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] （続き）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	マウス2年間経口投与がん原性試験 ラット1ヵ月間経口投与ブリッジング試験 ラット2年間経口投与がん原性試験 ラット雄受胎能及び初期胚発生試験 ラット雌受胎能及び初期胚発生用量設定試験 ウサギにおける胚・胎児発生用量設定試験（別の分析及びTK報告：それぞれP97841及びLL-PK101/98を含む） ウサギ胚・胎児発生試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	マウス2年間経口投与がん原性試験 ラット2年間経口投与がん原性試験

[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

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]	*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
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	*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
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ラット 2 週間静脈内投与用量範囲設定試験 ラット 1 ヵ月間静脈内投与試験 イヌ 2 週間静脈内投与用量範囲設定試験 イヌ 1 ヵ月間静脈内投与試験 ラット 1 ヵ月間経口併用投与（TVP-1012/LD/CD）用量範囲設定試験（別の分析報告 2 件[redacted]及び[redacted]及び TK 報告 1 件[redacted]を含む） ウサギ 2 週間経口併用投与（TVP-1012/LD/CD）用量範囲設定試験

[redacted]= [redacted]
[redacted]=[redacted]
[redacted] =[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

（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] （続き）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	マウス骨髄への曝露 *In vivo* 併用投与（TVP-1012/LD/CD）マウス小核試験 ラット2年間経口投与がん原性試験 マウス2年間経口投与がん原性試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ラット3ヵ月間経口併用投与（TVP-1012/LD/CD）試験 イヌ1ヵ月間経口併用投与（TVP-1012/LD/CD）試験 イヌ3ヵ月間経口併用投与（TVP-1012/LD/CD）試験 ラット雌受胎能及び胚・胎児発生併用投与（TVP-1012/LD/CD）試験 ラットの母体機能を含む出生前後発生試験 ラット胚・胎児発生併用投与（TVP-1012/LD/CD）用量設定試験

[redacted]

[redacted]

不純物A※ =[redacted]

a -[redacted]による定量の結果を示す

b -[redacted]

（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]				不純物A※			
（続き）								ラット胚・胎児発生併用投与（TVP-1012/LD/CD）試験 ウサギ胚・胎児発生併用投与（TVP-1012/LD/CD）用量設定試験 ウサギ胚・胎児発生併用投与（TVP-1012/LD/CD）試験 ウサギ胚・胎児発生用量設定試験 ウサギ胚・胎児発生試験

不純物A※=

a - による定量の結果を示す。

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4B 毒性試験：使用原薬ロットの一覧

被験物質：ラサギリン塩酸塩（TVP-101）

バッチ番号	定量 (%)[a]	不純物（%）					試験番号	試験の種類
					不純物A※			
		不純物合計						イヌ 1 ヵ月間経口投与試験
								イヌ単回経口投与試験
			不純物C（総称）※					マウス単回経口投与試験 ラット単回経口投与試験 ラット単回経口投与試験 ラット単回静脈内投与試験 ラット 1 ヵ月間経口投与試験 復帰突然変異試験
								ラット比較単回経口投与（TVP-101 及び TVP-1012）試験
								ラット 3 ヵ月間経口投与試験（別の TK 試験 TVA 56/942181 を含む） イヌ 3 ヵ月間経口投与試験（別の TK 試験 TVA 57/931947 を含む） ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験
								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

=

=

=

不純物A※=

不純物C（総称）※=

a - による定量の結果を示す。

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4C 毒性試験：使用原薬ロットの一覧

被験物質：ラサギリン酒石酸塩（TVP-1011）

バッチ番号	滴定による定量（%）	不純物（%）					試験番号	試験の種類
					不純物A※			
								復帰突然変異試験
								復帰突然変異試験

=

=

 =

不純物A※ =

不純物C（総称）※ =

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）
ラサギリン塩酸塩（TV-5701182 又は TVP-101）

種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	被験物質：投与量[a]（mg/kg）	性別及び一群の動物数	観察された最大非致死量（mg/kg）	LD_{50}（mg/kg）	特記すべき所見（生存動物）	試験番号及び添付資料番号
CD-1 マウス	強制経口（水）	TVP-101： 66, 132, 264, 529 129, 207, 331, 529 846 1354	雄 5 例 雌 5 例	雄：132 雌：129	雄：401 雌：300	自発運動減少、歩行失調、円背位、立毛。すべての所見は、投与後 4 日以内に消失した。 *死亡（雄）*：264：2 例, 529：5 例 *死亡（雌）*：207：1 例, 331-1354：各 5 例	[redacted] 4.2.3.1-1
Sprague-Dawley ラット	強制経口（水）	TVP-101： 132, 207, 331	雄 5 例、雌 5 例	雄：<132 雌：207	雄：200 雌：265	*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、四肢の蒼白、胴体の振戦、断続的な筋硬直、強直性痙攣。*低頻度の所見*：流涎、散瞳、異常発声、排尿増加、流涙、被毛湿潤。すべての所見は 5 又は 6 日目までに消失した。 *死亡*：132：雄 1 例、207：雄 3 例、331：雄 4 例、雌 5 例	[redacted] 4.2.3.1-2

a - フリー体としての投与量。

（続く）

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	被験物質：投与量[a]（mg/kg）	性別及び一群の動物数	観察された最大非致死量（mg/kg）	LD_{50}（mg/kg）	特記すべき所見（生存動物）	試験番号及び添付資料番号
Sprague-Dawley ラット（続き）		TVP-1012： 160, 256, 410	雄 5 例、雌 5 例	雄：160 雌：160	雄：245 雌：268	*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、間代性痙攣、瞳孔反応異常、断続的な筋硬直。*低頻度の所見*：流涎、流涙、被毛湿潤、異常発声、あえぎ呼吸、身づくろい低下、赤目。すべての所見は 5 又は 6 日目までに消失した。 *死亡*：256：雄 3 例、雌 2 例、410：雄 5 例、雌 5 例	
Sprague-Dawley ラット	強制経口（水）	TVP-101： 29, 116, 463	雄 2 例、雌 3 例 雌 3 例 雄 2 例、雌 3 例	雄：29 雌：116	雌：231 雄：NC	自発運動減少、強直性痙攣、口周囲の被毛汚染。すべての所見は投与 4～5 日目までに消失した。 *死亡*：463：雄 2 例、雌 3 例	[redacted] 4.2.3.1-3

NC - 算出せず
a - フリー体としての投与量

（続く）

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	被験物質：投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	観察された最大非致死量（mg/kg）	LD_{50}（mg/kg）	特記すべき所見（生存動物）	試験番号及び添付資料番号
Sprague-Dawley ラット	強制経口（水）	TVP-101： 97, 155, 248, 397	雄 5 例、雌 5 例	雄：97 雌：155	雄：233 雌：236	円背位、歩行失調、振戦、尿失禁。これらの所見は、投与後 6 日目には消失した。 *死亡：*155：雄 1 例、248：雄 3 例、雌 3 例、397：雄 4 例、雌 5 例	[redacted] 4.2.3.1-4
Sprague-Dawley ラット	静脈内（水）	TVP-101： 42, 53, 69, 74, 83	雄 5 例、雌 5 例 雌 5 例 雄 5 例、雌 5 例 雄 5 例 雄 5 例、雌 5 例	雄：69 雌：53	雄：75 雌：69	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。すべての所見は、投与後 3 日目には消失した。 *死亡*：69：雌 2 例、74：雄 2 例、83：雄 5 例、雌 5 例	[redacted] 4.2.3.1-5
イヌ/ビーグル	強制投与（ゼラチンカプセル）	TVP-101： 0.7 2.8, 14 [a], 21, 42, 84	雄 1 例、雌 1 例	雄：42 雌：42	NC	14 以上：流涎 42 以上：下痢 84：嘔吐及び摂餌量減少 *死亡：*84：雄 1 例、雌 1 例	[redacted] 4.2.3.1-6

NC - 算出せず

a - この用量を 3 日連続投与した。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.6A 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	NOAEL（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
CD-1 マウス	強制経口（水）	4 週間	0、17.5、30、45、70	雄 6 例、雌 6 例	NA	17.5 以上では体重増加量が減少し、45 及び 70 mg/kg/日を投与した雌で著明であった。 30 以上を投与した雄では、肝臓の比体重値が増加し、それに伴い用量依存的な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。 *死亡*：0：雌 1 例、17.5：雄 1 例、雌 1 例、 30：雌 1 例、45：雄 1 例	[redacted] 4.2.3.2-1
CD-1 マウス	強制経口（水）	13 週間	0、5、15、45、60、100	雄 10 例、雌 10 例	NI	45 以上：体重増加量減少 45 以上（雄）、60 以上（雌）：肝重量/体重比の高値が認められ、それに伴い小葉中心性からび漫性の肝細胞肥大が認められた（雄では 15 以上で肥大が認められた）。 雌：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、対照群では軽微から軽度であったのに対し、投与群では軽微から中等度であった。 *死亡*：0：雄 2 例、100：雌 1 例	[redacted] 4.2.3.2-2
Sprague-Dawley ラット	強制経口（水）	4 週間	雄：0、0.3、1、3 雌：0、0.5、2、5、17	雄 10 例、雌 10 例	NI	3（雄）及び 5 以上（雌）：体重、体重増加量、摂餌量の減少 3（雄）：アルカリホスファターゼ活性、アルブミン、トリグリセリドの低値、脳重量/体重比率、顎下腺重量/体重比率の増加 5 以上（雌）：肝重量/体重比率の増加 17（雌）：高度の活動亢進	[redacted] 4.2.3.4.1-3

NA – 非該当　　NI－表示なし

（続く）

2.6.7.6A 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	NOAEL（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
Sprague-Dawley ラット	静脈内（持続注入）（5%マンニトール水溶液）	2 週間	0, 0.2, 1, 3	雄 5 例、雌 5 例	NI	1 以上：飼料利用効率の低下 1 以上（雌）及び 3（雄）：体重増加抑制 3（雄）：摂餌量の減少 3（雌）：心重量[b]の低値	[redacted] 4.2.3.2-7
Sprague-Dawley ラット	静脈内（持続注入）（5%マンニトール水溶液）	4 週間	0, 0.2, 1, 3	雄 10 例、雌 10 例	雄：1[a] 雌：0.2[a]	1 以上：飼料利用効率の低下 1 以上（雌）及び 3（雄）：体重増加抑制、摂餌量のわずかな減少 3：血中コレステロール値上昇	[redacted] 4.2.3.2-8
イヌ/ビーグル	静脈内（持続注入）（5%マンニトール水溶液）	2 週間	5	雄 2 例、雌 2 例	NA	散発性の歯茎の発赤 投与前値との比較：血中尿素、アルブミン、A/G 比、トリグリセリドの高値及びグルコースの低値。血中 ALP 及びクレアチニン値の上昇傾向	[redacted] 4.2.3.2-14
イヌ/ビーグル	静脈内（持続注入）（5%マンニトール水溶液）	4 週間	0, 0.5, 2, 5	雄 3 例、雌 3 例	0.5[a]/5	0.5 以上（雄）：尿比重、尿中クレアチニン、ナトリウムの用量依存性のない上昇 2 以上（雌）及び 5（雄）：肝重量の高値が認められ、雄 2 例では軽度の小葉中心性/中間帯肝細胞肥大を伴っていた。 5 以上：血中トリグリセリド値の高値（雌）及びクレアチニン値の低値（雄）	[redacted] 4.2.3.2-15

NA – 非該当、NI－表示なし

a - これらの用量は NOEL（無影響量）である。

b - 臓器重量と体重間に有意($p<0.10$)な相関がある場合に、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。

2.6.7.6B 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

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

種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	NOAEL（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
Sprague-Dawley ラット	強制経口（0.5%メチルセルロース懸濁液）	14 日間	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	雄 5 例、雌 5 例	NI	TVP-1012/LD/CD 40/10： 0 及び 0.5：散発性の立毛 0.5 以上：血中尿素の高値 1.5：全般的な体重増加抑制、摂餌量のわずかな低下（雌） TVP-1012/LD/CD 80/20： 0 及び 0.5：散発性の立毛 1.5 以上：投与期間を通じた立毛、体重増加抑制、摂餌量のわずかな低値（1.5：雌、3：雄及び雌）、飼料要求率の低値、血中尿素の高値 3：流涎、円背、歩行異常、頻呼吸、過敏な行動、活動減少（散発性、投与期間終了時に向けて）、血中グルコースの高値、体重に対する脾臓重量及び胸腺重量の低値（雄）、腎臓皮質尿細管壊死（雄 1 例） *全投与群*：血中 ALT 活性の低下	[redacted] 4.2.3.2-16

NI－表示なし

（続く）

2.6.7.6B 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	NOAEL（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
Sprague-Dawley ラット	強制経口（メチルセルロース懸濁液）	4 週間 [a]	溶媒：0 LD/CD：80/20 TVP-1012： 2(3) [b] TVP-1012/LD/CD： 0.3/80/20 1/80/20 2(3)[b]/80/20	雄 10 例、雌 10 例	NI	LD/CD： 80/20：立毛 TVP-1012： 2(3)[b]：体重増加抑制、摂餌量の低下（雄）、赤血球数の低値（雌）、血中血球容積の低値（雌）、ヘモグロビン濃度の低値（雌）、脾臓（雄）、肝臓（雄）、前立腺（雄）重量の減少 TVP-1012/LD/CD： 0.3/80/20 以上：腹臥位（散発性、雄）、立毛 1/80/20 以上：易刺激性（雌）、体重増加抑制（1/80/20 は雄のみ）、赤血球数の低値（雌）、血中血球容積の低値（雌）、ヘモグロビン濃度の低値（雌）、血小板数の低値（1/80/20 は雄のみ）、血中尿素の高値、脾臓（1/80/20 は雄のみ）、肝臓（雄）、前立腺（雄）重量の低値 2(3)[a]/80/20：流涎（雄）、飼料要求率の低値、摂餌量の低下（雄）、血中 AST 活性の高値、ALT 活性の高値（雌）、尿量、pH、尿中ナトリウム、カリウム、クロールの低値、比重の高値、胸腺重量の低値、3 例の雌における胸腺の皮質萎縮、精嚢重量の低値 *全投与群*：ALT 活性の低下（2(3)/80/20 及び 2(3)を除く雄及び全群の雌） *死亡*：1/80/20：雄 1 例、2(3)/80/20：雌 2 例、雄 6 例	[redacted] 4.2.3.2-17、 4.2.3.2-17.1、 4.2.3.2-17.2、 4.2.3.2-17.3

NI－表示なし

a - 4 週間の投与後、最高用量の併用群で死亡、重度の所見、体重増加量の低値が認められたため、予定の 13 週間継続せず、試験を早期に中止した。

b - 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。LD/CD 併用群では、この用量は明らかに最大耐量（MTD）を上回っていた。

（続く）

2.6.7.6B 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	NOAEL（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
Sprague-Dawley ラット	強制経口（メチルセルロース懸濁液）	13 週間	溶媒：0 LD/CD[a]：80/20 TVP-1012：1 TVP-1012/LD/CD[a]： 0.1/80/20 0.25/80/20 0.5/80/20 1/80/20	雄 10 例、雌 10 例	雄： 0.25/80/20 雌：0.1/80/20	LD/CD： 80/20：赤血球数のわずかな低値（雌） 全 LD/CD 投与群： 立毛、平均赤血球ヘモグロビンのわずかな高値（雄）、血中 ALT 活性の低値、尿中蛋白濃度の低値（雄）、精嚢及び前立腺重量（0.25/80/20 を除く）の低値。 TVP-1012/LD/CD： 0.1/80/20：ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度、赤血球数のわずかな低値（雌） 0.1/80/20 以上：流涎及びそれと関連した被毛汚染、プロトロンビン時間のわずかな延長、褐色尿（雄）、オレンジ色の尿（雌） 0.25/80/20 以上：血中尿素及びクレアチニン濃度の高値（雄）、尿中ナトリウム濃度のわずかな高値（雄）、尿中クロール濃度のわずかな高値（全群の雄、雌は 0.5/8/20 以上） 0.5/80/20：ヘモグロビン濃度の高値（雄） 0.5/80/20 以上：体重増加抑制及び飼料要求率の減少、体重に対する腎臓（0.5/80/20 は雄のみ）重量の高値及び卵巣並びに唾液腺重量の高値（雌）、前立腺重量低値を伴う分泌物の減少 1/80/20：ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度及び赤血球数の高値（雄）、リンパ球、単球、血小板数のわずかな低値（雄）、血中コレステロール濃度の高値（雄）、グルコース濃度の低値（雄）、体重に対する肝重量の高値（雌） *死亡*[b]：1/80/20：雄 5 例、雌 1 例	[redacted] 4.2.3.2-18

a - LD/CD は、約 8 時間の間隔をおいて 1 日 2 回、それぞれ 40/10 mg/kg の用量で投与した。TVP-1012/LD/CD では、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 - 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、動物を群ごとに収容しているときに発生した。動物を個別のケージに分けて収容してから（10 週目）、新たに死亡は発生しなかった。

（続く）

2.6.7.6B 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	NOAEL（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
イヌ/ビーグル	カプセル剤	4 週間	LD/CD[a]： 80/20 TVP-1012/LD/CD[a]： 0.5/80/20 2/80/20 5/80/20	雄 2 例、雌 2 例	NI	TVP-1012/LD/CD： 0.5/80/20 以上：前立腺重量の高値（雄） 2/80/20 以上：摂餌量のわずかな減少（雌）、脾臓重量のわずかな低値（2/80/20 は雄のみ）、5/80/20 における小さな胸腺及び胸腺退縮/萎縮に相関した胸腺重量のわずかな低値（2/80/20 は雌、5/80/20 は雄のみ） 5/80/20：体重減少 *全投与群*：LD/CD の 1 日の 1 回目の投与からおおむね 30～90 分後の嘔吐、心拍数低下（4 週目の投与前及び投与 2 時間後）	[redacted] 4.2.3.2-20

NI - 表示なし

a - LD/CD は、約 8 時間の間隔をおいて 1 日 2 回、それぞれ 40/10 mg/kg の用量で投与した。TVP-1012/LD/CD では、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。当該試験では、ラサギリンを試験の 6 日目から投与した。

