2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析方法 6
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.4 分布 18
2.6.4.5 代謝 19
2.6.4.6 排泄 22
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 23
2.6.4.8 他の薬物動態試験-ヒドラジン 24
2.6.4.9 考察及び結論 27
2.6.4.10 図表 28
2.6.4.11 参考文献 29

表一覧

表 2.6.4-1. 雌性 Gottingen ミニブタに連続十二指腸内注入した後のレボドパ，カルビドパ及び 3-O-メチルドパの薬物動態 14
表 2.6.4-2. 雌性 Gottingen ミニブタにカルビドパ / レボドパを毎日十二指腸内注入したときのカルビドパ，レボドパ，3-OMD 及び DHPPA の薬物動態 17

図一覧

図 2.6.4-1. ラットにカルビドパを 100 mg/kg 経口投与した後の血漿中カルビドパ，DHPA 及び DHPPA 濃度 13
図 2.6.4-2. 雌性 Gottingen ミニブタにカルビドパ / レボドパを 24 時間注入したときのカルビドパ，レボドパ及び 3-OMD の最高血漿中濃度（左）並びに曲線下面積（右）（投与 2 日目の値） 15
図 2.6.4-3. 雌性 Gottingen ミニブタに 24 時間注入したときのカルビドパ及びレボドパの投与量で規格化した最高血漿中濃度（左）並びに投与量で規格化した曲線下面積（右）（投与 2 日目の値） 15
図 2.6.4-4. 雌性 Gottingen ミニブタにカルビドパ / レボドパを毎日十二指腸内注入したときのカルビドパ，レボドパ，3-OMD，DHPPA 及びヒドラジンの AUC（投与 2 日目対投与 28 日目） 18
図 2.6.4-5. レボドパの代謝経路[46] 21

図 2.6.4-6. ラット，サル，イヌ及びヒトに単回経口投与した後のカルビドパの代謝物尿中回収率 22
図 2.6.4-7. Swiss Webster マウス（左）又は Wistar ラット（右）における経口投与後のヒドラジンの最高血漿中濃度（C_{max}）及び曲線下面積（AUC）（強制経口投与対飲料水中投与） 25
図 2.6.4-8. ヒドラジンの代謝経路 [88] 27

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
AAAD	Aromatic amino acid decarboxylase	芳香族アミノ酸脱炭酸酵素
ABCB1	ATP-binding Cassette Sub-family B Member 1	P 糖たん白質の別称
AUC	Area under the plasma concentration-time	血漿中濃度-時間曲線下面積
BBB	Blood-brain barrier	血液脳関門
BCH	2-Aminobicyclo-(2,2,1)-heptane- carboxylic acid	2-アミノビシクロ-(2,2,1)-ヘプタンカルボン酸
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CL_p	Plasma clearance	血漿クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
COMT	Catechol-*O*-methyl-transferase	カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ
DA	Dopamine	ドパミン
DHPA	3,4-Dihydroxyphenylacetone	3,4-ジヒドロキシフェニル アセトン
DHPPA	2-Methyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl) propionic acid	2 メチル-3-（3,4-ジヒドロキシフェニル）プロピオン酸
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylacetic acid	3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸
ECF	Extracellular fluid	細胞外液
EDTA	Ehylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
MS/MS	Tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
3MT	3-Methyoxytyramine	3-メトキシチラミン
HVA	Homovanillic acid	ホモバニリン酸
ISR	Incurred sample reproducibility	-
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
LAT1	L-amino acid transporter type 1	L-アミノ酸トランスポーター1 型
LAT2	L-amino acid transporter type 2	L-アミノ酸トランスポーター2 型
LCIG	Levodopa-carbidopa intestinal gel	レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
LNAA	Large neutral amino acids	高分子量の中性アミノ酸
3-OMD	3-*O*-Methyldopa	3-*O*-メチルドパ
P-gp	P-Glycoprotein	P 糖たん白質
PK	Pharmacokinetic	薬物動態の
PSA	Polar Surface Area	極性表面積
QC	Quality Control	品質管理

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
rBAT	Related to $b^{0,+}$ amino acid transporter	輸送系 $b^{0,+}$関連因子
SALLE	Salt-assisted liquid-liquid chromatography extraction	塩析効果を利用した液液抽出
SEM	Standard Error of the Mean	平均値の標準誤差
SD	Standard deviation	標準偏差
SLC22A1	Solute carrier family 22 (organic cation transporter) member 1	-
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
THOC	1,4,5,6-Tetrahydro-6-oxo-3-pyridazine carboxylic acid	1,4,5,6-テトラヒドロ-6-オキソ-3-ピリダジンカルボン酸
T_{max}	Time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
T/P	Tissue/Plasma Ratio	組織 / 血漿比
V_β	Volume of distribution for β phase	β相分布容積
V_c	Volume of distribution in central compartment	中央コンパートメント分布容積
V_{max}	Maximum velocity	最大反応速度
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態分布容積

2.6.4.1 まとめ

レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（Duodopa®，LCIG）は，レボドパ反応性の進行性パーキンソン病に用いるためのレボドパ 20 mg/mL 及びカルビドパ 5 mg/mL を含有するゲル懸濁液である。LCIG 中のレボドパとカルビドパの配合比は 4：1 で，欧米諸国で 40 年以上にわたりパーキンソン病治療に用いられている Sinemet（経口剤）と同じである。一方，国内では配合比 10：1 のメネシット配合錠（経口剤）が用いられている。以下の要約において，レボドパは L-ドーパ，レボドパ又は L-α-アミノ-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニンと呼び，その代謝物である 3-*O*-メチルドパは 3-OMD と呼ぶ。カルビドパ（（3-（3,4-ジヒドロキシフェニル）-2-ヒドラジニル-2-メチルプロピオン酸）；A-39432）及びその加水分解物 / 代謝物である DHPA（3,4-ジヒドロキシ-フェニルアセトン；A-1331604），DHPPA（2-メチル-3-（3,4-ジヒドロキシフェニル）-プロピオン酸；A-1331607）及びヒドラジンも本文書に含まれる。

単独投与及び併用時のレボドパ及びカルビドパの非臨床薬物動態プロファイルを 20[redacted] 年 [redacted] 月までの公表文献に基づき評価した。本概要に記載した新たな情報には，高速液体クロマトグラフタンデム質量分析（以下「HPLC-MS/MS」）による血漿中レボドパ，3-OMD，カルビドパ，DHPA 及び DHPPA の最新の定量法が含まれる。HPLC-MS/MS を用いた血漿中ヒドラジンの定量法も開発し，定量下限（以下「LLOQ」）が約 10 倍改善された。ラットにおける一連の試験により，カルビドパ，DHPA 及び DHPPA の薬物動態を検討した。Swiss Webster マウス及び Wistar ラットによる最新の一群の試験で，ゾンデ又は飲料水を用いて経口投与した後のヒドラジンの薬物動態の特徴を明らかにした。

非臨床動物種及び臨床におけるレボドパの薬物動態は，高い血漿クリアランス，短い半減期（1 時間未満）及び低い経口バイオアベイラビリティ（約 20%）を示し，これらは芳香族アミノ酸脱炭酸酵素による高度の初回通過代謝に起因する。レボドパの高い小腸透過性は，ヒトを含むいくつかの動物種の小腸に存在する高分子量の中性アミノ酸（以下「LNAA」）に対するアミノ酸担体の効率的な経上皮輸送によってもたらされる。ラット及びヒトにおける尿中排泄は速やかで，投与したレボドパの大部分が 8 時間未満にドパミン又はドパミンの代謝物として回収された。非臨床動物種及びヒトにおいてレボドパのバイオアベイラビリティは，カルビドパ（末梢における芳香族アミノ酸脱炭酸酵素競合阻害剤）との併用投与により約 3–4 倍増加し，半減期は約 2 倍延長した。ラット又はヒトにレボドパ及びカルビドパを長期投与しても，薬物動態プロファイルは変化しなかった。

レボドパは脱炭酸，*O*-メチル化，アミノ基転移及び酸化を介して代謝され，その中で芳香族アミノ酸脱炭酸酵素を介する脱炭酸によるドパミンの産生が主代謝経路である。ヒトでは投与した放射能の 69%がドパミン及びドパミンの代謝物として回収された。レボドパをカルビドパと併用投与したとき，親薬物及び 3-OMD の血漿中濃度は増加し，フェノールカルボン酸（主としてホモバニリン酸（以下「HVA」）及び 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸）の血漿中濃度は連動して減少した。

カルビドパの薬物動態は種差が認められ，クリアランスの値（以下「CL_p」）はイヌの 0.66 L/h/kg 及びサルの 0.48 L/h/kg に比べてラットでは 2.94 L/h/kg とより高かった。カルビドパ

はラット（バイオアベイラビリティ［以下「F」］ 20%）及びサル（F 8%）に比べるとイヌで良好な吸収を示した（F > 80%）。イヌにおいてカルビドパの未変化体は尿中放射能の 65%を占めたが，サルでは 20%に過ぎなかった。ラット及びヒトにおいてカルビドパの未変化体は尿中放射能の 38%及び 30%を占めた。非臨床試験動物種及びヒトにおけるカルビドパの分解物 / 代謝物として DHPA，DHPPA 及びヒドラジンが含まれる。ヒドラジン官能基の喪失はカルビドパの主代謝経路であるが，いずれの試験動物種においてもヒドラジンは検出されなかった。このことは，ヒドラジンの標識体を用いた別の代謝試験において示されたように一部は速やかな尿中排泄及び窒素としての呼気中排泄による可能性がある。

ラットにカルビドパを経口投与後，代謝物として血漿中 DHPPA 濃度は親化合物の約 1/10 であり，血漿中 DHPA 濃度は痕跡量のみ認められた。ミニブタにカルビドパ / レボドパ（1 : 4）を連続十二指腸内注入したところ，最高血漿中 DHPPA 濃度も血漿中カルビドパ濃度の約 1/10 であり，DHPA 濃度は定量限界未満であった。ヒドラジンの最高濃度は LLOQ（約 5 ng/mL）の約 2–3 倍であり，血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」）の値は DHPPA と同程度であった。同じミニブタで 3-OMD の濃度はレボドパ濃度に比べて約 2–3 倍高い値であり，レボドパ濃度はカルビドパの曝露量に比べて 100 倍を超えて高かった。

レボドパのヒト血漿たん白との結合率は非常に低く（< 6%），カルビドパのヒト血漿たん白との結合率も低かった（36%）。カルビドパの前処置により，ラットにおける脳内レボドパ濃度は 20 倍を超えて増加し，イヌにおける骨格筋濃度は 3 倍を超えて増加した。カルビドパはラット脳内に検出されなかったが，腎臓 > 肺 > 小腸，肝臓及び血漿の順に最高組織内濃度が認められた。ヒトにおいてレボドパ及びカルビドパの両方とも胎盤関門を通過し，胎児組織及び母乳中に認められる。

