目次

1. 概要 6
2. ラットを用いた単回投与毒性試験 12
2.1 予備的急性経口投与毒性試験 12
3. 反復投与毒性試験 12
3.1 ラット 13
3.1.1 探索的 7 日間反復強制経口投与毒性試験 13
3.1.2 2 週間強制経口投与毒性試験 13
3.1.3 4 週間強制経口投与毒性試験 13
3.1.4 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間の回復期間 14
3.1.5 14 日間経口（混餌）投与嗜好性試験 15
3.1.6 28 日間（強制及び混餌）経口投与用量設定毒性試験 15
3.1.7 26 週間（混餌及び強制）経口投与毒性試験 16
3.1.8 7 日間持続点滴静注用量設定毒性試験 16
3.1.9 4 週間持続点滴静注毒性試験及びその後 2 週間の回復期間 17
3.2 イヌ 17
3.2.1 探索的 7 日間反復（強制）経口投与試験 17
3.2.2 1 及び 7 日間経口投与予備毒性試験 18
3.2.3 2 週間用量設定毒性試験 18
3.2.4 4 週間強制経口投与毒性試験 19
3.2.5 13 週間（強制）経口投与毒性試験及び 4 週間の回復期間 19
3.2.6 28 日間強制経口投与［1 日 3 回（tid）投与］用量設定試験 19
3.2.7 26 週間強制経口投与（1 日 3 回投与）毒性試験 20
3.2.8 最大耐量/用量設定持続点滴静注試験 20
3.2.9 4 週間持続点滴静注毒性試験及びその後 2 週間の回復期間 21
3.3 サル 22
3.3.1 単回及び 7 日間連続経口投与による最大耐量の検討 22
3.3.2 2 週間（強制）経口投与用量設定毒性試験 22
3.3.3 4 週間（強制）経口投与毒性試験 22
3.3.4 39 週間の 1 日 2 回（強制）経口投与毒性試験 23
4. 遺伝毒性 23
4.1 *In vitro* 非哺乳類細胞系 24
4.1.1 細菌変異スクリーニング試験 24
4.1.2 細菌を用いた突然変異アッセイ 24
4.2 *In vitro* 哺乳類細胞系 24
4.2.1 マウスリンパ腫突然変異試験 24
4.2.2 培養チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験 25
4.3 *In vivo* 哺乳類系 25
4.3.1 Wistar ラットの骨髄赤血球を用いた経口投与小核誘導試験 25
4.3.2 投与を受けた MutaTM マウスの組織における lacZ 変異の誘発 26
5. がん原性試験 26
5.1 マウスを用いたがん原性試験 26
5.1.1 マウスを用いた予備的試験 26

5.1.1.1 最大耐量試験及び 2 週間経口投与用量設定毒性試験 26
5.1.1.2 13 週間の経口投与（混餌投与及び強制経口投与）用量設定毒性試験 27
5.1.2 CD-1 マウスを用いた 104 週間経口（混餌及び強制経口）投与がん原性試験 27
5.2 ラットを用いたがん原性試験 28
5.2.1 Wistar ラットを用いた 104 週間経口（混餌及び強制経口）投与がん原性試験 28
5.3 ハムスターを用いた予備的試験 29
6. 生殖発生毒性 30
6.1 受胎能及び初期胚発生 30
6.1.1 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 30
6.2 胚胎児発生 30
6.2.1 ラット 30
6.2.1.1 （強制）経口投与での胚胎児毒性用量設定試験 30
6.2.1.2 （強制）経口胚胎児毒性試験 31
6.2.2 ウサギ 31
6.2.2.1 （強制）経口最大耐量試験 31
6.2.2.2 （強制）経口胚胎児毒性用量設定試験 31
6.2.2.3 ウサギを用いた（強制）経口投与胚胎児毒性試験 32
6.3 出生前及び出生後の発生 32
6.3.1 ラットを用いた（強制）経口投与による出生前及び出生後発生及び母体機能試験 32
6.4 幼若動物の評価 33
6.4.1 ラット 33
6.4.1.1 （強制）経口投与による用量設定試験 33
6.4.1.2 （強制）経口投与用量設定試験 34
6.4.1.3 9 週間（強制）経口投与毒性試験 34
6.4.1.4 対照群の脳重量の評価試験 35
6.4.2 イヌ 36
6.4.2.1 28 日間（強制）経口投与用量設定試験 36
6.4.2.2 9 ヵ月間（強制）経口投与毒性試験及び 2 ヵ月間の回復期間 36
7. 局所刺激性 37
7.1 ヒト全血における 16 処方の溶血性評価 37
7.2 静脈内、静脈周囲及び動脈内刺激性試験 37
7.2.1 ウサギにおける静脈内、動脈内、静脈周囲及び筋肉内投与後の局所刺激性 37
8. その他の毒性試験 38
8.1 機序解明試験 38
8.1.1 培養 Balb/c 3T3 細胞における乳酸脱水素酵素漏出アッセイを用いた細胞毒性試験 38
8.1.2 培養 Balb/c 3T3 細胞中の ATP 濃度に及ぼす影響に基づく細胞毒性試験 39
8.1.3 培養 Balb/c 3T3 細胞におけるたん白質合成への影響に基づく細胞毒性試験 39
8.1.4 1 日 2 回 2 及び 4 週間投与後の包皮腺、陰核腺及びジンバル腺の形態学的評価 39
8.1.5 1 日 1 回反復強制経口投与後の腎臓ホモジネート中 α-2m-グロブリン濃度の定量的評価 40
8.2 薬物乱用及び依存性試験 40
8.2.1 コカインを自己投与できる状態に保たれた SD ラットを用いた相対的強化効果の評価 40
8.2.2 30 日間ブリーバラセタムの長期投与を受けたラットにおける依存性及び離脱症状 41
8.2.3 薬物弁別試験：クロルジアゼポキシドによる訓練刺激への般化の可能性 41
8.3 光毒性 42

8.4 代謝物 ucb-107092-1 の試験 42
8.4.1 持続点滴静注による急性最大耐量試験 42
8.4.2 ラットを用いた 14 日間持続点滴静注毒性試験 42
8.4.3 13 週間持続点滴静注毒性試験、及びその後 4 週間の回復試験 43
8.4.4 細菌突然変異試験 43
8.4.5 マウスリンパ腫突然変異試験 44
8.4.6 投与を受けたラットの骨髄における小核の誘発 44
8.4.7 ラットにおける持続点滴静注の胚/胎児発生毒性 45
8.4.8 ビーグル犬における持続点滴静注の最大耐量 45
8.5 不純物試験 45
8.5.1 不純物 ucb 34713 の試験 45
8.5.1.1 ラットを用いた 13 週間の 1 日 2 回（強制）経口投与毒性試験 45
8.5.1.2 細菌突然変異スクリーニング試験 46
8.5.1.3 細菌突然変異試験 46
8.5.1.4 マウスリンパ腫突然変異試験 47
8.5.2 その他の不純物の試験 47
8.6 その他の試験 47
8.6.1 イヌの肝臓所見に関する意見書：考えられる機序及びヒトにとっての意義 47
9. 考察及び結論 48
10. 表 55
11. 参考文献 59

表

表 1-1 毒性試験プログラム 7
表 10-1 主要な試験での C_{max} に基づくブリーバラセタムの安全域 55
表 10-2 主要な試験での AUC に基づくブリーバラセタムの安全域 56
表 10-3 ブリーバラセタムの主要な試験における ucb-100406-1、ucb-107092-1 及び ucb 42145 の AUC に基づく安全域：ヒト健康被験者及び重度腎障害患者における $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する動物における NOAEL での $AUC_{0\text{-}24h}$ の比率 57
表 10-4 ucb-107092-1 の主要な試験における ucb-107092-1 の AUC に基づく安全域 58

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
A/G	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
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
AUC_{ss}	area under the curve at steady state	定常状態の曲線下面積
bid	twice daily	1 日 2 回
BRV	Brivaracetam, ucb 34714	ブリーバラセタム、ucb 34714
BW	bodyweight	体重
ca	(circa) approximately	（circa）約
CDP	chlordiazepoxide	クロルジアゼポキシド
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C-IV	Schedule IV controlled substance	スケジュール IV 規制物質
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CPA	cyclofosfamide	シクロホスファミド
CPN	chronic progressive nephropathy	慢性進行性腎症
C_{ss}	average steady state concentration	平均定常状態濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	electrocardiography	心電図検査
EFD	embryo-fetal development	胚胎児発生
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
F_0	parental generation	親世代
F_1	first generation	第一世代
F_2	second generation	第二世代
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価
GD	gestation day	妊娠日数
GEF	global evaluation factor	総合的評価ファクター
GGT	gamma glutamyl transferase	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
GLDH	glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ip	intraperitoneal	腹腔内
IWGT	International Workshop on Genotoxicity Testing	遺伝毒性試験国際ワークショップ

略語（略称）	内容	
L3	3rd lumbar vertebra	第三腰椎
L5	5th lumbar vertebra	第五腰椎
LD	lactation day	授乳日数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MF	mutation frequencies	変異頻度
MN-PCE	micronucleated polychromatic erythrocytes	小核多色性赤血球
MRHD	maximum recommended human dose	最高臨床推奨用量
ND	not determined	測定せず
NOAEL	no-observed-adverse-effect-level	無毒性量
NOEL	no-observed-effect-level	無影響量
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PCE	polychromatic erythrocytes	多染性赤血球
PND	post-natal day	生後日数
PNS	peripheral nervous system	末梢神経系
po	(per os) orally	（per os）経口
PPND	peri post-natal development	周産期及び出生後の発生
PVG	Piebald-Viral-Glaxo	Piebald-Viral-Glaxo
qd	(quaque die) daily	（quaque die）1 日 1 回
RBC	red blood cell	赤血球
RTG	relative total growth	相対総増殖率
S9	exogenous metabolic activation from Aroclor 1254-induced rat liver	Aroclor 1254 で誘導したラット肝臓から得られた外因性代謝活性化系
SD	Sprague-Dawley	Sprague-Dawley
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトールデヒドロゲナーゼ
SER	smooth endoplasmic reticulum	滑面小胞体
T4	thyroxine	チロキシン
tid	three times daily	1 日 3 回
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
vs	versus	対
w/v	weight per volume	重量/体積

毒性試験の概要文

1. 概要

ブリーバラセタム（別名：ucb 34714）は、経口投与で作用を発揮するシナプス小胞たん白質 2A の高親和性のリガンドであり、部分発作の治療における併用療法としての使用が予定されている。

ブリーバラセタムの毒性の可能性については、ラットの単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた最長 6 ヵ月間並びにサルを用いた最長 9 ヵ月間の反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物毒性試験、依存性試験、機序解明試験を含む一連の試験で評価されている。また、ブリーバラセタムの代謝物（ucb-107092-1）について、重度の腎障害患者における ucb-107092-1 の濃度に基づく安全性データが不十分であったため、本代謝物の毒性も反復投与試験、遺伝毒性試験及び生殖毒性試験で評価した。ブリーバラセタムロットに不純物として含まれるブリーバラセタムのジアステレオマーucb 34713 の毒性についても、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験で評価した。

ほとんどの試験では、ヒトでの主要投与経路として予定されている経口投与を選択した。また、初期治療又は経口投与が一時的に不可能な患者のための代替投与経路として、静脈内投与液を開発するため、ラット及びイヌにブリーバラセタムの最長 4 週間の静脈内投与も行った。

初期の用量設定のための主要ではない試験の一部を除き、すべての試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）に従って実施された。これらの試験で得られた血漿又は尿試料のトキシコキネティクス評価の結果については、M2.6.4（薬物動態試験の概要文）で考察した。

実施した毒性試験プログラムの概要を表 1-1 に示し、続いて主な知見の概略を示す。算出されたブリーバラセタムの安全域を表 10-1 及び表 10-2 に示す。ヒトで 10%の閾値を超えたブリーバラセタムの代謝物である ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 について、安全域の算出値を表 10-3 及び表 10-4 に示す。また、実施された試験の一覧表は、M2.6.7.1 にも示す。

表 1-1　毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	動物種	投与経路	GLP 適合性
単回投与毒性	ラット	強制経口	非適合
反復投与毒性			
7 日間	ラット	強制経口	非適合
2 週間	ラット	強制経口	非適合
4 週間	ラット	強制経口（1 日 2 回）	適合
13 週間+4 週間回復	ラット	強制経口（1 日 2 回）	適合
14 日間嗜好性	ラット	混餌	適合
28 日間用量設定試験	ラット	強制経口（1 日 1 回）+混餌	適合
26 週間	ラット	強制経口（1 日 2 回）+混餌	適合
7 日間	ラット	点滴静注	適合
4 週間+2 週間回復	ラット	点滴静注	適合
7 日間	イヌ	強制経口	非適合
単回及び 7 日間	イヌ	強制経口（1 日 1 回/2 回）	非適合
2 週間用量設定試験	イヌ	強制経口（1 日 2 回）	非適合
4 週間	イヌ	強制経口（1 日 2 回）	適合
13 週間+4 週間回復	イヌ	強制経口（1 日 2 回）	適合
28 日間用量設定試験	イヌ	強制経口（1 日 3 回）	適合
26 週間	イヌ	強制経口（1 日 3 回）	適合
最大耐量試験/用量設定試験	イヌ	点滴静注	適合
4 週間+2 週間回復	イヌ	点滴静注	適合
最大耐量試験/7 日間	サル	強制経口（1 日 2 回）	非適合
2 週間	サル	強制経口（1 日 2 回）	適合
4 週間	サル	強制経口（1 日 2 回）	適合
39 週間	サル	強制経口（1 日 2 回）	適合
遺伝毒性			
In vitro 細菌復帰突然変異試験	*S. typhimurium*	*in vitro*	非適合
In vitro 細菌復帰突然変異試験	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	適合
In vitro マウスリンパ腫突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞株	*in vitro*	適合
In vitro 染色体異常試験	CHO 細胞株	*in vitro*	適合
In vivo 小核試験	ラット	強制経口（1 日 2 回）	適合
lacZ 変異誘導 *in vivo* 試験	Muta™マウス	強制経口（1 日 2 回）	適合
がん原性			
最大耐量試験及び 2 週間	マウス	強制経口（1 日 1 回/2 回）	非適合/適合
13 週間	マウス	強制経口（1 日 2 回）+混餌	適合
104 週間	マウス	強制経口（1 日 2 回）+混餌	適合
104 週間	ラット	強制経口（1 日 2 回）+混餌	適合
最大耐量試験、2 週間	ハムスター	強制経口（1 日 1 回/2 回）	非適合/適合
生殖発生毒性			
受胎能及び初期胚発生	ラット	強制経口（1 日 2 回）	適合
胚胎児発生用量設定試験	ラット	強制経口（1 日 2 回）	適合
胚胎児発生	ラット	強制経口（1 日 2 回）	適合
最大耐量試験	ウサギ	強制経口	適合
胚胎児発生用量設定試験	ウサギ	強制経口（1 日 2 回）	適合
胚胎児発生	ウサギ	強制経口（1 日 2 回）	適合
出生前及び出生後の発生	ラット	強制経口（1 日 2 回）	適合
幼若動物試験			
用量設定試験、PND4～28	ラット	強制経口（1 日 2 回）	適合
用量設定試験、PND4～21	ラット	強制経口（1 日 2 回）	適合
9 週間+30 日間回復、PND4～70	ラット	強制経口（1 日 2 回）	適合
脳重量の評価	ラット	強制経口（1 日 2 回）	適合
用量設定試験、PND4～31	イヌ	強制経口（1 日 2 回）	適合
9 ヵ月+2 ヵ月回復、PND4～276	イヌ	強制経口（1 日 2 回）	適合

試験の種類及び期間	動物種	投与経路	GLP 適合性
局所刺激性試験			
溶血性	ヒト血液	*in vitro*	非適合
局所刺激性試験	ウサギ	iv、ia、im、pv	適合
その他の試験-機序解明			
細胞毒性（LDH 漏出）	balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	*in vitro*	適合
細胞毒性（ATP 濃度）	balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	*in vitro*	適合
細胞毒性（たん白質合成）	balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	*in vitro*	適合
2 及び 4 週間機序解明（包皮腺、陰核腺、ジンバル腺）	ラット	強制経口（1 日 2 回）	非適合
2 週間機序解明：α2μ-グロブリン（腎毒性）	ラット	強制経口	非適合
その他の試験-依存性			
強化効果試験	ラット	iv	適合
依存性及び離脱症状試験	ラット	強制経口（1 日 2 回）+混餌	適合
薬物弁別試験	ラット	ip	適合
その他の試験-ヒドロキシ酸代謝物、ucb-107092-1			
最大耐量試験	ラット	点滴静注	適合
14 日間	ラット	点滴静注	適合
13 週間+4 週間回復	ラット	点滴静注	適合
In vitro 細菌復帰突然変異試験	*S. typhimurium*、*E.coli*	*in vitro*	適合
In vitro マウスリンパ腫突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞株	*in vitro*	適合
In vivo 小核試験	ラット	点滴静注	適合
胚胎児発生	ラット	点滴静注	適合
最大耐量試験	イヌ	点滴静注	適合
その他の試験-不純物 ucb 34713			
13 週間	ラット	強制経口（1 日 2 回）	適合
In vitro 細菌復帰突然変異試験	*S. typhimurium*、*E.coli*	*in vitro*	適合
In vitro マウスリンパ腫突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞株	*in vitro*	適合

ATP=アデノシン三リン酸、CHO=チャイニーズハムスター卵巣、LDH=乳酸脱水素酵素、PND=生後日数、ia=動脈内、im=筋肉内、ip=腹腔内、iv=静脈内、pv=静脈周囲、*S. typhimurium*：*Salmonella typhimurium*、*E. coli*：*Escherichia coli*

ラットを用いた単回投与毒性試験では、2000 mg/kg を投与された雌は、一般状態不良のため Day 1 にすべて屠殺され、経口最大非致死量は 2000 mg/kg（雄）及び 1000 mg/kg（雌）であった。

げっ歯類の血漿中曝露量は雌ラットで雄ラットよりも高く（最大 4 倍）、雌雄差が認められた。イヌ及びサルに性差は認められなかった。動物種におけるブリーバラセタムの半減期は短いため、24 時間を通して適切な曝露を確保するために、非臨床安全性試験では 1 日複数回の投与（1 日 2 回又は 3 回の強制経口投与に加えて場合により混餌投与を併用）を行った。

ブリーバラセタムを長期投与した場合、イヌでは 37.5 mg/kg/日以上の用量群で（主に肝細胞傷害及び肝酵素上昇を伴うポルフィリン症を特徴とする）肝臓の有害な変化が認められたが、ラットでは 450 mg/kg/日まで（26 週間試験）、サルでは 900 mg/kg/日まで（39 週間試験）、肝臓の適応反応以外に所見は認められず、これらの用量の安全域は最高臨床推奨用量（MRHD）200 mg/日での曝露量に対し、それぞれ 5～8 倍及び 42 倍であった。イヌでは、無毒性量（NOAEL）が 15 mg/kg/日であり、これに対応する安全域は 0.6 であった。しかし、これらのイヌ肝臓所見は、ヒトへの外挿性はないものと考えられる。「イヌの肝臓所見に関する意見書（Brivaracetam-Opinion Paper-2014 Executive Summary）」に詳述されている通り、ブリーバラセタム

及び構造的に関連した化合物 ucb-101747-1 について蓄積した毒性及び作用機序データは、多数の複合的な要因によりポルフィリン症が発現したことを示唆している。これらの要因には、i）ブチルアミド側鎖の酸化による生物学的活性化に起因する、既知のポルフィリン生成物質と構造的に類似した反応性代謝物の生成、ii）この反応性代謝物によるチトクローム（CYP）のアルキル化に起因する N-アルキルプロトポルフィリン（N-アルキル PP）生成、CYP 不活化及び（おそらく）非線形薬物動態、並びに iii）ヘム合成の誘導が含まれる。ヘム生合成経路の最後の酵素であるフェロケラターゼの N-アルキル PP による阻害及び CYP 不活化により、ポルフィリン前駆体であるプロトポルフィリンが蓄積する。このプロトポルフィリンの蓄積は、CYP 誘導によるヘム生合成経路のアップレギュレーションによっても促進される。イヌとは全く異なり、ヒトから得られたブリーバラセタムのデータは、生物学的活性化の証拠（すなわち、ブチルアミド側鎖の酸化）、CYP 不活化の証拠、（自己阻害による）非線形薬物動態の証拠、及び臨床的に意義のある CYP 誘導の証拠を示さなかった。これらのデータに加え、臨床試験では 4230 例超のてんかん患者に最高用量 200 mg/日までのブリーバラセタムを、最長で 13 年以上の投与、同様に市販後曝露 465,773 患者・年を投与しても、肝臓への影響がみられなかったことから、イヌに認められたブリーバラセタム誘導性のポルフィリン症に臨床的意義はないと考えられる。またデータから、ヒト CYP を誘導・不活化する作用がないため、ブリーバラセタムが遺伝性ポルフィリン症を誘発する可能性は低いことが示された。

ラットへの 1000 mg/kg/日以上の 4 週間投与では、忍容性が示されず、重度の一般状態の変化を誘発したため、早期屠殺した。ラットにおける 26 週間の主要な試験（0、150、230 及び 450 mg/kg/日）では、ラットを用いた他の試験と同様に、主要な所見としてすべての用量で肝臓重量が増加し、小葉中心性肝細胞肥大と肝細胞へのリポフスチン色素沈着、雄の甲状腺代謝活性の軽微～わずかな増加、及び雄のみの近位尿細管腎症（ヒアリン滴）が認められた。肝臓への影響は、（4 週間及び 13 週間の試験で測定された）肝酵素誘導に続発する生理的適応の機序と考えられ、一方、甲状腺の変化は、肝細胞の肥大及び甲状腺ホルモンの継続的なクリアランス増加に起因すると考えられた。機序解明試験では、腎臓のヒアリン滴が α-2μ-グロブリンから成ることが確認された。このヒアリン滴腎症は、雄ラットに特有の変化であることが知られており、したがって、ヒトへの毒性学的意義はないと考えられる。リポフスチン色素の存在を除くすべての影響は、部分的に又は完全に回復した。雄ラットを用いた 4 週間の毒性試験では、最大耐量を上回る用量（1000 mg/kg/日以上）でのみ、胆管の過形成及び胆管周囲の炎症等の更なる肝臓の変化がみられ、これらは胆管内腔の色素沈着及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のわずかな上昇を伴った。26 週間の試験では、NOAEL は 450 mg/kg/日であった。

イヌでは、すべての試験で肝臓が標的臓器であった。37.5 mg/kg/日以上の用量群で肝臓及び胆管に用量依存性の有害作用が認められた。イヌの 26 週間の主要な試験（0、15、37.5 及び 75 mg/kg/日）でのこれらの有害作用は、肝細胞、クッパー細胞及び毛細胆管へのポルフィリン沈着、並びにそれに伴ういくつかの肝酵素（アルカリホスファターゼ［ALP］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、ソルビトールデヒドロゲナーゼ［SDH］、5'-ヌクレオチダーゼ又はガンマグルタミルトランスフェラーゼ［GGT］）の上昇、小葉中心の線維化、オーバル細胞/胆管の過形成、肝細胞の単細胞壊死、炎症性単核細胞の多巣性浸潤、及び胆嚢内腔の結石であった。成犬では静脈内投与後、幼若犬では経口投与後の評価で、これらの肝所見のうち肝細胞壊死、肝酵素上昇は部分的に回復したが、色素沈着、炎症細胞の浸潤及び胆嚢内の濃色の結石は回復しなかった。投与に関連するその他の影響としては、予備的な 2 週間及び 4 週間の毒性試験において、94 mg/kg/日以上で一過性の中枢神経系（CNS）の一般状態の変化（活動性低下、協調運動障害、不安定歩行、流涎）が認

められ、100 及び 200 mg/kg/日以上の用量で摂餌量及び体重の減少、並びに嘔吐が認められた。26 週間の試験で、NOAEL は 15 mg/kg/日であった。

サルでは、1200 mg/kg/日以上の用量で摂餌量及び体重が減少し、用量が高すぎるため、より長期の投与はできないと判断された。主要な 39 週間試験（0、300、600 及び 900 mg/kg/日）では、4 週間試験と同様に、用量 900 mg/kg/日で肝臓重量の増加を伴うびまん性肝細胞肥大、及び肝細胞へのリポフスチン色素沈着（雄 2 例のみ）、また 600 mg/kg/日以上で ALT、グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）及びトリグリセリドの増加を含む肝臓の適応性変化がみられた。肝臓におけるこれらの変化は、4 週間試験で検討された 600 mg/kg/日以上での CYP 活性の軽微な増加と相関していた。また、600 mg/kg/日以上で散発的で軽微な一般状態の変化（嘔吐、流涎過多、活動性低下、不器用な運動、平衡感覚の喪失、衰弱、半眼、行動抑制、円背）もみられた（ほとんどが投与の最初の 1 週間）。39 週間試験での NOAEL は、900 mg/kg/日であった。

ラット及びイヌを用いた 4 週間静脈内投与試験（24 時間持続点滴）では、所見は経口投与と同様であったが、NOAEL は経口投与時よりもわずかに高く、ラットで 600 mg/kg/日、イヌで 30 mg/kg/日であった。

ブリーバラセタムの遺伝毒性を、*in vitro* では細菌及び哺乳類細胞で、*in vivo* ではラット及びマウスで評価した。全体で、変異原性、異数性誘発又は染色体異常誘発作用を示す証拠はない。この結論は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン S2(R1)により現在推奨されている基準を考慮に入れた証拠の重み付け解析に基づく。ブリーバラセタムは *in vitro* Ames 試験陰性であった。*In vitro* 哺乳類細胞試験 2 試験で、少数の一貫しない弱陽性の不明瞭な所見が得られたが（代謝活性化系非存在下でのマウスリンパ腫突然変異及び代謝活性化系存在下での CHO 染色体異常）、試験実施時に使用した試験条件及び評価基準が現行基準とは異なっていた［すなわち、試験した濃度もそれによる細胞毒性レベルも現行の推奨を上回り、また、マウスリンパ腫試験における変異体率増加の生物学的意義の評価では総合的評価ファクター（GEF）を考慮しなかった］ため、これらの所見に生物学的意義はないと考えられる。さらに、*in vivo* 試験から得られた裏付けデータからは、*in vivo* ラット骨髄小核試験［最大耐量の 2000 mg/kg までの用量を 2 日間投与した試験］で遺伝毒性が認められず、Muta™マウスの肝臓及び骨髄（最大耐量の 1350 mg/kg までの用量を 28 日間投与した試験）では変異原性がないことが示された。

ブリーバラセタムを、マウス及びラットを用いて混餌投与と毎日の強制経口投与とを併用した 104 週間のがん原性試験において評価した。マウスでは、最高 700 mg/kg/日（300+400 mg/kg/日、混餌＋強制経口投与）までの用量でブリーバラセタムを最長 104 週間投与したところ、中用量の 550 mg/kg/日及び高用量の 700 mg/kg/日を投与された雄で肝細胞腫瘍の発現率が増加した。雌では、いずれの用量でも同様の影響を示す証拠はなかった。雄に特有の肝腫瘍発現率の増加は、ブリーバラセタムによる肝臓の肥大性変化及び肝薬物代謝酵素の誘導に起因した非遺伝毒性を誘発する機序と整合していると考えられた。その他の非腫瘍性変化は適応反応であり、毒性学的懸念はほとんどないと考えられた。NOAEL は、雄で 400 mg/kg/日、雌で 700 mg/kg/日と考えられた。

ラットでは、最高 700 mg/kg/日までのブリーバラセタムを最長 104 週間経口投与（強制経口投与及び混餌投与）したところ、いずれの組織においても腫瘍の種類、発現率、形態又は発現時期に影響を与えなかった。がん性変化の NOAEL は 700 mg/kg/日であった。

ラット及びウサギを用いて生殖毒性の可能性を検討した。ブリーバラセタムは、雄及び雌の生殖能に影響を及ぼさず、ラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性を示さなかった。ラットでは、生殖能、交配、及び初期胚発生への影響はみられず、NOAEL は 400 mg/kg/日であった。ラッ

トでは、最高 600 mg/kg/日までの用量で、（軽微な）母体毒性の証拠はあるものの、胚・胎児への影響及び催奇形性の証拠はみられなかった。ウサギでは、ブリーバラセタムの試験されたすべての用量（30～240 mg/kg/日の経口投与）で、顕著であるものの一過性の母体毒性（体重減少及び摂餌量の減少による少数例の早期屠殺）が認められ、それに伴い 240 mg/kg/日では胚毒性（着床後胚損失の増加、及び生存胎児数と胎児体重の減少）が認められ、また、60～240 mg/kg/日では 27 個の前仙椎を持つ胎児数が増加し（主に第 13 胸椎に起因）、240 mg/kg/日では骨形成の低下に関連する軽微な変化も認められた。これらの影響は、ブリーバラセタムによる胎児発生への直接的影響ではなく、母体毒性によるものと考えられた。胎児/発生への影響に関する NOAEL は、120 mg/kg/日であった。ラットの出生前・出生後発生試験において、生殖毒性や機能・神経行動発達への影響は認められなかった。母体毒性は認められなかったが、高用量群（600 mg/kg/日の経口投与）の第一世代ラットで体重増加のわずかな減少が記録され、それに伴い膣開口達成がわずかに遅れたが、これらは他の雌生殖パラメータに影響しなかった。親世代（F_0）母体への影響、F_0及び第一世代（F_1）生殖毒性、F_1機能・神経行動発達についての NOAEL は 600 mg/kg/日と判断された。F_1新生児/出生後発生についての NOAEL は 300 mg/kg/日であった。

幼若 Wistar ラットにブリーバラセタムを生後 4 日目（PND4）から 9 週間、用量 600 mg/kg/日で経口投与したところ、主に離乳前の児の死亡率の増加、一般状態の変化、及び体重の減少等、発生に悪影響がみられた。学習及び記憶への影響はなく、感覚及び運動機能への影響は、600 mg/kg/日群では、PND22 に雄の運動が一時的に減少し、PND78 に雌雄両方で聴覚性驚愕反応が上昇したことのみであり、習慣性への影響はなかった。肝臓及び雄の腎臓で予想された所見が認められたことを除き、病理組織学的変化はなかった。すべての用量（150～600 mg/kg/日）で、主に PND71 に絶対脳重量の低下が記録されたが、この低下は雌雄ともに 600 mg/kg/日群でのみ有意であると判断された。いずれの用量でも、神経病理学的及び脳組織学的検査の所見は記録されていない。いずれの用量においても、ホルモンレベル、骨量、大腿骨長、性成熟の達成、又は生殖能力への有意な影響はみられなかった。児の成長及び発達［中枢神経系（CNS）の発達を含む］に対する NOAEL は 300 mg/kg/日と判断された。F_1のイヌにおける生殖毒性についての NOAEL は 600 mg/kg/日と考えられた。

ブリーバラセタム 15、30 及び 100 mg/kg/日を PND4～276 まで（9 ヵ月間）幼若ビーグル犬に投与したところ、投与に関連する死亡又は一般状態の変化はみられなかった。幼若イヌの成長（体重及び大腿骨長を含む）は、投与による影響を受けなかった。成体と同様に、標的臓器は肝臓で、雌雄ともに 100 mg/kg/日の投与で組織学的所見が認められた（主に肝細胞障害及び胆汁うっ滞を伴う肝臓のポルフィリン沈着、並びに血清中 ALP、ALT、AST 及び GGT の上昇）。骨密度又は強度（大腿骨及び腰椎）、脳測定値（重量、長さ及び幅）、神経行動評価並びに神経病理［CNS 及び末梢神経系（PNS）］評価への悪影響はなかった。総合的に、NOAEL は 30 mg/kg/日と判断された。

10 mg/mL のブリーバラセタムは、ウサギへの静脈内、筋肉内、動脈内又は静脈周囲の各投与経路による試験で、局所刺激性をほとんど又は全く示さなかった。ヒト全血を用いた溶血性試験では、10～20 mg/mL のブリーバラセタムに溶血性はないことが示されたが、30～50 mg/mL では溶血がみられた。

ブリーバラセタムは、有意な乱用傾向又は依存傾向を示さなかった。用量 0.32～10 mg/kg/回（点滴静注）のブリーバラセタムを投与したところ、コカインを静脈内に自己投与するよう条件付けしたラットにおいて、ブリーバラセタムの自己投与が開始又は維持されず、正の強化効果は認められなかった。また、ブリーバラセタム 230 及び 450 mg/kg/日をラットに 30 日間経口投与したとこ

ろ、依存又は離脱症状と一致する徴候はみられなかった。最後に、ラットを用いた薬物弁別試験において、1～320 mg/kg のブリーバラセタム腹腔内投与では、乱用性が知られている抗けいれん薬及び抗不安薬のクロルジアゼポキシド（CDP）5.6 mg/kg を完全に置換せず、これらの薬物の自覚効果が異なることが示された。

ヒトでの閾値 10%を超える代謝物 ucb-100406-1 と 10%を超えないものの主要な代謝物 ucb 42145 については、ブリーバラセタム毒性試験の血中濃度の結果から代謝物の安全性を確認した。ブリーバラセタムの開発過程で、重度の腎障害患者における血中濃度が 10%を超えた ucb-107092-1 については、ブリーバラセタム毒性試験の血中濃度の結果からの安全性データが不十分であったことから、独立した ucb-107092-1 の一般毒性、遺伝毒性及び生殖毒性を実施して評価した。ラットを用いた 13 週間の持続点滴静注試験では、ucb-107092-1 の投与に直接関連すると判断される有害な変化はみられなかった。NOAEL は、試験した最高用量である 2000 mg/kg/日に決定した。ucb-107092-1 は、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において、遺伝毒性なしと判断された。ラットに最高 1000 mg/kg/日までを持続点滴静注したところ、母体毒性、胚・胎児への影響及び催奇形性の証拠はみられなかった。

ブリーバラセタムのジアステレオマーである不純物 ucb 34173 は、ブリーバラセタムロット中に最大で 2.5%存在することが示されたため、一般毒性試験及び遺伝毒性試験で評価した。0、10、40、200 mg/kg/日の ucb 34173 をラットに 13 週間（強制）経口投与したところ、200 mg/kg/日で一般状態の変化（多動、口こすり、足掻き、過剰なグルーミング又は流涎）、雌の体重増加、臨床病理学的変化（コレステロール及びトリグリセリド濃度の増加）、及び雄のヒアリン滴腎症の発現頻度の増加が誘発された。NOAEL は、40 mg/kg/日と判断された。ucb 34173 は、細菌及び哺乳類細胞に対し、*in vitro* で遺伝毒性がないと考えられる。

2. ラットを用いた単回投与毒性試験

2.1 予備的急性経口投与毒性試験
（M2.6.7.5、試験番号 TB0549）

Han Wistar ラット（雌雄各 3 例/群）に 0（水）、500、1000、2000 mg/kg を経口投与後、14 日間の観察期間を設けた。2000 mg/kg 群の雌は、一般状態不良のため（活動性及び筋緊張の低下、不安定な歩行及び反射の喪失）、Day 1 にすべて屠殺された。病理組織学的検査では、胃粘膜下の好酸球性炎症が認められた。2000 mg/kg 群の雄では、Day 1 に筋緊張低下及び不安定な歩行、Day 2 に摂餌量のわずかな減少がみられた。1000 mg/kg 群では、一般状態の変化が投与日にほとんどみられず、Day 2 には完全に回復した。

ブリーバラセタムの経口投与での最大非致死量は、雄で 2000 mg/kg、雌で 1000 mg/kg であった。単回経口投与の無影響量（NOEL）は 500 mg/kg であった。

3. 反復投与毒性試験

ブリーバラセタムの反復投与毒性試験は、ラット、イヌ及びサルを用いて、最長 6 ヵ月間（ラット、イヌ）及び 9 ヵ月間（サル）の経口投与で実施した。また、ラット及びイヌにはブリーバラセタムを最長 4 週間まで持続点滴静注した。さらに、がん原性試験の準備として、マウスを用いた用量設定試験（最長 13 週間）を実施した。非主要試験及び GLP 準拠主要試験では、一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、眼底検査、非げっ歯類の心拍数測定並びに心電図検査（ECG）、臨床

病理検査、又は薬物代謝肝酵素分析等の評価を実施した。ほとんどの試験で肉眼病理検査（臓器重量測定を含む）を実施し、主要な試験（げっ歯類の対照群及び高用量群、並びに非げっ歯類の全投与群）では完全な病理組織学的検査を実施し、非主要試験及びげっ歯類主要試験の低用量群と中用量群では限定的病理組織学的検査を実施した。

3.1 ラット

ブリーバラセタムを投与されたラットでは、主に肝臓及び腎臓の所見が認められた。肝臓では、小葉中心性肝細胞肥大及びリポフスチン色素が適応性変化と判断された。腎臓では、雄のみでの腎尿細管におけるヒアリン滴の存在及びその超微細構造的特性が、雄ラットの腎臓に特有の α-2μ-グロブリン腎症の仮説と整合しており、ヒトに対する毒性学的意義はないと考えられた。

3.1.1 探索的 7 日間反復強制経口投与毒性試験
（M2.6.7.6、試験番号 TS0597）

Wistar ラット（雌雄各 3 例/群）にブリーバラセタム 0［1% 重量/体積（w/v）メチルセルロース水溶液］、200、400 及び 600 mg/kg/日を 7 日間経口投与した。血漿中薬物濃度は、末梢血試料で測定した。200 mg/kg/日以上の用量群の雄、及び 600 mg/kg/日群の雌で、肝臓重量の増加（体重比 15%まで）を伴う、軽度から中等度の肝細胞肥大が認められた。薬物代謝酵素パラメータ［ミクロソームたん白質含量、P450 含量、7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ活性及び 7-エトキシクマリン O-デエチラーゼ活性］の用量依存的な増加が認められた。

3.1.2 2 週間強制経口投与毒性試験
（M2.6.7.6、試験番号 TA0618）

Han Wistar ラット（雌雄各 6 例/群）に 0（滅菌水）、100、300 及び 1000 mg/kg/日のブリーバラセタムを 2 週間経口投与した。トキシコキネティクス（TK）の評価は、試験番号 TB0620 として実施した（M2.6.5.4、試験番号 TB0620）。

試験中の死亡例はなかった。2 週間にわたり、1000 mg/kg/日群の雄の体重増加は少なかった（-8%）。1000 mg/kg/日群の雌では、血漿中総コレステロール及び尿素が増加した。尿の pH は（雌雄ともに）低く、尿沈渣中の上皮細胞の増加（雄のみ）及びシュウ酸塩結晶の増加（雌のみ）がみられた。肝臓重量の増加が、1000 mg/kg/日群の雄及び 300 mg/kg/日以上の用量群の雌でみられ、それに伴い全用量群の雄及び 300 mg/kg/日以上の用量群の雌では、小葉中心性肝細胞肥大も認められた。さらに、すべての用量群の雌雄両方で、CYP 含量及び多くの肝薬物代謝酵素（特に CYP2B）の活性が上昇した。300 mg/kg/日以上の用量群の雄の腎近位尿細管上皮細胞にヒアリン滴がみられた。

3.1.3 4 週間強制経口投与毒性試験
（M2.6.7.7-1、試験番号 TA0661）

Wistar ラット（雌雄各 10 例/群）に 0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、100、300、1000 及び 1500 mg/kg/日のブリーバラセタム（1 日 2 回、6 時間間隔）を 4 週間経口投与した。また、各被験物質投与群には、トキシコキネティクス用のラットも含めた（雌雄各 30 例/群）。

1500 mg/kg/日群の一部（主に雄）及び 1000 mg/kg/日群の雄 3 例は、投与開始から 11 日以内に重度の一般状態の変化（異常呼吸、円背、立毛、不安定な歩行）により、切迫屠殺された。1500 mg/kg/日群の生存ラットは、Week 2 に屠殺された。1000 mg/kg/日以上の用量群では、血漿クレアチニン濃度（雌）及びグルコース濃度（雄）が低く、トリグリセリド又はコレステロール濃度（雌）が高かった。尿 pH は、すべての用量群で雌雄ともに低かった。

1000 mg/kg/日以上の用量群では雌雄ともに肝臓重量が増加し、すべての用量群で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。これらの変化は、雌雄ともに用量依存性の CYP2B 酵素活性の著しい上昇、並びに CYPIA、CYP2E 1、CYP3A 及び CYP4A 活性の軽度から中等度の誘導と相関していたことから、使用した用量で生体異物代謝酵素が広範に誘導されたことが示唆された。雄では、1000 mg/kg/日以上の投与により、軽微な胆管過形成、胆管内腔の色素沈着を伴う胆管周囲の炎症等、他の肝臓の変化も誘導された。1000 mg/kg/日群では、肝臓の変化に ALT 及び AST の増加も伴った（軽微、雄のみ）。甲状腺重量が全用量群の雄及び 1000 mg/kg/日群の雌で高く、肝臓での代謝亢進と関連するものと考えられた。1000 mg/kg/日群の雄では、コロイド枯渇及びコロイド鉱質沈着を伴うびまん性甲状腺濾胞肥大が著明であった。1000 mg/kg/日群の雄では腎臓重量が増加し、すべての用量群の雄の近位尿細管にヒアリン滴が認められた。

1000 mg/kg/日群のその他の所見としては、胚中心の過形成を伴う脾臓重量の増加（雄）、胸腺の萎縮（雌雄両方）を伴う胸腺重量の低下（雄）、及び精嚢重量の増加が挙げられる。1500 mg/kg 群での病理組織学的所見は、雄の乳腺（雌性化）、前立腺と精嚢（分泌量の減少）、子宮（びまん性萎縮）、唾液腺（線条導管の脱顆粒）、腸間膜リンパ節（胚中心形成のわずかな亢進）及び腎臓（腎近位尿細管の空胞化）に認められた。

NOAEL は 300 mg/kg/日であり、対応する最高濃度（C_{max}）及び投与 0～12 時間後の曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12h}$）の値は、雄でそれぞれ 58.4 µg/mL 及び 265 µg･h/mL、雌でそれぞれ 70 µg/mL 及び 432 µg･h/mL であった。

3.1.4 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間の回復期間（M2.6.7.7-2、試験番号 PSM0813）

Han Wistar ラット（雌雄各 10 例/群）に 0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、50、100、200 及び 400 mg/kg/日のブリーバラセタムを 1 日 2 回、6 時間間隔で 13 週間経口投与した。対照群及び 400 mg/kg/日群には、ラット（雌雄各 10 例/群）を追加し、4 週間にわたり回復を評価した。各被験物質投与群には、トキシコキネティクス用のラットも含めた（雌雄各 15 例/群）。

試験期間中、死亡はなく、投与に関連する一般状態の変化もみられなかった。すべての用量群で肝臓の変化が起こり、用量非依存性の肝臓重量の増加（9%～18%、雌雄両方）又は小葉中心性肝細胞肥大等がみられた（200 mg/kg/日以上の用量群の雄及び 50 mg/kg/日以上の用量群の雌）。400 mg/kg/日投与群の肝代謝酵素を分析したところ、CYP2B 活性の著明な誘導、並びに全チトクローム P450 及び CYP1A 活性の著しい増加が示された。また、雄ではミクロソームのチロキシン（T4）-ウリジン 5'-ジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼの増加が認められた。これらの肝臓への影響は、4 週間の回復期間後に回復した。400 mg/kg/日群の雌で、投与期間終了時にみられた ALT の増加（最大 35%）は、回復期間終了時にもわずかに持続（14%の増加）していた。200 mg/kg/日以上の用量群の雄及び 100 mg/kg/日以上の用量群の雌の小葉中心肝細胞でみられた褐色色素（染色でリポフスチン陽性を示した）は、400 mg/kg/日群のラットで回復期間の終了時にも

認められた。400 mg/kg/日群の肝臓の電子顕微鏡観察では、小葉中心肝細胞に多層膜構造がみられ、リポフスチン色素の存在と一致していた。

その他の注目すべき所見としては、コレステロール濃度（400 mg/kg/日群の雌）及びトリグリセリド濃度（200 mg/kg/日、400 mg/kg/日群の雌雄）のわずかな増加、ビリルビン濃度のわずかな低下（400 mg/kg/日群の雄）、並びに尿中の上皮細胞の発現率の上昇（400 mg/kg/日群の雄）等が挙げられる。これらの所見は、回復期間終了時にはみられなかった。

小葉中心肝細胞にリポフスチン色素が認められたため、NOAEL を雄では 100 mg/kg/日、雌では 50 mg/kg/日と設定した。しかし、その後の試験では、リポフスチン色素の沈着は薬物代謝酵素の誘導に対する適応反応と判断され、有害とみなされなかった。高用量の 400 mg/kg/日では、対応する C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ 値は、雄でそれぞれ 39.9 µg/mL 及び 317 µg･h/mL、雌でそれぞれ 81.6 µg/mL 及び 743 µg･h/mL であった。

3.1.5 14 日間経口（混餌）投与嗜好性試験
（M2.6.7.6、試験番号 PSM0939）

PSM0813 試験（M2.6.7.7、試験番号 PSM0813）において、ブリーバラセタムの血漿中濃度は、毎日の初回投与の 24 時間後には概ね定量限界未満であったため、Wistar ラットへの 2 週間の混餌投与を行い、ブリーバラセタム嗜好性及びトキシコキネティクスを評価した。

Han Wistar ラット（雌雄各 5 例/群）に、名目 1 日量が 100、300、1000 及び 1500 mg/kg/日となるように適量のブリーバラセタムを添加した飼料を与えた。各用量群にはトキシコキネティクス用のラット（雌雄各 9 例/群）も含めた。同時にブリーバラセタム非添加飼料を与えた対照群と比較した。

用量 1000 mg/kg/日以上では、飼料処方の嗜好性が不良で、投与開始から 4 日間、雌雄ともに対照群と比較して摂餌量が 30～45%低く、体重が著しく減少した（6～8%）。雌では、300mg/kg/日群の低用量でも、比較的軽度であるものの同様な影響がみられた。Day 4 又は 5 よりも後では、ほとんどのラットの摂餌量が回復し、体重増加も改善したが、1500 mg/kg/日群の雄 1 例は、体重減少が持続したため早期屠殺された。投与期間にわたる体重増加は、300 mg/kg/日群の雌及び 1000 mg/kg/日以上の用量群の雌雄両方で低かった。肝臓重量は、300 mg/kg/日群の雄（14%）及び 1000 mg/kg/日以上の用量群の雌雄両方（12%～24%）で増加した。

3.1.6 28 日間（強制及び混餌）経口投与用量設定毒性試験
（M2.6.7.6、試験番号 PSM1005）

Han Wistar ラット（雌雄各 10 例/群）に、200、450 及び 1300 mg/kg/日のブリーバラセタムを、混餌投与（0［非添加飼料］、100、300 及び 1000 mg/kg/日）及び 1 日 1 回の強制経口投与（0［1% w/v メチルセルロース水溶液］、100、150 及び 300 mg/kg/日）の併用により、最長 32 日間経口投与した。各用量群にはトキシコキネティクス用のラット（雌雄各 12 例/群）も含めた。

試験中の死亡はなかった。すべての用量群における肝臓の適応変化として、すべてのラットで小葉中心性肝細胞肥大が認められ、その重症度は用量依存性であり、450 mg/kg/日及び 1300 mg/kg/日群では肝臓重量の増加を伴った。1300 mg/kg/日群の雄 1～2 例に褐色色素又は胆管周囲の炎症が認められた。全ての用量群の少数の雄の甲状腺に、コロイドの枯渇を伴うびまん性の濾胞肥大がみられた。甲状腺活動レベルの増加を示すこの変化は、肝臓の小葉中心肥大に起因する甲状腺ホルモ

ンのクリアランスの増加による二次的変化と考えられる。腎臓では、全用量群の雄で、近位尿細管のヒアリン滴、局所性の好塩基性尿細管及び顆粒円柱が認められた。その他の著明な変化としては、すべての用量群でのトリグリセリド濃度の増加、並びに 1300 mg/kg/日群の雄及び 450 mg/kg/日以上の用量群の雌でのコレステロール濃度の増加が挙げられる。

450 mg/kg/日群の所見は、いずれも有害とはみなされなかった。当該用量群での Day 28 の C_{max} は雄及び雌でそれぞれ 43.4 及び 53.6 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 116 及び 336 µg･h/mL であった。

3.1.7 26 週間（混餌及び強制）経口投与毒性試験
（M2.6.7.7-3、試験番号 PSM1029）

Wistar ラット（雌雄各 20 例/群）に 0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、100+50、100+130 及び 100+350 mg/kg/日（それぞれ混餌投与+強制経口投与）のブリーバラセタムを 26 週間、投与した。強制経口投与は、1 日 2 回、6 時間間隔で行った。各用量群にはトキシコキネティクス用のラット（雌雄各 12 例/群）も含めた。

投与に関連した死亡、あるいは体重、摂餌量、血液学的/血液凝固パラメータ、尿検査又は眼科所見への影響はなかった。全用量群の雄にヒアリン滴腎症が用量依存的に発現した。全用量群で認められたその他の非有害所見としては、肝臓重量の増加、軽微ないし中等度の小葉中心性肝細胞肥大及び小葉中心肝細胞における軽微ないしわずかなリポフスチン色素の沈着等が挙げられる。これらの肝臓の変化に続発して、雄では甲状腺の代謝活動の軽微ないしわずかな増加が認められた。これは主に濾胞細胞のびまん性の概して軽微な肥大、並びに濾胞細胞のコロイドのわずかな変性及び軽微な色素沈着により示唆された。血漿の臨床化学検査で認められた注目に値する変化（コレステロール、トリグリセリド及びグルコースの増加）及び脾臓に認められたわずかな病理組織学的変化（雌の赤脾髄の褐色色素沈着の重症度のわずかな増加、雄の髄外造血の発現率の減少）は変化の幅が小さく、毒性学的な意義はないと考えられた。

雄ではすべての用量でヒアリン滴腎症が発生したことから、雄の NOAEL は 150 mg/kg/日未満であると考えられる。しかし、この雄ラットに特有の変化には、ヒトに対する毒性学的意義はないと考えられる。雌では、450 mg/kg/日での所見はいずれも有害とは判断されなかった。当該用量での Week 26 の C_{max} は雄及び雌でそれぞれ 36.6 及び 65.9 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 257 及び 464 µg･h/mL であった。

3.1.8 7 日間持続点滴静注用量設定毒性試験
（M2.6.7.6、試験番号 NCD1541）

Wistar ラット（雌雄各 6 例/群）に、0（20 mmol/L の酢酸ナトリウムを溶解した生理食塩水、pH 約 5.5）、200、600 及び 1200 mg/kg/日のブリーバラセタムを 7 日間持続点滴静注（4 mL/kg/h）により投与した。

1200 mg/kg/日群の雌では、Day 1 の終わりから Day 3 まで一般状態の変化（立毛、円背、よろめき歩行及び行動抑制）がみられた。投与開始から 3 日間、600 mg/kg/日以上の用量群で体重増加（雄）及び摂餌量（雌雄）の減少が認められた。1200 mg/kg/日群では活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が延長し、赤血球（RBC）数及びヘマトクリットが減少し（雌のみ）、網状赤血球数が増加した。600 mg/kg/日以上の用量群でみられた ALT（雄）及び ALP（雌雄）の減少の意義は不明である。200 mg/kg/日以上の用量群では、用量依存性の相対肝臓重量の増加がみられた。顕

微鏡観察では、雄では 600 mg/kg/日以上の用量群で小葉中心性肝細胞肥大が、雌では 600 mg/kg/日以上の用量群で肝細胞分裂率の増加が認められた。1200 mg/kg/日群の雄での甲状腺重量の増加に相関する顕微鏡検査所見はなかった。

NOAEL は 200 mg/kg/日であり、対応する Day 7 の平均定常状態濃度（C_{ss}）は雄及び雌でそれぞれ 6.32 及び 15.7 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$はそれぞれ 152 及び 376 µg･h/mL であった。

3.1.9 4 週間持続点滴静注毒性試験及びその後 2 週間の回復期間
（M2.6.7.7-4、試験番号 NCD1540）

Wistar ラット（雌雄各 10 例/群）に、0（20 mmol/L の酢酸ナトリウムを溶解した生理食塩水、pH 約 5.5）、200、600 及び 1000 mg/kg/日のブリーバラセタムを 28 日間、持続点滴静注（4 mL/kg/h）した。対照群及び 1000 mg/kg/日群に別のラット（雌雄各 5 例/群）を追加し、2 週間にわたり回復を評価した。各用量群にはトキシコキネティクス用のラット（雌雄各 6 例/群）も含まれた。

投与に関連する死亡はなかった。1000 mg/kg/日群の雌では、Week 1 に摂餌量のわずかな減少（約-8%）が認められた。600 及び 1000 mg/kg/日群の雄では、投与期間中の血漿クレアチニン濃度の増加（それぞれ約 17%及び 20%）が回復期間中に回復した。肝臓、腎臓及び甲状腺の用量依存的な重量増加がすべての用量でみられ、その影響は 1000 mg/kg/日群で最大であった（それぞれ最大 23%、19%及び 29%）。顕微鏡観察では、全用量群の雄及び 600 mg/kg/日以上の用量群の雌において、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。甲状腺では、全用量群の雄及び 600 mg/kg/日以上の用量群の雌で濾胞細胞の肥大がみられた。濾胞細胞の肥大は回復期間後に、部分的に回復した。全用量群の雄ラットの腎臓で認められた慢性進行性腎症（CPN）又は好塩基性尿細管に伴い、大多数の雄ラットの腎臓にヒアリン滴が認められた。腎臓におけるこれらの組織学的変化は、回復期間中に部分的に回復した。

NOAEL は、雄では 200 mg/kg/日未満（雄ラットにのみ認められた腎臓のヒアリン滴のため）、雌では 600 mg/kg/日（1000 mg/kg/日で摂餌量がわずかに減少し、腎臓重量が増加したため）であった。Day 28 の 600mg/kg/日群の $AUC_{0\text{-}24h}$値は、雄で 578 µg･h/mL、雌で 992 µg･h/mL であった。

3.2 イヌ

3.2.1 探索的 7 日間反復（強制）経口投与試験
（M2.6.7.6、試験番号 TS0614）

ビーグル犬（雌雄各 1 例）に 100 mg/kg/日のブリーバラセタムを 1% w/v のメチルセルロース水溶液に溶解して 1 日 1 回、7 日間経口投与した。死亡はなく、一般状態、体重、摂餌量、血液検査、眼底検査、心血管検査における投与に関連する所見もなかった。両方のイヌに、血漿中コレステロール濃度の低下（-21%～-23%）が認められた。100 mg/kg/日投与の Day 7 における C_{max}は雄及び雌でそれぞれ 117.4 及び 96.6 µg/mL、定常状態の曲線下面積（AUC_{ss}）値はそれぞれ 469.3 及び 542.5 µg･h/mL であった。