（続く）

2.6.7.6B 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	NOAEL（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
イヌ/ビーグル	カプセル剤	13 週間 +8 週回復期間	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	雄 6 例、雌 6 例 雄 4 例、雌 4 例 雄 4 例、雌 4 例 雄 4 例、雌 4 例 雄 4 例、雌 4 例 雄 6 例、雌 6 例		LD/CD： 80/20：調整前立腺重量[b]の低値、血中アルブミン濃度の上昇及びその結果として生じた A/G 比の上昇に伴う血中総蛋白濃度の高値 全 LD/CD 投与群： 嘔吐が LD/CD の 1 日の 1 回目の投与からおおむね 90 分後まで持続し、2 回目の投与後もわずかに認められた。散発性のうつろな表情、体重増加抑制及び摂餌量の減少、心拍数の低下、心拍数の低下、血圧の低下、血中 ALT 活性の低値、胸腺の退縮/萎縮の増加（1/80/20 以上の群のみで雄及び雌）、調整胸腺重量[b]の低値（雌）、調整肝重量[b]の高値（雌）、調整腎重量[b]の高値（雌雄ともにみられたのは 0.3/80/20 及び 1/80/20 群） TVP-1012： 2：摂餌量の減少（雌）、調整胸腺重量[b]の減少（雌）、血圧の低下（雄） 1012/LD/CD： 1/80/20 以上：急速な旋回行動の単発的な発生、腎臓の好塩基性皮質尿細管の程度の上昇（ごく軽度から軽度）（各群で雌 1 例） 2/80/20：調整前立腺重量[b]の減少、血中アルブミン濃度の上昇及びその結果として生じた A/G 比の上昇に伴う総蛋白濃度の高値 *全投与群*：生殖器の成熟の遅延（雄） *死亡*[c]：2/80/20：雄 1 例	[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、それぞれ 40/10 mg/kg の用量で投与した。TVP-1012/LD/CD では、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 - 臓器重量と体重間に有意($p<0.10$)な相関がある場合に、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。

c - この雄は、人道的理由で安楽死させた。

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7A 反復投与毒性試験：ラット 4 週

報告書の題名：TV-5701182：ラットにおける反復経口投与毒性試験：4 週間の試験
被験物質：ラサギリン塩酸塩（TVP-101）

種/系統：ラット/Sprague-Dawley
試験開始日齢：22～30 日齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：4 週間
投与後の期間：なし
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：水溶液

試験番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.3.2-3

GLP 適用：適用

特記事項：なし
無毒性量：2.8 mg/kg/日

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		0.14		0.7		2.8		14.0	
動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
特記すべき所見										
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
体重[a]（g）	300.6	176.0	299.7	177.4	303.4	183.2	288.3	177.3	250.6***	153.4***
摂餌量[b]（g/動物/週）	179.6	153.5	181.2	152.7	184.2	158.0	169.4	146.2	147.0**	129.6***
摂水量[b]（g/動物/週）	255.5	210.7	273.9	188.3	278.3	212.1	232.5	175.5	172.2***	126.2***
一般状態										
流涎	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。
Dunnett の検定：**p<0.01 ***p<0.001
a 最終投与日の群平均
b 投与の最後の週の群平均

（続く）

2.6.7.7A 反復投与毒性試験：ラット 4 週（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		0.14		0.7		2.8		14.0	
動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
血液学的検査										
WBC：リンパ球（$10^3/\mu L$）	10.0	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	12.6*	-
血液生化学的検査										
ALP（IU/L）	362	-	309	-	352	-	263*	-	291	-
AST（IU/L）	69	-	63	-	80*	-	57*	-	62	-
GGT（IU/L）	-	0.60	-	1.91*	-	1.80*	-	0.81	-	1.02
ビリルビン（mmol/L）	-	2.24	-	2.22	-	2.62	-	2.88*	-	2.69
クレアチニン（mmol/L）	-	58.2	-	58.5	-	59.3	-	52.7**	-	58.0
グルコース（空腹時）（mmol/L）	8.30	6.76	8.28	6.31	7.30	5.87**	7.23	6.06	6.62**	5.93*
Ca（mmol/L）	2.76	2.61	2.74	2.60	2.57**	2.76*	2.76	2.65	2.69	2.68
Cl（mmol/L）	-	103.2	-	103.5	-	101.5	-	102.3	-	101.1*
Na（mmol/L）	153.7	145.2	155.3	145.4	150.2***	151.1***	152.5	147.8**	153.7	145.4
尿検査										
尿量（mL）	8.8	3.5	9.1	3.5	8.1	3.3	7.1	2.3	6.0**	1.9**
pH	7.2	6.2	7.4	6.4	7.5	6.3	7.4	6.9**	8.4***	7.0***
比重	-	1.041	-	1.042	-	1.046	-	1.055**	-	1.060***

- 特記すべき所見なし、ND 実施せず

Dunnett の検定：*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

（続く）

2.6.7.7A 反復投与毒性試験：ラット 4 週（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		0.14		0.7		2.8		14.0	
動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査										
肝臓：び慢性肝細胞蒼白化										
軽度	2	9	1	10	0	6	3	10	7	10
中等度	10	3	11	1	12	6	8	2	5	2

- 特記すべき所見なし。

2.6.7.7B 反復投与毒性試験：ラット 13 週

報告書の題名：ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験　被験物質：ラサギリン塩酸塩（TVP-101）

種/系統：Sprague-Dawley ラット　投与期間：13 週間　試験番号：[redacted]
試験開始日齢：28 日齢　投与後の期間：なし　添付資料番号：4.2.3.2-5、4.2.3.2-5.1、4.2.3.2-5.2
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：水　GLP 適用：適用

特記事項：なし
無毒性量：3.1 mg/kg/日

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		0.7		3.1		14.0	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
血漿中薬物濃度測定：AUC_{last} h*ng/mL								
1 日目	-	-	50	81	427	626	1357	2079
90 日目	-	-	74	78	620	713	2454	4600
特記すべき所見								
死亡動物数	1	0	0	0	0	1	0	0
体重[a]（%）	213 g	88 g	-12	-4	-29**	-25**	-32**	-18**
摂餌量[b]（%）	2916 g	2041 g	-8**	NC	-20**	-14**	-23**	-15**
摂水量[b]（%）	200 ml	155 ml	-7	+5	-31**	-28**	-34**	-32**

- 特記すべき所見なし、NC - 変化なし
Williams の検定：*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001
a - 群平均体重変化量（1～13 週目）対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。
統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
b - 累積群平均摂餌量/摂水量（1～13 週目）対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

（続く）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験：ラット 13 週（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		0.7		3.1		14.0	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
一般状態[a]								
易刺激性	-	1	-	6	1	20	20	20
攻撃的行動	-	-	-	-	-	-	10	-
投与後の流涎	2	8	6	7	18	16	20	20
前足をバタバタする動き	-	-	-	-	-	-	10	16
抑制された行動	-	-	-	-	-	-	11	3
眼科学的検査	-	-	ND	ND	ND	ND	-	-
血液学的検査								
RBC（x 10^6/mm^3）	7.7	-	8.2*	-	7.9*	-	8.1*	-
MCV（fl）	73	74	71	72*	72	71**	70**	71**
血液生化学的検査								
総蛋白（g/dL）	6.7	-	6.3*	-	6.4*	-	6.3*	-
グロブリン（g/dL）	3.8	-	3.4**	-	3.5**	-	3.6**	-
グルコース（mg/dL）	-	114	-	114	-	112	-	101*
Na（mEq/L）	-	144	-	143	-	144	-	142*
K（mEq/L）	-	3.2	-	3.2	-	3.4*	-	3.6**
Ca（mEq/L）	5.6	-	5.4	-	5.4	-	5.4**	-
Cl（mEq/L）	100	-	101	-	101	-	99*	-
コレステロール（mg/dL）	-	93	-	89	-	78	-	77*

- 特記すべき所見なし、ND 実施せず

Williams の検定：*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

a – 一般状態における数字は、所見が認められた例数を示す

（続く）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験：ラット 13 週（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		0.7		3.1		14.0	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
尿検査（13 週目）								
pH	7.0	6.5	7.1	6.6	7.3	6.9**	7.7**	7.2**
蛋白（mg/dL）	136	74	159	69	101*	73	109*	50**
器官重量 a)*								
脾臓（g）	0.95	0.62	0.88	0.59	0.85*	0.59	0.79**	0.55**
副腎（mg）	-	73.6	-	74.5	-	64.8**	-	65.4**
病理組織学的検査								
検査数	19	20	2	0	2	1	20	20
肝臓：小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	5	8

- 特記すべき所見なし。

Williams の検定：*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

a - 臓器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、その平均値を表示した。

2.6.7.7C 反復投与毒性試験：ラット 26 週

報告書の題名：ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験
被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

種/系統：Sprague-Dawley ラット
試験開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：26 週間
回復期間：13 週間
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：水

試験番号[redacted]
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：適用

特記事項：なし
無毒性量：5.1 mg/kg/日

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		0.85		5.1		17	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
血漿中薬物濃度測定[a]：AUC_{last} h*ng/mL								
1 日目	-	-	43	71	449	497	2039	2226
28 日目	-	-	77	59	791	539	2706	2829
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	1	1
体重[b]（%）	441 g	174 g	- 13**	+1	- 23**	- 17**	- 33 **	- 20**
摂餌量[c]（%）	5736 g	4009 g	- 9**	0	-19 **	- 13**	- 19**	- 9**
摂水量[d]（%）	220 g	211 g	-9	0	-25**	-29**	-25**	-30**

- 特記すべき所見なし。

Williams の検定：*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

a - 本試験において血漿中薬物濃度測定は実施されている（添付資料番号 4.2.3.2-6-1）が、AUC は算出していない。データは、BDP 23/961314 試験（4.2.3.2-4 項を参照）から収集する。各群はラット 18 例から構成した。

b - 群平均体重変化量（1～26 週目）。対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

c - 累積群平均摂餌量（1～26 週目）。対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

d - 25 週目の群平均摂水量。投与群は対照群との差を%で示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

（続く）

2.6.7.7C 反復投与毒性試験：ラット 26 週（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		0.85		5.1		17	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
一般状態[a]								
攻撃的行動	-	-	-	-	-	-	19	15
行動抑制	-	-	-	-	1	-	12	5
流涎	-	-	-	3	20	20	20	20
口周囲の褐色の汚れ	-	-	-	-	14	11	14	13
眼科学的検査	-	-	ND	ND	ND	ND	-	-
血液学的検査（26 週目）								
Hb（g/dL）	15.1	-	15.3	-	14.9	-	14.3**	-
MCHC（%）	26.4	-	26.4	-	26.3	-	25.7**	-
PT（秒）	-	18.0	-	18.4	-	18.2	-	16.5*
WBC（x $10^3/mm^3$）								
合計	-	6.3	-	6.1	-	5.5	-	4.9*
リンパ球	-	5.06	-	5.12	-	4.63	-	3.91*
血液生化学的検査（26 週目）								
グルコース（mg/dL）	142	137	127 *	130	118 **	117 **	110 **	124 **
蛋白（g/dL）								
合計	7.1	-	6.8 *	-	6.8 *	-	6.8 *	-

- 特記すべき所見なし、+ 軽度、++ 中等度、+++ 重度

Williams の検定：*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

a – 一般状態における数字は、所見が認められた例数を示す

（続く）

2.6.7.7C 反復投与毒性試験：ラット 26 週（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		0.85		5.1		17	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
血液生化学的検査（続き）								
アルブミン	4.4	-	4.3	-	4.2 *	-	4.1 **	-
α_1	0.4	-	0.3 *	-	0.3 *	-	0.3 *	-
α_2	-	0.3	-	0.4	-	0.4 *	-	0.4 **
AP（μU/mL）	-	53	-	50	-	67	-	73 *
GPT（μU/mL）	34	-	27 *	-	25**	-	27 **	-
Na（mEq/L）	142	-	143	-	144 *	-	143 *	-
Ca（mEq/L）	5.5	5.6	5.4 *	5.4	5.4 *	5.4 *	5.4 *	5.4 *
トリグリセリド（mg/dL）	145	-	108	-	81 **	-	73 **	-
尿検査								
pH	7.0	6.2	7.1	6.2	7.3 **	6.4	7.4 **	6.8 **
Na（mEq/vol）	0.84	0.29	0.77	0.30	0.63 *	0.33	0.61 *	0.55 **
器官重量[a]（g）								
肝臓	20.4	12.5	22.3	12.0	22.1	12.4	25.0**	13.7*
肺	1.81	-	1.95	-	1.93	-	2.13**	-
前立腺	1.12	-	1.17	-	0.96*	-	0.91*	-
精嚢	1.45	-	1.57	-	1.35	-	1.12**	-

- 特記すべき所見なし。

Williams の検定：*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

a - 精嚢を除く全臓器について、臓器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、その平均値を表示した。精嚢については絶対臓器重量を表示した。

（続く）

2.6.7.7C 反復投与毒性試験：ラット 26 週（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		0.85		5.1		17	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
検査数：	20	20	20	20	20	20	19	19
肝臓（小葉中心性肝細胞肥大）	2	0	3	0	3	3	19 **	13 **
甲状腺（濾胞上皮肥大）	2	1	0	1	2	0	5	7 *
検査数：	20	20	0	20	0	20	19	19
膀胱（上皮肥厚）	0	2	0	0	0	2	0	5
追加の検査	-	-	-	-	-	-	-	-
回復期間後の評価								
評価動物数	5	5	0	0	0	0	5	5
蛋白（g/dL）								
合計	7.2	-	ND	ND	ND	ND	6.8+	-
AP（μU/mL）	88	-	ND	ND	ND	ND	124++	-
尿検査								
pH	6.9	-	ND	ND	ND	ND	7.4+	-

- 特記すべき所見なし。ND - 実施せず

Williams の検定：*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001Students の t 検定：+p<0.05、++p<0.01

2.6.7.7D 反復投与毒性試験：イヌ 4 週

報告書の題名：TV-5701182：
イヌにおける反復経口投与毒性：4 週間の試験

被験物質:ラサギリン塩酸塩(TVP-101)(TV-5701182)

種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始週齢：18～19 週齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：4 週間
投与後の期間：なし
投与方法：経口
溶媒/投与形態：カプセル剤

試験番号 [redacted]
添付資料番号：4.2.3.2-10

GLP 適用：適

特記事項：詳細観察及び神経学的検査、心電図検査、血圧測定
無毒性量：14 mg/kg/日

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		0.28		1.4		7		14.0	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
特記すべき所見										
死亡及び途中剖検動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（kg）[(a)]	10.507	9.190	10.397	9.603	9.873	9.203	10.687	8.780	9.977	9.203
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査（4 週目）										
LDH（IU/L）	-	191	-	101*	-	131	-	144	-	128
Na（mmol/L）	-	152.7	-	155.0	-	151.3	-	157.3**	-	153.7
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量－比体重値（g）										
心臓	-	75.98	-	73.90	-	75.05	-	80.54	-	67.34*

Dunnett の検定：*p<0.05 **p<0.01
- 特記すべき所見なし。
a 4 週目の群平均

2.6.7.7D 反復投与毒性試験：イヌ 4 週（続き）

試験番号：TEV/065/TV（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		0.28		1.4		7		14.0	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
詳細観察										
体温（2 週目）	-	38.3	-	38.4	-	38.8*	-	38.7*	-	38.6
神経学的検査（脳神経反射、脊髄反射、姿勢反応、一般症状）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧（mmHg）										
5 週目（投与後 24 時間）	130.33	-	135.50	-	150.00	-	187.67**	-	173.67*	-

Dunnett の検定：*p<0.05 **p<0.01

- 特記すべき所見なし。

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：イヌ 13 週

報告書の題名：TVP-101：イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：ラサギリン塩酸塩（TVP-101）

種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始週齢：21 週齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：13 週間
投与後の期間：なし
投与方法：経口投与
溶媒/投与形態：カプセル剤

試験番号[redacted]
添付資料番号：4.2.3.2-12、4.2.3.2-12.1

GLP 適用：適用

特記事項：心電図検査
無毒性量：5.2 mg/kg

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）			0.7			1.9			5.2			14.0		
動物数	雄：4	雌：4	雄+雌[a]	雄：4	雌：4	雄+雌[a]	雄：4	雌：4	雄+雌[a]	雄：4	雌：4	雄+雌[a]	雄：4	雌：4	雄+雌[a]
血漿中薬物濃度測定：AUC_{last} h*ng/mL															
1 日目	NC	NC	NC	44	40	NC	79	125	NC	185	403	NC	1101	640	NC
85 日目	NC	NC	NC	65	29	NC	88	293	NC	389	634	NC	1417	1271	NC
特記すべき所見															
死亡及び途中剖検動物数	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
体重（kg）[b]	11.5	11.0	NC	11.5	10.0	NC	11.9	10.2	NC	11.1	10.1	NC	11.0	9.9	NC
体重変化量（kg）[c]	-	-	2.6	-	-	2.2	-	-	2.7	-	-	2.2	-	-	2.0*

- 特記すべき所見なし。NC - 算出せず
Williams の検定：*p<0.05
a - 統計解析は、雄及び雌を合わせて行った。b - 13 週目の群平均体重
c - 群平均体重変化量（1～13 週目）

（続く）

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：イヌ 13 週（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）			0.7			1.9			5.2			14.0		
動物数	雄：4	雌：4	雄+雌[a]	雄：4	雌：4	雄+雌[a]	雄：4	雌：4	雄+雌[a]	雄：4	雌：4	雄+雌[a]	雄：4	雌：4	雄+雌[a]
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査															
Hb（g/dL）	14.5	14.1	-	13.0*	14.3	-	12.6**	14.2	-	12.5**	14.5	-	12.2**	14.4	-
RBC×10^6/mm^3	5.9	-	-	5.5	-	-	5.3*	-	-	5.2*	-	-	5.4*	-	-
MCHC（%）	29.8	29.3	29.5	29.4	29.2	29.3	28.4*	28.8	28.6*	28.8*	28.6	28.7*	26.7**	28.1*	27.4**
APTT（秒）	11.4	-	-	12.2	-	-	11.8	-	-	12.5	-	-	12.7*	-	-
PT（秒）	-	-	5.7	-	-	5.8	-	-	5.7	-	-	6.7**	-	-	5.9**
血液生化学的検査															
GOT（mU/mL）	26	-	24	22	-	22	21*	-	20*	19*	-	20*	21*	-	20*
Na（mEq/L）	149	-	149	149	-	149	148	-	148	148	-	148	147*	-	148*
P（mEq/L）	-	-	3.8	-	-	4.2	-	-	4.1	-	-	3.9	-	-	4.1*
コレステロール（mg/dL）	126	-	-	124	-	-	133	-	-	132	-	-	162**	-	-
器官重量（g）[b]															
肝臓	-	-	349.9	-	-	360.4	-	-	368.6	-	-	371.0	-	-	378.6*
膵臓	-	24	27.6	-	31.3*	35.2*	-	31.1*	33.0*	-	31.2*	33.0*	-	30.6*	32.1*

- 特記すべき所見なし。

Williams の検定：*p<0.05 **p<0.01

a - 統計解析は、雄及び雌を合わせて行った。

b - 臓器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、その平均値を表示した。

（続く）

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：イヌ 13 週（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）			0.7			1.9			5.2			14.0		
動物数	雄：4	雌：4	雄+雌[a]	雄：4	雌：4	雄+雌[a]	雄：4	雌：4	雄+雌[a]	雄：4	雌：4	雄+雌[a]	雄：4	雌：4	雄+雌[a]
病理組織学的検査															
肝臓：															
胆管過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1[b]	1[b]
追加の検査：															
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。

a - 統計解析は、雄及び雌を合わせて行った。

b - 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(添付資料番号 4.2.3.2-13）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。

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：イヌ 52 週

報告書の題名：TVP-1012：イヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始週齢：33～40 週齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：52 週間
投与後の期間：なし
投与方法：経口投与
溶媒/投与形態：カプセル剤

