目次

略号一覧表 5
2.6.6 毒性試験の概要文 7
2.6.6.1 まとめ 7
2.6.6.2 単回投与毒性試験 15
2.6.6.2.1 マウス：単回経口投与毒性試験 15
2.6.6.2.2 ラット：単回投与毒性試験 15
2.6.6.2.3 イヌ：単回経口投与毒性試験 18
2.6.6.3 反復投与毒性試験（補助的なトキコキネティクス測定評価を含む） 18
2.6.6.3.1 マウス 19
2.6.6.3.2 ラット 20
2.6.6.3.3 イヌ 25
2.6.6.3.4 ラサギリンとレボドパ/カルビドパ（LD/CD）の併用反復投与毒性試験 31
2.6.6.4 遺伝毒性試験 37
2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 37
2.6.6.4.2 哺乳類細胞を用いた *In vitro* 試験 37
2.6.6.4.3 *In Vivo* 試験 39
2.6.6.4.4 結論 40
2.6.6.5 がん原性試験（トキコキネティクス測定評価を含む） 41
2.6.6.5.1 マウスがん原性試験 41
2.6.6.5.2 ラットがん原性試験 44
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（補助的なトキコキネティクス評価を含む） 47
2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験 47
2.6.6.6.2 発生毒性及び催奇形性に関する試験 50
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生に関する試験 62
2.6.6.7 局所刺激性試験 63
2.6.6.8 その他の毒性試験 63
2.6.6.8.1 1-インダノンのラット単回経口投与毒性試験 63
2.6.6.8.2 (R)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-136）のラット単回経口投与毒性試験 64
2.6.6.8.3 (R)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-136）のラット単回静脈内投与毒性試験 65
2.6.6.8.4 (S)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-137、S 異性体）のラット単回経口投与毒性試験 66
2.6.6.8.5 (S)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-137、S 異性体）のラット単回静脈内投与毒性試験 66
2.6.6.8.6 3-ケト-PAI メシル酸塩（TV-3168）のラット単回経口投与毒性試験 68
2.6.6.8.7 3-ケト-PAI メシル酸塩（TV-3168）のラット単回静脈内投与毒性試験 68
2.6.6.8.8 ラット：(S)-N-プロパルギル-1-アミノインダンメシル酸塩（S 異性体、TVP-1022）の単回経口投与毒性試験 69

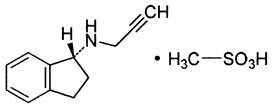
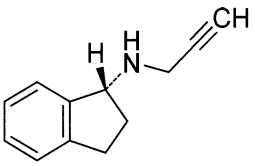
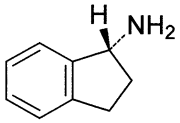
2.6.6.8.9 (S)-N-プロパルギル-1-アミノインダンメシル酸塩（S-異性体、TVP-1022）のラット単回静脈内投与毒性試験 70
2.6.6.8.10 潜在的不純物/分解産物の遺伝毒性試験 70
2.6.6.9 考察及び結論 72
2.6.6.10 参考文献 76

表

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム 11
表 2.6.6.2-1　マウス：単回経口投与毒性試験 15
表 2.6.6.2-2　ラット：単回経口投与毒性試験 16
表 2.6.6.2-3　ラット：単回経口投与毒性試験 17
表 2.6.6.2-4　ラット：単回投与毒性試験 17
表 2.6.6.2-5　ラット：単回静脈内投与毒性試験 18
表 2.6.6.2-6　イヌ：単回経口投与毒性試験 18
表 2.6.6.3-1　マウス：4 週間経口投与毒性試験 19
表 2.6.6.3-2　マウス：13 週間経口投与毒性試験 20
表 2.6.6.3-3　ラット：4 週間経口投与毒性試験 21
表 2.6.6.3-4　ラット：13 週間経口投与毒性試験 22
表 2.6.6.3-5　ラット：26 週間経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験 23
表 2.6.6.3-6　ラット：2 週間静脈内投与毒性試験 24
表 2.6.6.3-7　ラット：4 週間静脈内投与（インフュージョン）毒性試験 25
表 2.6.6.3-8　イヌ：4 週間経口投与毒性試験 26
表 2.6.6.3-9　イヌ：28 日間経口投与トキコキネティクス測定試験 27
表 2.6.6.3-10　イヌ：13 週間経口投与毒性試験 28
表 2.6.6.3-11　イヌ：1 年間（52 週間）経口投与毒性試験 29
表 2.6.6.3-12　イヌ：静脈内投与時の最大耐量（MTD）試験 30
表 2.6.6.3-13　イヌ：4 週間静脈内投与毒性試験 31
表 2.6.6.3-14　ラット：14 日間併用経口投与毒性試験 32
表 2.6.6.3-15　ラット：4 週間併用経口投与毒性試験 33
表 2.6.6.3-16　ラット：13 週間併用経口投与毒性試験 34
表 2.6.6.3-17　イヌ：4 週間併用経口投与毒性試験 35
表 2.6.6.3-18　イヌ：13 週間併用経口投与毒性試験 36
表 2.6.6.4-1　細菌を用いる復帰突然変異試験 37
表 2.6.6.4-2　哺乳類細胞を用いた *In vitro* 試験 — ヒト細胞における染色体異常 38
表 2.6.6.4-3　マウスリンフォーマ細胞を用いた $tk^{+/-}$前進突然変異試験 39
表 2.6.6.4-4　*In vivo* 変異原性試験 40
表 2.6.6.5-1　マウス：がん原性試験 42
表 2.6.6.5-2　ラット：がん原性試験 45
表 2.6.6.6-1　生殖試験 47

表 2.6.6.6-2　ラット：雄の受胎能に関する試験 48
表 2.6.6.6-3　ラット：雌受胎能に関する試験のための用量設定試験 49
表 2.6.6.6-4　ラット：雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 50
表 2.6.6.6-5　ラット：胚・胎児発生、出生後の母体機能に関する試験のための用量設定試験 52
表 2.6.6.6-6　ウサギ：胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験 53
表 2.6.6.6-7　ウサギ：胚・胎児発生に関する試験 54
表 2.6.6.6-8　NZW ウサギ：胚・胎児発生に関する試験のためのに用量設定試験 55
表 2.6.6.6-9　NZW ウサギ　胚・胎児発生に関する試験 56
表 2.6.6.6-10　ラット:胚･胎児発生に関する試験のための用量設定試験(薬物相互作用) 57
表 2.6.6.6-11　ラット：胚・胎児発生に関する試験（薬物相互作用） 58
表 2.6.6.6-12　ウサギ：胚・胎児発生（薬物相互作用）に関する試験のための用量設定試験 60
表 2.6.6.6-13　ウサギ：胚・胎児発生に関する試験（薬物相互作用） 61
表 2.6.6.6-14　ラット、出生前及び出生後の発生に関する試験 63
表 2.6.6.8-1　ラット：単回経口投与毒性試験 64
表 2.6.6.8-2　ラット：単回腹腔内投与毒性試験 64
表 2.6.6.8-3　ラット：単回経口投与毒性試験 65
表 2.6.6.8-4　ラット：単回静脈内投与毒性試験 65
表 2.6.6.8-5　ラット：単回経口投与毒性試験 66
表 2.6.6.8-6　ラット：単回静脈内投与毒性試験 67
表 2.6.6.8-7　ラット：単回経口投与毒性試験 67
表 2.6.6.8-8　ラット：単回経口投与毒性試験 68
表 2.6.6.8-9　ラット：単回静脈内投与毒性試験 69
表 2.6.6.8-10　ラット：単回経口投与毒性試験 69
表 2.6.6.8-11　ラット：単回静脈内投与毒性試験 70
表 2.6.6.8-12　潜在的不純物/分解物の細菌を用いた復帰突然変異試験 71
表 2.6.6.9-1　臨床及び動物試験で認められた曝露レベル（AUC）に基づいたラサギリンの安全比率 72

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
AI	1-アミノインダン、アミノインダン
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
PAI	N-プロパルギル-1-アミノインダン
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

※新薬承認情報提供時に置き換え

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
sc	皮下
$t_{1/2}$	半減期
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-1012	ラサギリンメシル酸塩、N-プロパルギル-1-(R)-アミノインダンメシル酸塩
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

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

非臨床におけるラサギリンの毒性試験は、ラサギリンの塩酸塩（TVP-101）及びメシル酸塩（TVP-1012）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（フリー体）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、メシル酸塩を開発塩として選択した。また、ラサギリンメシル酸塩とレボドパ及びカルビドパとの併用投与時の毒性評価も行った。ラサギリンは、パーキンソン病患者にレボドパ非併用療法又はレボドパ併用療法として投与することから、ラサギリンとレボドパ間の相互作用も検討した。カルビドパは、末梢脱炭酸酵素阻害薬として用いた。

単回投与毒性試験

ラサギリンの経口投与時の急性毒性をマウス、ラット及びイヌで検討した。静脈内投与時の急性毒性をラットで検討した。マウス及びラットで経口投与時の最大非致死量は約100 mg/kg であった。この用量は、体表面積換算で、マウスでは臨床用量（1 mg/日）の 400 倍を上回り、ラットでは 700 倍を上回っている[1]。イヌに単回経口投与したときの最大非致死量は 42 mg/kg であり、臨床用量の 1000 倍を超えている（体表面積の比較による）。ラットに静脈内投与したときの最大非致死量は、雄では 69 mg/kg、雌では 53 mg/kg であった。

反復投与毒性試験

ラサギリンを塩酸塩（TVP-101）又はメシル酸塩（TVP-1012）として反復経口投与した際の毒性を、マウス、ラット及びイヌで評価した。ラサギリンメシル酸塩をレボドパ/カルビドパ（LD/CD）と併用経口投与したときの毒性を、ラット及びイヌで検討した。この併用試験を実施したのは、ラサギリンがレボドパ非併用療法に加えて、レボドパ併用療法としてパーキンソン病患者に投与される可能性が高いためである。カルビドパは、脱炭酸酵素阻害薬として選択した。

無毒性量（NOAEL）における、毒性試験で用いられた動物に対するラサギリンの曝露（AUC）量は、ラサギリンの臨床用量（1 mg/日）を投与した患者における曝露量の 15～82 倍であった。毒性試験におけるラサギリンの経口投与による最大耐量（MTD）における動物の曝露量は、1 mg/日を投与した患者における曝露量の 263～996 倍であった。これらの試験における投薬に起因した所見は、摂餌量の減少を伴う場合もある体重増加抑制及び肝細胞肥大を伴う場合もある肝重量の増加であった。ラサギリンの塩酸塩とメシル酸塩間に毒性所見の差は認められなかった。

ラサギリンメシル酸塩と LD/CD（ラサギリン/LD/CD）のラット及びイヌにおける併用経口投与毒性試験は、高用量の LD/CD（80/20 mg/kg/日）で実施した。高用量の併用投与（ラットではラサギリン/LD/CD として 1/80/20 及び 2/80/20 mg/kg/日、イヌではラサギリン/LD/CD として 2/80/20 mg/kg/日）により、ラット及びイヌで死亡が認められた。全投与群において、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められた。LD/CD 投与群及びラサギリン/LD/CD 併用投与群では、血液生化学検査パラメータ、尿検査、器官重量及び病理組織学的検査項目において諸種の投薬に起因すると考えられる変化が認められた。ラサギリンの有無にかかわらず、LD/CD を投与したイヌでは血圧及び心拍数が低下した。

ラサギリン/LD/CD 併用投与で認められた毒性は、ラサギリンの薬理作用である MAO 阻害による過剰なドパミン作用に起因するものと考えられた。ドパミン作用の増強によって説明がつくもの以外で、ラサギリン単剤の投与によると考えられる毒性学的懸念を伴う影響はなかった。

遺伝毒性試験

ラサギリンの遺伝毒性を、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。*In vitro* では、細菌を用いる復帰突然変異試験（エームス試験）、染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞を用いるチミジンキナーゼ（tk）遺伝子前進突然変異試験を実施した。*In vivo* では、ラサギリンメシル酸塩で、マウス小核試験及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成（UDS）試験を実施した。

ラサギリンは、細菌を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化されたラット肝 S9 分画の有無にかかわらず突然変異を誘発しなかった。

ラサギリンはヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、S9 系の非存在下で染色体異常誘発性を示さなかった。しかし、ラサギリンメシル酸塩濃度が 63 μg/mL 以上の場合、S9 存在下において染色体異常細胞の増加が認められた。培地からゲンタマイシンを除去した条件下では、ラサギリンは短時間処理の最高濃度（10 mmol/L である 2,673 μg/mL）において疑陽性を示したものの、連続処理では陰性であった。

マウスリンフォーマ細胞を用いた tk 遺伝子前進突然変異試験では、ラサギリンメシル酸塩に明確な結果は得られなかった。S9 存在下では、ラサギリンメシル酸塩は極めて強い細胞毒性を示したのに対し（7.5 μg/mL という低濃度で増殖停止が認められた）、S9 非存在下では、1250 μg/mL 以上の濃度でのみ細胞毒性が認められた。S9 存在下で変異頻度の上昇が認められたが、不確かな反応であった（0.25 及び 5 μg/mL の濃度で変異頻度の上昇が認められたが、用量依存はなかった）。グルタチオンを加えることによりラサギリンメシル酸塩の細胞毒性が低下したが、変異原性試験の陽性反応は、グルタチオンを加えない場合と比較してはるかに高濃度ではあったが、依然として検出された。ラサギリンメシル酸塩の細胞毒性を数種の細胞系で検討した。形質転換細胞株であるチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞のラサギリンに対する感受性は、tk 遺伝子前進突然変異試験で使用したマウスリンフォーマ細胞で認められた感受性と類似していた。対照的に、代謝活性を有するシリアンハムスター胚（SHE）由来初代細胞は、ヒト末梢リンパ球と同様に抵抗性を示し、2000 μg/mL の高濃度でも細胞毒性は認められなかった。そのため、ラサギリンの強い細胞毒性は、形質転換された不死化細胞株に限られ、初代培養細胞株には影響しないことが示唆された。

In vitro 試験で不確かな結果が得られたことから、2 種類の異なる系において *in vivo* 変異原性試験を実施した（マウス小核試験及びラット不定期 DNA 合成試験）。これらの *in vivo* 試験では、ラサギリンに染色体異常誘発性又は変異原性は認められなかった。

マウス小核試験では、ラサギリンメシル酸塩を固定用量のレボドパ/カルビドパ（80/20 mg/kg）と併用したときの *in vivo* 染色体異常誘発性も評価した。この *in vivo* 試験では染色体異常誘発性は認められなかった。

がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットを用いた104週試験を実施した。マウスがん原性試験では、ラサギリンメシル酸塩の1、15及び45 mg/kg/日を雌雄に投与した。これらの用量におけるラサギリンの全身曝露量は、臨床試験において臨床用量（1 mg/日）を投与された患者における曝露量（AUC）と比較し、雄ではそれぞれ6、213及び1418倍、雌では4、144及び419倍であった。試験終了時点の生存率は、対照群と投薬群とで同等であった。同マウス系統でよくみられる2種類の腫瘍において、その発生率に増加がみられた。すなわち、雄マウスのハーダー腺の腺腫/癌、並びに雌雄マウスの細気管支・肺胞腺腫/癌の発生数に増加がみられた。しかしながら、雄マウスのハーダー腺腫及びハーダー腺癌を合わせた発生率は、傾向検定において一般的腫瘍の発がん性陽性基準に達しなかった（$p \leq 0.005$、FDA指針案）。細気管支・肺胞腺腫及び細気管支・肺胞腺腫癌を合わせた発生率は、対照群との対比較では、15 mg/kg/日群の雄及び45 mg/kg/日群の雌雄で有意に増加した。雄における発生率は、一般的腫瘍の発がん性陽性基準に適合した（$p=0.0002$）。しかしながら、高用量の45 mg/kg/日群においても、これら腫瘍の雄の発生率（43.6%）は、試験実施施設における背景データの範囲内（20.7%～46.0%）であった。したがって、本試験における雄の細気管支・肺胞腺腫/癌の発生率の増加が、被験物質に関連する影響である可能性は低いと判断された。

ラットがん原性試験では、ラサギリンを雄ラットに最大3 mg/kg/日（1 mg/日の臨床用量での曝露量の84倍）、雌ラットに最大17 mg/kg/日（臨床用量での曝露量の399倍）の用量で投与した。生存率には投薬群と対照群間で差はみられなかった。発がん性は認められなかった。投与による防御作用の可能性が認められた。すなわち、3.0 mg/kg/日群の雄の副腎髄質の褐色細胞腫、3.0 mg/kg/日群の雄の下垂体腺腫、5.0 mg/kg/日群の雌の乳腺の線維腺腫及び腺癌、並びに17.0 mg/kg/日群の雌の甲状腺濾胞細胞腺腫/癌の発生率が投与により減少した。

生殖発生毒性試験

ラサギリンが雄及び雌の受胎能、雌の生殖及び母体機能、胚・胎児発生、催奇形性、出生後発生に及ぼす影響を評価するために、生殖発生毒性試験を実施した。胚・胎児発生試験は、ラサギリン単剤投与試験に加えて、ラサギリンとレボドパ/カルビドパ（LD/CD）の併用投与で実施した。

トキコキネティクス測定は、ラサギリン及びラサギリン/レボドパ/カルビドパの併用投与については妊娠ラット及び妊娠ウサギで実施した。投薬起因が疑われた個体については、乳腺の詳細な病理組織検査及び血清プロラクチン濃度の測定について追加試験を実施した。

ラットでは、最大3 mg/kg/日の用量で雄の受胎能、交尾行動、妊娠率に影響はなかった。ラサギリンメシル酸塩は、1 mg/kg/日までの用量で妊娠及び出産に影響しなかった。実施したどの試験でも催奇形性作用は認められなかった。妊娠中に認められた主な作用は、母毒性用量（ラットでは8 mg/kg/日、ウサギでは45 mg/kg/日）で生じた着床後胚死亡率の増加及び胎児体重減少であった。

ラットでは、授乳中に出生児の体重減少を伴う新生児の死亡の増加が認められた（用量>1 mg/kg/日）。ラサギリンメシル酸塩の3 mg/kg/日群で反復投与した後、乳腺の増殖が認められない例がみられた。また、3 mg/kg/日群では、新生児の胃内に乳汁が認められなかった。これらの所見から、被験物質に関連した授乳の障害が示唆された。このことは、ラサギリン

のMAO阻害薬としての作用機序と一致しており、ラサギリンは試験した用量で両方のMAOアイソザイムを阻害する。そのため、ドパミン濃度が上昇する可能性がある。ドパミン濃度の上昇によりプロラクチン合成が阻害され、乳腺の発達不良又は不活性化に至る可能性がある。

胚・胎児発生は、ラット及びウサギにラサギリンメシル酸塩及びラサギリンメシル酸塩をレボドパ及びカルビドパ（LD/CD）と併用投与して評価した。ラットの母毒性は、ラサギリンの投与の有無にかかわらずすべてのLD/CD投与群に認められた。ラサギリン/LD/CDを、0.3/80/20 mg/kg/日を超える用量で投与した母動物から生まれた新生児に、それぞれの対照と比較して高い発生率で「波状肋骨」が認められた。ウサギでは、ラサギリン/LD/CDを0.6/80/20 mg/kg/日以上の用量で投与したとき着床後胚死亡率の増加が認められた。

その他の毒性試験試験

ラサギリンメシル酸塩及びラサギリン塩酸塩の数種の不純物/分解物について、ラットを用いた経口及び/又は静脈内投与、又は腹腔内投与による単回投与毒性試験を実施した。試験した全化合物の最小致死量は、経口及び静脈内の両投与経路でラサギリンの最小致死量より高かった。このことは、ラサギリンの不純物/分解物の毒性がラサギリンより低いことを示している。

ラサギリン及びラサギリン塩酸塩の潜在的不純物/分解物について、細菌を用いる突然変異試験も実施した。[redacted]（不純物A※）を除き、試験したすべての化合物は、代謝活性化されたラット肝S9分画の有無にかかわらず陰性の結果を示した。不純物A※は、S9存在下でサルモネラ菌において変異原性を示した。

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	動物種	投与経路	被験物質	添付資料番号
単回投与－急性期	マウス	経口	TVP-101[b]	4.2.3.1-1
毒性				
	ラット	経口及び静脈内	TVP-101、TVP-1012[c]	4.2.3.1-4、4.2.3.1-3、4.2.3.1-2、4.2.3.1-5
	イヌ	経口	TVP-101	4.2.3.1-6[d]
反復投与毒性				
4 週間	マウス	経口	TVP-1012	4.2.3.2-1
13 週間		経口	TVP-1012	4.2.3.2-2
2 週間	ラット	静脈内	TVP-1012	4.2.3.2-7[d]
4 週間		経口及び静脈内	TVP-101、TVP-1012	4.2.3.2-3、4.2.3.2-8、4.2.3.2-4
13 週間		経口	TVP-101	4.2.3.2-5、4.2.3.2-5.1、4.2.3.2-5.2
26 週間		経口	TVP-1012	4.2.3.2-6、4.2.3.2-6.1、4.2.3.2-6.2
1 週間	ウサギ	経口	TVP-1012	4.2.3.2-9[d,e]
2 週間	イヌ	静脈内	TVP-1012	4.2.3.2-14[d]
4 週間		経口及び静脈内	TVP-101、TVP-1012	4.2.3.2-10、4.2.3.2-11、4.2.3.2-15
13 週間		経口	TVP-101	4.2.3.2-12、4.2.3.2-12.1
52 週間		経口	TVP-1012	4.2.3.2-13、4.2.3.2-13.1、4.2.3.2-13.2

a - 特に明記しない限り、すべての報告書に GLP 適合陳述書を含める。

b - TVP-101 = ラサギリン塩酸塩

c - TVP-1012 = ラサギリンメシル酸塩

d - 非 GLP 試験

e - 要約しなかった予備的試験

（続く）

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム（続き）

試験の種類及び期間	動物種	投与経路	被験物質	添付資料番号
ラサギリンとレボドパ/カルビドパの反復投与毒性				
2 週間	ラット	経口	TVP-1012/LD/CD[b]	4.2.3.2-16
4 週間		経口	TVP-1012/LD/CD	4.2.3.2-17、4.2.3.2-17.1、4.2.3.2-17.2、4.2.3.2-17.3
13 週間		経口	TVP-1012/LD/CD	4.2.3.2-18
2 週間	ウサギ	経口	TVP-1012/LD/CD	4.2.3.2-19[c]
4 週間	イヌ	経口	TVP-1012/LD/CD	4.2.3.2-20
13 週間		経口	TVP-1012/LD/CD	4.2.3.2-21
遺伝毒性		細胞系		
In vitro エームス試験		Salmonella typhimurium	TVP-1012[d]、TVP-101[e]	4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.1-3
		Salmonella typhimurium 及び Escherichia coli	TVP-1011[f]	4.2.3.7.7-1[c]、4.2.3.7.7-2[c]
In vitro 哺乳類細胞系		培養ヒト末梢血リンパ球	TVP-1012、TVP-101	4.2.3.3.1-4、4.2.3.3.1-5 及び 4.2.3.3.1-6
		L5178Y $tk^{+/-}$マウスリンフォーマ細胞	TVP-1012、TVP-101	4.2.3.3.1-7、4.2.3.3.1-8

a - 特に明記しない限り、すべての報告書に GLP 適合陳述書を含める。
b - ラサギリンメシル酸塩/レボドパ/カルビドパ
c - 要約しなかった予備的試験
d - TVP-1012 = ラサギリンメシル酸塩
e - TVP-101 = ラサギリン塩酸塩
f - TVP-1011 = ラサギリン酒石酸塩

（続く）

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム（続き）

試験の種類及び期間	動物種	投与経路	被験物質	添付資料番号
遺伝毒性				
In vivo 試験系				
マウス小核	マウス	経口	TVP-1012[b]、TVP-1012/LD/CD[c]	4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-2、4.2.3.3.2-4
不定期 DNA 合成	ラット	経口	TVP-1012	4.2.3.3.2-3
がん原性				
ブリッジング試験（4 週間）	ラット	経口	TVP-1012	4.2.3.4.1-3
104 週間	マウス、ラット	経口	TVP-1012	4.2.3.4.1-1、4.2.3.4.1-2
生殖発生毒性				
受胎能及び初期胚発生	ラット	経口	TVP-1012	4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生	ラット	経口	TVP-1012、TVP-1012/LD/CD[c]	4.2.3.5.1-3[d]、4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-6、4.2.3.5.2-7
	ウサギ	経口	TVP-1012、TVP-1012/LD/CD	4.2.3.5.2-2、4.2.6.5.2-3、4.2.3.5.2-4、4.2.3.5.2-5、4.2.3.5.2-8、4.2.3.5.2-9
出生前及び出生後の発生	ラット	経口	TVP-1012	4.2.3.5.3-1

a - 特に明記しない限り、すべての報告書に GLP 適合陳述書を含める。
b - TVP-1012 = ラサギリンメシル酸塩
c - ラサギリンメシル酸塩/レボドパ/カルビドパ
d - 受胎能及び初期胚発生に関するデータも含む。

（続く）

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム（続き）

試験の種類及び期間	動物種	投与経路	被験物質[a]	添付資料番号
その他の毒性試験 単回投与急性毒性	ラット	経口、腹腔内、静脈内	1-インダノン、TVP-136、 TVP-102、TVP-137、TVP-1022、 TV-3168	4.2.3.7.5-1、4.2.3.7.5-2、4.2.3.7.5-3、4.2.3.7.5-4、 4.2.3.7.6-1、4.2.3.7.6-2、4.2.3.7.6-3、4.2.3.7.6-4、 4.2.3.7.6-5、4.2.3.7.6-6、4.2.3.7.6-7
遺伝毒性 *In vitro* エームス試験		細胞系 Salmonella typhimurium 及び Escherichia coli	TVP-136、TVP-137、TV-3168、 TVP-182、TVP-183、TVP-184	4.2.3.7.6-8[c]、4.2.3.7.6-9、4.2.3.7.6-10、4.2.3.7.6-11、 4.2.3.7.6-12、4.2.3.7.6-13
In vitro 哺乳類細胞系		培養ヒト末梢血リンパ球または L5178Y $tk^{+/-}$ マウスリンフォーマ細胞	TVP-140、パルギリン	4.2.3.7.7-3[d]、4.2.3.7.7-4[d]、4.2.3.7.7-5[d]、4.2.3.7.7-6[c,d]
光毒性 UV～可視光領域の吸収 スペクトル			TVP-1012	4.2.3.7.7-7[c]

a - 原薬及び製剤の不純物及び分解産物（化学名については略号一覧表を参照）

b - 特に明記しない限り、すべての報告書に GLP 適合陳述書を含める。

c - GLP 非適用

d - 試験を表形式及び概要文にまとめなかった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 マウス：単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-1（参考）

雄にはラサギリン塩酸塩を 66、132、264、529 mg/kg の用量で投与し、雌にはラサギリン塩酸塩を 129、207、331、529、846、1354 mg/kg の用量で投与した。雄では 264 mg/kg 以上で、雌では 207 mg/kg 以上で死亡がみられた。

投薬起因の所見として、自発運動減少、歩行失調、円背位及び立毛がみられた。すべての所見は、投与後 4 日以内に消失した。

急性経口投与における半数致死量（LD_{50}）は、雄では 401 mg/kg、雌では 300 mg/kg であった。

表 2.6.6.2-1　マウス：単回経口投与毒性試験

試験パラメータ	マウス単回経口投与毒性試験									
添付資料番号	4.2.3.1-1									
GLP	適用									
試験期間	投与後 14 日間									
投与経路	強制経口									
系統	CD-1									
被験物質	ラサギリン塩酸塩									
投与頻度	単回投与									
投与量 (mg/kg)	66	132	264	529	129	207	331	529	846	1354
動物数	雄 5 例	雄 5 例	雄 5 例	雄 5 例	雌 5 例	雌 5 例	雌 5 例	雌 5 例	雌 5 例	雌 5 例
死亡	0	0	2	5	0	1	5	5	5	5
最大非致死量	雄：132 mg/kg 雌：129 mg/kg									
LD_{50}	雄：401 mg/kg 雌：300 mg/kg									
一般状態	自発運動減少、歩行失調、円背位及び立毛。すべての所見は投与後 4 日以内に消失した。									

2.6.6.2.2 ラット：単回投与毒性試験

ラットを用いて経口投与における単回投与毒性試験を 3 試験実施した。このうち 1 試験は、ラサギリン塩酸塩（TVP-101）の毒性を TVP-101 に代わるラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）の毒性と比較した試験であった。また、TVP-101 静脈内投与による毒性試験を 1 試験実施した。