3.2.2 1及び7日間経口投与予備毒性試験
（M2.6.7.6、試験番号 TA0615）

ビーグル犬（雌雄各1例/群）にブリーバラセタムを2つのフェーズで強制経口投与した。フェーズ1では、一方の群ではDay 1に200 mg/kgを1回投与し、Day 8に300 mg/kg（150 mg/kg×2回、約6時間間隔）を投与し、他方の群ではDay 5に200 mg/kg（100 mg/kg×2回、約6時間間隔）を投与した。フェーズ2では、前者の群に400 mg/kg/日（Day 22～28）、後者の群に300 mg/kg/日（Day 13～19）を1日2回、6時間間隔で7日間投与した。

ナイーブなイヌにブリーバラセタム200 mg/kgを1日1回投与したところ、嘔吐により最大耐量を超えた。以前に投与を受けたイヌへの投与では、総投与量300 mg/kg/日以上（1日2回、6時間間隔）で7日間、忍容性が良好であった。一般状態の変化としては、協調運動障害、不安定な歩行、流涎又は頭部反転動作、活動性低下、時折の嘔吐、食欲不振等が認められた。毒性の標的臓器は肝臓であり、肝細胞細胞質中の好酸性塊（特に小葉中心領域）、単細胞壊死、類洞炎症細胞の増加、小葉中心の血管周囲の炎症、多巣性の実質細胞の線維化及び色素沈着クッパー細胞等が投与に関連していた。これに伴う変化として、ALP及びALTの増加、フィブリノゲン濃度の低下並びに肝臓重量の増加が認められた。また、400 mg/kg/日の投与を受けたイヌでは、影響の重症度が高い傾向がみられた。

最大耐量は400 mg/kg/日（1日2回、6時間間隔）であり、対応するC_{max}は雄及び雌でそれぞれ208及び160 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$はそれぞれ2336及び1874 µg･h/mLであった。

3.2.3 2週間用量設定毒性試験
（M2.6.7.6、試験番号 TA0616）

ビーグル犬（雌雄各2例/群）に0（滅菌水）、100、200及び300 mg/kg/日のブリーバラセタム（1日2回、6時間間隔）を14日間経口投与した。

300 mg/kg/日群の雌1例は、投与に関連ありと判断された一般状態の悪化（肝毒性）のため、Day 13に屠殺された。100 mg/kg/日以上の用量群のイヌは、主に投与開始時に一過性の一般状態の変化（全用量群での活動性低下、半眼、不安定な歩行、行動抑制、協調運動障害、後肢の硬直、流涎又は頭部反転動作、並びに300 mg/kg/日群での時折の嘔吐又は食欲不振等）を示した。
100 mg/kg/日以上の用量群では、体重増加及び摂餌量が減少した。300 mg/kg/日群の2例では胸腺の萎縮がみられたものの、胸腺重量は減少しなかった。肝臓重量は用量依存的に増加し、200 mg/kg/日以上の用量群では肝臓及び胆嚢の内容物が濃色化した。100 mg/kg/日投与群の少なくとも1例、及び200又は300 mg/kg/日群のほとんどすべてのイヌでは、肝臓（主に単細胞壊死、アポトーシスの増加、炎症性単核細胞の多巣性浸潤、肝細胞肥大、色素沈着）及び胆管（過形成）において顕微鏡的変化が生じた。これに伴う臨床病理学的変化として、すべての用量群でALP、ALT及びAST活性の増加並びに胆汁酸の増加がみられ、200 mg/kg/日以上の用量群でGGT活性の増加、トリグリセリドの増加及びAPTTの短縮が認められた。肝酵素分析では、CYP3A及びCYP2Bの誘導、並びにCYP1A及びCYP4Aの抑制が示された（雄）。CYP濃度の増加は、雄（最大2.9倍）と雌（最大2.8倍）で認められ、これらの変化は300 mg/kg/日群で比較的小さかった。

肝臓に認められた変化のため、NOELは特定されなかった。

3.2.4 4 週間強制経口投与毒性試験
（M2.6.7.7-5、試験番号 TA0660）

ビーグル犬（雌雄各 3 例/群）に 0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、6、15、37.5 及び 94 mg/kg/日のブリーバラセタム（1 日 2 回、6 時間間隔）を 28 日間経口投与した。

投与に関連する死亡はなかった。高用量群で認められた一過性の一般状態の変化は、半眼、協調運動障害、並びに雌での嗜眠及び不安定な歩行であった（Day 1）。毒性の標的臓器は肝臓であり、37.5 mg/kg/日以上の用量群では肝臓重量がわずかに増加し、最高用量の 94 mg/kg/日群では肝臓と胆嚢に有害作用がみられた。これらの影響は、ほとんどの動物において、毛細胆管内の胆汁及びポルフィリン色素の沈着、肝細胞の単細胞壊死、クッパー細胞のリポフスチン色素、胆嚢内腔での鉱質沈着による結石等であり、高い ALP、ALT 及び AST 活性を伴った。37.5 mg/kg/日群の 2 例においても、毛細胆管のポルフィリン色素沈着が検出され、雌雄各 1 例で ALP の上昇が認められた。ほとんどのイヌで、局所性の単核細胞性炎症及び肝細胞内のリポフスチン色素がみられ、それらの発現率及び重症度は 94 mg/kg/群で他と比べてわずかに高かった。

15 mg/kg/日群以上の用量群では、CYP 濃度の増加、並びに CYP2B 及び CYP3A の誘導（最大 2.9 倍）がみられ、また、程度は低いものの、CYP2E の誘導もみられた。これらの増加は、概して用量依存的ではなかった。15 mg/kg/日群でも、CYP1A 活性が増加したが、94 mg/kg/日群では CYP1A 及び CYP4A に酵素活性の抑制が認められた。6 mg/kg/日群では、雌雄ともに、測定したいずれのパラメータにも顕著な変化はみられなかった。

NOAEL は 15 mg/kg/日であり、対応する Week 4 の C_{max} は 7.06 µg/mL、$AUC_{0\text{-}12h}$ は 31.5 µg･h/mL であった（雌雄合算値）。

3.2.5 13 週間（強制）経口投与毒性試験及び 4 週間の回復期間
（M2.6.7.7-6、試験番号 PSM0812）

ビーグル犬（雌雄各 4 例/群）に 0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、6、15 及び 37.5 mg/kg/日のブリーバラセタムを（1 日 2 回、6 時間間隔）13 週間経口投与した。対照群及び 37.5 mg/kg/日群にイヌ（雌雄各 2 例/群）を追加し、4 週間にわたり回復を評価した。

投与に関連する有害な変化はなかった。37.5 mg/kg/日群では、雌雄ともに肝臓重量が増加し、甲状腺重量が減少した。雌の脾臓重量の増加は、主に 1 例のイヌによるものであった。肝臓、甲状腺又は脾臓に、これらの変化に伴う病理組織学的所見はなかった。37.5 mg/kg/日群では、CYP 含量、CYP3A 活性（雄）及び CYP2E 活性がわずかに上昇した。CYP2B11 及び CYP2C21 活性の用量依存的上昇は、雄では 6 mg/kg/日以上、雌では 15 mg/kg/日以上の用量群でみられた。これらの影響は、4 週間の回復期間後に回復した。

NOAEL は 37.5 mg/kg/日であり、対応する Week 13 の C_{max} は 21.9 µg/mL、$AUC_{0\text{-}12h}$ は 104 µg･h/mL であった（雌雄合算値）。

3.2.6 28 日間強制経口投与［1 日 3 回（tid）投与］用量設定試験
（M2.6.7.6、試験番号 PSM0943）

ブリーバラセタムを 6 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した場合、毎日の初回投与から 24 時間後のブリーバラセタムの血漿中濃度は概ね定量限界又は検出限界未満であったため（したがって、$AUC_{0\text{-}12h}$ 値を報告）、イヌに 1 日 3 回、4 週間強制経口投与した場合のブリーバラセタムの毒性及

びトキシコキネティクスを評価した。これにより、以降のイヌを用いた慢性毒性試験における投与方法及び用量を設定するための根拠が得られた。

ビーグル犬（雌雄各 2 例/群）に 0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、15、37.5 及び 75 mg/kg/日のブリーバラセタム（1 日 3 回、8 時間間隔）を 29 又は 30 日間経口投与した。

予定外の死亡はなかった。75 mg/kg/日の投与後の所見として認められた中等度の肝胆管への影響には、毛細胆管及びクッパー細胞の褐色の色素沈着（おそらくポルフィリン）、軽微な肝単細胞壊死、及びそれに伴う血漿中 ALT、ALP 活性と血清中胆汁酸の増加、並びに血漿中 AST 活性のわずかな増加が含まれた。75 mg/kg/日群では、雄 2 例両方で濾胞上皮の軽微な肥大がみられたことから、投与による甲状腺への軽微な影響が示唆された。37.5 mg/kg/日群での注目に値する所見は、肝臓における毛細胆管及びクッパー細胞の軽微な褐色の色素沈着のみであった。

15 mg/kg/日群では投与後の変化はなく、対応する Day 28 の C_{max} は 5.47 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 39.2 µg･h/mL であった（雌雄合算値）。

3.2.7 26 週間強制経口投与（1 日 3 回投与）毒性試験
（M2.6.7.7-7、試験番号 PSM1013）

ビーグル犬（雌雄各 4 例/群）に 0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、15、37.5 及び 75 mg/kg/日のブリーバラセタム（1 日 3 回、8 時間間隔）を 26 週間経口投与した。

死亡はなく、投与に関連する一般状態の変化、又は体重、摂餌量、心電図、眼底検査、血液検査、尿検査への影響もなかった。37.5 及び 75 mg/kg/日群では、肝臓及び胆管において用量依存的な有害作用が認められた。それらには、肝細胞、クッパー細胞及び毛細胆管の褐色の色素沈着（イヌを用いた過去の試験でみられたポルフィリン色素の外観と一致）、小葉中心の線維症、及びオーバル細胞/胆管の過形成が含まれた。75 mg/kg/日群の雄では、肝臓重量がわずかに高かった。75 mg/kg/日群では、すべてのイヌの肝臓の小葉中心領域で肝単細胞壊死及び炎症が認められ、雌雄各 1 例で胆嚢の内腔に結石がみられた。この結石は、投与に関連する胆汁の組成変化に起因する鉱質沈着堆積物と考えられた。これらの肝臓及び胆管の病理組織学的所見は、37.5 及び 75 mg/kg/日群の臨床化学検査で認められた一連の用量依存的変化（ALT、SDH、ALP、5'-ヌクレオチダーゼ、GGT の増加等）と概ね整合したことから、これらの用量での投与が肝胆管機能に悪影響を及ぼすことが示された。

NOAEL は雌雄ともに 15 mg/kg/日であり、対応する Week 26 の C_{max} は 4.88 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 34.7 µg･h/mL であった（雌雄合算値）。

3.2.8 最大耐量/用量設定持続点滴静注試験
（M2.6.7.6、試験番号 NCD1542）

ビーグル犬（雌雄各 1 例）を最大耐量フェーズに割り付け、ブリーバラセタムを 10、30、60、100 及び 150 mg/kg/日の漸増用量で、それぞれ 3 日間持続点滴静注（0.5 mL/kg/h）した。各増量は、2～3 日間のウォッシュアウト期間を置いて行った。イヌ（雌雄各 2 例）を追加して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 日連続で投与した後、150 mg/kg/日を 5 日間投与した。

最大耐量には達しなかった。最大耐量フェーズのイヌでは 100 及び 150 mg/kg/日の投与を受けて 3 日後に尿素、ALT、ALP 及びクレアチニン濃度のわずかな用量依存的増加が認められた。ALT 及び ALP のわずかな増加は、ブリーバラセタムの長期毒性試験での初期の変化と一致している。用量設定フェーズのイヌでは、75 mg/kg/日を 2 日間投与し、続いて 150 mg/kg/日を 5 日間投与したとき、尿素、グルコース、AST、ALT、ALP 及びトリグリセリド濃度の増加、並びに LDH 及びクレアチニン濃度の減少が認められた。これらの所見は、投与に関連する肝機能の変化を示唆するものと考えられる。投与に関連する臓器重量の変化及び剖検所見はなかった。病理組織検査は実施しなかった。

3.2.9 4 週間持続点滴静注毒性試験及びその後 2 週間の回復期間（M2.6.7.7-8、試験番号 NCD1543）

ビーグル犬（雌雄各 3 例/群）に、0（20 mmol/L の酢酸ナトリウムを溶解した生理食塩水、pH 約 5.5）、30、100 及び 150/300/200 mg/kg/日のブリーバラセタムを 28 日間、持続点滴静注した（0.5 mL/kg/h）。対照群及び 150/300/200 mg/kg/日群に別のイヌ（雌雄各 2 例/群）を追加し、14 日間にわたり回復を評価した。ナイーブなイヌにおける 300 mg/kg/日の忍容性が不明であったため、150 mg/kg/日の 2 日間投与から投与を開始した。150/300 mg/kg/日群の雄 2/5 例及びすべての雌において、Week 2 に摂餌量の減少とそれに伴う体重減少（最大 10%）が認められた。その結果、雄/雌でそれぞれ Day 16/15 に、300 mg/kg/日から 200 mg/kg/日に減量した。これらのイヌの体重は、Day 22 以降に安定した。

150/300/200 mg/kg/日群の雄 1 例は、頸静脈内のカニューレの移動により効果的に投与することができなくなったため、Day 10 に早期屠殺した。100 mg/kg/日以上の用量群での顕微鏡観察所見として、肝細胞及びクッパー細胞の内外における暗褐色の色素沈着が認められ、これは主に肝臓の小葉中心領域のほか、肝臓リンパ節の組織球にもみられた。褐色色素の性質はプロトポルフィリンと一致することが確認され、偏光下で観察すると、当該色素は中央に典型的な暗色の「マルタ十字」を伴う特徴的な明赤色の複屈折を示した。また、これらはリポフスチンやセロイド（Schmorl 染色）、鉄含有色素（Perl のプルシアンブルー染色）、胆汁色素（Fouchet 反応）及びメラニン色素（Fontana-Masson 染色）等の従来の染色法で染色されなかった。これらの変化は、用量依存的な AST、ALT 及び ALP 活性の増加（100 mg/kg/日以上の群）並びに総ビリルビン及び LDH の増加（150/300/200 mg/kg/日群）を伴った。また、肝臓重量の増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞アポトーシスの増加、肝臓における炎症細胞の浸潤と線維化（1 例）、胆嚢内での暗色結石の蓄積、胸腺重量の減少を伴う胸腺萎縮及び副腎皮質細胞肥大も認められた。回復評価用のイヌでは、肝臓及び胸腺における組織学的所見の一部のみが部分的回復を示した。肝細胞アポトーシス及び小葉中心性肝細胞肥大の発現率と重症度は低下したが、炎症細胞の浸潤の発現率は変化しなかった。150/300/200 mg/kg/日を投与した後の雄 2 例及び雌 1 例の胆嚢内に暗色結石が認められた。ALT 及び ALP 活性並びに総ビリルビンは、回復期間の終了後も高値を維持したものの、高値の程度は小さかった。

NOEL は 30 mg/kg/日であり、対応する Day 28 の C_{ss} は 2.43 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 58.4 µg･h/mL であった（雌雄合算値）。

3.3 サル

3.3.1 単回及び 7 日間連続経口投与による最大耐量の検討
（M2.6.7.6、試験番号 PSM1016）

カニクイザルに 200、400 及び 800 mg/kg（雌雄各 1 例）を単回経口投与、あるいは 1200 mg/kg/日（雌雄各 1 例）、1600 mg/kg/日（雌 1 例）及び 3200 mg/kg/日（雄 1 例）を 7 日間反復経口投与した。すべての用量は、1 日 2 回、6 時間間隔で投与した。

一般状態の変化としては、200 mg/kg で眠気、400 mg/kg で嘔吐がみられた。また、800 mg/kg/日以上の用量群で認められた一般状態の変化は、嘔吐、眼瞼下垂、平衡感覚の喪失及び活動性の低下等であった。1200 mg/kg/日の 7 日間投与では、体重減少を伴う摂餌量の減少及び動脈圧の低下がみられた。1600 mg/kg/日の 7 日間投与では、同様の影響のほか、剖検時に雌の胃底部に多数の暗色領域が認められ、これは病理組織学的検査で認められた胃底部の出血を伴うびらんと相関していた。3200 mg/kg/日群の雄は、重度の毒性徴候（衰弱、血液の混じった嘔吐物、外側の褥瘡）を呈し、投与 2 日目に切迫屠殺された。 剖検では、胃噴門部に多くの暗色領域が認められ、病理組織学的検査で認められた噴門の出血を伴う著明なびらんと相関していた。

7 日間反復投与時の最大耐量は 1200 mg/kg/日であり、対応する Day 7 の C_{max} は雄及び雌でそれぞれ 272 µg/mL 及び 240 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 2544 µg･h/mL 及び 3503 µg･h/mL であった。しかし、摂餌量及び体重への影響を考慮すると、より長期間の投与には、本用量では高すぎると考えられた。

3.3.2 2 週間（強制）経口投与用量設定毒性試験
（M2.6.7.6、試験番号 PSM1038）

カニクイザル（雌雄各 2 例/群）に 0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、100、300 及び 900 mg/kg/日のブリーバラセタム（1 日 2 回、10 時間間隔）を 2 週間経口投与した。

100 mg/kg/日群では投与に関連した変化はみられず、300 mg/kg/日群では有害作用が認められなかった（雌 1 例で単発の活動性低下、円背及び相対肝臓重量のわずかな増加が認められた）。900 mg/kg/日群では、投与の最初の 1 週間でのみ、平衡感覚の喪失、活動性の低下、遅く不器用な動き及び円背等の軽度かつ一過性の一般状態の変化がみられた。血漿中トリグリセリド濃度及び ALT 活性が増加し、雄 1 例では GGT 活性がわずかに増加した。すべてのサルで肝臓の絶対重量及び相対重量が増加した。肉眼的観察では、雌 1 例の胃噴門部に暗色領域がみられた（病理組織学的所見とは相関なし）。

いずれの変化も、毒性学的に意義があるとは判断されなかった。900 mg/kg/日群での Day 12 の C_{max} は 149 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 1265 µg･h/mL であった（雌雄合算値）。

3.3.3 4 週間（強制）経口投与毒性試験
（M2.6.7.7-9、試験番号 PSM1101）

カニクイザル（雌雄各 3 例/群）に 0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、300、600 及び 900 mg/kg/日のブリーバラセタム（1 日 2 回、10 時間間隔）を 4 週間経口投与した。

投与に関連する所見は、すべての用量群で、散発的かつ一過性の嘔吐及び軽度の肝臓重量の増加であった。900 mg/kg/日群では、主に投与期間の前半に、ほとんどのサルで嘔吐が散発的に発生

した。300 mg/kg/日及び 600 mg/kg/日群では、主に投与開始後数日間、少数のサルで嘔吐が発生した。すべての用量群の雌雄両方で肝臓重量が軽度に増加したが、それに伴う血漿中の肝酵素の変化又は病理組織学的所見との相関は認められなかった。600 mg/kg/日以上の用量群では、肝代謝酵素の分析により、主に雌の CYP3A 及び CYP2B に関連する CYP 活性の軽微な増加が示された［たん白質量（mg）で最大 1.6 倍］。これらの変化はいずれも有害とは判断されなかった。

NOAEL は 900 mg/kg/日であり、対応する Day 26 の C_{max} は 161 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 1518 µg･h/mL であった（雌雄合算値）。

3.3.4 39 週間の 1 日 2 回（強制）経口投与毒性試験 （M2.6.7.7-10、試験番号 PSM1140）

カニクイザル（雌雄各 4 例/群）に 0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、300、600 及び 900 mg/kg/日のブリーバラセタム（1 日 2 回、10 時間間隔）を 39 週間経口投与した。900 mg/kg/日群の雌 1 例が偶発的に死亡したため、別の雌 1 例を本試験の当該用量群に組み入れた。この雌は、Day 35 に投与を開始し、34 週間投与を受けた後、屠殺された。Day 29 及び 77 に発生した 900 mg/kg/日群の雌 2 例の死亡は、肺及び気管の病理組織学的変化から、強制経口投与の誤りによると考えられた。

主に 900 mg/kg/日群及び比較的軽度であるが 600 mg/kg/日群の投与開始時（最初の週）に認められた一般状態の変化には、散発的な嘔吐、流涎過多、活動性の低下、不器用な動き、平衡感覚の喪失等が含まれた。衰弱、半眼、行動抑制及び円背も散発的に認められた。600 mg/kg/日以上の用量群では、赤血球パラメータ（平均赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット）がわずかに低下したが、これらに毒性学的な意義はないと考えられた。平均 ALT（雄）及び GLDH 活性及びトリグリセリド濃度は、600 mg/kg/日以上の用量群でわずかに高かった。顕微鏡観察では、注目すべき所見が 900 mg/kg/日群の肝臓にのみ認められ、それらは軽微ないしわずかなびまん性の肝細胞肥大であり、雄の肝臓重量の増加、及び 2 例の肝細胞への褐色色素（リポフスチン）の軽微な沈着と相関した。これらの変化はすべて、肝臓の適応反応を示しており、有害とは考えられない。

NOAEL は 900 mg/kg/日であり、対応する 900 mg/kg/日群の Week 39 での Cmax は 223 µg/mL、AUC0-24h は 2351 µg･h/mL であった（雌雄合算値）。

4. 遺伝毒性

ブリーバラセタムの遺伝毒性について、一連の非 GLP 及び GLP 試験で評価した。*In vitro* 評価では、細菌及び哺乳類細胞系を用いた遺伝子変異試験、並びに哺乳類細胞を用いた染色体異常誘発試験を実施した。*In vivo* 試験では、マウスを用いた骨髄小核試験、Muta™マウスの肝臓及び骨髄における変異誘発の評価を実施した。すべての試験は、表示純度 99.5%超のブリーバラセタムのロットを用いて実施した。同時に試験した陰性対照及び陽性対照は期待された反応を示し、試験系が適切に機能したことが確認された。得られた結果のエビデンスとしての重みに基づき、ブリーバラセタムに遺伝毒性はないと判断した。

4.1 *In vitro* 非哺乳類細胞系

4.1.1 細菌変異スクリーニング試験

（M2.6.7.8-1、試験番号 TA0594）

Salmonella typhimurium の TA98、TA100 及び TA1537 株を用いた探索的（非 GLP）試験において、S9 mix（Aroclor 1254 で処理した成体雄ラットの肝臓から得られたポストミトコンドリア上清画分）の非存在下及び存在下で、ブリーバラセタムの変異原性を試験した。単回の試験で、培養液を濃度 0（滅菌超純水）、17、50、167、500、1667 及び 5000 µg/プレートのブリーバラセタム又は陽性対照で処理し、2 枚ずつのプレートに播種した。

S9 mix の有無を問わず、いずれの試験菌株においても、ブリーバラセタムの沈殿は認められず、細胞毒性又は変異原性の証拠も認められなかった。

4.1.2 細菌を用いた突然変異アッセイ

（M2.6.7.8-2、試験番号 TA0663）

Salmonella typhimurium の TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及び *Escherichia coli* の WP2*uvrA* 株を用いて、濃度 0［ジメチルスルホキシド（DMSO）］、156.25、312.5、625、1250、2500 及び 5000 µg/プレートのブリーバラセタム又は陽性対照で、2 つの独立した試験により、ブリーバラセタムの変異原性を評価した。試験はプレインキュベーション法により、S9 mix の存在下及び非存在下の寒天プレート上で実施した。

使用したいずれの濃度でも、細胞毒性は認められなかった。ブリーバラセタムは、S9 mix の有無を問わず、いずれの試験菌株においても変異原性を示さなかった。

4.2 *In vitro* 哺乳類細胞系

4.2.1 マウスリンパ腫突然変異試験

（M2.6.7.8-3、試験番号 TA0662）

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞株（クローン 3.7.2.C）を用いて *in vitro* でブリーバラセタムの変異原性を試験し、チミジンキナーゼ遺伝子座位の前進突然変異（$tk^{+}tk^{-}$から $tk^{-}tk^{-}$）をスコアリングした。独立した 5 試験（S9 mix 非存在下で 3 試験、存在下で 2 試験）を実施し、S9 mix 非存在下での 1 試験を除き、曝露期間を 4 時間とした。S9 mix 非存在下での 1 試験の暴露期間は 24 時間とした。ブリーバラセタムの濃度範囲は、曝露期間 4 時間の場合、0（組織培養培地）～4800 µg/mL とし、曝露期間 24 時間の場合、0～3100 µg/mL とした。

S9 mix の有無を問わず、ブリーバラセタムでの処理後に実施されたすべての試験で細胞毒性が認められた。変異体の頻度を分析するために設定された最高濃度では、S9 mix 非存在下で 4 時間処理した場合の平均相対総増殖率（RTG）が 10%及び 11%（濃度 4200 及び 4800 µg/mL）、S9 mix 存在下で 4 時間処理した場合は 15%（濃度 4200 µg/mL）、S9 mix 非存在下で 24 時間処理した場合は 11%（濃度 1900 µg/mL）であった。S9 mix 非存在下でブリーバラセタムへの曝露期間を 4 時間とした最初の試験では、評価した最高濃度（4800 µg/mL）で変異体率が 1 回わずかに増加したのみで、その RTG は 11%（許容限度＝10%）であり、決定的な結果が得られなかった。S9 mix 非存在下で 4 時間の処理を行った 2 回目の試験は、弱陽性の結果を示し、最高濃度（4200 µg/mL）で変異体頻度の有意な増加が記録され、RTG は毒性の許容限度（10%）であった。S9 mix 非存在下で 24 時間

処理した場合及び S9 mix 存在下で 4 時間処理した場合、変異原性活性の証拠は認められなかった。

結論として、S9 mix 非存在下の、毒性濃度でのみ非常に弱い変異原性作用がみられた。

4.2.2 培養チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験（M2.6.7.8-4、試験番号 TA0786）

In vitro で培養チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）細胞におけるブリーバラセタムの染色体異常誘発能を評価した。溶媒［無血清培地（S9 mix 有り）又は増殖培地（S9 mix 無し）］及び陽性対照培養液も調製した。S9 mix 存在下及び非存在下で処理期間を 6 時間（細胞分裂停止前の細胞回復期間 16 時間）、及び S9 mix 非存在下で処理期間を 22 時間として試験を実施した。細胞数を計数することにより細胞毒性を判定した。細胞毒性データに基づき、分裂中期分析用の設定濃度は、S9 mix 非存在下の 6 時間曝露では 3700～4100 µg/mL、S9 mix 非存在下の 22 時間曝露では 625～3000 µg/mL、S9 mix 存在下では 2440～3500 µg/mL とした。細胞毒性（細胞生存率約 40%）濃度 3500 µg/mL で、ブリーバラセタムが S9 mix 存在下で低レベルの構造異常を誘発したことを示す限られた証拠が得られた。S9 mix 存在下で 3000 µg/mL（細胞生存率約 54%）及び S9 mix 非存在下で 4100 µg/mL（細胞生存率約 44%）に 6 時間曝露した後にも、低レベルの影響が認められた。

本アッセイの結果は、2 枚のプレート間及び反復試験間で反応が再現されなかったため、決定的ではないと判断された。

4.3 *In vivo* 哺乳類系

4.3.1 Wistar ラットの骨髄赤血球を用いた経口投与小核誘導試験（M2.6.7.9-1、試験番号 TA0749）

Wistar ラット（雌雄各 5 例/群）を用いた骨髄小核試験において、1 日 2 回、6 時間間隔の経口投与を 2 日連続で行い、ブリーバラセタムの *in vivo* での可能性を評価した。雄ラットには 0（1%w/v メチルセルロース水溶液）、500、1000 及び 2000 mg/kg/日のブリーバラセタム［又は陽性対照（50 mg/kg/日のシクロホスファミド）］を、雌ラットには 0（1%w/v メチルセルロース水溶液）及び 2000 mg/kg/日のブリーバラセタムを経口投与した。予定外の死亡があった場合に備えて、別のラット雌雄各 5 例にも 2000 mg/kg/日を投与した。これらの用量は、予備的な用量設定毒性試験に基づき設定した。初回投与から 48 時間後に骨髄試料を採取し、多染性赤血球（PCE）の小核をスコアリングし、小核多染性赤血球（MN-PCE）の頻度も決定した。

高用量（2000 mg/kg/日）では明らかな毒性が認められ、2/20 例が死亡し、8/20 例が CNS 抑制を示す一般状態の変化（すなわち、行動抑制、よろめき歩行、衰弱、努力性呼吸、円背、半眼）のため早期屠殺された。2000 mg/kg/日までのブリーバラセタム投与を受けたラットにおいて、骨髄小核誘発の徴候はみられなかった。（1 日 2 回の）最終投与から 1.5 時間後の血漿分析により、ブリーバラセタムの全身曝露が確認された。雄での平均血漿中濃度は、500、1000 及び 2000 mg/kg/日群でそれぞれ 76.7±3.9、98.9±30.7 及び 265±33 µg/mL であった。2000 mg/kg/日群の雌では、平均血漿中濃度は 393±6 µg/mL であった。

4.3.2 投与を受けた MutaTM マウスの組織における lacZ 変異の誘発（M2.6.7.9-2、試験番号 NCD1965）

Muta™マウス（CD2-lacZ80/HazfBR 系統）の肝臓及び骨髄の lacZ 導入遺伝子に対するブリーバラセタムの遺伝子変異誘発能を試験した。Muta™マウス（雄 7 例/群）に 0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、675 及び 1350 mg/kg/日（1 日 2 回、6 時間間隔）のブリーバラセタムを 28 日連続で強制経口投与した。これらの用量は、初期の毒性用量設定試験のデータに基づき設定した。当該試験では、用量 1350 mg/kg/日（1 日 2 回、6 時間間隔）が最大耐量の適切な推定値であると考えられた。最終投与から 3 日後（すなわち Day 31）にマウスを屠殺し、肝臓及び骨髄からデオキシリボ核酸（DNA）を抽出した。単離された DNA の一部を取り、適切な *E. coli C lac*$^{-}$ *gal*E^{-} Kan^{r}（galE^{-} Amp^{r}）細菌に導入した。総力価を測定するため、及びフェニルガラクトースの存在下（0.3% w/v）で lacZ^{-}変異体を測定するため、当該細菌をプレートで培養した。プレート上の明瞭なプラークを計数し、変異頻度（MF）を求めた。また、同時に評価した陽性対照 DNA のデータにより、導入 DNA が正しく機能していることを確認した。Day 28 に Muta™マウスのサテライト群から血漿試料を採取した。

ブリーバラセタムを投与された Muta™マウスの肝臓又は骨髄における MF は、対照群と同程度であった。各群の MF（x10^{-6}）の平均値は、0、675 及び 1350 mg/kg/日群で、肝臓ではそれぞれ 65.0±9.9、78.4±46.1 及び 82.7±47.4、骨髄ではそれぞれ 46.4±11.6、58.2±14.4 及び 56.1±10.7 であった。

このように、ブリーバラセタム 675 及び 1350 mg/kg/日の 1 日 2 回の 28 日間連続投与では、Muta™マウスの肝臓又は骨髄において変異が誘発されなかった。

5. がん原性試験

マウス及びラットの 104 週間経口投与によるがん原性試験を実施した。

5.1 マウスを用いたがん原性試験

5.1.1 マウスを用いた予備的試験

マウスがん原性試験の用量は、最大耐量試験並びに 2 週間及び 13 週間の予備的試験の結果に基づいて設定した。

5.1.1.1 最大耐量試験及び 2 週間経口投与用量設定毒性試験

1 日 1 回投与での最大耐量は、ナイーブなマウスでは 400 mg/kg、過去にブリーバラセタムに曝露したマウスでは 600～1600 mg/kg であった（M2.6.7.10-1、試験番号 PSM1139）。2 週間の試験（M2.6.7.10-1、試験番号 PSM1171）では、マウスに 0、30、90、300 及び 900 mg/kg/日を 1 日 2 回、10 時間間隔で強制経口投与した。900 mg/kg/日群での主な所見としては、死亡（雌 3/24 例）、肝臓重量の増加（雄で軽微な小葉中心性肝細胞肥大を伴った）が挙げられる。NOAEL は 300mg/kg/日であり、対応する C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の値は、雄でそれぞれ 46.9 µg/mL 及び 167 µg･h/mL、雌でそれぞれ 33.3 µg/mL 及び 118 µg･h/mL であった。

5.1.1.2 13 週間の経口投与（混餌投与及び強制経口投与）用量設定毒性試験（M2.6.7.10-2、試験番号 PSM1256）

マウス（雌雄各 12 例/群）に、0、450、675、1000 及び 1500 mg/kg/日のブリーバラセタムを、混餌投与（300 mg/kg/日）と強制経口投与（1 日 2 回、6 時間間隔）との併用により投与した。主な所見としては、1000 mg/kg/日以上の用量群での死亡（雌雄両方）、1500 mg/kg/日群を Day 10 に終了するに至った重度な一般状態の変化（すなわち異常呼吸、立毛、行動抑制）、雌雄両方に認められた肝臓重量とコレステロールの増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大、並びに雄で認められた肝単細胞壊死及び ALT、AST、ALP、たん白質、GLDH の増加等が挙げられる。これらの所見の一部は、675 mg/kg/日群においても観察された（わずかな GLDH 増加と肝単細胞壊死のみられた雄 1 例、肝臓重量増加と小葉中心性肝細胞肥大のみられた雌雄、及びわずかなコレステロール増加のみられた雌）。450 mg/kg/日群でみられた軽微な影響は、肝臓重量の増加、及び GLDH とコレステロールの増加であった。肝臓 CYP 活性（特に CYP2B10、CYP3A11/13、CYP1A1/2）はすべての用量群で増加し、雌マウスに比べて雄マウスで CYP2B 及び CYP3A が大きく誘導された。NOAEL は 450 mg/kg/日であり、Week 13 の曲線下面積（AUC）値は雄で 137 µg･h/mL、雌で 85.8 µg･h/mL であった。

5.1.2 CD-1 マウスを用いた 104 週間経口（混餌及び強制経口）投与がん原性試験（M2.6.7.10-3、試験番号 NCD1304）

CD-1 マウス（雌雄各 60 例/群）に、1 日総用量 0、400、550 及び 700 mg/kg/日を、混餌投与（300 mg/kg/日、自由摂取）と 100、250 及び 400 mg/kg/日の強制経口投与（1 日 2 回、6 時間間隔）との併用により投与した。同時に対照群にも、ブリーバラセタム非添加飼料及び溶媒（1%w/v メチルセルロース水溶液）を投与した。各用量群にはトキシコキネティクス用のマウスも含まれた（対照群には雌雄各 8 例/群、ブリーバラセタム投与群には雌雄各 18 例/群）。

生存率に対する投与の影響はなかった。すべての用量で雌雄ともに、投与期間を通じて体重増加が用量とは無関係に減少し（21～42%）、摂餌量に散発的な差がみられた。これらの変化は、有害と判断されなかった。

雄では、肝細胞腺腫又は肝細胞癌の発現率が有意な傾向を示し（$p<0.01$）、700 mg/kg/日群（$p<0.01$）及び 550 mg/kg/日群（$p<0.05$）では、肝細胞腺腫の発現率が対照群に比べて有意に高かった。いずれの用量群でも、雌の肝細胞腫瘍の発現率の増加を示す証拠はなかった。肝細胞癌は、ブリーバラセタムを投与された雄にのみみられ（傾向 $p<0.001$）、700 mg/kg/日群では対照群との間に有意差（$p<0.01$）がみられた。対照群で肝細胞癌は認められなかったが、400 mg/kg/日及び 550 mg/kg/日群の雄での発現率は、過去の対照群の発現率の範囲内であった。

雌の良性黄体腫及び良性セルトリ細胞腫の両方に有意な傾向（$p<0.05$）がみられたが、発現率は低く、550 及び 700 mg/kg/日群では対照群との有意差はみられなかった。雌の生殖管に他の有意な変化がなかったことから、これらの所見の生物学的重要性は低いと考えられた。

肝臓及び鼻腔/頭部には、非腫瘍性の投与に関連する所見がみられた。小葉中心性又はびまん性肝細胞肥大、肝細胞及びクッパー細胞の褐色色素並びに肝単細胞壊死が、対照群及びブリーバラセタム投与群の主に雄でみられた。すべての用量群で発現率又は重症度が増加し、用量反応性の証拠がみられたが、550 mg/kg/日群と 700 mg/kg/日群とは同等であった。550 mg/kg/日及び 700 mg/kg/日群の雄では、対照群に比べて好酸性及び明細胞性変性細胞巣の頻度がわずかに高かった。雌では、すべての用量群で門脈周囲の肝細胞の空胞化が対照群よりも多かったが、影響の程度は軽微であ

り、用量反応性の証拠は認められなかった。観察された肥大は、滑面小胞体（SER）の増加を伴う薬物代謝酵素の誘導に起因すると考えられ、これはブリーバラセタムにより起こることが知られている。褐色の色素は、二次リソソームで SER が分解されることによるリポフスチンの生成に関連している可能性が高いと考えられた。したがって、これらの変化は適応反応であり、有害ではないと考えられた。肝単細胞壊死及び色素沈着したクッパー細胞の凝集は関連していると考えられ、おそらく長期にわたる細胞のターンオーバーのわずかな増加を反映している。

嗅粘膜への褐色色素沈着は、投与を受けた全用量群のマウスの大多数にみられ、重症度の用量反応性を示す証拠が得られた。誘導される薬物代謝酵素は、肝臓のみならず、鼻腔の嗅粘膜にも存在する。肝臓の場合と同様に、褐色の色素は、二次リソソームで SER が分解されることによるリポフスチン色素の生成に関連している可能性が高い。550 及び 700 mg/kg/日群の雌では、この適応変化に伴い粘膜腺の過形成の発現率がわずかに増加したが、これらの所見の毒性学的重要性は低いと考えられた。

雄にのみ認められた肝腫瘍発現率の増加は、誘発の非遺伝毒性機序に整合し、ブリーバラセタムによる肝臓の肥大性変化及び肝薬物代謝酵素の誘導に起因すると考えられた。その他の非腫瘍性変化は適応反応と考えられ、毒性学的重要性は低いと考えられた。

雄マウスにおける腫瘍発現率の増加に基づき、雄及び雌の CD-1 マウスにおける NOAEL はそれぞれ 400（300+100）mg/kg/日及び 700（300+400）mg/kg/日であった。Week 52 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の値は、雄（400 mg/kg/日）でそれぞれ 9.25 µg/mL 及び 82.2 µg･h/mL、雌（700 mg/kg/日）でそれぞれ 38.9 µg/mL 及び 160 µg･h/mL であった。

5.2 ラットを用いたがん原性試験

がん原性試験の用量は、26 週間反復投与毒性試験の結果（3.1.7 項及び M2.6.7.7-3、試験番号 PSM1029）に基づき設定した。

5.2.1 Wistar ラットを用いた 104 週間経口（混餌及び強制経口）投与がん原性試験（M2.6.7.10-4、試験番号 NCD1305）

Han Wistar ラット（雌雄各 50 例/群）に、1 日総用量 0、150、230、450 及び 700 mg/kg/日を、混餌投与（100 mg/kg/日、自由摂取）と 50、130、350 及び 600 mg/kg/日の強制経口投与（1 日 2 回、6 時間間隔）との併用により投与した。同時に対照群にも、ブリーバラセタム非添加飼料及び溶媒（1%w/v メチルセルロース水溶液）を投与した。各用量群にはトキシコキネティクス用のラットも含まれた（対照群には雌雄各 5 例/群、ブリーバラセタム投与群には雌雄各 10 例/群）。

生存率に対する投与の影響はみられなかった。すべての用量群の雌雄両方で、投与期間を通じて用量非依存的な体重増加の減少（6.5%～26%）がみられ、それに並行して同期間にわたり摂餌量もわずかに減少した。これらの影響は有害でないと考えられた。ブリーバラセタムの 104 週間の経口投与後、腫瘍の種類、発現率、形態又は発現時期に、投与に関連する影響は認められなかった。

肝臓、甲状腺（雄）及び腎臓（雄）に、投与に関連した非腫瘍性の組織学的所見が認められ、過去のラットを用いた最長 26 週間の経口投与試験での所見と一致した。ブリーバラセタム投与群の大多数で、肝臓でのこれらの変化は主に小葉中心性肝細胞肥大、褐色色素及び空胞化であった。すべての用量群がある程度の影響を受け、肥大及び色素については用量反応性を示す証拠が認められたが、空胞化については用量と逆の関係が示された。肥大は薬物代謝酵素の誘導によるもので、

SER の増加に伴うものであった。褐色色素は、二次リソソームで SER が分解されることによるリポフスチン色素の生成に関連している可能性が高いと考えられた。これらの変化は、適応変化の結果であると考えられ、有害とはみなされなかった。また、対照群の少数及びブリーバラセタムを投与された全用量群の多数のラットで、胆管の軽微な過形成及び線維化がみられ、用量反応性を示す証拠も得られた。他の変化がないため、この軽微な影響に毒性学的意義はほとんどないと考えられる。

甲状腺では、すべての群で濾胞細胞に褐色色素（リポフスチン）がみられ、発現率や重症度は 230 mg/kg/日以上の用量群の雄で他よりもわずかに高かった。このような甲状腺の軽微な所見は、肝臓の変化に続発した（肝細胞の肥大による甲状腺ホルモンのクリアランス増加に対する反応）と考えられ、有害とは判断されなかった。

腎臓では、ブリーバラセタムのすべての投与群の雄の近位尿細管にヒアリン滴がみられ、多くのラットではこれに尿細管への色素沈着の増加が伴っていた。230、450 及び 700 mg/kg/日群の雄では、乳頭に軽微な局所鉱質沈着がみられ、慢性進行性腎症（CPN）と好塩基性尿細管（CPN の初期成分）とを合わせた発現率が対照群よりもわずかに高かった。これらの変化は、軽度のヒアリン滴腎症を反映している。

結論として、最高 700 mg/kg/日までのブリーバラセタムをラットに最長 104 週間経口投与しても、いずれの組織の腫瘍の種類、発現率、形態又は発現時期にも影響しなかった。全用量群の雄の腎臓にヒアリン滴腎症が発現したことから、雄での NOAEL は 150 mg/kg/日未満であったが、この雄ラットに特有の変化には、ヒトに対する毒性学的な意義はないと考えられた。肝臓の肥大及び褐色色素沈着は、薬物代謝酵素の誘導に対する適応反応と考えられた。雌では有害な所見が認められなかったため、雌の NOAEL は 700 mg/kg/日とした。これに対応する Week 52 の C_{max} は 81.3 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 635 µg･h/mL である。

5.3 ハムスターを用いた予備的試験

がん原性試験のげっ歯類選択プログラムを考慮し、ゴールデンシリアンハムスターを使用した。しかし、ハムスターのブリーバラセタム曝露量は低いため、本動物種をがん原性試験に使用しなかった。

最大耐量試験（M2.6.7.10-5、試験番号 PSM1138）では、1 日 1 回の投与後、ナイーブなハムスターの最大耐量は 600 mg/kg であり、1000 mg/kg では顕著に一般状態の変化及び死亡が認められた。しかし、予め 600 mg/kg/日から増量する投与を受けたことのあるハムスターでは、投与期間及び増量幅の大きさに応じて、有害な影響を示すことなく、より高用量（1000 又は 2200 mg/kg/日まで）に達した。2200 mg/kg/日から 2800 mg/kg/日へのさらなる増量には、忍容性が示されなかった。

2 週間の用量設定試験（M2.6.7.10-5、試験番号 PSM1170）では、ハムスターに 0、50、150、500 及び 1500 mg/kg/日を強制経口投与した（1 日 2 回、10 時間間隔）。主な所見としては、1500 mg/kg/日群での死亡（雌 1 例）、一過性の不安定な歩行及び心臓重量の増加（雄）、並びに 500 mg/kg/日以上の用量群での病理組織学的所見を伴わない肝臓重量の増加が挙げられる。NOAEL は 500 mg/kg/日とされ、C_{max} は 5.07 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 21.6 µg･h/mL であった（雌雄合算値）。

6. 生殖発生毒性

生殖のすべての段階、すなわち受胎能、初期及び胚胎児発生、並びに母体機能を含む出生前/後の発生に対する影響についてブリーバラセタムの影響を検討した。また、幼若ラット及び幼若イヌを用いたブリーバラセタムの発生毒性試験を実施した。一般状態の変化、体重、摂餌量、親と胎児の肉眼的検査（外観、内臓及び骨格の異常の評価等）を含む生殖及び発生の検討に関する一連のルーチン評価を適宜実施した。

6.1 受胎能及び初期胚発生

6.1.1 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（M2.6.7.12、試験番号 PSM0978）

Han Wistar ラット（雌雄各 25 例/群）に、0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、100、200 及び 400 mg/kg/日（1 日 2 回、6 時間間隔）のブリーバラセタムを強制経口投与した。投与は交配の少なくとも 28 日前（雄）又は 14 日前（雌）から開始し、交配（最大 20 日間）を経て、妊娠 6 日目（GD6）（雌）又は交配の少なくとも 2 週間後（雄）まで毎日継続した。同居前の 10 日間、雌の発情周期をモニターした。雄は交配から 2 週間以上経過後に、雌は GD13 に剖検した。

親動物における主な注目に値する所見は、200 mg/kg/日以上の用量群の雄で認められた肝臓重量のわずかな増加である。生殖機能及び胎児パラメータを検討したところ、交配、受胎率、着床数及び生胚数、着床前及び着床後の胚損失数に影響は認められなかった。精巣の病理組織学的所見、精子形成の段階又は精子の形態、運動性及び濃度に投与の影響はなかった。同居前期間の終了時、ブリーバラセタム投与群の雌の 1 日 2 回投与のうち 2 回目の投与の 0.5 時間後の血漿中濃度は、雄に比べて 30～50%高く、用量比を下回る増加を示した。

受胎能、交配、及び初期胚発生についての NOAEL は 400 mg/kg/日であり、対応する平均血漿中濃度は、雄及び雌でそれぞれ 52.1 µg/mL 及び 79.2 µg/mL であった。

6.2 胚胎児発生

6.2.1 ラット

6.2.1.1 （強制）経口投与での胚胎児毒性用量設定試験（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（5 例/群）に、0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、150、300 及び 600 mg/kg/日（1 日 2 回、6 時間間隔）を GD6 から GD17 まで経口投与し、GD20 に屠殺した。各被験物質投与群には、トキシコキネティクス用の適切な時期に交配させた雌も含めた（12 例/群）。

600 mg/kg/日群の母体所見としては、一般状態の変化（活動性低下、不安定な歩行、半眼、大きな呼吸音、嗜眠等）及び肝臓重量の増加（最大 15%）が挙げられる。すべての用量群で、対照群と比較して体重増加がわずかに大きかった。母動物への投与は、妊娠状況、平均着床数、着床前及び着床後の胚損失数、雌 1 例当たりの生存胎児数及び平均胎児体重に影響しなかった。肉眼的な胎児の異常は記録されていない。本試験の結果に基づき、150、300 及び 600 mg/kg/日の用量が、ラットを用いた最終的胚胎児毒性試験での使用に適していると判断された。

6.2.1.2 （強制）経口胚胎児毒性試験
（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（24 例/群）に、0（1% w/v メチルセルロース水溶液）、150、300 及び 600 mg/kg/日（1 日 2 回、6 時間間隔）を GD6 から GD17 まで経口投与し、GD20 に屠殺した。各用量群には、トキシコキネティクス用の適切な時期に交配させた雌も含めた（12 例/群）。

母体所見は、600 mg/kg/日群のみの流涎及び半眼であった。投与開始後の数日間に、150 mg/kg/日以上の用量群では体重増加の増加が、600 mg/kg/日群では摂餌量のわずかな減少がみられた。対照群と比較して、平均黄体数、平均着床数、平均生存胎児数、着床前及び着床後の胚損失数、及び胎児、胎盤又は妊娠子宮の平均重量に対し、母動物への投与による影響はなかった。いずれのブリーバラセタム投与群においても、特定の重大又は軽微な胎児異常や変異に、投与に関連した発現率の増加は認められなかった。

母体毒性の NOAEL は 300 mg/kg/日であり、胚胎児への影響及び催奇形性の NOAEL は 600 mg/kg/日であった。これらの用量での母体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の値は、300 mg/kg/日でそれぞれ 93.4 µg/mL 及び 1099 µg･h/mL、600 mg/kg/日でそれぞれ 184 µg/mL 及び 1801 µg･h/mL であった。

6.2.2 ウサギ

6.2.2.1 （強制）経口最大耐量試験
（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（3 例/群）に、ブリーバラセタム 0 mg/kg/日（滅菌水）又は漸増用量 100、200 及び 400 mg/kg/日のブリーバラセタムを 3 日連続で経口投与し、各増量時には 3～4 日のウォッシュアウト期間を設けた（フェーズ I）。フェーズ II では、フェーズ I で対照として使用したウサギ 3 例に、ブリーバラセタム 300 mg/kg/日を 7 日間毎日投与した。

フェーズ I では、400 mg/kg/日群で、行動抑制、糞排泄量の減少、体重及び摂餌量の著明な減少、胃底部粘膜の発赤が認められた。200 mg/kg/日以下の用量群で、摂餌量がわずかに減少した。フェーズ II では、300 mg/kg/日群で、体重及び摂餌量が減少し、胃底部粘膜に発赤がみられた。最大耐量は、300 mg/kg/日であった。トキシコキネティクス評価では、1 日 1 回の経口投与では、ブリーバラセタムへの継続的な曝露が保証されないことが示された。したがって、その後の試験では、ブリーバラセタムへの曝露が 1 日中継続するように、1 日 2 回投与した。

6.2.2.2 （強制）経口胚胎児毒性用量設定試験
（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（6 例/群）に、0（1%w/v メチルセルロース水溶液）、50、100、200 及び 300 mg/kg/日（1 日 2 回、6 時間間隔）を GD6 から GD19 まで経口投与し、GD28 に屠殺した。

母体所見は、200 mg/kg/日以上の用量群での糞排泄量の減少又は液状便、全用量群（特に 200 mg/kg/日以上の用量群）での体重減少に続く体重増加の減少、及びそれに並行する摂餌量の減少であった。300 mg/kg/日群では着床後の胚損失が増加した（対照群 0.0%に対し 22.2%）。妊娠状況、平均着床数、着床前の胚損失数、あるいは胎児、胎盤又は妊娠子宮の平均重量について、母動

物への投与による影響はなかった。投与に関連する肉眼的な胎児の異常は認められなかった。本試験の結果に基づき、用量 30、60、120 及び 240 mg/kg/日が、ウサギを用いた最終胚胎児毒性試験での使用に適していると考えられた。

6.2.2.3 ウサギを用いた（強制）経口投与胚胎児毒性試験（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（20 例/群）に、0（1%w/v メチルセルロース水溶液）、30、60、120 及び 240 mg/kg/日（1 日 2 回、6 時間間隔）を GD6 から GD19 まで経口投与し、GD28 に屠殺した。

30 mg/kg/日以上の用量群で試験期間を通じて、糞排泄量の減少と共に、投与開始から 1 週間、顕著な体重減少及び摂餌量の減少がみられた。ほとんどの場合、GD12～14 以降に平均体重増加及び摂餌量が対照群と同等の水準に戻ったが、少数の雌では摂餌量減少及び体重減少が持続した。その結果、GD14～GD16 に、30 mg/kg/日群の雌 2 例、120 mg/kg/日群の雌 1 例、及び 240 mg/kg/日群の雌 2 例を早期屠殺した。

妊娠状況、平均着床数や着床前の胚損失数、平均胎盤重量や妊娠子宮重量、又は胎児の雌雄比に対する、投与に関連した影響はみられなかった。240 mg/kg/日群では着床後の胚損失の増加（対照群 13.7%に対し 24.6%）に加え、雌 1 例当たりの生存胎児数の減少（対照群 7.3 に対し 6.6）及び胎児体重の減少（対照群に対し 6%）が認められた。

ブリーバラセタムを投与したいずれの群においても、重要な異常の発現率に、母動物への投与による影響はなかった。60、120 及び 240 mg/kg/日群では、対照群と比較して、（正常値 26 個に対し）27 個の前仙椎を持つ胎児の数が多かった。この軽微な異常の発現率の増加は、主に、ウサギでは一般的によくみられる変異である 13 個の胸椎（余分な第 13 肋骨）と 7 個の腰椎を持つ胎児数の増加によると考えられる。また、240 mg/kg/日群では、骨形成の程度に関連する他の軽微な異常及び変異（前肢あるいは後肢の骨端又は指骨の骨形成が不完全又は欠損）の発生数が増加した。これらの所見は、わずかな発生の遅延に相当し、当該用量群でブリーバラセタムにより誘発された胎児体重の減少と整合していた。

母体毒性について、NOAEL は求められなかった。ウサギの胎児発生への影響についての NOAEL は 120 mg/kg/日であり、対応する母体の C_{max} は 35.8 µg/mL、$AUC_{0\text{-}12h}$ は 198 µg･h/mL であった。

6.3 出生前及び出生後の発生

6.3.1 ラットを用いた（強制）経口投与による出生前及び出生後発生及び母体機能試験（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（25 例/群）に、0（1%w/v メチルセルロース水溶液）、150、300 及び 600 mg/kg/日（1 日 2 回、10 時間間隔）を GD6 から授乳 20 日目（LD20）まで経口投与した（F_0）。各用量群には、トキシコキネティクス評価用の適切な時期に交配させた雌も含めた（3～6 例/群）。F_0雌は、LD22 に屠殺し、剖検した。ルーチン評価に加え、第 1 世代（F_1）動物を、出生から生後 22 日に剖検するまで、又は特定の F_1動物については交配後に剖検するまで、身体的及び機能的な発育についてモニターした。F_1母動物は LD10 に屠殺して肉眼検査を行

い、第 2 世代（F_2）の児には雌雄判定及び外観検査を行った。F_1 雄は F_1 母動物の剖検後に屠殺した。

F_0 世代の母体への影響は、対照群と比較して 300 mg/kg/日以上の用量群での肝臓重量の増加（最大 12%）のみであった。

F_1 世代では、PND10 から PND17 までの体重増加が少なかったため、PND17 の体重が（PND17 の対照群と比較して）5%低くなり、それに伴い膣開口達成齢が増加した（対照群と比較して 2 日遅れ）。600 mg/kg/日群の児の平均体重は、離乳後期間中、概ね対照群よりも低かった。F_0 の母体への投与は、いずれの用量群でも、F_1 の離乳前及び離乳後の発達指標並びに離乳前の感覚機能パラメータに影響を及ぼさなかった。離乳前後及び F_1 ラットが性成熟に達した時点で評価した運動量、驚愕反応、及び学習と記憶は、F_0 への被験物質投与による影響を受けなかった。F_1 の妊娠及び授乳期の平均体重及び体重増加への影響はみられなかった。いずれの用量群でも、F_0 母動物への被験物質投与に起因すると考えられる F_1 の生殖能への影響はみられなかった。被験物質投与群の同居から交尾までの平均日数は、概ね対照群の値と同程度であった。F_1 の平均発情周期、平均妊娠期間及び分娩過程は、F_0 母動物へのブリーバラセタム投与による影響を受けなかった。150、300 及び 600mg/kg/日群の F_1 親動物には、F_0 母動物への被験物質投与に起因すると考えられる肉眼的所見はなかった。