試験番号[redacted]
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：適用

特記事項：心電図検査、骨髄塗抹標本
無毒性量：5.1 mg/kg

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）			0.85			5.1			21.0		
動物数	雄：7	雌：7	雄+雌[a]	雄：7	雌：7	雄+雌[a]	雄：7	雌：7	雄+雌[a]	雄：7	雌：7	雄+雌[a]
血漿中薬物濃度測定[b]：AUC_{24} h*ng/mL												
1 日目	NC	NC	NC	46	127	NC	257	269	NC	3112	3268	NC
28 日目	NC	NC	NC	93	51	NC	563	463	NC	2807	5781	NC
特記すべき所見												
死亡及び途中剖検動物数	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1
体重（kg）[c]	13.5	11.1	NC	12.9	12.2	NC	13.9	12.0	NC	11.7	11.1	NC
体重変化量（kg）[d]	1.3	-	1	1	-	1.1	2	-	1.7	0*	-	0.2*
一般状態												
痙攣	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。NC - 算出せず
Williams の検定：*p<0.05
a - 統計解析は、雄及び雌を合わせて行った。
b - 本試験の血漿中薬物濃度測定は実施されている（添付資料番号 4.2.3.2-13.1）が、AUC は算出していない。各群 3 例に本試験と同じ用量で投与した血漿中薬物濃度試験[redacted]試験（添付資料番号 4.2.3.2-11）を参照した。
c - 52 週目の群平均体重
d - 群平均体重変化量（1～52 週目）

（続く）

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：イヌ 52 週（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）			0.85			5.1			21.0		
動物数	雄：7	雌：7	雄+雌[a]	雄：7	雌：7	雄+雌[a]	雄：7	雌：7	雄+雌[a]	雄：7	雌：7	雄+雌[a]
血液学的検査（52 週目）												
MCHC（%）	30.9	-	-	30.5	-	-	31	-	-	29.9*	-	-
ヘモグロビン（g/dL）	-	-	16.1	-	-	15.6	-	-	16.2	-	-	14.5*
PCV（%）	-	-	53	-	-	51	-	-	53	-	-	48*
血液生化学的検査（52 週目）												
GOT	22	24	23	25	20	22	19	18**	18**	16*	13**	15**
総蛋白（g/dL）	-	-	5.6	-	-	5.6	-	-	5.8	-	-	6.0*
グロブリン（g/dL）	-	-	2.7	-	-	2.7	-	-	2.7	-	-	3.0*
K（mEQ/L）	-	-	4.4	-	-	4.4	-	-	4.1*	-	-	4.2*
Cl（mEQ/L）	108	-	108	108	-	107	106*	-	106*	106*	-	105**
クレアチニン（mg/dL）	0.8	-	-	0.9	-	-	0.9	-	-	0.7*	-	-
コレステロール（mg/dL）	95	130	113	106	131	118	123**	151	137	163**	215**	185**
トリグリセリド（mg/dL）	20	-	31	24	-	27	25	-	35	50**	-	51*
尿検査（52 週目）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。

Williams の検定：*p<0.05 **p<0.01

a - 統計解析は、雄及び雌を合わせて行った。

（続く）

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：イヌ 52 週（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）			0.85			5.1			21.0		
動物数	雄：7	雌：7	雄+雌[a]	雄：7	雌：7	雄+雌[a]	雄：7	雌：7	雄+雌[a]	雄：7	雌：7	雄+雌[a]
器官重量[b]												
下垂体（mg）	59	-	59	68	-	69	89*	-	79*	72**	-	72**
脾臓（g）	107.8	-	-	55.4	-	-	96.5	-	-	54.0*	-	-
唾液腺（g）	15.24	-	-	14.45	-	-	15.19	-	-	18.9*	-	-
肝臓（g）	-	-	370.8	-	-	346	-	-	355.7	-	-	408.3*
肺（g）	-	-	106.7	-	-	111.9	-	-	113.4	-	-	121.8*
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査												
心拍数（13 週目）	-	-	142	-	-	142	-	-	137	-	-	115*
骨髄塗抹検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。

Williams の検定：*p<0.05 **p<0.01

a - 統計解析は、雄及び雌を合わせて行った。b - 肝臓及び肺を除く全臓器については絶対値を表示する。肝臓及び肺については臓器重量と体重間に有意(p<0.10)な相関がみられたため、剖検時体重を共変量とした共分散分析を実施し、その平均値を表示した。

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8A 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：TVP-1012（バッチ番号 P92208）
：細菌を用いる突然変異試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験
菌株：*Salmonella typhimurium*
代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9
媒体：被験物質：水
陽性対照：DMSO[a]
処理：プレートインコーポレーション法、3 日間
変異原性活性：なし

独立して実施した試験数：2
同型培養数：3
分析/培養細胞数：NA

試験番号[redacted]
添付資料番号：4.2.3.3.1-1

GLP 適用：適
処理日：[redacted]年[redacted]月[redacted]月

試験 1

代謝活性化	被験物質	用量レベル[b]（μg/プレート）	復帰変異コロニー数（平均±SD）				
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
活性化なし	媒体（水）	0	12±1.0	12±1.5	21±2.0	99±7.8	149±2.9
	TVP-1012	0	11±3.5	11±1.5	22±3.5	108±12.3	163±16.4
		50	12±1.0	15±0.6	25±1.7	105±10.4	176±3.8
		150	9±0.0	13±1.2	23±2.5	106±8.2	164±12.1
		500	13±0.6	11±1.0	24±1.0	96±8.7	135±5.6
		1500	15±2.6	12±1.7	22±2.1	114±3.2	164±7.4
		5000	10±2.3	10±1.2	24±4.0	108±4.0	152±12.9
	陽性対照：						
	ENNG（N-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン）	5.0	246±42.2	-	-	-	-
	9 AC（9-アミノアクリジン）	80.0		c	-	-	-
	NF（2-ニトロフルオレン）	1.0	-	-	189±4.0	-	-
	ENNG（*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン）	3.0	-	-	-	327±6.6	-
	MC（マイトマイシン C）	0.5	-	-	-		518±22.8

- 実施せず。各陽性対照は、異なる菌株用である。NA – 該当せず

a - MC（マイトマイシン C）を除くすべての陽性対照は DMSO に溶解させ、MC は水に溶解させた。

b - 用量は塩として表示する。

c - 正確にカウントできないほどコロニーが多い。

（続く）

2.6.7.8A 細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

代謝活性化	被験物質	用量レベル[a]（μg/プレート）	復帰変異コロニー数（平均±SD）				
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
活性化あり	媒体（水）	0	14±4.9	16±1.5	24±3.1	107±4.9	188±4.0
	TVP-1012	0	12±2.6	16±2.5	22±1.0	102±5.1	192±2.6
		50	14±2.6	16±1.0	24±3.2	113±13.1	162±6.1
		150	13±1.7	17±2.5	21±6.7	111±4.6	175±14.7
		500	13±2.1	15±3.2	24±2.6	104±7.1	172±6.4
		1500	14±2.1	14±2.5	24±1.5	116±15.6	172±4.0
		5000	12±0.6	12±0.6	25±1.2	130±7.0	173±8.7
	陽性対照：				-	-	-
	AA（2-アミノアントラセン）	2.0	236±11.7	108±12.5	-	-	-
		0.5	-	-	275±20.6	-	-
		1.0	-	-	-	633±21.0	-
	DHAQ（1,8-ジヒドロキシアントラキノン）	30.0	-	-	-	-	810±29.7
試験 2							
活性化なし	媒体（水）	0	14±3.6	16±3.5	26±3.1	98±11.0	205±13.8
	TVP-1012	0	11±2.5	16±1.0	27±3.5	112±3.8	189±17.7
		50	11±1.5	13±4.6	27±5.5	84±5.5	224±12.3
		150	13±5.6	18±5.0	22±4.2	88±13.6	182±7.0
		500	11±1.7	14±2.1	19±1.0	103±5.5	189±20.1

- 実施せず。各陽性対照は、異なる菌株用である。

a - 用量は塩として表示する。

（続く）

2.6.7.8A 細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験 2							
代謝活性化	被験物質	用量レベル[a]（μg/プレート）	復帰変異コロニー数（平均±SD）				
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
活性化なし（続き）	TVP-1012	1500	12±2.3	13±2.5	26±6.1	92±6.7	207±3.2
		5000	12±3.5	15±3.5	14±3.2	90±4.6	116±2.1
	陽性対照：						
	ENNG（*N*-エチル-*N*^{I}-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン）	5.0	188±15.8	-	-	-	-
	9 AC（9-アミノアクリジン）	80.0	-	b	-	-	-
	NF（2-ニトロフルオレン）	1.0	-	-	275±29.6	-	-
	ENNG（*N*-エチル-*N*^{I}-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン）	3.0	-	-	-	329±24.3	-
	MC（マイトマイシン C）	0.5	-	-	-	-	700±45.0
活性化あり	媒体（水）	0	15±3.1	15±3.2	31±8.0	116±6.7	216±10.0
		0	14±0.6	16±3.8	25±4.6	115±12.0	216±19.3
	TVP-1012	50	14±1.0	12±2.3	25±3.6	97±5.6	224±14.0
		150	12±2.6	18±2.1	28±5.5	104±21.9	232±9.5
		500	10±2.6	18±2.0	27±4.2	123±16.1	222±11.0
		1500	10±3.8	14±3.6	30±1.5	125±9.9	206±25.9
		5000	12±1.7	12±4.0	20±2.6	c	c
	陽性対照：						
	AA（2-アミノアントラセン）	2.0	57±9.8	124±1.5	-	-	-
		0.5	-	-	215±4.2	-	-
		1.0	-	-	-	461±12.5	-
	DHAQ（1,8-ジヒドロキシアントラキノン）	30.0	-	-	-	-	974±78.2

- 実施せず。各陽性対照は、異なる菌株用である。

a - 用量は塩として表示する。

b - 正確にカウントできないほどコロニーが多い。

c - 不完全な細菌叢。

2.6.7.8B 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：TVP-1012（バッチ番号 23029101-132）：細菌を用いる突然変異試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

試験の種類：細菌細胞を用いる復帰突然変異試験
菌株：*Salmonella typhimurium*
代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9
媒体：被験物質：水
陽性対照：DMSO[a]
処理：プレートインコーポレーション法、3 日間
変異原性活性：なし

独立して実施した試験数：2
同型培養数：3
分析/培養細胞数：NA

試験番号[redacted]
添付資料番号：4.2.3.3.1-2

GLP 適用：適

処理日：[redacted]年[redacted]月[redacted]月

試験 1

代謝活性化	被験物質	用量レベル[b]（μg/プレート）	復帰変異コロニー数（平均±SD）				
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
活性化なし	媒体（水）	0	12±1.0	12±1.5	21±2.0	99±7.8	149±2.9
	TVP-1012	0	11±3.5	11±1.5	22±3.5	108±12.3	163±16.4
		50	10±1.5	10±3.0	20±5.2	112±17.6	158±3.2
		150	13±4.0	12±3.6	22±3.2	100±6.7	182±16.6
		500	12±3.5	15±2.6	20±2.5	99±8.2	154±5.2
		1500	13±1.0	14±5.3	23±1.5	100±8.0	161±12.1
		5000	12±4.5	13±2.5	21±1.2	104±9.5	155±16.7
	陽性対照：						
	ENNG（N-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン）	5.0	246±42.2	-	-	-	-
	9 AC（9-アミノアクリジン）	80.0	-	c	-	-	-
	NF（2-ニトロフルオレン）	1.0	-	-	189±4.0	-	-
	ENNG（N-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン）	3.0	-	-	-	327±6.6	-
	MC（マイトマイシン C）	0.5	-	-	-	-	518±22.8

- 実施せず。各陽性対照は、異なる菌株用である。

a - MC（マイトマイシン C）を除くすべての陽性対照は DMSO に溶解させ、MC は水に溶解させた。

b - 用量は塩として表示する。

c - 正確にカウントできないコロニーが多い。

（続く）

2.6.7.8B 細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験 1（続き）							
代謝活性化	被験物質	用量レベル[a]（μg/プレート）	復帰変異コロニー数（平均±SD）				
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
活性化あり	媒体（水）	0	14±4.9	16±1.5	24±3.1	107±4.9	188±4.0
	TVP-1012	0	12±2.6	16±2.5	22±1.0	102±5.1	192±2.6
		50	14±1.2	13±1.0	23±3.1	99±6.1	163±4.0
		150	16±0.6	13±0.6	23±3.6	104±5.8	174±9.2
		500	14±2.1	13±4.5	24±1.0	109±2.5	159±5.3
		1500	13±1.5	16±0.6	21±2.1	106±5.3	168±2.9
		5000	16±2.3	14±1.2	27±3.1	127±11.4	160±13.1
	陽性対照：						
	AA（2-アミノアントラセン）	2.0	236±11.7	108±12.5	-	-	-
		0.5	-	-	275±20.6	-	-
		1.0	-	-	-	633±21.0	-
	DHAQ（1,8-ジヒドロキシアントラキノン）	30.0	-	-	-	-	810±29.7
試験 2							
活性化なし	媒体（水）	0	14±3.6	16±3.5	26±3.1	98±11.0	205±13.8
	TVP-1012	0	11±2.5	16±1.0	27±3.5	112±3.8	189±17.7
		50	8±2.9	17±3.8	23±5.3	118±10.4	224±22.7
		150	15±5.0	15±2.6	21±2.0	92±5.7	211±8.4
		500	10±2.5	15±1.2	26±2.5	93±5.1	195±8.1
		1500	15	17±3.1	24±1.0	99±5.5	218±13.1
		5000	10±3.1	12±4.0	23±4.4	94±7.1	111±17.0

- 実施せず。各陽性対照は、異なる菌株用である。

a - 用量は塩として表示する。

（続く）

2.6.7.8B 細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験 2（続き）							
代謝活性化	被験物質	用量レベル[a]（μg/プレート）	復帰変異コロニー数（平均±SD）				
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
活性化なし（続き）	陽性対照：						
	ENNG（*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン）	5.0	188±15.8	-	-	-	-
	9 AC（9-アミノアクリジン）	80.0	-	b	-	-	-
	NF（2-ニトロフルオレン）	1.0	-	-	275±29.6	-	-
	ENNG（*N*-エチル-N'-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン）	3.0	-	-	-	329±24.3	-
	MC（マイトマイシン C）	0.5	-	-	-	-	700±45.0
活性化あり	媒体（水）	0	15±3.1	15±3.2	31±8.0	116±6.7	216±10.0
	TVP-1012	0	14±0.6	16±3.8	25±4.6	115±12.0	216±19.3
		50	11±1.2	16±2.5	27±9.0	103±4.5	212±27.8
		150	12±1.2	15±1.0	24±2.6	117±6.7	235±10.7
		500	12±2.6	18±1.0	31±6.1	116±8.6	224±25.5
		1500	11±2.1	17±4.2	20±4.6	135±6.2	220
		5000	7±1.7	16±4.7	24±3.2	90±10.5	124±12.8
	陽性対照：						
	AA（2-アミノアントラセン）	2.0	57±9.8	124±1.5	-	-	-
		0.5	-	-	215±4.2	-	-
		1.0	-	-	-	461±12.5	-
	DHAQ（1,8-ジヒドロキシアントラキノン）	30.0	-	-	-	-	974±78.2

- 実施せず。各陽性対照は、異なる菌株用である。

a - 用量は塩として表示する。

b - 正確にカウントできないほどコロニーが多い。

2.6.7.8C 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：ネズミチフス菌のヒスチジン栄養要求株における変異原性の評価（復帰突然変異試験）

被験物質：ラサギリン塩酸塩（TVP-101）
(TV-5701182)

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験
菌株：*Salmonella typhimurium*
代謝活性化系：phenobarbital 及び 3-methylcholanthrene 誘導ラット肝 S9
媒体：被験物質：水 陽性対照：DMSO
処理：プレートインコーポレーション法、48 時間
変異原性作用：なし

独立して実施した試験数：2
同型培養数：2
分析/培養細胞数：NA

試験番号[redacted]
添付資料番号：4.2.3.3.1-3

GLP 適用：適
処理日：[redacted]年[redacted]月[redacted]月

試験 1

代謝活性化	被験物質	用量レベル[a]（μg/プレート）	復帰変異コロニー数									
			TA 1535		TA 100		TA 1538		TA 98		TA 1537	
			プレートA	プレートB	プレートA	プレートB	プレートA	プレートB	プレートA	プレートB	プレートA	プレートB
活性化なし	媒体（水）	0	14	16	51	37	15	9	16	16	11	14
	TVP-101	25	21	9	36	48	15	22	10	18	20	16
		125	23	19	25	16	11	25	15	16	27	23
		625	25	28	26	33	20	17	11	14	21	20
		1250	40	24	22	43	11	14	13	11	21	14
		2500	30	28	22	36	31	28	13	15	15	20
	陽性対照：											
	アジ化ナトリウム	3	2120	2460	164	390	-	-	-	-	-	-
	NPD（4-ニトロ-o-フェニレンジアミン）	20	-	-	-	-	1720	1744	1540	1480	-	-
	ICR-191[b]	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1520	1440
	AA（2-アミノアントラセン）	2	31	29	59	92	94	112	36	27	23	25

- 実施せず。各陽性対照は、異なる菌株用である。NA – 該当せず。

a - 用量は塩として表示する。

b - 2-メトキシ-6-クロロ-9 (3-2-クロロエチル-アミノ プロピルアミノ) アクリジン, 2 塩酸塩

（続く）

2.6.7.8C 細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験番号[redacted]（続き）

試験 1（続き）												
代謝活性化	被験物質	用量レベル[a]（μg/プレート）	復帰変異コロニー数									
			TA 1535		TA 100		TA 1538		TA 98		TA 1537	
			プレートA	プレートB	プレートA	プレートB	プレートA	プレートB	プレートA	プレートB	プレートA	プレートB
活性化あり	媒体（水）	0	6	14	64	52	5	2	15	21	7	6
	TVP-101	25	9	7	41	30	53	34	29	22	4	11
		125	C	18	64	74	22	38	18	14	6	C
		625	19	10	43	73	24	26	41	C	9	18
		1250	16	17	57	58	29	C	29	41	14	18
		2500	25	6	61	51	28	28	23	26	11	22
	陽性対照：											
	AA（2-アミノアントラセン）	2	141	129	186	165	1388	1156	426	315	238	229
試験 2												
活性化なし	媒体（水）	0	22	27	83	72	17	13	29	18	8	4
	TVP-101	25	9	6	88	105	13	7	21	8	6	8
		125	10	18	74	97	15	13	9	12	6	7
		625	23	34	62	82	7	14	11	8	4	5
		1250	23	22	64	90	13	22	14	17	1	9
		2500	26	25	76	86	15	22	8	9	7	1
	陽性対照											
	アジ化ナトリウム	3	2008	2200	220	396	-	-	-	-	-	-
	NPD（4-ニトロ-o-フェニレンジアミン）	20	-	-	-	-	2440	2944	1244	1512	-	-
	ICR-191[b]	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2340	2440
	AA（2-アミノアントラセン）	2	23	19	51	53	26	29	33	41	31	23

