								
組織/臓器	**D7 1 時間**	**D7 4 時間**	**D7 8 時間**	**D7 12 時間**	**D7 24 時間**	**D7 72 時間**	**D7 120 時間**	**D7 168 時間**	**D7 336 時間**
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	NC	NC	NC
全血	0.83	1.38	0.92	1.03	2.47	5.64	NC	NC	NC
小脳	0.45	0.44	0.50	0.49	0.21	NC	NC	NC	NC
大脳	0.42	0.41	0.54	0.54	NC	0.26	NC	NC	NC
心臓	0.70	0.79	0.83	0.80	1.06	2.27	NC	NC	NC
腎臓	2.25	2.92	3.92	3.50	6.68	13.49	NC	NC	NC
肝臓	1.63	1.91	2.71	3.72	12.06	33.01	NC	NC	NC
肺	0.77	0.89	0.93	1.08	2.30	4.97	NC	NC	NC
筋肉	0.69	0.78	0.89	0.95	1.73	1.57	NC	NC	NC
下垂体	0.88	0.79	0.64	0.45	NC	NC	NC	NC	NC
包皮腺	6.40	20.31	30.25	82.63	257.35	452.21	NC	NC	NC
前立腺	1.09	1.11	2.10	0.86	2.46	8.71	NC	NC	NC
精嚢 + 凝固腺	0.86	1.13	1.76	1.52	3.61	3.94	NC	NC	NC
膀胱	3.06	10.29	6.74	10.36	9.84	12.09	NC	NC	NC

追加情報:
NC=計算していない。報告書では、精巣上体、被毛、大腸、水晶体、皮膚、小腸、脊髄、精巣（性腺）及び甲状腺の結果も示した。

5-4.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0983）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0983

動物種: **Wistar ラット**
性別（雄/雌）/例数: 雄/4 例/時点
摂餌条件: 非空腹
溶媒/剤形: 水溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）: D1 及び D7：単回投与（5 mg/kg）。D2～D6：反復投与（5 mg/kg、1 日 2 回、12 時間間隔）
放射性核種: ^{14}C
比活性: 14.3 $mCi.mmol^{-1}$ （529 $MBq.mmol^{-1}$）
試料採取時点: BD D1、D1 （1、4、8、12、24 時間）、BD D3、BD D4、BD D5、BD D6、BD D7、D7 （1、4、8、12、24、72、120、168、336 時間）

	蓄積比（反復投与/単回投与後濃度）				
組織/臓器	**1 時間**	**4 時間**	**8 時間**	**12 時間**	**24 時間**
血漿	0.85	0.95	0.68	1.42	NC
全血	0.85	1.60	0.75	1.63	NC
小脳	0.75	0.82	0.64	1.07	NC
大脳	0.69	0.81	0.69	0.96	NC
心臓	0.73	0.95	0.80	1.90	**1.85**
腎臓	0.91	1.00	1.07	3.39	2.70
肝臓	0.90	1.12	0.99	2.02	3.74
肺	0.81	1.01	0.74	1.44	**2.28**
筋肉	0.86	1.06	0.86	1.87 *	**2.51**
下垂体	0.77	0.69	**0.45**	NC	NC
包皮腺	2.14	1.60	0.73	1.90	3.61
前立腺	0.83	0.55	1.00	0.85	3.09
精嚢＋凝固腺	0.72	0.69	0.94	1.65 *	2.47
膀胱	0.66	0.72	0.75	1.06	**2.25 ***

追加情報:
NC=計算していない。太字：計算に使用した値の 1 つ以上がバックグラウンド値の 2 倍未満。* n=3。報告書では、精巣上体、被毛、大腸、水晶体、皮膚、小腸、脊髄、精巣（性腺）及び甲状腺の結果も示した。

5-4.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0983）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0983

動物種: **Wistar ラット**
性別（雄/雌）/例数: 雄/4 例/時点
摂餌条件: 非空腹
溶媒/剤形: 水溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）: D1 及び D7：単回投与（5 mg/kg）。D2～D6：反復投与（5 mg/kg、1 日 2 回、12 時間間隔）
放射性核種： ^{14}C
比活性： 14.3 $mCi.mmol^{-1}$ （529 $MBq.mmol^{-1}$）
試料採取時点： BD D1、D1 （1、4、8、12、24 時間）、BD D3、BD D4、BD D5、BD D6、BD D7、D7 （1、4、8、12、24、72、120、168、336 時間）

	蓄積比（反復投与/単回投与後濃度）							
	単回		反復	蓄積比			組織中 AUC/血漿中 AUC 比	
	$AUCsd_{0\text{-}12h}$	**$AUCsd_{0\text{-}\infty}$**	**$AUCss_{0\text{-}12h}$**	**$AUCss_{0\text{-}12h}$/ $AUCsd_{0\text{-}12h}$**	**$T_{1/2}$ eff**	**$AUCss_{0\text{-}12h}$/ $AUCsd_{0\text{-}\infty}$**	**単回**	**反復**
組織/臓器	**（μg eq.h.g^{-1}）**				**（時間）**			
血漿	22.45	23.00	19.39	0.9	-	0.8		
肝臓	36.69	40.90	37.50	1.0	2	0.9	1.8	1.9
腎臓	53.97	57.88	53.33	1.0	-	0.9	2.5	2.8
肺	18.70	20.31	16.42	0.9	-	0.8	0.9	0.8
包皮腺	293	411	327	1.1	4	0.8	18	17
甲状腺	24.67	27.85	16.61	0.7	-	0.6	1.2	0.9

追加情報:
AUC_{sd}=単回投与 AUC。AUC_{ss}=定常状態 AUC。$T_{1/2\ eff}$=有効半減期。–=算出不能。

5-5.　薬物動態：臓器分布（試験番号 PSM0803）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0803

試験の種類: 陰核腺及び包皮腺への結合を更に探索するための組織分布の機序試験

動物種 + 系統:	**Wistar ラット**	**Wistar ラット**	**PVG ラット**	**NMRI マウス**
性別（雄/雌）/例数:	雄/4 例/時点	雌/4 例/時点	雄/4 例/時点	雄/4 例/時点
摂餌条件:	空腹	空腹	空腹	空腹
溶媒/剤形:	水溶液	水溶液	水溶液	水溶液
投与方法:	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口
用量（mg/kg）:	5 （115 µCi/kg）	5 （116 µCi/kg）	5 （106 µCi/kg）	5 （105 µCi/kg）
放射性核種:	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C
比活性（薬剤）:	852 kBq/mg	852 kBq/mg	771 kBq/mg	771 kBq/mg
試料採取時点:	24 及び 72 時間	24 及び 72 時間	24 及び 72 時間	24 及び 72 時間

	濃度 （µg eq/g）								
組織/臓器	**24**	**72**		**24**	**72**		**24**	**72**		**24**	**72**
血漿	0.014	**0.002**		0.015	<BG		<BG	<BG		**0.003**	<BG
全血	0.007	<BG		0.010	<BG		<BG	<BG		<BG	<BG
子宮頸部、子宮体部及び子宮角	-	-		0.023	**0.003**		-	-		-	-
陰核腺	-	-		8.344	0.054		-	-		-	-
精巣上体	0.019	<BG		-	-		**0.010**	**0.005**		**0.010**	<BG
卵巣	-	-		0.020	<BG		-	-		-	-
陰茎	0.144	0.019		-	-		0.021	0.012		<BG	<BG
包皮	0.026	<BG		-	-		<BG	<BG		<BG	<BG
包皮腺	5.882	0.336		-	-		7.695	4.329		**0.005**	<BG
前立腺	0.026	**0.004**		-	-		0.018	**0.007**		<BG	<BG
精嚢及び凝固腺	0.025	<BG		-	-		0.018	**0.005**		<BG	<BG
精巣	0.041	<BG		-	-		0.034	<BG		0.014	<BG
膀胱	0.049	0.042		0.090	<BG		0.025	0.029		<BG	<BG
膣	-	-		0.061	**0.006**		-	-		-	-
Zymbal 腺	0.042	<BG		<BG	<BG		0.282	<BG		<BG	<BG

追加情報:
<BG=測定値はバックグラウンド値未満。太字の値：測定値はバックグラウンド値の 2 倍未満。–=データなし。

6. 薬物動態：血漿たん白結合

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0937

試験の種類: 様々な動物種における *in vitro* 血漿たん白結合
試験系: *In vitro*
対象物、試験系及び試験方法: 血漿、37°C で平衡透析

動物種	試験した濃度（μg/mL）	%結合
マウス	0.5～100	12.2
ラット	0.5～100	19.8
ハムスター	0.5～100	26.5
ウサギ	0.5～100	20.6
イヌ	0.5～100	12.0
サル	0.5～100	12.4
ヒト	0.5～100	20.7

追加情報:
マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおけるブリーバラセタムの血液中の分布を *in vitro* で併せて評価した。すべての動物種で、血液/血漿中濃度比は（1～100 μg/mL の濃度範囲にわたり）濃度に依存せず、性差もなく、0.83～0.95 であった。このことから、ブリーバラセタムは血漿たん白と強く結合せず、血球との親和性も高くないことが示され、血球/血漿中濃度比が 0.62～0.87 であることからも、これが実証された。これらの実験により、ブリーバラセタムが全血中に均一に分布することが示された。

7.　薬物動態：妊娠中又は授乳中の動物を用いた試験

7-1.　薬物動態：妊娠中又は授乳中の動物を用いた試験（試験番号 PSM0839）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0839

試験の種類: 雄、雌及び妊娠ラットに単回投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタムの定量的全身オートラジオグラフィー
動物種: ラット
性別（雄/雌）/例数: 雄/4 例/時点
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）: 5 （105 µCi/kg）
放射性核種: ^{14}C
比活性（薬剤）: 734～746 kBq/mg
試料採取時点: 1、6、24、72、168 及び 336 時間

	濃度（µg eq/g）					
組織/臓器	**1**	**6**	**24**	**72**	**168**	**336**
血漿	5.4964	1.6620	0.0163	<BG	<BG	<BG
全血	4.6118	1.3651	0.0140	<BG	<BG	<BG
骨髄	6.1207	1.8968	<BG	<BG	<BG	<BG
小脳*	2.8346	0.8847	0.0058	<BG	<BG	<BG
大脳	2.8756	0.8871	**0.0051**	<BG	<BG	<BG
白色脂肪	3.2288	6.1557	**0.0077**	<BG	<BG	<BG
心臓	4.4226	1.2886	0.0134	<BG	<BG	**0.0012**
腎臓	11.1290	3.9289	0.0738	0.0099	0.0061	0.0032
水晶体	0.7607	0.7406	0.1133*	**0.0190**	<BG	<BG

追加情報:
<BG=バックグラウンド値未満。太字の値：バックグラウンド値の 2 倍未満。副腎、大腿骨、盲腸、屠殺体、精巣上体、眼球、褐色脂肪、被毛、体液（房水及び硝子体）、大腸、小腸、食道、膵臓、陰茎、下垂体、包皮、唾液腺、脊髄、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、Zymbal 腺は測定したが示していない。組織/全血中濃度比は、報告書に示した。* n=3 の平均値。

7-1.　薬物動態：妊娠中又は授乳中の動物を用いた試験（試験番号 PSM0839）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0839

動物種: ラット
性別（雄/雌）/例数: 雄/4 例/時点
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）: 5 （105 µCi/kg）
放射性核種： ^{14}C
比活性（薬剤）: 734～746 kBq/mg
試料採取時点： 1、6、24、72、168 及び 336 時間

	濃度（µg eq/g）					
組織/臓器	**1**	**6**	**24**	**72**	**168**	**336**
肝臓	8.3432	2.6098	0.0809	0.0264	0.0109	0.0073
肺	4.4859	1.3395	0.0249	0.0047	0.0028	**0.0004**
筋肉	4.0816	1.3866	0.0179	**0.0010**	<BG	<BG
包皮腺	14.3355	14.9589	4.8203	0.2520	0.2328	<BG
前立腺	6.2199	7.3223	0.0559	0.0038	0.0015	<BG
精嚢及び凝固腺	4.2903	3.4343	0.0402	0.0043	0.0015	<BG
皮膚	3.5984	1.0233	0.0176	0.0034	**0.0015**	<BG
精巣	3.5946	1.5831	0.0527	0.0029	**0.0006**	<BG

追加情報:
<BG=バックグラウンド値未満。太字の値：バックグラウンド値の 2 倍未満。副腎、大腿骨、盲腸、屠殺体、精巣上体、眼球、褐色脂肪、被毛、体液（房水及び硝子体）、大腸、小腸、食道、膵臓、陰茎、下垂体、包皮、唾液腺、脊髄、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、Zymbal 腺は測定したが示していない。組織/全血中濃度比は、報告書に示した。

7-1.　薬物動態：妊娠中又は授乳中の動物を用いた試験（試験番号 PSM0839）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0839

動物種: ラット
性別（雄/雌）/例数: 雌/4 例/時点
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）: 5 （103 µCi/kg）
放射性核種： ^{14}C
比活性（薬剤）: 734～746 kBq/mg
試料採取時点： 1、6、24、72、168 及び 336 時間