F_2 の平均出生児数、生存産児数、出生時の雄の割合、出生後の生存率、出生児の全身健康状態、雄及び雌の F_2 児の平均体重及び体重増加は、F_0 母動物へのブリーバラセタム投与による影響を受けなかった。死亡した F_2 児には、F_0 母動物へのブリーバラセタム投与に起因すると考えられる肉眼的所見はなかった。

F_0 母動物への影響、F_0 及び F_1 の生殖毒性、並びに F_1 の機能/神経行動発達についての NOAEL は 600 mg/kg/日であった。600 mg/kg/日群の F_1 児の雌雄での低い平均体重及び体重増加に基づき、F_1 新生児期/出生後の発生についての NOAEL は、300 mg/kg/日であった。これらの用量での C_{max} 及び AUC 値は、300 mg/kg/日群でそれぞれ 57.0 µg/mL 及び 377 µg･h/mL、600 mg/kg/日群でそれぞれ 74.9 µg/mL 及び 964 µg･h/mL であった。

6.4 幼若動物の評価

6.4.1 ラット

これらの試験で行った評価は、一連のルーチン評価、それに加えて身体発育の指標（亀頭包皮分離及び膣開口）、神経行動検査［機能観察総合評価（FOB）、自発運動、聴覚性驚愕反応、学習/記憶］、臓器重量、病理組織学、神経病理組織学（脳の重量及びサイズ）、骨密度測定、生殖ホルモン、発情評価、交配、F_1 世代の評価等であった。

6.4.1.1 （強制）経口投与による用量設定試験 （M2.6.7.15-1、試験番号 NCD1331）

Wistar ラットに 0（1%w/v メチルセルロース水溶液）、150、300 及び 600 mg/kg/日のブリーバラセタム（1 日 2 回、10 時間間隔）を PND4 から PND28 まで経口投与した。対照群は 5 腹、ブリーバラセタムの各用量群は 28 腹の同腹児を使用した。なお、1 腹当たり雌雄各 4 例に標準化した。PND21 に児動物を離乳させた。

300 mg/kg/日以上の用量群では、対照群と比較して用量依存的に死亡率が増加したが、これは対照群とブリーバラセタム投与群との例数の差を考慮に入れていない。総動物数（PND21 まで投与を受けた対照群及びブリーバラセタム投与群はそれぞれ雌雄各 20 例及び雌雄各 40 例）について補正すると、死亡率は対照群、150 mg/kg/日群、300 mg/kg/日群及び 600 mg/kg/日群でそれぞれ 12.5%、7.5%、16.25%及び 40%であった。したがって、600 mg/kg/日群で被験物質に関連した死亡率の増加があったと考えられる。瀕死又は生存ラットでの一般状態の変化は、600 mg/kg/日群のみで認められ、投与開始から 1 週間後に発現し、透明な鼻汁、ラ音、鼻周囲の赤色の物質を含んだ。また、600 mg/kg/日群の死亡例では、様々な部位の体表面の裂傷及び痂皮もみられた。600 mg/kg/日群のラットでは、投与開始後 1 週間（PND4～11）の体重増加が少なく（対照群との比較で、雄-27%、雌-29%）、その結果、雄及び雌でそれぞれ PND12 及び PND13 に（対照群との比較で）最大 16%の体重減少がみられた。その後の試験期間中では、本用量群の体重増加は、対照群と概ね同様であった。

6.4.1.2 （強制）経口投与用量設定試験
（M2.6.7.15-1、試験番号 NCD1550）

2 回目の用量設定試験は、対照群の TK 試料で低濃度のブリーバラセタム（*ex vivo* 混入）が記録された前回の用量設定試験（6.4.1.1 項、試験番号 NCD1331）で得られたデータより信頼性の高い TK データを得るために実施された。ブリーバラセタムは、PND4 から PND21 まで経口投与された。各群は 23 腹の同腹児を使用した。なお、1 腹当たり雌雄各 4 例に標準化した。動物は PND21 又は PND 22 に屠殺された。

600 mg/kg/日群の雌雄両方で、PND8 から PND21 の間に死亡が発生した。死亡前の一般症状の変化は、多くの動物でみられた低体温、及び 3 例で聴取されたラ音であった。600 mg/kg/日群の生存動物での一般状態の変化は、ラ音、透明な鼻汁、鼻周囲の透明又は赤色の物質等であった。600 mg/kg/日群では、投与開始後 1 週間（PND4～PND11）の体重増加が少なかった（対照群との比較で、雄では-18%、雌では-20%）。本用量群のその後の体重増加は、対照群と同様であった。しかし、初期の体重増加の減少により、試験期間中の体重が低く抑えられた（対照群との差は、雄及び雌でそれぞれ最大 16%及び 14%）。いずれの用量群でも、投与に関連する肉眼的所見は認められなかった。

6.4.1.3 9 週間（強制）経口投与毒性試験
（M2.6.7.15-2、試験番号 NCD1671）

Han Wistar ラットに 0（1%w/v メチルセルロース水溶液）、150、300 及び 600 mg/kg/日のブリーバラセタムを PND4 から PND70 まで経口投与した（1 日 2 回、10 時間間隔）。各群は 35 腹の同腹児を使用した（幼若ラット雌雄各 4 例/腹）。一部のラットは 30 日間の回復期間に移行した。

投与に関連する死亡は、600 mg/kg/日群の雌雄両方で、主に PND11～PND 21 の間に発生した。瀕死例での一般状態の変化は、蒼白の又は冷たい身体、あえぎ、努力性呼吸、ラ音、活動性低下、やや垂れた又は完全に閉じた眼瞼、歩行中の揺れ、傾き及びふらつきであった。600 mg/kg/日群の生存ラットの一部では、PND10～PND 55 の間にラ音が聴取された。600 mg/kg/日群で、雄では離乳前及び離乳後期間の最初の 4 週間、雌では PND10～PND 12 に体重増加の減少が認められたが、摂餌量への影響はなかった。その結果、雄及び雌でそれぞれ PND10～PND60 及び PND12～PND14 の期間低体重であった。

600 mg/kg/day 群の雄では、PND22 の記録開始から 15 分間、総運動数及び歩行運動数の低下が認められた。しかし、60 分間の測定時間全体を考慮した場合、これらのパラメータに影響は認められず、これらの雄の習慣性パターンにも変化はみられなかった。雄では PND77 にいずれの用量群でも、雌ではいずれの用量群及び時点でも、総運動数及び歩行運動数への悪影響は認められなかった。PND78 に、600 mg/kg/日群の雌雄両方で驚愕反応の増大がみられたが、習慣性への影響はなかった。いずれの用量においても、感覚及び運動機能（FOB、自発運動又は驚愕反応）あるいは学習及び記憶評価（Biel 迷路）に対する他の影響はなかった。

600 mg/kg/日群では、PND22、PND71 及び PND100 において、雌雄両方で対照群との比較による絶対脳重量の減少（-5.2%～-11.4%）が記録され、それに対応し、雄では PND22、PND71（幅のみ）及び PND100（幅のみ）に、雌では PND100 に、脳の長さ及び幅が短縮した。150 及び 300 mg/kg/日群では、PND22 及び PND71 の絶対脳重量が低下したが、その振幅は小さく（-0.1%～-6.5%）、対照試験（6.4.1.4 項、試験番号 NCD1883）の個々の集団内での変動（-12%～-26%）を十分に下回っていた。絶対脳重量の差が統計的に有意であったのは、PND71 の 150 mg/kg/日群及び 300 mg/kg/日群の雄のみであった。対照群とブリーバラセタム投与群との間で、相対脳重量には注目に値する差はなかった。150 mg/kg/日群及び 300 mg/kg/日群で実施したいずれの行動検査においても、投与に関連する顕著な悪影響はみられなかった。いずれの用量群でも、神経病理学的検査で記録された所見はなかった。

PND71 に、300 及び 600 mg/kg/日群の雌雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大がみられ、600 mg/kg/日群の雄及び全用量群の雌での肝臓重量の増加が確認された。本所見は、PND100 までに完全に回復した。ブリーバラセタム投与により、PND71 に 300 及び 600 mg/kg/日群の雄で、腎臓のヒアリン滴の大きさ及び数が増加した。PND100 では、これらのヒアリン滴のさらなる増加は認められなかった。ヒアリン滴は、成体雄ラット腎臓の近位曲尿細管にみられる均一な好酸性の沈着物で、一般的には α-2μ-グロブリンによるものであり、ヒアリン滴の増加は雄ラットに特有の変化と考えられる。

600 mg/kg/日群の雄で前立腺重量が減少したが（PND71 のみ）、対応する組織学的所見はなかった。いずれの用量においても、PND71 の骨量パラメータ及び大腿骨長に毒性学的に意義のある影響はみられなかった。

また、F_1 ラットの性成熟の指標、発情周期、生殖能、妊娠期間、分娩過程又は平均着床痕数に、投与による影響はみられなかった。出生から PND4 までの間、F_2 児の平均出生数、児の性比、児の生存率、児の全身健康状態に、投与に関連した影響はみられなかった。

児の成長及び発達（CNS の発達を含む）についての NOAEL は 300 mg/kg/日であり、曝露量は PND21 で雌雄ともに 168 μg･h/mL、PND70 では雄及び雌でそれぞれ 253 μg･h/mL 及び 493 μg･h/mL であった。F_1 ラットの生殖毒性についての NOAEL は 600 mg/kg/日であった。

6.4.1.4 対照群の脳重量の評価試験
（M2.6.7.15-3、試験番号 NCD1883）

本試験の目的は、3 つの異なる日齢のラットで脳重量のヒストリカルコントロールデータを得ることであった。Han Wistar ラット 2 群（25 腹の同腹児/群、幼若ラット雌雄各 4 例/腹/群）に、溶媒（1% w/v メチルセルロース水溶液）を 1 日 2 回（約 5 時間間隔）で PND4 から PND70 まで投与した。選択されたラットを PND22、PND71 又は PND100 のいずれかに屠殺し、肉眼検査をせずに脳重量を評価した。PND22、71 及び 100 において、両群の平均絶対脳重量及び（最終体重に対す

る）相対脳重量は、各性別内で同程度であった。3 つの評価日齢での絶対脳重量の最大値～最小値の変動率は、雄では-12%～-26%、雌では-14%～-19%であった。

6.4.2 イヌ

これらの試験で実施した評価は、一連のルーチン評価、それに加えて骨バイオマーカー及び生殖ホルモン、身体発育の指標（開眼、歯の萌出）、神経行動検査（ホームケージ試験、オープンフィールド試験及び機能観察/測定）、骨密度評価、CNS 及び末梢神経系（PNS）組織の神経病理学的検査（全身 *in situ* 灌流後）等であった。

6.4.2.1 28 日間（強制）経口投与用量設定試験
（M2.6.7.15-1、試験番号 NCD1696）

幼若ビーグル犬（雌雄各 8 例/群）に、0（1%w/v メチルセルロース水溶液）、15、50 及び 100 mg/kg/日のブリーバラセタムを（1 日 2 回、10 時間間隔で）PND4 から PND31 まで経口投与した。各群で、雌雄各 4 例を主要毒性試験に、残り雌雄各 4 例を TK 試験に割り付けた。

対照群を含む全用量群の F_1 動物 8 例が、PND6 から PND32 の間に死亡するか、早期屠殺された（対照群 2 例、15 mg/kg/日群 4 例、50 mg/kg/日群 1 例及び 100 mg/kg/日群 1 例）。ブリーバラセタム投与との関連ありと判断された死亡例はなかった。50 mg/kg/日以上の用量群では雌雄両方で、体重の減少（対照群との差は最大 29%）及び体重増加の減少が試験期間を通じて認められた。

発達指標（開眼及び歯の萌出）の達成、眼科評価、FOB で評価される神経行動評価項目、臨床病理学的パラメータ及び肉眼検査において、投与に関連する影響は認められなかった。

100 mg/kg/日群の雌雄両方で認められた絶対又は相対肝臓重量の増加は、50 mg/kg/日群の雄及び 100 mg/kg/日群の雌雄両方で認められた肝細胞肥大と相関していた。100 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日以上の用量群の雌で認められた絶対及び相対胸腺重量の低下は、100 mg/kg/日群の雌雄両方で認められた軽微な胸腺萎縮と相関していた。灌流を受けたイヌでの脳重量、長さ及び幅は、ブリーバラセタムの投与による影響を受けなかった。CNS 及び PNS 組織では、投与に関連した顕微鏡的変化はなかった。

50 mg/kg/日以上の用量群の雄のみに認められた骨所見は、対照群との比較による大腿骨の骨塩量、骨面積、骨密度の低下、大腿骨長の短縮、第三腰椎（L3）から第五腰椎（L5）の骨塩量及び骨密度の低下であった。

6.4.2.2 9 ヵ月間（強制）経口投与毒性試験及び 2 ヵ月間の回復期間
（M2.6.7.15-4、試験番号 NCD1863）

雌雄各 16 例以上の幼若ビーグル犬に、0（1%w/v メチルセルロース水溶液）、15、30 及び 100 mg/kg/日のブリーバラセタム（1 日 2 回、10 時間間隔）を、PND4 から PND276 まで（273 日間）経口投与した。各群で、雌雄各 9～11 例を主要毒性試験に、雌雄各 6～9 例を TK 試験に割り付けた。投与期間終了後、雌雄各 3 例/群を 56 日間の回復期間に移行した。

投与に関連した死亡及び一般状態の変化はなかった。幼若イヌの成長は、ブリーバラセタムの投与による影響を受けなかった。主に 100 mg/kg/日群の雌にみられた甲状腺ホルモン T4 濃度の減少は、部分的に又は完全に回復し、体重に影響を与えなかった。発達指標（開眼及び歯の萌出）の

達成、神経行動機能、眼科的評価、心電図評価、血液検査、尿検査、生殖ホルモン濃度にも投与に関連した影響はなかった。また、ブリーバラセタムの投与は、大腿骨長、骨量、骨強度のパラメータに影響を与えなかった。投与に関連した CNS 及び PNS 組織の肉眼所見又は顕微鏡的変化はみられなかった。

100 mg/kg/日群のイヌで認められた血清化学検査パラメータ［ALP、ALT、AST、GGT、コレステロール、胆汁酸、アルブミン/グロブリン比（A/G 比）及びアルブミン］の変化は、（ポルフィリンの可能性が高い）褐色色素の蓄積、小葉中心及び門脈周囲の線維症、炎症、胆管過形成、肝細胞肥大及び変性と相関していた。これらの所見は雌よりも雄において重度であり、肝臓重量の増加及び胆嚢内の結石を伴った。回復期終了時には、褐色色素の蓄積及び胆嚢内の結石を除く所見の一部又は全部の回復が認められた。

100 mg/kg/日群の雌で認められた胸腺重量の低下は、胸腺萎縮の重症度のわずかな増加を伴ったが、胸腺萎縮の発現率は増加しなかった。本所見は完全に回復した。胸腺萎縮は、ストレスによるリンパ系の萎縮である可能性が否定できないものの、投与に関連する影響の可能性ありと判断された。

NOAEL は 30 mg/kg/日であり、対応する曝露量は PND4、PND31 及び PND276 でそれぞれ 190、63.5 及び 78.1 μg･h/mL（雌雄合算値）であった。

7. 局所刺激性

静脈内投与による臨床試験のサポートをするため、ブリーバラセタムの溶血性を評価する試験及びブリーバラセタムの静注液を誤って投与した場合の影響を評価する試験を実施した。

7.1 ヒト全血における 16 処方の溶血性評価（M2.6.7.16、試験番号 NCD1491 及び Amendment 1）

健康なボランティアから採取したヒト全血を用いて、ブリーバラセタムの静注液の 16 の処方候補の溶血性を *in vitro* で確認した。血液を、ブリーバラセタム、サポニン（陽性対照）、0.9%NaCl（陰性対照）とともに 37℃ で 1 時間インキュベートした。遠心分離後、血漿中のカリウム濃度を測定し溶血指数を求めた。

ブリーバラセタムは、10 mg/mL（0.9%NaCl、5.5%グルコース又は 10.5%グルコース溶液で製剤化）並びに 20 mg/mL（0.6%又は 0.9%NaCl 溶液で製剤化）では溶血性を示さなかった。ブリーバラセタム濃度 30～50 mg/mL（0.1%NaCl、0.3%NaCl、0.6%NaCl、0.9%NaCl、5.5%グルコース又は 10.5%グルコース溶液で製剤化）では、軽度から重度の溶血が認められた。サポニンは完全な溶血が認められ、0.9%NaCl では溶血は認められなかった。

7.2 静脈内、静脈周囲及び動脈内刺激性試験

7.2.1 ウサギにおける静脈内、動脈内、静脈周囲及び筋肉内投与後の局所刺激性（M2.6.7.16、試験番号 NCD1646）

本試験では、NZW ウサギ（6 例/群）に単回静脈内（耳静脈）、動脈内（耳動脈）、静脈周囲（耳介外側静脈近辺）及び筋肉内（後肢）注射した際の、ブリーバラセタムの局所刺激性を検討した。ブリーバラセタムは、当初臨床試験用に予定されていた処方及び濃度（10 mg/mL の溶液 0.3 又

は 0.5 mL）で投与され、溶媒は 0.9%塩化ナトリウム（w/v）水溶液に 20 mmol/L 酢酸ナトリウム三水和物を溶解し、氷酢酸で pH 5.57 に調整した液であった。なお、臨床試験用の静注製剤の生産中に発生した酢酸ナトリウム緩衝液濃度の 2.7 mg/mL（20 mmol/L）から 1.64 mg/mL（12 mmol/L）への変更は、本試験の妥当性に影響を及ぼさないと判断された。実際に、緩衝液の組成と pH は変化しなかったが、緩衝液の濃度が変化したことで処方の高浸透圧性がわずかに低下した。ブリーバラセタムの溶液をウサギの右耳に適用した。左耳には、対照として同一投与経路で 0.9% NaCl 溶液を適用した。

ブリーバラセタムの静脈内、動脈内又は筋肉内注射と関連ありと判断された局所反応はなかった。静脈周囲投与部位では、4 例のウサギで明瞭な紅斑がブリーバラセタム投与の最長 72 時間後まで認められ、対照部位では 3 例のウサギでごくわずかな紅斑のみが投与の 72 時間後まで認められた。

静脈内、動脈内、静脈周囲への注射後、注射の機械的手技に関連ありと判断された顕微鏡的所見のみが認められた。ブリーバラセタムの筋肉内注射では、注射の 24 時間後に検査されたウサギ 3 例で、針痕に沿って軽微な又は軽度の筋層の変性が認められた。注射の 96 時間後には、変性がみられなくなった。ブリーバラセタムの臨床試験用処方は、単回の静脈内、動脈内又は静脈周囲投与後、局所反応を起こさなかったと結論づけられた。筋肉内注射後の所見の意義は不明瞭であると判断された。

8. その他の毒性試験

ブリーバラセタムの抗原性及び免疫毒性試験は実施しなかった。

8.1 機序解明試験

In vitro 哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験で細胞毒性が認められたことから、最初の 3 試験では、Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞に対するブリーバラセタムの *in vitro* 細胞毒性を、それぞれ LDH 漏出、ATP 濃度及びたん白質合成についてさらに検討した。1 試験では、ラットへの 2 又は 4 週間の投与後、包皮腺、陰核腺、ジンバル腺の形態学的変化の可能性を評価した。その後に実施した 2 試験では、ブリーバラセタムを用いたいくつかの毒性試験において、雄ラットの腎近位尿細管で観察されたヒアリン滴の形態学的及び生化学的組成を検討した。

8.1.1 培養 Balb/c 3T3 細胞における乳酸脱水素酵素漏出アッセイを用いた細胞毒性試験（M2.6.7.17、試験番号 PSM0789）

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を、0（培地）、50、150、500、1000、2000、3000、4000 及び 5000 µg/mL のブリーバラセタム又は陽性対照（0.1% Tween 20）とともにインキュベートし、培地中及び細胞内の乳酸脱水素酵素活性を測定した。5000 µg/mL のブリーバラセタムとともに 24 時間インキュベートした場合に、（陰性対照と比較して）LDH 放出量が 52%増加したことから細胞毒性ありと判定した。より低濃度又はより短時間の処理では、細胞毒性の証拠は認められなかった。

8.1.2 培養 Balb/c 3T3 細胞中の ATP 濃度に及ぼす影響に基づく細胞毒性試験（M2.6.7.17、試験番号 PSM0790）

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を、0（培地）、50、150、500、1000、2000、3000、4000 及び 5000 µg/mL のブリーバラセタム又は陽性対照（10 mg/mL のパラセタモール）とともにインキュベートし、細胞中の ATP 濃度を測定した。ブリーバラセタムは、濃度 5000 µg/mL では様々なインキュベーション時間で、濃度 4000 µg/mL では 24 時間のインキュベーション時間で、陰性対照と比較して 50%超細胞内 ATP 量を減少させる細胞毒性を示した。より低濃度では、細胞毒性の証拠は認められなかった。

8.1.3 培養 Balb/c 3T3 細胞におけるたん白質合成への影響に基づく細胞毒性試験（M2.6.7.17、試験番号 PSM0791）

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を、0（培地）、50、150、500、1000、2000、3000、4000 及び 5000 µg/mL のブリーバラセタム又は陽性対照（60 mmol/L ヒドラジンを含有する培地）とともにインキュベートし、さらに ^{3}[H]ロイシンとのインキュベーション後、たん白質合成を測定した。濃度 1000 µg/mL 以上では 24 時間、濃度 2000 µg/mL 以上では 6 時間、濃度 5000 µg/mL では様々なインキュベーション時間で、ブリーバラセタムは陰性対照と比較して、たん白質合成阻害を 50%超増加させ、細胞毒性作用を示した。より低濃度では細胞毒性の証拠は認められなかった。

8.1.4 1 日 2 回 2 及び 4 週間投与後の包皮腺、陰核腺及びジンバル腺の形態学的評価（M2.6.7.17、試験番号 PSM0811）

定量的全身オートラジオグラフィー試験において、Wistar ラット又は Piebald-Viral-Glaxo（PVG）ラットの包皮腺、陰核腺、ジンバル腺で、24 時間後に高レベルの放射能が検出された（M2.6.5.5、TA0694、PSM0803）ことから、ブリーバラセタムが包皮腺、陰核腺、ジンバル腺の形態学的変化を誘発する可能性を評価した。

Han Wistar ラット（雌雄各 6 例/群）に 0（1% w/v メチルセルロース水溶液）及び 300 mg/kg/日のブリーバラセタム（1 日 2 回、6 時間間隔）を 14 日間（2 群）又は 28 日間（2 群）強制経口投与した。陰核腺、包皮腺、ジンバル腺及び腎臓を顕微鏡観察により評価した。腎臓試料の検討では、α-2µ-グロブリン分析のための免疫細胞化学法及びヒアリン滴腎症の発現率を評価するための電子顕微鏡観察も実施した。最終投与から約 1.5 時間後に採取した血漿中のブリーバラセタム濃度を測定したところ、Days 14 及び 28 の濃度は雄ではそれぞれ 42.6 µg/mL 及び 48.6 µg/mL、雌ではそれぞれ 97.9 µg/mL 及び 91.8 µg/mL であった。包皮腺、陰核腺又はジンバル腺に、投与に関連する所見はなかった。投与に関連する唯一の病理組織学的変化は、ブリーバラセタム投与群の雄の近位尿細管におけるヒアリン滴の発現率の増加であった。最も重症度の高い雄では、ヒアリン滴の沈着に伴い、近位細胞に一定程度の変性が認められた。超微細構造の検査では、炭化水素性腎症と一致する非結晶性及び結晶性のヒアリン滴が確認された。

8.1.5 1日1回反復強制経口投与後の腎臓ホモジネート中 α-2m-グロブリン濃度の定量的評価

（M2.6.7.17、試験番号 PSM1017 及び M2.6.7.17、試験番号 PSM1088）

Wistar ラット（試験番号 PSM1017 では雌雄各 6 例/群、試験番号 PSM1088 では雄 10 例/群）に 0（1%w/v メチルセルロース水溶液）及び 1000 mg/kg/日のブリーバラセタムを 1 日 1 回 14 日間（強制）経口投与した。陽性対照群（雄 6 例又は 10 例）には、Day 9 に d-リモネン 1000 mg/kg のコーンオイル溶液を単回経口投与した。すべてのラットは Day 15 に剖検を受けた。右の腎臓は病理組織学的評価のために固定した。左の腎臓は凍結し、ホモジネートを調製し、Quantikine® M キットを用いて酵素免疫測定法（ELISA）により α-2μ グロブリンを定量した。

顕微鏡観察では、すべての雄でヒアリン滴が認められ、ブリーバラセタム 1000 mg/kg/日を投与された雄では、溶媒又は d-リモネンを単回投与された雄と比較して、発現率や重症度が高かった。ELISA による評価では、α-2μ-グロブリン濃度の群平均値が、ブリーバラセタム投与群の雄（12.58～13.4 ng/mL）であり、対照群（4.33～7.37 ng/mL）及び d-リモネン群（9.35～9.52 ng/mL）と比較して高いことが示された。個体間で大きなばらつきがみられたものの、個々の α-2μ-グロブリン濃度は、光学顕微鏡で観察された腎尿細管の変化（ヒアリン滴）に基づく重症度スコアと相関しており、ヒアリン滴が α-2μ-グロブリンから成ることが強く示唆された。いずれの雌からも α-2μ-グロブリンは検出されなかった。

8.2 薬物乱用及び依存性試験

雄の Sprague-Dawley（SD）ラットを用いて、薬物乱用及び依存性の可能性を検討する 3 試験を実施した。一般状態の変化、体重等の一連のルーチン評価を実施し、各試験の終了時には、さらに検査を行うことなくラットを屠殺した。

8.2.1 コカインを自己投与できる状態に保たれた SD ラットを用いた相対的強化効果の評価

（M2.6.7.17、試験番号 NCD1786）

コカインを自己投与するように条件付けしたラットにおけるブリーバラセタム及びクロルジアゼポキシド（CDP）の相対的強化効果を評価するため、雄の SD ラット 40 例（各用量につき雄 6 例以上）に、溶媒、陽性対照、CDP 又はブリーバラセタムを、外科的に埋め込んだ静脈カテーテルを用いて静脈内にボーラス注射した（31.3～57 μL/回）。CDP の用量は、0（生理食塩水）、0.1、0.18、0.32、0.56 及び 1 mg/kg/回とした。ブリーバラセタムの用量は、0（溶媒： 20 mmol/L 酢酸ナトリウムを蒸留水に溶解した溶液、pH 約 5.5）、0.32、1、3.2 及び 10 mg/kg/回とした。陰性対照及び陽性対照は、それぞれ生理食塩水及びコカイン（0.56 mg/kg/回）とした。陰性対照又は陽性対照の投与を試験セッションとし、CDP 又はブリーバラセタムの投与を置換セッションとした。被験ラットは各用量で 1 日 1 回投与を受けた（3 回の連続するセッション）。乱用傾向の行動尺度は、訓練セッションの合間に行う試験セッションにおける被験物質及び対照物質に対する自己投与レバー押し反応として評価した。ラットによるコカイン維持投与レバー押し反応のばらつきが、3 回の連続するコカイン維持投与セッションにわたり 25%未満に維持された後にのみ、試験セッション又は置換セッションを実施した。

限定されたアクセス条件下（1 日 1 時間）で、ラットは CDP の静脈内注射による自己投与を意欲的に行わなかった。コカイン維持投与条件下で CDP を用いた自己投与試験を実施したことに加

え、CDP を自己投与するようにラットを条件付けできなかったことについても、多くの様々な施設で実施された同一薬効分類の薬剤の過去の試験が再現された。

コカインを自己投与するよう条件付けられたラットにおいて、用量 0.32～10 mg/kg/回のブリーバラセタム投与による正の強化効果は認められなかった。本試験では、ブリーバラセタムにより意欲的な自己投与が開始又は維持されなかった。

8.2.2 30 日間ブリーバラセタムの長期投与を受けたラットにおける依存性及び離脱症状（M2.6.7.17、試験番号 NCD1785）

ブリーバラセタム（230 及び 450 mg/kg/日）及び CDP が、長期投与中の突然の中止に伴う典型的離脱症候群を誘発する可能性を評価した。雄の SD ラット 16 例から成る 2 群に、混餌投与（100 mg/kg/日）と強制経口投与（130 及び 350 mg/kg/日、1 日 2 回、10 時間間隔）との併用によりブリーバラセタムを 30 日間経口投与した。別のラット（16 例/群）に、溶媒（1% w/v メチルセルロース水溶液）又は陽性対照（CDP）450 mg/kg/日を 30 日間強制経口投与した（1 日 2 回、10 時間間隔）。中止フェーズでは、強制経口投与による溶媒のシャム投与を 7 日間行った（1 日 2 回）。FOB の評価を投与前及び試験中に実施した。

ブリーバラセタムは、依存症候群の時間的動態と一致する徴候を引き起こさず、有意な依存傾向を示さなかった。CDP は、科学文献で過去に報告されている「ベンゾジアゼピン」型の典型的な離脱症候群を引き起こした。離脱症候群の強さ、持続時間、及び発現は、本スケジュール IV 規制物質（C-IV）に関する他の報告と同様であった。よってブリーバラセタムには、典型的な C-IV 水溶性ベンゾジアゼピンである CDP と一致又は類似した依存性がない。

8.2.3 薬物弁別試験：クロルジアゼポキシドによる訓練刺激への般化の可能性（M2.6.7.17、試験番号 NCD1784）

ブリーバラセタムによる内受容効果又は自覚効果と CDP によるそれらの効果との類似の可能性について、SD ラットを用いて、レバーを押すと飼料が与えられるオペラント箱で検討した。雄の SD ラット 24 例を、腹腔内注射による 5.6 mg/kg の CDP と生理食塩水との弁別を訓練した後、試験セッションでブリーバラセタム投与時の成績と比較した（被験ラット 8 例/群以上）。単回腹腔内注射（2 mL/kg）の用量は、CDP（陽性対照）0（生理食塩水）、0.1、0.32、1、3.2、5.6 及び 10 mg/kg、並びにブリーバラセタム 0（20 mmol/L 酢酸ナトリウムを蒸留水に溶解した液、pH 約 5.5）、1、10、32、100、180 及び 320 mg/kg であった。ラットへの投与は、オペラント試験セッションの約 15 分前又は 1 時間前に行った。乱用傾向の行動尺度は、訓練セッションの合間に行う試験セッションにおける生理食塩水、陽性対照、溶媒及びブリーバラセタムの投与に対する薬物弁別のレバー押し反応として評価した。ブリーバラセタム投与群には、TK 用のラットも含まれた。

ブリーバラセタムは、1.0 mg/kg で生理食塩水と同様の反応を誘発し、反応は用量とともに増加した。用量 320 mg/kg では、被験ラットの 3/8 例で薬物に適切な反応の割合が約 62%であったが、残りの 5/8 例では「反応選択」測定の基準を満たすだけのレバー押し反応が示されなかった。このように薬物に適切な反応の割合が漸増し、約 62%の漸近線に達した場合、一般的に CDP 5.6 mg/kg による訓練刺激への「部分般化」と呼ばれる。本試験では、ブリーバラセタムによる CDP 刺激への完全な（薬物に適切な反応が 80%超の）般化は示されなかった。ブリーバラセタムの最も高い 2 用量（180 及び 320 mg/kg）は、明らかに反応率を低下させる作用を示し、それぞれ反応率を約

55%及び2%まで低下させた。この行動毒性（すなわち、認められた運動失調）により、本試験デザインでブリーバラセタムがさらに試験されることはなかった。

CDPは、二面性（すなわち、直接的な筋弛緩作用又は抗不安作用）を持つため、その特徴的な強化効果を発揮すると考えられる。最高試験用量のブリーバラセタムがもたらした部分般化は、ブリーバラセタムが直接誘発した運動機能の変化又は筋弛緩作用の結果である可能性がある。

結論としてブリーバラセタムは、乱用性が知られている抗けいれん薬及び抗不安薬であるCDP 5.6 mg/kgによる訓練刺激を完全には置換せず、これらの薬物の自覚効果が異なることが示された。

8.3 光毒性

ブリーバラセタムは、290～700 nmのUV-B、UV-A及び可視光線を吸収しないため（M3.2.S.3.1.1.1）、光感作性を持たないと考えられる。さらに、ラットに[^{14}C]-ブリーバラセタムを単回経口投与したところ（M2.6.4.4.2.1.3）、有色及び非有色の目及び皮膚での放射能レベルに、全血で測定されたレベルとの有意差はなかった（2倍以内の差）。投与後の様々な時点で試料を採取したところ、目及び皮膚では放射能測定値が全血と並行して減少し、蓄積の証拠は示されなかった。したがって、光毒性に関するそれ以上の試験は実施していない。

8.4 代謝物ucb-107092-1の試験

ヒトでの閾値10%を超えるブリーバラセタムの代謝物ucb-100406-1については、ブリーバラセタム」と記載の毒性試験における血漿中濃度を測定して代謝物の安全性を確認した。薬理活性を有しない代謝物ucb-107092-1の毒性については、ブリーバラセタムの開発過程において、重度の腎機能障害患者における本代謝物の安全性データが十分に確保されていないことが判明したため、一般毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖毒性試験で評価した（表10-3）。

8.4.1 持続点滴静注による急性最大耐量試験
（M2.6.7.17、試験番号NCD1682）

Wistarラット（雌雄各1例/群）に2000、3000及び5000 mg/kg/日のucb-107092-1（0.9% NaCl溶液に溶解）を24時間持続点滴静注（4 mL/kg/h）した。また、雌1例に6000 mg/kg/日、及び雄1例に10,000 mg/kg/日を投与した。投与に関連する所見はなかった。ucb-107092-1の持続点滴静注での実施上の最高急性用量は、10,000 mg/kg/日であると結論付けられた。

8.4.2 ラットを用いた14日間持続点滴静注毒性試験
（M2.6.7.17、試験番号NCD1781）

Wistarラット（雌雄各10例/群）に0（0.9%NaCl）、500、2000及び10,000 mg/kg/日のucb-107092-1を14日間、持続点滴静注（4 mL/kg/h）した。

投与に関連する死亡はなかった。2000 mg/kg/日群及び10,000 mg/kg/日群での所見はほぼ同様であり、相関する組織学的所見を伴わない腎臓重量のわずかな増加、並びに軽微な門脈周囲の高色素血症又は好塩基球増加症を含んだ。後者の毒性学的な意義は不明である。10,000 mg/kg/日群のラットの大静脈では、炎症及び血栓形成の発現率のわずかな増加が認められ、それに伴い総白血球数（主

に好中球及び単球）がわずかに増加した。500 mg/kg/日以上の用量群のわずかな用量非依存的なASTの増加は、他の肝機能の変化を伴わず肝毒性とは無関係であると考えられた。

NOAELは500 mg/kg/日であり、対応するDay 14の$AUC_{0\text{-}24h}$値は雄で334 μg･h/mL、雌で370 μg･h/mLであった。

8.4.3 13週間持続点滴静注毒性試験、及びその後4週間の回復試験
（M2.6.7.17、試験番号 NCD1982 及び Amendment 1）

Wistarラット（雌雄各12例/群）に0（0.9%NaCl）、500、1000及び2000 mg/kg/日のucb-107092-1を13週間持続点滴静注した（4 mL/kg/h）。対照群及び2000 mg/kg/日群には別のラット（雌雄各6例/群）を追加し、4週間にわたり回復を評価した。各用量群にはTK用のラット（雌雄各6例/群）も含めた。Week 12にカニューレの細菌汚染が疑われ、また、1000 mg/kg/日以上の投与を受けたラットの一部（サテライト群）で閉塞が繰り返し発生したことにより何日も目標用量を投与できなかったことから、投与フェーズをWeek 12に早期終了した。

試験中に予定外の死亡が26例で起こり、そのうち16例はカニューレの脱落や破損又はカニューレの合併症のため早期屠殺された。8例（対照群3例、500 mg/kg/日群3例、2000 mg/kg/日群2例）を屠殺し、2例（対照群1例、2000 mg/kg/日群1例）がテールカフの使用に伴う一般状態の変化及び後肢の腫脹を伴う活動性/歩行の変化により死亡した。対照群及びブリーバラセタム投与群の尾部病変を呈するラットに一般的に認められた一般状態の変化は、ucb-107092-1の投与ではなく、持続点滴の手技に関連している可能性が高いと考えられた。

投与期間終了時の臨床病理学的パラメータの軽微な変化として、500 mg/kg/日以上の用量群でのヘモグロビン、赤血球数及びヘマトクリットの減少、並びに網状赤血球数の増加（雄のみ）、1000 mg/kg/日及び2000 mg/kg/日群の雄での白血球数の増加、500 mg/kg/日以上の用量群での尿素のわずかな減少、1000 mg/kg/日以上の用量群での尿中のナトリウム排泄量の増加がみられた。4週間の回復期間終了時には、変化の大多数に回復の証拠が認められた。

対照群及びブリーバラセタム投与群両方での肉眼的変化としては、大静脈の腫瘤、及びテールカフの使用に関連すると考えられる尾部の所見等がみられた。対照群及び2000 mg/kg/日群での顕微鏡検査所見としては、注射部位の局所所見（血栓性静脈炎、カテーテル先端部の慢性炎症反応）及び様々な臓器の全身所見（血栓、膿瘍、血管炎）がみられた。対照群及びブリーバラセタム投与群では、脾臓及びリンパ節において局所性及び全身性の炎症反応に続発した変化がみられ、これらの臓器の肥大と相関していた。回復期間終了時には、これらの顕微鏡検査所見の部分的回復が認められた。2000 mg/kg/日群での顕微鏡検査所見の発現率及び重症度の増加は、軽微であり、持続点滴静注に関連する炎症又は損傷に続発したものであると考えられた。その結果、肉眼的所見も顕微鏡的所見も、ucb-107092-1の投与とは直接関連がないと考えられた。

NOAELは2000 mg/kg/日であり、対応するWeek 12のC_{ss}及び$AUC_{0\text{-}24h}$の値は、雄でそれぞれ50.8 μg/mL及び1220 μg･h/mL、雌でそれぞれ75.7 μg/mL及び1818 μg･h/mLであった。

8.4.4 細菌突然変異試験
（M2.6.7.17、試験番号 NCD1760）

4株の*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び1株の*Escherichia coli*（WP2*uvrA*）を用いて、2つの独立した試験によりucb-107092-1の変異原性を評価した。試験はプ

レート法及びプレインキュベーション法により、S9 mix の存在下及び非存在下で実施した。濃度の範囲は、0（DMSO）～5000 μg/プレートとした。

S9 mix 非存在下及び存在下の TA98 及び TA1537 株、並びに S9 mix 非存在下の TA1535 株では濃度 5000 μg/プレートでの処理後、細胞毒性の証拠が認められた。S9 mix 非存在下及び存在下で、ucb-107092-1 濃度 5000 μg/プレートまでのいずれの被験株にも、変異原性作用の証拠はなかった。同時に試験した陰性対照及び陽性対照は、試験法が適切に機能したことを示した。

8.4.5 マウスリンパ腫突然変異試験
（M2.6.7.17、試験番号 NCD1759）

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座に変異を誘発する ucb-107092-1 の能力を測定した。本試験では、細胞毒性用量設定試験を行った後、2 つの独立した試験をそれぞれ S9 mix 存在下及び非存在下で行った。試験 1（3 時間処理）では、300～2293 μg/mL の 7 濃度を、S9 mix 存在下及び非存在下で試験した。生細胞率及び変異頻度（MF）を決定するために分析した最高濃度 2293 μg/mL では、相対総増殖率（RTG）が S9 mix の非存在下で 82%、存在下で 26%であった。試験 2 では、S9 mix 非存在下では 200～1000 μg/mL（24 時間処理）、S9 mix 存在下では 250～2293 μg/mL（3 時間処理）の 10 濃度を試験した。生細胞率及び MF を決定するために分析した最高濃度は、S9 mix 非存在下では 800 μg/mL、S9 mix 存在下では 2293 μg/mL であり、それぞれの RTG は 11%及び 26%であった。同時に試験した陰性対照及び陽性対照は、本試験法が適切に機能したことを示した。

いずれの濃度でも、誘発された変異体の頻度は、総合的評価ファクター（GEF、対照との変異体頻度の差が+126 個/生細胞 10^6 個）よりも低く、陰性が示された。

よって、ucb-107092-1 はマウスリンパ腫 L5178Y 細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座に変異を誘発しなかった。

8.4.6 投与を受けたラットの骨髄における小核の誘発
（M2.6.7.17、試験番号 NCD1800）

雄の Han Wistar ラット（6 例/群）に、0（0.9%NaCl）、500、1000 及び 2000 mg/kg/日の ucb-107092-1 を、60 分間の持続点滴静注により（24 時間間隔で）2 回投与した。投与 2 日目には、雄ラット 6 例から成る 1 群に、陽性対照であるシクロホスファミド（CPA、20 mg/kg）を静脈内へのボーラス注射により 1 回投与した。これらの用量は、予備的用量設定毒性試験に基づき設定した。骨髄中の多染性赤血球（PCE）に小核を誘発する作用を試験した。陰性対照群及び陽性対照群は予想された通りの反応を示し、試験系が適切に機能したことが確認された。

500 mg/kg/日以上の ucb-107092-1 を投与されたラットでの総赤血球に対する PCE の割合（%）の群平均値は、溶媒対照群及びヒストリカルコントロールデータの値と同等であり、被験物質に関連する骨髄毒性の証拠がないことが確認された。ucb-107092-1 を投与されたラットでの小核多色性赤血球（MN-PCE）の頻度は、溶媒対照群と概ね同等であり、すべての値は試験施設の過去の分布データの範囲内であった。血漿試料を分析した結果、ラットが ucb-107092-1 に全身曝露しており、500、1000 及び 2000 mg/kg/日の投与 1 時間後の平均濃度がそれぞれ 16,888、50,056 及び 97,316 ng/mL であることが確認された。

よって、ucb-107092-1 は最高 2000 mg/kg/日までの投与を受けた雄ラットの骨髄 PCE において、小核を誘発しなかった。

8.4.7 ラットにおける持続点滴静注の胚/胎児発生毒性
（M2.6.7.17、試験番号 NCD1975）

ucb-107092-1 が胚及び胎児の発生に及ぼす影響を評価するため、適切な時期に交配させた SD ラット（25 又は 30 例/群）に 0（0.9%NaCl）、200、500 及び 1000 mg/kg/日を GD6 から GD17 まで持続点滴静注した（1.5 mL/kg/h）。各用量群には、TK 用の適切な時期に交配させた雌（8 例/群）も含めた。

母体の一般状態の変化又は ucb-107092-1 による体重及び摂餌量への影響はなかった。平均黄体数、平均着床数、平均生存胎児数、着床前及び着床後の胚損失数、胎児の性比、胎児又は妊娠子宮の平均重量に対し、対照群との比較で、母動物への投与による影響はなかった。胚/胎児の子宮内発育及び生存率並びに胎児の形態は、ucb-107092-1 の投与による影響を受けなかった。

母体毒性及び胚/胎児発生毒性についての NOAEL は 1000 mg/kg/日であり、対応する母体の C_{ss} は 33.8 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 810 µg･h/mL であった。

8.4.8 ビーグル犬における持続点滴静注の最大耐量
（M2.6.7.17、試験番号 NCD1643）

ビーグル犬（雌雄各 1 例）に、0.9%NaCl 溶液に溶解した ucb-107092-1 を、Day 1、7、11 及び 15 にそれぞれ用量 250、1000、2500 及び 5280 mg/kg で 24 時間持続点滴静注した（0.5～1.5 mL/kg/h）。一般状態の変化はなく、体重や摂餌量への影響もなく、臨床病理学的パラメータの変化もなかった。ucb-107092-1 の投与は臓器重量に影響を与えず、肉眼的又は顕微鏡的変化も発現させなかった（脳、心臓、腎臓、肝臓、肺）。

ucb-107092-1 の持続点滴静注による実施上の最高急性用量は、5280 mg/kg/日であると結論付けられた。

8.5 不純物試験

8.5.1 不純物 ucb 34713 の試験

ブリーバラセタムのロットに不純物として含まれるブリーバラセタムのジアステレオマーである ucb 34713 の毒性を一般毒性試験及び遺伝毒性試験で評価した。これは、ブリーバラセタムの従来の安全性試験では、ucb 34713 が概ね 0.15～1.9%含まれる原薬ロットを使用していたものの、ブリーバラセタム製造時に ucb 34713 が最大で 2.5%存在することが示されたためである。

8.5.1.1 ラットを用いた 13 週間の 1 日 2 回（強制）経口投与毒性試験
（M2.6.7.17、試験番号 NCD1754）

Han Wistar ラット（雌雄各 10 例/群）に 0（0.9%NaCl 溶液を 0.01 mol/L の HCl で pH 5.5 に調整）、10、40 及び 200 mg/kg/日の ucb 34713 を 13 週間（強制）経口投与した（1 日 2 回、10 時間間隔）。ブリーバラセタムとそのジアステレオマーは、TK のプロファイルが同じであるため（試験番号 TB0620）、単離 ucb 34713 の用量 10、40 及び 200 mg/kg/日での曝露量は、ブリーバラセタム

の臨床用量 200 mg/日で予測されるヒトの ucb 34713 曝露量の、それぞれ約 12 倍、50 倍及び 250 倍になると予想された。過去の毒性試験に基づき、これらの用量で非適応反応が起こる可能性は低いと考えられた。各用量群には TK 用のラット（雌雄各 6 例/群）も含めた。

試験中に死亡は発生しなかった。Day 9 から試験終了まで、投与直後及び投与 15 分後までに認められた一般状態の変化［多動（時に活動性低下が後に続く）、口こすり、足掻き、過剰なグルーミング又は流涎］は、すべての群で認められたが、200 mg/kg/日群での発現率が比較的高かった。200 mg/kg/日群の雌にのみ、わずかな体重増加の上昇（対照群との比較で 15%）がみられたが、摂餌量への影響はなかった。200 mg/kg/日群の雌ではコレステロールが増加し、200 mg/kg/日群の雌雄両方でトリグリセリドが増加した。

200 mg/kg/日群の雄の腎臓におけるヒアリン滴の発現率及び重症度の増加は、雄ラット特有の変化であり、ヒトへの毒性学的意義はないと考えられた。200 mg/kg/日群での小葉中心性肝細胞肥大［一部のラットでは小葉中心肝細胞の細胞質に金褐色の色素（ブリーバラセタム投与により認められたリポフスチン色素に類似）を伴った］及び肝臓重量の増加（雌よりも雄で重症度が高かった）は、適応変化と考えられた。

NOAEL は 40 mg/kg/日であり、対応する Week 13 の $AUC_{0\text{-}24h}$ 値は雄で 68.3 µg･h/mL、雌で 121 µg･h/mL であった。

8.5.1.2 細菌突然変異スクリーニング試験
（M2.6.7.8、試験番号 TA0594）

Salmonella typhimurium の TA98、TA100 及び TA1537 株を用いた S9 mix 存在下及び非存在下での探索的試験（非 GLP）において、ucb 34713 の変異原性を試験した。単回の試験で、濃度 0（滅菌超純水）、17、50、167、500、1667 及び 5000 µg/プレートの ucb 34713 又は陽性対照で培養液を処理し、2 枚のプレートに播種した。

S9 mix の非存在下及び存在下のいずれの試験菌株においても、ucb 34713 の細胞毒性を示す証拠はなかった。試験菌株 TA1537 は、濃度 167、500 及び 1667 µg/プレートの S9 mix 存在下で、復帰突然変異体数の増加（同時に試験した対照の平均値 10 の 2 倍超）を示した（プレートあたりの平均復帰突然変異体数は、それぞれ 20、25 及び 23）。これらのデータは弱い影響を示唆していた可能性があるが、明らかな用量依存性はなく、この菌株を使ったその後の試験では反応が再現されなかった。同時に試験された陰性対照及び陽性対照は、本試験法が適切に機能したことを示した。

5000 µg/プレートまでの濃度を S9 mix の非存在下及び存在下で試験した結果、ucb 34713 は *Salmonella typhimurium* 菌株に対する変異原性を持たないと結論付けられた。

8.5.1.3 細菌突然変異試験
（M2.6.7.17、試験番号 NCD1761）

4 株の *Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び 1 株の *Escherichia coli*（WP2*uvrA*）を用いた 2 つの独立した試験で ucb 34713 の変異原性を評価した。試験はプレート法及びプレインキュベーション法により、S9 mix の存在下及び非存在下で実施した。濃度の範囲は、0（精製水）～5000 µg/プレートとした。同時に試験された陰性対照及び陽性対照は、本試験法が適切に機能したことを示した。

S9 mix 存在下で TA100 株及び TA1537 株を処理したとき、5000 µg/プレートで細胞毒性が認められた。S9 mix 存在下及び非存在下で、5000 µg/プレートまでの ucb 34713 濃度では、いずれの試験菌株にも変異原性は認められなかった。

8.5.1.4 マウスリンパ腫突然変異試験
（M2.6.7.17、試験番号 NCD1762）

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座に変異を誘発する ucb 34713 の能力を測定した。細胞毒性用量設定試験を実施した後、2 つの独立した試験をそれぞれ S9 mix 存在下及び非存在下で行った。S9 mix 存在下で実施したすべての試験では、処理のインキュベーション時間を 3 時間とした。S9 mix 非存在下では、処理のインキュベーション時間は、試験 1 で 3 時間、試験 2 で 24 時間とした。

試験 1（3 時間処理）では、300～2129 µg/mL（10 mmol/L に相当）の 7 濃度を S9 mix の存在下及び非存在下で試験した。生細胞率及び MF を決定するために分析した最高濃度 2129 µg/mL では、RTG が S9 mix の非存在下で 81%、S9 mix の存在下で 86%であった。試験 2 では、300～2129 µg/mL の 9 濃度を S9 mix 非存在下（24 時間処理）及び S9 mix 存在下（3 時間処理）で試験した。生細胞率及び MF を決定するために分析した最高濃度 2129 µg/mL では、RTG が S9 mix 非存在下で 13%、S9 mix 存在下で 86%であった。同時に試験された陰性対照及び陽性対照は、本試験法が適切に機能したことを示した。すべての濃度で、変異体頻度は対照の平均変異体頻度と GEF（変異体 126 個/生細胞 10^6 個）との合計よりも少なく、陰性が示された。

ucb 34713 は、L5178Y マウスリンパ腫細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座に変異を誘発しなかったと結論付けられた。

8.5.2 その他の不純物の試験

出発材料であるバレルアルデヒド、及びブリーバラセタム 1G 合成の中間体の 2 種類の不純物 2-プロピル-ヘプト-2-エナールと E-3-ホルミル-2-ヘキサ-2-エン酸（UCB1573291-000）の細菌突然変異試験を行い、これらの不純物が遺伝毒性を持たないことを示した。データは、M2.3.S.3.2 に記載した。

8.6 その他の試験

8.6.1 イヌの肝臓所見に関する意見書：考えられる機序及びヒトにとっての意義

ラット及びサルにブリーバラセタムを長期投与（それぞれ 26 週間及び 39 週間）したところ、曝露量はヒトへの最高臨床推奨用量（MRHD）200 mg/日による曝露量のそれぞれ 5～8 倍及び 42 倍で、肝臓の適応性反応のみがみられ、肝毒性の証拠はなかった。しかし、イヌへの長期投与では、肝障害を伴うポルフィリンの蓄積を特徴とする肝臓の変化（すなわちポルフィリン症）が誘発され、肝酵素が用量依存的に増加した。NOAEL は 15 mg/kg/日であり、MRHD の 200 mg/日投与時の血漿中曝露量に基づけば、安全域は 0.6 であった。

イヌの肝臓所見に関する意見書（Brivaracetam-Opinion Paper-2014 Executive Summary）に、ブリーバラセタムが誘導したイヌのこれらの肝臓所見がヒトには無関係であると考えられることを裏付ける科学的データの概要を示した。この裏付けとなる証拠は、ブリーバラセタムのデータのみなら

ず、ucb-101747-1 に関する詳細な機序解明研究にも基づいている。ucb-101747-1 は、ブリーバラセタムと構造的に類似した SV2A リガンドであり、ブリーバラセタムと同じイヌ特異的な肝ポルフィリン症を示した。臨床的意義がないことは、ヒトの患者を対象とした試験で、肝機能検査に基づく肝臓シグナルがみられないことからも直接的に裏付けられる。またブリーバラセタムは、遺伝性欠損を持つ患者に急性ポルフィリン症発作を誘発する傾向を示していないと考えられる。

つまり、ブリーバラセタム及び構造の類似した化合物 ucb-101747-1 について蓄積された毒性及び機序のデータから、いくつかの複合的な要因によりイヌがポルフィリン症を発症したことが示唆された。これらには、以下の要因が含まれる。

a. ブチルアミド側鎖の酸化による生物学的活性化により、既知のポルフィリン生成物質と構造的に類似した反応性代謝物が生成すること。

b. この反応性代謝物によるチトクローム（CYP）のアルキル化に起因する N-アルキルプロトポルフィリン（N-アルキル PP）生成、CYP 不活化及び（おそらく）非線形薬物動態。

c. ヘム合成の誘導。

ヘム生合成経路の最後の酵素であるフェロケラターゼの N-アルキル PP による阻害及び CYP 不活化により、ポルフィリン前駆体であるプロトポルフィリンが蓄積する。このプロトポルフィリンの蓄積は、CYP 誘導によるヘム生合成経路のアップレギュレーションによっても促進される。

イヌとは全く異なり、ヒトから得られたブリーバラセタムのデータは、生物学的活性化の証拠（すなわち、ブチルアミド側鎖の酸化）、CYP 不活化の証拠、（自己阻害による）非線形薬物動態の証拠、及び臨床的に意義のある CYP 誘導の証拠を示さなかった。これらのデータに加え、臨床試験では 4230 例超のてんかん患者に最高用量 200 mg/日までのブリーバラセタムを、最長で 13 年以上の投与、同様に市販後曝露 465,773 患者・年を投与しても、肝臓への影響がみられなかったことから、イヌに認められたブリーバラセタム誘導性のポルフィリン症に臨床的意義はないと考えられる。

臨床現場では、いくつかの薬剤が、ヘム生合成経路酵素の遺伝的欠損の無症候性キャリアにおいて急性ポルフィリン症発作を誘発する可能性がある。このような誘発剤は、一般的に CYP やヘム合成を誘導することで作用し、ポルフィリン前駆体の蓄積を増幅させる。ブリーバラセタムはヒト CYP を誘導・不活化する作用を持たないため、ブリーバラセタムには遺伝性ポルフィリン症を誘発する傾向がないと考えられる。

結論として、これらのイヌ肝臓所見は、ヒトの安全性には無関係であると考えられる。ブリーバラセタムには、ヒトにおいて肝ポルフィリン症や遺伝性ポルフィリン症を誘発するリスクがないと考えられる。

