雄ミニブタを用いた 4 週間反復十二指腸持続投与試験

（R&D/11/1304［4.2.3.6-6］，評価資料，GLP 試験）

雄のミニブタ（Göttingen）を用いて LCIG の消化管に対する局所刺激性を評価するために，LCIG を十二指腸に持続投与した。動物にはあらかじめ外科的処置により，J-チューブの先端を十二指腸へ留置した。1 群当たり 4 例の雄のミニブタを割り当て，用量群として LCIG の 0（生理食塩水），0（溶媒），45：11.25 mg/kg/日又は 30：7.5 mg/kg/日（MTD の⅓量又は半量）及び 90：22.5 mg/kg/日（MTD）を設定した。2 日間の導入投与として，LCIG 群には 1 日目には両群とも 30：7.5 mg/kg，2 日目には 30：7.5 mg/kg（½ MTD 群）及び 45：11.25 mg/kg（MTD 群）を投与した。投与期間は 28 日間とした。低用量群は投与 1 日から 18 日は 45：11.25 mg/kg/日（MTD の半量），投与 19 日以降は 30：7.5 mg/kg/日（MTD の⅓量）を投与し，高用量群は 90：22.5 mg/kg/日を 28 日間投与した。各投与に際して，投与 1 日から 2 日までは，1 日投与量の 10%量，投与 3 日以降は 1 日投与量の 5%量を 5 分間でボーラス投与し，その後 24 時間持続投与した。

死亡例はみられなかった。持続投与開始後 2 日から，LCIG 投与群で，不穏及び飛び跳ね行動，特に処置する際の飛び跳ね行動がみられた。一般状態をコントロールし，28 日間投与を可能にするためにジアゼパムを投与 3 日から投与した（筋肉内投与又は坐剤投与）。しかし，低用量群はジアゼパム投与を中断するために，MTD の半量から MTD の⅓量に減量した。この減量により，投与 22 日にジアゼパムの投与を中断することが可能になった。その他，一般状態が散見されたが，自発運動の増加，発声頻度の増加や無色尿等，毒性と考えられるものはみられなかった。体重及び摂餌量には変化はみられなかった。剖検でみられた変化はチューブの外科的処置に関連したものであった。対照群の 1 例，低用量群の 1 例，高用量群の 3 例で十二指腸粘膜に赤色領域がみられた。試験計画書で規定したとおり，チューブの先端から 3 cm 間隔で採取した十二指腸の 4 ヵ所の病理標本では，病理組織学的変化はみられなかった。剖検でみられた十二指腸の赤色領域の病理組織学的標本では，固有層の血管壁にうっ血がみられた。うっ血の程度は対照群及び低用量群では軽微であり，高用量群の 3 例では軽度であった。うっ血の発現頻度は試験実施施設の背景データと同様であった。固有層における炎症細胞の増加は対照群で軽微，3 例の高用量群では軽度であった。うっ血及び炎症細胞の増加は軽度な粘膜局所の刺激性を示唆するが，対照群及び LCIG 投与群においてみられた変化はチューブの接触と関連し，毒性とは考えなかった。

レボドパ，3-OMD 及びカルビドパの血漿中濃度は投与量の増加にともなって増加した(表 2.6.6-16）。レボドパ及びカルビドパの T_{max} はそれぞれ 0.5 時間及び 1.5–2 時間であった。

表 2.6.6-16. LCIG を雄のミニブタに投与した後のレボドパ及びカルビドパのトキシコキネティクスパラメータ（28 日間投与の投与 2 日のデータ）

投与量 (mg/kg/日)[a]	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-23} (ng•hr/mL)
		レボドパ
45:11.25	9900 ± 2850	157000 ± 34000
90:22.5	23800 ± 2700	377000 ± 76000
		カルビドパ
45:11.25	463 ± 342	3220 ± 2090
90:22.5	836 ± 255	6400 ± 1860

参考文献 4.2.3.6-6
数値は平均値 ± 標準偏差（N = 3 ）
C_{max} = 最高血中濃度; AUC_{0-23} = 投与 0 時間から 23 時間までの濃度-時間曲線下面積
a. レボドパ / カルビドパの投与量

2.6.6.8 その他の毒性試験

注：ここでは新規の情報を記載する。LCIG ゲルの不純物である DHPA 及び DHPPA の規格設定を目的として遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験の概要を記載する。また，LCIG ゲルの不純物であるヒドラジンのリスク評価の概要についても記載する。DHPA，DHPPA 及びヒドラジンのリスク評価は既に実施済（4.3.4-5，4.3.4-9）であり，入手可能でもある（4.3.4-24）。

2.6.6.8.1 DHPA 及び DHPPA の遺伝毒性試験

2.6.6.8.1.1 DHPA の復帰突然変異試験

（R&D/11/884［4.2.3.7.6-3］，評価資料，GLP 試験）

DHPA（A-1331604）の突然変異誘発性を検討するため，ネズミチフス菌（TA1535，TA1537，TA100 及び TA98）及び大腸菌（WP2pKM101 及び WP2uvrApKM101）を用いて，DHPA の復帰突然変異試験試験を代謝活性化の存在下 / 非存在下で，プレインキュベーション法及びプレート法を用いて実施した（GLP 試験）。

1 つ目の試験では DHPA を 1.5–5000 µg/プレートの範囲で，代謝活性化の存在下 / 非存在下でプレート法で実施した。析出及び背景細菌叢による毒性もみられなかったが，1500 µg/プレート以上で復帰突然変異数が減少した。いずれの濃度においても復帰突然変異頻度の増加はみられなかった。続いて DHPA を 15–5000 µg/プレートの範囲で，代謝活性化の存在下 / 非存在下でプレインキュベーション法を用いて確認試験を実施した。析出はみられなかったが，代謝活性化の非存在下における DHPA の 5000 µg/プレートにおいてすべての細胞株で細胞毒性がみられた。

代謝活性化系の存在下/非存在下においても復帰突然変異頻度の増加はみられなかった。したがって，DHPA は突然変異誘発性がみられなかった。

2.6.6.8.1.2 DHPA の *in vitro* 染色体異常試験

（R&D/11/943［4.2.3.7.6-4］，評価資料，GLP 試験）

DHPA（A-1331604）の染色体異常誘発性を検討するため，ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験を，代謝活性化の存在下 / 非存在下で実施した。予備試験を実施し添加濃度を設定した。

予備試験において，DHPA を 0.166–1660 μg/mL の濃度範囲で代謝活性化系の非存在下では 4 時間又は 20 時間，存在下では 4 時間培養した。代謝活性化系の非存在下において細胞毒性（対照群と比較して 50%以上の細胞成長阻害）が 4 時間培養では 498 μg/mL 以上で，20 時間培養では 166 μg/mL 以上でみられた。代謝活性化系の存在下における 4 時間培養では細胞毒性はみられなかった。

予備試験の結果に基づいて，代謝活性化系の非存在下の 4 時間培養では 143，285 及び 5700 μg/mL，存在下の 4 時間培養では 285，810 及び 1660 μg/mL に設定した。代謝活性化系の非存在下の 20 時間培養には 36，72 及び 162 μg/mL に設定した。細胞は培養開始後 20 時間に採取した。結果を表 2.6.6-17 に示す。