C - 培養の汚染

- 実施せず。各陽性対照は、異なる菌株用である。

a - 用量は塩として表示する。

b - 2-メトキシ-6-クロロ-9 (3-2-クロロエチル-アミノ プロピルアミノ) アクリジン, 2 塩酸塩

（続く）

2.6.7.8C 細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験番号[redacted]（続き）

試験 2（続き）												
代謝活性化	被験物質	用量レベル[a]（μg/プレート）	復帰変異コロニー数									
			TA 1535		TA 100		TA 1538		TA 98		TA 1537	
			プレートA	プレートB	プレートA	プレートB	プレートA	プレートB	プレートA	プレートB	プレートA	プレートB
活性化あり	媒体（水）	0	14	15	61	47	28	19	30	31	8	11
	TVP-101	25	14	14	29	53	18	7	C	C	16	3
		125	23	11	53	72	17	C	C	9	13	3
		625	23	13	43	21	25	20	16	18	7	2
		1250	9	24	64	59	17	6	17	32	8	9
		2500	26	13	36	41	20	3	20	18	3	11
	陽性対照：											
	AA（2-アミノアントラセン）	2	109	129	109	86	3560	2712	390	428	388	352

C - 培養の汚染

a - 用量は塩として表示する。

2.6.7.8D 哺乳類細胞を用いる *In vitro* 試験：染色体異常試験

報告書の題名： *In vitro* 細胞遺伝学試験を用いた TVP-1012 の培養ヒト末梢血リンパ球に対する染色体異常を評価する試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩 (TVP-1012)

試験の種類：染色体異常試験
菌株：初代培養ヒトリンパ球（培地中にゲンタマイシンを含む）
代謝活性化系：Aroclor で誘導したラット肝 S9
媒体：被験物質：水　　陽性対照：DMSO
処理：代謝活性化なし：20 時間の処理後に細胞回収
代謝活性化あり：3 時間の処理、その後 17 時間経過後に細胞回収

独立して実施した試験数：1
同型培養数：2
分析/培養細胞数：200[a]

試験番号 [redacted]
添付資料番号：4.2.3.3.1-4

GLP 適用：適
処理日：[redacted]年[redacted]月

細胞毒性：有糸分裂阻害は、用量に明確には依存していなかった。特に S9 存在下の処理後において、幅広い濃度範囲で同程度の有糸分裂阻害が認められた。
遺伝毒性：代謝活性化なしーなし
代謝活性化あり－63.5 µg/mL 以上の濃度で染色体異常を有する細胞の発生頻度が上昇した。この上昇は用量と相関しなかった。

代謝活性化	被験物質	濃度[b]（µg/mL）	細胞毒性（対照と比較した場合の平均減少率[c]）	構造異常を有する細胞（%）	構造異常/細胞（平均異常数）	倍数性細胞（平均頻度[%][d]）
活性化なし	培地+0.2 mL の水	0	0	2	0.02	1
	TVP-1012	89.1	13	1	0.01	1.5
		211.2	36	1	0.015	1.5
		667.4	45	1.5	0.015	0.5
		889.9	65	2.5	0.025	0.5
		1187	60	3	0.03	0
	陽性対照：					
	NQO（4-ニトロキノリン 1-オキシド）	2.5	-	44**	0.62	0

- 実施せず

*p<0.01 **p<0.001 Fisher の正確検定

a - 112.9 µg/mL を除く、試験した全濃度について、各培養あたり 100 個、合計 200 個の細胞を評価した。112.9 µg/mL では、1 培養を 93 個のみの細胞を評価し、合計 193 個の細胞を評価した。陽性対照では、各培養あたり 25 個、合計 50 個の細胞を評価した。

b - 濃度は塩として表示した。

c - 分裂指数に基づく。

d - 頻度は、倍数性細胞数を、染色体構造異常について解析した 200 個の細胞と倍数性細胞数を加算した数で割って求めた。

（続く）

2.6.7.8D 哺乳類細胞を用いる *In vitro* 試験：染色体異常試験（続き）

試験番号[redacted]（続き）

代謝活性化系	被験物質	濃度[a]（μg/mL）	細胞毒性（陰性対照群と比較した場合の平均減少率[b]）	構造異常を有する細胞（%）	構造異常/細胞（平均異常数）	倍数性細胞（平均頻度[%][c]）
代謝活性化あり	培地+0.2 mL の水	0	0	1.5	0.015	0.5
	TVP-1012[c]	6.4	0[d]	0.5	0.005	2
		20.1	2	0	0	2.4
		35.7	35	2.5	0.03	2
		63.5	37	7.5*	0.125	7
		112.9	54	10.36**	0.12	8.1
		2673	24	13**	0.155	2.9
	陽性対照：					
	CPA（シクロホスファミド）	12.5	-	30**	0.38	0

- 実施せず

*p<0.01 **p<0.001 Fisher の正確検定

a - 濃度は塩として表示した。

b - 分裂指数に基づく。

c - 割合は、倍数性細胞数を、染色体異常について分析した 200 個の細胞と倍数性細胞数を加算した数で割って求めた。

d - 分裂指数は、陰性対照群より 4%高かった。

2.6.7.8E 哺乳類細胞を用いる *In vitro* 試験：染色体異常試験

報告書の題名：　代謝活性化条件下における、1 mM グルタチオンの存在下及び非存在下でのラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）の培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩 (TVP-1012)

試験の種類：染色体異常試験
菌株：初代培養ヒトリンパ球（培地中にはゲンタマイシンを含まず）
代謝活性化系：Aroclor で誘発したラット肝 S9
媒体：被験物質：水　　陽性対照：水
処理：処理後 22.0 時間又は 46.0 時間に細胞を固定した。
細胞毒性：明確な用量反応はなかった。
遺伝毒性：グルタチオン存在下：陰性

独立して実施した試験数：1
同型培養数：2
分析/培養細胞数：200[a]

試験番号 [redacted]
添付資料番号：4.2.3.3.1-6

GLP 適用：適
処理日：[redacted]年[redacted]月

グルタチオン非存在：染色体異常を有する細胞の誘導に関して、2673 µg/mL（10 mM、試験した最高用量）では擬陽性の結果であった。22 時間後に採取した試料では弱い陽性を示し、46 時間後に採取した試料では陰性を示した。

試験 1：処理後 22.0 時間に細胞固定						
代謝活性化	被験物質	濃度[b] (µg/mL)	細胞毒性（対照と比較した場合の平均減少率[c]）	構造異常を有する細胞 (%)	構造異常/細胞 (平均数)	倍数性細胞 (平均頻度[%])
活性化あり、グルタチオン非存在化	培地+10 µg/mL の水	0	0	0.0	0.00	0.5
	培地	0	14	1.0	0.01	0.0
	TVP-1012	26.8	0[d]	0.5	0.02	0.0
		67.0	0[d]	-	-	-
		134	33	-	-	-
		268	0	3.5	0.04	0.5
		669	43	2.0	0.02	0.5
		1337	81	-	-	-
		2005	62	1.5	0.02	0.0
		2673	57	7.0*	0.08	0.5

- 細胞毒性又は遺伝毒性については実施せず。

*p<0.01 Fisher の正確検定

a - グルタチオン存在下の 2673 µg/mL（試験 1）を除く、試験した全濃度について、培養あたり 100 個、合計 200 個の細胞を解析した。グルタチオン存在下の 2673 µg/mL では、1 培養のみ、125 個の細胞を解析、陽性対照では、培養あたり 25 個、合計 50 個の細胞を解析した。

b - 濃度は塩として表示した。

c - 分裂指数に基づく。

d - 分裂指数は、26.8 µg/mL については 29%、67 µg/mL については 14%、陰性対照群より高かった。

（続く）

2.6.7.8E 哺乳類細胞を用いる *In vitro* 試験：染色体異常試験（続き）

試験 1：処理後 22.0 時間に細胞固定						
代謝活性化	被験物質	濃度[a]（μg/mL）	細胞毒性（対照と比較した場合の平均減少率[%][b]）	構造異常を有する細胞（%）	構造異常/細胞（平均数）	倍数性細胞（平均頻度[%]）
	陽性対照（続き）： CPA[c]（シクロホスファミド）	50	-	34.0*	0.44	0.0
代謝活性化あり、グルタチオン存在下	培地+10 μg/mL の水	0	0	0.5	0.01	0.0
	培地	0	0	0.0	0.00	0.5
	TVP-1012[c]	13.4	0	-	-	-
		26.8	5	0.0	0.00	0.0
		67.0	14	-	-	-
		134	18	-	-	-
		268	45	0.0	0.00	1.5
		669	32	1.0	0.01	0.0
		1337	55	0.0	0.00	0.5
		2005	27	0.0	0.00	0.0
		2673	95	4.0	0.04	0.0

- 細胞毒性又は遺伝毒性については実施せず。

*p<0.01 Fisher の正確検定

a - 濃度は塩として表示した。

b - 分裂指数に基づく。

c - グルタチオン存在下の 2673 μg/mL（試験 1）を除く、試験した全濃度について、各培養あたり 100 個、合計 200 個の細胞を解析した。グルタチオン存在下の 2673 μg/mL では、1 培養のみ、125 個の細胞を解析、陽性対照では、各培養あたり 25 個、合計 50 個の細胞を解析した。

（続く）

2.6.7.8E 哺乳類細胞を用いる *In vitro* 試験：染色体異常試験（続き）

試験 2：処理後 46.0 時間に細胞固定						
代謝活性化	被験物質	濃度[a]（μg/mL）	細胞毒性（対照と比較した場合の平均減少率[%][b]）	構造異常を有する細胞（%）	構造異常/細胞（平均数）	倍数性細胞（平均頻度[%]）
活性化あり、グルタチオン非存在下	培地+10 μg/mL の水	0	0	0.0	0.00	0.0
	培地	0	0[c]	1.0	0.01	1.0
	TVP-1012[d]	134	0[c]	0.5	0.01	0.5
		669	28	3.5	0.05	2.5
		2005	56	2.5	0.08	1.0
		2673	64	3.5	0.04	2.5
	陽性対照：CPA（シクロホスファミド）	150	-	36.0*	0.50	0.5
代謝活性化あり、グルタチオン存在下	培地+10 μg/mL の水	0	0	0.5	0.01	1.0
	培地	0	0[e]	0.5	0.01	1.0
	TVP-1012	134	0[e]	0.5	0.02	0.0
		669	0[e]	1.0	0.01	0.5
		2005	39	1.0	0.01	1.0
		2673	25	0.0	0.00	0.0

- 細胞毒性又は遺伝毒性については実施せず。

*p < 0.01 Fisher の正確検定

a - 濃度は塩として表示した。

b - 分裂指数に基づく。

c - 分裂指数は、培地については 12%、134 μg/mL については 20%高かった。

d - グルタチオン存在下の 2673 μg/mL（試験 1）を除く、試験した全濃度について培養あたり 100 個、合計 200 個の細胞を分析した。グルタチオン存在下の 2673 μg/mL では、1 培養のみ、125 個の細胞を解析、陽性対照では、各培養あたり 25 個、合計 50 個の細胞を解析した。

e - 分裂指数は、培地については 7%、134 μg/mL については 64%、669 μg/mL については 14%、陰性対照群より高かった。

（続く）

2.6.7.8F 哺乳類細胞を用いる *In vitro* 試験：染色体異常試験

報告書の題名： *In vitro* 細胞遺伝学試験を用いた培養ヒト末梢血リンパ球に対する TVP-101 の染色体傷害性を評価する試験

被験物質：ラサギリン塩酸塩 (TVP-101)

試験の種類：染色体異常試験
菌株：初代培養ヒトリンパ球（培地中にゲンタマイシンを含む）
代謝活性化系：Aroclor で誘導したラット肝 S9
溶媒：被験物質：水　　陽性対照：DMSO
処理：代謝活性化なし：20 時間の処理後に採取
代謝活性化あり：3 時間の処理、その後 17 時間経過後に細胞回収

独立して実施した試験数：1
同型培養数：2
分析/培養細胞数：200[a]

試験番号[redacted]
添付資料番号：4.2.3.3.1-5

GLP 適用：適
処理日：[redacted]年[redacted]月

細胞毒性：代謝活性化なし：657.2 µg/mL 以上の濃度で細胞毒性が認められた。
代謝活性化あり：分裂阻害はプラトーとなり、用量と相関しなかった（試験した最大濃度である 10 mM での分裂阻害は、試験した最低濃度と比較して顕著ではなかった）。
遺伝毒性：染色体異常の誘発は、代謝活性化ありの条件下で最も明確に観察された。

代謝活性化	被験物質	濃度[b]（µg/mL）	細胞毒性（対照と比較した場合の平均減少率[c]）	構造異常を有する細胞（%）	構造異常/細胞（平均数）	倍数性細胞（平均頻度[%][d]）
活性化なし	培地+0.2 mL の水	0	0	1.5	0.015	0
	TVP-101[a]	369.7	40	3	0.03	0.5
		492.9	52	5*	0.05	0.5
		657.2	58	2.2	0.028	1.6
	陽性対照：					
	NQO[a]（4-ニトロキノリン 1-オキシド）	2.5	-	28***	0.46	0
代謝活性化あり	培地+0.2 mL の水	0	0	2	0.02	0
	TVP-1012	1168	56	7.5 **	0.08	6.1
		1558	58	13.5***	0.17	2.9
		2077	53	11***	0.18	5.2
	陽性対照：					
	CPA[a]（シクロホスファミド）	25	-	48***	0.68	0

- 実施せず

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 Fisher の正確検定

a - 657.2 µg/mL を除く、試験した全濃度では、培養あたり 100 個、合計 200 個の細胞を評価した。657.2 µg/mL では 1 培養を 79 個のみの細胞で評価し、合計 179 個の細胞を評価した。陽性対照では、各培養あたり 25 個、合計 50 個の細胞を評価した。

b - 濃度は塩として表示した。

c - 分裂指数に基づく。

d - 割合は、数的異常を有する細胞数を、染色体異常について解析した 200 個の細胞と数的異常を有する細胞数を加算した数で割って求めた。

（続く）

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

報告書の題名：代謝活性化系存在下及び非存在下、並びに活性化系存在下で 1 mM グルタチオン存在下における L5178Y マウスリンフォーマ TK +/- 細胞を用いた前進突然変異試験におけるラサギリンメシル酸（TVP-1012）の細胞毒性及び変異原性試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩 (TVP-1012)

試験の種類：細胞毒性及びチミジンキナーゼ（TK）遺伝子座における突然変異の誘発

独立して実施した試験数：1

試験番号 [redacted]及び[redacted]

細胞株：マウスリンフォーマ L5178Y $TK^{+/-}$、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）

同型培養数：1

添付資料番号：4.2.3.3.1-7

代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9

分析/培養細胞数：細胞毒性：細胞 600 個

溶媒：被験物質：水　　陽性対照：水

変異の頻度：3×10^6 個

GLP 適用：適用

処置：マウスリンフォーマ：細胞毒性：処理 24 及び 48 時間後に評価した。

処理日：[redacted]年[redacted]月[redacted]月

突然変異頻度：48 時間の処理後、細胞のコロニー増殖の有無を評価した後、10～14 日間インキュベーションを行った。

チャイニーズハムスター卵巣：4 時間の処理後に 7 日間のインキュベーションを行い、細胞毒性を評価した。

シリアンゴールデンハムスター胚：4 時間の処理後に 8 日間のインキュベーションを行い、細胞毒性を評価した。

細胞毒性：マウスリンフォーマ細胞：活性化系非存在下：ラサギリンは、1250 μg/mL 以上で著しい細胞毒性を示した。代謝活性化系存在下：ラサギリンは、7.5 μg/mL 以上で著しい細胞毒性を示した。グルタチオンの添加により細胞毒性が弱まった（100 μg/mL 以上でのみ著しい細胞毒性が認められた）。

チャイニーズハムスター卵巣：代謝活性化系存在下：ラサギリンは、7.85 μg/mL で中程度の、これ以上の濃度では著しい細胞毒性を示した。グルタチオンの添加により細胞毒性が弱まった（125 μg/mL 以下で細胞毒性は僅かあるいは認められず、これより高濃度では中程度の細胞毒性が認められた）。

シリアンゴールデンハムスター胚：グルタチオンの有無にかかわらず、細胞毒性は認められなかった。

遺伝毒性：マウスリンフォーマ： S9 の有無にかかわらず、結果は不確かであった。S9 の非存在下では、1000 μg/mL で認められた反応は極めて小さく、その濃度では極めて強い細胞毒性が認められた。S9 の存在下では、反応に用量依存性はなかった。グルタチオン添加時には、50～100 μg/mL の濃度範囲で反応が認められたが、100 μg/mL は過度の細胞毒性を示した。

（続く）

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（続き）

試験 1 – マウスリンフォーマ L5178Y								
代謝活性化	被験物質	濃度 [a]	浮遊細胞増殖率 [b]	クローニング効率 [c]	相対増殖率（%） [d]	突然変異体コロニー総数 [e]	生存コロニー総数 [f]	突然変異体の頻度 [g]
活性化なし	培地+10%水	0	21.7	57.3	100.0	123	344	71.5
			20.2	87.2	100.0	170	523	65.0
			18.6	92.7	100.0	123	556	44.2
	陽性対照： MMS（メタンスルホン酸メチル）（nl/mL）	5	13.1	76.8	63.0	448	461	194.4 [h]
		10	10.5	50.7	33.3	497	304	327.0 [h]
			溶媒に対する相対値（%）：	溶媒に対する相対値（%）：				
	TVP-1012（μg/mL）	200	89.3	113.8	101.6	122	540	45.2
		400	90.9	96.5	87.7	118	458	51.5
		500	65.3	118.4	77.3	130	562	46.3
		600	61.2	123.9	75.8	169	588	57.5
		800	61.2	105.4	64.5	139	500	55.6
		1000	21.9	92.3	20.2	275	438	125.6 [h]

a - 塩として表示した。

b - （1 日目の細胞密度 3×10^5［増殖開始時の細胞密度］）×（2 日目の細胞密度 3×10^5 又は分割（split back）しない場合は 1 日目の密度。細胞密度が 4×10^5 を超えた場合、3×10^5 の密度で増殖を開始するように培養を調節した。）

c - （生存コロニー総数/接種細胞数［=600］） ×100

d - （相対浮遊細胞増殖率 × 相対クローニング効率）/100、定義により溶媒対照は 100%に等しいと設定する。

e - 採取し、3 枚のプレート上の選択培養に接種した 3×10^6 個の細胞から得られたコロニー数の合計数

f - 採取し、3 枚のプレート上の非選択培養に接種した 600 個の細胞から得られたコロニー数の合計数

g - （全突然変異体コロニー/全生存コロニー） $\times 2\times10^{-4}$ 、10^{-6} 単位で表示。

h - 突然変異体頻度は、120.5×10^{-6} の最小基準を超えている。

（続く）

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（続き）

試験 1 – マウスリンフォーマ L5178Y								
代謝活性化	被験物質	濃度 [a]	浮遊細胞増殖率 [b]	クローニング効率 [c]	相対増殖率（%） [d]	突然変異体コロニー総数 [e]	生存コロニー総数 [f]	突然変異体の頻度 [g]
活性化あり	培地+10%水	0	18.7	98.8	100.0	159	593	53.6
			20.4	90.8	100.0	161	545	59.1
			17.3	93.7	100.0	152	562	54.1
	陽性対照：MCA（メチルコランスレン）	2	9.0	67.7	34.3	736	406	362.6 [h]
		4	7.3	60.3	24.8	770	362	425.4 [h]
			溶媒に対する相対値（%）：	溶媒に対する相対値（%）：				
	TVP-1012	0.250	109.1	76.4	83.4	251	433	115.9 [h]
		0.500	116.4	77.3	90.0	180	438	82.2
		1.00	99.9	102.9	102.8	189	583	64.8
		2.50	72.1	84.7	61.1	243	480	101.3
		5.00	27.3	101.0	27.6	532	572	186.0 [h]