9. 考察及び結論

ブリーバラセタムは、経口投与で作用を発揮する高親和性のシナプス小胞たん白質 2A のリガンドであり、部分発作の治療における使用が予定されている。予定されている最高臨床用量は 100 mg/日の 1 日 2 回投与、すなわち 200 mg/日であり、C_{max} は 3.5 µg/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 56 µg･h/mL である。

ブリーバラセタムは、単回投与（ラット）、反復投与（ラット、イヌ、サル）毒性試験で試験された。また、生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）、幼若動物への投与試験（ラット、イヌ）、*in vitro/in vivo* 遺伝毒性試験、がん原性試験、及び局所刺激性試験を実施した。

ブリーバラセタムの急性毒性は低い。ラットにおける最大経口非致死用量は 1000 mg/kg 以上であり、NOEL は 500 mg/kg であることが分かった。

ブリーバラセタムの反復投与の毒性については、多くの主要な試験で、ラット及びイヌでは最長 26 週間、サルでは最長 39 週間検討された。予定されている MRHD（200 mg/日、1 日 2 回投与）に対して、曝露量に基づき算出された安全域を表 10-1 及び表 10-2 に示す。

げっ歯類では、雌雄間で曝露量が異なり、雌ラットの方が雄ラットよりも曝露量が高かった（最大で 4 倍）。イヌ及び霊長類では性差がなかった。

最大 450 mg/kg/日までの投与を受けたラット（26 週間試験）及び最大 900 mg/kg/日までの投与を受けたサル（39 週間試験）では、肝臓重量の増加、小葉中心性（ラット）又はびまん型（サル）の肝細胞肥大、及び肝細胞へのリポフスチン色素の沈着等の肝臓所見が認められた。これらの知見は、ラットではすべての用量で生じ、サルでは最高用量でのみ生じた。ラットではトリグリセリド及びコレステロール、霊長類では ALT、トリグリセリド及び GLDH がわずかに増加したが、悪影響はなかった。ラットを用いた 4 週間の毒性試験では、雄ラットのみに胆管内腔への色素沈着を伴う胆管過形成及び胆管周囲の炎症、並びにトランスアミナーゼ増加等、肝臓に別の変化もみられたが、これらの変化は、最大耐量よりも高い用量（1,000 mg/kg/日以上）即ち、臨床で予想されるレベルをはるかに超える曝露量でのみ発生した。

肝臓重量の増加及び肝細胞肥大は、投与の無い回復期間後に回復することが示された。ブリーバラセタムは、げっ歯類及び非げっ歯類の毒性試験において、肝臓の CYP 活性を誘導することが示された。ミクロソーム酵素の誘導及びそれに伴う肝細胞を傷害しない肝細胞肥大は、生体異物に反応した適応変化と考えられる（Greaves, 2007）。リポフスチンは、いくつかの臓器及び組織に発現する天然の色素で、加齢とともに蓄積される。げっ歯類、イヌ、サルの肝臓へのリポフスチン色素の蓄積は、薬物投与により二次リソソームで SER が分解される結果、促進されることが示されている（Greaves, 2007）。したがって、リポフスチン色素の生成は、薬物代謝酵素の誘導や SER の増加に対する適応反応であり、悪影響を及ぼさないと考えられる。

26 週間投与を受けたイヌでは、肝細胞、クッパー細胞及び毛細胆管へのポルフィリン沈着、小葉中心の線維化、オーバル細胞/胆管の過形成、肝細胞の単細胞壊死、炎症性単核細胞の多巣性浸潤、いくつかの肝酵素（主に ALP、ALT、SDH、5'-ヌクレオチダーゼ）濃度の上昇等、肝毒性の徴候がみられた。ポルフィリンはヘム合成の中間体であり、生体異物を投与されたげっ歯類又はイヌの肝臓及び毛細胆管に沈着する（Greaves, 2007）。イヌの薬剤性プロトポルフィリン症については文献に記載されている（Greijdanus-van der Putten et al, 2005）。これらの肝臓所見に基づき、NOAEL は 15 mg/kg/日と設定され、MRHD である 200 mg/日投与時の血漿中曝露量に基づくイヌでの安全域は 0.6 倍である。しかし、イヌの肝臓所見に関する意見書（Brivaracetam-Opinion Paper-2014 Executive Summary）に詳述されている通り、ブリーバラセタム及び構造の類似した化合物 ucb-101747-1 について蓄積された毒性及び機序のデータにより、病理学的過程についての理解が深まったことで、これらのイヌの肝臓所見がヒトと無関係であると判断されるに至った。これらのデータは、いくつかの複合的な要因によりイヌでポルフィリン症が発症したことを示唆している。これらの要因には、i）ブチルアミド側鎖の酸化による生物学的活性化に起因する、既知のポルフィリン生成物質と構造的に類似した反応性代謝物の生成、ii）この反応性代謝物によるチトクローム（CYP）のアルキル化に起因する N-アルキルプロトポルフィリン（N-アルキル PP）生成、CYP 不活化及び（おそらく）非線形薬物動態、並びに iii）ヘム合成の誘導が含まれる。ヘム生合成経路の最後の酵素であるフェロケラターゼの N-アルキル PP による阻害及び CYP 不活化により、ポルフィリン前駆体であるプロトポルフィリンが蓄積する。このプロトポル

フィリンの蓄積は、CYP 誘導によるヘム生合成経路のアップレギュレーションによっても促進される。イヌとは全く異なり、ヒトから得られたブリーバラセタムのデータは、生物学的活性化の証拠（すなわち、ブチルアミド側鎖の酸化）、CYP 不活化の証拠、（自己阻害による）非線形薬物動態の証拠、及び臨床的に意義のある CYP 誘導の証拠を示さなかった。これらのデータに加え、臨床試験では 4230 例超のてんかん患者に最高用量 200 mg/日までのブリーバラセタムを、最長で 13 年以上の投与、同様に市販後曝露 465,773 患者・年を投与しても、肝臓への影響がみられなかったことから、イヌに認められたブリーバラセタム誘導性のポルフィリン症に臨床的意義はないと考えられる。ヒトにおいてポルフィリン生成能を示す化合物はほとんどないが、ヘム生合成経路の酵素の遺伝的欠損に対しては促進的に作用し、無症候性キャリアにおいてポルフィリン症の発作を引き起こす可能性がある。このような誘発剤は、CYP やヘム合成を誘導することで作用し、ポルフィリン前駆体の蓄積を増幅させる（Puy et al, 2010; Thunell et al, 2007; Solinas and Vajda, 2004; Thunell, 2000; Smith & De Matteis, 1980）。ブリーバラセタムはヒト CYP を誘導・不活化する作用を持たないため、ブリーバラセタムには遺伝性ポルフィリン症を促進する傾向がないと考えられる。結論として、これらのイヌ肝臓所見は、ヒトの安全性には関係ないと考えられる。ブリーバラセタムには、ヒトにおいて肝ポルフィリン症や遺伝性ポルフィリン症を促進するリスクがないと考えられる。

また、ブリーバラセタムの投与を受けたラットの甲状腺及び腎臓（雄のみ）では、別の病理組織学的変化がみられた。甲状腺では、100 mg/kg/日以上を経口投与されたラットで、びまん性の濾胞細胞の肥大がみられ、一部の動物では甲状腺重量の増加、コロイドの枯渇、又は鉱質沈着を伴い、甲状腺の活動レベルの増加が示唆された。また、イヌでも 75 mg/kg/日（1 日 3 回）を 4 週間投与したところ、雄の濾胞上皮の軽微な肥大がみられたことから、投与による甲状腺への軽微な影響も示唆された。しかし、本所見は、同様な投与計画で実施した 26 週間の毒性試験ではみられなかった。肝臓と甲状腺とは、下垂体-甲状腺-肝臓軸を介した肝臓での代謝促進を通じて代謝上密接な関係にあり、ラットは特にその影響を受けやすい動物種であることが詳細に報告されている（Greaves, 2007）。本甲状腺所見は有害とは判断されず、むしろ肝臓の適応変化による負のフィードバック反応であると考えられた。

腎臓では、雄ラットにおいて、複数のブリーバラセタム用量（100～1000 mg/kg/日、経口）にわたり近位尿細管にヒアリン滴が認められ、一部の試験では、近位細胞の変性（好塩基性尿細管及び顆粒円柱として示された）及び腎尿細管の空胞化も伴った。機序解明試験において、ヒアリン滴が α-2μ-グロブリンから成り、ブリーバラセタムが雄ラットの腎近位尿細管の上皮細胞における α-2μ-グロブリンの著しい蓄積を誘発し（しかし雌では誘発せず）、個々の濃度が病理組織学的検査後に近位尿細管で認められたヒアリン滴の重症度スコアと相関することが示された。腎臓近位尿細管のヒアリン滴（及び α-2μ-グロブリン腎症の証拠）は、雄ラットに特有の所見として知られており、ヒトにとっての毒性学的な意義はないと考えられる（Greaves, 2007）。

その他に一貫した毒性所見はみられなかった。ラットのみで脾臓に認められた一貫しない軽微な所見として、赤脾髄の褐色色素のわずかな増加（用量 150 mg/kg/日以上、経口、26 週間投与後）、雌での髄外造血（400 mg/kg/日のみ、経口、13 週間投与後）、脾臓胚中心の過形成（1000 mg/kg/日、経口、4 週間投与後）がみられた。これらの変化は、毒性学的に有意であると考えられなかった。4 週間の投与後にラットのみにみられたその他の変化、すなわち胸腺（1000 mg/kg/日）、前立腺と精嚢、雄の乳腺、子宮、唾液腺及び腸間膜リンパ節（1500 mg/kg/day）の変化は、臨床で予想されるレベルをはるかに超える曝露量をもたらす毒性

用量でのみみられたものであり、おそらく早期屠殺に至ったラットの健康状態不良に関連しているものと考えられた。

ラット及びイヌを用いた 4 週間の静脈内投与試験での所見は、経口投与時と同様であった。NOAEL は、経口投与時よりもわずかに高く、ラットでは 600 mg/kg/日（Day 28 の AUC 値は雄及び雌でそれぞれ 578 及び 992 µg･h/mL）、イヌでは 30 mg/kg/日（Day 28 の AUC 値は 58.4 µg･h/mL）であった。

ブリーバラセタムの遺伝毒性について、*in vitro* では細菌及び哺乳類細胞で、*in vivo* ではラット及びマウスで評価した。全体で、変異原性、異数性誘発又は染色体異常誘発作用を示す証拠はなかった。この結論は、ICH S2(R1)により現在推奨されている基準を考慮に入れた証拠の重み付け解析に基づく。ブリーバラセタムは *in vitro* エームス試験陰性であった。*In vitro* 哺乳類細胞試験による 2 試験（代謝活性化系非存在下でのマウスリンパ腫変異試験及び代謝活性化系存在下での CHO 細胞染色体異常試験）で、少数の一貫しない弱陽性の不明瞭な所見が得られたが、試験実施時に使用された試験条件及び評価基準が現行基準とは異なっていたため、これらの所見に生物学的意義はないと考えられる。実際に、

- 哺乳類細胞に対して現在推奨されている最高濃度は、0.5 mg/mL 又は 1 mmol/L（ブリーバラセタムの場合、0.212 mg/mL に相当）のいずれか低い方である。弱陽性又は不明瞭な結果は、2 mg/mL 超の濃度で得られており、これは現在の推奨値を少なくとも 10 倍上回る。
- マウスリンパ腫試験では、わずかな、生物学的に意義のない変異体率の増加が、統計的に有意と判定される場合があることが一般的に認識されている（Moore et al, 2006）。遺伝毒性試験国際ワークショップ（IWGT）は、GEF である変異体 126 個/100 万個を超える変異体率の増加を生物学的に意義ありと判定するよう推奨している（Moore et al, 2007）。統計的に有意な変異体率の増加は、1 件を除き、現在適用されている本試験法の陽性反応の基準に満たなかった。
- 現在推奨されているこれらの試験法における最大細胞毒性レベルは、マウスリンパ腫試験では RTG 約 20%、染色体異常試験では細胞生存率の約 50%の低下である。マウスリンパ腫試験で GEF を超えた唯一の結果は、RTG が 11%のとき、つまり、現在の推奨値を大きく上回る細胞毒性レベルで得られた。染色体異常試験での不明瞭な結果は、細胞生存率が約 60%低下したときに得られたもので、これは現在の推奨値を上回る。ブリーバラセタムは、1000 µg/mL を超える濃度で細胞毒性を示すことが 3T3 細胞で確認された。

さらに、ブリーバラセタムが遺伝毒性を示さないことは、*in vivo* ラット骨髄小核試験（最大耐量である 2000 mg/kg までの用量を 2 日間投与した試験）で遺伝毒性が認められないこと、及び Muta™マウスの肝臓及び骨髄（最大耐量である 1350 mg/kg までの用量を 28 日間投与した試験）で変異原性が認められないことより裏付けられた。

ブリーバラセタムのがん原性試験は、マウス及びラットを用いて 104 週間の経口投与（混餌投与＋1 日 2 回の経口投与）により実施された。ラットでは、最高 700 mg/kg/日までの用量を経口投与しても、いずれの組織の腫瘍の種類、発現率、形態、又は発現時期にも影響を与えなかった。550 mg/kg/日以上の用量群のマウスでみられた雄特有の肝腫瘍発現率の増加は、非遺伝毒性の誘発機序と整合しており、ブリーバラセタムによる肝臓の肥大性変化及び肝薬物代謝酵素の誘導に起因していた可能性が高い。マウスを用いた 13 週間の用量設定試験（M2.6.7.7、試験番号 PSM1256）で示された肝臓肥大及び肝酵素誘導（CYP2B 及び 3A）は、両方とも雌よりも雄で顕著であった。マウスでの肝細胞腫瘍の発現率の増加は、一般的に著しいレベルの薬物代謝酵素の誘導を伴い、フ

ェノバルビタール等で報告されている。非臨床試験用動物種におけるフェノバルビタールの肝がん原性反応がヒトと無関係であることは、広く受け入れられている（Ross et al, 2010; Holsapple et al, 2006）。この非遺伝性毒性機序は、MutaTM マウス試験（MutaTM マウス：CD2-lacZ80/HazfBR 系統）のデータからも裏付けられており、肝臓及び骨髄においてブリーバラセタムは、毒性の限界用量（1350 mg/kg/日まで）を 28 日間連続投与した場合に変異原性を示さないことが確認されている。550 mg/kg/日以上の用量群の雄マウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌が増加したことに基づき、NOAEL を雄では 400 mg/kg/日、雌では 700 mg/kg/日と設定した。

ラットでは、1 日総用量 0、150、230、450 及び 700 mg/kg/日の投与では、投与に関連する生存率への影響はみられなかった。さらに、いずれの組織においても、腫瘍の種類、発現率、形態又は発現時期に対して、投与に関連する影響はなかった。肝臓、腎臓及び甲状腺の非腫瘍性病変は、ラットの過去の反復経口投与試験で認められたものと一致していた。雄ラット特有の変化として、全用量群の雄で腎臓にヒアリン滴腎症がみられたことから、雄の NOAEL は最低用量の 150 mg/kg/日を下回ると考えられた。雌では有害な所見は認められなかったため、雌の NOAEL は 700 mg/kg/日とした。

ブリーバラセタムには生殖毒性がないことが示された。ラットでは、母体毒性の証拠がわずかに認められたものの、試験された最高用量（600 mg/kg/日）まで、雌雄の生殖機能に対する悪影響の証拠はなく、胚/胎児への影響や催奇形性の証拠もなかった。ウサギでは、試験したブリーバラセタムのすべての用量（30～240 mg/kg/日の経口投与）で、著しいが一過性の母体毒性（体重減少及び摂餌量の減少）が認められ、それに伴い 240 mg/kg/日の経口投与では胚毒性（着床後胚損失の増加、及び生存胎児数と胎児体重の減少）が認められ、また、60～240 mg/kg/日では余分な前仙椎（主に第 13 肋骨の追加）を持つ胎児数が増加し、240 mg/kg/日では骨形成の程度に関連する軽微な変化も認められた。しかし、ウサギの余分な肋骨及び骨形成の遅れは、母体毒性の発生時に頻繁にみられ（Khera, 1981）、余分な前仙椎の頻度が増加しても、他に胎児への影響がないため、特にこれらの骨格変化の背景発現率が高いウサギにおいては、発生毒性の十分な証拠にならないと考えられる（Holson et al, 2006）。全体として、胚毒性及び骨格所見は、胎児発生に対するブリーバラセタムの直接的影響ではなく、母体毒性によるものと考えられた。胎児/発生に対する影響についての NOAEL は、120 mg/kg/日（経口投与）であった。ラットの出生前・出生後発生試験において、生殖毒性や機能・神経行動発達への影響は認められなかった。母体毒性は認められなかったが、高用量群（600 mg/kg/日の経口投与）の第一世代ラットで体重増加のわずかな減少が記録され、それに伴い膣開口達成齢がわずかに上がった。本パラメータの遅れは、体重減少を伴い、平均思春期開始齢にも影響する（Carney et al, 2004）。このように、ブリーバラセタム投与時に高用量群で膣開口達成が遅れたのは、離乳後早期の体重が低かったためであると考えられるが、雌の他の生殖パラメータや雄の思春期開始（包皮分離）は影響を受けなかった。NOAEL は、300 mg/kg/日（経口投与）であった。

幼若 Wistar ラットにブリーバラセタム 600 mg/kg/日を PND4 から PND70 まで（9 週間）経口投与したところ、主に離乳前の児に死亡率の増加、一般状態の変化、及び体重減少等の発生上の悪影響がみられた。学習及び記憶への影響はなく、感覚及び運動機能への影響は限定的であり、600 mg/kg/日群では、PND22 に雄の運動が一時的に減少し、PND78 に雌雄両方で聴覚性驚愕反応が増加したことのみであり、習慣性への影響はなかった。成体ラットを用いたブリーバラセタムの反復投与毒性試験で以前に認められ、予想されていた肝臓所見（肝細胞肥大）及び雄の腎臓所見（ヒアリン滴腎症）を除き、病理組織学的変化はなかった。すべての用量（150～600 mg/kg/日）で、主に PND71 に絶対脳重量の減少が記録された。600 mg/kg/日では、顕著な毒性（PND10 以降に発現

した死亡、一般状態の変化及び体重減少）に伴い、絶対平均脳重量の減少（最大-11.4%）が認められた。平均脳重量を体重に対する相対値として表すと、統計的有意性は PND71 の雌でのみ認められた。このような平均相対脳重量は、回復期間終了時（PND100）には対照と同等であった。いずれの用量群でも、神経病理学的検査及び組織学的検査で記録された所見はなく、行動機能への悪影響も認められなかった。脳重量への影響の原因は不明であるが、おそらく非常に幼若な児ラットにみられた重度の毒性状態に関係していると考えられる。なお、PND4 という若齢では、おそらく新生児ラットの肝機能及び腎機能が未成熟であるため、ブリーバラセタムの血漿中曝露量がその後の発生段階に比べて非常に高くなることに留意する必要がある。300 mg/kg/日及び 150 mg/kg/日では、絶対平均脳重量の減少は、投与期間終了時（PND71）の雄のみで統計的有意性を示した。投与の影響と関連している可能性はあるものの、本所見は振幅が小さく（-0.1～-6.5%）、対照試験の同齢の集団における本パラメータの変動として認められた振幅（-12～-26%、M2.6.7.15、試験番号 NCD1883）を大きく下回っていたため、有害とは判断されなかった。さらに、脳重量を体重に対する相対値で表した場合、統計的な有意性は認められなかった。いずれの用量でも、CNS 機能に対する投与に関連する影響はみられなかった。いずれの用量でも、神経病理学的検査及び脳組織学的検査で記録された所見はなかった。いずれの用量においても、ホルモン濃度、骨量、大腿骨長、性成熟の達成、生殖能への有意な影響はなかった。児の成長及び発生（CNS の発生を含む）についての NOAEL は 300 mg/kg/日と判断された。F_1 動物の生殖毒性についての NOAEL は 600 mg/kg/日と判断された。FDA は、initial Pediatric Study Plan（iPSP）を審査し、300 mg/kg/日群の雌と対照群の雌との間で、特定された死因について補正した場合の死亡率にわずかな差があったことから、NOAEL を雄で 300 mg/kg/日、雌で 150 mg/kg/日と結論付けた。FDA の要請により、これらの NOAEL を iPSP に反映し、したがって、米国の添付文書案もそれに沿って作成した。これらの NOAEL に伴う PND70 での血漿中曝露量は同程度であった（雄で 253 µg･h/mL、雌で 239 µg･h/mL）。

15、30 及び 100 mg/kg/日のブリーバラセタムを、幼若ビーグル犬に PND4～PND276（9 ヵ月）の間連日投与したとき、投与に関連した死亡又は一般状態の変化はみられなかった。幼若動物の成長（体重、大腿骨長等）は、投与による影響を受けなかった。骨密度又は強度（大腿骨及び腰椎）、脳測定値（重量、長さ及び幅）、神経行動評価並びに神経病理（CNS 及び PNS）評価への悪影響はなかった。成犬と同様に、標的臓器は肝臓であり、100 mg/kg/日群では雌雄ともに組織学的所見が認められた（主に肝細胞障害及び胆汁うっ滞を伴う肝臓のポルフィリン沈着、並びに血清アルカリホスファターゼ、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びガンマグルタミルトランスフェラーゼの増加）。成犬を用いたブリーバラセタムの過去の反復投与毒性試験において、同様の肝臓の変化がすでにみられていた。NOAEL は、30 mg/kg/日と判断された。

濃度 10 mg/mL のブリーバラセタムは、ウサギに静脈内、筋肉内、動脈内、静脈周囲の各経路で投与した際、良好な局所忍容性を示し、溶血性を示さなかった。

ブリーバラセタムは、有意な乱用傾向（0.32～10 mg/kg/回の静脈内投与）及び依存傾向（230 及び 450 mg/kg/日の経口投与）を示さなかった。ラットを用いた薬物弁別試験において、用量 1～320 mg/kg のブリーバラセタム腹腔内投与は、乱用性が知られている抗けいれん薬及び抗不安薬の CDP 5.6 mg/kg を完全に置換せず、二つの薬物の自覚効果が異なることが示された。

ヒトでの閾値 10%を超える代謝物 ucb-100406-1 と 10%を超えないものの主要な代謝物 ucb 42145 については、ブリーバラセタム毒性試験の血中濃度の結果から代謝物の安全性を確認した（表 10-3）。ブリーバラセタムの開発過程で、重度の腎障害患者における血中濃度が 10%を超えた ucb-107092-1 については、ブリーバラセタム毒性試験の血中濃度の結果からの安全性データが不十分で

あったことから、独立した ucb-107092-1 の一般毒性、遺伝毒性及び生殖毒性を実施して評価した（表 10-3）。ucb-107092-1 の一般毒性、遺伝毒性及び生殖毒性についての評価では、NOAEL の 2000 mg/kg/日でラットに 13 週間持続点滴静注したところ、忍容性は良好であった。一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験で、ucb-107092-1 に遺伝毒性はないと判断された。NOAEL である 1000 mg/kg/日の ucb-107092-1 をラットに持続点滴静注した場合、母体又は胚/胎児への毒性及び催奇形性は認められなかった。

ブリーバラセタムのジアステレオマーである不純物 ucb 34713 の毒性を一般毒性試験及び遺伝毒性試験で評価した。これは、安全性試験用ロットでは、ucb 34713 の含有量が概ね 0.15～1.9%であったものの、製造工程のスケールアップに伴い、ucb 34713 が最大で 2.5%存在することが示されたためである。ucb 34173 をラットに（強制）経口投与したところ、所見は 200 mg/kg/日群にのみ認められ（雌の一般状態の変化及び体重増加、並びに雄のコレステロールとトリグリセリドの増加、小葉中心性肝細胞肥大、ヒアリン滴腎症の発生）、NOAEL は 40 mg/kg/日であった。ucb 34713 は、*in vitro* 試験で遺伝毒性を持たないと判断された。

結論として、ブリーバラセタムの非臨床安全性データから、ブリーバラセタムは部分発作に対する併用療法として MRHD（200 mg、1 日 2 回）以下であれば安全であると考えられる。同様に、静脈内投与後の安全性データにより、ブリーバラセタムのボーラス投与又は点滴静注投与を治療開始時に用いる、あるいは並びにブリーバラセタム経口剤を一時的に代替するという申請用法は支持される。代謝物 ucb-107092-1 の安全性評価は、重度の腎障害患者へのブリーバラセタムの使用を支持する。

10. 表

表 10-1　主要な試験での C_{max} に基づくブリーバラセタムの安全域

試験の種類	動物種	投与	NOAEL[a]（mg/kg/日）	NOAEL での C_{max}（μg/mL）[b]	安全域	
					健常人[c]	日本人患者[c]
反復投与	ラット	26 週間経口（1 日 2 回） 4 週間点滴静注	450 600	36.6（雄） 65.9（雌） 24.1（C_{ss}、雄） 41.3（C_{ss}、雌）	10 19 6.9 12	9.9 18 6.5 11
	イヌ	26 週間経口（1 日 3 回） 4 週間点滴静注	15 30	4.88 2.43	1.4 0.7	1.3 0.7
	サル	39 週間経口（1 日 2 回）	900	223	64	60
がん原性	マウス	104 週間経口	400（雄） 700（雌）	9.25（雄） 38.9（雌）	2.6 11	2.5 10
	ラット	104 週間経口	700	79.6（雄） 81.3（雌）	23 23	21 22
生殖毒性	ラット	受胎能、経口	400	52.1（$C_{0.5h}$、雄）[d] 79.2（$C_{0.5h}$、雌）[d]	15 23	14 21
	ラット	胚胎児発生、経口	300[e] 600[f]	93.4 184	27 53	25 50
	ウサギ	胚胎児発生、経口	120[f]	35.8	10	9.6
	ラット	出生前/出生後発生、経口	600[g] 300[h]	74.9 57	21 16	20 15
幼若毒性	ラット	9 週間経口	300	86.7[i]（PND4、初回投与） 38.9（PND21） 44.2（雄、PND70） 61.6（雌、PND70）	25 11 13 18	23 10 12 17
	イヌ	9 ヵ月間経口	30	13.6（PND4、初回投与） 10.2（PND31） 12.1（PND276）	3.9 2.9 3.5	3.7 2.7 3.3

a: ラット試験では、雄ラット特有のヒアリン滴腎症による変化のため、ほとんどの試験で NOAEL を決定できなかった。参考までに、雌ラットの NOAEL における雄ラットの曝露量を示す。詳細なデータについては、3.1 項を参照のこと。
b: 特に記載のない限り、C_{max}。性別及び測定時点は、差に意義があると判断された場合のみについて示す。それ以外では、平均値を示す。
c: 健常人における算出には、MRHD（200 mg/日、1 日 2 回）での $C_{max,ss}$（すなわち 3.5 μg/mL）を用いた（試験番号 N01067）。日本人てんかん患者における算出には、最高臨床用量（100mg、1 日 2 回）での $C_{max,ss}$、（すなわち 3.71μg/mL）（CL0532）を用いた（試験番号 CL0532）。
d: 1 日 2 回のうち 2 回目の投与後 0.5 時間での血漿中濃度。
e: 母体での NOAEL。
f: 胚胎児発生についての NOAEL。
g: 母体への影響、生殖毒性、機能的/神経行動的発達についての NOAEL。
h: 新生児期/出生後の発生についての NOAEL。
i: NCD1550 試験のトキシコキネティクス（M2.6.4、表 3-23）。

表 10-2　主要な試験での AUC に基づくブリーバラセタムの安全域

試験の種類	動物種	投与	NOAEL[a]（mg/kg/日）	NOAEL での $AUC_{0\text{-}24h}$（μg･h/mL）[b]	安全域	
					健常人[c]	日本人患者[c]
反復投与	ラット	26 週間経口（1 日 2 回） 4 週間点滴静注	450 600	257（雄） 464（雌） 578（雄） 992（雌）	4.6 8.3 10 18	3.9 7.0 8.8 15
	イヌ	26 週間経口（1 日 3 回） 4 週間点滴静注	15 30	34.7 58.4	0.6 1.0	0.5 0.9
	サル	39 週間経口（1 日 2 回）	900	2351	42	36
がん原性	マウス	104 週間経口	400（雄） 700（雌）	82.2（雄） 160（雌）	1.5 2.9	1.2 2.4
	ラット	104 週間経口	700	510（雄） 635（雌）	9.1 11	7.7 9.6
生殖毒性	ラット	受胎能	400	測定せず		
	ラット	胚胎児発生、経口	300[d] 600[e]	1099 1801	20 32	17 27
	ウサギ	胚胎児発生、経口	120[e]	198	3.5	3.0
	ラット	出生前/出生後発生、経口	600[f] 300[g]	964[f] 377[g]	17 6.7	15 5.7
幼若毒性	ラット	経口	300	1099[h]（PND4、初回投与） 168（PND21） 253（雄、PND70） 493（雌、PND70）	20 3.0 4.5 8.8	17 2.5 3.8 7.5
	イヌ	経口	30	190（PND4、初回投与） 63.5（PND31） 78.1（PND276）	3.4 1.1 1.4	2.9 1.0 1.2

a: ラット試験では、雄ラット特有のヒアリン滴腎症による変化のため、ほとんどの試験で NOAEL を決定できなかった。参考までに、雌ラットの NOAEL における雄ラットの曝露量を示す。詳細なデータについては、3.1 項を参照のこと。
b: 性別及び測定時点は、差に意義があると判断された場合のみについて示す。それ以外では、平均値を示す。
c: 健常人における算出には、MRHD（200 mg/日、1 日 2 回）での 2×$AUC_{0\text{-}12}$（すなわち 56 μg･h/mL）を用いた（試験番号 N01067）。日本人てんかん患者における算出には、臨床最高用量（100mg、1 日 2 回）での 2x$AUC_{0\text{-}12}$（すなわち 66 μg･h/mL）を用いた(試験番号 CL0532)。
d: 母体での NOAEL。
e: 胚胎児発生についての NOAEL。
f: 母体への影響、生殖毒性、機能的/神経行動的発達についての NOAEL。
g: 新生児期/出生後の発生についての NOAEL。
h: NCD1550 試験のトキシコキネティクス（M2.6.4、表 3-23）。

表 10-3　ブリーバラセタムの主要な試験における ucb-100406-1、ucb-107092-1 及び ucb 42145 の AUC に基づく安全域：ヒト健康被験者及び重度腎障害患者における AUC_{0-inf} に対する動物における NOAEL での AUC_{0-24h} の比率

動物種	投与	NOAEL[a]（mg/kg/日）	NOAEL での AUC_{0-24h}（µg･h/mL）	健康被験者における安全域[b]	重度腎障害患者における安全域[c]
ucb-100406-1					
マウス	104 週間がん原性経口	400（雄） 700（雌）	155（雄） 341（雌）	11 24	2.7 5.9
ラット	26 週間経口（1 日 2 回） 104 週間がん原性経口 4 週間点滴静注 出生前/出生後発生経口	450 700 600 600[d] 300[e]	276 476（雄） 449（雌） 338 342 132	20 34 32 24 24 9.4	4.8 8.3 7.8 5. 9 5.9 2.3
イヌ	26 週間経口（1 日 3 回） 4 週間点滴静注	15 30	28.5 70.9	2.0 5.0	0.50 1.23
サル	39 週間経口（1 日 2 回）	900	1209	85.7	21.0
ucb-107092-1					
マウス	104 週間がん原性経口	400（雄） 700（雌）	1.50（雄） 3.42（雌）	0.9 2.0	0.04 0.06
ラット	26 週間経口（1 日 2 回） 104 週間がん原性経口 4 週間点滴静注	450 700 600	4.64 9.24（雄） 7.38（雌） 3.73	2.8 5.5 4.4 2.2	0.13 0.3 0.2 0.10
イヌ	26 週間経口（1 日 3 回） 4 週間点滴静注	15 30	1.23 2.29	0.74 1.37	0.03 0.06
サル	39 週間経口（1 日 2 回）	900	37.6	22.5	1.05
ucb 42145					
マウス	104 週間がん原性経口	400（雄） 700（雌）	2.75（雄） 8.97（雌）	0.78 2.56	0.24 0.79
ラット	26 週間経口（1 日 2 回） 104 週間がん原性経口 出生前/出生後発生経口 4 週間点滴静注	450 700 600[d] 300[e] 600	7.86（雄）/ 12.3（雌） 14.1（雄）/ 16.0（雌） 20.5 6.16 14.1（雄）/ 22.2（雌）	2.2 / 3.5 4.0/4.6 5.84 1.75 4.0 / 6.3	0.69 / 1.08 1.24/1.40 1.80 0.54 1.24 / 1.95
イヌ	26 週間経口（1 日 3 回） 4 週間点滴静注	15 30	2.82 5.29	0.8 1.5	0.25 0.46
サル	39 週間経口（1 日 2 回）	900	151	43.0	13.2

a: ラット試験では、雄ラット特有のヒアリン滴腎症による変化のため、ほとんどの試験で NOAEL を決定できなかった。参考までに、雌ラットの NOAEL における平均曝露量（特に記載のない場合、雄及び雌）を示す。詳細なデータについては、3.1 項を参照のこと。

b: 算出には、健康被験者における 200 mg 投与時の AUC、すなわち ucb-100406-1 については 14.1 µg･.h/mL、ucb-107092-1 については 1.67 µg･h/mL、ucb 42145 については 3.51 µg･h/mL を用いた（試験番号 N01109）。

c: 算出には、重度腎障害患者における 200 mg 投与時の AUC、すなわち ucb-100406-1 については 57.5 µg･h/mL、ucb-107092-1 については 35.8 µg･h/mL、ucb 42145 については 11.4 µg･h/mL を用いた（試験番号 N01109）。

d: 母体への影響、生殖毒性、機能/神経行動発達に対する NOAEL

e: 新生児/出生後の発育に対する NOAEL

表 10-4　ucb-107092-1 の主要な試験における ucb-107092-1 の AUC に基づく安全域

試験の種類	動物種	投与	NOAEL（mg/kg/日）	NOAEL での Css（μg/mL）	安全域 [a,b]	NOAEL での $AUC_{0\text{-}24h}$（μg･h/mL）	安全域 [a]
反復投与	ラット	13 週間 点滴静注	2000	50.8 （雄） 75.7 （雌）	>59 >87	1220 （雄） 1818 （雌）	34 51
反復投与毒性	ラット	胚胎児発生、 点滴静注	1000	33.8	>39	810	23

a: 算出には、重度腎障害患者における MRHD（ブリーバラセタム 200 mg/日）投与時の ucb-107092-1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$、すなわちそれぞれ 0.868 μg/mL 及び 35.8 μg･h/mL を用いた（試験番号 N01109）。

b: 200 mg 単回投与後の C_{max} との比較に基づく。100 mg の 1 日 2 回投与後のデータはない。

11. 参考文献

Carney EW, Zablotny CL, Marty MS, Crissman JW, Anderson P, Woolhiser M, et al. The effects of feed restriction during in utero and postnatal development in rats. Toxicol Sci. 2004;82:237-49.

Greaves P. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 3rd ed. Elsevier/Academic Press: Ch. 9 (Liver and Pancreas, pp. 470-72, 488-89, 490-92), Ch 10 (Urinary Tract, pp. 600-605) and Ch. 13 (Endocrine Glands, pp. 830-32); 2007.

Greijdanus-van der Putten SW, van Esch E, Kamerman J, Ballering LA, van den Dobbelsteen DJ, T de Rijk EP. Drug-induced protoporphyria in beagle dogs. Toxicol Pathol. 2005;33(6):720-5. *(available upon request)*

Holsapple MP, Pitot C, Cohen S, Boobis A, Klaunig J, Pastoor T, et al. Mode of Action in Relevance of Rodent Liver Tumors to Human Cancer Risk. Toxicol Sci. 2006;89(1):51-6.

Holson JF, Nemec MD, Stump DG, Kaufamn LE, Lindstrom P and Varsho BJ. Significance, Reliability and Interpretation of Developmental and Reproductive Toxicity Study Findings. In: Developmental and Reproductive Toxicology, A Practical Approach. 2nd ed. Hood RD. CRC Taylor & Francis; Ch. 9; 2006 p. 378-82.

Khera KS. Common fetal aberrations and their teratologic significance: A review. Fund Appl Tox. 1981;1:13-18.

Moore M M, Honma M, Clements J, Bolcsfoldi G, Burlinson B, Cifone M, et al. Mouse lymphoma thymidine kinase gene mutation assay: Follow-up meeting of the international workshop on Genotoxicity testing - Aberdeen, Scotland, 2003 - Assay acceptance criteria, positive controls, and data evaluation. Environ Mol Mutagen. 2006;47,1-5.

Moore MM, Honma M, Clements J, Bolcsfoldi G, Burlinson B, Cifone M, et al. Mouse lymphoma thymidine kinase gene mutation assay: Meeting of the International Workshop on Genotoxicity Testing, San Francisco, 2005, recommendations for 24-h treatment. Mutation Res. 2007;27:36-40.

Puy H, Gouya L, Deybach J C. Porphyrias. Lancet 2010;375:924–937.

Ross J, Plummer S, Rode A Scheer N, Bower C, Vogel O, Henderson CJ, et al. Human Constitutive Androstane Receptor (CAR) and Pregnane X Receptor (PXR) Support the Hypertrophic but not the Hyperplastic Response to the Murine Nongenotoxic Hepatocarcinogens Phenobarbital and Chlordane In Vivo. Toxicol Sci. 2010;116(2):452–66.

Smith AG, and De Matteis MF. Drugs and the hepatic porphyrias. Clin Haematol. 1980;9(2):399-425.

Solinas C, and Vajda FJ. Epilepsy and porphyria: new perspectives. J Clin Neurosci. 2004;11(4):356-61.

Thunell S, Pomp E, and Brun A. Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. Br J Clin Pharmacol. 2007;64(5):668-79.

Thunell S. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. I. Update Scand J Clin Lab Invest. 2000;60:509–40.

目次

1. 毒性試験：概要 2
2. トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の概要 8
3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクスデータの概要 10
4. 毒性：原薬 12
5. 単回投与毒性試験 15
6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験 16
7. 反復投与毒性試験：ピボタル試験 28
8. 遺伝毒性試験：*In vitro* 62
9. 遺伝毒性試験：*In vivo* 80
10. がん原性試験 82
11. 生殖発生毒性試験：非ピボタル試験 97
12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生から着床まで（ピボタル） 98
13. 生殖発生毒性試験：胚胎児発生への影響（ピボタル） 100
14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後発生及び母体機能への影響（ピボタル） 105
15. 幼若動物を用いた試験 110
16. 局所刺激性試験 127
17. その他の毒性試験 128

毒性試験の概要表

1. 毒性試験：概要

被験物質：ブリーバラセタム

試験の種類/ 動物種/系統・株	投与方法	投与期間	用量 (mg/kg)	GLP	試験施設	試験番号	参照先
単回投与毒性試験							
Wistar ラット	強制経口	単回	0、500、1000、2000	非適合	UCB Pharma S.A. (ベルギー)	TB0549	4.2.3.1
反復投与毒性試験							
Wistar ラット	強制経口	7 日間	0、200、400、600	非適合	UCB Pharma S.A. (ベルギー)	TS0597	4.2.3.2
Wistar ラット	強制経口	2 週間	0、100、300、1000	非適合	UCB Pharma S.A. (ベルギー)	TA0618	4.2.3.2
Wistar ラット	強制経口 (1 日 2 回)	4 週間	0、100、300、1000、 1500[a]	適合	[redacted] (英国)	TA0661	4.2.3.2
Wistar ラット	強制経口 (1 日 2 回)	13 週間	0、50、100、200、400[a]	適合	[redacted] (英国)	PSM0813	4.2.3.2
Wistar ラット	混餌	2 週間 (嗜好性)	0、100、300、1000、1500	適合	[redacted] (英国)	PSM0939	4.2.3.2
Wistar ラット	混餌及び強制経口 (1 日 1 回)	28 日間	0、200、450、1300	適合	[redacted] (英国)	PSM1005	4.2.3.2
Wistar ラット	混餌及び強制経口 (1 日 2 回)	26 週間	0、150、230、450[a]	適合	[redacted] (英国)	PSM1029	4.2.3.2
Wistar ラット	持続点滴静注	7 日間	0、200 600、1200	適合	[redacted] (英国)	NCD1541	4.2.3.2
Wistar ラット	持続点滴静注	4 週間	0、200、600、1000	適合	[redacted] (英国)	NCD1540	4.2.3.2
ビーグル犬	強制経口	7 日間	100	非適合	[redacted] (フランス)	TS0614	4.2.3.2
ビーグル犬	強制経口	1～7 日間	200～400[b]	非適合	[redacted] (英国)	TA0615	4.2.3.2
ビーグル犬	強制経口 (1 日 2 回)	2 週間	0、100、200、300[a]	非適合	[redacted] (英国)	TA0616	4.2.3.2
ビーグル犬	強制経口 (1 日 2 回)	4 週間	0、6、15、37.5、94[a]	適合	[redacted] (英国)	TA0660	4.2.3.2
ビーグル犬	強制経口 (1 日 2 回)	13 週間	0、6、15、37.5[a]	適合	[redacted] (英国)	PSM0812	4.2.3.2

1. 毒性試験：概要

被験物質：ブリーバラセタム

試験の種類/ 動物種/系統・株	投与方法	投与期間	用量 (mg/kg)	GLP	試験施設	試験番号	参照先
ビーグル犬	強制経口 (1 日 3 回)	4 週間	0、15、37.5、75©	非適合	[redacted] (英国)	PSM0943	4.2.3.2
ビーグル犬	強制経口 (1 日 3 回)	26 週間	0、15、37.5、75(c)	適合	[redacted] (英国)	PSM1013	4.2.3.2
ビーグル犬	持続点滴静注	3 日間(f) 7 日間(g)	10、30、60、100、150 75-150	適合	[redacted] (英国)	NCD1542	4.2.3.2
ビーグル犬	持続点滴静注	4 週間	0、30、100、150/300/200	適合	[redacted] (英国)	NCD1543	4.2.3.2
カニクイザル	強制経口 (1 日 2 回)	1 日間(h) 7 日間	200、400、800(a) 1200、1600、3200(a)	非適合	[redacted] (フランス)	PSM1016	4.2.3.2
カニクイザル	強制経口 (1 日 2 回)	2 週間	0、100、300、900(g)	適合	[redacted] (フランス)	PSM1038	4.2.3.2
カニクイザル	強制経口 (1 日 2 回)	4 週間	0、300、600、900(g)	適合	[redacted] (フランス)	PSM1101	4.2.3.2
カニクイザル	強制経口 (1 日 2 回)	39 週間	0、300、600、900(g)	適合	[redacted] (フランス)	PSM1140	4.2.3.2
遺伝毒性試験：							
細菌突然変異/ *Salmonella typhimurium* TA98、 TA100 及び TA1537	*In vitro*	-	17～5000 µg/プレート	非適合	[redacted] (英国)	TA0594 + Amendment 1	4.2.3.3.1
細菌突然変異/ *Salmonella typhimurium* TA98、 TA100、TA1535 及び TA1537 *E. Coli* WP2 *uvrA*	*In vitro*	-	156.25～5000 µg/プレート	適合	[redacted] (英国)	TA0663	4.2.3.3.1
マウスリンパ腫細胞突然変異 /L5178Y TK +/-マウスリンパ腫細 胞、3.7.2.C 株	*In vitro*	-	300～4800 µg/mL	適合	[redacted] (英国)	TA0662	4.2.3.3.1
染色体異常/ チャイニーズハムスター卵巣細胞	*In vitro*	-	313～4500 µg/mL	適合	[redacted] (英国)	TA0786	4.2.3.3.1
小核試験/ Wistar ラット	強制経口 (1 日 2 回)	2 日間	0、500、1000、2000(a)	適合	[redacted] (英国)	TA0749	4.2.3.3.2
Muta™マウス	強制経口 (1 日 2 回)	28 日間	0、675、1350(a)	適合	[redacted] (英国)	NCD1965	4.2.3.3.2

1. 毒性試験：概要

被験物質：ブリーバラセタム

試験の種類/ 動物種/系統・株	投与方法	投与期間	用量 (mg/kg)	GLP	試験施設	試験番号	参照先
がん原性試験							
C57Bl マウス	強制経口	8 日間 (用量漸増)	第 1 群：3×600 + 5×1000 第 2 群：400、600、800、1000、1200、1400、1600、2000	非適合	[redacted] (英国)	PSM1139	4.2.3.4.2
CD-1 マウス	強制経口 (1 日 2 回)	2 週間	0、30、90、300、900[g]	適合	[redacted] (英国)	PSM1171	4.2.3.4.2
CD-1 マウス	混餌及び強制経口 (1 日 2 回)	13 週間	0、450、675、1000、1500[a]	適合	[redacted] (英国)	PSM1256	4.2.3.4.2
CD-1 マウス	混餌及び強制経口 (1 日 2 回)	104 週間	0、400、550、700[a]	適合	[redacted] (英国)	NCD1304	4.2.3.4.1
Wistar ラット	混餌及び強制経口 (1 日 2 回)	104 週間	0、150、230、450、700[a]	適合	[redacted] (英国)	NCD1305	4.2.3.4.1
ハムスター	強制経口	1~22 日間	600~2800	非適合	[redacted] (英国)	PSM1138	4.2.3.4.2
ハムスター	強制経口	14 日間	0、50、150、500、1500[g]	適合	[redacted] (英国)	PSM1170	4.2.3.4.2
生殖発生毒性試験							
受胎能及び初期胚発生試験（交配前、妊娠及び授乳期間中に投与）							
Wistar ラット	強制経口 (1 日 2 回)	雄：交配の 4 週前から同居開始の 2 週後まで 雌：交配の 4 週前から G6 まで	0、100、200、400[a]	適合	[redacted] (英国)	PSM0978	4.2.3.5.1
胚胎児発生試験							
Wistar ラット	強制経口 (1 日 2 回)	雌：G6～G17	0、150、300、600[a]	適合	[redacted] (英国)	TA0675	4.2.3.5.2
Wistar ラット	強制経口 (1 日 2 回)	雌：G6～G17	0、150、300、600[a]	適合	[redacted] (英国)	PSM0853	4.2.3.5.2
NZW ウサギ	強制経口	3～7 日間	0、100、200、300、400	非適合	[redacted] (英国)	TA0659	4.2.3.5.2
NZW ウサギ	強制経口 (1 日 2 回)	雌：G6～G19	0、50、100、200、300[a]	適合	[redacted] (英国)	PSM0795	4.2.3.5.2

1. 毒性試験：概要

被験物質：ブリーバラセタム

試験の種類/ 動物種/系統・株	投与方法	投与期間	用量 (mg/kg)	GLP	試験施設	試験番号	参照先
NZW ウサギ	強制経口 (1 日 2 回)	雌：G6～G19	0、30、60、120、240[a]	適合	[redacted] (英国)	PSM0860	4.2.3.5.2
出生前及び出生後の発生に関する試験							
Wistar ラット	強制経口 (1 日 2 回)	雌：G6～授乳 20 日	0、150、300、600[g]	適合	[redacted] (米国)	NCD1330	4.2.3.5.3
幼若動物を用いた試験							
Wistar ラット	強制経口 (1 日 2 回)	生後 4～28 日	0、150、300、600[g]	適合	[redacted] (米国)	NCD1331	4.2.3.5.4
Wistar ラット	強制経口 (1 日 2 回)	生後 4～21 日	0、150、300、600[g]	適合	[redacted] (米国)	NCD1550	4.2.3.5.4
Wistar ラット	強制経口 (1 日 2 回)	生後 4～70 日	0、150、300、600[g]	適合	[redacted] (米国)	NCD1671	4.2.3.5.4
Wistar ラット	強制経口 (1 日 2 回)	生後 4～70 日	0[h]	適合	[redacted] (米国)	NCD1883	4.2.3.5.4
ビーグル犬	強制経口 (1 日 2 回)	生後 4～31 日	0、15、50、100[g]	適合	[redacted] (米国)	NCD1696	4.2.3.5.4
ビーグル犬	強制経口 (1 日 2 回)	生後 4～276 日	0、15、30、100[g]	適合	[redacted] (米国)	NCD1863	4.2.3.5.4
局所刺激性試験							
溶血性/ ヒト全血	*In vitro*	-	10～50 mg/mL	非適合	[redacted] (英国)	NCD1491 + Amendment 1	4.2.3.6
局所刺激性/ NZW ウサギ	静脈内、動脈内、 静脈周囲、筋肉内	単回	10 mg/mL で 0.3 又は 0.5 mL	適合	[redacted] (英国)	NCD1646	4.2.3.6
その他の毒性試験							
機序解明試験							
細胞毒性/ Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	*In vitro*	4、6、24 時間	0、50、150、500、1000、 2000、3000、4000、 5000 µg/mL	適合	[redacted] (英国)	PSM0789	4.2.3.7.3
細胞毒性/ Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	*In vitro*	4、6、24 時間	0、50、150、500、1000、 2000、3000、4000、 5000 µg/mL	適合	[redacted] (英国)	PSM0790	4.2.3.7.3
細胞毒性/ Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	*In vitro*	4、6、24 時間	0、50、150、500、1000、 2000、3000、4000、 5000 µg/mL	適合	[redacted] (英国)	PSM0791	4.2.3.7.3

1. 毒性試験：概要

被験物質：ブリーバラセタム

試験の種類/ 動物種/系統・株	投与方法	投与期間	用量 (mg/kg)	GLP	試験施設	試験番号	参照先
Wistar ラット（包皮腺、陰核腺、ジンバル腺）	強制経口 （1 日 2 回）	2 及び 4 週間	0、300[a]	適合	UCB Pharma S.A. （ベルギー）	PSM0811	4.2.3.7.3
Wistar ラット（腎毒性）	強制経口	2 週間	0、1000	非適合	UCB Pharma S.A. （ベルギー）	PSM1017	4.2.3.7.3
Wistar ラット（腎毒性）	強制経口	2 週間	0、1000	非適合	UCB Pharma S.A. （ベルギー）	PSM1088	4.2.3.7.3
依存性試験							
強化効果試験/ SD ラット	点滴静注	各処置 6 例以上が試験されるセッションを実施	0、0.32、1.0、3.2、10 mg/kg/回	適合	[redacted] （英国）	NCD1786	4.2.3.7.4
依存性及び離脱症状試験/ SD ラット	混餌及び強制経口 （1 日 2 回）	30 日間	0、230、450[g]	適合	[redacted] （米国）	NCD1785	4.2.3.7.4
薬物弁別試験/ SD ラット	腹腔内	各処置 7 例以上が試験されるセッションを実施	0、1、10、32、100、180、320	適合	[redacted] （米国）	NCD1784	4.2.3.7.4
代謝産物 ucb-107092-1 の試験							
Wistar ラット	持続点滴静注	24 時間	2000、3000、5000、6000、10,000	適合	[redacted] （英国）	NCD1682	4.2.3.7.5
Wistar ラット	持続点滴静注	14 日間	0、500、2000、10,000	適合	[redacted] （英国）	NCD1781	4.2.3.7.5
Wistar ラット	持続点滴静注	約 12 週間	0、500、1000、2000	適合	[redacted] （英国）	NCD1982 + Amendment 1	4.2.3.7.5
細菌突然変異/*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537, *E. Coli* WP2 *uvrA*	*In vitro*	-	0.32～5000 µg/プレート	適合	[redacted] （英国）	NCD1760	4.2.3.7.5
マウスリンパ腫細胞突然変異/ マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	*In vitro*	-	200～2293 µg/mL	適合	[redacted] （英国）	NCD1759	4.2.3.7.5
小核試験/ Wistar ラット	60 分間の点滴静注	2 日間	0、500、1000、2000	適合	[redacted] （英国）	NCD1800	4.2.3.7.5
胚胎児発生/ SD ラット	持続点滴静注	妊娠 6～17 日	0、200、500、1000	適合	[redacted] （米国）	NCD1975	4.2.3.7.5
ビーグル犬	持続点滴静注	24 時間	250、1000、2500、5280	適合	[redacted] （英国）	NCD1643	4.2.3.7.5

1.　毒性試験：概要

被験物質：ブリーバラセタム

試験の種類/ 動物種/系統・株	投与方法	投与期間	用量 （mg/kg）	GLP	試験施設	試験番号	参照先
不純物：ucb 34713							
Wistar ラット	強制経口	13 週間	0、10、40、200[g]	適合	[redacted]（英国）	NCD1754	4.2.3.7.6
細菌突然変異/*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537, *E. Coli* WP2 *uvrA*	*In vitro*	-	1.6～5000 µg/プレート	適合	[redacted]（英国）	NCD1761	4.2.3.7.6
マウスリンパ腫細胞突然変異/ L5178Y TK +/- マウスリンパ腫細胞	*In vitro*	-	8.316～2129 µg/mL	適合	[redacted]（英国）	NCD1762	4.2.3.7.6

反復投与毒性試験について - G：妊娠日数、NZW：ニュージーランドホワイト
(a) すべての強制経口投与用量は、2 回に等分して 6 時間間隔で投与した。
(b) 単回投与に加え、2 回に等分した 6 時間間隔の投与も行った。
(c) 全ての用量を 3 回に等分して 8 時間間隔で投与した。
(d) 各用量間に、2～3 日間のウォッシュアウト期間を設けた漸増用量フェーズ。
(e) 用量設定フェーズ：75 mg/kg 投与を 2 日間に続き、150 mg/kg 投与を 5 日間。
(f) 各用量間に、2 日間のウォッシュアウト期間を設けた漸増用量フェーズ。
(g) すべての強制経口投与用量は、2 回に等分して 10 時間間隔で投与した。
(h) 1 日 2 回、5 時間間隔で投与した。

2. トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の概要

被験物質：ブリーバラセタム

試験の種類	試験系	投与方法	用量 (mg/kg)	GLP 適合性	試験番号	参照先
安全性薬理試験						
麻酔下のイヌにおける血行動態及び呼吸機能への影響	イヌ	静脈内	5、50、150	適合	TA0685	4.2.1.3
麻酔下のイヌにおける血行動態への影響	イヌ	静脈内	0、5、15、45	適合	PSM0885	4.2.1.3
テレメター装着覚醒下のイヌにおける循環器系への影響	イヌ	経口	0、5、50、150	適合	TA0671	4.2.1.3
反復投与毒性試験						
2 週間	ラット	強制経口	0、30、100、300、1000	非適合	TB0620	4.2.2.2
4 週間	ラット	強制経口（1 日 2 回）	0、100、300、1000、1500	適合	TA0661	4.2.3.2
13 週間	ラット	強制経口（1 日 2 回）	0、50、100、200、400	適合	PSM0813	4.2.3.2
2 週間嗜好性	ラット	混餌	0、100、300、1000、1500	適合	PSM0939	4.2.3.2
28 日間	ラット	混餌及び強制経口	0、200、450、1300	適合	PSM1005	4.2.3.2
26 週間	ラット	混餌及び強制経口（1 日 2 回）	0、150、230、450	適合	PSM1029	4.2.3.2
7 日間	ラット	持続点滴静注	0、200、600、1200	適合	NCD1541	4.2.3.2
4 週間	ラット	持続点滴静注	0、200、600、1000	適合	NCD1540	4.2.3.2
7 日間	イヌ	強制経口	100	非適合	TS0614	4.2.3.2
1～7 日間	イヌ	強制経口	200 to 400	非適合	TA0615	4.2.3.2
2 週間	イヌ	強制経口（1 日 2 回）	0、100、200、300	非適合	TA0616	4.2.3.2
4 週間	イヌ	強制経口（1 日 2 回）	0、6、15、37.5、94	適合	TA0660	4.2.3.2
13 週間	イヌ	強制経口（1 日 2 回）	0、6、15、37.5	適合	PSM0812	4.2.3.2
4 週間	イヌ	強制経口（1 日 3 回）	0、15、37.5、75	適合	PSM0943	4.2.3.2
26 週間	イヌ	強制経口（1 日 3 回）	0、15、37.5、75	適合	PSM1013	4.2.3.2
3～7 日間	イヌ	持続点滴静注	10、30、60、100、150	適合	NCD1542	4.2.3.2
4 週間	イヌ	持続点滴静注	0、30、100、150/300/200	適合	NCD1543	4.2.3.2
1～7 日間	サル	強制経口（1 日 2 回）	200、1200、1600、3200	非適合	PSM1016	4.2.3.2
2 週間	サル	強制経口（1 日 2 回）	0、100、300、900	適合	PSM1038	4.2.3.2
4 週間	サル	強制経口（1 日 2 回）	0、300、600、900	適合	PSM1101	4.2.3.2
39 週間	サル	強制経口（1 日 2 回）	0、300、600、900	適合	PSM1140	4.2.3.2

2. トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の概要

被験物質：ブリーバラセタム

試験の種類	試験系	投与方法	用量 (mg/kg)	GLP 適合性	試験番号	参照先
遺伝毒性試験						
28 日間	Muta™マウス	強制経口（1 日 2 回）	0、675、1350	適合	NCD1965	4.2.3.3.2
がん原性試験						
2 週間	マウス	強制経口（1 日 2 回）	30、90、300、900	適合	PSM1171	4.2.3.4.2
13 週間	マウス	混餌及び強制経口（1 日 2 回）	0、450、675、1000、1500	適合	PSM1256	4.2.3.4.2
104 週間	マウス	混餌及び強制経口（1 日 2 回）	0、400、550、700	適合	NCD1304	4.2.3.4.1
104 週間	ラット	混餌及び強制経口（1 日 2 回）	0、150、230、450、700	適合	NCD1305	4.2.3.4.1
2 週間	ハムスター	強制経口（1 日 2 回）	0、50、150、500、1500	適合	PSM1170	4.2.3.4.2
生殖発生毒性試験						
受胎能及び初期胚発生	ラット	強制経口（1 日 2 回）	0、100、200、400	適合	PSM0978	4.2.3.5.1
胚胎児発生	ラット	強制経口（1 日 2 回）	150、300、600	適合	TA0675	4.2.3.5.2
胚胎児発生	ラット	強制経口（1 日 2 回）	150、300、600	適合	PSM0853	4.2.3.5.2
胚胎児発生	ウサギ	強制経口	300	非適合	TA0659	4.2.3.5.2
胚胎児発生	ウサギ	強制経口（1 日 2 回）	0、50、100、200、300	適合	PSM0795	4.2.3.5.2
胚胎児発生	ウサギ	強制経口（1 日 2 回）	0、30、60、120、240	適合	PSM0860	4.2.3.5.2
出生前及び出生後の発生	ラット	強制経口（1 日 2 回）	0、150、300、600	適合	NCD1330	4.2.3.5.3
幼若動物毒性試験						
25 日間	ラット	強制経口（1 日 2 回）	0、150、300、600	適合	NCD1331	4.2.3.5.4
18 日間	ラット	強制経口（1 日 2 回）	0、150、300、600	適合	NCD1550	4.2.3.5.4
9 週間	ラット	強制経口（1 日 2 回）	0、150、300、600	適合	NCD1671	4.2.3.5.4
28 日間	イヌ	強制経口（1 日 2 回）	0、15、50、100	適合	NCD1696	4.2.3.5.4
9 ヵ月間	イヌ	強制経口（1 日 2 回）	0、15、30、100	適合	NCD1863	4.2.3.5.4
依存性試験						
依存性及び離脱症状試験	ラット	混餌及び強制経口（1 日 2 回）	230、450	適合	NCD1785	4.2.3.7.4
薬物弁別試験	ラット	腹腔内	1、10、32、100、180、320	適合	NCD1784	4.2.3.7.4
代謝産物 – ucb-107092-1 の試験						
14 日間毒性	ラット	持続点滴静注	0、500、2000、10,000	適合	NCD1781	4.2.3.7.5
約 12 週間毒性	ラット	持続点滴静注	0、500、1000、2000	適合	NCD1982	4.2.3.7.5
小核試験	ラット	60 分間の点滴静注	0、500、1000、2000	適合	NCD1800	4.2.3.7.5
胚胎児発生	ラット	持続点滴静注	0、200、500、1000	適合	NCD1975	4.2.3.7.5
不純物– ucb 34713 の試験						
13 週間毒性	ラット	強制経口	0、10、40、200		NCD1754	4.2.3.7.6

3.　トキシコキネティクス：トキシコキネティクスデータの概要

被験物質：ブリーバラセタム

動物種	マウス		ラット		ウサギ	イヌ	サル	ヒト
性別（雄/雌）	雄	雌	雄	雌	雌	雌雄合計	雌雄合計	
用量（mg/kg）								
経口投与後定常状態 AUC[a]（μg·h/mL）								
3.3								56.0[b]
6						14.7[c]、15.5[d,i]		
15						31.5[c]、39.4[d,i]、34.7[e]		
30					62.2[f,i]			
37.5						75.1[c]、104[d,i]、79.1[e]		
50			70.7[d,i]	121[d,i]				
60					106[f,i]			
75						192[e]		
94						263[c]		
100			78.5[c,i]、99.5[d,i]	169[c,i]、251[d,i]				
120					198[f,i]			
150			84.7[g]、65.2[e]	121[g]、144[e]				
200			177[d,i]	440[d,i]				
230			124[g]、116[e]	197[g]、196[e]				
240					445[f,i]			
300			265[c,i]	432[c,i]			238[c]、267[h]	
400	82.2[g]	51.4[g]	317[d,i]	743[d,i]				
450	137[d]	85.8[d]	333[g]、257[e]	529[g]、464[e]				
550	136[g]	58.6[g]						
600							728[c]、1133[h]	
675	288[d]	184[d]						
700	252[g]	160[g]	510[g]	635[g]				
900							1518[c]、2351[h]	
1000	651[d]	618[d]	603[c,i]	1135[c,i]				
静脈内投与後定常状態 AUC（μg·h/mL）								
3.3								62.1[j]
30						58.4[c]		
100						205[c]		
150/200						624[c]		
200			168[c]	518[c]				
600			578[c]	992[c]				
1000			710[c]	3061[c]				

a：投与期間終了時の AUC。別途規定されない限り $AUC_{0\text{-}24h}$。b：各被験者に 200 mg/日（1 日 2 回）の投与、男性被験者、Day 14 の平均値（100 mg 1 日 2 回投与時の $2\times AUC_{0\text{-}12}$）、体重 60 kg を想定（試験番号 N01067）。c：4 週間。d：13 週間。e：26 週間。f：2 週間。g：104 週間。h：39 週間。i：$AUC_{0\text{-}12h;}$。j：100 mg 静脈内投与時の 2×AUC、男性及び女性被験者、平均値、体重 60 kg を想定（試験番号 EP0007、AUC の 31 μg·h/mL×2）。

3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクスデータの概要

被験物質：ブリーバラセタム

動物種	マウス		ラット		ウサギ	イヌ	サル	ヒト
性別（雄/雌）	雄	雌	雄	雌	雌	雌雄合計	雌雄合計	
用量（mg/kg）								
経口投与後定常状態 C_{max}[a]（μg/mL）								
3.3								3.5[b]
6						2.75[c]、3.56[d]		
15						7.06[c]、9.74[d]、4.88[e]		
30					8.06[f]			
37.5						14.9[c]、21.9[d]、10.4[e]		
50			13.6[d]	14.8[d]				
60					17.0[f]			
75						23.5[e]		
94						43.9[c]		
100			24.7[c]、15.3[d]	39.4[c]、35.1[d]				
120					35.8[f]			
150			11.1[g]、8.63[e]	17.5[g]、15.2[e]				
200			29.7[d]	57.6[d]				
230			22.0[g]、17.5[e]	34.2[g]、33.0[e]				
240					77.1[f]			
300			58.4[c]	70.0[c]			58.5[c]、60.2[h]	
400	9.25[g]	4.85[g]	39.9[d]	81.6[d]				
450	20.5[d]	10.4[d]	59.5[g]、36.6[e]	68.5[g]、65.9[e]				
550	32.8[g]	14.4[g]						
600							107[c]、133[h]	
675	62.5[d]	45.9[d]						
700	51.3[g]	38.9[g]	79.6[g]	81.3[g]				
900							161[c]、223[h]	
1000	153[d]	155[d]	98.2[c]	114[c]				
静脈内投与後 Css（μg/mL）								
3.3								3.17[i]
30						2.43[c]		
100						8.53[c]		
150/200						26.0[c]		
200			7.01[c]	21.6[c]				
600			24.1[c]	41.3[c]				
1000			29.6[c]	128[c]				

a：投与期間終了時の C_{max}。別途規定されない限り C_{max}。 b：各被験者に 200 mg/日（1 日 2 回）の投与、男性被験者、Day 14 の平均値、体重 60 kg を想定（試験番号 N01067）。c：4 週間。d：13 週間。e：26 週間。f：2 週間。g：104 週間。h：39 週間。i：100 mg 静脈内投与時の平均 C_{max}、男性及び女性被験者、体重 60 kg を想定（試験番号 EP0007）。

4.　毒性：原薬

被験物質：ブリーバラセタム

ロット番号	純度（定量法%）[a]	個別規格設定不純物				試験番号	試験の種類	参照先
		非ジアステレオマー類縁物質[a]	ジアステレオマー類縁物質[a]					
		A	B	C	D			
規格：	**97%～102%**	**NMT 0.10%**	**NMT 2.5%**	**NMT 0.15%**	**NMT 0.15%**			
A006	NA[b]	<0.05[c]	0.58	<0.1[c]	<0.1[c]	TA0659	ウサギを用いた最大耐量試験	4.2.3.5.2
103L	100.1	<0.05	0.15	<0.1	<0.1	TA0660	イヌを用いた 4 週間経口投与毒性試験	4.2.3.2
						TA0661	ラットを用いた 4 週間経口投与毒性試験	4.2.3.2
						TA0662	マウスリンパ腫細胞突然変異試験	4.2.3.3.1
						TA0663	細菌突然変異試験	4.2.3.3.1
						TA0675	ラットを用いた胚胎児毒性用量設定試験	4.2.3.5.2
						TA0749	ラットを用いた経口投与小核誘導試験	4.2.3.3.2
						TA0786	CHO 細胞を用いた染色体異常試験	4.2.3.3.1
						PSM0789	細胞毒性試験	4.2.3.7.3
						PSM0790	細胞毒性試験	4.2.3.7.3
						PSM0791	細胞毒性試験	4.2.3.7.3
						PSM0795	ウサギを用いた胚胎児毒性用量設定試験	4.2.3.5.2
						PSM0811	機序解明試験：ラットを用いた包皮腺、陰核腺及びジンバル腺の形態評価	4.2.3.7.3
						PSM0813	ラットを用いた 13 週間経口投与毒性試験	4.2.3.2
104	100.3	<0.05	0.39	<0.10	<0.10	PSM0812	イヌを用いた 13 週間経口投与毒性試験	4.2.3.2
105（01-P714-105）	100.2	<0.05	0.13	<0.10	<0.10	PSM0813	ラットを用いた 13 週間経口投与毒性試験	4.2.3.2
						PSM0853	ラットを用いた胚胎児毒性試験	4.2.3.5.2
						PSM0860	ウサギを用いた胚胎児毒性試験	4.2.3.5.2
						PSM0939	ラットを用いた 14 日間嗜好性試験	4.2.3.2
						PSM0943	イヌを用いた 28 日間経口投与用量設定試験	4.2.3.2
C02P714-109R	99.4	<0.05	1.09	<0.1	<0.1	PSM0978	ラットを用いた受胎能及び初期胚発生試験	4.2.3.5.1
C02P714-110R	99.4	<0.05	1.32	<0.1	<0.1	PSM1005	ラットを用いた 28 日間経口投与用量設定毒性試験	4.2.3.2
						PSM1013	イヌを用いた 26 週間経口投与毒性試験	4.2.3.2
						PSM1029	ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験	4.2.3.2
						PSM1016	サルを用いた単回及び 7 日間最大耐量試験	4.2.3.2
						PSM1038	サルを用いた 2 週間用量設定毒性試験	4.2.3.2
						PSM1101	サルを用いた 4 週間毒性試験	4.2.3.2
						PSM1138	ハムスターを用いた最大耐量試験	4.2.3.4.2
						PSM1170	ハムスターを用いた 2 週間用量設定毒性試験	4.2.3.4.2
						PSM1139	マウスを用いた最大耐量試験	4.2.3.4.2

4.　毒性：原薬

被験物質：ブリーバラセタム

ロット番号	純度（定量法%）[a]	個別規格設定不純物				試験番号	試験の種類	参照先
		非ジアステレオマー類縁物質[a]	ジアステレオマー類縁物質[a]					
		A	B	C	D			
規格：	**97%～102%**	**NMT 0.10%**	**NMT 2.5%**	**NMT 0.15%**	**NMT 0.15%**			
C02P714-110R （続き）						PSM1171 NCD1541 NCD1540 NCD1542 NCD1543 NCD1646 NCD1784 NCD1785 NCD1786 PSM1017 and PSM1088	マウスを用いた 2 週間用量設定毒性試験 ラットを用いた 7 日間点滴静注用量設定毒性試験 ラットを用いた 4 週間点滴静注毒性試験 イヌを用いた点滴静注最大耐量/用量設定試験 イヌを用いた 4 週間点滴静注毒性試験 ウサギを用いた局所刺激性試験 ラットを用いた薬物弁別試験 ラットを用いた依存性及び離脱症状試験 ラットを用いた強化効果試験/ ラットを用いた腎毒性の機序解明試験：α2-μ グロブリンの評価	4.2.3.4.2 4.2.3.2 4.2.3.2 4.2.3.2 4.2.3.2 4.2.3.6 4.2.3.7.4 4.2.3.7.4 4.2.3.7.4 4.2.3.7.3
C03P714111R	100.1	<0.05	1.87	<0.1	<0.1	PSM1140	サルを用いた 39 週間経口投与毒性試験	4.2.3.2
C03P714112R	100.4	<0.05[c]	1.92	<0.1[c]	<0.1[c]	PSM1140	サルを用いた 39 週間経口投与毒性試験	4.2.3.2
04-07-1053	100.0	<0.05[c]	2.31	<0.1[c]	<0.1[c]	PSM1256	マウスを用いた 13 週間経口投与用量設定試験	4.2.3.4.2
E04-83162	98.2	<0.05	2.07	<0.1	<0.1	NCD1304 NCD1305 NCD1330 NCD1331	マウスを用いた 104 週間がん原性試験 ラットを用いた 104 週間がん原性試験 ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験 幼若ラットを用いた用量設定試験	4.2.3.4.1 4.2.3.4.1 4.2.3.5.3 4.2.3.5.4
C05P714-115	99.4	<0.05	0.94	<0.1	<0.1	NCD1304 NCD1305	マウスを用いた 104 週間がん原性試験 ラットを用いた 104 週間がん原性試験	4.2.3.4.1 4.2.3.4.1
C05P714-116	98.8	<0.05	1.12	<0.1	<0.1	NCD1550 NCD1965	幼若ラットを用いた用量設定試験 Muta™ マウスを用いた lacZ 変異の誘発試験	4.2.3.5.4 4.2.3.3.2
C05P714-117	99.1	<0.05	0.79	<0.1	<0.1	NCD1540 NCD1304 NCD1305	ラットを用いた 4 週間点滴静注毒性試験 マウスを用いた 104 週間がん原性試験 ラットを用いた 104 週間がん原性試験	4.2.3.2 4.2.3.4.1 4.2.3.4.1
C05P714-119	98.8	<0.05	1.13	<0.1	<0.1	NCD1304 NCD1305	マウスを用いた 104 週間がん原性試験 ラットを用いた 104 週間がん原性試験	4.2.3.4.1 4.2.3.4.1

4. 毒性：原薬

被験物質：ブリーバラセタム

ロット番号	純度（定量法%）[a]	個別規格設定不純物				試験番号	試験の種類	参照先
		非ジアステレオマー類縁物質[a]	ジアステレオマー類縁物質[a]					
		A	B	C	D			
規格：	**97%～102%**	**NMT 0.10%**	**NMT 2.5%**	**NMT 0.15%**	**NMT 0.15%**			
CB14000006	98.9	<0.05[c]	0.91	<0.1[c]	<0.1[c]	NCD1304	マウスを用いた104週間がん原性試験	4.2.3.4.1
						NCD1305	ラットを用いた104週間がん原性試験	4.2.3.4.1
						NCD1671	幼若ラットを用いた9週間毒性試験	4.2.3.5.4
						NCD1696	幼若イヌを用いた28日間用量設定毒性試験	4.2.3.5.4
CB14000015	100.5	<0.05	1.05	<0.1	<0.1	NCD1863	幼若イヌを用いた9ヵ月間毒性試験	4.2.3.5.4
CB14000016	99.5	<0.05	0.90	<0.1	<0.1	NCD1304	マウスを用いた104週間がん原性試験	4.2.3.4.1
						NCD1305	ラットを用いた104週間がん原性試験	4.2.3.4.1
CB14000037	98.5	<0.05[c]	0.70	<0.1[c]	<0.1[c]	NCD1863	幼若イヌを用いた9ヵ月間毒性試験	4.2.3.5.4

不純物A：2-(2-オキソ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-酪酸、不純物B：ucb 34713、不純物C：ucb-100229-1、不純物D：ucb-100230-1、CHO=チャイニーズハムスター卵巣、NMT=以下。

a：M3.2.S.4.4 Table 1-2、M3.2.S.4.4 Table 1-3及びM3.2.S.4.4 Table 1-4参照。

b：NA=該当なし－分析を実施した時の申請規格に設定されていなかった試験。

c：分析方法の定量限界。

5. 単回投与毒性試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	実測最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Wistar ラット	強制経口（水）	0、500、1000、2000	雄 3 例 雌 3 例	2000（雄） 1000（雌）	>2000（雄） 2000（雌）	2000：全体的な一般状態（活動性及び反応性の低下を含む）不良によりすべての雌を屠殺した。病理組織学的検査では、局所刺激性によると考えられる胃の炎症性変化が示された。 2000 群の雄 2/3 例：筋緊張の低下及び不安定な歩行、軽度の摂餌量減少。 1000：一過性の一般状態の変化（不安定な歩行、筋緊張の低下）及び軽度の摂餌量減少。	TB0549	4.2.3.1

6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Wistar ラット	強制経口、1 日 1 回（メチルセルロース）	7 日間	0、200、400、600	雄 3、雌 3	NA	雄：≥200 ：軽微～中等度の小葉中心性肝細胞肥大（発現率及び重症度が用量依存的に増加）及び軽度の肝臓重量増加。 雌：600 ：軽微な肝細胞肥大及び軽度の肝臓重量増加。胸腺重量も軽度に増加した。 ≥400：脾臓重量が軽度に減少した。 最終投与の 24 時間後の血漿中薬物濃度は、定量限界未満であった（<50 ng/mL）。チトクローム P450、EROD（CYP1A バイオマーカー）及び ECOD（非特異的 CYP バイオマーカー）の用量依存的な増加。	TS0597	4.2.3.2

NA=該当なし; NOAEL=無毒性量。EROD=エトキシレゾルフィン O-脱アルキル化体。ECOD=エトキシクマリン O-脱アルキル化体。

6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Wistar ラット	強制経口、1 日 1 回（水）	2 週間	0、100、300、1000	雄 6、雌 6	NA	すべての用量で、雌雄両方の肝薬物代謝酵素の誘導（ミクロソームたん白質及びチトクローム P450 の増加、CYP2B、CYP1A 及び CYP3A 活性の増加）。 小葉中心性肝細胞肥大： 雄：≥100、雌：≥300。 肝臓重量増加： 雄：1000、雌：≥300。 近位尿細管上皮細胞のヒアリン滴： 雄：≥300。	TA0618	4.2.3.2

別のラット（雌雄各 6 例/用量）に 100、300 又は 1000 mg/kg/日の ucb 34713 を 1 日 1 回 14 日間経口投与した。ブリーバラセタムと ucb 34713 とは、ジアステレオマーである。全体的に、ucb 34713 で認められた影響は、ブリーバラセタムで報告されている影響と同様であり、両化合物間に一貫した差は認められなかった。NA=該当なし、NOAEL=無毒性量。

6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Wistar ラット	混餌	2 週間	0、100、300、1000、1500	雄 5、雌 5（主試験） 雄 9、雌 9（サテライト）[(a)]	NA	曝露量は、雌の方が雄よりも高かった（平均 2.6 倍）。 曝露量は、用量比を下回る増加を示した。 1000 及び 1500 mg/kg/日では嗜好性不良のため、投与期間の最初の 4 日間にわたり雌雄両方で摂餌量及び体重が顕著に減少した。300 mg/kg/日群の雌では、比較的軽度であるものの同様な影響がみられた。 1500 mg/kg/日群の雄 1 例は、持続的かつ著明な体重減少のため Day 8 に早期屠殺された。 300 mg/kg/日群の雄並びに 1000 及び 1500 mg/kg/日群の雌雄両方で、肝臓重量が対照群よりも高かった。	PSM0939	4.2.3.2

(a) 雌雄各 3 例/群/時点。NA=該当なし; NOAEL=無毒性量.

6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Wistar ラット	混餌＋強制経口［無菌の発熱性物質を含まない 1% w/v メチルセルロース水溶液（400 cps）］	4 週間	0、200、450、1300（100D+100G、300D+150G、1000D+300G、混餌+強制経口）	雄 10、雌 10（主試験） 雄 12、雌 12（サテライト）	設定せず	全用量：用量に応じて重症度が軽微から中等度の小葉中心性肝細胞肥大。甲状腺のびまん性濾胞肥大（少数の雄ではコロイドの枯渇を伴う）。雄の腎臓近位尿細管ヒアリン滴、限局性好塩基性尿細管及び顆粒円柱。 ≥450：用量依存的な肝臓重量増加。 1300：雄 1 例の胆管に褐色色素、雄 2 例に軽微な胆管周囲の炎症が存在した。 全用量群での血漿中トリグリセリド濃度の増加、並びに高用量群（1300）の雄及び 450 以上の用量群の雌での血漿中コレステロール濃度の増加（ただし、ブリーバラセタムを投与された雌の一部を除き、ほとんどの値が背景データ基準範囲内）。	PSM1005	4.2.3.2

D=混餌、G=強制経口、NOAEL=無毒性量.

6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Wistar ラット	持続点滴静注（20 mmol/L 酢酸ナトリウムの生理食塩水溶液、pH 約 5.5）	7 日間	200、600、1200	雄 6、雌 6	200	全用量：肝臓重量の増加［600 mg/kg/日以上では、有害でない適応反応と考えられる肝細胞肥大（雄）及び過形成（雌）を伴った］。 1200：一過性の一般状態の変化（雌）、甲状腺重量の増加（雄）。 600 以上：体重増加率（雄）及び摂餌量（雌雄）の一過性の減少、赤血球数及びヘマトクリットの減少、並びに活性化部分トロンボプラスチン時間の増加。アラニンアミノトランスフェラーゼ（雄）、アルカリホスファターゼ（雌雄）の減少。これらの変化の毒性学的意義は不明。	NCD1541	4.2.3.2

NOAEL=無毒性量

6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
ビーグル犬	強制経口、1 日 1 回（1% w/v メチルセルロース）	7 日間	100	雄 1、雌 1	NA	雌雄両方でのコレステロール濃度の減少。 Day 7 の定常状態での AUC（µg·h/mL）： 雄：469.3 及び雌：542.5	TS0614	4.2.3.2

NA=該当なし; NOAEL=無毒性量.

6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
ビーグル犬	強制経口、1日1回又は1日2回（6時間間隔）（水）	フェーズ1：1日	200[a] 300[b]	雄1、雌1	NA	フェーズ1 200（単回投与）：雄の嘔吐。一過性の一般状態の変化（不安定な歩行、活動性低下）及び軽度の心拍数の増加（雌）。 200（2×100）：協調運動障害（雄及び雌）、半眼（雄のみ）、摂餌量の減少。 300（2×150）：不安定な歩行（雄及び雌）、嘔吐（雌のみ）、摂餌量の減少。	TA0615	4.2.3.2
		フェーズ2：7日間	300[b] 400[b]	雄1、雌1	NA	フェーズ2 ≥300（2×150）：一般状態の変化（不安定な歩行、活動性低下、流涎、時折の嘔吐等）、摂餌量の減少（雄及び雌）。 標的臓器は肝臓：単細胞壊死、類洞炎症細胞の増加、小葉中心の血管周囲の炎症及び多巣性の肝実質の線維増殖。 関連する臨床病理学的変化：アルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの増加及びフィブリノーゲン濃度の低下。胆嚢の暗色胆汁。 曝露量は雌雄間で同等であり、反復投与下で減少した。胆汁は主要な排泄経路ではなかった。		

(a) 1日量を一方の群には1回で、他方の群には2回に等分して（2 × 100）約6時間間隔で投与した。(b) 2回に等分した用量を約6時間間隔で投与した。NA=該当なし; NOAEL=無毒性量.

6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
ビーグル犬	強制経口、1日2回（6時間間隔）（1% w/v メチルセルロース）	2週間	0、100、200、300[(a)]	雄2、雌2	NA	300：雌1例をDay 13に屠殺した（食欲不振、行動抑制）。 100以上：一般状態の変化、摂餌量の減少を伴う体重増加率の減少。 標的臓器は肝臓であった（重症度は用量依存的）：単細胞壊死、アポトーシスの増加、多巣性単核炎症細胞浸潤の増加、肝細胞肥大、胆管過形成、色素沈着。 関連する臨床病理学的変化：アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び胆汁酸の増加。ガンマグルタミルトランスフェラーゼ及びトリグリセリドの増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮（≥200）。 200以上：胆嚢内容物の暗色化。 CYP3A及びCYP2Bの誘導、CYP1A及びCYP4Aの抑制（雄）。雌雄両方でチトクローム P450濃度の増加が認められ、これらの変化は用量が高いほど少なかった。 未変化体の曝露量は、雌雄間で同等であり、反復投与下で減少した。	TA0616	4.2.3.2

(a) 2回に等分した用量を約6時間間隔で投与した。別のイヌ（雌雄各2例/用量）に100、200、300 mg/kg/日のucb 34713を1日2回に等分して6時間間隔で14日間経口投与した。ブリーバラセタムとucb 34713とは、ジアステレオマーである。全体的に、ucb 34713で認められた影響は、ブリーバラセタムで報告されている影響と同様であり、両化合物間に一貫した差は認められなかった。NA=該当なし、NOAEL=無毒性量。

6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
ビーグル犬	強制経口、1日3回（1% w/v メチルセルロース）	4週間	0、15、37.5、75[(a)]	雄2、雌2	NA	75：軽微な肝細胞壊死、血清中のアルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び血清胆汁酸の増加、軽微な甲状腺濾胞上皮の肥大（雄）。 37.5以上：毛細胆管及びクッパー細胞への褐色色素の沈着。 イヌでの未変化体曝露の持続。曝露速度及び曝露量は、雌雄間で同等であり、用量に比例した。4週間の投与後、曝露量は用量依存的に減少した。	PSM0943	4.2.3.2

(a) すべての1日量は、3回に等分して約8時間間隔で投与した。NA=該当なし、NOAEL=無毒性量。

6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
ビーグル犬	持続点滴静注（20 mmol/L 酢酸ナトリウムの生理食塩水溶液、pH 約 5.5）	フェーズ A：漸増用量フェーズ：各用量を 3 日間投与。用量間には、2～3 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 フェーズ B：用量設定フェーズ：7 日間。3 日目から用量漸増。	フェーズ A：10、30、60、100、150 フェーズ B：75～150	フェーズ A：雄 1、雌 1 フェーズ B：雄 2、雌 2	150	最高用量 150 mg/kg/日までのブリーバラセタムを持続点滴静注したところ、忍容性は概ね良好であった。 用量 100 及び 150 mg/kg/日では、投与に関連する肝機能の変化（すなわち、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼの増加）を示唆する臨床化学検査パラメータのわずかな変化が認められ、過去に実施したイヌを用いたより長期間の経口投与試験で認められた初期の変化と一致した。	NCD1542	4.2.3.2

6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
カニクイザル	強制経口［1% w/v メチルセルロースの注射用水溶液（400 cps）］。1 日量は、2 回に分けて 6 時間間隔で投与。	1 又は 7 日間	漸増単回投与フェーズ：200、400、800 7 日間の FD フェーズ：1200、1600（雌）、3200（雄）：2 日後に投与を中止。	3 群（雄 1+雌 1）	7 日間最大耐量試験：1200	漸増フェーズ：200：眠気。400：嘔吐。800：嘔吐、眼瞼下垂、平衡感覚の喪失、活動性の低下。200～800：体重/摂餌量：NAD。肝臓：NAD。 FD フェーズ：1200：嘔吐（雄、雌）、平衡感覚の喪失、不器用な動き、行動抑制、活動性の低下（雄）、摂餌量低下、体重減少（9%）、動脈血圧低下。肝臓病理組織学的検査：NAD。1600：1200 と同一の所見。剖検：胃の出血を伴うびらん。3200：重度の一般状態の変化、投与 2 日目に動物を屠殺。剖検：胃の出血及び著明なびらん。最大耐量=1200 mg/kg/日（雄及び雌でそれぞれ $AUC_{0\text{-}24h}$=2544 及び 3503 µg·h/mL）。	PSM1016	4.2.3.2

FD=固定用量、NAD=異常は検出されず/投与に関連する所見なし、NOAEL=無毒性量。

6. 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
カニクイザル	強制経口 1 日 2 回（1% w/v メチルセルロース）	2 週間	0、100、300、900[(a)]	雄 2、雌 2	NA	ブリーバラセタムの血漿中曝露量は、用量比を上回る増加を示した。すべての用量で、投与 2 週後の曝露量は投与 1 日目終了後よりも高かった。 900 mg/kg/日：平衡感覚の喪失、活動性の低下、遅く不器用な動き、円背等の軽度で一過性の一般状態の変化（投与 1 週目のみ）。軽度又は中等度の増加が血漿中トリグリセリド、アラニンアミノトランスフェラーゼ（最大で試験前の値の 3 倍）及びガンマグルタミルトランスフェラーゼ（試験前の値+20%、雄 1 例のみ）に認められた。しかし、個々の値のほとんどは、過去の背景データの範囲内であった。絶対及び相対肝臓重量の中等度の増加。剖検では、雌 1 例の胃の噴門部に暗色の領域が認められた。肝臓及び胃等の検査した組織に病理組織学的所見なし。 300 mg/kg/日：雌 1 例のみで一過性の活動性の低下及び円背（Day 4 及び 5 のみ）並びに軽度の相対肝臓重量の増加。 100 mg/kg/日では影響なし。	PSM1038	4.2.3.2

(a) すべての 1 日量は、2 回に等分して約 10 時間間隔で投与。NA=該当なし、NOAEL=無毒性量。

7.　反復投与毒性試験：ピボタル試験

7-1.　反復投与毒性試験：ピボタル試験（試験番号 TA0661）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：Wistar ラットを用いた 4 週間（強制）経口投与毒性試験		**試験番号** TA0661
動物種/系統：Wistar ラット	**投与期間：**4 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.2
開始齢：5～6 週（投与開始時）	**投与後の期間：なし**	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2001 年 1 月 10 日	**投与方法：**強制経口	
溶媒/処方：1%（w/v）**メチルセルロース水溶液**		
特記事項：1 日 2 回投与（6 時間間隔）		
無毒性量：300 mg/kg/日		

1 日量（mg/kg/日）		**0（対照）**		**100**		**300**		**1000**		**1500**[a]	
動物数：	**主試験**	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
	サテライト[b]	雄 5	雌 5	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30
トキシコキネティクス：											
$AUC_{(0\text{-}12\ h)}$（µg·h/mL）：	Day 1	ND	ND	168	212	606	777	1215	1751	1957	1930
	Week 4	ND	ND	78.5	169	265	432	603	1135	NA	NA
C_{max}（µg/mL）：	Day 1	ND	ND	36.7	41.1	86.9	82.3	124	187	245	201
	Week 4	ND	ND	24.7	39.4	58.4	70.0	98.2	114	NA	NA
特筆すべき所見											
切迫屠殺：											
主試験		0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
サテライト		0	0	0	0	0	0	3	0	2	0
体重（%）[d]		248.0 g	168.6 g	-1.9	+3.0	+2.9	+5.5	-1.8	+7.0	NA	NA
摂餌量（%）[c][d]		19.0 g	16.0 g	0	-6.2	+2.6	-9.4	-7.9	-3.1	NA	NA
一般状態の変化：											
喘鳴		-	-	-	-	-	-	+++	-	++++	-
不規則/努力性呼吸		-	-	-	-	-	-	-	-	++++	-
円背及び立毛		-	-	-	-	-	-	-	-	++++	-
不安定な歩行		-	-	-	-	-	-	++	++	-	-

(a) 本群は、Day 1～Day 11 に早期死亡が発生したため、Week 2 に中止した。(b) 各用量群の雌雄各 15 例を用いて Day 1 にのみ TK 評価を実施した。残りの雌雄各 15 例/群は、Day 29 にのみ用いた。Day 29 の TK 評価に用いた動物のうち雌雄各 5 例/群及び対照群の雌雄各 5 例は、酵素誘導を評価するための肝臓試料の採取にも用いた。各評価時点につき雌雄各 3 例/群を用いた。(c) Day 25～Day 29 に 1 例当たりに与えた 1 日当たりの量。(d) 投与期間終了時。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。実測値で統計解析を実施した。–=特筆すべき所見なし、+ 軽微、++ 軽度、+++ 中等度、++++ 著明、NA=該当なし、ND=実施せず。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0661

1 日量（mg/kg/日）	0（対照）		100		300		1000		1500[a]	
動物数	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 8**	**雌 10**
眼底検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
直腸温	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査：	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査：										
グルコース（mmol/L）	8.4	5.7	7.6	6.7	9.0	6.7	6.8 *	6.0	6.5	6.2
トリグリセリド（mmol/L）	1.6	0.9	1.7	1.1	1.5	1.0	1.5	1.8 ***	1.7	2.7
クレアチニン（µmol/L）	22	27	23	27	25	26	23	24 *	18	17
コレステロール（mmol/L）	1.7	1.9	1.8	1.9	1.8	1.9	1.8	2.2 *	2.1	2.2
ALT（U/L）	31	27	32	23	30	26	67	41 **	33	32
AST（U/L）	63	62	68	57	60	58	79	61	63	59
尿検査：										
pH[e]	6.75	7.75	6.0	7.5	5.75	7.0	5.5	6.25	NA	NA
臓器重量[f]（対照に対する%）										
肝臓	4.06g	4.13g	105	94	103	100	125 ***	123 ***	160	148
甲状腺	0.004g	0.007g	150 **	86	175 ***	100	175 ***	129 ***	200	114
腎臓	0.73g	0.80g	104	96	100	99	110 **	100	126	116
脾臓	0.22g	0.27g	105	107	100	96	114 *	104	123	93
胸腺	0.209g	0.254g	91	104	93	101	86	108	124	123
精嚢	0.34g	NA	103	NA	109	NA	121	NA	0.59	NA

(a) 本群は、Day 1～Day 11 に早期死亡が発生したため、Week 2 に中止した。(e) 中央値。(f) 対照群については、体重に対する割合の群平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。-=特筆すべき所見なし。Williams 又は Shirley 検定：* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、NA=該当なし。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0661

1 日量（mg/kg/日）	0（対照）		100		300		1000		1500[a]	
動物数	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 8**	**雌 10**
肉眼病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査：										
腎臓										
近位尿細管の空胞化（+）	1	1	2	1	3	2	4	2	7	9
近位尿細管のヒアリン滴（+～++）	0	0	2	0	5	0	8	0	0	0
肝臓										
小葉中心性肝細胞肥大（+～++）	0	0	3	3	7	10	9	10	8	9
胆管内腔のリポフスチン色素沈着（+～++）	0	0	0	0	0	0	6	0	7	0
胆管内腔の胆汁色素沈着（+～++）	0	0	0	0	0	0	6	0	5	0
胆管内腔のポルフィリン色素沈着（+）	0	0	0	0	0	0	5	0	2	0
胆管周囲の炎症（+）	0	0	0	0	1	0	5	0	6	1
乳腺：雌性化										
軽微	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
中等度から重度	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	4	NA
唾液腺、顎下腺										
線条導管の脱顆粒	1	1	0	0	0	0	0	0	4	7
腸間膜リンパ節										
胚中心形成（+～++）	2	2	2	6	5	5	3	2	6	7
前立腺：分泌液量減少	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	7	NA
精嚢：分泌液量減少	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	7	NA
脾臓										
胚中心の過形成（+）	0	0	0	0	0	0	2	0	3	1
髄外（赤血球系）造血										
軽微	10	3	9	7	9	6	9	7	6	1
軽度	0	5	1	1	0	4	1	3	1	0
中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胸腺：萎縮（+～++）	0	3	0	2	0	2	8	8	1	2
甲状腺：びまん性濾胞肥大（+～++）	1	0	0	0	1	0	5	1	2	0
子宮：萎縮（+）	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	4

(a) 本群は、Day 1～Day 11 に早期死亡が発生したため、Week 2 に中止した。-=特筆すべき所見なし、+ 軽微、++ 軽度、NA=該当なし。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0661

1 日量（mg/kg/日）	0（対照）		100		300		1000		1500[a]	
動物数	**雄 5**	**雌 5**	**雄 5**	**雌 5**	**雄 5**	**雌 5**	**雄 5**	**雌 5**	**雄 0**	**雌 0**
追加的試験										
腎臓の α2-μ グロブリン	-	-	-	-	-	-	-	-	NA	NA
肝酵素分析[g]										
総 P450	1	1	1.44	1.36	1.92	1.72	1.80	2.45		
エトキシレゾルフィン-O-デアルキラーゼ（CYP1A）	1	1	5.21	2.87	5.51	5.75	6.79	8.54		
ペントキシレゾルフィン-O-デアルキラーゼ（CYP2B）	1	1	37.3	26.3	111	73.8	210	394		
テストステロン 6β-ヒドロキシラーゼ（CYP3A）	1	1	1.95	1.50	2.05	3.03	2.92	6.37		
テストステロン 16β-ヒドロキシラーゼ（CYP2B）	1	NA	2.86	NA	4.35	NA	9.09	NA		
ラウリル酸 11-ヒドロキシラーゼ（CYP2E）	1	1	1.81	1.85	2.66	1.82	2.76	4.27		
ラウリル酸 12-ヒドロキシラーゼ（CYP4A）	1	1	1.45	2.07	1.69	1.89	1.61	3.71		

(a) 本群は、Day 1～Day 11 に早期死亡が発生したため、Week 2 に中止した。(g) すべての値は肝臓全体に基づき、対照群の対応する値に対する相対値である（対照群の値=1 とする）。-=特筆すべき所見なし、NA=該当なし。

7-2. 反復投与毒性試験：ピボタル試験（試験番号 PSM0813）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：Wistar ラットを用いた 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間の回復期間		**試験番号** PSM0813
動物種/系統：Wistar ラット	**投与期間：**13 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.2
開始齢：5～6 週（投与開始時）	**投与後の期間：**4 週間	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2001 年 10 月 9 日	**投与方法：**強制経口	
溶媒/処方：1%（w/v）メチルセルロース水溶液		
特記事項：1 日 2 回投与（6 時間間隔）		
無毒性量：雄：100 mg/kg/日、雌：50 mg/kg/日（後の試験で適応反応と判断された小葉中心肝細胞のリポフスチン色素沈着に基づく）		

1 日量（mg/kg/日）		**0（対照）**		**50**		**100**		**200**		**400**	
動物数：											
主試験		**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**
サテライト[a]		**雄 0**	**雌 0**	**雄 15**	**雌 15**	**雄 15**	**雌 15**	**雄 15**	**雌 15**	**雄 15**	**雌 15**
トキシコキネティクス：											
$AUC_{(0\text{-}12\,h)}$（μg·h/mL）：	Day 1	ND	ND	88.2	133	175	282	292	457	712	844
	Week 13	ND	ND	70.7	121	99.5	251	177	440	317	743
C_{max}（μg/mL）：	Day 1	ND	ND	12.1	15.6	23.2	33.8	39.0	60.8	91.5	79.1
	Week 13	ND	ND	13.6	14.8	15.3	35.1	29.7	57.6	39.9	81.6
特筆すべき所見											
死亡又は切迫屠殺		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[b]		355.5 g	219.8 g	+ 3.0	- 4.9	- 2.2	- 2.4	+ 0.5	- 2.3	+ 5.6	+ 3.3
摂餌量（%）[b,c]		20.5 g	15.5 g	0	0	- 4.9	0	0	0	+ 2.4	+ 9.6
一般状態の変化：											
流涎		-	-	-	-	-	-	-	++	++	++
眼底検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 各評価時点につき雌雄各 3 例/群。(b) 投与期間終了時。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。実測値で統計解析を実施した。(c) Day 84～Day 92 に 1 例当たりに与えた 1 日当たりの量。-=特筆すべき所見なし、++ 軽度、ND=実施せず。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM0813

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**200**		**400**	
動物数	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**
血液学的検査：[(d)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査：[(d)]										
トリグリセリド（mmol/L）	1.0	0.7	1.0	0.6	0.9	0.6	1.4 *	1.0*	1.4*	1.0 *
コレステロール（mmol/L）	1.8	1.7	1.8	2.0	1.8	1.9	2.0	1.8	1.8	2.2 ***
ビリルビン（µmol/L）	1.4	1.8	1.7	1.9	1.4	2.2	1.1	2.3	1.0 **	1.8
ALT（U/L）	32	27	32	26	32	27	33	29	32	33 **
血清中 T3、T4、TSH：[(d)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査：[(d)]										
上皮細胞	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+
臓器重量[(e)]**（対照に対する%）**										
肝臓	3.34g	3.50g	+ 16 **	+ 11 *	+ 11 **	+ 9 *	+ 18 ***	+ 14 ***	+ 14 ***	+ 16 ***
肉眼病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査：										
肝臓										
小葉中心性肝細胞肥大（+～++）	0	0	0	6	0	8	2	10	10	10
小葉中心肝細胞リポフスチン色素沈着（+）	0	0	0	0	0	2	1	4	5	8

(d) 投与期間終了時。(e) 対照群については、体重に対する割合の群平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。–=特筆すべき所見なし、+ 軽微、++ 軽度、Williams 又は Shirley 検定：* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001、ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、T3=トリヨードチロニン、T4=チロキシン、TSH=甲状腺刺激ホルモン。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM0813

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**100**		**200**		**400**	
動物数	**雄 6**	**雌 6**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 6**	**雌 6**
追加的試験(f)										
肝酵素誘導(g)										
チトクローム P450	1	1							2.3	1.6
エトキシレゾルフィン-O-デアルキラーゼ（CYP1A）	1	1							2.6	2.5
ペントキシレゾルフィン-O-デアルキラーゼ（CYP2B）	1	NC							38.3	NC
トリヨードチロニン-UGT	1	1							1.0	0.5
チロキシン-UGT	1	1							3.2	1.1
投与後評価：(f)										
評価例数	**雄 10**	**雌 10**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 10**	**雄 10**
血液生化学検査：										
ALT（U/L）	34	29							39	33*
病理組織学的検査：										
肝臓										
小葉中心肝細胞リポフスチン色素沈着（+）	0	0							1	9

(f) 対照群及び高用量群でのみ実施。(g) すべての値は肝臓全体に基づき、対照群の対応する値に対する相対値である（対照群の値=1 とする）。（+） 軽微。Williams 又は Shirley 検定：* P<0.05。NC= 算出せず。

7-3. 反復投与毒性試験：ピボタル試験（試験番号 PSM1029）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ラットを用いた 26 週間（混餌及び強制）経口投与毒性試験		**試験番号** PSM1029
動物種/系統：Crl:WI(Glx/BRL/Han)BR ラット	**投与期間：**26 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.2
開始齢：約 9 週（開始時）	**投与後の期間：**休薬期間なし	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2003 年 3 月 24 日	**投与方法：**混餌及び強制経口	
溶媒/処方：飼料処方及び 1%メチルセルロース無菌水溶液（400 cps）		
特記事項：すべての被験物質投与群では、目標用量 100 mg/kg/日のブリーバラセタムの混餌投与と 50、130 又は 350 mg/kg/日の 1 日 2 回の強制経口投与（6 時間間隔）とを併用した。		
無毒性量：450 mg/kg/日［100 mg/kg/日（混餌）+350 mg/kg/日（強制経口）］		

1 日量（mg/kg/日）（混餌+強制経口）	**0（対照）**		**100+50**		**100+130**		**100+350**	
動物数-主試験	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**
動物数-トキシコキネティクス	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**
トキシコキネティクス Day 2								
ブリーバラセタム：$AUC_{(0\text{-}24h)}$（μg·.h/mL）	NC	NC	108	217	124	254	300	1056
ブリーバラセタム：C_{max}（μg/mL）	NC	NC	14.1	22.9	21.4	37.3	45.2	122
ucb 42145：$AUC_{(0\text{-}24h)}$	NC	NC	2.93	6.27	3.71	7.10	9.17	29.9
ucb-100406-1：$AUC_{(0\text{-}24h)}$	NC	NC	81.1	78.0	127	124	256	291
ucb-107092-1：$AUC_{(0\text{-}24h)}$	NC	NC	1.94	2.05	3.21	2.91	6.33	7.45
ucb-102993-1：$AUC_{(0\text{-}24h)}$	NC	NC	3.36	2.91	5.77	5.13	17.4	17.0
トキシコキネティクス Week 26								
ブリーバラセタム：$AUC_{(0\text{-}24h)}$（μg·h/mL）	NC	NC	65.2	144	116	196	257	464
ブリーバラセタム：C_{max}（μg/mL）	NC	NC	8.63	15.2	17.5	33.0	36.6	65.9
ucb 42145：$AUC_{(0\text{-}24h)}$	NC	NC	1.68	3.11	4.11	5.98	7.86	12.3
ucb-100406-1：$AUC_{(0\text{-}24h)}$	NC	NC	75.4	82.6	151	151	276	276
ucb-107092-1：$AUC_{(0\text{-}24h)}$	NC	NC	1.37	1.35	2.90	2.63	4.94	4.33
ucb-102993-1：$AUC_{(0\text{-}24h)}$	NC	NC	3.67	3.66	6.87	6.02	16.3	14.4

NC=算出せず。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1029

1 日量（mg/kg/日）（混餌+強制経口）	**0（対照）**		**100+50**		**100+130**		**100+350**	
動物数-主試験	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**
動物数-トキシコキネティクス	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**
特筆すべき所見								
死亡又は切迫屠殺								
主試験	0	0	0	0	1	0	1[(b)]	0
トキシコキネティクス	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[(a)]	420.5g	251.8g	+2	-2	-4	+0.1	-2	+2
摂餌量（%）[(a)]	140.6g	115.5g	+3	-0.7	+0.4	+6	+4	+15
一般状態の変化：	第 3 群（100+130 mg/kg/日）及び第 4 群（100+350 mg/kg/日）で、Week 1 から試験終了にかけて流涎及び足掻きが認められた。							
眼底検査	特筆すべき所見なし.							