2.6.6.2.2.1 ラット：単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-2（評価）

この試験の目的は、安定性に優れることから塩酸塩に代わって使用されるメシル酸塩の急性毒性を塩酸塩の急性毒性と比較することであった。死亡率及び一般状態は同等であった（雄雌合わせた LD_{50} は、メシル酸塩で 257 mg/kg、塩酸塩で 226 mg/kg であった）。

表 2.6.6.2-2　ラット：単回経口投与毒性試験

試験パラメータ	ラット単回経口投与毒性試験					
添付資料番号	4.2.3.1-2					
GLP	適用					
試験期間	15 日間の観察期間					
系統	Sprague-Dawley					
被験物質	ラサギリン塩酸塩/ラサギリンメシル酸塩（比較試験）					
投与経路	強制経口					
投与頻度	単回投与					
投与量 (mg/kg)	ラサギリン塩酸塩			ラサギリンメシル酸塩		
	132	207	331	160	256	410
動物数	雄 5 例+ 雌 5 例	雄 5 例+ 雌 5 例	雄 5 例+ 雌 5 例	雄 5 例+ 雌 5 例	雄 5 例+ 雌 5 例	雄 5 例+ 雌 5 例
死亡	雄 1 例/ 雌 0 例	雄 3 例/ 雌 0 例	雄 4 例/ 雌 5 例	雄 0 例/ 雌 0 例	雄 3 例/ 雌 2 例	雄 5 例/ 雌 5 例
最大非致死量	ラサギリン塩酸塩－雄：132 mg/kg 未満、雌：207 mg/kg ラサギリンメシル酸塩－雄：160 mg/kg、雌：160 mg/kg					
LD_{50}	ラサギリン塩酸塩－雄：200 mg/kg、雌：265 mg/kg ラサギリンメシル酸塩－雄：245 mg/kg、雌：268 mg/kg					
一般状態	高頻度にみられた所見：立毛、姿勢異常（円背位）、歩行異常（よたつき歩行）、嗜眠、呼吸数減少、眼瞼下垂、四肢蒼白、胴体の振戦、断続的な筋硬直、強直性痙攣、間代性痙攣、瞳孔反応異常 発現頻度の低い所見：流涎、散瞳、異常発声、排尿増加、流涙、あえぎ呼吸、身づくろい低下、赤目及び被毛湿潤 すべての所見は 5 又は 6 日目までに消失した					

2.6.6.2.2.2 ラット：単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-3（参考）

雌ラットにラサギリン塩酸塩を 29、116 及び 463 mg/kg のの 3 用量で投与した。また、雄ラットにはラサギリン塩酸塩を 29 及び 463 mg/kg の 2 用量で投与した。高用量は雄雌ともに致死量であった。一般状態（116 mg/kg を投与した雌）では、自発運動減少、強直性痙攣、口周囲の被毛汚染がみられた。すべての所見は、投与後 4～5 日目に消失した。投与後 2 日目に体重減少がみられた。病理組織検査では、肝細胞空胞化、胃粘膜の限局性炎症性潰瘍形成、髄膜/肺うっ血、肺における肺胞マクロファージの集簇が散見された。雌の LD_{50} は 231 mg/kg であった（雄では算出せず）。

表 2.6.6.2-3　ラット：単回経口投与毒性試験

試験パラメータ	ラット単回経口投与毒性試験		
添付資料番号	4.2.3.1-3		
GLP	適用		
試験期間	投与後 14 日間		
系統	Sprague-Dawley		
被験物質	ラサギリン塩酸塩		
投与経路	強制経口		
投与頻度	単回投与		
投与量 (mg/kg)	29	116	463
動物数	雄 2 例+雌 3 例	雌 3 例	雄 2 例+雌 3 例
死亡	雄 0 例/雌 0 例	雌 0 例	雄 2 例/雌 3 例
最大非致死量	雄：29 mg/kg、雌：116 mg/kg		
LD_{50}	雌：231 mg/kg（雄では計算しなかった）		
一般状態	116 mg/kg (雌)：自発運動減少、強直性痙攣、口周囲の被毛汚染がみられた。全ての所見は、投与 4～5 日後に消失した。投与後 2 日目に体重減少がみられた。		

2.6.6.2.2.3 ラット：単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-4（参考）

雌雄各 5 例からなる 4 群にラサギリン塩酸塩を 97～397 mg/kg の用量で投与した。雄では 155 mg/kg 以上、雌では 248 mg/kg 以上で死亡がみられた。投薬起因の所見は、円背位、歩行失調、振戦、尿失禁であった。これらの所見は、投与後 6 日目には消失した。LD_{50} は、雄では 233 mg/kg、雌では 236 mg/kg であった。

表 2.6.6.2-4　ラット：単回投与毒性試験

試験パラメータ	ラット単回経口投与毒性試験			
添付資料番号	4.2.3.1-4			
GLP	適用			
試験期間	投与後 14 日間			
系統	Sprague-Dawley			
被験物質	ラサギリン塩酸塩			
投与経路	強制経口			
投与頻度	単回投与			
投与量 (mg/kg)	97	155	248	397
動物数	雄 5 例+雌 5 例	雄 5 例+雌 5 例	雄 5 例+雌 5 例	雄 5 例+雌 5 例
死亡	雄 0 例+雌 0 例	雄 1 例+雌 0 例	雄 3 例+雌 3 例	雄 4 例+雌 5 例
最大非致死量	雄：97 mg/kg、雌：155 mg/kg			
LD_{50}	雄：233 mg/kg、雌：236 mg/kg			
一般状態	投与 6 日後に消失した円背位、歩行失調、振戦、尿失禁			

2.6.6.2.2.4 ラット：単回静脈内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-5（参考）

ラサギリン塩酸塩を 42、53、69、74、83 mg/kg の用量でラットに静脈内（ボーラス）投与した。投薬起因の所見は、あえぎ呼吸、眼瞼下垂、流涎、尿失禁、間代性痙攣、歩行失調、振戦及び腹臥位であった。すべての所見は、投与後 3 日目には消失した。投与翌日に一過性の体重減少が認められた。LD_{50} は、雄では 75 mg/kg、雌では 69 mg/kg であった。

表 2.6.6.2-5　ラット：単回静脈内投与毒性試験

試験パラメータ	ラット単回静脈内投与毒性試験				
添付資料番号	4.2.3.1-5				
GLP	適用				
試験期間	投与後 14 日間				
系統	Sprague-Dawley				
被験物質	ラサギリン塩酸塩				
投与経路	静脈内				
投与頻度	単回投与				
投与量 (mg/kg)	42	53	69	74	83
動物数	雄 5 例+雌 5 例	雌 5 例	雄 5 例+雌 5 例	雄 5 例	雄 5 例+雌 5 例
死亡	雄 0 例/雌 0 例	雌 0 例	雄 0 例/雌 2 例	雄 2 例	雄 5 例/雌 5 例
最大非致死量	雄：69 mg/kg、雌：53 mg/kg				
LD_{50}	雄：75 mg/kg 雌：69 mg/kg				
一般状態	あえぎ呼吸、眼瞼下垂、流涎、尿失禁、間代性痙攣、歩行失調、振戦、腹臥位。 全ての所見は、投与後 3 日目には消失した。 投与翌日に一過性の体重減少				

2.6.6.2.3 イヌ：単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-6（参考）

ラサギリン塩酸塩を 0.7～84 mg/kg の用量でイヌ雄雌各 1 例に投与した。雄雌共に 84 mg/kg で死亡がみられた。投薬起因の一般状態所見は、14 mg/kg 以上でみられた流涎、42 mg/kg 以上でみられた下痢、84 mg/kg でみられた嘔吐及び摂餌量の減少であった。

表 2.6.6.2-6　イヌ：単回経口投与毒性試験

試験パラメータ	イヌ単回経口投与毒性試験					
添付資料番号	4.2.3.1-6					
GLP	非適用					
試験期間	1～3 日間					
品種	ビーグル犬					
被験物質	ラサギリン塩酸塩					
投与経路	経口（ゼラチンカプセル）					
投与頻度	3 日連続投与した 14 mg/kg を除き、単回投与					
動物/性/用量レベル	雄 1 例+雌 1 例/用量レベル					
投与量 (mg/kg)	0.7	2.8	14*	21	42	84
動物数	雄 1 例+ 雌 1 例	雄 1 例+ 雌 1 例	雄 1 例+ 雌 1 例	雄 1 例+ 雌 1 例	雄 1 例+ 雌 1 例	雄 1 例+ 雌 1 例
死亡	0	0	0	0	0	雄 1 例/ 雌 1 例
最小致死量	84 mg/kg、雄+雌					
最大非致死量	42 mg/kg、雄+雌					
一般状態	14 mg/kg 以上：流涎 42 mg/kg 以上：下痢 84 mg/kg：嘔吐及び摂餌量減少					

* 14 mg/kg は 3 日連続投与した。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（補助的なトキコキネティクス測定評価を含む）

ラサギリンをマウス、ラット、イヌに反復経口投与、並びにラット及びイヌに反復静脈内投与し、その安全性を評価した。ラサギリンは、塩酸塩（TVP-101）又はメシル酸塩（TVP-1012）として投与した。ラサギリンメシル酸塩の経口投与後の毒性プロファイルは、レボドパ/カル

ビドパとの併用時についても検討した。ラサギリンは、パーキンソン病患者にレボドパ非併用療法として、又はレボドパ併用療法として投与されることから、ラサギリンとレボドパ間の相互作用を検討した。カルビドパは、末梢脱炭酸酵素阻害薬として検討した。

2.6.6.3.1 マウス

2.6.6.3.1.1 マウス：4 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-1（参考）

ラサギリンメシル酸塩の 0、17.5、30、45 及び 70 mg/kg を、雄雌各 6 例ずつのマウスからなる 5 群に 1 日 1 回 4 週間強制経口投与した。

投薬に起因する一般状態の変化は認められなかったが、投薬終了時点の体重増加量に用量依存的な抑制がみられ、特に 45 及び 70 mg/kg/日を投与した雌で著明であった。30 mg/kg/日以上を投与した雄では、軽微な小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝重量の用量依存的な増加が認められた。本試験では NOAEL は特定しなかった。

表 2.6.6.3-1　マウス：4 週間経口投与毒性試験

パラメータ	マウス 4 週間経口投与毒性試験
添付資料番号	4.2.3.2-1
GLP	適用
試験期間	4 週間
投与経路	強制経口
系統	CD-1
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
投与量 (mg/kg/日)	0、17.5、30、45 及び 70
投与頻度	1 日 1 回 4 週間
動物/性/群	雄 6 例+雌 6 例
死亡例	0：雌 1 例、17.5：雄 1 例及び雌 1 例、30：雌 1 例、45：雄 1 例、投与と関連なし
一般状態	投薬に起因する変化なし
体重	17.5 kg/mg/日以上で投薬終了時点の体重増加量が減少、45 及び 70 mg/kg/日を投与した雌で著明
摂餌量	投薬に起因する変化なし
器官重量	30 mg/kg/日以上の雄で肝臓の比体重値増加
剖検	投薬に起因する変化なし
病理組織学的検査	30 mg/kg/日以上の雄で用量依存的に小葉中心性肝細胞肥大
NOAEL	特定せず

2.6.6.3.1.2 マウス：13 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-2（評価）

ラサギリンメシル酸塩溶液を、5、15、45、60 及び 100 mg/kg/日の用量で、マウスに 13 週間強制経口投与した。投与に関連した死亡又は一般状態所見はみられなかった。対照群の雄 2 例及び高用量群の雌 1 例が死亡発見された。45 mg/kg/日以上の群では、平均体重増加量が対照群を下回った。45 mg/kg/日以上の群では肝臓/体重比が増加し、15 mg/kg/日以上を投与した雄及び 60 mg/kg/日以上を投与した雌では小葉中心性からび漫性の肝細胞肥大が認められた。雌では胸腺のリンパ球壊死の発生率及び程度が増加した。変化の程度は、対照群で軽微から軽度であったのに対し、投与群の雌では軽微から中等度であった。この変化は体重増加量の減少と関連する二次的な変化であり、ラサギリンの直接的な影響ではないと考えられた。

ラサギリン及びその代謝物である1-アミノインダンのトキコキネティクス測定パラメータを、薬物動態の項に示す（2.6.4.3.4.1.1 表 8）。臨床用量である 1 mg/kg を投与した被験者に対する、この試験で得られたマウスでの曝露の比率（C_{max} 及び AUC）を以下に示す。

表 2.6.6.3-2　マウス：13 週間経口投与毒性試験

パラメータ	マウス 13 週間経口投与毒性試験								
添付資料番号	4.2.3.2-2								
GLP	適用								
試験期間	13 週間								
投与経路	強制経口								
系統	CD-1								
被験物質	ラサギリンメシル酸塩								
投与量 (mg/kg/日)	0、5、15、45、60 及び 100 mg/kg/日								
投与頻度	1 日 1 回								
動物/性/群	雄 10 例+雌 10 例								
死亡例	投薬に起因する変化なし 0：雄 2 例、100：雌 1 例								
一般状態	投薬に起因する変化なし								
体重	45 mg/kg/日以上：平均体重増加量の減少。								
摂餌量	45 mg/kg/日以上：雄で 1 週目に一時的に減少								
血液学的検査	投薬に起因する変化なし								
尿検査	投薬に起因する変化なし								
眼科学的検査	投薬に起因する変化なし								
器官重量	雄の 45 mg/kg/日以上、雌の 60 mg/kg/日以上で肝重量/体重比が増加								
剖検	明瞭な肉眼的変化なし（肝臓に退色又は暗調部位あり）								
病理組織学的検査	雄の 15 mg/kg/日以上、雌の 60 mg/kg/日以上で投薬起因の適応反応である小葉中心性からび漫性の肝細胞肥大								
NOAEL	特定せず								
トキコキネティクス測定（ラサギリン及び 1-アミノインダンのマウス/ヒト曝露比）									
サンプル採取時点	1、30、90 日目の投与前及び投与 15、30 分、1、1.5、2、3、4、6、12、24 時間後								
試験日	1 日			30 日			90 日		
ラサギリン (mg/kg/日)[#]	5	45	60	5	45	60	5	45	60
雄、C_{max} PAI *	52	153	609	268	631	1093	92	523	487
雄、AUC_{24} PAI	16	409	510	63	677	996	31	662	839
雄、C_{max} AI	143	1005	814	404	970	1108	226	854	1018
雄、AUC_{24} AI	95	1329	1474	215	1671	2180	153	1597	2332
雌、C_{max} PAI	46	801	560	43	315	309	102	355	311
雌、AUC_{24} PAI	17	371	481	15	353	580	31	390	580
雌、C_{max} AI	102	450	529	120	337	437	131	361	522
雌、AUC_{24} AI	68	720	1032	66	654	975	62	591	896

PAI：ラサギリン、AI：1-アミノインダン

[#]：ラサギリンとしての投与量

*：C_{max} はマウス C_{max}/ヒト C_{max} の比、AUC_{24} はマウス AUC_{24}/ヒト AUC_t の比。第 2 相試験（TVP1012/231 試験）での臨床用量 1 mg/kg におけるヒト曝露データに基づく。

2.6.6.3.2 ラット

2.6.6.3.2.1 ラット：4 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-3（参考）

ラサギリン塩酸塩溶液をラットに 0.14、0.7、2.8 及び 14.0 mg/kg/日の用量で 4 週間強制経口投与した。

すべての用量でラサギリンの忍容性は良好であった。病理組織学的検査では変化はみられなかった。14 mg/kg/日では、対照と比較して体重増加の抑制及び尿量の減少を伴う摂餌量及び摂水量の減少並びに流涎が認められた。器官重量及び一部の生化学検査項目に軽微な変化も認められた。NOAEL は 2.8 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6.3-3　ラット：4 週間経口投与毒性試験

試験名	ラット 4 週間経口投与毒性試験
添付資料番号	4.2.3.2-3
GLP	適用
投与期間	4 週間
投与経路	強制経口
系統	Sprague-Dawley
被験物質	ラサギリン塩酸塩
投与量 (mg/kg/日)	0、0.14、0.7、2.8 及び 14.0
投与頻度	1 日 1 回
動物数/性/群	雄 12 例+雌 12 例
死亡例	投与と関連した死亡はなかった
一般状態	14 mg/kg/日：流涎
体重	14 mg/kg/日：体重増加の抑制
摂餌量/摂水量	14 mg/kg/日：摂餌量/摂水量の減少
飼料要求率	14 mg/kg/日：1 週目に低下
血液学的検査	投与と関連した変化はなかった
血液生化学的検査	0.7 mg/kg/日：血中グルコースの低値（雌） 14 mg/kg/日：血中グルコースの低値（雄、雌）及びクロライドの低値（雌）
尿検査	2.8 mg/kg/日以上：pH 及び比重の高値（雌） 14 mg/kg/日：pH の高値及び尿量の低値（雄、雌）
眼科学的検査	投与と関連した変化はなかった
器官重量	14 mg/kg/日：体重の低値による二次的な器官重量の低値
病理組織学的検査	14 mg/kg/日：び漫性肝細胞蒼白化の減弱（肝細胞内グリコーゲンの減少）（雄）
NOAEL	2.8 mg/kg/日

2.6.6.3.2.2 ラット：13 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-5（評価）

ラサギリン塩酸塩溶液をラットに 0.7、3.1 及び 14 mg/kg/日の用量で 13 週間強制経口投与した。3.1 mg/kg/日以上の用量で過敏及び攻撃的又は抑制された行動並びに体重増加抑制、摂水量及び摂餌量の減少が認められた。これらの変化はラサギリンの薬理作用によるものと考えられた。対照群を含む全群である程度の流涎が認められたが、この所見は用量依存的に発現頻度及び例数が増加した。14 mg/kg/日を投与した雄 20 例中 5 例、雌 20 例中 8 例にごくわずかな小葉中心性肝細胞肥大が認められた。NOAEL は 3.1 mg/kg/日であった。

13 週間の経口投与毒性試験では、1 及び 90 日目にラットから血液サンプルを採取し、被験物質及びその代謝物である 1-アミノインダンの全身曝露を評価した（本文書の薬物動態の項に示す。2.6.4.3.4.1(2) 表 2.6.4.3-8）。臨床用量である 1 mg/kg を投与した被験者に対する、この試験のラットの全身曝露比の率（C_{max}）及び程度（AUC）を以下に示す。

表 2.6.6.3-4　ラット：13 週間経口投与毒性試験

試験名	ラット 13 週間経口投与毒性試験					
添付報告書番号	4.2.3.2-5、4.2.3.2-5.1、4.2.3.2-5.2					
GLP	適用					
投与期間	13 週間					
投与経路	強制経口					
系統	Sprague-Dawley					
被験物質	ラサギリン塩酸塩					
投与量 (mg/kg/日)	0、0.7、3.1 及び 14					
投与頻度	1 日 1 回					
動物数/性/群	雄 20 例+雌 20 例					
一般状態	3.1 mg/kg/日以上：過敏、攻撃的/抑制的行動及び流涎					
体重	3.1 mg/kg/日以上：体重増加抑制					
摂餌量/摂水量	3.1 mg/kg/日以上：摂餌量及び摂水量の減少					
飼料利用効率	対照群と同等					
死亡例	投与と関連した死亡はなかった					
血液学的検査	投与と関連した変化はなかった					
血液生化学的検査	投与と関連した変化はなかった					
尿検査	投与と関連した変化はなかった					
眼科学的検査	投与と関連した変化はなかった					
器官重量	3.1 mg/kg/日以上：低体重による脾臓（3.1 mg/kg/日群は雄）及び副腎（雌）重量の低値 [a]					
剖検	投与と関連した変化はなかった。					
病理組織学的検査	14 mg/kg/日：雄 20 例中 5 例及び雌 20 例中 8 例に、ごくわずかな小葉中心性肝細胞肥大が認められた					
NOAEL	3.1 mg/kg/日					
トキコキネティクス測定（ラサギリン及び 1-アミノインダンのラット/ヒト曝露比）						
サンプル採取時点	1 及び 90 日目の投与 0、0.25、0.5、1、2、4 及び 6 時間後					
試験日	1 日目			90 日目		
ラサギリン (mg/kg/日)[#]	0.7	3.1	14	0.7	3.1	14
雄の C_{max} PAI[*]	6	49	226	11	117	261
雄の AUC_6 PAI	5	44	141	8	64	255
雄の C_{max} AI	11	45	226	8	55	218
雄の AUC_6 AI	16	52	104	7	37	196
雌の C_{max} PAI	19	101	301	13	118	254
雌の AUC_6 PAI	7	58	193	7	66	428
雌の C_{max} AI	17	83	112	10	108	199
雌の AUC_6 AI	11	53	130	8	77	276

PAI：ラサギリン、AI：1-アミノインダン

[#] 表示した日にラットに投与したラサギリンの用量

[*] C_{max} = ラット C_{max}/ヒト C_{max} の比、AUC_6 = ラット AUC_6/ヒト AUC_t の比。臨床用量の 1 mg/kg におけるヒト曝露データは、第 2 相臨床試験（TVP1012/231）から得た。

a 器官重量と体重間に有意（$p<0.10$）な相関がある場合には、剖検時体重を共変量とした共分散分析を実施し、その平均値を比較。

2.6.6.3.2.3 ラット：26 週間経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-6（評価）

ラサギリンメシル酸塩溶液をラットに 0.85、5.1 及び 17 mg/kg/日の用量で 26 週間強制経口投与した。別途、対照及び高用量群の動物からなる回復群を投薬期間終了後 13 週間飼育した。投与した動物では、攻撃的/抑制的行動、流涎、口周囲の褐色の汚れが用量依存的に観察された。0.85 mg/kg/日以上の群の雄及び 5.1 mg/kg/日以上の群の雌で摂餌量、摂水量、体重増加抑制が用量依存的に認められた。17 mg/kg/日群では、小葉中心性肝細胞肥大の発生率の上昇を

伴う肝重量の増加、甲状腺濾胞上皮の肥大（雌）及び膀胱上皮肥厚（雌）の発生率の上昇が認められたが、回復期間終了時にはこれらの所見は認められなかった。回復期間中、高用量投与動物では対照動物と比較して摂餌量が増加し、体重の回復がみられた。試験終了時に、その他の明らかな変化は認められなかった。この試験の NOAEL は 5.1 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6.3-5　ラット：26 週間経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験

試験名	ラット 26 週間経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験
添付資料番号	4.2.3.2-6、4.2.3.2-6.1、4.2.3.2-6.2、4.2.3.2-4
GLP	適用
投与期間	26 週間及び 13 週間の回復期間
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
投与経路	強制経口
系統	Sprague-Dawley
投与量 (mg/kg/日)	0、0.85、5.1 及び 17
投与頻度	1 日 1 回
動物数/性/群	雄 20 例+雌 20 例（対照群及び 17 mg/kg/日群は回復性評価用に別途雄 5 例+雌 5 例）
一般状態	0.85 mg/kg/日以上：流涎（雌） 5.1 mg/kg/日以上：流涎（雄）、口周囲の褐色の汚れ 17 mg/kg/日：攻撃的/抑制的行動
死亡例	17 mg/kg/日 [a]：雄 1 例、雌 1 例
体重	0.85 mg/kg/日以上：増加量の減少（雄） 5.1 mg/kg/日以上：増加量の減少（雌） 17 mg/kg/日：回復期間中に増加量の増加
摂餌量	0.85 mg/kg/日以上：減少（雄） 5.1 mg/kg/日以上：減少（雌） 17 mg/kg/日：回復期間中に摂餌量の増加
飼料利用効率	投薬と関連した変化はなかった
摂水量	5.1 mg/kg/日以上：摂水量の減少 17 mg/kg/日：回復期間中に摂水量の増加
眼科学的検査	投与と関連した所見はなかった
血液学的検査	投与と関連した変化はなかった
血液生化学的検査	血中グルコース、トリグリセリド（雄）及び総蛋白（雄）の低下
尿検査	pH 及び Na^+（雌）の用量依存的上昇
器官重量 [b]	5.1 mg/kg/以上：前立腺重量の減少（雄） 17 mg/kg/日：肝臓、肺（雄）及び精嚢重量の増加
剖検	投与と関連した変化はなかった
病理組織学的検査	17 mg/kg/日：投与終了時に小葉中心部肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮の肥大（雌）及び膀胱上皮肥厚（雌）の発生率の上昇が認められたが、回復期間後には認められなかった
NOAEL	5.1 mg/kg/日

a 雄 1 例は、同じケージ内の動物との格闘により外傷を受けたために、投与 2 週目に安楽死処置を行った。また、雌 1 例は自然発生性の悪性リンパ腫のために投与 13 週目に死亡した。
b 精嚢を除く全臓器について、器官重量と体重間に有意（P<=0.10）な相関がある場合には、剖検時体重を共変量とした共分散分析を実施し、その平均値を比較。

2.6.6.3.2.4 ラット：2 週間静脈内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-7（参考）

ラサギリンメシル酸塩による全身毒性を調べるために、ラサギリンメシル酸塩を 0.2～3.0 mg/kg/日の用量で 2 週間静脈内投与する予備的な用量設定毒性試験を実施した。ラサギリンに対する忍容性は良好であり、投与期間における死亡は発生しなかった。用量依存的に摂

餌量の減少及び体重増加抑制がみられた。3.0 mg/kg/日の用量は、4 週間の毒性試験の高用量として適切であると考えられた。薬物動態の項にトキコキネティクス測定パラメータを示す（2.6.4.3.4.2.1 表 15）。

表 2.6.6.3-6　ラット：2 週間静脈内投与毒性試験

試験名	ラット 2 週間静脈内投与毒性試験
添付資料番号	4.2.3.2-7
GLP	非適用
投与期間	2 週間
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
投与経路	10 分間の静脈内インフュージョン投与
系統	Sprague-Dawley
投与量 (mg/kg/日)	0、0.2、1.0 及び 3.0
投与頻度	1 日 1 回
動物数/性/群	雄 5 例+雌 5 例
死亡例	なし
一般状態	投与と関連した所見はみられなかった
体重	1.0 mg/kg/日以上（雌）及び 3.0 mg/kg/日（雄）：体重増加増加抑制
摂餌量	3.0 mg/kg/日（雄）：摂餌量の減少
飼料利用効率	1.0 mg/kg/日以上：低下
血液学的検査	投与と関連した変化はなかった
血液生化学的検査	投与と関連した変化はなかった
器官重量	3.0 mg/kg/日（雌）：心重量[a]の低値
剖検	投与と関連した変化はなかった
病理組織学的検査	特記すべき所見なし
NOAEL	算出せず

a 器官重量と体重間に有意($p<0.10$)な相関がある場合には、剖検時体重を共変量とした共分散分析を実施し、その平均値を比較。

2.6.6.3.2.5 ラット：4 週間静脈内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-8（評価）

ラサギリンメシル酸塩を、ラットに 0.2、1.0 及び 3.0 mg/kg の 1 日投与量で約 10 分間の静脈内インフュージョン投与により 4 週間投与した。ラサギリンは、最大 3.0 mg/kg の 1 日投与量までおおむね良好な忍容性を示した。雌では 1.0 mg/kg/日で、雄では 3.0 mg/kg/日で摂餌量の減少及び同時期の体重増加抑制がみられた。1.0 mg/kg/日以上の用量で飼料利用効率の低下が認められた。トキコキネティクス測定パラメータは 2.6.4.3.4.2.1 項を参照。NOEL は、雄では 1.0 mg/kg/日、雌では 0.2 mg/kg/日であった。

表 2.6.6.3-7　ラット：4 週間静脈内投与（インフュージョン）毒性試験

試験名	ラット 4 週間静脈内投与（インフュージョン）毒性試験
添付資料番号	4.2.3.2-8
GLP	適用
投与期間	4 週間
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
系統	Sprague-Dawley
投与経路	10 分間の静脈内インフュージョン投与
投与量 (mg/kg/日)	0、0.2、1.0 及び 3.0
投与頻度	1 日 1 回
動物数/性/群	雄 10 例+雌 10 例
死亡例	投与と関連した死亡はなかった
一般状態	投与と関連した所見はなかった
体重	1.0 mg/kg/日以上（雌）及び 3.0 mg/kg/日（雄）：体重増加抑制
摂餌量	1.0 mg/kg/日以上（雌）及び 3.0 mg/kg/日（雄）：わずかに減少
飼料利用効率	1.0 mg/kg/日以上：低下
血液学的検査	投与と関連した変化はなかった。
血液生化学的検査	3.0 mg/kg/日：血中コレステロールの高値
尿検査	投与と関連した変化はなかった
眼科学的検査	投与と関連した変化はなかった
器官重量	投与と関連した変化はなかった
剖検	投与と関連した変化はなかった
病理組織学的検査	投与と関連した変化はなかった
NOEL	雄：1.0 mg/kg/日 雌：0.2 mg/kg/日