レボドパは LNAA 輸送系の基質であり，LNAA 輸送系は腸管吸収及び脳内への輸送の両方を促進する。*in vitro* ラット脳内皮細胞モデルにおいてレボドパは排出トランスポーターである ABCB1/P 糖たん白質（以下「P-gp」）の基質であったが，阻害剤ではなかった。

2.6.4.2 分析方法

カルビドパ，レボドパ，3-*O*-メチルドパ：血漿中 HPLC-MS/MS 分析

（[redacted] P1074［4.2.2.1-1 項］，[redacted] P1104［5.3.1.4-1 項］，[redacted]. Analytical Report Project AEVD2［5.3.1.4-10 項］）

EDTA 二カリウム（以下「K_2EDTA」）及びピロ亜硫酸ナトリウム 0.5%含有ミニブタ血漿中カルビドパ，レボドパ及び 3-*O*-メチルドパ（レボドパ主代謝物）の同時定量法バリデーションを行った（表 2.6.5.2；[redacted] P1074）。3-*O*-メチルドパは内因性物質のため，一部のバリデーション試験では木炭で処理した血漿を代替マトリックスとして用いた。一定量（100 µL）の血漿にカルビドパ-d_3，レボドパ-d_3 及び 3-*O*-メチルドパ-d_4 を含む内標準物質溶液 20 µL を添加する。分析対象物質を 10%過塩素酸水溶液 100 µL によるたん白変性を用いて分離する。遠心分離後，上清 100 µL を 96 ウェルプレートに移し替え，水 200 µL で希釈する。最終的な抽出物をカラムスイ

ッチング HPLC 及び正イオンエレクトロスプレーを用いる MS/MS 検出で分析した。バリデーションを実施した方法は，K_2EDTA を含む一定量（100 µL）の血漿中のカルビドパ及びレボドパ（添加濃度範囲 10–5000 ng/mL）並びに 3-*O*-メチルドパ（添加濃度範囲 50–10000 ng/mL）の定量に用いることができる。試料は分析を行うまでポリプロピレンチューブ内に約–70°C で凍結保存する。最大 5 回までの凍結融解（–70°C から 2–8°C）を繰り返しても測定値に異常は認められなかった。分析対象物質を添加した品質管理（以下「QC」）試料は抽出処理前 2–8°C で 22.5 時間安定であった。試料の抽出物を再注入したときカルビドパ及びレボドパでは測定値に異常は認められなかったが，3-*O*-メチルドパに関しては確認されていない。レボドパ及び 3-*O*-メチルドパに関する前処理後抽出物中安定性は約 4°C で 130 時間まで保証されているが，カルビドパに関する前処理後抽出物中安定性は約 4°C で約 74 時間まで許容できるが，130 時間では許容できなかった。

前記と同様のカルビドパ，レボドパ及びレボドパの主代謝物である 3-*O*-メチルドパの同時定量法のバリデーションが，EDTA 三カリウム（以下「K_3EDTA」）及び防腐剤としてピロ亜硫酸ナトリウムを含有するヒト血漿を用いて行われた（表 2.6.5.2；[redacted] P1104）。一定量（50 µL）の血漿にカルビドパ-d_3，レボドパ-d_3 及び 3-*O*-メチルドパ-d_4 を含む内標準物質溶液 20 µL を添加する。分析対象物質を 10%過塩素酸水溶液 50 µL によるたん白変性を用いて分離する。遠心分離後，上清 30 µL を 96 ウェルプレートに移し替え，水 250 µL で希釈する。最終的な抽出物をカラムスイッチング HPLC 及び正イオンエレクトロスプレーを用いる MS/MS 検出で分析した。バリデーションを実施した方法は，K_3EDTA 及びピロ亜硫酸ナトリウムを含む一定量（50 µL）の血漿中のカルビドパ及びレボドパ（添加濃度範囲 10–5000 ng/mL）並びに 3-*O*-メチルドパ（添加濃度範囲 400–25000 ng/mL）の定量に用いることができる。試料は分析を行うまでポリプロピレンチューブ内に約–70°C で凍結保存する。最大 7 回までの凍結融解（–70°C から 2–8°C）を繰り返しても測定値に異常は認められなかった。分析対象物質を添加した QC 試料は抽出処理前 2–8°C で 27.75 時間安定であった。試料の抽出物を再注入したとき測定値に異常は認められなかった。前処理後抽出物中安定性は約 4°C で 155 時間まで保証されている。試料を–70°C で 234 日間保存したとき測定値に異常は認められなかった。カルビドパの血漿中安定性は–20°C で 8 日間保証できた。カルビドパの安定性を延長させることはできなかった。

S1873001 試験及び S1873004 試験の両方で，カルビドパに関する incurred sample reproducibility（以下「ISR」）の評価は分析の許容基準を満たさなかった。再測定の結果が常に最初に測定した結果よりも低いことを除き，特定の傾向は認められなかった。この現象の根本的な原因を調べた。系統的な精査により分析的な原因は除外された。プールした incurred sample は凍結融解サイクルを模したときのカルビドパの安定性を調べるために用いられた。プールした試料を氷水浴（実際の試料処理手順）の代わりに氷の上で融解したとき，カルビドパの損失は 1 回から 6 回の凍結融解サイクルに対して各々19.6%，16.9%，26.4%，30.8%，33.7%及び 31.2%であった。したがって，ISR の結果が低い値に偏るのは血漿中でカルビドパが不安定なためであった。カルビドパが不安定であったことの影響は S1873004 試験とともに分析報告書で評価されている（[redacted] Analytical Report Project AEVD2）。

DHPA，DHPPA：血漿中 HPLC-MS/MS 分析

（R&D/11/1259［4.2.2.1-2 項］，R&D/11/1260［5.3.1.4-2 項］）

K_2EDTA 及びピロ亜硫酸ナトリウム 0.5%を含むミニブタ血漿中のカルビドパの 2 種類の分解物である DHPA 及び DHPPA の同時定量法のバリデーションが行われた（表 2.6.5.2；R&D/11/1259）。一定量（100 µL）の血漿に内標準物質溶液（ピロ亜硫酸ナトリウムを 0.5%含有するアセトニトリル：水：ギ酸［5:95:0.1，容積比］）20 µL を添加する。分析対象物質をピロ亜硫酸ナトリウム 0.5%含有 10%過塩素酸水溶液 100 µL によるたん白変性を用いて分離する。混合及び遠心分離後，上清 100 µL を 96 ウェルプレートに移し替え，ピロ亜硫酸ナトリウム 0.5%を含有するアセトニトリル：水：ギ酸［20:80:0.1，容積比］50 µL で希釈する。最終的な抽出物をカラムスイッチング HPLC 及び正イオンエレクトロスプレーを用いる MS/MS 検出（*m/z* 165 → 122［DHPA］，*m/z* 195 → 109［DHPPA］，*m/z* 167 → 124［DHPA の内標準物質］及び *m/z* 199 → 113［DHPPA 内標準物質］）で分析した。20 mM ギ酸アンモニウムを含有するアセトニトリル：水：ギ酸（20:80:0.1，容積比）からなる移動相を流速 0.4 mL/min で用いて，Waters Atlantis T3 2.1 × 100 mm 5 µm カラム上で DHPA，DHPPA 及び各々の内標準物質を共に抽出された夾雑物から分離した。バリデーションを実施した方法は，K_2EDTA 及びピロ亜硫酸ナトリウム 0.5%を含む一定量（100 µL）の血漿中の DHPA 及び DHPPA（添加濃度範囲 10–500 ng/mL）の定量に用いることができる。試料は分析を行うまでポリプロピレンチューブ内に約–70°C で凍結保存する。DHPPA に関して最大 3 回まで，DHPA に関して最大 6 回までの凍結融解（–70°C から 4°C）を繰り返しても測定値に異常は認められなかった。添加 QC 試料は抽出前の少なくとも 12 時間 4°C で安定であり，–70°C で保存したとき少なくとも 123 日間安定であった。オートサンプラー中 4°C で少なくとも 35 時間置いても安定性に異常は認められなかった。

K_2EDTA 及びピロ亜硫酸ナトリウムを 0.5%含むヒト血漿中の DHPA 及び DHPPA の同時定量法もバリデーションが行われた（表 2.6.5.2；R&D/11/1260）。一定量（200 µL）の血漿に内標準物質溶液（ピロ亜硫酸ナトリウムを 0.5%含有するアセトニトリル：水：ギ酸［5:95:0.1，容積比］）20 µL を添加する。分析対象物質をピロ亜硫酸ナトリウム 0.5%含有 10%過塩素酸水溶液 100 µL によるたん白変性を用いて分離する。混合及び遠心分離後，上清 150 µL を 96 ウェルプレートに移し替え，ピロ亜硫酸ナトリウム 0.5%を含有するアセトニトリル：水：ギ酸［20:80:0.1，容積比］50 µL で希釈する。クロマトグラフィー及び MS/MS 測定条件はミニブタ血漿中の DHPA 及び DHPPA 定量に関して記述したものと同様であった。バリデーションを実施した方法は，K_2EDTA 及びピロ亜硫酸ナトリウム 0.5%を含む一定量（200 µL）の血漿中の DHPA 及び DHPPA（添加濃度範囲 10–1000 ng/mL，LLOQ は DHPA で 9.81 ng/mL，DHPPA で 9.95 ng/mL）の定量に用いることができる。試料は分析を行うまでポリプロピレンチューブ内に約–70°C で凍結保存する。凍結融解（–70°C から 4°C）を最大 6 回まで繰り返しても測定値に異常は認められなかった。添加 QC 試料は抽出前の少なくとも 16 時間 4°C で安定であり，–70°C で保存したとき少なくとも 100 日間安定であった。オートサンプラー中 4°C で少なくとも 60 時間置いても安定性に異常は認められなかった。DHPA 24.7 ng/mL 及び DHPPA 24.8 ng/mL が含ま

れる試料にカルビドパを約 125，約 250 及び約 500 ng/mL となるように添加し，カルビドパ分解による測定の妨害の可能性について評価した。これらの評価用試料は冷凍庫中–70°C で一晩保存した。これらの試料は前処理過程でのカルビドパの DHPA 及び DHPPA への分解の影響を評価するために用いられた。これらの評価試料の偏りの平均値は，DHPA に関して 7.3%–10.5%であり，DHPPA に関して 7.3%–15.3%であった。