(a) 投与期間終了時。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。
(b) 採血手技中の偶発的死亡。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1029

1 日量（mg/kg/日）（混餌+強制経口）	**0（対照）**		**100+50**		**100+130**		**100+350**	
動物数	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20	雄 20	雌 20
血液学的検査	特筆すべき所見なし							
血液生化学検査								
コレステロール（mmol/L）								
Week 4	1.7	1.6	2.0*	1.9*	2.0*	2.0**	2.0	2.1***
Week 13	1.8	1.7	2.0	2.0	1.9	2.1*	1.9	2.2**
Week 26	1.9	1.8	2.2	2.1	2.1	2.2*	2.1	2.2*
トリグリセリド（mmol/L）								
Week 4	0.81	0.54	0.99	0.66	0.97	0.69	1.06**	0.92***
Week 13	1.15	0.73	0.93	0.73	1.12	0.92	0.91*	0.86
Week 26	1.34	0.72	1.23	0.74	1.21	0.79	1.33	1.14***
グルコース（mmol/L）								
Week 4	5.7	5.3	6.2**	5.9***	6.4***	6.0***	6.5***	6.2***
Week 13	5.2	6.0	6.1*	6.1	5.8	6.1	5.6	6.1
Week 26	5.4	4.4	6.3**	5.3**	6.8***	5.4***	7.1***	5.8***
尿検査	特筆すべき所見なし							
臓器重量（%） [(a)]								
肝臓	8.664	5.513	+6*	+11***	+13***	+10**	+22***	+24***
肉眼病理検査	特筆すべき所見なし							

(a) 投与期間終了時。対照群については、体重に対する割合の群平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。ANOVA、ANCOVA 及び Dunnett 検定：* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1029

1 日量（mg/kg/日）（混餌+強制経口）	**0（対照）**		**100+50**		**100+130**		**100+350**	
病理組織学的検査- 終了時								
検査動物数	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 20**	**雄 19**	**雌 20**	**雄 19**	**雌 20**
肝臓								
肝細胞肥大								
軽微	0	0	14	11	3	1	0	0
軽度	0	0	6	9	16	17	5	3
中等度	0	0	0	0	0	2	14	17
合計	0	0	20	20	19	20	19	20
肝細胞の褐色色素								
軽微	0	3	15	9	9	6	6	5
軽度	0	0	0	9	2	12	8	11
中等度	0	0	0	0	0	0	0	2
合計	0	3	15	18	11	18	14	18
脾臓								
髄外造血								
軽微	8	8	4	10	1	9	1	5
褐色色素（赤脾髄）								
軽微	19	8	18	7	16	0	17	0
軽度	0	12	1	13	1	20	1	15
中等度	0	0	0	0	0	0	0	5
合計	19	20	19	20	17	20	18	20
腎臓								
検査動物数	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 2**	**雄 19**	**雌 2**	**雄 19**	**雌 20**
好塩基性尿細管								
軽微	1	1	5	0	7	0	9	0
ヒアリン滴（近位尿細管）								
軽微	1	0	14	0	17	0	7	0
軽度	0	0	0	0	0	0	12	0
合計	1	0	14	0	17	0	19	0
巨大核（尿細管上皮）								
軽微	0	0	2	0	3	0	10	0
円柱（顆粒、髄質）								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1029

1 日量（mg/kg/日）（混餌+強制経口）	0（対照）		100+50		100+130		100+350	
検査動物数	**雄 20**	**雌 20**	**雄 20**	**雌 0**	**雄 19**	**雌 0**	**雄 19**	**雌 19**[(b)]
甲状腺								
肥大（濾胞細胞、びまん性）								
軽微	0	0	1		2		3	1
軽度	0	0	0		0		1	0
合計	0	0	1		2		4	1
褐色色素（濾胞細胞）								
軽微	0	0	2		2		3	0
コロイド変性（好塩基性沈着物）								
軽微	4	1	4		5		7	2
軽度	1	0	2		2		4	0
中等度	0	0	1		2		0	0
合計	5	1	7		9		11	2
濾胞径の増加								
軽微	0	0	0		0		2	0
軽度	0	0	0		0		1	0
合計	0	0	0		0		3	0

(b) 第 4 群の雌 1 例では、甲状腺の切片が得られなかった。

7-4. 反復投与毒性試験：ピボタル試験（試験番号 NCD1540）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ラットを用いた 4 週間持続点滴静注毒性試験及び 2 週間の休薬期間		**試験番号** NCD1540
動物種/系統：Wistar ラット	**投与期間：**4 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.2
開始齢：8～10 週（投与開始時）	**投与後の期間：**2 週間	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2006 年 10 月 4 日	**投与方法：**持続点滴静注	
溶媒/処方：20 mmol/L 酢酸ナトリウムの注射用生理食塩水溶液、pH 約 5.5		
特記事項：NA		
無毒性量：600 mg/kg/日		

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**200**		**600**		**1000**	
動物数[a]	**雄 21**	**雌 21**	**雄 15**[#]	**雌 15**[#]	**雄 16**	**雌 15**[#]	**雄 21**	**雌 21**
トキシコキネティクス：								
C_{ss} – D28								
ブリーバラセタム（µg/mL）	NC	NC	7.01	21.6	24.1	41.3	29.6	128
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ – D28								
ブリーバラセタム（µg·h/mL）	NC	NC	168	518	578	992	710	3061
ucb 42145（µg eq·h/mL）	NC	NC	4.17	12.4	14.1	22.2	16.6	70.8
ucb-100406-1（µg eq·h/mL）	NC	NC	117	112	352	323	658	517
ucb-107092-1（µg eq·h/mL）	NC	NC	1.25	1.07	3.66	3.79	6.54	5.37
特筆すべき所見								
早期屠殺	0/21	0/21	1/16	1/16	0/16	1/16	0/21	0/21
体重/Day 29[b]	499g	275g	0.2	2.2	-1.2	2.2	-2.0	4.0
摂餌量/Day 1～7[b]	34.3g	22.6g	0.3	3.5	-2.3	6.2	-9.3	-8.8**
摂餌量/Day 22～28[b]	32.9g	22.4g	0.3	4.0	0.9	-1.8	-0.9	6.7
一般状態の変化	-	-	-	-	-	-	-	-
眼底検査	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 4 週後に剖検を行うため、各群に雄 10 例及び雌 10 例を割り付け、トキシコキネティクス用の血液を採取するため、各群に雄 6 例及び雌 6 例を割り付け、さらに 2 週間の回復期間に使用するため、対照群及び 1000 mg/kg/日群に雄 5 例及び雌 5 例を割り付けた。#：動物 101F（第 2 群）、24M（第 2 群）及び 117F（第 3 群）をそれぞれ Day 1、20 及び 24 に早期屠殺した。これらは、投与関連死と判断されなかった。(b) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。-=特筆すべき所見なし。Fmax 検定後の ANOVA 検定：*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。NC=算出せず

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1540

1 日量（mg/kg/日）	0（対照）		200		600		1000	
動物数	**雄 10**	**雌 10**	**雄 9(#)**	**雌 9(#)**	**雄 10**	**雌 9(#)**	**雄 10**	**雌 10**
血液学的検査/Day 29	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査/Day 29								
クレアチニン	36	33	-2.8	3.0	16.7**	6.1	19.4***	9.1
臓器重量（絶対重量） (a)								
肝臓	19.51g	11.13g	13.3	3.0	13.9	11.4*	16.9	22.6***
腎臓	3.54g	2.13g	15.5*	4.7	14.7*	8.5	19.2**	12.2**
甲状腺	0.0227g	0.0201g	30.4**	-3.0	33.9***	1.0	29.1**	23.9**
臓器重量（体重に対する相対重量） (a)								
肝臓	3.922g	4.053g	14.5**	2.3	16.3***	11.8***	22.4***	19.1***
腎臓	0.715g	0.775g	16.5**	4.5	17.3***	9.0*	24.8***	9.2**
甲状腺	0.00460g	0.00734g	31.3**	-3.8	37.6***	1.8	33.9**	20.0
肉眼病理検査								
腎臓の顆粒状表面	0/10	0/10	2/10	0/9	5/10	0/10	1/10	0/10
病理組織学的検査								
肝臓：								
肝細胞肥大（軽微～軽度）	0/10	0/10	5/10	0/9	8/10	4/10	7/10	5/10
甲状腺：								
濾胞細胞の肥大（軽微～軽度）	1/10	0/10	5/10	0/9	6/10	3/10	9/10	3/10
腎臓：								
慢性進行性腎症（軽微～中等度）	1/10	1/10	3/10	0/9	6/10	0/10	7/10	1/10
好塩基性尿細管（軽微～ 軽度）	1/10	0/10	0/10	0/9	3/10	0/10	3/10	2/10
ヒアリン滴（軽微～中等度）	0/10	0/10	9/10	0/9	10/10	0/10	10/10	0/10

(a) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。-=特筆すべき所見なし。Fmax 検定後の ANOVA 検定：*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。動物番号 101F（第 2 群）、24M（第 2 群）及び 117F（第 3 群）をそれぞれ Day 1、20 及び 24 に早期屠殺した。これらは、投与関連死と判断されなかった。早期死亡例 24M（第 2 群）及び 117F（第 3 群）を剖検及び組織学データに含めた。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1540

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**200**		**600**		**1000**	
追加的試験								
投与後評価：								
動物数	**雄 5**	**雌 5**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 5**	**雌 5**
特筆すべき所見								
死亡又は切迫屠殺	0/5	0/5	NA	NA	NA	NA	0/5	0/5
体重/Day15[(a)]	517g	277g	NA	NA	NA	NA	-8.1	-0.4
摂餌量/Day 8～14[(a)]	31.0g	22.2g	NA	NA	NA	NA	-6.8	2.3
一般状態の変化	-	-	-	-	-	-	-	-
眼底検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
血液生化学検査	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
臓器重量	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
肉眼病理検査	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
病理組織学的検査								
動物数	**雄 5**	**雌 5**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 5**	**雌 5**
肝臓：								
肝細胞肥大（軽微）	0/5	0/5	NA	NA	NA	NA	3/5	2/5
甲状腺：								
濾胞細胞の肥大（軽微）	0/5	0/5	NA	NA	NA	NA	2/5	1/5
腎臓：								
慢性進行性腎症 （軽微～軽度）	0/5	0/5	NA	NA	NA	NA	5/5	0/5

(a) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。-=特筆すべき所見なし。

7-5. 反復投与毒性試験：ピボタル試験（試験番号 TA0660）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：ビーグル犬を用いた 4 週間強制経口投与毒性試験		**試験番号** TA0660
動物種/系統：ビーグル犬	**投与期間：**4 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.2
開始齢：5～7 ヵ月（投与開始時）	**投与後の期間：**なし	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2000 年 11 月 7 日	**投与方法：**強制経口	
溶媒/処方：1%（w/v）メチルセルロース水溶液		
特記事項：1 日量を 2 回に等分して 6 時間間隔で投与		
無毒性量：15 mg/kg/日		

1 日量（mg/kg/日）		**0（対照）**		**6**		**15**		**37.5**		**94**	
動物数：		**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**
トキシコキネティクス：											
$AUC_{(0\text{-}12\,h)}$（µg·h/mL）[(a)]：	Day 1	ND	ND	14.6		42.0		137		440	
	Week 4	ND	ND	14.7		31.5		75.1		263	
C_{max}（µg/mL）[(a)]：	Day 1	ND	ND	2.93		8.33		18.5		50.8	
	Week 4	ND	ND	2.75		7.06		14.9		43.9	
特筆すべき所見											
死亡又は切迫屠殺：		1[(b)]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態の変化：											
半眼及び協調運動障害（Day 1）		-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
嗜眠及び不安定な歩行（Day 1）		-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
眼底検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 雌雄合算値、n=雄 3+雌 3。(b) 雄 1 例を Day 15 に切迫屠殺した。本一般状態所見の理由は不明である。-=特筆すべき所見なし、+軽微、ND=実施せず。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0660

1 日量（mg/kg/日）		**0（対照）**		**6**		**15**		**37.5**		**94**	
動物数		**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**
血液学的及び血液凝固検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査：[c]											
ALP（U/L）	Week 2	329～413	343～424	343～658	412～500	417～520	362～496	418～454	383～**480**	**570～666**	**452～561**
	Week 4	297、369	374～413	337～530	380～**783**	388～530	378～447	384～**505**	345～**551**	**835～1066**	**551～1064**
ALT（U/L）	Week 2	32～40	27～40	38～49	30～45	23～30	32～45	23～43	24～29	**53～103**	**79～134**
	Week 4	25、33	31～41	35～**73**	27～34	23～33	31～52	21～44	20～32	**125～269**	**217～523**
AST（U/L）	Week 2	26～29	21～35	22～52	31～34	26～29	25～32	23～32	21～30	29～31	27～34
	Week 4	22、26	26～34	23～56	23～35	27～31	28～31	21～36	20～31	26～**39**	**37～44**
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量[d]**（対照に対する%）**											
肝臓		309.9 g	293.0 g	- 9.2	+ 5.9	+ 11.2	+ 1.1	+ 12.9	+ 16.1	+ 18.1	+ 19.3
肉眼病理検査：		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胆嚢	異常な色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	異常な内容物	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1
肝臓	異常な色	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2

(c) 個々の値の範囲。Week 4 では対照群の雄 2 例のみ。(d) 絶対重量及び相対重量の対照群との差の正負を示す。数値は、絶対臓器重量の差（%）を示す。–=特筆すべき所見なし、ALP=アルカリホスファターゼ、ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ。太字は、顕著と判断された値である。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0660

1 日量（mg/kg/日）	0（対照）		6		15		37.5		94	
動物数	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**
病理組織学的検査：[e]										
胆嚢										
内腔の鉱質沈着による結石（+～++）	0		0		0		0		5	
肝臓										
単細胞壊死（+～++）	0		0		0		0		6	
肝細胞のリポフスチン色素（+～++）	3		3		3		4		5	
限局性の単核細胞性炎症（+～++）	6		5		5		5		6	
毛細胆管の胆汁色素沈着（+～++）	0		0		0		0		6	
毛細胆管のポルフィリン色素沈着（+～++）	0		0		0		2		6	
クッパー細胞のリポフスチン色素（+）	0		0		0		0		6	
その他の検査										
肝酵素分析[f]										
総 P450	1	1	1.47	1.45	2.78	2.03	3.26	2.04	2.85	2.30
エトキシレゾルフィン-O-デアルキラーゼ（CYP1A）	1	1	0.45	1.28	0.97	2.31	0.78	1.30	0.49	0.96
テストステロン 6β-ヒドロキシラーゼ（CYP3A）	1	1	0.94	1.43	1.72	1.77	2.59	1.52	1.86	2.55
テストステロン 16α-ヒドロキシラーゼ（CYP2B）	1	1	1.37	1.54	2.25	2.80	2.60	2.79	1.89	2.45
テストステロン 16β-ヒドロキシラーゼ（CYP3A）	1	1	NC	1.74	NC	2.13[g]	NC	1.62	NC	2.89
ラウリル酸 11-ヒドロキシラーゼ（CYP2E）	1	1	1.09	1.16	1.30	2.00	1.71	2.01	0.96	1.69
ラウリル酸 12-ヒドロキシラーゼ（CYP4A）	1	1	1.06	1.13	1.23	1.32	1.20	1.08	0.54	0.81

(e) 雌雄合算値、n=雄 3+雌 3。(f)すべての値は肝臓全体に基づき、対照群の対応する値に対する相対値である（対照群の値=1 とする）。(g) 動物 2 例の平均値。-=特筆すべき所見なし、+ 軽微、++ 軽度、NC=算出せず（対照群の値が定量限界未満）。

7-6. 反復投与毒性試験：ピボタル試験（試験番号 PSM0812）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ビーグル犬を用いた 13 週間（強制）経口投与毒性試験及び 4 週間の回復期間		**試験番号** PSM0812
動物種/系統：ビーグル犬	**投与期間：**13 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.2
開始齢：5～7 ヵ月（投与開始時）	**投与後の期間：**4 週間	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2001 年 9 月 18 日	**投与方法：**強制経口	
溶媒/処方：1%（w/v）メチルセルロース水溶液		
特記事項：1 日量を 2 回に等分して 6 時間間隔で投与		
無毒性量：37.5 mg/kg/日		

1 日量（mg/kg/日）		**0（対照）**		**6**		**15**		**37.5**	
動物数		**雄 6**	**雌 6**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 6**	**雌 6**
トキシコキネティクス：									
$AUC_{(0\text{-}12\ h)}$（µg·h/mL）[a]：	Day 1	ND	ND	16.9		56.9		173	
	Week 13	ND	ND	15.5		39.4		104	
C_{max}（µg/mL）[a]：	Day 1	ND	ND	3.99		10.6		24.6	
	Week 13	ND	ND	3.56		9.74		21.9	
特筆すべき所見									
死亡又は切迫屠殺		0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加率（%[b]）		2.95 kg	2.68 kg	-2.4	-10.4	+6.1	-1.1	+18.6	-8.6
一般状態の変化		-	-	-	-	-	-	-	-
眼底検査		-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査		-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 雌雄合算値、6 及び 15 mg/kg/日では n=雄 4+雌 4、37.5 mg/kg/日では n=雄 6+雌 6。(b) 投与期間終了時（Week 1～Week 14）。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。実測値で統計解析を実施した。-=特筆すべき所見なし、ND=実施せず。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM0812

1 日量（mg/kg/日）	0（対照）		6		15		37.5	
動物数	**雄 6**	**雌 6**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 6**	**雌 6**
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床化学検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血清中胆汁酸、ALP アイソザイム、T3、T4、TSH	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量[a]（%）								
肝臓	345.9 g	334.8 g	+ 0.4	- 3	+ 6	+ 4	+ 16	+ 3
脾臓	64.7 g	54.9 g	- 7	- 7	- 5	+ 14	+ 16	+ 21
甲状腺	0.85 g	0.83 g	+ 19	+ 1	- 4	+ 7	- 15	- 16
肉眼病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
追加的試験：								
肝酵素分析[b]								
総 P450	1	1	0.9	1.0	1.3	1.5	1.8	1.4
エトキシレゾルフィン-O-デアルキラーゼ（CYP1A）	1	1	0.8	0.6	1.1	1.1	0.8	1.0
テストステロン 6β-ヒドロキシラーゼ（CYP3A）	1	1	1.2	0.8	1.4	1.2	1.8	1.1
テストステロン 16α-ヒドロキシラーゼ（CYP2B/2C）	1	1	1.6	1.1	2.5	1.8	3.2	2.1
テストステロン 16β-ヒドロキシラーゼ（CYP3A）	1	1	1.0	1.1	1.5	1.4	1.5	1.4
ラウリル酸 11-ヒドロキシラーゼ（CYP2E）	1	1	1.1	1.1	1.5	1.6	2.0	1.7
ラウリル酸 12-ヒドロキシラーゼ（CYP4A）	1	1	1.1	0.7	1.3	1.0	1.3	0.8
投与後評価：								
評価例数	2	2	0	0	0	0	2	2
特筆すべき所見	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

(a) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群の絶対臓器重量との差（%）を示す。(b) すべての値は肝臓全体に基づき、対照群の対応する値に対する相対値である（対照群の値=1 とする）。-=特筆すべき所見なし、NA=該当なし、ALP=アルカリホスファターゼ、T3=トリヨードチロニン、T4=チロキシン、TSH=甲状腺刺激ホルモン。

7-7.　反復投与毒性試験：ピボタル試験（試験番号 PSM1013）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：イヌを用いた 26 週間強制経口投与（1 日 3 回）毒性試験		**試験番号** PSM1013
動物種/系統：ビーグル犬	**投与期間：**26 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.2
開始齢：7～10 ヵ月（投与開始時）	**投与後の期間：**NA	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2003 年 1 月 23 日	**投与方法：**（強制）経口	
溶媒/処方：1%（w/v）メチルセルロース水溶液		
特記事項：1 日量を 3 回に等分して 8 時間間隔で投与		
無毒性量：15 mg/kg/日		

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**15**		**37.5**		**75**	
動物数								
主試験	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
トキシコキネティクス[a]：Day 1								
ブリーバラセタム								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL）	NA		48.7		149		404	
C_{max}（µg/mL）	NA		5.25		13.8		31.7	
ucb 42145								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL）	NA		4.84		12.4		44.6	
ucb-100406-1								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL）	NA		26.6		48.2		81.0	
ucb–107092-1								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL）	NA		0.836		1.5		2.53	
ucb–102993-1[b]								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL）	NA		9.57		30.5		80.0	

(a) 雌雄合算値。NA=該当なし。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1013

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**15**		**37.5**		**75**	
動物数								
主試験	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
トキシコキネティクス[a]：Week 26								
ブリーバラセタム								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL）	NA		34.7		79.1		192	
C_{max}（µg/mL）	NA		4.88		10.4		23.5	
ucb 42145								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL）	NA		2.82		6.19		14.7	
ucb-100406-1								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL）	NA		28.5		59.9		106	
ucb–107092-1								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL）	NA		1.23		2.49		4.66	
ucb–102993-1[b]								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL）	NA		11.8		40.8		117	

(a) 雌雄合わせて。(b) 半定量的結果。NA=該当なし。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1013

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**15**		**37.5**		**150**	
動物数								
主試験	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
特筆すべき所見								
死亡又は切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態の変化	-	-	-	-	-	-	-	-
体重増加率（%）(c)	3.61 kg	0.58 kg	-8	+3.4	-10.5	-17.2	-10.2	-27.6
26 週間の摂餌量（%）(c)	3366 g/週	2496 g/週	+5.5	-3.4	-1.2	+7.1	+0.27	-0.76
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
眼底検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的及び血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床化学検査 （Week 26)(d)								
アラニンアミノトランスフェラーゼ（IU/L）	44	40	40	47	45	126	249*	346***
アルカリホスファターゼ（IU/L）	188	168	184	254	287	437**	559***	1201***
ガンマグルタミルトランスフェラーゼ（IU/L）	3	3	3	4	3	5	4	9***
ソルビトールデヒドロゲナーゼ（IU/L）	7.0	7.3	6.8	7.3	7.8	7.0	16.8***	11.3
5'-ヌクレオチダーゼ	0.4	0.6	0.5	0.5	0.4	0.9	0.9	1.9*
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-

(c) 26 週間の投与期間にわたって。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。(d) T3、T4、TSH、胆汁酸を含む。2 元配置 ANOVA 検定：* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1013

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**15**		**37.5**		**150**	
動物数								
主試験	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
病理組織学的検査[d]								
肝臓								
検査動物数[e]	4	4	4	4	4	4	4	4
小葉中心の線維化（架橋状）								
グレード 1	0		0		1		2	
グレード 2	0		0		0		4	
グレード 3	0		0		0		0	
グレード 4	0		0		0		1	
小葉中心のオーバル細胞/胆管過形成								
グレード 1	0		0		2		2	
グレード 2	0		0		0		4	
グレード 3	0		0		0		1	
毛細胆管の褐色色素								
グレード 1	0		0		2		0	
グレード 2	0		0		1		4	
グレード 3	0		0		0		4	
顕著な肝細胞の褐色色素								
グレード 1	0		0		1		4	
クッパー細胞の褐色色素								
グレード 1	0		0		3		0	
グレード 2	0		0		0		3	
グレード 3	0		0		0		5	

(d) グレード：-=顕著でない、1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=著明。(e) 雌雄合わせて。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1013

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**15**		**37.5**		**150**	
動物数								
主試験	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
病理組織学的検査[d]								
肝臓								
検査動物数[e]	4	4	4	4	4	4	4	4
肝単細胞壊死								
グレード 1	0		0		0		8	
小葉中心の炎症								
グレード 1	0		0		0		6	
グレード 2	0		0		0		2	
胆嚢								
検査動物数[e]	4	4	4	4	4	4	4	4
内腔の結石								
グレード 1	0		0		0		2	

(d) グレード：1=軽微、2=軽度。(e) 雌雄合わせて。

7-8. 反復投与毒性試験：ピボタル試験（試験番号 NCD1543）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：イヌを用いた 4 週間の持続点滴静注毒性試験及び 2 週間の休薬期間		**試験番号** NCD1543
動物種/系統：ビーグル犬	**投与期間：**4 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.2
開始齢：7 ヵ月	**投与後の期間：**2 週間	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2006 年 11 月 23/24 日（雄/雌）	**投与方法：**持続点滴静注	
溶媒/処方：20 mmol/L 酢酸ナトリウムの注射用生理食塩水溶液、pH 約 5.5		
特記事項：第 4 群では、忍容性を保証するため、初めに用量 150 mg/kg/日を 2 日間投与し、その後（自己誘導後の曝露量の減少を考慮して設定した）300 mg/kg/日を投与し、その後摂餌量及び体重が減少した結果、Day 17/16（それぞれ雄/雌）に 200 mg/kg/日まで減量した。		
無毒性量：30 mg/kg/日		

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**		**100**		**150/300/200**	
動物数	**雄 5**	**雌 5**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 4#**	**雌 5**
トキシコキネティクス：								
C_{ss} – D28								
ブリーバラセタム（µg/mL）	BLQ	BLQ	2.43	2.43	8.71	8.34	25.7	26.2
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ – D28								
ブリーバラセタム（µg·h/mL）	NC	NC	58.4	58.4	209	200	617	630
ucb 42145（µg eq·h/mL）	NC	NC	5.32	5.25	19.3	16.2	55.0	57.4
ucb-100406-1（µg eq·h/mL）	NC	NC	76.5	65.4	168	154	313	298
ucb-107092-1（µg eq·h/mL）	NC	NC	2.47	2.11	5.71	4.71	10.9	10.3
特筆すべき所見								
死亡又は切迫屠殺	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	1/5[#]	0/5
体重/Day 15[(a)]	12.2 kg	9.7 kg	0.8	2.1	-4.9	3.1	-2.5	0
摂餌量/Week 2[(a)]	393 g/日	346 g/日	0.5	4.0	-5.9	9.0	-13.7	-26.6[*]
体重/Day 29[(a)]	12.6 kg	10.5 kg	0	0	-7.9	-1.0	-5.0	-7.6
摂餌量/Week 4[(a)]	400 g/日	360 g/日	-5.8	-3.9	-2.3	3.1	-8.3	-18.1
一般状態の変化	-	-	-	-	-	-	-	-
眼底検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。#カテーテルによる投与が効果的に行われなかったため、Day 10 に動物 13M を早期屠殺した。-=特筆すべき所見なし、NC=算出せず。Fmax 検定後の ANOVA 検定：*P<0.05。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1543

1 日量（mg/kg/日）	0（対照）		30		100		150/300/200	
動物数	**雄 5**	**雌 5**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 4#**	**雌 5**
血液学的検査/Week 4[(a)]								
網状赤血球数（10^9/L）	61	51	4.9	5.9	4.9	21.6	-52.5	-51.0*
血液生化学検査/Week 4[(a)]								
AST（IU/L）	33	35	18.2	-2.9	118.2***	91.4***	279***	211***
ALT（IU/L）	38	40	5.3	-7.5	1624***	740***	1592***	1635***
ALP（IU/L）	117	123	7.7	-14.6	285***	181***	392***	372***
LDHIL（IU/L）	69	44	34.8	18.2	2.9	63.6**	50.7	47.7*
ビリルビン	1.7	1.4	-17.6	-14.3	5.9	21.4	76.5**	121**
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 2#**	**雌 3**
臓器重量（絶対重量）[(a)]								
肝臓	393.71 g	326.94 g	-0.5	-1.1	-3.5	2.7	12.8	14.0
胸腺	16.82 g	15.26 g	-17.7	-13.6	-33.8	-35.6	-47.8	-51.1
臓器重量（体重に対する%）[(a)]								
肝臓	3.247 g	3.186 g	-0.7	3.3	4.8	8.0	23.0**	31.1**
胸腺	0.139 g	0.149 g	-16.5	-11.4	-29.5	-33.6	-43.9	-45.0

(a) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。#カテーテルによる投与が効果的に行われなかったため、Day 10 に動物 13M を早期屠殺した。–=特筆すべき所見なし。Fmax 検定後の ANOVA 検定：*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1543

1 日量（mg/kg/日）	0（対照）		30		100		150/300/200	
動物数	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**
肉眼病理検査								
肝臓暗色化	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	1/3	2/3	2/3
肝臓リンパ節暗色化	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3
病理組織学的検査								
肝臓：								
小葉中心肝細胞アポトーシス（軽微～中等度）	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	2/3	2/3	3/3
小葉中心の色素沈着（軽微～中等度）	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3	3/3	3/3
炎症細胞の浸潤（軽微）	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	1/3	1/3
肝細胞肥大（軽微～中等度）	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	1/3	3/3	3/3
線維症（架橋状）（軽微）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3
肝臓リンパ節：								
色素沈着（軽度～中等度）	NA	NA	NA	NA	NA	1/2	2/2	3/3
組織球増殖症（軽度～中等度）	NA	NA	NA	NA	NA	1/2	2/2	0/3
胆嚢：								
内腔の結石（軽微～著明）	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	2/3	3/3	3/3
胸腺：								
萎縮（軽微～中等度）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3	3/3
副腎：								
皮質の肥大（軽度）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3

早期死亡例を剖検及び組織学的検査データに含めた。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1543

1 日量（mg/kg/日）	0（対照）		30		100		150/300/200	
投与後評価								
動物数	**雄 2**	**雌 2**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 2**	**雌 2**
体重[a]	12.5 kg	9.9 kg	NA	NA	NA	NA	-6.4	1.0
摂餌量[a]	400 g	394 g	NA	NA	NA	NA	0	-5.6
血液学的検査	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
血液生化学検査[a]								
ALT（IU/L）	45	66	NA	NA	NA	NA	813	382
ALP（IU/L）	132	133	NA	NA	NA	NA	167	150
ビリルビン（IU/L）	1.5	1.4	NA	NA	NA	NA	53.3	33.3
臓器重量（絶対重量）[a]								
胸腺	13.35 g	10.82 g	NA	NA	NA	NA	-46.7	-51.1
肉眼病理検査								
肝臓暗色化	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	2/2	2/2
肝臓リンパ節暗色化	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	2/2	1/2
病理組織学的検査								
肝臓：								
小葉中心肝細胞アポトーシス（軽微）	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	2/2	1/2
小葉中心の色素沈着（軽微～著明）	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	2/2	2/2
炎症細胞の浸潤	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	2/2	1/2
肝細胞肥大（軽度）	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	0/2	1/2
線維症（架橋状）	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	1/2	0/2
肝臓リンパ節：								
色素沈着（軽度～中等度）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/2	1/2
組織球増殖症（軽度）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/2	1/2
胆嚢：								
内腔の結石（軽微～軽度）	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	2/2	1/2
胸腺：								
萎縮（軽微）	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	1/2	1/2
副腎：								
皮質の肥大（軽微）	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	1/2	0/2

(a) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。-：特筆すべき所見なし、NA=該当なし。

7-9. 反復投与毒性試験：ピボタル試験（試験番号 PSM1101）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：カニクイザルを用いた 4 週間（強制）経口投与毒性試験		**試験番号** PSM1101
動物種/系統：カニクイザル	**投与期間：**4 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.2
開始齢：28～33 ヵ月（投与開始時）	**投与後の期間：**なし	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2003 年 7 月 24 日	**投与方法：**強制経口	
溶媒/処方：1%（w/v）メチルセルロース水溶液		
特記事項：1 日量を 2 回に等分して 10 時間間隔で投与		
無毒性量：900 mg/kg/日		

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**300**		**600**		**900**	
動物数：	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**
トキシコキネティクス（未変化体）：								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL）[a]								
Day 1	ND	ND	148		296		445	
Week 4	ND	ND	238		728		1518	
C_{max}（µg/mL）[a]								
Day 1	ND	ND	22.1		38.2		89.7	
Week 4	ND	ND	58.5		107		161	
トキシコキネティクス（代謝産物）：[b]								
ucb 42145								
Day 1	ND	ND	0.08		0.07		0.07	
Week 4	ND	ND	0.07		0.07		0.07	
ucb-100406-1								
Day 1	ND	ND	5.4		4.7		2.4	
Week 4	ND	ND	3.1		1.7		0.9	
ucb-107092-1								
Day 1	ND	ND	0.12		0.10		0.06	
Week 4	ND	ND	0.09		0.04		0.02	
ucb-102993-1								
Day 1	ND	ND	0.06		0.06		0.04	
Week 4	ND	ND	0.14		0.18		0.15	

(a) 雌雄合算値、n=雄 3+雌 3。(b) $AUC_{(0\text{-}24h)}$ 代謝産物 / $AUC_{(0\text{-}24h)}$ ブリーバラセタム。雌雄合算値、n=雄 3+雌 3。ND=実施せず。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1101

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**300**		**600**		**900**	
動物数	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**	**雄 3**	**雌 3**
特筆すべき所見								
死亡又は切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重及び摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態の変化：								
嘔吐	-	-	+	+	+	+	++	++
眼底検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的及び血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床化学検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量：								
肝臓（%）[(c)]	53.05 g	60.51 g	+23.8	+9.7	+44.3	+25.8	+54.4	+20.16
肉眼病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
肝代謝酵素分析[(d)]								
チトクローム P450	1	1	1.2	1.1	2.4	1.9	1.9	1.4
エトキシレゾルフィン-O-デアルキラーゼ（CYP1A）	1	1	1.1	0.9	1.1	0.8	0.8	0.5
テストステロン 6β-ヒドロキシラーゼ（CYP3A）	1	1	1.0	1.3	1.6	2.0	1.9	2.0
テストステロン 16β-ヒドロキシラーゼ（CYP3B）	1	1	1.2	1.4	1.9	2.3	2.2	2.0
ラウリル酸 12-ヒドロキシラーゼ（CYP4A）	1	1	1.1	1.8	1.5	1.4	1.6	0.8

(c) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。(d)すべての値は肝臓全体に基づき、対照群の対応する値に対する相対値である（対照群の値=1 とする）。–特筆すべき所見なし。+ 一過性かつ散発的（投与開始後数日間のみ）、群内の少数例。++ 一過性かつ散発的（投与期間前半のみ）、群内の動物のほとんど。

7-10. 反復投与毒性試験：ピボタル試験（試験番号 PSM1140）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：カニクイザルを用いた 39 週間 1 日 2 回 （強制）経口投与毒性試験		**試験番号** PSM1140
動物種/系統：カニクイザル	**投与期間：**39 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.2
開始齢：28～35 ヵ月（投与開始時）	**投与後の期間：**なし	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2004 年 1 月 13 日	**投与方法：**（強制）経口	
溶媒/処方：1% w/v メチルセルロース（400 cps）の注射用無菌水溶液		
特記事項：1 日量を 2 回に等分して 10 時間間隔で投与		
無毒性量：900 mg/kg/日		

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**300**		**600**		**900**	
動物数	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 5**[(a)]
トキシコキネティクス W13								
ブリーバラセタム AUC(0-24h)（µg·h/mL）	ND	ND	289	250	965	965	1947	1297*
ブリーバラセタム C_{max}（µg/mL）	ND	ND	59.1	54.0	124	116	185	143*
ucb 42105 AUC(0-24h)	ND	ND	20.2	19.2	78.5	64.8	127	80.7*
ucb-100406-1 AUC(0-24h)	ND	ND	617	634	1043	1041	1123	1191*
ucb-107092-1 AUC(0-24h)	ND	ND	20.0	20.1	35.9	33.2	41.4	33.0*
ucb-102993-1 AUC(0-24h)	ND	ND	46.5	40.2	202	233	366	310*
トキシコキネティクス W39								
ブリーバラセタム AUC(0-24h)（µg·h/mL）	ND	ND	254	281	1181	1084	2662	1730*
ブリーバラセタム C_{max}（µg/mL）	ND	ND	58.0	62.3	147	119	248	172*
ucb 42105 AUC(0-24h)	ND	ND	19.3	20.5	83.8	67.0	177	98.0*
ucb-100406-1 AUC(0-24h)	ND	ND	588	635	1005	997	1215	1197*
ucb-107092-1 AUC(0-24h)	ND	ND	19.5	20.8	35.4	28.3	40.9	31.0*
ucb-102993-1 AUC(0-24h)	ND	ND	45.0	42.6	232	224	399	315*

(a) 第 4 群の雌 1 例（No. 2680）が肺への誤投与により死亡した後、1 例（雌 No. 2683）が試験に追加された。この追加された雌の投与開始日は、他の動物の投与開始から 5 週間後であった。* n=2、ND=測定せず。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1140

1 日量（mg/kg/日）	0（対照）		300		600		900	
動物数	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 5**[a]
特筆すべき所見								
死亡又は切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	2[b]
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
投与開始 1 週間後までの一般状態の変化：								
嘔吐及び流涎過多	-	-	-	-	++	++	+++	+++
軽度中枢神経系作用[c]	-	-	-	-	++	++	++	++
投与開始 1 週間後以降の一般状態の変化：								
流涎過多	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++
嘔吐及び軽度中枢神経系作用	-	-	-	-	+	+	+	+
眼底検査	-	-	-	-	-	-	-	-
循環器系パラメータ	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査[d]								
赤血球パラメータの軽度低下[f]								
RBC（M/mm^3）	7.23	7.02	-	-	-10%	-13%	-17%**	-16%[e]
Hb（g/dL）	149	137	-	-	-9%*	-7%	-13%**	-10%[e]
PCV（%）	47.6	44.8	-	-	-7%	-10%	-12%**	-11%[e]

(a) 第 4 群の雌 1 例（No. 2680）が肺への誤投与により死亡した後、1 例（雌の No. 2683）が試験に追加された。この追加された雌の投与開始日は、他の動物の投与開始から 5 週後であった。(b) Day 29 に雌の No. 2680 及び Day 77 に雌の No. 2682 において、肺への誤投与が 2 件発生した。肺の病理組織学的所見は、強制経口投与の失敗と一致していた。(c) 主に不器用な動き、活動性の低下、平衡感覚の喪失。(d) 投与期間終了時。(e) Week 39 に残っていた雌 2 例のデータ。統計解析なし。(f) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。-=特筆すべき所見なし、+ 軽度、++ 中等度、+++ 著明、ANOVA 及び Dunnett 検定：* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1140

1 日量（mg/kg/日）	0（対照）		300		600		900	
動物数	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 5**
血液生化学検査[d] [g]								
ALT（IU/L）	34	28	-	-	+59%	+21%	+79%*	+11%
GLDH（IU/L）	13	10	-	-	+69%	+60%	2 倍	-[e]
トリグリセリド（mmol/L）	0.68	0.62	-	-	2 倍*	2 倍	3 倍*	3 倍
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量[g]								
肝臓（体重に対する%）	2.15	2.37	-	-	+24%	+10%	+31%*	+23%
投与期間終了時の肉眼病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査：終了時								
検査した動物数	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**3**
肝臓：								
びまん性肝細胞肥大（軽微～軽度）	0	0	0	0	0	0	2	1
小葉中心の褐色色素（リポフスチン）（軽微）	0	0	0	0	0	0	2	0

(d) 投与期間終了時。(e) Week 39 に残っていた雌 2 例のデータ。統計解析なし。(g) 群の平均（対照群）又は対照群との差（%）/倍率（用量群）を示す。-=特筆すべき所見なし。ANOVA 及び Dunnett 検定：* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。

8. 遺伝毒性試験：*In vitro*

8-1. 遺伝毒性試験：*In vitro*（試験番号 TA0594 及び Amendment 1）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34713 及びブリーバラセタム：*Salmonella typhimurium* TA100、TA1537 及び TA98 株を用いた変異原性試験		**試験番号** TA0594 及び Amendment 1
試験した誘導能：細菌の復帰突然変異	**独立試験数：**1	**CTD の参照先：**4.2.3.3.1
菌株：*S. typhimurium* TA98、TA100 及び TA1537	**同型培養数：**2	**GLP 適合性：**非適合
代謝活性化系：Aroclor 1254 で処理したラット肝 S9	**培養当たりの分析細胞数：**報告なし	
溶媒：滅菌超純水	**陽性対照用：** **S9 なし：**メタンスルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、9-アミノアクリジン **S9 あり：**2-アミノアントラセン	
処理：S9 非存在下及び存在下、プレインキュベーション法		**実験開始日：**1999 年 7 月 30 日
細胞毒性作用：なし		
遺伝毒性作用：なし		

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 (μg/プレート)	TA98 (1 プレート当たりの復帰突然変異コロニー平均数)	TA100 (1 プレート当たりの復帰突然変異コロニー平均数)	TA1537 (1 プレート当たりの復帰突然変異コロニー平均数)
活性化なし	ブリーバラセタム	0	15	109	6
		17	16	122	5
		50	12	136	8
		167	13	153	4
		500	14	146	9
		1667	16	94	12
		5000	17	106	8
	陽性対照	MMS（200）	-	467	-
		2NF（1）	517	-	-
		9AA（80）	-	-	1956

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0594 + Amendment 1

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 (μg/プレート)	TA98 (1 プレート当たりの復帰突然変異コロニー平均数)	TA100 (1 プレート当たりの復帰突然変異コロニー平均数)	TA1537 (1 プレート当たりの復帰突然変異コロニー平均数)
活性化あり	ブリーバラセタム	0	24	84	16
		17	17	76	18
		50	22	89	15
		167	19	100	15
		500	24	114	19
		1667	18	101	11
		5000	20	102	16
	陽性対照	2AAN（0.5）	216	381	-
		2AAN（2）	-	-	181

MMS=メタンスルホン酸メチル、2NF=2-ニトロフルオレン、9AA=9-アミノアクリジン、2AAN=2-アミノアントラセン。
本試験では、*Salmonella typhimurium* の TA100、TA1537、TA98 株を用いて ucb 34713 の変異原性も試験した。ucb 34713 はブリーバラセタムのジアステレオマーである。ラット肝 S9 mix の存在下又は非存在下で、濃度 5000 μg/プレートまでの ucb 34713 は、3 種類の菌株のいずれにおいても変異原性を示さないと結論付けられた。

8-2.　遺伝毒性試験：*In vitro*（試験番号 TA0663）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98 及び TA100 株、並びに *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用いた変異原性試験		**試験番号** TA0663
試験した誘導能：細菌の復帰突然変異	**独立試験数：**2	**CTD の参照先：**4.2.3.3.1
菌株：*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 *E. coli* WP2 *uvrA*	**同型培養数：**3	**GLP 適合性：**適合
代謝活性化系：Aroclor で処理したラット肝 S9	**培養当たりの分析細胞数：**-	
溶媒：DMSO	**被験物質用：**DMSO	
陽性対照用：アジ化ナトリウム（NaN_3）及びメタンスルホン酸メチル（MMS）：水、2-アミノアントラセン（2AAN）、N-メチル- N-ニトロ- N -ニトロソグアニジン（ENNG）、9-アミノアクリジン（9AA）、2-ニトロフルオレン（2NF）：DMSO		
処理：S9 代謝活性化系存在下及び非存在下でのプレインキュベーション法		**処理日：**2000 年 10/11 月
細胞毒性作用：なし		
遺伝毒性作用：なし		

S. typhimurium の 3 株（TA98、TA100、TA1537）を用いた化合物の別ロットの予備的エームス試験［TA0594 + Amendment 1］でも同様な結果が得られた。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0663

試験 No. 1							
代謝活性化	**被験物質**	**濃度 µg/プレート**	**復帰突然変異体コロニー（平均値 ± SD）**				
			TA 100	**TA 1535**	**WP2 *uvrA***	**TA 98**	**TA 1537**
活性化なし	DMSO（溶媒対照）	100 µL	104 ± 15	C	17 ± 7	15 ± 5	7 ± 4
	ブリーバラセタム	156.25	99 ± 7	C	8 ± 1	15 ± 5	8 ± 3
		312.5	99 ± 10	C	5 ± 5	14 ± 1	7 ± 2
		625	111 ± 13	C	7 ± 2	15 ± 4	7 ± 3
		1250	117 ± 4	C	7 ± 3	18 ± 4	6 ± 2
		2500	98 ± 4	C	6 ± 3	12 ± 2	8 ± 1
		5000	117 ± 7	C	4 ± 1	18 ± 3	7 ± 3
	MMS（陽性対照）	200	413 ± 20				
	ENNG（陽性対照）	2‡		C			
	ENNG（陽性対照）	2			400 ± 26		
	2NF（陽性対照）	1				471 ± 28	
	9AA（陽性対照）	80					2758 ± 276
活性化あり	DMSO（溶媒対照）	100 µL	108 ± 18	C	7 ± 3	28 ± 2	14 ± 3
	ブリーバラセタム	156.25	105 ± 8	C	8 ± 2	26 ± 2	12 ± 3
		312.5	101 ± 5	C	6 ± 3	25 ± 4	10 ± 4
		625	113 ± 9	C	11 ± 5	23 ± 3	15 ± 4
		1250	131 ± 24	C	9 ± 4	32 ± 6	15 ± 3
		2500	112 ± 22	C	10 ± 2	26 ± 2	14 ± 4
		5000	130 ± 14	C	8 ± 4	21 ± 2	12 ± 5
	2AAN（陽性対照）	0.5	591 ± 46			417 ± 13	
		2		C			213 ± 21
		20			585 ± 84		

C=汚染。‡誤った濃度での暴露。本セクションは、再実施した。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0663

試験 No.2							
代謝活性化	**被験物質**	**濃度 µg/プレート**	**復帰突然変異体コロニー（平均値 ± SD）**				
			TA 100	**TA 1535**	**WP2 *uvrA***	**TA 98**	**TA 1537**
活性化なし	DMSO（溶媒対照）	100 µL	-	-	5 ± 2	20 ± 9	13 ± 4
	ブリーバラセタム	156.25	-	-	8 ± 4	20 ± 2	14 ± 6
		312.5	-	-	7 ± 2	17 ± 5	13 ± 0
		625	-	-	8 ± 1	18 ± 3	10 ± 3
		1250	-	-	8 ± 1	15 ± 5	9 ± 6
		2500	-	-	7 ± 2	18 ± 1	10 ± 6
		5000	-	-	12 ± 3	22 ± 3	5 ± 4
	MMS（陽性対照）	200	-				
	ENNG（陽性対照）	2‡		-			
	ENNG（陽性対照）	2			241 ± 34		
	2NF（陽性対照）	1				259 ± 8	
	9AA（陽性対照）	80					1185 ± 244
活性化あり	DMSO（溶媒対照）	100 µL	120 ± 12	20 ± 2	12 ± 3	20 ± 5	26 ± 6
	ブリーバラセタム	156.25	115 ± 14	19 ± 3	13 ± 2	25 ± 2	14 ± 5
		312.5	126 ± 9	17 ± 6	11 ± 1	26 ± 4	12 ± 2
		625	119 ± 16	26 ± 3	17 ± 5	26 ± 4	18 ± 4
		1250	111 ± 21	17 ± 7	11 ± 7	20 ± 4	16 ± 7
		2500	111 ± 12	15 ± 2	13 ± 4	19 ± 2	18 ± 12
		5000	108 ± 7	18 ± 5	6 ± 1	25 ± 7	10 ± 3
	2AAN（陽性対照）	0.5	463 ± 62			263 ± 9	
		2		202 ± 6			143 ± 11
		20			626 ± 68		

‡誤った濃度での暴露。本セクションは、再実施した。-=TA1535 及び TA100（S9 mix なし）では、Vogel Bonner プレートでの復帰突然変異体数が異常であり（目視評価）、問題があったため、プレートのコロニー計数を行わなかった。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0663

試験 No.1 の再試験‡			
代謝活性化	**被験物質**	**濃度 μg/プレート**	**TA 1535 復帰突然変異体コロニー（平均値 ± SD）**
活性化なし	DMSO（溶媒対照）	100 μL	11 ± 3
	ブリーバラセタム	156.25	11 ± 2
		312.5	12 ± 3
		625	12 ± 1
		1250	16 ± 4
		2500	14 ± 0
		5000	12 ± 6
	ENNG（陽性対照）	5	39 ± 3
活性化あり	DMSO（溶媒対照）	100	8 ± 6
	ブリーバラセタム	156.25	13 ± 3
		312.5	9 ± 2
		625	9 ± 3
		1250	8 ± 3
		2500	11 ± 2
		5000	12 ± 1
	2AAN（陽性対照）	2	156 ± 1

‡試験 No.1 で汚染が認められたため、この菌株を再試験した。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0663

試験 No.2 の再試験‡				
代謝活性化	**被験物質**	**濃度 μg/プレート**	**TA 100 復帰突然変異体コロニー（平均値 ± SD）**	**TA 1535 復帰突然変異体コロニー（平均値 ± SD）**
活性化なし	DMSO（溶媒対照）	100 μL	78 ± 22	10 ± 5
	ブリーバラセタム	156.25	128 ± 5	9 ± 1
		312.5	117 ± 8	14 ± 4
		625	115 ± 9	13 ± 1
		1250	106 ± 16	15 ± 2
		2500	120 ± 8	14 ± 1
		5000	120 ± 6	16 ± 4
	MMS（陽性対照）	200	502 ± 9	
	ENNG（陽性対照）	5		80 ± 13
	NaN3（陽性対照）*	1		314 ± 12

‡試験 No.2 の Vogel Bonner プレートでの復帰突然変異体数が異常であり（目視評価）、問題があったため、TA100 及び TA1535 を代謝活性化系非存在下で再試験した。*ENNG で異常に低い値が認められたため、NaN3 を追加した。

8-3. 遺伝毒性試験：*In vitro*（試験番号 TA0662）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：マウスリンパ腫細胞突然変異試験		**試験番号** TA0662
試験した誘導能：培養マウスリンパ腫細胞の突然変異	**独立試験数：**5	**CTD の参照先：**4.2.3.3.1
菌株：L5178Y 細胞、3.7.2.C 株	**同型培養数：**2（溶媒対照では 4）	**GLP 適合性：**適合
代謝活性化系：Aroclor で処理したラット肝 S9	**培養当たりの分析細胞数：**非選択条件=96 ウェルプレート（2 枚）に細胞 1.6 個/ウェルを播種 選択条件＝96 ウェルプレート（2 枚）に細胞 2000 個/ウェルを播種	
溶媒：被験物質用：細胞培養培地（**R_0P**）	**陽性対照用：**メタンスルホン酸エチル（EMS）及び 3-メチルコラントレン（3MC）：DMSO、メタンスルホン酸メチル（MMS）：水	
処理： a) 代謝活性化系非存在下で 4 時間曝露 b) 代謝活性化系存在下で 4 時間曝露 c) 代謝活性化系非存在下で 24 時間連続曝露 d) 代謝活性化系存在下で 4 時間曝露 e) 代謝活性化系非存在下で 4 時間曝露		**処理日：**2000 年 10/12 月
細胞毒性作用： a) 4800 µg/mL で相対総増殖率が 11%まで低下 b) 4200 µg/mL で相対総増殖率が 15%まで低下 c) 1900 µg/mL で相対総増殖率が 11%まで低下 d) 4200 µg/mL で相対総増殖率が 15%まで低下 e) 4200 µg/mL で相対総増殖率が 10%まで低下		
遺伝毒性作用： a) 不確定：単一濃度（4800 µg/mL）で変異体頻度がわずかに増加し、線形傾向検定では有意性が認められず。 b) 変異原性なし：試験したいずれの濃度でも変異体頻度の有意な増加なし。 c) 変異原性なし：試験したいずれの濃度でも変異体頻度の有意な増加なし。 d) 変異原性なし：単一濃度（3600 µg/mL）で変異体頻度がわずかに増加し、線形傾向検定では有意性が認められず。 e) 弱陽性反応：最高濃度（4200 µg/mL）でのみ変異体頻度が大幅に増加し、線形傾向検定では有意性が認められた。		

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0662

a) 代謝活性化系非存在下で 4 時間曝露

				Day 2			
代謝活性化	**被験物質**	**濃度又は用量（μg/mL）**	**Day 0 相対生存率（%）**	**相対総増殖率（%）**	**突然変異体頻度（×10^{-6}）**	**大コロニーに対する小コロニーの比率**	**統計的比較**
活性化なし（4 時間）	溶媒（R_0P）	（4 mL 添加）	100	100	43	0.43	-
	EMS（陽性対照）	250	79	48	454	0.38	*
	MMS（陽性対照）	15	62	12	747	1.27	*
	ブリーバラセタム	600	84	NPS	NPS	-	-
		1200	88	NPS	NPS	-	-
		1800	57	NPS	NPS	-	-
		2400	63	63	66	0.33	-
		3000	40	36	60	0.46	-
		3600	33	30	38	0.38	-
		4200	29	19	65	0.33	-
		4800	17	11	80	0.56	*

* 溶媒対照との比較で対数変異体頻度に有意差あり、P<0.05（Dunnett 検定）。用量依存傾向検定：非有意（P=0.14）。NPS=播種せず-余分であるため。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0662

b) 代謝活性化系存在下で 4 時間曝露

				Day 2			
代謝活性化	**被験物質**	**濃度又は用量（μg/mL）**	**Day 0 相対生存率（%）**	**相対総増殖率（%）**	**突然変異体頻度（×10^{-6}）**	**大コロニーに対する小コロニーの比率**	**統計的比較**
活性化あり（4 時間）	溶媒（R_0P）	（4mL 添加）	100	100	45	1.10	-
	3-MC（陽性対照）	2.5	66	49	645	0.76	*
	ブリーバラセタム	600	99	NPS	NPS	-	-
		1200	90	NPS	NPS	-	-
		1800	83	79	52	0.37	-
		2400	61	57	47	0.45	-
		3000	47	31	59	0.69	-
		3600	38	21	51	1.00	-
		4200	19	15	64	0.51	-
		4800	7	NPT	NPT	-	-

* 溶媒対照との比較で対数変異体頻度に有意差あり、P<0.05（Dunnett 検定）。用量依存傾向検定：非有意（P=0.29）。NPS=播種せず-余分であるため。NPT=播種せず-毒性のため。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0662

c)　代謝活性化系非存在下で 24 時間連続曝露

				Day 3			
代謝活性化	**被験物質**	**濃度又は用量（μg/mL）**	**Day 1 相対生存率（%）**	**相対総増殖率（%）**	**突然変異体頻度（×10^{-6}）**	**大コロニーに対する小コロニーの比率**	**統計的比較**
活性化なし（24 時間）	溶媒（R_0P）	（8mL 添加）	100	100	66	1.01	-
	EMS（陽性対照）	150	56	21	1681	0.45	*
	MMS（陽性対照）	5	43	17	1065	2.04	*
	ブリーバラセタム	300	72	NPS	NPS	-	-
		700	51	NPS	NPS	-	-
		1100	36	33	83	0.33	-
		1500	24	17	83	0.43	-
		1900	18	11	71	0.62	-
		2300	14	8‡	（138）	（0.97）	解析に組み入れず
		2700	10	5‡	（155）	（0.48）	解析に組み入れず
		3100	4	NPT	NPT	-	-

* 溶媒対照との比較で対数変異体頻度に有意差あり、P<0.05（Dunnett 検定）。‡許容下限値 10%を下回る相対総増殖率。変異体頻度データは参考までに示したが、統計解析からは除外した。用量依存傾向検定：非有意（P=0.49）。NPS=播種せず-余分であるため、NPT=播種せず-毒性のため。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0662

d) 代謝活性化系存在下で 4 時間曝露

				Day 2			
代謝活性化	**被験物質**	**濃度又は用量（μg/mL）**	**Day 0 相対生存率（%）**	**相対総増殖率（%）**	**突然変異体頻度（×10^{-6}）**	**大コロニーに対する小コロニーの比率**	**統計的比較**
活性化あり（4 時間）	溶媒（R_0P）	（4mL 添加）	100	100	47	0.69	-
	3-MC（陽性対照）	2.5	79	37	903	1.20	*
	ブリーバラセタム	1200	63	NPS	NPS	-	-
		1800	55	46	51	1.15	-
		2400	48	35	70	0.68	-
		3000	34	30	58	0.82	-
		3600	32	24	84	0.97	*
		4200	15	15	53	0.78	-
		4800	4	NPT	NPT	-	-

* 溶媒対照との比較で対数変異体頻度に有意差あり、P<0.05（Dunnett 検定）。用量依存傾向検定：非有意（P=0.21）。NPS=播種せず-余分であるため、NPT=播種せず-毒性のため。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0662

e)　代謝活性化系非存在下で 4 時間曝露

				Day 2			
代謝活性化	**被験物質**	**濃度又は用量（μg/mL）**	**Day 0 相対生存率（%）**	**相対総増殖率（%）**	**突然変異体頻度（×10^{-6}）**	**大コロニーに対する小コロニーの比率**	**統計的比較**
活性化なし（4 時間）	溶媒（R_0P）	（4mL 添加）	100	100	79	2.71	-
	EMS（陽性対照）	250	77	83	604	0.63	*
	MMS（陽性対照）	15	62	35	920	4.12	*
	ブリーバラセタム	2400	64	53	130	1.68	*
		3000	46	36	161	3.71	*
		3600	39	27	144	2.15	*
		4200	20	10	342	2.41	*
		4800	NPT	-	NPT	-	-

* 溶媒対照との比較で対数変異体頻度に有意差あり、P<0.05（Dunnett 検定）。用量依存傾向検定：有意（P<0.001）。NPT=播種せず-毒性のため。

8-4.　遺伝毒性試験：*In vitro*（**試験番号** TA0786）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：培養チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験		**試験番号** TA0786
試験した誘導能：染色体異常	**独立試験数：**4	**CTD の参照先：**4.2.3.3.1
細胞株：チャイニーズハムスター卵巣細胞	**同型培養数：**2	**GLP 適合性：**適合
代謝活性化系：Aroclor で処理したラット肝 S9	**培養当たりの分析細胞数：**100	
溶媒：被験物質用：Ham's F-10 培地	**陽性対照用：**Ham's F-10 培地	**処理日：**2001 年 5/7 月

処理：
a) +S9、処理 6 時間、回収時点 24 時間（1250、2000、**2500**、**3000**、**3500** 及び 4000 µg/mL）（太字濃度で染色体異常を評価）
b) -S9、処理 6 時間、回収時点 24 時間（3500、**3700**、**3900**、**4100**、4300 及び 4500 µg/mL）（太字濃度で染色体異常を評価）
c) -S9、処理 22 時間、回収時点 24 時間（313、**625**、1250、2000、**2500** 及び **3000** µg/mL）（太字濃度で染色体異常を評価）
d) +S9、処理 6 時間、回収時点 24 時間（1774、1996、2218、**2440**、**2661**、**2883** 及び 3105 µg/mL）（太字濃度で染色体異常を評価）

細胞毒性作用：
a) 3000 µg/mL 以上で細胞毒性が認められた
b) 4100 µg/mL 以上で細胞毒性が認められた
c) 3000 µg/mL で細胞毒性が認められた
d) 2883 µg/mL 以上で細胞毒性が認められた

遺伝毒性作用：
a) +S9、処理 6 時間、回収時点 24 時間：3000 µg/mL 以上の細胞毒性濃度でのみ低レベルの構造異常（細胞数 59%～38%）
b) -S9、処理 6 時間、回収時点 24 時間：単一の培養でのみ、最高濃度（4100 µg/mL）でのみ細胞当たりの損傷数の増加（細胞数 44%）
c) -S9、処理 22 時間、回収時点 24 時間：陰性
d) +S9、処理 6 時間、回収時点 24 時間：陰性

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0786

a) +S9、処理 6 時間、回収時点 24 時間

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	デコード後の培養番号	評価細胞数	構造異常数										異常頻度		異常細胞頻度				数的異常	細胞数指数
					染色分体			染色体			複合体			多重異常	その他	損傷/細胞		ギャップ含む		ギャップ含まず		AE 細胞（%）	
					G	B	F	G	B	F	E	D	R				判定	%	判定	%	判定		
活性化あり 処理 6 時間 回収時点 24 時間	溶媒	-	31	100	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	-	3	-	0	-	0	0.97
			32	100	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	-	1	-	0	-	0	1.03
	ブリーバラセタム	2500	37	100	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	-	4	-	0	-	0	0.97
			38	100	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	-	4	-	0	-	0	0.86
		3000	39	100	6	4	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0.13	+	10	+	5	+	0	0.54
			40	100	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	-	4	-	0	-	0	0.59
		3500	41	100	7	4	0	0	0	0	5	0	0	1	0	0.31	+	11	+	8	+	0	0.41
			42	100	1	1	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0.09	+	5	-	4	+-	0	0.38
	シクロホスファミド	30	46	100	11	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0.18	+	15	+	5	+	1	-
		40	47	100	9	3	2	0	0	0	15	0	0	0	0	0.44	+	22	+	16	+	0	-

培養 31：PP1 個-損傷なし、PP1 個-染色分体ギャップ。培養 32：PP1 個-損傷なし、ER1 個-損傷なし。培養 37：PP2 個-損傷なし、ER1 個-損傷なし。培養 38：PP3 個-損傷なし、ER1 個-損傷なし。培養 39：PP1 個-損傷なし。培養 40：ER1 個-損傷なし。培養 41：PP2 個-損傷なし、PP1 個-染色分体切断。培養 42：ER2 個-損傷なし。培養 46：PP1 個-交換、PP1 個-交換及び染色分体切断。培養 47：PP1 個-交換 2 ヵ所。G=ギャップ、B=切断、F=断片、AE=異数性、ER=核内倍加体、PP=倍数体、E=交換、D=二動原体、R=環状染色体。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0786

b) -S9、処理 6 時間、回収時点 24 時間

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	デコード後の培養番号	評価細胞数	構造異常数										異常頻度		異常細胞頻度				数的異常	細胞数指数
					染色分体			染色体			複合体			複数	その他	損傷/細胞		ギャップ含む		ギャップ含まず		AE 細胞（%）	
					G	B	F	G	B	F	E	D	R				判定	%	判定	%	判定		
活性化なし 処理 6 時間 回収時点 24 時間	溶媒	-	49	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	0.98
			50	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	1.02
	ブリーバラセタム	3700	53	100	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	-	1	-	0	-	0	0.76
			54	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	0.69
		3900	55	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	0.53
			56	100	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.02	-	1	-	1	-	0	0.50
		4100	57	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	0.36
			58	100	0	4	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0.10	+	3	-	3	+-	0	0.44
	メタンスルホン酸メチル	20	64	100	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	-	3	-	1	-	0	-
		30	65	100	0	7	4	1	0	0	2	0	0	0	0	0.16	+	12	+	11	+	1	-