	濃度（µg eq/g）					
組織/臓器	**1**	**6**	**24**	**72**	**168**	**336**
血漿	5.5120	1.5453	0.0100	**0.0016**	<BG	<BG
全血	4.3908	1.2126	**0.0017**	<BG	<BG	<BG
骨髄	5.5135	1.5564	<BG	<BG	<BG	<BG
小脳	3.0560	0.8504	0.0048	**0.0004**	<BG	<BG
大脳	3.0700	0.9043	**0.0054**	**0.0010**	<BG	<BG
陰核腺	23.4800	19.0083	3.6009	0.1280	0.4191	0.0415
白色脂肪	2.5771	0.8197	<BG	**0.0014**	<BG	<BG
心臓	4.4103	1.1639	0.0079	0.0007	<BG	<BG
腎臓	8.2821	3.2498	0.0355	0.0119	0.0051	0.0027
水晶体	0.6331	0.9097	0.1723	**0.0215**	<BG	<BG

追加情報:
<BG=バックグラウンド値未満。太字の値：バックグラウンド値の 2 倍未満。副腎、大腿骨、盲腸、屠殺体、眼球、褐色脂肪、被毛、体液（房水及び硝子体）、大腸、小腸、食道、膵臓、下垂体、唾液腺、脊髄、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、Zymbal 腺は測定したが示していない。組織/全血中濃度比は、報告書に示した。

7-1.　薬物動態：妊娠中又は授乳中の動物を用いた試験（試験番号 PSM0839）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0839

動物種: ラット
性別（雄/雌）/例数: 雌/4 例/時点
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）: 5 （103 µCi/kg）
放射性核種： ^{14}C
比活性（薬剤）: 734～746 kBq/mg
試料採取時点： 1、6、24、72、168 及び 336 時間

	濃度（µg eq/g）					
組織/臓器	**1**	**6**	**24**	**72**	**168**	**336**
肝臓	8.0453	2.1122	0.0268	0.0105	0.0044	**0.0006**
肺	4.6778	1.3189	0.0331	0.0077	0.0035	**0.0018**
乳腺	1.9325	0.6605	0.0110	**0.0012**	**0.0004**	<BG
筋肉	3.7430	1.3662	0.0117	**0.0020**	<BG	<BG
卵巣	4.2779	1.5437	**0.0052**	**0.0005**	<BG	<BG
皮膚	3.3892	0.7554	0.0160	0.0079	**0.0005**	<BG
子宮/子宮角/子宮頸部	4.4399	1.9119	0.0162	0.0030	<BG	<BG
膣	6.7028	1.5381	0.0565	**0.0041**	<BG	<BG

追加情報:
<BG=バックグラウンド値未満。太字の値：バックグラウンド値の 2 倍未満。副腎、大腿骨、盲腸、屠殺体、眼球、褐色脂肪、被毛、体液（房水及び硝子体）、大腸、小腸、食道、膵臓、下垂体、唾液腺、脊髄、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、Zymbal 腺は測定したが示していない。組織/全血中濃度比は、報告書に示した。

7-1.　薬物動態：妊娠中又は授乳中の動物を用いた試験（試験番号 PSM0839）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0839

動物種: ラット
性別（雄/雌）/例数: 妊娠中の雌/4 例/時点
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）: 5 （98 µCi/kg）
放射性核種： ^{14}C
比活性（薬剤）: 704 kBq/mg
試料採取時点： 1、6、24、72 及び 96 時間

	濃度（µg eq/g）				
組織/臓器	**1**	**6**	**24**	**72**	**96**
血漿	5.3411	2.0759	0.0279	**0.0057**	<BG
全血	4.4323	1.7210	0.0213	0.0036	<BG
羊水	3.8210	1.6080	0.0807	0.0139	0.0041
骨髄	6.7516	1.7779	**0.0256**	<BG	<BG
小脳	2.8507	1.0894	0.0137	**0.0020**	<BG
大脳	2.6947	1.0778	0.0154	**0.0022**	0.0000
陰核腺	24.2196	26.7664	8.9530	0.1627	0.1045
白色脂肪	1.2705	0.4711	**0.0084**	<BG	<BG
胎児	3.6443	1.6559	0.0389	0.0059	<BG
心臓	3.9808	1.4999	0.0215	0.0047	**0.0004**
腎臓	7.1949	3.1916	0.0676	0.0224	0.0079
水晶体	0.6963	1.1102	0.2596	0.0425	0.0316

追加情報:
<BG=バックグラウンド値未満。太字の値：バックグラウンド値の 2 倍未満。副腎、大腿骨、盲腸、屠殺体、眼球、褐色脂肪、被毛、体液（房水及び硝子体）、大腸、小腸、食道、膵臓、下垂体、唾液腺、脊髄、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、Zymbal 腺は測定したが示していない。組織/全血中濃度比は、報告書に示した。

7-1.　薬物動態：妊娠中又は授乳中の動物を用いた試験（試験番号 PSM0839）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.3
試験番号 PSM0839

動物種: ラット
性別（雄/雌）/例数: 妊娠中の雌/4 例/時点
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）: 5 （98 µCi/kg）
放射性核種： ^{14}C
比活性： 704 kBq/mg
試料採取時点： 1、6、24、72 及び 96 時間

	濃度（µg eq/g）				
組織/臓器	**1**	**6**	**24**	**72**	**96**
肝臓	7.1450	2.7771	0.0496	0.0153	0.0096
肺	4.1057	1.6303	0.0434	0.0114	0.0073
乳腺	1.3038	0.4399	0.0129	**0.0010**	**0.0004**
筋肉	3.6349	1.4602	0.0274	0.0052	**0.0020**
卵巣	4.2238	1.6669	0.0244	**0.0037**	<BG
胎盤	4.1439	1.8467	0.0432	0.0076	**0.0016**
皮膚	2.9149	1.1783	0.0204	0.0050	<BG
子宮/子宮角/子宮頸部	4.1505	1.5741	0.0415	0.0071	0.0031
膣	4.3761	5.1270	0.0639	0.0085	**0.0033**

追加情報:
<BG=バックグラウンド値未満。太字の値：バックグラウンド値の 2 倍未満。副腎、大腿骨、盲腸、屠殺体、眼球、褐色脂肪、被毛、体液（房水及び硝子体）、大腸、小腸、食道、膵臓、下垂体、唾液腺、脊髄、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、Zymbal 腺は測定したが示していない。組織/全血中濃度比は、報告書に示した。

7-2.　薬物動態：妊娠中又は授乳中の動物を用いた試験（試験番号 PSM0894）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.5
試験番号 PSM0894

試験の種類: 授乳中の雌ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタムを単回経口投与後の乳汁中への排泄

動物種:	ラット
授乳日/例数:	分娩の 11 日後/3 例/時点
摂餌条件:	非空腹
溶媒/剤形:	水/溶液
投与方法:	強制経口
用量（mg/kg）:	5 （約 100 µCi/kg）
分析対象物:	TRA
分析法:	LSC

評価時点（時間）	1	6	24	72
濃度（ng eq/g）:				
乳汁:	3840	891	14*	6*
血漿:	5502	1049	10	6*
乳汁/血漿中濃度比:	0.7	0.9	1.4	-

追加情報:
*平均値は、バックグラウンド値に 30 dpm を足した値未満（信頼性の高い測定の可能な下限値未満）のデータから算出された結果を含む。TRA=総放射能。LSC=液体シンチレーションカウント。

8. 薬物動態：その他の分布試験

被験物質：ブリーバラセタム

該当なし。

9.　薬物動態：*in vivo* 代謝

9-1.　薬物動態：*in vivo* 代謝（試験番号 TB0543）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 TB0543

試験の種類: ラットを用いたブリーバラセタム及びそのジアステレオマー（ucb 34713）の予備的 ADME 試験

動物種	**ラット**		**ラット**		**ラット**		**ラット**	
性別（雄/雌）/例数	雄 12 例	雌 12 例	雄 12 例	雌 12 例	雄 12 例	雌 12 例	雄 12 例	雌 12 例
摂餌条件	空腹		空腹		空腹		空腹	
溶媒/剤形	生理的食塩水		生理的食塩水		生理的食塩水		生理的食塩水	
投与方法	静脈内		静脈内		静脈内		静脈内	
用量（mg/kg）	5 （ブリーバラセタム）		5 （of ucb 34713）		5 （ブリーバラセタム）		5 （of ucb 34713）	
試料（全血、血漿、血清等）	血漿		血漿		血漿		血漿	
分析対象物	ブリーバラセタム		ucb 34713		ucb 42145		ucb 42144	
分析法	LC-ESI/MS/MS		LC-ESI/MS/MS		LC-ESI/MS/MS		LC-ESI/MS/MS	
PK パラメータ:								
C_0（μg/mL）	5.179	6.718	5.818	5.012	-	-	-	-
Cmax（μg/mL）	-	-	-	-	0.150	0.177	0.219	0.144
Tmax（時間）	-	-	-	-	1.0	1.0	0.25	0.5
$T_{1/2}$（時間）	1.6	1.9	1.4	2.0	NC	NC	NC	NC
AUC_{0-t}（μg.h/mL）	16.6	19.1	13.1	14.9	0.44	0.46	0.29	0.20
AUC（μg.h/mL）	17.0	19.3	13.3	15.8	NC	NC	NC	NC
CL（mL/min/kg）	4.89	4.32	6.25	5.27	-	-	-	-
Vz（L/kg）	0.78	0.70	0.78	0.90	-	-	-	-

追加情報:
AUC で表したブリーバラセタム及び ucb 34713 の曝露量は、性別（雌の方が雄よりも高い）及び化合物（ブリーバラセタムの方が ucb 34713 よりも高い）に依存した。NC=計算していない。
血漿、尿及び胆汁試料から合計約 30 種類の代謝産物が検出された。主な代謝経路には、プロピル鎖のモノ水酸化が含まれた。血漿中で最も多かったブリーバラセタム関連物質は未変化体であった。投与量のうちわずかな割合が、尿中（3～9%）及び胆汁中（1%未満）から未変化体として回収されたことから、代謝が主要な消失経路であったと考えられた。キラル反転は検出されなかった。
本試験では、*in vitro* での血漿たん白結合率が 14～27%と低いこと、及び特定組織に速やかに分布することも示された。全体として、大きな性差は認められなかった。

9-2.　薬物動態：*in vivo* 代謝（試験番号 TA0693 +Amendment 1）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 TA0693 +Amendment 1

試験の種類: Wistar ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタムを単回経口又は静脈内投与した後の排泄率及び保持率

動物種	**ラット**		**ラット**		**ラット**	
性別（雄/雌）/例数	雄 5 例		雌 5 例		妊娠中の雌 5 例	
摂餌条件	空腹		空腹		空腹	
溶媒/剤形	0.9%食塩水/溶液		0.9%食塩水/溶液		0.9%食塩水/溶液	
投与方法	強制経口	静脈内	強制経口	静脈内	強制経口	静脈内
用量（mg/kg）	5		5		5	
分析対象物	TRA[(a)]		TRA		TRA	
分析法	LSC		LSC		LSC	
時間:	**168 時間**	**168 時間**	**168 時間**	**168 時間**	**96 時間**	**96 時間**
尿	77.33	79.78	83.11	82.44	80.87	77.81
ケージ洗浄液	0.85	0.51	2.10	2.15	1.25	0.56
糞	14.46	14.90	9.71	8.99	8.07	7.60
細片	0.49	0.02	0.91	0.06	0.00	NS
排泄	**93.13**	**95.21**	**95.82**	**93.64**	**90.20**	**85.97**
GIT	<BG	<BG	<BG	<BG	0.03	0.02
肝臓	0.02	0.01	<BG	<BG	0.01	0.002
屠殺体	0.011	<BG	<BG	0.09	0.11	0.08
保持	**0.13**	**0.01**	**<BG**	**0.09**	**0.16**	**0.09**
総回収率	**93.25**	**95.22**	**95.82**	**93.73**	**90.36**	**86.06**

追加情報:
(a) 総放射能 ^{14}C。GIT=消化管。NS=試料なし。<BG=バックグラウンド値未満。下線部：バックグラウンド値の 2 倍未満。.
投与 168 時間後の排泄率は、性別及び投与経路を問わず、93%超であることが分かった。投与 24 時間後までに、放射能の大部分が尿中（投与量の 73～78%）及び糞中（投与量の 6～13%）に排泄されたことから、どちらの投与経路を使用した場合も、ブリーバラセタム又は代謝産物が非常に速やかに広く排泄されたことが示された。水酸化による ucb-100406-1 の生成が主な代謝経路であることが確認された（経口投与を受けた雄ラットでは、0～72 時間後の尿中から投与量の 34%が回収された）。その他の主な代謝産物は、ucb 40704、ucb 42145 及び ucb-100203-1 等であった（いずれも尿中から投与量の約 7%が回収された）。データは、雌雄間、妊娠した雌と妊娠していない雌との間、静脈内投与群と経口投与群との間で、ほぼ同様であった。

9-3. 薬物動態：*in vivo* 代謝（試験番号 TB0544）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 TB0544

試験の種類: イヌにブリーバラセタムを単回投与後の予備的 ADME

動物種	**イヌ**		**イヌ**		**イヌ**		**イヌ**	
性別（雄/雌）/例数	雄 1 例	雌 1 例	雄 1 例	雌 1 例	雄 1 例	雌 1 例	雄 1 例	雌 1 例
摂餌条件	空腹		空腹		空腹		空腹	
溶媒/剤形	生理食塩水		生理食塩水		生理食塩水		生理食塩水	
投与方法	静脈内		静脈内		静脈内		静脈内	
用量（mg/kg）	5 （ブリーバラセタム）		5 （ucb 34713）		5 （ブリーバラセタム）		5 （ucb 34713）	
試料（全血、血漿、血清等）	血漿		血漿		血漿		血漿	
分析対象物	ブリーバラセタム		ucb 34713		ucb 42145		ucb 42144	
分析法	LC-ESI/MS/MS		LC-ESI/MS/MS		LC-ESI/MS/MS		LC-ESI/MS/MS	
PK パラメータ:								
C_0（μg/mL）	6.20	8.08	5.94	9.67	-	-	-	-
Cmax（μg/mL）	-	-	-	-	0.36	0.33	NC	NC
Tmax（時間）	-	-	-	-	2	1	NC	NC
$T_{1/2}$（時間）	1.6	1.3	3.8	1.9	2.3	3.2	NC	NC
AUC（μg.h/mL）	24.9	19.9	42.6	30.7	1.93	1.35	NC	NC
CL（mL/min/kg）	3.34	4.19	1.96	2.71	-	-	-	-
Vz（L/kg）	0.47	0.47	0.64	0.45	-	-	-	-
V_{extr}（L/kg）	0.59	0.51	0.64	0.46	-	-	-	-

