2.4 非臨床試験の概括評価

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 1
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.1.1 試験計画 3
2.4.1.2 GLP 適合性 4
2.4.1.3 ホスレボドパ / ホスカルビドパの品質特性 5
2.4.1.4 科学論文 6
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2 副次的薬理試験 6
2.4.2.3 安全性薬理試験 7
2.4.3 薬物動態試験 8
2.4.3.1 分析法 10
2.4.3.2 用いた動物モデルの妥当性 11
2.4.4 毒性試験 12
2.4.4.1 反復投与毒性試験 15
2.4.4.2 局所刺激性試験 15
2.4.4.3 遺伝毒性試験 18
2.4.4.4 不純物の安全性確認 18
2.4.4.5 ヒドラジンの遺伝毒性試験 19
2.4.4.6 Sinemet 及びその他の公表された LC/CD データによる裏付けデータ 19
2.4.4.7 動物からヒトへのデータの外挿 20
2.4.5 総括及び結論 21
2.4.5.1 ホスレボドパ / ホスカルビドパの特性 21
2.4.5.2 ホスレボドパ / ホスカルビドパの安全性プロファイル 21
2.4.5.2.1 ホスレボドパ / ホスカルビドパの非臨床安全性評価 21
2.4.5.2.2 原薬及び製剤の不純物の非臨床安全性評価 22
2.4.5.2.2.1 一般不純物 22
2.4.5.2.2.2 遺伝毒性発がん物質（ヒドラジン） 22
2.4.5.3 総括 27
2.4.6 参考文献一覧 28

表一覧

表 2.4.1-1. 安全性の確認が必要とされる閾値を超えるホスレボドパ及びホスカルビドパの不純物 5
表 2.4.1-2. 米国食品医薬品局のレビュー時に LCIG の新薬申請を裏付けるために引用された LD 及び CD 単独又は配合剤の既承認薬 6
表 2.4.2-1. ホスレボドパ / ホスカルビドパの副次的薬理試験 7
表 2.4.2-2. ホスレボドパ / ホスカルビドパの安全性薬理試験 8
表 2.4.3-1. ホスレボドパ及びホスカルビドパにおける非臨床薬物動態試験 9
表 2.4.3-2. HPLC-MS/MS を用いた血漿中ホスレボドパ，ホスカルビドパ，LD 及び CD 濃度測定法バリデーションの概要 11
表 2.4.4-1. ホスレボドパ / ホスカルビドパの毒性試験一覧 13
表 2.4.4-2. 最大臨床用量におけるホスレボドパ/ホスカルビドパの推定安全域 20
表 2.4.5-1. ホスレボドパ / ホスカルビドパ及び LCIG 投与により予想される最大 1 日ヒドラジン暴露量の比較 24

図一覧

図 2.4.3-1. ホスレボドパ及びホスカルビドパの生体内変換 10

2.4.1 非臨床試験計画概略

ホスレボドパ / ホスカルビドパ水和物（ABBV-951）は，レボドパ / カルビドパのプロドラッグであるレボドパ 4'一リン酸（ホスレボドパ）及びカルビドパ 4'一リン酸（ホスカルビドパ）水和物の配合剤である。本文書中では，薬剤名をそれぞれ，ホスレボドパ（A-1591706，LDP4'），ホスカルビドパ（A-1610308，CDP4'），レボドパ（A-21236，LD），カルビドパ（A-39432，CD）と表記し，レボドバ / カルビドパ水和物配合経腸用液は（LCIG，duodopa）と表記した[1]。

2.4.1.1 試験計画

LD は，CD などの DOPA 脱炭酸酵素阻害剤との併用により，パーキンソン病（以下「PD」）の運動症状をコントロールする上で有効な治療選択肢である[2]。PD の進行に伴って治療域が狭くなるため，LD/CD 錠の経口摂取に起因する LD の薬物動態プロファイルの変動は，運動合併症（ピーク用量によるジスキネジア，delayed-on 現象，sudden-off 現象及び wearing-off 現象等）の発現及び表現型に寄与し，この症状がみられると治療困難となり，QOL に悪影響を及ぼす。したがって，LD の薬物動態，薬理作用及び代謝特性の改善は，進行期パーキンソン病の治療における重要なアンメットニーズである。

LCIG は，胃瘻を通じて空腸に直接投与することにより，患者毎に最適化された治療用量の LD を安定かつ持続的に投与可能である。LCIG は血漿中 LD 濃度の変動を抑制するのに有用な製剤であり，速放性の LD/CD 経口剤と比較して，進行期 PD 患者における症状変動の抑制（「オフ」時間の抑制及びジスキネジアを伴わない「オン」時間の増加）及び運動症状の改善の点で優れている[3]。しかし，LCIG に関連した外科的処置に対する懸念は，LCIG による治療開始を検討するとき，多くの進行期 PD 患者にとって障害となっている。さらに，通常，LCIG は起床時に使用されることから，仮に夜間に LD 経口剤を使用しても，夜間の固縮，筋痙攣及びジストニア，アカシジア，朝の無動といった運動症状はコントロールすることができず，最終的に睡眠及び日常生活の質に影響を及ぼす[4, 5]。

ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物皮下注は，携帯型ポンプを用いた持続皮下投与により投与される。皮下投与とすることで，LCIG の PEG/J チューブの留置に必要な外科的処置の必要性がなく，プロドラッグ化による高い溶解性により，LD/CD 経口剤の追加投与を必要とせず，単一の投与部位に一日あたり LD 相当量で 4260 mg（ホスレボドパ 6000 mg）を投与することが可能となる。

ホスレボドパ / ホスカルビドパは単回使用のシステム構成品とともにポンプを用いて投与される。無菌性を確保するために，輸液セットは少なくとも 3 日毎に交換する。皮下投与後，ホスレボドパ及びホスカルビドパは，アルカリホスファターゼによりそれぞれ LD 及び CD に変換される。

非臨床試験は，ホスレボドパ / ホスカルビドパの全身毒性を評価し，親化合物である LD/CD の毒性プロファイルと比較することを目的として実施した。プロドラッグと親化合物間で同等

の一般毒性プロファイルを示し，一部の毒性評価（例:がん原性試験及び生殖発生毒性試験）は，LD/CD 経口剤及び LCIG で得られた成績を利用して評価した。局所刺激性は，臨床投与経路（24 時間/日，皮下投与）により評価した。さらに，類縁物質の安全性を確認し，製剤の安全性を検討するため，遺伝毒性不純物であるヒドラジンのリスク評価に必要な試験を実施した。

2.4.1.2 GLP 適合性

毒性試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下「GLP」）に準拠して実施した。具体的には，ラット及びサルを用いた連続静脈内投与による 4 週間反復投与毒性試験，イヌを用いた連続皮下投与による 13 週間反復投与毒性試験，遺伝毒性試験（復帰突然変異試験，in vitro 染色体異常試験及び in vivo ラット小核試験）及びイヌを用いた局所刺激性試験（イヌを用いた持続皮下投与による 2–5 日間及び 28 日間持続皮下投与試験）は，実施地域の GLP 規則に準拠して実施した。

ラット（R&D/15/1302）及びサル（R&D/15/1293）を用いた 4 週間反復持続静脈内投与毒性試験，イヌを用いた不純物の安全性評価を目的とした 13 週間反復皮下投与毒性試験（R&D/19/1129）及び遺伝毒性試験（R&D/16/0076，R&D/16/0077，R&D/16/0698，R&D/19/0121）は，米国の社外試験施設において実施され，イヌを用いたカテーテル法による 2–5 日間反復持続皮下投与毒性試験（R&D/16/0212）は，米国アッヴィ社において以下の基準に従って実施した。

- United States Food and Drug Administration (FDA) Good Laboratory Practice (GLP) Regulations, 21 Code of Federal Regulations (CFR) Part 58.
- the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) mutual acceptance of data criterion [OECD Decision reference C(89)87(Final)]
- 例外として，最初のバルク被験物質の特性解析は，GMP に基づく品質システムにおいてバリデートされた方法を用いて社内で実施した。

イヌを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験（R&D/17/0113）及び最初の 13 週間反復皮下投与毒性試験（R&D/18/0060）は，カナダの社外試験施設において以下の基準に従って実施した。

- OECD Principles of Good Laboratory Practice (ENV/MC/CHEM(98)17)
- 例外は最初のバルク試験項目の解析であった。社内で実施した試験の一部は，FDA GLP Regulations, 21 Code of Federal Regulations (CFR) Part 58 に従って実施した。最初のバルク試験項目の特性解析は，GMP に基づく品質システムにおいてバリデートされた方法を用いて社内で実施した。

上記の米国 GLP 規則に準拠して，ホスレボドパ，ホスカルビドパ，LD，CD 及びヒドラジンの分析法を確立した。

本文書で引用されている科学文献の情報については，特に明記されていない限り，GLP 適合状況は不明である。

2.4.1.3 ホスレボドパ / ホスカルビドパの品質特性

ホスレボドパ（最高用量 6000 mg）の原薬及び製剤の安全性確認が必要とされる閾値は，それぞれ [redacted]%及び [redacted]%である（R&D/21/0290）。この基準に従うと，表 2.4.1-1 に示すホスレボドパに関係する 10 種の不純物について安全性の確認が必要であった。ホスカルビドパ（最大用量 300 mg）の原薬及び製剤の安全性確認が必要とされる閾値は，それぞれ [redacted]%及び [redacted]%である。この基準に従うと，表 2.4.1-1 に示すホスカルビドパに関係する 5 種の不純物について安全性の確認が必要であった。

表 2.4.1-1. 安全性の確認が必要とされる閾値を超えるホスレボドパ及びホスカルビドパの不純物

Impurity	A-number	API Limit[a]	Total Limit[b]
Foslevodopa Impurities			
不純物A＊	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Foscarbidopa Impurities			
不純物B＊	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

- = limit is below qualification threshold; API = active pharmaceutical ingredient; CD = carbidopa; CDP4' = foscarbidopa; LD = levodopa; LDP4' = foslevodopa

a. API w/w% limits of LDP or CDP impurities that exceed qualification threshold for DS (> [redacted] for LDP, > [redacted] for CDP impurities)

b. Total w/w% Limit (vial limit or clinical in-use stability limit, whichever is greater). Bold values exceed qualification threshold for Drug product (> [redacted] for LDP, and > [redacted] for CDP impurities).

