目次

略号一覧表 5
2.6.4 薬物動態試験の概要文 7
2.6.4.1 まとめ 7
2.6.4.1.1 吸収 7
2.6.4.1.2 分布 8
2.6.4.1.3 代謝 8
2.6.4.1.4 排泄 9
2.6.4.1.5 薬物動態学的相互作用 9
2.6.4.2 分析法 13
2.6.4.2.1 序論 13
2.6.4.2.2 生体試料の分析法 13
2.6.4.2.3 代謝物組成の分析 17
2.6.4.3 吸収 17
2.6.4.3.1 マウス 17
2.6.4.3.2 ラット 17
2.6.4.3.3 イヌ 18
2.6.4.3.4 反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス試験 19
2.6.4.3.5 Caco-2 細胞透過性 30
2.6.4.4 分布 30
2.6.4.4.1 組織分布試験 30
2.6.4.4.2 蛋白結合及び血球移行 31
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 32
2.6.4.5.1 生体試料中の代謝物の化学構造及び半定量的評価 33
2.6.4.5.2 ラサギリンの推定代謝経路 36
2.6.4.5.3 *In vitro* 代謝試験 37
2.6.4.5.4 CYP 阻害 38
2.6.4.5.5 酵素誘導 39
2.6.4.6 排泄 39
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 40
2.6.4.7.1 ラットにおけるラサギリン、1-アミノインダン、レボドパ、カルビドパの曝露量 41
2.6.4.7.2 イヌにおけるラサギリン、1-アミノインダン、レボドパ、カルビドパの曝露量 43
2.6.4.7.3 薬物トランスポーター 44
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 45
2.6.4.9 考察及び結論 45
2.6.4.10 図表 47
2.6.4.11 参考文献一覧 47

表

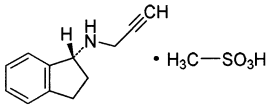
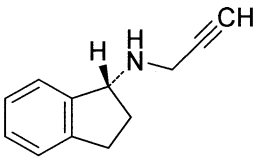
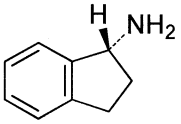
表 2.6.4.1-1　非臨床 ADME 試験の一覧表 10
表 2.6.4.2-1　マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中のラサギリン及び 1-アミノインダン定量法のバリデーション試験 15
表 2.6.4.2-2　ラット、ウサギ及びイヌ血漿中のレボドパ、カルビドパ及びドパミン定量法のバリデーション試験 16
表 2.6.4.3-1　ラットにラサギリンメシル酸塩を経口、腹腔内及び皮下投与したときの薬物動態パラメータ 18
表 2.6.4.3-2　ラットにラサギリン塩酸塩又はメシル酸塩を単回経口投与したときのラサギリンの薬物動態パラメータ 18
表 2.6.4.3-3　イヌにラサギリン塩酸塩又はメシル酸塩を単回経口投与したときのラサギリンの薬物動態パラメータ 19
表 2.6.4.3-4　反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス試験の一覧表 19
表 2.6.4.3-5　マウス：13 週間反復経口投与試験のトキシコキネティクスの結果 20
表 2.6.4.3-6　マウス：104 週間がん原性試験におけるトキシコキネティクスの結果 21
表 2.6.4.3-7　ラット：28 日間トキシコキネティクス試験におけるトキシコキネティクスの結果 22
表 2.6.4.3-8　ラット：13 週間毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果 23
表 2.6.4.3-9　ラット：104 週間がん原性試験におけるトキシコキネティクスの結果 24
表 2.6.4.3-10　イヌ：28 日間トキシコキネティクス試験におけるトキシコキネティクスの結果 25
表 2.6.4.3-11　イヌ：13 週間毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果 26
表 2.6.4.3-12　ラット：2 週間静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果 27
表 2.6.4.3-13　ラット：4 週間静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果 28
表 2.6.4.3-14　イヌ：14 日間静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果 29
表 2.6.4.3-15　イヌ：4 週間静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果 30
表 2.6.4.4-1　^{14}C-ラサギリン塩酸塩を雄性白色ラットに単回経口投与したときの放射能の組織内曝露量 31
表 2.6.4.4-2　ラサギリン塩酸塩の血漿蛋白結合率 32
表 2.6.4.5-1　各動物種における尿中代謝物の半定量的比較 34
表 2.6.4.6-1　^{14}C-ラサギリンメシル酸塩をマウスに単回経口投与したときの総放射能の尿及び糞への排泄 40
表 2.6.4.6-2　^{14}C-ラサギリン塩酸塩をラットに単回経口投与したときの総放射能の尿及び糞への排泄 40
表 2.6.4.6-3　^{14}C-ラサギリンメシル酸塩をイヌに単回経口投与したときの総放射能の尿及び糞への排泄 40
表 2.6.4.7-1　併用経口投与毒性試験の一覧表 41

表 2.6.4.7-2　ラット：4 週間併用経口投与毒性試験 42
表 2.6.4.7-3　ラット：13 週間併用経口投与毒性試験 43
表 2.6.4.7-4　イヌ：13 週間併用経口投与毒性試験 44

図

図 2.6.4.5-1　ラサギリンの推定代謝経路（第 I 相代謝） 36
図 2.6.4.5-2　ラサギリンの推定代謝経路（第 II 相代謝） 37

類縁物質一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TVP-1012	Rasagiline Mesilate ラサギリンメシル酸塩(JAN)		原薬
PAI（図表のみ使用）	Rasagiline ラサギリン		フリー体
AI（図表のみ使用）	1-アミノインダン		代謝物

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
不純物A※	[redacted]（TVP-182 は塩のコード名）
不純物B※	[redacted]（TVP-184 は塩のコード名）
3-OH-PAI	3-ヒドロキシ-1-(*N*-プロパルギルアミノ)-インダン
3-OH-AI	3-ヒドロキシ-1-アミノインダン
3-OH-AAI	3-ヒドロキシ-1-(*N*-アセチルアミノ)-インダン
3-ケト-AAI	3-ケト-1-(*N*-アセチルアミノ)-インダン
3-ケト-PAI、3-PAIO	3-ケト-1-(*N*-プロパルギルアミノ)-インダン、3-*N*-プロパルギル-アミノインダン-1-オン（TV-3168 は塩のコード名）
3-ケト-AI	3-ケト-1-アミノインダン
ADME	吸収・分布・代謝・排泄
AGP	α_1-酸性糖蛋白質
α-MpT	alpha-methyl-p-tyrosine
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
BLD	検出下限未満
BLQ	定量下限未満
Caco-2 細胞	ヒト結腸癌由来の細胞株
CD	カルビドパ
C_{max}	最高濃度
CNS	中枢神経系
CYP	チトクローム P450
CV	変動係数（相対標準偏差、RSD）
DA	ドパミン
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylacetic acid
ED_{50}	50%阻害用量
GC/MS	ガスクロマトグラフィー質量分析
HSA	ヒト血清アルブミン
HVA	Homovanillic acid
IC_{50}	50%阻害濃度
ip	腹腔内
iv	静脈内
LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LD	レボドパ
MAO	モノアミン酸化酵素
MAO-A	モノアミン酸化酵素-A
MAO-B	モノアミン酸化酵素-B
MATE	Multidrug and toxin extrusion
NA	非該当
NE	評価できず
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
Papp	見かけの透過係数
PD	パーキンソン病
PEA	Phenethylamine
P-gp	P-糖蛋白質
po	経口
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
sc	皮下
$t_{1/2}$	半減期

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
TLC	薄層クロマトグラフィー
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TV-3168	3-*N*-プロパルギルアミノインダン-1-オンメシル酸塩、 3-*N*-プロパルギル-アミノインダン-1-オンメシル酸塩（3-ケト-PAI、3-PAIO の塩のコード名）
TVP-101	ラサギリン塩酸塩
TVP-1011	*N*-プロパルギル-1-(*R*)-アミノインダン酒石酸塩
TVP-102、 TV-5701182B	1-*N*-プロパルギル-1-(*S*)-アミノインダン塩酸塩
TVP-1022	(*S*)-*N*-プロパルギル-1-アミノインダンメシル酸塩、 *N*-プロパルギル-1-(*S*)-アミノインダンメシル酸塩
TVP-136	(*R*)-1-アミノインダン塩酸塩、1-*R*-アミノインダン塩酸塩
TVP-137	(*S*)-1-アミノインダン塩酸塩
TVP-140	(*R*)-(-)-*N*,α-ジメチル-*N*-2-プロピニルフェネチルアミン塩酸塩—セレギリン塩酸塩
TVP-182	[redacted]、 [redacted]（不純物A※ の塩のコード名）
TVP-183	[redacted]（TVP-184のトランス体※）
TVP-184	[redacted]（シス体）（不純物B※ の塩のコード名）
TV-3168	3-*N*-プロパルギルアミノインダン-1-オンメシル酸塩、 3-*N*-プロパルギル-アミノインダン-1-オンメシル酸塩（3-ケト-PAI、3-PAIO の塩のコード名）
UV	紫外線

換算係数
ラサギリンメシル酸塩/ラサギリン 1.56
ラサギリン塩酸塩/ラサギリン　　1.21

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ラサギリンの非臨床薬物動態は、ラサギリンの塩酸塩及びメシル酸塩を用いて評価した。別途記載のない限り、投与量はラサギリンの投与量として示した。なお、メシル酸塩は塩酸塩よりも良好な安定性を示したことから、メシル酸塩が開発塩として選択された。ラサギリンの非臨床薬物動態データは毒性試験から得られたものであり、ほとんどの場合で曝露量の評価に用いられたものである。また、ラサギリンのクリアランスは大きく、血漿中ラサギリン濃度は十分な時点数が得られずに検出限界以下になった。そのため、ほとんどの場合でAUC_{∞}を正確に算出できず、AUC_{last}とAUC_{∞}はほぼ同等な結果であった。トキシコキネティクス試験では最終採血時点においても代謝物1-アミノインダンが概ね検出されたが、1-アミノインダンにはMAO阻害作用が認められないことから、薬効に影響を及ぼさないと考えられる。

2.6.4.1.1 吸収

ラット及びイヌにラサギリン塩酸塩及びラサギリンメシル酸塩を投与して曝露量を比較した。その結果、2種類の塩でC_{max}、t_{max}及びAUC_{last}の値に有意な差は認められなかった。*In vitro*においてヒト血漿中では(*R*)-体から(*S*)-体への変換は認められなかったことから（5.3.2.3-1）、生体内でも変換しないと考えられる。

マウス、ラット及びイヌに放射性標識体を単回経口投与し、マスバランスを調べた。ラサギリン及びその由来物質は速やかにかつほぼ完全に吸収された。また、ラットに経口、皮下及び腹腔内単回投与した結果から、ラサギリンは初回通過効果の影響を強く受けることが示唆された。皮下投与したときの曝露量は、経口投与又は腹腔内投与したときと比べて有意に大きかった。

マウス、ラット及びイヌを用いたトキシコキネティクス試験では、経口投与（単回及び反復）並びに静脈内投与（単回及び反復）したときのラサギリンの曝露を調べた。ラットに経口投与したときのバイオアベイラビリティは、雄性及び雌性でそれぞれ42.2%及び69.6%、イヌでは雄性及び雌性でそれぞれ14.8及び43.7%であった。マウス、ラット及びイヌにおけるトキシコキネティクス試験では、血漿中ラサギリンは低用量（最大約5 mg/kg/日）では用量非依存性（線形）を示し、高用量では用量依存性（非線形）を示した。ラサギリンは動物種又は投与回数によらず広範な用量域で速やかに吸収され、概ね0.25～2.0時間でC_{max}に達した。ラサギリンの血漿中濃度は、終末相半減期（$t_{1/2z}$）概ね1～2時間で低下した。イヌ及びマウスにラサギリンを反復経口投与したところ、それぞれ21 mg/kg/日及び60 mg/kg/日の最高用量を投与したときに28日目（イヌ）又は90日目（マウス）の投与前血漿にラサギリンが検出されており、代謝飽和が示唆された。反復投与後のラサギリンの全身曝露（AUC、C_{max}）を初回投与時と比べた結果、ラサギリンの曝露量は増加しており（$AUC_{day\ 28}/AUC_{day\ 1}>1$）、反復投与によりラサギリンの動態が変化することが示唆された。また、代謝物比（$AUC_{1\text{-アミノインダン}}/AUC_{ラサギリン}$）は投与量の増加とともに低下しており、ラサギリンの代謝に関与するCYPの代謝飽和が示唆された。

ラット及びイヌにラサギリンを静脈内投与したトキシコキネティクス試験からラサギリンの全身クリアランス及び分布容積を求めた。ラットにラサギリンメシル酸塩を1 mg/kg（ラ

サギリンとしての投与量）の用量で静脈内投与したときの1日目の全身クリアランスは、雄性及び雌性でそれぞれ94.0及び126 mL/min/kgであった。イヌにラサギリンメシル酸塩を0.5 mg/kg（ラサギリンとしての投与量）の用量で静脈内投与したときの1日目の全身クリアランスは、雄性及び雌性でそれぞれ46.5及び49.7 mL/min/kgであった。いずれの動物においてもクリアランスは肝臓及び腎臓の平均血漿流量より大きく、肝臓及び腎臓以外の消失経路があることが示唆された。ラットの分布容積は、雄性及び雌性でそれぞれ6.6及び5.5 L/kg、イヌの分布容積は、雄性及び雌性でそれぞれ3.9及び4.7 L/kgであり、広範な組織に分布することが明らかになった。

トランスウェル上で培養したCaco-2細胞を用いて、ラサギリンの膜透過性について検討した。ラサギリンのPappは、検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。ラサギリンのPappは高透過性として知られる化合物のPappと同程度であったことから、ラサギリンの膜透過性は高いと考えられた。

2.6.4.1.2 分布

白色ラット（Sprague Dawley）及び雄性有色ラット（Lister-hooded）に^{14}C-ラサギリン塩酸塩を経口投与し、組織分布を調べた。血漿中の総放射能は61時間の$t_{1/2}$で低下した。総放射能の組織内曝露量はほとんどの組織で全血中よりも高く、肝臓、涙腺、膀胱、小腸、下垂体、肺、大腸、甲状腺及び脳で高い放射能濃度が認められた。

^{14}C-ラサギリンを*in vitro*で雌雄のマウス、ラット、イヌ及びヒトの血液に添加した際の血球移行性を評価した（90、900 nmol/L）。血漿中への分配率は雄性マウス、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ64%、78～91%、91～99%及び89～96%、雌性マウス、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ58～60%、68～71%、84～85%及び68～74%であった。

^{14}C-ラサギリン塩酸塩を*in vitro*でマウス、ラット及びイヌ血漿（ラサギリンとして8.26～8,264 ng/mL）並びにヒト血漿（ラサギリンとして0.83～82.6 ng/mL）に添加し、限外ろ過法により蛋白結合率を調べた。マウス、ラット及びイヌの蛋白結合率はそれぞれ70.7～75.2%、75.2～81.3%及び80.9～88.9%であった。ヒト血漿での蛋白結合率は、男性で90.4～93.7%、女性で88.6～92.8%であった。イヌの最高濃度以外でいずれの動物種においても血漿蛋白結合率は濃度に依存しなかった。^{14}C-ラサギリン塩酸塩を*in vitro*でヒト血清アルブミン（HSA）及びα_1-酸性糖蛋白質（AGP）溶液に添加し、限外ろ過法により蛋白結合率を評価した。ラサギリンとして0.83、8.26及び82.6 ng/mLの濃度において、^{14}C-ラサギリンとHSAの蛋白結合率は61.3～65.2%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。^{14}C-ラサギリンとヒトAGPの蛋白結合率は33.8～64.1%であり、添加濃度上昇に伴い低下した。

2.6.4.1.3 代謝

検討したすべての動物種においてラサギリンを投与した際に排泄される未変化体の量はわずかであり、大部分が代謝物として排泄された。代謝プロファイルは、検討したすべての動物種において定性的にほぼ同様であった。第I相代謝反応でラサギリンは、*N*-脱アルキル化（脱プロパルギル化）により1-アミノインダンに、又は水酸化により3-OH-PAIに代謝される。別の第I相代謝反応では、酸化的脱アミノ化により1-インダノンへ代謝される。1-アミノインダン及び3-OH-PAIは、それぞれさらに水酸化及び*N*-脱アルキル化を受けて、共に

3-OH-AI に代謝されると考えられる。その他の 2 種類の第 I 相代謝物である 3-ケト-PAI 及び 3-ケト-AI は、それぞれ 3-OH-PAI 及び 3-OH-AI がさらに酸化されたことによる生成物である。1-インダノンは還元されて 1-インダノールに代謝される。

第 II 相代謝反応では、水酸基及び/又はアミノ基の硫酸抱合及び/又はグルクロン酸抱合並びに *N*-アセチル化を受けると考えられる。

^{14}C-ラサギリンをマウス、ラット、イヌ及びヒトのミクロソームを用いて代謝させた結果、ほぼすべての代謝は NADPH 産生系共存下で進み、CYP を介する代謝であることが示唆された。ヒトのミクロソームを用いた検討より、CYP1A2 がラサギリンの代謝に関与する主要な分子種であることが示唆された。ヒト肝ミクロソームを用いて CYP 活性に対するラサギリン及び 1-アミノインダンの阻害作用を検討したところ、直接阻害作用及び時間依存的阻害作用は認められなかった。またマウス及びラット（*in vivo*）ではラサギリンによる CYP 活性の誘導は認められなかった。ヒト肝細胞を用いてラサギリン及び 1-アミノインダンの CYP 誘導作用を検討したところ、ラサギリン及び 1-アミノインダンによる CYP 活性又は mRNA 発現量の顕著な誘導作用は認められなかった。

2.6.4.1.4 排泄

マウス、ラット及びイヌに放射性標識体を単回経口投与すると、いずれの動物種においてもほとんどの放射能が投与 24 時間後までに排泄された。投与した放射能は主に尿中に排泄され（73.6～89.4%）、糞中に排泄される割合は小さかった（5.3～8.8%）。

2.6.4.1.5 薬物動態学的相互作用

トランスウェル上で培養した MDCKII-MDR1 細胞、MDCKII-BCRP 細胞及びコントロール細胞を用いて、^{14}C-ラサギリンが P-gp、BCRP の基質であるか否かについて評価した。ラサギリンの A→B 及び B→A 方向の透過係数は類似し、排出比はいずれの条件においても 2 未満であった。また、阻害剤の影響を受けなかったことから、ラサギリンは P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆された。また、Papp に濃度依存性はほとんどみられず、ラサギリンの膜透過性は高いと考えられた。

ラサギリン及び 1-アミノインダンによる各種トランスポーターに対する阻害作用を調べた。ラサギリン及び 1-アミノインダンは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して検討した濃度範囲において 50%以上の阻害作用を示さなかった。

表 2.6.4.1-1　非臨床 ADME 試験の一覧表

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	添付資料番号
吸収					
吸収、代謝、排泄 [1)]	マウス	ラサギリンメシル酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.2-1
吸収、分布、排泄 [1)]	ラット	ラサギリン塩酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.2-2
ラサギリンの塩の違いによる曝露量比較 [1)]	ラット	ラサギリンメシル酸塩、ラサギリン塩酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.2-5
投与経路の違いによる吸収評価	ラット	ラサギリンメシル酸塩	強制経口、腹腔内、皮下	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	4.2.2.2-3
ラサギリンの塩の違いによる曝露量比較 [1)]	イヌ	ラサギリンメシル酸塩、ラサギリン塩酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.2-7
吸収、代謝、排泄 [1)]	イヌ	ラサギリンメシル酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.2-6
Caco-2 細胞透過性	Caco-2 細胞	ラサギリン	*In vitro*	[redacted]	5.3.2.2-1
分布					
吸収、分布、排泄 [1)]	ラット	ラサギリン塩酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.2-2
血球移行	マウス、ラット、イヌ、ヒト	ラサギリン	*In vitro*	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	5.3.2.1-1
血漿蛋白結合率 [1)]	マウス、ラット、イヌ、ヒト	ラサギリン塩酸塩	*In vitro*	[redacted]	5.3.2.1-2
蛋白結合率 [1)]	HSA、ヒト AGP	ラサギリン塩酸塩	*In vitro*	[redacted]	5.3.2.1-3

1) GLP に適合した報告書

表 2.6.4.1-1　非臨床 ADME 試験の一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	添付資料番号
代謝					
吸収、代謝、排泄 [1)]	マウス	ラサギリンメシル酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.2-1
代謝、排泄 [1)]	ラット	ラサギリンメシル酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.4-1
吸収、代謝、排泄 [1)]	イヌ	ラサギリンメシル酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.2-6
代謝 [1), 2)]	イヌ	ラサギリンメシル酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.4-2
In vitro 代謝	マウス、ヒト肝ミクロソーム及び肺ミクロソーム	ラサギリンメシル酸塩	*In vitro*	[redacted]	4.2.2.4-3
In vitro 代謝 [3)]	ラット肝ミクロソーム	ラサギリンメシル酸塩	*In vitro*	[redacted]	4.2.2.4-5
In vitro 代謝	ラット肝ミクロソーム及び肺ミクロソーム	ラサギリンメシル酸塩	*In vitro*	[redacted]	4.2.2.4-4
In vitro 代謝	マウス、ラット、イヌ、ヒト肝ミクロソーム	ラサギリンメシル酸塩	*In vitro*	[redacted]	5.3.2.2-2
CYP 分子種同定 [1)]	ヒト CYP 発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソーム	ラサギリンメシル酸塩	*In vitro*	[redacted]	5.3.2.2-3
CYP 阻害 [1)]	ヒト肝ミクロソーム	ラサギリンメシル酸塩	*In vitro*	[redacted]	5.3.2.2-4
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	ラサギリンメシル酸塩	*In vitro*	[redacted]	5.3.2.2-5
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	1-アミノインダン	*In vitro*	[redacted]	5.3.2.2-6
CYP 誘導 [1)]	マウス	ラサギリンメシル酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.2-9
CYP 誘導 [1)]	ラット	ラサギリンメシル酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.4-6
CYP 誘導	ヒト肝細胞	ラサギリンメシル酸塩、1-アミノインダン	*In vitro*	[redacted]	5.3.2.2-7

1) GLP に適合した報告書
2) [redacted] (4.2.2.2-6) で得られた試料を用いた代謝物検索試験
3) 予備検討試験であり、要約は作成されていない

表 2.6.4.1-1　非臨床 ADME 試験の一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	添付資料番号
排泄					
吸収、代謝、排泄 [1)]	マウス	ラサギリンメシル酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.2-1
吸収、分布、排泄 [1)]	ラット	ラサギリン塩酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.2-2
代謝、排泄 [1)]	ラット	ラサギリンメシル酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.4-1
吸収、代謝、排泄 [1)]	イヌ	ラサギリンメシル酸塩	強制経口	[redacted]	4.2.2.2-6
薬物動態学的薬物相互作用					
P-gp、BCRP 基質評価	トランスポーター発現細胞	ラサギリン	*In vitro*	[redacted]	5.3.2.2-8
トランスポーター阻害	Caco-2 細胞、トランスポーター発現細胞	ラサギリンメシル酸塩、1-アミノインダン	*In vitro*	[redacted]	5.3.2.2-9

1) GLP に適合した報告書

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 序論

非臨床試験で用いた生体試料分析法は、（1）ラサギリン及び代謝物 1-アミノインダンの測定法、（2）レボドパ及びカルビドパの測定法、（3）代謝物組成の分析法、の 3 つに大別される。

血漿中及び尿中のラサギリン及び 1-アミノインダンは、内部標準法により定量した。塩基性又は酸性の水溶液と有機溶媒による液液抽出後、誘導体化処理を行い、ガスクロマトグラフィー質量分析（GC/MS）を用いて選択イオンモニタリング（SIM）法により測定した。前処理や分析条件（内標準物質、分析カラム及び試薬等）を変更した複数の方法を開発し、複数施設でバリデーションを実施した。

ラサギリンとレボドパ/カルビドパを併用投与した毒性試験では、血漿中レボドパ、カルビドパ及びドパミンを除蛋白法により抽出し、電気化学検出器を装備した逆相 HPLC により定量した。

代謝物組成の検討試験には放射能で標識したラサギリン（^{14}C-ラサギリン）及び非標識のラサギリンを用い、主に[redacted]（英国）及び[redacted]（ハンガリー）にて実施した。これら試験では、放射能及び/又は UV 検出器を装備した逆相 HPLC、質量分析又はタンデム質量分析（LC/MS 及び LC/MS/MS）を用いた逆相 HPLC、並びに 1 次元モード及び 2 次元モードの薄層クロマトグラフィー（TLC）により分離分析した。

2.6.4.2.2 生体試料の分析法

分析法及びそのバリデーションに関する試験の一覧を、表 2.6.4.2-1 及び表 2.6.4.2-2 に示す。

2.6.4.2.2.1 ラサギリン及び 1-アミノインダンの分析

：添付資料番号 4.2.2.1-1（評価）、-2（参考）-3（評価）、-4（参考）、-5（評価）、-6（評価）-7（参考）、-8（参考）、-9（参考）

[redacted]、米国）、[redacted]（英国）及び[redacted]（仏国）において、血漿中ラサギリン及び 1-アミノインダンの測定法のバリデーションを実施した。内標準物質として類縁物質、$^{13}C_2$ 標識体及び $^{13}C_3$ 標識体を用いた 3 種の測定法を構築した。

ラット及びイヌの反復投与毒性試験における血漿中ラサギリン及び 1-アミノインダン濃度は、[redacted]においてバリデーションを実施した測定法（4.2.2.1-1）を用いて定量した。また、反復投与毒性試験における定量は、内標準物質を類縁物質から $^{13}C_2$-ラサギリン及び $^{13}C_2$-1-アミノインダンに変更した測定法（バリデーション試験：4.2.2.1-2、4.2.2.1-3）を用いて[redacted]にて実施した。内標準物質を変更したこれら 2 つの測定法を比較したところ、同等の定量結果が得られ、また、$^{13}C_2$ 標識体を用いた測定法の方が良好な真度及び精度を示した（4.2.2.1-4）。

測定対象と内標準物質の分解能を更に高めるため、内標準物質を $^{13}C_2$ 標識体から $^{13}C_3$ 標識体へ変更した測定法のバリデーションを[redacted]において実施した（4.2.2.1-5、4.2.2.1-6）。この測定法を用いて、ラット及びイヌの 28 日間毒性試験、並びにラサギリンとレボドパ/カルビドパを併用投与したラット及びイヌの反復投与毒性試験又は生殖毒性試験における血漿中ラサギリン及び 1-アミノインダン濃度を測定した。

[redacted]（米国）で実施されたがん原性試験で得られたマウス及びラット血漿中のラサギリン及び1-アミノインダン濃度は、[redacted]において$^{13}C_3$標識体を内標準物質に用いてバリデーションを実施した測定法（4.2.2.1-7、4.2.2.1-8）により定量した。

また、ウサギにラサギリン及びレボドパ/カルビドパを併用投与したときの血漿中ラサギリン及び1-アミノインダンの濃度を測定するため、[redacted]において内標準物質として$^{13}C_3$標識体を用いた測定法を構築し、バリデーションを実施した（4.2.2.1-9）。

2.6.4.2.2.2 レボドパ、カルビドパ、ドパミンの分析

：添付資料番号 4.2.2.1-10（参考）、-11（参考）、-12（参考）、-13（参考）、-14（参考）

ラサギリン、レボドパ及びカルビドパを併用投与した試験におけるラット血漿中のレボドパ、カルビドパ及びレボドパの代謝物であるドパミンの濃度を測定するため、電気化学検出器を装備したHPLCを用いた測定法のバリデーションを[redacted]にて実施した（4.2.2.1-10）。また、より低濃度域の血漿中ドパミンを測定する測定法のバリデーションを[redacted]にて実施した（4.2.2.1-11）。

また、ラット、ウサギ及びイヌにラサギリン及びレボドパ/カルビドパを併用投与したときの血漿中レボドパ及びカルビドパの濃度を測定するため、[redacted]において同様な測定法を構築しバリデーションを実施した（4.2.2.1-12、4.2.2.1-13、4.2.2.1-14）。

表 2.6.4.2-1　マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中のラサギリン及び 1-アミノインダン定量法のバリデーション試験

試料	測定対象	検量線範囲 (ng/mL)	真度 (%)	精度 (%CV)	実施施設	添付資料番号	適用試験
マウス血漿	ラサギリン 1-アミノインダン	2.5 – 2500 2.5 – 2500	-5.85～9.34 -10.9～8.12	≤3.78 ≤11.2	[redacted]	4.2.2.1-7	4.2.2.2-8、4.2.2.2-9
ラット血漿	ラサギリン 1-アミノインダン	1.25 – 1250 1.25 – 1250	-2.31～13.6 -1.03～14.3	≤5.03 ≤6.54	[redacted]	4.2.2.1-8	4.2.2.2-11
ラット血漿	ラサギリン 1-アミノインダン	2 – 200 2 – 200	-9～-5 -17～-5	≤18 ≤7	[redacted]	4.2.2.1-2	4.2.3.2-5.1、4.2.3.2-6.1
ラット血漿	ラサギリン 1-アミノインダン	2 – 250 2 – 250	-8～17 -8～6	≤20 ≤10	[redacted]	4.2.2.1-1	4.2.2.2-10、4.2.2.2-5
ラット血漿	ラサギリン 1-アミノインダン	2 – 200 2 – 200	-5～3 2～6	≤4 ≤11	[redacted]	4.2.2.1-5	4.2.2.2-13、4.2.2.2-14、4.2.2.2-3、4.2.2.1-5、4.2.2.6-1、4.2.2.6-2、4.2.3.5.1-3、4.2.3.5.2-5、4.2.3.5.2-7
ウサギ血漿	ラサギリン 1-アミノインダン	0.5 – 20 1 – 20	-9.69～-5.37 0.81～13.72	≤4.05 ≤3.13	[redacted]	4.2.2.1-9	4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.2-5
イヌ血漿	ラサギリン 1-アミノインダン	0.2 – 20 0.2 – 20	-0.4～5 -2～0	≤6.0 ≤15.3	[redacted]	4.2.2.1-3	4.2.2.1-6、4.2.2.1-3、4.2.3.2-13.1
イヌ血漿	ラサギリン 1-アミノインダン	0.2 – 10 0.5 – 10	-2～2 -4～7	≤16 ≤8	[redacted]	4.2.2.1-1	4.2.2.2-7、4.2.2.2-12
	ラサギリン 1-アミノインダン	0.2 – 20 0.5 – 20	-16～0 0～13	≤13 ≤11			
	ラサギリン 1-アミノインダン	1 – 250 1 – 250	-10～7 -5～8	≤17 ≤12			
イヌ血漿	ラサギリン 1-アミノインダン	0.2 – 20 0.2 – 20	-13～7 -8～7	≤10 ≤6	[redacted]	4.2.2.1-6 4.2.2.1-3	4.2.2.2-15、4.2.2.2-16、4.2.2.6-3、4.2.2.6-4