培養 49：PP1 個-損傷なし。培養 53：ER1 個-損傷なし。培養 56：PP1 個-損傷なし。その他の培養：PP 及び ER なし。G=ギャップ、B=切断、F=断片、AE=異数性、ER=核内倍加体。PP=倍数体。E=交換、D=二動原体、R=環状染色体。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0786

c)　-S9、処理 22 時間、回収時点 24 時間

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	デコード後の培養番号	評価細胞数	構造異常数										異常頻度		異常細胞頻度				数的異常	細胞数指数
					染色分体			染色体			複合体			複数	その他	損傷/細胞		ギャップ含む		ギャップ含まず		AE 細胞（%）	
					G	B	F	G	B	F	E	D	R				判定	%	判定	%	判定		
活性化なし 処理 22 時間 回収時点 24 時間	溶媒	-	67	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	0.99
			68	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	1.01
	ブリーバラセタム	625	71	100	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	-	2	-	0	-	0	0.63
			72	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	0.66
		2500	77	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	0.51
			78	100	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	-	1	-	0	-	1	0.55
		3000	79	100	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	-	2	-	1	-	0	0.42
			80	100	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	-	1	-	0	-	0	0.41
	メタンスルホン酸メチル	30	83	100	6	20	4	0	0	0	8	0	0	0	0	0.46	+	26	+	23	+	0	-
		40	84	50r	0	25	5	0	0	1	17	0	0	0	0	1.30	+	50	+	50	+	0	-

培養 71：PP1 個-損傷なし。その他の培養：PP 及び ER なし。G=ギャップ、B=切断、F=断片、AE=異数性、ER=核内倍加体、PP=倍数体、E=交換、D=二動原体、R=環状染色体。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 TA0786

d)　+S9、処理 6 時間、回収時点 24 時間

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	デコード後の培養番号	評価細胞数	構造異常数										異常頻度		異常細胞頻度				数的異常	細胞数指数
					染色分体			染色体			複合体			複数	その他	損傷/細胞		ギャップ含む		ギャップ含まず		AE 細胞（%）	
					G	B	F	G	B	F	E	D	R				判定	%	判定	%	判定		
活性化あり 処理 6 時間 回収時点 24 時間	Ham's F-10 培地（無血清）	-	85	100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	-	1	-	1	-	0	0.97
			86	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	1.03
	ブリーバラセタム	2440	93	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	0.84
			94	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	0.80
		2661	95	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	0.63
			96	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	-	0	-	0	-	0	0.67
		2883	97	100	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.03	-	2	-	1	-	0	0.69
			98	100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	-	1	-	1	-	1	0.67
	シクロホスファミド	20	101	100	1	7	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0.15	+	12	+	11	+	1	-
		30	102	50r	1	13	2	0	0	1	14	0	0	0	0	0.90	+	42	+	42	+	2	-

培養 86：PP1 個-損傷なし。培養 93：ER1 個-損傷なし。培養 94：ER2 個-損傷なし。培養 95：PP1 個-損傷なし、ER1 個-損傷なし。培養 96：PP1 個-損傷なし。培養 97：ER1 個-損傷なし。その他の培養：PP 及び ER なし。G=ギャップ、B=切断、F=断片、AE=異数性、ER=核内倍加体、PP=倍数体、E=交換、D=二動原体、R=環状染色体。

9.　遺伝毒性試験：*In vivo*

9-1.　遺伝毒性試験：*In vitro*（試験番号 TA0749）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：Wistar ラットの骨髄赤血球を用いた経口投与小核誘導試験		**試験番号** TA0749
試験した誘導能：小核	**投与計画**：0、6、24、30 時間[a]	**CTD の参照先：**4.2.3.3.2
動物種/系統：Wistar (HsdOla:WI)ラット	**試料採取時点**：初回投与の 48 時間後	**GLP 適合性：**適合
週齢：6～7 週（投与時）	**投与方法：**強制経口	
1 例当たりの評価細胞数：1 例当たり約 2000 個	**溶媒/処方：**1%メチルセルロース水溶液	**処理日**：2001 年 3 月
評価した細胞：　正染性赤血球（NCE） 多染性赤血球（PCE）		
特記事項：-		
毒性/細胞毒性作用：骨髄毒性の証拠なし（PCE/NCE 比に陰性対照との有意差なし）		
遺伝毒性作用：小核誘導の証拠なし		
曝露の証拠：500、1000 及び 2000 mg/kg/日群の雄の血漿中濃度実測値は、それぞれ 76.7 ± 3.9 µg/mL、98.9 ± 30.7 µg/mL 及び 265 ± 133 µg/mL であった。2000 mg/kg/日群の雌の血漿中濃度実測値は、393 ± 6 µg/mL であった。最終投与の 1.5 時間後（すなわち 31.5 時間時点）に血液試料を採取した。		

被験物質	用量（mg/kg/日）	動物数	小核を有する正染性赤血球（MN-NCE）数	分析した多染性赤血球（PCE）	MN-PCE 数	MN-PCE の%	PCE/NCE 平均値 ± SD
溶媒	10 mL/kg	雄 5	5	10011	5	0.05	0.91 ± 0.01
		雌 5	9	10022	3	0.03	0.91 ± 0.06
		雄 5+雌 5	14	20033	8	0.04	0.91 ± 0.04
ブリーバラセタム	500	雄 5	2	10021	7	0.07	0.96 ± 0.05
	1000	雄 5	1	10030	4	0.04	0.97 ± 0.02
	2000[b]	雄 5	4	10017	5	0.05	0.85 ±0.05
		雌 5	7	10027	4	0.04	0.90 ± 0.11
		雄 5+雌 5	11	20044	9	0.04	0.87 ± 0.08
シクロホスファミド	50	雄 5	106	10012	209‡	2.09	0.47 ± 0.05

(a) 等用量を 1 日 2 回、6 時間間隔で 2 日連続投与。(b) ブリーバラセタムの最高用量は、予備的毒性試験の知見に基づく生存可能な最高用量に相当する。‡PCE の陽性反応（予想最高背景対照範囲を 10%超上回る増加）。

9-2. 遺伝毒性試験：*In vivo*（試験番号 NCD1965）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：投与を受けた Muta™マウスの組織における lacZ-変異の誘発		**試験番号** NCD1965
試験した誘導能：*LacZ*-変異	**投与計画：**28 日間	**CTD の参照先：**4.2.3.3.2
動物種/系統：Muta™マウス	**試料採取時点**：最終投与の 3 日後	**GLP 適合性：**適合
週齢：5～9 週（投与開始時）	**投与方法：**強制経口	
1 例当たりの評価細胞数：>200,000	**溶媒/処方：**1%（w/v）メチルセルロース水溶液	**処理日**：2008 年 12 月
評価した細胞：肝臓及び骨髄		
特記事項：1 日 2 回投与（6 時間間隔）		
毒性/細胞毒性作用：なし		
遺伝毒性作用：なし		
曝露の証拠：運動失調及び活動性の低下を含む一般状態の変化（Day 1 又は 2）		

A：肝臓の変異頻度の群平均値

被験物質	用量 (mg/kg/日)	投与動物数	評価動物数	各群の変異頻度 ($\times 10^{-6}$)	SD ($x10^{-6}$)
溶媒対照	0	7	6	65.03	9.9
ブリーバラセタム	675	7	7	78.39	46.1
ブリーバラセタム	1350	7	6	82.70	47.4

B：骨髄の変異頻度の群平均値

被験物質	用量 (mg/kg/日)	投与動物数	評価動物数	各群の変異頻度 ($\times 10^{-6}$)	SD ($x10^{-6}$)
溶媒対照	0	7	6	46.38	11.6
ブリーバラセタム	675	7	5	58.17	14.4
ブリーバラセタム	1350	7	6	56.09	10.7

10. がん原性試験

10-1. がん原性試験（試験番号 PSM1139 及び PSM1171）

マウスを用いた予備的試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
マウス/C57B1/10Jf CD-1 Alpk	1 日 1 回の強制経口投与（/滅菌 1% w/v メチルセルロース水溶液）	第 1 群：連続 8 日間の投与（Day 4 に増量） 第 2 群：毎日用量を漸増する 8 日連続投与	第 1 群：3×600 5×1000 第 2 群：1×400、1×600、1×800、1×1000、1×1200、1×1400、1×1600、1×2000	雄 5、雌 5	NA	全体的な所見：不安定な歩行。最大耐量はナイーブなマウスでは 400 mg/kg、被験薬に過去に曝露したマウスでは 600～1600 mg/kg。 **第 1 群**： 600：単回投与後、重度の一般状態の変化（行動抑制、不規則呼吸）のため雌 1 例を屠殺した。 1000：重度な一般状態の変化（不規則呼吸、円背、行動抑制、異常な呼吸音、立毛）のため、本用量の 2 日目の投与後に雌 1 例を、3 日目の投与後に雄 2 例（うち 1 例は瀕死）を屠殺した。 **第 2 群**： 2000：雌 1 例（震え、行動抑制、不規則呼吸）及び雄 2 例（いずれも瀕死）を重度の一般状態の変化のため屠殺した。	PSM1139	4.2.3.4.2

NA=該当なし、NOAEL=無毒性量。

10. がん原性試験

10-1. がん原性試験（試験番号 PSM1139 及び PSM1171）

マウスを用いた予備的試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
CD-1 マウス	1 日量を 2 回に等分して約 10 時間間隔で強制経口投与。 溶媒：滅菌 1% w/v メチルセルロース水溶液（400 cps）。	14 日間	0、30、90、300 及び 900 mg/kg/日	主試験： 雌雄各 10 例/群 TK： 雌雄各 26 例/群	300 mg/kg/日	900 mg/kg/日を投与群の雌 3 例の死亡。この用量は、肝臓重量の増加をもたらし、雄ではこれに軽微な小葉中心性肝細胞肥大が伴った。投与 2 週後、すべての用量で曝露速度及び曝露量の有意な減少が見られ、1 日の初回投与の 10 時間後及び 24 時間後のマウスでの被験物質濃度は概して低かった。 用量 300 では、Week 2 の AUC は雄及び雌でそれぞれ 167 及び 118 ng·h/mL であった。	PSM1171	4.2.3.4.2

NOAEL=無毒性量.

10-2. がん原性試験（試験番号 PSM1256）

マウスを用いた予備的試験

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与（混餌及び強制経口投与）用量設定毒性試験		**試験番号** PSM1256
動物種/系統：CD-1 マウス	**投与期間：**13 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.4.2
開始齢：約 7 週	**投与後の期間：**-	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2005 年 1 月 12 日	**投与方法：**混餌/強制経口	
溶媒/処方：げっ歯類用粉末飼料又は 1% w/v メチルセルロース（400 cps）水溶液		
特記事項：強制経口 1 日 2 回投与（6 時間間隔）。ブリーバラセタムが終了時に肝チトクローム P450 活性に及ぼした影響		
無毒性量：450 mg/kg/日		

1 日量	**0（対照）**		**450 300D+150G**		**675 300D +375G**		**1000 300D+700G**		**1500 300D+1200G**	
サテライト群の動物数[a]	**雄 16**	**雌 16**	**雄 24**	**雌 24**	**雄 24**	**雌 24**	**雄 24**	**雌 24**	**雄 24**	**雌 24**
トキシコキネティクス：AUC（µg eq·h/mL）										
Week 3 ブリーバラセタム	NC	NC	123	65.7	258	172	412	293	NA	NA
Week 3 ucb 42145	NC	NC	3.68	2.86	8.24	8.04	13.6	13.0	NA	NA
Week 3 ucb-100406-1	NC	NC	143	132	242	241	287	302	NA	NA
Week 3 ucb-107092-1	NC	NC	1.55	1.37	2.72	2.68	3.58	3.70	NA	NA
Week 3 ucb-102993-1	NC	NC	20.7	10.5	49.4	29.9	71.5	49.8	NA	NA
Week 13 ブリーバラセタム	NC	NC	137	85.8	288	184	651	618	NA	NA
Week 13 ucb 42145	NC	NC	4.09	3.15	9.48	11.2	20.3	25.7	NA	NA
Week 13 ucb-100406-1	NC	NC	187	167	301	291	405	457	NA	NA
Week 13 ucb-107092-1	NC	NC	1.77	1.32	2.92	2.93	3.71	3.83	NA	NA
Week 13 ucb-102993-1	NC	NC	22.5	11.5	56.5	28.7	86.4	69.9	NA	NA
トキシコキネティクス：C_{max}（µg/mL）										
Week 3 ブリーバラセタム	NC	NC	20.7	10.9	72.8	53.2	123	73.7	NA	NA
Week 13 ブリーバラセタム	NC	NC	20.5	10.4	62.5	45.9	153	155	NA	NA
特筆すべき所見：										
主試験用の動物数	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**
主試験で死亡/切迫屠殺	0	0	1	0	0	0	2	2	3	3
早期屠殺された動物（Day 10）	0	0	0	0	0	0	0	0	9	9

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1256

1 日量	**0（対照）**		**450 300D+150G**		**675 300D +375G**		**1000 300D+700G**		**1500 300D+1200G**	
サテライト群の動物数	**雄 16**	**雌 16**	**雄 24**	**雌 24**	**雄 24**	**雌 24**	**雄 24**	**雌 24**	**雄 24**	**雌 24**
サテライト群の死亡/切迫屠殺動物	1	0	0	1	2	0	8	5	2	3
早期屠殺された動物（Day 10）	0	0	0	0	0	0	0	0	22	21
動物数	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**
体重 Day 91（%）[b]	37.5 g	31.2 g	-2	-4	-1	+1	-9**	-4	NA	NA
体重増加率 Day 0～91（%）[b]	5.1 g	5.1 g	-63***	-49***	-55**	-24	-80***	-47**	NA	NA
摂餌量[c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態の変化：	1500 mg/kg/日群の雄 1～4 例及び雌 1～3 例で異常呼吸、立毛、腹部膨満、円背、行動抑制又はよろめき歩行が認められ、その後、Day 10 に本用量群は早期終了された。投与期間の Day 14 以降、よろめき歩行を除くこれらの一般状態の変化が 1000 mg/kg/日群でも時折、雄 1～6 例及び雌 1～5 例に認められた。450 及び 675 mg/kg/日群の雌各 1 例で、単発的に円背が認められた。 450 mg/kg/日群の雄 1 例で、立毛及び行動抑制が認められた。									
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床化学検査 （Week 14）										
動物数	**雄 7**	**雌 6**	**雄 4**	**雌 7**	**雄 9**	**雌 8**	**雄 4**	**雌 7**	**NA**	**NA**
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（IU/L）	46	48	70	37	57	41	115**	61	NA	NA
動物数	**雄 7**	**雌 7**	**雄 5**	**雌 8**	**雄 7**	**雌 8**	**雄 6**	**雌 8**	**NA**	**NA**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（IU/L）	76	90	101	75	92	76	248**	85	NA	NA
動物数	**雄 6**	**雌 6**	**雄 3**	**雌 7**	**雄 6**	**雌 8**	**雄 4**	**雌 6**	**NA**	**NA**
アルカリホスファターゼ（ALP）（IU/L）	62	68	52	65	54	66	95	59	NA	NA
動物数	**雄 6**	**雌 5**	**雄 4**	**雌 8**	**雄 10**	**雌 8**	**雄 4**	**雌 7**	**NA**	**NA**
グルタミン酸デヒドロゲナーゼ（GLDH）（IU/L）	24.2	37.1	36.9	13.5	66.4	21.9	111.5	44.2	NA	NA
動物数	**雄 10**	**雌 8**	**雄 8**	**雌 8**	**雄 12**	**雌 8**	**雄 7**	**雌 8**	**NA**	**NA**
コレステロール（mmol/L）	3.3	2.1	2.9	2.3	3.4	2.4	3.6	2.6	NA	NA

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1256

1 日量	**0（対照）**		**450 300D+150G**		**675 300D +375G**		**1000 300D+700G**		**1500 300D+1200G**	
動物数	**雄 11**	**雌 12**	**雄 11**	**雌 11**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 10**	**雌 10**	**NA**	**NA**
臓器重量（%） (d)										
絶対肝臓重量	1.92 g	1.51 g	6	1	17***	9	13**	15	NA	NA
肝臓重量の共分散	1.89 g	1.46 g	6	8	16***	10*	21***	23***	NA	NA
動物数	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**
肉眼病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 – 終了時										
動物数	**雄 12**	**雌 12**	**雄 11**	**雌 12**	**雄 12**	**雌 12**	**雄 10**	**雌 10**	**NA**	**NA**
肝臓										
小葉中心性肝細胞肥大										
軽微	0	0	4	0	5	4	5	7	NA	NA
軽度	0	0	0	0	0	0	5	0	NA	NA
肝細胞の単細胞壊死										
軽微	0	0	0	0	1	0	3	0	NA	NA
病理組織学的検査 – 死亡/早期屠殺例										
動物数	**雄 0**	**雌 0**	**雄 1**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 3+9**	**雌 3+9**
肝臓										
小葉中心性肝細胞肥大										
軽微	NA	NA	0	NA	NA	NA	2	0	4	8
軽度	NA	NA	0	NA	NA	NA	0	0	8	0
病理組織学的検査 – 死亡/早期屠殺例										
動物数	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 2**	**雌 2**	**雄 3+9**	**雌 3+9**
乳腺										
萎縮、脂肪組織										
軽微	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	2
軽度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1	0	1
中等度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	1

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM1256

1 日量	**0（対照）**		**450 300D+150G**		**675 300D +375G**		**1000 300D+700G**		**1500 300D+1200G**	
唾液腺、顎下腺										
びまん性腺房肥大										
軽微	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	2	2
軽度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	1	7
中等度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1	0	2
著明	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	1
追加的試験										
肝チトクローム P450 活性（終了時屠殺）										
ミクロソームたん白質[e]（mg/g 肝臓）	23.17	29.68	68%	1.3	87%	1.2	95%	97%	NA	NA
チトクローム P450 含量[e]（nmol/g 肝臓）	14.26	16.76	1.1	2.2	1.2	2.4	1.8	1.8	NA	NA
CYP1A1/2（EROD）[e]（pmol/g 肝臓/min）	2600	3646	1.9	5.3	1.7	5.9	2.5	5.3	NA	NA
CYP2B10（PROD）[e]（pmol/g 肝臓/min）	223.3	1348	14	7.3	17	8.2	24	6.7	NA	NA
CYP3A11/13[e]（テストステロン 6β-OH）（pmol/g 肝臓/min）	4397	12340	3.6	2.0	4.8	3.0	9.0	3.5	NA	NA
CYP2B10[e]（テストステロン 16β-OH）（pmol/g 肝臓/min）	6140	1209	1.6	2.0	1.5	2.1	2.2	1.9	NA	NA

(a) 各時点で雌雄各 3 例/群。例外として、対照群は各時点で雌雄各 2 例/群。
(b) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。
(c) Day 7 にすべての用量群の雌で摂餌量が一過性に対照群と比べて減少し（約-20%）、Day 14 に 1000 mg/kg/日群の雄でも同様に減少した（約-15%）。その後、全用量群の摂餌量は試験終了まで概ね対照群と一致した。
(d) 数値は、臓器重量の絶対値及び共分散の対照群との差（%）を示す。
(e) すべての値は、対応する対照群に対する増加率（単位は倍又は%）で表す。対照群の実際の値を示す。
D=混餌投与。G=強制経口投与は、1 日量を 2 等分して 6 時間間隔で投与した。EROD=エトキシレゾルフィン O-脱アルキル化体。 PROD=ペントキシレゾルフィン-O-脱アルキル化体。NA=該当なし。NC=算出せず。1500 mg/kg/日群の生存動物の試験は、毒性のため Day 10 に中止することが決定された。-=特筆すべき所見なし。対照群との有意差あり：* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。
統計解析：体重及び臨床化学検査データは、「Fmax」検定を用いて分散の均一性について分析した。 分析した群の分散が均一であるようなら、パラメトリック ANOVA を使用し、Student の t 検定を介した Fisher の制約付き LSD 法を用いて対比較した。分散が不均一であった場合、分散を安定化させるため、対数変換又は平方根変換を行った。それでも分散が不均一である場合、Kruskal-Wallis のノンパラメトリック ANOVA を使用し、chi squared protection を用いて（Student の t 検定のノンパラメトリック版である z-検定を介して）対比較した。臓器重量は、上記と同様に、かつ最終屠殺体重を共変量とする共分散分析（ANCOVA）により分析した。

10-3. がん原性試験（**試験番号** NCD1304）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：CD-1 マウスを用いた 104 週間経口（混餌及び強制経口）投与がん原性試験		**試験番号** NCD1304
動物種/系統：CD-1 マウス	**投与期間**：104 週間	**CTD の参照先**：4.2.3.4.1
開始齢：7 週	**投与方法**：混餌及び強制経口	**GLP 適合性**：適合
初回投与日：混餌及び強制経口 雄 –2005 年 11 月 13/14 日 雌 –2005 年 12 月 14/15 日	**溶媒/処方**：混餌及び強制経口投与を併用	
	対照群の投与： 混餌投与 – Rat and Mouse No.1 Expanded（微粉末）SQC 飼料 強制経口投与 –発熱性物質不含滅菌 1% w/v メチルセルロース（400 cps）水溶液	
高用量の設定根拠： マウスを用いた 13 週間毒性試験（PSM1256）の結果、用量 675 mg/kg/日（1 日 2 回、6 時間間隔の強制経口投与と混餌投与との併用）は、雄に中等度の影響を及ぼし［肝臓の単細胞壊死（雄 1 例）及び軽度の GLDH 増加］、雌雄両方に肝臓に軽度の適応変化をもたらすことが示された。1000 又は 1500 mg/kg/日の高用量は、雌雄両方で死亡につながり、特に雄で臨床病理学的変化を伴う著明な肝臓の変化をもたらした。よって、がん原性試験では、700 mg/kg/日が最大耐量に相当すると判断した。		
特記事項： ブリーバラセタムは、1 日 2 回、6 時間間隔での強制経口投与と混餌投与との併用によりマウスに投与した。混餌投与（被験薬の全用量群で 300 mg/kg/日）は、1 日を通じて血漿中曝露量を維持及び最大化するために使用した。		

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1304

1 日量（mg/kg/日）（混餌+強制経口）	**0（対照）**		**400（300+100）**		**550（300+250）**		**700（300 +400）**	
性別：	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌[b]**	**雄**	**雌**
トキシコキネティクス：Week 52								
動物数	9	9	18	18	18	18	18	18
ブリーバラセタム $AUC_{(0-24h)}$（µg eq·h/mL）	NC	NC	82.2	51.4	136	*58.6*	252	160
ブリーバラセタム C_{max}（µg/mL）	NC	NC	9.25	4.85	32.8	*14.4*	51.3	38.9
ucb 42145 $AUC_{(0-24h)}$（µg eq·h/mL）	NC	NC	2.75	2.67	5.30	*4.38*	8.99	8.97
ucb-100406-1 $AUC_{(0-24h)}$（µg eq·h/mL）	NC	NC	155	148	241	*237*	314	341
ucb-107092-1 $AUC_{(0-24h)}$（µg eq·h/mL）	NC	NC	1.50	1.52	2.57	*5.15*	3.48	3.42
動物数：								
開始時（主試験群）	60	60	60	60	60	60	60	60
死亡/切迫屠殺	26	38	33	40	35	40	31	40
終了時屠殺	34	22	27	20	25	20	29	20
生存率（%）	57	37	45	33	42	33	48	33
体重（%）[a]	44.4 g	39.6 g	-6.5*	-10.1	-8.3**	-7.1	-2.9	-6.3
摂餌量（%）[a]	5.0 g	3.9 g	-	+12.8	-	+17.9	-	+2.6
評価例数	**雄 60**	**雌 60**	**雄 60**	**雌 60**	**雄 60**	**雌 60**	**雄 60**	**雌 60**
腫瘍性病変の認められた動物数：								
肝細胞腫瘍								
腺腫	7	2	9	2	16(*)	0	17*	1
癌腫	0	0	2	0	3	0	9**	0
合計	7	2	9	2	17*	0	18**	1

(a) 104 週間の投与期間終了時。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。(b) Week 52 に第 3 群の雌マウス 3 例が 1 日の 1 回目の投与から 7 時間後、血液試料採取後に 2 回目のブリーバラセタム投与を受けたため、イタリック体の値は参考までに報告するものである。C_{max} 及び $AUC_{(0-24h)}$は、おそらく低く算出されている。NC=算出せず。–=特筆すべき所見なし。対照群と低、中及び高用量群との比較：(*) P<0.1、* P<0.05、** P<0.01。統計解析には P N Lee Statistics and Computing 社（UK）のシステム（ROELEE）を用いた。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1304

1 日量（mg/kg/日）（混餌+強制経口）	**0（対照）**		**400（300+100）**		**550（300+250）**		**700（300 +400）**	
評価例数	**雄 60**	**雌 60**	**雄 60**	**雌 60**	**雄 60**	**雌 60**	**雄 60**	**雌 60**
特筆すべき所見：								
肉眼病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 - 非腫瘍性病変：								
肝臓								
肝細胞肥大								
小葉中心	1	0	47***	17***	47***	26***	49***	17***
びまん性	0	0	0	1	4	2	7**	6*
クッパー細胞の褐色色素	6	16	17*	22	27***	21	19***	23
肝細胞の褐色色素								
小葉中心	0	0	7*	0	10**	0	6**	0
肝細胞の単細胞壊死	3	0	10(*)	2	15**	1	19***	4
肝細胞変性								
限局性好酸性	2	1	3	0	5	0	9*	1
限局性明細胞性	1	0	1	0	4	1	6(*)	1
肝細胞の空胞化								
門脈周囲	2	1	0	8*	0	8*	1	12**
鼻腔/頭部								
嗅粘膜の褐色色素	1	2	46***	33***	44***	33***	39***	39***
粘膜腺の過形成	33	18	40	20	31	31*	33	33**

--=特筆すべき所見なし。対照群と低、中及び高用量群との比較：(*) P<0.1、* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。統計解析には P N Lee Statistics and Computing 社（UK）のシステム（ROELEE）を用いた。

10-4. がん原性試験（試験番号 NCD1305）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：Wistar ラットを用いた 104 週間経口（混餌及び強制経口）投与がん原性試験		**試験番号** NCD1305
動物種/系統：Han Wistar ラット	**投与期間：**104 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.4.1
開始齢：6 週	**投与方法：**混餌及び強制経口	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：混餌及び強制経口 それぞれ 2005 年 11 月 10/11 日	**溶媒/処方：**混餌及び強制経口投与を併用	
	対照群の投与： 混餌 – Rat and Mouse No.1 Expanded（微粉末）SQC 飼料 強制経口 –発熱性物質不含滅菌 1% w/v メチルセルロース（400 cps）水溶液	
高用量の設定根拠： 26 週間ラット試験（PSM1029、混餌及び強制経口投与）及び 13 週間ラット試験（PSM0813、強制経口投与）での曝露データ及び投与に関連する影響からの外挿に基づき、当該がん原性試験では用量 700 mg/kg/日（混餌及び強制経口投与）が最大耐量に相当すると予測された。雌では、本用量が肝臓の適応変化に加え、軽微な肝毒性をもたらすと予測された。雄では、本用量が肝臓の適応変化に加え、雄ラットに特有の腎臓への有害な影響をもたらすと考えられるが、その影響はラットの通常の寿命を有意に短縮するほどのものではないと考えられる。		
特記事項： ブリーバラセタムを 1 日 2 回、6 時間間隔での強制経口投与と混餌投与との併用によりラットに投与した。混餌投与（全用量群で 100 mg/kg/日）は、1 日を通じて血漿中曝露量を維持及び最大化するために使用した。		

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1305

1 日量（mg/kg/日）（混餌+強制経口）	**0（対照）**		**150（100+50）**		**230（100+130）**		**450（100 +350）**		**700（100+600）**	
性別：	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
トキシコキネティクス：Week 52										
動物数	5	5	15	15	15	15	15	15	15	15
ブリーバラセタム $AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg eq· h/mL）	NC	NC	84.7	121	124	197	333	529	510	635
ブリーバラセタム C_{max}（µg/mL）	NC	NC	11.1	17.5	22.0	34.2	59.5	68.5	79.6	81.3
ucb 42145 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg eq·h/mL）	NC	NC	2.39	3.05	3.61	5.10	10.2	13.7	14.1	16.0
ucb-100406-1 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg eq·h/mL）	NC	NC	102	92.7	167	154	337	347	476	449
ucb-107092-1 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg eq·h/mL）	NC	NC	1.97	1.07	3.02	2.11	5.94	4.98	9.24	7.38
動物数：										
開始時（主試験群）	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡/切迫屠殺	15	10	10	12	15	16	9	10	10	13
終了時屠殺	35	40	40	38	35	34	41	40	40	37
生存率（%）	70	80	80	76	70	68	82	80	80	74
体重（%）[(a)]	605 g	406 g	-7.9**	-17.7***	-5.0	-11.1***	-8.3**	-10.3***	-6.4*	-16.0***
摂餌量（%）[(a)]	21.2 g	18.6 g	-4.7	-15.6***	-6.6	-7.0*	-4.7	-9.1*	-1.4	-8.6*

(a) 104 週間の投与期間終了時。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。 NC=算出せず。対照群と低、中 I、中 II 及び高用量群との比較：* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。統計解析には P N Lee Statistics and Computing 社（UK）のシステム（ROELEE）を用いた。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1305

1 日量（mg/kg/日）（混餌+強制経口）	**0（対照）**		**150（100+50）**		**230（100+130）**		**450（100+350）**		**700（100+600）**	
評価例数	**雄 50**	**雌 50**	**雄 50**	**雌 50**	**雄 50**	**雌 50**	**雄 50**	**雌 50**	**雄 50**	**雌 50**
腫瘍性病変のある動物数：	特になし									
特筆すべき所見：										
肉眼病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 - 非腫瘍性病変：										
肝臓										
肝細胞肥大										
小葉中心	0	0	44***	46***	48***	48***	50***	50***	49***	49***
肝細胞の褐色色素										
小葉中心	0	2	24***	24***	33***	33***	35***	43***	39***	45***
肝細胞の空胞化- 小葉中心	2	1	34***	3	31***	4	24***	3	17***	2
好酸性封入体– 肝細胞	0	1	1	0	1	1	5(*)	3	6*	0
胆管										
過形成	3	8	10(*)	13	10(*)	15	23***	16	16**	12
線維症	2	4	9(*)	3	11*	6	16**	11	9(*)	6
肝細胞変性										
限局性虎斑性好塩基性	16	45	33***	47	28*	44	32**	46	22	37
限局性好酸性	17	32	25	26	32*	28	37***	33	22	32

-=特筆すべき所見なし。対照群と低、中 I、中 II 及び高用量群との比較：(*) P<0.1、* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。統計解析には P N Lee Statistics and Computing 社（UK）のシステム（ROELEE）を用いた。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1305

1 日量（mg/kg/日）（混餌+強制経口）	0（対照）		150（100+50）		230（100+130）		450（100 +350）		700（100+600）	
評価例数	**雄 50**	**雌 50**	**雄 50**	**雌 50**	**雄 50**	**雌 50**	**雄 50**	**雌 50**	**雄 50**	**雌 50**
病理組織学的検査 - 非腫瘍性病変（続き）：腎臓										
近位尿細管のヒアリン滴	0	0	19***	0	26***	1	37***	0	35***	0
尿細管の褐色色素	10	38	18	31	21(*)	33	41***	41	35***	43(*)
限局性乳頭鉱質沈着	1	6	4	9	10*	6	9*	4	10*	4
慢性進行性腎症	24	18	17	10	26	8(-)	25	15	32	12
好塩基性尿細管	7	5	12	4	14	5	21**	6	14	7
甲状腺										
濾胞細胞の褐色色素	36	19	37	16	43	19	46*	19	41	21

–=特筆すべき所見なし。対照群と低、中 I、中 II 及び高用量群との比較：(*)と(-) P<0.1、* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。ただし、*は対照群との比較したときの増加、-は減少を示す。統計解析には P N Lee Statistics and Computing 社（UK）のシステム（ROELEE）を用いた。

10-5. がん原性試験（試験番号 PSM1138 及び PSM1170）

ハムスターを用いた予備的試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
ハムスター/ゴールデンシリアン Lak: LVG(Syr)BR	1 日 1 回の強制経口投与（滅菌 1% w/v メチルセルロース水溶液）	第 1 群：3～6 日ごとに用量を漸増する連続 22 日間投与 第 2 群：1 日投与 第 3 群：最初の 8 日間に毎日用量を漸増する連続 13 日間投与	第 1 群：3×600 6×1000 3×1500 3×1800 4×2000 3×2500 第 2 群：1×1000 第 3 群：1×600 1×800 1×1000 1×1200 1×1400 1×1600 1×2200 6×2800	第 1 群：雄 5、雌 5 第 2 群：雄 5、雌 5 第 3 群：雄 2、雌 2	該当なし	全体的所見：不安定な歩行。一過性の一般状態の変化（初回投与時又は増量時）。影響が顕著なハムスターは、深睡眠に陥った。過去に投与を受けたことのなかったハムスターでは、最大耐量=600 mg/kg であった。雌 1 例が 1000 mg/kg 投与時に死亡した（第 2 群）。過去に用量 600 からブリーバラセタムの漸増投与を受けたハムスターでは、投与期間及び増量幅に依存して 1000 又は 2200 まで大きな有害作用が認められなかった）。1500（第 1 群）又は 2800（第 3 群）以上：顕著な一般状態の変化、2800 mg/kg/日の投与を受けた雄 1 例を切迫屠殺した（6 日目）。	PSM1138	4.2.3.4.2

10-5. がん原性試験（試験番号 PSM1138 及び PSM1170）

ハムスターを用いた予備的試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	NOAEL（mg/kg）	特筆すべき所見	試験番号	参照先
ハムスター/ゴールデンシリアン Lak：LVG (Syr)BR	毎日、1 日量を 2 回に等分して 10 時間間隔で強制経口投与した。溶媒：滅菌 1% w/v メチルセルロース（400 cps）水溶液。	14 日間	0、50、150、500 又は 1500 mg/kg/日	主試験群：雌雄各 5 例/群 TK：雌雄各 16 例/群	500 mg/kg/日	1500 mg/kg/日では試験開始時に不安定な歩行が認められたが、Day 3 以降には認められなくなった。Day 4 には、雌 1 例が体調不良により屠殺された。 雌雄ともに肝臓重量が 500 mg/kg/日以上で増加し、雄では心臓重量が 1500 mg/kg/日で増加したが、これらに伴う病理組織学的所見はなかった。すべての用量で尿量減少及び濃縮尿が認められたが、用量依存性は認められなかった。すべての用量で、投与 2 週間後には曝露速度及び曝露量が有意に減少し、1 日の初回投与から 10 時間及び 24 時間後のブリーバラセタムの血漿中濃度は、検出不能又は測定不能のいずれかであった。Week 2 の AUC は 21.6 ng·h/mL であった。	PSM1170	4.2.3.4.2

11. 生殖発生毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg）	各群の例数	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Han Wistar ラット	強制経口［1% w/v メチルセルロース（400 cps）滅菌水溶液］、1 日 2 回、6 時間間隔。	G6～G17	0、150、300、600	妊娠雌ラット 5 例	600：母体の一般状態の変化（活動性低下、嗜眠、不安定な歩行、喘鳴及び半眼）、肝臓重量の増加（+13～15%）。妊娠及び胎児のデータに影響なし。	TA0675	4.2.3.5.2
NZW ウサギ	強制経口（滅菌水）	フェーズ I：用量漸増フェーズ：各用量を 3 日間投与し、用量間に 3～4 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 フェーズ II：7 日間	0、100、200、400 300	非妊娠雌ウサギ 3 例 非妊娠雌ウサギ 3 例	フェーズ I： ≥100：摂餌量減少。 400：活動抑制、体重減少、糞排泄量の減少、胃底部粘膜の発赤領域。 フェーズ II： 300：体重及び摂餌量の減少、胃底部粘膜の発赤領域。 最大耐量：300 mg/kg/日	TA0659	4.2.3.5.2
NZW ウサギ	強制経口［1%(w/v)メチルセルロース（400 cps）滅菌　水溶液］、1 日 2 回、6 時間間隔。	G6～G19	0、50、100、200、300	妊娠雌ウサギ 6 例	≥50：体重増加率及び摂餌量の減少。 ≥200：液状便、糞排泄量の減少。 300：着床後の胚損失の増加。	PSM0795	4.2.3.5.2

G=妊娠日数、NZW=ニュージーランドホワイト。

12.　生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生から着床まで（ピボタル）（**試験番号** PSM0978）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：ラットを用いた（強制）経口投与受胎能及び初期胚発生試験		**試験番号** PSM0978
動物種/系統：Han Wistar ラット	**投与期間：** 雄：交配の 4 週前から交配の 2 週後まで 雌：交配の 2 週前から妊娠 6 日目まで	**CTD の参照先：**4.2.3.5.1 **GLP 適合性：**適合
開始齢：雄：6～7 週、雌：11～13 週（投与開始時）	**交配日**：Day 0	
初回投与日：2002 年 10 月	**帝王切開日**：妊娠 13 日目	
特記事項：1 日 2 回投与（6 時間間隔）	**投与方法：**強制経口	
	溶媒/処方：1%（w/v）メチルセルロース水溶液	**ICH 4.1.1 に類似したデザイン：**はい
無毒性量： F_0 雄：400 mg/kg/日、F_0 雌：400 mg/kg/日 F_1 同腹児：400 mg/kg/日		

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**100**	**200**	**400**
雄				
トキシコキネティクス：平均血漿中濃度（μg/mL）[a]	NC	27.7	42.3	52.1
評価例数	25	25	24	25
死亡又は切迫屠殺数	0	0	1[d]	0
一般状態の変化：				
流涎	-	+	++	++
剖検所見	-	-	-	-
絶対肝臓重量（相対重量%）	12.71 g（3.22）	13.33 g（3.30）	13.89 g**（3.37 *）	14.46 g***（3.66 ***）
体重（%）[b]	333 g	+3	+5.4	+1.2
摂餌量（%）[b]	26 g[c]	+3.8	+7.7	+3.8
交配までの平均日数	2.6	2.4	2.9	2.2
交配した雄の数	24	25	23	25
授胎能のあった雄の数	24	23	23	23
精子の形態、運動性、濃度	-	-	-	-
精巣の病理組織学的検査、精子形成の段階	-	-	-	-

(a) 同居前期間終了時、1 日の 2 回目の投与の 0.5 時間後。(b) 4 週間投与後。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。(c) Week 3～Week 4、1 例当たり 1 日当たりの摂取量。(d) 投与期間の Day 6 に早期屠殺。投与とは無関係と判断された単発的な死亡。- =特筆すべき所見なし、+ 軽度、++ 中等度。* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。統計解析手法：Kruskal-Wallis ANOVA 及び Shirley's Test ; NC : 算出せず。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM0978

1 日量（mg/kg/日）	0（対照）	100	200	400
雌				
トキシコキネティクス： 平均血漿中濃度（µg/mL）[a]	NC	38.6	55.9	79.2
評価例数	25	25	25	25
死亡又は切迫屠殺例数	0	0	0	0
一般状態の変化：				
流涎	-	+	++	++
剖検所見	-	-	-	-
絶対肝臓重量（相対重量%）	11.97 g（4.13）	12.14 g（4.19）	11.83 g（4.12）	12.00 g（4.15）
交配前体重（%）[b]	244 g€	+ 1.2	+ 0.8	+ 2.0
妊娠時体重（%）[b]	293 g[d]	- 0.3	- 1.0	- 0.7
交配前摂餌量（%）[b]	1€[e]	+ 11.1	+ 5.5	+ 11.1
妊娠時摂餌量（%）[b]	26 g[f]	0	0	0
10 日当たりの平均発情周期数	2.0	2.0	1.8	1.9
交配までの平均日数	2.6	2.4	2.9	2.2
精子陽性雌数	25	25	25	25
妊娠雌数	25	23	23	23
流産又は完全吸収胚数	0	0	0	0
平均黄体数	13.0	13.7	13.7	14.2 *
平均着床数	11.4	12.4	12.7	12.8
平均着床前胚損失率%	12.5	8.9	6.8	10.1
平均生存受胎産物数	10.8	11.7	12.2	12.3
平均再吸収数	0.6	0.6	0.5	0.5
死亡受胎産物数	0	0	0	0
平均着床後胚損失率%	5.7	5.7	3.8	3.8

(a) 同居前期間終了時、1 日の 2 回目の投与の 0.5 時間後。(b) 交配前期間又は妊娠期間の終了時。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。(c) 同居前期間の Day 11。(d) 妊娠期間の D€13。(e) Week 2～Week 3。(f)）妊娠日数。(G) 7～G13。- =特筆すべき所見なし、+ 軽度、++ 中等度、+++ 著明、* P<0.05。統計解析手法：Kruskal-Wallis ANOVA 及び Shirley’s Test NC : 算出せず。

13.　生殖発生毒性試験：胚胎児発生への影響（ピボタル）

13-1.　生殖発生毒性試験：胚胎児発生への影響（ピボタル）（**試験番号** PSM0853）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：ラットを用いた（強制）経口投与胚胎児毒性試験		**試験番号** PSM0853
動物種/系統：Han Wistar ラット	**投与期間：**G6～G17	**CTD の参照先：**4.2.3.5.2
開始齢：8～10 週	**交配日**：Day 0	
初回投与日：2001 年 10 月 23 日	**帝王切開日：**G20	**GLP 適合性：**適合
特記事項：1 日 2 回投与（6 時間間隔）	**投与方法：**強制経口	
	溶媒/処方：1%（w/v）メチルセルロース水溶液	**ICH 4.1.3 に類似したデザイン：**はい
無毒性量：		
F_0 雌：300 mg/kg/日		
F_1 同腹児：600 mg/kg/日		

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**150**	**300**	**600**
母動物/用量：				
トキシコキネティクス：$AUC_{(0-24h)}$（µg·h/mL）[(a)]	ND	586	1099	1801
トキシコキネティクス：C_{max}（µg/mL）[(a)]	ND	55.9	93.4	184
妊娠数	24	20	24	24
死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	0
流産又は完全吸収胚数	0	0	0	0
一般状態の変化	-	-	-	+
剖検所見	-	-	-	+++[(e)]
体重（%）[(b)(c)]	292.8 g	+ 0.6	+ 1.0	+ 0.6
体重増加率（%）[(b)] D6～7	2.7 g	+44	+59*	+96**
体重増加率（%）[(b)] D6～18	69.0 g	+2.6	+4.8	+2.9
摂餌量（%）[(b)] D6～9	23.8 g	+1.7	-1.3	-8.8**
摂餌量（%）[(b)(c)]	26.5 g[(d)]	+ 3.4	+ 5.3	+ 3.8
平均黄体数	11.0	11.9	11.2	11.7
平均着床数	10.1	10.7	10.3	10.2
平均着床前胚損失率%	9.3	11.1	8.9	13.0

(a) 投与期間終了時の AUC：G17。(b) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。(c) 投与期間終了時。(d) G12～G17。(e) 重度の左腎盂拡張/ 左尿管の重度拡張及び中等度の右腎盂拡張が認められた雌 1 例。- =特筆すべき所見なし、+ 軽度、+++著明、G=妊娠日数、ND=実施せず、* P<0.05、** P<0.01。統計解析手法：ANOVA 及び William's test

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM0853

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**150**	**300**	**600**
同腹児：				
評価腹数	24	20	24	24
生存胎児数	226	200	238	231
平均吸収数	0.7	0.6	0.3	0.6
胎児が死亡した腹数	0	0	0	0
平均着床後胚損失率%	7.8	7.5	3.1	6.0
平均胎児体重(g)	3.89	3.91	3.85	3.80
胎児の性比（雄の割合%）	55.4	50.7	47.6	53.9
胎児異常：	-	-	-	-
総異常胎児数（腹数）– 重大な及び軽微な異常及び変異	153（24）	132（20）	153（24）	149（24）

13-2.　生殖発生毒性試験：胚胎児発生への影響（ピボタル）（**試験番号** PSM0860）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：ウサギを用いた（強制）経口投与胚胎児毒性試験		**試験番号** PSM0860
動物種/系統：ニュージーランドホワイトウサギ	**投与期間：**G6～G19	**CTD の参照先：**4.2.3.5.2
開始齢：約 4 ヵ月	**交配日**：Day 0	
初回投与日：2002 年 1 月 13 日	**帝王切開日：**G28	**GLP 適合性：**適合
特記事項：1 日 2 回投与（6 時間間隔）	**投与方法：**強制経口	
	溶媒/処方：1%（w/v）メチルセルロース水溶液	**ICH 4.1.3 に類似したデザイン：**はい
無毒性量：		
F_0 雌：<30 mg/kg		
F_1 同腹児：120 mg/kg		

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**30**	**60**	**120**	**240**
母動物/用量：					
トキシコキネティクス：$AUC_{(0\text{-}12h)}$（µg·h/mL）[a]	ND	62.2	106	198	445
トキシコキネティクス：C_{max}（µg/mL）[a]	ND	8.06	17.0	35.8	77.1
妊娠数	19	17	18	19	20
死亡又は切迫屠殺数	0	3[f]	0	1	2
流産又は完全吸収胚数	0	0	0	1	1
一般状態の変化（糞排泄量の減少）	-	+	+	+	+
剖検所見	-	-	-	-	-
体重（%）[b][c]	3.699 kg	- 0.5	- 1.9	- 0.8	- 0.7
体重増加率（kg）：G6～12[d]	-0.082	-0.163	-0.138	-0.204**	-0.207**
摂餌量（%）[b]：G6～8	141.9 g	-44***	-60***	-65***	-80***
摂餌量（%）[b]：G8～10	105.7 g	-49**	-38**	-42**	-56**
摂餌量（%）[b][c]	170.2 g[e]	- 1.8	+ 8.5	- 10.6	- 16.4
平均黄体数	10.9	10.7	10.3	10.6	10.5
平均着床数	8.4	9.6	8.2	8.6	8.7
平均着床前胚損失率%	22.4	9.8	19.9	19.0	21.9

(a) 投与期間終了時の AUC：G19。(b) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。(c) 投与期間終了時。(d) 対照群及び用量群について、群平均を示す。(e) G18～G20、1 例当たり 1 日当たりの摂取量。(f) G15 に強制経口投与の事故により雌 1 例を屠殺した。- =特筆すべき所見なし、+ 軽度、G=妊娠日数、ND=実施せず、ANOVA 及び William's 検定; ** P<0.01、*** P<0.001。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM0860

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**30**	**60**	**120**	**240**
同腹児：					
評価腹数	19	16	18	17	17[(e)]
生存胎児数	139	142	133	127	119
平均吸収数	1.1	0.7	0.8	1.2	2.1
胎児が死亡した腹数	0	0	0	0	0
平均着床後胚損失率%	13.7	6.6	8.7	12.2	20.2
平均胎児体重(g)	39.1	36.3	38.2	39.9	36.9
胎児の性比（雄の割合%）	46.3	49.4	58.5	47.5	49.0
胎児異常：					
外表					
矮小胎児					
胎児数（%）	0	0	2（1.4）	0	5（4.3） *
腹数（%）	0	0	2（11.1）	0	3（17.6）
骨格異常					
椎骨：27 個の前仙椎					
胎児数（%）	6（4.1）	13（9.1）	22（14.5） ***	26（19.7） ***	31（22.9） ***
腹数（%）	4（21.0）	7（43.7）	9（50.0）	11（64.7）	12（70.6）
椎骨：余分な第 13 肋骨を伴う 13 個の胸椎					
胎児数（%）	49（37.7）	70（53.0） *	76（56.9） ***	60（46.7） *	75（65.7） ***
腹数（%）	16（84.2）	13（81.2）	18（100.0）	15（88.2）	17（100.0）
前肢：骨端の骨形成がない					
胎児数（%）	20（15.0）	54（38.1） ***	26（20.5）	18（12.8）	47（33.0） ***
腹数（%）	9（47.4）	16（100.0）	11（61.1）	10（58.8）	11（64.7）
前肢：中手骨の骨形成がない					
胎児数（%）	2（1.5）	16（10.4） ***	5（3.1）	2（2.5）	15（10.9） ***
腹数（%）	1（5.3）	8（50.0）	4（22.2）	2（11.8）	7（41.2）

(e) 完全吸収胚のあった雌 No. 86 を除外した。報告では、着床後の胚損失の値にこの雌を含めている。Cochran-Armitage の傾向検定及び Fisher の正確確率検定：［胎児数（%）のみ。腹数（%）については実施せず］。* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 PSM0860

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**	**30**	**60**	**120**	**240**
胎児異常 （続き）：					
骨格異常					
前肢：指骨の骨形成がない					
胎児数（%）	1（0.5）	2（1.4）	2（1.4）	0	10（7.5） **
腹数（%）	1（5.3）	2（12.5）	2（11.1）	0	5（29.4）
前肢：指骨の骨形成が不完全					
胎児数（%）	30（26.7）	56（38.7） ***	41（29.5）	40（29.0） *	62（48.3） ***
腹数（%）	13（68.4）	12（75.0）	11（61.1）	13（76.5）	12（70.6）
後肢：距骨の骨形成がない					
胎児数（%）	0	0	1（0.9）	0	5（3.4） *
腹数（%）	0	0	1（5.5）	0	4（23.5）
後肢：指骨の骨形成が不完全					
胎児数（%）	6（4.0）	23（17.1） ***	11（7.8）	8（5.6）	26（18.0） ***
腹数（%）	4（21.1）	9（56.3）	6（33.3）	6（35.3）	8（47.1）
総異常胎児数（腹数） - 軽微な異常	35（14）	54 *（14）	45（16）	47 *（14）	64 ***（15）
総異常胎児数（腹数） - 変異	128（19）	139 *（16）	127（18）	123（17）	117 *（17）

Cochran-Armitage の傾向検定及び Fisher の正確確率検定：［胎児数（%）のみ。腹数（%）については実施せず］* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001。

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後発生及び母体機能への影響（ピボタル）（**試験番号** NCD1330）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：Wistar ラットを用いた（強制）経口投与による出生前及び出生後発生試験		**試験番号** NCD1330
動物種/系統：Crl:WI（Han）ラット	**投与期間：**G6～L20	**CTD の参照先：**4.2.3.5.3
開始齢：11 週	**交配日**：G0	
初回投与日：2005 年 8 月 22 日		**GLP 適合性：**適合#
特記事項：1 日 2 回投与（10 時間間隔）	**投与方法：**強制経口	
	溶媒/処方：発熱性物質不含滅菌 1% w/v メチルセルロース（400 cps）水溶液	**ICH 4.1.2 に類似したデザイン：**はい
無毒性量：	**間引き後の同腹児**：L4 に雌雄各 4 例/腹	
F0 雌：600 mg/kg/日		
F1 雄：300 mg/kg/日		
F1 雌：300 mg/kg/日		

1 日量：（mg/kg/日）[a]		**0（対照）**	**150**	**300**	**600**
F0 雌：	トキシコキネティクス（L10）：				
	F0 雌、ブリーバラセタム $AUC_{(0-24h)}$（µg·h/mL）	BLQ	278	377	964
	F0 雌、ブリーバラセタム C_{max}（µg/mL）	BLQ	38.0	57.0	74.9
	F0 雌、ucb 42145 $AUC_{(0-24h)}$（µg eq·h/mL）	BLQ	5.30	6.16	20.5
	F0 雌、ucb-100406-1 $AUC_{(0-24h)}$（µg.eq·h/mL）	ND	78.7	132	342
	F1 雄児、C_{24h}（µg/mL）	ND	0.181	0.239	0.597
	F1 雌児、C_{24h}（µg/mL）	ND	0.189	0.260	0.591
	妊娠数	25	24	24	25
	死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	0
	流産又は完全吸収胚数	0	0	1	0
	一般状態の変化	-	-	-	-
	剖検所見	-	-	-	-
	妊娠時体重（%）[b]	332 g	0	+0.9	+0.3
	授乳時体重（%）[b]	307 g	-1.3	+1.0	-1.0
	妊娠時摂餌量（%）[b,c]	21 g [c]	0	0	0
	授乳時摂餌量（%）[b,c]	50 g [c]	+6.0	+8.0	+2.0

(a) 1 日総用量を 2 回に等分して、約 10 時間間隔で投与。(b) 妊娠期間終了時（G20）又は授乳期間終了時（L21）。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。(c) G6～G20 又は L1～L21。Dunnett の検定：**P<0.01。#試験項目の特性は、GMP 基準に従って検討した。- =特筆すべき所見なし。G=妊娠日数、L=授乳日数、BLQ=定量限界未満。ND=実施せず。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1330

1 日量：（mg/kg/日）[a]		**0（対照）**	**150**	**300**	**600**
F0 雌：	平均妊娠期間（日）	21.6	21.5	21.7	21.8
	異常分娩	-	-	-	-
	肝臓重量（%）[d]	14.96 g	+1.6	+9.4**	+11.5**
F1 同腹児	評価腹数	25	24	23	25
（離乳前）	平均産児数/腹	12.4	12.0	11.6	12.2
	平均出生児数/腹	12.3	11.9	11.5	12.0
	PND 0 の死亡児数	8	2	3	3
	PND 4 までの出生後生存率（%、腹当たり）	93.8	96.4	93.8	92.9
	離乳までの出生後生存率（%、腹当たり）	99.0	99.5	99.5	97.4
	全同腹児死亡数	0	0	0	1
	体重				
	雄 - PND 17	34.8 g	35.7	36.3	33.0
	雌 - PND 17	33.5 g	34.3	35.6	31.8
	児の体重変化(g)				
	雄 - PND 10～14	9.1	9.3	9.3	8.6
	雌 - PND 10～14	8.9	9.1	9.2	8.2*
	雄 - PND 14～17	6.7	6.7	6.6	5.8**
	雌 - PND 14～17	6.3	6.2	6.4	5.7
	児の性比（雄の割合%）	51.4	52.0	41.7	49.5
	児の一般状態の変化				
	サイズが小さい（総所見数/所見有動物数）	7/2	11/6	14/7	31/11
	児の剖検所見	-	-	-	-
	発達指標	-	-	-	-

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(d) 対照群については、絶対重量の群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。- =特筆すべき所見なし。G=妊娠日数、L=授乳日数、PND=生後日数。Dunnett の検定：*P<0.05、**P<0.01。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1330

1 日量：（mg/kg/日）[a]		**0（対照）**	**150**	**300**	**600**
F1 雄：	離乳後評価例数	49	48	44	48
（離乳後）	死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	1
	一般状態の変化	-	-	-	-
	剖検所見	-	-	-	-
	体重変化（%）[e]	268 g	-1.5	+1.1	-5.6*
	包皮分離時の平均日齢（日）	45.7	45.5	44.8	45.7
	驚愕反応	-	-	-	-
	運動量	-	-	-	-
	学習及び記憶	-	-	-	-
	繁殖用に選択された動物数	25	25	25	25
	交配までの平均日数	2.6	2.3	3.7	3.7
	交配した雄の数	25	25	22	22
	授胎能のある雄の数	22	21	22	21