追加情報:
AUC で表した曝露量は、ucb 34713 の方がブリーバラセタムよりも高く、雄の方が雌よりもわずかに高かった。ブリーバラセタム投与後、ucb 42145 が速やかに出現したが、ucb 34713 の投与後、ucb 42144 の濃度は常に定量下限未満であった。NC=計算していない。
血漿及び尿の試料を採取及び検討し、代謝産物のプロファイリングを実施した。合計約 30 種類の代謝産物が検出された。主な代謝経路は、プロピル側鎖の ω-1 水酸化による ucb-100406-1 の生成等であった。血漿中に最も多く見られたブリーバラセタム関連物質は未変化体であった。キラル反転は検出されなかった。投与量のうち未変化体として尿中に排泄される割合は低かった（7%未満）。また、*in vitro* での血漿たん白結合率は 14～27%であることが分かった。

9-4.　薬物動態：*in vivo* 代謝（試験番号 TA0762）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 TA0762

試験の種類: イヌに単回経口投与後の[^{14}C]-ブリーバラセタムの代謝
性別（雄/雌）/例数：　**イヌ:**　雄 4 例
摂餌条件:　空腹
溶媒/剤形:　0.9%食塩水/溶液
投与方法:　強制経口
用量（mg/kg）：　5 mg/kg
放射性核種：　^{14}C
比活性：　1.85 MBq/kg

動物種	試料	試料採取時点又は期間	投与量に対する試料中の%	血漿中放射能に対する%（血漿）又は投与量に対する%（尿、糞）			
				未変化体[a]	ucb 42145 (M-I)[a]	ucb-100023-1 (M-II)[a]	ucb-100406-1 (M-III)[a]
イヌ	血漿	0.08～24 時間	-	95.6[c]	6.74[b]	3.14[d]	44.0[e]
	尿	0～24 時間	81.6	4.3	17.6	2.9	32.3
	胆汁	NM	NM	NM	NM	NM	NM
	糞	0～24 時間	3.6	0.4	0.6	0.1	1.3
				ucb-107092-1 を含む (M-IV)x[a]	ucb 47074 (M-V)[a]	ucb-102993-1 (M-VII)[a]	M-IXa[a]及び M-IXb[a]
	血漿	0.08～24 時間	-	-	8.78[e]	9.41[e]	-
	尿	0～24 時間	81.6	2.3	5.7	4.4	1.0
	胆汁	NM	NM	NM	NM	NM	NM
	糞	0～24 時間	3.6	0.1	0.3	0.2	-

追加情報:
(a) 本報告書では、未変化体は M9 に対応する。M-I=M7。M-II=M4a。M-III=M4b。(M-IV)x=M3。M-V=M5。M-VII=M4e。M-IXa 及び M-IXb=M4c+M4d。(b) 検出された 2 種類のジアステレオ異性体のうち、ucb 42145 が最も重要であった（時間データ：4 時間）。血漿中濃度値の時点は次の通り（単位：時間）[(c)0.08 時間、(d)=8 時間、(e)=12 時間]。 -=検出されず。NM=測定されず。

9-4. 薬物動態：*in vivo* 代謝（試験番号 TA0762）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 TA0762

性別（雄/雌）/例数： **イヌ:** 雌 4 例
摂餌条件: 空腹
溶媒/剤形: 0.9%食塩水/溶液
投与方法: 強制経口
用量（mg/kg）： 5 mg/kg
放射性核種： ^{14}C
比活性： 1.85 MBq/kg

動物種	試料	試料採取時点又は期間	投与量に対する試料中の%	血漿中放射能に対する%（血漿）又は投与量に対する%（尿、糞）			
				未変化体[a]	ucb 42145 (M-I)[a]	ucb-100023-1 (M-II)[a]	ucb-100406-1 (M-III)[a]
イヌ	血漿	0.08～24 時間	-	95.6[c]	4.79[b]	-	52.4[e]
	尿	0～24 時間	87.2	3.7	14.8	2.8	34.7
	胆汁	NM	NM	NM	NM	NM	NM
	糞	0～24 時間	2.2	0.13	0.25	0.04	0.72
				ucb-107092-1 を含む (M-IV)x[a]	ucb 47074 (M-V)[a]	ucb-102993-1 (M-VII)[a]	M-IXa[a] 及び M-IXb[a]
	血漿	0.08～24 時間	-	-	15.5[e]	10.5[d]	-
	尿	0～24 時間	87.2	2.4	7.4	5.5	1.1
	胆汁	NM	NM	NM	NM	NM	NM
	糞	0～24 時間	2.2	0.09	0.15	0.10	-

追加情報:
(a)本報告書では、未変化体は M9 に対応する。M-I=M7。M-II=M4a。M-III=M4b。(M-IV)x=M3。M-V=M5。M-VII=M4e。M-IXa 及び M-IXb=M4c+M4d。(b) 検出された 2 種類のジアステレオ異性体のうち、ucb 42145 が最も重要であった（時間データ：2 時間）。血漿中濃度値の時点は次の通り（単位：時間）[(c)0.08 時間、(d)=8 時間、(e)=12 時間]。 -=検出されず。NM=測定されず。

10. 薬物動態：*in vitro* 代謝

10-1. 薬物動態：*in vitro* 代謝（試験番号 TA0686）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 TA0686

試験の種類: 様々な動物種における[^{14}C]-ブリーバラセタムの *in vitro* 肝代謝
試験系: 肝ミクロソーム
ラット、イヌ、ミニブタ、サル及びヒトから得られた肝ミクロソーム（2 mg たん白質/mL）を（^{14}C）-ブリーバラセタム（100 µmol/L）とともに 120 分間インキュベートした。取り出した試料を、放射能検出 HPLC により分析した。一部の試料は、代謝産物の構造的特性を調査するため、さらに分析した。

動物種	反復測定		代謝産物（放射能の%）						
		M2a	M2b	M2f	M2d + M2e[a]	M2c	M2g	M4	UD
ラット	1	-	13.3[b]	0.5	0.6	3.2	0.5	0.7	76.9
	2	-	19.0[b]	0.6	1.0	3.8	0.8	1.0	68.2
	3	4.4	16.4	0.6	1.1	3.9	0.6	1.3	64.5
イヌ	1	-	1.2[b]	1.1	ND	ND	ND	ND	91.3
	2	-	2.2[b]	0.7	ND	ND	ND	ND	90.3
	3	0.3	0.8	1.0	ND	ND	ND	ND	92.0
サル	1	4.3	24.0	0.9	ND	13.9[c]	ND	1.4	47.6
	2	3.6	15.1	0.8	ND	7.5[c]	ND	1.5	66.3
	3	2.9	15.1	0.9	ND	12.3[c]	ND	1.6	61.9
ミニブタ	1	0.6	2.5	ND	1.2	ND	ND	ND	86.4
	2	0.5	2.2	ND	1.0	ND	ND	ND	88.0
	3	0.5	1.4	ND	0.7	ND	ND	ND	89.9
ヒト			0.8[b]	ND	ND	ND	ND	ND	91.8
	2	-	0.8[b]	ND	ND	ND	ND	ND	92.9
	3	-	0.9[b]	ND	ND	ND	ND	ND	92.0

[a] HPLC システム A で共溶出する代謝物
[b] M2a と M2b は個別に評価できるほど十分には分離できず（M2b が主代謝物）
[C] M3 が微量検出されたが、M2c と分離できず
ND : 不検出
UD=未変化体
注: ブランクインキュベートに同様の量で存在する代謝物/分析物は関連がなく、ND として報告

10-1. 薬物動態：*in vitro* 代謝（試験番号 TA0686）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 TA0686

試験系: 肝細胞
ラット、イヌ、サル及びヒトの（ドナー3 例の）肝細胞（1.25×10^6 個/mL）を、(^{14}C)-ブリーバラセタム（100 µmol/L）とともに 180 分間インキュベートした。取り出した試料を、放射能検出 HPLC により分析した。一部の試料は、代謝産物の構造的特性を調査するため、さらに分析した。

動物種	反復測定	代謝産物（総放射能に対する%）								
		M2a	**M2b**	**M3**	**M2f**	**M2d+M2e**[a]	**M2g**	**M1**	**M4**	**UD**
ラット[b]	1	-	10.1[d]	-	0.3	0.5	0.3	1.5	0.5	81.8
	2	-	13.8[d]	-	0.4	0.7	0.3	1.6	0.7	75.6
ラット[c]	1	0.5	3.0	0.8	ND	0.3	ND	0.7	0.2	89.5
	2	0.4	4.2	1.1	ND	0.5	ND	0.7	0.3	87.1
イヌ	1	-	2.1[e]	ND	0.8	ND	ND	ND	ND	90.2
	2	-	0.9[e]	ND	0.6	ND	ND	ND	ND	93.2
サル	1	0.5	26.0	19.8[f]	1.2	ND	ND	12.8	2.1	32.5
	2	1.3	28.4	15.6[f]	0.9	ND	ND	12.9	3.0	32.4
Human 095	1	ND	ND[g]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	93.1
	2	ND	ND[g]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	93.2
Human 120	1	ND	ND[g]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	93.0
	2	ND	ND[g]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	93.6
Human 122	1	ND	ND[g]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	93.9
	2	ND	ND[g]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	93.5

[a] HPLC システム A で共溶出する代謝物
[b] 新鮮 Wistar ラット肝細胞
[c] 凍結保存 SD ラット肝細胞
[d] M2a、M2b 及び M3 は個別に評価できるほど十分には分離できず（M2b が主代謝物）
[e] M2a と M2b は個別に評価できるほど十分には分離できず
[f] M2c が検出されたが、M3 と分離できず
[g] 微量レベル、S/N 比が低く、積分不可
ND : 不検出
UD: 未変化体

10-2. 薬物動態：*in vitro* 代謝（試験番号 NCD2195）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 NCD2195

試験の種類: 動物種間でブリーバラセタムに対する酸化能を比較する *in vitro* 代謝アッセイ
試験方法：
雄のラット、イヌ、マウス及びサルの新鮮肝細胞、並びにヒト及び雌ウサギの凍結保存肝細胞（1×10^6 個/mL）を、ブリーバラセタム（100 µmol/L 及び 1 mmol/L）とともに HBSS 緩衝液中で 30 分間及び 120 分間インキュベートした。さらに、個別にプールしたマウス、ラット、イヌ、サル、ウサギ及びヒトの肝ミクロソーム（0.5 及び 2 mg/mL）を、ブリーバラセタム（100 µmol/L 及び 1 mmol/L）とともにリン酸緩衝液中で 30 分間インキュベートした。
生成される代謝産物のパターンを定性的に確認するため、試料を LC-MS/MS で分析した。
結論：
ブリーバラセタムは、*in vivo* で認められる主要な代謝物である ucb-100406-1 と共に、多数の水酸化代謝物を生成することが分かった。また、代謝プロファイルの動物種間比較により、これらの水酸化代謝物はいずれもヒトに特有のものではなく、すべて 1 種以上の毒性試験用動物種で認められることが示された。代謝物 ucb-102993-1 は、一部の動物のインキュベート液で検出されたが、ヒトのインキュベート液では検出されなかった。

10-3. 薬物動態：*in vitro* 代謝（試験番号 NCD1998）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 NCD1998

試験の種類: ブリーバラセタムの酸化に関与する CYP アイソフォームの特定
試験系: ヒト肝ミクロソーム（HLM）及び Supersomes™（組換え CYP アイソフォーム）
まず HLM で、ucb-100406-1 生成の速度論パラメータ（Km、Vmax 及び CL_{int}）を求めた。次に、ucb-100406-1 の生成に関与する CYP450 アイソフォームを特定するため、特異的 CYP450 阻害剤（化学的阻害剤及びモノクローナル抗体）を用いた実験を実施した。最後に、Supersomes™ とのインキュベーションを行った。ucb-100406-1 の有意な生成を示した Supersomes™ について、速度論パラメータ（Km、Vmax 及び CL_{int}）を求めた。Relative activity factor（RAF）を用いて、Supersomes™ で得られた CL_{int} を HLM の値にスケールアップし、ucb-100406-1 の生成における各 CYP450 の関与率を求めた。
HLM 及び Supersomes™ とともにインキュベートした試料中の ucb-100406-1 の濃度を LC/MS-MS で測定した。

肝ミクロソームのプール中での選択的阻害剤による ucb-100406-1 生成の阻害

阻害剤		フラフィリン	トラニルシプロミン	チオテパ	モンテルカスト	スルファフェナゾール	オメプラゾール	キニジン	ジエチルジチオカルバミン酸塩	ケトコナゾール
濃度（µmol/L）		6	2	28	1.5	3	35	4	20	0.15
CYP 活性		1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
阻害率（%）	ブリーバラセタム 100 µmol/L	-12	-1	14.3	30.5	20.8	26.4	4.3	13.4	20.3
	ブリーバラセタム 500 µmol/L	-22	-1	16.6	21.9	20.2	20.3	17.1	6.6	23.1
	ブリーバラセタム 2 mmol/L	-6	-2	11.3	19.1	15.3	4.4	-10	6.7	17.6