[redacted]

表 2.6.4.2-2　ラット、ウサギ及びイヌ血漿中のレボドパ、カルビドパ及びドパミン定量法のバリデーション試験

試料	測定対象	検量線範囲 (ng/mL)	真度 (%)	精度 (%CV)	実施施設	添付資料番号	適用試験
ラット血漿	レボドパ カルビドパ ドパミン	25 － 10000 25 － 1000 25 － 1000	-5.4～14.0 -10.5～11.3 -8.3～-3.5	≤11.6 ≤2.8 ≤3.6	[redacted]	4.2.2.1-10	4.2.2.6-1（4.2.3.2-17.2）、 4.2.2.6-2
ラット血漿	ドパミン	1 － 20	-5.1～6.5	≤4.0	[redacted]	4.2.2.1-11	4.2.2.6-1（4.2.3.2-17.2）
ラット血漿	レボドパ カルビドパ	50 － 5000 50 － 3000	-6.8～2.1 -5.1～3.1	≤5.7 ≤2.5	[redacted]	4.2.2.1-12	4.2.3.5.2-5、4.2.3.5.2-7
ウサギ血漿	レボドパ カルビドパ	50 － 5000 50 － 3000	-5.5～1.6 0.9～6.0	≤5.8 ≤3.4	[redacted]	4.2.2.1-13	4.2.3.5.2-9
イヌ血漿	レボドパ カルビドパ	50 － 6000 50 － 3000	-3.0～2.1 0.8～5.6	≤9.7 ≤5.7	[redacted]	4.2.2.1-14	4.2.2.6-3、4.2.2.6-4

[redacted]

2.6.4.2.3 代謝物組成の分析

尿中及び血漿中の代謝物組成の分析には様々な方法を用いた。ほとんどの分析法は新規未同定代謝物の探索を目的とした、定性的及び半定量的な方法である。未知代謝物の割合は、該当するTLCのスポット又はHPLCのピークの相対的放射能量から算出した。これらピークを分離できないこともあったため、相対的放射能量は推定値である。バリデートされたGC/MS法を用いて濃度を測定した代謝物は、1-アミノインダンのみである。

TLC法では様々な展開溶媒系を用いて、代謝物組成の分析を行った（1次元及び2次元で複数回）。各スポットの放射能量はラジオルミノグラフィにより測定した。

LC/MS/MS法により定性分析を行った。質量分析法を用いてインダン部分のフラグメンテーションパターンに基づいて代謝物を構造推定した。推定代謝物の合成標品を注入し、保持時間により整合性を確認した。LC/MS/MS法の要件を満たす条件下で逆相HPLC分析を行った。

逆相HPLC分析法は、^{14}C-ラサギリン投与後の代謝物組成の分析にも用いた。HPLCに接続したオンライン放射能検出器による分析では十分な感度が得られなかったため、分画したフラクションの放射能を液体シンチレーションカウンターで測定することにより感度を高めた。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 マウス

：添付資料番号 4.2.2.2-1（評価）

CD-1マウスに^{14}C-ラサギリンメシル酸塩を1及び45 mg/kg（ラサギリンとしての投与量）の用量で投与した。血漿中の総放射能は、1 mg/kg群では15分（同試験の最初の測定時点）でt_{max}に達し、45 mg/kg群のt_{max}は30分であった。このときのラサギリンのC_{max}値は、1 mg/kg群で57 ng/mL（血漿中総放射能の約12%）、45 mg/kg群で1770 ng/mL（血漿中総放射能の約22%）であった。

2.6.4.3.2 ラット

：添付資料番号 4.2.2.2-2（評価）、-3（参考）、-4（参考）、-5（評価）

白色ラットに^{14}C-ラサギリン塩酸塩を0.37 mg/kg（ラサギリンとしての投与量）の用量で単回経口投与すると、15分でC_{max}（275 ng/mL）に達し、吸収は速やかであった。雄性白色ラットでは投与放射能量の80～90%が吸収された。投与15及び30分後の消化管内容物から回収された放射能は、投与量の約10～20%のみであった。血漿中ラサギリンは投与15分後では血漿中総放射能の約11%を占めた。この割合は時間の経過と共に低下し、投与7時間後には0.2%になった（4.2.2.2-2）。

ラットにラサギリンメシル酸塩を1 mg/kgの用量で経口、皮下及び腹腔内単回投与し、投与経路がラサギリンの血漿中薬物動態に与える影響を調べた。皮下投与したときのラサギリンの全身曝露量（AUC）は、経口又は腹腔内投与のときと比べ有意に大きかった（表2.6.4.3-1）。これは経口投与時の初回通過効果による曝露量の低下と考えられる（4.2.2.2-3、4.2.2.2-4）。

表 2.6.4.3-1　ラットにラサギリンメシル酸塩を経口、腹腔内及び皮下投与したときの薬物動態パラメータ

添付資料番号	4.2.2.2-3			
動物種／系統	Sprague Dawley ラット			
動物数	雄性 3 例/採血時点			
採血時点	投与前、2、5、10、15、30、60、120、180、300 分後			
マトリックス／定量法／測定対象	血漿／GC/MS／ラサギリン			
定量下限	2.0 ng/mL			
投与経路	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)
経口	59	15	66	89
腹腔内	119	5	144	71
皮下	217	15	268	70

四捨五入値

雌雄ラットにラサギリン塩酸塩及びラサギリンメシル酸塩を 0.7 mg/kg の用量で単回経口投与し、ラサギリン（表 2.6.4.3-2）及び 1-アミノインダンの C_{max}、t_{max} 及び AUC_{last} を調べた。ラサギリンの薬物動態に性差は認められたものの、塩酸塩とメシル酸塩の違いによる全身曝露量の差は認められなかった（4.2.2.2-5）。

表 2.6.4.3-2　ラットにラサギリン塩酸塩又はメシル酸塩を単回経口投与したときのラサギリンの薬物動態パラメータ

添付資料番号	4.2.2.2-5					
動物種／系統	Sprague Dawley ラット					
動物数	雄性 3 例+雌性 3 例/採血時点					
採血時点	投与前、0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、12、24 時間後					
マトリックス／定量法／測定対象	血漿／GC/MS／ラサギリン					
定量下限	2.0 ng/mL					
	雄		雌		雌雄	
ラサギリン塩	塩酸塩	メシル酸塩	塩酸塩	メシル酸塩	塩酸塩	メシル酸塩
C_{max} (ng/mL)	14.2	11.1	19.9	29.0	17.1	20.1
t_{max} (h)	0.25	0.5	0.5	0.25	0.38	0.38
AUC_{last} (h·ng/mL)	21.4	17.8	19.1	27.7	20.3	22.8

2.6.4.3.3 イヌ

：添付資料番号 4.2.2.2-6（評価）、-7（評価）

イヌに ^{14}C-ラサギリンメシル酸塩を 1 mg/kg（ラサギリンとして）の用量で単回経口投与した。血漿中総放射能は 2 時間で C_{max}（935.5 ng/g）に達した。投与 1 及び 2 時間後における血漿中ラサギリンの割合は、それぞれ血漿中総放射能の 4.8%及び 1.3%であった（4.2.2.2-6）。雌雄各 3 例のイヌにラサギリン塩酸塩及びラサギリンメシル酸塩を 0.7 mg/kg で単回経口投与し、ラサギリン（表 2.6.4.3-3）及び 1-アミノインダンの C_{max}、t_{max} 及び AUC_{last} を調べた。塩の違いによらず、ラサギリンの全身曝露及び血漿中ラサギリンに対する 1-アミノインダンの割合は同等であった。（4.2.2.2-7）。

表 2.6.4.3-3　イヌにラサギリン塩酸塩又はメシル酸塩を単回経口投与したときのラサギリンの薬物動態パラメータ

添付資料番号	4.2.2.2-7	
動物種／系統	ビーグル犬	
動物数	雄性 3 例+雌性 3 例	
採血時点	投与前、0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、12、24 時間後	
マトリックス／定量法／測定対象	血漿／GC/MS／ラサギリン	
定量下限	0.2 ng/mL（ラサギリン）	
ラサギリン塩	塩酸塩	メシル酸塩
C_{max}（ng/mL）	31.7	34.5
t_{max}（h）	1.0	1.0
AUC_{last}（h·ng/mL）	43.0	41.4

2.6.4.3.4 反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス試験

反復経口投与毒性試験 7 試験及び反復静脈内投与毒性試験 4 試験において、血漿中のラサギリン及び 1-アミノインダン濃度を測定した。

表 2.6.4.3-4　反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス試験の一覧表

試験の種類	動物種	投与経路	被験物質	添付資料番号
13 週間毒性	マウス	経口	ラサギリンメシル酸塩	4.2.2.2-8
104 週間がん原性	マウス	経口	ラサギリンメシル酸塩	4.2.2.2-9
28 日間トキシコキネティクス	ラット	経口	ラサギリンメシル酸塩	4.2.2.1-5
13 週間毒性	ラット	経口	ラサギリン塩酸塩	4.2.2.2-10
104 週間がん原性	ラット	経口	ラサギリンメシル酸塩	4.2.2.2-11
28 日間トキシコキネティクス	イヌ	経口	ラサギリンメシル酸塩	4.2.2.1-6
13 週間毒性	イヌ	経口	ラサギリン塩酸塩	4.2.2.2-12
2 週間毒性	ラット	静脈内	ラサギリンメシル酸塩	4.2.2.2-13
4 週間毒性	ラット	静脈内	ラサギリンメシル酸塩	4.2.2.2-14
14 日間毒性	イヌ	静脈内	ラサギリンメシル酸塩	4.2.2.2-15
4 週間毒性	イヌ	静脈内	ラサギリンメシル酸塩	4.2.2.2-16

2.6.4.3.4.1 経口投与後の曝露量

（1）マウス

：添付資料番号 4.2.2.2-8（評価）、-9（評価）

13 週間毒性試験としてマウスにラサギリンメシル酸塩を 5、45 及び 60 mg/kg/日（ラサギリンとしての投与量）で連日経口投与し、1、30 及び 90 日目の血漿中ラサギリン及び 1-アミノインダン濃度を測定した（表 2.6.4.3-5）。5 mg/kg/日投与の 90 日目を除き、いずれの用量においても反復投与（30 及び 90 日間）後の AUC 及び C_{max} は雌マウスの方が雄マウスよりも小さく、性差が認められた。なお、単回投与時には性差は認められなかった。雌雄共に非線形の薬物動態を示した。代謝物比（$AUC_{1\text{-アミノインダン}}/AUC_{\text{ラサギリン}}$）は 5 mg/kg/日より 45 mg/kg/日以上の用量の方が低くなり、代謝酵素の飽和が示唆された。このときに t_{max} の遅延はほとんど認められていないことから、完全に否定することは出来ないものの、高用量投与したときに吸収の遅延が起きている可能性は低いと考えられる（4.2.2.2-8）。

表 2.6.4.3-5　マウス：13 週間反復経口投与試験のトキシコキネティクスの結果

添付資料番号	4.2.2.2-8							
動物種／系統	CD-1 マウス							
動物数	雄 3 例+雌 3 例/採血時点/用量							
採血時点	1、30、90 日目の投与前及び 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、24 時間後							
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS							
定量下限	2.5 ng/mL							
ラサギリン用量 (mg/kg/日) / (採血日)	雄				雌			
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラサギリン								
5（1 日目）	306	0.25	155	0.91	280	0.25	186	0.91
45（1 日目）	892	0.5	4437	6.06	4863	0.5	4373	7.2
60（1 日目）	3553	0.25	5238	5.71	3397	0.25	5532	5.85
5（30 日目）	1563	0.25	602	0.9	259	0.25	163	0.67
45（30 日目）	3677	0.5	6549	5.7	1913	0.25	4095	5.7
60（30 日目）	6373	0.25	9570	2.8	1877	0.5	6285	3.33
5（90 日目）	535	0.25	298	0.99	618	0.25	329	0.68
45（90 日目）	3047	0.25	6381	2.82	2153	0.25	4226	3.11
60（90 日目）	2837	0.25	8121	3.27	1890	0.25	6303	3.46
1-アミノインダン								
5（1 日目）	287	0.25	634	2.71	326	0.25	717	3.81
45（1 日目）	2020	0.25	10359	7.58	1430	0.25	8287	5.8
60（1 日目）	1636	1	11779	8.71	1684	3	12051	6.2
5（30 日目）	812	0.25	1431	2.75	381	0.25	687	1.95
45（30 日目）	1950	0.5	11316	4.01	1073	0.25	6953	4.12
60（30 日目）	2228	1	14559	3.35	1391	2	10264	3.73
5（90 日目）	455	0.25	1017	3.04	417	0.25	641	1.83
45（90 日目）	1717	1	10750	3.87	1147	0.5	6168	3.22
60（90 日目）	2047	4	15806	4.09	1660	4	9420	3.56

104 週間がん原性試験では、マウスにラサギリンメシル酸塩を 1、15 及び 45 mg/kg/日（ラサギリンとしての投与量）の用量で連日経口投与した。血漿中濃度測定では投与 30 日目のラサギリン及び 1-アミノインダン濃度を測定した（表 2.6.4.3-6）。雌雄共に非線形の薬物動態を示した。代謝物比（$AUC_{1\text{-アミノインダン}}/AUC_{\text{ラサギリン}}$）は 1 mg/kg/日と比べ 15 mg/kg/日以上で低くなり、代謝酵素の飽和が示唆された。このときに t_{max} の遅延はほとんど認められていないことから、完全に否定することは出来ないものの、高用量投与したときに吸収の遅延が起きている可能性は低いと考えられる（4.2.2.2-9）。

表 2.6.4.3-6　マウス：104 週間がん原性試験におけるトキシコキネティクスの結果

添付資料番号		4.2.2.2-9						
動物種／系統		CD-1 マウス						
動物数		雄 3 例+雌 3 例/採血時点/用量						
採血時点		30 日目の投与前及び投与 0.25、0.5、1、2、4、8 時間後						
マトリックス／定量法		血漿／GC/MS						
定量下限		2.5 ng/mL						
ラサギリン用量（mg/kg/日）/（採血日）	雄				雌			
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラサギリン								
1（30 日目）	83	0.25	65	0.75	65	0.25	53	0.53
15（30 日目）	2071	0.25	2349	1.26	1260	0.25	1933	1.54
45（30 日目）	4347	0.25	15673	3.35	2741	0.25	5613	1.69
1-アミノインダン								
1（30 日目）	148	0.5	292	1.9	95	0.5	201	1.46
15（30 日目）	1520	0.5	5841	2.36	1243	1	4886	2.88
45（30 日目）	2837	2	25820	5.31	1960	0.5	10971	2.87

（2）ラット

：**添付資料番号 4.2.2.1-5（評価）、4.2.2.2-10（評価）、4.2.2.2-11（評価）**

28 日間トキシコキネティクス試験でラサギリンとその代謝物 1-アミノインダンを定量した。ラットにラサギリンメシル酸塩を 0.85、5.1 及び 17 mg/kg/日（ラサギリンとして）の用量で反復投与した。同試験の 1 及び 28 日目に、ラットから採血しラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度を定量した（表 2.6.4.3-7）。雌雄共に非線形の薬物動態を示した。28 日目の代謝物比（$AUC_{1\text{-アミノインダン}}/AUC_{\text{ラサギリン}}$）は 0.85 及び 5.1 mg/kg/日の低用量より 17 mg/kg/日の方が低くなり、代謝酵素の飽和が示唆された。このときに t_{max} の遅延はほとんど認められていないことから、完全に否定することは出来ないものの、高用量投与したときに吸収の遅延が起きている可能性は低いと考えられる（4.2.2.1-5）。

表 2.6.4.3-7　ラット：28 日間トキシコキネティクス試験におけるトキシコキネティクスの結果

添付資料番号	4.2.2.1-5					
動物種／系統	Sprague Dawley ラット					
動物数	雄 3 例+雌 3 例/採血時点/用量					
採血時点	1 及び 28 日目の投与前及び投与 0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、24 時間後					
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS					
定量下限	2.0 ng/mL					
ラサギリン用量（mg/kg/日）/（採血日）	雄			雌		
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)
ラサギリン						
0.85（1 日目）	21	0.5	43	74	0.25	71
5.1（1 日目）	187	0.75	449	464	0.25	497
17（1 日目）	820	0.5	2039	889	0.5	2226
0.85（28 日目）	40	0.25	77	80	0.25	59
5.1（28 日目）	560	0.5	791	286	0.25	539
17（28 日目）	1503	0.5	2706	1537	0.25	2829
1-アミノインダン						
0.85（1 日目）	37	0.75	215	54	0.75	259
5.1（1 日目）	238	0.75	1436	210	0.75	1427
17（1 日目）	406	1	3544	561	0.75	3393
0.85（28 日目）	46	0.75	183	61	0.5	315
5.1（28 日目）	213	0.5	1149	571	0.25	2204
17（28 日目）	679	0.75	3399	827	0.75	6528

13 週間毒性試験では、ラットにラサギリン塩酸塩を 0.7、3.1 及び 14 mg/kg/日（ラサギリンとして）の用量で連日経口投与した（表 2.6.4.3-8）。血漿中薬物濃度測定では、1 及び 90 日目にラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度を測定した。雌雄共に非線形の薬物動態を示した。90 日目の代謝物比（$AUC_{1\text{-アミノインダン}}/AUC_{\text{ラサギリン}}$）は 0.85 及び 3.8 mg/kg/日の低用量より 17 mg/kg/日の方が低くなり、代謝酵素の飽和が示唆された（4.2.2.2-10）。

表 2.6.4.3-8　ラット：13 週間毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果

添付資料番号	4.2.2.2-10					
動物種／系統	Sprague Dawley ラット					
動物数	雄 4 例+雌 4 例/採血時点/用量					
採血時点	1 及び 90 日目の投与前及び投与 0.25、0.5、1、2、4、6 時間後					
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS					
定量下限	2.0 ng/mL					
ラサギリン用量（mg/kg/日）/（採血日）	雄			雌		
	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	AUC_{last}（h·ng/mL）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	AUC_{last}（h·ng/mL）
ラサギリン						
0.7（1 日目）	38	0.25	50	114	0.25	81
3.1（1 日目）	283	0.5	427	612	0.25	626
14（1 日目）	1320	0.25	1357	1828	0.25	2079
0.7（90 日目）	64	0.25	74	80	0.25	78
3.1（90 日目）	681	0.25	620	717	0.25	713
14（90 日目）	1524	0.25	2454	1547	0.5	4600
1-アミノインダン						
0.7（1 日目）	22	4	106	53	0.25	115
3.1（1 日目）	91	0.5	347	264	0.5	548
14（1 日目）	456	0.25	691	356	0.5	1356
0.7（90 日目）	17	0.5	50	31	0.25	89
3.1（90 日目）	111	0.25	246	343	1	803
14（90 日目）	438	0.5	1301	634	0.5	2863

104 週間がん原性試験では雄ラットにはラサギリンメシル酸塩をラサギリンとして 0.3、1 及び 3 mg/kg/日で、雌ラットには 0.5、2、5 及び 17 mg/kg/日で連日経口投与した。血漿中薬物濃度測定では、30 日目、26 週目及び 52/53 週目に、ラサギリン及び 1-アミノインダンの濃度を測定した（表 2.6.4.3-9）。雌雄共に非線形の薬物動態を示した。代謝物比（$AUC_{1\text{-アミノインダン}}/AUC_{ラサギリン}$）は 0.3～5 mg/kg/日の低用量より 17 mg/kg/日（雌）の方が低くなり、代謝酵素の飽和が示唆された。このときに t_{max} の遅延はほとんど認められていないことから、完全に否定することは出来ないものの、高用量投与したときに吸収の遅延が起きている可能性は低いと考えられる（4.2.2.2-11）。

表 2.6.4.3-9　ラット：104 週間がん原性試験におけるトキシコキネティクスの結果

添付資料番号	4.2.2.2-11							
動物種／系統	Sprague Dawley ラット							
動物数	雄 4 例+雌 4 例/採血時点/用量							
採血時点	30 日目、26 週目、52/53 週目の投与前及び投与 0.25、0.5、1、2、4 時間後							
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS							
定量下限	1.25 ng/mL							
ラサギリン用量[1)] (mg/kg/日) / (採血日)	ラサギリン				1-アミノインダン			
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3（30 日目）	19	0.25	26	0.8	14	0.5	47	2.2
0.5（30 日目）	51	0.25	51	0.8	39	1	119	1.8
1（30 日目）	78	0.5	95	0.8	44	0.5	152	2.0
2（30 日目）	250	0.25	240	0.7	134	0.5	578	2.5
3（30 日目）	345	0.25	470	0.9	105	0.5	454	2.6
5（30 日目）	687	0.25	835	1.0	264	0.5	1502	3.4
17（30 日目）	3018	0.25	3940	1.2	811	1	5336	3.9
0.3（26 週目）	31	0.25	50	1.2	16	0.5	60	2.8
0.5（26 週目）	87	0.25	78	0.9	39	0.25	170	2.7
1（26 週目）	122	0.25	196	1.2	45	0.5	179	2.7
2（26 週目）	436	0.25	397	1.1	120	0.5	719	3.9
3（26 週目）	474	0.25	728	1.2	113	0.5	592	3.4
5（26 週目）	689	0.25	1117	1.3	259	1	1419	3.3
17（26 週目）	2255	0.25	3975	1.7	584	2	4593	4.5
0.3（52 週目）	54	0.25	66	1.1	14	1	76	3.1
0.5（52 週目）	68	0.25	80	1.1	47	0.5	192	2.8
1（52 週目）	159	0.5	258	1.1	47	1	256	3.5
2（52 週目）	459	0.25	429	1.0	148	0.5	712	2.9
3（52 週目）	717	0.25	927	1.1	127	1	1021	5.0
5（52 週目）	915	0.25	1286	1.1	318	1	1663	2.8
17（52 週目）	2556	0.25	5338	1.6	910	2	8949	5.7

1) 雄: ラサギリンとして 0.3、1、3 mg/kg/日、雌: ラサギリンとして 0.5、2、5、17 mg/kg/日。

（3）イヌ

：添付資料番号 4.2.2.1-6（評価）、4.2.2.2-12（評価）

28 日間トキシコキネティクス試験ではイヌにラサギリンメシル酸塩を 0.85、5.1 及び 21 mg/kg/日（ラサギリンとして）の用量で反復経口投与した。血漿中薬物濃度測定では 1 及び 28 日目に、ラサギリン及び 1-アミノインダンの濃度を測定した（表 2.6.4.3-10）。雌雄共に非線形の薬物動態を示した。ラサギリンの用量が 5.1 mg/kg/日を超えると、ラサギリンの全身曝露量は、線形関係から予測される全身曝露量を上回って用量非依存的に高くなる傾向がみられることから、代謝酵素の飽和が示唆された。このときに t_{max} の遅延はほとんど認められていないことから、完全に否定することは出来ないものの、高用量投与したときに吸収の遅延が起きている可能性は低いと考えられる。21 mg/kg/日投与群では、反復投与 28 日目の投与 24 時間後の血漿試料でラサギリンが定量可能であった（4.2.2.1-6）。

表 2.6.4.3-10　イヌ：28 日間トキシコキネティクス試験におけるトキシコキネティクスの結果

添付資料番号	4.2.2.1-6							
動物種／系統	純血ビーグル犬							
動物数	雄 3 例+雌 3 例/群							
採血時点	1 及び 28 日目の投与前及び投与 0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、24 時間後							
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS							
定量下限	0.2 ng/mL							
ラサギリン用量（mg/kg/日）/（採血日）	雄				雌			
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラサギリン								
0.85（1 日目）	23	0.75	46	0.9	102	0.33	127	1
5.1（1 日目）	203	0.58	257	1	131	0.42	269	1
21（1 日目）	4953	0.5	3112	0.9	2291	1	3268	1
0.85（28 日目）	42	0.92	93	0.9	37	0.83	51	0.9
5.1（28 日目）	440	0.58	563	0.9	243	1.5	463	1
21（28 日目）	1604	1.67	2807	1	5358	0.58	5781	-
1-アミノインダン								
0.85（1 日目）	26	0.83	94	1.8	23	0.83	71	1.2
5.1（1 日目）	376	0.67	1159	-	372	0.75	1139	-
21（1 日目）	1301	0.67	4678	4	1133	1.2	6235	-
0.85（28 日目）	21	2	133	-	27	1.6	94	1.6
5.1（28 日目）	329	1	1401	-	197	1.6	1149	-
21（28 日目）	1388	2	7280	3.2	1745	1	10785	3.3

13 週間毒性試験ではイヌにラサギリン塩酸塩を 0.7、1.9、5.2 及び 14 mg/kg/日（ラサギリンとして）の用量で連日投与した。血漿中薬物濃度測定では 1 及び 85 日目に、ラサギリン及び 1-アミノインダンの濃度を測定した（表 2.6.4.3-11）。雌雄共に、単回投与後及び反復投与後のラサギリンの薬物動態は線形を示し、同試験の用量範囲では代謝能の限界は認められなかった。投与後 2 時間以内に C_{max} に達した。投与したいずれの用量においてもラサギリンの蓄積はみられなかった（4.2.2.2-12）。

表 2.6.4.3-11　イヌ：13 週間毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果

添付資料番号	4.2.2.2-12					
動物種／系統	ビーグル犬					
動物数	雄 4 例+雌 4 例クロスオーバー、休薬期間 7 日間					
採血時点	1 及び 85 日目の投与前及び投与 0.25、0.5、1、2、4、8、12 時間後					
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS					
定量下限	0.2 ng/mL（ラサギリン）、0.5 ng/mL（1-アミノインダン）					
ラサギリン用量（mg/kg/日）／（採血日）	雄			雌		
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)
ラサギリン						
0.7（1 日目）	34	0.69	44	41	0.75	40
1.9（1 日目）	78	0.63	79	105	0.81	125
5.2（1 日目）	91	0.88	185	366	0.56	403
14（1 日目）	559	1.13	1101	351	1.25	640
0.7（85 日目）	74	0.5	65	16	1.38	29
1.9（85 日目）	57	1.13	88	267	0.69	293
5.2（85 日目）	199	0.94	389	535	0.56	634
14（85 日目）	644	1	1417	938	1.06	1271
1-アミノインダン						
0.7（1 日目）	22	1.13	60	16	1	45
1.9（1 日目）	55	1.25	159	44	1.5	141
5.2（1 日目）	206	1.13	678	178	1.25	555
14（1 日目）	588	1.5	2087	402	1.5	1425
0.7（85 日目）	25	1.38	95	20	1.5	69
1.9（85 日目）	84	1.5	276	54	1.5	215
5.2（85 日目）	238	1.5	956	251	1.38	923
14（85 日目）	609	1.5	2863	786	1.5	2977

2.6.4.3.4.2 静脈内投与後の曝露量

（1）ラット

：添付資料番号 4.2.2.2-13（参考）、-14（評価）

2 週間毒性試験ではラットにラサギリンメシル酸塩を 0.2、1 及び 3 mg/kg/日（ラサギリンとして）の用量で約 10 分間かけて連日静脈内投与した（表 2.6.4.3-12）。血漿中薬物濃度測定では 14 日目に、ラサギリン及び 1-アミノインダンの濃度を測定した。この用量範囲では、雌雄共に線形動態を示した。本試験ではクリアランス（CL）及び分布容積（V_z）を算出することはできなかった。いずれの用量においてもラサギリンの蓄積はみられなかった（4.2.2.2-13）。

表 2.6.4.3-12　ラット：2 週間静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果

添付資料番号	4.2.2.2-13							
動物種／系統	Sprague Dawley ラット							
動物数	3 例/性/用量/測定時点							
採血時点	14 日目の投与前及び投与 0.25、0.5、1、2、4 時間後							
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS							
定量下限	2 ng/mL							
ラサギリン用量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラサギリン								
0.2	51.6	0.25	61	0.6	47.9	0.25	53	0.3
1	264	0.25	318	0.9	266	0.25	304	0.8
3	1050	0.25	1193	1.0	662	0.5	692	0.7
1-アミノインダン								
0.2	9.4	1	30	-	10.2	1	30	-
1	37.6	0.5	117	-	57.7	0.5	161	-
3	128	0.5	426	-	131	0.5	378	-

4 週間毒性試験ではラットにラサギリンメシル酸塩を 0.2、1 及び 3 mg/kg/日（ラサギリンとして）の用量で約 10 分間かけて連日静脈内投与した。血漿中濃度測定では、1 及び 28 日目に、ラサギリン及び 1-アミノインダン濃度を測定した（表 2.6.4.3-13）。雌雄共に、1 日目及び 28 日目に薬物動態は用量範囲 0.2～3 mg/kg/日で非線形を示し、ラサギリンの消失が代謝能律速であることを示すものと考えらえる。ラサギリンの総クリアランス（CL）は、1 日目に 82.5～126. mL/min/kg であり、28 日目にわずかに小さく 66.7～104 mL/min/kg になった。ラットでのクリアランスは肝臓（29.8 mL/min/kg）及び腎臓（19.9 mL/min/kg）の血漿流量の平均値[1]より大きかったため、ラサギリンは肝臓及び腎臓での消失以外にも中央コンパートメントから排出されることが示唆される。ラサギリンの分布容積（V_z）は、1 日目に 5.1～6.6 L/kg であり、通常 28 日目にわずかに小さく 4.5～5.6 L/kg になった。ラットでのラサギリンの分布容積は体内総水分量（0.67 L/kg、[1]）を上回り、組織結合率が血漿蛋白結合率を上回ることが示された（4.2.2.2-14）。