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(e) 離乳から交配まで。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。- =特筆すべき所見なし。PND=生後日数。Dunnett の検定：*P<0.05。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1330

1 日量：（mg/kg/日）[a]		**0（対照）**	**150**	**300**	**600**
F1 雌：	離乳後評価例数	50	48	46	48
（離乳後）	死亡又は切迫屠殺数	1	0	0	0
	一般状態の変化	-	-	-	-
	剖検所見	-	-	-	-
	交配前体重変化（%）[e]	142 g	-4.2	+2.1	-2.1
	妊娠時体重変化（%）[b]	80 g	+25.0**	+17.5*	+21.3*
	授乳時体重変化（%）[b]	32g	+12.5	+3.1	+9.4
	膣開口時の平均日齢（日）	32.4	32.8	33.1	34.1**
	驚愕反応	-	-	-	-
	運動量	-	-	-	-
	学習及び記憶	-	-	-	-
	繁殖用に選択された動物数	25	25	25	25
	交配までの平均日数	2.6	2.3	3.7	3.7
	発情周期の長さの平均値（日）	4.1	4.0	4.0	4.0
	精子陽性の又は膣栓のある雌の数	25	25	25	24
	妊娠雌数	22	21	25	23
	平均着床数	11.0	11.8	11.3	12.2
	平均妊娠期間（日）	21.9	21.7	22.0	21.8
	異常分娩	-	-	-	-

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(b) 妊娠期間終了時（G20）又は授乳期間終了時（L10）。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。(e) 離乳から交配まで。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。- =特筆すべき所見なし。G=妊娠日数、L=授乳日数、PND=生後日数。Dunnett の検定：*P<0.05、**P<0.01。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1330

1 日量：（mg/kg/日）[(a)]		**0（対照）**	**150**	**300**	**600**
F2 同腹児：	評価腹数	22	21	24	23
	平均産児数/腹	10.5	11.6	10.8	11.6
	PND 0 の平均生存同腹児数	10.5	11.6	10.8	11.5
	PND 0 の死亡児数	0	0	1	2
	PND 10 の出生後生存率（%、腹当たり）	96.7	98.5	98.1	96.6
	児の体重変化(g)				
	雄 - PND 7～10	5.3	4.9	5.2	5.0
	雌 - PND 7～10	5.1	4.9	5.1	4.8
	児の性比（雄の割合%）	48.6	53.4	48.6	46.9
	児の一般状態の変化	-	-	-	-
	児の剖検所見	-	-	-	-

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。-=特筆すべき所見なし、G=妊娠日数、L=授乳日数、PND=生後日数。

15.　幼若動物を用いた試験

15-1.　幼若動物を用いた試験（試験番号 NCD1331、NCD1550 及び NCD1696）

非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg/日）	性別及び例数/群	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Crl:WI(Han)ラット	毎日 1 日量を 2 回に等分し、10 時間間隔で強制経口投与。溶媒：発熱性物質不含滅菌 1% w/v メチルセルロース水溶液（400 cps）	PND 4～28	0、150、300、600	対照群は雌雄各 20 例。用量群は雌雄各 112 例。	死亡：対照、150、300 及び 600 mg/kg/日群で、それぞれ雄 2/20、1/112、8/112 及び 11/112 例、並びに雌 0/20、2/112、4/112 及び 12/112 が少なくとも 1 回の投与を受けた後死亡しているのが見つかり、それぞれ雄 1/20、0/112、0/112 及び 5/112 例、並びに雌 2/20、0/112、1/112 及び 4/112 例が少なくとも 1 回の投与を受けた後消息不明となり、共食いと推定された。 **600**：一般状態の変化（透明な鼻汁、ラ音、鼻周囲の赤色の物質、裂傷及び痂皮）。PND 4～11 に、体重増加率の減少（雄で-27%、雌で-29%）、PND 12 又は 13 に、体重減少（16%）。 肉眼的所見なし。 $AUC_{0\text{-}24h}$（µg·h/mL）：150 - 300 - 600 mg/kg/日 PND 4：564 - 1132 - 2734 PND 21：107 - 201 - 297 PND 28：127 - 164 - 412	NCD1331	4.2.3.5.4

15.　幼若動物を用いた試験

15-1.　幼若動物を用いた試験（試験番号 NCD1331、NCD1550 及び NCD1696）

非ピボタル試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法（溶媒/処方）	投与期間	用量（mg/kg/日）	性別及び例数/群	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Crl:WI(Han) ラット	毎日 1 日量を 2 回に等分し、10 時間間隔で強制経口投与。溶媒：発熱性物質不含滅菌 1% w/v メチルセルロース水溶液（400 cps）	PND 4～21	0、150、300、600	雌雄各 92	**600**：PND 8～21 の被験物質に関連する死亡。一般状態の変化（身体が蒼白又は触れると冷たい、ラ音、透明な鼻汁、鼻周囲の赤色又は透明の物質）。 PND 4～11 の平均体重増加率の減少（雄で-18%、雌で-20%）、体重減少（雄で-16%、雌で-14%）。 肉眼的所見なし。 $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）：150 – 300 – 600 mg/kg/日 PND 4：543 – 1099 – 2349 PND 21：96 – 130 – 186	NCD1550	4.2.3.5.4
ビーグル犬	毎日 1 日量を 2 回に等分し、10 時間間隔で強制経口投与。溶媒：発熱性物質不滅菌 1% w/v メチルセルロース水溶液（400 cps）	PND 4～31	0、15、50、100	主試験群では雌雄各 4 TK 群では雌雄各 4	≥50：体重減少（最大-29%）及び体重増加率減少、肝細胞肥大（50 群の雄、100 群の雌雄）、胸腺重量の減少（50 群の雌、100 群の雌雄）。 ≥50 の雄のみの骨所見：大腿骨の低い骨塩量、骨面積及び骨密度、短い大腿骨長、L3 から L5 腰椎の低い骨塩量及び骨密度。 100：高い肝臓重量 $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）：15 – 50 – 100 mg/kg/日 PND 4：84.3 – 264 – 498 PND 21：37.9 – 98.4 – 259	NCD1696	4.2.3.5.4

15-2. 幼若動物を用いた試験（**試験番号** NCD1671）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題： ucb 34714：幼若 Wistar ラットを用いた 9 週間（強制）経口投与毒性試験		**試験番号** NCD1671
動物種/系統： Crl:WI (Han)ラット	**投与期間：** PND 4～70	**CTD の参照先：** 4.2.3.5.4
開始齢： 4 日	**投与後の期間：** 30 日間	**GLP 適合性：** 適合
初回投与日： 2007 年 1 月 12 日	**投与方法：**（強制）経口	**Day of birth：** PND 0
溶媒/処方： 発熱性物質不含滅菌 1% w/v メチルセルロース（400 cps）水溶液		
特記事項： 1 日量を 2 回に等分して約 10 時間間隔で投与		
無毒性量：	**F1 雄**：300 mg/kg/日 **F1 雌**：300 mg/kg/日 **F2 同腹児**：600 mg/kg/日	

1 日総用量（mg/kg）[a]**：**	**0（対照）**		**150**		**300**		**600**	
F1 雄及び雌	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
PND 21 までの腹数	35		35		35		35	
PND 21 後の腹数	30		30		30		30	
腹当たりの動物数	雌雄各 4		雌雄各 4		雌雄各 4		雌雄各 4	
ブリーバラセタムのトキシコキネティクス：								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL） PND 21	[b]	[b]	119	120	164	172	246	196
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（µg·h/mL） PND 70	BLQ	BLQ	164	239	253	493	309	855
死亡又は切迫屠殺数	9[€]	10[d]	7	2	8[c]	12	28	41[e]
消息不明数	3	1	4	3	1	1	2	3

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(b) 測定可能なブリーバラセタムの混入が認められた（対照試料の平均濃度：低用量群の平均濃度の 10.7%）。広範な手順の調査及びデータの評価により、対照群の 2 例を除き、*ex vivo* で混入が発生したことが確認された（対照群の動物には被験物質が誤投与されなかった）。(c) 挿管の誤り 1 件を含む。(d) 挿管の誤り 6 件を含む。(e) 挿管の誤り 3 件を含む。PND=出生後日数、M=雄、F=雌、BLQ=定量限界未満（<0.010 µg/mL）。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1671

1 日総用量（mg/kg）[a]：	**0（対照）**		**150**		**300**		**600**	
F1 雄及び雌（続き）	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
一般状態の変化：[f]								
冷たい身体[g]	1/1	3/3	0/0	2/2	0/0	0/0	9/8	10/8
あえぎ[g]	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	5/5	5/5
活動性低下[g]	0/0	4/3	0/0	1/1	0/0	0/0	8/6	3/3
ラ音	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	93/53	207/54
体重（%）[h]								
PND 4	8.8g	8.5g	0.0	-1.2	0.0	0.0	+1.1	+1.2
PND 12	21.7g	20.6g	-1.8	+1.9	-5.1	-1.0	-10.6*	-7.3*
PND 21	37.0g	36.1g	+1.6	+0.8	+2.7	+3.9	-6.8*	-3.0
PND 70	295.3g	196.4g	-1.9	-0.2	-3.6	-1.9	-4.1	-0.3
PND 98	362.5g	226.3g	-1.6	-0.7	-4.8	-3.0	-2.8	0.0
GD 20	NA	308g	NA	+3.6	NA	+0.3	NA	-1.9
LD 4	NA	254g	NA	+0.8	NA	-0.4	NA	-3.1

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(f) 総発生数/動物数。(g) 主に死亡が確認された又は切迫屠殺された動物で認められた。(h) 対照群については、群平均を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく収集したデータに基づく。PND=出生後日数、M=雄、F=雌、NA=該当なし、GD=妊娠日数、LD=授乳日数。Dunnett の検定：* P<0.05。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1671

1 日総用量（mg/kg）[a]：	**0（対照）**		**150**		**300**		**600**	
F1 雄及び雌（続き）	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
体重増加率（%）[h]								
PND 4～21	28.2 g	27.6 g	+2.1	+1.4	+3.5	+4.7	-9.2*	-4.3
PND 21～70	259.0 g	160.8 g	-2.4	-0.9	-4.9	-3.9	-3.6	0
PND 70～98	65.9 g	27.9 g	+1.8	-5.0	-7.7	-8.2	0	-12.2
GD 0～20	NA	90 g	NA	+13.3*	NA	+8.9	NA	+5.6
LD 1～4	NA	10 g	NA	+10.0	NA	+10.0	NA	+10.0
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
亀頭包皮分離及び膣開口達成時の平均日齢（PND）	-	-	-	-	-	-	-	-
亀頭包皮分離及び膣開口達成時の平均体重	-	-	-	-	-	-	-	-
機能観察総合評価	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(h) 対照群については、群平均を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく収集したデータに基づく。PND=出生後日数、M=雄、F=雌、-=特筆すべき所見なし、NA=該当なし、GD=妊娠日数、LD=授乳日数。Dunnett の検定：* P<0.05、** P<0.01。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1671

1 日総用量（mg/kg）[(a)]：	0（対照）		150		300		600	
F1 雄及び雌（続き）	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
運動量 - PND 22								
総運動数								
0～15 分	349	314	343	304	346	265	270#	282
16～30 分	121	130	149	99	159	61	121	136
31～45 分	101	74	108	74	118	38	110	66
46～60 分	69	77	94	65	96	64	110	66
全体	160	149	174	135	179	107	153	138
自発運動数								
0～15 分	119	103	118	107	118	85	92#	89
16～30 分	31	31	41	27	46	17	34	30
31～45 分	26	20	29	15	32	8	29	18
46～60 分	15	24	22	17	28	13	32	13
全体	48	44	52	41	56	31	47	37
運動量 - PND 77	-	-	-	-	-	-	-	-
驚愕反応 - PND 23	-	-	-	-	-	-	-	-
驚愕反応 - PND 78 - 全試行の合計								
Vmax（ミリボルト）	482.6	290.5	534.5	302.0	490.8	384.0	628.6	460.8[#]
Tmax（ミリ秒）	30.9	32.1	30.5	28.5[#]	32.2	28.4[#]	28.3	27.4[#]
Vave（ミリボルト）	107.8	56.3	116.6	57.6	115.4	75.1	137.1	89.8**
Biel 水迷路 - PND 24	-	-	-	-	-	-	-	-
Biel 水迷路 - PND 78	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。PND=出生後日数、M=雄、F=雌、-=特筆すべき所見なし。反復測定分析：#P≤0.038。Dunnett の検定：** P<0.01。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1671

1 日総用量（mg/kg）[a]：	**0（対照）**		**150**		**300**		**600**	
F1 雄及び雌（続き）	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
発情周期の長さの平均（日）	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
生殖能	-	-	-	-	-	-	-	-
妊娠期間の長さの平均（日）	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
分娩過程	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
眼科検査 – PND 22	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的パラメータ	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査								
PND 22								
塩素（mEq/L）	108	109	107	108	107	107*	106**	107**
コレステロール（mg/dL）	87	77	86	87	82	85	93	96**
PND 71								
コレステロール（mg/dL）	52	46	58	55	59	54	56	69**
カルシウム（mg/dL）	10.4	10.4	10.6	10.6*	10.6	10.7**	10.9**	10.9**
ホルモンパラメータ[i]	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(i) エストラジオール、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、プロゲステロン、プロラクチン及びテストステロン。PND=出生後日数、M=雄、F=雌、-=特筆すべき所見なし、NA=該当なし。Dunnett の検定：*P<0.05、** P<0.01。mEq/L=ミリ当量/リットル、mg/dL=ミリグラム/デシリットル。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1671

1 日総用量（mg/kg）[a]：	**0（対照）**		**150**		**300**		**600**	
F1 雄及び雌（続き）	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
病理組織学的検査用に選択された動物								
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
絶対脳重量（%）[h]								
PND 22	1.3081 g	1.2791 g	-0.1	-3.5	-2.1	-3.5	-6.4**	-7.4**
PND 71	1.84 g	1.71 g	-6.5**	-3.5	-6.5**	-4.1	-11.4**	-9.9**
PND 100	1.84 g	1.72 g	-4.3	-2.9	-3.3	-2.9	-8.7**	-5.2
絶対肝臓重量（%）[h]								
PND 22	1.5539 g	1.5543 g	+15.2*	+2.1	+10.8	+12.0	+17.0*	+11.7
PND 71	9.51 g	5.85 g	-1.3	+8.5*	+2.5	+12.1**	+7.8	+18.8**
PND 100	10.32 g	6.22 g	-5.1	+3.9	-6.6	-2.6	-6.6	+3.7
顕微鏡検査所見								
肝臓の小葉中心肥大（軽微） - PND 71	0	0	0	0	2	2	8	9
腎臓のヒアリン滴 – PND 71	0	0	0	NA	4	NA	7	0
骨長及び骨密度[j]	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(h) 対照群については、群平均を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく収集したデータに基づく。(j) 大腿骨及び腰椎（L3～L4）。PND=出生後日数、M=雄、F=雌、–=特筆すべき所見なし、NA=該当なし。Dunnett の検定：*P<0.05、**P<0.01。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1671

1 日総用量（mg/kg）[a]：	**0（対照）**		**150**		**300**		**600**	
F1 雄及び雌（続き）	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
神経病理学的検査用に選択された動物								
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
絶対脳重量（%）[h]								
PND 22	1.5146 g	1.4115 g	-5.4%	-3.3%	-4.7%	-0.9%	-16.0%**	-10.0%**
PND 71	1.90 g	1.78 g	-2.6%	-1.7%	-3.7%	-2.8%	-8.9%**	-4.5%
PND 100	2.02 g	1.88 g	-3.5%	-3.2%	-7.4%*	-4.3%	-6.4%*	-10.1%**
脳の長さ及び幅（%）[h]								
PND 22 – 長さ	17.3 mm	16.7 mm	-2.9*	-1.2	-2.3	0	-4.6**	-2.4
PND 22 – 幅	14.3 mm	14.0 mm	-1.4	-0.7	-0.7	-0.7	-4.2**	-2.9
PND 71 -長さ	19.1 mm	18.6 mm	0	+0.5	-0.5	0	-1.0	0
PND 71 -幅	15.0 mm	14.5 mm	-1.3	-0.7	-2.0*	-1.4	-3.3**	-1.4
PND 100 -長さ	19.9 mm	19.2 mm	0	-1.6	-2.5	-1.6	-1.0	-3.1**
PND 100 -幅	15.4 mm	14.9 mm	-1.9	-1.3	-4.5**	-2.0	-3.2**	-4.0**
顕微鏡検査所見	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(h) 対照群については、群平均を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく収集したデータに基づく。PND=出生後日数、M=雄、F=雌、-=特筆すべき所見なし、NA=該当なし、Dunnett の検定：*P<0.05、**P<0.01。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1671

1 日総用量（mg/kg）[a]：	**0（対照）**		**150**		**300**		**600**	
F2 同腹児								
平均産児数	9.5		11.3		10.6		9.8	
平均出生児数/腹	9.4		11.1		10.5		9.8	
出産時の性比（雄の割合%、腹当たり）	52.5		50.8		52.3		54.1	
出生から PND 4 までの平均生後生存率（%、腹当たり）	98.0		97.9		96.7		92.6	
児の一般状態の変化	-		-		-		-	
体重（%）[h]								
PND 1	6.8 g	6.4 g	-2.9	-3.1	+1.5	+1.6	-2.9	0.0
PND 4	10.2 g	9.7 g	-3.9	-4.1	0.0	+2.1	-4.9	-1.0
剖検所見	-		-		-		-	

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(h) 対照群については、群平均を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく収集したデータに基づく。PND=出生後日数、M=雄、F=雌、-=特筆すべき所見なし、NA=該当なし。

15-3. 幼若動物を用いた試験（試験番号 NCD1883）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：幼若及び成体 Wistar ラットの脳重量を評価する試験		**試験番号** NCD1883
動物種/系統：Crl:WI (Han)ラット	**投与期間：**PND 4～70	**CTD の参照先：**4.2.3.5.4
開始齢：4 日	**投与後の期間：**PND 71～100	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2008 年 4 月 3 日	**投与方法：**（強制）経口	
溶媒/処方：発熱性物質不含滅菌 1% w/v メチルセルロース（400 cps）水溶液		
特記事項：溶媒を約 5 時間間隔で 1 日 2 回投与		
無毒性量：NA		

1 日総用量（10 mL/kg）[(a)]**：**	**サブグループ I**		**サブグループ II**	
腹数	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**
特筆すべき所見				
死亡又は切迫屠殺	2	0	1	0
消息不明	1	1	0	0
体重（g）				
PND 22	46.9	44.4	49.0	47.2
PND 71	318.1	205.3	324.1	204.8
PND 100	385.2	234.8	393.9	234.5
脳重量（g）				
PND 22	1.4428	1.3738	1.4373	1.3979
PND 71	1.8405	1.7247	1.8497	1.7179
PND 100	1.9344	1.7851	1.9217	1.7545

(a) 発熱性物質不含滅菌 1% w/v メチルセルロース（400 cps）水溶液を 1 日 2 回、約 5 時間間隔で投与した。NA=該当なし.

15-4. 幼若動物を用いた試験（試験番号 NCD1863）

被験物質：ブリーバラセタム

報告書表題：ucb 34714：幼若ビーグル犬を用いた 9 ヵ月間（強制）経口投与毒性試験及び 2 ヵ月間の回復期間		**試験番号** NCD1863
動物種/系統：ビーグル犬	**投与期間：**273 日（PND 4～276）	**CTD の参照先：**4.2.3.5.4
開始齢：PND 4	**投与後の期間：**56 日	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2008 年 3 月 27 日	**投与方法：**（強制）経口	
溶媒/処方：発熱性物質不含滅菌 1% w/v メチルセルロース（400 cps）水溶液		
特記事項：1 日量を分けて、1 日 2 回（約 10 時間間隔で）投与した。トキシコキネティクス、骨測定（バイオマーカー、デンシトメトリー、強度、大腿骨長）、血清中骨バイオマーカー、甲状腺ホルモン及び生殖ホルモン濃度の評価、並びに詳細な中枢及び末梢神経系の病理組織学的検査が含まれた。		
無毒性量：30 mg/kg/日		
無影響量：15 mg/kg/日		

1 日総用量（mg/kg）[a]**：**	**0（対照）**		**15**		**30**		**100**	
動物数（トキシコキネティクスフェーズ）	**M：8**	**F：7**	**M：8**	**F：8**	**M：9**	**F：6**	**M：9**	**F：7**
トキシコキネティクス：								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（μg eq·h/mL） PND 4	BLQ		85.3 ± 15.4		190 ± 18		612 ± 148	
C_{max}（μg/mL） PND 4	BLQ		6.49 ± 1.39		13.6 ± 1.9		48.7 ± 23.4	
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（μg eq·h/mL） PND 31	BLQ		28.4 ± 4.2		63.5 ± 16.6		207 ± 45	
C_{max}（μg/mL） PND 31	BLQ		4.84 ± 0.89		10.2 ± 1.7		29.2 ± 6.9	
動物数（毒性フェーズ）	**M：9**	**F：11**	**M：9**	**F：10**	**M：10**	**F：10**	**M：10**	**F：9**
トキシコキネティクス：								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$（μg eq·h/mL） PND 276	BLQ		37.1 ± 7.3		78.1 ± 16.3		335 ± 56	
C_{max}（μg/mL） PND 276	BLQ		5.70 ± 0.91		12.1 ± 2.0		43.3 ± 4.7	
特筆すべき所見								
一般状態の変化	-	-	-	-	-	-	-	-
体重（%）[b]								
PND 4	379.3g	362.9g	2.3	7.4	4.2	3.6	7.1	7.5
PND 276	10170.6g	7622.9g	4.6	7.8	4.4	9.5	1.6	2.1
PND 332	9778.7g	7917.7g	8.7	6.5	12.5	13.8	-8.7	12.4
発達指標	-	-	-	-	-	-	-	-
感覚機能及び行動検査	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(b)対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。M=雄、F=雌、BLQ=定量限界未満、-=特筆すべき所見なし。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1863

1 日総用量（mg/kg）[a]：	**0（対照）**		**15**		**30**		**100**	
動物数（毒性フェーズ）	**M：9**	**F：11**	**M：9**	**F：10**	**M：10**	**F：10**	**M：10**	**F：9**
心電図評価	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査[b]								
アルブミン（%）								
PND 32	3.1 g/dL	3.1 g/dL	3.2	6.5*	0.0	0.0	-3.2	-3.2
PND 114	3.3 g/dL	3.3 g/dL	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-6.1**	-6.1
PND 202	3.5 g/dL	3.5 g/dL	-2.9	0.0	-2.9	0.0	-5.7	-5.7*
PND 277	3.5 g/dL	3.6 g/dL	0.0	-2.8	-2.9	-5.6	-5.7**	-8.3**
PND 333	3.6 g/dL	3.5 g/dL	2.8	2.9	-2.8	2.9	-2.8	-2.9
アルブミン/グロブリン比（%）								
PND 32	2.47	2.3	8.5	20.0	3.2	10.0	-3.6	4.8
PND 114	1.75	1.82	-1.7	-6.6	1.7	-6.0	-10.9*	-9.3
PND 202	1.63	1.89	4.9	-2.1	-2.5	-5.3	-3.1	-9.5
PND 277	1.65	1.99	0.6	-6.0	-6.1	-12.6	-6.1	-11.1
PND 333	1.47	1.89	15.6	-3.7	12.9	-2.6	29.3	9.0
アルカリホスファターゼ（%）								
PND 32	173 U/L	158 U/L	2.9	0.6	-5.2	10.1	-11.6	6.3
PND 114	207 U/L	207 U/L	-3.4	-12.6	-9.2	2.4	9.2	13.0
PND 202	120 U/L	119 U/L	-5.0	-9.2	-5.0	5.0	92.5**	83.2**
PND 277	70 U/L	66 U/L	-5.7	-7.6	-1.4	19.7	150.0**	142.4**
PND 333	61 U/L	40 U/L	-23.0	0.0	-19.7	77.5	14.8	40.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ（%）								
PND 32	27 U/L	27 U/L	-3.7	-7.4	3.7	7.4	7.4	11.1
PND 114	39 U/L	41 U/L	0.0	2.4	2.6	19.5	197.4**	100.0**
PND 202	45 U/L	46 U/L	6.7	0.0	-4.4	10.9	500.0**	308.7**
PND 277	51 U/L	46 U/L	0.0	0.0	-11.8	10.9	494.1**	341.3**
PND 333	47 U/L	42 U/L	14.9	14.3	6.4	31.0	89.4**	11.9

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(b) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。M=雄、F=雌、–=特筆すべき所見なし。Dunnett の検定を用いて対照群と比較：* P<0.05、** P<0.01。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1863

1 日総用量（mg/kg/日）[a]：	**0（対照）**		**15**		**30**		**100**	
動物数（毒性フェーズ）	**M：9**	**F：11**	**M：9**	**F：10**	**M：10**	**F：10**	**M：10**	**F：9**
血液生化学検査[b]								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（%）								
PND 32	21U/L	22 U/L	-4.8	4.5	-4.8	4.5	4.8	4.5
PND 114	32 U/L	34 U/L	-12.5	5.9	-6.3	11.8	12.5	8.8
PND 202	33 U/L	31 U/L	-6.1	3.2	-6.1	16.1	30.3*	32.3*
PND 277	30 U/L	30 U/L	6.7	3.3	0.0	0.0	53.3**	33.3**
PND 333	32 U/L	28 U/L	15.6	7.1	-6.3	42.9	18.8	14.3
ガンマグルタミルトランスフェラーゼ（%）								
PND 32	2.2 U/L	2.7 U/L	18.2	-14.8	-13.6	-11.1	27.3	0.0
PND 114	0.7 U/L	1.0 U/L	57.1	-10.0	14.3	-10.0	171.4	0.0
PND 202	2.3 U/L	2.4 U/L	30.4	-4.2	-8.7	-29.2	160.9**	50.0
PND 277	1.0 U/L	1.0 U/L	80.0	40.0	0.0	40.0	450.0**	310.0**
PND 333	2.7 U/L	0.9 U/L	22.2	111.1	-70.4	322.2	-14.8	66.7
コレステロール（%）								
PND 32	286 mg/dL	280 mg/dL	-6.6	-5.7	-14.0	-18.9	-6.6	-12.5
PND 114	149 mg/dL	131 mg/dL	-1.3	-4.6	2.0	-0.8	-19.5*	-10.7
PND 202	155 mg/dL	142 mg/dL	-4.5	-6.3	-1.3	-7.7	-20.0*	-19.7**
PND 277	148 mg/dL	145 mg/dL	-3.4	0.7	-2.0	-2.8	-18.9**	-15.9
PND 333	162 mg/dL	156 mg/dL	-20.4	13.5	-17.9	-7.1	-27.8	-14.7
胆汁酸（%）								
PND 32	4.1 µmol/L	4.9 µmol/L	4.9	40.8	12.2	49.0	97.6	55.1
PND 114	4.4 µmol/L	2.1 µmol/L	-31.8	-47.6	-75.0	-23.8	-45.5	-33.3
PND 202	1.9 µmol/L	3.9 µmol/L	-10.5	-41.0	47.4	-56.4	110.5	2.6
PND 277	0.8 µmol/L	2.5 µmol/L	125.0	-40.0	75.0	-52.0	487.5**	56.0
PND 333	1.5 µmol/L	2.4 µmol/L	40.0	50.0	420.0	-25.0	80.0	-25.0

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(b) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。M=雄、F=雌。Dunnett の検定を用いて対照群と比較：* P<0.05、** P<0.01。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1863

1 日総用量（mg/kg/日）[a]：	**0（対照）**		**15**		**30**		**100**	
動物数（毒性フェーズ）	**M：9**	**F：11**	**M：9**	**F：10**	**M：10**	**F：10**	**M：10**	**F：9**
ホルモン分析[b]								
総 T4 濃度（%）								
PND 32	4.32 µg/dL	4.81 µg/dL	7.9	-3.1	23.6	-2.1	4.6	-12.5
PND 114	1.86 µg/dL	1.96 µg/dL	-4.3	-6.6	3.8	-0.5	-21.0	-26.5
PND 202	1.43 µg/dL	1.79 µg/dL	21.7	-25.7	21.0	-3.9	-4.9	-15.1
PND 277	1.42 µg/dL	1.62 µg/dL	5.6	-1.9	-16.9	4.9	-39.4	-41.4*
PND 333	2.67 µg/dL	3.43 µg/dL	-3.7	-22.2	-35.2	-49.6	-59.9	-39.7
骨バイオマーカー分析	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量[b][c]								
肝臓（%）								
PND 277	313.60 g	270.69 g	0.2	-1.1	12.6	4.3	29.6**	1.8
PND 333	310.70 g	236.70 g	-0.9	14.0	19.4	12.4	-8.8	-1.6

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(b) 対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。(c) 絶対重量及び相対重量の対照群との差の正負を示す。数値は、絶対臓器重量の差（%）を示す。M=雄、F=雌。Dunnett の検定を用いて対照群と比較：* P<0.05、** P<0.01。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1863

1 日総用量（mg/kg）[a]：	**0（対照）**		**15**		**30**		**100**	
動物数（毒性フェーズ）	**M：9**	**F：11**	**M：9**	**F：10**	**M：10**	**F：10**	**M：10**	**F：9**
病理組織学的検査（一次剖検）[d]	6	6	6	6	7	7	7	6
肝臓								
褐色色素	0	0	0	0	0	0	7	6
軽微	-	-	-	-	-	-	0	2
軽度	-	-	-	-	-	-	7	4
線維症	0	0	0	0	0	0	7	5
軽微	-	-	-	-	-	-	3	4
軽度	-	-	-	-	-	-	3	1
中等度	-	-	-	-	-	-	1	0
炎症	0	0	0	0	0	0	7	5
軽微	-	-	-	-	-	-	4	5
軽度	-	-	-	-	-	-	3	0
胆管過形成	0	0	1	0	0	0	6	3
軽微	-	-	1	-	-	-	3	3
軽度	-	-	0	-	-	-	2	0
中等度	-	-	0	-	-	-	1	0
肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	4	2
軽微	-	-	-	-	-	-	4	2
肝細胞変性	0	0	0	0	0	0	7	6
軽微	-	-	-	-	-	-	2	4
軽度	-	-	-	-	-	-	5	2
胆嚢								
結石	0	0	0	0	0	0	2	0
軽微	-	-	-	-	-	-	2	-

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(d) 検査動物数。M=雄、F=雌、-=特筆すべき所見なし。

被験物質：ブリーバラセタム
試験番号 NCD1863

1 日総用量（mg/kg）[a]：	**0（対照）**		**15**		**30**		**100**	
動物数（毒性フェーズ）	**M：9**	**F：11**	**M：9**	**F：10**	**M：10**	**F：10**	**M：10**	**F：9**
病理組織学的検査（回復期間後の剖検）[d]	3	3	3	3	3	3	3	3
肝臓								
褐色色素	0	0	0	0	0	0	3	3
軽微	-	-	-	-	-	-	1	1
軽度	-	-	-	-	-	-	2	2
線維症	0	0	1	0	0	0	1	2
軽微	-	-	1	-	-	-	0	2
軽度	-	-	0	-	-	-	1	0
炎症	0	0	0	0	0	0	1	1
軽微	-	-	-	-	-	-	1	1
胆管過形成	0	0	0	0	0	0	2	3
軽微	-	-	-	-	-	-	1	3
軽度	-	-	-	-	-	-	1	0
肝細胞変性	0	0	0	0	0	0	3	3
軽微	-	-	-	-	-	-	2	3
軽度	-	-	-	-	-	-	1	0
胆嚢								
結石	0	0	0	0	0	0	1	0
軽微	-	-	-	-	-	-	1	-

(a) 1 日総用量を 2 回に等分し、約 10 時間間隔で投与した。(d) 検査動物数。M=雄、F=雌、-=特筆すべき所見なし。

16. 局所刺激性試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	特筆すべき所見	試験番号	参照先
ヒト全血	*In vitro* インキュベーション	10～50 mg/mL	-	ブリーバラセタム 10 mg/mL（0.9% NaCl、5.5%グルコース又は 10.5%グルコース溶液で調製）又は 20 mg/mL（0.6%又は 0.9% NaCl 溶液で調製）は溶血性を示さなかった。ブリーバラセタム濃度 30～50 mg/mL（0.1% NaCl、0.3% NaCl、0.6% NaCl、0.9% NaCl、5.5%グルコース又は 10.5%グルコース溶液で調製）では、軽度から重度の溶血が認められた。	NCD1491 + Amendment 1	4.2.3.6
NZW ウサギ	静脈内	10 mg/mL の溶液を 0.5 mL	雌 1/雄 5	なし	NCD1646	4.2.3.6
	静脈周囲	10 mg/mL の溶液を 0.3 mL	雌 1/雄 5	なし		
	筋肉内	10 mg/mL の溶液を 0.5 mL	雌 1/雄 5	注射後 24 時間で軽微/軽度の筋層の変性が認められたが、94 時間では認められなかった。		
	動脈内	10 mg/mL の溶液を 0.3 mL	雌 1/雄 5	なし		

17. その他の毒性試験

機序解明試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	*In vitro*（96 ウェルプレートに播種された細胞）	4 時間（回復期間なし）、4 時間＋回復期間 44 時間、6 時間（回復期間なし）、6 時間＋回復期間 18 時間、及び 24 時間（回復期間なし）。	50、150、500、1000、2000、3000、4000 及び 5000 µg/mL。陰性対照：培地。陽性対照：0.1%（v/v）の Tween 20 を含む培地。	N=6 ウェル/処理	ブリーバラセタム 5000 µg/mL で 24 時間処理すると、陰性対照と比較して LDH 放出量が 50%超増加した。より低濃度又は短い処理時間での細胞毒性の証拠はなかった。	PSM0789	4.2.3.7.3
Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	*In vitro*（96 ウェルプレートに播種された細胞）	4 時間（回復期間なし）、4 時間＋回復期間 44 時間、6 時間（回復期間なし）、6 時間＋回復期間 18 時間、及び 24 時間（回復期間なし）。	50、150、500、1000、2000、3000、4000 及び 5000 µg/mL。陰性対照：培地。陽性対照：10 mg/mL のパラセタモールを含む培地。	N=6 ウェル/処理	ブリーバラセタム 5000 µg/mL では、4 時間、6 時間、6 時間＋回復期間 18 時間、及び 24 時間後、陰性対照と比較して細胞内 ATP 量が 50%超低下し、細胞毒性が認められ、4000 µg/mL では 24 時間後、細胞毒性が認められた。より低濃度又は短い処理時間では、細胞毒性の証拠はなかった。	PSM0790	4.2.3.7.3
Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	*In vitro*（6 ウェルプレートに播種された細胞）	4 時間（回復期間なし）、4 時間＋回復期間 44 時間、6 時間（回復期間なし）、6 時間＋回復期間 18 時間、及び 24 時間（回復期間なし）。	50、150、500、1000、2000、3000、4000 及び 5000 µg/mL。陰性対照：培地。陽性対照：60 mmol/L のヒドラジンを含む培地。	N=3 ウェル/処理	ブリーバラセタム濃度 2000 µg/mL 以上では 6 時間、1000 µg/mL 以上では 24 時間、5000 µg/mL で 4 は時間＋回復期間 44 時間及び 6 時間＋回復期間 18 時間後、陰性対照と比較してたん白質合成の阻害が 50%超増加した。たん白質合成の阻害の境界域は、4000 µg/mL で 4 時間後に認められた。より低濃度又は短い処理時間での細胞毒性の証拠はなかった。	PSM0791	4.2.3.7.3
Han Wistar ラット	強制経口［発熱性物質不含滅菌 1% w/v メチルセルロース（400 cps）水溶液］。 用量を 1 日 2 回に分け、6 時間間隔で投与。	2 及び 4 週間	0、300	各期間につき雄 6+雌 6	化合物に関連した陰核腺及び包皮腺の変化は認められず、ジンバル腺の変化も認められなかった。 300：雄ラットで 2 週間及び 4 週間後に腎臓のヒアリン滴及び腎尿細管の空胞化の発現率が増加した。4 週後、雄 1 例で小葉中心性肝細胞肥大。	PSM0811	4.2.3.7.3

17. その他の毒性試験

機序解明試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Han Wistar ラット	強制経口	2 週間：対照、ブリーバラセタム。 単回（Day 9）：D-リモネン（陽性対照）	0、1000 D-リモネン：1000	対照、ブリーバラセタム：雌雄各 6/群 D-リモネン：雄 6	ELISA による評価：ブリーバラセタム投与ラットでは、対照群と比較して明らかに高い α2-μ グロブリン濃度が見られたが、d-リモネン投与ラットでの上昇はわずかであった。個々の α2-μ グロブリン濃度は、顕微鏡検査で認められた腎尿細管の変化（ヒアリン滴）による重症度スコアと相関していた。ブリーバラセタムを投与されたいずれの雌でも、ヒアリン滴又は検出可能な濃度の α2-μ グロブリンは認められなかった。 認められた傾向を裏付けるには、さらなる検討が必要である。	PSM1017	4.2.3.7.3
Han Wistar ラット	強制経口	2 週間：対照、ブリーバラセタム。 単回（Day 9）：D-リモネン（陽性対照）	0、1000 D-リモネン：1000	雄 10/群	ELISA による評価：ブリーバラセタム投与ラット（n=8）では、対照群と比較して明らかに高い α2-μ グロブリン濃度が認められた。個々の α2-μ グロブリン濃度は、顕微鏡検査で認められた腎尿細管の変化（ヒアリン滴）による重症度スコアと相関していた。このことから、ヒアリン滴が α2-μ グロブリンから成ることが強く示唆される。	PSM1088	4.2.3.7.3

17. その他の毒性試験

依存性試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量（mg/kg）[a]	性別及び例数/群	特筆すべき所見	試験番号	参照先
SD ラット	点滴静注	各処置について 6 例以上の動物を試験するまでセッションを行った。		雄のみ	本試験では、ラットを用いたクロルジアゼポキシドの一連の公表済み試験の一部を再現した。ラットにクロルジアゼポキシドを自己投与するように条件付けできなかったこと、及びコカイン維持投与条件下でクロルジアゼポキシドを用いた自己投与試験を実施したことは、多くの様々な施設で実施された同一薬効分類の薬剤の過去の試験と同様であった。限定されたアクセス条件下（1 日 1 時間）で、ラットはクロルジアゼポキシドの静脈内注射による自己投与を意欲的に行わなかった。コカインを自己投与するよう条件付けられたラットにおいて、用量 0.32～10 mg/kg/回のブリーバラセタム点滴投与による正の強化効果は認められなかった。本試験では、ブリーバラセタムにより意欲的な自己投与が開始又は維持されなかった。	NCD1786	4.2.3.7.4
			生理食塩水	21			
			コカイン：				
			0.56	20			
			クロルジアゼポキシド：				
			0.1	6			
			0.18	6			
			0.32	6			
			0.56	6			
			1.0	7			
			溶媒	6			
			ブリーバラセタム				
			0.32	6			
			1.0	6			
			3.2	6			
			10.0	6			

(a) 維持用量のコカインの自己投与が試験期間中安定的に維持されたと判定するには、3 回の連続するコカイン自己投与セッションにわたる投与間のばらつきが 25%未満でなければならなかった。各用量で少なくとも 6 例のラットを試験した。試験条件として、各用量で 3 回の連続する試験セッションが実施された。

17. その他の毒性試験

依存性試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量（mg/kg）[a]	性別及び例数/群	特筆すべき所見	試験番号	参照先
SD ラット	強制経口投与と混餌投与（100 mg/kg/日）を併用	長期投与フェーズ（主試験 + TK 動物）：30 日間。 離脱フェーズ（主試験動物）：7 日間（溶媒のみ）。	溶媒 クロルジアゼポキシド： 450 ブリーバラセタム： 130（+100 混餌） 350（+100 混餌）	雄のみ 16 16 25[b] 25[b]	ブリーバラセタムは、依存症候群の時間的力学と一致する徴候を引き起こさなかった。ブリーバラセタムは、本試験において有意な依存傾向を示さなかった。ブリーバラセタムには、典型的な C-IV 水溶性ベンゾジアゼピンであるクロルジアゼポキシドと一致する又は類似した依存性がない。	NCD1785	4.2.3.7.4

(a) 各群は、1 日 2 回、10 時間間隔で投与を受けた。 (b) 9 例のラットを用いてトキシコキネティクス（TK）試験を実施した。

17.　その他の毒性試験

依存性試験

被験物質：ブリーバラセタム

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量（mg/kg）[(a)]	性別及び例数/群	特筆すべき所見	試験番号	参照先
SD ラット	腹腔内			雄のみ	ブリーバラセタムは、明らかに行動毒性のある試験用量 320 mg/kg までの幅広い一連の試験用量で、訓練薬物刺激（クロルジアゼポキシド）への部分般化のみをもたらした。これは、これらのラットにおける運動機能の変化又は筋弛緩作用による可能性が高い。	NCD1784	4.2.3.7.4
			生理食塩水	19			
			クロルジアゼポキシド：				
			0.1	8			
			0.32	8			
			1.0	7			
			3.2	8			
			5.6	20			
			10	8			
			溶媒	8			
			ブリーバラセタム：				
			1	14[(a)]			
			10	14[(a)]			
			32	14[(a)]			
			100	14[(a)]			
			180	14[(a)]			
			320	14[(a)]			

(a) 6 例のラットを用いてトキシコキネティクス（TK）試験を実施した。薬物弁別試験の 180 mg/kg 及び 320 mg/kg 群の指定されたラットを TK 解析に用いた。NA=該当なし。

17. その他の毒性試験

代謝物試験 – ucb-107092-1

被験物質：ucb-107092-1

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Wistar ラット	持続点滴静注	24 時間	2000、3000、5000、6000、10,000	雄 1 + 雌 1 に 2000、3000 及び 5000 mg/kg。 雌 1 に 6000 及び雄 1 に 10,000 mg/kg	なし。 10,000 mg/kg は点滴静注が実施できる最高用量に相当した。	NCD1682	4.2.3.7.5
Wistar ラット	持続点滴静注	14 日間	0、500、2000 及び 10,000	雌雄各 10/群	10,000 mg/kg/日：総白血球数が主に雄でわずかに増加した。大静脈では、炎症及び血栓形成の発現率が軽度に増加した。 2000 及び 10,000 mg/kg/日：相関する組織学的所見を伴わない腎臓重量のわずかな増加、及び肝臓重量の変化を伴わない肝臓門脈周囲の高色素血症又は好塩基球増加症。 TK 解析：各用量群のラットは持続的に ucb-107092-1 に曝露された。曝露量は、ほぼ用量に比例した。NOAEL は 500 mg/kg/日と判断され、対応する Day 14 の $AUC_{0\text{-}24h}$ は雄で 334 µg·h/mL、雌で 370 µg·h/mL であった。	NCD1781	4.2.3.7.5

17. その他の毒性試験

代謝物試験 – ucb-107092-1

被験物質：ucb-107092-1

報告書表題：ラットを用いた 13 週間持続点滴静注毒性試験及びその後の 4 週間の回復期間		**試験番号** NCD1982 及び Amendment 1
動物種/系統：Wistar ラット	**投与期間：**約 12 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.7.5
開始齢：7～10 週	**投与後の期間：**4 週間	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2009 年 1 月 13 日	**投与方法：**持続点滴静注	
溶媒/処方：注射用 0.9%塩化ナトリウム水溶液、pH 約 5.5		
特記事項：カニューレ内に真菌の増殖と思われる濃色の斑状及び白色の物質が認められたため、主試験の投与フェーズを中止した。		
無毒性量：2000 mg/kg/日		

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**500**		**1000**		**2000**	
動物数（回復期間及びサテライト群を含む）	雄 24	雌 24	雄 18	雌 18	雄 18	雌 18	雄 30	雌 30
トキシコキネティクス [a]**：**								
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ µg·h/mL Day 83/ 82	NC	NC	268	289	605	775	1220	1818
$C_{av,ss}$ µg/mL	NC	NC	11.2	12.1	25.2	32.3	50.8	75.7
特筆すべき所見								
死亡/切迫屠殺 [b]	4	4	3	3	2	3	6	1
体重（%） [c]	556g	330g	-1	0	+2	+2	+3	0
摂餌量（%） [c]	28.1g	19.6g	-10	+1	-4	-5	-6	-2
一般状態の変化	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)

(a) 例えば、雄/雌について Day 83/82 と記録された日は、雄が Day 83、雌が Day 82 であることを意味する。(b) カニューレの破損/脱落により屠殺されたラットを含む。(c) 投与期間終了時。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。(d) すべての群で、持続点滴手技に関連すると考えられる一般状態の変化が多数見られたが、毒性学的に注目すべきものはなかった。$C_{av,ss}$：平均定常状態濃度。–=特筆すべき所見なし。* P<0.05、** P<0.01：分散分析（ANOVA）を用いて統計解析を実施した。

17. その他の毒性試験

代謝物試験 – ucb-107092-1

被験物質：ucb-107092-1
試験番号 NCD1982 + Amendment 1

1 日量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**500 mg/kg/日**		**1000 mg/kg/日**		**2000 mg/kg/日**	
動物数	**雄 24**	**雌 24**	**雄 18**	**雌 18**	**雄 18**	**雌 18**	**雄 30**	**雌 30**
主試験	12	12	12	12	12	12	12	12
サテライト	6	6	6	6	6	6	6	6
血液学的検査（Day 82/79） [a,b]								
ヘモグロビン（g/dL）	14.6	12.8	12.9*	12.7	13.2*	12.5	12.6*	12.7
赤血球数（$\times 10^{12}$/L）	8.77	7.60	7.83*	7.40	7.81*	7.34	7.74*	7.32
ヘマトクリット（L/L）	0.430	0.385	0.385*	0.375	0.387*	0.371	0.373**	0.377
網状赤血球数（$\times 10^{9}$/L）	192	322	308	220	270	245	311	360
白血球数（$\times 10^{9}$/L）	13.29	14.31	11.96	10.43	15.60	12.44	17.43	12.58
血液生化学検査（Day 82/79） [a,b]								
尿素（mmol/L）	4.8	5.6	4.5	4.8*	4.4	4.8*	4.2	4.7**
尿検査（Day 81/80） [a,b]								
ナトリウム（mmol/L）	101.9	114.0	117.1	113.2	136.7	147.4**	163.6**	153.0**
臓器重量（%） [c]								
脾臓（%）	1.88 g	1.73 g	+73*	+20	+60*	+18	+57*	+38
肉眼病理検査	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)
病理組織学的検査	(d)	(d)	NA	NA	NA	NA	(d)	(d)
追加的試験								
投与後評価：	4	4	0	0	0	0	10	12
評価例数								
肉眼病理検査	(d)	(d)	NA	NA	NA	NA	(d)	(d)
病理組織学的検査	(d)	(d)	NA	NA	NA	NA	(d)	(d)

(a) 例えば、雄/雌について Day 83/82 と記録された日は、雄が Day 83、雌が Day 82 であることを意味する。(b)投与期間終了時。各対照群及び用量群について、平均値を示す。(c) 絶対重量及び相対重量の対照群との差の正負を示す。数値は、絶対臓器重量の差（%）を示す。(d) 対照群及び 2000 mg/kg/日群のすべての動物で、持続点滴手技に関連すると考えられる剖検及び病理組織学的検査所見が多数認められたが、毒性学的に注目すべきものはなかった。–特筆すべき所見なし。* P<0.05、** P<0.01：分散分析（ANOVA）を用いて統計解析を実施した。NA=該当なし、検査/評価を実施せず。

17. その他の毒性試験

代謝産物試験 – ucb-107092-1

被験物質：ucb-107092-1

動物種/系統、株	投与方法	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Salmonella typhimurium TA1535、TA1537、TA98、TA100 株及び *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株	陰性対照及び陽性対照を含め、S9 mix 存在下/非存在下での *in vitro* インキュベーション	3 日間	0.32～5000 µg/プレート	-	陰性。 代謝活性化系の非存在下及び存在下で処理したいずれの菌株でも、復帰突然変異体数の統計的に有意な増加は認められなかった。	NCD1760	4.2.3.7.5
マウスリンパ腫 L5178Y 細胞株	陰性対照及び陽性対照を含め、S9 mix 存在下/非存在下での *in vitro* インキュベーション	3 及び 24 時間	200～2293 µg/mL	-	陰性。 最高濃度 2293 µg/mL までの ucb-107092-1 は、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座に変異を誘発しなかった。	NCD1759	4.2.3.7.5
Han Wistar ラット、*in vivo* 小核	60 分間の点滴静注	2 日間	0、500、1000、2000	雄 6	ucb-107092-1 は最高 2000 mg/kg/日までの投与を受けた雄ラットの骨髄の多染性赤血球において、小核を誘発しなかった。	NCD1800	4.2.3.7.5

17. その他の毒性試験

代謝産物試験 – ucb-107092-1

被験物質：ucb-107092-1

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	特筆すべき所見	試験番号	参照先
SD ラット	持続点滴静注	GD6～17	0、200、500、1000	雌 25～30	いずれの用量でも母体の生存への影響はなく、体重、体重増加率、正味体重、正味体重増加率、妊娠子宮重量及び摂餌量に対する被験物質に関連する影響もなかった。 胚・胎児の子宮内での成長、生存及び胎児の形態は、被験物質の投与による影響を受けなかった。 母体毒性及び胚/胎児発生毒性についての無毒性量（NOAEL）は 1000 mg/kg/日であった。	NCD1975	4.2.3.7.5
ビーグル犬	持続点滴静注	24 時間	Day 1：250、 Day 7：1000、 Day 11：2500、 Day 15：5280	雄 1 + 雌 1 の単群	なし。 5280 mg/kg が点滴静注の実施可能な最高用量であった。	NCD1643	4.2.3.7.5

GD：妊娠日数

17.　その他の毒性試験

不純物試験 – ucb 34713

被験物質：ucb 34713

報告書表題：ucb 34713：ラットを用いた 13 週間 1 日 2 回（強制）経口投与毒性試験		**試験番号** NCD1754
動物種/系統：Wistar ラット	**投与期間：**13 週間	**CTD の参照先：**4.2.3.7.6
開始齢：7～8 週	**投与後の期間：**該当なし	**GLP 適合性：**適合
初回投与日：2007 年 8 月 1 日	**投与方法：**（強制）経口	
溶媒/処方：pH を 5.5 に調節した 0.9%食塩水		
特記事項：1 日 2 回投与（10 時間間隔）		
無毒性量：40 mg/kg/日		

1 日量（mg/kg/日）[a]	**0（対照）**		**10**		**40**		**200**	
動物数（主試験）	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
動物数（トキシコキネティクス）	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6	雄 6	雌 6
トキシコキネティクス：								
AUC $_{(0\text{-}24)}$（ng·h/mL）								
Day 1	NC	NC	20.2	35.2	78.3	152	489	869
Day 91	NC	NC	22.5	35.3	68.3	121	233	406
C_{max}（ng/mL）								
Day 1	NC	NC	3.54	4.73	11.5	18.3	48.8	77.3
Day 91	NC	NC	3.23	4.75	10.1	16.3	34.0	54.9
特筆すべき所見								
死亡又は切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[b]	450.2 g	252.6 g	-5	3	1	2	2	4
体重増加率（%）[b]	207.2 g	82.8 g	-8	1	3	5	3	15DR*
摂餌量（%）[b]	173.6 g	127.4 g	-5	-2	1	-4	2	-4
一般状態の変化	+[c]	+[c]	+[c]	+[c]	+[c]	+[c]	++[c]	++[c]
眼底検査	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) 2 回に等分され、10 時間間隔で投与された 1 日当たりの被験物質の用量。(b) 投与期間終了時。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。(c) Day 9 以降の投与直後から 15 分後までに見られた多動（続いて活動性低下が見られる場合がある）、口こすり、足掻き、過剰なグルーミング又は流涎は、すべての群で、投与期間終了まで認められた。これらは、高用量群での発現率が比較的高かった。NC＝算出せず。-=特筆すべき所見なし。* P<0.05。DR=用量反応。統計解析手法：ANOVA 及び Dunnett 検定。

17. その他の毒性試験

不純物試験 – ucb 34713

被験物質：ucb 34713
試験番号 NCD1754

1 日量（mg/kg/日）[a]	0（対照）		10		40		200	
動物数	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査[b]								
トリグリセリド（mmol/L）								
Week 6	0.85	0.79	1.28	0.63	1.31	0.76	1.19	1.10
Week 13	0.88	0.60	1.09	0.52	1.29	0.90	1.43*	1.12DR**
総コレステロール（mmol/L）								
Week 6	2.1	1.6	1.9	1.8	2.1	1.7	2.1	2.0**
Week 13	2.0	1.6	2.0	1.8	2.2	1.7	2.3	2.1*
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量（%）[c]								
腎臓	2.125 g	1.329 g	4	5	3	4	5	8*
肝臓	10.901 g	7.013 g	4	-3	5	0	11*	8
肉眼病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
肝臓								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
小葉中心肥大								
［軽微］	0	0	0	0	0	0	6	9
［軽度］	0	0	0	0	0	0	4	0
小葉中心肝細胞色素								
［軽微］	0	0	0	0	0	0	6	2
腎臓								
検査動物数	10	10	10	0	10	1	10	10
ヒアリン滴								
［軽微］	4	0	4	NA	4	0	4	0
［軽度］	0	0	1	NA	0	0	6	0

(a) 2 回に等分され、10 時間間隔で投与された 1 日当たりの被験物質の用量。(b) 投与期間終了時。(c) 絶対重量及び相対重量の対照群との差の正負を示す。数値は、絶対臓器重量の差（%）を示す。対照群については、群の平均値を示す。用量群については、対照群との差（%）を示す。統計学的有意性は、差（%）ではなく実測値に基づく。* P<0.05、** P<0.01。DR=用量反応、統計解析手法 ANOVA 及び Dunnett 検定; -=特筆すべき所見なし、NA=該当なし。

17. その他の毒性試験

不純物試験 – ucb 34713

被験物質：ucb 34713

動物種/系統	投与方法	投与期間	用量（mg/kg）	性別及び例数/群	特筆すべき所見	試験番号	参照先
Salmonella typhimurium TA1535、TA1537、TA98、TA100 株及び *Escherichia coli WP2 uvrA* 株	陰性対照及び陽性対照を含め、S9 mix 存在下/非存在下での *in vitro* インキュベーション	3 日間	1.6～5000 µg/プレート	-	陰性。 代謝活性化系の非存在下及び存在下で、いずれの菌株の処理後でも、復帰突然変異体数の統計的に有意な増加は認められなかった。	NCD1761	4.2.3.7.6
マウスリンパ腫 L5178Y 細胞株	陰性対照及び陽性対照を含め、S9 mix 存在下/非存在下での *in vitro* インキュベーション	3 及び 24 時間	8.316～2129 µg/mL	-	陰性。 ラット肝代謝活性化系（S-9）の非存在下及び存在下で実施された 2 つの独立した実験において、最高濃度 2129 µg/mL までの ucb 34713 は、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座に変異を誘発しなかった。	NCD1762	4.2.3.7.6