＊新薬承認情報提供時に置き換え

イヌを用いた 13 週間反復皮下投与試験（2.6.6.8.1.1.2 項）を実施し，表 2.4.1-1 の規格の適格性を確認した（詳細は 2.4.4.4 項参照）。

ヒドラジンはホスカルビドパ及び CD の分解物であり，有効期限終了時にはホスカルビドパの [redacted]%までの濃度で存在すると考えられる。ヒドラジンの遺伝毒性の発現機序を検討した一連の試験が実施されており（2.6.6.8.1.2 項），そのリスク評価結果を 2.4.5 項及び 2.6.6.9.4.1 項に示す。また，医薬品添加剤として，水酸化ナトリウム及び注射用水が含まれている。

2.4.1.4 科学論文

LD/CD 製剤の原薬の非臨床安全性プロファイルは，2012 年 4 月までに公表された関連文献，並びに LD 及び CD の単独又はこれらの配合剤に関する米国 FDA の公表情報に基づいている（表 2.4.1-2）。これらのデータは LCIG の申請概要に要約している [1]。2012 年 4 月から 2020 年 8 月に発表された科学文献を検索した結果，非臨床安全性評価に影響する新たな報告はなかった。

表 2.4.1-2. 米国食品医薬品局のレビュー時に LCIG の新薬申請を裏付けるために引用された LD 及び CD 単独又は配合剤の既承認薬

Trade Name	Generic Name	Dosage Form	Route	Sponsor	Application Number
Larodopa	Levodopa	Capsule, Tablet	Oral	Hoffman La Roche	16-912
Dopar	Levodopa	Capsule	Oral	Norwich Pharmacal	16-913
Sinemet	Levodopa/carbidopa	Tablet	Oral	Merck Sharp & Dohme	17-555
Lodosyn	Carbidopa	Tablet	Oral	Merck Sharp & Dohme	17-830
Sinemet CR	Levodopa/carbidopa	Tablet	Oral	Merck Sharp & Dohme	19-856
Stalevo	Entacopone + Levodopa/carbidopa	Tablet	Oral	Orion Pharma	21-485

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

ホスレボドパ / ホスカルビドパは，LD 及び CD と比較して，プロドラッグ化することで水溶性が高まり，その結果，持続皮下投与することができる。皮下投与後に生体内でアルカリホスファターゼによりそれぞれの活性体である LD 及び CD に速やかに変換され，進行期 PD 患者の治療に広い有効性を示す高い定常状態 LD 濃度が得られる。

2.4.2.2 副次的薬理試験

ホスレボドパ及びホスカルビドパの，受容体，トランスポーター及びイオンチャネルに対するオフターゲット結合性を，スクリーニングパネルを用いた放射性リガンド結合アッセイによ

り検討した。ホスレボドパ及びホスカルビドパは，最高濃度 10 µmol/L でいずれの受容体に対しても薬理活性を示さなかった。

副次的薬理試験の要約を表 2.4.2-1 に示す。詳細は 2.6.2.2 項に示す。

表 2.4.2-1. ホスレボドパ / ホスカルビドパの副次的薬理試験

Organ Systems Evaluated	Species	Method of Administration	Concentrations or Doses	Study Report
Binding Assays	Receptors, ion channels, enzymes, and transporters	In vitro	10 µmol/L	R&D/16/0167 (4.2.1.2-1)
			10 µmol/L	R&D/16/0174 (4.2.1.2-2)
			10 µmol/L	R&D/16/0177 (4.2.1.2-3)
			10 µmol/L	R&D/16/0178 (4.2.1.2-4)
			10 µmol/L	R&D/16/0179 (4.2.1.2-5)
			10 µmol/L	R&D/16/0180 (4.2.1.2-6)

2.4.2.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験として，中枢神経系，心血管系及び呼吸系に対するホスレボドパ / ホスカルビドパの影響を評価した。ラットに 500/125 mg/kg（血漿中ホスレボドパ / ホスカルビドパ/LD/CD 濃度がそれぞれ，1.53/0.342/21.7/2.64/µg/mL）の用量で 24 時間持続静脈内投与したとき，呼吸数の増加を伴う活動性 / 反応性の亢進を示唆する神経行動学的変化が認められた。また，すべての投与群で，用量依存的な体重減少（又は体重増加）が認められた。麻酔イヌにホスレボドパを静脈内投与したとき，ホスレボドパ及び LD の血漿中濃度がそれぞれ，5.2 µg/mL 及び 4.65 µg/mL のとき，心収縮能及び心拍数の増加が認められ，それぞれ，21.10 µg/mL 及び 23.40 µg/mL のとき，平均動脈圧の上昇が認められた。イヌに LD を静脈内投与したときに同様の作用が認められていることから，これらの心血管系への影響の多くは LD に起因する変化と考えられた。麻酔イヌにホスカルビドパを静脈内投与したとき，ホスカルビドパ及び CD の評価した最高血漿中濃度がそれぞれ，0.93 µg/mL 及び 3.73 µg/mL まで心血管系への影響は認められなかった。サルにホスレボドパ / ホスカルビドパを 24 時間持続静脈内投与したとき，最高用量（血漿中ホスレボドパ / ホスカルビドパ/LD/CD 濃度がそれぞれ，2.58/0.740/19.2/5.20 µg/mL）まで心血管系への影響は認められなかった。

安全性薬理試験の要約を表 2.4.2-2 に示す。詳細は 2.6.2.3 項に示す。

表 2.4.2-2. ホスレボドパ / ホスカルビドパの安全性薬理試験

Organ Systems Evaluated	Species	Method of Administration	Concentrations or Doses	Study Report
CNS/Neurobehavioral				
CNS (Functional Observation Battery)	Rat	Intravenous	100/25, 250/62.5, 500/125 mg/kg (foslevodopa/foscarbidopa)	R&D/16/0065 (4.2.1.3-1)
Cardiovascular				
hERG Current	HEK 293 Cells	In vitro	1, 3, 10, 30 µmol/L (LD) 1, 3, 10, 30 µmol/L (foslevodopa) 1, 3, 10, 30 µmol/L (CD) 1, 3, 10, 30 µmol/L (foscarbidopa)	R&D/20/1193 (4.2.1.3-4) R&D/20/1194 (4.2.1.3-5) R&D/20/1191 (4.2.1.3-2) R&D/20/1192 (4.2.1.3-3)
Anesthetized Dog	Dog	Intravenous	2.55, 8.5, 25.5 mg/kg (LD) 3, 10, 30 mg/kg (foslevodopa) 0.11, 0.37, 1.10 mg/kg (CD) 0.4, 1.2, 4.0 mg/kg (foscarbidopa)	R&D/16/0091 (4.2.1.3-7) R&D/16/0102 (4.2.1.3-6) R&D/16/0106 (4.2.1.3-9) R&D/16/0107 (4.2.1.3-8)
Conscious Monkey	Monkey	Intravenous	100/25, 200/50, 300/75 mg/kg (foslevodopa/foscarbidopa)	R&D/16/0066 (4.2.1.3-10)
Respiratory Function	Rat	Intravenous	100/25, 250/62.5, 500/125 mg/kg (foslevodopa/foscarbidopa)	R&D/16/0064 (4.2.1.3-11)

CNS = central nervous system; hERG = human ether-a-go-go-related gene

2.4.3 薬物動態試験

ホスレボドパ及びホスカルビドパを用いた非臨床薬物動態試験として，非臨床動物に単回投与又は持続注入した薬物動態試験，血漿中タンパク結合試験及び薬物相互作用試験を実施した（表 2.4.3-1）。結果の詳細は 2.6.4 項に記載した。

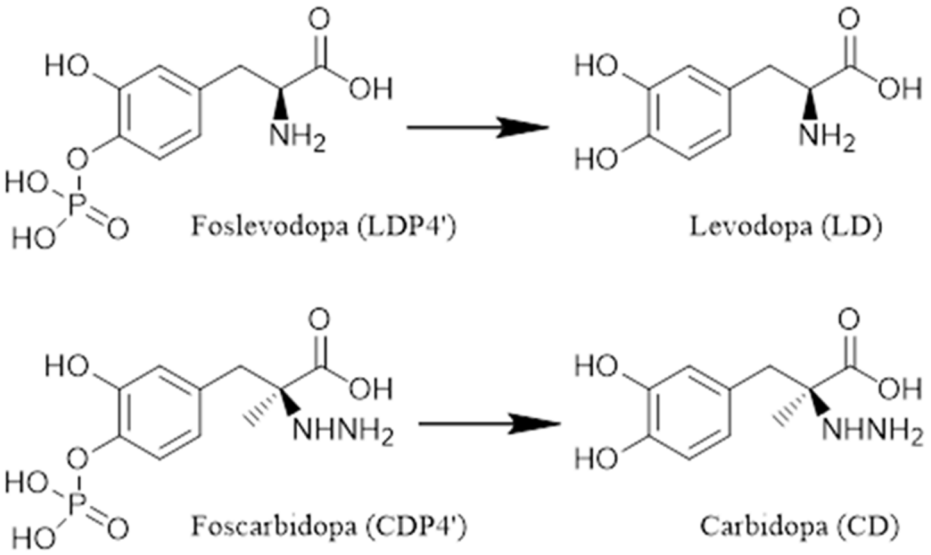
表 2.4.3-1. ホスレボドパ及びホスカルビドパにおける非臨床薬物動態試験

Test System	Study Report (CTD number)
Rat, dog, monkey single dose pharmacokinetics	R&D/16/0383 (4.2.2.2-3)
Rat, dog, monkey multiple dose pharmacokinetics	R&D/20/0920 (4.2.2.2-5)
Plasma protein binding	R&D/20/0970 (4.2.2.3-1), R&D/20/0971 (4.2.2.3-2)
CYP Inhibition	R&D/16/0381 (4.2.2.6-1), R&D/16/0387 (4.2.2.6-2)
CYP Induction	R&D/20/0919 (4.2.2.6-3), R&D/20/0921 (4.2.2.6-4)
Transporter Interactions	R&D/16/0382 (4.2.2.6-5), R&D/16/0388 (4.2.2.6-6)