数的異常及び構造異常は代謝活性化系の存在下/非存在下の 4 時間培養ではみられなかった。代謝活性化系の非存在下における 20 時間培養では，数的異常はみられなかったが，72 μg/mL 以上で構造異常を示す細胞が増加した。コクラン－アーミテージの用量相関性検定では相関性が示された。以上から，DHPA はヒト末梢リンパ球において突然変異誘発性が示唆された。

表 2.6.6-17. DHPA のヒト末梢リンパ球を用いた In Vitro 染色体異常試験

濃度 (μg/mL)	平均細胞分裂指数	細胞スコア		染色体異常数/細胞 (平均値±標準偏差)	染色体異常を有した細胞(%)	
		数的異常	構造異常		数的異常	構造異常
代謝活性化系の非存在下の 4 時間培養						
溶媒	16.2	200	200	0.005 ± 0.071	0	0.5
DHPA						
143	12.0	200	200	0.000 ± 0.000	0.0	0.0
285	1.2	200	200	0.000 ± 0.000	0.0	0.0
570	7.6	200	100	0.000 ± 0.000	0.0	0.0
陽性対照 [a]	8.1	200	100	0.220 ± 0.462	0.0	20.0**
代謝活性化系の存在下の 4 時間培養						
溶媒	10.8	200	200	0.005 ± 0.071	0.0	0.5
DHPA						
285	8.6	200	200	0.005 ± 0.071	0.0	0.5
810	7.6	200	200	0.005 ± 0.071	0.0	0.5
1660	5.5	200	200	0.000 ± 0.000	0.0	0.0
陽性対照 [b]	4.7	200	100	0.160 ± 0.395	0.0	15.0**
代謝活性化系の非存在下の 20 時間培養						
溶媒	14.9	200	200	0.010 ± 0.141	0.0	0.5
DHPA						
36	13.4	200	200	0.005 ± 0.071	0.0	0.5
72	13.3	200	200	0.025 ± 0.157	0.0	2.5*
1162	7.2	200	200	0.045 ± 0.208	0.0	4.5**
陽性対照 [c]	6.8	200	100	0.220 ± 0.543	0.0	17.0**

参考文献 4.2.3.7.6-4

* 統計学的有意差（溶媒群に対して Fisher's Exact test で $P \leq 0.05$）

**統計学的有意差（溶媒群に対して Fisher's Exact test で $P \leq 0.01$）

a. マイトマイシン C – 0.6 μg/mL

b. シクロフォスファミド – 5 μg/mL

c. マイトマイシン C – 0.3 μg/mL

2.6.6.8.1.3 DHPPA の復帰突然変異試験

（R&D/11/1023［4.2.3.7.6-2］，評価資料，GLP 試験）

DHPPA（A-1331607）の突然変異誘発性を検討するため，ネズミチフス菌（TA1535，TA1537，TA100 及び TA98）及び大腸菌（WP2pKM101 及び WP2uvrApKM101）を用いて，DHPPA の復帰突然変異試験試験を代謝活性化の存在下/非存在下で，プレインキュベーション法及びプレート

法を用いて実施した（GLP 試験）。プレートインキュベーション法を 1 つめの試験，プレート法を確認試験では用いて実施した。

1 つ目の試験では DHPPA を 1.5–5000 μg/プレートの範囲で，代謝活性化の存在下 / 非存在下でプレート法で実施した。析出及び背景細菌叢による毒性もみられなかったが，1500 μg/プレート以上で復帰突然変異数が減少した。いずれの濃度においても復帰突然変異頻度の増加はみられなかった。続いて DHPPA を 15–5000 μg/プレートの範囲で，代謝活性化の存在下 / 非存在下でプレインキュベーション法を用いて確認試験を実施した。析出はみられず，代謝活性化系の非存在下では 5000 μg/プレートでも細胞毒性はみられなかった。代謝活性化系の存在下/非存在下においても復帰突然変異頻度の増加はみられなかった。したがって，DHPPA は突然変異誘発性がみられなかった。

2.6.6.8.1.4 DHPPA の *in vitro* 染色体異常試験

（R&D/11/942［4.2.3.7.6-5］，評価資料，GLP 試験）

DHPPA（A-1331607）の染色体異常誘発性を検討するため，ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験を，代謝活性化の存在下/非存在下で実施した。予備試験を実施し添加濃度を設定した。

予備試験において，DHPPA を 0.196–1960 μg/mL の濃度範囲で代謝活性化系の非存在下では 4 時間又は 20 時間，存在下では 4 時間培養した。代謝活性化系の非存在下において細胞毒性（対照群と比較して 50%以上の細胞成長阻害）が代謝活性化の非存在下の 20 時間培養で 1960 μg/mL でみられた。代謝活性化系の存在下/非存在下における 4 時間培養では細胞毒性はみられなかった。

予備試験の結果に基づいて，代謝活性化系の存在下/非存在下の 4 時間培養では 1000，1500 及び 1960 μg/mL を，代謝活性化の非存在下の 20 時間培養では 250，500 及び 550 μg/mL を設定した。細胞は培養開始後 20 時間に採取した。結果を表 2.6.6-18 に示す。

構造異常を示す細胞率が，4 時間培養の代謝活性化系の非存在下（1000 μg/mL 以上）及び存在下（1500 μg/mL），20 時間細胞（550 μg/mL）で増加した。コクラン－アーミテージの用量相関性検定では代謝活性化系の存在下の 4 時間及び 20 時間培養で相関性が示された。数的異常の増加はみられなかった。以上から，DHPPA はヒト末梢リンパ球において染色体異常誘発性が示唆された。

表 2.6.6-18. DHPPA ヒト末梢リンパ球を用いた In Vitro 染色体異常試験

濃度 (μg/mL)	平均細胞分裂指数	細胞スコア		染色体異常数/細胞 (平均値±標準偏差)	染色体異常を有した細胞 (%)	
		数的異常	構造異常		数的異常	構造異常
代謝活性化系の非存在下の 4 時間培養						
溶媒	14.6	200	200	0.000 ± 0.000	0	0.0
DHPPA						
1000	13.2	200	200	0.030 ± 0.171	0.0	3.0*
1500	11.2	200	200	0.040 ± 0.196	0.0	4.0**
1960	10.5	200	100	0.065 ± 0.247	0.5	6.5**
陽性対照 [a]	7.8	200	100	0.270 ± 0.529	0.0	24.0**
代謝活性化系の存在下の 4 時間培養						
溶媒	13.7	200	200	0.000 ± 0.000	0.5	0.0
DHPPA						
1000	13.4	200	200	0.005 ± 0.071	0.0	0.5
1500	11.8	200	200	0.025 ± 0.157	0.0	2.5*
1960	11.8	200	200	0.000 ± 0.140	0.0	2.0
陽性対照 [b]	6.3	200	100	0.160 ± 0.395	0.0	15.0**
代謝活性化系の非存在下の 20 時間培養						
溶媒	15.6	200	200	0.005 ± 0.171	0.0	0.5
DHPPA						
250	13.7	200	200	0.000 ± 0.000	0.0	0.0
500	7.1	200	200	0.015 ± 0.122	0.0	1.5
550	6.9	200	200	0.035 ± 0.184	0.0	3.5*
陽性対照 [c]	7.4	200	100	0.380 ± 0.814	0.0	27.0**