ヒト肝ミクロソームのプール中でのモノクローナル抗体による ucb-100406-1 生成の阻害

抗体			CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
阻害率（%）	Gentest / Xenotech （1 回目の測定）	ブリーバラセタム 100 µmol/L	-13	0.6	15.6	26.8	30.1	5.1	8.5	0	-8
		ブリーバラセタム 2 mmol/L	-4	-2	17.1	13.9	27.1	-3	-4	-3	2.1
	Gentest / Xenotech （2 回目の測定）	ブリーバラセタム 100 µmol/L	\	\	\	32.2	37.7	7.6	\	\	2.0
		ブリーバラセタム 2 mmol/L	\	\	\	16.9	34.9	-3	\	\	-17
	Puracyp	ブリーバラセタム 100 µmol/L	\	\	\	41.8	52.2	46.3	\	\	24.4
		ブリーバラセタム 2 mmol/L	\	\	\	28.4	39.3	36.6	\	\	21.7

\：試験せず。

10-3. 薬物動態：*in vitro* 代謝（試験番号 NCD1998）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 NCD1998

HLM 中でブリーバラセタムを Supersomes™ とインキュベートした後の ucb-100406-1 生成に対する各 CYP450 の関与									
Supersome	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Km（mmol/L）	-	-	2.64	0.897	1.27	0.0712	-	-	1.36
Vmax（pmol/min/pmol P450）	-	-	2.90	0.482	0.336	0.494	-	-	1.89
RAF（pmol P450/mg たん白）	-	-	9.45	17.1	75.0	2.79	-	-	19.1
関与率（%）	-	-	12.2	10.8	23.3	22.7	-	-	31.1

追加情報:
HLM では、ucb-100406-1 生成について、求められた K_m、V_{max} 及び CL_{int} の値は、それぞれ 1.88 mmol/L、171 pmol/min/mg 及び 0.0910 µL/min/mg であった。

10-4. 薬物動態：*in vitro* 代謝（試験番号 PSM0976）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 PSM0976

試験の種類: ブリーバラセタムの酸化に関与する CYP アイソフォームの特定（予備的試験）
試験系: ヒト肝ミクロソーム（HLM）及び Supersomes™（組換え CYP アイソフォーム）
HLM をブリーバラセタムとともにインキュベートし、LC/MS-MS により ucb-100406-1 の生成を測定した。速度論パラメータ（Km 及び Vmax）を求め、化学的阻害剤及びモノクローナル抗体を用いて、反応に関与する CYP アイソフォームを調査した。(^{14}C)-ブリーバラセタムを Supersomes™ とともにインキュベートし、取り出し、HPLC 及びオンライン放射能検出により分析した。一部の試料は、代謝産物の構造的特性を調査するため、さらに分析した。

肝ミクロソームのプール中での選択的阻害剤による ucb-100406-1 生成の阻害（ブリーバラセタム濃度 50 µmol/L）										
阻害剤		フラフィリン	ピロカルピン	ジエチルジチオカルバミン酸塩	ケルセチン	スルファフェナゾール	オメプラゾール	キニジン	ケトコナゾール	
濃度（µmol/L） CYP 活性 阻害率（%）		6 CYP1A2 <10	40 2A6/2C9 32	20 2E1/2A6/2B6 <10	13 2C8/3A4 51	3 2C9 <10	30 2C19 18	4 2D6 <10	0.15 3A4 32	
ヒト肝ミクロソーム中の ucb-100406-1 生成のヒト CYP アイソフォームに対するモノクローナル抗体による阻害（ブリーバラセタム濃度 50 µmol/L）										
抗体 阻害率（%）		CYP1A2 <10	CYP2A6 <10	CYP2B6 <10	CYP2C8 49	CYP2C9 38	CYP2C19 41	CYP2D6 <10	CYP2E1 <10	CYP3A4 18
ブリーバラセタム（100 µmol/L）を Supersomes™ とインキュベートしたときの ucb-100406-1 生成										
Supersome™ pmol/pmol P450/h	CYP1A2 -	CYP1B1 -	CYP2A6 -	CYP2B6 2.3	CYP2C8 0.95	CYP2C9 0.7	CYP2C19 22.05	CYP2D6 -	CYP2E1 -	CYP3A4 3.3

追加情報:
HLM では、ucb-100406-1 生成について、求められた Kmapp 値及び Vmax 値は、それぞれ 2438 µmol/L 及び 392 pmol/min/mg であった。*in vitro* 固有クリアランス 0.161 µL/min/mg を外挿し、予測肝クリアランス 0.16 mL/min/kg を求めた。CYP3A4 supersomes とのインキュベーション後、取り出された試料中には、未変化体のほか、代謝産物 M-II、M-III、M-IXb、(M-XIV)x 及び(M-XVIII)x が認められた。これらの代謝産物の一部は、CYP2B6、CYP2C8、CYPC9、CYP2C19 及び CYP2D6 とのインキュベーション後の試料中でも認められた。各試験で特定された代謝物、標準物質及び試験間で統一された再付番の対応表を本表の最後に示す。

10-5. 薬物動態：*in vitro* 代謝（試験番号 NCD1674）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 NCD1674

試験の種類: ucb-107092-1 の *in vitro* 生成の速度論パラメータの測定。その *in vitro* 生物学的変換変換に関与する酵素の特定。
試験方法：
ヒト肝ホモジネート（HLH）（2 mg/mL）、ヒト腎ホモジネート（HKH）（2 mg/mL）又はヒト全血（WB）を、ブリーバラセタム又は ucb-100406-1 と共に 50 mmol/L のリン酸カリウム緩衝液（pH 7.4）中でインキュベートした。LC-MS/MS により ucb 42145 又は ucb-107092-1 を測定した。ヒト肝ミクロソーム（HLM）を ucb 42145 と共に NADPH 再生系を含む 50 mmol/L のリン酸カリウム緩衝液（pH 7.4）中でインキュベートした。LC-MS/MS により ucb-107092-1 を測定した。
試験結果表：

生成した ucb 42145 （µmol/L）									
時間	ブリーバラセタム [0.05/0.1 mmol/L]			ブリーバラセタム [0.5/1 mmol/L]			ブリーバラセタム [5/10 mmol/L]		
(分)	HLH	HKH	WB	HLH	HKH	WB	HLH	HKH	WB
30	0.042	0.018	0.368	0.203	0.063	3.27	**1.87**	**-0.13**	11.4
60	0.054	0.017	0.641	0.255	0.095	6.01	**3.05**	**2.31**	20.7
120	0.070	0.023	1.11	0.389	0.141	16.3	**6.42**	**5.91**	51.0
180	0.079	0.024	1.85	0.559	0.204	15.4	**9.37**	**5.4**	55.4
240	0.093	0.029	2.14	0.659	0.317	19.0	**11.31**	**7.3**	83.1
360	0.120	0.043	2.77	**0.892**	0.388	28.0	**15.28**	**8.5**	113

生成した ucb-107092-1 （µmol/L）												
時間	ucb-100406-1 [0.05/0.1 mmol/L]			ucb-100406-1 [0.5/1 mmol/L]			ucb-100406-1 [5/10 mmol/L]			時間	ucb 42145 - HLM		
(分)	HLH	HKH	WB	HLH	HKH	WB	HLH	HKH	WB	(分)	10 µmol/L	100 µmol/L	1000 µmol/L
30	0.032	0.023	0.078	0.177	0.166	0.924	0.15	0.185	4.59	**5**	0.028	0.244	**1.65**
60	0.034	0.029	0.141	0.187	0.175	1.33	0.20	0.238	8.75	**10**	0.033	0.29	**1.98**
120	0.030	0.027	0.252	0.188	0.191	2.50	0.31	0.347	22.2	**20**	0.045	0.506	**2.99**
180	0.030	0.023	0.424	0.180	0.155	3.39	0.4	0.409	31.9	**30**	0.064	0.588	**3.93**
240	0.027	0.022	0.520	0.191	0.181	4.08	**0.5**	**0.64**	30.4	**45**	0.078	0.831	**5.23**
360	0.253	0.025	0.679	0.209	0.186	6.19	**0.7**	**0.78**	46.8				

太字の値は ULOQ（定量上限超）。

10-5. 薬物動態：*in vitro* 代謝（試験番号 NCD1674）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 NCD1674

試験結果表：

基質	代謝産物	組織	Km (mmol/L)	Vmax	CLint	
					µL/min/g 組織又は µL/min/mL	mL/h/kg
ブリーバラセタム	ucb 42145	肝ホモジネート	>100	NA	0.208	0.287
		腎ホモジネート	>100	NA	0.079	0.021
		血液	12.7	991pmol/min/mL	0.078	0.346
ucb-100406-1	ucb-107092-1	肝ホモジネート	>100	NA	0.008	0.011
		腎ホモジネート	>100	NA	0.014	0.004
		血液	14.7	536pmol/min/mL	0.036	0.162
ucb 42145	ucb-107092-1	肝ミクロソーム	1.59	460pmol/min/mg	14.12	19.48

追加情報:
関与する酵素の特性をさらに明らかにするため、アリールエステラーゼ、芳香族エステラーゼ、コリンエステラーゼ、アセチルコリンエステラーゼ及びブチルコリンエステラーゼの様々な代表的阻害剤の存在下で反応を測定した。高濃度の非特異的阻害剤パラオキソンのみが、有意な阻害作用を示した（70%超の阻害）。この知見から、古典的なコリンエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼ又は芳香族エステラーゼ以外のセリンエステラーゼ酵素の関与が示唆された。NA=該当なし。

10-5. 薬物動態：*in vitro* 代謝（試験番号 NCD1674）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 NCD1674

試験の種類: ucb-107092-1 の *in vitro* 生成の速度パラメータの測定。その *in vitro* 生物学的変換に関与する酵素の特定。
試験方法：
HLM（0.2 mg/mL）を、1.6 mmol/L の ucb 42145 及び報告されている Ki の 10 倍の阻害剤又はモノクローナル抗体と共に NADPH 再生系を含む 50 mmol/L のリン酸カリウム緩衝液（pH 7.4）中で 30 分間、2 回ずつインキュベートした。Supersomes™（50 pmol/mL）も、1.6 mmol/L の ucb 42145 とともに、NADPH 再生系を含む緩衝液中で 1 時間インキュベートした。LC-MS/MS により ucb-107092-1 を測定した。
試験結果表：

標的 CYP	阻害剤 [濃度]	ucb-107092-1 (ng/mL)	モノクローナル抗体	ucb-107092-1 (µmol/L)	反応速度 (pmol/min/mg たん白)	Supersomes™	ucb-107092-1 (µmol/L)	反応速度 (pmol/min/pmol CYP)
1A2	フラフィリン [6 µmol/L]	192	MAB-2C8	1.15～1.20	196	1A2	0.013	0.0
-	-	-	-	-	-	1B1	0	0.0
2A6	ピロカルピン [40 µmol/L]	112	MAB-1A2	1.34～1.37	226	2A6	0.0090	0.0
2B6	チクロピジン [2 µmol/L]	201	MAB-2C19	1.27～1.28	212	2B6	0.0098	0.0
2C8	モンテルカスト [1.5 µmol/L]	170	MAB-3A4	1.48～1.65	262	2C8	0.27	0.1
2C9	スルファフェナゾール [3 µmol/L]	56.6	MAB-2E1	1.28～1.29	214	2C9	7.5	2.5
2C19	オメプラゾール [35 µmol/L]	170	MAB-2D6	1.13～1.31	203	2C19	0.021	0.0
2D6	キニジン [4 µmol/L]	221	MAB-2A6	1.22～1.25	206	2D6	0.017	0.0
2E1	ジエチルジチオカルバミン酸塩 [20 µmol/L]	170	MAB-2B6	1.24～1.26	208	2E1	0.034	0.0
3A4	ケトコナゾール [0.15 µmol/L]	213	MAB-2C9	0.30～0.30	50	3A4	0.040	0.0

10-6.　薬物動態：*in vitro* 代謝（試験番号 NCD2232）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.4
試験番号 NCD2232