表 2.6.4.3-13　ラット：4 週間静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果

添付資料番号	4.2.2.2-14							
動物種／系統	Sprague Dawley ラット							
動物数	3 例/性/用量/測定時点							
採血時点	1 及び 28 日目の投与前及び投与 0.25、0.5、1、2、4、8 時間後							
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS							
定量下限	2 ng/mL							
ラサギリン用量 (mg/kg/日) / (採血日)	雄				雌			
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラサギリン								
0.2（1 日目）	22.3	0.25	24	1)	18.7	0.25	24	1)
1（1 日目）	133	0.25	181	0.81	120	0.25	141	0.5
3（1 日目）	429	0.25	510	0.68	505	0.25	617	0.72
0.2（28 日目）	33.5	0.25	41	0.64	26.6	0.25	32	0.56
1（28 日目）	192	0.25	250	0.9	161	0.25	207	0.8
3（28 日目）	575	0.25	750	1.58	582	0.25	734	1)
1-アミノインダン								
0.2（1 日目）	8.09	0.5	26	1)	6.58	1.0	23	1)
1（1 日目）	27.9	1.0	116	2.0	48.8	0.25	175	2.3
3（1 日目）	145	0.5	458	2.2	181	0.5	605	2.4
0.2（28 日目）	10.0	0.5	34	1)	12.4	0.5	50	1)
1（28 日目）	54.1	0.5	186	3.5	65.0	0.5	257	3.0
3（28 日目）	148	0.5	521	3.3	192	0.5	772	3.3
投与量 (mg/kg/日)	1 日目				28 日目			
	雄		雌		雄		雌	
	CL (mL/min/kg)	V_z (L/kg)	CL (mL/min/kg)	V_z (L/kg)	CL (mL/min/kg)	V_z (L/kg)	CL (mL/min/kg)	V_z (L/kg)
0.2					81.3	4.5	104	5.1
1	94.0	6.6	126	5.5	66.7	5.2	80.5	5.6
3	99.4	5.9	82.5	5.1	-	-	-	-

1) 終末相消失速度定数の適切な推定は困難であった。

（2）イヌ

：添付資料番号 4.2.2.2-15（参考）、-16（評価）

14 日間毒性試験ではイヌにラサギリンメシル酸塩を 5 mg/kg/日（ラサギリンとして）の用量で 3.5～5 分間かけて連日静脈内投与した。血漿中薬物濃度測定では、14 日目にラサギリン及び 1-アミノインダンの濃度を測定した（表 2.6.4.3-14）。ラサギリンの総クリアランス（CL）は雄及び雌でそれぞれ 57.6 及び 41.8 mL/min/kg であった。イヌのクリアランスは肝臓（17.9 mL/min/kg）及び腎臓（12.5 mL/min/kg）の平均血漿流量[1]より大きかったことから、ラサギリンは肝臓及び腎臓での消失以外にも中央コンパートメントから排出されることが示唆される。ラサギリンの分布容積（V_z）は雄及び雌のイヌでそれぞれ 5.5 及び 3.2 L/kg であった。イヌにおけるラサギリンの分布容積は体内総水分量（0.604 L/kg[1]）を上回り、組織結合率が血漿蛋白結合率を上回ることが示された（4.2.2.2-15）。

表 2.6.4.3-14　イヌ：14 日間静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果

添付資料番号		4.2.2.2-15						
動物種／系統		ビーグル犬						
動物数		2 例/性						
採血時点		14 日目の投与前及び投与 0.25、0.5、1、2、4、8 時間後						
マトリックス／定量法		血漿／GC/MS						
定量下限		0.2 ng/mL						
ラサギリン用量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラサギリン								
5	2096	0.25	1447	1.1	3217	0.25	1985	0.9
1-アミノインダン								
5	175	0.75	694.5	2.1	184	0.75	709	1.9

4 週間毒性試験ではイヌにラサギリンメシル酸塩を 0.5、2 及び 5 mg/kg/日（ラサギリンとして）の用量で約 10 分間かけて連日静脈内投与した。血漿中薬物濃度測定では、1 及び 28 日目にラサギリン及び 1-アミノインダンの濃度を測定した。雌雄共に、1 日目及び 28 日目に薬物動態は用量範囲 0.5～5 mg/kg/日で線形を示した。ラサギリンの総クリアランス（CL）は、1 日目に 41.2～49.7 mL/min/kg であり、28 日目にわずかに小さく 28.1～41.0 mL/min/kg になった。イヌにおけるクリアランスは肝臓（17.9 mL/min/kg）及び腎臓（12.5 mL/min/kg）の血漿流量の平均値より大きかったため[1]、ラサギリンは肝臓及び腎臓での消失以外にも中央コンパートメントからも排出されることが示唆される。ラサギリンの分布容積（V_z）は 1 日目に 3.2～9.2 L/kg であり、28 日目の 2.1～4.1 L/kg と比べて有意な差は認められなかった。イヌにおけるラサギリンの分布容積は体内総水分量（0.604 L/kg）[1]を上回り、組織結合率が血漿蛋白結合率を上回ることが示された（4.2.2.2-16）。

表 2.6.4.3-15　イヌ：4 週間静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果

添付資料番号	4.2.2.2-16							
動物種／系統	ビーグル犬							
動物数	3 例/性/用量							
採血時点	1 及び 28 日目の投与前、点滴投与終了時、及び投与 0.167、0.5、1、2、4、8、24 時間後							
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS							
定量下限	1.0～10.0 ng/mL							
ラサギリン用量（mg/kg/日）/（採血日）	雄				雌			
	C_{max}[1)] (ng/mL)	t_{max}[1)] (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}[1)] (ng/mL)	t_{max}[1)] (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラサギリン								
0.5（1 日目）	407	投与終了時[2)]	183	0.9	425	投与終了時[2)]	171	1.1
2（1 日目）	1470		838	1.3	1710		818	0.9
5（1 日目）	3200		1783	1.4	3860		2047	0.9
0.5（28 日目）	465		257	6	474		287	[3)]
2（28 日目）	2210		1206	1.0	1990		1189	0.7
5（28 日目）	4510		2092	1.1	4960		2415	1.2
1-アミノインダン								
0.5（1 日目）	12.3	0.5	42	[3)]	10.9	0.5	35	[3)]
2（1 日目）	62.1	0.5	221	2.6	99.3	0.167	168	1.6
5（1 日目）	171	0.167	698	2.3	175	0.167	729	2.1
0.5（28 日目）	17.2	0.5	59	[3)]	17.5	投与終了時[2)]	71	[3)]
2（28 日目）	63.8	1	315	2.2	69.6	0.5	293	2.1
5（28 日目）	253	0.5	1326	3.6	268	0.5	1437	3.7
投与量（mg/kg/日）	1 日目				28 日目			
	雄		雌		雄		雌	
	CL (mL/min/kg)	V_z (L/kg)	CL (mL/min/kg)	V_z (L/kg)	CL (mL/min/kg)	V_z (L/kg)	CL (mL/min/kg)	V_z (L/kg)
0.5	46.5	3.9	49.7	4.7	34.8	[3)]	30.1	[3)]
2	41.7	4.5	41.2	3.2	28.1	2.4	29.3	2.1
5	48.8	9.2	43.0	3.5	41.0	4.1	34.9	3.7

1) ラサギリンの $C_{max} = C_{(0)}$、$t_{max} = t_{(0)}$であった。
2) ラサギリンの投与終了時点。
3) 終末相消失速度定数の適切な推定は困難であった。

2.6.4.3.5 Caco-2 細胞透過性

：添付資料番号 5.3.2.2-1（参考）

トランスウェル上で培養した Caco-2 細胞を用いて、ラサギリンの頂端膜（apical（A））側から基底膜（basolateral（B））側への輸送について検討し、透過係数（Papp（$\times 10^{-6}$ cm/sec））により膜透過性を評価した。ラサギリンの 0.8、4.0 及び 8.0 μg/mL での Papp はそれぞれ 16.24～18.97、16.17～16.93 及び 17.14～18.72 であり、検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。ラサギリンの Papp は高透過性として知られる化合物の Papp と同程度であったことから、ラサギリンの膜透過性は高いと考えられた。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布試験

：添付資料番号 4.2.2.2-2（評価）

^{14}C-ラサギリン塩酸塩を 0.37 mg/kg の用量で雌雄白色ラット（Sprague Dawley）及び雄性有色ラット（Lister-hooded）に単回経口投与し、組織分布を調べた。摘出した臓器中放射能濃

度を測定した。また、白色ラットでは全身オートラジオグラフィーを用いて組織分布を調べた。

白色ラットでは、涙腺、膀胱及び大腸では投与4時間後、小腸では投与2時間後、甲状腺では投与1時間後に総放射能濃度はピークとなり、その他の多くの組織で投与15～30分後にピークに達した。検討したほとんどの組織において、総放射能濃度は全血中濃度よりも高かった。涙腺、胃、腎臓、甲状腺、小腸、下垂体及び膀胱の総放射能濃度は、全血よりも10倍以上高かった。肝臓、肺及び唾液腺の総放射能濃度は、全血と比べて7倍以上高かった（表2.6.4.4-1）。組織分布は、白色ラットと比べて有色ラットで眼及び皮膚への選択的な滞留がみられたことを除くと、白色ラットと有色ラットでほぼ同等であった。眼及び有色ラットの皮膚を含め各組織で残留放射能濃度は速やかに低下し、240時間後にはほとんど検出されなくなった。

表2.6.4.4-1　^{14}C-ラサギリン塩酸塩を雄性白色ラットに単回経口投与したときの放射能の組織内曝露量

組織	AUC（h·ng/g）	$AUC_{組織}/AUC_{全血}$
肝臓	49479	20.1
涙腺	46131	18.8
膀胱	32255	13.1
小腸	28504	11.6
下垂体	25009	10.2
肺	20788	8.5
大腸	20445	8.3
甲状腺	17880[1)]	7.3
脳	15177	6.2
胃	12989	5.3
腎臓	12409	5.1
唾液腺	9146	3.7
副腎	7700	3.1
皮膚	7384	3.0
前立腺	6442	2.6
脾臓	5862	2.4
心臓	5418	2.2
リンパ節	5356	2.2
膵臓	5341	2.2
精巣	4403	1.8
脂肪	2507	1.0
全血	2457	1.0
骨髄	2391[1)]	1.0
眼	2373[1)]	1.0
胸腺	2365[1)]	1.0
筋肉	1709	0.7

1) AUC_t、終末指数関数相を明確に特定することはできなかった。

2.6.4.4.2 蛋白結合及び血球移行

：添付資料番号5.3.2.1-1（評価）、-2（参考）、-3（評価）

^{14}C-ラサギリンを *in vitro* で雌雄のマウス、ラット、イヌ及びヒトの血液に添加した際の血球移行性を評価した（90、900 nmol/L）（5.3.2.1-1）。血漿中への分配率は雄性マウス、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ64%、78～91%、91～99%及び89～96%、雌性マウス、ラット、

イヌ及びヒトでそれぞれ58～60%、68～71%、84～85%及び68～74%であったことから、血球への分配はイヌとヒトで低く、ラット、マウスの順に高いと考えられた。また、雄性に比べて雌性の方が血球移行は高かったが、濃度依存性はほとんど認められなかった。

^{14}C-ラサギリン塩酸塩を *in vitro* でマウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿に添加し、限外ろ過法により蛋白結合率を調べた（5.3.2.1-2）。イヌの最高濃度以外でいずれの動物種においても蛋白結合率に濃度依存性は認められなかった（表2.6.4.4-2）。

表2.6.4.4-2　ラサギリン塩酸塩の血漿蛋白結合率

動物種	血漿蛋白結合率（範囲%）	平均値 ± SD（%）
マウス 1)	70.7～75.2	73.3 ± 1.2
ラット 1)	75.2～81.3	78.6 ± 1.9
イヌ 1)	80.9～88.9	85.3 ± 2.6
ヒト 2)	男性 90.4～93.7 女性 88.6～92.8	92.4 ± 1.1 91.1 ± 1.1

1) ラサギリンとして8.26～8,264 ng/mL
2) ラサギリンとして0.83～82.6 ng/mL

^{14}C-ラサギリン塩酸塩を *in vitro* でヒト血清アルブミン(HSA)及びα_1-酸性糖蛋白質(AGP)溶液に添加し、限外ろ過法により蛋白結合率を評価した(5.3.2.1-3)。ラサギリンとして0.83、8.26及び82.6 ng/mLの濃度において、^{14}C-ラサギリンとHSAの蛋白結合率は61.3～65.2%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。^{14}C-ラサギリンとヒトAGPの蛋白結合率は、33.8～64.1%であり、添加濃度上昇に伴い低下した。

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

ラサギリンの代謝プロファイルは検討したすべての動物種で定性的にほぼ同様であった。第I相代謝反応でラサギリンは、*N*-脱アルキル化（脱プロパルギル化）により1-アミノインダンに、又は水酸化により3-OH-PAIに代謝される。別の第I相代謝反応では、酸化的脱アミノ化により1-インダノンへ代謝される。1-アミノインダン及び3-OH-PAIは、それぞれさらに水酸化及び*N*-脱アルキル化を受けて、3-OH-AIに代謝される。その他の2種類の第I相代謝物である、3-ケト-PAI及び3-ケト-AIは、それぞれ3-OH-PAI及び3-OH-AIがさらに酸化されたことによる生成物である。1-インダノンは還元されて1-インダノールに代謝される。

第II相代謝反応では、水酸基及び/又はアミノ基の硫酸抱合及び/又はグルクロン酸抱合並びに*N*-アセチル化を受けると考えられる。

ラサギリンは検討したすべての動物種で速やかに代謝され、未変化体としての排泄はごくわずかであった。ラサギリンの用量を漸増したとき（マウス及びラットの試験）、代謝速度に大きな変化はみられなかった。しかしながら、高用量では消失速度定数が小さくなる傾向がみられた。一方、低用量を投与した動物の屍体では残留総放射能の割合が高かった。代謝速度についてわずかに種差がみられた。代謝速度が最も速いのはイヌであり、次いでラット、マウスの順であった。また、代謝速度はヒトで最も遅かった。

検討したすべての動物種で、放射能の多くが高極性代謝物として排泄物中に回収された。極性代謝物の分離は非極性溶媒系を用いるTLCのみで行った。分画には逆相HPLC系も用いた。検討したすべての動物種の試料で極性代謝物の分離を行ったところ、複数の明確な放射

能スポットが認められた。TLC 分析における Rf 値による評価から、ヒト尿中でみられた極性放射能スポットと、動物の尿試料中でみられた単一又は複数のスポットに類似性が認められた。β-グルクロニダーゼ/スルファターゼを用いて酵素による加水分解を行うと、放射能の割合が減少する極性代謝物もあった一方、放射能の割合が増加する非極性代謝物もあった。

この所見はラサギリン代謝物の中に硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が存在することを示唆すると考えられた。

2.6.4.5.1 生体試料中の代謝物の化学構造及び半定量的評価

マウス（4.2.2.2-1）、ラット（4.2.2.4-1）及びイヌ（4.2.2.2-6、4.2.2.4-2）に ^{14}C-ラサギリンメシル酸塩を投与し、尿試料を採取して、ラサギリンの代謝プロファイルを検討した。HPLC（放射能、UV、質量分析）並びに TLC（1 次元及び 2 次元）による多様な方法を用いて、プール試料及び個体試料中の代謝物を定量した。代謝物の合成標品の保持時間（HPLC）及び Rf 値（TLC）との比較、さらに LC/MS/MS で得られた質量スペクトルに基づいて代謝物を同定した。

2.6.4.5.1.1 尿中代謝物

（1）マウス

：添付資料番号 4.2.2.2-1（評価）

雌雄 CD-1 マウスに ^{14}C-ラサギリンメシル酸塩 1 又は 45 mg/kg（ラサギリンとしての投与量）を単回経口投与した。投与 0～8、8～24、24～48、48～72、72～96 時間後の尿を採取し、TLC 及び 2 次元 TLC で代謝物を検索した。各被験群において 1 次元 TLC により合計 12 の放射能スポットが検出された。合成標品の Rf 値と比較分析した結果、4 種類の代謝物が同定された。最も主要な非抱合代謝物は 1-アミノインダンであり、投与量の約 8～19%を占めていた。次に主要な代謝物は 3-OH-AI であり、投与量の約 5～7%を占めていた。3-OH-PAI 及び 3-ケト-AI の割合は投与量の 3%未満であった。また、2 次元 TLC では、微量の 1-インダノンが検出された。酵素による加水分解後の試料では、3-OH-PAI、ラサギリン及び未同定代謝物の放射能が増加した。特異的グルクロニダーゼ阻害薬であるサッカロラクトンの存在下では、未同定代謝物、3-OH-PAI 及びラサギリンへの加水分解が阻害されたことから、それらのグルクロン酸抱合体の存在が確認された。しかし、加水分解後の極性代謝物の総放射能は、グルクロニダーゼ阻害剤の有無で大きく異ならなかった。このことから、サッカロラクトンによる阻害を受けない硫酸抱合体の存在が示唆される。これらの知見は、ラサギリンの推定代謝経路と一致する。

（2）ラット

：添付資料番号 4.2.2.4-1（評価）

雌雄各 3 例の Sprague Dawley ラットに ^{14}C-ラサギリンメシル酸塩を 3 mg/kg（ラサギリンとしての投与量）の用量で、また、雄性ラット 3 例に ^{14}C-ラサギリンメシル酸塩を 0.1 mg/kg（ラサギリンとしての投与量）の用量で単回経口投与した。投与 0～3、3～6、6～24、24～48、48～72、72～96 時間後の尿を採取し、TLC で代謝物を分離した。投与放射能の 79.5～86.8%が尿中から回収されたが、ラサギリンとしての排泄はわずかであった（1.0～3.4%）。尿試料

中の代謝プロファイルは、低用量群（0.1 mg/kg、薬効用量付近）と、高用量を投与した雌雄ラット（3 mg/kg、雄性ラットでの最大耐用量付近）との間で、定性的にほぼ同様であった。各被験群で行ったTLCで15の放射能スポットが検出され、このうち7スポットは3-OH-PAI、3-ケト-PAI、1-アミノインダン、3-OH-AI、3-ケト-AI、3-OH-AAI、3-ケト-AAIの合成標品とRf値が一致した。最も主要な代謝物は3-OH-AIであり、投与量の約14～16%を占めていた。1-アミノインダン及び3-OH-AAIは投与量の約8～11%及び約8～9%を占めており、3-OH-PAI及び3-ケト-AIは投与量の約3%以下であった。3-OH-PAIの一部及び少量の1-アミノインダンとラサギリンが、抱合体として排泄された。投与量の約30%が、酵素で加水分解することのできない高極性代謝物として排泄された。これらの知見は、ラサギリンの推定代謝経路と一致する。

(3) イヌ

：添付資料番号 4.2.2.2-6（評価）、4.2.2.4-2（評価）

雄性ビーグル犬3例に^{14}C-ラサギリンメシル酸塩を1 mg/kg（ラサギリンとしての投与量）の用量で単回経口投与した。尿試料を投与0～8、8～24、24～48時間後に採取し、HPLC及びLC/MS（4.2.2.2-6）並びにTLC（4.2.2.4-2）で分析した。HPLC及びTLCのいずれの分析法とも、未変化体は尿中放射能の2%未満であったことを示した。合成標品のRf値との一致及びLC/MS分析の結果から、合計4種類の代謝物が同定された。主要な非抱合代謝物は1-アミノインダン及び3-OH-AIであり、それぞれ48時間蓄尿中の放射能の約4%を占めていた。3-OH-PAI及び3-ケト-AIはそれぞれ48時間蓄尿中の放射能の約2%未満であった。放射能の大部分（>75%）が高極性代謝物として回収された。β-グルクロニダーゼ/スルファターゼによる加水分解を行うと、TLCプレート上の極性スポット及びHPLCクロマトグラムの極性代謝物の溶出部分のいくつかで放射能量が減少した。また、1-アミノインダン、3-OH-PAI、ラサギリン及び未同定代謝物由来の放射能が増加した。これらの知見は、ラサギリンの推定代謝経路と一致する。

表 2.6.4.5-1　各動物種における尿中代謝物の半定量的比較

動物種	マウス	ラット	イヌ	ヒト
添付資料番号	4.2.2.2-1	4.2.2.4-1	4.2.2.4-2[3)]	5.3.2.2-10[1)]
代謝物				
極性代謝物	31.8～42.9	37.3～44.3	60.7	21.0～21.2
3-OH-AI	4.7～7.0	14.0～15.9	2.8	2.0
3-ケト-AI	0.9～1.7	1.8～3.2	1.1	-
1-アミノインダン	7.7～18.5	7.5～11.1	2.5	21
3-OH-PAI	<1	<1	<1	-
3-ケト-PAI	-	<1	-	-
ラサギリン	1.7～3.5	1.0～3.4	<1	0.7～1.4
1-インダノン	微量	-	<1	-
第II相の代謝物				
ラサギリンの抱合体[2)]	1.2～3.3[3)]	0.4～1.0	<0.62	1.0[4)]
1-アミノインダンの抱合体[2)]	-	0.7～1.2	0.4～0.7	1.0[4)]
3-OH-PAIの抱合体[2)]	1.9～3.4[3)]	0.3～2.1	6.9～7.9	2.5～2.8[4)]
3-OH-AAI	-	7.9～9.2	-	1.9～2.3
3-ケト-AAI	-	0.7～1.2	-	-

-: 検出されず。

投与 0～48 時間後の尿中への累積排泄率（投与量に対する割合%）。
1) ^{14}C-ラサギリンメシル酸塩を 2 mg（ラサギリンとして）の用量で単回経口投与した健康志願者 6 例から採取したプール尿試料。該当臨床試験の要約は 5.3.3.1-2。
2) *H. pomatia* 由来 β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ type H-5 含有緩衝液を用いて抱合体の加水分解を行った。さらに、スルファターゼを阻害せず β-グルクロニダーゼを阻害するサッカロラクトンを添加して加水分解の特異性を検討した。この反応は、第 I 相代謝物のうちグルクロン酸抱合又は硫酸抱合（第 II 相代謝）を受ける代謝物を特定する目的で実施した。
3) 投与 0～24 時間後に採取した尿中の代謝物。
4) 投与 0～4 時間後に採取した尿中の代謝物。

2.6.4.5.1.2 血漿中代謝物

^{14}C-ラサギリンメシル酸塩をマウス及びイヌに単回経口投与したときの血漿中代謝物を調べた。血漿中代謝物をヒト（5.3.2.2-10）と各動物との間で定性的に比較したところ、ヒト血漿中で認められたいずれの代謝物も少なくとも 1 種の動物種で検出された。

（1）マウス

：添付資料番号 4.2.2.2-1（評価）

雄性 CD-1 マウスに ^{14}C-ラサギリンメシル酸塩を 1 又は 45 mg/kg（ラサギリンとしての投与量）の用量で単回経口投与したときの投与 0.25、0.5、1、2、4、8 時間後の血漿試料を用いて、1 次元 TLC 及び 2 次元 TLC により代謝プロファイルを検討した。その結果、6 種類の非抱合代謝物が同定された。最も主要な代謝物は 1-アミノインダンであり、各時点で試料中放射能の約 10～37%を占めた。次いで主要な代謝物は 3-OH-AI であり、試料中放射能の 15%未満を占めた。その他に、トランス-3-OH-PAI、3-ケト-AI、1-インダノン及び 1-インダノールが同定され、試料中放射能に占める割合はそれぞれ 5%未満であった。なお、血漿中放射能の大部分は分離不能な高極性代謝物であった。β-グルクロニダーゼ/スルファターゼで酵素加水分解を行うと、部分的にラサギリン、1-アミノインダン、トランス-3-OH-PAI 及び未同定代謝物に加水分解された。これらの知見は、ラサギリンの推定代謝経路と一致する。

（2）イヌ

：添付資料番号 4.2.2.2-6（評価）、4.2.2.4-2（評価）

雄性ビーグル犬 3 例に ^{14}C-ラサギリンメシル酸塩を 1 mg/kg（ラサギリンとしての投与量）の用量で単回経口投与したときの投与 1、2、4、8 時間後の血漿試料を HPLC（4.2.2.2-6）及び TLC（4.2.2.4-2）により分析した。その結果、6 種類の非抱合代謝物が同定された。主要な代謝物である 1-アミノインダン及び 3-OH-AI は、大半の試料でそれぞれ試料中放射能の約 1～5%を占めた。その他に、3-OH-PAI、3-ケト-AI、1-インダノール及び 1-インダノンが同定され、試料中放射能に占める割合はそれぞれ約 3%以下であった。血漿中放射能の大部分（50～80%）は、分離不能な高極性代謝物であった。β-グルクロニダーゼ/スルファターゼで酵素加水分解を行うと、高極性代謝物の大半は 3-OH-PAI へ、またより少量ではあったがラサギリン、1-アミノインダン及び未同定代謝物へ加水分解された。これらの知見は、ラサギリンの推定代謝経路と一致する。

2.6.4.5.2 ラサギリンの推定代謝経路

ラサギリンの推定代謝経路を図 2.6.4.5-1 及び図 2.6.4.5-2 に示す。

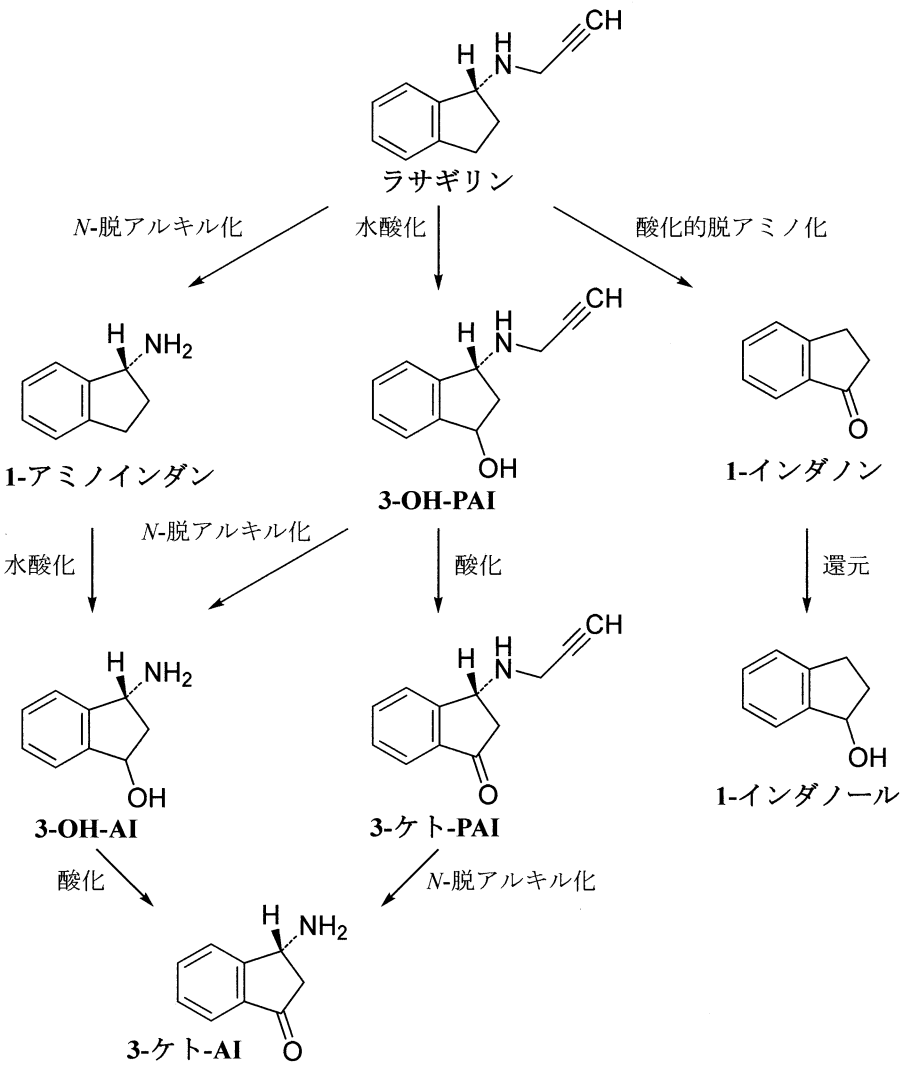


図 2.6.4.5-1　ラサギリンの推定代謝経路（第 I 相代謝）

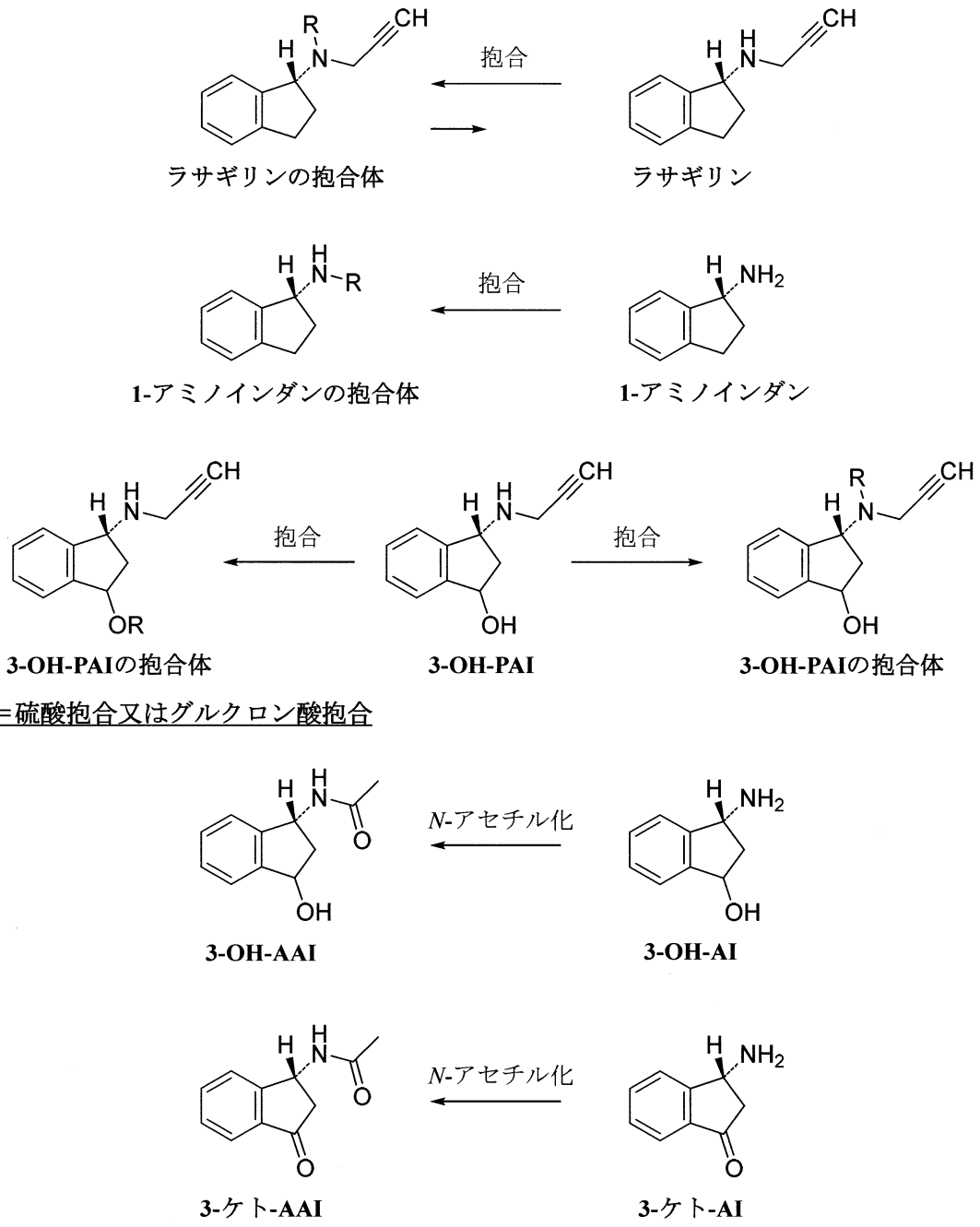


図 2.6.4.5-2　ラサギリンの推定代謝経路（第 II 相代謝）

2.6.4.5.3 *In vitro* 代謝試験

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝臓及び肺ミクロソーム（イヌは肝臓のみ）を用いて ^{14}C-ラサギリンの *in vitro* 代謝を調べた。