参考文献 4.2.3.7.6-5

* 統計学的有意差（溶媒群に対して Fisher's Exact test で $P \leq 0.05$）

**統計学的有意差（溶媒群に対して Fisher's Exact test で $P \leq 0.01$）

a. マイトマイシン C - 0.6 μg/mL

b. シクロフォスファミド- 5 μg/mL

c. マイトマイシン C - 0.3 μg/mL

2.6.6.8.2 DHPA 及び DHPPA の 4 週間反復投与毒性試験

（R&D/11/831［4.2.3.7.6-1］，評価資料，GLP 試験）

本試験は LCIG に含まれるカルビドパの分解物である DHPA（A-1331604）及び DHPPA（A-1331607）の規格設定のために，実施した。1 群あたり雌雄各 10 例の SD ラットに DHPA/DHPPA の 0：0（溶媒；25 mM クエン酸，pH 3.0），3：2 及び 7.5：5 mg/kg を 1 日 2 回 4

週間反復投与した。1 日投与量は，6：4 及び 15：10 mg/kg/日となる。高用量は体重換算で規格値を DHPA 及び DHPPA をそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%に設定した場合のヒトの最大 1 日投与量の[redacted]倍（DHPA）及び[redacted]倍（DHPPA）に相当する。

DHPA/DHPPA に関連した死亡例はみられず，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査，尿検査に著変はみられなかった。DHPA/DHPPA 群の雄において，リンパ球が 22%，白血球が 17%–19%減少した。減少の程度が小さかったことから毒性とは判断しなかった。DHPA/DHPPA 群の雌雄で甲状腺の絶対重量及び相対重量が 18%–23%減少したが，関連する病理組織学的変化がみられていないことから，毒性とは判断しなかった。DHPA/DHPPA に関連する剖検及び病理組織学的変化はみられず，無毒性量は 15：10 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.8.3 ヒドラジン

ヒドラジンは，カルビドパの分解により生成される不純物であり，動物のがん原性試験の結果から，ヒトに対してがん原性を示す可能性が報告されている（4.3.4-8）。LCIG の使用期限後のヒドラジンの含有量は LCIG の 1g に対してヒドラジン 40 µg であり，ヒドラジンの 1 日摂取量は患者ごとに異なる。多くの患者の 1 日投与量は LCIG カセットを 1 つであり，ヒドラジンが小腸に到達するヒドラジンの最大量は 1 日 4000 µg である。1 日 2 カセットの投与が必要な患者ではヒドラジンの小腸の最大到達量は 1 日 8000 µg である。LCIG のヒドラジンに関連したパーキンソン病患者に対するリスク評価を実施し，ヒドラジンによりリスクが低いと結論付けた（4.3.4-9）。投与方法，安定性試験及び規格値は 2.3.P.5.1 に記載する。

ヒドラジンの公表データ及び LCIG の臨床開発を通してアッヴィが蓄積した情報を評価する中で，ヒドラジンの規格設定をする際は，動物のがん原性試験における無作用量を使用することが示唆された。理由を表 2.6.6-19 に示す。詳細は，アッヴィのヒドラジンのリスク評価報告書に記載されている（4.3.4-9）。リスク評価報告書の重要な要素を次に記す。

表 2.6.6-19. ヒドラジンの規格設定の理由

データ	所見の要約
遺伝毒性	報告されている *in vitro* 突然変異試験ではすべてが陽性結果を示しておらず，DNA のメチル化や酸化ストレスによる可能性，*in vivo* 突然変異誘発性を示さないことから，遺伝子に間接的に作用していることが考えらえ，閾値の概念を適用できる可能性が示唆される。
動物のがん原性試験	ラットにおける無作用量は LCIG の 1 日量から摂取されるヒドラジンの 8 倍であり，腫瘍発現量は 40 倍である。
イソニアジドによるがん発現率	イソニアジドによるヒトの発がんは証明されていない。前向きな調査では，最大 24 年間 38000 人以上のイソニアジド投与患者において発がん性を示唆していない。
ヒドラジンの血漿中濃度	LCIG の投薬を受けた被験者の 10/11 例ではヒドラジンの血中濃度は検出限界以下(4.9 ng/mL) であり，多くの患者ではイソニアジドを投与された患者よりも 38 以上低い血中濃度であった。ヒドラジンが検出された 1/11 例の濃度はイソニアジド患者よりも 10−20 倍低い濃度であった。
LCIG によるがん発現率	2012 年の 5 月 31 日時点で 9900 以上の Duodopa 投与を受けた患者のファーマコビジランスデータでは発がんに関連する報告はみられていない。

ヒドラジンは一般的に遺伝毒性物質と考えられ，細菌や酵母における *in vitro* 試験では遺伝毒性陽性という情報がある（4.3.4-8，4.3.4-10）。一方，遺伝毒性陰性とする報告もある。*in vitro* の哺乳類細胞を用いた試験では，細胞内の DNA のメチル化にヒドラジンが影響するという報告もある。これらの不統一の結果は，マウスフォーマ TK 試験においても報告されており，ラットの肝細胞やチャイニーズハムスターでは DNA の構造異常には影響を及ぼさないと報告がある。*in vivo* 試験については *in vitro* 試験の陽性結果を支持する結果は限定的であり，DNA の重鎖断裂の評価試験及び小核試験形成試験においてのみである。さらに陰性結果は，ヒドラジンを Muta マウスに投与し，肝臓，肺及び骨髄を評価した試験である *in vivo* 突然変異試験でも示された。ヒドラジンが弱い突然変異物質であるとする報告が蓄積されており，*in vitro* の結果は *in vivo* の結果を反映しないと考えられる。

遺伝毒性の不統一の結果及び *in vitro* の結果が *in vivo* へ反映されないという観点から，ヒドラジンの DNA のメチル化への影響を示唆する報告は動物における腫瘍発現は遺伝毒性に関係ないか，エピジェネティックな機序によって発現していることを示唆する。Quintero-Ruiz et al（1981）（4.3.4-11）及び Bosan, et al（1987）（4.3.4-12）らは，ヒドラジンが非げっ歯類やハムスターの N7 及び O^6-メチルグアニンの形成に影響を及ぼすことを報告した。Bosan et al.（1987）（4.3.4-12）は，2 年間処置におけるメチルグアニン付加体と肝臓，肺及び腎臓の腫瘍発生への関連性を評価した。肝臓はメチルグアニン付加体が最も高レベルで形成され，腫瘍が発生する器官であった。続いて FitzGerald と Shank（1996）（4.3.4-13）は，メチルグアニン付加体の存在と DNA のメチル化における異常と肝臓腫瘍の発生の関連を示唆した。