ラット，イヌ及びサルにホスレボドパ及びホスカルビドパを静脈内投与したとき，ホスレボドパ及びホスカルビドパは速やかに消失し，その消失半減期の平均値は 0.1～0.2 時間であった。また，静脈内投与後，LD 及び CD は速やかに生成され，最高濃度到達時間（T_{max}）は 0.1 時間であった。ラット及びイヌにホスレボドパ及びホスカルビドパを単回皮下投与したとき，ホスレボドパ及びホスカルビドパは速やかに吸収された（T_{max} は 0.25 時間）。LD のバイオアベイラビリティの推定値は，ラットで 67%，イヌで約 100%であり，CD のバイオアベイラビリティの推定値は，ラット及びイヌで 90%超だった。ラット及びサルにホスレボドパ及びホスカルビドパを静脈内持続注入したとき，4 週の投与期間にわたり安定した LD 及び CD の血漿中濃度が得られた。ホスレボドパ及びホスカルビドパは LD 及び CD に速やかに変換され，投与 1 日以内に定常状態に達した。いずれの動物種においても，ホスレボドパ，ホスカルビドパ，LD 及び CD の血漿中濃度に一貫した性差は認められなかった。LD 及び CD の血漿中濃度は，ホスレボドパ及びホスカルビドパと比べそれぞれ約 10 倍高かった。ラット及びサルのいずれにおいても，ホスレボドパ及びホスカルビドパの定常状態における血漿中濃度（C_{ss}）は，用量におおむね比例して増加した。また，LD（ラット及びサルにおいて）及び CD（サルにおいて）の C_{ss} は，ホスレボドパ及びホスカルビドパの用量比よりわずかに上回って増加した。

ホスレボドパ及びホスカルビドパはいずれも細胞膜透過性が低い。ホスレボドパ及びホスカルビドパは生体内に広範に分布するアルカリホスファターゼにより LD 及び CD にそれぞれ変換される（図 2.4.3-1）。ホスレボドパ及びホスカルビドパのタンパク結合能は低く，ラット，イヌ，サル，ヒト血漿中におけるタンパク非結合率は 0.5 超であった（2.6.4.4 項）。

図 2.4.3-1. ホスレボドパ及びホスカルビドパの生体内変換



ホスレボドパ及びホスカルビドパは，チトクロム P450（CYP）に対し可逆的阻害又は時間依存的阻害作用を示さなかった（2.6.4.7 項）。ホスレボドパは CYP1A2，2B6 及び 3A4 に対し誘導作用を示さなかった。ホスカルビドパは CYP1A2 に対し誘導作用を示したが，CYP2B6 及び 3A4 に対する誘導作用は示さなかった。ホスレボドパは，P-gp に対し阻害作用を示したが（50%阻害濃度［IC_{50}］は 640 µmol/L），ホスカルビドパは P-gp に対する阻害作用を示さなかった。BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2K に対しては，ホスレボドパ及びホスカルビドパのいずれも阻害作用を示さなかった。臨床で予測される最大曝露量を考慮すると，ホスレボドパ及びホスカルビドパが臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こすことは予想されない。また，ホスレボドパ及びホスカルビドパは生体内で速やかに LD 及び CD に変換されることから，ABBV-951 に関する薬物相互作用は，LCIG において特定されているものと同様と考えられる。

2.4.3.1 分析法

高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）を用いて，ラット，イヌ及びサルの血漿中におけるホスレボドパ，LD，ホスカルビドパ及び CD の特異的かつ高感度の生体試料分析法を開発し，バリデートした（2.6.4.2 項，表 2.4.3-2）。なお，バリデーションは，米国食品医薬品局による生物学的分析法バリデーションに関するガイダンス及び社内標準作業手順書に従って実施した。また，分析再現性については，動物種及び実試料分析ごとに最低 1 回，incurred samples reanalysis アプローチにより確認した。

バリデートしたホスレボドパ，LD，ホスカルビドパ及び CD の分析法では，汎用されているタンパク質沈殿法を用いた。すなわち，少量の血漿に 4 種の内標準物質を含む 5%トリクロロ酢

酸/0.5%又は 1%メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液を添加した後，撹拌及び遠心分離し，上清を測定用プレートに移した。4 種の各分析対象物質に対する内標準物質として，安定同位体で標識したホスレボドパ-d3（ホスレボドパの内標準物質），LD-d3（LD の内標準物質），ホスカルビドパ-d3（ホスカルビドパの内標準物質）及び CD-d3（CD の内標準物質）を使用した。抽出後に残存するマトリックス成分から分析対象物質を分離するため，逆相分析カラムを用いたクロマトグラフィーを実施した。分析には，Turbo Ion Spray インターフェースを含む ABSciex マススペクトロメーターを用いた。

表 2.4.3-2. HPLC-MS/MS を用いた血漿中ホスレボドパ，ホスカルビドパ，LD 及び CD 濃度測定法バリデーションの概要

Species	Analyte	Validation Range	Stability (days)	Study Report (CTD number)
Rat	Foslevodopa	10.2 to 2000 ng/mL	99 days (-70°C)	R&D/16/0491 (4.2.2.1-2) R&D/20/0655 (4.2.2.1-3)
	Foscarbidopa	60.1 to 6000 ng/mL		
	Levodopa	50 to 50000 ng/mL		
	Carbidopa	50 to 50000 ng/mL		
Dog	Foslevodopa	9.92 to 1980 ng/mL	22 days (-70°C)	R&D/16/0449 (4.2.2.1-4)
	Foscarbidopa	30.1 to 6010 ng/mL		
	Levodopa	50 to 50000 ng/mL		
	Carbidopa	50 to 50000 ng/mL	18 days (-70°C)	
	Foslevodopa	20 to 10000 ng/mL	243 days (-70°C)	R&D/19/0252 (4.2.2.1-5)
	Foscarbidopa	1.0 to 1000 ng/mL		
	Levodopa	25.1 to 25000 ng/mL		
	Carbidopa	4.00 to 2000 ng/mL		
Monkey	Foslevodopa	10.2 to 2000 ng/mL	99 days (-70°C)	R&D/16/0427 (4.2.2.1-6)
	Foscarbidopa	60.1 to 6000 ng/mL		
	Levodopa	50 to 50000 ng/mL		
	Carbidopa	50 to 50000 ng/mL		

2.4.3.2 用いた動物モデルの妥当性

ABBV-951 の毒性試験では，ラット（Sprague-Dawley），イヌ（ビーグル）及びサル（カニクイザル）が用いられた。いずれの動物種においても，ホスレボドパ及びホスカルビドパは LD 及び CD に速やかに変換された。ホスレボドパ及びホスカルビドパをラット及びサルに静脈内持続注入，又は，イヌに皮下持続注入したとき，投与期間にわたり安定した LD 及び CD の血漿中濃度が得られた（ラット及びサルで 4 週間，イヌで 13 週間）。ホスレボドパ及びホスカルビドパ

の C_{ss} は，LD 及び CD の C_{ss} のそれぞれ約 1/10 と低かった。この結果は臨床試験でみられた結果とおおむね類似していた。

2.4.4 毒性試験

非臨床毒性試験は，ホスレボドパ / ホスカルビドパで認められた毒性所見を，親化合物である LD/CD で以前に報告された毒性所見と比較するために実施した。表 2.4.4-1 に，ホスレボドパ / ホスカルビドパの反復投与毒性試験，投与部位の局所刺激性試験，遺伝毒性試験及び原薬 / 製剤の不純物の安全性を評価するために実施した毒性試験を要約する。さらに，ヒドラジンの遺伝毒性機序を評価するために一連の試験を実施した。生体内においてリン酸化プロドラッグは親化合物に速やかかつほぼ完全に変換されること，ホスレボドパ / ホスカルビドパのドパミン受容体及びドパミントランスポーターを含む受容体等に対するオフターゲット結合がみられないこと，並びに LD/CD に関する公表データにおいても上記の試験結果と一貫性があったことから，ホスレボドパ / ホスカルビドパの長期がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施せず，過去に LD/CD で実施された試験の結果を用いて関連する安全性について考察した。