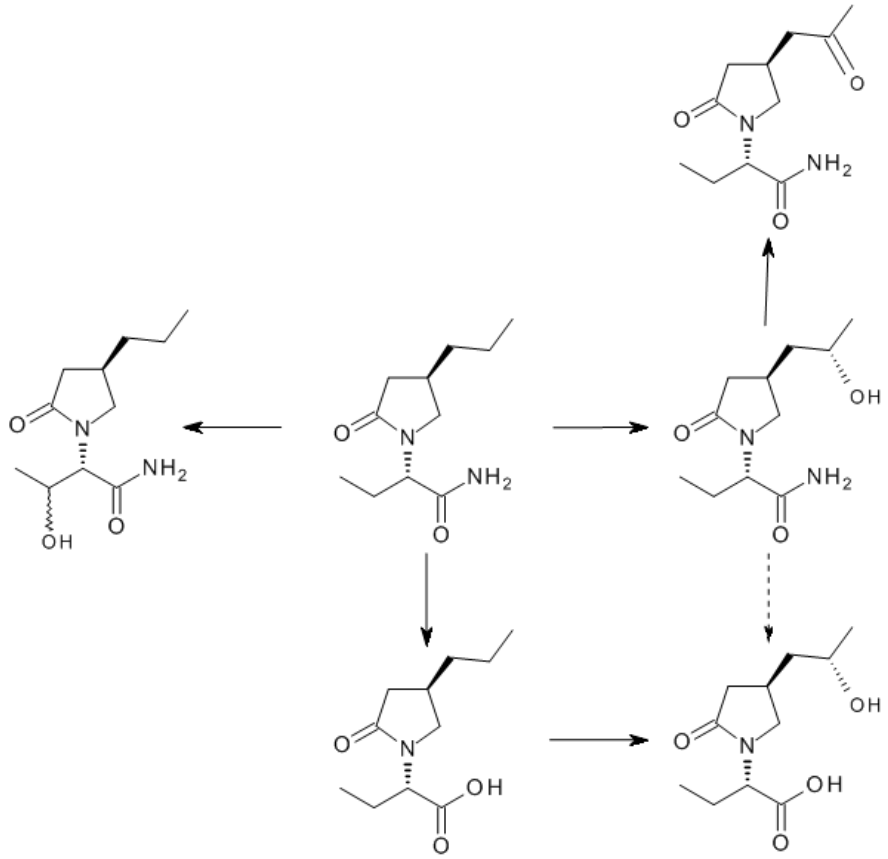
試験の種類: ブリーバラセタムの加水分解に関与する酵素の特定
試験方法：
ブリーバラセタムの加水分解による ucb 42145 の生成に関与する酵素を特定するため、ブリーバラセタム（10、100 及び 1000 µmol/L）を 60 分間、組換えヒト酵素（アセチルコリンエステラーゼ［E.C.31.1.1.7］、アミダーゼ［E.C.3.5.1.4］、ブチルコリンエステラーゼ［E.C.3.1.1.8］並びにカルボキシルエステラーゼ 1 及び 2［E.C.3.1.1.1］1、10 及び 100 µg/mL）とともに、リン酸カリウム緩衝液中で、約 30ºC 又は 37ºC（酵素に応じて）でインキュベートした。ucb 42145 の生成を LC/MS-MS 法により定量した。
試験結果表：
組換えヒト酵素によるブリーバラセタムの加水分解による ucb 42145 の生成：

酵素	**酵素濃度（µg/mL）**	**ブリーバラセタム濃度**		
		10 µmol/L	**100 µmol/L**	**1000 µmol/L**
		ucb 42145 生成速度（pmol/min/mg）		
アセチルコリンエステラーゼ	1	BLOQ	0	0
	10	BLOQ	0	0
	100	BLOQ	0	0
アミダーゼ	1	33.2	228	2602
	10	36.0	345	3382
	100	30.6	327	2616
ブチリルコリンエステラーゼ	1	BLOQ	0	0
	10	BLOQ	0	0
	100	BLOQ	0	0
カルボキシエステラーゼ 1	1	BLOQ	0	15.7
	10	BLOQ	0	1.34
	100	BLOQ	0	0.218
カルボキシエステラーゼ 2	1	BLOQ	0	32.7
	10	BLOQ	0	2.34
	100	BLOQ	0	0.312

BLOQ（定量下限未満）。下線の引かれた値：0 時点の試験系に含まれた ucb 42145 を減じた後の ucb 42145 生成速度が 0 pmol/min/mg 以下。

11. 薬物動態：可能な代謝経路

被験物質：ブリーバラセタム



12. 薬物動態：薬剤代謝酵素の誘導/阻害

被験物質：ブリーバラセタム

対応する試験の一覧を、薬物相互作用に関する 15 項に示した。

13. 薬物動態：排泄

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.5
試験番号 NCD1695

試験の種類: ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタムを単回静脈内投与後のブリーバラセタム及び一部の代謝産物の排泄

動物種	**ラット**	**ラット**	**ラット**
性別（雄/雌）/例数	雄 3 例	雄 3 例	雄 3 例
摂餌条件	食後	食後	食後
溶媒/剤形	0.9%食塩水で調製した 10 mmol/L 酢酸緩衝液（pH 5）/溶液	0.5 mol/L 水酸化ナトリウムで pH を 5.5 ± 0.5 に調節した 0.9%食塩水/溶液	0.9%食塩水/ 溶液
投与方法	静脈内	静脈内	静脈内
用量（mg/kg）	20 （ブリーバラセタム）	20 （ucb 42145）	20 （ucb-100406-1）
分析対象物	ブリーバラセタム、ucb 42145、ucb-100406-1、ucb-107092-1	ucb 42145、ucb-107092-1	ucb-100406-1、ucb-107092-1
分析法	LC-ESI/MS/MS	LC-ESI/MS/MS	LC-ESI/MS/MS

排泄経路: 尿	**ブリーバラセタム**	**ucb 42145**	**ucb-100406-1**	**ucb-107092-1**	**合計**	**ucb 42145**	**ucb-107092-1**	**合計**	**ucb-100406-1**	**ucb-107092-1**	**合計**
時間											
0～6 時間	2.5	2.7	15.6	0.2	21.0	39.5	0.6	40.1	49.5	0.3	49.8
0～24 時間	3.6	4.1	26.3	0.4	34.4	53.1	1.1	54.2	70.1	0.9	71.0
0～48 時間	3.7	4.4	28.0	0.5	36.7	55.5	1.1	56.6	75.3	1.0	76.3

追加情報:
ブリーバラセタム、ucb 42145 又は ucb-100406-1 の静脈内投与後、おそらく尿細管再吸収のため、ブリーバラセタムの腎クリアランス（0.2 mL/min/kg）は、糸球体濾過率（5.2 mL/min/kg）に比べて低いことが示された。ucb-100406-1 の腎クリアランス（5.2～7.9 mL/min/kg）は糸球体濾過率と同等であったのに対し、おそらく能動的尿細管分泌のため、酸性代謝産物である ucb 42145 及び ucb-107092-1 の腎クリアランスははるかに高かった（7.9－16.2 mL/min/kg）。

14. 薬物動態：胆汁中への排泄

被験物質：ブリーバラセタム

該当なし。胆汁データは、前項に記載した ADME 試験に掲載した。

15. 薬物動態：薬物相互作用

15-1. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 TA0776）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 TA0776

試験の種類: ブリーバラセタムによる CYP アイソザイム阻害
試験方法：
ヒト肝ミクロソーム（9 例から得たプール）を試験系として用い、ブリーバラセタムの CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する阻害能を評価した。ブリーバラセタムを、直接作用型の（代謝に「依存しない」）可逆的な阻害剤として評価した。本試験では、ミクロソームを Km に等しい濃度のマーカー基質及び濃度 25、100 及び 200 µmol/L（5、21 及び 42 µg/mL）のブリーバラセタムとともにインキュベートした。

ブリーバラセタムは、代謝依存性の「可逆的」又は「不可逆的」阻害剤としても評価され、この場合、CYP 酵素を阻害する可能性のある代謝物の生成を可能にするため、ブリーバラセタムを HLM 及び補因子と共に 15 分間プレインキュベートした。
試験結果表：

	ブリーバラセタム濃度 200 µmol/L でのマーカー基質活性の阻害					
CYP アイソフォーム **基質** **阻害率（%）**	CYP1A2 エトキシレゾルフィン <10%	CYP2A6 クマリン <10%	CYP2C9 ジクロフェナク <10%	CYP2C19 S-メフェニトイン 46%	CYP2D6 デキストロメトルファン <10%	**CYP3A4/5** **テストステロン 6β** **12%**

追加情報:
ブリーバラセタムは、調査したいずれの CYP 酵素に対しても可逆的又は非可逆的な代謝依存性阻害剤ではなかった。HLM=ヒト肝ミクロソーム。

15-2. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD1677 +Amendment 1）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD1677 +Amendment 1

試験の種類: CYP アイソザイム阻害
試験方法：
ブリーバラセタムの CYP2B6 及び CYP2C8 に対する阻害能を、ヒト肝ミクロソーム（50 例から得たプール）を試験系として用いて評価した。ブリーバラセタムは、直接作用型の可逆的阻害剤として評価され、本試験では、マイクロソームを Km に等しい濃度のマーカー基質及び濃度 25、100 及び 200 µmol/L（5.31、21.2 及び 42.5 µg/mL）のブリーバラセタムとともにインキュベートした。
試験結果表：

マーカー基質活性の直接阻害（スクリーニング）				
CYP アイソフォーム	**マーカー反応**	**対照に対する活性の%（平均値 ± % CV、n=3）**		
		ブリーバラセタム 25 µmol/L	**ブリーバラセタム 100 µmol/L**	**ブリーバラセタム 200 µmol/L**
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	102 ± 5.0	101 ± 4.8	99.0 ± 6.1
CYP2C8	パクリタキセル 6α 水酸化	110 ± 8.3	125 ± 6.7	116 ± 3.3

追加情報:
非臨床試験のみ。

15-2. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD1677 +Amendment 1）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD1677 +Amendment 1

試験方法：
ブリーバラセタムの CYP2B6 及び CYP2C8 阻害能を、ヒト肝ミクロソーム（HLM、50 例から得たプール）を試験系として用いて評価した。ブリーバラセタムは、代謝依存性阻害剤としても評価され、その際、CYP 酵素を阻害する可能性のある代謝産物の生成を可能にするため、ブリーバラセタムを HLM 及び補因子と共に 15 分間プレインキュベートした。それから、Km に等しい濃度のマーカー基質を用いて残存活性を評価した。直接阻害は認められなかったため、ブリーバラセタムを 200 µmol/L（42.5 µg/mL）で評価した。

試験結果表：

マーカー基質活性の代謝依存性阻害		
CYP アイソフォーム	**マーカー反応**	**%代謝依存性阻害**
		ブリーバラセタム 200 µmol/L
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	代謝依存性阻害は認められなかった
CYP2C8	パクリタキセル 6α 水酸化	代謝依存性阻害は認められなかった

追加情報:
非臨床試験のみ。

15-3. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD1678）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD1678

試験の種類: ブリーバラセタム及びその主要代謝産物による CYP アイソザイム阻害
試験方法：
ブリーバラセタム、ucb 42145 及び ucb-100406-1 のフェニトイン 4 水酸化阻害能を、組換え CYP450（Supersomes™）2C9 及び 2C19 を試験系として用いて評価した。ブリーバラセタム、ucb 42145 及び ucb-100406-1 を、直接作用型の可逆的阻害剤として評価し、その際、組換え CYP450 2C9 又は 2C19 を Km に等しい濃度のフェニトイン及び濃度 25、100 及び 200 µmol/L の被験物質（ブリーバラセタムについては 5.31、21.2 及び 42.5 µg/mL、ucb 42145 については 5.33、21.3 及び 42.7 µg/mL、ucb-100406-1 については 5.71、22.8 及び 45.7 µg/mL）と共にインキュベートした。
試験結果表：

フェニトイン 4-水酸化活性の阻害（スクリーニング）			
	被験物質濃度	対照に対する活性の%（平均値 ± % CV、n=3）	
		rCYP2C9	rCYP2C19
ブリーバラセタム	25 µmol/L	94.7 ± 12	79.3 ± 15
	100 µmol/L	98.4 ± 3.2	66.5 ± 7.8
	200 µmol/L	94.0 ± 9.2	50.4 ± 7.6
ucb 42145	25 µmol/L	94.2 ± 5.3	84.3 ± 6.2
	100 µmol/L	92.4 ± 1.7	94.3 (n=2)
	200 µmol/L	91.9 ± 1.6	87.5 ± 2.9
ucb-100406-1	25 µmol/L	92.8 ± 5.8	103 ± 14
	100 µmol/L	97.2 ± 7.8	87.7 ± 6.3
	200 µmol/L	102 ± 3.4	80.8 ± 5.1

15-3. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD1678）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD1678

試験方法：
ブリーバラセタム、ucb 42145 及び ucb-100406-1 のフェニトイン 4-水酸化阻害能を、組換え CYP450（Supersomes™）2C9 及び 2C19 を試験系として用いて評価した。ブリーバラセタム、ucb 42145 及び ucb-100406-1 を、代謝依存性の阻害剤として評価し、その際、CYP 酵素を阻害する可能性のある代謝物の生成を可能にするため、これらを組換え CYP450 2C9 又は 2C19 及び補因子と共に 15 分間プレインキュベートした。次いで、Km に等しい濃度のフェニトインを用いて残存活性を評価した。rCYP2C9 を用いて、ブリーバラセタム、ucb 42145 及び ucb-100406-1 を濃度 200 µmol/L（それぞれ 42.5、42.7 及び 45.7 µg/mL）で評価した。また、rCYP2C19 を用いて、ブリーバラセタム、ucb 42145 及び ucb-100406-1 をそれぞれ濃度 100、200 及び 200 µmol/L（それぞれ 21.2、42.7 及び 45.7 µg/mL）で評価した。

試験結果表：

	マーカー基質活性の阻害	
	%代謝依存性阻害	
	rCYP2C9	**rCYP2C19**
ブリーバラセタム	代謝依存性阻害は認められなかった	代謝依存性阻害は認められなかった
ucb 42145	代謝依存性阻害は認められなかった	代謝依存性阻害は認められなかった
ucb-100406-1	代謝依存性阻害は認められなかった	代謝依存性阻害は認められなかった

15-4. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 PSM0815）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 PSM0815