ヒドラジン：血漿中 HPLC-MS/MS 分析

（R&D/11/678［5.3.1.4-3 項］）

ヒト血漿（0.5%ピロ亜硫酸ナトリウム）中のヒドラジン定量法のバリデーションが行われた。本法では塩析効果を利用した液液抽出（以下「SALLE」）とそれに続くアセトン誘導体（acetone azine）の HPLC-MS/MS による定量を行った（表 2.6.5.2；R&D/11/678）。一定量（50 µL）の血漿に内標準物質溶液（ピロ亜硫酸ナトリウムを 0.5%含有するヒドラジン $^{15}N_2$）50 µL を添加する。分析対象物質は SALLE により単離し，引き続きアセトン：アセトニトリル：ギ酸（3:97:0.1，容積比）400 µL 及び 5 mol/L 酢酸アンモニウム 100 µL を添加する。混合及び遠心分離後，上清 200 µL を 96 ウェルプレートに移し替え，0.1%ギ酸アセトニトリル溶液 200 µL で希釈する。最終的な抽出物を HPLC 及び正イオンエレクトロスプレーを用いる MS/MS 検出（*m/z* 113 → 56［ヒドラジンを acetone azine 誘導体として定量］，*m/z* 115 → 57［内標準物質 $^{15}N_2$ ヒドラジンを $^{15}N_2$ acetone azine 誘導体として定量］）で分析した。アセトニトリル：水：ギ酸（75:25:0.1，容積比）からなる移動相を流速 0.5 mL/min で用いて，Phenomenex Kinetex 2.1 × 50 mm 2.6 µm カラム上でヒドラジン及び内標準物質を共に抽出された夾雑物から分離した。バリデーションを実施した方法は，K_2EDTA 及びピロ亜硫酸ナトリウム 0.5%を含む一定量（50 µL）の血漿中のヒドラジン（添加濃度範囲 5–3000 ng/mL，LLOQ 4.87 ng/mL）の定量に用いることができる。試料は分析を行うまでポリプロピレンチューブ内に約–70°C で凍結保存する。凍結融解（–70°C から氷水浴中）を最大 6 回まで繰り返しても測定値に異常は認められなかった。添加 QC 試料は抽出前の少なくとも 12 時間氷水浴中で安定であり，–70°C で保存したとき少なくとも 148 日間安定であった。オートサンプラー中 4°C で少なくとも 68 時間置いても安定性に異常は認められなかった。ヒドラジン 13.2 ng/mL が含まれる試料にカルビドパが約 104，約 245 及び約 508 ng/mL となるように添加し，カルビドパ分解による測定の妨害の可能性について評価した。これらの評価用試料は冷凍庫中–70°C で一晩保存した。これらの試料は前処理過程でのカルビドパのヒドラジンへの分解の影響を評価するために用いられた。これらの評価試料の偏りの平均値は，ヒドラジンに関して–0.5%から 2.7%であった。

ミニブタの血漿中のヒドラジンの測定では，ヒト血漿で記載したものと同様の試料前処理及び分析方法を用いた（R&D/11/678）。分析法は真度及び精度に関する 3 回の測定が成功することにより確立され，GLP の要件に従うフルバリデーションは行わなかった。この方法は，K_2EDTA 及びピロ亜硫酸ナトリウム 0.5%を含む一定量（50 µL）のミニブタ血漿中ヒドラジン（添加濃度範囲 5–100 ng/mL，LLOQ 4.99 ng/mL）の定量に用いることができる。

測定法バリデーションの中でマトリックス効果は 6 種類の起源の異なるミニブタの血漿を用いて評価した。マトリックス効果の QC 作成に用いた半分の血漿のみが許容基準を満たした。基準を満たさなかったマトリックス効果の評価が TJ11-154 試験で測定される incurred sample に及ぼす影響を評価することで試験計画は了承された。TJ11-154 試験で個別の動物に対して標準物質を添加することによりマトリックス効果が再評価された。各動物の血漿試料はその動物に対するプールした試料を作るために用いられた。各々のプールした試料から一定量を取り，既知濃度のヒドラジンを添加し，個別のポリプロピレンチューブに保存した。個々のプールした試料の残りはベースライン試料として使用するため保存した。ベースライン試料及び添加試料の両方は確立した分析法を用いて測定した。ベースライン試料及び添加試料の間のヒドラジン濃度の差は，各動物に対するマトリックス効果を計算するのに用いた。標準物質の添加により得られた個々の動物に対するマトリックス効果は，3.5%と 22.8%の間であった。この評価により，マトリックス効果は有意でないことが確定し，各動物に対するマトリックス効果の値は，試料測定から得られたヒドラジン濃度を補正するのに使われなかった。よって，最初に得られたヒドラジン濃度が報告された。

2.6.4.3 吸収

In vitro での吸収

レボドパは低分子量（mw 197.2），親水性（log D < –2；オクタノール / 水分配［pH 5.5–7.4］）で極性表面積の高い（PSA 105.5）化合物であり，受動的な膜拡散が低いことが予想される [1]。レボドパの高い腸管透過性は，いくつかの種の小腸全体に存在する高分子量の中性アミノ酸に対するアミノ酸輸送系による効率的な経上皮輸送の結果である [2-4]。レボドパの吸収は酸素欠乏及び他のアミノ酸により阻害されうる。L-異性体が優先的に吸収され，吸収は飽和が認められる。これらの所見はいずれも担体を介する過程又は他の飽和性の過程に特徴的である。*in vitro* の試験でレボドパと H. *pylori* アドヘンシンとの相互作用によりレボドパの濃度の顕著な減少がもたらされ，パーキンソン病を伴う H. pylori 陽性患者におけるレボドパ療法で認められる臨床的な変化に対する理解が可能になる [5]。

In Vivo 吸収

レボドパは小腸（ラット）全体から良好に吸収されるが，結腸又は直腸からは吸収されない [2,6]。イヌにおいて未変化のレボドパの吸収は，十二指腸で最も高く，空腸及び回腸で徐々に低くなる [7]。レボドパの親水性に起因して受動拡散による小腸の吸収が非常に低いという仮説と合せて考えると，この所見は胃腸管に沿う LNAA 担体の分布と一致している [1,7-9]。ラットにおいて L-ロイシンがレボドパの吸収を阻害する試験結果は，レボドパがアミノ酸輸送経路を介して吸収されるという仮説を支持する [10]。ヒトにおける局所的な灌流試験により，小腸の吸収は少なくとも部分的には高分子量の中性アミノ酸に対するアミノ酸輸送担体により仲介されることが示されている。このとき L-ロイシンとの併用はレボドパの吸収を約 1/2 に低下させる [8]。

イヌにおいて[^{14}C]レボドパを門脈内投与すると同じ動物に静脈内投与したときと同程度のAUC が得られた [11]。経口投与後放射能は定量的に吸収された [11,12] が，投与量の約 50%は吸収される前に腸管腔及び / 又は腸壁で分解した。イヌに 4.8–19.2 mg/kg 経口投与した後のレボドパのバイオアベイラビリティは 22%–32%の範囲であり，吸収された 78.1%–93.1%に占める割合は低かった [13]。イヌ及びヒトの両方でレボドパは良好に吸収され（> 80%），絶対的バイオアベイラビリティは約 35%であった [12]。ヒトにおけるレボドパの経口バイオアベイラビリティは約 15%–30%であり [12-15]，この値はカルビドパ併用時に 2-3 倍になった [16-18]。ウサギにおける試験では胃の運動性が低下した条件下で吸収の低下が示された [19]。

単回投与後の薬物動態

（LCIG Memo 01［4.2.2.2-1 項］）

レボドパはラットに静脈内投与後速やかに消失し（CL_p 2.9 L/h/kg），低い又は中程度の分布容積（V_c 0.38 L/kg ; V_{ss} 1.6 L/kg）を示し，半減期は約 40 分であった [20]。経口投与後の吸収速度及び吸収率の変動はいずれも大きかったが，溶液又は懸濁液のいずれかで十二指腸内又は腹腔内投与すると減少した。レボドパの経口バイオアベイラビリティは約 35%であった。

イヌにおける静脈内投与後のレボドパの薬物動態は，低い又は中程度の分布容積（V_c 0.16–0.29 L/kg ; V_β 0.78–1.06 L/kg），高いクリアランス（CL_p 1.1–1.2 L/h/kg）及び短い半減期（0.5–0.6 時間）で特徴づけられた [11,12]。同じイヌに経口投与したところバイオアベイラビリティは 27%–74%の範囲（平均 36%–44%）であり，変動が大きかった。静脈内投与後の薬物動態は 2.4–9.6 mg/kg の用量範囲で線形であった。経口投与時，用量の増加（4.8–19.2 mg/kg）とともにクリアランスのわずかな減少が認められた。

ヒトにおけるレボドパの薬物動態は 1 時間未満という短い血漿半減期，高度な初回通過代謝及び約 20%というバイオアベイラビリティで特徴づけられる [21]。カルビドパのような脱炭酸酵素阻害剤を併用しないでレボドパを経口投与するとバイオアベイラビリティは約 20%–30%である [13,15]。脱炭酸酵素阻害剤とともに経口投与すると，レボドパのバイオアベイラビリティは 3–4 倍に増加する [6,22-24]。対照的に，カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（以下「COMT」）阻害剤との併用経口投与は血漿中濃度を増加させない。このため COMT はレボドパの初回通過代謝の重要な因子ではないことが示唆された [25]。

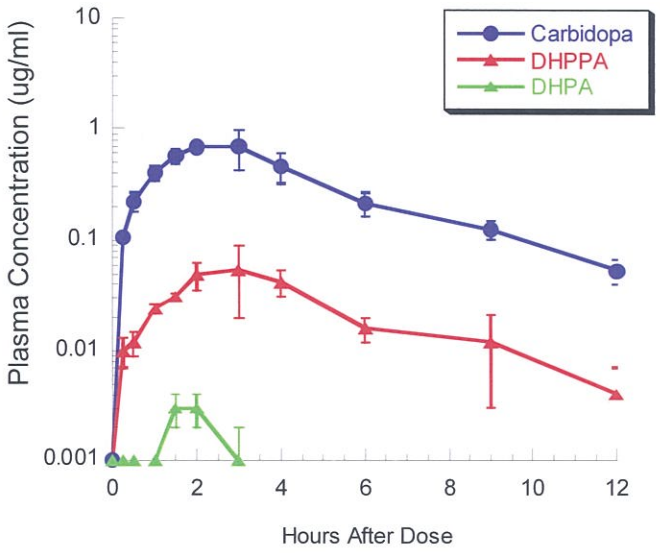
多くの研究でカルビドパと併用投与するとレボドパの薬物動態が改善すること（クリアランスの減少，半減期の増加，AUC の増加）が報告されている [6,26]。ラットにおいてレボドパ（50 mg/kg）をカルビドパ（5 mg/kg）と併用すると，レボドパを同じ量単独経口投与するときに比べてレボドパの血漿半減期は 0.44 時間から 0.85 時間に増加し，AUC は 5.5 倍増加した [22]。カルビドパ 25 mg/kg とともにレボドパ 50 mg/kg を経口投与した 2 番目の試験では分布容積は変化しなかったが，レボドパの半減期は 0.62 時間から 1.15 時間になり，AUC は 3.2 倍増加した [27]。ラットにおけるマイクロダイアリシス試験では，カルビドパと併用投与したとき線条体のレボドパ濃度の 8 倍の増加が認められた [28]。イヌにおいてカルビドパの前処置はレボドパの半減期を 0.50 時間から 0.74 時間へとわずかに増加させ，AUC は 3 倍増加した [29]。