2.6.4.5.3.1 マウス、ラット、イヌ、ヒトのミクロソームでの代謝

：添付資料番号 4.2.2.4-3（評価）、-4（評価）、-5（参考）、5.3.2.2-2（評価）

ラサギリンの代謝について、ヒトプール肝ミクロソーム及び各動物個体（マウス、ラット及びイヌ）の肝ミクロソームを用いて *in vitro* 試験を実施した（5.3.2.2-2）。未処置のマウス、ヒト及びラットの肝臓及び肺のミクロソーム、並びにラサギリンメシル酸塩を投与したマウ

ス（1 又は 45 mg/kg/日を 28 日間）及びラット（17 mg/kg/日を 14 日間）の肝臓及び肺のミクロソームを用いて、ラサギリンの肝代謝と肺代謝を比較する *in vitro* 試験を実施した（4.2.2.4-3、4.2.2.4-4）。

In vitro 代謝は、検討したすべての種で定性的にほぼ同様であった。脱プロパルギル化及び水酸化が主要な 2 代謝経路であり、それぞれ 1-アミノインダン及び 3-OH-PAI が生成された。脱プロパルギル化及び水酸化の両方を受けた 3-OH-AI、1-インダノン、アセチルアミノインダン、3-ケト-AI、又は 3-ケト-PAI 等の代謝物も低濃度ながら検出された。

マウス、ラット及びヒトでは、肺ミクロソーム系の代謝は、肝ミクロソームでみられた代謝より小さかった。特にヒト肺ミクロソームで検出された代謝は小さく、主要代謝物である 1-アミノインダン以外は検出されなかった。ラット及びヒトの肺ミクロソームでは 3-OH-PAI は認められなかった。

上記の試験の結果から、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける両代謝経路（脱プロパルギル化及び水酸化）は NADPH 産生系に大きく依存していることも示され、チトクローム P450（CYP）の関与が示唆された。

2.6.4.5.3.2 CYP 分子種の同定

：添付資料番号 5.3.2.2-3（評価）

ラサギリンの *in vitro* 代謝に関与する CYP 分子種を評価した。ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 分子種発現ミクロソーム（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A11）、並びにコントロールミクロソーム（CYP は発現せず）とともに、^{14}C-ラサギリン（50 μmol/L）をインキュベートした。また、ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種の選択的阻害薬がラサギリン（50 μmol/L）の消失に及ぼす影響を検討した。

ラサギリンは主に CYP1A2 によって代謝され、主代謝物として 1-アミノインダンが生成することが示された。

2.6.4.5.4 CYP 阻害

：添付資料番号 5.3.2.2-4（評価）、-5（評価）、-6（評価）

ヒト肝ミクロソームを用いて、ラサギリンメシル酸塩 1 μg/mL（ラサギリンとして 0.641 μg/mL）が各 CYP 分子種の標準基質代謝活性に阻害作用を及ぼす可能性を評価した（5.3.2.2-4）。ラサギリンは、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 又は CYP4A をほとんど阻害しなかった（いずれも 25%未満）。また、ラサギリンは CYP 分子種に対して時間依存的阻害作用を起こさないことが示された。

ヒト肝ミクロソームを用いて、3 つの CYP 分子種（CYP2B6、CYP2C8 及び基質としてミダゾラムを用いた CYP3A4/5）についてラサギリンの阻害作用を評価した（5.3.2.2-5）。ラサギリンによる CYP2B6、CYP2C8 又は CYP3A4/5 の直接的、時間依存的又は代謝依存的な阻害はほとんどみられなかった（IC_{50}>3700 nmol/L）。

同様に、代謝物である 1-アミノインダンのヒト肝ミクロソームにおける主要な CYP 分子種に対する阻害の影響を評価した（5.3.2.2-6）。1-アミノインダンによる CYP1A2、CYP2B6、

CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 の直接的、時間依存的又は代謝依存的な阻害はほとんどみられなかった（IC_{50}>400 nmol/L）。

2.6.4.5.5 酵素誘導

：添付資料番号 4.2.2.4-6（参考）、4.2.2.2-9（評価）、5.3.2.2-7（評価）

ラット 4 週間毒性試験及びマウスがん原性試験において、CYP 誘導を検討した（4.2.2.4-6、4.2.2.2-9）。雄性ラットには最大用量 3 mg/kg/日、雌性ラットには最大用量 17 mg/kg/日でラサギリンメシル酸塩を投与した。マウスには最大用量 45 mg/kg/日で投与した。投与終了時に調製した肝ミクロソーム中の CYP 含量を測定し、対照動物と比較した。その結果、いずれの試験においても誘導は認められなかった。

ヒト初代肝細胞（3 個体）を用いて、ラサギリン（0.05、0.5 及び 5 μmol/L）及び 1-アミノインダン（0.015、0.15 及び 1.5 μmol/L）を含む培地中で培養後、肝細胞の各種 CYP 活性（CYP1A2 活性：フェナセチン *O*-脱アルキル化活性、CYP2B6 活性：ブプロピオン水酸化活性、CYP3A4/5 活性：ミダゾラム 1'-水酸化活性）及び各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）の mRNA 発現量を調べた（5.3.2.2-7）。ラサギリンは 5 μmol/L まで、1-アミノインダンは 1.5 μmol/L まで、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の活性及び CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の顕著な変動は認められず、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対して臨床的に問題となる誘導作用を起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.4.6 排泄

：添付資料番号 4.2.2.2-1（評価）、-2（評価）、-6（評価）

マウス（4.2.2.2-1）、ラット（4.2.2.2-2）及びイヌ（4.2.2.2-6）を用いて、ラサギリンとその代謝物の排泄を調べた。放射性標識体を雌雄マウスに 1 又は 45 mg/kg、雄性ラットに 0.37 mg/kg、雄性イヌに 1 mg/kg の用量で単回経口投与した。検討したすべての動物種において、投与後 24 時間以内に投与した放射能量の大部分が排泄された。放射能は主に尿中に排泄され（73.6～89.4%）、糞中へ排泄された割合は小さかった（5.3～8.8%）。マウスの試験では、屍体中の残留放射能の割合が高用量で投与した動物（約 1%）より低用量で投与した動物（約 3%）の方が高かった。この所見は、ラサギリンは特定部位へ不可逆的に結合し、高用量ではその反応が飽和するという推測と一致するものであった。

表 2.6.4.6-1　^{14}C-ラサギリンメシル酸塩をマウスに単回経口投与したときの総放射能の尿及び糞への排泄

時間 (h)	用量 (mg/kg)	累積排泄率（投与量に対する%）				
		尿	糞	ケージ洗浄	屠殺体	総回収率
0～8	1	52.4 ± 11.1	2.8 ± 1.3			
	45	31.7 ± 6.3	1.0 ± 0.6			
0～24	1	65.1 ± 11.7	5.9 ± 2.2			
	45	60.3 ± 9.3	3.4 ± 0.8			
0～48	1	69.6 ± 10.1	7.3 ± 2.1			
	45	71.4 ± 7.9	4.9 ± 0.8			
0～72	1	72.1 ± 9.6	8.2 ± 2.1			
	45	74.0 ± 7.9	5.4 ± 1.0			
0～96	1	73.6 ± 9.1	8.8 ± 2.3	6.4 ± 4.2	2.9 ± 0.3	91.7 ± 5.4
	45	75.2 ± 7.5	5.8 ± 1.1	8.1 ± 3.4	0.9 ± 0.16	90.1 ± 3.8

雌雄マウスに ^{14}C-ラサギリンメシル酸塩を 1 及び 45 mg/kg の用量で単回経口投与し、各測定時点で雌雄 3 または 4 例を評価した。値は雌雄マウスの平均値 ± SD で示す。

表 2.6.4.6-2　^{14}C-ラサギリン塩酸塩をラットに単回経口投与したときの総放射能の尿及び糞への排泄

時間 (h)	尿	糞	ケージ洗液	総排泄率	屠殺体
0～4	36.6	0.1	4.4	41.2	14.6
0～7	51.1	0.6	2.5	54.2	8.7
0～24	79.7	3.9	0.7	84.3	3.9
0～48	84.6	5.4	0.5	90.5	2.0
0～96	87.0	5.7	0.2	92.9	1.2
0～168	89.4	5.8	0.1	95.3	2.5

投与量に対する%。
雄性ラットに ^{14}C-ラサギリン塩酸塩 0.37 mg/kg を投与し、各測定時点で 1 例を評価した。

表 2.6.4.6-3　^{14}C-ラサギリンメシル酸塩をイヌに単回経口投与したときの総放射能の尿及び糞への排泄

時間 (h)	累積排泄率（投与量に対する%）			
	尿	糞	ケージ洗液	総排泄率
0～8	10.88 ± 16.17			
0～24	74.84 ± 3.41	3.48 ± 0.48		
0～48	81.62 ± 1.23	4.80 ± 0.65		
0～72	82.22 ± 1.13	5.08 ± 0.62		
0～96	82.52 ± 1.07	5.19 ± 0.62		
0～120	82.79 ± 1.20	5.28 ± 0.62		
0～144	82.93 ± 1.19	5.33 ± 0.62	4.82 ± 0.08	93.08 ± 0.57

雄性イヌに ^{14}C-ラサギリンメシル酸塩 1 mg/kg を投与し、各測定時点で 3 例を評価した。
値は平均値 ± SD で示す。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

パーキンソン病の標準療法は、レボドパと脱炭酸阻害薬であるカルビドパとの併用療法である。ラサギリンとレボドパ/カルビドパとの相互作用による全身毒性の有無を評価するため、ラット及びイヌを用いて 4 試験の併用経口投与毒性試験を実施し、レボドパ/カルビドパ（80/20 mg/kg/日）併用下でラサギリンメシル酸塩を投与したときのトキシコキネティクスを調べた。ラット及びイヌの血漿中のラサギリン、1-アミノインダン、レボドパ及びカルビド

パの濃度を測定して、ラサギリン単独投与後とレボドパ/カルビドパとの併用投与後との全身曝露量の違いを評価した。

表 2.6.4.7-1　併用経口投与毒性試験の一覧表

動物	ラサギリン (mg/kg/日)	LD/CD (mg/kg/日)	試験期間	採血時点	添付資料番号
ラット	0, 0.3, 2[1)]	80/20	4 週間	30 日目の投与前及び投与 0.5、1、2、4、6 時間後	4.2.2.6-1
ラット	0, 0.1, 0.5, 1	40/10 bid	13 週間	30 日目の投与前及び投与 0.5、1、2、4、8、9 時間後	4.2.2.6-2
イヌ	0, 0.5, 2, 5	40/10 bid	4 週間	29 日目の投与前及び投与 0.5、1、2、4、8 時間後	4.2.2.6-3
イヌ	0, 0.3, 1, 2	40/10 bid	13 週間	6 週目の投与前及び投与 0.5、1、2、4、8 時間後	4.2.2.6-4

1) 12 日目以降は 3.0 mg/kg/日から 2.0 mg/kg/日へ減量。

2.6.4.7.1 ラットにおけるラサギリン、1-アミノインダン、レボドパ、カルビドパの曝露量

(1) ラット：4 週間併用経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.2.6-1（参考）

ラットにラサギリンメシル酸塩とレボドパ及びカルビドパをラサギリン/レボドパ/カルビドパとして 3/80/20 mg/kg/日（12 日目に 2/80/20 mg/kg/日に減量）及び 0.3/80/20 mg/kg/日の用量で 4 週間反復併用経口投与した。対照として別の 2 群にラサギリンメシル酸塩（ラサギリンとして 3 mg/kg/日、12 日目に 2 mg/kg/日に減量）又はレボドパ/カルビドパ（80/20 mg/kg/日を単独投与した。4 週間の試験の 30 日目に、ラットから採血し、ラサギリン、1-アミノインダン、レボドパ及びカルビドパの血漿中濃度を定量した。その結果、ラットにおけるラサギリン及び 1-アミノインダンの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、ラサギリン/レボドパ/カルビドパ（2/80/20 mg/kg/日）併用投与の方がラサギリンの 2 mg/kg/日単独投与時より小さくなった。ラットにおけるレボドパの全身曝露量は、高用量群（ラサギリン/レボドパ/カルビドパ 2/80/20 mg/kg/日）でのみ、その対照群（レボドパ/カルビドパ 80/20 mg/kg/日単独投与）より低くなった。カルビドパの全身曝露量にはラサギリン併用の影響はみられなかった。ラサギリンの代謝物比（$AUC_{1\text{-アミノインダン}}/AUC_{\text{ラサギリン}}$）から、低用量（0.3/80/20 mg/kg/日）では、レボドパ/カルビドパを併用しても、ラサギリンの代謝量に影響はなかったことが示された。ただし、高用量群（2/80/20 mg/kg/日）での代謝比は、その対照と比べてやや低くなった。

表 2.6.4.7-2　ラット：4 週間併用経口投与毒性試験

添付資料番号	4.2.2.6-1							
動物種／系統	Sprague-Dawley ラット							
動物数	4/性/用量/測定時点							
採血時点	30 日目の投与前及び投与 0.5、1、2、4、6 時間後							
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS（PAI 及び AI）、HPLC（LD 及び CD）							
定量下限	2 ng/mL（PAI 及び AI）、25 ng/mL（LD 及び CD）							
PAI/LD/CD（mg/kg/日）	C_{max}（ng/mL）				AUC_{last}（h·ng/mL）			
	PAI	AI	LD	CD	PAI	AI	LD	CD
雄性								
2[1]/0/0	127.0	79.5	-	-	190.1	300.2	-	-
0/80/20	-	-	8592.4	221.3	-	-	37532	1145
0.3/80/20	4.2	6.9	9444.6	303.4	21.8	29.7	40126	1488
2[1]/80/20	43.0	54.0	2539.1	248.1	171.0	208.5	13010	906
雌性								
2[1]/0/0	168.7	132.3	-	-	169.6	434.5	-	-
0/80/20	-	-	6253.1	251.5	-	-	27246	968
0.3/80/20	6.5	8.9	5901.7	191.3	26.8	39.8	26383	964
2[1]/80/20	35.7	51.3	3848.1	194.5	135.4	198.4	13534	789

PAI: ラサギリン、AI: 1-アミノインダン、LD: レボドパ、CD: カルビドパ
1) 12 日目以降は 3 mg/kg/日から 2 mg/kg/日へ減量。

（2）ラット：13 週間併用経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.2.6-2（評価）

ラットにラサギリンメシル酸塩とレボドパ及びカルビドパをラサギリン/レボドパ/カルビドパとして 1/80/20、0.5/80/20 及び 0.1/80/20 mg/kg/日の用量で併用経口投与した。対照として別の 2 群にラサギリンメシル酸塩（ラサギリンとして 1 mg/kg/日）又はレボドパ/カルビドパ（80/20 mg/kg/日）を単独投与した。すべての動物に 1 日 2 回約 8 時間間隔で投与した（ラサギリンは 1 回目の投与時に 1 日投与量を投与、レボドパ/カルビドパは 40/10 mg/kg の用量で 1 日 2 回投与）。同 13 週間試験の 30 日目に、ラットから採血し、ラサギリン、1-アミノインダン、レボドパ、カルビドパの血漿中濃度を定量した。その結果、ラットにおけるラサギリン及び 1-アミノインダンの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、ラサギリン/レボドパ/カルビドパ併用投与の方がラサギリン単独投与時より小さくなった。ラットにおけるレボドパ及びカルビドパの全身曝露量には、ラサギリン併用の影響はないと考えられた。

表 2.6.4.7-3　ラット：13 週間併用経口投与毒性試験

添付資料番号	4.2.2.6-2							
動物種／系統	Sprague-Dawley ラット							
動物数	3/性/用量/測定時点							
採血時点	30 日目の投与前及び投与 0.5、1、2、4、8、9 時間後							
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS（PAI 及び AI）、HPLC（LD 及び CD）							
定量下限	2 ng/mL（PAI 及び AI）、25 ng/mL（LD 及び CD）							
PAI/LD/CD（mg/kg/日）	C_{max}（ng/mL）				AUC_{last}（h·ng/mL）			
	PAI	AI	LD	CD	PAI	AI	LD	CD
雄性								
1/0/0	48.5	41.6	-	-	122.5	167.3	-	-
0/80/20	-	-	5388.5	82.7	-	-	23828	344
0.1/80/20	BLQ[1)]	2.4	6838.7	83.8	-[2)]	-[2)]	29215	373
0.5/80/20	7.2	8.5	4587.8	83.1	42.4	57.1	27993	475
1/80/20	14.9	16.3	4081.6	57.4	75.6	113.8	20105	281
雌性								
1/0/0	57.4	55.1	-	-	83.8	205.4	-	-
0/80/20	-	-	4401.9	131.5	-	-	17318	663
0.1/80/20	3.1	3.2	4509.1	214.8	-[2)]	-[2)]	17681	632
0.5/80/20	8.5	13.7	4125.8	117.9	43.8	88.5	24834	731
1/80/20	14.2	22.3	3033.8	150.7	69.2	153.8	17641	721

PAI: ラサギリン、AI: 1-アミノインダン、LD: レボドパ、CD: カルビドパ
1) BLQ =定量下限未満、2) 定量可能な試料が少なすぎたため算出不能。

2.6.4.7.2 イヌにおけるラサギリン、1-アミノインダン、レボドパ、カルビドパの曝露量
：添付資料番号 4.2.2.6-3（評価）、-4（評価）

イヌにおける 4 週間併用経口投与毒性試験（4.2.2.6-3）のデータは検討した動物数が少なかったため（1 群あたり雌雄各 2 例）、トキシコキネティクスパラメータの統計解析を実施していない。

ラサギリンメシル酸塩とレボドパ及びカルビドパをラサギリン/レボドパ/カルビドパとして 2/80/20、1/80/20 及び 0.3/80/20 mg/kg/日の用量で 13 週間併用経口投与した。対照として別の 2 群にラサギリンメシル酸塩（ラサギリンとして 2 mg/kg/日）又はレボドパ/カルビドパ（80/20 mg/kg/日）を単独投与した。すべての動物に 1 日 2 回約 8 時間間隔で投与した（ラサギリンは 1 回目の投与時に 1 日投与量を投与、レボドパ/カルビドパは 40/10 mg/kg の用量で 1 日 2 回投与）。血漿中薬物濃度測定では投与 6 週目のラサギリン、1-アミノインダン、レボドパ及びカルビドパ濃度を測定した。ラサギリンとレボドパ/カルビドパを反復併用投与したイヌでは、ラサギリンの用量範囲 0.3～2 mg/kg/日で、ラサギリンの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量非依存性（線形）を示すとみられた。また、同試験では、イヌにおけるラサギリン及び 1-アミノインダンの全身曝露量は、ラサギリンの単独投与後とレボドパ/カルビドパとの併用投与後とで概ね同等であった（統計的有意差なし）。また、イヌにおけるレボドパ及びカルビドパの全身曝露量は、概してラサギリンを併用投与しても影響を受けないとみられた（4.2.2.6-4）。

表 2.6.4.7-4　イヌ：13 週間併用経口投与毒性試験

添付資料番号	4.2.2.6-4							
動物種/系統	ビーグル犬							
動物数	4/性/群							
採血時点	6 週目の投与前及び投与 0.5、1、2、4、8 時間後							
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS（PAI 及び AI）、HPLC（LD 及び CD）							
定量下限	0.2 ng/mL（PAI 及び AI）、50 ng/mL（LD 及び CD）							
PAI/LD/CD（mg/kg/日）	C_{max}（ng/mL）				AUC_{last}（h·ng/mL）			
	PAI	AI	LD	CD	PAI	AI	LD	CD
雄性								
2/0/0	100.9 ± 79.9	50.6 ± 18.4	-	-	164.2 ± 109.1	153.7 ± 53.3	-	-
0/80/20	-	-	12182.9 ± 7623.7	1354.3 ± 1119.6	-	-	24630 ± 19644	4267 ± 3635
0.3/80/20	11.9 ± 15.2	3.9 ± 1.1	4123.9 ± 3328.3	1091.4 ± 694.4	21.0 ± 14.8	15.5 ± 9.4	13484a	2951a
1/80/20	22.2 ± 12.9	25.1 ± 28.4	9487.9 ± 7757.5	738.9 ± 825.8	37.8 ± 19.4	76.8 ± 55.2	27146 ± 16133	2637 ± 3031
2/80/20	79.3 ± 73.4	45.8 ± 19.8	12259.7 ± 6733.4	750.9 ± 254.9	90.9 ± 56.3	138.5 ± 71.6	17827 ± 8637	2284 ± 1162
雌性								
2/0/0	72.3 ± 46.1	81.3 ± 20.4	-	-	120.8 ± 72.5	232.0 ± 63.8	-	-
0/80/20	-	-	8119.3 ± 2558.9	677.1 ± 466.5	-	-	23520 ± 9895	2033 ± 1486
0.3/80/20	22.6 ± 24.3	7.9 ± 4.8	8541.1 ± 6834.8	1598.2 ± 1294.3	34.6 ± 26.9	22.6 ± 10.8	17884 ± 10504	4727 ± 3994
1/80/20	25.0 ± 11.7	30.3 ± 10.1	7813.5 ± 1753.1	1833.3 ± 1195.8	55.8 ± 25.5	97.2 ± 33.9	23670 ± 9499	5795 ± 3992
2/80/20	113.4 ± 72.5	63.5 ± 27.4	7040.0 ± 3308.4	1491.1 ± 1071.0	150.4 ± 98.7	178.2 ± 59.5	17680 ± 12605	4654 ± 3145

PAI: ラサギリン、AI: 1-アミノインダン、LD: レボドパ、CD: カルビドパ、a: 1 例の測定データ

2.6.4.7.3 薬物トランスポーター

（1）P-gp、BCRP 発現細胞における輸送

：添付資料番号 5.3.2.2-8（評価）

トランスウェル上で培養した MDCKII-MDR1 細胞、MDCKII-BCRP 細胞及びコントロール細胞を用いて、^{14}C-ラサギリン（0.3、3 及び 30 μmol/L）の A 側から B 側、B 側から A 側への輸送について検討し、Papp、排出比（$Papp_{B\rightarrow A}/Papp_{A\rightarrow B}$）及び補正した排出比（トランスポーター発現細胞での排出比/コントロール細胞での排出比）により P-gp、BCRP の基質であるか否かについて評価した。対照として P-gp の基質であるジゴキシン（10 μmol/L）、BCRP の基質であるプラゾシン（1 μmol/L）、P-gp 阻害剤としてバルスポダール（10 μmol/L）、BCRP 阻害剤として Ko143（1 μmol/L）を用いた。ラサギリンの A→B 及び B→A 方向の透過係数は類似し、排出比はいずれの条件においても 2 未満であった。また、阻害剤の影響を受けなかったことから、ラサギリンは P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆された。また、Papp に濃度依存性はほとんどみられず、ラサギリンの膜透過性は高いと考えられた。

（2）P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用

：添付資料番号 5.3.2.2-9（評価）

ラサギリン及び1-アミノインダンによる各種トランスポーターに対する阻害作用を調べた。Caco-2 細胞をトランスウェル上で培養し、P-gp の基質であるジゴキシン（10 μmol/L）の経細胞輸送に対するラサギリンメシル酸塩（30、100、300、1000、3000、5000 nmol/L）及び1-アミノインダン塩酸塩（1、3、10、30、100、300 nmol/L）の影響を調べた。ラサギリン及び1-アミノインダンの BCRP に対する阻害作用を検討するために、MDCKII-BCRP 細胞及びコントロール細胞をトランスウェル上で培養し、BCRP の標準基質であるプラゾシン（1 μmol/L）の経細胞輸送に対するラサギリンメシル酸塩（30、100、300、1000、3000、5000 nmol/L）及び1-アミノインダン塩酸塩（1、3、10、30、100、300 nmol/L）の影響を調べた。また、ラサギリン及び1-アミノインダンの OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を検討するために、これらのトランスポーターの発現細胞及びコントロール細胞を用いて、各分子種の標準基質（^{3}H-エストラジオールグルクロニド（50 nmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3）、^{3}H-*p*-アミノ馬尿酸（1 μmol/L、OAT1）、^{3}H-エストロン硫酸（50 nmol/L、OAT3）、^{14}C-メトホルミン（10 μmol/L、OCT2、MATE1 及び MATE2-K））の取り込みに対するラサギリンメシル酸塩（3、10、30、100、300、1000 及び 3000 nmol/L または 1、3、10、30、100、300 及び 400 nmol/L）及び1-アミノインダン塩酸塩（0.3、1、3、10、30、100 及び 300 nmol/L）の阻害作用を調べた。ラサギリン及び1-アミノインダンは、いずれのトランスポーターに対しても検討した濃度範囲において 50%以上の阻害作用を示さなかった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9 考察及び結論

マウス、ラット及びイヌを用いて、ラサギリンの吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。

ラサギリンは検討したすべての動物種において、投与回数にかかわらず広範な用量域で速やかに吸収され、概ね 0.25～2 時間後に最高血漿中濃度に達した。皮下投与したときのラサギリンの全身曝露量（AUC）は経口又は腹腔内投与したときと比べ有意に大きく、経口投与時に初回通過効果を受けることが示唆された。ラットにラサギリンを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、雄性及び雌性でそれぞれ 42.2 及び 69.6%、イヌでは雄性及び雌性でそれぞれ 14.8 及び 43.7%であった。いずれの動物種においても、MAO-B を選択的に阻害する薬効用量域においては最大用量約 5 mg/kg/日まで線形動態を示した。一方、毒性試験で用いた非常に高い用量域では、ラサギリン及び1-アミノインダンは非線形動態を示した。この現象より、ラサギリン及び1-アミノインダンの代謝に関与する CYP 分子種において代謝飽和が起きたことが推察された。この影響は検討した用量のうちの最大用量（マウスで 60 mg/kg/日、イヌで 21 mg/kg/日）で明確に認められ、マウスでは 90 日目、イヌでは 28 日目の投与前（前日投与の 24 時間後）で採取した血漿試料でラサギリンが検出された。

各用量におけるラサギリンの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、単回投与後より反復投与後の方が大きかった（$AUC_{day\ 28}/AUC_{day\ 1}$ 比>1）。血漿中ラサギリン濃度は通常約 1～2 時間の $t_{1/2}$ で低下するため、1 日 1 回投与で実施した非臨床試験では反復投与しても定常状態に達すると考えられる。しかしながら、ラサギリンを反復投与したときには血漿中ラサギリンの曝露に増加が認められた。反復投与によりラサギリン曝露量が増加する要因としては、他のプロパルギルアミンと同様に[2]、ラサギリンが MAO へ不可逆的に結合し阻害する作用機序に基づくことが考えられる。酵素に結合したラサギリン及びその断片は短期間で解離せず、結合部位のターンオーバーに合わせて排泄されるため、消失には数週間かかることがある（例えば、血小板のターンオーバーは 8 日）。一方、MAO への結合がほぼ完全に飽和状態に達しているときには、血液：組織も平衡状態に達している。このプロセスには、用量や投与頻度に応じて数日かかると考えられる。この反復投与時の時間依存的かつ用量依存的なラサギリンの分布は、複数の所見で裏付けが得られている。

ラット及びイヌに静脈内反復投与したときの総クリアランスは肝臓及び腎臓の血漿流量を上回ったことから、ラサギリンは肝臓及び腎臓以外の組織クリアランスを受けることが示唆された。合理的な説明としては、MAO に結合する組織部位への取り込みが挙げられる。ラサギリンの分布容積が大きいこと（雄性及び雌性ラットでそれぞれ 6.6 及び 5.5 L/kg、雄性及び雌性イヌで 3.9 及び 4.7 L/kg）からも、この可能性が支持される。ラサギリンの AUC の組織：全血比は、すべての組織で非常に高く、特に肝臓、涙腺、膀胱、有色ラットの眼及び肝臓で高かった。*In vitro* 血漿蛋白結合率は、動物で 70.7～88.9%、ヒトで 88.6～93.7%であった。

ラサギリンを単回投与したときに初回通過効果が認められたが、ラサギリンが肝臓に達する前に腸管内の MAO 発現部位に結合することが一因と考えられる。これは、放射性標識体を単回投与したラットの腸管に高い放射能濃度が検出されたことと一致する。AUC 比を用いた相対曝露量比較では、小腸及び大腸は全血のそれぞれ 11.6 倍及び 8.3 倍大きかった。また、マウス屍体中の残留放射能の割合は、放射性標識体を高用量（45 mg/kg）で投与したときより低用量（1 mg/kg）で投与したときの方が高かった。この所見は結合組織部位で代謝能の限界に達していること、つまり組織クリアランスそのものも代謝律速であることを示唆するものである。この上限を超えてラサギリンを反復投与すると、ラサギリンは代替代謝経路を経て代謝されるか、又は用量依存的に全身循環に滞留すると考えられた。

ラサギリンは吸収後速やかに代謝され、未変化体としての排泄量はわずかであった。ラサギリンの代謝プロファイルは、ヒトを含め検討したすべての動物種で定性的にほぼ同様であり、*N*-脱アルキル化により 1-アミノインダンに、又は水酸化により 3-OH-PAI に代謝される。別の副代謝経路では、酸化的脱アミノ化により 1-インダノンに代謝される。1-アミノインダン及び 3-OH-PAI は、それぞれさらに水酸化及び *N*-脱アルキル化を受けて 3-OH-AI に代謝される。3-ケト-PAI 及び 3-ケト-AI は、それぞれ 3-OH-PAI 及び 3-OH-AI がさらに酸化されたことによる生成物である。1-インダノンは還元されて 1-インダノールに代謝される。ラサギリン及びその代謝物は、硫酸やグルクロン酸による抱合及び *N*-アセチル化などによる第 II 相反応の代謝も受ける。

ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、ラサギリンは CYP 依存的に代謝されることが示された。ラサギリンの代謝に関与する主要な CYP 分子種は CYP1A2 であることが示された。ラサギリン及び 1-アミノインダンは CYP 阻害作用及び CYP 誘導作用を示さなかった。

マウスに1又は45 mg/kg、雄性ラットに0.37 mg/kg、雄性イヌに1 mg/kgで放射性標識体を単回経口投与し、ラサギリンの排泄を調べた。検討したすべての動物種で、投与後24時間以内にほとんどの放射能が排泄された。放射能は主に尿中（73.6～89.4%）に排泄され、糞中へ排泄された割合は小さかった（5.3～8.8%）。

トランスウェル上で培養したMDCKII-MDR1細胞、MDCKII-BCRP細胞及びコントロール細胞を用いて、^{14}C-ラサギリンがP-gp、BCRPの基質であるか否かについて評価した。ラサギリンのA→B及びB→A方向の透過係数は類似し、排出比はいずれの条件においても2未満であった。また、阻害剤の影響を受けなかったことから、ラサギリンはP-gp及びBCRPの基質ではないことが示唆された。また、Pappに濃度依存性はほとんどみられず、ラサギリンの膜透過性は高いと考えられた。

ラサギリン及び1-アミノインダンによる各種トランスポーターに対する阻害作用を調べた。ラサギリン及び1-アミノインダンは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kに対して検討した濃度範囲において50%以上の阻害作用を示さなかった。

以上の結果から、選択的MAO-B阻害薬であるラサギリンの分布容積は非常に大きく、体内総水分量の数倍に相当し、吸収及び代謝は迅速であることが分かった。また、ラサギリンの代謝プロファイルは各動物とヒトとで定性的にほぼ同様であり、ラサギリンのクリアランスは肝臓及び腎臓の合計推定血漿流量を上回ることから、肝代謝及び腎排出の他に標的組織における不可逆的な結合もクリアランスに寄与する可能性が示唆された。さらに、^{14}C-ラサギリンは主に尿に排出され、投与量の73.6～89.4%が尿中に回収されることが明らかとなった。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献一覧

[1] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans.Pharmaceutical Research 1993;10(7):1093-1095.