2.6.6.3.3 イヌ

2.6.6.3.3.1 イヌ：4 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-10（参考）

ラサギリン塩酸塩をビーグル犬に 0.28、1.4、7.0 及び 14.0 mg/kg/日の用量で 4 週間経口投与（ゼラチンカプセル）した。

死亡は認められなかった。一般状態、体重、臨床検査、眼科学的検査、心電図検査、血圧、器官重量、剖検及び病理組織学的検査に投与と関連した変化は認められなかった。NOAEL は 14.0 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6.3-8　イヌ：4 週間経口投与毒性試験

試験名	イヌ 4 週間経口投与毒性試験
添付資料番号	4.2.3.2-10
GLP	適用
投与期間	4～5 週間
化合物	ラサギリン塩酸塩
投与経路	経口（ゼラチンカプセル）
動物種	ビーグル犬
投与量 (mg/kg/日)	0、0.28、1.4、7.0 及び 14.0
投与頻度	1 日 1 回
動物数/性/群	雄 3 例+雌 3 例
死亡例	なし
一般状態	投与と関連した変化はなかった
体重/摂餌量	投与と関連した変化はなかった
血液学的検査	投与と関連した変化はなかった
血液生化学的検査	投与と関連した変化はなかった
尿検査	投与と関連した変化はなかった
眼科学的検査	投与と関連した変化はなかった
神経学的検査	投与と関連した変化はなかった
心電図検査	投与と関連した変化はなかった
血圧	投与と関連した変化はなかった
器官重量	投与と関連した変化はなかった。14 mg/kg/日（雌）に心臓の比体重値の低値が認められた
剖検	投与と関連した変化はなかった
病理組織学的検査	投与と関連した変化はなかった
NOAEL	14.0 mg/kg/日

2.6.6.3.3.2 イヌ：28 日間経口投与トキコキネティクス測定試験

：添付資料番号 4.2.3.2-11（評価）

ラサギリンメシル酸塩をゼラチンカプセルに封入し、0.85、5.1 及び 21.0 mg/kg/日をイヌに 4 週間経口投与した。5.1 mg/kg/日及び 21 mg/kg/日の各 1 例で流涎がみられたのみで、投与の忍容性は良好であった。21.0 mg/kg/日では、わずかに体重増加抑制がみられた。ラサギリン及びその代謝物の 1-アミノインダンの全身曝露量を評価するために、1 及び 28 日目に採血を行った。トキコキネティクス測定パラメータを 2.6.4.3.4.1(3)項に示す。本試験のイヌと臨床用量 1 mg/日を投与した被験者における、ラサギリン及びその代謝物の 1-アミノインダンの最高血漿中濃度（C_{max}）及び曝露量（AUC）の比を以下の表に示す。

表 2.6.6.3-9　イヌ：28 日間経口投与トキコキネティクス測定試験

試験名	イヌ 28 日間経口投与トキコキネティクス測定試験					
添付資料番号	4.2.3.2-11					
GLP	適用					
被験物質	ラサギリンメシル酸塩					
投与経路	経口（ゼラチンカプセル）					
動物種/品種	ビーグル犬					
投与期間	28 日間					
投与量 (mg/kg/日)	0.85、5.1 及び 21.0					
投与頻度	1 日 1 回					
動物数/性/群	雄 3 例+雌 3 例					
死亡例	なし					
一般状態	5.1 及び 21 mg/kg/日：各 1 例で流涎がみられた					
体重	21 mg/kg/日：わずかに体重増加抑制					
摂餌量	影響なし					
サンプル採取時点	1 及び 28 日目の 0、0.25、0.5、0.75、1、2、4、6 及び 24 時間後					
トキコキネティクス測定（ラサギリン及び 1-アミノインダンのイヌ/ヒト曝露比）						
試験日	1 日目			28 日目		
ラサギリン (mg/kg/日)[#]	0.85	5.1	21.0	0.85	5.1	21.0
雄の C_{max} PAI[*]	4	35	850	7	75	275
雄の AUC_{24} PAI	5	27	324	10	59	292
雄の C_{max} AI	13	187	647	10	164	690
雄の AUC_{24} AI	14	175	707	20	212	1100
雌の C_{max} PAI	17	21	377	6	40	882
雌の AUC_{24} PAI	12	25	304	5	43	537
雌の C_{max} AI	7	117	356	8	62	549
雌の AUC_{24} AI	7	110	601	9	111	1040

PAI：ラサギリン、AI：1-アミノインダン

[#] 表示した用量をイヌに投与した。

[*] C_{max} - イヌ C_{max}/ヒト C_{max} の比、AUC_{24} = イヌ AUC_{24}/ヒト AUC_t の比。臨床用量の 1 mg/kg におけるヒト曝露データは、第 2 相臨床試験（TVP1012/231）から得た。

2.6.6.3.3.3 イヌ：13 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-12（評価）

ラサギリン塩酸塩をビーグル犬に 0.7、1.9、5.2 及び 14.0 mg/kg の用量で 13 週間経口投与（ゼラチンカプセル）した。

14.0 mg/kg/日では、軽微な体重増加抑制、雌 1 例で限局性胆管過形成及び肝重量の軽微な高値が認められた。ただし、21 mg/kg/日を最高用量としたイヌ 52 週間経口投与毒性試験において胆管に投与と関連した変化はなかったことから、限局性胆管過形成については偶発的な所見と判断した。トキコキネティクス測定パラメータを 2.6.4.3.4.1(3)項に示す。本試験とヒト臨床用量（1 mg/日）投与時のラサギリン及びその代謝物の 1-アミノインダンのトキコキネティクス（C_{max} 及び AUC）の比を以下の表に示す。この試験の NOAEL は、5.2 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6.3-10　イヌ：13 週間経口投与毒性試験

試験名	イヌ 13 週間経口投与毒性試験							
添付資料番号	4.2.3.2-12、4.2.3.2-12.1(TK)							
GLP	適用							
投与期間	13 週間							
投与経路	経口（ゼラチンカプセル）							
動物種/品種	ビーグル犬							
化合物	ラサギリン塩酸塩							
投与量 (mg/kg/日)	0、0.7、1.9、5.2 及び 14.0							
投与頻度	1 日 1 回							
動物数/性/群	雄 4 例+雌 4 例							
死亡例	なし							
一般状態	投与と関連した変化はなかった							
体重	14.0 mg/kg/日：体重増加量がわずかに減少した							
摂餌量	投与と関連した変化はなかった							
心電図検査	投与と関連した変化はなかった							
眼科学的検査	投与と関連した変化はなかった							
血液学的検査	投与と関連した変化はなかった							
血液生化学的検査	投与と関連した変化はなかった							
尿検査	投与と関連した変化はなかった							
器官重量[a]	14.0 mg/kg/日：肝重量がわずかに増加した（雌 1 例）							
剖検	投与と関連した変化はなかった							
病理組織学的検査	14.0 mg/kg/日：限局性胆管過形成（雌 1 例） ただし、21 mg/kg/日を最高用量としたイヌ 52 週間経口投与毒性試験において胆管に投与と関連した変化はなかったことから、本所見は偶発的なものと判断した。							
NOAEL	5.2 mg/kg/日							
トキコキネティクス測定（ラサギリン及び 1-アミノインダンのイヌ/ヒト曝露比）								
サンプル採取時点	1 及び 85 日目の 0、0.25、0.5、1、2、4、8 及び 12 時間後							
試験日	1 日目				85 日目			
ラサギリン (mg/kg/日)[#]	0.7	1.9	5.2	14.0	0.7	1.9	5.2	14.0
雄の C_{max} PAI*	6	13	16	96	13	10	34	110
雄の AUC_t PAI	4	8	19	114	7	9	40	147
雄の C_{max} AI	11	27	102	292	12	42	118	303
雄の AUC_t AI	9	24	102	315	14	42	144	432
雌の C_{max} PAI	7	17	60	58	3	44	88	154
雌の AUC_t PAI	4	12	37	59	3	27	59	118
雌の C_{max} AI	5	14	56	126	6	17	79	247
雌の AUC_t AI	4	13	53	137	7	21	89	287

PAI：ラサギリン、AI：1-アミノインダン

[#] 表示した用量をイヌに投与した。

* C_{max} = イヌ C_{max}/ヒト C_{max} の比、AUC_t = イヌ AUC_t/ヒト AUC_t の比。臨床用量の 1 mg/kg におけるヒト曝露データは、第 2 相臨床試験（TVP1012/231）から得た。

a 器官重量と体重間に有意($p<0.10$)な相関がある場合には、剖検時体重を共変量とした共分散分析を実施し、その平均値を比較。

2.6.6.3.3.4 イヌ：1 年間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-13（評価）

ラサギリンメシル酸塩をイヌに 0.85、5.1 及び 21.0 mg/kg/日の用量で 52 週間経口投与（ゼラチンカプセル）した。中間検査のために、26 週投与後に各群の雄 3 例及び雌 3 例を剖検した。52 週投与後にすべての生存動物を剖検した。51 週目に死亡した高用量群の雌 1 例を除き、一般状態に変化はみられなかった。51 週目に死亡した高用量群の雌では、死亡の数週間前に 1 回のみ痙攣が発現していた。この死亡と投与との因果関係は否定できないが、この用量は、

1 mg/日の推奨用量を投与した患者の曝露量の 500 倍（AUC 比）を超える十分に高い曝露量であった。この試験の NOAEL は、5.1 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6.3-11　イヌ：1 年間（52 週間）経口投与毒性試験

試験名	イヌ 1 年間（52 週間）経口投与毒性試験
添付資料番号	4.2.3.2-13、4.2.3.2-13.1、4.2.3.2-13.2
GLP	適用
投与期間	52 週目（中間殺処分：26 週目）
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
投与経路	経口（カプセル）
系統/品種	ビーグル犬
投与量 (mg/kg/日)	0、0.85、5.1 及び 21.0
動物数/性/群	雄 7 例+雌 7 例
死亡例	21 mg/kg/日、雌 1 例
一般状態	21 mg/kg/日：雌 1 例で 33 週投与後に痙攣（1 回のみ）がみられ、51 週投与後に死亡した
体重	21 mg/kg/日：雄で低かった
摂餌量	投与と関連した変化はなかった
血液学的検査	投与と関連した変化はなかった
血液生化学的検査	21 mg/kg/日：血中コレステロール/トリグリセリドのわずかな上昇
尿検査	投与と関連した変化はなかった
眼科学的検査	投与と関連した変化はなかった
心電図検査	投与と関連した変化はなかった
器官重量[a]	投与と関連した変化はなかった
剖検	投与と関連した変化はなかった
病理組織学的検査	投与と関連した変化はなかった
NOAEL	5.1 mg/kg/日

a 器官重量と体重間に有意($p<0.10$)な相関がある場合には、剖検時体重を共変量とした共分散分析を実施し、その平均値を比較。

2.6.6.3.3.5 イヌ：イヌを用いた静脈内投与時の最大耐量（MTD）試験

：添付資料番号 4.2.3.2-14（参考）

この試験に雄雌 2 例ずつのビーグル犬を割り付けた。第 1 期では、ラサギリンメシル酸塩を漸増で 1 組のイヌに静脈内投与した。最初に 5 mg/kg/日を 4 日間投与した後、10 mg/kg/日に増量し、その後、毒性が生じたために 8 mg/kg/日に減量した。第 2 期では、ラサギリンメシル酸塩を 5 mg/kg/日の用量で 14 日間投与した。トキコキネティクス測定パラメータを 2.6.4.3.4.2(2)項に示す。MTD は、5 mg/kg/日であった。

表 2.6.6.3-12　イヌ：静脈内投与時の最大耐量（MTD）試験

試験名	イヌ静脈内投与 MTD 試験	
添付資料番号	4.2.3.2-14	
GLP	非適用	
投与期間	14 日間（固定用量期）	
化合物	ラサギリンメシル酸塩	
投与経路	静脈内注入投与	
系統	ビーグル犬	
投与量 (mg/kg/日)	第 1 期： 第 2 期：	5 mg/kg/日で 4 日間 10 mg/kg/日で 1 日間 8 mg/kg/日で 1 日間（雄）又は 4 日間（雌） 5 mg/kg/日で 14 日間
動物数/性/群	第 1 期：雄 1 例+雌 1 例 第 2 期：雄 2 例+雌 2 例	
死亡例	なし	
一般状態*	第 1 期：10 mg/kg/日で重篤な反応（雄：流涎、活動亢進、四肢の震え、攻撃性行動、雌：歯茎の発赤、口唇をなめる行動、苛立った落ち着かない状態） 第 2 期：歯茎の発赤	
体重**	投与と関連した変化はなかった	
摂餌量	投与と関連した変化はなかった	
心電図検査	投与と関連した変化はなかった	
心拍数	投与と関連した変化はなかった	
血液学的検査	投与と関連した変化はなかった	
血液生化学的検査	第 2 期、2 週目：投与前と比較して血中尿素、アルブミン、A/G 比及びトリグリセリドの高値並びにグルコースの低値	
器官重量	投与と関連した変化はなかった	
剖検	投与と関連した変化はなかった	
病理組織学的検査	投与と関連した変化はなかった	
MTD	5 mg/kg/日	

* 投与前の所見と比較したときの投与の影響、** 所見は試験の第 2 期を指す。

2.6.6.3.3.6 イヌ：4 週間静脈内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-15（評価）

ラサギリンメシル酸塩をイヌに 0、0.5、2.0、5.0 mg/kg/日の用量で 4 週間静脈内投与した。すべての用量で投与に対する忍容性は良好であった。2.0（雌）及び 5.0 mg/kg/日（雄及び雌）の用量群で平均肝重量が増加した。5.0 mg/kg/日を投与した雄 2 例に軽度の肝細胞肥大が認められ、投与に対する適応反応と考えられた。2.0 及び 5.0 mg/kg/日で認められた血漿生化学検査及び尿検査パラメータの軽微な変化には、毒性学的重要性はないと考えられた。トキコキネティクス測定パラメータを 2.6.4.3.4.2(2)項に示す。肝臓における形態学的変化は肝薬物代謝酵素誘導にともなう適応反応と判断し、NOAEL は 5.0 mg/kg/日と判定し、NOEL は 0.5 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6.3-13　イヌ：4 週間静脈内投与毒性試験

試験名	イヌ 4 週間静脈内投与試験
添付資料番号	4.2.3.2-15
GLP	適用
投与期間	4 週間
化合物	ラサギリンメシル酸塩
投与経路	静脈内注入投与
動物種/品種	ビーグル犬
投与量 (mg/kg/日)	0、0.5、2.0 及び 5.0 mg/kg/日
動物数/性/群	雄 3 例+雌 3 例
死亡例	なし
一般状態	投与と関連した変化はなかった
体重	投与と関連した変化はなかった
摂餌量	投与と関連した変化はなかった
眼科学的検査	投与と関連した変化はなかった
ECG 及び血圧	投与と関連した変化はなかった
血液学的検査	投与と関連した変化はなかった
血液生化学的検査	5.0 mg/kg/日：血中トリグリセリドの高値（雌）及びクレアチニンの低値（雄）
尿検査	投与したすべての雄の群に、用量と関連しない比重、クレアチニン及びナトリウムの高値が認められた
器官重量	比体重における肝重量の高値が、2.0 mg/kg/日以上の雌及び 5.0 mg/kg/日の雌雄で認められた
剖検	投与と関連した変化はなかった
病理組織学的検査	5.0 mg/kg/日：雄 2 例で軽度の小葉中心性/中間帯の肝細胞肥大が認められた
NOAEL	5.0 mg/kg/日（NOEL：0.5 mg/kg/日）

2.6.6.3.4 ラサギリンとレボドパ/カルビドパ（LD/CD）の併用反復投与毒性試験

ラサギリンは、レボドパ非併用療法として、又はレボドパ併用療法として投与することを想定していることから、ラサギリンとレボドパ/カルビドパ間の相互作用を検討した。カルビドパは、パーキンソン病患者において末梢脱炭酸酵素阻害薬として検討した。

2.6.6.3.4.1 ラット

（1）ラット：14 日間併用経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-16（参考）

この用量範囲設定試験では、ラサギリンメシル酸塩と 80/20 mg/kg/日のレボドパ/カルビドパ（LD/CD）又は 40/10 mg/kg/日の LD/CD を組み合わせ、ラットに 1 日 1 回 14 日間経口投与した。ラサギリンメシル酸塩/LD/CD を 3.0/80/20 mg/kg/日の用量で併用したとき、毒性所見として体重増加量の減少、血中グルコース及び尿素の高値、並びに脾臓及び胸腺重量の低値が認められた。高用量の雄 1 例で認められた皮質尿細管壊死は、投薬によるストレスの二次的な影響と考えられた。ラサギリンメシル酸塩/LD/CD の 3.0/80/20 mg/kg/日の用量を、13 週間試験の最高投与量として選択した。

表 2.6.6.3-14　ラット：14 日間併用経口投与毒性試験

試験名	ラット 14 日間併用経口投与毒性試験
添付資料番号	4.2.3.2-16
GLP	適用
被験物質	ラサギリンメシル酸塩/レボドパ/カルビドパ
投与経路	強制経口
系統	Sprague-Dawley
投与期間	14 日間
投与量 (mg/kg/日) ラサギリンメシル酸塩/LD/CD	溶媒：0 LD/CD：80/20 TVP-1012/LD/CD：0.5/80/20、1.5/80/20、3/80/20、0.5/40/10、1.5/40/10
投与頻度	1 日 1 回
動物数/性/群	雄 5 例+雌 5 例
死亡例	なし
一般状態	LD/CD 80/20 mg/kg/日（ラサギリン併用又は非併用時）：立毛、流涎、円背位、頻呼吸、易刺激性
体重	1.5/80/20 以上：体重増加量の低値
摂餌量	1.5/80/20 以上：わずかに減少
飼料要求率	1.5/80/20 以上：飼料要求率の低値
摂水量	投与と関連した変化はなかった
血液学的検査	投与と関連した変化はなかった
血液生化学的検査	すべての LD/CD 投与群：血中 ALT 活性の低値 1.5/80/20 以上：血中尿素の高値 3.0/80/20：血中グルコースの高値
器官重量	3/80/20：脾臓及び胸腺重量の有意な低値
剖検	投与と関連した変化はなかった
病理組織学的検査	3/80/20：1 例の雄の腎臓皮質尿細管壊死

（2）ラット：4 週間併用経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-17（参考）

ラサギリンメシル酸塩/LD/CD を 3.0/80/20（後に 2.0/80/20 に減量）、1.0/80/20、0.3/80/20 mg/kg/日の用量でラットに併用投与した。対照群にはラサギリンメシル酸塩 3.0（後に 2.0 に減量）、LD/CD 80/20 mg/kg/日又は溶媒を投与した。ラサギリンメシル酸塩/LD/CD をラットに経口併用投与したとき、1.0/80/20 mg/kg/日以上の用量で死亡を含む過度の毒性がみられたために、予定した 13 週間後ではなく 4 週間後の時点で試験を終了した。トキコキネティクス測定パラメータについては 2.6.4.7.1 に示した（4.2.3.2-17.1）。

表 2.6.6.3-15　ラット：4 週間併用経口投与毒性試験

試験名	ラット 4 週間毒性試験
添付資料番号	4.2.3.2-17、4.2.3.2-17.1、4.2.3.2-17.2、4.2.3.2-17.3
GLP	適用
被験物質	ラサギリンメシル酸塩/レボドパ/カルビドパ
投与経路	強制経口
系統/品種	Sprague-Dawley
投与期間	4 週間
投与量 (mg/kg/日) ラサギリンメシル酸塩/LD/CD	溶媒：0 LD/CD：80/20 ラサギリンメシル酸塩：3.0（12 日目に 2.0 に減量） TVP-1012/LD/CD：0.3/80/20、1.0/80/20、3/80/20（12 日目に 2.0/80/20 に減量）
投与頻度	1 日 1 回
動物数/性/群	雄 10 例+雌 10 例
死亡例	1/80/20：雄 1 例、2(3)/80/20：雌 2 例、雄 6 例
一般状態	すべての LD/CD 投与群：立毛 0.3/80/20 以上：腹臥位（雄のみ散発的に） 1.0/80/20 以上：易刺激性及び流涎（雄）
体重	LD/CD 併用時又は非併用時のラサギリン 2.0(3.0)：体重増加量の低値（雄は併用時の 1.0 においてもみられた）
摂餌量	1.0/80/20 以上及びラサギリン 2.0(3.0)：雄で低値
飼料要求率	2.0(3.0)/80/20：低値
血液学的検査	ラサギリン 2.0(3.0)：赤血球数（雌）、血中血球容積（雌）、ヘモグロビン濃度（雌）の低値 1.0/80/20 以上：赤血球数（雌）、血中血球容積（雌）、ヘモグロビン濃度（雌）、血小板数（1/80/20 の雄のみ）の低値
血液生化学的検査	すべての投与群：血中 ALT 活性の低値 2.0(3.0)/80/20：血中 AST 活性の高値 1.0/80/20 以上：血中尿素の高値
器官重量	2.0(3.0)/80/20：胸腺、脾臓及び精嚢重量の低値 1.0/80/20 以上：前立腺、肝臓（雄）及び脾臓（雄）重量の低値
剖検	投与と関連した変化はなかった
病理組織学的検査	死亡した動物：数種の組織におけるアポトーシス性壊死+雄で肝臓の腺房周囲細胞肥大 2.0(3.0)/80/20：雌 3 例における胸腺皮質の萎縮 2.0(3.0)/80/20：雄 1 例における腎皮質尿細管壊死
最大耐量（MTD）	ラサギリン/LD/CD 1.0/80/20 mg/kg/日は MTD を超えており、0.3/80/20 mg/kg/日の忍容性は良好である

（3）ラット：13 週間併用経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-18（評価）

ラサギリンメシル酸塩/LD/CD を 1.0/80/20、0.5/80/20、0.25/80/20 mg/kg/日（雄のみ）及び 0.1/80/20 mg/kg/日の用量でラットに毎日経口併用投与した。3 対照群を設定し、それぞれラサギリンメシル酸塩 1.0 mg/kg/日、LD/CD 80/20 mg/kg/日、溶媒を投与した。LD/CD の投与を分割し、1 日 2 回投与した（40/10 mg/kg、1 日 2 回）。2 回目の投与は、1 回目の投与の約 8 時間後に実施した。ラサギリンは、LD/CD の 1 回目の投与と同時に投与した。

8～10 週目において、高用量で 6 例が死亡した（雄 10 例中 5 例、雌 10 例中 1 例）。死亡は過度の攻撃性によるものと考えられ、ラットを個別のケージに移した後は死亡はなくなった。褐色の汚れ及び血中 ALT 活性の低下（カルビドパの既知の作用）等の変化のほとんどは、ラサギリンを投与しない場合でも LD/CD の全投与群に共通したものであった。

この試験の結果は、MAO 活性に依存するドパミンの代謝抑制により増強する過度のドパミン活性に起因する変化と一致している。ラサギリンメシル酸塩は、0.1 mg/kg/日以上の用量で MAO-B 阻害薬としての選択性を失い、MAO-A も阻害するため、ドパミン作動性作用をさらに増強させる。この併用時のラサギリンの NOAEL は、雄で 0.25 mg/kg/日、雌で 0.1 mg/kg/日である。これらの NOAEL 値は、ラサギリン単剤の NOAEL より低い。この試験で得られた所見は、ラサギリンの確立された作用機序と一致している。トキコキネティクス測定パラメータについては 2.6.4.7.1(2)に示した。

表 2.6.6.3-16　ラット：13 週間併用経口投与毒性試験

試験名	ラット 13 週間併用経口投与毒性試験
添付資料番号	4.2.3.2-18
GLP	適用
被験物質	ラサギリンメシル酸塩/レボドパ/カルビドパ
投与経路	強制経口
系統	Sprague-Dawley
投与期間	13 週間
投与量 (mg/kg/日) ラサギリンメシル酸塩/LD/CD	溶媒：0、LD/CD：80/20、ラサギリンメシル酸塩：1 TVP-1012/LD/CD：0.1/80/20、0.25/80/20（雄のみ）、0.5/80/20、1/80/20
投与頻度	LD/CD は 1 日 2 回、ラサギリンは 1 回目の投与と共に 1 回
動物数/性/群	雄 10 例+雌 10 例
死亡例	死亡：1/80/20：雄 5 例、雌 1 例 雄 2 例を瀕死状態のために殺処分とした。死亡動物 6 例中 5 例に共食いが認められた。すべての死亡は、群飼中に発生した。個別のケージに分けて単飼してから（10 週目）、新たに死亡は発生しなかった。ほとんどの場合、死亡前の所見は認められず、これら共食いによる死亡は投与に起因の高ドパミン濃度による攻撃性の増加による可能性が高いと考えられた。
一般状態	すべての LD/CD 投与群：立毛 0.1/80/20 以上：流涎及び流涎に伴う汚れ
体重	0.5/80/20 以上：体重増加量の減少（雌）
摂餌量	投与と関連した変化はなかった。
飼料要求率	0.5/80/20 以上：低値
血液学的検査	すべての LD/CD 投与群：平均赤血球ヘモグロビンのわずかな高値（雄） その他の変化は用量に依存していないか、又は雄雌間で一致していないか、その両方であった。すべての変化は要約表にまとめた（2.6.7.6.B））。
血液生化学的検査	すべての LD/CD 投与群：血中 ALT 活性の低値 1.0/80/20：血中コレステロールの高値（雄）及びグルコースの低値（雄）、 0.25/80/20 以上：血中尿素及びクレアチニンの高値（雄）
尿検査	すべての LD/CD 投与群：尿中蛋白濃度の低下（雄） 0.1/80/20 以上：オレンジ色/褐色の尿 0.25/80/20 以上：尿中ナトリウム濃度のわずかな高値（雄）及び尿クロール濃度のわずかな高値（全群の雄及び 0.5/80/20 以上の雌）
器官重量	0.5/80/20 以上：腎重量の高値（0.5/20/80 では雄のみ）、卵巣及び唾液腺重量の高値（雌） 1.0/80/20：肝重量の高値（雌） すべての LD/CD 投与群：精嚢及び前立腺重量の低値
剖検	投与と関連した変化はなかった。
病理組織学的検査	0.5/80/20 以上：前立腺重量の低値を伴う分泌物の減少 1.0/80/20：リンパ節、胸腺、脾臓、肝臓及び膵臓におけるアポトーシス性壊死（動物状態の悪化に伴う二次的変化）
NOAEL	雄：0.25/80/20 mg/kg/日 雌：0.1/80/20 mg/kg/日

2.6.6.3.4.2 イヌ

(1) イヌ：4 週間併用経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-20（評価）

ラサギリンメシル酸塩/LD/CD を 5.0/80/20、2.0/80/20 及び 0.5/80/20 mg/kg/日の用量でイヌに併用投与した。LD/CD の投与を 40/10 mg/kg、1 日 2 回の用量に分割し、1 日 2 回投与した。2 回目の投与は、1 回目のの投与の約 8 時間後に実施した。ラサギリンは、LD/CD の 1 回目の投与と同時に投与した。対照群には、LD/CD を 80/20 mg/kg/日の用量で投与した。ラサギリン/LD/CD を 5.0/80/20 mg/kg/日の用量で投与したとき、雄 1 例及び雌 1 例において体重減少が認められた。剖検時に雄雌両方に胸腺退縮/萎縮が認められた。これらの所見から、5.0/80/20 mg/kg/日の用量は MTD を超えていたと考えられたため、13 週間毒性試験には適していないと考えられた。以上より、13 週間毒性試験の高用量として、2.0/80/20 mg/kg/日の用量が適切であると判断した。

表 2.6.6.3-17　イヌ：4 週間併用経口投与毒性試験

試験名	イヌ 4 週間併用経口投与毒性試験
添付資料番号	4.2.3.2-20
GLP	適用
被験物質	ラサギリンメシル酸塩/レボドパ/カルビドパ
投与経路	経口（ゼラチンカプセル）
動物種/品種	ビーグル犬
投与期間	4 週間
投与量 (mg/kg/日) ラサギリンメシル酸塩/LD/CD	LD/CD：80/20 TVP-1012/LD/CD：0.5/80/20、2.0/80/20 及び 5.0/80/20
投与頻度	LD/CD は 1 日 2 回、ラサギリンは 1 回目の投与と共に 1 回
動物数/性/群	雄 2 例+雌 2 例
死亡例	なし
一般状態	すべての LD/CD 投与群：1 回目の投与から 30～90 分後の嘔吐
体重	5.0/80/20：雄 1 例及び雌 1 例の体重減少
摂餌量	2.0/80/20 以上：低値（雌）
心電図検査及び血圧	4 週目の投与前及び投与 2 時間後に全群で投与前期間と比較して心拍数の低下が認められた
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査	LD/CD の投与と関連した変化が認められた
器官重量	2.0/80/20 以上：胸腺及び脾臓重量の低値 0.5/80/20 以上：前立腺重量の高値
剖検	2.0/80/20 以上：胸腺小
病理組織学的検査	2.0/80/20 以上：胸腺の退縮/萎縮
最大耐量（MTD）	13 週間毒性試験の MTD として 2.0/80/20 mg/kg/日の用量が適切であると判断した