表 2.4.4-1. ホスレボドパ / ホスカルビドパの毒性試験一覧

Study Type and Duration	Route of Administration	Foslevodopa/foscarbidopa Doses (mg/kg/day)	Species	Study Report
Single-dose toxicity	-	-	-	-
Repeat-dose toxicity				
Two weeks	Intravenous (continuous infusion)	0/0, 100/25, 250/62.5, 500/125	Rat	R&D/15/1291 (4.2.3.2-1)
Four weeks	Intravenous (continuous infusion)	0/0, 100/25, 250/62.5, 500/125	Rat	R&D/15/1302 (4.2.3.2-2)
Five days	Intravenous (continuous infusion)	0/0, 50/12.5, 100/25, 200/50	Monkey, male	R&D/15/1363 (4.2.3.2-3)
Two weeks	Intravenous (continuous infusion)	0/0, 50/12.5, 100/25, 200/50	Monkey	R&D/15/1292 (4.2.3.2-4)
Four weeks	Intravenous (continuous infusion)	0/0, 100/25, 200/50, 300/75	Monkey	R&D/15/1293 (4.2.3.2-5)
Two weeks	Intravenous (continuous infusion)	LD/CD 0/0, 100/25, 200/50, 300/75	Monkey	R&D/16/0490 (4.2.3.2-6)
Thirteen weeks	Subcutaneous (continuous infusion)	0/0, 576/28.8 mg/day	Dog	R&D/18/0060 (4.2.3.2-7)
Genotoxicity				
Bacterial mutagenesis	In vitro ± S9	Foslevodopa and foscarbidopa: up to 5000 µg/plate	Salmonella typhimurium and E. coli	R&D/16/0076 (4.2.3.3.1-1)
Chromosomal aberrations	In vitro ± S9	Foslevodopa and foscarbidopa: up to 250 µg/mL	Human peripheral blood lymphocytes	R&D/16/0077 (4.2.3.3.1-2)
Chromosomal aberrations	In vitro ± S9	Foslevodopa and foscarbidopa: up to 310 µg/mL	Human peripheral blood lymphocytes	R&D/16/0698 (4.2.3.3.1-3)
In vivo micronucleus	Intravenous (continuous infusion)	Phase A (including bioanalytical) and Phase B: 0/0, 125/31.25, 250/62.5, 500/125	Rat	R&D/19/0121 (4.2.3.3.2-1)
Carcinogenicity	-	-	-	-
Reproductive and developmental toxicity	-	-	-	-

表 2.4.4-1. ホスレボドパ / ホスカルビドパの毒性試験一覧 （続き）

Study Type and Duration	Route of Administration	Foslevodopa/foscarbidopa Doses (mg/kg/day)	Species	Study Report
Local Tolerance				
Two days	Subcutaneous (continuous infusion)	Males approx. 464/116 Females approx. 691/173	Dog	R&D/16/0051 (4.2.3.6-1)
Two or Five days	Subcutaneous (continuous infusion)	0/0, 2400/600 mg/day	Dog	R&D/16/0212 (4.2.3.6-2)
Fourteen days	Subcutaneous (continuous infusion)	480/120, 1200/300 mg/day	Dog	R&D/16/0886 (4.2.3.6-3)
Fourteen days	Subcutaneous (continuous infusion)	0/0, 480/120, 1200/300 mg/day	Dog	R&D/16/1374 (4.2.3.6-4)
Twenty-eight days	Subcutaneous (continuous infusion)	0/0, 480/120, 1200/300 mg/day	Dog	R&D/17/0113 (4.2.3.6-5)
Other Toxicity Studies - Impurities				
Ordinary Impurities/ Thirteen weeks	Subcutaneous (continuous infusion)	0/0, 50/2.5, 50/2.5 + impurities	Dog	R&D/19/1129 (4.2.3.7.6-1)
Hydrazine/ Bacterial mutagenesis	In vitro±S9	Up to 250 µg hydrazine/well	Salmonella typhimurium and E. coli	R&D/19/0390 (4.2.3.7.6-2)
Hydrazine/ DNA repair	In vitro	Up to 20.62 mol/L hydrazine	Mammalian cell lines with DNA repair deficiencies	R&D/19/1160 (4.2.3.7.6-3)
Hydrazine/mammalian mutagenesis	In vitro±S9	Up to 1000 µg hydrazine/mL	Muta™Mouse lung FE1 cells	R&D/18/0858 (4.2.3.7.6-4)
Hydrazine/ chromosome aberrations	In vitro±S9	Up to 501 µg hydrazine/mL	Mouse L5178Y lymphoma cells	R&D/18/0227 (4.2.3.7.6-5)
Hydrazine/ In vivo mutagenesis	Oral (drinking water)	10.9 mg hydrazine/kg/day	Mouse C57BL/6 Big Blue®	R&D/18/1285 (4.2.3.7.6-6)

- = no studies conducted

Unless otherwise specified foslevodopa/foscarbidopa was administered in units of mg/kg/day. For Repeat-Dose Toxicity LD/CD prodrug studies, the highest No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) for studies ≥ 7 days in duration is underlined.

2.4.4.1 反復投与毒性試験

ラット，カニクイザル及びイヌは，ホスレボドパ / ホスカルビドパの安全性評価に用いるのに薬理学的に適切な動物種である。一般毒性の評価として，ラット及びカニクイザルを用いた最長 4 週間の持続静脈内投与試験により，LD 及び CD の臨床的に意義のある血漿中曝露量における安全性評価が可能であった。ラット及びサルにおいては，被験物質を臨床投与経路である持続皮下投与は技術的な問題により実施できなかった。一方，イヌは，持続皮下投与が技術的に可能であったことから，持続皮下投与による毒性評価は，イヌのみで実施した。イヌを用いた 13 週間持続皮下投与試験において，臨床投与経路及び臨床製剤を用いた全身毒性及び投与部位の忍容性を評価した。

反復投与毒性試験でみられた用量制限毒性は，いずれの動物種でも中枢神経系（CNS）の一般状態の変化並びに体重及び摂餌量への影響であった。中枢神経系への影響として，ラットにおける異常発声，接触に対する過敏症，活動性亢進，常同行動（立ち上がり，反応性亢進）及び攻撃性が認められた。同様に，サルにおける中枢神経系への影響として，攻撃性，活動性の亢進又は低下，常同行動（かむ，頭を上下に振る，反応性亢進），円背位及び運動失調が認められた。イヌを用いた初期の用量設定試験（R&D/16/0051）では，中枢神経系への影響として，強迫行動，活動性低下，歩行異常及び側臥位などが認められた。その後，イヌを用いた試験を低用量で実施したところ，制限毒性は摂餌量及び体重の減少であった。

カニクイザルを用いた 14 日間持続静脈内投与毒性試験（非 GLP）において，LD/CD の安全性を評価した。LD/CD を投与したサル試験の成績及び LD/CD[1] に関する公表データから，プロドラッグであるホスレボドパ / ホスカルビドパ及び親化合物である LD/CD で認められた一般毒性は同等であった。

2.4.4.2 局所刺激性試験

イヌを用いた一連の局所刺激性試験を実施し，ホスレボドパ / ホスカルビドパの持続皮下投与による投与部位の忍容性を評価した。表 2.4.4-1 に記載した局所刺激性試験，並びに反復投与毒性試験及びその他の毒性試験に使用されているイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験により，投与部位に対する影響を評価した。

予定した 13 週間の投与期間を踏まえ，皮下のカテーテル留置を維持することが可能であったことから，局所刺激性試験に用いる動物種としてイヌを選択した。長期の皮下カテーテル留置は技術的処置及び無菌状態の維持に重大な問題があったものの，これらの問題点は，ラット又はカニクイザルと比較して，イヌではより管理可能であった。

局所刺激性の検討には臨床製剤を用いた。第 I 相臨床試験において，200/50，200/20 及び 200/10 mg/mL の 3 種類のホスレボドパ / ホスカルビドパ製剤が検討された。これらの試験は，200/50 mg/mL 製剤を用いたイヌの最長 28 日間の試験により裏付けられた。その後の臨床試験に用いた製剤及び市販予定製剤は 240/12 mg/mL の配合剤である。イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，この市販予定製剤を用いて局所刺激性を検討した。

皮下投与用カテーテルは，イヌにおける技術的な問題に対処するためにカスタマイズした。皮下投与試験を通して，外科的に埋め込んだカテーテル，Huber 針及び皮下ポート，装置内カテーテルを評価した。cath-in-cath カテーテルは，皮下ポートへの外部コアリングニードル接続の必要性がなく，また従来のニードルポート接続と比較して，カテーテルを動物に固定するための広範囲の保護具を必要としなかった。すべてのカテーテルタイプで開通性と無菌状態の維持に課題があったが，cath-in-cath カテーテルを用いることで，13 週間投与試験が実施可能となった。

反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の投与速度及び投与用量は，イヌにおいて薬理学的に忍容性が示された製剤容量に基づいて決定した。2 日間投与試験（2.6.6.7.1 項）では，神経行動学的作用及び一般状態の変化の程度に基づき，ホスレボドパ / ホスカルビドパ（200/50 mg/mL）の 1 mL/hr 投与はより長期の試験では忍容性がないと判断され，平均体重に基づき換算したホスレボドパ / ホスカルビドパの投与量は，それぞれ，雄で約 464/116 mg/kg/日，雌で約 691/173 mg/kg/日であった。同様に，フォローアップ試験（2.6.6.7.2 項）において，同一製剤を 0.5 mL/hr の投与速度で 2 日間投与したときのホスレボドパ / ホスカルビドパの用量は，雄で約 190/48 mg/kg/日，雌で約 305/76 mg/kg/日であった。5 日間試験においても同用量を投与したとき，同様な曝露が得られた。本試験では，活動性低下，嘔吐，摂餌量減少及び顕著な体重減少などの毒性所見が認められ，これらの所見を踏まえ，その後の試験ではより低用量を選択した。14 日間及び 28 日間投与試験（2.6.6.7.3 項，2.6.6.7.4 項，2.6.6.7.5 項）では，0.1 及び 0.25 mL/hr の投与速度について評価した。これらの 3 試験を通して，ホスレボドパ / ホスカルビドパの用量は，それぞれ，0.1 mL/hr の投与速度で投与した雄で約 49–52/12–13 mg/kg/日，雌で 49–55/12–14 mg/kg/日，0.25 mL/hr の投与速度で投与した雄で約 109–127/27–32 mg/kg/日，雌で 126–136/31–34 mg/kg/日であった。0.1 mL/hr 及び 0.25 mL/hr の投与速度は，おおむね良好な忍容性を示したが，被験物質に関連した嘔吐及び食餌に補給を要する摂餌量減少が認められた。13 週間反復投与毒性試験では，臨床試験用製剤の変更を反映するため，ホスレボドパ / ホスカルビドパの比が 20:1 の製剤（240/12 mg/mL）を使用した。28 日間反復投与毒性試験までの所見に基づき，最初の 13 週間反復投与毒性試験及び忍容性試験（2.6.6.3.7 項）ではホスレボドパ / ホスカルビドパの用量を雄で約 53/2.6 - 2.7 mg/kg/日，雌で約 68-69/3.4 - 3.5 mg/kg/日，投与速度を 0.1 mL/hr，とした。最終的に，不純物の安全性評価を目的とした 13 週間投与試験（2.6.6.8.1.1.2 項）時に，用量を 50/2.5 mg/kg/日を目標とする投与量に変更した。目標用量（mg/kg/日）を達成するために，必要に応じて体重に基づき投与速度を調節した。いずれの試験でも，イヌで忍容可能な最大用