試験の種類: ヒト CYP1A 及び CYP3A4 の *in vitro* 誘導
試験方法：
ヒトドナー4 例に由来する培養肝細胞を、濃度 25、200 及び 500 µmol/L のブリーバラセタムとともに 72 時間インキュベートした。インキュベーション期間終了後、細胞をホモジナイズした。たん白質含量の測定後、ホモジネートの CYP1A（エトキシレゾルフィン-O-デアルキラーゼ、EROD）及び CYP3A4（テストステロン 6β-ヒドロキシラーゼ）活性を測定した。CYP1A 誘導の陽性対照としてオメプラゾール及び 3-メチルコラントレン（3-MC）を、CYP3A4 活性の陽性対照としてリファンピシン及びフェノバルビタールを用いた。
試験結果表：

処理		対照との比較による誘導係数					
		テストステロン 6-β-ヒドロキシラーゼ活性			エトキシレゾルフィン-O-デアルキラーゼ活性		
	ドナー	1	3	4	1	3**	4
PB（0.75 mmol/L）		3.5	4.2	14.5	0.3*	1.0	0.4*
3-MC（10 µmol/L）		0.3	0.1	0.2	0.8	1.0	0.4
オメプラゾール（10 µmol/L）		1.1	1.2	1.5	16.9	42.3	17.1
リファンピシン（25 µmol/L）		5.5	4.5	17.3	0.3*	2.0	0.8
ブリーバラセタム（25 µmol/L）		0.6	1.3	1.1	0.3*	1.0	0.4*
ブリーバラセタム（200 µmol/L）		1.0	1.7	2.4	1.0	2.8	0.4*
ブリーバラセタム（500 µmol/L）		1.4	2.0	3.0	0.5	1.2	0.4*

追加情報:
ドナー2 の結果は、陽性対照のインキュベーションの結果が異常であったため提示しない。*活性が検出下限未満。検出下限との比較により誘導係数を求めた。**溶媒対照の活性が検出下限未満。

15-5. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD1710）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD1710

試験の種類: ヒト CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の *in vitro* 誘導
試験方法：
72 時間処理した新鮮ヒト肝細胞から調製したミクロソームを試験系として使用し、ブリーバラセタムのチトクローム P450 誘導能を評価した。ヒト CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対するブリーバラセタムの影響を、それぞれエトキシレゾルフィン-O-デアルキラーゼ（EROD）、ブプロピオンヒドロキシラーゼ（BPH）及びミダゾラム 1'-ヒドロキシラーゼ（MDZH）活性の残存酵素活性を測定することで評価した。
試験結果表：

		マーカー基質活性への影響		
前処理（3x24 時間）	**濃度**	**溶媒で処理した細胞に対する誘導倍率（ドナー3 例の平均値± SD）**		
		CYP1A1/2 （EROD）	**CYP2B6 （BPH）**	**CYP3A4/5 （MDZH）**
溶媒: DMSO	0.1%（v/v）	1.00	1.00	1.00
ブリーバラセタム	10 µmol/L	0.530±0.039	1.43±0.198	1.42±0.124
ブリーバラセタム	30 µmol/L	0.489±0.088	1.86±0.060	1.36±0.144
ブリーバラセタム	100 µmol/L	0.433±0.163	2.60±0.075	1.47±0.048
ß-NF	25 µmol/L	10.6±4.56	3.18±0.500	0.488±0.136
OMP	30 µmol/L	8.65±5.26	3.77±1.23	1.40±0.502
PB	500 µmol/L	1.52±0.421	16.9±17.0	4.77±3.00
PHE	50 µmol/L	0.936*	13.9*	3.60*
RIF	1 µmol/L	1.27±0.445	5.21±3.01	4.15±1.97

ß-NF=ß-ナフトフラボン。OMP=オメプラゾール。PB=フェノバルビタール。PHE=フェニトイン。RIF=リファンピシン。*ドナー1 例。

15-6. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD1902）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD1902

試験の種類: ブリーバラセタムが初代培養ヒト肝細胞においてフェニトインによるチトクローム P450 及び関連遺伝子の発現誘導を妨げる可能性の評価
試験方法： 異なるヒト 3 例の肝臓から得られた培養ヒト肝細胞の 3 つの試料を、ジメチルスルホキシド（DMSO、0.1% v/v、溶媒対照）、フェニトイン対照、フェニトインを含む又は含まないブリーバラセタム（0.5、2 及び 10 µmol/L）、又は 4 種類の既知のヒト CYP 誘導薬、すなわち β-ナフトフラボン（33 µmol/L）、フェノバルビタール（750 µmol/L）、CITCO（1 µmol/L）及びリファンピン（10 µmol/L）のいずれかで 1 日 1 回、3 日間連続で処理した。処理後、培養液を TRIzol 試薬で処理して RNA を単離し、RT-PCR で分析して、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、ミクロソームエポキシドヒドロラーゼ（EPHX1）、レチノイド X 受容体（RXR）、芳香族炭化水素受容体（AHR）、構成的アンドロスタン受容体（CAR）、プレグナン X 受容体（PXR）、糖質コルチコイド受容体（GR）及び肝細胞核因子-α（HNF-α）の mRNA 発現量に対するブリーバラセタムの影響を評価した。
試験結果表：

処理	濃度	増加倍率[a]					
		CYP1A2	**CYP2B6**	**CYP2C9**	**CYP2C19**	**CYP3A4**	**EPHX1**
DMSO	0.1% v/v	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
フェニトイン	50 µmol/L	0.792 ± 0.280	6.75 ± 3.44	2.11 ± 0.48†	2.10 ± 0.60	3.41 ± 1.50	2.68 ± 0.94†
ブリーバラセタム	0.5 µmol/L	0.987 ± 0.232	1.11 ± 0.19	1.06 ± 0.26	1.01 ± 0.15	1.05 ± 0.23	1.29 ± 0.28
ブリーバラセタム	2 µmol/L	0.900 ± 0.192	1.04 ± 0.11	0.974 ± 0.119	1.01 ± 0.16	0.890 ± 0.177	1.10 ± 0.32
ブリーバラセタム	10 µmol/L	1.03 ± 0.06	1.47 ± 0.21	1.25 ± 0.21	1.16 ± 0.13	1.10 ± 0.22	1.22 ± 0.16
ブリーバラセタム + 50 µmol/L フェニトイン	0.5 µmol/L	1.27 ± 0.91	8.56 ± 5.29†	2.29 ± 0.51†*	2.44 ± 0.83	3.73 ± 1.27	2.85 ± 1.18†*
ブリーバラセタム + 50 µmol/L フェニトイン	2 µmol/L	1.22 ± 0.55	8.40 ± 5.22†	2.23 ± 0.42†	2.30 ± 1.06	3.90 ± 1.66	2.82 ± 0.85†*
ブリーバラセタム + 50 µmol/L フェニトイン	10 µmol/L	0.830 ± 0.374	6.45 ± 3.87	2.12 ± 0.31†	2.35 ± 0.88	3.79 ± 1.47	2.42 ± 0.63
β-ナフトフラボン	33 µmol/L	123 ± 172	1.75 ± 1.06	1.09 ± 0.32	1.39 ± 0.38	0.361 ± 0.207	1.22 ± 0.31
フェノバルビタール	750 µmol/L	1.29 ± 1.17	7.74 ± 3.48*	3.18 ± 1.01*	5.41 ± 2.82*	7.21 ± 3.79	3.42 ± 1.02*
CITCO	1 µmol/L	1.90 ± 1.37	9.62 ± 6.44*	2.01 ± 0.18	1.42 ± 0.40	1.62 ± 0.76	2.54 ± 0.95
リファンピン	10 µmol/L	1.06 ± 0.67	6.20 ± 3.12	3.17 ± 0.77*	6.12 ± 3.51*	8.89 ± 6.66	2.90 ± 0.70*

15-6. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD1902）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD1902

試験結果表：

処理	濃度	増加倍率[a]					
		RXR	**AhR**	**CAR**	**PXR**	**GR**	**HNF-α**
DMSO	0.1% v/v	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
フェニトイン	50 µmol/L	0.803 ± 0.060	1.27 ± 0.11	0.603 ± 0.125	1.07 ± 0.40	1.46 ± 0.30	1.15 ± 0.26
ブリーバラセタム	0.5 µmol/L	1.06 ± 0.18	1.01 ± 0.10	1.39 ± 0.23	1.31 ± 0.29	1.29 ± 0.23	1.15 ± 0.06
ブリーバラセタム	2 µmol/L	0.959 ± 0.143	0.862 ± 0.196	1.05 ± 0.23	0.993 ± 0.119	1.18 ± 0.44	1.09 ± 0.09
ブリーバラセタム	10 µmol/L	0.995 ± 0.026	0.922 ± 0.203	1.36 ± 0.21	1.17 ± 0.07	1.11 ± 0.31	1.23 ± 0.18
ブリーバラセタム + 50 µmol/L フェニトイン	0.5 µmol/L	0.906 ± 0.074	1.22 ± 0.42	0.913 ± 0.243	1.21 ± 0.51	1.35 ± 0.20	1.14 ± 0.29
ブリーバラセタム + 50 µmol/L フェニトイン	2 µmol/L	0.882 ± 0.094	1.22 ± 0.31	1.08 ± 0.18	1.42 ± 0.54	1.87 ± 0.70	1.22 ± 0.27
ブリーバラセタム + 50 µmol/L フェニトイン	10 µmol/L	0.791 ± 0.052	1.18 ± 0.34	0.821 ± 0.208	1.18 ± 0.38	1.50 ± 0.39	1.16 ± 0.27
β-ナフトフラボン	33 µmol/L	0.747 ± 0.112	0.889 ± 0.218	1.32 ± 1.18	1.95 ± 0.50	0.829 ± 0.368	1.58 ± 0.63
フェノバルビタール	750 µmol/L	0.768 ± 0.188	1.73 ± 0.80	1.25 ± 0.83	1.44 ± 0.58	2.61 ± 0.37*	1.23 ± 0.23
CITCO	1 µmol/L	0.936 ± 0.113	1.11 ± 0.30	1.22 ± 0.21	1.35 ± 0.41	1.70 ± 0.66	1.22 ± 0.34
リファンピン	10 µmol/L	0.676 ± 0.025*	1.57 ± 0.47	0.749 ± 0.418	1.23 ± 0.46	2.04 ± 0.76	1.14 ± 0.35

(a)3 つのヒト肝細胞試料の平均値±標準偏差を示す。*統計解析に含めたすべての投与群を用いた一元配置分散分析の結果、溶媒対照（ジメチルスルホキシド）との有意差を認めた（$p<0.05$）。†陽性対照群（β-ナフトフラボン、フェノバルビタール、CITCO 及びリファンピン）を統計解析から除外した一元配置分散分析の結果、溶媒対照（ジメチルスルホキシド）との有意差を認めた（$p<0.05$）。

追加情報:

ブリーバラセタムは、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 又は EPHX1 の mRNA 発現量に対するフェニトインの誘導能を著しく妨げも増強もしなかった。概して、培養ヒト肝細胞をブリーバラセタム、フェニトイン、又はブリーバラセタムとフェニトイン両方で処理しても、転写因子/核内受容体（RXR、AhR、CAR、PXR、GR 又は HNF-α）の mRNA 発現量はほとんど又は全く変化しなかった（2 倍未満）。

15-7. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 PSM1033）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 PSM1033

試験の種類: ヒト肝ミクロソームエポキシドヒドロラーゼの *in vitro* 阻害
試験方法：
ブリーバラセタムがヒトミクロソームのエポキシドヒドロラーゼ（mEH）を阻害する可能性を、スチレンオキシド（SO）から 1-フェニル-1,2-エタンジオール（PED）への酵素的変換の系で評価した。ヒト肝ミクロソーム（ドナー10 例から得たプール）を、5 µmol/L の（Km に近い）SO 及びブリーバラセタム、並びに代謝産物（ucb 42145、ucb 47074 及び ucb-100406-1）又は陽性対照（プロガビド、バルプロミド及びバルプロ酸ナトリウム）とともに 10 分間インキュベートした。インキュベート液より抽出した後、試料中の PED を HPLC/UV で測定した。
試験結果表：

	濃度 （µmol/L）	**mEH 活性の阻害（%）**	
		平均値（n=3）	**SD**
ブリーバラセタム	250	50.2	4.0
ucb 42145	250	16.1	14.0
ucb 47074	250	21.6	8.4
ucb-100406-1	250	9.8	4.8
バルプロ酸ナトリウム	250	19.0	9.2
バルプロミド	250	88.2*	-
プロガビド	250	86.1	1.4

追加情報:
基質濃度が 5 µmol/L のとき、ブリーバラセタムによる mEH 阻害の IC_{50} は 92 µmol/L であった。*n=2。

15-8. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD2328）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD2328

試験の種類: 2 つの試験系におけるヒト肝ミクロソームエポキシドヒドロラーゼの *in vitro* 阻害の比較
試験方法：
ブリーバラセタム及びその水酸化代謝産物である ucb-100406-1 のエポキシドヒドロラーゼ阻害能を、ヒト肝ミクロソーム（200 例から得たプール）及びヒト肝細胞懸濁液（10 例から得たプール）を試験系として用いて調査した。ミクロソーム（0.5 mg/mL）及び肝細胞（0.5×10^6 個/mL）を、それぞれ 30 及び 60 分間、プローブ基質として用いたカルバマゼピン 10,11-エポキシド（400 µmol/L）及び濃度の異なるブリーバラセタム又は ucb-100406-1 とともにインキュベートした。肝細胞及びミクロソームのインキュベート液には、陽性対照としてそれぞれ濃度 10 及び 200 µmol/L（IC_{50} の 10 倍）のプロガビドを使用した。トランス 10,11-ジヒドロキシカルバマゼピンの生成を、LC/MS-MS 法により定量した。
試験結果表：