[2] Ramadan ZB, Dostert P, Tipton KF. Some peculiar aspects of monoamine oxidase inhibition. Neurobiology 1999;7(2):159-174.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 7
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 9
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 10
2.6.5.4.1 毒性試験（マウス経口投与、13 週間） 10
2.6.5.4.2 がん原性試験（マウス経口投与、104 週間） 11
2.6.5.4.3 毒性試験（ラット経口投与、28 日間） 12
2.6.5.4.4 毒性試験（ラット経口投与、13 週間） 13
2.6.5.4.5 がん原性試験（ラット経口投与、104 週間） 14
2.6.5.4.6 毒性試験（イヌ経口投与、28 日間） 15
2.6.5.4.7 毒性試験（イヌ経口投与、13 週間） 16
2.6.5.4.8 毒性試験（ラット静脈内投与、14 日間） 17
2.6.5.4.9 毒性試験（ラット静脈内投与、4 週間） 18
2.6.5.4.10 毒性試験（イヌ静脈内投与、14 日間） 20
2.6.5.4.11 毒性試験（イヌ静脈内投与、4 週間） 21
2.6.5.5 薬物動態試験：その他の吸収試験 23
2.6.5.5.1 Caco-2 細胞透過性 23
2.6.5.6 薬物動態試験：分布 24
2.6.5.7 薬物動態試験：蛋白結合 27
2.6.5.8 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 29
2.6.5.9 薬物動態試験：その他の分布試験 30
2.6.5.9.1 血球移行 30
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 31
2.6.5.10.1 マウスの尿中代謝物 31
2.6.5.10.2 ラットの尿中代謝物 32
2.6.5.10.3 イヌの尿中代謝物 33
2.6.5.10.4 ヒトの尿中代謝物 34
2.6.5.10.5 マウスの血漿中代謝物 35
2.6.5.10.6 イヌの血漿中代謝物 36
2.6.5.11 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 37
2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路 46
2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 48
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄 55
2.6.5.15 薬物動態試験：胆汁中排泄 56
2.6.5.16 薬物動態試験：薬物相互作用 57
2.6.5.16.1 併用経口投与毒性試験（ラット、4 週間） 57
2.6.5.16.2 併用経口投与毒性試験（ラット、13 週間） 58

2.6.5.16.3 併用経口投与毒性試験（イヌ、13 週間） 59
2.6.5.16.4 トランスポーター 60
2.6.5.16.5 トランスポーターへの阻害作用 62
2.6.5.17 薬物動態試験：その他 64

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

薬物動態試験の一覧表

被験物質： ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ラサギリン塩酸塩（TVP-101）
ラサギリン

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
吸収							
吸収、代謝、排泄 1)	マウス	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1	評価
吸収、分布、排泄 1)	ラット	TVP-101	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2	評価
塩の違いによるラサギリン曝露量の比較 1)	ラット	TVP-1012、TVP-101	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-5	評価
吸収についての異なる投与経路間の比較	ラット	TVP-1012	強制経口、腹腔内、皮下	Teva4)	[redacted]	4.2.2.2-3	参考
塩の違いによるラサギリン曝露量の比較 1)	イヌ	TVP-1012、TVP-101	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-7	評価
吸収、代謝、排泄	イヌ	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-6	評価
13 週間毒性試験 1)	マウス	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-8	評価
104 週間がん原性試験 1)	マウス	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-9	評価
28 日間トキシコキネティクス 1)	ラット	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-5	評価
13 週間毒性試験 1)	ラット	TVP-101	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-10	評価
104 週間がん原性試験 1)	ラット	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-11	評価
28 日間トキシコキネティクス 1)	イヌ	TVP-1012	カプセル剤	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-6	評価
13 週間毒性試験 1)	イヌ	TVP-101	カプセル剤	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-12	評価
2 週間毒性試験	ラット	TVP-1012	静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-13	参考
4 週間毒性試験 1)	ラット	TVP-1012	静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-14	評価
14 日間毒性試験	イヌ	TVP-1012	静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-15	参考
4 週間毒性試験 1)	イヌ	TVP-1012	静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-16	評価
Caco-2 細胞透過性	Caco-2 細胞	ラサギリン	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	5.3.2.2-1	参考

1) GLP に適合した報告書
2) [redacted]
3) [redacted]
4) Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

薬物動態試験の一覧表　　被験物質：ラサギリン
ラサギリン塩酸塩（TVP-101）

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
分布							
吸収、分布、排泄 [1)]	ラット	TVP-101	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2	評価
血球移行	マウス、ラット、イヌ、ヒト	ラサギリン	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	5.3.2.1-1	評価
血漿蛋白結合率 [1)]	マウス、ラット、イヌ、ヒト	TVP-101	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	5.3.2.1-2	参考
蛋白結合率 [1)]	HSA、ヒト AGP	TVP-101	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	5.3.2.1-3	評価

1) GLP に適合した報告書
2) [redacted]
3) [redacted]

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

薬物動態試験の一覧表　　被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
1-アミノインダン

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
代謝							
吸収、代謝、排泄 [1)]	マウス	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1	評価
代謝、排泄 [1)]	ラット	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-1	評価
吸収、代謝、排泄 [1)]	イヌ	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-6	評価
代謝 [1), 5)]	イヌ	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-2	評価
In vitro 代謝	マウス、ヒト肝ミクロソーム及び肺ミクロソーム	TVP-1012	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-3	評価
In vitro 代謝	ラット肝ミクロソーム及び肺ミクロソーム	TVP-1012	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-4	評価
In vitro 代謝 [3)]	ラット肝ミクロソーム	TVP-1012	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-5	参考
In vitro 代謝	マウス、ラット、イヌ、ヒト肝ミクロソーム	TVP-1012	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	5.3.2.2-2	評価
CYP 分子種同定 [1)]	ヒト CYP 発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソーム	TVP-1012	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	5.3.2.2-3	評価
CYP 阻害 [1)]	ヒト肝ミクロソーム	TVP-1012	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	5.3.2.2-4	評価
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	TVP-1012	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	5.3.2.2-5	評価
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	1-アミノインダン	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	5.3.2.2-6	評価
CYP 誘導 [1)]	マウス	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-9	評価
CYP 誘導 [1)]	ラット	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-6	参考
CYP 誘導	ヒト肝細胞	TVP-1012、1-アミノインダン	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	5.3.2.2-7	評価

1) GLP に適合した報告書
2) [redacted]
3) 予備試験であり、要約は作成されていない
4) [redacted]
5) [redacted]で得られた試料を用いた代謝物検索試験

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

薬物動態試験の一覧表

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ラサギリン塩酸塩（TVP-101）
ラサギリン
1-アミノインダン
レボドパ
カルビドパ

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
排泄							
吸収、代謝、排泄 [1)]	マウス	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1	評価
吸収、分布、排泄 [1)]	ラット	TVP-101	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2	評価
代謝、排泄 [1)]	ラット	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-1	評価
吸収、代謝、排泄	イヌ	TVP-1012	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-6	評価
薬物動態学的薬物相互作用							
4 週間併用経口投与毒性試験 [1)]	ラット	TVP 1012、レボドパ、カルビドパ	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-1	参考
13 週間併用経口投与毒性試験 [1)]	ラット	TVP 1012、レボドパ、カルビドパ	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-2	評価
13 週間併用経口投与毒性試験 [1)]	イヌ	TVP 1012、レボドパ、カルビドパ	強制経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-4	評価
P-gp、BCRP 基質評価	トランスポーター発現細胞	ラサギリン	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	5.3.2.2-8	評価
トランスポーター阻害	Caco-2 細胞、トランスポーター発現細胞	TVP-1012、1-アミノインダン	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	5.3.2.2-9	評価

1) GLP に適合した報告書
2) [redacted]
3) [redacted]

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

（1）血漿中ラサギリン及び 1-アミノインダンの測定法

動物種	分析法	測定対象	内標準物質	誘導体化試薬	検量線範囲 (ng/mL)	真度 (%)	精度 (%CV)	実施施設 試験番号	添付資料番号
マウス	GC/MS	ラサギリン 1-アミノインダン	$^{13}C_3$-TVP-101 $^{13}C_3$-TVP-136	3,5-bis(trifluoromethyl) benzoyl chloride	2.5 – 2500 2.5 – 2500	-5.85～9.34 -10.9～8.12	≤3.78 ≤11.2	[redacted]	4.2.2.1-7
ラット	GC/MS	ラサギリン 1-アミノインダン	$^{13}C_3$-TVP-101 $^{13}C_3$-TVP-136	3,5-bis(trifluoromethyl) benzoyl chloride	1.25 – 1250 1.25 – 1250	-2.31～13.6 -1.03～14.3	≤5.03 ≤6.54	[redacted]	4.2.2.1-8
	GC/MS	ラサギリン 1-アミノインダン	$^{13}C_2$-TVP-101 $^{13}C_2$-TVP-136	MTBSTFA	2 – 200 2 – 200	-9～-5 -17～-5	≤18 ≤7	[redacted]	4.2.2.1-2
	GC/MS	ラサギリン 1-アミノインダン	TVP-105 THNA	PFB	2 – 250 2 – 250	-8～17 -8～6	≤ 20 ≤ 10	[redacted]	4.2.2.1-1
	GC/MS	ラサギリン 1-アミノインダン	$^{13}C_3$-TVP-101 $^{13}C_3$-TVP-136	PFB	2 – 200 2 – 200	-5～3 2～6	≤4 ≤11	[redacted]	4.2.2.1-5
ウサギ	GC/MS	ラサギリン 1-アミノインダン	$^{13}C_3$-TVP-101 $^{13}C_3$-TVP-136	PFB	0.5 – 20 1 – 20	-9.69～-5.37 0.81～13.72	≤4.05 ≤3.13	[redacted]	4.2.2.1-9
イヌ	GC/MS	ラサギリン 1-アミノインダン	$^{13}C_2$-TVP-101 $^{13}C_2$-TVP-136	PFB	0.2 – 20 0.2 – 20	-0.4～5 -2～0	≤6.0 ≤15.3	[redacted]	4.2.2.1-3
	GC/MS	ラサギリン 1-アミノインダン	TVP-105 THNA	PFB	0.2 – 10 0.5 – 10	-2～2 -4～7	≤16 ≤8	[redacted]	4.2.2.1-1
	GC/MS	ラサギリン 1-アミノインダン	TVP-105 THNA	PFB	0.2 – 20 0.5 － 20	-16～0 0～13	≤13 ≤11		
	GC/MS	ラサギリン 1-アミノインダン	TVP-105 THNA	PFB	1 – 250 1 – 250	-10～7 -5～8	≤17 ≤12		
	GC/MS	ラサギリン 1-アミノインダン	$^{13}C_3$-TVP-101 $^{13}C_3$-TVP-136	PFB	0.2 – 20 0.2 – 20	-13～7 -8～7	≤10 ≤6	[redacted]	4.2.2.1-6 4.2.2.1-3

[redacted]、[redacted]、[redacted]

TVP-101: ラサギリン塩酸塩、TVP-136: 1-アミノインダン塩酸塩、TVP-105: 1-(*N*-propargylamine)-1,2,3,4-tetrahydronaphthylene hydrochloride、
THNA: 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine hydrochloride、MTBSTFA: *N*-methyl-*N*-*tert*-butyldimethylsilyl-trifluoroacetamide、PFB: pentafluorobenzoyl chloride。

（2）血漿中レボドパ、カルビドパ及びドパミンの測定法

動物種	分析法	測定対象	検量線範囲 (ng/mL)	真度 (%)	精度 (%CV)	実施施設 試験番号	添付資料番号
ラット	HPLC –電気化学検出器	レボドパ カルビドパ ドパミン	25 - 10000 25 - 1000 25 - 1000	-5.4～14.0 -10.5～11.3 -8.3～-3.5	≤11.6 ≤2.8 ≤3.6	[redacted]	4.2.2.1-10
	HPLC –電気化学検出器	ドパミン	1 - 20	-5.1～6.5	≤4.0	[redacted]	4.2.2.1-11
	HPLC –電気化学検出器	レボドパ カルビドパ	50 - 5000 50 - 3000	-6.8～2.1 -5.1～3.1	≤5.7 ≤2.5	[redacted]	4.2.2.1-12
ウサギ	HPLC –電気化学検出器	レボドパ カルビドパ	50 - 5000 50 - 3000	-5.5～1.6 0.9～6.0	≤5.8 ≤3.4	[redacted]	4.2.2.1-13
イヌ	HPLC –電気化学検出器	レボドパ カルビドパ	50 - 6000 50 - 3000	-3.0～2.1 0.8～5.6	≤9.7 ≤5.7	[redacted]	4.2.2.1-14

[redacted]、[redacted]

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：^{14}C-ラサギリンメシル酸塩（^{14}C-TVP-1012）、ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
^{14}C-ラサギリン塩酸塩（^{14}C-TVP-101）、ラサギリン塩酸塩（TVP-101）

動物種	マウス		ラット	ラット		ラット			イヌ		イヌ	ヒト	
性別（雄/雌）/動物数	雄/12		雄/10	雄雌/66		雄/27			雄雌/6		雄/3	男性/6	
給餌	非絶食 [1]		絶食 [2]	非絶食		絶食			非絶食 [3]		絶食	絶食 [4]	
溶媒/投与形態	水/溶液		水/溶液	水/溶液		水/溶液			カプセル剤		水/溶液	水/溶液	
投与方法	強制経口		強制経口	強制経口		強制経口、皮下、腹腔内			強制経口		強制経口	経口	
投与化合物	TVP-1012		TVP-101	TVP-1012、TVP-101		TVP-1012			TVP-1012、TVP-101		TVP-1012	TVP-1012	
投与量（mg/kg）	1、45		0.37	0.7		1			0.7		1	2 mg/1 例 [5]	
試料	血漿		全血	血漿		血漿			血漿		血漿	血漿	
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン		総放射能	ラサギリン、1-アミノインダン		ラサギリン、1-アミノインダン			ラサギリン、1-アミノインダン		総放射能	総放射能、ラサギリン、1-アミノインダン	
定量法	Phosphor imaging[6]		LSC	GC/MS		GC/MS			GC/MS		LSC	LSC、GC/MS	
投与化合物	^{14}C-TVP-1012		^{14}C-TVP-101	TVP-1012	TVP-101	TVP-1012			TVP-1012	TVP-101	^{14}C-TVP-1012	^{14}C-TVP-1012	
						経口	皮下	腹腔内					
投与量（mg/kg）	1	45	0.37	0.7	0.7	1	1	1	0.7	0.7	1	被験者 1 例あたり 2 mg	
定量（対象）物質	ラサギリン		総放射能	ラサギリン		ラサギリン			ラサギリン		総放射能	総放射能	ラサギリン
t_{max}（h）	0.25	0.5	0.25	0.38	0.38	0.25[8]	0.25[8]	0.08[8]	1.0	1.0	2	1	0.5
C_{max}（ng/mL）	57	1770	234[7]	20.1	17.1	59.07	217.4	119.4	34.5	31.7	935.5[7]	24.6[7]	4.78
AUC（h·ng/mL）	65	6659	2457[7]	22.8	20.3	65.9[8]	267.7[8]	143.7[8]	41.4	43.0		360[7]	5.7
（算出時間 - h）	0～8	0～8	0～168	0～4	0～4	0～5	0～5	0～5	0～8	0～8	-	0～72	0～3
$t_{1/2}$（h）	-	-	-	-	-	1.5[8]	1.2[8]	1.2[8]	-	-	-	23.2	0.6
（算出時間 - h）	-	-	-	-	-	1～5	1～5	1～5	-	-	-	-	1～3
定量（対象）物質	1-アミノインダン		-	1-アミノインダン		1-アミノインダン			1-アミノインダン		-	1-アミノインダン	
t_{max}（h）	1	1	-	0.63	0.63	0.5[8]	2[8]	2[8]	1.2	1.5	-	-	1.5
C_{max}（ng/mL）	44	2118	-	28.7	29.4	48.3	25.8	24.7	28.7	25.9	-	-	2.97
AUC（h·ng/mL）	133	10612	-	90.0	97.5	145.2[8]	93.1[8]	104.8[8]	86.4	99.0	-	-	49.9
（算出時間 - h）	0～8	0～8	-	0～12	0～12	0～5	0～5	0～5	0～12	0～12	-	-	0～48
$t_{1/2}$（h）	-	-	-	-	-	3.2[8]	2.2[8]	3.2[8]	-	-	-	-	14.7
（算出時間 - h）	-	-	-	-	-	1～5	1～5	1～5	-	-	-	-	2～48
ドキュメント番号	[redacted]		[redacted]	[redacted]		[redacted]			[redacted]		[redacted]	[redacted]	
添付資料番号	4.2.2.2-1		4.2.2.2-2	4.2.2.2-5		4.2.2.2-3			4.2.2.2-7		4.2.2.2-6	5.3.3.1-2	

1) 投与の 2 時間前から 2 時間後まで給餌を中断。水道水は随時摂取可能。　2) 水は随時摂取可能。　3) 通常朝に給餌。 投与日は投与 4 時間後に給餌。　4) 投与後 2 時間絶食。
5) 推奨臨床用量は 1 mg/日だが、代謝物を検出しやすくするため、同試験では 2 mg/日を用いた。　6) バリデーション未実施。　7) ラサギリン換算値。
8) 同報告書のデータの単位は分であったが、比較を容易にするため、時間単位に換算した。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1 毒性試験（マウス経口投与、13 週間）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.2-8

動物種	マウス																	
性別（雄/雌）/動物数	雄/3、雌/3（採取時点及び投与量毎）																	
給餌	非絶食																	
投与化合物	TVP-1012																	
溶媒/投与形態	水/溶液																	
投与方法	経口																	
1 日投与量（mg/kg）	5、45、60																	
投与回数	1 日 1 回、13 週間																	
採取時点	投与 1 日、30 日、90 日目における投与前、投与 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、24 時間後																	
試料	血漿																	
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン																	
定量法	GC/MS																	
定量（対象）物質	ラサギリン																	
性別	雄									雌								
1 日投与量（mg/kg）	5			45			60			5			45			60		
採取時点（日目）	1	30	90	1	30	90	1	30	90	1	30	90	1	30	90	1	30	90
C_{max}（ng/mL）	306	1563	535	892	3677	3047	3553	6373	2837	280	259	618	4863	1913	2153	3397	1877	1890
t_{max}（h）	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25
AUC_{∞}（h·ng/mL）	155	602	298	4437	6549	6381	5238	9570	8121	186	163	329	4373	4095	4226	5532	6285	6303
$t_{1/2}$（h）	0.91	0.9	0.99	6.06	5.7	2.82	5.71	2.8	3.27	0.91	0.67	0.68	7.2	5.7	3.11	5.85	3.33	3.46
定量（対象）物質	1-アミノインダン																	
性別	雄									雌								
1 日投与量（mg/kg）	5			45			60			5			45			60		
採取時点（日目）	1	30	90	1	30	90	1	30	90	1	30	90	1	30	90	1	30	90
C_{max}（ng/mL）	287	812	455	2020	1950	1717	1636	2228	2047	326	381	417	1430	1073	1147	1684	1391	1660
t_{max}（h）	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	1	1	1	4	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	3	2	4
AUC_{∞}（h·ng/mL）	634	1431	1017	10359	11316	10750	11779	14559	15806	717	687	641	8287	6953	6168	12051	10264	9420
$t_{1/2}$（h）	2.71	2.75	3.04	7.58	4.01	3.87	8.71	3.35	4.09	3.81	1.95	1.83	5.8	4.12	3.22	6.2	3.73	3.56

追記：　定量下限はいずれの化合物も 2.5 ng/mL であった。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.2 がん原性試験（マウス経口投与、104 週間）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-9

動物種	マウス					
性別（雄/雌）/動物数	雄/3、雌/3（採取時点及び投与量毎）					
給餌	非絶食					
投与化合物	TVP-1012					
溶媒/投与形態	水/溶液					
投与方法	経口					
1 日投与量（mg/kg）	1、15、45					
採取時点	投与 30 日目における投与前、投与 0.25、0.5、1、2、4、8 時間後					
投与回数	1 日 1 回、104 週間					
試料	血漿					
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン					
定量法	GC/MS					
定量（対象）物質	ラサギリン					
性別	雄			雌		
1 日投与量（mg/kg）	1	15	45	1	15	45
C_{max}（ng/mL）	83	2071	4347	65	1260	2741
t_{max}（h）	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
AUC_{∞}（h·ng/mL）	65	2349	15673	53	1933	5613
$t_{1/2}$（h）	0.75	1.26	3.35	0.53	1.54	1.69
定量（対象）物質	1-アミノインダン					
性別	雄			雌		
1 日投与量（mg/kg）	1	15	45	1	15	45
C_{max}（ng/mL）	148	1520	2837	95	1243	1960
t_{max}（h）	0.5	0.5	2	0.5	1	0.5
AUC_{∞}（h·ng/mL）	292	5841	25820	201	4886	10971
$t_{1/2}$（h）	1.9	2.36	5.31	1.46	2.88	2.87

追記：　定量下限はいずれの化合物も 2.5 ng/mL であった。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.3 毒性試験（ラット経口投与、28 日間）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.1-5

動物種	ラット											
性別（雄/雌）/動物数	雄/3、雌/3（採取時点及び投与量毎）											
給餌	非絶食											
投与化合物	TVP-1012											
溶媒/投与形態	水/溶液											
投与方法	経口											
1 日投与量（mg/kg）	0.85、5.1、17											
投与回数	1 日 1 回、28 日間											
採取時点	投与 1 日、28 日目における投与前、投与 0.25、0.5、0.75、1、2、4、6 及び 24 時間後											
試料	血漿											
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン											
定量法	GC/MS											
定量（対象）物質	ラサギリン											
性別	雄						雌					
1 日投与量（mg/kg）	0.85		5.1		17		0.85		5.1		17	
採取時点（日目）	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28
C_{max}（ng/mL）	21	40	187	560	820	1503	74	80	464	286	889	1537
t_{max}（h）	0.5	0.25	0.75	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25
AUC_{last}（h·ng/mL）	43	77	449	791	2039	2706	71	59	497	539	2226	2829
定量（対象）物質	1-アミノインダン											
性別	雄						雌					
1 日投与量（mg/kg）	0.85		5.1		17		0.85		5.1		17	
採取時点（日目）	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28
C_{max}（ng/mL）	37	46	238	213	406	679	54	61	210	571	561	827
t_{max}（h）	0.75	0.75	0.75	0.5	1	0.75	0.75	0.5	0.75	0.25	0.75	0.75
AUC_{last}（h·ng/mL）	215	183	1436	1149	3544	3399	259	315	1427	2204	3393	6528

追記: 定量下限はいずれの化合物も 2.0 ng/mL であった。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.4 毒性試験（ラット経口投与、13 週間）

被験物質：ラサギリン塩酸塩（TVP-101）

ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.2-10

動物種	ラット											
性別（雄/雌）/動物数	雄/4、雌/4（採取時点及び投与量毎）											
給餌	非絶食											
投与化合物	TVP-101											
溶媒/投与形態	水/溶液											
投与方法	経口											
1 日投与量（mg/kg）	0.7、3.1、14											
投与回数	1 日 1 回、13 週間											
採取時点	投与 1 日、90 日目における投与前、投与 0.25、0.5、1、2、4、6 時間後											
試料	血漿											
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン											
定量法	GC/MS											
定量（対象）物質	ラサギリン											
性別	雄						雌					
1 日投与量（mg/kg）	0.7		3.1		14		0.7		3.1		14	
採取時点（日目）	1	90	1	90	1	90	1	90	1	90	1	90
C_{max}（ng/mL）	38	64	283	681	1320	1524	114	80	612	717	1828	1547
t_{max}（h）	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5
AUC_{last}（h·ng/mL）	50	74	427	620	1357	2454	81	78	626	713	2079	4600
定量（対象）物質	1-アミノインダン											
性別	雄						雌					
1 日投与量（mg/kg）	0.7		3.1		14		0.7		3.1		14	
採取時点（日目）	1	90	1	90	1	90	1	90	1	90	1	90
C_{max}（ng/mL）	22	17	91	111	456	438	53	31	264	343	356	634
t_{max}（h）	4	0.5	0.5	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	1	0.5	0.5
AUC_{last}（h·ng/mL）	106	50	347	246	691	1301	115	89	548	803	1356	2863

追記: 定量下限はいずれの化合物も 2.0 ng/mL であった。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.5 がん原性試験（ラット経口投与、104 週間）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-11

動物種	ラット																				
性別（雄/雌）/動物数	雄/4、雌/4（採取時点及び投与量毎）																				
給餌	非絶食																				
投与化合物	TVP-1012																				
溶媒/投与形態	水/溶液																				
投与方法	経口																				
1 日投与量（mg/kg）	雄：0.3、1、3　雌：0.5、2、5、17																				
採取時点	投与 30 日、26 週、52/53 週目における投与前、投与 0.25、0.5、1、2、4 時間後																				
投与回数	1 日 1 回、104 週間																				
試料	血漿																				
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン																				
定量法	GC/MS																				
定量（対象）物質	ラサギリン																				
1 日投与量（mg/kg）	0.3			0.5			1			2			3			5			17		
採取時点（日又は週目 [1)]）	30 d	26 w	52 w	30 d	26 w	52 w	30 d	26 w	52 w	30 d	26 w	52 w	30 d	26 w	52 w	30 d	26 w	52 w	30 d	26 w	52 w
C_{max}（ng/mL）	19	31	54	51	87	68	78	122	159	250	436	459	345	474	717	687	689	915	3018	2255	2556
t_{max}（h）	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
AUC_{∞}（h·ng/mL）	26	50	66	51	78	80	95	196	258	240	397	429	470	728	927	835	1117	1286	3940	3975	5338
$t_{1/2}$（h）	0.8	1.2	1.1	0.8	0.9	1.1	0.8	1.2	1.0	0.7	1.1	1.0	0.9	1.2	1.1	1.0	1.3	1.1	1.2	1.7	1.6
定量（対象）物質	1-アミノインダン																				
1 日投与量（mg/kg）	0.3			0.5			1			2			3			5			17		
採取時点（日又は週目 [1)]）	30 d	26 w	52 w	30 d	26 w	52 w	30 d	26 w	52 w	30 d	26 w	52 w	30 d	26 w	52 w	30 d	26 w	52 w	30 d	26 w	52 w
C_{max}（ng/mL）	14	16	14	39	39	47	44	45	47	134	120	148	105	113	127	264	259	318	811	584	910
t_{max}（h）	0.5	0.5	1	1	0.25	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	1	1	2	2
AUC_{∞}（h·ng/mL）	47	60	76	119	170	192	152	179	256	578	719	712	454	592	1021	1502	1419	1663	5336	4593	8949
$t_{1/2}$（h）	2.2	2.8	3.1	1.8	2.7	2.8	2.0	2.7	3.5	2.5	3.9	2.9	2.6	3.4	5.0	3.4	3.3	2.8	3.9	4.5	5.7