a - 塩として表示した。

b - （1 日目の細胞密度 3×10^5［増殖開始時の細胞密度］）×（2 日目の細胞密度 3×10^5 又は分割（split back）しない場合は 1 日目の密度。細胞密度が 4×10^5 を超えた場合、3×10^5 の密度で増殖を開始するように調整した。）

c - （生存コロニー総数/接種細胞数［=600］） ×100

d - （相対浮遊細胞増殖率 × 相対クローニング効率）/100、定義により溶媒対照は 100%に等しいと設定する。

e - 採取し、3 枚のプレート上の選択培養に接種した 3×10^6 個の細胞から得られたコロニー数の合計数

f - 採取し、3 枚のプレート上の非選択培養に接種した 600 個の細胞から得られたコロニー数の合計数

g - （突然変異体コロニー総数/生存コロニー総数） $\times 2\times10^{-4}$、10^{-6} 単位で表示。

h - 突然変異体頻度は、111.2×10^{-6} の最小基準を超えている。

（続く）

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（続き）

試験 1 – マウスリンフォーマ L5178Y								
代謝活性化	被験物質	濃度 [a]	浮遊細胞増殖率 [b]	クローニング効率 [c]	相対増殖率（%） [d]	突然変異体コロニー総数 [e]	生存コロニー総数 [f]	突然変異体の頻度 [g]
代謝活性化あり+グルタチオン	培地+10%水	0	23.5	89.5	100.0	133	537	49.5
			23.1	100.3	100.0	193	602	64.1
			21.0	94.0	100.0	214	564	75.9
	陽性対照：							
	MCA（メチルコランスレン）	2	18.0	104.7	88.5	558	628	177.7[h]
		4	20.5	68.0	65.5	622	408	304.9[h]
			溶媒に対する相対値（%）：	溶媒に対する相対値（%）：				
	TVP-1012	10.0	73.3	89.5	65.6	199	508	78.3
		25.0	83.1	79.8	66.3	211	453	93.2
		50.0	39.5	66.2	26.1	405	376	215.4[h]
		75.0	28.8	55.3	15.9	403	314	256.7[h]
		100.0	8.3	62.0	5.1	572	352	325.0[h]

a - 塩として表示した。

b - （1 日目の細胞密度 3×10^5［増殖開始時の細胞密度］）×（2 日目の細胞密度 3×10^5 又は分割（split back）しない場合は 1 日目の密度。細胞密度が 4×10^5 を超えた場合、3×10^5 の密度で増殖を開始するように調整した。）

c - （生存コロニー総数/接種細胞数［=600］） ×100

d - （相対浮遊細胞増殖率 × 相対クローニング効率）/100、定義により溶媒対照は 100%に等しいと設定する。

e - 採取し、3 枚のプレート上の選択培地に接種した 3×10^6 個の細胞から得られたコロニー数の合計数

f - 採取し、3 枚のプレート上の非選択培地に接種した 600 個の細胞から得られたコロニー数の合計数

g - （突然変異体コロニー総数/生存コロニー総数） $\times 2\times10^{-4}$ 、10^{-6} 単位で表示。

h - 突然変異体頻度は、126.3×10^{-6} の最小基準を超えている。

（続く）

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（続き）

試験 2－チャイニーズハムスター卵巣				
		相対生存率（%）[b]		
被験物質	濃度[a]（μg/mL）	活性化なし	代謝活性化あり	代謝活性化あり+グルタチオン
培地	0	116.1	95.0	99.3
培地+10%水	0	100.0	100.0	100.0
TVP-1012	3.93	113.4	85.0	105.9
	7.85	99.1	35.6	103.7
	15.7	82.1	0.0	100.0
	31.3	79.5	0.0	94.1
	62.5	101.8	0.0	99.3
	125	58.0	0.0	57.4
	250	100.0	0.0	25.7
	500	93.8	0.0	39.0
	1000	85.7	0.0	49.3
	2000	83.9	0.0	27.9
試験 3－シリアンゴールデンハムスター胚				
		相対平板培養効率（%）[c]		
被験物質	濃度[a]（μg/mL）	グルタチオンなし	グルタチオンあり	
培地+1 mM グルタチオン	0	NA	100	
培地	0	100	103	
TVP-1012	3.93	111	100	
	7.85	118	110	
	15.7	111	100	
	31.3	103	95	
	62.5	103	95	
	125	97	108	
	250	103	95	
	500	105	110	
	1000	121	115	
	2000	113	110	

NA – 非該当

a - 塩として表示した。

b - すべての処置について、溶媒対照（培地+10%水）のクローニング効率に対する相対値

c - 平板培養効率：形成されたコロニー数/平板培養した細胞数×100%

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

報告書の題名：代謝活性化系存在下及び非存在下におけるマウスリンフォーマ L5178Y TK$^{+/-}$細胞を用いたラサギリンの異なる塩組成及びバッチの細胞毒性試験

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

試験の種類：細胞毒性試験

独立して実施した試験数：TVP-1012：2
TVP-101：1

試験番号 [redacted]

細胞株：マウスリンフォーマ L5178Y TK$^{+/-}$ 細胞株

同型培養数：1

添付資料番号：4.2.3.3.1-8

代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9

分析/培養細胞数：6×10^6 個

溶媒：被験物質：水

GLP 適用：適用

処理：4 時間の処理及びその後 24 時間のインキュベーション

処理日：[redacted]年[redacted]月

細胞毒性：活性化系非存在下：各被験物質は、3.93 µg/mL から 500 µg/mL まで弱い細胞毒性を示し、1000 µg/mL では極めて強い細胞毒性を示すか、致死性であった。
活性化系存在下：被験物質は、3.93 µg/mL で中等度の細胞毒性を示した。高濃度は、極めて強い細胞毒性を示すか、あるいは致死性であった。
遺伝毒性：未検討

試験 1－TVP-1012

		活性化なし		活性化あり	
被験物質	濃度[a]（µg/mL）	細胞密度/mL（x10^5）[b]	溶媒対照（%）[c]	細胞密度/mL（x10^5）[b]	溶媒対照（%）[b]
培地+10%水	0	17.5	100.0	12.7	100.0
TVP-1012：	3.93	14.9	85.1	3.2	25.2
バッチ番号 255470197	7.85	13.7	78.3	0.2	1.6
	15.7	15.8	90.3	0.0	0.0
	31.3	15.3	87.4	0.0	0.0
	62.5	14.9	85.1	0.0	0.0
	125	14.7	84.0	0.0	0.0
	250	16.5	94.3	0.0	0.0
	500	10.6	60.6	0.0	0.0
	1000	1.9	10.9	0.0	0.0
	2000	0.0	0.0	0.0	0.0

a - 塩として表示した。
b - 処理開始から約 24 時間後までに求めた細胞密度
c - すべての処理について溶媒対照（培地+10% 水）の細胞密度と比較した相対値

（続く）

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（続き）

試験 2－TVP-1012					
活性化なし					活性化あり
被験物質	濃度 [a]（μg/mL）	細胞密度/mL（x10^5）[b]	溶媒対照（%）[c]	細胞密度/mL（x10^5）[b]	溶媒対照（%）[c]
培地+10%水	0	12.7	100.0	14.1	100.0
TVP-1012：	3.93	NTC	-	5.8	41.1
バッチ番号：255470297	7.85	NTC	-	0.1	0.71
	15.7	NTC	-	0.0	0.0
	31.3	NTC	-	0.0	0.0
	62.5	NTC	-	0.0	0.0
	125	NTC	-	0.0	0.0
	250	14.4	113.4	0.0	0.0
	500	11.1	87.4	0.0	0.0
	1000	1.8	14.2	0.0	0.0
	2000	0.0	0.0	0.0	0.0
試験 3－TVP-101					
培地+10%水	0	13.9	100.0	13.2	100.0
TVP-101：	3.93	NTC	-	1.9	14.4
バッチ番号：EB-901	7.85	NTC	-	0.0	0.0
	15.7	NTC	-	0.0	0.0
	31.3	NTC	-	0.0	0.0
	62.5	NTC	-	NTC	-
	125	18.1	130.2	NTC	-
	250	9.8	70.5	NTC	-
	500	6.1	43.9	NTC	-
	1000	0.0	0.0	NTC	-
	2000	0.0	0.0	NTC	-

NTC - カウントせず。– 非該当

a - 塩として表示した。

b - 処理開始から約 24 時間後までに求めた細胞密度

c - すべての処理について溶媒対照（培地+10% 水）の細胞密度と比較した相対値

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9A マウス小核試験

報告書の題名：TVP-1012 マウス小核試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩
(TVP-1012)

試験の種類：骨髄小核
種/系統：CD1 マウス
年齢：若齢の成熟マウス
評価した細胞：骨髄細胞
分析細胞数/動物：少なくとも 1000 個

投与計画：単回投与
サンプル採取ポイント：投与 24、48、72 時間後
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：水溶液

試験番号[redacted]
添付資料番号：4.2.3.3.2-2

GLP 適用：適用
投与年月日：[redacted]年

特記事項：　なし
毒性/細胞毒性：　なし
遺伝毒性：　なし
曝露の証拠：　用量設定試験では、最大耐量は 200 mg/kg と推定された。
放射性ラベルしたラサギリンを用いた別の試験 [redacted] で、ラサギリンがマウス骨髄に曝露していることが示された。

投与 24 時間後				
被験物質	投与量（mg/kg）	動物数	平均 PCE/NCE 比	平均 MN - PCE 率（%）
対照群	0	5 例（雄）	1.02	0.04
		5 例（雌）	0.95	0.04
TVP-1012	50	5 例（雄）	1.01	0.04
		5 例（雌）	0.99	0.04
	100	5 例（雄）	1.03	0.04
		5 例（雌）	1.03	0.02
	200	5 例（雄）	0.92	0.02
		5 例（雌）	0.94	0.00
陽性対照：				
マイトマイシン C	4	5 例（雄）	0.86	1.17**
		5 例（雌）	1.04	1.35**

PCE - 多染性赤血球　NCE - 正染性赤血球　MN PCE - 小核 PCE
Mann-Whitney の U 検定：* $0.02 < p < 0.05$　** $0.001 < p < 0.01$

（続く）

2.6.7.9A マウス小核試験（続き）

投与 48 時間後				
被験物質	投与量（mg/kg）	性別	平均 PCE/NCE 比	平均 MN - PCE 率（%）
対照群	0	5 例（雄）	1.01	0.00
		5 例（雌）	1.01	0.02
TVP-1012	50	5 例（雄）	0.97	0.00
		5 例（雌）	1.00	0.00
	100	5 例（雄）	0.92	0.00
		5 例（雌）	0.98	0.00
	200	5 例（雄）	0.99	0.02
		5 例（雌）	1.01	0.00
投与 72 時間後				
被験物質	投与量（mg/kg）	性別	平均 PCE/NCE 比	平均 MN - PCE 率（%）
対照群	0	5 例（雄）	0.95	0.00
		5 例（雌）	0.94	0.02
TVP-1012	50	5 例（雄）	0.98	0.00
		5 例（雌）	1.00	0.00
	100	5 例（雄）	1.00	0.00
		5 例（雌）	0.99	0.02
	200	5 例（雄）	0.95	0.06*
		5 例（雌）	0.99	0.00

PCE - 多染性赤血球　　NCE - 正染性赤血球　　MN PCE - 小核 PCE

Mann-Whitney の U 検定：* $0.02 < p < 0.05$

2.6.7.9B *In vivo/In vitro* 不定期 DNA 合成に関する試験

報告書の題名：ラット初代肝培養細胞を用いたラサギリンメシル酸（TVP-1012）の *In vivo/In vitro* 不定期 DNA 合成に関する遺伝毒性試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

試験の種類：不定期 DNA 合成
種/系統：Sprague-Dawley ラット
年齢：7 週齢
評価した細胞：肝細胞
分析細胞数/動物：150
特記事項：なし

投与期間：単回投与
サンプル採取ポイント：2～3 時間及び 15～16 時間
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：水溶液

試験番号 [redacted]
添付資料番号：4.2.3.3.2-3

GLP 適用：適用
投与年月日：[redacted]年[redacted]月

毒性/細胞毒性：200 mg/kg において、2 回目の灌流前に 2 例が死亡した。
遺伝毒性：なし
曝露の証拠：用量設定試験では、最大耐量は 200 mg/kg と推定された。

被験物質	投与量（mg/kg）	動物数	時間	細胞質平均	NG 平均	IR 平均率（%）
溶媒	0	3 例（雄）	2～3	6.02	-0.82	2.00
		3 例（雄）	15～16	4.26	-0.97	1.11
TVP-1012	25	3 例（雄）	15～16	5.88	-1.16	2.22
	50	3 例（雄）	2～3	5.03	-0.96	0.89
		3 例（雄）	15～16	4.13	-1.03	0.40
	100	3 例（雄）	2～3	5.51	-1.65	0.89
		3 例（雄）	15～16	3.45	-0.95	0.33
	200	3 例（雄）	2～3	5.83	-0.95	2.00
N-ジメチルニトロソアミン	10	3 例（雄）	2～3	7.25	23.22	96.84
	15	3 例（雄）	15～16	6.19	8.95	66.00

細胞質平均 = 細胞質に認められた粒子数。150 個の細胞の平均を示す。
NG = 粒子数/核; 核の計測数から表示した細胞質の計測数を引いた値は、150 個の細胞の平均である。
%IR = 最低 5 NG 中の細胞の割合 150 個の細胞の平均割合を示す。

2.6.7.9C マウス小核試験

報告書の題名：ラサギリンメシル酸と 80 mg/kg/20 mg/kg のレボドパ/カルビドパとの併用又はレボドパ/カルビドパのみを強制経口投与した *in vivo* マウス小核試験

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

試験の種類：骨髄小核
種/系統：CD1 マウス
評価した細胞：骨髄細胞
分析細胞数/動物：2000
特記事項：なし
毒性/細胞毒性：なし

投与計画：単回投与
サンプル採取ポイント：投与 24、48 時間後
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：水溶液

試験番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.3.3.2-4
GLP 適用：適用
投与日：[redacted]年[redacted]月

最大耐量：用量設定試験では、最大耐量は TVP-1012/LD/CD として 100/80/20 mg/kg と推定された。
LD/CD のみの場合の最高用量レベルは、2000/500 mg/kg に設定した。

投与 24 時間後				
被験物質	投与量（mg/kg）	動物数	平均 PCE/NCE 比（±SE）	平均 MN PCE 率（±SE）
対照群	0	5	0.61±0.03	0.02±0.01
LD/CD	1400/350	5	0.60±0.07	0.04±0.02
	2000/500	5	0.59±0.06	0.06±0.03
TVP-1012/LD/CD	25/80/20	5	0.50±0.04	0.03±0.01
	50/80/20	5	0.68±0.06	0.01±0.01
	100/80/20	5	0.55±0.04	0.03±0.02
陽性対照：CP（シクロホスファミド）	80	5	0.48±0.03**	1.98±0.19*
投与 48 時間後				
対照群	0	5	0.64±0.06	0.02±0.01
LD/CD	2000/500	5	0.51±0.05	0.08±0.03
TVP-1012/LD/CD	100/80/20	5	0.46±0.06	0.04±0.02

PCE - 多染性赤血球　NCE - 正染性赤血球　MN PCE - 小核 PCE
Dunnett の検定：*p<0.01 **p≤0.05

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10A マウス：がん原性試験

報告書の題名：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）の CD-1 マウスにおける 104 週間強制経口投与がん原性試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

種/系統：CD-1 マウス
試験開始週齢：約 6 週齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：104 週間
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：水溶液
対照群の投与：蒸留水

試験番号 [redacted]
添付資料番号：4.2.3.4.1-1

GLP 適用：適用

高用量の設定根拠：用量選択は、3 ヵ月間試験 [redacted] の毒性評価結果に基づいて行なった。
特記事項：なし

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		1		15		45	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿中薬物濃度測定：AUC_{inf} 30 日 (h*ng/mL)	-	-	65	53	2349	1933	15673	5613
動物数：								
開始時	55	55	55	55	55	55	55	55
途中死亡/切迫殺	32	28	38	37	33	32	41	37
最終剖検例数	23	27	17	18	22	23	14	18
生存率（%）	46	49	32	33	40	42	29	33
体重（%[a]）	13.3 g	13.9 g	-2	-7	-6	-8	-13	-23*
摂餌量（%[b]）	1333 g	1314 g	+3	-4	+6	+4	+8	+4

統計解析は報告書に記述する。*p≤0.05

a 群平均体重変化量（1～104 週目）。対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b 累積群平均摂餌量（1～104 週目）。対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

（続く）

2.6.7.10A マウス：がん原性試験（続き）

1日投与量（mg/kg）	0		1		15		45	
腫瘍性病変：								
腹腔：評価動物数	雄：1	雌：2	雄：0	雌：3	雄：2	雌：0	雄：0	雌：1
軟骨肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎皮質：評価動物数	雄：55	雌：55	雄：37	雌：36	雄：33	雌：32	雄：55	雌：55
腺腫	2	0	0	0	0	0	0	0
癌	0	1	0	0	0	0	0	0
紡錘細胞癌	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎髄質：評価動物数	雄：55	雌：55	雄：37	雌：37	雄：33	雌：32	雄：55	雌：55
褐色細胞腫	0	1	1	0	0	0	0	0
大腿骨：評価動物数	雄：55	雌：55	雄：38	雌：37	雄：33	雌：31	雄：55	雌：55
骨肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0
骨髄、大腿骨/胸骨	雄：55	雌：55	雄：38	雌：37	雄：33	雌：31	雄：55	雌：54
顆粒球性白血病	0	0	0	1	0	0	0	0
盲腸：評価動物数	雄：44	雌：47	雄：26	雌：26	雄：20	雌：17	雄：44	雌：33
平滑筋肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
粘液肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0
子宮頸部：評価動物数	雄：NA	雌：53	雄：NA	雌：40	雄：NA	雌：35	雄：NA	雌：55
平滑筋肉腫		0		2		0		0
組織球肉腫		1		1		0		0
間質ポリープ		1		0		0		0
間質肉腫		0		2		0		0
骨肉腫		0		0		1		0
平滑筋腫		1		0		0		0

NA　非該当、性別に固有の組織

（続く）

2.6.7.10A マウス：がん原性試験（続き）

1日投与量（mg/kg）	0		1		15		45	
腫瘍性病変：								
ハーダー腺：評価動物数	雄：55	雌：55	雄：54	雌：37	雄：55	雌：32	雄：55	雌：55
腺腫	3	2	8	0	11*	0	9*	3
癌	0	0	1	0	0	0	0	1
腺腫/癌	3	2	9*	ND	11*	ND	9*	4
頭部：評価動物数	雄：0	雌：0	雄：1	雌：0	雄：2	雌：0	雄：1	雌：0
骨肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0
心臓：評価動物数	雄：55	雌：55	雄：38	雌：38	雄：33	雌：33	雄：55	雌：55
血管肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0
心膜、悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓：評価動物数	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55
尿細管、腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓：評価動物数	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55
肝細胞腺腫	4	1	5	1	4	0	4	2
肝細胞癌	2	0	4	1	8*	0	4	0
組織球肉腫	1	1	0	1	0	2	0	3
血管肉腫	1	1	2	0	0	0	3	0
肝細胞腺腫/癌	5	1	8	2	11	0	8	2
肺：評価動物数	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55
細気管支・肺胞腺腫	10	12	6	8	17	11	13	17
細気管支・肺胞腺癌	6	2	6	5	9	8*	13*	5
悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	1