パーキンソン病患者において，レボドパの血漿半減期は短く（0.85–2.3 時間；n = 5），血漿クリアランスは高い値（CL_p 25.8 L/h）で，十二指腸内注入時のバイオアベイラビリティは約 81%と見積もられた[30]。カルビドパの同時経口投与は，治療上の反応を引き起こすのに必要なレボドパの注入速度を半分にした[24]。定常状態の血漿中レボドパ濃度は 2 種類の注入の間で同程度であり，カルビドパがレボドパの血漿クリアランスを 1/2 にすることが示唆された。カルビドパは，レボドパの血液脳関門透過性を明らかに変化させなかった。カルビドパの投与タイミングについて検討した試験で，カルビドパをレボドパと同時投与したとき，最高血漿中濃度は約 10 倍増加した[31]。さらに，カルビドパの rapid absorber に分類されるパーキンソン病患者はカルビドパの slow absorber よりも顕著に低い末梢でのレボドパ脱炭酸反応活性（ホモバニリン酸により測定）を示した[32]。

ラットに静脈内投与した後のカルビドパの薬物動態は，高い血漿クリアランス（CL_p 1.86–2.94 L/h/kg），高い分布容積（V_{ss} 1.6 L/kg；V_β 2.3 L/kg），見かけの半減期 0.9 時間及び水性懸濁液からの経口バイオアベイラビリティ 20%で特徴づけられる[20,33,34]。ラットにおける薬物動態パラメータは 2–20 mg/kg の投与量範囲で比較的一定であった。サルにおけるカルビドパの血漿クリアランスの値（CL_p 0.66 L/h•kg）はより低く，経口バイオアベイラビリティ（F 8%）も低かった[34]。イヌに 4 mg/kg 静脈内投与した後のカルビドパの薬物動態は，低い血漿クリアランス（CL_p 0.32 L/h•kg），低い初期分布容積（V_c 0.17 L/kg），より高い終末相分布容積（V_β 2.3 L/kg）及び見かけの消失半減期 4.9 時間で特徴づけられる[33-35]。錠剤を用いたときカルビドパは緩慢に吸収され，投与後 2.6 時間に最高濃度（C_{max} 3.1 µg/mL）が認められた。イヌにおけるカルビドパの経口バイオアベイラビリティは高く，平均 88%であった（n = 4）。

ラットに経口投与後，カルビドパの加水分解産物である DHPA 及び DHPPA は速やかに吸収され，見かけの消失半減期約 15 分で速やかに消失した（表 2.6.5.3a；LCIG Memo 01）。両化合物の経口バイオアベイラビリティは 50%を超過した。対照的に単回静脈内投与後のカルビドパの薬物動態は DHPA 及び DHPPA とはわずかに異なり，より低い血漿クリアランス及びわずかにより長い半減期（約 30 分）を示した（表 2.6.5.3b）。経口投与後カルビドパは緩慢に吸収され，バイオアベイラビリティは 10%未満であった。カルビドパの代謝物として血漿中 DHPPA 濃度は親化合物（カルビドパ）の約 1/10 であった（図 2.6.4-1）。DHPPA 濃度プロファイルはカルビドパのものを反映し，カルビドパの吸収が DHPPA への変換の律速段階であることが示唆された。ラットにカルビドパを経口投与後 DHPA の濃度が痕跡量認められた。

図 2.6.4-1. ラットにカルビドパを 100 mg/kg 経口投与した後の血漿中カルビドパ，DHPA 及び DHPPA 濃度



平均値 (± SEM, n = 3)

反復投与後の薬物動態

（R&D/11/1279［4.2.3.6-3 項］，R&D/11/1302［4.2.3.6-5 項］）

ラットに 12 ヵ月にわたりレボドパ及びカルビドパを長期投与したところ，薬物動態プロファイルは変化しなかった[23]。カルビドパを長期併用投与しても単独投与してもレボドパの末梢における代謝は変化しなかった。このことは 3-OMD，ドパミン，ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC）又はホモバニリン酸（HVA）の血漿中 AUC が一定であることにより示された。同様の知見がヒトで認められ，レボドパ / カルビドパの長期投与はパーキンソン病患者の末梢における薬物動態に顕著な影響を及ぼさなかった[36]。

雌性 Gottingen ミニブタに持続十二指腸内注入した後のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の血漿中濃度を測定した（R&D/11/1279）。1 日投与量の一部（10%）を最初の 1–5 分に急速注入し，残りを 24 時間以内に注入した。血漿中カルビドパ濃度は 3 種類の分析対象物質の中で最も低く，レボドパの濃度の 1/10 未満であった（表 2.6.4-1；図 2.6.4-2）。3-OMD の濃度はレボドパの濃度のおおむね 2 倍を超過した。最高血漿中カルビドパ濃度及び曲線下面積は投与量におおむね比例して増加した。一方，レボドパの投与量を増加すると C_{max} 及び AUC は用量比例関係を上回る増加が認められた（図 2.6.4-3）。レボドパの値の解釈には動物の個体間変動が大きかったことも考慮すべきである。

表 2.6.4-1. 雌性 Gottingen ミニブタに連続十二指腸内注入した後のレボドパ，カルビドパ及び 3-O-メチルドパの薬物動態

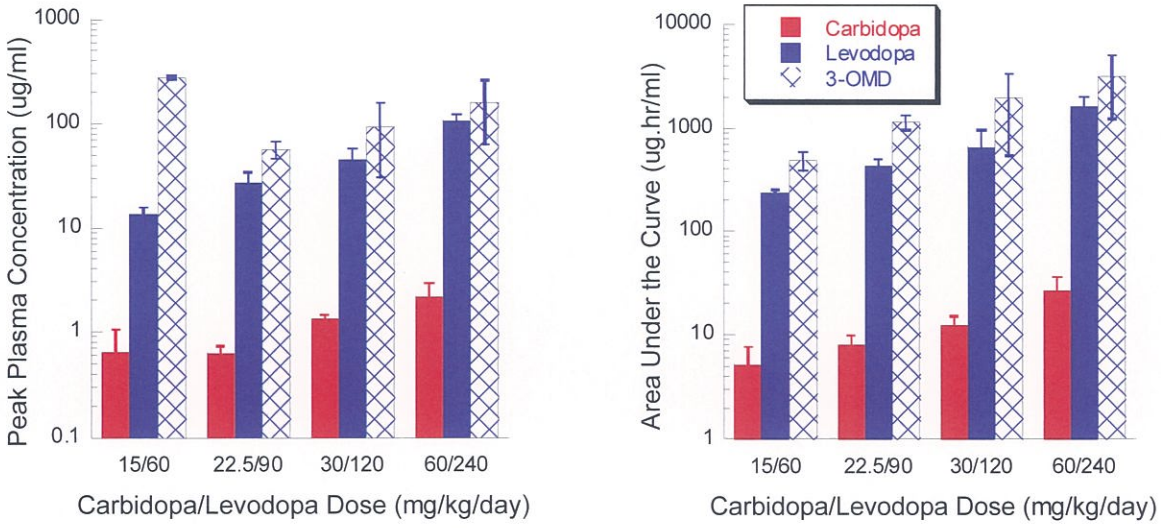
投与量	投与日	化合物	C_{max}	C_{max}/D	T_{max}	AUC	AUC/D
15/60	2	カルビドパ	0.64 (0.41)	0.042	1.5	5.13 (2.42)	0.34
		レボドパ	13.3 (2.26)	0.222	11.8	237 (15.6)	3.96
		3-OMD	277.1 (10.4)	0.461	23.0	486 (95.5)	8.10
22.5/90	2	カルビドパ	0.63 (0.096)	0.028	2.5	7.85 (1.99)	0.35
		レボドパ	26.9 (7.14)	0.298	1.3	437 (69.3)	4.86
		3-OMD	56.3 (10.8)	0.625	1.3	1150 (184)	12.8
22.5/90	7	カルビドパ	0.42 (0.15)	0.019	1.5	5.11 (1.93)	0.23
		レボドパ	23.1 (0.85)	0.257	0.8	411 (19.8)	4.57
		3-OMD	72.5 (1.2)	0.805	2.0	1470 (7.07)	16.3
30/120	4*	カルビドパ	1.34 (0.092)	0.044	1.5	12.3 (2.69)	0.41
		レボドパ	44.8 (11.8)	0.373	1.0	660 (303)	5.5
		3-OMD	94.6 (64.3)	0.790	12.3	1970 (1430)	16.4
60/240	6*	カルビドパ	2.18 (0.70)	0.036	1.8	26.2 (9.9)	0.44
		レボドパ	108 (15.3)	0.451	0.8	1630 (382)	6.79
		3-OMD	161 (98.1)	0.669	1.3	3170 (1930)	13.2
90/360	8*§	カルビドパ	2.96	0.033	0.5	nc	nc
		レボドパ	180	0.500	1.5	nc	nc
		3-OMD	224	0.622	1.5		

カルビドパ / レボドパの投与量を mg/kg/day で表す； 以下のデータを平均値（標準偏差［以下「SD」］）で示す；C_{max} (μg/mL)；C_{max}/D (μg/mL per mg/kg/day)；AUC (μg•h/mL)；AUC/D (μg•h/mL per mg/kg/day)；T_{max} (h) は中央値で示す。［R&D/11/1279 試験］

* 各投与量を次の投与量に移行する前の 2 日間投与し，各投与間隔の 2 日目に PK 解析用の検体を得た（動物数 n = 2）。

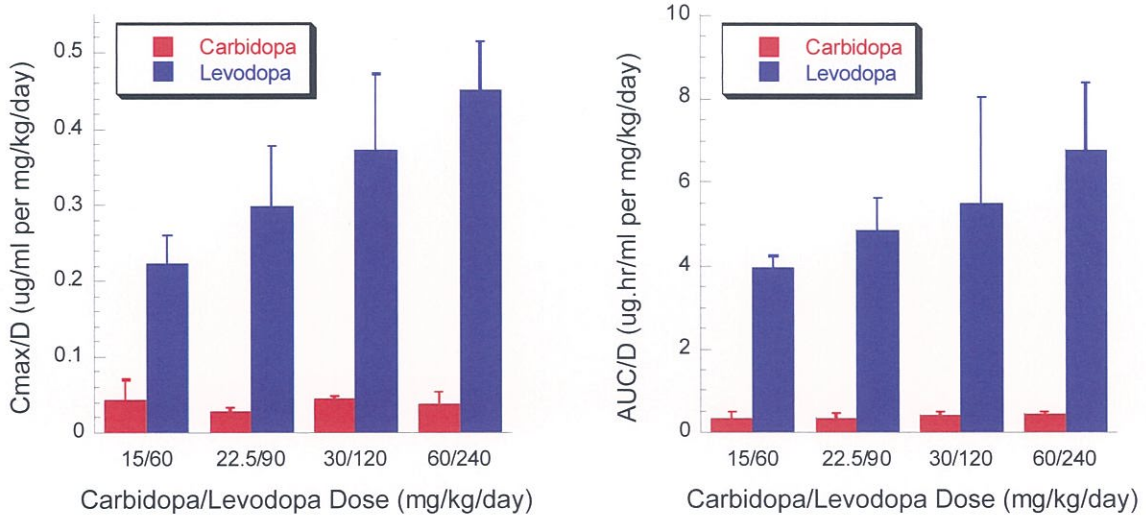
§ 動物数 n = 1 のみ；nc - 算出せず

図 2.6.4-2. 雌性 Gottingen ミニブタにカルビドパ / レボドパを 24 時間注入したときのカルビドパ，レボドパ及び 3-OMD の最高血漿中濃度（左）並びに曲線下面積（右）（投与 2 日目の値）