追記：　定量下限はいずれの化合物も 2.0 ng/mL であった。

1) d; 日目、w; 週目

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.6 毒性試験（イヌ経口投与、28 日間）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.1-6

動物種	イヌ											
性別（雄/雌）/動物数	雄/3、雌/3（各群）											
給餌	非絶食											
投与化合物	TVP-1012											
溶媒/投与形態	カプセル剤											
投与方法	経口											
1 日投与量（mg/kg）	0.85、5.1、21											
採取時点	投与 1 日、28 日目における投与前、投与 0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、24 時間後											
投与回数	1 日 1 回、28 日間											
試料	血漿											
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン											
定量法	GC/MS											
定量（対象）物質	ラサギリン											
性別	雄						雌					
1 日投与量（mg/kg）	0.85		5.1		21		0.85		5.1		21	
採取時点（日目）	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28
C_{max}（ng/mL）	23	42	203	440	4953	1604	102	37	131	243	2291	5358
t_{max}（h）	0.75	0.92	0.58	0.58	0.5	1.67	0.33	0.83	0.42	1.5	1	0.58
AUC_{last}（h·ng/mL）	46	93	257	563	3112	2807	127	51	269	463	3268	5781
$t_{1/2}$（h）	0.9	0.9	1	0.9	0.9	1	1	0.9	1	1	1	-
定量（対象）物質	1-アミノインダン											
性別	雄						雌					
1 日投与量（mg/kg）	0.85		5.1		21		0.85		5.1		21	
採取時点（日目）	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28
C_{max}（ng/mL）	26	21	376	329	1301	1388	23	27	372	197	1133	1745
t_{max}（h）	0.83	2	0.67	1	0.67	2	0.83	1.6	0.75	1.6	1.2	1
AUC_{last}（h·ng/mL）	94	133	1159	1401	4678	7280	71	94	1139	1149	6235	10785
$t_{1/2}$（h）	1.8	-	-	-	4	3.2	1.2	1.6	-	-	-	3.3

追記: 定量下限はいずれの化合物も 0.2 ng/mL であった。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.7 毒性試験（イヌ経口投与、13 週間）

被験物質：ラサギリン塩酸塩（TVP-101）

ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-12

動物種	イヌ															
性別（雄/雌）/動物数	雄/4、雌/4、クロスオーバー、ウォッシュアウト期間：7 日間															
給餌	非絶食															
投与化合物	TVP-101															
溶媒/投与形態	カプセル剤															
投与方法	経口															
1 日投与量（mg/kg）	0.7、1.9、5.2、14															
投与回数	1 日 1 回、13 週間															
採取時点	投与 1 日、85 日目における投与前、投与 0.25、0.5、1、2、4、8、12 時間後															
試料	血漿															
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン															
定量法	GC/MS															
定量（対象）物質	ラサギリン															
性別	雄								雌							
1 日投与量（mg/kg）	0.7		1.9		5.2		14		0.7		1.9		5.2		14	
採取時点（日目）	1	85	1	85	1	85	1	85	1	85	1	85	1	85	1	85
C_{max}（ng/mL）	34	74	78	57	91	199	559	644	41	16	105	267	366	535	351	938
t_{max}（h）	0.69	0.5	0.63	1.13	0.88	0.94	1.13	1	0.75	1.4	0.81	0.7	0.56	0.56	1.25	1.06
AUC_{last}（h·ng/mL）	44	65	79	88	185	389	1101	1417	40	29	125	293	403	634	640	1271
定量（対象）物質	1-アミノインダン															
性別	雄								雌							
1 日投与量（mg/kg）	0.7		1.9		5.2		14		0.7		1.9		5.2		14	
採取時点（日目）	1	85	1	85	1	85	1	85	1	85	1	85	1	85	1	85
C_{max}（ng/mL）	22	25	55	84	206	238	588	609	16	20	44	54	178	251	402	786
t_{max}（h）	1.13	1.38	1.25	1.5	1.13	1.5	1.5	1.5	1	1.5	1.5	1.5	1.25	1.38	1.5	1.5
AUC_{last}（h·ng/mL）	60	95	159	276	678	956	2087	2863	45	69	141	215	555	923	1425	2977

追記: 定量下限はラサギリン; 0.2 ng/mL、1-アミノインダン; 0.5 ng/mL であった。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.8 毒性試験（ラット静脈内投与、14 日間）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.2-13

動物種	ラット					
性別（雄/雌）/動物数	雄/3、雌/3（採取時点及び投与量毎）					
給餌	非絶食					
投与化合物	TVP-1012					
溶媒/投与形態	水/溶液					
投与方法	静脈内（約 10 分の持続注入）					
1 日投与量（mg/kg）	0.2、1、3					
採取時点	投与 14 日目における投与前、投与 0.25、0.5、1、2、4 時間後					
投与回数	1 日 1 回、14 日間					
試料	血漿					
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン					
定量法	GC/MS					
定量（対象）物質	ラサギリン					
性別	雄			雌		
1 日投与量（mg/kg）	0.2	1	3	0.2	1	3
C_{max}（ng/mL）	51.6	264	1050	47.9	266	662
t_{max}（h）	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5
AUC_{last}（h·ng/mL）	61	318	1193	53	304	692
$t_{1/2}$（h）	0.6	0.9	1.0	0.3	0.8	0.7
定量（対象）物質	1-アミノインダン					
性別	雄			雌		
1 日投与量（mg/kg）	0.2	1.0	3.0	0.2	1.0	3.0
C_{max}（ng/mL）	9.4	37.6	128	10.2	57.7	131
t_{max}（h）	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5
AUC_{last}（h·ng/mL）	30	117	426	30	161	378
$t_{1/2}$（h）	-	-	-	-	-	-

追記：　定量下限はいずれの化合物も 2 ng/mL であった。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.9 毒性試験（ラット静脈内投与、4 週間）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.2-14

動物種	ラット											
性別（雄/雌）/動物数	雄/3、雌/3（採取時点及び投与量毎）											
給餌	非絶食											
投与化合物	TVP-1012											
溶媒/投与形態	水/溶液											
投与方法	静脈内（約 10 分の持続注入）											
1 日投与量（mg/kg）	0.2、1、3											
採取時点	投与 1 日、28 日目における投与前、投与 0.25、0.5、1、2、4、8 時間後											
投与回数	1 日 1 回、4 週間											
試料	血漿											
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン											
定量法	GC/MS											
定量（対象）物質	ラサギリン											
性別	雄						雌					
1 日投与量（mg/kg）	0.2		1		3		0.2		1		3	
採取時点（日目）	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28
C_{max}（ng/mL）	22.3	33.5	133	192	429	575	18.7	26.6	120	161	505	582
t_{max}（h）	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
AUC_{last}（h·ng/mL）	24	41	181	250	510	750	24	32	141	207	617	734
$t_{1/2}$（h）	NE	0.64	0.81	0.9	0.68	1.58	NE	0.56	0.5	0.8	0.72	NE
CL_R（mL/min/kg）	NE	81.3	94.0	66.7	99.4	NE	NE	104	126	80.5	82.5	NE
V_d（L/Kg）	NE	4.5	6.6	5.2	5.9	NE	NE	5.1	5.5	5.6	5.1	NE

追記: ラサギリンの定量下限は 2 ng/mL であった。NE: 評価できず。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.9 毒性試験（ラット静脈内投与、4 週間）（続き）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.2-14

動物種	ラット											
性別（雄/雌）/動物数	雄/3、雌/3（採取時点及び投与量毎）											
給餌	非絶食											
投与化合物	TVP-1012											
溶媒/投与形態	水/溶液											
投与方法	静脈内（約 10 分の持続注入）											
1 日投与量（mg/kg）	0.2、1、3											
採取時点	投与 1 日、28 日目における投与前、投与 0.25、0.5、1、2、4、8 時間後											
投与回数	1 日 1 回、4 週間											
試料	血漿											
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン											
定量法	GC/MS											
定量（対象）物質	1-アミノインダン											
性別	雄						雌					
1 日投与量（mg/kg）	0.2		1		3		0.2		1		3	
採取時点（日目）	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28
C_{max}（ng/mL）	8.09	10.0	27.9	54.1	145	148	6.58	12.4	48.8	65.0	181	192
t_{max}（h）	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5
AUC_{last}（h·ng/mL）	26	34	116	186	458	521	23	50	175	257	605	772
$t_{1/2}$（h）	NE	NE	2.0	3.5	2.2	3.3	NE	NE	2.3	3.0	2.4	3.3

追記: 1-アミノインダンの定量下限は 2 ng/mL であった。NE: 評価できず。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.10 毒性試験（イヌ静脈内投与、14 日間）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-15

動物種	イヌ	
性別（雄/雌）/動物数	雄/2、雌/2	
給餌	非絶食	
投与化合物	TVP-1012	
溶媒/投与形態	水/溶液	
投与方法	静脈内（3.5-5 分の持続注入）	
1 日投与量（mg/kg）	5	
採取時点	投与 14 日目における投与前、投与 0.25、0.5、1、2、4、8 時間後	
投与回数	1 日 1 回、14 日間	
試料	血漿	
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン	
定量法	GC/MS	
定量（対象）物質	ラサギリン	
性別	雄	雌
C_{max}（ng/mL）	2096	3217
t_{max}（h）	0.25	0.25
AUC_{last}（h·ng/mL）	1447	1985
$t_{1/2}$（h）	1.1	0.9
定量（対象）物質	1-アミノインダン	
性別	雄	雌
C_{max}（ng/mL）	175	184
t_{max}（h）	0.75	0.75
AUC_{last}（h·ng/mL）	694.5	709
$t_{1/2}$（h）	2.1	1.9

追記:　定量下限はいずれの化合物も 0.2 ng/mL であった。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.11 毒性試験（イヌ静脈内投与、4 週間）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.2-16

動物種	イヌ											
性別（雄/雌）/動物数	雄/3、雌/3（投与量毎）											
給餌	非絶食											
投与化合物	TVP-1012											
溶媒/投与形態	水/溶液											
投与方法	静脈内（約 10 分の持続注入）											
1 日投与量（mg/kg）	0.5、2、5											
採取時点	投与 1 日、28 日目における投与前、持続注入終了時、投与 0.167、0.5、1、2、4、8、24 時間後											
投与回数	1 日 1 回、4 週間											
試料	血漿											
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン											
定量法	GC/MS											
定量（対象）物質	ラサギリン											
性別	雄						雌					
1 日投与量（mg/kg）	0.5		2		5		0.5		2		5	
採取時点（日目）	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28
$C_{(0)}$（ng/mL）	407	465	1470	2210	3200	4510	425	474	1710	1990	3860	4960
$t_{(0)}$（h）	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
AUC_{last}（h·ng/mL）	183	257	838	1206	1783	2092	171	287	818	1189	2047	2415
$t_{1/2}$（h）	0.9	NE	1.3	1.0	1.4	1.1	1.1	NE	0.9	0.7	0.9	1.2
CL_R（mL/min/kg）	46.5	34.8	41.7	28.1	48.8	41.0	49.7	30.1	41.2	29.3	43.0	34.9
V_d（L/Kg）	3.9	NE	4.5	2.4	9.2	4.1	4.7	NE	3.2	2.1	3.5	3.7

追記: 定量下限は 0.2 ng/mL であった。E: 持続注入終了時。NE: 評価できず。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.11 毒性試験（イヌ静脈内投与、4 週間）（続き）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.2-16

動物種	イヌ											
性別（雄/雌）/動物数	雄/3、雌/3（投与量毎）											
給餌	非絶食											
投与化合物	TVP-1012											
溶媒/投与形態	水/溶液											
投与方法	静脈内（約 10 分の持続注入）											
1 日投与量（mg/kg）	0.5、2、5											
採取時点	投与 1 日、28 日目における投与前、持続注入終了時、投与 0.167、0.5、1、2、4、8、24 時間後											
投与回数	1 日 1 回、4 週間											
試料	血漿											
定量（対象）物質	ラサギリン、1-アミノインダン											
定量法	GC/MS											
定量（対象）物質	1-アミノインダン											
性別	雄						雌					
1 日投与量（mg/kg）	0.5		2		5		0.5		2		5	
採取時点（日目）	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28	1	28
C_{max}（ng/mL）	12.3	17.2	62.1	63.8	171	253	10.9	17.5	99.3	69.6	175	268
t_{max}（h）	0.5	0.5	0.5	1	0.167	0.5	0.5	E	0.167	0.5	0.167	0.5
AUC_{last}（h·ng/mL）	42	59	221	315	698	1326	35	71	168	293	729	1437
$t_{1/2}$（h）	NE	NE	2.6	2.2	2.3	3.6	NE	NE	1.6	2.1	2.1	3.7

追記: 定量下限は 0.2 ng/mL であった。E: 持続注入終了時。NE: 評価できず。

2.6.5.5 薬物動態試験：その他の吸収試験

2.6.5.5.1 Caco-2 細胞透過性

被験物質：^{14}C-ラサギリン
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-1

試験タイプ	Caco-2 細胞透過性			
試験系	Caco-2 細胞			
被験物質	^{14}C-ラサギリン			
被験物質濃度	0.8、4.0 及び 8.0 μg/mL			
対照物質（濃度）	^{3}H-プロプラノロール、フルオレセイン、ローダミン 123			
定量（対象）物質	総放射能及び未変化体			
定量法	LSC 及び HPLC-UV			
化合物	バッチ	濃度（μg/mL）	P_{app}（ $\times 10^{-6}$ cm/sec）	
			Apical 側から Basal 側	Basal 側から Apical 側
ラサギリン	[redacted]	0.8	18.97	NA
		4.0	16.17	NA
		8.0	17.14	NA
	[redacted]	0.8	16.24	NA
		4.0	16.93	NA
		8.0	18.72	NA
^{3}H-プロプラノロール	-	-	12.97	NA
フルオレセイン	-	-	0.45	NA
ローダミン 123	-	-	0.43	5.84

追記: n=3。NA: 適用せず。

2.6.5.6 薬物動態試験：分布

被験物質：^{14}C-ラサギリン塩酸塩（^{14}C-TVP-101）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-2

動物種	ラット（Sprague-Dawley CD 白色ラット及び Lister-Hooded 有色ラット）										
性別（雄/雌）/動物数	雄性 1/各測定時点										
給餌	絶食										
溶媒/投与形態	水/溶液										
投与方法	強制経口										
投与量（mg/kg）	0.37										
比放射能	152.1 μCi/mg										
計測時間	0.25、0.5、1、2、4、7、24、48、96 及び 168 時間後										
	濃度（ng/g、ラサギリン塩酸塩換算値）										
組織/臓器	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	7 h	24 h	48 h	96 h	168 h	AUC（h·ng/g）
副腎	1080	1000	1121	572	430	160	54	34	11	1	7700
骨髄	446	501	397	261	122	90	10	4	-	-	2391[1)]
脳	662	495	367	252	180	134	55	52	42	28	15177
眼	205	264	238	185 (2489)[2)]	71	37	18 (715)[2)]	11 (454)[2)]	5	5 (72)[2)]	2373[1)]
脂肪	555	316	213	98	66	33	14	5	4	3	2507
心臓	409	370	275	176	111	86	31	23	12	10	5418
腎臓	2998	1876	1086	694 (940)[2)]	526	288	71 (66)[2)]	29 (40)[2)]	18	11 (14)[2)]	12409
涙腺	1566	2040	3295	3345	5565	1761	211	26	10	4	46131
大腸	667	813	1173	598	1232	777	149	43	23	12	20445

1) AUC_t、終末相の指数関数期を明確に特定することは困難であった。
2) 括弧内は投与後該当する時点で屠殺した雄性 Lister-Hooded 有色ラットでの値。

2.6.5.6 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：^{14}C-ラサギリン塩酸塩（^{14}C-TVP-101）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-2

動物種	ラット（Sprague-Dawley CD 白色ラット及び Lister-Hooded 有色ラット）										
性別（雄/雌）/動物数	雄性 1/各測定時点										
給餌	絶食										
溶媒/投与形態	水/溶液										
投与方法	強制経口										
投与量（mg/kg）	0.37										
比放射能	152.1 μCi/mg										
計測時間	0.25、0.5、1、2、4、7、24、48、96 及び 168 時間後										
	濃度（ng/g、ラサギリン塩酸塩換算値）										
組織/臓器	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	7 h	24 h	48 h	96 h	168 h	AUC（h·ng/g）
大腸内容物	117	117	270	168	1845	1127	151	32	12	2	-
肝臓	1847	1691	995	900 (1072)[1)]	728	493	340 (264)[1)]	269 (34)[1)]	202	81 (106)[1)]	49479
肺	1764	1414	1111	594	301	251	111	88	60	37	20788
リンパ節	1143	638	533	382	171	129	27	13	8	5	5356
筋肉	246	218	197	126	80	48	10	4	2	1	1709
卵巣[2)]	874	-	-	-	-	-	46	-	-	15	-
膵臓	1117	511	311	304	154	101	35	18	12	6	5341
下垂体	2400	1205	1417	798	715	227	119	76	116	33	25009
前立腺	780	418	461	245	615	115	43	22	10	5	6442
唾液腺	1690	1043	1276	879	388	340	24	12	7	4	9146
皮膚（アルビノ）	289	188	230	166	108	102	44	24	14	13	7384
皮膚-有色部分[3)]（有色）	-	-	-	561	-	-	104	104	-	26	-
皮膚-非有色部分[3)]（有色）	-	-	-	183	-	-	46	34	-	13	-

1) 括弧内は投与後該当する時点で屠殺した雄性 Lister-Hooded 有色ラットでの値。
2) 雌性 Sprague-Dawley CD 白色ラット 3 例（各採血時点あたり 1 例）での結果。
3) 雄性 Lister-Hooded 有色ラットでの値。

2.6.5.6 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：^{14}C-ラサギリン塩酸塩（^{14}C-TVP-101）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-2

動物種	ラット（Sprague-Dawley CD 白色ラット及び Lister-Hooded 有色ラット）										
性別（雄/雌）/動物数	雄性 1/各測定時点										
給餌	絶食										
溶媒/投与形態	水/溶液										
投与方法	強制経口										
投与量（mg/kg）	0.37										
比放射能	152.1 μCi/mg										
計測時間	0.25、0.5、1、2、4、7、24、48、96 及び 168 時間後										
	濃度（ng/g、ラサギリン塩酸塩換算値）										
組織/臓器	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	7 h	24 h	48 h	96 h	168 h	AUC（h·ng/g）
小腸	1834	2282	1970	2577	669	865	134	46	35	24	28504
小腸内容物	1294	1816	2173	3179	444	759	91	13	6	2	-
脾臓	1230	1252	561	408	213	116	28	14	7	6	5862
胃	1101	4673	707	623	299	238	38	23	17	14	12989
胃内容物	656	4147	259	68	73	63	6	2	2	1	-
精巣	317	286	314	268	168	86	24	14	10	5	4403
胸腺	517	412	280	238	118	63	12	4	2	4	2365[1)]
甲状腺	2118	1335	2704	1540	732	373	194	66	36	-	17880[1)]
子宮[2)]	393	-	-	-	-	-	42	-	-	11	-
膀胱	1942	2258	868	951 (500)[3)]	2347	366	325 (27)[3)]	73 (124)[3)]	43	37 (36)[3)]	32255
全血	234	167	113	98 (104)[3)]	71	57	31 (28)[3)]	8 (12)[3)]	4	2 (3)[3)]	2457

1) AUC_t、終末相の指数関数期を明確に特定することは困難であった。
2) 雌性 Sprague-Dawley CD 白色ラット 3 例（各採血時点あたり 1 例）での結果。
3) 括弧内は投与後該当する時点で屠殺した雄性 Lister-Hooded 有色ラットでの値。

2.6.5.7 薬物動態試験：蛋白結合

被験物質：^{14}C-ラサギリン塩酸塩（^{14}C-TVP-101）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.1-2

被験物質	^{14}C-ラサギリン塩酸塩	
試験系	*In vitro*	
試験方法	限外ろ過法	
試料	試験濃度（ng/mL）	結合率（%）
マウス血漿	8.26 – 8,264	70.7 - 75.2
ラット血漿	8.26 – 8,264	75.2 - 81.3
イヌ血漿	8.26 – 8,264	80.9 - 88.9
ヒト血漿		
男性	0.83 - 82.6	90.4 - 93.7
女性	0.83 - 82.6	88.6 - 92.8

追記: n=3。イヌにおいて最高濃度で血漿結合率にわずかな低下がみられたことを除き、上記濃度範囲で結合率に顕著な違いはみられなかった。
雄性イヌ 3 例に ^{14}C-ラサギリンメシル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき［試験[redacted]（4.2.2.2-6）、限外ろ過法］、血漿中総放射能の *ex vivo* 血漿蛋白結合率の平均値は、投与 1 時間後及び 2 時間後に 17%であったのに対し、投与 4 時間後には 28%、投与 8 時間後には 44%に上昇した。

2.6.5.7 薬物動態試験：蛋白結合（続き）

被験物質：^{14}C-ラサギリン塩酸塩（^{14}C-TVP-101）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.1-3

被験物質	^{14}C-ラサギリン塩酸塩	
試験系	*In vitro*	
試験方法	限外ろ過法	
試料	試験濃度（ng/mL）	結合率（%）
ヒト血清アルブミン	0.83 - 82.6	61.3 – 65.2
α_1 酸性糖タンパク	0.83 - 82.6	33.8 – 64.1

追記: n=3。

2.6.5.8 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし。

2.6.5.9 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.9.1 血球移行

被験物質：^{14}C-ラサギリン
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.1-1

試験系	*In vitro*			
方法	ヘマトクリット法。3 回測定の平均値。			
試料	血液			
動物種	試験濃度（nmol/L）	性	ヘマトクリット値（%）	血漿への移行率（%）
マウス	90 – 900	雄性	35	64
		雌性	45	58 – 60
ラット	90 – 900	雄性	37	78 – 91
		雌性	40	68 – 71
イヌ	90 – 900	雄性	35	91 – 99
		雌性	35	84 – 85
ヒト	90 – 900	男性	40	89 – 96
		女性	45	68 – 74

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

2.6.5.10.1 マウスの尿中代謝物

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-1

動物種	マウス	投与量（mg base/kg）	1、45
性別（雄/雌）/動物数	雄/4、雌/4　各投与量	放射性核種	^{14}C
給餌	絶食 [1)]	比放射能	1402 MBq/mmol
溶媒/投与形態	水/溶液	試験系及び方法	尿、TLC[2)]
投与方法	強制経口		

用量（mg/kg/日）/ 性別	試料	投与 0～24 時間後の尿中への累積排泄率（投与量に対する%[3)]） 代謝物（スポットコード）							
		(1) [4)]	(2) [4)]	3-OH-AI (3)	3-ケト-AI (5)	1-アミノインダン (6)	3-OH-PAI (8)	未同定 (9)	ラサギリン (10+11)
1/雄	U	30.8	12.6	6.1	1.6	12.0	0.6	0.7	3.1
	G	27.7	9.3	5.8	1.9	11.7	2.6	1.5	5.6
	G+S	34.4	7.4	5.1	1.8	11.4	1.9	1.2	4.3
1/雌	U	17.0	24.9	5.3	0.9	6.4	0.7	0.5	1.8
	G	18.4	18.5	4.6	1.1	6.4	2.6	1.4	3.0
	G+S	23.4	17.6	4.2	0.9	6.7	1.9	0.5	2.3
45/雄	U	25.5	6.6	5.7	2.0	15.0	0.3	0.9	3.4
	G	19.3	4.4	5.3	1.7	15.7	3.7	2.4	6.7
	G+S	25.2	4.2	4.6	1.4	14.9	2.4	1.3	5.7
45/雌	U	19.3	11.3	5.9	1.5	11.0	ND	0.9	2.0
	G	18.0	7.1	4.9	0.8	11.4	3.3	1.9	3.6
	G+S	23.3	7.0	4.6	1.1	10.5	2.2	0.9	3.1

ND: 検出されず、U: 対照（β-グルクロニダーゼ添加なし）、G: β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ添加、G+S: β-グルクロニダーゼ+サッカロラクトン添加（反応液中のスルファターゼ抱合は推定）。

1) 投与の 2 時間前から 2 時間後まで給餌を中断。水は随時摂取可能。

2) 試料中ラサギリンの代謝物組成を 1 次元薄層クロマトグラフィー（TLC）で評価した。オートラジオグラフィーで代謝物の位置を特定し、紫外線光線下で可視化される非放射能マーカーと照会した。マーカーと一致した場合には、選択した試料を用いて 2 次元 TLC で確認した。

3) 投与 0～24 時間後の尿プール試料に β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ含有緩衝液を添加してインキュベートし、抱合体の加水分解を実施した。さらに β-グルクロニダーゼ阻害薬であるサッカロラクトンを添加して加水分解の特異性を検討したが、同検討はスルファターゼについては実施しなかった。

4) 最も極性の高い代謝物はあまり移動せず、原点付近に残った（スポット 1 及び 2）。これらのスポットの一部は酵素的に加水分解され、抱合体を含むことが示唆された。

2.6.5.10.2 ラットの尿中代謝物

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-1

動物種	ラット	投与量(mg base/kg)	0.1、3
性別（雄/雌）/動物数	雄/3、雌/3　各投与量	放射性核種	^{14}C
給餌	絶食[1)]	比放射能	1565 MBq/mmol
溶媒/投与形態	水/溶液	試験系及び方法	尿、TLC[2)]
投与方法	強制経口		

用量（mg/kg/日）/ 性別	試料	投与 0～48 時間後の尿中への累積排泄率（投与量に対する%[3)]） 代謝物（スポットコード）								
		(1+2)[4)]	3-OH-AI (3)	3-OH-AAI (4)	3-ケト-AI (5)	1-アミノインダン (6)	3-ケト-AAI (7)	3-OH-PAI (8)	未同定 (9)	ラサギリン (11)
3/雄	U	44.3	15.9	9.2	3.2	8.9	1.2	0.9	0.7	1.0
	G	37.5	16.4	9.4	3.1	9.6	1.4	3.0	1.5	1.7
	G+S	41.1	16.1	9.1	3.4	9.7	1.4	1.9	0.7	1.4
3/雌	U	37.3	14.0	8.0	2.4	11.1	0.7	0.2	0.6	3.4
	G	30.0	15.0	8.3	2.4	12.2	0.9	0.5	1.4	4.4
	G+S	34.8	14.4	7.9	2.1	12.1	0.7	0.2	0.6	4.4
0.1/雄	U	43.0	14.4	7.9	1.8	7.5	0.8	0.7	0.4	1.3
	G	35.7	14.0	7.7	2.2	8.7	1.1	1.8	1.1	1.7
	G+S	38.8	14.7	7.6	2.5	8.2	1.0	1.4	0.5	1.7

U: 対照（β-グルクロニダーゼ添加なし）、G: β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ添加、G+S: β-グルクロニダーゼ+サッカロラクトン添加（反応液中のスルファターゼ抱合は推定）。

1) 投与の 2 時間前から 2 時間後まで給餌を中断。水は随時摂取可能。

2) 試料中ラサギリンの代謝物組成を 1 次元薄層クロマトグラフィー（TLC）で評価した。オートラジオグラフィーで代謝物の位置を特定し、紫外線光線下で可視化される非放射能マーカーと照会した。マーカーと一致した場合には、選択した試料を用いて 2 次元 TLC 及び HPLC で確認した。

3) 投与 0～48 時間後の尿プール試料に β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ含有緩衝液を添加してインキュベートし、抱合体の加水分解を実施した。さらに、β-グルクロニダーゼ阻害薬であるサッカロラクトンを添加して加水分解の特異性を検討したが、同検討はスルファターゼについては実施しなかった。

4) 最も極性の高い代謝物はあまり移動せず、原点付近に残った（スポット 1 及び 2）。これらのスポットの一部は酵素的に加水分解され、抱合体を含むことが示唆された。これらのスポットをさらに検討するために、極性代謝物の位置を A～F に分けた。この検討は予備的なものであったため、また別の動物種との比較を容易にするため、A～F の位置の放射能量の合計を極性代謝物のスポット（1+2）に示した。

2.6.5.10.3 イヌの尿中代謝物

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]1)
添付資料番号：4.2.2.4-2

動物種	イヌ	投与量(mg base/kg)	1
性別（雄/雌）/動物数	雄/3	放射性核種	^{14}C
給餌	絶食	比放射能	1402 MBq/mmol
溶媒/投与形態	水/溶液	試験系及び方法	尿、TLC[2)]
投与方法	強制経口		

用量（mg/kg/日）	試料	投与 0～24 時間後の尿中への累積排泄率（尿中から回収された放射能に対する%[3)]）							
		代謝物（スポットコード）							
		(1) [4)]	(2) [4)]	3-OH-AI (3)	3-ケト-AI (5)	1-アミノインダン (6)	3-OH-PAI (8)	未同定 (9)	ラサギリン (11)
1	U	76	5.0	3.7	1.5	3.3	0.2～1.0	< 1.0	0.2～1.1
	G	62[5)]	2.7	3.3	1.4	3.9～4.3[6)]	10～11	5.4	1.1
	G+S	80[5)]	2.5	3.0	1.0	3.2	0.2～1.1	0.2～1.1	0.2～1.0

U: 対照（β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ添加なし）、G: β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ添加、G+S: β-グルクロニダーゼ+サッカロラクトン添加（反応液中のスルファターゼ抱合は推定）。

1)[redacted]試験（4.2.2.2-6）のプール試料を用いた。

2) 試料中のラサギリンの代謝プロファイルを 1 次元薄層クロマトグラフィー（TLC）で評価した。オートラジオグラフィーで代謝物の位置を特定し、紫外線光線下で可視化される非放射能マーカーと照会した。マーカーと一致した場合には、選択した試料を用いて 2 次元 TLC 及び HPLC で確認した。