(2) イヌ：13 週間併用経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-21（評価）

ラサギリンメシル酸塩/LD/CD を 2.0/80/20、1.0/80/20 及び 0.3/80/20 mg/kg/日の用量でイヌに併用投与した。対照群を 3 群設定し、ラサギリンメシル酸塩 2.0 mg/kg/日、LD/CD 80/20 mg/kg/日及び溶媒を投与した。LD/CD は約 8 時間間隔で 1 日 2 回投与し（40/10 mg/kg、1 日 2 回）、ラサギリンは LD/CD の 1 回目の投与と同時に投与した。試験の 12 週目に高用量の雄 1 例で急速な旋回行動が認められ、その行動が停止しなかったため、人道的理由で安

楽死させた。すべてのLD/CD投与群で嘔吐及びうつろな表情が認められた。併用群の一部の動物で、急速な旋回行動が認められた。LD/CDを投与した全群に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。併用群に認められた毒性の増強は、ラサギリンを高用量投与したときの作用機序から予想される非選択的MAO阻害による2次的な過度のドパミン作動活性と一致している。ラサギリン単剤を2.0 mg/kg/日で投与した群では、関連する影響は認められなかった。併用投与による毒性変化、つまりLD/CDのみの投与と関連づけられない毒性変化は認められなかった（ラサギリン単剤投与時に毒性学的所見が認められなかったため、併用投与で認められた所見はLD/CDによるものか、その併用投与による所見の顕在化であると考えられる）。トキコキネティクス測定パラメータについては2.6.4.7.2に示した。LD/CDの作用のために、NOAELは決定できなかった。回復期間後に被験物質投与と関連した変化は認められなかった。

表 2.6.6.3-18　イヌ：13週間併用経口投与毒性試験

試験名	イヌ13週間併用経口投与毒性試験
添付資料番号	4.2.3.2-21
GLP	適用
被験物質	ラサギリンメシル酸塩/レボドパ/カルビドパ
投与経路	経口（ゼラチンカプセル）
動物種/品種	ビーグル犬
投与期間	13週間及びその後8週間の回復期間
投与量 (mg/kg/日) ラサギリンメシル酸塩/LD/CD	溶媒：0、LD/CD：80/20、ラサギリンメシル酸塩：2.0 TVP-1012/LD/CD：0.3/80/20、1.0/80/20及び2.0/80/20
投与頻度	LD/CDは1日2回、ラサギリンは1回目の投与と共に1回
動物数/性/群	溶媒及び2.0/80/20群は雄6例及び雌6例、その他の群は雄4例及び雌4例
死亡例	2.0/80/20：雄1例
一般状態	LD/CD投与群：嘔吐、うつろな表情 1.0/80/20以上：一方向への急速な旋回行動
体重	すべてのLD/CD投与群：体重増加抑制
摂餌量	すべてのLD/CD投与群：低下
心電図検査及び血圧	すべてのLD/CD投与群：心拍数及び血圧の低下
血液学的検査	投与と関連した変化はなかった
血液生化学的検査	すべてのLD/CD投与群：ALT活性の低下
尿検査	投与と関連した影響はなかった
器官重量	LD/CD 80/20：調整前立腺重量[a]の低値 すべてのLD/CD投与群：調整胸腺重量[a]の低値（雌）、調整肝臓重量[a]の高値(雌)、調整腎臓重量[a]の高値(雌雄でみられたのは0.3/80/20及び1/80/20群)
剖検	投与と関連した変化はなかった
病理組織学的検査	すべてのLD/CD投与群：胸腺の退縮/萎縮の頻度及び程度の増加（雄及び1/80/20以上の雌） すべての投与群：生殖器の成熟遅延（雄） 1/80/20以上：腎臓の好塩基性皮質尿細管の程度の増加（軽微から軽度）（各群の雌1例）
NOAEL	LD/CDの作用のために決定できなかった

a 器官重量と体重間に有意($p<0.10$)な相関がある場合には、剖検時体重を共変量とした共分散分析を実施し、その平均値を比較。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

In vitro 及び *in vivo* 試験を用いた ICH バッテリー試験でラサギリン(用量は塩として表示)の遺伝毒性を評価した。*in vitro* は細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞を用いる試験を実施した。*In vivo* は、ラサギリンメシル酸塩の、ラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験（UDS）及びマウス小核試験を実施した。

2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

：添付資料番号 4.2.3.3.1-1（評価）、4.2.3.3.1-2（評価）、4.2.3.3.1-3（参考）

ラサギリンメシル酸塩は、代謝活性化されたラット肝 S9 の存在下又は非存在下で 5 種類のサルモネラ菌株を用いた復帰突然変異試験で試験し、突然変異誘発は認められなかった。同様に、ラサギリン塩酸塩についても陰性結果が得られた。

表 2.6.6.4-1　細菌を用いる復帰突然変異試験

CTD における記載箇所	製剤	試験した菌株	用量範囲 (μg/プレート)	結果
4.2.3.3.1-1	ラサギリンメシル酸塩（バッチ[redacted]	*S. typhimurium*（TA98、100、102、1535 及び 1537）	±S9 50～5000	陰性
4.2.3.3.1-2	ラサギリンメシル酸塩（バッチ[redacted]	*S. typhimurium*（TA98、100、102、1535 及び 1537）	±S9 50～5000	陰性
4.2.3.3.1-3	ラサギリン塩酸塩（バッチ[redacted]	*S. typhimurium*（TA98、100、1535、1537 及び 1538）	±S9 25～2500	陰性

2.6.6.4.2 哺乳類細胞を用いた *In vitro* 試験

2.6.6.4.2.1 染色体異常試験

：添付資料番号 4.2.3.3.1-4（評価）、4.2.3.3.1-5（評価）、4.2.3.3.1-6（評価）、4.2.3.7.7-5（参考）

ラサギリンメシル酸塩は、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で S9 非存在下において染色体異常誘発性を示さなかった。しかし、63.5 μg/mL（ラサギリンとして 40.8 μg/mL）以上では、代謝活性化された肝 S9 の存在下で染色体異常細胞の増加がみられた（4.2.3.3.1-4）。ラサギリン塩酸塩を用いた試験でも S9 存在下で染色体異常細胞の増加が認められた（4.2.3.3.1-5）。培地からゲンタマイシンを除去し、グルタチオンを添加した条件でこの試験を（ラサギリンメシル酸塩を用いて）繰り返したとき、ラサギリンは染色体異常誘発性を示さなかった（4.2.3.3.1-6）。培地からゲンタマイシンを除去し、グルタチオンを添加しない条件では、ラサギリンは短時間処理の最高濃度である 2,673 μg/mL（10 mmol/L、細胞毒性 50%）で疑陽性を示したが、連続処理では陰性であった。既報によれば、ゲンタマイシンは蛋白合成をリボソームレベルで阻害し、パルギリン（ラサギリンと同じクラス）の代謝が促進され、肝細胞における細胞毒性を高める[2]。また、染色体異常試験でパルギリンを試験したとき（4.2.3.7.7-5）には、ゲンタマイシンと同様の作用が観察されたが、グルタチオンの添加により染色体異常の発生率が陰性対照の水準まで低下した。

表 2.6.6.4-2　哺乳類細胞を用いた *In vitro* 試験 — ヒト細胞における染色体異常

CTD における記載箇所/ ラサギリン塩	試験	用量範囲 (μg/ml)	結果
4.2.3.3.1-4/ラサギリンメシル酸塩	染色体異常試験+ ゲンタマイシン	-S9：89～1187 +S9：6.4～2673 (10 mM)	-S9：陰性 +S9：63 μg/mL 超で陽性
4.2.3.3.1-5/ラサギリン塩酸塩	染色体異常試験+ ゲンタマイシン	-S9：369.7～657 +S9：1168～2077	-S9：陰性 +S9：陽性
4.2.3.3.1-6/ラサギリンメシル酸塩	染色体異常試験－ ゲンタマイシン	±S9：13.4～2673 (10 mM)	-S9：陰性 +S9-グルタチオン：最初の培養では試験した最高用量の 2673 μg/mL（10 mM）で陽性、2 回目の培養では陰性。 +S9+グルタチオン：陰性

2.6.6.4.2.2 マウスリンフォーマ細胞を用いた前進突然変異及び細胞毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.3.1-7（評価）、4.2.3.3.1-8（評価）

マウスリンフォーマ $tk^{+/-}$ 前進突然変異試験では、ラサギリンの染色体異常誘発性及び変異原性について明確な結論は得られなかった（4.2.3.3.1-7 及び 4.2.3.3.1-8）。S9 存在下で、ラサギリンは強い細胞毒性を示した（7.5 μg/mL の低濃度で増殖停止が認められた）。S9 非存在下では、1250 μg/mL 以上の濃度で細胞毒性が認められた。S9 存在下では、変異頻度の上昇が認められたが、不確かな反応だった（0.25 及び 5 μg/mL で変異頻度の上昇が認められたが、用量反応はなかった）。グルタチオンの添加により細胞毒性は弱まったが（10 μg/mL 以上）、強い細胞毒性が生じた 50 μg/mL 以上の濃度では変異頻度の上昇が認められた。文献ではグルタチオンのみで細菌及び哺乳類細胞の両方で遺伝毒性作用が誘発されることを示す報告があるため[3][4]、変異頻度上昇のメカニズム特定は難しい。形質転換細胞系であるチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞の、ラサギリンメシル酸塩の細胞毒性に対する感受性は、マウスリンフォーマ細胞の感受性と同程度であり、S9 存在下では 8 μg/mL でかなりの細胞死が認められた。

対照的に、薬物代謝能を有する細胞であるシリアンハムスター胚（SHE）由来初代細胞は、ヒト末梢リンパ球と同様に抵抗性を示し、2000 μg/mL という高濃度でも細胞毒性は認められなかった。塩酸塩についても、この試験系でラサギリンの細胞毒性を検討した（4.2.3.3.1-8）。観察された細胞毒性は類似しており、代謝活性化系存在下では強く、非存在下でははるかに弱かった。このように、ラサギリンの強い細胞毒性は、形質転換された不死化細胞株に限定されていた。初代培養細胞株に対する細胞毒性は、たとえ細胞株の薬物代謝が活性な場合でもはるかに弱かった。

表 2.6.6.4-3　マウスリンフォーマ細胞を用いた $tk^{+/-}$前進突然変異試験

CTD における記載箇所	試験	用量範囲 (μg/mL)	結果
4.2.3.3.1-7/ラサギリンメシル酸塩	マウスリンフォーマ細胞における $tk^{+/-}$前進突然変異試験	-S9：200～1000 +S9：0.25～5 +S9+グルタチオン：10～100	-S9：不確実 +S9：細胞毒性が強く、変異原性評価は不確実(0.25 及び 5 μg/mL で認められたが、用量反応はなかった)。 +S9+グルタチオン： 細胞毒性及び変異原性は、50 μg/mL 以上で認められた。
	SHE 及び CHO 細胞における細胞毒性	3.93～2000	CHO 細胞（細胞株）は細胞毒性作用に感受性を示した。 SHE 細胞（初代）は抵抗性だった。
4.2.3.3.1-8/ラサギリン塩酸塩	マウスリンフォーマ細胞における細胞毒性	3.93～2000	-S9：3.93～500 μg/mL では弱い細胞毒性を示し、1000 μg/mL では強い細胞毒性又は致死性を示した。 +S9：3.93 μg/mL では中程度の細胞毒性を示し、それより高い濃度では強い細胞毒性又は致死性を示した。

2.6.6.4.3 *In Vivo* 試験

：添付資料番号 4.2.3.3.2-1（参考）、4.2.3.3.2-2（評価）、4.2.3.3.2-3（評価）、4.2.3.3.2-4（評価）

一部の *in vitro* 試験で不確かな結果が得られたため、2 つの *in vivo* 試験系で遺伝毒性試験を実施した。マウス小核試験に加えてラット不定期 DNA 合成試験を実施した。これらの *in vivo* 試験では、染色体異常誘発性又は変異原性は認められなかった。また、ラサギリンとレボドパ/カルビドパ(LD/CD)の併用についても *in vivo* マウス小核試験を実施した。

ラサギリンメシル酸のマウス骨髄への曝露（4.2.3.3.2-1）。

この試験は、マウスに経口投与したラサギリンメシル酸塩がマウス骨髄に到達したことを証明するために実施した（*in vivo* マウス小核試験の評価に必要）。^{14}C-ラサギリンメシル酸塩を 100 mg/kg の用量でマウス 5 例/性/群に 1 回投与した。投与後 0.5 及び 4 時間の時点で末梢血並びに脛骨及び大腿骨の骨髄を採取した。ラサギリンは、マウスの全血中より高い濃度で骨髄中に認められた。

ラサギリンのマウス *in vivo* 小核試験（4.2.3.3.2-2）

ラサギリンメシル酸塩を最高 200 mg/kg（最大耐量）の用量でマウスに強制経口投与した。投与後 24、48 及び 72 時間の時点でマウス骨髄を採取し、小核多染性赤血球の頻度を評価した。最高用量の 200 mg/kg の投与 72 時間後のみで小核多染性赤血球の発生頻度がわずかに上昇したことが唯一の所見であったが、いずれの個体の小核頻度も試験施設の背景データの範囲内であったことから、生物学的意義はないものと判断した。

ラット *in vivo* 不定期 DNA 合成試験（4.2.3.3.2-3）

不定期 DNA 合成試験(UDS)において、ラサギリンメシル酸塩を 25、50、100 及び 200 mg/kg の用量でラットに経口投与した。最高用量で明らかな毒性が認められ、死亡した。ラットか

ら採取した肝臓を[3H]チミジンで処理し、突然変異が誘発されて修復が活性化しているかを検討するため、不定期 DNA 合成の兆候の有無をオートラジオグラフィーで検査した。不定期 DNA 合成の亢進を示す証拠は認められなかった。

ラサギリンとレボドパ/カルビドパとの併用を用いたマウス *in vivo* 小核試験（4.2.3.3.2-4）

マウス小核試験において、ラサギリンメシル酸塩を、用量を固定した LD/CD（80/20 mg/kg）と併用したときの *in vivo* 染色体異常誘発性を評価した。マウス 6 例/群に対し、LD/CD の 80/20 mg/kg と併用してラサギリンメシル酸塩を 25、50、100 mg/kg の用量で単回経口投与した。用量設定試験結果に基づき、ラサギリンメシル酸塩の最高用量の 100 mg/kg と LD/CD の 80/20 mg/kg の組み合わせを MTD とみなした。参考として、ラサギリンなしで LD/CD を 1400/350 及び 2000/500 mg/kg の用量で投与した。MTD 以下のどの用量でも、小核多染性赤血球頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。このように、検討した試験条件下では、LD/CD の 80/20 mg/kg と併用したラサギリンメシル酸塩は骨髄に対して細胞毒性も染色体異常誘発性も示さず、マウス骨髄小核試験において陰性と評価された。

表 2.6.6.4-4　*In vivo* 変異原性試験

CTD における記載箇所	薬剤	試験	用量範囲 (mg/kg)	結果
4.2.3.3.2-2	TVP-1012	マウス 小核試験	50、100、200 mg/kg *	陰性
4.2.3.3.2-3	TVP-1012	ラット 不定期 DNA 合成試験	25、50、100、200 mg/kg **	陰性
4.2.3.3.2-4	TVP-1012/LD/CD	マウス 小核試験	ラサギリンメシル酸塩 ラサギリン/LD/CD： 25/80/20、50/80/20、 100/80/20 LD/CD： 1400/350 2000/500	陰性

*　200 mg/kg は、マウス小核試験における最大耐量であった。

**　主試験では、200 mg/kg の用量で、最初のサンプル採取後に 2 例の動物が死亡した。

2.6.6.4.4 結論

ラサギリンメシル酸塩は、細菌を用いた復帰突然変異（エームス）試験において代謝活性化系の有無にかかわらず変異原性を示さなかった。染色体異常試験では、ラサギリンは、代謝活性化系非存在下では染色体異常誘発性を示さなかった。代謝活性化系存在下では、最高用量で疑陽性反応が認められた。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、ラサギリンはゲンタマイシンを非添加でグルタチオンを添加した、代謝活性化系存在下で過度の細胞毒性を示した。*In vitro* 試験で用量反応性のない変異頻度の上昇が認められたことを踏まえ、2 種類の *in vivo* 遺伝毒性試験を実施した。一方の試験はマウス骨髄中の多染性赤血球における小核試験で、他方の試験はラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験であった。両試験で、ラサギリンメシル酸塩は遺伝毒性を示さなかった。これらの試験で使用した最高用量は、マウスの最大耐量であり、ラットの最大耐量より高かったため、毒性が十分に発現する用量で化合物を評価するという要件を満たした。ラサギリンと LD/CD の併用投与に関する小核試験では、小核誘発性は検出されなかった。

2.6.6.5 がん原性試験（トキコキネティクス測定評価を含む）

2.6.6.5.1 マウスがん原性試験

：添付資料番号 4.2.3.4.1-1（評価）

13 週間の用量設定試験（4.2.3.2-2）の結果を受け、ラサギリンの投与量として 1、15 及び 45 mg/kg/日を選択した。ラサギリンメシル酸塩を CD-1 マウスに 104 週間強制経口投与した。高用量群で低頻度の活動亢進及び振戦並びに体重増加量の減少がみられたが、投与に対する忍容性はすべての投与量においておおむね良好であった。このマウス系統によくみられる 2 種類の腫瘍が有意に増加した。すなわち、雌雄の細気管支・肺胞の腺腫/癌及び雄のハーダー腺の腺腫/癌の発生頻度に増加がみられた。

しかしながら統計解析の結果、雄のハーダー腺の腺腫及びハーダー腺の腺癌を合わせた発生率は、一般的腫瘍について FDA が推奨する発がん性陽性基準（$p \leq 0.005$）を満たしていなかった。対照群との対比較では、15 mg/kg/日を投与した雄及び 45 mg/kg/日を投与した雄雌で細気管支・肺胞腺腫及び細気管支・肺胞腺癌を合わせた発生頻度に、有意な増加がみられた。その発生率についての傾向検定では、雄の発生率のみが、一般的腫瘍における発がん性陽性基準を満たした。しかし、45 mg/kg/日の用量においても、細気管支・肺胞腫瘍が生じた雄の発生率（43.6%）は、試験実施機関の背景データの範囲内（20.7%～46.0%）であり、雌の発生率（36.4%）は雌の背景データの範囲（20.0～28.6%）をわずかに上回るに過ぎなかった。この試験での肺腫瘍の発生率は既報の背景データの範囲内、又はそれに極めて近かったこと、一般にマウス肺腫瘍の発生率には変動が存在すること、この試験のすべての群（対照群を含む）において肺腫瘍の発生率が高かったこと、背景データにおいて腫瘍発生率の範囲が広いこと、同じ被験物質をラットに投与した 2 年間の試験で肺に明らかな作用がみられなかったことを考慮すると、本試験で認められた肺腫瘍の増加が被験物質の作用である可能性は低い。さらに、本試験では選択的モノアミンオキシダーゼ B（MAO-B）阻害薬であるラサギリンメシル酸塩を、非選択的に MAO（A+B の両方）を阻害する高用量で 104 週間にわたりわたってマウスに毎日投与した。すなわち、この試験のマウスにおける曝露量はラサギリンの臨床用量と比較して極めて高いものであった（45 mg/kg/日での AUC 比は雄で最大 1418、雌で最大 419）。このような高用量は、臨床用量である 1 mg/日と比較して、ラサギリンの薬理活性及び薬物動態プロファイルを共に変化させると考えられる（4.2.3.4.1-4）。

表 2.6.6.5-1　マウス：がん原性試験

試験パラメータ	マウスがん原性試験
添付資料番号	4.2.3.4.1-1
GLP	適用
投与期間	104 週間
投与経路	強制経口
系統	CD-1
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
投与量 (mg/kg/日)	0、1、15 及び 45
投与頻度	1 日 1 回
動物/性/群	55（主試験）、50（TK 試験）、15（肝臓の分析）、12（プロラクチンの分析）
雄の最終剖検例数	0、1、15、45 mg/kg/日群でそれぞれ 23、17、22、14 例
雌の最終剖検例数	0、1、15、45 mg/kg/日群でそれぞれ 27、18、23、18 例
雄の調整[1]生存率（%）	0、1、15、45 mg/kg/日群でそれぞれ 46、32、40、29%
雌の調整生存率（%）	0、1、15、45 mg/kg/日群でそれぞれ 49、33、42、33%
一般状態	45 mg/kg/日：（雄）被毛粗造、被毛黄色化、腹部皮膚黄色化、腹部下面腫脹、振戦。（雌雄）活動亢進
体重	雄：1、15、45 mg/kg/日群でそれぞれ対照の 98、94、87% 雌：1、15、45 mg/kg/日群でそれぞれ対照の 93、92、77%
摂餌量	15 mg/kg/日以上：増加（雌雄）。投薬群、特に 45 mg/kg/日群では食べこぼしの頻度が増加した。摂餌量の増加は実際の摂取量増加ではなく、動物の活動亢進による飼料の食べこぼしに起因するものであると判断された
臨床病理	造血系腫瘍は観察されなかった
剖検	15 mg/kg/日以上（雄：計画外剖検例）：肝肥大 45 mg/kg/日（雄）：膀胱拡張及び内容物による膀胱腔充満

1. 事故死を除くことで調整した生存率。高用量群の雄 4 例が強制経口投与時の事故死と判断され、0、1、45 mg/kg/日群で、それぞれ雄 5、2、5 例が 52 週目の採血後に死亡した。

（続く）

表 2.6.6.5-1　マウス：がん原性試験（続き）

試験パラメータ	マウスがん原性試験（続き）				
添付資料番号	4.2.3.4.1-1				
病理組織学的検査 腫瘍所見	ラサギリン (mg/kg/日)	0	1	15	45
雄	肺　　#検査例数 細気管支・肺胞 腺腫/癌	55 13	55 11	55 23*	55 24*
	ハーダー腺　#検査例数 腺腫/癌	55 3	54 9*	55 11*	55 9*
	肝臓　　#検査例数 肝細胞腺腫/癌	55 5	55 8	55 11	55 8
	多臓器 悪性リンパ腫 血管肉腫 組織球肉腫	 3 1 1	 2 2 0	 3 1 0	 4 4 0
雌	肺　　#検査例数 細気管支・肺胞 腺腫/癌	55 13	55 12	55 19	55 20*
	ハーダー腺　#検査例数 腺腫/癌	55 2	37 ND	32 ND	55 4
	肝臓　　#検査例数 肝細胞腺腫/癌	55 1	55 2	55 0	55 2
	多臓器 悪性リンパ腫 血管肉腫 組織球肉腫 平滑筋腫/平滑筋肉腫 間質ポリープ	 7 3 3 2 3	 7 0 2 2 4	 7 1 2 2 2	 8 1 3 0 0
* 対比較により統計的に有意	間質肉腫	0	2	1	1
病理組織学的検査 非腫瘍性所見	15 mg/kg/日以上：肝臓：肉眼的肥大、病理組織学的肥大、肝細胞壊死（雌） 45 mg/kg/日（雄）：膀胱「拡張」の増加（剖検時の肉眼的所見に相当する病理組織学的所見）。肝臓：肝細胞壊死、小葉中心性リポフスチン沈着、肝細胞巨大核、肝細胞分裂像の増加（雌）				
肝臓分析	45 mg/kg/日：対照群と比較してミクロソーム蛋白及びチトクローム P450 収量の差は認められなかった				
がん原性	可能性小				
トキコキネティクス測定（ラサギリン及び 1-アミノインダンのマウス/ヒト[1]曝露比）					
サンプル採取時点	30 日目：投与前及び投与 0.25、0.5、1、2、4 及び 8 時間後				
ラサギリン (mg/kg/日)	1	15	45		
雄の C_{max} PAI	14	357	749		
雄の AUC_{inf} PAI	6	213	1418		
雌の C_{max} PAI	11	207	451		
雌の AUC_{inf} PAI	4	144	419		
雄の C_{max} AI	74	760	1418		
雄の AUC_{inf} AI	44	882	3900		
雌の C_{max} AI	30	388	612		
雌の AUC_{inf} AI	19	471	1058		

PAI：ラサギリン、AI：1-アミノインダン、ND：検査せず

1. 第 II 相二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較用量設定臨床試験。新規 MAO-B 阻害薬である TVP-1012 のパーキンソン病患者における忍容性（TVP-1012/231）。

2.6.6.5.2 ラットがん原性試験

：添付資料番号 4.2.3.4.1-2（評価）

がん原性試験の用量は、HLS で群飼で実施した 26 週試験に基づき設定し（4.2.3.2-6）、がん原性試験と同一条件下で動物を単飼して実施した 4 週間ブリッジング試験（4.2.3.4.1-3）で用量の適合性を確認した。ラサギリンメシル酸塩を、雄ラットには 0.3、1.0、3.0 mg/kg/日、雌ラットには 0.5、2.0、5.0、17.0 mg/kg/日の用量で 104 週間投与した。ラサギリンは、雄では 3 mg/kg/日まで、雌では 17 mg/kg/日までの用量で（AUC で比較した場合、臨床用量である 1 mg/日のそれぞれ 84 及び 399 倍）、腫瘍性変化を増加させなかった。3.0 mg/kg/日群の雄では、副腎髄質の褐色細胞腫及び下垂体腺腫の発生率に、17.0 mg/kg/日群の雌では甲状腺濾胞細胞腺腫/癌、乳腺線維腺腫、乳腺腺癌の発生率に、投薬による減少が認められた。これは、他の MAO-B 阻害薬がモノアミン代謝の阻害及び血清プロラクチン濃度の低下を通じてもたらす薬理作用に関する既報告と一致している[5][6]。すべての腫瘍は、この系統のラットでよくみられるものであった。以下の 2 つの非腫瘍性変化がラサギリンの投与と関連しているように思われた。2.0、5.0、17.0 mg/kg/日群の雌及び 0.3、1.0、3.0 mg/kg/日群の雄で後肢の傷の発生率が増加した。この所見は、病理組織学的には表皮の慢性活動性炎症及び潰瘍形成を特徴としていた。このような四肢の傷は、ラットをワイヤー底のケージに飼育する慢性試験ではよくみられ、特に体重の重い雄で発生する。しかし、この試験では、投薬群で四肢に傷が生じた動物は、対照動物より体重は重くはなかった。投薬に起因した四肢の傷の原因は特定されていないが、ドパミン濃度の増加による血管拡張作用と関連している可能性がある。
3.0 mg/kg/日群の雄では、尿生殖器系の炎症がより多く認められた。52～53 週及び 78～79 週には、3.0 mg/kg/日群の雄 14 例が尿生殖器系の炎症により早期に死亡したことから、尿生殖器系の炎症はこの期間の 3.0 mg/kg/日群の雄の死亡率増加の原因となり、環境ストレス（温度及び湿度の変化並びに採血）はその誘因因子と考えられた。尿生殖器系の炎症は、病理組織学的には膀胱、前立腺、精嚢及び/又は腎臓の急性炎症、膀胱及び/又は前立腺の出血、腎盂及び尿細管の拡張のうちの 1 つ又はそれ以上の変化を特徴としていた。ラサギリンメシル酸塩は、この高用量では両方のサブタイプの MAO（A+B）を阻害し、その作用は投薬群の動物の血清ドパミン濃度の増加に寄与している可能性がある。ドパミン濃度の増加は排尿障害及び膀胱排出抑制との関連が認められている[7][8][9]。