ヒドラジンが *in vivo* の突然変異試験及び染色体の構造異常で明らかな陽性とする報告が乏しいこと，ヒドラジンが DNA メチル化に影響を及ぼすことから，最も可能性の高い機序としては間接的又はエピジェネティックにがん原性に関与したことを示唆している。特定の機序が明らかでない一方，DNA のメチル化が減少する場合は，遺伝子コントロールや安定性が不安定になり，遺伝子発現が正常に起こらず，表現型に影響を及ぼす（4.3.4-13）。

肝臓（又は他の器官）においてヒドラジンは再生性の細胞増殖を誘発し，これは肝臓腫瘍の前駆現象として考えられる（4.3.4-12，4.3.4-14）。この仮説では毒性が発現する場合は，DNA のメチル化が起こりにくくなり，そのことによって，遺伝子発現の異常が増加し，前突然変異物質である DNA 付加体の増加も生じ，腫瘍形成のリスクが増加することになる（4.3.4-13）。

ヒドラジンの DNA に対する作用及び投与依存的に発現する変化から，ヒドラジンのがん原性の発現機序に閾値が存在していることをサポートしている。

ヒドラジンのがん原性試験の結果は多く報告されており，これらの内容はヒドラジンのリスク評価報告書に記載している（4.3.4-9）。これらの報告で用いられているヒドラジンの投与量は 0.1–15 mg/kg である。ヒドラジンに関連してみられた腫瘍発生は 2.5–15 mg/kg であり，動物種間で一致した結果であった。

Bosan, et al（1987）（4.3.4-12），Steinhoff と Mohr（1988）（4.3.4-14）及び Steinhoff et al（1990）（4.3.4-15）は，同様の試験デザインの 2 年間がん原性試験を実施した。これらの報告は，ヒドラジンの評価をするにあたり，重要なデータであり，LCIG 投与を受けた患者に対するリスク評価を行う上で重要である。動物を用いたヒドラジンのがん原性試験の他の報告も同様な投与量で実施されている。

マウス及びラットにおけるヒドラジンの薬物動態はアッヴィによって評価され，げっ歯類のがん原性試験におけるヒドラジンの曝露量を予測するために飲水に混ぜて投与した（2.6.4.8 項）。混水濃度として 2，10 及び 50 mg/mL を設定した（4.3.4-14，4.3.4-15）。雄マウスにおける投与 19 日及び雄ラットにおける投与 20 日の定常状態の薬物動態が評価された。予備試験の結果からマウス及びラットにおいてヒドラジンの曝露量に雌雄差がないことが示唆されたため，雌動物を使用しなかった。投与量は摂水量とヒドラジンの濃度から換算した。血漿中濃度を表 2.6.6-20 に示す。

投与量，腫瘍発生，3 試験における安全域も表 2.6.6-20 に示す。これらの試験のうち，ラットが最も感受性が高いことが示唆された。混水投与後のラットの曝露量から予測すると，ラットの腫瘍発生頻度は LCIG の 1 日投与量から摂取される量（4000 µg 又は 0.067 mg/kg）の 40 倍高

い投与量でみられた。無腫瘍濃度又は無作用量は 8 倍高い投与量でだった。無作用量はマウスでは 25 倍，ハムスターでは 75 倍であった。

一方，体表面積換算した場合，安全域は小さくなる（ヒト 37，マウス 12，ラット 6，ハムスター5）。

表 2.6.6-20. がん原性試験における安全域

		マウス[a]			ラット[a]			ハムスター[a]		
	mg/kg/日	0.37	1.67	8.33	0.1	0.54	2.65	5	10	15
投与量	mg/m^2/day	1.11	5.0	25	0.6	3.24	15.6	25	50	75
腫瘍発現		なし	なし	肺	なし	なし	肝臓	なし	肝臓	肝臓
安全域[b,c]	mg/kg	5.5x	25x	124x	1.5x	8.0x	40x	75x	149x	224x
	mg/m^2	0.4x	2.0x	10x	0.24x	1.3x	6.2x	10x	20x	30x
	AUC[d]	> 0.8x	> 3.9x	> 20x	> 1.3x	> 4.2x	> 18x	NM[e]	NM	NM

a. 参考文献- マウス: Steinhoff et al., 1990（4.3.4-14），ラット: Steinhoff and Mohr, 1988（4.3.4-15），ハムスター: Bosan et al., 1987（4.3.4-12）
b. LCIG に含まれるヒドラジンの最大量は 4000 µg/日,体重 60 kg で換算すると 0.067 mg/kg/日及び 25 mg/m^2/日
c. LCIG を 80 ng•hr/mL で 42 日間投与した後のヒドラジンの平均 AUC_{0-16} (n = 11); 10/11 例は，検出限界（4.9 ng/mL）未満であり，1/11 例では 162 ng•hr/mL であった。
d. マウス及びラットのデータより予測した（4.3.4-16，4.3.4-17）
e. 測定せず

ヒドラジンは結核治療薬として長く使用されているイソニアジドの代謝物として体内で合成される。イソニアジドが動物においてがん原性を示すことは有名である（4.3.4-18）。ヒトにおいて，複数の疫学的調査がイソニアジドを服用した患者を対象に実施されており，がんとの因果関係が示されていない（4.3.4-19，4.3.4-20，4.3.4-21，4.3.4-22）。したがって，動物におけるイソニアジドのがん原性結果のヒトへの外挿は確立されていない。

LCIG の 6 週間投与後のヒドラジンの血漿中濃度は 10/11 例で検出限界以下であり，1/11 例で検出できたのみであった（4.3.4-23）。検出できた 1 例のヒドラジンの血漿中濃度はイソニアジドを投与した患者におけるヒドラジン濃度よりも相当低かった。

LCIG のヒトのファーマコビジランスデータでは，Duodopa 投与に関連したがん原性と関連する報告はみられていない。治験においても 650 人以上が組入れられているが，がん原性に関連した報告はない。

2.6.6.8.4 溶出物のリスク評価

LCIG の投与に際して 3 つの溶出物のリスク評価を実施した（3.2.P.2.4 項）。すなわち，ビスフェノール A，シクロヘキサノン及び 2-エチル-1-ヘキサノール-(2-EH)についてリスク評価した（4.3.4-24）。予測される最大曝露量を 6 つの LCIG ゲルのロットの平均値+3SD（標準偏差）とし，LCIG を 1 日 2 カセット分服用することを想定した（表 2.6.6-21）。この想定では有効期限切れ間際のケースを想定した。

表 2.6.6-21. 溶出物の最大 1 日摂取量

化合物名	最大 1 日摂取量 (mg)
ビスフェノール A	0.036
シクロヘキサノン	6.6
2-エチル-1-ヘキサノール	0.12

ビスフェノール A，シクロヘキサノン及び 2-エチル-1-ヘキサノールの医薬品中の PDE はそれぞれ，2.5 mg/日，50 mg/日及び 4.3 mg/日である。これらの値と上記の最大 1 日摂取量を比較すると，安全域はビスフェノール A，シクロヘキサノン及び 2-エチル-1-ヘキサノールで，それぞれ 80000 以上，7.6 及び 35.8 である。したがって，LCIG からの溶出する可能性のある化合物について，毒性学的懸念はないと考えられる。