平均値（SD）

図 2.6.4-3. 雌性 Gottingen ミニブタに 24 時間注入したときのカルビドパ及びレボドパの投与量で規格化した最高血漿中濃度（左）並びに投与量で規格化した曲線下面積（右）（投与 2 日目の値）



平均値（SD）

二番目の試験では，雌性 Gottingen ミニブタに 11.25/45 又は 22.5/90 mg/kg/day の投与量で 23 時間の十二指腸内注入を毎日 28 日間行った（R&D/11/1302）。両投与群で投与 28 日目のカルビドパ及びレボドパの血漿中濃度は，投与 2 日目のものと同程度であった（表 2.6.4-2，図 2.6.4-4）。レボドパの AUC の値はカルビドパで測定されたものに比べて 100 倍を超過した。レボドパの主代謝物である 3-OMD の濃度はレボドパの濃度よりも約 2–3 倍高かった。投与 28 日目の 3-OMD 濃度は投与 2 日目に比べてより高く，複数の種でより長い消失半減期が報告されていることと一致した。DHPPA の最高血漿中濃度はカルビドパに比べて約 1/10 であった。この試験における DHPA の濃度はいずれも定量限界未満であった。カルビドパ / レボドパを 11.25/45 mg/kg/day 投与した動物で，投与 2 日目及び 6 日目の 1，2 及び 4 時間後におけるヒドラジンの平均血漿中濃度は 11.5–16.6 ng/mL であったが，投与 28 日目の同じ時点における平均濃度は 18.4–21.1 ng/mL であった。22.5/90 mg/kg/day 投与群の平均血漿中ヒドラジン濃度はわずかに高かったが，投与量の増加に対する比例関係を下回り，投与 2 及び 6 日目の 1，2 及び 4 時間後におけるヒドラジンの平均血漿中濃度は 15.1–19.8 ng/mL であったが，投与 28 日目の同じ時点における平均濃度は 20.5–22.4 ng/mL に増加した。投与 28 日目のヒドラジンの AUC の値は投与 2 日目のものと同程度であった。

表 2.6.4-2. 雌性 Gottingen ミニブタにカルビドパ / レボドパを毎日十二指腸内注入したときのカルビドパ，レボドパ，3-OMD 及び DHPPA の薬物動態

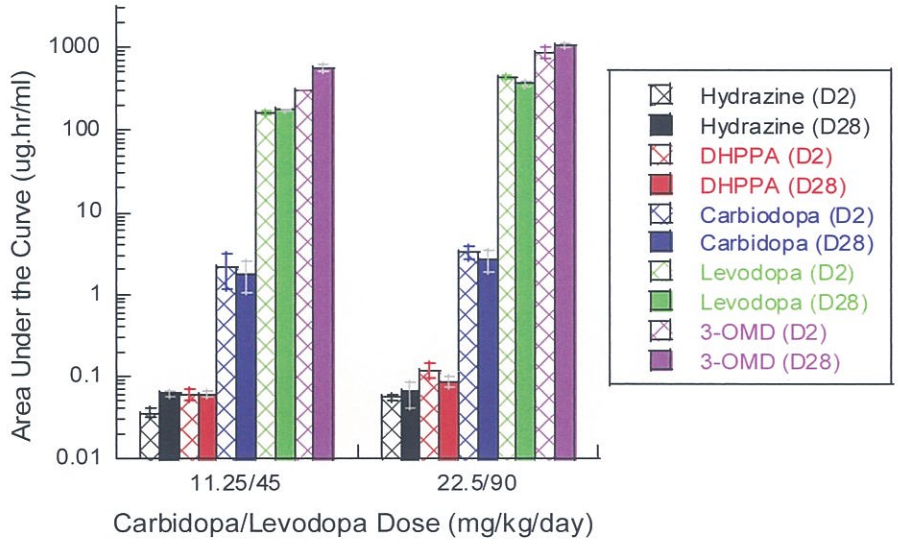
投与量	投与日‡	化合物	C_{max}	C_{max}/D	T_{max}	AUC	AUC/D
11.25/45	2/6	カルビドパ	0.27 (0.02)	0.024	1.5	2.10 (0.96)	0.186
		レボドパ	10.0 (0.15)	0.222	1.25	165 (7.07)	3.67
		3-OMD	13.6 (0.28)		3.0	306 (5.66)	
		DHPPA	0.023 (0.006)		1.5	0.06 (0.009)	
		ヒドラジン	0.016 (0.002)		2.5	0.36 (0.005)	
	28	カルビドパ	0.22 (0.10)	0.019	1.8	1.78 (0.73)	0.158
		レボドパ	12.2 (1.98)	0.271	1.0	179 (3.54)	3.97
		3-OMD	26.6 (3.68)		13.5	563 (52.3)	
		DHPPA	0.023 (0.001)		1.5	0.06 (0.004)	
		ヒドラジン	0.022 (0.002)		3.0	0.061 (0.005)	
22.5/90	2/6	カルビドパ	0.41 (0.13)	0.018	2.0	3.32 (0.60)	0.147
		レボドパ	22.9 (1.5)	0.254	1.0	438 (32)	4.86
		3-OMD	41.3 (6.2)		23.0	873 (121)	
		DHPPA	0.050 (0.007)		2.0	0.118 (0.025)	
		ヒドラジン	0.020 (0.001)		2.0	0.055 (0.004)	
	28	カルビドパ	0.24 (0.10)	0.010	1.0	2.60 (0.77)	0.116
		レボドパ	20.5 (2.6)	0.228	1.0	371 (27.8)	4.12
		3-OMD	50.8 (33.0)		2.0	1070 (60.0)	
		DHPPA	0.036 (0.005)		1.0	0.087 (0.015)	
		ヒドラジン	0.023 (0.007)		1.0	0.064 (0.022)	

カルビドパ / レボドパの投与量を mg/kg/day で表す； 以下のデータを平均値（SD；n = 2–3/群）で示す；C_{max} (μg/mL)；C_{max}/D (μg/mL per mg/kg/day)；AUC (μg•h/mL)；AUC/D (μg•h/mL per mg/kg/day)；T_{max} (h) は中央値で示す。［R&D/11/1302 試験］

ヒドラジン及び DHPPA の AUC は 1-4 時間の時間間隔を反映する。

‡ Pig 11（11.25/45 mg/kg 投与群）及び Pig. 8（22.5/90 mg/kg 投与群）の投与日 2 のデータは得られなかったため，各投与群においてそれぞれの投与日 6 のデータを投与日 2 のデータに併合した。

図 2.6.4-4. 雌性 Gottingen ミニブタにカルビドパ / レボドパを毎日十二指腸内注入したときのカルビドパ，レボドパ，3-OMD，DHPPA 及びヒドラジンの AUC（投与 2 日目対投与 28 日目）



平均 (SD)；投与 2 日目（D2）及び投与 28 日目（D28）の $AUC_{(0\text{-}23h)}$ ；ヒドラジン及び DHPPA の AUC は 1–4 時間の時間間隔を反映する。

2.6.4.4 分布

血漿たん白結合及び赤血球分布

ヒト血漿におけるレボドパのたん白結合率は 6%未満であった [37]。限外ろ過法によって測定したレボドパのアルブミンとの結合率も非常に低かった（8.2%；600 μM）[38]。ラット及びヒトの両方で赤血球 / 血漿間の分配比は約 1 であった [39,40]。ヒト血漿におけるカルビドパのたん白結合率は 36%であった（限外ろ過法）[41]。

組織内分布

ラットをカルビドパで前処置したところ，レボドパの臓器内分布のわずかな増加（約 36%）が認められた。心臓，肺，肝臓及び血液で統計学的に有意な臓器内分布の増加が認められた [42]。カルビドパの前処置によりレボドパの脳への取込みは 20 倍を超過して増加した [43]。L-ドーパ+カルビドパ又はカルビドパ単独での 12 ヵ月の長期投与は，L-ドーパ単独急性投与後又はカルビドパ前処置後の L-ドーパの急性投与後の L-ドーパの筋肉への蓄積に影響を及ぼさなかった [44]。ラットにおける試験により LNAA 輸送系が血液脳関門におけるレボドパの輸送を担うことが示唆される [45,46]。

イヌにカルビドパを前処置したとき，血漿及び骨格筋の細胞外液（ECF）の透析物を分析したところ血漿中のレボドパの AUC に約 3 倍の増加が認められた[29]。レボドパの最高骨格筋中濃度は血漿に比べて 1/10 未満であったが，レボドパの血漿中 AUC の値は筋肉中に比べて 20 倍高かった[29,47]。筋肉中のレボドパの半減期（$t_{1/2}$ 1.76 時間）は血漿中（$t_{1/2}$ 0.5 時間）に比べてより長かった。

サルにおいてレボドパ注入後の CSF / 血漿比は 0.17 であった[48]。脳槽内脳脊髄液からの分布相及び消失相半減期は各々8.9 及び 49.2 分であり，血漿からの半減期（各々4.9 分及び 33.2 分）と同程度であった。イヌにレボドパを静脈内注入した後に類似したプロファイルが認められた[49]。

[^{14}C]カルビドパ 20 mg/kg 静脈内投与後 1 時間の放射能濃度は，腎臓 > 肺 > 小腸，肝臓，血漿の順に高かった[41]。かなりの放射能濃度（T/P 約 0.5）が脂肪，リンパ節，胃，脾臓及び小腸内容物にも認められた。2 ヵ所に標識した[^{14}C]カルビドパを 20 mg/kg 静脈内投与した後，ラット脳内に放射能は検出されなかった[41]。二番目の試験でカルビドパはラットの脳内に分布しないことが確認された[50]。カルビドパは，腎臓 > 肝臓 > 小腸 > 膵臓 > 肺 > 胃 > 脳 > 心臓の順に DOPA 脱炭酸酵素活性を低下させ，この段落で前述した組織内分布の順番と整合性が認められた[43]。カルビドパ 10 mg/kg 腹腔内投与により腎臓中の活性は最も強力に阻害され対照の約 5%になった。投与後 30 分に最大の阻害が認められた。