表 2.6.6.5-2　ラット：がん原性試験

試験パラメータ	ラットがん原性試験
添付資料番号	4.2.3.4.1-2
GLP	適用
投与期間	104 週間
投与経路	強制経口
系統	Sprague-Dawley
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
投与量 (mg/kg/日)	雄：0.3、1.0、3.0 雌：0.5、2.0、5.0、17.0
投与頻度	1 日 1 回
動物/性/群	65 例（主試験）、15 例（TK 試験）
雄の最終剖検例数	0、0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/日でそれぞれ雄 20、20、24、22、24 例
雌の最終剖検例数	0、0、0.5、2.0、5.0、17.0 mg/kg/日でそれぞれ雌 22、22、23、16、20、22 例
調整[1]生存率（%）：雄	0、0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/日でそれぞれ 32、31、38、34、37%
調整[1]生存率（%）：雌	0、0、0.5、2.0、5.0、17.0 mg/kg/日でそれぞれ 34、34、35、25、31、34%
一般状態	0.3 mg/kg/日以上（雄）、2 mg/kg/日以上（雌）：四肢の腫脹及び/又は四肢の傷/痂皮 3 mg/kg/日（雄）、2 mg/kg/日以上（雌）：攻撃的行動（雄）、不正咬合の発生（雄）、活動亢進、脱毛 5 mg/kg/日以上（雌）：黄色被毛、不正咬合の発生 17 mg/kg/日（雌）：赤色鼻汁
体重	用量依存性に有意に減少（0.5 mg/kg/日の雌を除く）
摂餌量	用量依存性に有意に減少（0.5 mg/kg/日の雌を除く）
臨床病理	3 mg/kg/日（雄）：リンパ球数の増加（1 例以上の雄）及び総白血球数及び好中球数の増加は、表皮（一般状態観察で認められた四肢の傷に伴う）及び/又は尿生殖器系の組織学的炎症と関連した二次的な投薬起因変化である可能性がある。末梢血における白血病の発生率は対照群が投薬群より高かった。
プロラクチン及び 黄体化ホルモン	対照群との差はなかった（3.0 mg/kg/日の雄及び 17.0 mg/kg/日の雌）
器官重量	対照群との差はなかった
剖検	3.0 mg/kg/日（雄）計画外の死亡：剖検で認められた投薬起因所見は、膀胱拡張の発生率の増加、膀胱腔内液貯留、膀胱漿膜の暗調化、腎盂拡張等であった 0.3 mg/kg/日以上（雄）、2 mg/kg/日以上（雌）：ラットの途中死亡/切迫剖検及び最終剖検時に足の腫脹及び/又は傷の発生率が上昇した

1. 事故死を除くことで調整した生存率。

（続く）

表 2.6.6.5-2　ラット：がん原性試験（続き）

試験パラメータ	ラットがん原性試験（続き）						
添付資料番号	4.2.3.4.1-2						
病理組織学的検査－腫瘍性	3 mg/kg/日（雄）：副腎髄質の褐色細胞腫及び下垂体腺腫の発生率の有意な低値 17 mg/kg/日（雌）：甲状腺濾胞細胞腺腫/癌、乳腺線維腺腫、乳腺尾側の腺癌の発生率の有意な低値						
病理組織学的検査－非腫瘍性	0.3 mg/kg/日以上（雄）、2 mg/kg/日以上（雌）：表皮の慢性活動性炎症及び潰瘍形成（四肢の傷） 3 mg/kg/日（雄）：膀胱及び前立腺の急性炎症及び出血を特徴とし、腎盂及び尿細管の拡張を伴う尿生殖器系炎症						
がん原性	発がん性はない						
トキコキネティクス測定（ラサギリン及び1-アミノインダンのラット/ヒト[1]曝露比）							
サンプル採取時点	30日目並びに26及び52/53週目の投与前及び投与0.25、0.5、1、2、4時間後						
ラサギリン (mg/kg/日)	0.3 (雄)	0.5 (雌)	1.0 (雄)	2.0 (雌)	3.0 (雄)	5.0 (雌)	17.0 (雌)
C_{max} 30日目 PAI	3	8	13	41	59	113	497
C_{max} 26週目 PAI	5	14	21	72	81	113	371
C_{max} 52週目 PAI	9	11	27	76	123	151	421
AUC 30日目 PAI	2	4	9	18	42	62	294
AUC 26週目 PAI	4	6	18	30	66	83	297
AUC 52週目 PAI	6	6	23	32	84	96	399
C_{max} 30日目 AI	7	12	22	42	52	83	255
C_{max} 26週目 AI	8	12	22	38	56	81	184
C_{max} 52週目 AI	7	15	23	46	63	100	286
AUC 30日目 AI	7	11	23	56	68	145	515
AUC 26週目 AI	9	16	27	69	89	137	443
AUC 52週目 AI	11	18	39	69	154	160	863

PAI：ラサギリン、AI：1-アミノインダン

1. 第II相二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較用量設定臨床試験。新規MAO-B阻害薬であるTVP-1012のパーキンソン病患者における忍容性（TVP-1012/231）。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（補助的なトキコキネティクス評価を含む）

表 2.6.6.6-1　生殖試験

試験の種類	投与経路	動物種	化合物	報告番号	CTD における記載箇所
雄の受胎能	経口	ラット	TVP-1012	[redacted]	4.2.3.5.1-1
雌受胎能に関する DRF 試験	経口	ラット	TVP-1012	[redacted]	4.2.3.5.1-2
雌受胎能及び胚・胎児発生	経口	ラット	TVP-1012	[redacted]	4.2.3.5.1-3
胚・胎児発生及び出生後母体機能 DRF 試験	経口	ラット	TVP-1012	[redacted]	4.2.3.5.2-1
胚・胎児発生に関する DRF 試験	経口	ウサギ	TVP-1012	[redacted]	4.2.3.5.2-2 4.2.3.5.2-2.1、 4.2.3.5.2-2.2
胚・胎児発生	経口	ウサギ	TVP-1012	[redacted]	4.2.3.5.2-3
胚・胎児発生に関する DRF 試験	経口	ウサギ	TVP-1012	[redacted]	4.2.3.5.2-4
胚・胎児発生	経口	ウサギ	TVP-1012	[redacted]	4.2.3.5.2-5
胚・胎児発生に関する DRF 試験	経口	ラット	TVP-1012 レボドパ・カルビドパ	[redacted]	4.2.3.5.2-6
胚・胎児発生	経口	ラット	TVP-1012 レボドパ・カルビドパ	[redacted]	4.2.3.5.2-7
胚・胎児発生に関する DRF 試験	経口	ウサギ	TVP-1012 レボドパ・カルビドパ	[redacted]	4.2.3.5.2-8
胚・胎児発生	経口	ウサギ	TVP-1012 レボドパ・カルビドパ	[redacted]	4.2.3.5.2
出生前及び出生後の発生	経口	ラット	TVP- 1012	[redacted]	4.2.3.5.3-1

DRF－用量設定試験

2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1 ラット：雄の受胎能に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.1-1（評価）

ラサギリンメシル酸塩を、雄ラットに交配 28 日前から、交配期間中、並びに交尾 14 日後まで経口投与した（43～45 日間の投与日数）。用量設定試験の結果から、用量は、ラサギリンの 0、0.5、2 及び 5 mg とした。18 日目まで摂餌量及び体重増加量の減少が認められたため 19 日目から用量を 0、0.3、1 及び 3 mg/kg に変更した。

生殖データに投与と関連した影響は認められなかった。

ラサギリンの投与により用量に依存した血漿プロラクチン濃度の低下をもたらした。

表 2.6.6.6-2　ラット：雄の受胎能に関する試験

試験名	ラット雄受胎能試験
添付資料番号	4.2.3.5.1-1
GLP	適用
投与期間	交配 28 日前から剖検前日まで（43～45 日間）
投与経路	強制経口
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
動物種/系統	Sprague-Dawley ラット
投与量 (mg/kg/日)	1～18 日目：0、0.5、2.0 及び 5.0 19 日目～終了：0、0.3、1.0 及び 3.0
投与頻度	1 日 1 回
ラット/群/性	雄 22 例（投与）、雌 22 例（無処置）
親世代のデータ	
死亡例	雄 1 例（0.3 mg/kg）、投与と関連なし
一般状態	異常なし
摂餌量	交配前に用量依存的に減少（0.5/0.3、2.0/1.0 及び 5.0/3.0 mg/kg/日でそれぞれ-4.3、-10.5 及び-21.4%）。
体重	45 日目まで体重増加量が用量依存的に減少（0.5/0.3、2.0/1.0 及び 5.0/3.0 mg/kg/日でそれぞれ対照群に対して-14、-21 及び-55%）
精子検査	投与による影響なし
血漿プロラクチン（雄）	投与により低下 平均血清プロラクチン濃度は、50.7 ng（0 mg/kg）、33.9 ng（0.5/0.3 mg/kg）、18 ng（2/1 mg/kg）、12.3 ng（5/3 mg/kg）であった
剖検	投与起因の変化はなかった
交尾率、受胎率、妊娠率、出産率及び交尾成立前の期間の中央値、 着床前後の胚損失率、胚/胎児死亡率及び胎児数	雄への投与による影響なし
結論	雄の受胎能及び胚発生に対する影響はなかった

2.6.6.6.1.2 ラット：雌受胎能に関する試験のための用量設定試験

：添付資料番号 4.2.3.5.1-2（評価）

初期胚発生に対する影響の評価を目的とした用量設定試験において、ラサギリンメシル酸塩を雌ラットに交配の 14 日前から交配期間を通じて着床（交尾後 6 日目）まで 0、0.5、2 及び 5 mg/kg/日の用量で経口投与した。

母毒性として、2 及び 5 mg/kg/日を投与した雌において、摂餌量の減少及びその後の体重増加量の減少がみられた。どの用量でも雌の受胎能は影響を受けなかった。

母動物に対する最大耐量は、2 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6.6-3　ラット：雌受胎能に関する試験のための用量設定試験

試験名	ラット雌受胎能用量設定試験
添付資料番号	4.2.3.5.1-2
GLP	適用
投与期間	交配の 14 日前から交配期間を通じて交尾 6 日後（着床）まで
投与経路	強制経口
動物種/系統	Sprague-Dawley ラット
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
投与量 (mg/kg/日)	0、0.5、2 及び 5
投与頻度	1 日 1 回
ラット/性/群	雌 5 例
母動物のデータ：（対照に対する割合［%］として表示）	
死亡	投与と関連した死亡はなかった
一般状態	投与と関連した所見はなかった
摂餌量	2 及び 5 mg/kg/日の交配前 1-14 日に減少（体重比でそれぞれ最大-8.3%及び-16.7%）
体重増加量	2 及び 5 mg/kg/日で減少（それぞれ交配前の増加量の最大-76%及び-132%）
受胎能（受胎率、妊娠率、出産率、交尾成立前の期間の中央値）	影響なし
着床前後の胚損失率、胚/胎児死亡、胎児数	影響なし
血清プロラクチン濃度	個々の変動が大きく、群間の比較ができなかった
剖検	交尾 17 日後の時点で投与と関連した所見なし
結論	2 及び 5 mg/kg/日の用量レベルで母毒性が認められた。雌の受胎能に対する影響なし

2.6.6.6.1.3 ラット：雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.1-3（評価）

ラサギリンの交配中及び妊娠中の影響及び着床から硬口蓋閉鎖までの胚・胎児発生に対する影響を評価する試験では、0、0.3、1 及び 3 mg/kg/日のラサギリンメシル酸塩を交配させた雌ラットに交配 14 日前から交尾 17 日後まで経口投与した。予備動物を使用して、交配前（14 日目）及び妊娠中（交尾 17 日後）にトキコキネティクス測定を行った。

3 mg/kg/日の用量では摂餌量、体重及び体重増加量の減少が認められた（体重増加量については交配前の期間のみ）。

受胎能、生殖及び胎児のパラメータに投与と関連した影響は認められなかった。

母動物に対する NOEL は 1 mg/kg/日と考えられた。

雌の受胎能及び胚発生に関する NOEL は 3 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6.6-4　ラット：雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

試験名	ラット雌受胎能及び胚・胎児発生試験	
添付資料番号	4.2.3.5.1-3	
GLP	適用	
投与期間	交配の 14 日前から交尾 17 日後まで	
投与経路	強制経口	
動物種/系統	Sprague-Dawley ラット	
被験物質	ラサギリンメシル酸塩	
投与量 (mg/kg/日)	0、0.3、1 及び 3	
投与頻度	1 日 1 回	
ラット/群/性	主試験：雌 22 例及び雄 22 例（交配のみを目的として、被験物質を投与しなかった。） TK 試験：雌 9 例/群	
母動物のデータ：		
死亡	投与と関連した死亡はなかった	
一般状態	投与と関連した所見はなかった	
摂餌量	3 mg/kg/日で減少	
体重増加量	3 mg/kg/日で交配前期間中に減少	
母動物の剖検	異常所見なし	
胎児のデータ	胎児のデータに被験物質と関連した影響はなかった	
TK データ ラサギリン－交配前	AUC_t（h*ng/mL）	C_{max}（ng/mL）
0.3 mg/kg/日	32	21
1 mg/kg/日	116	60
3 mg/kg/日	351	169
TK データ AI－交配前	AUC_t（h*ng/mL）	C_{max}（ng/mL）
0.3 mg/kg/日	67	15
1 mg/kg/日	241	50
3 mg/kg/日	835	193
TK データ ラサギリン－妊娠	AUC_t（h*ng/mL）	C_{max}（ng/mL）
0.3 mg/kg/日	126	54
1 mg/kg/日	204	122
3 mg/kg/日	746	321
TK データ AI－妊娠	AUC_t（h*ng/mL）	C_{max}（ng/mL）
0.3 mg/kg/日	70	12
1 mg/kg/日	256	30
3 mg/kg/日	1296	214
結論	3 mg/kg/日で母体毒性が認められた。 トキコキネティクス：結果から、試験した用量で線形の動態が示唆された。妊娠中は、ラサギリンに対する曝露量の増加が認められたが、AI に対する曝露量の増加は認められなかった。3 mg/kg/日でのラサギリンに対する曝露量は、臨床用量（1 mg/日）での曝露量の 50 倍以上である（AUC 比）。 母動物に対する NOEL は、1 mg/kg/日である。 雌の受胎能及び胚発生に関する NOEL は、3 mg/kg/日である。	

AI：1-アミノインダン

2.6.6.6.2 発生毒性及び催奇形性に関する試験

2.6.6.6.2.1 ラット

（1）ラット：胚・胎児発生、出生後の母体機能に関する試験のための用量設定試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-1（評価）

ラサギリンが胚・胎児発生、分娩、出産及び授乳に及ぼす影響並びに生後 4 日目までの新生児に及ぼす影響を評価するために、用量設定試験を実施した。ラサギリンメシル酸塩を交

配した雌ラットに着床（交尾6日後）から妊娠期間を通じて生後3日目まで0、3、8及び17 mg/kg/日を経口投与した。

母動物では、8 mg/kg/日以上の群で一般状態で被毛の乱れの用量依存的な増加がみられた。体重及び体重増加量の減少も用量依存的であり、統計的有意差がみられた。3 mg/kg/日以上の群で摂餌量の減少が認められた。

着床数は投与の影響を受けなかった。出生率に影響する着床後胚死亡率の投与と関連した増加が3 mg/kg/日以上の群で認められ、8及び17 mg/kg/日群で顕著であった。新生児の生存率が3 mg/kg/日以上の群で低下した。8及び17 mg/kg/日を投与した群の全新生児が死亡した（生後4日目まで）。

一部の動物から採取した乳腺の病理組織学的所見から、乳汁分泌が不十分であったことが示唆された。これは、ラサギリンの過度の薬理活性に起因する可能性がある。

全投与群の新生児は、出産時に体重がわずかに低かったことを除き正常であった。4日間の哺育期間中に3 mg/kg/日群の母動物の新生児のみが生存したが、体重の明らかな減少、胃の内容物無し、咬傷が認められた。試験したいずれの用量においても催奇形性は認められなかった。

表 2.6.6.6-5　ラット：胚・胎児発生、出生後の母体機能に関する試験のための用量設定試験

試験名	ラット胚・胎児発生、出生後の母体機能に関する用量設定試験
添付資料番号	4.2.3.5.2-1
GLP	適用
投与期間	交尾 6 日後から生後 3 日目まで
投与経路	強制経口
動物種/系統	Sprague-Dawley ラット
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
投与量 (mg/kg/日)	0、3、8 及び 17
投与頻度	1 日 1 回
ラット/群/性	雌 5 例（及び交配のみを目的とした無処置の雄 5 例）
母動物のデータ	
死亡	投与と関連した死亡はなかった
一般状態	所見のみられた動物数は用量依存的に増加した 3 mg/kg/日：投与と関連した一般状態の所見はなかった 8 mg/kg/日：被毛の乱れが散発的に発生した 17 mg/kg/日：妊娠中に被毛の乱れ、攻撃性、並びに投与後の鎮静が認められた
摂餌量	3 mg/kg/日から用量依存的に減少した
体重及び体重増加量	用量依存的に減少し、8 mg/kg/日以上の群で統計学的に有意であった
母動物の剖検	異常な肉眼所見なし
病理組織学的検査	全投与群で乳腺の分化がみられなかった。3 及び 17 mg/kg/日を投与した動物は乳汁分泌がなかった（各群それぞれ 1 例の検査結果）
着床率、出産率、出生率及び生存率	着床数は、投与の影響を受けなかった 出産率（生存新生児）は、8 及び 17 mg/kg/日で減少した（それぞれ 80%及び 40%） 出生率は、8 mg/kg/日から有意に減少した。（3、8、17 mg/kg/日でそれぞれ 89%、56%、57%） 生存率は用量依存的に減少した（3 mg/kg/日で 57%、8 mg/kg/日から全死亡（生存率 0%））
新生児のデータ	全投与群で出生後の体重が軽微に減少した（13%） 全投与群で新生児の死亡及び食殺が生じた結果、8 及び 17 mg/kg/日を投与した母動物では全児死亡がみられた 3 mg/kg/日：生存新生児では体重が 30%減少した。4 日目の肉眼的検査で外傷及び空の胃が認められた
結論	得られた所見は、MAO-B 阻害薬であるラサギリンの薬理作用であるドパミン濃度上昇に関連する乳汁分泌の阻害に起因する可能性がある。一方、ドパミン濃度が上昇すると、プロラクチン合成が阻害され、乳腺の発達不良又は不活性化に至る可能性もある。 試験したいずれの用量でも催奇形性は認められなかった。

2.6.6.6.2.2 ウサギ

（1）ウサギ：ラサギリンメシル酸塩の胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験：添付資料番号 4.2.3.5.2-2（評価）

ラサギリンメシル酸塩の着床から硬口蓋閉鎖までの胚・胎児発生に対する影響を評価する用量設定試験では、ラサギリンメシル酸塩の 0、5、15、45 及び 90 mg/kg/日を交配した雌チンチラウサギに着床（交尾 6 日後）から交尾 20 日後まで強制経口投与した。交尾 20 日後にトキコキネティクス測定を行った。

90 及び 45 mg/kg/日の用量で母毒性及び死亡が認められた。45 mg/kg/日では着床後胚死亡率の増加が認められた。45 mg/kg/日まで投与した母動物から得られた胎児には、異常所見はなかった。

この試験に基づき、主試験ではラサギリンメシル酸塩の 1、7 及び 45 mg/kg/日の用量を設定した。

表 2.6.6.6-6　ウサギ：胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験

試験名	ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験	
添付資料番号	4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.2-2.1、4.2.3.5.2-2.2	
GLP	適用	
投与期間	交尾後 6 から 20 日目まで	
投与経路	強制経口	
動物種/系統	チンチラウサギ	
被験物質	ラサギリンメシル酸塩	
投与量 (mg/kg/日)	0、5、15、45 及び 90	
投与頻度	1 日 1 回	
ウサギ/群/性	雌 5 例（及び交配のみを目的とした無処置の雄 5 例）	
母動物のデータ：		
死亡	90 mg/kg/日（3/5 例）及び 45 mg/kg/日（2/5）で死亡が発生した	
一般状態	15 mg/kg/日以下：一般状態の所見は認められなかった	
摂餌量	90 mg/kg/日：摂餌量が減少した（対照群と比較して最大-88%の減少）。	
体重及び体重増加量	90 mg/kg/日：体重及び体重増加量の低値（それぞれ投与期間中に 11%及び 20%の減少）	
母動物の剖検	予定した剖検時に投与起因の異常所見は認められなかった 雌 1 匹（45 mg/kg/日群）が誤投与により死亡した	
黄体数、着床前/後死亡率、着床数、生存児数、死亡児数	90 mg/kg/日：着床後全胎児死亡 45 mg/kg/日：対照群と比較して着床後死亡率が増加した 5 及び 15 mg/kg/日では投薬起因の影響はなかった	
胎児検査（外表/新鮮内臓検査、性比及び体重）	45 mg/kg/日まで影響なし	
TK データ ラサギリン－	AUC_t（h*ng/mL）	C_{max}（ng/mL）
5 mg/kg/日	924.4	568.5
15 mg/kg/日	4461.5	2389.9
45 mg/kg/日	19186.2	8503
TK data AI－	AUC_t（h*ng/mL）	C_{max}（ng/mL）
5 mg/kg/日	115.0	50.7
15 mg/kg/日	1008.9	326.3
45 mg/kg/日	5448.8	1454.7
結論	主試験におけるラサギリンの用量は、1、7 及び 45 mg/kg/日とする	

(2) ウサギ：ラサギリンメシル酸塩の胚・胎児発生に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-3（評価）

ラサギリンの着床から硬口蓋閉鎖までの胚・胎児発生に対する影響を評価する試験では、ラサギリンメシル酸塩の 0、1、7 及び 45 mg/kg/日をチンチラウサギに着床（交尾 6 日後）から交尾 20 日後まで強制経口投与した。

対照、7 及び 45 mg/kg 群でそれぞれ 1 例の死亡が発生した。

摂餌量の減少（-49%）、体重の減少（-7%）、補正体重増加量の減少（-13%）などの母毒性が 45 mg/kg/日群でみられた。この群では流産（2/20 例）及び全胎児吸収（1/20 例）がみられ、投与起因と考えられた。

45 mg/kg/日群では、胎児体重の低値が認められた（対照群の 34.8 g に対して 30.1 g）。胎児には投与に起因する所見は認められなかった。

ラサギリンの 45 mg/kg/日まで催奇形性はみられなかった。

母動物及び胎児に対する NOAEL は、7 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6.6-7　ウサギ：胚・胎児発生に関する試験

試験名	ウサギ胚・胎児発生に関する試験
添付資料番号	4.2.3.5.2-3
GLP	適用
試験期間	交尾後 6 から 20 日目
投与経路	強制経口
動物種/系統	チンチラウサギ
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
投与量 (mg/kg/日)	0、1、7 及び 45
投与頻度	1 日 1 回
ウサギ/群/性	雌 20 匹（交尾確認雌）
母動物のデータ：	
死亡数	対照群：1 例、7 mg/kg：1 例、45 mg/kg：1 例
一般状態	投薬起因の所見なし。
摂餌量	45 mg/kg で減少（対照群と比較して 49%の減少）
体重増加量[a]	45 mg/kg で減少（対照群と比較して最大 13%の減少）
流産：	対照：1 例、45 mg/kg：2 例
生殖パラメータ	着床前死亡率：投薬に起因した変化なし 着床後死亡率：45 mg/kg/日群で増加（対照群の 1.3%に対して 2.1%） 胎児吸収：投与に起因する変化なし
胎児の評価	性比：投薬に起因した所見なし 体重：45 mg/kg 群で減少（対照群の 34.8 g に対して 30.1 g） 外表/内臓検査：投薬に起因した所見なし 骨格検査：投薬に起因した所見なし
結論	母動物及び胎児の NOAEL：7 mg/kg/日 45 mg/kg/日まで催奇形性は認められず

a: 妊娠 28 日の体重から妊娠 6 日及び 28 日の子宮重量を減じた値

(3) ウサギ：ラサギリンメシル酸塩の胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験
：添付資料番号 4.2.3.5.2-4（評価）

ラサギリンメシル酸塩の胚・胎児発生に対する影響を評価する用量設定試験では、ラサギリンメシル酸塩の 0、6、12、24 及び 48 mg/kg/日を交配した雌 New Zealand White (NZW)ウサギに妊娠 7 日から 19 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開し、黄体数、着床数、胎児の体重、性別、外表及び内臓を観察した。

48 mg/kg/日群では 2 例で縮瞳、頻呼吸、無糞がみられ、妊娠 17 日に流産したため安楽死した。同群では、そのほかのに軟便/水様便及び立毛の頻度が増加した。12 mg/kg/日以上を投与した群で体重増加量の減少及び摂餌量の減少を伴う糞量減少の頻度が増加した。48 mg/kg/日まで投与した母動物から得られた胎児には、胎児体重の減少がみられた他は異常所見はなかった。これらの結果から、ウサギにおけるラサギリンメシル酸塩の胚･胎児発生試験の用量は 1、6 及び 36 mg/kg/日とする。

表 2.6.6.6-8　NZW ウサギ：胚・胎児発生に関する試験のためのに用量設定試験

試験名	ウサギ胚・胎児発生用量設定試験
添付資料番号	4.2.3.5.2-4
GLP	適用
投与期間	妊娠 7 から 19 日まで
投与経路	強制経口
動物種/系統	New Zealand White [Hra:(NZW)SPF]ウサギ
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
投与量 (mg/kg/日)	0、6、12、24 及び 48
投与頻度	1 日 1 回
ウサギ/群/性	雌 6 例
母動物のデータ：	
安楽死	48 mg/kg/日（2 例）：妊娠 17 日に流産のため安楽死
流産	48 mg/kg/日：2 例
一般状態	48 mg/kg/日：軟便/水様便、被毛汚染。流産した雌で縮瞳、頻呼吸及び無糞。 12 mg/kg/日以上：糞量減少
摂餌量	12 mg/kg/日以上：摂餌量減少
体重及び体重増加量	12 mg/kg/日以上：体重増加量抑制
母動物の剖検	予定した剖検時に投与起因の異常所見は認められなかった
黄体数、着床前/後死亡率、着床数、生存児数、死亡児数	48 mg/kg/日：流産した雌で早期胚吸収 24 mg/kg/日まで影響なし
胎児検査（外表/新鮮内臓検査、性比及び体重）	48 mg/kg/日：胎児体重減少 24 mg/kg/日まで影響なし
結論	主試験におけるラサギリンの用量は、1、6 及び 36 mg/kg/日とする

(4) ウサギ：ラサギリンメシル酸塩の胚・胎児発生に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-5（評価）

ラサギリンメシル酸塩の胚・胎児発生に対する影響を評価する試験では、ラサギリンメシル酸塩の 0、1、6、及び 36 mg/kg/日を交配した雌の NZW ウサギに妊娠 7 日から 19 日まで強制経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開し、胎児の体重、性別、外表、内臓及び骨格を観察した。妊娠 19 日に予備動物を使用してトキコキネティクス測定を行った。

36 mg/kg/日を投与した群では妊娠 17 及び 24 日にそれぞれ 1 例を流産のため安楽死した。一般状態観察では軟便/水様便、糞量減少、被毛汚染及び流産に伴う赤色の排出物が 36 mg/kg/日でみられた。6 及び 36 mg/kg/日のラサギリンメシル酸塩を投与した群で摂餌量の減少を伴った体重減少がみられた。妊娠 19 日のラサギリン及び AI の血漿中薬物濃度は 1 から 36 mg/kg/日群まで投与に比例して増加した。36 mg/kg/日まで、母動物の生殖パラメータ並びに児の体重、性比、外表、内臓及び骨格には、投与と関連する影響は認められなかった。

母動物の NOAEL は 1 mg/kg/日であった。胎児に対する NOAEL は、36 mg/kg/日以上で催奇形性はなかった。

表 2.6.6.6-9　NZW ウサギ　胚・胎児発生に関する試験

試験名	ウサギ胚・胎児発生試験	
添付資料番号	4.2.3.5.2-5	
GLP	適用	
投与期間	妊娠 7 から 19 日	
投与経路	強制経口	
動物種/系統	New Zealand White [Hra:(NZW)SPF] ウサギ	
被験物質	ラサギリンメシル酸塩	
投与量 (mg/kg/日)	0、1、6 及び 36	
投与頻度	1 日 1 回	
ウサギ/群/性	雌 20 匹（交尾確認雌）	
母動物のデータ：		
安楽死	36 mg/kg：妊娠 17 及び 24 日に各 1 例流産のため安楽死	
流産	36 mg/kg/日：2 例	
一般状態	36 mg/kg/日：軟便/水様便、糞量減少、被毛汚染、赤色排出物	
摂餌量	6 mg/kg/日以上で減少	
体重増加量	6 mg/kg/日以上で減少	
生殖パラメータ	着床前死亡率：投薬に起因した変化なし 着床後死亡率：投薬に起因した所見なし 胎児吸収：投与に起因する変化なし	
胎児の評価	性比：投薬に起因した所見なし 体重：投薬に起因した所見なし 外表/内臓検査：投薬に起因した所見なし 骨格検査：投薬に起因した所見なし	
TK データ ラサギリン－	AUC∞（h*ng/mL）	C_{max}（ng/mL）
1 mg/kg/日	84.24	69.3
6 mg/kg/日	680.11	564
36 mg/kg/日	10865.60	7083
TK data AI－	AUC_t∞（h*ng/mL）	C_{max}（ng/mL）
1 mg/kg/日	14.33	7.64
6 mg/kg/日	169.38	101
36 mg/kg/日	3912.65	1453
結論	母動物の NOAEL は 1 mg/kg/日、36 mg/kg/日まで胎児への影響及び催奇形性はなし	