2.6.6.9 考察及び結論

20[redacted]年の[redacted]月をカットオフにした公表論文を参考に，LCIG の毒性を評価した。毒性評価の概要を 2.6.6.2 項から 2.6.6.6 項に示す。2002 年以降，レボドパ / カルビドパの非臨床安全性の情報に大きく影響がある情報は発表されていない。

公表されている情報に加え，消化管に対する刺激性を検討するために新規試験を実施した。また，不純物である DHPA 及び DHPPA，ヒドラジンについてリスク評価を行った。

2.6.6.9.1 ミニブタを用いた消化管への刺激性

米国 FDA との相談の基，LCIG（Duodopa®）を十二指腸へ持続投与した際の消化管の局所刺激性を評価するために，ミニブタ（Göttingen）を用いた局所刺激性試験を実施した。外科的処置方法やその他試験方法の確立に際して，雌のミニブタを用いた。雌のミニブタにヒトへの装着と同様に PEG チューブを外科的装着した。J-チューブは PEG チューブ内を通し，ヒトのトライツ靭帯に相当する箇所に装着させた。正しく設置できたことを X 線で確認した。ミニブタを Duodopa®ポンプを装着したジャケットに順化した。ジャケット，ポンプ及びチューブの装着後もミニブタはケージ内を自由に行動できた。初期の試験では雌を用いたが，外科的処置の際，

生殖器が尾側に位置しているため，生殖器を傷つけることなく手術が可能であったことから，雌を用いて実施した。続いて実施した用量設定試験（GLP）では十二指腸投与への雄の利用可能性を検討後，最終的には雌雄のミニブタを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験を実施した。後期の試験において，投与方法として導入投与として最初の投与 2 日間は 1 日量の 5%–10%量をボーラス投与し，その後持続注入する方法を採用した。

個体差がミニブタの忍容性にみられたが，ほどんどの動物では 90：22.5 mg/kg/日は忍容性を示し，4 週間反復投与によるミニブタの MTD は 90：22.5 mg/kg/日と考えられた。

ミニブタの主要な 4 週間反復投与試験は雌雄別々に実施した。雌のミニブタの用量群として LCIG の 0（生理食塩水），0（溶媒）、45：11.25 mg/kg/日（MTD の半量）及び 90：22.5 mg/kg/日（MTD）を設定した。LCIG 投与群で，不穏及び飛び跳ね行動，特に処置する際に飛び跳ね行動がみられた。一般状態をコントロールし，28 日間投与を可能にするためにジアゼパムを投与した（筋肉内投与又は坐剤投与）。生理食塩水，溶媒，LCIG 群において十二指腸における刺激性を示唆する変化はみられなかった。

雄のミニブタでは，用量群として LCIG の 0（生理食塩水），0（溶媒），45：11.25 mg/kg/日（MTD の½量）及び 90：22.5 mg/kg/日（MTD）を設定した。投与期間は 28 日間とした。雌と同様に不穏及び飛び跳ね行動，特に処置する際に飛び跳ね行動がみられた。一般状態をコントロールし，28 日間投与を可能にするためにジアゼパムを投与した（筋肉内投与又は坐剤投与）。ジアセパム等のベンゾジアゼピンは GABA に影響を及ぼし，消化管に影響を与える可能性があり，消化管の刺激性にも影響を及ぼす可能性があったため，低用量群はジアゼパム投与を中断するために，投与 19 日に MTD の半量から MTD の⅓量に減量した。しかし，消化管は複数の機能により制御され，複雑である。GABA は間接的な消化管の調節物質であり，他の生体内物質と強調し，中枢性及び末梢性並びに腸神経系を通して影響を及ぼしていると考えられる（4.3.4-25，4.3.4-26，4.3.4-27，4.3.4-28）。ミニブタの 4 週間反復投与試験では，下痢や便秘のようなジアゼパムの消化管に対する影響はみられていないことから，ジアゼパム投与によるミニブタの消化管への影響はほとんどなかったと考えられる。

試験計画書で規定したとおり採取した十二指腸からの 4 ヵ所の病理標本では，病理組織学的変化はみられなかった。剖検でみられた十二指腸の赤色領域の病理組織学的標本では，チューブの先端が接触する箇所の周辺の固有層の血管壁にうっ血がみられた。うっ血の程度は対照群及び低用量群では軽微から軽度であった。うっ血の発現頻度は試験実施施設の背景データと同様であった。対照群及び LCIG 投与群においてみられた変化はチューブの接触と関連し，毒性とは考えなかった。

以上，LCIG を十二指腸から 4 週間持続投与した結果，MTD は 90：22.5 mg/kg/日と考えられ，雌では刺激性，雄では毒性と考えられる刺激性は，いずれもみられなかった。

2.6.6.9.2 DHPA 及び DHPPA の規格設定

LCIG の不純物又はカルビドパの *in vivo* における代謝物でもある DHPA 及び DHPPA の規格設定をサポートするための毒性試験を実施した（4.3.4-29，4.3.1-35）。DHPA はアルファーメチルードーパ（Aldomet®）（4.3.1-36）の代謝物でもある。

規格設定試験結果

DHPA 及び DHPPA は変異原性物質ではないが，*in vitro* ヒトリンパ球の染色体異常試験で構造異常を誘発した。これは DHPA 及び DHPPA がカテコール構造を有するためであり，予測と一致した（4.3.1-37，4.3.1-38，4.3.1-39）。

カテコール構造が，細菌及び *in vitro* 哺乳類細胞において遺伝子変異を誘発することは広く研究され，知られている（4.3.1-39）。カテコール構造は，親化合物であるカルビドパにも含まれており，細菌及び *in vitro* 哺乳類細胞における変異原性と関連しているが，*in vivo* 遺伝毒性試験では陰性を示している（2.6.6.4.3 項）。カルビドパにおける *in vitro* 遺伝毒性ポテンシャルは，カルビドパ単剤並びにレボドパ及びカルビドパ併用で実施されたがん原性試験で陰性を示したことから，がん原性ポテンシャルを予測するものではない（2.6.6.5 項）。すなわち，DHPA 及び DHPPA は親化合物であるカルビドパに対して，特に LCIG 投与によって到達される曝露量においては，遺伝毒性の追加的ハザードになることはないと考えられる。

DHPA の最大 15 mg/kg/日を DHPPA の最大 10 mg/kg/日と併用してラットに 4 週間反復投与した結果，著変はみられなかった。投与量換算では，これらの投与量は 100 mL の LCIG カセットを 2 カセット（総量としてレボドパを 4000 mg，カルビドパを 1000 mg），60 kg のヒトに投与した際に，DHPA 及び DHPPA の規格値をそれぞれ [redacted]%及び [redacted]%に設定した場合，DHPA では [redacted] 倍，DHPPA では [redacted] 倍である。