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞懸濁液におけるエポキシドヒドロラーゼの阻害	
試験項目	**IC_{50} (µmol/L)**
ヒト肝ミクロソーム	
ブリーバラセタム	108
ucb-100406-1	>500
ヒト肝細胞懸濁液	
ブリーバラセタム	8.2
ucb-100406-1	>500

陽性対照であるプロガビドは、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞中で、試験した濃度で 85%超を阻害した。

15-9. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD2207）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD2207

試験の種類: ブリーバラセタム及びその主要代謝産物の薬物トランスポーター阻害能
試験の種類: ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、BSEP 及び P-gp による輸送に対する潜在的阻害剤としてのブリーバラセタム及びその代謝産物（ucb 42145、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1）の評価。
試験方法：
ブリーバラセタム及びその代謝産物を、放射能ラベルした関連プローブ基質とともに、関連輸送系（ヒトトランスポーターOAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、BSEP 及び P-gp をそれぞれ発現した分極細胞単層）を用いてトリプリケートでインキュベートした。インキュベーション後、細胞を抽出し、抽出液中のプローブ基質の総濃度を放射能カウントにより定量した。ブリーバラセタム又はその代謝産物存在下での細胞内総プローブ基質濃度と、それらが存在しない場合の細胞内濃度とを比較することにより輸送を評価した。
試験結果表：

試験化合物（試験濃度）	阻害率（%）*								
	OAT1	**OAT3**	**OCT1**	**OCT2**	**OATP1B1**	**OATP1B3**	**BCRP**	**BSEP**	**P-gp**
ブリーバラセタム（200 µmol/L）	0.840%	18.1%	21.7%	NI	29.6%	14.6%	NI	4.44%	NI
ucb 42145 （10 µmol/L）	NI	12.8%	20.5%	8.01%	24.8%	18.4%	12.3%	NI	0.0868%
ucb-100406-1 （10 µmol/L）	2.96%	3.69%	38.5%	13.7%	5.99%	12.5%	14.5%	12.3%	0.740%
ucb-107092-1 （2 µmol/L）	NI	8.74%	12.3%	NI	28.8%	NI	11.8%	6.21%	3.78%

* NI=阻害無し（阻害陰性）。

15-10. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD2061）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD2061

試験の種類: LLC-PK1 細胞又は膜小胞を用いた[^{14}C]-ブリーバラセタム輸送への MDR1、MRP1 及び MRP2 の関与
試験方法：
ヒト MDR1 遺伝子を導入したブタ腎細胞株（LLC-PK1）（及び対応する Mock/LLC-PK1 細胞）を用いて、参照 MDR1 基質（すなわち 3H-ジゴキシン）の輸送に対するブリーバラセタムの阻害能を評価した。これは、2 つの異なるインキュベーション条件、すなわち、濃度平衡条件（ドナーコンパートメントとレシーバーコンパートメントとが同じ初期濃度になるよう薬物を添加する）及び濃度勾配条件（ドナーコンパートメントにのみ薬物を添加する）において、MDR1 の基質として作用する ^{14}C-ブリーバラセタムの能力として評価した。
ヒト MRP1 又は MRP2 遺伝子を導入した昆虫細胞 Sf9 から取得した細胞内膜小胞を用いて MRP1 及び MRP2 による ^{14}C-ブリーバラセタム輸送能を評価した。
結果:
^{14}C-ブリーバラセタムは、最終濃度（1～100 µmol/L）を問わず、P-gp による輸送の証拠を示さなかった。通常の濃度勾配条件及び濃度平衡条件の両方で、意義のある P-gp 基質活性がないことが示された。またブリーバラセタムは、試験した最高濃度の 100 µmol/L まで、P-gp によるジゴキシン輸送に対する阻害作用を示さなかった。
並行して実施した膜小胞での試験では、^{14}C- ucb 34714（1～100 µmol/L）は MRP1 及び MRP2 のいずれの基質でもないことが示された。

15-11. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 PSM1175）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 PSM1175

試験の種類: ブリーバラセタムの酸化に対する特定の抗てんかん薬による *in vitro* 阻害
試験方法：
数種類の抗てんかん薬（AED）について、ヒト肝ミクロソーム中におけるブリーバラセタムから ucb-100406-1 への *in vitro* 変換を阻害する可能性を評価した。ブリーバラセタム（50 又は 2500 µmol/L）を、NADPH 再生系及びヒト肝ミクロソーム（1 mg/mL）とともに、AED（100 µmol/L 及び Cmax に近い濃度）の存在下及び非存在下で、37ºC で 15 分間インキュベートした。直接阻害（AED とブリーバラセタムを 2 分間プレインキュベート）及び代謝依存性阻害（AED とブリーバラセタムを 15 分間プレインキュベート）を評価した。インキュベート液から抽出した後、LC/MS により ucb-100406-1 濃度を分析した。

1） ブリーバラセタム水酸化の AED による直接阻害–結果を阻害率（%）として提示

ブリーバラセタム	カルバマゼピン [1]		フェニトイン [1]		バルプロ酸 [2]		ラモトリギン [1]		ガバペンチン [2]		ゾニサミド [1]		フェノバルビタール [2]		フェルバメート [1]	
	濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）	
	50	100	80	100	700	100	55	100	30	100	190	100	170	100	340	100
50 µmol/L	8.5	11.0	21.2	28.5	20.8	12.8	-0.8	14.1	-11.9	-60.2	14.7	12.3	17.7	13.9	26.0	18.1
2500 µmol/L	-3.9	2.9	9.9	4.0	11.4	2.5	-0.7	4.4	-18.5	-53.5	1.5	7.6	10.6	10.2	10.3	2.7

[1]対応する溶媒（メタノール）含有対照との比較による阻害率。[2]対応する溶媒（水）含有対照との比較による阻害率。値は 2 回のインキュベーションの平均値。

2） ブリーバラセタム水酸化の AED による代謝依存性阻害–結果を阻害率（%）として提示

ブリーバラセタム	カルバマゼピン [1]		フェニトイン [1]		バルプロ酸 [2]		ラモトリギン [1]		ガバペンチン [2]		ゾニサミド [1]		フェノバルビタール [2]		フェルバメート [1]	
	濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）		濃度（µmol/L）	
	50	100	80	100	700	100	55	100	30	100	190	100	170	100	340	100
50 µmol/L	-8.0	-18.5	2.5	3.6	19.2	11.0	-7.0	3.2	7.7	-54.8	-0.2	0.3	13.5	15.3	-1.0	10.1
2500 µmol/L	18.2	12.2	7.5	6.8	15.7	1.0	-6.5	13.8	-18.4	-47.9	2.6	-3.2	8.4	10.2	-1.7	1.6

[1]対応する溶媒（メタノール）含有対照との比較による阻害率。[2]対応する溶媒（水）含有対照との比較による阻害率。値は 2 回のインキュベーションの平均値。

15-12. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD2050）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD2050

試験の種類: ブリーバラセタムの *in vitro* 酸化に対するゲムフィブロジルの阻害能評価（CYP の特定を目的とする）
試験方法：
ゲムフィブロジルは、CYP2C9（Ki は 5.8 µmol/L）の強力な *in vitro* 直接阻害剤、CYP2C19（Ki は 24 µmol/L）、CYP1A2（Ki は 82 µmol/L）及び CYP2C8（IC_{50} は 120 µmol/L）の弱い直接阻害剤として知られており、ゲムフィブロジル-O-グルクロニドは CYP2C8（K_I は 20～52 µmol/L、k_{inact} は 0.21 min^{-1}）の強力な機序に基づく阻害剤である。
HLM（血漿/緩衝液、50/50、v/v）及びヒト肝細胞懸濁液（緩衝液及び血漿/緩衝液、50/50、v/v）におけるブリーバラセタム及び ucb 42145 の水酸化の速度パラメータ（K_m 及び Vmax）を求めた。HLM 及びヒト肝細胞懸濁液を、ブリーバラセタム又は ucb 42145、及びゲムフィブロジルとともにインキュベートし、ブリーバラセタム及び ucb 42145 の水酸化に対するゲムフィブロジルの阻害能を評価し、阻害パラメータ（IC_{50} 及び/又は Ki）を求めた。
試験結果表：

パラメータ	ブリーバラセタムの水酸化				ucb 42145 の水酸化			
	HLM（緩衝液）	HLM（緩衝液/血漿、50/50 v/v）	HHS（緩衝液）	HHS（緩衝液/血漿、50/50 v/v）	HLM（緩衝液）	HLM（緩衝液/血漿、50/50 v/v）	HHS（緩衝液）	HHS（緩衝液/血漿、50/50 v/v）
K_m（mmol/L）	-	4.59	2.94	5.65	-	0.956	0.611	1.07
Vmax（pmol/min/mg）	-	3.12	-	-	-	488	-	-
Vmax（pmol/min/10^6 hep）	-	-	34.0	31.1	-	-	37.8	47.0
K_{si}（mmol/L）	-	-	77.2	53.7	-	-	-	-
CL_{int}（µL/min/mg）	-	0.0680	-	-	-	0.510	-	-
CL_{int}（µL/min/10^6 hep）	-	-	0.0116	0.00550	-	-	0.0619	0.0439
IC_{50}	-	2.20 mmol/L	NC	>2.5 mmol/L	19.8－2.9 µmol/L	0.464 mmol/L	6.05 µmol/L	>500 µmol/L
Ki（µmol/L）	-	-	-	-	11.8	-	11.5	801
Ki, c（µmol/L）	153	-	284	-	-	163	-	-
Ki, u（µmol/L）	451	-	2982	-	-	452	-	-

HLM=ヒト肝ミクロソーム。HHS=ヒト肝細胞懸濁液。NC=算出不能。Ksi=基質阻害定数。Ki, c=競合阻害定数。Ki, u=非競合阻害定数。

15-12. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD2050）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD2050

試験方法：
ゲムフィブロジルとともにプレインキュベートしたヒト肝細胞単層を用いて、ゲムフィブロジルがブリーバラセタム及び ucb 42145 の水酸化に対し、機序に基づく阻害剤として作用する可能性も評価した。

試験結果表：

ブリーバラセタム水酸化				ucb 42145 水酸化			
ゲムフィブロジル（μmol/L）	ucb-100406-1（μmol/L）	反応速度（pmol/min/10^6 hep）	対照の反応速度に対する%	ゲムフィブロジル（μmol/L）	ucb-107092-1（μmol/L）	反応速度（pmol/min/10^6 hep）	対照の反応速度に対する%
0	0.0179	0.397	100	0	0.0273	0.606	100
25	0.0196	0.436	110	1	0.0297	0.659	109
75	0.0196	0.435	110	3	0.0271	0.602	99.4
150	0.0207	0.459	116	6	0.0288	0.640	106
250	0.0210	0.467	118	10	0.0276	0.614	101
750	0.0217	0.482	121	30	0.0303	0.673	111
1500	0.0185	0.411	104	100	0.0284	0.632	104
2500	0.0172	0.383	96.5	300	0.0291	0.647	107

15-12. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD2050）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD2050

試験方法：
ゲムフィブロジル-O-グルクロニドも、HLM における直接又は代謝依存性阻害剤として試験した。
試験結果表：

ゲムフィブロジル-O-グルクロニド (µmol/L)	ブリーバラセタム水酸化				ucb 42145 水酸化			
	直接阻害剤		代謝依存性阻害剤		直接阻害剤		代謝依存性阻害剤	
	ucb-100406-1 (µmol/L)	反応速度 (pmol/min/mg)	ucb-100406-1 (µmol/L)	反応速度 (pmol/min/mg)	ucb-107092-1 (µmol/L)	反応速度 (pmol/min/mg)	ucb-107092-1 (µmol/L)	反応速度 (pmol/min/mg)
0	1.02	102	0.839	83.9	0.869	145	0.710	118
2	1.01	101	0.811	91.1	0.789	132	0.710	118
6	0.971	97.1	0.733	73.3	0.732	122	0.693	116
10	0.946	94.6	0.731	73.1	0.802	134	0.682	114
20	0.952	95.2	0.696	69.6	0.730	122	0.691	115
60	0.896	89.6	0.633	63.3	0.751	125	0.681	113
120	0.839	83.9	0.644	64.4	0.777	129	0.614	102
200	0.778	77.8	0.626	62.6	0.745	124	0.593	98.8

追加情報:
これらの結果から、CYP2C8 がブリーバラセタムの水酸化に関与する主要な CYP アイソフォームではなく、主に関与するのはゲムフィブロジルに対しても感受性のある他の CYP アイソフォーム（すなわち CYP2C9、CYP2C19 及び CYP1A2）であることが示された。ucb 42145 の水酸化については、ゲムフィブロジルがこの反応を強力に阻害した。ゲムフィブロジルの本代謝経路に対する Ki の実測値は、ゲムフィブロジルの CYP2C9 に対する Ki と同一範囲にあることから、本アイソフォームの関与が強く示唆される。

15-13. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD2616）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD2616

試験の種類	ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、BSEP、MDR1（Pgp）、MRP2、MATE1 及び MATE2-K トランスポーターに対する潜在的阻害剤としてのブリーバラセタムの評価		
試験方法	ブリーバラセタム（650～1000 µmol/L）を、関連プローブ基質及びそれに対応する試験系［細胞単層（BCRP 及び MDR1）、溶媒（BSEP 及び MRP2）及び取り込みアッセイ（MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2）］においてトリプリケートで試験した。ブリーバラセタム存在下でのプローブ基質輸送を、（ブリーバラセタムを含まない）対照条件と比較し、阻害率（%）を算出した。有意な阻害が確認されれば、完全な濃度効果曲線を作成して IC_{50} 値を求めた。		
	OAT3	OCT2	OAT1、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、BSEP、MDR1（Pgp）、MRP2、MATE1 及び MATE2-K
650 µmol/L（*1000 µmol/L）での阻害率（%）	55	45	-7、30*、11*、4*、<20、15、<20、-19、28、-4
IC_{50}（µmol/L）	541	740	該当なし