ラサギリン及びレボドパ/カルビドパの投与（薬物相互作用）

2.6.6.6.2.3 ラット

（1）ラット：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）及びレボドパ/カルビドパ（80/20 mg/kg/日）の胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-6（評価）

ラサギリンをレボドパ及びカルビドパと併用投与したときの胚・胎児発生に及ぼす影響を評価する用量設定試験を実施した。

用量レベルは、ラサギリン/レボドパ/カルビドパとして表示する。ラサギリンは遊離塩基として表示する。ラサギリンメシル酸塩及びレボドパ/カルビドパ（ラサギリン/LD/CD）を交配した雌ラットに交尾後 8 日目から 17 日目まで 0/0/0、0/80/20、0.1/80/20、0.3/80/20、1/80/20、3/80/20 mg/kg/日の用量で経口投与した。

ラサギリン/LD/CD を 3/80/20 mg/kg/日の用量で投与したとき、投与と関連した死亡及び被毛の乱れ等の重度の一般状態の異常が認められ、これらの作用はラサギリンを併用投与した

ときにより顕著であった。0.3/80/20 mg/kg/日以上の用量で投与したとき、摂餌量及び体重増加量の用量依存的な減少が認められた。

1/80/20 mg/kg/日の用量で認められた着床後胚死亡率の増加及び胎児体重の減少は、母毒性によるものと考えられた。

これらの結果に基づき、主試験には0.1/80/20、0.3/80/20、1/80/20 mg/kg/日の用量を選択した。

表 2.6.6.6-10　ラット：胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験（薬物相互作用）

試験名	ラット胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験（薬物相互作用）
添付資料番号	4.2.3.5.2-6
GLP	適用
完了	完了
投与期間	交尾後 8 日目*から交尾後 17 日目まで
投与経路	強制経口
動物種/系統	Sprague-Dawley ラット
被験物質	ラサギリンメシル酸塩/レボドパ/カルビドパの併用投与
投与量 (mg/kg/日)	0/0/0、0/80/20、0.1/80/20、0.3/80/20、1/80/20、3/80/20
投与頻度	LD/CD は 1 日 2 回（40/10 mg/kg/1 日 2 回）、ラサギリンは LD/CD の 1 回目の投与と同時に 1 日 1 回
ラット/群/性	雌 5 例（交配）
母動物のデータ：	
死亡：	3/80/20 mg/kg/日：5 件の死亡/瀕死による安楽死
一般状態	全 LD/CD 群における被毛の乱れ汚れ。併用投与群の方が顕著。
摂餌量	投与期間中に用量依存的に減少した（0.3/80/20 mg/kg/日から明確）
体重増加量	用量依存的に減少（0.3/80/20 mg/kg/日から明確）
母動物の剖検	異常所見なし
生殖	1.0/80/20：着床後胚死亡率が増加
胎児のデータ	1.0/80/20：胎児体重が減少
結論	これらの結果に基づき、主試験にはラサギリン/レボドパ/カルビドパの用量として 0.1/80/20、0.3/80/20 及び 1/80/20 mg/kg/日を選択した

* 着床に対するレボドパの（ドパミン作動性）作用による。

（2）ラット：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）及びレボドパ/カルビドパ（80/20 mg/kg/日）の胚・胎児発生に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-7（評価）

ラサギリンをレボドパ及びカルビドパと併用投与したときの胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した。投与最終日（交尾後 17 日目）に予備動物を使用してトキコキネティクス試験を実施した。0/0/0、1/0/0、0/80/20、0.1/80/20、0.3/80/20 及び 1/80/20 mg/kg/日の用量のラサギリンメシル酸塩及びレボドパ/カルビドパ（ラサギリン/LD/CD）を交配した雌ラットに交尾後 8 日目から妊娠期間を通じて交尾後 17 日目まで経口投与した。

投与と関連した死亡は発生しなかった。ラサギリンの投与の有無にかかわらず、レボドパ/カルビドパを投与した全群に被毛の汚れが認められた。1/80/20 mg/kg/日では、対照群と比較して体重増加量の減少が認められた（対照群+20.8%と比較して+15.4%）。

母動物の生殖パラメータ並びに胎児の体重、性比、外表及び内臓検査には、投与と関連する影響は認められなかった。

胎児の骨格検査では、波状肋骨の発生率が対照及び 1/80/20 mg/kg/日の背景データの範囲を超えており、投与と関連した変化と判断した。文献によれば、「波状肋骨」は真の奇形ではなく、小型げっ歯類の胎児における可逆性の病理所見であり、おおむね生後 3 週間以内に完全に消失するものである。

胎児の NOEL は 0.1/80/20 mg/kg/日であった。母体に対する NOEL は、LD/CD に起因した影響のために決定できなかった。

表 2.6.6.6-11　ラット：胚・胎児発生に関する試験（薬物相互作用）

試験名	ラット胚・胎児発生に関する試験（薬物相互作用）	
添付資料番号	4.2.3.5.2-7	
GLP	適用	
投与期間	交尾後 8 日目*から交尾後 17 日目まで	
投与経路	強制経口	
動物種/系統	Sprague-Dawley ラット	
被験物質	ラサギリンメシル酸塩/LD/CD	
投与量 (mg/kg/日)	0/0/0、1/0/0、0/80/20、0.1/80/20、0.3/80/20 及び 1/80/20	
投与頻度	LD/CD は 1 日 2 回（40/10 mg/kg/1 日 2 回）、ラサギリンは LD/CD の 1 回目の投与と同時に 1 日 1 回	
ラット/群/性	主試験：雌 22 例 TK 予備試験：雌 9 例（溶媒対照、0/0/0、雌 3 例のみ）	
母動物のデータ		
死亡	投与と関連した死亡はなかった	
一般状態	ラサギリンの投与の有無にかかわらず、LD/CD を投与した全群に被毛の乱れが認められた	
摂餌量	0.3/80/20 以上：摂餌量の一過性の減少が認められた（交尾後 12 日目まで）	
体重増加量	1/80/20 mg/kg/日：投与期間中に減少した（溶媒対照の+20.8%と比較して +15.4%）	
母動物の剖検	異常所見なし	
黄体数、着床前/後死亡率、着床数、生存児数、死亡児数	生殖パラメータに投与と関連した影響は認められなかった	
胎児のデータ（体重、性比、外表/内臓及び骨格検査）	影響なし 骨格検査：1/80/20：波状肋骨の発生率増加（10/14 に異常が認められた） 0.3/80/20：1 件発生	
トキコキネティクス測定	AUC_t （h*ng/mL）	C_{max} （ng/mL）
ラサギリン		
1/0/0 mg/kg/日	136	77.1
0.1/80/20 mg/kg/日	ほとんどの値は検出限界未満であり TK パラメータの算出は行わなかった	
0.3/80/20 mg/kg/日	41	12
1/80/20 mg/kg/日	95	38

（続く）

表 2.6.6.6-11　ラット：胚・胎児発生に関する試験（薬物相互作用）（続き）

試験名	ラット胚・胎児発生に関する試験（薬物相互作用）	
添付資料番号	4.2.3.5.2-7	
トキコキネティクス測定	AUC_t (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)
AI		
1/0/0 mg/kg/日	241	43
0.1/80/20 mg/kg/日	ほとんどの値は検出限界未満であり TK パラメータの算出は行わなかった	
0.3/80/20 mg/kg/日	58	9
1/80/20 mg/kg/日	161	25
LD		
0/80/20 mg/kg/日	8596	3228
0.1/80/20 mg/kg/日	7529	2719
0.3/80/20 mg/kg/日	7160	2263
1/80/20 mg/kg/日	8835	2318
CD		
0/80/20 mg/kg/日	957	357
0.1/80/20 mg/kg/日	779	289
0.3/80/20 mg/kg/日	703	222
1/80/20 mg/kg/日	743	257
結論	母毒性はラサギリンの投与の有無にかかわらず、すべての LD/CD 投与群に認められた。 試験群に生じた「波状肋骨」は、被験物質と関連があると考えられた。しかし、波状肋骨は真の奇形ではなく、小型げっ歯類の胎児における可逆性の病理所見であり、おおむね生後 3 週間以内に完全に消失するものである**。	
NOEL	母動物に対する NOEL は決定できなかった 胎児に対する NOEL は、0.1/80/20 mg/kg/日であった	

*　着床に対するドパミン作動性作用による。

**　Kast A, Wavey ribs, a reversible pathological finding in rat fetuses, Exp.Toxic.Pathol. 46: 203-210,1994

2.6.6.6.2.4 ウサギ

（1）ウサギ：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）及びレボドパ/カルビドパ（80/20 mg/kg/日）の胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-8（評価）

ラサギリンをレボドパ及びカルビドパと併用投与したときに胚・胎児発生に及ぼす影響を評価する用量設定試験を実施した。ラサギリンメシル酸塩及びレボドパ/カルビドパ（LD/CD）の 0/0/0、0/80/20、1/80/20、3/80/20 及び 10/80/20 mg/kg/日を交配したチンチラウサギに交尾後 6 から 18 日目まで強制経口投与した。

10/80/20 mg/kg/日群では投薬に起因した死亡及び重度の一般状態の悪化が認められ、妊娠した雌は 1 例のみが生存した。すべての LD/CD 投与群は、交尾後 11 日目まで摂餌量及び体重の一過性の減少を示した。3/80/20 mg/kg/日群では、投与期間中に体重増加量の減少が認められた。

1/80/20 mg/kg/日以上の群で、投与に起因した着床後死亡率の増加がみられた。ラサギリンの有無にかかわらずほとんどの LD/CD 投与群で胎児体重の減少が認められた（3/80/20 mg/kg/日群の雌の胎児を除く）。

これらの結果に基づき、主試験の最大耐量（MTD）を 3/80/20 mg/kg/日とした。これはパーキンソン病患者に対する臨床用量（1 mg/日）の約 50 倍の用量（体表面積比に基づく）に相当する。

表 2.6.6.6-12　ウサギ：胚・胎児発生（薬物相互作用）に関する試験のための用量設定試験

試験名	ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験（薬物相互作用）
添付資料番号	4.2.3.5.2-8
GLP	適用
投与期間	交尾後 6 から 18 日目まで
投与経路	強制経口
動物種/系統	チンチラウサギ
被験物質	ラサギリンメシル酸塩/レボドパ/カルビドパ
投与量（mg/kg/日）	0/0/0、0/80/20、1/80/20、3/80/20 及び 10/80/20
投与頻度	LD/CD は 1 日 2 回（40/10 mg/kg/1 日 2 回）、ラサギリンは LD/CD の 1 回目の投与と同時に 1 日 1 回
ウサギ/群/性	雌 5 例
母動物のデータ：	
死亡	10/80/20：投薬に起因した死亡が生じた（1 例の妊娠雌が生存した）
一般状態	10/80/20：頻呼吸、情動行動、死亡前の側臥位
摂餌量	LD/CD 投与群で摂餌量の一過性の減少がみられた（交尾後 11 日目まで）
体重増加量	3/80/20：投与期間を通じた体重増加量の減少
母動物の剖検	異常所見なし
黄体数、着床前/後死亡率、着床数、生存児数、死亡児数	1/80/20 以上：対照及び 0/80/20 と比較して着床後胚死亡率の上昇（最大 3.9%に対して最大 12.2%） 3/80/20：1 例の雌で着床後全胚死亡が認められた 10/80/20：データなし（妊娠雌 1 例のみが生存した）
胎児のデータ体重、性比、外表/内臓及び骨格検査）	LD/CD を投与した全群で雄の胎児体重が減少した 0/80/20 及び 1/80/20 では雌の胎児体重が減少したが、3/80/20 では減少しなかった
結論	これらの結果に基づき、主試験の最大耐量（MTD）はラサギリン/レボドパ/カルビドパの用量として 3/80/20 mg/kg/日を設定した

（2）ウサギ：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）及びレボドパ/カルビドパ（80/20 mg/kg/日）の胚・胎児発生に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-9（評価）

ラサギリンをレボドパ及びカルビドパと併用投与したときに胚・胎児発生に及ぼす影響を評価する試験を実施した。用量設定試験に基づき、ラサギリンメシル酸塩及びレボドパ/カルビドパ（LD/CD）の初期用量を 0/0/0、3/0/0、0/80/20、0.1/80/20、0.6/80/20 及び 3/80/20 mg/kg/日に設定した。高用量群で母毒性が認められたことから、高用量群の代わりに 1.2/80/20 mg/kg/日を投与する新しい群を設定した。ラサギリンメシル酸塩及び LD/CD を、交配したチンチラウサギに交尾後 6 から 18 日目まで強制経口投与した。選択した動物から交尾後 18 日目にトキコキネティクス測定を行った。

投薬に起因した死亡又は一般状態の所見はみられなかった。投与期間の初期（交尾後 6～11 日目）に、全併用投与群に摂餌量及び体重の一過性の減少が認められた。

着床後死亡率の高値が 0.6/80/20 mg/kg/日（18.8%）及び 1.2/80/20 mg/kg/日（20%）に認められた。投与群の胎児の検査では、投薬に起因した変化は認められなかった。

胎児に対する NOAEL は、0.1/80/20 mg/kg/日、母動物に対する NOAEL は、1.2/80/20 mg/kg/日であった。

表 2.6.6.6-13　ウサギ：胚・胎児発生に関する試験（薬物相互作用）

試験名	ウサギ胚・胎児発生に関する試験（薬物相互作用）	
添付資料番号	4.2.3.5.2-9	
GLP	適用	
完了	完了	
投与期間	交尾後 6 から 18 日目まで	
投与経路	強制経口	
動物種/系統	チンチラウサギ	
被験物質	ラサギリンメシル酸塩/レボドパ/カルビドパ	
投与量 (mg/kg/日)	0/0/0、3/0/0、0/80/20、0.1/80/20、0.6/80/20、1.2/80/20（3/80/20 と入れ替え）	
投与頻度	LD/CD は 1 日 2 回（40/10 mg/kg/1 日 2 回）、ラサギリンは LD/CD の 1 回目の投与と同時に 1 日 1 回	
ウサギ/群/性	雌 22 例	
母動物のデータ：		
死亡	3/80/20 では投薬に起因した死亡が生じたため、高用量群の投与量を 1.2/80/20 に減量した。1.2/80/20 以下の用量では、投薬に起因する死亡又は一般状態の所見は認められなかった。	
一般状態	なし	
摂餌量	0.1/80/20 mg/kg/日以上の用量：交尾後 6～11 日目に一過性の減少が認められた	
体重	0.1/80/20 mg/kg/日以上の用量：交尾後 6～11 日目に一過性の減少が認められた	
母動物の剖検	異常所見なし	
着床後死亡率	0.6/80/20 及び 1.2/80/20：高値（それぞれ 18.8%及び 20%）	
体重、性比、外表及び内臓検査、骨格検査	投薬に起因した変化は認められなかった	
トキコキネティクス測定	1.2/80/20 mg/kg/日：動物数が少なく、集団の年齢及び体重に幅があったため、PK 解析結果は信頼性が低いと考えられた	
予備薬物動態パラメータ	AUC_t （h*ng/mL）	C_{max} （ng/mL）
ラサギリン		
3/0/0 mg/kg/日	400.4	183
0.1/80/20 mg/kg/日	15.7	5.5
0.6/80/20 mg/kg/日	91.2	27.4
AI		
3/0/0 mg/kg/日	97.3*	23.3*
0.1/80/20 mg/kg/日	ほとんどの値は検出限界未満であり、TK パラメータの算出は行わなかった	
0.6/80/20 mg/kg/日	12.2	3.1
LD		
0/80/20 mg/kg/日	17717	6863
0.1/80/20 mg/kg/日	25909	9533
0.6/80/20 mg/kg/日	26324	9537
CD		
0/80/20 mg/kg/日	2 例のみの動物から得られたデータあり、TK パラメータの評価には適当ではない	
0.1/80/20 mg/kg/日	898	233*
0.6/80/20 mg/kg/日	1173	322*
結論	0.1/80/20 mg/kg/日における曝露量（AUC）は、ラサギリン 1 mg/日を投与したヒトで測定した曝露量と同等である 催奇形性なし	
NOAEL/NOEL	母動物に対する NOAEL は、1.2/80/20 mg/kg/日である 生殖に関する NOAEL は、0.1/80/20 mg/kg/日である	

* SD が高値（平均値の信頼性が低い）

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生に関する試験

2.6.6.6.3.1 ラット

（1）ラット：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）の出生前及び出生後の発生（母体機能を含む）に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.3-1（評価）

ラサギリンメシル酸塩を、交配させた雌ラットに着床（交尾後 6 日目）から妊娠期間を通じて出産後 20 日目まで 0、0.1、0.3、1 mg/kg/日の用量で経口投与し、ラサギリンの胚・胎児、分娩、出産、授乳に及ぼす影響並びに新生児（F1 世代）の出生から生殖機能を含む性成熟に及す影響を評価した。0.3 mg/kg/日以上の群の母動物において妊娠中に摂餌量の減少が認められた。1 mg/kg/日群では、平均体重増加量が対照より低値を示した。ラサギリン 1 mg/kg/日群の母動物では、授乳中に摂餌量の一時的な減少が認められた。生殖、分娩、出産には投与と関連した影響は認められなかった。

出産から離乳までの新生児死亡率は、0.3 mg/kg/日以上の群でわずかに上昇した（対照で 0.7%であったのに対し、0.3 mg/kg/日以上で最大 3.3%）。これらの群から生まれた新生児の体重は、対照よりわずかに低かった（対照の 6.9 g に対して 6.5～6.6 g）。1 mg/kg/日群の母動物から生まれた新生児は、その F1 世代の生殖の前に、授乳期間中、離乳時及び生後 35 日目まで体重が低値を示した。その他に投薬と関連した影響は認められなかった。

F1 世代の生殖を交配から交尾後 14 日目まで評価したが、異常は認められなかった。

ラットの母動物及び生殖パラメータ（着床から離乳まで）及び子孫に対する影響に関する NOEL は 0.1 mg/kg/日であった。

表 2.6.6.6-14　ラット、出生前及び出生後の発生に関する試験

試験名	ラット出生前及び出生後の発生に関する試験
添付資料番号	4.2.3.5.3-1
GLP	適用
完了	完了
試験期間	F(0)では、交尾後 6 日目から出産後 20 日目まで F(1)には投与せず、出生から生殖機能検査のために交配し妊娠 14 日目まで
投与経路	強制経口
動物種/品種	Sprague-Dawley ラット
被験物質	ラサギリンメシル酸塩
投与量（mg/kg/日）	0、0.1、0.3 及び 1
投与頻度	1 日 1 回
ラット/群/性	雌 22 例（F0） 雌 22 例及び雄 22 例（F1）
母動物のデータ（F0）	
死亡	投与と関連した死亡はなかった
一般状態	投与と関連した一般状態の所見はなかった
摂餌量	0.3 mg/kg/日以上：妊娠中の摂餌量の減少 1 mg/kg/日：授乳中の摂餌量の減少
体重増加量	1 mg/kg/日：妊娠中の体重増加量の減少
剖検	異常所見なし
生殖（F0）	出産までの妊娠期間中に投与と関連する影響はなかった 0.3 mg/kg/日：生後 0～21 日目に新生児死亡率が上昇し（対照の 0.7%と比較して最大 3.3%）、新生児の平均出生時体重がわずかに減少した（対照の 6.9 g と比較して 6.6 g）
新生児のデータ（F1）	1 mg/kg/日：授乳中の体重増加量がわずかに減少し、生後 35 日目に体重の低値が認められた その他には投与に関連した影響は認められなかった（肉眼的所見、新生児の発達、行動のパラメータ）
F1 黄体数、着床数、生存児数、死亡児数	F1 世代の生殖行動及び発達に投与に関連した影響は認められなかった
結論	ラットの母動物及び生殖パラメータ（着床から離乳まで）及び子孫に対する影響に関する NOEL は、0.1 mg/kg/日であった

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当せず

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 1-インダノンのラット単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.5-1（参考）

1-インダノンは、有効成分のラサギリンメシル酸塩に含まれる不純物である。

絶食した雌雄各 5 例に、1-インダノン 500 mg/kg を単回投与した。死亡動物はみられなかった。経口投与時の最大非致死量は、約 500 mg/kg であった。

表 2.6.6.8-1　ラット：単回経口投与毒性試験

試験名	ラット単回経口投与毒性試験
添付資料番号	4.2.3.7.5-1
GLP	適用
試験実施期間/サンプル採取時点	15 日間
被験物質	1-インダノン（不純物/分解物）
投与経路	強制経口
投与頻度	単回投与
動物/性/群	雄 5 例+雌 5 例
系統	Sprague-Dawley
投与量（mg/kg）	500
死亡数	雄 0 例、雌 0 例
最大非致死量	雌雌ともに 500 mg/kg
一般状態	高頻度にみられた所見：立毛、円背位、よたつき歩行、嗜眠、呼吸数の減少、眼瞼下垂、四肢蒼白、つま先歩行、ふらつき、体温低下、活動性低下、着色尿（黄） 低頻度にみられた所見：軟便～液状便、流涙 所見は 6 日目までに消失した

2.6.6.8.1.1 ラット：1-インダノンの単回腹腔内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.5-2（参考）

絶食した雌雄各 5 例に、1-インダノン 300 mg/kg を単回腹腔内投与した。

死亡動物はみられなかった。最大非致死量は 300 mg/kg であった。

表 2.6.6.8-2　ラット：単回腹腔内投与毒性試験

試験名	ラット単回腹腔内投与毒性試験
添付資料番号	4.2.3.7.5-2
GLP	適用
試験実施期間/サンプル採取時点	15 日間
被験物質	1-インダノン（不純物/分解物）
投与経路	腹腔内
投与頻度	単回投与
動物/性/群	雄 5 例+雌 5 例
系統	Sprague-Dawley
投与量（mg/kg）	300
死亡数	雄 0 例/雌 0 例
最大非致死量	雌雄ともに 300 mg/kg
一般状態	高頻度にみられた所見：立毛、円背位、嗜眠、よたつき歩行、呼吸数の減少、眼瞼下垂、四肢蒼白、ふらつき、体温低下、活動性低下 低頻度にみられた所見：呼吸数の増加、流涙 所見は 11 日目までに消失した

2.6.6.8.2 (R)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-136）のラット単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.5-3（参考）

(R)-1-アミノインダン塩酸塩はラサギリン塩酸塩原薬の不純物/分解物である。(R)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-136）を絶食下の雌 5 例及び雄 5 例にそれぞれ 1260 mg/kg 及び 1600 mg/kg 単回経口投与した。1600 mg/kg を投与した雄 1 例が死亡した。最大非致死量は 1260 mg/kg（雌）であり、最小致死量は 1600 mg/kg（雄）であった。

表 2.6.6.8-3　ラット：単回経口投与毒性試験

試験名	ラット単回経口投与毒性試験（不純物/分解物）
添付資料番号	4.2.3.7.5-3
GLP	適用
試験実施期間/サンプル採取時点	15 日間
被験物質	(R)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-136、不純物/分解物）
投与経路	強制経口
投与頻度	単回投与
動物/性/群 [a]	雄 5 例：1600 mg/kg 雌 5 例：1260 mg/kg
系統	Sprague-Dawley
死亡数	雄 1 例、雌 0 例
最小致死量	雄：1600 mg/kg
最大非致死量	雌：1260 mg/kg
肉眼的所見－死亡した雄	肝臓、脾臓、腎臓及び消化管の変化
一般状態	高頻度にみられた所見：立毛、円背位、よたつき歩行、呼吸数の減少、四肢蒼白、流涎 低頻度にみられた所見：眼瞼下垂、ふらつき、胴体の振戦、嗜眠（雄）、間代性痙攣（雄）、つま先歩行（雄）、活動性低下（雄）、眼球突出（雄） 所見は 4 日目（雌）又は 6 日目（雄）までに消失した

a– 塩として表示した。

2.6.6.8.3 (R)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-136）のラット単回静脈内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.5-4（参考）

(R)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-136）をラット 10 例（雄 5 例+雌 5 例）に 100 mg/kg 単回静脈内投与した。雄 2 例が死亡した。中等度の肺うっ血が認められた。(R)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-136）の静脈内投与時の最小致死量は 100 mg/kg であった。

表 2.6.6.8-4　ラット：単回静脈内投与毒性試験

試験名	ラット：単回静脈内投与毒性試験 （不純物/分解物）
添付資料番号	4.2.3.7.5-4
GLP	適用
試験実施期間/サンプル採取時点	15 日間
被験物質	(R)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-136）
投与経路	静脈内
投与頻度	単回投与
動物/性/群	雄 5 例+雌 5 例
系統	Sprague-Dawley
投与量（mg/kg） [a]	100
死亡数	雄 2 例+雌 0 例
最小致死量	100 mg/kg
一般状態	立毛、円背位、呼吸数の減少、四肢蒼白、間代性痙攣、胴体の振戦、眼球突出、よたつき歩行（雌）、嗜眠（雌）、眼瞼下垂（雌）、流涎/流涙（雌）、あえぎ呼吸（雌）、挙尾（雌） 所見は 3 日目までに消失した

a– 塩として表示した。

2.6.6.8.4 (S)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-137、S 異性体）のラット単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-1（評価）

(S)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-137）を、雌ラット 5 例に 640 mg/kg の用量で、雄ラット 5 例に 1260 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与から 6 時間以内に雄 3 例が死亡した。剖検では、肺、肝臓、脾臓、腎臓、消化管の変化が認められた。最大非致死量は 640 mg/kg（雌）であり、最小致死量は 1260 mg/kg（雄）であった。

表 2.6.6.8-5　ラット：単回経口投与毒性試験

試験名	ラット単回経口投与毒性試験 （不純物/分解物）
添付資料番号	4.2.3.7.6-1
GLP	適用
試験実施期間/サンプル採取時点	15 日間
被験物質	(S)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-137、不純物）
投与経路	強制経口
投与頻度	単回投与
動物/性/群	雄 5 例：1260 mg/kg 雌 5 例：640 mg/kg
系統	Sprague-Dawley
死亡数	雄 3 例、雌 0 例
最大非致死量[a]	雌：640 mg/kg
最小致死量[a]	雄：1260 mg/kg
一般状態	640 mg/kg（雌）でふらつき、流涙、胴体の振戦、眼球突出、排尿増加、挙尾 640 mg/kg 以上で立毛、円背位、よたつき歩行、嗜眠、呼吸数の減少、四肢蒼白、流涎 1260 mg/kg（雄）で眼瞼下垂、強直性痙攣、つま先歩行 所見は 4 日目（雌）又は 6 日目（雄）までに消失した

a– 塩として表示した。

2.6.6.8.5 (S)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-137、S 異性体）のラット単回静脈内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-2（評価）

(S)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-137）を、ラット 10 例（雄 5 例+雌 5 例）からなる群に 100 mg/kg 単回静脈内投与した。多くの死亡が生じたため、(S)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-137）を、別のラット 10 例からなる群に 80 mg/kg 投与した。80 mg/kg を投与した雄 2 例、100 mg/kg を投与した雄 3 例及び雌 5 例全例が死亡した。剖検では、80 mg/kg 及び 100 mg/kg 群の死亡動物に肺のうっ血が認められた。80 mg/kg 群の死亡動物では、肝臓及び心臓の変化が顕著であった。最小致死量は 80 mg/kg であった。

表 2.6.6.8-6　ラット：単回静脈内投与毒性試験

試験名	ラット単回静脈内投与毒性試験	
添付資料番号	4.2.3.7.6-2	
GLP	適用	
試験実施期間/サンプル採取時点	15 日間	
被験物質	(S)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-137、不純物）	
投与経路	静脈内	
投与頻度	単回投与	
動物/性/群	雄 5 例+雌 5 例	
系統	Sprague-Dawley	
投与量（mg/kg）[a]	80	100
動物数	雄 5 例+雌 5 例	雄 5 例+雌 5 例
死亡	雄 2 例+雌 0 例	雄 3 例+雌 5 例
最小致死量	80 mg/kg	
一般状態	80 mg/kg 以上：ふらつき、立毛、円背位、よたつき歩行、嗜眠、呼吸数の減少、間代性痙攣、胴体の振戦 100 mg/kg：眼瞼下垂、四肢蒼白、流涎、あえぎ呼吸、強直性痙攣、活動性低下、眼球突出、挙尾 所見は 2 日目までに消失した（80 mg/kg）	

a– 塩として表示した。

2.6.6.8.5.1 ラット：1-N-プロパルギル-1-(S)-アミノインダン塩酸塩（TVP-102、S 異性体）の単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-3（参考）