乳汁移行及び胎盤通過性

ヒトにおいてレボドパは胎盤関門を透過し，脳及び脊髄を含む胎児組織に検出される[51]。胎児組織中レボドパ濃度は母体血清中濃度に近かった。神経系組織におけるレボドパに対するドパミンの比は，母体血液に比べて約 10 倍高かったが，レボドパの濃度は一定値を維持していた。これよりレボドパの脱炭酸によるドパミンの生成は，胎児組織で起こることが示唆された。

母乳中レボドパを測定したところ低濃度であった。レボドパの乳汁中 / 血漿中 AUC_{0-6} 比は 0.28 であった。1 日を通じてレボドパは母乳に蓄積しなかった。この測定された濃度は，6 ヵ月齢の小児に用いられる治療用量の約 1/100 未満に相当した[52]。

ラットにおいて[^{14}C]カルビドパの投与に由来する放射能は胎盤を通過し，その濃度は胎盤 > 羊水及び胎児の順に高かった。胎盤中放射能は血漿中濃度に比べて 1/3–1/4 であった。ヒトにおいて臍帯中カルビドパ濃度は高く，胎児組織内濃度は非常に低かった[51]。カルビドパに由来する乳汁中放射能濃度は血漿中濃度の約 1/12 であった[41]。

2.6.4.5 代謝

レボドパは脱炭酸，*O*-メチル化，アミノ基転移及び酸化を介して代謝される（図 2.6.4-5）[46,53]。芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（以下「AAAD」）によるレボドパの脱炭酸反応は主代謝経路である。腸，肝臓及び腎臓に分布する AAAD は，レボドパのドパミン（DA）への脱炭酸反応の大部分に寄与しているが，その中で腸内代謝が大部分を占める。ヒトでは尿中放射能の 69%がドパミン及びドパミンの代謝物として回収される。カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）

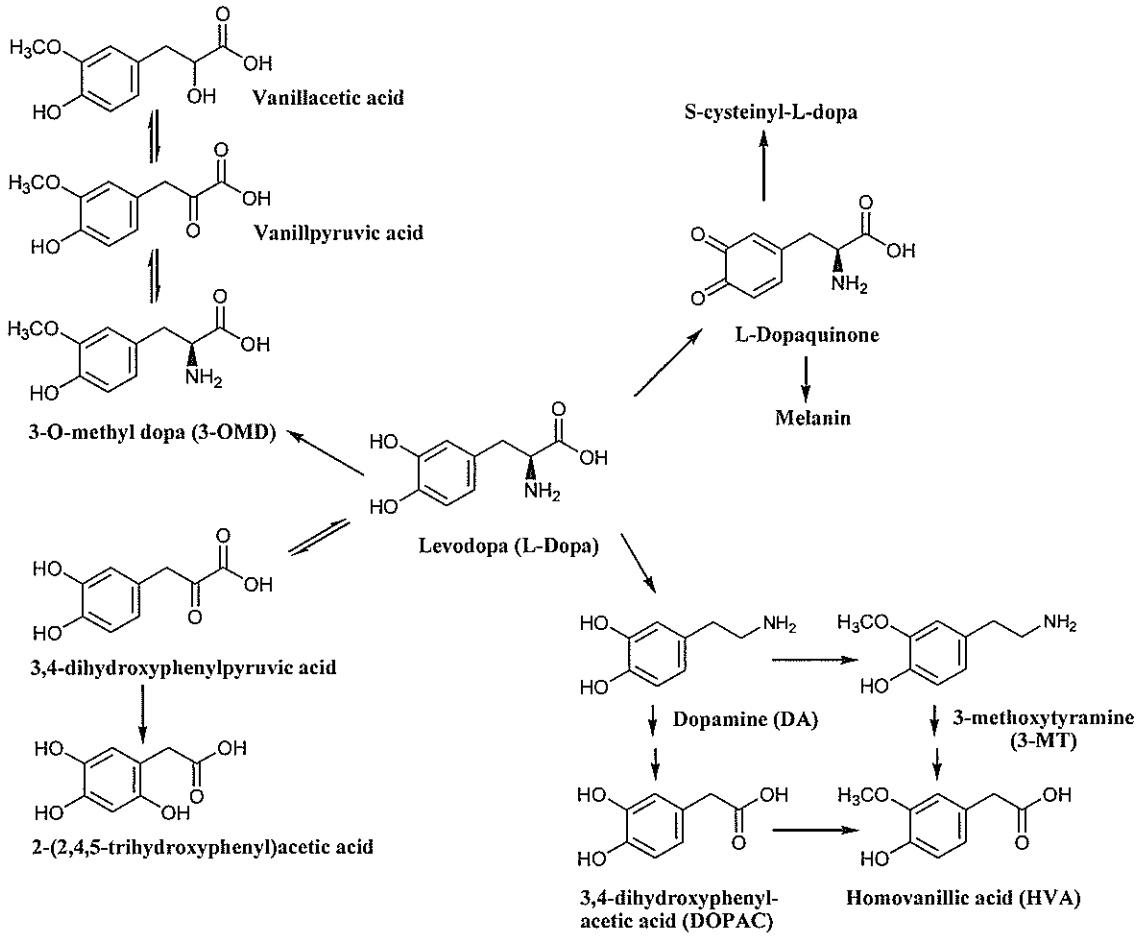
による 3-*O*-メチルドパ（3-OMD）へのメチル化は二番目の代謝経路である。長期投与すると 3-OMD は半減期が 15 時間のため蓄積する。3-OMD はアミノ基転移によりさらにバニルピルビン酸に代謝され，このものはさらにバニル酢酸に還元される。パーキンソン病患者尿中にシステイニルドパが認められることはドパキノン中間体を伴う酸化が起こることを示唆している[54]。アミノ基転移はレボドパの三番目の代謝経路であり，バニルピルビン酸，バニル酢酸及び 2,4,5-トリヒドロキシフェニル酢酸代謝物が生成し尿中に認められる。COMT 及び脱炭酸の経路は不可逆であるが，3,4-ジヒドロキシフェニルピルビン酸はドーパの前駆物質としてアミノ基転移反応を受けることが示されている[55,56]。安定同位元素で標識したレボドパ（環を ^{13}C で標識）を用いた試験で，線条体内ドパミン産生（HVA 標識体の CSF 中濃度により評価）はレボドパ血中濃度に直接的に比例し，レボドパの脱炭酸に対する障壁が中枢には存在しないことが示唆された[57]。

ラットにおいてレボドパの腸の初回通過効果は 11 週齢で最大であり，若齢（5–7 週齢）及び老齢（52–104 週齢）のいずれも比較的小さくなった。一方，肝初回通過効果には明らかな加齢による変化は認められなかった[58]。

イヌにレボドパを経口投与後，ドパミン，3-OMD，ジヒドロキシフェニル酢酸（以下「DOPAC」），ホモバニリン酸（HVA），3-メトキシチラミン（3MT）及び DOPA の血漿中濃度は増加した。しかし，DOPAC 硫酸抱合体，HVA 硫酸抱合体，ノルアドレナリン（遊離体及び硫酸抱合体）並びに DOPA 硫酸抱合体はベースラインの値に比べて変化しなかった。ドパミン-4-*O*-硫酸抱合体，4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルエタノール及び *N*-アセチルドパミンは検出されなかった[59]。イヌに 4.8–19.2 mg/kg 単回経口投与後，投与量の約 50%が尿中に回収されたが，レボドパの尿中排泄率はわずか（< 1%）で，10.2%–12.8%は総ドパミンとして，10.1%–12.9%は 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸として，24.5%–31.5%は総 HVA として回収された[13]。

カルビドパをレボドパと併用投与したとき，3-OMD 及びレボドパの血漿中濃度は増加し，それに伴ってフェノールカルボン酸（主として HVA 及び 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸）の濃度は減少した。これはおそらく脳以外の組織の脱炭酸反応の阻害によるものである[17]。

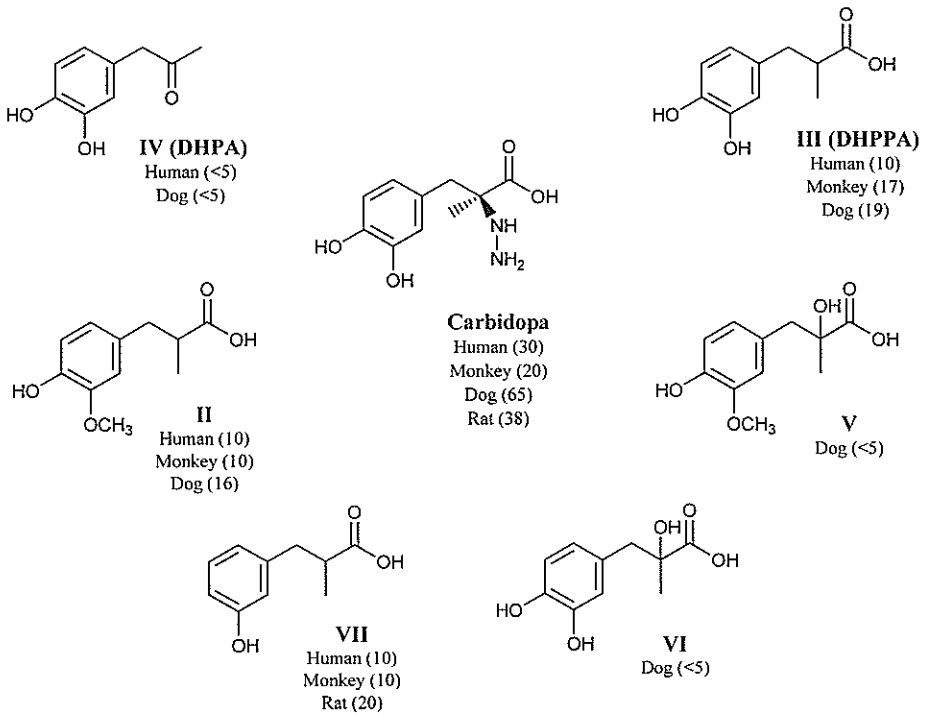
図 2.6.4-5. レボドパの代謝経路 [46]



COMT には可溶性の COMT（以下「S-COMT」）及び膜結合型 COMT（MB-COMT）という 2 つの型があり，後者がレボドパを含む化合物をメチル化する [60]。マウスの試験では S-COMT の欠損が末梢のレボドパ及び 3-OMD 濃度に影響を及ぼさないことが示された。COMT の両方の型が欠損した動物では，レボドパの濃度が増加し，3-OMD は認められなかった。