15-14. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD2622）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD2622

試験の種類	酵素阻害	
試験方法	CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対するブリーバラセタムの阻害能を、ヒト肝ミクロソーム（200 例から得たプール）を試験系として用いて調査した。ブリーバラセタムを可逆的な直接阻害剤として評価するため、ミクロソームを Km に等しい濃度の CYP450 マーカー基質とともに、濃度 650 µmol/L（138 µg/mL）のブリーバラセタムを加え又は加えず、トリプリケートでインキュベートした。ブリーバラセタムは濃度 650 µmol/L で CYP2C19 を 44%阻害したため、IC_{50} 及び Ki 値を決定するために追加の実験を実施した。IC_{50} 評価のため、ブリーバラセタム濃度 0、65、100、200、400、650、1000、2000、6500 及び 13000 µmol/L を適用した。Ki を求めるため、Km の 1/2 倍、1 倍、2 倍及び 4 倍に相当するプローブ基質濃度での CYP2C19 に対するブリーバラセタムの阻害効果を 0、200、600、2000 及び 5000 µmol/L で評価した。	
CYP450 アイソフォーム	**マーカー反応**	**直接阻害率（%、3 つの値の平均値 ± SD）**
CYP1A2	フェナセチン O-脱エチル化	-3.70 ± 11.6
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	6.62 ± 7.16
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	-4.95 ± 1.64
CYP2C8	ロシグリタゾン 5-水酸化	2.19 ± 2.50
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	-5.77 ± 6.25
CYP2C19	S-メフェニトイン 4'-水酸化	43.7 ± 4.35[1]
CYP2D6	デキストロメトルファン O-脱メチル化	3.15 ± 2.21
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	2.46 ± 8.86
	[^{14}C]-テストステロン 6β-水酸化	-30.4 ± 35.8

追加情報:
CYP2C19 阻害：IC_{50}=909 µmol/L。Ki=314 µmol/L（競合型）

15-14. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 NCD2622）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 NCD2622

試験の種類	酵素阻害	
試験方法	CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対するブリーバラセタムの阻害能を、ヒト肝ミクロソーム（200 例から得たプール）を試験系として用いて評価した。ブリーバラセタムを機序に基づく阻害剤として評価するため、ミクロソームを補因子の存在下及び非存在下で、ブリーバラセタム（650 µmol/L、138 µg/mL）と共に又はブリーバラセタムなしで、トリプリケートで 30 分間プレインキュベートした。このプレインキュベーション後、一部を取り、（Km に等しい）CYP450 プローブ基質を含むインキュベート液に加え、残存活性を測定した。	
CYP450 アイソフォーム	**マーカー反応**	**機序に基づく阻害率（%）[1]**
CYP1A2	フェナセチン O-脱エチル化	-3.77
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	-9.81
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	-12.3
CYP2C8	ロシグリタゾン 5-水酸化	- 5.76
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	-5.07
CYP2C19	S-メフェニトイン 4'-水酸化	-24.9
CYP2D6	デキストロメトルファン O-脱メチル化	-4.87
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	12.9
	[^{14}C]-テストステロン 6β-水酸化	-4.87

[1]: 機序に基づく阻害率は、以下の式により算出した。

$$\%\ I = 1 - \frac{\left(velocity_{\text{with TI, with cofactor}} \,/\, velocity_{\text{without TI, with cofactor}}\right)}{\left(velocity_{\text{with TI, without cofactor}} \,/\, velocity_{\text{without TI, without cofactor}}\right)}$$

15-15. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 quantitative-prediction-2015）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 quantitative-prediction-2015

試験の種類	薬物相互作用
試験方法	Simcyp 社の Population-Based Simulator (Version 14)を用い、生理学的薬物速度論（PBPK）モデリングを適用して、NCD2616 及び NCD2622 試験で得られた *in vitro* データの *in vivo* 関連性を評価した。 本モデルでは、ブリーバラセタム 100 mg の 1 日 2 回投与（7 日間）が、オメプラゾール（CYP2C19 の基質として、20mg）及びメトホルミン（OCT2 の基質として、500mg）の薬物動態と相互作用する可能性を評価した。本モデルは、ブリーバラセタムの臨床試験 EP0007 及び N01067 におけるブリーバラセタムの薬物動態及びオメプラゾール及びメトホルミンのビルトインデータに基づき構築した。本モデルは、参照阻害剤（CYP2C19 についてはフルボキサミン、OCT2 についてはシメチジンとトリメトプリム）について報告された *in vitro* 及び *in vivo* 相互作用データを参考にバリデートした。
CYP2C19	CYP2C19 に対する *in vitro* での Ki は 314 µmol/L であり、ブリーバラセタム 100 mg の 1 日 2 回投与によるオメプラゾールの曝露量への影響は限定的であると予測される（AUC が+4%増加）。Ki を最大 5 分の 1 まで低下させても（感度分析）、オメプラゾールの AUC の増加はわずか+19%である。
OCT2	OCT2 に対する *in vitro* での Ki は 740 µmol/L であり、ブリーバラセタム 100 mg の 1 日 2 回投与によるメトホルミンの曝露量への影響は限定的であると予測される（AUC が+1%増加）。Ki を最大 25 分の 1 まで低下させても（感度分析）、メトホルミンの AUC の増加はわずか+11%である。

15-16. 薬物動態：薬物相互作用（試験番号 quantitative-prediction-2017）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.6
試験番号 quantitative-prediction-2017

試験の種類	薬物相互作用
試験方法	Simcyp 社の Population-Based Simulator (Version 14)を用い、生理学的薬物速度論（PBPK）モデリングを適用して、ブリーバラセタム 100 mg の 1 日 2 回投与とフェニトイン（PHE）との薬物相互作用の潜在的リスクを評価した。 まず、ブリーバラセタムの薬物動態を記述するため、*in silico*、*in vitro* 及び臨床薬物動態データを用いて PBPK モデルを構築した。適格性確認後、ブリーバラセタムの PBPK モデルと PHE のビルトインモデル（SimCYP Simulator）とを組み合わせ、臨床試験 N01172 で測定された（治療量を上回るブリーバラセタム 200 mg の 1 日 2 回投与を併用した場合の）PHE 曝露量の約+20%の増加を再現した。次に、設定された PBPK モデルを用いて、ブリーバラセタムの最高推奨用量 100 mg の 1 日 2 回投与と併用した場合の相互作用を予測した。
結果	ブリーバラセタムの最高推奨用量 100 mg の 1 日 2 回投与を併用した場合、PHE 曝露量の平均値の増加は有意でないと予測された（11～14%の変化）。

16. 薬物動態：その他

16-1. 薬物動態：その他（試験番号 NCD2159）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.7
試験番号 NCD2159

試験の種類: イヌで認められたブリーバラセタムによるポルフィリン症の誘導を調査するための *in vitro* 試験法の確立に向けた機構的研究
試験系: 肝細胞
ラット、イヌ及びヒト肝細胞単層を、細胞毒性示さない濃度のブリーバラセタム（1 mmol/L）、ucb-101747-1（1 mmol/L）又は陽性対照のセコバルビタール（300 µmol/L）、1,4-ジヒドロ-2,4,6-トリメチル-3,5-ピリジンジカルボン酸ジエチル（DDC、50 µmol/L）、5-アミノレブリン酸（5ALA、100 µmol/L）及び N-メチル-プロトポルフィリン IX（1 µg/mL）で 72 時間処理し、24 時間ごとに培地を更新した。各上清を回収し、UPLC/MS/MS で分析し、プロトポルフィリン IX の（72 時間にわたる）総蓄積量を測定した。

		プロトポルフィリン IX の 72 時間の蓄積量（ng/mL）				
処理	濃度	ラット（Hep554）	ヒト（Hu4198）	イヌ（FDH-024）	イヌ（FDH-026）	イヌ（FDH-026）*
溶媒（DMSO）	0.1%（v/v）	2.47±0.442	0.950±0.070	1.15±0.117	1.36±0.271	4.84±0.384
5-ALA	100 µmol/L	94.4±6.27	175±16.4	62.6±6.22	131±6.51	465±52.6
セコバルビタール	300 µmol/L	5.78±1.74	1.54±0.306	4.24±1.08	4.11±1.59	26.8±7.64
N-メチル-プロトポルフィリン IX	1 µg/mL	579±33.1	113±6.81	154±46.6	208±6.85	720±49.1
DDC	50 µmol/L	125±3.59	5.05±0.277	34.6±2.21	91.4±1.45	161±3.02
ブリーバラセタム	1 mmol/L	5.23±0.429	0.979±0.003	2.31±0.198	2.67±0.324	10.4±1.44
ucb-101747-1	1 mmol/L	3.11±0.174	0.896±0.051	1.74±0.300	2.16±0.301	7.95±0.622

*168 時間の蓄積量。

16-2. 薬物動態：その他（試験番号 NCD1965）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.7
試験番号 NCD1965

試験の種類: Muta™マウス試験（NCD1965）における曝露量と、CD-1 マウスを用いた過去の反復投与毒性試験で測定された曝露量を比較したブリッジングトキシコキネティクス評価報告。
結論: トキシコキネティクス評価により、遺伝毒性試験 NCD1965 で使用された Muta™マウスでは、試験期間全体にわたりブリーバラセタムの曝露量が十分であったことが示された。

16-3. 薬物動態：その他（試験番号 PSM0856）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.7
試験番号 PSM0856

試験の種類: マーモセットサルを用いた単回投与予備的薬物動態試験

動物種	**マーモセット**
性別（雄/雌）/例数	雄 6 例
摂餌条件	空腹
溶媒/剤形	0.9%食塩水 /溶液
投与方法	強制経口
用量（mg/kg）	3
試料（全血、血漿、血清等）	血漿
分析対象物	ブリーバラセタム
分析法	LC-ESI/MS
PK パラメータ:	
Cmax（μg/mL）	4.33
Tmax（時間）	0.25
$T_{1/2}$（時間）	2.7
AUC（μg.h/mL）	15.9
CL/f（mL/min/kg）	3.17
$fe_{(0\text{-}24h)}$（%投与量）	1.54
Vz/f（L/kg）	0.74

追加情報:
経口投与後のブリーバラセタムの吸収は迅速であることが示された。

16-4. 薬物動態：その他（試験番号 NCD1327）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.7
試験番号 NCD1327

試験の種類: ラットにおける ucb-107092-1 の単回投与後の薬物動態

動物種	**ラット**	**ラット**	**ラット**	**ラット**
性別（雄/雌）/例数	雄 n=9 （n=3/ 時点）	雌 n=9 （n=3/時点）	雄 n=9 （n=3/時点）	雌 n=9 （n=3/時点）
摂餌条件	食後	食後	食後	食後
溶媒/剤形	0.9%食塩水/ 溶液	0.9%食塩水/ 溶液	0.9%食塩水/ 溶液	0.9%食塩水/ 溶液
投与方法	急速静脈内	急速静脈内	強制経口	強制経口
用量（mg/kg）	20	20	100	100
試料（全血、血漿、血清等）	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象物	ucb-107092-1	ucb-107092-1	ucb-107092-1	ucb-107092-1
分析法	LC-ESI/MS/MS	LC-ESI/MS/MS	LC-ESI/MS/MS	LC-ESI/MS/MS
PK パラメータ:				
C_0（µg/mL）	77.3	64.9	-	-
Cmax（µg/mL）	-	-	3.74	4.83
Tmax（時間）	-	-	2	2
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg.h/mL）	20.4	15.9	18.0	20.6
AUC（µg.h/mL）	20.5	15.9	19.5	22.0
$T_{1/2}$（時間）	8.13	7.39	7.30	8.30
計算対象期間（時間）	（6～24）	（6～24）	（10～24）	（10～24）
CL（mL/min/kg）	16.3	20.9	-	-
Vz（L/kg）	11.4	13.4	-	-
F（%）	-	-	19.1	27.6

追加情報:
F=経口バイオアベイラビリティ。

16-5. 薬物動態：その他（試験番号 NCD1327）

被験物質：ブリーバラセタム
CTD の参照先: 4.2.2.7
試験番号 NCD1327

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット
性別（雄/雌）/例数	雌 n=3	雌 n=3	雌 n=3	雌 n=3
摂餌条件	食後	食後	食後	食後
溶媒/剤形	0.9%食塩水 / 溶液	0.9%食塩水/ 溶液	0.9%食塩水/ 溶液	0.9%食塩水/ 溶液
投与方法	急速静脈内	強制経口	強制経口	強制経口
用量（mg/kg）	20	20	100	300
試料（全血、血漿、血清等）	尿	尿	尿	尿
分析対象物	ucb-107092-1	ucb-107092-1	ucb-107092-1	ucb-107092-1
分析法	LC-ESI/MS/MS	LC-ESI/MS/MS	LC-ESI/MS/MS	LC-ESI/MS/MS
PK パラメータ:				
累積 Ae（mg）	3.42	1.35	3.46	8.94
累積 Ae（mg/kg）	16.2	6.35	16.9	44.6
fe（%投与量）	81.5	32.5	17.3	15.0
CL_R（mL/min/kg）	17.0	-	12.8	-

Ae :尿中排泄量