以上，規格設定のための毒性試験結果，DHPA 及び DHPPA が追加的ハザードになることはないと考えられ，これらの試験は代謝物及び不純物の規格を設定する十分な試験であると考えられた。

DHPA 及び DHPPA の曝露量

DHPA 及び DHPPA は市販されているカルビドパの代謝物であり，DHPA はアルファーメチル-ドーパの代謝物である。したがって，数十年の臨床使用実績から安全性が担保されていると考えられる。米国 FDA はこれらの不純物/代謝物が LCIG 使用時に DHPA 及び DHPPA の曝露量が増加しないかを示す必要性を示唆した。したがって，ミニブタの十二指腸投与時及び臨床試験における DHPA 及び DHPPA の曝露量を測定した。

DHPA

DHPA の血漿中濃度をミニブタの十二指腸投与試験 2 試験で測定した。雌のミニブタの 4 週間試験の採取サンプルでは，MTD として 90：22.5 mg/kg/日を投与したが，すべてが検出限界（9.92 ng/mL）未満であり（2.6.6.7.1.2 項，4.2.3.6-5），雄の試験でも同じ MTD を投与したがほとんどで検出限界未満であった（2.6.6.7.1.1 項，4.2.3.6-4）。同様に Sinemet®を最大 300：75 mg/kg で経口投与した際も，DHPA は検出限界未満であった。DHPA の血漿中濃度はカルビドパの 3.0 mg/kg を単回静脈内投与した際（2.6.6.7.1.1 項，4.2.3.6-4）であり，その際の DHPA の C_{max} はカルビドパの 0.4%未満であった（2.6.6.7.1.1 項の表 2.6.6-12，表 2.6.6-22）。

表 2.6.6-22. 雄ミニブタにおけるカルビドパの単回十二指腸及び単回静脈内投与又は Sinemet® CR の単回経口投与時のカルビドパ、DHPPA 及び DHPA の C_{max}

			C_{max} (ng/mL)					
試験	被験物質	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	カルビドパ	DHPPA	DHPPA/カルビドパ (%)	DHPA	DHPA/カルビドパ (%)
R&D/11/1303	カルビドパ	十二指腸	1.5	194	24.1	12.4	LLOQ	-
雄			3.0	269	15.0	5.58	LLOQ	
					Mean ± SD	9.0 ± 4.84	Mean ± SD	-
	カルビドパ	静脈内	1.5	6880	91.8	1.33	26.6	0.39
			3.0	11300	126	1.12	42.0	0.37
					Mean ± SD	1.2 ± 4.84	Mean ± SD	0.38 ± 0.01
	Sinemet® CR	経口	100/25	78.1	14.1	18.0	LLOQ	-
			300/75	88.3	18.2	20.6	LLOQ	-
					Mean ± SD	19.3 ± 1.81	Mean ± SD	-

C_{max} =最高血中濃度; AUC =濃度-時間曲線下面積; DHPPA = 2-methyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl) propanoic acid;
DHPA = 3,4-dihydroxyphenylacetone; LLOQ = 検出限界 (9.92 ng/mL); SD = 標準偏差

DHPA の血漿中濃度は臨床試験でも検討した（4.3.4-23）。すなわち，LCIG の投薬を最大 16 時間受けた 11 例の被験者，Sinemet®の投薬を受けた被験者 5 例から，それぞれ血液サンプルを採取した。85 サンプルのうち，1 サンプルで DHPA の濃度を検出可能であり，10.8 ng/mL であった。この濃度が定常状態の濃度と仮定し，AUC_{0-16} を算出したとすると，最大 173 ng•hr/mL（10.8 ng/mL × 16 時間）となり，これはカルビドパの血漿中濃度（3378 ng•hr/mL）の最大 5%である。99%の採取サンプルが検出限界未満であることも考え合わせると，DHPA の血漿中濃度はカルビドパと比較して相当低いと考えらえた。

以上，非臨床及び臨床データから，LCIG 及び Sinemet®の投与による DHPA の血漿中濃度は，ほとんどが検出限界未満であり，カルビドパと比較して相当低いと考えられた。28 日間反復投与において重篤な変化が見られていないことも考え合わせると，DHPA の安全性は担保されると考えられる。さらに LCIG や Sinemet®投与後の DHPA の曝露量は相当低いことから，LCIG 投与後の DHPA の曝露量は，代謝物から生じる量から大きく増加すさせるものではないと考えられた。

DHPPA

DHPPA の血漿中濃度をミニブタの十二指腸投与試験 2 試験で測定した。DHPA と異なり，LCIG の MTD 90：22.5 mg/kg/日を投与した際，DHPPA の血漿中濃度は検出された（検出限界：10.2 ng/mL，2.6.6.7.1.1 項，4.2.3.6-4 及び 2.6.6.7.1.2 項，4.2.3.6-5）。C_{max} の平均値はミニブタの試験ではカルビドパの用量に依存せず，カルビドパの 7.8 ± 4.2%であった（2.6.6.7.1.1 項の表 2.6.6-10，表 2.6.6-11，表 2.6.6-12 及び表 2.6.6-13，2.6.6.7.1.2 項の表 2.6.6-15，表 2.6.6-23）。カルビドパを十二指腸投与又は静脈内投与，あるいは Sinemet を経口投与した際の DHPPA の C_{max} は，それぞれカルビドパの 9.0 ± 4.8%,, 1.2 ± 4.8%及び 19.3 ± 1.8%であった（2.6.6.7.1.1 項の表 2.6.6-12 及び表 2.6.6-13，表 2.6.6-22）一方，それぞれの投与におけるカルビドパの血漿中濃度は LCIG を十二指腸投与した際と同様であった。

表 2.6.6-23. LCIG をミニブタに十二指腸投与した際のカルビドパ及び DHPPA の C_{max}

		C_{max} (ng/mL)		
試験	投与量 (mg/kg/日)	カルビドパ	DHPPA	DHPPA/カルビドパ (%)
R&D/11/1303				
雄				
フェーズ 3[a]	30/7.5	243	13.2	5.43
	60/15	599	24.0	4.01
	90/22.5	609	20.5	3.37
フェーズ 2[b]	90/22.5 (Day 2)	583	31.6	5.42
	90/22.5 (Day 7)	480	23.3	4.85
R&D/11/1302[c]				
雌	45/11.25 (Day 2)	273	23.5	8.61
	90/22.5 (Day 2)	407	50.0	12.29
	45/11.25 (Day 28)	217	23.0	10.6
			Mean ± SD	7.8 ± 4.20