ラット，サル，イヌ及びヒトに単回経口投与後，カルビドパ及び 6 種類の代謝物が尿中に認められた [61]。代謝物の推定構造式及び投与量に対する割合を図 2.6.4-6 に示す。カルビドパの主代謝経路はヒドラジン基の脱離であったが，ヒドラジンは検討したいずれの種にも検出されなかった。

図 2.6.4-6. ラット，サル，イヌ及びヒトに単回経口投与した後のカルビドパの代謝物尿中回収率



括弧内の数字はそれぞれの種での投与量に対するパーセンテージを示す。

2.6.4.6 排泄

代謝に関する試験で，健康人男性被験者に[^{14}C]レボドパを静脈内注入した後の尿中排泄を検討した[62]。注入した総放射能の 71.6%が投与後 24 時間までに回収され，80.6%が 120 時間までに回収された。カラムクロマトグラフィーにより 35 種類の放射活性代謝物を分離した。レボドパからの代謝物が放射能の 11%を占め，ドパミン及びドパミンの代謝物として同定されたものが放射能の 64%を占めた。一方，ノルアドレナリン又はノルアドレナリンの代謝物が放射能の 5%を占めた。120 時間以内に回収された総放射能の 18.0%がホモバニリン酸であり，8.6%が 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC）であった。

二番目の代謝試験ではパーキンソン病患者 6 例を対象として，beta 位に標識した[^{14}C]レボドパ 100 μCi を含有するレボドパの 500 mg 錠剤が投与された[63]。経口投与後 1 時間で，カテコールアミンは血漿中放射能の 24%–30%を占め，親薬物は 8%–14%のみであった。[^{14}C]の投与量の 1/3 は 2 時間以内に，約 85%が 24 時間までに尿中に回収された。投与量の 2%未満が糞中に回収された。

ラットにレボドパを単独で静脈内投与後，尿中に回収された主成分はドパミンであった。脱炭酸酵素阻害剤のカルビドパの前処置により放射能の尿中排泄率は約 26%から約 7%に減少し

た[42]。尿中排泄は速やかで，放射能の大部分は投与後 20 分以内に回収された。パーキンソン病患者で類似したプロファイルが認められ，放射能標識したレボドパの投与量の各々43%及び 81%が投与後 2 及び 8 時間以内に回収された。一方，カルビドパ前処置後各々13%及び 37%が同じ時間間隔に回収された[16]。

ラット，イヌ，アカゲザル及びヒトに[^{14}C]カルビドパ静脈内及び経口投与した後の排泄について検討した[41]。ラットに 4 mg/kg 経口投与したところ，投与量の 16.3%の放射能が尿中から回収され，51.5%が糞中から回収された。経口投与後，未変化体は尿中放射能の 21%–53%を占めた。放射能の大部分は投与後 24 時間以内に回収された。一方，静脈内投与した放射能の 65.9%が尿中から回収され，投与量に対してわずかな量（10.1%）が糞中から回収された。イヌに[^{14}C] カルビドパを 20 mg/kg 経口投与したところ，投与量の大部分（65.6%）が尿中から回収され，10.9%が糞中から回収された。このプロファイルはイヌに静脈内投与後に得られたものと類似しており，静脈内投与後投与量の 91.9%が尿中から回収され，4.2%のみが糞中から回収された。イヌにおいて親薬物は尿中標識物質の 60%を超える割合認められた。4 頭のサルにおいて尿中回収率は 19%–54%の範囲にあり，吸収が変動しやすいことが示唆された。尿中放射能の約 20%（範囲 5.1%–31.8%）が未変化のカルビドパであった。パーキンソン病患者に経口投与したところ，投与量の約 50%の放射能が尿中から回収され，35%が糞中から回収された。尿中の標識物質の約 30%が未変化体であった。健康人被験者の尿中回収率は同程度であり，糞中回収率は 47%とより高かった。排泄のデータはカルビドパの経口バイオアベイラビリティの報告値と整合性が認められ，バイオアベイラビリティはサル及びラットで低く，イヌで高かった（> 80%）。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

腸管輸送

レボドパは LNAA 輸送担体系の基質であり，この輸送担体は腸管吸収及び脳内移行を促進する。レボドパの主代謝物である 3-OMD は LNAA の基質でもあり，ラットにおいて高用量でレボドパの血漿から脳への移行を競合的に阻害する[64-66]。しかしながら，臨床上の濃度では 3-OMD が脳内移行に関してレボドパと競合することの LNAA の容量全体に対する寄与は少なく，レボドパの血液 / 脳輸送を変化させることはない[67,68]。L-アミノ酸トランスポーター2 型（以下「LAT2」）は Caco-2 及び IEC-6 細胞において頂端側を介する Na^+非依存性のレボドパの取込みに関与すると考えられる[69]。

腎輸送

OK 細胞におけるレボドパの輸送は，飽和性，立体選択的及び温度依存性のプロセスであり頂端側又は側底側からの K_m/V_{max} は各々 13.8 μM/22.1 pmol/mg protein 及び 33.0 μM/28 pmol/mg protein であった[70]。OK_{LC} 及び OK_{HC} 細胞においてレボドパは少なくとも 2 種類の主要な Na^+非依存性のトランスポーターである LAT-2 及び $B^{0,+}$を用いて頂端側の細胞境界を通して効率的に輸送される[71]。LAT-2 トランスポーターは低分子量から高分子量の中性アミノ酸に対して広い特

異性を有していて，酸性の pH により刺激を受け BCH により阻害される。$b^{0,+}$系は中性及び塩基性のアミノ酸に対するトランスポーターである。Na^+-K^+-ATPase を過剰発現した OK 細胞の Na^+ を頂端側から側底側に移動させるための亢進した能力は，それらがレボドパを蓄積させる能力と正の相関関係が認められ，このことは腎のドパミン前駆体を取り込む際の Na^+の役割と一致した [72]。LAT1 及び LAT2 両方の転写物を発現した LLC-PK1 細胞の試験により L-[^{14}C]DOPA の輸送が主として Na^+依存性の低親和性の LAT2 トランスポーターを介し，Na^+非依存性の pH 非感受性のトランスポーターも一部関与することが示された [73]。Caco-2 細胞も頂端側の細胞境界からの Na^+非依存性で pH 感受性の LAT2 トランスポーターを介してレボドパを取込むことが示されている [74]。Na^+非依存性のレボドパの取込みにはヘテロアミノ酸交換輸送体である LAT2/4F2hc が関与し，このものがレボドパの trans-stimulation 及び外側への輸送を促進する。LAT2/4F2hc ヘテロアミノ酸交換輸送体は頂端側及び側底側の細胞膜で等しい重要性を有するようである [75,76]。腎の LLC-PK_1 細胞において頂端側細胞境界におけるレボドパの外側への輸送の一部は P-gp を介して促進される [77,78]。rBAT 及び LAT2 は各々頂端側及び側底側のレボドパの近位尿細管への取込みを仲介する [79]。

血液脳関門の輸送

レボドパは L-アミノ酸トランスポーター系により，血液脳関門（以下「BBB」）を通過して輸送される。この系には 2 種類のサブユニットである 4F2hc 及び LAT1 又は LAT2 のいずれかが含まれる。*in vitro* の BBB モデルで 4F2hc/LAT1 複合体はレボドパの輸送に関与する。LAT1 は *in vivo* の脳（マウス及びラット）においても発現している [80,81]。Neuro 2A 細胞における L 型のアミノ酸トランスポーターも，Ca^{2+}/カルモジュリンが仲介する経路の制御下でレボドパの取込みを促進する [82]。

最近の集団ベースのコホート試験で，OCT1 をコードする SLC22A1 遺伝子中の rs622342 micro C 変異体アレルは，レボドパ療法開始後の抗パーキンソン病薬の処方用量及びより短い生存期間と関連性が認められた。当該男性患者の変異体アレルが OCT1 による抗パーキンソン病薬の脳内への輸送効率の減少と関連するという説明が可能である [83]。

ラット脳内皮細胞モデル（*in vitro*）で，レボドパは排出トランスポーターの ABCB1/P-gp の基質であるが，阻害剤ではない [84]。

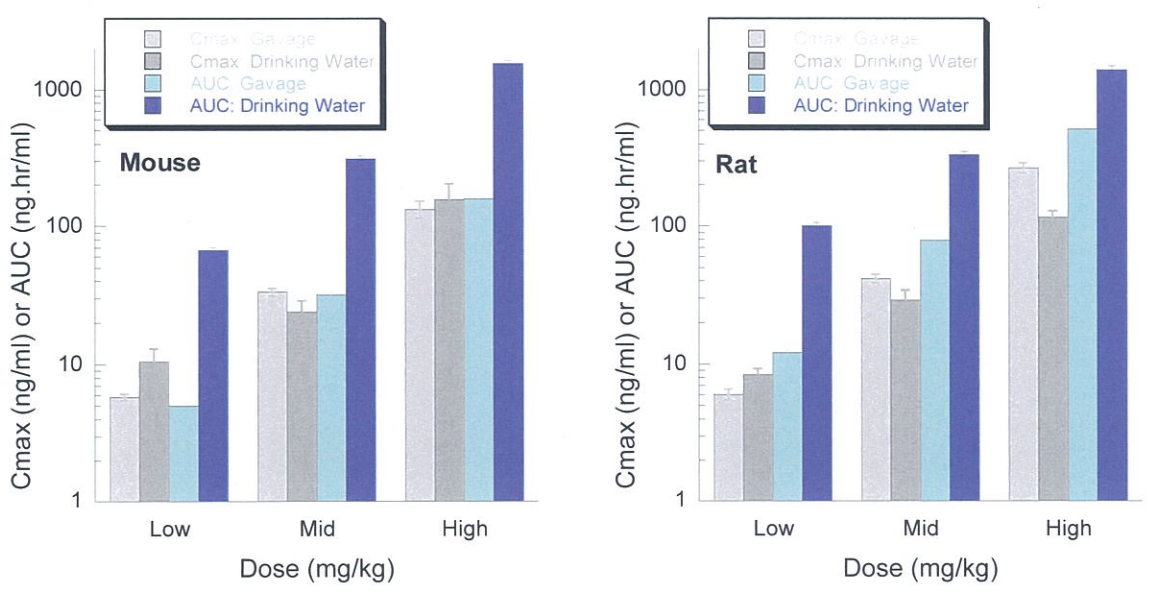
2.6.4.8 他の薬物動態試験-ヒドラジン

（Hydrazine Memo 01［4.2.2.7-1 項］，Hydrazine Memo02［4.2.2.7-2 項］）

Swiss Webster マウス及び Wistar ラットに経口投与した後のヒドラジンの薬物動態が検討された。強制経口投与後の薬物動態を飲料水中投与後のものと比較した（図 2.6.4-7；表 2.6.5.16；Hydrazine Memo 01; Hydrazine Memo02）。マウスに 0.4，2 及び 10 mg/kg 並びにラットに 0.2，1 及び 5 mg/kg 強制経口投与後，明白な性差は認められなかった。いずれの動物種でも経口投与後ヒドラジンは速やかに吸収され，最高濃度はおおむね最初の検体採取時点（投与後 0.5 時間）で