ND 検査せず。統計解析は報告書に記述する。*p≤0.05

（続く）

2.6.7.10A マウス：がん原性試験（続き）

1日投与量（mg/kg）	0		1		15		45	
腫瘍性病変：								
肺：評価動物数（続き）	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55
顆粒球性白血病	0	0	0	1	0	0	0	0
肉腫、NOS	0	0	0	2	0	0	0	0
細気管支・肺胞腺腫/癌	13	13	11	12	23*	19	24**	20*
その他のリンパ節：評価動物数	雄：2	雌：7	雄：1	雌：7	雄：3	雌：6	雄：0	雌：4
悪性リンパ腫	0	0	0	1	0	2	0	0
乳腺：評価動物数	雄：18	雌：55	雄：8	雌：36	雄：10	雌：26	雄：8	雌：51
腺癌	0	1	0	2	0	0	0	0
嚢胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
顎下リンパ節：評価動物数	雄：52	雌：55	雄：38	雌：37	雄：32	雌：32	雄：51	雌：54
悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	1
腸間膜リンパ節：評価動物数	雄：50	雌：54	雄：39	雌：34	雄：31	雌：27	雄：52	雌：48
悪性リンパ腫	2	4	1	1	3	2	3	3
その他の筋肉：評価動物数	雄：0	雌：1	雄：0	雌：0	雄：0	雌：1	雄：0	雌：0
血管肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
卵巣：評価動物数	雄：NA	雌：54	雄：NA	雌：50	雄：NA	雌：48	雄：NA	雌：55
嚢胞腺腫		4		0		3		0
顆粒膜/莢膜細胞腫		0		1		1		1
膵臓：評価動物数	雄：55	雌：55	雄：38	雌：37	雄：32	雌：32	雄：55	雌：55
島細胞癌	0	0	0	0	0	1	1	0

統計解析は報告書に記述する。*p≤0.05 **p≤0.01

NA　非該当、性別に固有の組織

（続く）

2.6.7.10A マウス：がん原性試験（続き）

1日投与量（mg/kg）	0		1		15		45	
腫瘍性病変：								
下垂体：評価動物数	雄：49	雌：54	雄：38	雌：35	雄：30	雌：31	雄：49	雌：53
腺腫	0	3	1	0	0	2	0	0
癌	0	0	0	0	1	1	0	0
皮膚：評価動物数	雄：55	雌：55	雄：38	雌　：37	雄：33	雌：32	雄：55	雌：54
線維肉腫	0	1	0	1	0	0	0	0
皮膚、その他：評価動物数	雄：8	雌：3	雄：3	雌：2	雄：2	雌：1	雄：2	雌：3
骨肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0
乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0
胃：評価動物数	雄：54	雌：55	雄：39	雌：37	雄：33	雌：32	雄：54	雌：53
腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0
非腺胃部、扁平上皮ポリープ	0	0	1	0	0	0	0	0
腺胃部、ポリープ	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓：評価動物数	雄：55	雌：55	雄：37	雌：39	雄：35	雌：38	雄：55	雌：54
悪性リンパ腫	0	3	1	1	0	1	1	1
血管肉腫	0	0	0	0	0	1	0	1
皮下組織：評価動物数	雄：3	雌：3	雄：0	雌：1	雄：3	雌：1	雄：0	雌：5
扁平上皮乳頭腫	1	0	0	1	0	0	0	1
血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0
線維肉腫	0	1	0	0	0	0	0	1
精巣：評価動物数	雄：54	雌：NA	雄：40	雌：NA	雄：35	雌：NA	雄：55	雌：NA
間細胞腺腫	1		2		1		0	
胸腺：評価動物数	雄：47	雌：52	雄：30	雌：38	雄：27	雌：30	雄：39	雌：53
悪性リンパ腫	1	0	0	4	0	1	0	1
甲状腺：評価動物数	雄：55	雌：55	雄：38	雌：37	雄：33	雌：31	雄：53	雌：55
腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0

NA　非該当、性別に固有の組織

（続く）

2.6.7.10A マウス：がん原性試験（続き）

1日投与量（mg/kg）	0		1		15		45	
腫瘍性病変：								
子宮：評価動物数	雄：NA	雌：55	雄：NA	雌：52	雄：NA	雌：47	雄：NA	雌：55
悪性リンパ腫		0		0		1		0
血管肉腫		1		0		0		0
組織球肉腫		1		0		0		0
間質ポリープ		1		4		2		0
間質肉腫		0		0		1		1
平滑筋肉腫		0		0		1		0
神経線維腫		1		0		0		0
膣：評価動物数	雄：NA	雌：54	雄：NA	雌：35	雄：NA	雌：32	雄：NA	雌：55
平滑筋肉腫		0		0		1		0
間質ポリープ		1		0		0		0
脊椎：評価動物数	雄：0	雌：0	雄：0	雌：1	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0
骨腫	0	0	0	1	0	0	0	0
腫瘍動物数	雄：25	雌：34	雄：26	雌：29	雄：36	雌：34	雄：33	雌：34
特記すべき所見：								
剖検所見								
評価動物数	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55
肝臓：腫大	3	-	3	-	7	-	7	-

- 特記すべき所見なし。　　NA　非該当、性固有組織

（続く）

2.6.7.10A マウス：がん原性試験（続き）

1日投与量（mg/kg）	0		1		15		45	
特記すべき所見：								
剖検所見（続き）								
評価動物数	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55	雄：55	雌：55
膀胱：								
腔内容物貯留	8	-	4	-	10	-	12	-
拡張	9	-	4	-	11	-	17	-
ハーダー腺：								
腫大	0	-	0	-	0	-	1	-
大小不同	0	-	0	-	1	-	2	-
肺：腫瘤	5	3	4	4	8	8	11	12
子宮：嚢胞	NA	33	NA	28	NA	22	NA	13
腎臓：嚢胞	1	-	5	-	5	-	7	-
病理組織学的検査 - 非腫瘍性病変：								
肝臓								
肝細胞肥大	7##	0##	5	3	41**	26**	49**	40**
肝細胞壊死	3##	1##	1	3	7	7*	35**	13**
小葉中心性色素沈着、リポフスチン	1##	2	1	6	3	7	47**	6
肝細胞巨大核	0##	-	0	-	0	-	18**	-
肝細胞分裂像増加	0##	0##	0	0	1	3	4	6*
膀胱：評価動物数	55	53	37	37	33	28	54	51
拡張	8	-	3	-	10	-	17*	-

- 特記すべき所見なし。　　NA - 非該当、性固有組織

Fisher-Irwin 検定：投与各群と 0 mg/kg 群の比較について*p≤0.05 **p≤0.01、

Cochran-Armitage：傾向検定の p 値は#p≤0.05 ##p≤0.01

2.6.7.10B ラット：がん原性試験

報告書の題名：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）の Crl:CD-1® (SD) IGS BR ラットにおける 104 週間強制経口投与がん原性試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

種/系統：Sprague-Dawley ラット
試験開始週齢：約 7 週齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：104 週間
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：水溶液
対照群の処理：蒸留水

試験番号 [redacted]
添付資料番号：4.2.3.4.1-2

GLP 適用：適用

高用量の選択の根拠：用量の選択は、毒性学的及び薬物動態学的指標に基づいて行った。
特記事項：なし

1 日投与量（mg/kg）	0（対照(1)）		0（対照(2)）		0.3	0.5	1	2	3	5	17
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌
血漿中薬物濃度測定：$AUC_{(0-4)}$52 週（h*ng/mL）	-	-	-	-	58.51	72.45	233.63	394.65	829.45	1149.59	4368.05
動物数：											
開始時	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
途中死亡/切迫殺	45	43	45	43	41	42	43	49	41	45	43
最終剖検例数	20	22	20	22	24	23	22	16	24	20	22
生存率（%）	32	34	31	34	38	35	34	25	37	31	34
体重（%[b]）	512 g	334 g	-14[a]	-8[a]	-9	-16	-5	-6	-15	-19	-40*[#]
摂餌量（%[c]）	12665 g	8966 g	-5[a]	-1[a]	-3	3	-10*	-5	-9*	-5	-6*

*p<0.05 対照 1 と有意差あり。　　# p<0.05 対照 2 と有意差あり。

a - 差（%）は、対照 1 からの差を表す。

b - 群平均体重変化量（1～104 週目）。対照群は群平均を示す。 投与群については対照 1 との差（%）を示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
対照 1 との比較を「*」で示し、対照 2 との比較を「#」で示す。

c - 累積群平均摂餌量（1～104 週目）対照群は群平均を示す。 投与群は対照 1 との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
対照 1 との比較を「*」で示し、対照 2 との比較を「#」で示す。

（続く）

2.6.7.10B ラット：がん原性試験（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照(1)）		0（対照(2)）		0.3	0.5	1	2	3	5	17
腫瘍性病変：											
副腎皮質：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：43	雌：52	雄：44	雌：58	雄：65	雌：53	雌：65
M-癌	1	2	1	0	0	0	0	0	1	1	0
B-腺腫	1	1	1	1	0	2	0	1	2	0	0
副腎髄質：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：64	雌：64	雄：44	雌：48	雄：42	雌：58	雄：65[a]	雌：50	雌：64
M-褐色細胞腫	5	0	4	0	2	0	0	0	2	0	0
B-褐色細胞腫	10	2	8	2	4	1	2	1	3↓*^	1	1
脳及び脳幹：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：44	雌：55	雄：46	雌：53	雄：65	雌：51	雌：65
M-星状細胞腫	2	1	0	0	0	0	0	2	1	1	1
M-乏突起膠腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
B-顆粒細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔：評価動物数	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：1	雌：0	雄：0	雌：0	雌：0
B-扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腹腔：評価動物数	雄：4	雌：0	雄：1	雌：0	雄：2	雌：1	雄：1	雌：1	雄：0	雌：1	雌：2
M-神経線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
陰核腺：評価動物数	雄：NA	雌：1	雄：NA	雌：0	雄：NA	雌：0	雄：NA	雌：0	雄：NA	雌：0	雌：1
B-扁平上皮乳頭腫		0		0		0		0		0	1
腰髄：評価動物数	雄：65	雌：64	雄：65	雌：65	雄：40	雌：42	雄：43	雌：49	雄：65	雌：45	雌：65
M-星状細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸：評価動物数	雄：55	雌：61	雄：57	雌：65	雄：39	雌：37	雄：35	雌：39	雄：58	雌：37	雌：63
M-癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：41	雌：42	雄：43	雌：49	雄：65	雌：45	雌：65
M-Atriocaval 中皮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M-神経線維肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0

M – 悪性、B – 良性、NA - 非該当、性別に固有の組織

↓ 対照と比較して統計的に有意な低下

統計解析は報告書に記載する。*p<0.05　対照 1 と有意差あり。# p<0.05　対照 2 と有意差あり。^ p<0.05 対照 1 と 2 を合わせたものと有意差あり。

a - ↓ *^ は 3 mg/kg/日群の雄における B/M の褐色細胞腫の複合発生率についての結果を示す。

（続く）

2.6.7.10B ラット：がん原性試験（続き）

1日投与量（mg/kg）	0（対照(1)）		0（対照(2)）		0.3	0.5	1	2	3	5	17
腫瘍性病変：											
頭部：評価動物数	雄：1	雌：1	雄：3	雌：1	雄：1	雌：0	雄：0	雌：1	雄：2	雌：0	雌：0
M-神経線維肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
M-扁平上皮細胞癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
造血系腫瘍：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：44	雌：43	雄：43	雌：49	雄：65	雌：45	雌：65
M-組織球肉腫	3	0	2	1	4	1	2	1	0	1	2
M-リンパ腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1
M-大顆粒リンパ球性白血病	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0
空腸：評価動物数	雄：55	雌：51	雄：50	雌：54	雄：31	雌：32	雄：34	雌：35	雄：47	雌：33	雌：54
M-癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：47	雌：44	雄：45	雌：50	雄：65	雌：47	雌：65
M-尿細管細胞癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M-脂肪肉腫	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
B-脂肪腫	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
腸間膜リンパ節：評価動物数	雄：65	雌：63	雄：65	雌：65	雄：41	雌：42	雄：43	雌：50	雄：62	雌：44	雌：64
M-血管肉腫	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
B-血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：46	雌：45	雄：48	雌：52	雄：65	雌：48	雌：65
M-肝細胞癌	0	0	2	1	3	0	2	0	0	0	1
B-肝細胞腺腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B-胆管腫	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0

M - 悪性、B - 良性

（続く）

2.6.7.10B ラット：がん原性試験（続き）

1日投与量（mg/kg）	0（対照(1)）		0（対照(2)）		0.3	0.5	1	2	3	5	17
腫瘍性病変：											
肺：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：42	雌：42	雄：43	雌：49	雄：65	雌：46	雌：65
M-平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
乳腺：評価動物数	雄：5	雌：NA	雄：4	雌：NA	雄：6	雌：NA	雄：2	雌：NA	雄：2	雌：NA	雌：NA
B-線維腺腫	0		1		0		0		0		
B-線維腫	2		1		3		1		0		
脂肪腫	0		0		1		0		0		
乳腺尾側：評価動物数	雄：NA	雌：64	雄：NA	雌：64	雄：NA	雌：52	雄：NA	雌：55	雄：NA	雌：50	雌[a]：63
M-腺癌		5		4		5		6		1	0↓*^
M-神経線維肉腫		0		0		0		2		0	0
M-肉腫 NOS		0		0		0		1		0	0
B-線維腺腫		15		22		17		11		13	5↓*#^
B-腺腫		1		2		1		2		3	1
B-線維腫		0		0		0		1		0	0
乳腺頭側：評価動物数	雄：NA	雌：61	雄：NA	雌：59	雄：NA	雌：50	雄：NA	雌：49	雄：NA	雌：50	雌：57
M-腺癌		0		7		4		0		0	1
B-線維腺腫		20		12		12		9		12	12
B-腺腫		0		0		0		1		0	0
M-線維肉腫		0		1		0		0		0	0
卵巣：評価動物数	雄：NA	雌：63	雄：NA	雌：65	雄：NA	雌：46	雄：NA	雌：53	雄：NA	雌：47	雌：65
M-セルトリ細胞腫		0		1		0		0		0	0
B-顆粒膜/莢膜細胞腫		0		0		0		0		1	2
B-間質腺腺腫		0		1		0		0		0	0
卵管：評価動物数	雄：NA	雌：1	雄：NA	雌：0	雄：NA	雌：0	雄：NA	雌：0	雄：NA	雌：0	雌：0
B-腺腫		1		0		0		0		0	0

M－ 悪性、B－ 良性、NA - 非該当、性別に固有の組織（乳腺を除く）

↓ 対照と比較して統計的に有意な低下

統計解析は報告書に記載する。*p<0.05 対照 1 と有意差あり。# p<0.05 対照 2 と有意差あり。^ p<0.05 対照 1 と 2 を合わせたものと有意差あり。

a - ↓ *#^ は 17 mg/kg/日群の雌における乳腺尾側腺腫/腺癌/線維腺腫の複合発生率についての結果を示す。

（続く）

2.6.7.10B ラット：がん原性試験（続き）

1日投与量（mg/kg）	0（対照(1)）		0（対照(2)）		0.3	0.5	1	2	3	5	17
腫瘍性病変：											
副甲状腺：評価動物数	雄：58	雌：56	雄：62	雌：47	雄：37	雌：34	雄：39	雌：43	雄：52	雌：37	雌：57
B-腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
膵臓：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：64	雌：65	雄：39	雌：42	雄：43	雌：48	雄：65	雌：44	雌：64
M-島細胞癌	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
M-腺房細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B-島細胞腺腫	5	2	3	0	2	0	3	0	2	0	0
B-腺房細胞腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
M-肉腫 NOS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体：評価動物数	雄：65	雌：64	雄：65	雌：65	雄：48	雌：59	雄：50	雌：59	雄：65	雌：61	雌：65
M-星状細胞腫	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
M-癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
B-腺腫	42	57	51	57	39	56	30	50	33↓*#^	56	51
前立腺：評価動物数	雄：64	雌：NA	雄：65	雌：NA	雄：43	雌：NA	雄：44	雌：NA	雄：65	雌：NA	雌：NA
M-癌	0		1		0		0		0		
皮膚、その他：評価動物数	雄：28	雌：17	雄：29	雌：16	雄：37	雌：19	雄：42	雌：39	雄：48	雌：43	雌：38
M-神経線維肉腫	1	2	0	0	1	2	1	1	1	0	0
M-線維肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
M-黒色腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
M-扁平上皮細胞癌	2	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0
B-角化棘細胞腫	2	0	3	0	3	0	1	1	3	0	0
B-扁平上皮乳頭腫	5	0	3	1	1	0	1	0	1	1	0

M－ 悪性、B－ 良性、NA - 非該当、性別に固有の組織

↓ 対照と比較して統計的に有意な低下

統計解析は報告書に記載する。*p<0.05　対照 1 と有意差あり。# p<0.05　対照 2 と有意差あり。^ p<0.05 対照 1 と 2 を合わせたものと有意差あり。

（続く）

2.6.7.10B ラット：がん原性試験（続き）

1日投与量（mg/kg）	0（対照(1)）		0（対照(2)）		0.3	0.5	1	2	3	5	17
腫瘍性病変：											
皮膚、その他：評価動物数	雄：28	雌：17	雄：29	雌：16	雄：37	雌：19	雄：42	雌：39	雄：48	雌：43	雌：38
B-基底細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
B-脂腺腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
B-脂肪腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B-線維腫	0	0	0	0	3	0	1	0	1	0	0
脾臓：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：42	雌：43	雄：43	雌：48	雄：65	雌：48	雌：65
M-血管肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織：評価動物数	雄：3	雌：1	雄：2	雌：2	雄：4	雌：2	雄：3	雌：2	雄：4	雌：0	雌：1
M-肉腫 NOS	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
M-悪性線維性組織球腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M-血管肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
M-神経線維肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
M-線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
B-線維腫	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1
B-脂肪腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣：評価動物数	雄：65	雌：NA	雄：65	雌：NA	雄：42	雌：NA	雄：43	雌：NA	雄：64	雌：NA	雌：NA
B-精上皮腫	1		0		0		0		0		
B-良性間細胞腫	1		3		0		0		3		