C_{max} =最高血中濃度; AUC = 濃度-時間曲線下面積; SD = 標準偏差

a. 動物は，導入期にそれぞれの投与量を 2 日間投与された。値は投与 2 日のもの。

b. 持続投与を 7 日間実施した

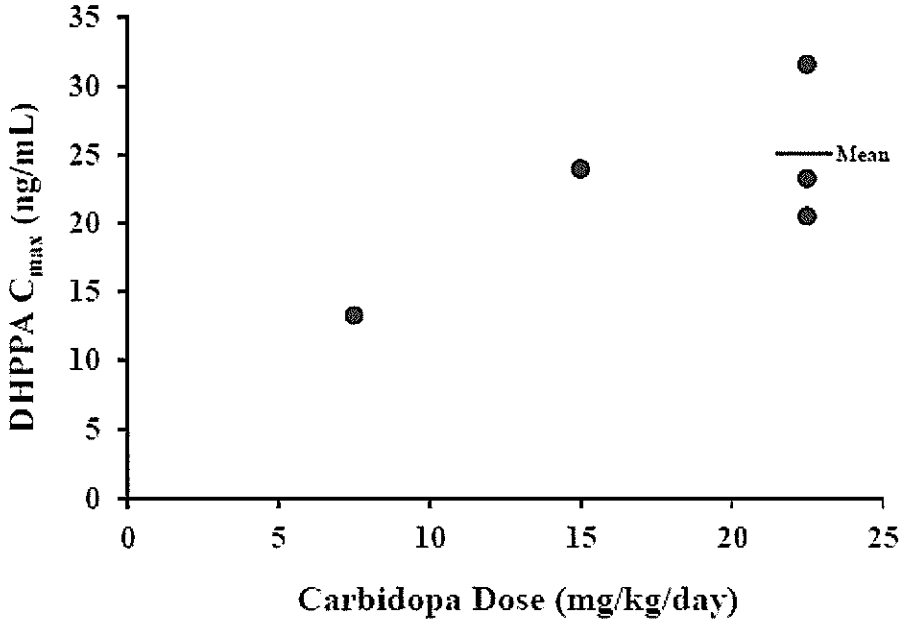
c. 持続投与を 28 日間実施した

DHPPA の血漿中濃度は臨床試験でも検討され，データはまとめられた（4.3.4-23）。すなわち，LCIG の投薬を最大 16 時間受けた 11 例の被験者，Sinemet®の投薬を受けた被験者 5 例から，それぞれ血液サンプルを採取した。DHPA と異なり，LCIG の投薬を受けた 7/11 例及び Sinemet®の投薬を受けた 4/5 例で DHPPA の血漿中濃度が検出可能（検出限界：10.8 ng/mL）であった。DHPPA の AUC_{0-16} の平均値は，LCIG では 277 ng•hr/mL 又はカルビドパ（3383 ng•hr/mL）の 8.8%であり，Sinemet®では 4.6%であった。

以上，非臨床及び臨床データから，LCIG 及び Sinemet®の投与による DHPPA の血漿中濃度は検出限界の 2 倍未満であり，カルビドパの血漿中濃度と比較しても低かった。28 日間反復投与において重篤な変化が見られていないことも考え合わせると，DHPPA の安全性は担保されると考えられる。LCIG や Sinemet®投与後の DHPPA の曝露量は相当低く，LCIG の濃度を増加しても

DHPPA の血中濃度が増加しなかった（表 2.6.6-23 及び図 2.6.6-1）。LCIG 投与後の DHPPA の曝露量は，代謝物から生じる量から大きく増加させるものではないと考えられた。

図 2.6.6-1.　　LCIG を雄のミニブタに十二指腸投与した際の DHPPA の Cmax



以上，規格設定の毒性試験の結果，DHPA 及び DHPPA の血中濃度が低いこと，LCIG の不純物からの血漿中濃度への影響が小さいことから，DHPA 及び DHPPA の規格値を [redacted]%及び [redacted]%に設定することは可能と考えられた。

2.6.6.9.3　　ヒドラジン

ヒドラジンは動物で発がん性を示すという報告があるが，ヒトに対する外挿性については不確実性がある。このことは，ヒドラジンに代謝されるイソニアジドの投薬を受けた患者における発がん性の疫学的調査によって支持される。ヒドラジンは DNA をメチル化するが，このことは，直接的な DNA 付加体の形成ではなく，間接的で，閾値のある作用によって発がんが生じたことを示唆している。投与量及び曝露量で考えると，ヒドラジンの投薬を受けた動物における発がんの誘発は，LCIG 投与によって曝露されるよりも高いレベルで発現した。

すなわち，後期パーキンソン病患者へ LCIG を投与する際のヒドラジンによる発がんリスクを評価する際は閾値ベースで評価することが可能と考えられる。最も感受性の高かった動物種であるラットでは，体重ベースでの無作用量は，LCIG の 1 カセットから摂取させる量の 8 倍高い投与量であった。ラットにおいて到達したヒドラジンの血漿中濃度からの予測では，LCIG の投薬を受ける患者の 1 日摂取量は，ラットで発がんがみられない用量である。マウス及びはハムスターの無作用量で算出する安全域はさらに広くなる。動物の腫瘍発現は，パーキンソン病患者に LCIG を投与した際に曝露されるヒドラジン量よりも高い用量で発現した。これらの結果から，LCIG のベネフィット-リスクを考慮すると，ヒドラジンによるリスクはベネフィットと比較すると小さくなる。

2.6.6.10 結論

2015 年の 5 月をカットオフにした公表論文を参考に，LCIG の毒性を評価した。公表されている情報に加え，消化管に対する刺激性を検討するために新規試験を実施した。また，不純物である DHPA 及び DHPPA，ヒドラジンについてリスク評価を行った。消化管に対する刺激性はみられなかった。LCIG の投与システムからの溶出物については，毒性学的懸念はみられなかった。また，不純物である DHPA 及び DHPPA の規格設定及びヒドラジンのリスク評価を適切に行った。

2.6.6.11 図表

本文中に記載

2.6.6.12 参考文献

該当資料なし

2.6.7 毒性試験概要表

目次

2.6.7 毒性試験概要表 1
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験の一覧表 4
2.6.7.3 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験成績の一覧 4
2.6.7.4 毒性試験－被験物質一覧 4
2.6.7.5 単回投与毒性試験 4
2.6.7.6 反復投与毒性試験－重要な試験以外の試験 4
2.6.7.7 反復投与毒性試験 4
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 4
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 4
2.6.7.10 がん原性試験 5
2.6.7.11 生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験 5
2.6.7.12 生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 5
2.6.7.13 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験 5
2.6.7.14 生殖発生毒性試験－出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 5
2.6.7.15 新生児を用いた試験 5
2.6.7.16 局所刺激性試験 6
2.6.7.17 その他の毒性試験 9

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：レボドパ / カルビドパ

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTDにおける記載箇所
単回投与毒性試験	-	-	-	-	-	-	-	
反復投与毒性試験	-	-	-	-	-	-	-	
遺伝毒性試験	-	-	-	-	-	-	-	
がん原性試験	-	-	-	-	-	-	-	
生殖発生毒性試験	-	-	-	-	-	-	-	
局所刺激性試験	ミニブタ (Göttingen, 雌)	十二指腸への持続投与	7 日間	15/60[a], 30/120, 60/240, 90/360	不適	[redacted]	R&D/11/1279	4.2.3.6-3
	ミニブタ (Göttingen, 雄)	十二指腸への持続投与	1–2 日及び 7 日間	7.5/30, 15/60, 22.5/90, 30/120	適	[redacted]	R&D/11/1303	4.2.3.6-4
	ミニブタ (Göttingen, 雌)	十二指腸への持続投与	4 週間	11.25/45, 22.5/90	適	[redacted]	R&D/11/1302	4.2.3.6-5
	ミニブタ (Göttingen, 雄)	十二指腸への持続投与	4 週間	11.25/45, 7.5/30, 22.5/90	適	[redacted]	R&D/11/1304	4.2.3.6-6