量を評価するため，皮下投与の用量を最適化した。イヌの試験に用いた投与製剤は，臨床試験用製剤と濃度等同一の製剤を使用しているが，ヒトとイヌの体重差に基づくと，ヒトでは 24 時間の最大投与容量が 25 mL であるのに対し，イヌでは約 10 分の 1 であることから，臨床試験と非臨床試験で投与量に違いが生じることは避けられない。

投与部位にホスレボドパ / ホスカルビドパ投与に関連する特異的な毒性変化は認められなかった。多くの試験では，異物反応で予想されるように，留置カテーテル周囲に炎症が認められた。一部の試験では，ホスレボドパ / ホスカルビドパ投与により炎症が悪化した。例として，イヌを用いた 28 日間持続皮下投与試験があり，この試験では 2 種類の異なる投与容量（ホスレボドパ / ホスカルビドパの 200/50 mg/mL 製剤を 0.1 mL/hr 又は 0.25 mL/hr の投与速度で投与）を評価した（2.6.6.7.5 項）。投与部位の病理組織学的検査では，対照群を含むすべての群で好中球性炎症，単核球性炎症，線維増殖及び線維化が認められた。最も顕著な変化として，軽微から重度の皮下の好中球性炎症が認められた。高用量のホスレボドパ / ホスカルビドパを 0.25 mL/hr の投与速度で投与したイヌでは，好中球性炎症は軽微から重度であり，最も重度のイヌでは細菌感染も認められた。高用量群では線維増殖がわずかに増加した。このように，0.25 mL/hr 群では 0.1 mL/hr 群及び対照群と同様の炎症性変化が観察され，重症度がわずかに増加していた。

13 週間投与試験では，ホスレボドパ / ホスカルビドパ投与による投与部位の炎症の増悪は認められなかった（2.6.6.3.7 項）。イヌでは改良型 cath-in-cath 系の忍容性は高かったが，このカテーテルタイプにおいても病理組織学的変化が依然として認められた。すべての動物において，皮下に留置されたカテーテル，カテーテルループ又はカテーテルポートの存在に関連した多数の変化が認められ，この変化は，留置されたカテーテルに対する皮下組織の予想される反応によるものと考えられた。

ホスレボドパ / ホスカルビドパ投与による投与部位の病理組織学的変化は，色素沈着マクロファージの存在であり，毒性ではないと考えられた。イヌを用いた 13 週間皮下投与試験では，投与部位やカテーテル周囲の皮下組織において，軽微，軽度又は中等度の豊富な褐色がかった緑色の色素を有する食細胞の細胞質の膨張を特徴とする色素沈着マクロファージの浸潤がみられたが，対照群では認められなかった。色素沈着マクロファージは鉄 / ヘモジデリンに対するマロリー染色で部分的に青色に染色された。しかしながら，色素沈着部分の多くは鉄に対するマロリー染色で染色されなかったことから，色素の大部分は鉄又はヘモジデリンではなく，ホスレボドパ / ホスカルビドパの可能性が示唆された。この所見は投与部位の肉眼所見である黒色変化と関連していた。投与群の雌雄ともに腋窩リンパ節及び腰部リンパ節において，静脈洞内に軽微から中等度の色素沈着マクロファージが認められ，投与部位に認められたものと同様の緑褐色色素で満たされていた。ホスレボドパ / ホスカルビドパ投与群のリンパ節におけるこの色素沈着マクロファージは，ホスレボドパ / ホスカルビドパに起因するものと考えられたが，

投与部位からの漏出の結果として赤血球貪食が生じた可能性がある。対照群の雄 1 例の腋窩リンパ節にも，ホスレボドパ / ホスカルビドパ投与群と同様の軽微な色素沈着マクロファージがみられたが，これは投与部位出血によるヘモジデリンに起因する可能性があると考えられた。

要約すると，イヌを用いた最長 13 週間の持続皮下投与を実施するために，カテーテルを使用した投与試験系を確立した。これらの試験において，ホスレボドパ，ホスカルビドパ，LD 及び CD の一貫した全身曝露が確認された。外科的に留置したカテーテルによる二次的な病理変化により，被験物質投与による炎症に対するわずかな変化は検出できないものの，有意な毒性変化については検出可能であると考えられる。皮下投与部位におけるホスレボドパ / ホスカルビドパ投与に関連した病理学的変化は認められなかった。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

in vitro 遺伝毒性試験では，ホスレボドパ及びホスカルビドパ単独で，in vivo 遺伝毒性試験では，ホスレボドパ / ホスカルビドパ併用により評価した。細菌を用いた in vitro 変異原性試験において，ホスレボドパは，代謝活性化系の存在下及び非存在下にかかわらず，陰性であった。一方，ホスカルビドパは，代謝活性化系の非存在下で陽性であった。この結果は，過去の CD の試験結果と一致しており，新たなリスクを示すものではないと考えられた。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において，ホスレボドパ及びホスカルビドパは，代謝活性化系の存在下及び非存在下にかかわらず，染色体異常誘発性は認められなかった。さらに，ラットを用いた in vivo 小核試験において，ホスレボドパ / ホスカルビドパは陰性であった。ホスレボドパ及びホスカルビドパの結果は，LD 及び CD で報告されている結果と一致しており，LD/CD のラットを用いた 2 年間強制経口投与がん原性試験において腫瘍形成反応が認められなかったことから [1]，ホスレボドパ / ホスカルビドパの遺伝毒性リスクは無視できると考えられる。

2.4.4.4 不純物の安全性確認

ICH Q3A ガイドライン [6] 及び ICH Q3B ガイドライン [7] で定義されている原薬及び製剤の安全性確認が必要とされる閾値を超える不純物について，不純物の安全性を確認するための毒性試験（2.6.6.8.1.1.2 項）を実施した。本試験では，イヌを用いて臨床製剤を臨床投与経路である皮下投与により 13 週間持続皮下投与した（R&D/19/1129）。群構成は，溶媒対照，ホスレボドパ / ホスカルビドパ及び不純物を添加したホスレボドパ / ホスカルビドパの 3 群とした。原薬の用量は忍容可能であるが薬理活性が認められた用量を選択し，イヌにおけるヒト等価用量に基づき，ヒトの最大用量と同等又はそれを超える用量となるように原薬に不純物を添加した。原薬に添加した不純物 15 種のうち 14 種の濃度は，ヒトでの最大投与量（ヒトでのホスレボドパの最大投与量又はホスカルビドパの規格限度値）の少なくとも [redacted] 倍であった（2.6.6.8.1.1 項の表 2.6.6-3）。これらの不純物については，当該不純物に起因する全身毒性が認められなかったことから，規格値は安全性が確認されたと判断した。ホスレボドパ / ホスカルビドパに不純物

を添加した群では，不純物を添加していない対照のホスレボドパ / ホスカルビドパ群と比べて投与部位における病理変化の発現頻度及び重症度がより高く，鉱質沈着も認められた。投与部位における局所反応の亢進は，不純物の総量が多いこと（ホスレボドパの不純物がホスレボドパの約 29%，ホスカルビドパの不純物がホスカルビドパの約 97%）及びその結果生じる投与液の物理化学的特性への影響に起因すると考えられた。例えば，非添加時の浸透圧は 2505 mOsmo/kg であったが，不純物を添加したときの浸透圧はこの値よりも高かった（既存の方法では定量できていない。R&D/21/0290）。臨床用製剤中の不純物の総量は管理されていることから，これらの局所的作用は臨床的に重要ではないと考えられた。本試験で添加した 15 種類の不純物のうち 1 種類（LD）については，ヒトにおける最大投与量の 0.3 倍であった。

LD はホスレボドパの薬理学的に活性な親化合物である。投与されたホスレボドパの約 90%以上が LD に変換されるため，ホスレボドパ / ホスカルビドパの全身毒性試験でみられた毒性プロファイルは LD の全身毒性の評価として利用可能である。局所刺激性試験（R&D/19/1129）における LD の添加濃度は製剤における規格値（[redacted]%）と近似した濃度となるように添加（[redacted]%）し，評価した。以上を総合すると，LD の規格 [redacted]%は適格であると考えられる。