1-N-プロパルギル-1-(S)-アミノインダン塩酸塩（TVP-102）を、ラット 10 例（雄 5 例+雌 5 例）ずつからなる群に 267、400、600、900 mg/kg の用量で経口投与した。急性経口半数致死量（LD_{50}）は、雄では 561 mg/kg、雌では 736 mg/kg であった。

表 2.6.6.8-7　ラット：単回経口投与毒性試験

試験名	ラット単回経口投与毒性試験（不純物/分解物）			
添付資料番号	4.2.3.7.6-3			
GLP	適用			
試験実施期間/サンプル採取時点	14 日間			
被験物質	1-N-プロパルギル-1-(S)-アミノインダン塩酸塩（TVP-102）			
投与経路	強制経口			
投与頻度	単回投与			
動物/性/群	雄 5 例+雌 5 例			
動物種/品種	Sprague-Dawley			
投与量（mg/kg）[a]	267	400	600	900
動物数	雄 5 例+雌 5 例	雄 5 例+雌 5 例	雄 5 例+雌 5 例	雄 5 例+雌 5 例
死亡数	雄 0 例+雌 0 例	雄 1 例+雌 1 例	雄 4 例+雌 2 例	雄 3 例+雌 3 例
最小致死量	400 mg/kg			
最大非致死量	267 mg/kg			
LD_{50}	雄：561 mg/kg 雌：736 mg/kg			
一般状態	円背位、歩行失調、振戦、身づくろい低下、尿失禁、立毛 600 mg/kg 群の雄 1 例で投薬起因の所見が 10 日間持続したが、その他の例では所見は 4 日目までに消失した			

a– 塩として表示した。

2.6.6.8.6 3-ケト-PAI メシル酸塩[a]（TV-3168）のラット単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-4（参考）

3-ケト-PAI メシル酸塩は、有効成分であるラサギリンメシル酸塩に含まれる不純物/分解物である。3-PAIO をラット 10 例（雄 5 例+雌 5 例）の群に 300 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、死亡はみられなかった。経口投与時の最大非致死量は、300 mg/kg 以上と考えられた。

表 2.6.6.8-8　ラット：単回経口投与毒性試験

試験名	ラット単回経口投与毒性試験（不純物/分解物）
添付資料番号	4.2.3.7.6-4
GLP	適用
試験実施期間/サンプル採取時点	15 日間
被験物質	3-ケト-1-(N-プロパルギルアミノ)-インダンメシル酸塩 （3-ケト-PAI メシル酸塩、TV-3168）
投与経路	強制経口
投与頻度	単回投与
動物/性/群	雄 5 例+雌 5 例
系統	Sprague-Dawley
投与量（mg/kg）[a]	300
死亡数	なし
最大非致死量	少なくとも 300 mg/kg
一般状態	立毛、円背位、よたつき歩行/ふらつき歩行、嗜眠、眼瞼下垂、四肢蒼白、つま先歩行、身づくろい低下 所見は 7 日目までに消失した

a – 塩として表示した。

2.6.6.8.7 3-ケト-PAI メシル酸塩（TV-3168）のラット単回静脈内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-5（参考）

3-ケト-PAI メシル酸塩をラット 10 例（雄 5 例+雌 5 例）の群に 200 mg/kg 単回静脈内投与した。雄 1 例が死亡した。肉眼的検査によりガスによる腸の拡張が認められた。静脈内投与時の最小致死量は、200 mg/kg 以上と考えられた。

[a] 3-ケト-PAIメシル酸塩 ＝3-ケト-1-(N-プロパルギルアミノ)-インダンメシル酸塩（TV-3168）

表 2.6.6.8-9　ラット：単回静脈内投与毒性試験

試験名	ラット：単回静脈内投与毒性試験（潜在的不純物/分解産物）
添付資料番号	4.2.3.7.6-5
GLP	適用
試験実施期間/サンプル採取時点	15 日間
被験物質	3-ケト-1-(N-プロパルギルアミノ)-インダンメシル酸塩 （3-ケト-PAI メシル酸塩、TV-3168）
投与経路	静脈内
投与頻度	単回投与
動物/性/群	雄 5 例+雌 5 例
系統	Sprague-Dawley
投与量（mg/kg）[a]	200
死亡数	雄 1 例+雌 0 例
最小致死量	少なくとも 200 mg/kg
一般状態	高頻度にみられた所見：立毛、円背位、嗜眠、よたつき歩行/ふらつき歩行、呼吸数の増加、眼瞼下垂、四肢蒼白、つま先歩行、身づくろい低下、青色/冷たい四肢 低頻度にみられた所見：軟便、水様便、胴体の振戦、尾のあざ 所見は 11 日目までに消失した

a– 塩として表示した。

2.6.6.8.8 ラット：(S)-N-プロパルギル-1-アミノインダンメシル酸塩（S 異性体、TVP-1022）の単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-6（評価）

ラサギリンメシル酸塩の S 異性体は、有効成分であるラサギリンメシル酸塩に含まれる不純物/分解物である。(S)-N-プロパルギル-1-アミノインダンメシル酸塩を、絶食下のラット 10 例の群（雄 5 例+雌 5 例）に、500 mg/kg 単回経口投与した。雄ラットに死亡がみられたため、雄 5 例からなる 320 mg/kg 群を追加した。500 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 1 例、320 mg/kg 群の雄 1 例が死亡した。死亡動物の多くで軽度な体重減少がみられた。剖検では、肝臓、脾臓、腎臓、消化管に変化が認められた。急性最小致死量は、320 mg/kg（雄）から 500 mg/kg（雌）であった。

表 2.6.6.8-10　ラット：単回経口投与毒性試験

試験名	ラット：単回経口投与毒性試験（不純物/分解物）	
添付資料番号	4.2.3.7.6-6	
GLP	適用	
試験実施期間/サンプル採取時点	15 日間	
被験物質	(S)-N-プロパルギル-1-アミノインダンメシル酸塩（TVP-1022）	
投与経路	強制経口	
投与頻度	単回投与	
系統	Sprague-Dawley	
投与量（mg/kg）[a]	320	500
動物/性/用量レベル	雄 5 例	雄 5 例+雌 5 例
死亡	雄 1 例	雄 4 例+雌 1 例
最小致死量	320 mg/kg（雄）～500 mg/kg（雌）	
一般状態	高頻度にみられた所見：立毛、円背位、よたつき歩行、嗜眠、呼吸数の減少、眼瞼下垂、四肢蒼白 低頻度にみられた所見：つま先歩行、流涎 所見は 5～8 日目に消失した	

a– 塩として表示した。

2.6.6.8.9 (S)-N-プロパルギル-1-アミノインダンメシル酸塩（S-異性体、TVP-1022）のラット単回静脈内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-7（評価）

(S)-N-プロパルギル-1-アミノインダンメシル酸塩を、絶食下のラット 10 例（雄 5 例+雌 5 例）に、100 mg/kg 単回静脈内注射した。雌 1 例が死亡した。剖検では異常は認められなかった。最小致死量は 100 mg/kg であった。

表 2.6.6.8-11　ラット：単回静脈内投与毒性試験

試験名	ラット：単回静脈内投与毒性試験（不純物/分解物）
添付資料番号	4.2.3.7.6-7
GLP	適用
試験実施期間/サンプル採取時点	15 日間
被験物質	(S)-N-プロパルギル-1-アミノインダンメシル酸塩（TVP-1022）
投与経路	静脈内
投与頻度	単回投与
動物/性/群	雄 5 例+雌 5 例
系統	Sprague-Dawley
投与量（mg/kg）[a]	100
死亡	雄 0 例+雌 1 例
最小致死量	100 mg/kg
一般状態	高頻度にみられた所見：立毛、円背位、よたつき歩行、嗜眠、呼吸数の減少、眼瞼下垂、四肢蒼白、流涎、あえぎ呼吸、眼球突出、虚脱 低頻度にみられた所見：胴体の振戦（雌）、挙尾（雌）、間代性痙攣（雄） 所見は 3 日目までに消失した

a– 塩として表示した。

2.6.6.8.10 潜在的不純物/分解産物の遺伝毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.6-8（参考）、4.2.3.7.6-9（参考）、4.2.3.7.6-10（評価）、4.2.3.7.6-11（評価）、4.2.3.7.6-12（評価）、4.2.3.7.6-13（評価）

ラサギリンメシル酸塩の潜在的不純物/分解産物について、細菌を用いた復帰突然変異試験を実施した。[redacted]（不純物A※　メシル酸塩、TVP-182）を除くすべての試験した化合物が、代謝活性化されたラット肝 S9 存在下及び非存在下の両方で陰性の結果を示した。不純物A※　は、S9 存在下サルモネラ菌の試験系（TA98、100）において 0.5 μg/プレートを超える濃度で変異原性が認められた。

表 2.6.6.8-12　潜在的不純物/分解物の細菌を用いた復帰突然変異試験

CTD における記載箇所	被験物質	試験した菌株	用量範囲（μg/プレート）	結果
4.2.3.7.6-8*	(R)-1-アミノインダン HCl（TVP-136） (S)-1-アミノインダン HCl（TVP-137）	S. typhimurium 菌（TA 98、100）	±S-9 50～5000	陰性
4.2.3.7.6-9	3-N-プロパルギルアミノインダン-1-オンメシル酸塩（3-PAIO、TV-3168）	S. typhimurium 菌（TA 98、100、1535、1537） E. coli（WP2）	±S-9 1.5～5000	陰性
4.2.3.7.6-10	[redacted]（TVP-182）	S. typhimurium 菌（TA 98、100）	±S-9 50～5000	-S-9：陰性 +S-9：陽性
4.2.3.7.6-11	[redacted]（TVP-182）	S. typhimurium 菌（TA 98、100）	±S-9 0.015～15	-S-9：陰性 +S-9：0.5 μg/プレートを超える用量で陽性
4.2.3.7.6-12	[redacted]（トランス体、TVP-183）	S. typhimurium 菌（TA 98、100）	±S-9 50～5000	陰性
4.2.3.7.6-13	[redacted]（シス体、TVP-184）	S. typhimurium 菌（TA 98、100）	±S-9 50～5000	陰性

* これは、ラサギリンと無関係の他の化合物のために実施した試験を含めたスクリーニング試験である（4.2.3.7.6-8）。

2.6.6.9 考察及び結論

一般毒性

ラサギリンは、動物モデルで明らかなように、薬理学的用量の何倍もの高用量で良好な忍容性を示した。これらの高用量での曝露量も、推奨治療用量で投与した患者で測定した曝露量を大幅に上回っていた（表 2.6.6.9-1）。最大耐量では特定の標的臓器毒性は認められず、ほとんどの所見は、自発運動の低下、体重増加量及び摂餌量の減少等の非特異的作用を反映していた。一部の個体において、トランスアミナーゼの上昇を伴わない肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められ、肝薬物代謝酵素誘導に伴う肝臓の適応反応によるものと考えられた。一部の一般状態観察でみられた活動亢進及び攻撃性等の所見は、MAO 活性の非選択的阻害に続発する交感神経活動の過剰によるものと考えられた。ラサギリンは、選択性が極めて高い非可逆的モノアミンオキシダーゼ B（MAO-B）阻害薬であるが、毒性試験で使用した中及び高用量等の高い用量では選択性が失われ、MAO-A 及び MAO-B の両方を阻害する[10]。投与を行わない回復期間後には、いずれの毒性所見も認められなかった。

表 2.6.6.9-1　臨床及び動物試験で認められた曝露レベル（AUC）に基づいたラサギリンの安全比率

種（報告書）及び CTD における記載箇所	無毒性量[a]（mg/kg/日）	AUC (h*ng/mL)[b]		動物の AUC/ヒトの AUC[c]	
		雄	雌	雄	雌
マウス [redacted] 4.2.3.3.2-2	5[d]	602	163	63	15
ラット [redacted] 4.2.3.3.2-4.	5.1[e]	791	539	82	50
イヌ [redacted] 4.2.3.3.2-11.	5.1	563 ± 273	463 ± 215	59	43

a NOAEL = 無毒性量

b 動物試験のデータは、28～30 日間の反復投与後の AUC_t に由来する。

c 安全比率は、各動物種の NOAEL での AUC_t を、臨床用量（1 mg/日）でヒトにおいて測定した AUC_t で割って算出した。TVP-1012/231 試験からのデータ。5.3.3.2.1 を参照。単剤療法の試験（ng*hr/mL 単位のヒト AUC_t：男性で 9.61、女性で 10.75）。

d 同用量で有害な影響は認められなかった。ただし、同試験では無毒性量（NOAEL）の評価を実施していない。

e 慢性毒性試験での NOAEL は 5.1 mg/kg であった（[redacted]、4.2.3.2-6 項参照）。

ラサギリンの安全域は、動物の無毒性量とヒトの反復投与後の臨床用量（1 mg/患者/日）の曝露量比（動物の AUC/ヒトの AUC）に基づき算出した。

ラサギリンとレボドパ/カルビドパの併用経口投与による毒性を評価する試験を、ラット及びイヌを用いて最長 13 週間まで実施した。これらの試験で設定した LD/CD の用量の 80/20 mg/kg/日は FDA から推奨されたものであり、LD/CD の最高臨床投与量（体表面積の比較結果に基づく）である。

ラサギリンの毒性は、この高用量の LD/CD と併用投与した場合、ラサギリンを単独で投与の場合と比較してはるかに強かった。

LD/CD は、高用量では正常動物に投与した場合、ドパミン作用を誘発しやすいことを認識しておく必要がある。さらに、これらの試験のラサギリンの中及び高用量は、その MAO-B の選択的阻害範囲を超えており、両サブタイプの MAO を阻害する。そのため、ラサギリンと LD/CD の併用投与は LD/CD のドパミン作用をより増強させる。

このことは、高用量を投与したラットで共食い及び死亡の原因となった攻撃的行動など、併用投与試験で認められた一連の毒性変化からも明らかであった（ラットを個別飼育にすると死亡が発生しなくなった）。併用投与試験で認められた他のドパミン作用の所見は、立毛、流涎、イヌの嘔吐、うつろな表情及び一方向への急速な旋回行動であった（急速な旋回行動を示した雄1例は人道的理由により試験途中で安楽死させた）。LD/CDを投与したイヌでは、ラサギリンの投与の有無にかかわらず、心拍数の低下及び血圧の低下が認められ、ラットでは尿蛋白濃度の低下が認められた。全てのLD/CD投与群で、ラサギリンの投与の有無にかかわらず、過剰なカルビドパへの曝露によるよく知られた変化である血清ALT活性の低値が認められた。LD/CDを投与したラットでは、尿中でのレボドパ代謝物の酸化と関連した所見として、オレンジ色又は褐色の着色尿及び胴体下部の汚れが認められた。

したがって、LD/CDと非選択的用量のラサギリンとの併用時に認められた毒性所見は、外因性レボドパのドパミン作用を増強させるラサギリンの作用機序と矛盾しないものである。

MAOの阻害、特にMAO-Aの阻害は、生体アミンの代謝による消失に影響を及ぼすため、MAO阻害薬は、通常生体アミンとの併用は禁忌である。そのため、非選択的用量で認められたラサギリンによる過度の毒性変化は、MAO-Bを選択的に阻害する用量でのラサギリンのLD/CDとの併用投与時の安全性を判断する上で意義はないと結論する。

遺伝毒性

ラサギリンメシル酸塩は、細菌を用いた復帰突然変異（エームス）試験において代謝活性化系の有無にかかわらず変異原性を示さなかった。染色体異常試験では、ラサギリンは、代謝活性化系存在下で試験したとき陽性の反応を示した。しかし、培地からゲンタマイシンを除去した培養条件下では、染色体異常誘発性が低下し、試験した最高濃度（10 mmol/L）でのみ記録された。このことは、ゲンタマイシンは蛋白合成をリボソームレベルで阻害し、パルギリン等の代謝が促進され、肝臓を介した細胞毒性を高めることを明らかにした既報の文献[2]と一致している。グルタチオンの添加により、染色体異常誘発性反応が陰性対照のレベルまでさらに低下した。そのため、反応条件次第では、ラサギリンは、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発性ではなかった。

ラサギリンは、代謝活性化ラット肝S9存在下でマウスリンフォーマ細胞に著しい細胞毒性を示した。この所見を伴う変異頻度の上昇も認められた。マウスリンフォーマ細胞で認められたラサギリンの極めて強い細胞毒性は、染色体異常試験で使用したヒト末梢血リンパ球においては認められなかったことと相違があったため、別の形質転換細胞株（チャイニーズハムスター卵巣）を用いて細胞毒性を追加確認したところ、S9存在下でラサギリンメシル酸塩に同等の感受性を示すことが明らかになった。一方、薬物代謝能を有する細胞であるシリアンハムスター胚由来初代細胞は、ヒト末梢血リンパ球と同様にラサギリンの細胞毒性に対して抵抗性を示した。そのため、ラサギリンの広範囲の細胞毒性は、形質転換不死化細胞株に限定されていると結論した。

*In vitro*試験で不確かな結果が得られたことを踏まえ、2種類の*in vivo*遺伝毒性試験を実施した。一つの試験ではマウス骨髄中の多染性赤血球における小核形成を評価し、他方の試験ではラット肝細胞中の不定期DNA合成を評価した。両試験とも、ラサギリンメシル酸塩は遺伝毒性を示さなかった。これらの試験の最高用量は、マウスの最大耐量であり、ラットの

最大耐量よりさらに高かったため、毒性が十分に発現する用量で化合物を評価するという要件を満たした。

同様に、ラサギリンをLD/CDと併用投与した小核試験では、ラサギリンメシル酸に遺伝毒性は検出されなかった。

がん原性

ラット及びマウスを用いたラサギリンメシル酸塩のがん原性試験2試験を実施した。ラットの試験で評価した用量は、雄では0.3、1.0及び3.0 mg/kg/日、雌では0.5、2.0、5.0及び17.0 mg/kg/日であった。ラットの試験で評価した最高用量では、ラサギリンに対する曝露量が、1 mg/患者/日の臨床用量と比較して雄では84倍、雌では399倍となった（AUC比に基づく）。ラットのがん原性試験では、どの用量でも、雄及び雌に投与と関連した腫瘍発生率の増加は生じなかった。

マウスのがん原性試験では、ラサギリンメシル酸塩を雌雄に1、15及び45 mg/kg/日の用量で投与し、結果としてラサギリンに対する曝露量は、1 mg/患者/日の臨床用量での曝露量と比較して、雄ではそれぞれ6、213、1418倍、雌では4、144、419倍であった。この試験では、マウスによくみられる2種類の腫瘍の有意な増加が認められた。すなわち、雌雄で細気管支・肺胞の腺腫/癌及び雄でハーダー腺の腺腫/癌に発生率の増加がみられたが、雄のハーダー腺腫/癌の発生率の増加は、一般的腫瘍の発がん性陽性基準（$p \leq 0.005$、Lin 2000）を満たすものではなかった。また、細気管支・肺胞腺腫及び細気管支・肺胞腺癌を合わせた場合、対照群との対比較において、15 mg/kg/日を投与した雄及び45 mg/kg/日を投与した雌雄で発生率の増加が認められたが、その傾向検定では、雄の発生率のみが、一般的腫瘍の発がん性陽性基準に適合した。しかしながら、45 mg/kg/日の用量においても、細気管支・肺胞腫瘍が生じた雄の発生率（43.6%）は、試験実施機関の背景データの範囲内（20.7%～46.0%）であり、雌の発生率（36.4%）は雌の背景データの範囲（20.0～28.6%）をわずかに上回るに過ぎなかった。そのため、この試験で認められた雄マウスにおける細気管支・肺胞腺腫/癌の有意な発生率の上昇は、被験物質の真の影響である可能性は低いと考えられる。さらに、ラサギリンメシル酸塩の臨床用量は1 mg/日であり、MAOのB型を選択的に阻害する用量である。MAO活性分析から、マウスがん原性試験で用いた高用量では、MAO Bに対する選択性が失われていることが示された[a]。これらの高用量では、MAOアイソザイムA及びBの両方が阻害されており、そのことは、ラサギリンメシル酸塩の15及び45 mg/kgの用量で生じる薬力学及び薬物動態が共に、臨床用量でヒトに生じる活性とは質的に異なることを示唆している。

がん原性試験で高用量を投与したマウスと投与患者との間の極めて高い曝露比、エームス試験の陰性結果、マウス小核試験の陰性結果、不定期DNA合成試験の陰性結果、並びに治療用量と比較して化合物の薬物動態及び薬力学を共に変化させる用量であったとの知見に基

[a] ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）のCD-1マウスに対する104週間強制経口投与によるがん原性試験（4.2.3.4.1-1）から得られたマウス組織中MAO活性の*ex vivo*実験結果に関する報告（4.2.3.4.1-4）

づき、雄マウスで認められた一般的腫瘍における陽性傾向を疑われる知見は、ヒトにとって意義がないものと結論する。

生殖発生毒性

ラサギリンメシル酸塩は、ラット又はウサギを使用して実施したどの試験においても、催奇形性を示さなかった。雌の受胎能及び胚・胎児発生に関する NOEL/NOAEL は、ラットで 3 mg/kg/日、ウサギで 7 mg/kg/日であった。これらの用量は、臨床用量である 1 mg/日の 50 倍を超える用量である（曝露（AUC）比に基づく）。

ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験では、子孫への作用も含め、着床から離乳までのラット母動物生殖パラメータに関するラサギリンメシル酸塩の NOEL は、0.1 mg/kg/日であった。授乳に対する被験物質と関連した作用は、MAO-B 阻害薬としてのラサギリンの作用機序と一致している。

ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する NOEL/NOAEL は、ラサギリン/LD/CD として 0.1/80/20 mg/kg/日である。この用量でのラットの曝露量は推定できなかった。ウサギの曝露量は、ヒトで予想される曝露量と同等であった（曝露（AUC）比に基づく）。被験物質に関連している可能性がある「波状肋骨」の発生は、げっ歯類特有の胎児における可逆性の病理所見と考えられる。

2.6.6.10 参考文献

[1] Voisin EM, Ruthsatz M, Collins JM Hoyle PC. Extrapolation of animal toxicity to humans: interspecies comparisons in drug development. Regulatory Toxicology Pharmacology 1990;12:107-116.

[2] Mayne AM, Evans PJ. Effects of antibiotics on the binding of pargyline to monamine oxidase in cultured hepatocytes. Biochem Pharmacol 1988;37:2823- 2832.

[3] Stark A-A, Zeiger E, Pagano DA. Glutathione mutagenesis in *Salmonella typhimurium* is a γ-glutamyltranspeptidase-enhanced process involving active oxygen species. Carcinogenesis 1988;(9):771-777.

[4] Thust R, Bach B. Exogenous glutathione induces sister chromatid exchanges, clastogenicity and endoreduplication in V79-E Chinese hamster cells. Cell Biol Toxicol 1985;1:123-131.

[5] Thyagarajan S, Felten SY, Felten DL. Antitumor effect of L-deprenyl in rats with carcinogen-induced mammary tumors. Cancer Letters 1998;123(2):117-183.

[6] Thyagarajan S, Meites J, Quadri SK. Deprenyl reinitiates estrous cycles, reduces serum prolactin, and decreases the incidence of mammary and pituitary tumors in old acyclic rats. Endocrinology 1995;136(3):1103-1110.

[7] Araki S, Kato M, Kase H, Okada K. Hyper-dopaminemia may produce an increased outlet resistance of the prostatic urethra: a case report of malignant pheochromocytoma. J. Urology 1995;153:1614-1615.

[8] Ishizuka O, Mattiasson A, Steers W, Andersson K-E. Effects of spinal α- adrenoceptor antagonism on bladder activity induced by apomorphine in conscious rats with and without bladder outlet obstruction. Neurourology Urodynamics 1997;16:191-200,

[9] Oneglia C, Maestri M. Dysuria as a side effect of dopamine therapy. Cardiovascular Drugs Therapy 1994;8:515.

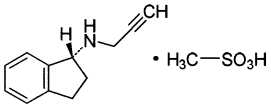
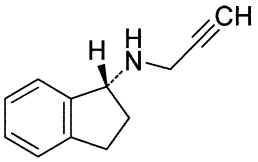
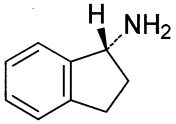
[10] Youdim, M.B., Gross, A., and Finberg, J.P. (2001). Rasagiline [N-propargyl-1R()-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. Br. J. Pharmacol. 2001; 132: 500–506.