3) 投与 0～24 時間後の尿プール試料に β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ含有緩衝液を添加してインキュベートし、抱合体の加水分解を実施した。さらに、β-グルクロニダーゼ阻害薬であるサッカロラクトンを添加して加水分解の特異性を検討したが、同検討はスルファターゼについては実施しなかった。

4) 最も極性の高い代謝物はあまり移動せず、原点付近に残った（スポット 1 及び 2）。これらのスポットの一部は酵素的に加水分解され、抱合体を含むことが示唆された。

5) インキュベーション混合液中に高分子が存在していた影響により、約 5%過大評価されている。

6) スポット 8 との分離が不十分であった。

2.6.5.10.4 ヒトの尿中代謝物

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]1)
添付資料番号：5.3.2.2-10

動物種	ヒト	投与量	2 mg
性別/数	男性/6	放射性核種	^{14}C
給餌	絶食	比放射能	1.40 GBq/mmol
溶媒/投与形態	水/溶液	試験系及び方法	尿、TLC[2)]
投与方法	経口		

投与量（mg/日）	試料	投与 0～4 時間後、及び 4～12 時間後の尿中への累積排泄率（投与量に対する%[3)]）							
		代謝物（スポットコード）							
		(1) [4)]	(2) [4)]	3-OH-AI (3)	3-OH-AAI (4)	1-アミノインダン (6)	3-OH-PAI (8)	未同定 (9)	ラサギリン (11)
2	0～4 時間								
	U	9.9	1.4	0.4	< 0.3	3.2	< 0.3	< 0.3	1.1
	G	2.5	0.9	1.0	0.6	4.2	2.8	1.3	2.1
	G+S	4.9	0.9	0.7	0.6	4.5	2.0	0.6	1.9
	4～12 時間								
	U	5.0	1.3	0.7	0.4	4.7	< 0.3	< 0.3	< 0.3
	G	1.4	0.6	1.3	0.5	6.5	0.9	0.4	0.6
	G+S	2.8	0.6	0.8	0.3	6.5	0.7	< 0.3	0.4

U: 対照（β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ添加なし）、G: β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ添加、G+S: β-グルクロニダーゼ+サッカロラクトン添加（反応液中のスルファターゼ抱合は推定）。

1)[redacted]試験（5.3.3.1-2）のプール試料を用いた。

2) 試料中のラサギリン代謝物組成を 1 次元薄層クロマトグラフィー（TLC）で評価した。オートラジオグラフィーで代謝物の位置を特定し、紫外線光線下で可視化される非放射能マーカーと照会した。マーカーと一致した場合には、選択した試料を用いて 2 次元 TLC 及び HPLC で確認した。

3) 投与 0～4 時間後及び 4～12 時間後の尿プール試料に β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ含有緩衝液を添加してインキュベートし、抱合体の加水分解を実施した。さらに、β-グルクロニダーゼ阻害薬であるサッカロラクトンを添加して加水分解の特異性を検討したが、同検討はスルファターゼについては実施しなかった。

4) 最も極性の高い代謝物はあまり移動せず、原点付近に残った（スポット 1 及び 2）。これらのスポットの一部は酵素的に加水分解され、抱合体を含むことが示唆された。

2.6.5.10.5 マウスの血漿中代謝物

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-1

動物種		マウス	投与量(mg base/kg)		1、45
性別（雄/雌）/動物数		雄/2　各測定時点	放射性核種		^{14}C
給餌		絶食 1)	比放射能		1402 MBq/mmol
溶媒/投与形態		水/溶液	試験系及び方法		血漿、TLC2)
投与方法		強制経口			

投与量 (mg/kg)	時間 (h)	血漿中代謝物濃度（ng/mL）3) 代謝物（スポットコード）						
		3-OH-AI (3)	3-ケト-AI (5)	1-アミノインダン (6)	3-OH-PAI (8)	1-インダノール (10)	ラサギリン (11)	1-インダノン (11b)
1	1	14	ND	24	ND	3.9	23	1.8
	8	2.2	0.5	3.3	0.2	0.6	2.8	0.4
45	1	349	ND	711	158	ND	671	153
	8	56	20	241	37	ND	125	58

ND: 検出されず。

1) 投与の 2 時間前から 2 時間後まで給餌を中断。水は随時摂取可能。

2) 試料中のラサギリンの代謝プロファイルを 1 次元薄層クロマトグラフィー（TLC）で評価した。オートラジオグラフィーで代謝物の位置を特定し、紫外線光線下で可視化される非放射能マーカーと照会した。マーカーと一致した場合には、2 次元 TLC で確認した。

3) 脂質、酸性/中性物質、塩基性物質及び残渣の各分画を選択的に抽出した試料を TLC でそれぞれ分析し、得られたデータから算出した。

2.6.5.10.6 イヌの血漿中代謝物

被験物質：ラサギリンメシル酸塩
（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-6

動物種	イヌ	投与量(mg base/kg)	1
性別（雄/雌）/動物数	雄/3	放射性核種	^{14}C
給餌	絶食	比放射能	1402 MBq/mmol
溶媒/投与形態	水/溶液	試験系及び方法	血漿、HPLC[1)]
投与方法	強制経口		

放射能分画[3)]	代謝物	未処置（酵素処理未実施）				酵素処理[2)]			
		代謝物組成（%）		濃度（ng/g：ラサギリン換算値）		代謝物組成（%）		濃度（ng/g：ラサギリン換算値）	
		tmax	8 h	tmax	8 h	tmax	8 h	tmax	8 h
DM1		ND	13.0	-	20.8	ND	ND	-	-
DM3	3-OH-AI	57.4	26.8	558	42.8	15.4	6.9	150	11.0
DM4		1.7	ND	16.5	-	ND	ND	-	-
DM6		4.5	ND	43.8	-	ND	ND	-	-
DM7		2.0	ND	19.5	-	ND	ND	-	-
DM8	トランス 3-OH-PAI	ND	ND	-	-	47.0	7.8	457	12.5
DM10		ND	ND	-	-	7.6	ND	73.9	-
DM11	1-アミノインダン	ND	ND	-	-	3.2	ND	31.1	-
DM12	シス 3-OH-PAI	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
DM13		2.0	ND	19.5	-	ND	ND	-	-
DM16		1.0	ND	9.7	-	4.0	ND	38.9	-
DM17	ラサギリン	ND	ND	-	-	ND	3.8	-	6.1
DM18		ND	ND	-	-	1.2	3.4	11.7	5.4

ND: 検出されず。対照値の 2 倍を上回り、試料中放射能の 1%を超える領域のみ定量した。
1) tmax 時及び 8 時間後のプール試料中の HPLC で分離させた放射能分画の割合。
2) スルファターゼ活性を有する β-グルクロニダーゼ添加試料。
3) HPLC 系の溶出順序に従い、高極性のものから順に示す。

2.6.5.11 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

被験物質：^{14}C-ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-3

マウス及びヒト肝ミクロソームでの ^{14}C-ラサギリンの代謝

試験系		肝ミクロソーム（マウス：各群 15 例プール、ヒト：個別）										
反応時間		15 分										
基質濃度		0.001 mmol/L										
ミクロソーム蛋白量		1 mg protein/mL										
スポットコード	代謝物 ID	代謝物組成（%）										
		マウス								ヒト		ブランク [1)]
		未処置		1 mg/kg/日		45 mg/kg/日		未処置（反応 0 時間）				
1	原点	10.2	10.4	10.3	9.6	8.6	9.7	6.7	5.9	6.4	5.2	6.5
2	3-OH-AI	0.8	0.5	0.6	0.6	0.7	0.5	BLD	BLD	0.4	0.3	0.6
3		BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
4		BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
5	1-アミノインダン	41.1	38.7	34.9	35.3	37.9	36.4	7.1	4.8	16.5	17.8	1.8
6	未同定	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	0.9	0.8	0.7
7	3-OH-PAI トランス体	1.5	1.6	1.5	1.6	1.3	0.9	BLD	BLD	0.7	0.6	BLD
8	3-OH-PAI シス体	0.8	1.2	1.5	1.4	1.2	1.0	BLD	BLD	0.5	0.4	0.1
9	未同定	8.5	8.1	7.2	6.7	8.4	8.0	BLD	BLD	4.4	4.4	BLD
10		2.5	2.3	3.1	2.3	2.5	2.7	1.2	1.0	1.2	1.3	0.9
11	ラサギリン	29.8	31.0	33.3	35.6	33.5	36.7	79.0	82.1	61.7	63.3	84.4
12		2.2	1.5	4.2	3.1	3.4	2.7	3.8	3.8	3.4	3.6	2.9

未処置マウス及びラサギリンメシル酸塩を 1 又は 45 mg/kg の用量で 28 日間経口投与したマウスから調製した肝ミクロソーム及び市販のヒト肝ミクロソームを用いて、ラサギリンの *in vitro* 代謝を比較した。反応抽出液を 25%アンモニアで飽和させた酢酸エチルを移動相とする 1 次元 TLC で分析した。

BLD: 検出下限値未満。

1) ミクロソーム非添加サンプル。これらの代謝物の他、スポットコード 10a として 3.7%の放射能が検出された。

2.6.5.11 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質：^{14}C-ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-3

マウス及びヒト肝ミクロソームでの ^{14}C-ラサギリンの代謝（続き）

試験系		肝ミクロソーム（マウス：各群 15 例プール、ヒト：個別）										
反応時間		15 分										
基質濃度		0.1 mmol/L										
ミクロソーム蛋白量		1 mg protein/mL										
スポットコード	代謝物 ID	代謝物組成（%）										
		マウス								ヒト		ブランク [1]
		未処置		1 mg/kg/日		45 mg/kg/日		未処置（反応 0 時間）				
1	原点	3.6	3.3	3.8	2.7	3.0	3.0	1.9	1.9	1.8	1.3	1.4
2	3-OH-AI	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
3		0.8	0.7	0.6	0.5	0.5	0.6	0.1	0.6	BLD	BLD	BLD
4		BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
5	1-アミノインダン	16.5	15.2	15.2	13.7	11.9	13.0	1	1.7	3	5.3	0.9
6		0.8	0.7	0.5	0.5	0.6	0.7	BLD	BLD	0.5 [2]	0.7 [2]	BLD
7	3-OH-PAI トランス体	0.8	0.7	0.6	0.6	0.7	0.4	BLD	BLD			BLD
8	3-OH-PAI シス体	0.7	0.7	0.8	0.6	0.7	0.6	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
9	未同定	2.3	2.2	2.3	2.0	2.9	2.3	BLD	BLD	2.3	2.2	BLD
10		1.9	1.9	1.8	1.6	1.5	1.9	1.5	1.5	0.8	1.3	1.6
11	ラサギリン	68.5	70.5	70.0	72.4	70.4	71.2	87.6 [3]	87.4 [4]	83.0 [5]	82.0 [6]	87.0 [7]
12		1.7	2.1	1.7	2.9	2.4	2.3	4.2	2.3	1.6	2.0	6.1

未処置マウス及びラサギリンメシル酸塩を 1 又は 45 mg/kg の用量で 28 日間経口投与したマウスから調製した肝ミクロソーム及び市販のヒト肝ミクロソームを用いて、ラサギリンの *in vitro* 代謝を比較した。反応抽出液を 25%アンモニアで飽和させた酢酸エチルを移動相とする 1 次元 TLC で分析した。

BLD: 検出下限値未満。

1) ミクロソーム非添加サンプル。

2) スポットコード 6-7 間の分離が不十分であった。

3)-7) ラサギリンの直下にスポットコード 11a としてそれぞれ 2.4%、2.2%、3.3%、2.2%、4.3%の放射能が検出された。

2.6.5.11 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質：^{14}C-ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-3

マウス及びヒト肺ミクロソームでの ^{14}C-ラサギリンの代謝

試験系		肺ミクロソーム（マウス：各群 15 例プール、ヒト：個別）										
反応時間		60 分										
基質濃度		0.001 mmol/L										
ミクロソーム蛋白量		1 mg protein/mL										
スポットコード	代謝物 ID	代謝物組成（%）										
		マウス								ヒト		ブランク [1]
		未処置		1 mg/kg/日		45 mg/kg/日		未処置（反応 0 時間）				
1	原点	17.9	17.3	20.3	22.1	17.9	19.8	4.4	4.7	3.2	3.6	2.9
2	3-OH-AI	1.2	1	1.8	1.5	1.6	1.3	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
3		0.5	0.6	0.6	0.4	1.1	0.4	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
4		0.4	0.5	0.3	0.3	0.3	0.2	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
5	1-アミノインダン	18.7	18.5	21.2	21.7	20.0	21.6	2.5	3.2	1.3	1	0.8
6	未同定	1.1	1.4	0.8	0.6	2.2	1.7	BLD	BLD	BLD	BLD	0.8
7	3-OH-PAI トランス体	1.3 [2]	1.7 [2]	2.4	2	2.4	2.2	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
8	3-OH-PAI シス体			3.1	3.1	5.0	5.3	BLD	BLD	BLD	BLD	1.1
9	未同定	3.8 [2]	4.0 [2]	3.0	2.7	3.7	3.6	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
10				1.6	1.4	1.3	1.8	0.6	0.7	0.7	0.7	0.5
11	ラサギリン	44.4	43.0	35.9	37.7	38.1	36.6	84.9	84.8	89.4	87.9	88.8
12		8.3	7.9	5.8	3.5	3.5	3.1	4.0	2.9	2.4	3.0	2.7

未処置マウス及びラサギリンメシル酸塩を 1 又は 45 mg base/kg の用量で 28 日間経口投与したマウスから調製した肺ミクロソーム及び市販のヒト肺ミクロソームを用いて、ラサギリンの *in vitro* 代謝を比較した。反応抽出液を 25%アンモニアで飽和させた酢酸エチルを移動相とする 1 次元 TLC で分析した。

BLD: 検出下限値未満。

1) ミクロソーム非添加サンプル。

2) スポットコード 7-8 間及び 9-10 間の分離が不十分であった。

2.6.5.11 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質：^{14}C-ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-3

マウス及びヒト肺ミクロソームでの ^{14}C-ラサギリンの代謝（続き）

試験系		肺ミクロソーム（マウス：各群 15 例プール、ヒト：個別）										
反応時間		60 分										
基質濃度		0.1 mmol/L										
ミクロソーム蛋白量		1 mg protein/mL										
スポットコード	代謝物 ID	代謝物組成（%）										
		マウス								ヒト		ブランク [1]
		未処置		1 mg/kg/日		45 mg/kg/日		未処置（反応 0 時間）				
1	原点	7.9	11.4	8.0	8.4	9.1	8.1	2.8	2.9	1.7	1.6	2.5
2	3-OH-AI	BLD	BLD	BLD		0.4	0.8	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
3		2.3	1.5	2.2	2.3	0.6	1.7	2.4	1.2	1	1.1	1.9
4		BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
5	1-アミノインダン	4.6	6.0	4.7	4.2	4.7	6.3	1.5	1.5	0.5	0.9	1.4
6		1.0	0.9	0.6	0.9	1.9	0.3	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
7	3-OH-PAI トランス体/シス体	1.3 [2]	0.9 [2]	1.7 [2]	0.8 [2]	0.8 [2]	1.2 [2]	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
8								BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
9	未同定	2.9	3.0	2.9	1.9	2.1	2.4	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
10		2.1	1.7	1.9	1.4	0.9	1.4	1.5	2.2	1.9	2.1	2.5
11	ラサギリン	70.9	68.9	73.5	75.7	74.1	74.3	88.2	87.5	90.2	89.2	86.4
12		3.8	4.6	3.6	4.0	5.9	4.5	3.7	3.3	3.7	2.8	3.0

未処置マウス及びラサギリンメシル酸塩を 1 又は 45 mg base/kg の用量で 28 日間経口投与したマウスから調製した肺ミクロソーム及び市販のヒト肺ミクロソームを用いて、ラサギリンの *in vitro* 代謝を比較した。反応抽出液を 25%アンモニアで飽和させた酢酸エチルを移動相とする 1 次元 TLC で分析した。

BLD: 検出下限値未満。

1) ミクロソーム非添加サンプル。

2) スポットコード 7-8 間の分離が不十分であった。

2.6.5.11 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質：^{14}C-ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-4

ラット肝及び肺ミクロソームでの ^{14}C-ラサギリンの代謝

試験系		雄性ラット肝及び肺ミクロソーム（各群 5 例プール）												
反応時間		15 分（肝）、30 分（肺）												
基質濃度		0.001 mmol/L												
ミクロソーム蛋白量		1 mg protein/mL												
スポットコード	代謝物 ID	代謝物組成（%）												
		肝ミクロソーム						緩衝液対照	肺ミクロソーム					
		未処置		17 mg/kg/日		未処置－反応 0 分			未処置		17 mg/kg/日		未処置－反応 0 分	
1	原点	6.6	6.7	13.7	13.2	4.8	4.4	9.1	15.1	14.5	13.7	15.0	5.5	5.4
2		BLD	BLD	1.2	0.9	0.5	0.5	1.1	4.5	4.5	3.2	3.4	0.7	0.8
3	3-OH-AI	0.5	0.5	0.9	0.6	BLD	BLD	0.8	0.4	0.5	1.5	1.3	BLD	BLD
4		0.5	0.7	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
5	1-アミノインダン	6.7	7.2	12.4	12.4	3.2	3.2	2.9	5.9	5.4	9.8	10.3	5.1	5.4
6 [1)]	未同定	1.8	2.0	1.7	1.9	BLD	BLD	BLD	0.5	0.8	1.2	1.3	BLD	BLD
7 [1)]	3-OH-PAI トランス体/シス体	1.5/BLD	1.7/BLD	3.6/BLD	3.4/BLD	BLD/BLD	BLD/BLD	BLD/BLD	0.3/BLD	0.4/BLD	0.6/BLD	0.6/BLD	BLD/BLD	BLD/BLD
8		0.4	0.6	1.3	1.1	BLD	BLD	1.2	0.8	1.2	1.1	0.8	BLD	BLD
9	未同定	1.0	1.2	3.1	3.2	1.7	2.1	4.0	2.2	2.4	3.8	3.9	2.0	1.8
10	ラサギリン	74.9	73.9	46.3	43.6	79.5	79.6	68.2	60.0	58.7	52.2	52.8	74.6	75.9
11		4.1	4.3	11.0	17.1	6.0	4.7	10.4	9.3	9.0	8.2	7.8	9.4	9.4

未処置ラット及びラサギリンメシル酸塩を 17 mg base/kg の用量で 14 日間経口投与した雄性ラットから調製した肝及び肺ミクロソームを用いて、ラサギリンの *in vitro* 代謝を比較した。反応抽出液を 25%アンモニアで飽和させた酢酸エチルを移動相とする 1 次元 TLC で分析した。

BLD: 検出下限値未満。

1) スポットコード 6-7 間の分離は 1 次元 TLC 上では暫定的である。

2.6.5.11 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質：^{14}C-ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.4-4

ラット肝及び肺ミクロソームでの ^{14}C-ラサギリンの代謝（続き）

試験系		雌性ラット肝及び肺ミクロソーム（各群 5 例プール）												
反応時間		15 分（肝）、30 分（肺）												
基質濃度		0.001 mmol/L												
ミクロソーム蛋白量		1 mg protein/mL												
スポットコード	代謝物 ID	代謝物組成（%）												
		肝ミクロソーム						緩衝液対照	肺ミクロソーム					
		未処置		17 mg/kg/日		未処置－反応 0 分			未処置		17 mg/kg/日		未処置－反応 0 分	
1	原点	4.8	4.8	5.1	5.2	7.6	8.5	8.6	6.8	6.4	5.6	5.3	6.8	5.3
2		0.7	0.4	0.5	0.6	0.7	0.6	0.5	2.1	2.4	21.3	22.3	1.6	2.8
3	3-OH-AI	BLD	BLD	0.6	0.7	0.7	0.3	BLD	0.3	BLD	1.1	1.1	0.6	0.6
4		BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	0.3	BLD	0.9	0.9	BLD	BLD
5	1-アミノインダン	5.8	6.0	11.4	12.0	4.9	4.2	4.3	2.8	2.6	6.0	6.2	2.0	1.7
6 [1)]	未同定	1.1	0.7	1.8	1.9	BLD	BLD	BLD	1.2	0.9	1.7	1.7	0.3	0.1
7 [1)]	3-OH-PAI トランス体/シス体	2.2/BLD	2.5/BLD	2.3/BLD	2.5/BLD	BLD/BLD	BLD/BLD	BLD/BLD	BLD/BLD	BLD/BLD	0.5/BLD	0.5/BLD	BLD/BLD	BLD/BLD
8		BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
9	未同定	2.6	2.8	2.8	3.1	2.2	1.7	2.0	1.6	1.1	3.9	3.5	1.1	1.0
10	ラサギリン	71.4	70.6	67.5	65.6	76.2	78.6	76.5	79.3	82.1	47.5	46.5	80.6	81.4
11		7.4	8.2	5.1	4.6	3.9	4.9	4.5	2.8	3.0	7.4	7.8	4.8	5.3

未処置ラット及びラサギリンメシル酸塩を 17 mg base/kg の用量で 14 日間経口投与した雌性ラットから調製した肝及び肺ミクロソームを用いて、ラサギリンの *in vitro* 代謝を比較した。反応抽出液を 25%アンモニアで飽和させた酢酸エチルを移動相とする 1 次元 TLC で分析した。

BLD: 検出下限値未満。

1) スポットコード 6-7 間の分離は 1 次元 TLC 上では暫定的である。

2.6.5.11 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質：^{14}C-ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-2

マウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームでの ^{14}C-ラサギリンの代謝

試験系		肝ミクロソーム（マウス、ラット、イヌ：個別、ヒト：プール）				
反応時間		60 分				
基質濃度		0.001、0.01、0.1 mmol/L				
ミクロソーム蛋白量		1 mg protein/mL				
スポット ID	代謝物	代謝物組成（%）				
		マウス	ラット [1)]	イヌ		ヒト
		0.01 mmol/L	0.001 mmol/L	0.1 mmol/L	0.01 mmol/L	0.01 mmol/L
1	原点	6.1	7.3	4.4	5.2	4.8
2	3-OH-AI	0.5	4.0	1.5	2.2	0.3
3	3-ケト-AI	0.1	0.1	0.1	0.3	0.0
4	1-アミノインダン	34.9	24.0	23.4	18.5	16.5
5	3-OH-PAI	2.2	31.2	38.3	40.2	1.5
6	シス体-トランス体	0.7	0.0	2.4	3.0	0.3
7 [2)]	アセチルアミノインダン	0.3	0.3	0.1	0.1	0.3
7 [2)]	未同定	6.0	3.4	8.5	14.7	6.2
8	3-ケト PAI	0.4	0.4	0.6	0.2	0.7
9a 及び 9b	未同定	0.1 及び 0.1	0.1 及び 0.1	0.4 及び 2.5	0.0 及び 0.0	0.2 及び 1.6
9	ラサギリン	53.9	28.8	23.0	1.5	85.0
10	1-インダノン	1.1	スポット 9 と重複	0.1	0.0	0.0
11	未同定	0.1	0.3	0.0	0.0	0.1

市販のマウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いてラサギリンの *in vitro* 代謝を比較した。0.001、0.01 又は 0.1 mmol/L の ^{14}C-ラサギリンを 1 mg protein/mL のマウス、ラット（0.001 mmol/L のみ）、イヌ及びヒト肝ミクロソームにより NADPH 生成系共存下で代謝させた。反応抽出液を、1 次元目の移動相として 25%アンモニアで飽和させた酢酸エチルを、2 次元目の移動相として展開層内の気相を 25%アンモニアで飽和させた、ジエチルエーテル：クロロホルム：トルエン（1:1:1）混液を用いた 2 次元 TLC で分析した。

1)[redacted]（5.3.2.2-2）で得られたサンプル（S13）及び[redacted]（4.2.2.4-5、Phase C+D）で得られたサンプル（S11）のプール試料を用いた。
2) 2 次元 TLC ではスポット 7 を 2 つに分けた。

2.6.5.11 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

被験物質：^{14}C-ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-3

ヒト CYP 発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームでの ^{14}C-ラサギリンの代謝

試験系	ヒト CYP 発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソーム												
反応時間	60 分												
基質濃度	50 µmol/L												
ミクロソーム蛋白量	50 pmol P450/mL（ヒト CYP 発現ミクロソーム）及び 1 mg protein/mL（ヒト肝ミクロソーム）												
CYP 分子種	CYP 1A1	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 2B6	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4	CYP 4A11	Control	ヒト肝ミクロソーム
^{14}C-ラサギリン代謝率（%）	15.5	40.3	6.32	8.40	3.21	1.33	13.2	13.5	10.6	15.4	0.0789	1.17	45.6

2.6.5.11 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝（続き）

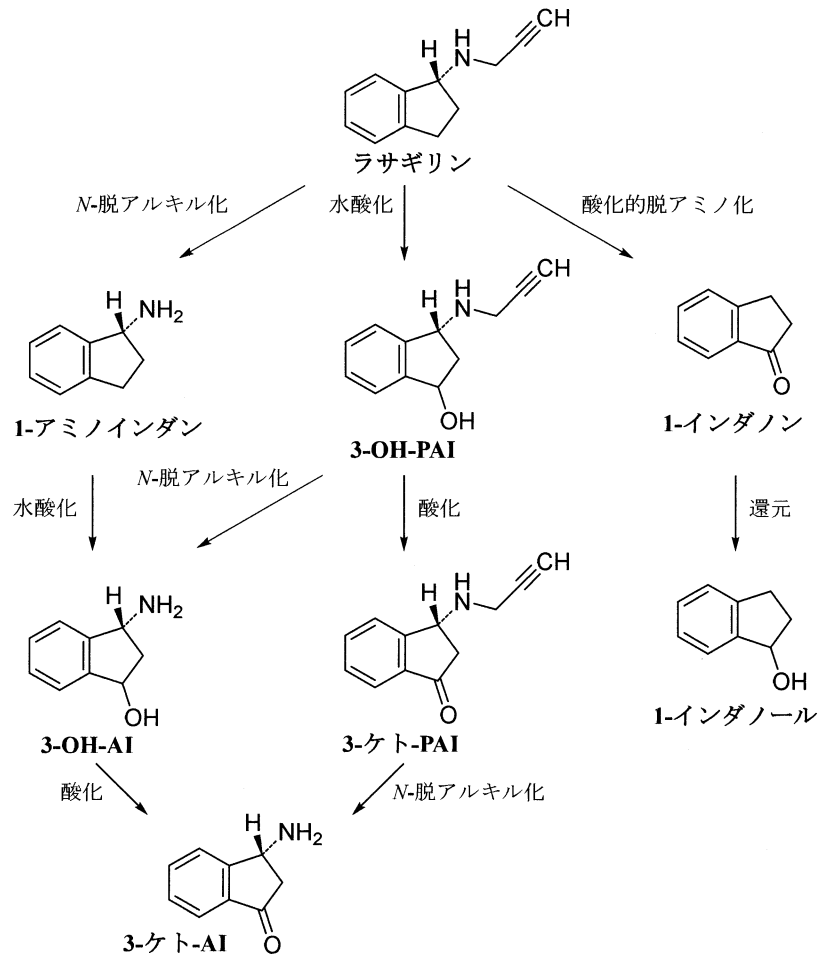
被験物質：^{14}C-ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-3

ヒト肝ミクロソームでの ^{14}C-ラサギリンの代謝における CYP 選択的阻害剤の影響

試験系	ヒト肝ミクロソーム		
反応時間	30 分		
基質濃度	50 μmol/L		
ミクロソーム蛋白量	1 mg protein/mL（ヒト肝ミクロソーム）		
選択的阻害薬（CYP 分子種）	フラフィリン（CYP1A2）、メトキサレン（CYP2A6）、ケルセチン（CYP2C8）、スルファフェナゾール（CYP2C9）、トラニルシプロミン及び *S*-メフェニトイン（CYP2C19）、キニジン（CYP2D6）、ジエチルジチオカルバメート（CYP2E1）、ケトコナゾール（CYP3A4）		
CYP 分子種	選択的阻害薬	添加濃度	ラサギリンの代謝における相対阻害率（%）
CYP1A2	フラフィリン	10 μmol/L	73.2
CYP2A6	メトキサレン	10 μmol/L	98.3
CYP2C8	ケルセチン	10 μmol/L	42.1
CYP2C9	スルファフェナゾール	10 μmol/L	17.2
CYP2C19	トラニルシプロミン	10 μmol/L	19.3
	S-メフェニトイン	250 μmol/L	-5.55
CYP2D6	キニジン	1 μmol/L	4.65
CYP2E1	ジエチルジチオカルバメート	34 μmol/L	44.1
CYP3A4	ケトコナゾール	1 μmol/L	6.01

2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路

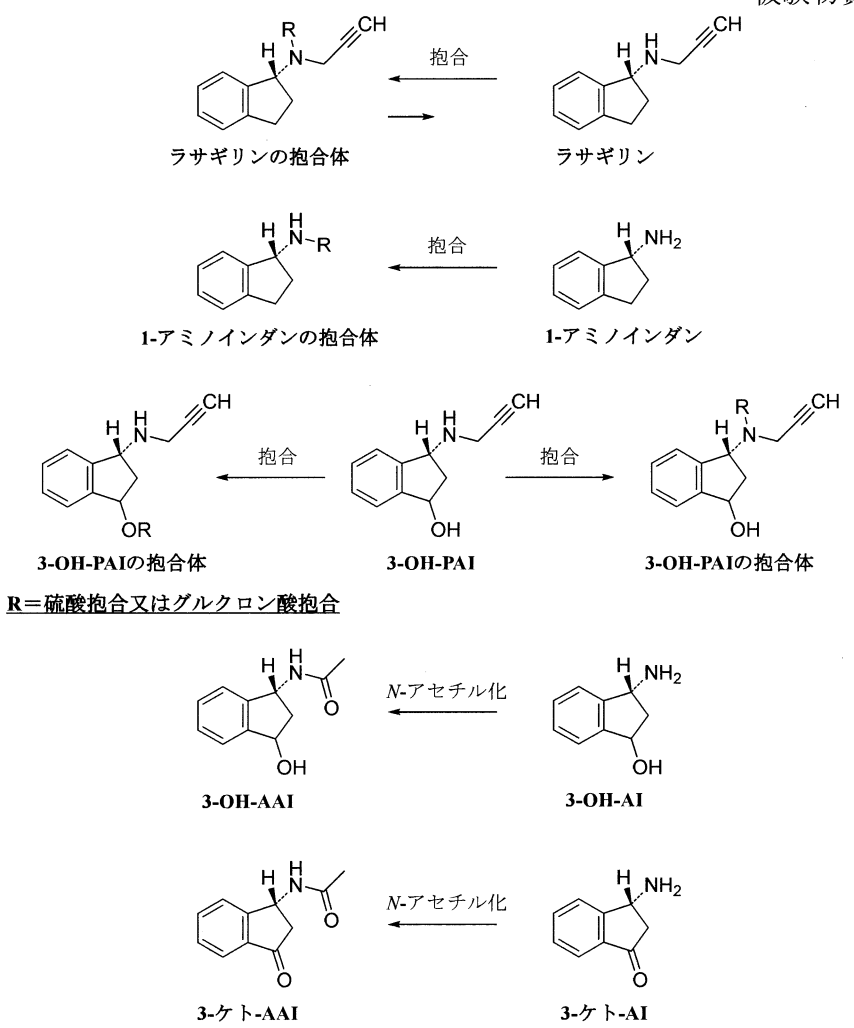
被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）