これらの安全性が確認された不純物に関連した遺伝毒性リスクは，ホスレボドパ / ホスカルビドパ及び親化合物である，LD 及び CD の遺伝毒性リスクに影響を及ぼさないと考えられる。この評価は，不純物がホスカルビドパ及び親化合物である CD が構造的に類似していること（クラス 4），また，遺伝毒性試験により評価され，及び / 又は CD の in vivo 代謝物であることに基づいている。これらの評価の詳細は 2.6.6.8.1.1 項に示す。

2.4.4.5 ヒドラジンの遺伝毒性試験

表 2.4.4-1 に示すヒドラジンの 5 つの試験は，遺伝毒性の機序を検討することを目的として実施した（2.6.6.8.1.2 項）。ヒドラジンのリスク評価におけるこれらのデータの妥当性については，2.4.5.2.2.2 項で要約し，さらに 2.6.6.9.4.1 項に記載した。

2.4.4.6 Sinemet 及びその他の公表された LC/CD データによる裏付けデータ

がん原性試験及び生殖発生毒性試験は，ホスレボドパ及びホスカルビドパを用いて実施せず，親化合物のデータを用いて非臨床リスクを評価した。全身循環中の LD 及び CD の毒性プロファイルについては，多くの報告がある [1]。要約すると，がん原性リスク及び受胎能への影響は報告されていない。発生に及ぼす影響として，ウサギにおいて内臓及び骨格奇形が認められているが，ラットでは認められていない。

2.4.4.7 動物からヒトへのデータの外挿

ラット，サル及びイヌは，ヒトと同様にホスレボドパ / ホスカルビドパが LD/CD に変換されることから，ヒトの安全性リスクを評価する上で適切な動物種であった。また，これらの動物種における用量制限毒性はドパミン作動性刺激に起因することから，薬理学的に適切な動物種であった。PD 患者においてはドパミン濃度の低下が病態の重要な側面であることをふまえると，正常動物における LD/CD のドパミン作動性刺激に対する感受性は，PD 患者より高いと考えられる。特にホスレボドパ / ホスカルビドパを投与したイヌで顕著であり，忍容性が認められた最大曝露量は，ヒトで有効性がみられる曝露量を下回る。サル及びラットでは，1 を上回る安全域であった（表 2.4.4-2）。

表 2.4.4-2. 最大臨床用量におけるホスレボドパ/ホスカルビドパの推定安全域

		A-1591706 (foslevodopa)		A-1610308 (foscarbidopa)		A-21236 (LD)		A-39432 (CD)	
Species/ Route of Administration	A-1591706/ A-1610308 (mg/kg)	C_{ss} (µg/mL)	Safety Margin for C_{ss}	C_{ss} (µg/mL)	Safety Margin for C_{ss}	C_{ss} (µg/mL)	Safety Margin for C_{ss}	C_{ss} (µg/mL)	Safety Margin for C_{ss}
Human/ SC	5990/300 [a]	0.39	--	0.019	--	5.7	--	0.68	--
4-week rat/ IV	500/125 [b]	1.65	4.23	0.352	18.5	18.9	3.32	2.7	3.97
4-week monkey/ IV	200/50 [b]	0.979	2.51	0.223	11.7	7.78	1.36	2.42	3.56
13-week dog/ SC	576/28.8 mg/day [b]	0.202	0.52	0.01	0.53	1.82	0.32	0.22	0.32

-- = not applicable; C_{ss} = concentration at steady state

a. Dose expressed in mg/day; plasma exposure to foslevodopa, foscarbidopa, LD, and CD are based on the final database from M15-738 using a linear model with all steady state values for foslevodopa, foscarbidopa, LD, and CD.

b. Dose represents NOAEL

持続皮下投与が技術的に可能な動物種がイヌのみであったことから，局所刺激性の評価にはイヌを用いた。イヌを用いた局所刺激性試験の結果から，ヒトの投与部位に対するリスクを検討することは可能であったが，その結果の外挿性には限界があった。臨床的に意義のある製剤（すなわち，ホスレボドパ / ホスカルビドパ濃度，媒体及び pH が同一であること）を用いて毒性を評価したが，体重差及び正常動物におけるドパミン作動性刺激に対する薬理学的感受性のため，イヌで検討した用量はヒトで検討した用量よりも必然的に低かった。このような制限があるものの，イヌにおいては 13 週間皮下投与試験を含め，試験期間中は同一の投与部位から継続的に投与したことから，イヌ試験において投与部位の十分な組織曝露量を得られたと考えられる。一方ヒトでは，1 つの投与部位は 3 日間使用した後，投与部位を変更することを推奨し

ており，新たな投与部位は，過去 12 日間に使用した部位から 2.5 cm 以上離すことが望ましいとしている。また，イヌに外科的に留置したカテーテル周囲の病理変化により，被験物質投与による炎症に対するわずかな変化は検出できないものの，有意な毒性変化については検出可能であると考えられる。

2.4.5 総括及び結論

非臨床プロファイルを更新するため，LD 及び CD に関連する公表されている申請概要及び 1975 年以降の公表文献を検索した。LD/CD の非臨床薬理，薬物動態及び毒性プロファイルに関するこれまでの規制当局の見解を変更させるような新たな情報は公表されていない。

2.4.5.1 ホスレボドパ / ホスカルビドパの特性

ホスレボドパ / ホスカルビドパは，生体内アルカリホスファターゼにより生理活性を示す LD 及び CD へ容易に変換されるプロドラッグである。プロドラッグ化により，水への溶解度が大幅に改善され，皮下投与に適した濃度とすることが可能となった。ホスレボドパ / ホスカルビドパ（240/12 mg/mL）臨床製剤は，それぞれ 6000 mg/日及び 300 mg/日の高用量が投与できる。本剤の新規性として，1）LD 含有経口剤又は LCIG 製剤で不可能であった，血漿中 LD 濃度を 24 時間維持することが可能となり，その結果有効性及び安全性の観点での改善（2.5 項参照），2）CD の投与量を最小化することにより，CD 分解産物，特にヒドラジンへの曝露を最小化すること（2.4.5.2.2.2 項参照）が挙げられる。

高用量のホスレボドパが投与される可能性を考慮すると，原薬の不純物の安全性の確認が必要な閾値（ICH Q3A［R2］ガイドライン [6]）は 0.05%である。ホスカルビドパの安全性の確認が必要な閾値は 0.15%である。製剤（ICH Q3B［R2］ガイドライン [7]）については，不純物の安全性評価の必要な閾値は，ホスレボドパで [redacted]%，ホスカルビドパで [redacted]%である。安全性の確認が必要な閾値を超える 15 種類の原薬及び製剤中の不純物については，3.2.S.3.2 項及び 3.2.P.5.5 項に記載する。これらの不純物の安全性確認を目的として実施した毒性試験及びその根拠を 2.4.4.4 項に要約する。ホスカルビドパのもう一つの分解産物はヒドラジンである。ヒドラジンの遺伝毒性を有するげっ歯類発がん物質としてのリスク評価も 2.4.5.2.2.2 項に示す。

2.4.5.2 ホスレボドパ / ホスカルビドパの安全性プロファイル

2.4.5.2.1 ホスレボドパ / ホスカルビドパの非臨床安全性評価

LD/CD 製剤は PD の治療薬として臨床使用されている。Sinemet を含む LD/CD 製剤に関する公開情報及び科学文献が存在し，米国では，1974 年に Sinemet の NDA（NDA 17-555）が承認されてから約 47 年の使用経験がある [1]。ホスレボドパ / ホスカルビドパは生体内で速やかに LD/CD に変換されることから，LD/CD 製剤の情報は，ホスレボドパ / ホスカルビドパの非臨床

成績を裏付ける情報として重要である。ホスレボドパ / ホスカルビドパを裏付けるために追加実施した毒性試験については，2.6.6 項「毒性試験の概要文」に記載した。要約すると，これらの試験では，LD/CD 経口製剤及び LCIG 製剤において今までに報告されていない新たな全身毒性は認められなかった。局所刺激性の評価は，利用可能な動物モデルの技術的な問題である長期間のカテーテル留置による病理変化により，局所刺激性の軽微な変化については評価が困難であった可能性はあるものの，原薬に起因した明らかな局所刺激性は認められなかった。これらの試験結果は，臨床使用される 240/12 mg/mL ホスレボドパ / ホスカルビドパ製剤の持続皮下投与の安全性を支持するものであった。

2.4.5.2.2 原薬及び製剤の不純物の非臨床安全性評価

2.4.5.2.2.1 一般不純物

原薬及び製剤中の不純物の非臨床安全性評価は，薬理学的に感受性の高い動物種であるイヌを用いて実施し，該当不純物を添加又は添加せずにホスレボドパ / ホスカルビドパを 13 週間投与して評価した。本試験では，不純物はヒト等価用量に基づき，ヒトでの最大投与量と同等又はそれを超える用量となるように添加した。製剤としては，臨床製剤（ホスレボドパ / ホスカルビドパ，240/12 mg/mL）を用い，臨床投与経路である持続皮下投与により投与した。LD を除くすべての不純物の測定濃度が規格値を満たす，又は超えていることを確認した。2.4.4.4 項に示す根拠に基づき，LD についても適格性が確認されている。

2.4.5.2.2.2 遺伝毒性発がん物質（ヒドラジン）

CD がヒドラジンに分解される条件は十分に検討されており，またホスレボドパ / ホスカルビドパ製剤中のヒドラジン濃度を最小にするための CMC 管理戦略が導入されている（3.2.P.3.4 項及び 3.2.P.5.1 項）。その結果，ヒドラジン濃度は LCIG 製剤と比較して [redacted] した。[redacted]，有効期間終了時の規格は，ICH M7（R1）ガイドライン [8] の許容摂取量（Acceptable Intake，AI）である 39 µg/日を[redacted]。この用量は，変異原性メカニズムによりげっ歯類において発がん性を示すと推定されるヒドラジンに基づいている。