M－ 悪性、B－ 良性、NA - 非該当、性別に固有の組織

（続く）

2.6.7.10B ラット：がん原性試験（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照(1)）		0（対照(2)）		0.3	0.5	1	2	3	5	17
腫瘍性病変：											
甲状腺：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：42	雌：42	雄：43	雌：49	雄：65	雌：46	雌：65[a]
M-濾胞細胞癌	1	1	0	3	1	0	0	1	0	1	1
M-C 細胞癌	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1
B-C 細胞腺腫	4	5	3	6	3	3	3	3	6	1	2
B-濾胞細胞腺腫	0	0	4	2	2	0	5	0	1	1	0
胸腺：評価動物数	雄：56	雌：59	雄：56	雌：61	雄：38	雌：41	雄：40	雌：47	雄：61	雌：43	雌：62
M-胸腺腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
子宮：評価動物数	雄：NA	雌：64	雄：NA	雌：65	雄：NA	雌：50	雄：NA	雌：53	雄：NA	雌：50	雌：65
B-子宮内膜間質ポリープ		6		4		0		2		3	5
B-平滑筋腫		0		1		0		1		0	1
子宮頸部：評価動物数	雄：NA	雌：64	雄：NA	雌：65	雄：NA	雌：43	雄：NA	雌：49	雄：NA	雌：46	雌：65
M-神経線維肉腫		1		0		0		0		0	0
B-平滑筋腫		0		0		0		0		0	1
B-線維腫		1		0		0		0		0	0
膣：評価動物数	雄：NA	雌：63	雄：NA	雌：65	雄：NA	雌：42	雄：NA	雌：49	雄：NA	雌：45	雌：65
M-神経線維肉腫		1		1		0		0		0	0
原発性腫瘍が 1 つ以上生じた雄及び雌	55	63	59	62	54	59	43	57	45	58	59

M – 悪性、B – 良性、NA - 非該当、性別に固有の組織

↓ 対照と比較して統計的に有意な低下

統計解析は報告書に記載する。*p<0.05 対照と有意差あり。# p<0.05 対照 2 と有意差あり。^ p<0.05 対照 1 と 2 を合わせたものと有意差あり。

a - ↓#17 mg/kg/日群の雌における甲状腺 B/M 濾胞細胞癌の複合発生率についての結果を示す。

（続く）

2.6.7.10B ラット：がん原性試験（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照(1)）		0（対照(2)）		0.3	0.5	1	2	3	5	17
特記すべき所見：											
剖検所見											
膀胱：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雌：65
腔内液貯留	6	-	2	-	2	-	4	-	13	-	-
拡張	6	-	3	-	2	-	4	-	14	-	-
漿膜暗調化	3	-	0	-	2	-	1	-	6	-	-
皮膚、その他：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雌：65
四肢の腫脹	7	3	11	1	14	6	26	16	36	24	18
四肢の傷	12	9	19	9	24	9	32	29	38	35	31
病理組織学的検査 – 非腫瘍性病変 [a]											
腎臓：評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：47	雌：44	雄：45	雌：50	雄：65	雌：47	雌：65
急性炎症	1	-	2	-	1	-	2	-	2	-	-
腎盂拡張	8	-	4	-	7	-	5	-	14↑#^	-	-
尿細管拡張	4	-	2	-	3	-	3	-	13↑*#^	-	-

- 特記すべき所見なし。

Fisher-Irwin 検定：*p<0.05 対照 1 と有意差あり、Fisher-Irwin 検定：# p<0.05 対照 2 と比較して有意差あり、Fisher-Irwin 検定：^ p<0.05　対照 1 及び 2 を合わせたものと比較して有意差あり。

↓ 対照と比較して統計的に有意な低下、↑ 対照と比較して統計的に有意な上昇

a - 高用量群のみを用いて統計解析を実施した（低及び中用量群では、すべての動物組織を検査したわけではなく、そのため統計解析は実施しなかった）。2 対照群間で有意差が認められた場合は、高用量群を用いた解析前に両群を合わせ、認められなかった場合は、各対照と高用量群間で別々に解析を実施した。

（続く）

2.6.7.10B ラット：がん原性試験（続き）

1 日投与量（mg/kg）	0（対照(1)）		0（対照(2)）		0.3	0.5	1	2	3	5	17
特記すべき所見：											
病理組織検査[a]（続き）											
前立腺：評価動物数	雄：64	雌：NA	雄：65	雌：NA	雄：43	雌：NA	雄：44	雌：NA	雄：65	雌：NA	雌：NA
出血	2		1		0		3		11↑*#^		
急性炎症	38		29		20		16		27↓*		
精嚢：評価動物数	雄：65	雌：NA	雄：65	雌：NA	雄：43	雌：NA	雄：46	雌：NA	雄：65	雌：NA	雌：NA
出血	0		0		0		3		2		
急性炎症	5		2		1		3		8↑#		
皮膚、その他：評価動物数	雄：28	雌：17	雄：29	雌：16	雄：37	雌：19	雄：42	雌：39	雄：48	雌：43	雌：38
慢性活動性炎症	18	11	22	13	31	15	39	34	45	40	33
潰瘍	16	10	17	11	26	8	36	33	44	36	31
膀胱：評価動物数	雄：65	雌：63	雄：65	雌：65	雄：41	雌：42	雄：44	雌：50	雄：65	雌：45	雌：65
出血	4	-	2	-	2	-	5	-	16 ↑*#^	-	-
急性炎症	8	-	4	-	5	-	8	-	14 ↑#	-	-

- 特記すべき所見なし。　　NA - 非該当、性別に固有の組織

Fisher-Irwin 検定：*p<0.05 対照 1 と有意差あり、Fisher-Irwin 検定：# p<0.05 対照 2 と比較して有意差あり、Fisher-Irwin 検定：^ p<0.05　対照 1 及び 2 を合わせたものと比較して有意差あり。
↓ 対照と比較して統計的に有意な低下、↑ 対照と比較して統計的に有意な上昇

a - 高用量群のみを用いて統計解析を実施した（低及び中用量群では、すべての動物組織を検査したわけではなく、そのため統計解析は実施しなかった）。2 対照群間で有意差が認められた場合は、高用量群を用いた解析前に両群を合わせ、認められなかった場合は、各対照と高用量群間で別々に解析を実施した。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.11A 生殖発生毒性試験：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
Sprague-Dawley ラット	強制投与（水溶液）	交配 14 日前から G6	0、0.5、2、5	雌 5 例	2 mg/kg/日以上：摂餌量及び体重増加量の減少	[redacted] 4.2.3.5.1-2
Sprague-Dawley ラット	強制投与（水溶液）	G6-L3	0、3、8、17	雌 5 例（交尾）	3 mg/kg/日以上：妊娠中の摂餌量及び体重増加量の減少。新生児死亡の増加。生存新生児の体重の低値。選択した動物の病理組織検査において乳腺増殖なし。 8 mg/kg/日以上：被毛の乱れ、全新生児死亡 17 mg/kg/日：攻撃的行動及び抑制行動	[redacted] 4.2.3.5.2-1
チンチラウサギ	強制投与（水溶液）	G6～G20	0、5、15、45、90	雌 5 例（交尾）	45mg/kg/日以上：雌の死亡。着床後胚死亡率の高値。 90：投与期間中の摂餌量及び体重増加量の減少。 血漿中薬物濃度：交尾 20 日後	[redacted] 4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.2-2.1、4.2.3.5.2-2.2
ニュージーランドホワイトウサギ	強制投与（水溶液）	G7～G19	0、6、12、24、48	雌 6 例（交尾）	48 mg/kg/日：流産。胎児体重低値。 12 mg/kg/日以上：投与期間中の摂餌量及び体重増加量の減少。	[redacted] 4.2.3.5.2-4

G－ 妊娠（交尾を起点とした日数）、L－ 授乳

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

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

種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
Sprague-Dawley ラット	強制投与（水溶液）	G8-G17	溶媒：0 LD/CD[a]：80/20、 TVP-1012/LD/CD[a] 0.1/80/20、 0.3/80/20、 1.0/80/20、 3.0/80/20	雌 5 例（交尾）	全 LD/CD 投与群： 0/80/20 以上：被毛の乱れ TVP-1012/LD/CD 0.3/80/20 以上：投与期間中の摂餌量の減少、体重増加量の減少 1/80/20：着床後胚死亡率の高値、胎児体重の減少 3/80/20：母動物の死亡、流涎、全身状態の悪化、膣出血	[redacted] 4.2.3.5.2-6
Sprague-Dawley ラット	強制投与（水溶液）	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、 1.0/80/20、	雌 22 例（交尾）+TK 予備試験用の交尾雌 9 例（対照群交尾雌 3 例）	全 LD/CD 投与群： 0/80/20 以上：被毛の乱れ TVP-1012/LD/CD： 0.1/80/20：胎児に対する NOEL 0.3/80/20 以上：摂餌量の一過性の減少、1 胎児における波状肋骨 1.0/80/20：体重増加量の減少、高頻度の波状肋骨（胎児の 7%）[b]	[redacted] 4.2.3.5.2-7
チンチラウサギ	強制投与（水溶液）	G6-G18	溶媒：0、 LD/CD[a]：80/20、 TVP-1012/LD/CD[a] 1.0/80/20、 3.0/80/20、 10.0/80/20	雌 5 例（交尾）	全 LD/CD 投与群： 0/80/20 以上：摂餌量及び胎児体重の減少 TVP-1012/LD/CD： 1/80/20 以上：着床後胚死亡率の高値 3/80/20：投与中の体重増加量の減少 10/80/20：死亡、頻呼吸、不穏、横臥（生殖データなし）	[redacted] 4.2.3.5.2-8

G－ 妊娠（交尾を起点とした日数）

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 - 試験データから算出した。

（続く）

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（続き）

種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
チンチラウサギ	強制投与（水溶液）	G6～G18	溶媒：0、 LD/CD[a]：80/20、 TVP-1012：3.0、 TVP-1012/LD/CD[a] 0.1/80/20、 0.6/80/20、 1.2/80/20、 3.0/80/20[b]	雌 22 例（交尾）	TVP-1012/LD/CD： 0.1/80/20 以上：摂餌量及び体重の一過性の減少 （0.1/80/20 生殖に関する NOAEL） 0.6/80/20 以上：着床後死亡率の増加 1.2/80/20：雌に対する NOAEL 3/80/20：雌の死亡	[redacted] 4.2.3.5.2-9

G - 妊娠

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 - DRF 試験 [redacted] の結果に基づいて選択した初期高用量。明らかな毒性のために中止し、TVP-1012/LD/CD として 1.2/80/20 mg/kg/日の低用量を新たな群に投与した。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験

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

報告書の題名：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）のラット雄受胎能に関する毒性試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ICH 4.1.1 に準拠：はい（雄）

投与期間：雄：交配前 4 週間から剖検前日まで（43-45 日間投与）
雌：無処置

試験番号 [redacted]

種/系統：Sprague-Dawley ラット

交尾成立日：29 日目（交尾成立日を妊娠 0 日とした）

添付資料番号：4.2.3.5.1-1

試験開始週齢：雄：12 週齢
雌：10 週齢

帝王切開日：交尾後 14 日目

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与方法：強制経口

GLP 適用：適用

特記事項：雄の血漿プロラクチン

溶媒/投与形態：水溶液

無毒性量：

F_0 雄：<0.3 mg/kg/日

	1 日投与量（mg/kg）[a]	0（対照）	0.3/0.5	1/2	3/5
	評価動物数	22	22	22	22
	死亡及び屠殺動物数	0	1	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検所見	-	-	-	-
雄	体重[b,d]				
	18 日目	438 g	-4*	-7**	-14**
	28 日目	457 g	-4	-4 *	-13**
	46 日目	470 g	+2	0	-6
	体重変化量（1～44 日目）[c,d]	84 g	-14	-21	-55
	摂餌量（1～28 日目）[c]				
	1～15 日目	28.2 g	-5.7	-14.2	-27.3
	1～28 日目	27.6 g	-4.3	-10.5	-21.4
	交配前投与期間	28	28	28	28
	交尾雄動物数	22	22	22	22
	受胎動物数[d]	21	21	19	20

G＝ 妊娠

- 特記すべき所見なし。

Dunnett 検定：5%(*) 又は 1%(**)で有意

a - 体重の過度の減少が生じたために 19 日目に投与量の減量を実施した。

b - 対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づいて算出した。

c - 対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。全期間については統計解析を実施しなかった。

d - 試験データから算出した。

（続く）

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（続き）

	1日投与量（mg/kg）[a]	0（対照）	03/0.5	1/2	3/5
	精子分析				
	精子運動性[b]	-	-	-	-
		L 2.7	L 2.4	L 2.9	L 2.9
		R 2.7	R 2.5	R 2.6	R 2.5
雄	精子濃度（*10^6/mL）	-	-	-	-
		L 8.31	L 8.94	L 11.30	L 7.21
		R 9.07	R 9.61	R 9.83	R 8.36
	精子形態[c]	-	-	-	-
	血漿プロラクチン濃度（ng/mL）	50.74	33.90*	17.99*	12.30*
	平均交尾成立前の期間（日）	2.9	2.5	4.5	3.3
	交尾率	100	100	100	100
	妊娠雌数	21	21	19	20
	受胎率（%）[d]	95.5	95.5	86.4	90.9
	流産又は全吸収数	0	1	0	0
雌[e]	平均黄体数	17.2	18.1	17.2	18.3
	着床平均数	16.6	17.8	17.1	18.0
	平均着床前胚死亡率	0.6	0.4	0.2	0.3
	平均着床後胚死亡率	1.2	0.6	1.2	1.0

G＝ 妊娠、L＝ 左精管、R＝ 右精管

- 特記すべき所見なし。

Dunnett 検定：5%(*) 又は 1%(**)で有意

a - 体重の過度の減少が生じたために 19 日目に投与量の減量を行った。

b - 0＝ 運動精子なし、1＝ 運動精子ほとんどなし、2＝ 中程度の数の運動精子あり、3＝ 多数の運動精子あり．表中の数値はこの評価基準に基づく結果の群平均値を表す

c - 全群において 87%超が正常であった。

d - （妊娠雌数/交配雌数）×100

e - 雌には被験物質を投与しなかった。

2.6.7.12B ウサギ：胚・胎児発生

報告書の題名：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）のウサギ胚・胎児発生に及ぼす影響に関する試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ICH 4.1.3 に準拠
種/系統：チンチラウサギ
試験開始週齢：18～25 週齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [a]
特記事項：
無毒性量：
F_0 雌：7 mg/kg/日
F_1 胎児：7 mg/kg/日

投与期間：G6-G 20
交尾成立日：G 0
帝王切開日：G28
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：水溶液

試験番号 [redacted]
添付資料番号：4.2.3.5.2-3

GLP 適用：適用

	1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	1	7	45
母動物/雌動物：	血漿中薬物濃度測定 AUC_{Inf}（h*ng/mL）[b]：	データなし	データなし	データなし	19194
	妊娠動物数	17	19	19	19
	死亡及び瀕死屠殺動物数	1	0	1	1
	流産あるいは全胚吸収母体数	1	0	0	3
	一般状態		-	-	
	膣出血	1	-	-	-
	振戦及び頻呼吸	-	-	-	1
	剖検所見	-	-	-	-
	体重 [a, c, d] (%)	4122 g	-0.7	-1.5	-7.5[#]
	摂餌量 [d, e] (%)	186 g	-4.8	-11.8	-49.5
	平均黄体数	10.3	10.4	10.6	10.4
	平均着床数	9.5	10.1	10.3	10.3
	平均着床前胚死亡率	0.8	0.3	0.2	0.1

G - 妊娠日齢
特記すべき所見なし。
Fisher の直接確率検定で 5% (#)
a - 試験データから算出した。
b - 報告書番号[redacted]、[redacted]の補遺（添付資料番号 4.2.3.5.2.3 項を参照）
c - 投与終了時
d - 対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
e - G6～G21 について算出した。

（続く）

2.6.7.12B ウサギ胚・胎児発生（続き）

	1日投与量（mg/kg）	0（対照）	1	7	45
胎児	評価母体数	15	19	18	15
	生存胎児数	132	171	176	148
	平均吸収胚数	0.6	0.3	0.2	0.2
	平均胚/胎児死亡数	0.7	1.1	0.6	0.4
	死亡胎児数	0	0	0	0
	平均着床後胚死亡率（%）	1.3	1.1	0.6	2.1
	平均胎児体重（g）	34.8	33.5	35.5	30.1
	胎児の性比（雄の割合[%]）	47.0	51.5	52.3	48.6
	胎児の異常：				
	検査胎児数	132	171	176	148
	外表、内臓、頭部検査				
	関節拘縮	1	1	-	-
	欠趾症/爪の欠損	1	-	-	-
	泉門拡大	-	-	-	2
	内水頭	1	-	-	-
	所見が認められた胎児（母体）数	2 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	骨格異常				
	欠趾症	1	-	-	-
	胸骨分節異常	1	-	-	-
	肋骨（浮動、欠損、融合）	1	1	1	1
	脊椎異常	-	1	1	1
	所見が認められた胎児（母体）数	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)

- 特記すべき所見なし。

2.6.7.12C ウサギ胚・胎児発生

報告書の題名：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）のウサギ胚・胎児発生に及ぼす影響に関する試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ICH 4.1.3 に準拠
種/系統：New Zealad White ウサギ
試験開始週齢：5 ヶ月齢
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項：
無毒性量：
F_0 雌：1 mg/kg/日
F_1 胎児：>36 mg/kg/日

投与期間：G7-G 19
交尾成立日：G 0
帝王切開日：G29
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：水溶液

試験番号 [redacted]
添付資料番号：4.2.3.5.2-4

GLP 適用：適用

	1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	1	6	36
母動物/雌動物：	血漿中薬物濃度測定 AUC_{Inf}（h*ng/mL）	データなし	84.24	680.11	10865.60
	妊娠動物数	20	19	18	20
	死亡及び瀕死屠殺動物数	1	0	1	1
	流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	2 [a]
	一般状態				
	糞量減少	0	0	0	8**
	軟便/水様便	1	4	1	3
	赤色排出物	0	0	0	2
	振戦及び頻呼吸	-	-	1	-
	肺赤色変化	-	-	1	1
	肝臓赤色変化	-	-	-	1
	子宮水疱	-	-	-	1
	体重 [b, c] (%)	3.66 kg	-1.9	-1.1	-7.1
	摂餌量 [c, d] (%)	166.5 g	-6.0	-8.3	-32.6**
	平均黄体数	8.9	8.7	9.4	8.5
	平均着床数	7.9	7.8	8.7	7.6

G - 妊娠日齢
- 特記すべき所見なし。
Dunnett 検定で 5% (*)及び 1% (**)
a - 妊娠 17 及び 24 日に安楽死した動物の所見。
b - 投与終了時
c - 対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
d - G7～G20 について算出した。

（続く）

2.6.7.12C ウサギ：胚・胎児発生（続き）

	1日投与量（mg/kg）	0（対照）	1	6	36
胎児	評価母体数	19	19	17	17
	生存胎児数	148	134	145	123
	平均吸収胚数	0.2	0.8	0.2	0.4
	死亡胎児数	0	0	0	0
	平均着床後胚死亡率（%）	2.2	8.6	1.8	3.6
	平均胎児体重（g）	45.10	45.48	42.25	44.36
	胎児の性比（雄の割合[%]）	49.7	52.8	50.9	47.0
	胎児の異常：				
	検査胎児数	148	134	145	123
	外表検査				
	口蓋口唇裂	-	-	1	-
	短鼻	-	-	1	-
	眼部隆起扁平	1	-	-	-
	小耳	-	-	1	-
	無鼻孔	-	-	1	-
	皮下脂肪体過多	-	1	-	-
	短尾	-	-	1	-
	内臓異常				
	小眼球	1	-	-	-
	脳室拡張	1	3	-	-
	肝臓狭窄	-	1	-	-
	骨格異常				
	頭部骨化異常	8	11	7	8
	肋骨（浮動、欠損、融合）	-	1	1	-