目次

略号一覧表 4
2.6.7 毒性試験概要表 6
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 6
2.6.7.2 血漿中薬物濃度測定：試験の一覧表 20
2.6.7.3 血漿中薬物濃度測定：試験成績の一覧 22
2.6.7.4 毒性試験: 使用原薬ロットの一覧 25
2.6.7.4A 毒性試験：使用原薬ロットの一覧 25
2.6.7.4B 毒性試験：使用原薬ロットの一覧 31
2.6.7.4C 毒性試験：使用原薬ロットの一覧 32
2.6.7.5 単回投与毒性試験 33
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 36
2.6.7.6A 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 36
2.6.7.6B 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 38
2.6.7.7 反復投与毒性試験 43
2.6.7.7A 反復投与毒性試験：ラット 4 週 43
2.6.7.7B 反復投与毒性試験：ラット 13 週 46
2.6.7.7C 反復投与毒性試験：ラット 26 週 49
2.6.7.7D 反復投与毒性試験：イヌ 4 週 53
2.6.7.7E 反復投与毒性試験：イヌ 13 週 55
2.6.7.7F 反復投与毒性試験：イヌ 52 週 58
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 61
2.6.7.8A 細菌を用いる復帰突然変異試験 61
2.6.7.8B 細菌を用いる復帰突然変異試験 64
2.6.7.8C 細菌を用いる復帰突然変異試験 67
2.6.7.8D 哺乳類細胞を用いる *In vitro* 試験：染色体異常試験 70
2.6.7.8E 哺乳類細胞を用いる *In vitro* 試験：染色体異常試験 72
2.6.7.8F 哺乳類細胞を用いる *In vitro* 試験：染色体異常試験 75
2.6.7.8G 哺乳類細胞を用いる *In vitro* 試験：マウスリンフォーマ細胞を用いた前進突然変異試験 76
2.6.7.8H 哺乳類細胞を用いる *In vitro* 試験：マウスリンフォーマ細胞を用いた細胞毒性試験 81
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 83
2.6.7.9A マウス小核試験 83
2.6.7.9B *In vivo/In vitro* 不定期 DNA 合成に関する試験 85
2.6.7.9C マウス小核試験 86
2.6.7.10 がん原性試験 87
2.6.7.10A マウス：がん原性試験 87
2.6.7.10B ラット：がん原性試験 94

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 103
2.6.7.11A 生殖発生毒性試験：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012） 103
2.6.7.11B 生殖発生毒性試験：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）及びレボドパ／カルビドパ 104
2.6.7.12 生殖発生毒性試験 106
2.6.7.12A ラット：受胎能及び着床までの初期胚発生－雄の受胎能 106
2.6.7.12B ウサギ：胚・胎児発生 108
2.6.7.12C ウサギ胚・胎児発生 110
2.6.7.12D ラット：雌受胎能及び胚・胎児発生 112
2.6.7.12E ラット：出生前及び出生後の発生並びに母体機能 115
2.6.7.13 その他の毒性試験 118
2.6.7.13A その他の毒性試験：代謝物/潜在的不純物 118
2.6.7.13B その他の毒性試験：代謝物/潜在的不純物/潜在的分解産物 119
2.6.7.13C その他の毒性試験：潜在的不純物 120
2.6.7.13D その他の毒性試験：潜在的分解産物 121
2.6.7.13E その他の毒性試験：潜在的不純物 122
2.6.7.13F その他の毒性試験：潜在的不純物/潜在的分解産物 123
2.6.7.13G その他の毒性試験：潜在的分解産物 124
2.6.7.13H その他の毒性試験：潜在的分解産物 125
2.6.7.13I その他の毒性試験：潜在的分解産物 126
2.6.7.13J その他の毒性試験：UV～可視光スペクトル測定（光毒性評価） 127

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
AI	1-アミノインダン、アミノインダン
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

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
Papp	見かけの透過係数
PAI	N-プロパルギル-1-アミノインダン
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
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-1012	ラサギリンメシル酸塩、N-プロパルギル-1-(R)-アミノインダン メシル酸塩
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

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：ラサギリン塩酸塩（TVP-101）
ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ラサギリン/レボドパ/カルビドパ（LD/CD）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量[a]（mg/kg[b]）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
単回投与毒性	CD-1 マウス	強制経口	単回	TVP-101： 雄：66、132、264、529 雌：129、207、331、529、846、1354	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-1	参考
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	単回	TVP-101：132、207、331 TVP-1012：160、256、410	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-2	評価
		強制経口	単回	TVP-101：29、116、463	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-3	参考
		強制経口	単回	TVP-101：97、155、248、397	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-4	参考
		静脈内	単回	TVP-101：42、53、69、74、83	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-5	参考
	イヌ/ビーグル	カプセル剤	単回	TVP-101：0.7、2.8、14[c]、21、42、84	非適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-6	参考
反復投与毒性	Sprague-Dawley ラット	強制経口	4 週間	TVP-101：0、0.14、0.7、2.8、14.0	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-3	参考
		強制経口	4 週間	TVP-1012：0.85、5.1、17	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-4	評価
		強制経口	13 週間	TVP-101：0、0.7、3.1、14	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-5	評価

[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、[redacted]

a - 別に表示しない限り、用量はフリー体として表示する（これ以降の 2.6.7 の各表も同様）。
b - 反復投与毒性試験での下線は無毒性量（NOAEL）を示す。
c - 本用量は 3 日連続投与した。
d - 別の血漿中薬物濃度測定報告である[redacted]（添付資料番号 4.2.3.2-5.1）が含まれる。

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg[a]）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
反復投与毒性（続き）	Sprague-Dawley ラット	強制経口	26 週間	*TVP-1012*：0、0.85、5.1、17	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-6	評価
		静脈内	2 週間	*TVP-1012*：0、0.2、1、3	非適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-7	参考
		静脈内	4 週間	*TVP-1012*：0、0.2[c]、1[d]、3	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-8	評価
	ニュージーランドホワイトウサギ	強制経口	単回投与、1 週間	TVP-1012： 単回投与：3、9、27、81 反復投与：0、30	非適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-9	参考
	イヌ/ビーグル	カプセル剤	4 週間	*TVP-101*：0、0.28、1.4、7、14	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-10	参考
		カプセル剤	4 週間	*TVP-1012*：0.85、5.1、21	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-11	評価
		カプセル剤	13 週間	*TVP-101*：0、0.7、1.9、5.2、14	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-12 4.2.3.2-12.1	評価
		カプセル剤	52 週間	*TVP-1012*：0、0.85、5.1、21	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-13 4.2.3.2-13.1 4.2.3.2-13.2	評価

[redacted]

a - 反復投与毒性試験については、無毒性量（NOAEL）に下線を引き、無影響量（NOEL）に二重下線を引く。
b - 別の血漿中薬物濃度測定報告である[redacted]（添付資料番号 4.2.3.2-6.1 を参照）及び[redacted]（添付資料番号 4.2.3.2-6.2 を参照）が含まれる。
c - 雌における NOEL
d - 雄における NOEL
e - 表形式及び概要文にまとめなかった予備的試験
f - 別の血漿中薬物濃度測定報告である[redacted]（添付資料番号 4.2.3.2-12.1 を参照）が含まれる。
g - 別の血漿中薬物濃度測定報告である[redacted]（添付資料番号 4.2.3.2-13.1 を参照）及び[redacted]（添付資料番号 4.2.3.2-13.2 を参照）が含まれる。

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg[a]）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
反復投与毒性（続き）		静脈内	1～4 日間、2 週間	TVP-1012： 1～4 日間[b]：5（4）、8（雄 1、雌 4）、10（1） 2 週間：5	非適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-14	参考
		静脈内	4 週間	TVP-1012：0、0.5、2、5	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-15	評価
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	2 週間	溶媒：0 LD/CD：80/20 TVP-1012/LD/CD： 0.5/80/20、1.5/80/20、 3/80/20、0.5/40/10、1.5/40/10	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-16	参考
		強制経口	4 週間	溶媒：0 LD/CD：80/20 TVP-1012：2(3)[c] TVP-1012/LD/CD： 0.3/80/20、1/80/20、2 (3)[c]/80/20	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-17 4.2.3.2-17.1 4.2.3.2-17.2 4.2.3.2-17.3	参考
		強制経口	13 週間	溶媒：0 LD/CD[e]：80/20 TVP-1012：1 TVP-1012/LD/CD[f]： 0.1/80/20、0.25/80/20 (雄のみ)、0.5/80/20、1/80/20	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-18	評価

[redacted]：[redacted]

a - 反復投与毒性試験については、最も高い無毒性量（NOAEL）に下線を引き、無影響量（NOEL）に二重下線を引く。

b - 投与日を括弧に入れて示す。

c - 投与 12 日目からラサギリンの用量を 3.0 mg/kg/日から 2.0 mg/kg/日に減量した。

d - 別の血漿濃度測定報告である[redacted]（添付資料番号 4.2.3.2-17.1 を参照）、及び血漿中薬物濃度測定報告である[redacted]（添付資料番号 4.2.3.2-17.2 を参照）並びに[redacted]（添付資料番号 4.2.3.2-17.3 を参照）が含まれる。

e - LD/CD は、約 8 時間の間隔をおいて 1 日 2 回（午前及び午後）、それぞれ 40/10 mg/kg の用量で、同時に投与した。ラサギリンは、LD/CD の 1 回目の投与と同時に 1 日 1 回投与した。

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
反復投与毒性（続き）	ニュージーランドホワイトウサギ	強制経口	1～4 日間、2 週間	漸増単回投与： TVP-1012/LD/CD：0/80/20→10/80/20→40/80/20、5/80/20→20/80/20、10/40/10→20/40/10→80/80/20 反復投与： TVP-1012/LD/CD： 2 日間： 40/80/20、60/80/20 2 週間： 20/80/20	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-19	評価
	イヌ/ビーグル	カプセル剤	4 週間	LD/CD[b]：80/20 TVP-1012/LD/CD[b]： 0.5/80/20 2/80/20 5/80/20	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-20	評価
	イヌ/ビーグル	カプセル剤	13 週間	溶媒：0 LD/CD[b]：80/20 TVP-1012：2 TVP-1012/LD/CD[b]： 0.3/80/20 1/80/20 2/80/20	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-21	評価

[redacted]：[redacted]

a - 表形式及び概要文にまとめなかった予備的試験

b - LD/CD は、約 8 時間の間隔をおいて 1 日 2 回（午前及び午後）、それぞれ 40/10 mg/kg の用量で、同時に投与した。ラサギリンは、LD/CD の 1 回目の投与と同時に 1 日 1 回投与した。[redacted]試験（4.2.3.2-20）では、ラサギリンを試験の 6 日目から投与した。

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量[a]（μg/プレート又はμg/mL）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
遺伝毒性 復帰突然変異	サルモネラ菌	*In Vitro*	-	TVP-1012：0、50、150、500、1500、5000 μg/プレート	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-1	評価
		In Vitro	-	TVP-1012：0、50、150、500、1500、5000 μg/プレート	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-2	評価
		In Vitro	-	TVP-101：0、25、125、625、1250、2500 μg/プレート	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-3	参考
染色体異常	初代培養ヒトリンパ球	*In Vitro*	-	TVP-1012： 代謝活性化なし：0、89.09、211.2、667.4、889.9、1187 μg/mL 代謝活性化あり：0、6.36、20.09、35.7、63.5、112.9、2673 μg/mL	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-4	評価
		In Vitro	-	TVP-1012： 代謝活性化あり+/-グルタチオン：0、13.4[b]、26.8、67.0、134、268、669、1337、2005、2673 μg/mL	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-6	評価
		In Vitro	-	TVP-101： 活性化なし：0、369.7、492.9、657.2 μg/mL 代謝活性化あり：0、1168、1558、2077 μg/mL	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-5	評価

[redacted]

a - すべての遺伝毒性試験では、用量を塩として表示する。

b - グルタチオンの存在下でのみ試験を実施した。その他すべての濃度は、グルタチオンの存在下及び非存在下で試験した。

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量[a]（μg/mL 又は mg/kg）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
細胞毒性及び/又は変異原性	マウスリンフォーマ L5178Y $TK^{+/-}$	*In Vitro*	-	TVP-1012： マウスリンフォーマ： 代謝活性化なし：0、200、400、500、600、800、1000 μg/mL 代謝活性化あり：0、0.250、0.500、1.00、2.50、5.00 μg/mL 代謝活性化あり+グルタチオン：0、10、25、50、75、100 μg/mL	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-7	評価
	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）、シリアンゴールデンハムスター胚（SHE）		-	CHO 及び SHE[b]：0、3.93、7.85、15.7、31.3、62.5、125、250、500、1000、2000 μg/mL					
	マウスリンフォーマ L5178Y $TK^{+/-}$	*In Vitro*	-	TVP-1012 及び TVP-101[b]：0、3.93、7.85、15.7、31.3、62.5、125、250、500、1000、2000 μg/mL	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-8	参考
マウス小核試験	CD 1 マウス	強制経口	単回	TVP-1012：0、50、100、200 mg/kg	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-2	評価

a - すべての遺伝毒性試験では、用量を塩として表示する。

b- これらの細胞株では細胞毒性のみを評価した。

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量[a]（mg/kg）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
不定期 DNA 合成	Sprague-Dawley ラット	強制経口	単回	TVP-1012：0、25、50、100、200	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-3	評価
マウス小核	CD 1 マウス	強制経口	単回	溶媒：0 LD/CD：1400/350、2000/500 TVP-1012/LD/CD：25/80/20、50/80/20、100/80/20	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-4	評価

a - すべての遺伝毒性試験では、用量を塩として表示する。

b- これらの細胞株では細胞毒性のみを評価した。

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
がん原性： 短期用量範囲設定試験	CD-1 マウス	強制経口	4 週間	TVP-1012：0、17.5、30、45、70	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-1	参考
		強制経口	13 週間	TVP-1012：0、5、15、45、60、100	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-2	評価 a
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	4 週間	TVP-1012： 雄：0、0.3、1、3 雌：0、0.5、2、5、17	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1-3	参考
長期試験	CD-1 マウス	強制経口	104 週間	TVP-1012：0、1、15、45	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1-1	評価
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	104 週間	TVP-1012： 雄：0、0.3、1、3 雌：0、0.5、2、5、17	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1-2	評価

[redacted]：[redacted]

a 従試験として実施した調製検体分析は GLP 非適用で実施されているため、調製検体分析部分は評価資料から除外（参考資料）とする。

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
生殖及び発生毒性：雄及び雌の受胎能	Sprague-Dawley ラット	強制経口	雄：[a]	TVP-1012： 18 日目まで[b]：0、0.5、2、5 19 日目から[b]：0、0.3、1、3	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.1-1	評価
胚・胎児毒性発生		強制経口	雌：[c]	TVP-1012：0、0.5、2、5	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.1-2	評価
		強制経口	雌：[d]	TVP-1012：0、0.3、1、3	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.1-3	評価
		強制経口	雌：G6 – L3	TVP-1012：0、3、8、17	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-1	評価
	チンチラウサギ	強制経口	雌：G6 – G20	TVP-1012：0、5、15、45、90	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-2	評価
		強制経口	雌：G6 – G20	TVP-1012：0、1、7、45	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-3	評価
	ニュージーランドホワイトウサギ	強制経口	雌：G7 – G19	TVP-1012：0、6、12、24、48	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-4	評価
		強制経口	雌：G7 – G19	TVP-1012：0、1、6、36	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-5	評価
	Sprague-Dawley ラット	強制経口	雌：G8 – G17	溶媒：0 LD/CD[f]：80/20 TVP-1012/LD/CD[f]： 0.1/80/20、0.3/80/20、 1/80/20、3/80/20	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-6	評価

G＝ 妊娠日齢、L＝ 授乳日齢、[redacted]

a - 雄：交配前の 4 週間及びすべての雌の妊娠が確認されるまで。雌：投与せず。

b - すべての投与群で用量を変更した。

c - 雌：交配 14 日前から妊娠 6 日目まで。雄：投与せず。

d - 雌：交配 14 日前から妊娠 17 日目まで。雄：投与せず。

e - この報告には次の血漿濃度に関する報告 1 件及び血漿中薬物濃度測定に関する報告 1 件が含まれている。[redacted]（添付資料番号 4.2.3.5.2.3.1 を参照）及び[redacted]（添付資料番号 4.2.3.5.2.3.2 を参照）

f - LD/CD は、約 8 時間の間隔をおいて 1 日 2 回（午前及び午後）、それぞれ 40/10 mg/kg の用量で、同時に投与した。ラサギリンは、LD/CD の 1 回目の投与と同時に 1 日 1 回投与した。

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
胚・胎児毒性発生（続き）	Sprague-Dawley ラット	強制経口	雌：G8 – G17	溶媒：0 LD/CD [a]：80/20 TVP-1012：1 TVP-1012/LD/CD [a]：0.1/80/20、0.3/80/20、1/80/20	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-7	評価 [c]
	チンチラウサギ	強制経口	雌：G6 – G18	溶媒：0 LD/CD [a]：80/20 TVP-1012/LD/CD [a]：1/80/20、3/80/20、10/80/20	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-8	参考
		強制経口	雌：G6 – G18	溶媒：0 LD/CD [a]：80/20 TVP-1012：3 TVP-1012/LD/CD [a]：0.1/80/20、0.6/80/20、1.2 (3)[b]/80/20	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-9	評価 [c]
出生前及び出生後の発生に関する	Sprague-Dawley ラット	強制経口	雌：G6 – L20	TVP-1012：0、0.1、0.3、1	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.3-1	評価
局所刺激性	非該当								

G= 妊娠日齢、L = 授乳日齢、[redacted]-[redacted]

a - LD/CD は、約 8 時間の間隔をおいて 1 日 2 回（午前及び午後）、それぞれ 40/10 mg/kg の用量で、同時に投与した。ラサギリンは、LD/CD の 1 回目の投与と同時に 1 日 1 回投与した。

b - 高用量群で母体毒性が認められたことから、追加の雌ウサギにラサギリン 1.2 mg/kg を投与した。

c 従試験として実施された TK 試験の生データが廃棄されているため、TK 測定部分は評価資料から除外（参考資料）とする

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
その他の毒性試験：代謝物	Sprague-Dawley ラット	強制経口	単回	1-インダノン：500	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.5-1	参考
		腹腔内	単回	1-インダノン：300	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.5-2	参考
		強制経口	単回	TVP-136[a]：1260、1600	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.5-3	参考
		静脈内	単回	TVP-136[a]：100	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.5-4	参考
復帰突然変異	サルモネラ菌	In Vitro	-	*TVP-136*[a]：0、50、150、500、1500、5000 µg/プレート *TVP-137*[a]：0、50、150、500、1500、5000 µg/プレート	非適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-8	参考
不純物及び分解物	Sprague-Dawley ラット	強制経口	単回	*TVP-102*[a]：267、400、600、900	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-3	参考
		強制経口	単回	TVP-137[a]：1260、640	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-1	評価
		静脈内	単回	TVP-137[a]：100、80	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-2	評価
		強制経口	単回	TVP-1022[a]：320、500	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-6	評価

[redacted]

TVP-136 - (R)-1-アミノインダン塩酸塩　　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 137 - (S)-1-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

TV-3168 - 3-ケト-1-(N-プロパルギルアミノ)-インダン メシル酸塩

a - 塩として表示した。

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
不純物及び分解物（続き）	Sprague-Dawley ラット	静脈内	単回	TVP-1022 [a]：100	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-7	評価
		強制経口	単回	TVP-3168 [a]：300	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-4	参考
		静脈内	単回	TVP-3168 [a]：200	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-5	参考
復帰突然変異	大腸菌及びサルモネラ菌	In Vitro	-	TV-3168[a]：0、1.5、5、15、50、150、500、1500、5000 µg/プレート	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-9	参考
	サルモネラ菌	In Vitro	-	TVP-182[a]：0、50、150、500、1500、5000 µg/プレート	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-10	評価
		In Vitro	-	TVP-182[a]：0、0.015、0.05、0.15、0.5、1.5、5、15 µg/プレート	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-11	評価
		In Vitro	-	TVP-183[a]：0、50、150、500、1500、5000 µg/プレート	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-12	評価
		In Vitro	-	TVP-184[a]：0、50、150、500、1500、5000 µg/プレート	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-13	評価

[redacted]

TVP- 182 - [redacted]　　TVP- 183 - [redacted]（トランス体）

TVP-184 - [redacted]（シス体）

TV-3168 - 3-ケト-1-(N-プロパルギルアミノ)-インダン メシル酸塩

a - 塩として表示した。

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（μg/プレート又はμmol/L）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
その他[a]： 復帰突然変異	サルモネラ菌	*In Vitro*	-	TV-1011[b]：50、150、500、1500、5000 μg/プレート	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-1	評価
	大腸菌及びサルモネラ菌	*In Vitro*	-	TV-1011[b]：サルモネラ菌：1000、2000、3000、4000、5000 μg/プレート 大腸菌：250[c]、500[c]、1000、1500[c]、2000、3000、4000 μg/プレート	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-2	評価
染色体異常	初代培養ヒトリンパ球	*In Vitro*	-	TVP-140[b]： 代謝活性化あり：21.8、100.8、168、279.9、777.6、1269、6000 μmol/L	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-3	参考
		In Vitro	-	パラギリン[b]： 代謝活性化あり：22.49、104.1、173.6、289.3、803.5、1339、3720 μmol/L	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-4	参考
		In Vitro	-	パラギリン[b]： 代謝活性化あり：6200 μmol/L	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-5	参考

TVP-1011 - N-プロパルギル-1-(R)-アミノインダン酒石酸塩　　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）

[redacted]：[redacted]

a - この項の試験は、UV～可視光領域の光吸収スペクトルを除き表形式及び概要文にまとめなかった。

b - 塩として表示した。

c - S-9 の存在下でのみ試験した。

（続く）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 （μg/mL）	GLP 適用	試験施設	試験番号	添付資料番号	区分
その他[a]： 細胞毒性及び/又は変異原性	初代培養ヒトリンパ球	*In Vitro*		パラギリン[b]： 代謝活性化あり；0、1.25、1.88、2.5、3.75、5.0、7.5 μg/mL 代謝活性化あり+グルタチオン：0、300、400、500、600、700、800 μg/mL	非適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-6	参考
UV～可視光領域の光吸収スペクトル	-	-	-	-	非適用	TEVA	[redacted]	4.2.3.7.7-7	参考

TEVA - Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

a - この項の試験は、UV～可視光領域の光吸収スペクトルを除き表形式及び概要文にまとめなかった。

b - 塩として表示した。

2.6.7.2 血漿中薬物濃度測定：試験の一覧表

被験物質：ラサギリン塩酸塩（TVP-101）
ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）/レボドパ/カルビドパ（LD/CD）

試験の種類/被験物質	試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験番号	添付資料番号
被験物質：TVP-1012 又は TVP-101：						
血漿中薬物濃度測定試験	ラット	強制経口	TVP-1012：0.85、5.1、17	適用	[redacted]	4.2.3.2-4
13 週間毒性試験	ラット	強制経口	TVP-101：0、0.7、3.1、14	適用	[redacted]	4.2.3.2-5
毒性試験	ラット	静脈内	TVP-1012：0、0.2、1、3	適用	[redacted]	4.2.3.2-8
血漿中薬物濃度測定試験	イヌ	カプセル剤	TVP-1012：0.85、5.1、21	適用	[redacted]	4.2.3.2-11
13 週間毒性試験	イヌ	カプセル剤	TVP-101：0、0.7、1.9、5.2、14	適用	[redacted]	4.2.3.2-12.1
毒性試験	イヌ	静脈内	TVP-1012：0、0.5、2、5	適用	[redacted]	4.2.3.2-15
13 週間毒性試験	マウス	強制経口	TVP-1012：0、5、45、60	適用	[redacted]	4.2.3.2-2
がん原性試験	マウス	強制経口	TVP-1012：0、1、15、45	適用	[redacted]	4.2.3.4.1-1
がん原性試験	ラット	強制経口	TVP-1012：雄：0、0.3、1、3 雌：0、0.5、2、5、17	適用	[redacted]	4.2.3.4.1-2
被験物質：LD/CD、TVP-1012 又は TVP-1012/LD/CD：						
4 週間毒性試験	ラット	強制経口	溶媒：0 LD/CD：80/20 TVP-1012：2(3)[a] TVP-1012/LD/CD ：0.3/80/20、1/80/20、2(3)[a]/80/20	適用	[redacted]	4.2.3.2-17.3
13 週間毒性試験	ラット	強制経口	溶媒：0 LD/CD[b]：80/20 TVP-1012：1 TVP-1012/LD/CD[b]：0.1/80/20、0.25/80/20、0.5/80/20、1/80/20	適用	[redacted]	4.2.3.2-18

a - 12 日目からラサギリンの用量を 3.0 mg/kg/日から 2.0 mg/kg/日に減量した。

b - LD/CD は、約 8 時間の間隔をおいて 1 日 2 回（午前及び午後）、それぞれ 40/10 mg/kg の用量で、同時に投与した。ラサギリンは、LD/CD の 1 回目の投与と同時に 1 日 1 回投与した。

（続く）

2.6.7.2 血漿中薬物濃度測定：試験の一覧表（続き）

試験の種類/被験物質	試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験番号	添付資料番号
被験物質：LD/CD、TVP-1012 又は TVP-1012/LD/CD：（続き）						
13 週間毒性試験	イヌ	カプセル剤	溶媒：0 LD/CD[a]：80/20 TVP-1012：2 TVP-1012/LD/CD[a]：0.3/80/20、 1/80/20、2/80/20	適用	[redacted]	4.2.3.2-21

a - LD/CD は、約 8 時間の間隔をおいて 1 日 2 回（午前及び午後）、それぞれ 40/10 mg/kg の用量で、同時に投与した。ラサギリンは、LD/CD の 1 回目の投与と同時に 1 日 1 回投与した。

2.6.7.3 血漿中薬物濃度測定：試験成績の一覧

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

AUC_{inf} [a] (h*ng/mL) - 経口投与（28 又は 30 日目）[b]

1 日投与量（mg/kg）	マウス [c]		ラット [a, c]		イヌ [a, d]		ヒト	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	男性	女性
0.02[e]							11.05	13.39
0.3			26					
0.5				51				
0.85			77	59	93	51		
1	65	53	95					
2				240				
3			470					
5	602	163		835				
5.1			791	539	563	463		
15	2349	1933						
17			2706	2829/3940[f]				
21					2807	5781		
45	6549/15673[f]	4095/5613[f]						
60	9570	6285						

a - 一部の試験では、AUC_{inf}を正確に算出することができなかった。ラサギリンのクリアランスは速く、十分なサンプル採取時点を設ける前に検出限界未満（0 値）に達した。しかし、ラサギリンの血漿濃度は最終サンプル採取時点前に検出限界未満となったため、AUC_{last}とAUC_{inf}に差はほとんどなく、AUC は同等と考えられる。

b - 動物試験では、表示した AUC は 28 又は 30 日目に採取した試料から算出している。ヒトでは、表示したAUC_{inf}は、TVP-1012/231 臨床試験（新規 MAO-B 阻害薬である TVP-1012 のパーキンソン病患者における忍容性、5.3.3.2.1 項を参照）の投与 10 週目に採取した試料から算出している。

c - 強制経口投与

d - カプセル剤により投与

e - ヒトの投与量は 1 mg/man の換算値

f - 2 試験から算出したAUC_{inf}

2.6.7.3 血漿中薬物濃度測定：試験成績の一覧（続き）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

AUC_{last} [a] (h*ng/mL) - 静脈内投与（28 日目）[b]

1 日投与量（mg/kg）	ラット		イヌ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	男性
0.02[c]					21.54
0.2	34	50			
0.5			257	287	
1	186	207			
2			1206	1189	
3	521	772			
5			2092	2415	

a - これらの試験では、AUC_{inf}を正確に算出することができなかった。ラサギリンのクリアランスは速く、十分なサンプル採取時点を設ける前に検出限界未満（0 値）に達した。しかし、ラサギリンの血漿濃度は最終サンプル採取時点前に検出限界未満となったため、AUC_{last}とAUC_{inf}に差はほとんどなく、AUC は同等と考えられる。ヒトについてはAUC_{inf}を表示。

b - 動物試験では、表示した AUC は 28 日目に採取したサンプルから算出している。ヒトについては、表示したAUC_{inf}は、TVP-1012/423 臨床試験（健康被験者におけるラサギリンの絶対バイオアベイラビリティの評価。単回経口投与後と単回静脈内投与後の全身曝露量の比較）における単回静脈内投与後に採取した試料から算出している。

c - ヒトの投与量は 1 mg/man の換算値

2.6.7.3 血漿中薬物濃度測定：試験成績の一覧（続き）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ラサギリンメシル酸塩（TV-1012）/レボドパ/カルビドパ（LD/CD）

AUC_{last} [a] (h*ng/mL)（29～30 又は 42 日目）[b]

被験物質	1 日投与量（mg/kg）	ラット[c]		イヌ[d]		ヒト	
		雄	雌	雄	雌	男性	女性
TVP-1012	0.02[e]					12.9	14.7
	0.3						
	1	123	84				
	2	190	170	164	121		
TVP-1012/LD/CD	0.3/80/20	22	27	21	35		
	0.5/80/20	42	44				
	1/80/20	76	69	38	56		
	2/80/20	171	135	91	150		

a - これらの試験では、AUC_{inf}を正確に算出することができなかった。ラサギリンのクリアランスは速く、十分なサンプル採取時点を設ける前に検出限界未満（0 値）に達した。しかし、ラサギリンの血漿濃度は最終サンプル採取時点前に検出限界未満となったため、AUC_{last}とAUC_{inf}に差はほとんどなく、AUC は同等と考えられる。ヒトについてはAUC_{inf}を表示。

b - 動物試験では、表示したAUC_{last}は 28 又は 30 日目に採取した試料から算出している。ただし、ラサギリンを 2 mg/kg/日で投与したイヌ及びラサギリン/LD/CD を 0.3/80/20、1/80/20、2/80/20 mg/kg/日で投与したイヌについては、42 日目に採取した試料から AUC を求めた。ヒトでは、表示したAUC_{inf}は、TVP-1012/112 臨床試験（慢性レボドパ療法中のパーキンソン病患者を対象とした TVP-1012 の多施設共同忍容性及び用量設定試験）において投与 12 週目に採取した試料から算出する。

c - 強制経口投与

d - カプセル剤により投与

e - ヒトの投与量は 1 mg/man の換算値

2.6.7.4 毒性試験: 使用原薬ロットの一覧

2.6.7.4A 毒性試験：使用原薬ロットの一覧

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

		不純物（%）				
バッチ番号	定量 (%)[a]		不純物A※		試験番号	試験の種類
						復帰突然変異試験
						復帰突然変異試験 マウス小核試験
		個々の不純物				比較単回投与（TVP-101 及び TVP-1012） ラット経口投与試験 ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験
		個々の不純物				ラット 6 ヵ月経口投与試験（別の TK 報告：TVA 76/942659 – TVA 76/930540 の補遺を含む） マウス 1 ヵ月間経口投与用量設定試験 イヌ 1 年間経口投与試験（別の TK 試験：[redacted]の補遺を含む）

[redacted]

不純物A※ = [redacted]

a - [redacted]による定量の結果を示す

（続く）

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4A 毒性試験：使用原薬ロットの一覧（続き）

		不純物（%）						
バッチ番号	定量 (%)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	不純物A※	[redacted]	試験番号	試験の種類
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ラット 1 ヵ月間経口投与血漿中薬物濃度測定試験 イヌ 1 ヵ月間経口投与血漿中薬物濃度測定試験 ウサギ 2 週間経口併用投与（TVP-1012/LD/CD）用量範囲設定試験 マウス 3 ヵ月間経口投与試験 ラットの雌受胎能、胚・胎児発生、出生前後発生に関する用量範囲設定試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] 及び	ウサギ 1 週間経口投与用量範囲設定試験 ラット 2 週間経口併用投与（TVP-1012/LD/CD）用量範囲設定試験 ヒトリンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験 *In vitro* マウスリンフォーマ TK +/- 細胞を用いた前進突然変異試験 ラット初代培養肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験

[redacted]= [redacted]
[redacted]= [redacted]
S-[redacted]

[redacted]= [redacted]
[redacted]= [redacted] [redacted]= [redacted]
不純物A※ = [redacted]

a -[redacted]による定量の結果を示す
b - 再試験の結果

（続く）

※新薬承認情報提供時に置き換え