第 I 相代謝

2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路（続き）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）



第 II 相代謝

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-4

ラサギリンのヒト CYP 活性に対する阻害作用

試験タイプ	*In vitro* 阻害試験		
試験系	ヒト肝ミクロソーム		
被験物質濃度	1 μg/mL		
CYP 分子種	指標活性	相対阻害率（%）	
		プレインキュベーションなし	プレインキュベーションあり [1)]
CYP1A2	エトキシレゾルフィン *O*-脱アルキル化活性	0	0
CYP2A6	クマリン 7-水酸化活性	6.49	17.9
CYP2C9	トルブタミド 4-水酸化活性	0	6.23
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4-水酸化活性	14.7	10.2
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化活性	8.64	0
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化活性	12.2	24.2
CYP3A4	テストステロン 6β-水酸化活性	4.97	0.09
CYP4A	ラウリン酸 12-水酸化活性	19.5	8.4

1) プレインキュベーション時間：10 分。

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-5

ラサギリンのヒト CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4/5 活性に対する阻害作用

試験タイプ	*In vitro* 阻害試験						
試験系	ヒト肝ミクロソーム						
被験物質濃度	3、10、30、100、300、900、3700 nmol/L						
CYP 分子種	指標活性	プレインキュベーションなし		プレインキュベーションあり [2]			
		直接阻害作用		時間依存的阻害作用（－NADPH）		代謝依存的阻害作用（＋NADPH）	
		IC_{50} (nmol/L)	相対阻害率 (%) [1]	IC_{50} (nmol/L)	相対阻害率 (%) [1]	IC_{50} (nmol/L)	相対阻害率 (%) [1]
CYP2B6	エファビレンツ 8-水酸化活性	> 3700	1.2	> 3700	NA	> 3700	5.8
CYP2C8	アモジアキン *N*-脱アルキル化活性	> 3700	NA	> 3700	NA	> 3700	3.9
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化活性	> 3700	3.8	> 3700	NA	> 3700	1.6

NA: 適用せず。
1) ラサギリンメシル酸塩 3700 nmol/L 添加時の相対阻害率。
2) プレインキュベーション時間：30 分。

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

被験物質：1-アミノインダン塩酸塩
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-6

1-アミノインダンのヒト CYP 活性に対する阻害作用

試験タイプ	*In vitro* 阻害試験						
試験系	ヒト肝ミクロソーム						
被験物質濃度	1、3、10、30、100、300、400 nmol/L						
CYP 分子種	指標活性	プレインキュベーションなし		プレインキュベーションあり [2]			
		直接阻害作用		時間依存的阻害作用（－NADPH）		代謝依存的阻害作用（＋NADPH）	
		IC_{50} (nmol/L)	相対阻害率 (%) [1]	IC_{50} (nmol/L)	相対阻害率 (%) [1]	IC_{50} (nmol/L)	相対阻害率 (%) [1]
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱アルキル化活性	> 400	NA	> 400	2.0	> 400	0
CYP2B6	エファビレンツ 8-水酸化活性	> 400	NA	> 400	1.5	> 400	4.4
CYP2C8	アモジアキン *N*-脱アルキル化活性	> 400	0	> 400	NA	> 400	15
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化活性	> 400	NA	> 400	NA	> 400	NA
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化活性	> 400	4.9	> 400	0.2	> 400	16
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化活性	> 400	NA	> 400	NA	> 400	NA
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化活性	> 400	NA	> 400	6.3	> 400	9.1
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化活性	> 400	0.8	> 400	3.2	> 400	6.5

NA: 適用せず。
1) 1-アミノインダン 400 nmol/L 添加時の相対阻害率。
2) プレインキュベーション時間：30 分。

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-7

ラサギリンのヒト CYP 誘導作用

試験タイプ	*In vitro* 誘導試験												
試験系	ヒト初代肝細胞（凍結保存、3 個体別：Lot No.[redacted]、[redacted]、[redacted]）												
被験物質濃度	0.05、0.5、5 μmol/L												
誘導期間	3 日間												
陽性対照	オメプラゾール（CYP1A2）、フェノバルビタール（CYP2B6）、リファンピシン（CYP3A4/5）												
陰性対照	フルマゼニル												
評価活性	mRNA 発現量変動：CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4												
添加化合物	添加濃度（μmol/L）	% Positive control [1)]											
		CYP1A2				CYP2B6				CYP3A4			
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean ± S.D.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean ± S.D.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean ± S.D.
オメプラゾール	50	100	100	100	100 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-
フェノバルビタール	750	-	-	-	-	100	100	100	100 ± 0	-	-	-	-
リファンピシン	20	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	100 ± 0
フルマゼニル	25	0.789	0.758	0.516	0.687 ± 0.150	5.03	1.43	0.147	2.20 ± 2.53	5.03	2.52	0.131	2.56 ± 2.45
ラサギリン	0	0	0	0	0 ± 0	0	0	0	0 ± 0	0	0	0	0 ± 0
	0.05	0.101	-0.0691	0.105	0.0459 ± 0.0996	2.75	1.66	0.458	1.62 ± 1.15	-0.472	-3.07	1.49	-0.683 ± 2.287
	0.5	-0.0556	0.403	0.484	0.277 ± 0.291	0.840	2.88	0.854	1.52 ± 1.17	-1.98	1.27	-0.0983	-0.269 ± 1.630
	5	0.298	0.900	0.231	0.477 ± 0.369	21.6	12.9	8.08	14.2 ± 6.8	-1.15	1.25	2.31	0.806 ± 1.771

-：検討せず。

1) % Positive control = (A-B) / (C-B) × 100

A：被験物質添加群の mRNA 発現量の fold change、B：対照群（0.1%v/v ジメチルスルホキシド添加）の mRNA 発現量の fold change（1）、C：陽性対照物質添加群の mRNA 発現量の fold change。

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-7

ラサギリンのヒト CYP 誘導作用（続き）

試験タイプ	*In vitro* 誘導試験
試験系	ヒト初代肝細胞（凍結保存、3 個体別）
被験物質濃度	0.05、0.5、5 μmol/L
誘導期間	3 日間
陽性対照	オメプラゾール（CYP1A2）、フェノバルビタール（CYP2B6）、リファンピシン（CYP3A4/5）
陰性対照	フルマゼニル
評価活性	各 CYP 分子種の代謝活性：フェナセチン *O*-脱アルキル化（CYP1A2）、ブプロピオン水酸化（CYP2B6）、ミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A4/5）

添加化合物	添加濃度（μmol/L）	% Positive control [1)]											
		CYP1A2				CYP2B6				CYP3A4/5			
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean ± S.D.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean ± S.D.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean ± S.D.
オメプラゾール	50	100	100	100	100 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-
フェノバルビタール	750	-	-	-	-	100	100	100	100 ± 0	-	-	-	-
リファンピシン	20	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	100 ± 0
フルマゼニル	25	2.67	0.211	-0.187	0.899 ± 1.549	1.42	0.178	-0.192	0.469 ± 0.844	4.42	2.46	-0.271	2.20 ± 2.36
ラサギリン	0	0	0	0	0 ± 0	0	0	0	0 ± 0	0	0	0	0 ± 0
	0.05	0.180	0.0910	0.0172	0.0960 ± 0.0814	-0.584	0.0832	1.32	0.274 ± 0.967	-0.829	0.193	0.223	-0.137 ± 0.599
	0.5	0.400	0.191	0.0202	0.204 ± 0.190	0.853	0.711	1.96	1.18 ± 0.68	1.81	3.39	-0.214	1.66 ± 1.81
	5	-1.32	0.219	0.0132	-0.364 ± 0.837	4.64	6.25	12.2	7.69 ± 3.97	-0.285	2.83	4.69	2.41 ± 2.52

-：検討せず。

1) % Positive control = (A-B) / (C-B) × 100

A：被験物質添加群の各 CYP 分子種代謝活性、B：対照群（0.1%v/v ジメチルスルホキシド添加）の各 CYP 分子種代謝活性、C：陽性対照物質添加群の各 CYP 分子種代謝活性。

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

被験物質：1-アミノインダン塩酸塩
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-7

アミノインダンのヒト CYP 誘導作用

試験タイプ	*In vitro* 誘導試験											
試験系	ヒト初代肝細胞（凍結保存、3 個体別）											
被験物質濃度	0.015、0.15、1.5 μmol/L											
誘導期間	3 日間											
陽性対照	オメプラゾール（CYP1A2）、フェノバルビタール（CYP2B6）、リファンピシン（CYP3A4/5）											
陰性対照	フルマゼニル											
評価活性	mRNA 発現量の変動：CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4											
添加化合物	添加濃度（μmol/L）	% Positive control [1)]											
		CYP1A2				CYP2B6				CYP3A4			
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean ± S.D.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean ± S.D.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean ± S.D.
オメプラゾール	50	100	100	100	100 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-
フェノバルビタール	750	-	-	-	-	100	100	100	100 ± 0	-	-	-	-
リファンピシン	20	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	100 ± 0
フルマゼニル	25	0.789	0.758	0.516	0.687 ± 0.150	5.03	1.43	0.147	2.20 ± 2.53	5.03	2.52	0.131	2.56 ± 2.45
1-アミノインダン	0	0	0	0	0 ± 0	0	0	0	0 ± 0	0	0	0	0 ± 0
	0.015	0.0851	0.668	0.538	0.430 ± 0.306	0.0120	2.37	-0.135	0.749 ± 1.406	0.472	-0.441	0.295	0.109 ± 0.484
	0.15	0.157	0.0967	0.220	0.158 ± 0.062	2.14	1.88	-0.189	1.28 ± 1.28	-0.112	-0.917	-2.62	-1.22 ± 1.28
	1.5	0.570	0.739	0.205	0.505 ± 0.273	1.50	0.813	-0.765	0.516 ± 1.162	2.20	0.740	-4.79	-0.615 ± 3.685

-：検討せず。

1) % Positive control = (A-B) / (C-B) × 100

A：被験物質添加群の mRNA 発現量の fold change、B：対照群（0.1%v/v ジメチルスルホキシド添加）の mRNA 発現量の fold change（1）、C：陽性対照物質添加群の mRNA 発現量の fold change。

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

被験物質：1-アミノインダン塩酸塩
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-7

アミノインダンのヒト CYP 誘導作用（続き）

試験タイプ	*In vitro* 誘導試験											
試験系	ヒト初代肝細胞（凍結保存、3 個体別）											
被験物質濃度	0.015、0.15、1.5 μmol/L											
誘導期間	3 日間											
陽性対照	オメプラゾール（CYP1A2）、フェノバルビタール（CYP2B6）、リファンピシン（CYP3A4/5）											
陰性対照	フルマゼニル											
評価活性	各 CYP 分子種の代謝活性：フェナセチン *O*-脱アルキル化（CYP1A2）、ブプロピオン水酸化（CYP2B6）、ミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A4/5）											
添加化合物	添加濃度（μmol/L）	% Positive control [1]											
		CYP1A2				CYP2B6				CYP3A4/5			
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean ± S.D.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean ± S.D.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean ± S.D.
オメプラゾール	50	100	100	100	100 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-
フェノバルビタール	750	-	-	-	-	100	100	100	100 ± 0	-	-	-	-
リファンピシン	20	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	100 ± 0
フルマゼニル	25	2.67	0.211	-0.187	0.899 ± 1.549	1.42	0.178	-0.192	0.469 ± 0.844	4.42	2.46	-0.271	2.20 ± 2.36
1-アミノインダン	0	0	0	0	0 ± 0	0	0	0	0 ± 0	0	0	0	0 ± 0
	0.015	1.46	0.155	0.106	0.573 ± 0.767	0.835	-0.183	-0.501	0.0505 ± 0.6981	3.46	2.55	-0.960	1.69 ± 2.33
	0.15	1.51	0.113	0.212	0.613 ± 0.782	0.373	-0.225	0.661	0.270 ± 0.452	2.59	2.23	-0.580	1.41 ± 1.74
	1.5	1.93	0.122	-0.116	0.645 ± 1.119	1.51	-0.438	-0.685	0.130 ± 1.203	3.56	1.77	-1.81	1.18 ± 2.73

-：検討せず。

1) % Positive control = (A-B) / (C-B) × 100

A：被験物質添加群の各 CYP 分子種代謝活性、B：対照群（0.1%v/v ジメチルスルホキシド添加）の各 CYP 分子種代謝活性、C：陽性対照物質添加群の各 CYP 分子種代謝活性。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄

被験物質：^{14}C-ラサギリンメシル酸塩（^{14}C-TVP-1012）
^{14}C-ラサギリン塩酸塩（^{14}C-TVP-101）

動物種		マウス			マウス			ラット			ラット			イヌ			ヒト		
性別（雄/雌）/動物数		雄/3 雌/4			雄/4 雌/4			雄/6			雄/6 雌/3 [2]			雄/3			男性/6 男性/2 [3]		
給餌		非絶食 [4]			非絶食			絶食			非絶食 [4]			絶食			絶食		
溶媒/投与形態		水/溶液			水/溶液			水/溶液			水/溶液			水/溶液			水/溶液		
投与方法		強制経口			強制経口			強制経口			強制経口			強制経口			経口		
投与量（mg/kg）		1			45			0.37			M1/F1 3、M2 0.1			1			2 mg/例		
被験物質		^{14}C-TVP-1012			^{14}C-TVP-1012			^{14}C-TVP-101			^{14}C-TVP-1012			^{14}C-TVP-1012			^{14}C-TVP-1012		
定量（対象）物質		総放射能			総放射能			総放射能			総放射能			総放射能			総放射能		
定量法		LSC			LSC			LSC			LSC			LSC			LSC		
排泄経路		尿 [1]	糞 [1]	合計 [1]	尿 [1]	糞 [1]	合計 [1]	尿 [5]	糞 [5]	合計 [5]	尿 M1	尿 F1	尿 M2	尿	糞	合計	尿	糞	合計
時間	0～8	52.4	2.8	55.3	31.7	1.0	32.7	---	---	-	---	---	-	10.88	---	10.88	24.11	---	-
	0～12	---	---	-	---	---	-	---	---	-	---	---	-	---	---	-	30.34	---	-
	0～24	65.1	5.9	71.0	60.3	3.4	63.8	79.70	3.88	83.58	79.10	73.18	71.12	74.84	3.48	78.32	41.59	0.28	41.87
	0～48	69.6	7.3	77.0	71.4	4.9	76.3	84.55	5.42	89.97	84.57	78.37	76.71	81.62	4.80	86.42	51.51	0.48	51.99
	0～72	72.1	8.2	80.3	74.0	5.4	79.4				86.08	80.33	78.51	82.22	5.08	87.30	55.49	1.44	56.93
	0～96	73.6	8.8	82.5	75.2	5.8	81.0	86.96	5.70	92.66	86.78	81.24	79.47	82.52	5.19	87.71	57.37	2.28	59.65
	0～120	---	---	-	---	---	-	---	---	-	---	---	-	82.79	5.28	88.07	58.54	3.90	62.44
	0～144	---	---	-	---	---	-	---	---	-	---	---	-	82.93	5.33	88.26	59.44	5.61	65.05
	0～168	---	---	-	---	---	-	89.35	5.82	95.17	---	---	-	---	---	-	60.15	7.06	67.21
	0～336	---	---	-	---	---	-	---	---	-	---	---	-	---	---	-	59.61	14.50	74.11 [6]
ドキュメント番号		[redacted]			[redacted]			[redacted]			[redacted]			[redacted]			[redacted]		
記載箇所		4.2.2.2-1			4.2.2.2-1			4.2.2.2-2			4.2.2.4-1			4.2.2.2-6			5.3.3.1-2		

-: 計算せず。---: 測定せず。

1) 雌雄の平均値。

2) 同試験では各群ラット3例から成る2用量群を検討した（雌雄各1例及び雄性2例にそれぞれラサギリンとして3 mg/kg及び0.1 mg/kgを投与した）。

3) 同試験は2期に分けて実施した。1期目では6例に投与し、168時間まで採取した。2期目では新たな被験者2例に投与し、38日間追跡した。ここに示すデータは6例の最長168時間後までの結果、及び2例の336時間までの結果である。

4) 投与の2時間前から2時間後まで給餌を中断。水は随時摂取可能。

5) 排泄物量の値は各時点あたりラット1例での結果である。

6) 男性被験者2例の合計排泄量（14、18、21、24、27、34、38日目の24時間採取量から外挿）は投与量の76.9%であった。

2.6.5.15 薬物動態試験：胆汁中排泄

該当なし。

2.6.5.16 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.16.1 併用経口投与毒性試験（ラット、4 週間）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩、
レボドパ、カルビドパ
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.6-1

動物種／系統	Sprague-Dawley ラット							
動物数	4/性/用量/測定時点							
採血時点	30 日目の投与前及び投与 0.5、1、2、4、6 時間後							
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS（ラサギリン及び 1-アミノインダン）、HPLC（レボドパ及びカルビドパ）							
定量下限	2 ng/mL（ラサギリン及び 1-アミノインダン）、25 ng/mL（レボドパ及びカルビドパ）							
ラサギリン/レボドパ/カルビドパ（mg/kg/day）	C_{max}（ng/mL）				AUC_{last}（h·ng/mL）			
	ラサギリン	1-アミノインダン	レボドパ	カルビドパ	ラサギリン	1-アミノインダン	レボドパ	カルビドパ
雄								
2[1]/0/0	127.0	79.5	-	-	190.1	300.2	-	-
0/80/20	-	-	8592.4	221.3	-	-	37532	1145
0.3/80/20	4.2	6.9	9444.6	303.4	21.8	29.7	40126	1488
2[1]/80/20	43.0	54.0	2539.1	248.1	171.0	208.5	13010	906
雌								
2[1]/0/0	168.7	132.3	-	-	169.6	434.5	-	-
0/80/20	-	-	6253.1	251.5	-	-	27246	968
0.3/80/20	6.5	8.9	5901.7	191.3	26.8	39.8	26383	964
2[1]/80/20	35.7	51.3	3848.1	194.5	135.4	198.4	13534	789

1) 12 日目以降は 3 mg/kg/日から 2 mg/kg/日へ減量。

2.6.5.16.2 併用経口投与毒性試験（ラット、13 週間）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩、
レボドパ、カルビドパ
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.6-2

動物種／系統	Sprague-Dawley ラット							
動物数	3/性/用量/測定時点							
採血時点	30 日目の投与前及び投与 0.5、1、2、4、8、9 時間後							
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS（ラサギリン及び 1-アミノインダン）、HPLC（レボドパ及びカルビドパ）							
定量下限	2 ng/mL（ラサギリン及び 1-アミノインダン）、25 ng/mL（レボドパ及びカルビドパ）							
ラサギリン/レボドパ/カルビドパ（mg/kg/day）	C_{max}（ng/mL）				AUC_{last}（h·ng/mL）			
	ラサギリン	1-アミノインダン	レボドパ	カルビドパ	ラサギリン	1-アミノインダン	レボドパ	カルビドパ
雄								
1/0/0	48.5	41.6	-	-	122.5	167.3	-	-
0/80/20	-	-	5388.5	82.7	-	-	23828	344
0.1/80/20	BLQ[1)]	2.4	6838.7	83.8	-[2)]	-[2)]	29215	373
0.5/80/20	7.2	8.5	4587.8	83.1	42.4	57.1	27993	475
1/80/20	14.9	16.3	4081.6	57.4	75.6	113.8	20105	281
雌								
1/0/0	57.4	55.1	-	-	83.8	205.4	-	-
0/80/20	-	-	4401.9	131.5	-	-	17318	663
0.1/80/20	3.1	3.2	4509.1	214.8	-[2)]	-[2)]	17681	632
0.5/80/20	8.5	13.7	4125.8	117.9	43.8	88.5	24834	731
1/80/20	14.2	22.3	3033.8	150.7	69.2	153.8	17641	721

1) BLQ =定量下限未満、2) 定量可能な試料が少なすぎたため算出不能

2.6.5.16.3 併用経口投与毒性試験（イヌ、13 週間）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩、
レボドパ、カルビドパ
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.6-4

動物種/系統	ビーグル犬							
動物数	4/性/群							
採血時点	6 週目の投与前及び投与 0.5、1、2、4、8 時間後							
マトリックス／定量法	血漿／GC/MS（ラサギリン及び 1-アミノインダン）、HPLC（レボドパ及びカルビドパ）							
定量下限	0.2 ng/mL（ラサギリン及び 1-アミノインダン）、50 ng/mL（レボドパ及びカルビドパ）							
ラサギリン/レボドパ/カルビドパ（mg/kg/day）	C_{max}（ng/mL）				AUC_{last}（h·ng/mL）			
	ラサギリン	1-アミノインダン	レボドパ	カルビドパ	ラサギリン	1-アミノインダン	レボドパ	カルビドパ
雄								
2/0/0	100.9 ± 79.9	50.6 ± 18.4	-	-	164.2 ± 109.1	153.7 ± 53.3	-	-
0/80/20	-	-	12182.9 ± 7623.7	1354.3 ± 1119.6	-	-	24630 ± 19644	4267 ± 3635
0.3/80/20	11.9 ± 15.2	3.9 ± 1.1	4123.9 ± 3328.3	1091.4 ± 694.4	21.0 ± 14.8	15.5 ± 9.4	13484a	2951
1/80/20	22.2 ± 12.9	25.1 ± 28.4	9487.9 ± 7757.5	738.9 ± 825.8	37.8 ± 19.4	76.8 ± 55.2	27146 ± 16133	2637 ± 3031
2/80/20	79.3 ± 73.4	45.8 ± 19.8	12259.7 ± 6733.4	750.9 ± 254.9	90.9 ± 56.3	138.5 ± 71.6	17827 ± 8637	2284 ± 1162
雌								
2/0/0	72.3 ± 46.1	81.3 ± 20.4	-	-	120.8 ± 72.5	232.0 ±63.8	-	-
0/80/20	-	-	8119.3 ± 2558.9	677.1 ±466.5	-	-	23520 ± 9895	2033 ±1486
0.3/80/20	22.6 ± 24.3	7.9 ± 4.8	8541.1 ± 6834.8	1598.2 ±1294.3	34.6± 26.9	22.6 ± 10.8	17884 ± 10504	4727 ±3994
1/80/20	25.0 ± 11.7	30.3 ± 10.1	7813.5 ± 1753.1	1833.3 ±1195.8	55.8± 25.5	97.2 ± 33.9	23670 ± 9499	5795 ±3992
2/80/20	113.4 ± 72.5	63.5 ± 27.4	7040.0 ± 3308.4	1491.1 ±1071.0	150.4± 98.7	178.2 ± 59.5	17680 ± 12605	4654 ±3145

a: 1 例の測定データ

2.6.5.16.4 トランスポーター

被験物質：^{14}C-ラサギリン
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-8

試験タイプ	MDCKII-MDR1 細胞透過性
試験系	MDCKII コントロール細胞及び MDCKII-MDR1 細胞
被験物質	^{14}C-ラサギリン
被験物質濃度	0.3、3 及び 30 μmol/L
対照物質（濃度）	ジゴキシン（10 μmol/L）
定量（対象）物質	総放射能及びジゴキシン
定量法	LSC 及び LC-MS/MS

化合物	濃度（μmol/L）	バルスポダール（μmol/L）	コントロール細胞			P-gp 発現細胞			Net efflux ratio
			P_{app}（$\times 10^{-6}$ cm/sec）		Efflux ratio	P_{app}（$\times 10^{-6}$ cm/sec）		Efflux ratio	
			A to B	B to A		A to B	B to A		
^{14}C-ラサギリン	0.3	0	NA	NA	NC	40.8	53.4	1.31	NC
		10	NA	NA	NC	39.8	52.8	1.32	NC
	3	0	NA	NA	NC	41.3	48.3	1.17	NC
		10	NA	NA	NC	36.1	49.7	1.38	NC
	30	0	45.8	48.4	1.06	42.3	52.8	1.25	1.18
		10	NA	NA	NC	40.5	51.1	1.26	NC
ジゴキシン	10	0	2.50	13.2	5.28	0.459	33.6	73.2	13.9
		10	5.43	7.30	1.34	3.57	3.70	1.04	0.772

追記: n=3。
NA: 適用せず。NC: 計算せず。

2.6.5.16.4 トランスポーター（続き）

被験物質：^{14}C-ラサギリン
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-8

試験タイプ	MDCKII-BCRP 細胞透過性
試験系	MDCKII コントロール細胞及び MDCKII-BCRP 細胞
被験物質	^{14}C-ラサギリン
被験物質濃度	0.3、3 及び 30 μmol/L
対照物質（濃度）	プラゾシン（1 μmol/L）
定量（対象）物質	総放射能及びプラゾシン
定量法	LSC 及び LC-MS/MS

化合物	濃度（μmol/L）	Ko143（μmol/L）	コントロール細胞			BCRP 発現細胞			Net efflux ratio
			P_{app}（$\times 10^{-6}$ cm/sec）		Efflux ratio	P_{app}（$\times 10^{-6}$ cm/sec）		Efflux ratio	
			A to B	B to A		A to B	B to A		
^{14}C-ラサギリン	0.3	0	NA	NA	NC	47.3	54.1	1.14	NC
		1	NA	NA	NC	57.3	56.4	0.984	NC
	3	0	NA	NA	NC	45.1	52.4	1.16	NC
		1	NA	NA	NC	44.8	54.9	1.23	NC
	30	0	47.1	51.9	1.10	49.5	53.5	1.08	0.980
		1	NA	NA	NC	46.7	54.3	1.16	NC
プラゾシン	1	0	40.2	50.3	1.25	16.6	110	6.61	5.28
		1	36.2	48.5	1.34	48.5	54.2	1.12	0.835

追記: n=3。
NA: 適用せず。NC: 計算せず。

2.6.5.16.5 トランスポーターへの阻害作用

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-9

試験系	Caco-2 細胞、BCRP 発現細胞、OATP1B1 発現細胞、OATP1B3 発現細胞、OAT1 発現細胞、OAT3 発現細胞、OCT2 発現細胞、MATE1 発現細胞、MATE2-K 発現細胞			
被験物質	ラサギリンメシル酸塩			
被験物質濃度	P-gp 及び BCRP：30-5000 nmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3：3-3000 nmol/L、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K：1-400 nmol/L			
定量（対象）物質	ジゴキシン及びプラゾシンは未変化体、^{3}H-$E_2$17βG、^{3}H-*p*-アミノ馬尿酸、^{3}H-エストロン-3-硫酸及び ^{14}C-メトホルミンは総放射能			
定量法	LC-MS/MS 及び LSC			
分子種	基質	濃度（μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）	残存活性 [1)]（%）
P-gp	ジゴキシン	10	-	133
BCRP	プラゾシン	1	-	89.8
OATP1B1	^{3}H-$E_2$17βG	0.05	-	85.7
OATP1B3	^{3}H-$E_2$17βG	0.05	-	107
OAT1	^{3}H-*p*-アミノ馬尿酸	1	-	90.1
OAT3	^{3}H-エストロン-3-硫酸	0.05	-	70.5
OCT2	^{14}C-メトホルミン	10	-	72.3
MATE1	^{14}C-メトホルミン	10	-	94.4
MATE2-K	^{14}C-メトホルミン	10	-	98.1

追記: n=3。-: 計算せず。

1) ラサギリン非添加時に対する相対活性。ラサギリン濃度：P-gp 及び BCRP：5000 nmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3：3000 nmol/L、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K：400 nmol/L。

2.6.5.16.5 トランスポーターへの阻害作用（続き）

被験物質：1-アミノインダン塩酸塩
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：5.3.2.2-9

試験系	Caco-2 細胞、BCRP 発現細胞、OATP1B1 発現細胞、OATP1B3 発現細胞、OAT1 発現細胞、OAT3 発現細胞、OCT2 発現細胞、MATE1 発現細胞、MATE2-K 発現細胞			
被験物質	1-アミノインダン塩酸塩			
被験物質濃度	P-gp 及び BCRP：1-300 nmol/L、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K：0.3-300 nmol/L			
定量（対象）物質	ジゴキシン及びプラゾシンは未変化体、^{3}H-$E_2$17βG、^{3}H-*p*-アミノ馬尿酸、^{3}H-エストロン-3-硫酸及び ^{14}C-メトホルミンは総放射能			
定量法	LC-MS/MS 及び LSC			
分子種	基質	濃度（μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）	残存活性 [1)]（%）
P-gp	ジゴキシン	10	-	79.3
BCRP	プラゾシン	1	-	73.9
OATP1B1	^{3}H-$E_2$17βG	0.05	-	99.9
OATP1B3	^{3}H-$E_2$17βG	0.05	-	70.6
OAT1	^{3}H-*p*-アミノ馬尿酸	1	-	96.5
OAT3	^{3}H-エストロン-3-硫酸	0.05	-	95.5
OCT2	^{14}C-メトホルミン	10	-	77.9
MATE1	^{14}C-メトホルミン	10	-	90.2
MATE2-K	^{14}C-メトホルミン	10	-	88.7

追記:　n=3。-: 計算せず。
1) 1-アミノインダン非添加時に対する相対活性。1-アミノインダン濃度：300 nmol/L。

2.6.5.17 薬物動態試験：その他

該当なし。