- 特記すべき所見なし。

2.6.7.12D ラット：雌受胎能及び胚・胎児発生

報告書の題名：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）のラット経口投与後の雌受胎能及び胚・胎児発生に対する影響に関する複合試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

ICH4.1.1（雌）及び 4.1.3 に準拠
種/系統：Sprague-Dawley ラット

投与期間：交配 14 日前から G17
交配日：投与 14 日目
帝王切開日：G21
投与方法：強制経口

試験番号 [redacted]
添付資料番号：4.2.3.5.1-3

試験開始週齢：雌：10 週齢
雄：12 週齢
初回交配日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

溶媒/投与形態：水溶液

GLP 適用：適用

特記事項：交配前及び妊娠中の血漿中薬物濃度測定
無影響量：
F_0 雌：1 mg/kg/日
F_1 胎児：3 mg/kg/日

	1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	0.3	1.0	3.0
F_0 雌	血漿中薬物濃度測定交配前（投与 14 日目）				
	AUC_8（h*ng/mL）	-	32	116	351
	Cmax（ng/mL）	-	21	60	169
	血漿中薬物濃度測定妊娠期間（妊娠 17 日目）				
	AUC_{24} (h*ng/mL)	-	126	204	746
	Cmax（ng/mL）	-	54	122	321
	死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検所見	-	-	-	-

G - 妊娠(交尾成立日を妊娠 0 日とした)
- 特記すべき所見なし。

（続く）

2.6.7.12D ラット：雌受胎能及び胚・胎児発生（続き）

	1日投与量（mg/kg）	0（対照）	0.3	1.0	3.0
F_0 雌（続き）	交配前体重[a]（%）（14日目）	261 g	-1.9	-4.6	-8**
	妊娠時体重[ab]（%）	402 g	-0.2	-3.2	-6.2*
	交配前体重変化量（%）（1～14日目）	4	3	1**	-5**
	妊娠中体重変化量（%）（G1～G21）	52	57*	56	59**
	交配前摂餌量[a]（%）（1～14日目）	20.2 g	+1.0	-1.5	-13.9
	妊娠中摂餌量[a]（G1～G18）（%）	24.1 g	+0.4	-2.9	-7.9
	平均交配所要日数	2.7	2.4	2.7	2.8
	受胎率[c]（%）	100	100	90.9	95.5
	出産率[d]（%）	100	100	100	100
	妊娠雌数	22	22	21	21
	流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0
F_1 胎児	評価母体数	22	22	20[e]	21
	平均黄体数	16.1	16.5	16.0	15.7
	平均着床数	15.6	15.8	15.4	15.0
	平均着床前胚死亡率（%）	0.5	0.7	0.6	0.7
	平均生存胚数	15.0	15.1	14.5	14.3
	平均吸収胚数	0.5	0.5	0.9	0.7
	平均胎児吸収数	0.1	0.1	0.1	0
	死亡胚数	14	14	19	14
	平均着床後胚死亡率（%）	0.6	0.6	1.0	0.7
	死亡胎児を有する母体数[f]	0	0	0	0
	胎児性比（雄の割合[%]）	45.6	48.6	49.1	47.5

- 特記すべき所見なし。

Dunnett 検定：(*)p< 0.05 又は(**)p< 0.01、Fisher 直接確率検定：5% (-) で有意、Steel 検定：5% (+) で有意

a - 対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b - 期間終了時

c - 妊娠雌数/交配雌数×100

d - 生存新生児が生まれた雌/妊娠雌×100

e - 1例の雌が12日目に生存可能な新生児を分娩した。最初の交尾が確認されず、妊娠が成立していたと推定した。

f - 帝王切開時（胚及び胎児吸収は含まれない）

（続く）

2.6.7.12D ラット：雌受胎能及び胚・胎児発生（続き）

	1日投与量（mg/kg）	0（対照）	0.3	1.0	3.0
F_1 胎児（続き）	新生児剖検所見				
	検査胎児数	329	333	289	301
	外表の肉眼的検査				
	尾欠損	1	-	-	-
	全身浮腫	-	-	1	-
	内臓異常				
	肝葉過剰	25	36	24	11
	肝葉の異常形状	5	4	1	1
	肝中葉裂溝位置異常	7	1	2	4
	左臍動脈	3	2	3	2
	胸腺の伸張	14	19	20	11
	胸腺の断片化	0	0	2	0
	出血（限局性）	9	4	5	3
	肺葉癒合（部分的）	1	4	1	1
	横隔膜の一部菲薄化	2	1	1	2
	網膜のひだ	1	4	5	0
	腎盂拡張	31	19	14	8
	腸ヘルニア形成	0	2	0	0
	睾丸位置異常	1	0	1	0
	その他	3	4	1	0
	胎児総数（内臓検査）	180	166	154	110
	所見が認められた胎児総数（母体数）	79 (22)	78 (21)	61 (20)	32 (14)
	骨格異常及び変異 [a]				
	胸椎体形態異常 [b]	21	16	20	19
	胸骨分節形態異常	3	1	3	1
	肋骨形態異常 [c]	-	1	-	-
	その他	1	1	2	2
	胎児総数（骨格検査）	149	167	135	191
	所見が認められた胎児総数（母体数）	25 (11)	18 (9)	23 (11)	20 (11)

- 特記すべき所見なし。

a - 所見がみられた胎児数

b - ダンベル形、非骨化又は二分骨化

c - 波状又は不完全な骨化

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

報告書の題名：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）のラットの出生前後の発生（母体機能を含む）に対する影響に関する試験

被験物質：ラサギリンメシル酸塩(TVP-1012)

ICH 4.1.2 に準拠
種/系統：Sprague-Dawley ラット
試験開始週齢：雄：10 週齢以上
雌：10 週齢以上
初回交配日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項
無影響量：
F_0 雌：- 0.1 mg/kg/日
F_1 雄：- 0.1 mg/kg/日
F_1 雌：- 0.1 mg/kg/日

投与期間：G6～L20
交尾成立日：0 日目
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：水溶液

試験番号 [redacted]
添付資料番号：4.2.3.5.3-1
GLP 適用：適用

	1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	0.1	0.3	1.0
F_0 雌	妊娠動物数	21	21	22	22
	死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検所見	-	-	-	-
	妊娠時体重 [a,b]	410 g	-2	-5*	-10**
	授乳時体重 [a,b]	332 g	0	-2.4	-7.8**
	妊娠期摂餌量 [a,c]	28 g	-1.8	-8.2	-17.5
	授乳期摂餌量 [a,d]	63.5 g	+0.2	-1.4	-8.8
	平均妊娠期間	21.5	21.5	21.5	21.6
	異常分娩	-	-	-	-
	評価母体数	21	21	22	22
	平均着床数	15.2	14.1	14.5	14
	平均生存新生児数/腹	13.9	13.6	13.9	12.8
	死亡産児数	0	1	0	2
	死亡産児を有する母体数	0	1	0	2

G＝ 妊娠　　L＝ 授乳
- 特記すべき所見なし。
Dunnett 検定：5%（*）又は 1%（**）の水準で有意
a - 対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
b - 期間終了時
c - 交尾後 6～21 日目
d - 出産後 1～14 日目

（続く）

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（続き）

	1日投与量（mg/kg）	0（対照）	0.1	0.3	1.0
F_1 児 離乳前	出生4日後生存率[a]	99.3	98.6	96.7[#]	96.8[#]
	離乳時生存率[b]	99.3	100	98.6	97.1[#]
	群内死亡児数[c]	4	4	14[#]	17[#]
	平均新生児体重（出生時）[d]	6.9	-1.4	-4.3	-5.8
	新生児体重増加量生後1-21日[d]	40.3 g	+1.2	-0.5	-3.5
	新生児性比（雄の割合[%]）	51	53	50	51
	新生児一般状態	-	-	-	-
	出生児剖検所見	-	-	-	-
F_1 児 行動及び発達	離乳後評価動物数	21	21	22	22
	耳介展開	2.8	3.1	3.2	3.2
	切歯萌出	7.0	7.2	7.4[+]	7.2
	毛生	8.9	8.5	8.5	8.6
	開眼	14.6	14.5	14.7	14.6
	膣開口	32.2	32.1	31.9	31.7
	精巣下降	23.8	24.2	24.1	23.8
	陰茎包皮の開裂	25.7	26	26	25.8
	感覚機能[e]	-	-	-	-
	自発運動[e]	-	-	-	-
	学習及び記憶[e]	-	-	-	-
F_1 雄	死亡及び切迫殺動物数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	体重の変化[f]	+69.3	+64.3	+66.7	+67.4
	平均交配所要日数	平均交尾成立前時間を参照（F1 雌）			
	交尾雄数	22	22	22	22
	受胎雄数[g]	20	21	20	19

- 特記すべき所見なし。

Dunnet の検定：5%（*）又は1%（**）のレベルで有意、Fisher の直接確率検定：5%（#）で有意、Steel 検定：5%（+）で有意。

a - 生存率 ＝L4 における生存新生児数 / 出生時の生存新生児数 × 100

b - 離乳率 ＝L21 における生存新生児数 / L4 における生存新生児数 × 100

c - 出生後1～4日目の出生後死亡+出生後5～21日目の繁殖中の死亡統計学的有意性は、合計ではなく各要素から得られたデータに基づく。

d - 対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

e - 走光性、聴力、走地性陰性、探索的運動パターン、瞳孔反射からなる検査により評価した。

f - 離乳から交配まで

g - 妊娠雌数により評価した。

（続く）

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（続き）

	1日投与量（mg/kg）	0（対照）	0.1	0.3	1.0
F_1 雌	離乳後評価動物数	22	22	22	22
	死亡及び切迫殺動物数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検所見	-	-	-	-
	交配前体重変化量 [a]	+45.3	+43.1	+41.5	+41.3
	妊娠時体重変化量 [b]	+22.5	+22.6	+23.0	+24.4
	妊娠時摂餌量 [bc]	29.1 g	+0.7	+0.3	-0.3
	平均交尾成立前時間（日）	2.8	2.1	2.2	2.2
	妊娠雌数	20	21	20	19
	交尾率	100	100	100	100
	受胎率 [cd]	90.9	95.5	90.9	86.4
	出産率 [e]	95	100	100	94.7
F_2 胎児 [e]	評価母体数	19	21	20	18
	平均黄体数	17	16.5	17.6	17.5
	平均着床数	16.4	16.3	17.4	17.0
	平均着床前胚死亡率	0.6	0.2#	0.2#	0.5
	平均着床後胚死亡率	1.1	1.0	0.9	1.0
	平均新生児数/腹	15.4	15.3	16.6	16.0

- 特記すべき所見なし。

Dunnet の検定：5%（*）又は 1%（**）のレベルで有意、Fisher の直接確率検定：5%（#）で有意、Steel 検定：5%（+）で有意。

a - 離乳後 1～36 日目

b - 交尾後 11～14 日目

c - 対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

d - 妊娠雌数/交配雌数×100

e - 交尾後 14 日目に生存新生児がいる雌数/妊娠雌数×100

f - 交尾後 14 日目に評価した。

2.6.7.13 その他の毒性試験

2.6.7.13A その他の毒性試験：代謝物/潜在的不純物

被験物質：インダノン（1-インダノン）

種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
単回投与						
Sprague-Dawley ラット	強制経口	単回投与	500	雄 5 例、雌 5 例	よくみられた反応：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）。ときおりみられた反応：軟便～液状便、流涙。所見は 6 日目までに消失した。	[redacted] 4.2.3.7.5-1
	腹腔内	単回投与	300	雄 5 例、雌 5 例	よくみられた反応：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。ときおりみられた反応：呼吸数の増加、流涙。所見は 11 日目までに消失した。	[redacted] 4.2.3.7.5-2

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

被験物質：(R)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP-136）

種/系統	投与方法	投与期間	投与量[a]（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
単回投与						
Sprague-Dawley ラット	強制経口	単回投与	1600 1260	雄 5 例 雌 5 例	よくみられた反応：立毛、円背位、よたつき歩行、呼吸数の減少、四肢蒼白、流涎。ときおりみられた反応：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。 死亡：1600：雄 1 例	[redacted] 4.2.3.7.5-3
	静脈内（生理食塩水）	単回投与	100	雄 5 例、 雌 5 例	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。 死亡：100：雄 2 例	[redacted] 4.2.3.7.5-4
In Vvitro 遺伝毒性試験－復帰突然変異試験						
サルモネラ菌株	-	-	0、50、150、500、1500、5000 µg/プレート	-	S9 活性化（Aroclor 1254 誘導ラット肝）の有無にかかわらず、使用したいずれの用量レベルでも変異原性の証拠はなかった。	[redacted] 4.2.3.7.6-8

a - 塩として投与する。

2.6.7.13C その他の毒性試験：潜在的不純物

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 又は TV-5701182B）

種/系統	投与方法	投与期間	投与量[a]	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
単回投与						
Sprague-Dawley ラット	強制経口	単回投与	267、400、600、900	雄 5 例、雌 5 例	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。 死亡：400：雄 1 例、雌 1 例、600：雄 4 例、雌 2 例、900：雄 3 例、雌 3 例	[redacted] 4.2.3.7.6-3

a - 塩として投与する。

2.6.7.13D その他の毒性試験：潜在的分解産物

被験物質：(S)-1-アミノインダン塩酸塩（TVP 137）

種/系統	投与方法	投与期間	投与量[a]	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
単回投与						
Sprague-Dawley ラット	強制経口	単回投与	1260 mg/kg 640 mg/kg	雄 5 例 雌 5 例	640（雌）：ふらつき、流涙、胴体の振戦、眼球突出、排尿増加、挙尾。 640 以上：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（M）：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。 死亡：1260；雄 3 例	[redacted] 4.2.3.7.6-1
	静脈内	単回投与	100[b] mg/kg 80[b] mg/kg	雄 5 例、雌 5 例 雄 5 例、雌 5 例	80 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：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）。 死亡：80：雄 2 例、100：雄 3 例、雌 5 例	[redacted] 4.2.3.7.6-2
In Vitro 遺伝毒性試験－復帰突然変異試験						
サルモネラ菌	-	-	0、50、150、500、1500、5000 µg/プレート	-	S9 活性化（Aroclor 1254 誘導ラット肝）の有無にかかわらず、使用したいずれの用量レベルでも変異原性を示唆するデータは得られなかった。	[redacted] 4.2.3.7.6-8

a - 塩として投与する。

b - 予備試験に基づき 100 mg/kg を選択した。雄 3 例と雌 5 例全例が死亡したため、さらに 10 例のラットに 80 mg/kg を投与した。

2.6.7.13E その他の毒性試験：潜在的不純物

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）

種/系統	投与方法	投与期間	投与量[a]（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
単回投与						
Sprague-Dawley ラット	強制経口	単回投与	320[b] 500[b]	雄 5 例 雄 5 例、雌 5 例	よくみられた反応：立毛、円背位、よたつき歩行、嗜眠、呼吸数の減少、四肢蒼白、眼瞼下垂、ふらつき（500）、振戦（500）。ときおりみられた反応：つま先歩行（320）及び流涎（500）。 所見は 5～8 日目までに消失した。 死亡：320：雄 1 例、500：雄 4 例、雌 1 例	[redacted] 4.2.3.7.6-6
	静脈内	単回投与	100	雄 5 例、雌 5 例	よくみられた反応：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。 ときおりみられた反応：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。 死亡：100：雌 1 例	[redacted] 4.2.3.7.6-7

a - 塩として投与する。

b - 予備試験に基づき 500 mg/kg を選択した。雄群で死亡が生じたために、5 例の雄に 320 mg/kg を投与した。

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

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（TV-3168）

種/系統	投与方法	投与期間	投与量[a]	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
単回投与						
Sprague-Dawley ラット	強制経口	単回投与	300 mg/kg	雄 5 例、雌 5 例	立毛、円背位、よたつき/不安定歩行、嗜眠、眼瞼下垂、四肢の蒼白、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。	[redacted] 4.2.3.7.6-4
	静脈内	単回投与	200 mg/kg	雄 5 例、雌 5 例	高頻度にみられた所見：立毛、円背位、嗜眠、よたつき歩行/不安定歩行、呼吸数の増加、眼瞼下垂、四肢の蒼白、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。 死亡：200：雄 1 例	[redacted] 4.2.3.7.6-5
In Vitro 遺伝毒性試験－復帰突然変異試験						
大腸菌及びサルモネラ菌	-	-	0、1.5、5、15、50、150、500、1500、5000 µg/プレート	-	S9 活性化（Aroclor 1254 誘導ラット肝）の有無にかかわらず、使用したいずれの用量レベルでも変異原性は認められなかった。	[redacted] 4.2.3.7.6-9

a - 塩として投与する。

2.6.7.13G その他の毒性試験：潜在的分解産物

被験物質：[redacted] (TVP 182)

菌株	投与量[a] (μg/プレート)	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
In Vitro 遺伝毒性試験－復帰突然変異試験			
サルモネラ菌	0、50、150、500、1500、5000 0、0.015、0.05、0.15、0.5、1.5、5、15	S9（Aroclor 1254 誘導ラット肝）存在下でのみ、変異原性が認められた。 S9（Aroclor 1254 誘導ラット肝）存在下では、0.5～15 μg/プレートの濃度で変異原性が認められた。	[redacted] 4.2.3.7.6-10 [redacted] 4.2.3.7.6-11

a - 用量は塩として用いられた。
b - S-9 存在下でのみ試験した。

2.6.7.13H その他の毒性試験：潜在的分解産物

被験物質：[redacted]（トランス体）（TVP 183）

菌株	投与量[a]（μg/プレート）	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
In Vitro 遺伝毒性試験－復帰突然変異試験			
サルモネラ菌	0、50、150、500、1500、5000	S9（Aroclor 1254 誘導ラット肝）の有無にかかわらず、使用したいずれの用量レベルでも変異原性は認められなかった。	[redacted] 4.2.3.7.6-12

a - 用量は塩として用いられた。

2.6.7.13l その他の毒性試験：潜在的分解産物

被験物質：[redacted]（シス体）
（TVA-184）

菌株	投与量[a] （μg/プレート）	特記すべき所見	試験番号及び添付資料番号
In Vitro 遺伝毒性試験－復帰突然変異試験			
サルモネラ菌	0、50、150、500、1500、5000	S9（Aroclor 1254 誘導ラット肝）の有無にかかわらず、使用したいずれの用量レベルでも変異原性の証拠はなかった。	[redacted] 4.2.3.7.6-13

a - 用量は塩として用いられた。

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）

被験物質：ラサギリンメシル酸塩（TVP-1012）

被験物質	TVP-1012		
溶媒	メタノール	pH 7.4 リン酸緩衝生理食塩水	試験番号及び添付資料番号
濃度 (μmol/L)	95.1	94.7	
UV～可視光領域 (nm)	290-700	290-700	[redacted]
波長 (nm)	ND	ND	4.2.3.7.7-7
最大吸収	≤0.005	≤0.005	
MEC ($Lmol^{-1}cm^{-1}$)	<52.58	<52.80	
結論　TVP-1012 は 290 から 700 nm.の波長で MEC が 1000 $Lmol^{-1}cm^{-1}$ を上回らず、直接的光毒性を引き起こすほどの光反応性はないと考えられた。			

MEC = モル吸光係数

ND：検出されず