2.6.1 緒言

2.6.1.1 薬理学的特性及び化学構造

レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液は，レボドパ及びカルビドパ一水和物をそれぞれ，4:1 の割合で炭酸カルボキシメチルセルロースに懸濁した水溶性ゲルである。「通常の経口薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症を有する進行期 PD 患者」を対象に，2004 年にスウェーデンで初めて承認され，2015 年 6 月現在，46 ヵ国で承認され，Duodopa®の販売名で市販されている。

レボドパの抗パーキンソン作用を仲介する主要なドパミン受容体は，ドパミン D1 受容体及びドパミン D2 受容体で，どちらも解剖学的及び機能的にも明らかとなっている。パーキンソン病に対して投与される治療薬の主流であるドパミンの前駆物質であるレボドパは，脳内に移行する前に生体内で速やかに脱炭酸化されるため，レボドパ単独では十分な作用が得られにくいが，中枢移行性がほとんどない末梢における脱炭酸酵素阻害作用を示すカルビドパを併用することにより，末梢におけるレボドパの脱炭酸化を軽減し，レボドパの脳移行性を高め，さらに末梢のレボドパ脱炭酸化により生じる悪心・嘔吐を軽減することが明らかとなっている。

レボドパ及びカルビドパの構造式を図 2.6.1-1 及び図 2.6.1-2 に示す。

図 2.6.1-1. レボドパの構造式

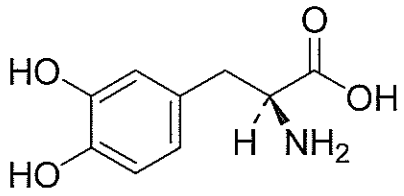
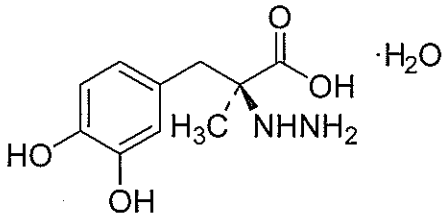


図 2.6.1-2. カルビドパの構造式



2.6.1.2 効能・効果及び用法・用量

【効能又は効果】

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善

【用法及び用量】

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて初回投与量を決定し，朝の投与及び持続投与に分けて胃瘻を通じて空腸に直接投与する。その後は患者の症状により，以下の用量範囲で投与量を調整する。なお，必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常，成人には，朝の投与として 5~10mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 100/25~200/50 mg）を 10~30 分かけて投与した後，2~6 mL/時間（レボドパ/カルビドパ水和物として 40/10~120/30 mg/時間）で持続投与する。なお，1 日の最大投与時間は 16 時間とする。1 回あたりの追加投与は 0.5~2.0 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 10/2.5~40/10 mg）とする。

本剤の投与量は症状により適宜増減するが，朝の投与は 15 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 300/75 mg），持続投与は 10 mL/時間（レボドパ/カルビドパ水和物として 200/50 mg/時間）を超えないこととする。また，1 日総投与量は 100 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 2000/500 mg）を超えないこととする。

2.6.2 薬理試験の概要文

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 1
2.6.2.1 まとめ 2
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 2
2.6.2.3 副次的薬理試験 3
2.6.2.4 安全性薬理試験 3
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 4
2.6.2.6 考察及び結論 4
2.6.2.7 図表 5
2.6.2.8 参考文献 5

2.6.2.1 まとめ

レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液は，レボドパ及びカルビドパ一水和物をそれぞれ，4:1 の割合で炭酸カルボキシメチルセルロースに懸濁した水溶性ゲルである。「通常の経口薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症を有する進行期 PD 患者」を対象に，2004 年にスウェーデンで初めて承認され，2015 年 6 月現在，46 ヵ国で承認され，Duodopa®の販売名で市販されている [1]。一方，本邦では，レボドパ / カルビドパ配合剤として，レボドパ及びカルビドパ水和物を 10:1 の割合で含有するレボドパ / カルビドパ配合錠が 1980 年よりメネシット配合錠®の販売名で市販されている [2]。

レボドパ

ドパミンの前駆体であるレボドパは，血液脳関門を通過し，脳内でドパミンに変換され，レボドパがパーキンソン病の症状を軽減すると考えられる。レボドパを経口投与した場合，脳外組織において急速にドパミンに脱炭酸されるため，中枢へ移行するレボドパはごくわずかである。

カルビドパ

カルビドパは末梢性ドパ脱炭酸阻害薬である。カルビドパの脱炭酸酵素阻害活性は脳外組織に限定されるため，カルビドパとレボドパとの併用投与によって，カルビドパは末梢におけるレボドパの脱炭酸化を阻害し，脳内に移行するレボドパ量を増加させ，また，レボドパの脱炭酸反応に起因する末梢作用（悪心，嘔吐など）を軽減する。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