追加の病態及び臨床上の有用性については，毒性試験の概要文（2.6.6.9.4.1 項）に記載した。ヒドラジンのリスク・ベネフィット評価に重要な非臨床項目について以下に要約した。

1. ホスレボドパ / ホスカルビドパ製剤の製造時のヒドラジン生成を抑制するためのヒドラジン管理戦略の開発及び 1 日曝露量の推定。
2. ホスレボドパ / ホスカルビドパ製剤のヒドラジンの規格値（[redacted] µg/日）は，LCIG と比較してヒドラジンの 1 日最大曝露量が[redacted]設定されている。

3. ヒドラジンのリスク評価には，ICH M7（R1）ガイドライン[8]に記載されている変異原性発がん物質であると仮定する方法と，アッヴィが実施した試験に基づき非変異原性発がん物質であると仮定する方法の 2 つの方法がある。

ヒドラジン管理戦略の開発とヒドラジン曝露量の推定

ホスカルビドパは，親化合物である CD と同様に酸化的分解を受けやすく，水溶液中でヒドラジンを生成する。[redacted]。

患者におけるヒドラジンの曝露量は，ホスレボドパ / ホスカルビドパ製剤中のヒドラジン濃度及び患者ごとに異なる漸増治療用量に依存する。ホスレボドパ / ホスカルビドパの臨床における 1 日最大用量の 6000/300 mg/日に基づき，全ての患者でヒドラジン曝露量が [redacted] µg/日未満（300 mg ホスカルビドパの [redacted]%）となるように管理基準を設定した（3.2.P.5.1 項及び 3.2.P.5.6 項）。[redacted]安定性試験から推定される（3.2.P.8.1 項及び 3.2.P.5.6 項）典型的ケースのヒドラジン濃度（ホスカルビドパの [redacted]%）は，[redacted] µg/日（300 mg ホスカルビドパの [redacted]%）である。全ての患者はワーストケース（[redacted] µg/日）又は典型的ケース（[redacted] µg/日）のヒドラジン曝露を受けることになる。

ほとんどの患者は，ホスレボドパ / ホスカルビドパの 1 日最大用量である 6000/300 mg/日未満の投与を受けると予想される。長期安全性試験である M15-741 試験のデータカットオフ日である 2021 年 1 月 14 日時点で，201 例中 90 パーセンタイルにあたる 181 例目におけるホスレボドパの 1 日投与量は 3763.35 mg であった。したがって，被験者の 90%では，ホスレボドパ / ホスカルビドパの 1 日投与量が 3763.35/188.17 mg 未満になると予想される。その結果，被験者の 90%におけるヒドラジン曝露量は，ワーストケース（ホスカルビドパ 188.17 mg の [redacted]%）又は典型的ケース（ホスカルビドパ 188.17 mg の [redacted]%）で考えた場合，それぞれ，[redacted] 又は [redacted] µg/日以下となる。これらの推定曝露量は，以下の定量的リスク評価に用いた。

ホスレボドパ / ホスカルビドパ投与後のヒドラジンの曝露量をより明らかにするため，ホスレボドパ / ホスカルビドパを投与したパーキンソン病患者の第 I 相臨床試験（M15-738 試験）における後ろ向き研究として高感度分析法を用いて血漿中ヒドラジン濃度を測定した（定量下限［LLOQ］[redacted] ng/mL［[redacted] µg/mL］）。投与前，投与後 24 及び 72 時間の血漿中ヒドラジン濃度を測定した。ホスレボドパ / ホスカルビドパの用量範囲（24 時間あたりホスレボドパ / ホスカルビドパとして 960/48–4800/240 mg）において，被験者 15 例全例の血漿中にヒドラジンは検出されなかった。投与した薬剤中のヒドラジン量のデータがないことから，この結果の解釈には限界があるものの，臨床使用時における暴露量の評価の一例となった。

ホスレボドパ / ホスカルビドパ及び LCIG の規格の比較

ホスレボドパ / ホスカルビドパ製剤のヒドラジンの規格値は，LCIG と比較してヒドラジンの 1 日最大曝露量が[redacted]（表 2.4.5-1）。ホスレボドパ / ホスカルビドパ製剤におけるホスレボドパ / ホスカルビドパの比（20：1）は，LCIG の LD/CD の比（4：1）より低く，ホスレボドパ / ホスカルビドパ製剤投与時のヒドラジンの総曝露量は LCIG 投与時よりもさらに減少する。ホスカルビドパ中のヒドラジンの臨床使用時の規格値は，ホスカルビドパの最大投与量である 300 mg/日の [redacted]% （[redacted] µg/日のヒドラジン）である（3.2.P.5.1 項及び 3.2.P.5.6 項）。この規格値は，[redacted]，[redacted]ヒドラジンが生成されるワーストケースの曝露量を想定している。この曝露量を LCIG のヒドラジンの最大 1 日曝露量 [redacted] µg/日と比較した。

表 2.4.5-1. ホスレボドパ / ホスカルビドパ及び LCIG 投与により予想される最大 1 日ヒドラジン暴露量の比較

Drug Product	Concentration	Route and Duration of Administration	Maximum Daily Dose	Shelf Life Specification	Maximum Daily Hydrazine Dose
Duodopa	20.0 mg/mL LD/ 5.0 mg/mL CD	Enteral; 16 hours/day	4000 mg LD / 1000 mg CD	[redacted] µg/g gel	[redacted] µg/day[a]
Foslevodopa/foscarbidopa	240 mg/mL foslevodopa/ 12.0 mg/mL foscarbidopa	Subcutaneous; 24 hours/day	6000 mg foslevodopa/ 300 mg foscarbidopa	NMT [redacted]%	[redacted] µg/day[b]

NMT = not more than

[redacted]

(Section 3.2.P.5.1 and Section 3.2.P.5.6).

リスク評価アプローチ 1 及び 2 を裏付けるデータ：経口投与と皮下投与でバイオアベイラビリティが類似していることに基づく，げっ歯類にヒドラジンを経口投与したときの薬物動態データを皮下投与時の安全性評価として用いることの妥当性

ヒドラジンの経口投与毒性試験成績（例えば，げっ歯類における経口投与による 2 年間がん原性試験成績）を，皮下投与による 1 日摂取許容量の設定根拠として用いることは適切と考えられる。C57BL/6 マウスにヒドラジンを 10 mg/kg の用量で単回静脈内，皮下又は経口投与したときの薬物動態を比較した（R&D/19/0623）。C57BL/6 マウスにヒドラジンを 10 mg/kg の用量で静脈内投与したときのヒドラジンの薬物動態は，クリアランスが高く（CLp: 2.85 L/h/kg），分布容積が大きく（Vss: 6.1 L/kg），見かけの消失半減期は 3.2 時間であった。ヒドラジンは，10 mg/kg の用量で皮下投与及び経口投与したとき，速やかに吸収され T_{max} は 0.25 時間，最高濃度はそれぞれ 2920 及び 1786 ng/mL であった。バイオアベイラビリティの平均値は，皮下投与時で 97.0%であり，経口投与時で 72.2%であった。皮下投与後の AUC 値は経口投与後の 1.3 倍で

あった。したがって，ヒドラジンを皮下投与したときの全身曝露量は，経口投与したときと同程度であると考えられる。また，ヒドラジンをラットに皮下投与したとき，ヒドラジンは速やかに分布し，血漿中濃度及び組織中濃度は投与後 30 分以内に最高濃度に達した（R&D/19/0623）。

リスク評価アプローチ 1: ICH M7（R1）ガイドライン[8]におけるヒドラジン許容 1 日摂取量の算出

ICH M7（R1）ガイドライン[8]に，IARC 1999 の主要なデータが概説されており，ラットを用いた 2 年間がん原性試験の結果から低用量の直線外挿に基づき算出した AI は 39 µg/日であった。

さらに，ICH M7（R1）ガイドライン[8]では，投与期間が一生涯（70 歳未満，又は 25500 日未満）よりも短い場合，変異原性不純物に関する AI の修正が認められている。一生涯摂取量を曝露日数で割ることが認められている。ヒドラジンでは，10 年間使用した場合の 1 日当たりの AI は，70 年間使用した場合の 7 倍，すなわち 273 µg/日となる。同様に，投与期間がさらに短い場合，許容量が上方に修正される。

ICH M7（R1）ガイドライン[8]に基づくヒドラジンの生涯 AI（10 万分の 1 のリスク）が 39 µg/日であること，及び一生涯より短い投与期間であるため線形補正が可能であることを考慮して，典型的ケース及びワーストケースのシナリオにおける発がんリスクを算出し，2.6.6.9.4.1 項に要約した。この解析では，ヒドラジンの使用時安定性試験（3.2.P.8.1 項及び 3.2.P.5.6 項）に基づいて，典型的な曝露シナリオを計算する。ワーストケースのシナリオは，有効期間が終了した製剤を全使用期間にわたって毎日投与した場合であり，これは極めてまれなケースである。

市販薬に関する ICH M7（R1）ガイドライン[8]の 7.3.2 項では，「一部の患者集団では，市販製品の分類上の上限を超える治療期間となる場合がある（例えば，10 µg/day という許容摂取量に対し治療期間が 15 年など 10 年を超える場合）これは，10 年間治療される大部分の患者で算出した総リスクと比較して，無視できる程度の増加（先に挙げた例では，1.5/100000 への微増）と考えられる。」と記載されている。このロジックをヒドラジンに適用すると，典型的なケースでは被験者の 100%，最長 20 年間の使用，ワーストケースの最長 10 年間のシナリオでは 90%以上の患者が，1/100000 を下回る，同程度，もしくは無視できる程度に上回るリスクに曝されることになる（2.6.6.9.4.1 項）。その他のすべてのシナリオ / 投与期間（全ての被験者が 10 年及び 20 年投与した場合）では，リスクはわずかに上昇し，有効期間終了時の治験薬を用いて，10–20 年間にわたって毎日最大用量のホスレボドパ / ホスカルビドパを投与した場合に算出されたリスクが最も高くなる（60 kg の被験者で [redacted]）。特に進行期パーキンソン病の特徴及び重症度を考慮すると，これらのシナリオにおけるリスクは許容可能と考えられる。