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：レボドパ / カルビドパ

毒性試験	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTDにおける記載箇所
その他の毒性試験；不純物	ネズミチフス菌，大腸菌 (復帰突然変異試験)	*In vitro*	-	DHPA[a]；最大 5000 µg/プレート	適	[redacted]	R&D/11/884	4.2.3.7.6-3
	ネズミチフス菌，大腸菌 (復帰突然変異試験)	*In vitro*	-	DHPPA；最大 5000 µg/プレート	適	[redacted]	R&D/11/1023	4.2.3.7.6-2
	ヒトリンパ球 (染色体異常試験)	*In vitro*	-	DHPA；最大 1660 µg/mL (10 mM)	適	[redacted]	R&D/11/943	4.2.3.7.6-4
	ヒトリンパ球 (染色体異常試験)	*In vitro*	-	DHPPA；最大 1960 µg/mL (10 mM)	適	[redacted]	R&D/11/942	4.2.3.7.6-5
	ラット (Sprague-Dawley)	経口	4 週間	6/4,[b] 15/10[c]	適	Abbott	R&D/11/831	4.2.3.7.6-1

a. DHPA；3,4-dihydroxyphenylacetone; DHPPA；2-methyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionic acid
b. DHPA の投与量 /DHPPA の投与量
c. 下線部は無毒性量

2.6.7.2 トキシコキネティクスートキシコキネティクス試験の一覧表

該当なし

2.6.7.3 トキシコキネティクスートキシコキネティクス試験成績の一覧

該当なし

2.6.7.4 毒性試験－被験物質一覧

該当なし

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当なし

2.6.7.6 反復投与毒性試験－重要な試験以外の試験

該当なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験

該当なし

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当なし

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当なし

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験

該当なし

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

該当なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

該当なし

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

該当なし

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質：レボドパ / カルビドパ

動物種/系統	投与経路	投与量 (mg/kg/日)[a]	性，動物数/群	特記事項	報告書番号	CTDにおける記載箇所
ミニブタ (Göttingen，雌)	十二指腸への持続投与	12.5/50, 18.5/60, 25/100, 31.3/125, 37.5/150	雌: 2	予備試験	R&D/11/1277	4.2.3.6-1
ミニブタ (Göttingen)	十二指腸への持続投与	12.5/50, 18.5/60, 25/100, 31.3/125, 35/140	雌: 1 又は 2	予備試験	R&D/11/1278	4.2.3.6-2
ミニブタ (Göttingen)	十二指腸への持続投与	15/60, 30/120, 60/240, 90/360	雌: 2	投与量設定：攻撃性，興奮 MTD 22.5/90 mg/kg/日	R&D/11/1279	4.2.3.6-3

a. カルビドパの投与量/レボドパの投与量

2.6.7.16 局所刺激性試験（続き）

被験物質：レボドパ / カルビドパ

動物種/系統	投与経路	投与量 (mg/kg/日) [a]	性，動物数/群	特記事項	報告書番号	CTDにおける記載箇所
ミニブタ (Göttingen)	フェーズ 1: LCIG を十二指腸へ持続投与 フェーズ 2: LCIG を十二指腸へ持続投与 フェーズ 3: カルビドパを十二指腸へボーラス投与; Sinemet CR を経口投与; カルビドパを静脈内投与	フェーズ 1: 7.5/30, 15/60, 22.5/90, 30/120; フェーズ 2: 7.5/30, 15/60, 22.5/90 フェーズ 3: 1.5, 3.0, (カルビドパ十二指腸投与); 25/100, 75/300 (Sinemet CR); 1.5 (カルビドパ静脈内投与)	フェーズ 1, 雄: 3 フェーズ 2, 雄: 4 フェーズ 3, 雄: 3	投与量設定: フェーズ 1: 発声，興奮行動，跳ね上がり，流涎; MTD 22.5/90 フェーズ 2: 攻撃性と跳ね上がり フェーズ 3: 著変なし，血漿中濃度毒性	R&D/11/1303	4.2.3.6-4
ミニブタ (Göttingen)	十二指腸への持続投与	11.25/45, 22.5/90	雌: 3	本試験；十二指腸に軽微な刺激性がみられたが，溶媒対照群にもみられ，チューブ装着部周辺にみられた物理的な刺激によるものと考えられたことから，毒性と判断しなかった。	R&D/11/1302	4.2.3.6-5

a. 断りがない限りカルビドパの投与量 / レボドパの投与量

2.6.7.16 局所刺激性試験（続き）

被験物質：レボドパ / カルビドパ

動物種/系統	投与経路	投与量 (mg/kg/日) [a]	性，動物数/群	特記事項	報告書番号	CTDにおける記載箇所
ミニブタ (Göttingen)	十二指腸への持続投与	11.25/45, 22.5/90	雄: 4	本試験；十二指腸に軽微なうっ血/刺激性がみられたが，溶媒対照群にもみられ，チューブ装着部周辺にみられた物理的な刺激によるものと考えられたことから，毒性と判断しなかった。	R&D/11/1304	4.2.3.6-6

a. カルビドパの投与量 / レボドパの投与量

2.6.7.17 その他の毒性試験

被験物質：A-1331604 (DHPA)/A-1331607 (DHPPA)[a]

動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量	性，動物数/群	特記事項	報告書番号	CTDにおける記載箇所
ネズミチフス菌，大腸菌 (復帰突然変異試験)	*In vitro*	-	DHPA[a]；最大 5000 µg/プレート	-	陰性	R&D/11/884	4.2.3.7.6-3
ネズミチフス菌，大腸菌 (復帰突然変異試験)	*In vitro*	-	DHPPA；最大 5000 µg/プレート	-	陰性	R&D/11/1023	4.2.3.7.6-2
ヒトリンパ球 (染色体異常試験)	*In vitro*	-	DHPA；最大 1660 µg/mL (10 mM)	-	カテコール含有化合物でみられる構造異常	R&D/11/943	4.2.3.7.6-4
ヒトリンパ球 (染色体異常試験)	*In vitro*	-	DHPPA；最大 1960 µg/mL (10 mM)	-	カテコール含有化合物でみられる構造異常	R&D/11/942	4.2.3.7.6-5
ラット (Sprague-Dawley)	経口	4 週間	6/4,[b] 15/10[c]	雄: 10 雌: 10	忍容性を示した；無毒性量は 15/10 mg/kg/日	R&D/11/831	4.2.3.7.6-1

a. DHPA：3,4-dihydroxyphenylacetone，DHPPA：2-methyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionic acid.
b. DHPA の投与量 /DHPPA の投与量
c. 下線部は無毒性量