レボドパ及びカルビドパの薬効薬理学的特性は確立されており，レボドパの抗パーキンソン作用を仲介する主要なドパミン受容体は，ドパミン D1 受容体及びドパミン D2 受容体で，どちらも解剖学的及び機能的にも明らかとなっている。レボドパ及びカルビドパ等の L-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素阻害剤との併用は，パーキンソン病に対する治療の主流となっている。ドパミンの前駆物質であるレボドパは，脳内に移行する前に生体内で速やかに脱炭酸化されるため，レボドパ単独ではほとんど作用を示さない。中枢移行性がほとんどなく，末梢における脱炭酸酵素阻害作用を示すカルビドパを併用することにより，末梢におけるレボドパの脱炭酸化を軽減し，レボドパの脳移行性が高められている。さらに，カルビドパは，末梢のレボドパ脱炭酸化により生じる悪心・嘔吐を軽減することが明らかとなっている [3,4]。

カルビドパは，ラット及びイヌの骨格筋細胞外液でみられたのと同じく，レボドパ使用量を軽減させ，血漿中アミノ酸量を維持する重要な役割を担っていることが明らかとなっている。レボドパとカルビドパの併用により，線条体におけるレボドパ量を 8 倍に上昇させることが明らかとなっている [5,6]。また，カルビドパは，線条体におけるレボドパの代謝物である，3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸量及びホモバニリン酸量を上昇させる [7]。これらの結果から，カルビドパとの併用により血液脳関門におけるレボドパの移行量が増加すると考えられる。

レボドパ・カルビドパ水和物経口製剤の長期使用にともなって，脳内及び血漿中レボドパ濃度への順化及び下流の伝達系の変化により生じ，パーキンソン病患者における運動機能に対する有効性の低下がみられる。投与量及び投与頻度を上げることで固縮及び無動の改善がみられるものの，血漿中レボドパがピーク濃度に達するときにみられるジスキネジアの発現により，投与量及び投与頻度を上げることには制限がある。On-off 時の運動合併症につながるこれらの事象は，レボドパ・カルビドパ水和物経口製剤を長期に投与されたパーキンソン病患者でしばしばみられるが，血漿中濃度を一定濃度に最適化することによりこれらの事象は軽減される[8]。

6-hydroxydopamine 投与により脳線条体を壊死させ運動合併症を誘発させたラット PD モデルにおいても同様な症状がみられる。これらの疾患モデルに対してレボドパを反復投与することで，レボドパの作用時間が減少しジスキネジアの発現がみられる[9,10]。本剤は，レボドパ・カルビドパ水和物を近位小腸に直接投与することから，これらの経口製剤と比較して，血漿中レボドパ濃度が変化しにくく，より持続的に脳内ドパミン受容体を刺激することが可能となる。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当する試験なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

本申請にあたり ICH ガイドライン（S7A 及び S7B）に準拠したレボドパ及びカルビドパの単独及び併用下の安全性薬理試験は実施していない。しかしながら，レボドパ及びカルビドパ配合剤は Sinemet®が米国で四半世紀前に米国で承認されて以来広く患者の治療に用いられている。Zwickey RE らによる，ラットおよびサルの反復投与毒性試験の結果の報告があり[11]，レボドパ / カルビドパを投与した中枢神経系の所見として，ラットの反復投与試験において，30mg/30mg/kg/日の用量で流涎（唾液分泌過多）が，250 mg/25 mg/kg/日の用量で活動量の増加及び排尿過多がみられた。サルにおいて，60 mg/30 mg/kg/日の用量で活動量の増加がみられた。また，レボドパ及びカルビドパ単独投与によるラット反復投与試験の結果から，これらの併用投与時にみられた中枢神経系の作用は，いずれもレボドパによるものと考えられた。レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液を持続経腸投与したミニブタの反復投与試験において，45 mg/11.25 mg/kg/日の用量で，驚愕/恐怖反応，攻撃行動，吠声反応及び反復興奮がみられた(4.2.3.6-6 項)。その他の安全性薬理エンドポイントの所見として，ラットにおいて 30 mg/30 mg/kg/日の用量で呼吸異常，500 mg/50 mg/kg/日の用量で心重量の増加がみられた[11]。臨床上意義のある安全性薬理試験エンドポイントに対するレボドパ及びカルビドパ配合剤の所見の多くは，臨床使用成績より得られている。上記の非臨床試験と同様に，臨床使用成績により共通してみられた主要な安全性薬理エンドポイントは，中枢神経系関連の所見であり，ジスキネジア/多動，不穏，不安，緊張及び幻覚であった[12]。 また，多くの臨床試験でレボドパに起因した血管降圧性の所見の報告がある[13]。

本剤は，レボドパ・カルビドパ水和物を近位小腸に直接投与することから，これらの経口製剤と比較して，血漿中レボドパ濃度が変化しにくく，より持続的に脳内ドパミン受容体を刺激することが可能となる。また，経口投与と経腸投与を比較したとき，期待される平均血漿中濃度はほぼ等しく，経腸投与時の C_{max} は経口投与と比較してより低く，また血漿中濃度は変化しにくい。したがって，高暴露時にみられるこれらの所見は，経腸投与による C_{max} の低下及び暴露量の変動の低下により軽減され，その結果，本剤の臨床試験における副作用が低減されたと考えられる（2.7.4 項）。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験なし。