リスク評価アプローチ 2: ヒドラジンがほ乳類細胞において，変異原性を示さないことに基づく，ICH Q3C [9] に定義される許容 1 日曝露量の算出の妥当性

ヒドラジンは，細菌を用いた復帰突然変異試験において突然変異を誘発することが確認されている（R&D/19/0390）。しかしながら，マウスリンフォーマ試験において，現行のガイドラインの基準を用いてヒドラジンの評価を行ったところ，代謝活性化系のみでコロニーの増加が認められた（R&D/18/0227）。さらに，誘発されたコロニーは主に染色体異常を伴う小さなコロニーであり，大きなコロニーを形成する遺伝子突然変異ではなかった [10]。Muta™マウス肺由来の代謝能のある細胞株（すなわち，FE1 細胞）を用いた in vitro のトランス遺伝子突然変異試験では，1000 µg/mL の濃度までヒドラジンは遺伝子突然変異を誘発しなかった（R&D/18/0858）。ヒドラジンがヌクレオチド除去修復及び非相同末端結合を欠損した細胞の感受性を増加させ，これらの DNA 修復経路がヒドラジンに関連した DNA 損傷の認識及び修復に重要であることが明らかとなった（R&D/19/1160）。まとめると，これらの結果は細菌と哺乳類の突然変異試験の違いを示す結果であり，機能的 DNA 修復の存在がヒドラジン曝露後の生物学的結果を決定する重要な経路であることを示唆している。40.6 系統トランスジェニックマウス（Muta™マウス）に毒性用量（400 mg/kg）まで単回経口投与した。いずれの用量でも肺，肝臓，骨髄に lacZ 変異を誘発しなかった。使用した最高用量は，過去の試験で腫瘍を誘発した累積用量よりも高用量であった [11]。これらの試験結果に基づき，ヒドラジンの変異原性を評価するため，マウスを用いた 28 日間投与 in vivo 試験を実施した（R&D/18/1285）。本試験は，雌の Big Blue ®トランスジェニック C57BL/6 マウスの肝臓及び肺の cII 遺伝子座における突然変異体頻度に対するヒドラジンの影響を評価した。Big Blue Assay は，OECD ガイドライン [12] に記載されているトランスジェニックげっ歯類（TGR）を用いた突然変異試験であり，雌マウスにヒドラジンを含む飲料水を 1.0, 7.5 又は 10.9 mg/kg/日の用量で 28 日間連日，あるいは 5 mg/kg/日の用量で 28 日間連日強制経口投与した。最高用量は雌マウスの曝露量（11.45 mg/kg/日）にほぼ等しく，肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加を伴う雌雄ラットの曝露量（2.50 - 5.35 mg/kg/日）を上回った [13]。陽性対照の雄を 1, 2 及び 3 日目に 40 mg/kg 用量のエチルニトロソウレア（ENU）に強制経口投与した。少なくとも 5 匹/群の肝臓と肺組織を，DNA 分離と cII 変異体の分析のため処理したが，これは，これらの臓器がマウスの発癌の標的組織として同定されているためである（R&D/18/1285）[11]。本試験の結果から，10.9 mg/kg/日までの用量のヒドラジンは，Big Blue マウスの肝臓及び肺において cII 変異体を誘導しないことが示された。予想さおり，陽性対照（ENU）では，検討したいずれの組織においても変異頻度が統計学的に有意に増加した。In vitro 及び in vivo の両方で遺伝子突然変異が認められなかったことから，ヒドラジンは哺乳類細胞に対して変異原性を示さないと結論された。In vitro 及び in vivo のいずれにおいてもヒドラジンは哺乳類細胞に対して変異原性を示さないという解釈と，この結果を裏付けるデータが最近公表されている [14]。

ヒドラジンは，十分な DNA 修復能を持たない細菌に対して一貫して変異原性を示すが，腫瘍を誘発することが知られている用量を超える用量で，マウスの標的臓器である肝臓及び肺に変異を誘発しないこと，さらに，in vitro 試験でヒドラジンは L5178Y 細胞及び Muta™マウス肺細

胞に変異を誘発しないことが示された。ヒドラジンは哺乳類細胞に対して変異原性を示さないことから，ICH Q3C（R8）ガイドライン[9]及び ICH M7（R1）ガイドライン[8]を用いて PDE 値を算出することは妥当と考えられる。最も感度の高い経口投与によるがん原性試験[13]で得られたがん原性の無影響量 1.28 mg/kg/日を用いると，ヒドラジンの PDE 値は 128 µg/日である（2.6.6.9.4.1 項）。

さらに，ICH M7（R1）ガイドライン[8]では，変異原性不純物と同様に，生涯曝露量未満の場合，化合物特異的な PDE 値の変更が認められている。進行期パーキンソン病におけるホスレボドパ / ホスカルビドパの予測使用期間に関連する 10 年間の PDE 値は，生涯で算出される値（70 年間）よりも約 7 倍高いと考えられる。したがって，10 年間のヒドラジン曝露の PDE 値は 128 µg×7 又は 896 µg となり，[redacted] µg/日の規格が裏付けられた。同様に，投与期間が短いほど PDE 値は高値に修正される。

ヒドラジンのリスク評価の結論

ヒドラジンのリスク評価は，ICH M7（R1）ガイドライン[8]に記載されている変異原性発がん物質であるとの仮定に基づく方法，並びにヒドラジンが非変異原性発がん物質であることを示したアッヴィの最新データに基づき，ICH M7（R1）ガイドライン[8]及び ICH Q3C（R7）ガイドライン[9]で提案された方法に基づく方法の 2 つの方法を用いて行った。いずれの場合も，ヒドラジンの規格値（[redacted] µg/日）は，それぞれ [redacted] 及び [redacted] µg/日として設定されているヒドラジンの生涯曝露量の限度値を[redacted]。[redacted]，いずれの場合も，使用期間に基づき PDE 値を調整すると，結果として生じるリスクは，ICH M7（R1）ガイドライン[8]の目標である 10 万分の 1 リスクと実質的に変わらない。これらの解析から，特に進行期パーキンソン病患者集団，病態の特徴（遅発型，慢性）及びこれらの患者に対する治療選択肢が限られていることを考慮すると，使用期間を問わず [redacted] µg/日の規格値が裏付けられる。

2.4.5.3 総括

数十年の臨床使用に基づき，PD 患者における LD/CD 含有製品の安全性は十分に把握されている。ホスレボドパ / ホスカルビドパ製剤は，プロドラッグ化により 24 時間の継続的皮下投与を可能とした。この投与レジメンにより，活性体である LD の血中曝露量を高濃度に維持することができ，有効性及び副作用プロファイルの改善が期待される。一連の非臨床安全性試験から，プロドラッグであるホスレボドパ / ホスカルビドパの全身毒性プロファイルは親化合物である LD 及び CD と同程度であることが示されており，ホスレボドパ / ホスカルビドパ皮下投与部位特異的な病理学的変化は認められなかった。類縁物質の不純物については，規格値の安全性を確認した。げっ歯類において遺伝毒性発がん物質であると確認されているヒドラジンについて，2 つの異なる手法で評価し，定量されたリスクはこの患者集団で許容できると考えられた。

2.4.6 参考文献一覧

1. デュオドーパ配合経腸用液申請資料概要：2.6.6 毒性試験の概要文 (R&D/15/0752)
2. Nutt JG. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levodopa. Mov Disord. 2008;23 Suppl 3:S580-4.
3. Amjad F, Bhatti D, Davis TL, et al. Current Practices for Outpatient Initiation of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel for Management of Advanced Parkinson's Disease in the United States. Adv Ther. 2019;36(9):2233-46.
4. Stavitsky K, Cronin-Golomb A. Sleep quality in Parkinson disease: an examination of clinical variables. Cogn Behav Neurol. 2011;24(2):43-9.
5. Zibetti M, Rizzone M, Merola A, et al. Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease. Acta Neurol Scand. 2013;127(5):e28-32.
6. ICH Q3A(R2) 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン
7. ICH Q3B (R2) 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン
8. ICH M7 (R1) 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて
9. ICH Q3C (R8) 医薬品の残留溶媒ガイドライン
10. Moore MM, Clive D, Hozier JC, et al. Analysis of Trifluorothymidine-Resistant (TFTr) Mutants of L5178Y/TK+/- Mouse Lymphoma Cells. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1985;151(1):161-74.
11. Douglas GR, Gingerich JD, Soper LM. Evidence for In Vivo Non-Mutagenicity of the Carcinogen Hydrazine Sulfate in Target Tissues of lacZ Transgenic Mice. Carcinogenesis. 1995;16(4):801-4.
12. OECD. OECD 488: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. 2013.
13. Matsumoto M, Kano H, Suzuki M, et al. Carcinogenicity and Chronic Toxicity of Hydrazine Monohydrate in Rats and Mice by Two-Year Drinking Water Treatment. Regul Toxicol Pharmacol. 2016;76:63-73.
14. Nicolette J, Murray J, Sonders P, et al. In Vitro and In Vivo Mammalian Mutation Assays Support a Nonmutagenic Mechanism of Carcinogenicity for Hydrazine. Environ Mol Mutagen. 2021;62(1):4-17.