2.6.2.6 考察及び結論

レボドパ及びカルビドパの薬効薬理学的特性は確立されており，レボドパの抗パーキンソン作用を仲介する主要なドパミン受容体は，ドパミン D1 受容体及びドパミン D2 受容体で，どちらも解剖学的及び機能的にも明らかとなっている。パーキンソン病に対する治療の主流であるドパミンの前駆物質であるレボドパは，脳内に移行する前に生体内で速やかに脱炭酸化されるため，レボドパ単独では十分な作用が得られにくい。しかし，中枢移行性がほとんどない末梢における脱炭酸酵素阻害作用を示すカルビドパを併用することにより，末梢におけるレボドパの脱炭酸化を軽減し，レボドパの脳移行性を高めることができ，さらに，カルビドパは，末梢のレボドパ脱炭酸化により生じる悪心・嘔吐を軽減することが明らかとなっている。

レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液は，レボドパ及びカルビドパ一水和物をそれぞれ，4:1 の割合で炭酸カルボキシメチルセルロースに懸濁した水溶性ゲルである。「通常の経口薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症を有する進行期 PD 患者」を対象に，2004 年にスウェーデンで初めて承認され，2015 年 6 月現在，46 ヵ国で承認され，Duodopa®の販売名で市販されている。

本申請にあたり ICH ガイドライン（S7A 及び S7B）に準拠したレボドパ及びカルビドパの単独及び併用下の安全性薬理試験は実施していない。しかし，Zwickey RE らの報告によると，ラット及びサルの反復投与毒性試験においてレボドパ及びカルビドパの併用により，主としてカルビドパとの併用によるレボドパの中枢神経系の作用の増強が認められた。また，レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液を持続経腸投与したミニブタの反復投与試験において，中枢神経系の所見が認められた。その他の安全性薬理エンドポイントの所見として，ラットにおいて 30 mg/30 mg/kg/日の用量で呼吸異常，500 mg/50 mg/kg/日の用量で心重量の増加がみられた。上記の非臨床試験と同様に，レボドパ及びカルビドパの併用投与した臨床使用成績により共通してみられた主要な安全性薬理エンドポイントは，中枢神経系関連の所見であり，ジスキネジア/多動，不穏，不安，緊張及び幻覚であった。本剤は，レボドパ・カルビドパ水和物を近位小腸に直接投与することから，これらの経口製剤と比較して，血漿中レボドパ濃度が変化しにくく，

より持続的に脳内ドパミン受容体を刺激することが可能となる。また，レボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液の安全性薬理エンドポイントに及ぼす影響を考察する上で医学的意義のあるデータは，今まで実施した臨床試験及び治療経験から得られており，これらの結果から，臨床的使用上特に懸念になる作用はないと考えられた。

2.6.2.7 図表

該当する資料なし。

2.6.2.8 参考文献

1. Duodopa 米国添付文書
2. メネシット配合錠 100，メネシット配合錠 250 添付文書 第 14 版（2013 年 8 月改訂版）
3. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Ninth Edition. 1996; pp.158, 506-507, 509-511.
4. Wooten GF. Anatomy and function of dopamine receptors. Parkinsonism Relat. Disord. 2001;8:79-83.
5. Deleu D, et al. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics and metabolism of intravenously administered levodopa in blood plasma and skeletal muscle. Archives Pharmacology. 1993;348:576-581.
6. Deleu D, et al. The effects of carbidopa and entacapone pre-treatment on L-dopa pharmacokinetics and metabolism in blood plasma and skeletal muscle in beagle dogs. JPET. 1995;273:1323-1331.
7. Nakashima M. et al. In vivo micro dialysis to determine the relative pharmacokinetics of drugs. Biol. Pharm. Bull. 1996;19:988-994.
8. Stern MB. Parkinson's Disease: early diagnosis and management. J Family Practice 1993;36:439-446.
9. Lee EA, Lee WY, Kim YS, Kang UJ. The effects of chronic L-DOPA therapy on pharmacodynamic parameters in a rat model of motor response fluctuations. Exp Neurol 2003;184:304-312.
10. Song L, Yang X, Wu N, Liu Z. The CBI cannabinoid receptor agonist reduces L-DOPA-induced motor fluctuations and ERK1/2 phosphorylation in 6-OHDA-lesioned rats. Drug Design, Devel Ther 2014;8:2173-2180.
11. Zwickey RE, Peck HM, Bagdon WJ, Bokelman DL, Brown WR, Hite M, et al. Preclinical toxicological studies of carbidopa and combinations of carbidopa and levodopa. Toxicol Appl Pharmacol 1974;29:181-95.

12. Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Masso JFM, et al. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: Final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. CNS Drugs 2004;18:733-46.

13. Noack, C, Schroeder, C, Heusser, K, and Lipp, A. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. Parkinonism Related Disorders 2014;20:815-8.

2.6.3 薬理試験概要表

目次

2.6.3 薬理試験概要表 1
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 1
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 1
2.6.3.3 副次的薬理試験 1
2.6.3.4 安全性薬理試験 1
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 1

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

該当する資料なし。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

該当する資料なし。

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当する資料なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当する資料なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する資料なし。