認められた。血漿中濃度は速やかに減少し，半減期はマウスで約 0.5–0.6 時間，ラットで 1–1.4 時間であった。マウスにおいて C_{max} 及び AUC は投与量にほぼ比例し，0.4，2 及び 10 mg/kg 投与後の AUC 平均値は各々5.0，32.0 及び 158.8 ng•h/mL であった。ラットにおいて C_{max} 及び AUC は投与量比例関係をわずかに上回って増加し，0.2，1 及び 5 mg/kg 投与後の AUC 平均値は各々 12.1，79.3 及び 512.9 ng•h/mL であった。いずれの種においても，飲料水中経口投与後のヒドラジンの最高血漿中濃度は，同様の投与量を強制経口投与したときに得られたものに比べてほぼ同程度であった。しかしながら，飲料水中で連続的に投与したため，AUC の値は強制経口投与により得られたものに比べてマウスでは約 10 倍，ラットでは約 3–8 倍高かった。

図 2.6.4-7. Swiss Webster マウス（左）又は Wistar ラット（右）における経口投与後のヒドラジンの最高血漿中濃度（C_{max}）及び曲線下面積（AUC）（強制経口投与対飲料水中投与）



マウス：低用量，中用量及び高用量群（強制 / 飲料水）で 0.4/0.65，2.0/2.4 及び 10/7.25 mg/kg 投与
ラット：低用量，中用量及び高用量群（強制 / 飲料水）で 0.2/0.4，1.0/1.4，5/5.5 mg/kg 投与

雄性 Swiss-Webster マウスに腹腔内投与したところヒドラジンは速やかに吸収され，最高濃度は最初の検体採取時点（2 時間）で認められた [85]。腎臓で最高組織中濃度が認められ，脾臓，肺及び心臓に比べて 3 倍の濃度であった。投与後最初の 48 時間以内に投与量の約 40%が親化合物及び代謝物として尿中に排泄され，約 30%–35%が $^{15}N_2$ ガスとして呼気中に排泄された。投与後 2 時間以内に投与量の約 20%–25%が $^{15}N_2$ ガスとして呼気中に排泄された。

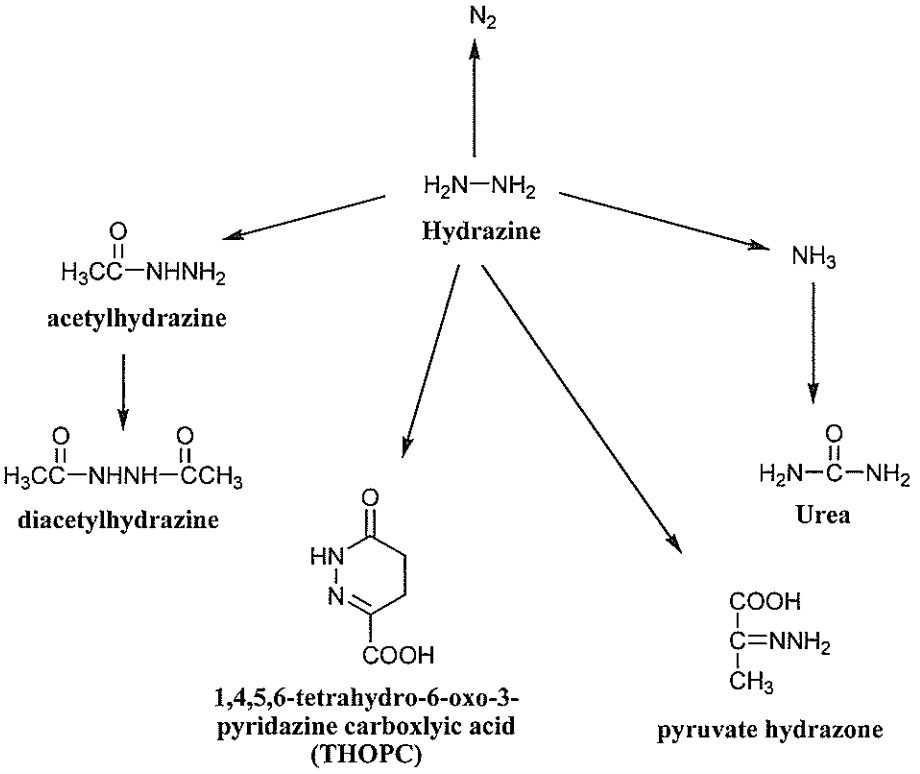
雄性 Wistar ラットに単回皮下投与したした後のヒドラジンの組織内分布が検討された [86]。ヒドラジンは速やかに吸収され組織に分布し，最高濃度は最初の検体採取時点（0.5 時間）で認められた。肝臓，腎臓，肺及び血漿からの消失半減期は約 2–3 時間であった。腎臓中濃度は他の

組織中濃度よりも 2–3 倍高かった。Sprague-Dawley ラットに 3，9，28 及び 81 mg/kg 経口投与後，ヒドラジンの最高血漿中濃度は投与量にほぼ比例した。しかしながら，最高肝臓中濃度は 9 mg/kg 投与後プラトーに達し，ヒドラジンの投与量をさらに増加しても一定値を維持した。血漿及び肝臓の AUC の増加率は用量比例関係を下回った [87]。このデータによりヒドラジンの投与量の増加に伴って肝臓への取込みが飽和することが示唆される。モノアセチル化された代謝物の組織内濃度は親薬物と並行して推移し，最高腎臓中濃度はその他の組織及び血漿中濃度に比べて約 8 倍高かった。ジアセチルヒドラジンの組織内濃度は定量限界に近かった [86]。

雄性 Sprague-Dawley ラットに二重標識した[$^{15}N_3$]ヒドラジンを 64 mg/kg 腹腔内投与し代謝物同定試験を実施した。その結果代謝物としてヒドラジンのアセチル体及びジアセチル体並びに ^{15}N の取込まれた尿素及びアンモニアが認められた [88]。更に窒素分子，1,4,5,6-テトラヒドロ-6-オキソ-3-ピリダジンカルボン酸（THOPC）及び pyruvate hydrazone を生成する代謝経路が認められた（図 2.6.4-8）。Sprague-Dawley ラットにおける[^{15}N]ヒドラジンを用いた二番目の試験では単回腹腔内投与後投与量の約 75%が回収された [89]。静脈内，腹腔内又は皮下投与後 30 分以内に投与量の約 15%が N_2 ガスに変換され，投与後 4 及び 48 時間までに各々投与量の 14%–19%及び約 25%が $^{15}N_2$ ガスとして回収された。窒素ガスへの変換は 0.5–2 mmol/kg （16–64 mg/kg）の範囲で投与量に依存しなかった。投与量の約 52%が尿中から回収され，その半分を超えるものが親薬物であった。尿中のその他の主要成分は加水分解性の代謝物であった。

9.9 mg/kg の皮下投与後ヒドラジン及び 2 種類のアセチル化された代謝物は投与量の約 30%を占めた [86]。未変化のヒドラジンは尿中に回収されたヒドラジン類の 82%を占め，アセチル化及びジアセチル化された代謝物が同程度の少量（< 3%）認められた。

図 2.6.4-8. ヒドラジンの代謝経路 [88]



2.6.4.9 考察及び結論

ラット及びイヌにおけるレボドパの薬物動態は，肝血流量に匹敵する高い血漿クリアランス値，低い又は中程度の分布容積（V_c 約 0.4 L/kg），1 時間以内の短い半減期及び約 35%–40%の経口バイオアベイラビリティで特徴づけられる。ヒトにおけるレボドパの薬物動態プロファイルは非臨床試験動物種と同様で，血漿クリアランスが高く，消失半減期が 1 時間以内で，見かけの経口バイオアベイラビリティは 20%–30%であった。ラット，サル及びイヌにおけるカルビドパの薬物動態は，高い分布容積及び低い血漿クリアランス値で特徴づけられる。カルビドパの吸収には変動があり，サル及びラットのバイオアベイラビリティは各々約 8%及び約 20%と低かったが，イヌでは 88%と高い値であった。非臨床試験動物種及びヒトにおいて，カルビドパ（芳香族アミノ酸脱炭酸酵素競合阻害剤）と併用投与したとき，レボドパのバイオアベイラビリティは約 3–4 倍になり，半減期は約 2 倍に延長する。ラット及びヒトにおいて，レボドパ及びカルビドパの長期投与はいずれの化合物の薬物動態も変化させない。

レボドパのヒト血漿たん白との結合率は非常に低く（< 6%），カルビドパのヒト血漿たん白との結合率も低かった（36%）。カルビドパをあらかじめ投与すると，レボドパのラットにおける脳内濃度は 20 倍を超えて増加し，イヌの骨格筋中濃度は 3 倍を超えて増加した。血漿中レボ

ドパ濃度は筋肉中に比べて 20 倍高かった。カルビドパはラット脳内に検出されず，最も高い組織内濃度は腎臓 > 肺 > 小腸，肝臓及び血漿に認められた。レボドパ及びカルビドパはいずれもヒトの胎盤関門を通過し，胎児組織中に認められた。一方，レボドパは母乳中にも低濃度認められ，AUC 比（乳汁 / 血漿）は 0.28 であった。ヒト乳汁中のカルビドパに由来する放射能濃度は，血漿中に比べて約 1/12 であった。

レボドパは脱炭酸，*O*-メチル化，アミノ基転移及び酸化を介して代謝され，芳香族アミノ酸脱炭酸酵素によるドパミンへの脱炭酸が主代謝経路である。ヒトにおいて尿中放射能の 69%がドパミン及びその代謝物として回収される。3-OMD はメチル化により生成し，半減期が 15 時間のため長期投与で蓄積する。尿中のバニルピルビン酸，バニル酢酸及び 2,4,5-トリヒドロキシフェニル酢酸代謝物はレボドパのアミノ基転移により生成する。レボドパをカルビドパと併用投与すると，親薬物及び 3-OMD の血漿中濃度は増加し，フェノールカルボン酸類（主として HVA 及び 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸）の血漿中濃度は減少する。

ラットにレボドパを投与した後の尿中排泄は速やかで，放射能の大部分が 20 分以内に回収された。パーキンソン病患者においても同様に，レボドパの放射能標識体投与後 2 及び 8 時間までに放射能の 42%及び 81%が回収された。一方，カルビドパをあらかじめ投与すると同じ時間間隔で投与量の 13%及び 37%しか回収されなかった。カルビドパの排泄に関するデータはその経口バイオアベイラビリティの報告値と一致し，イヌにおいて投与量の大部分（> 60%）が尿中に排泄された（F > 80%）。ラットにおいては単回経口投与後投与量の 16%のみが尿中に回収された（F 約 20%）が，ヒトでは経口投与したカルビドパ用量の約 50%が尿中に回収されたが，そのうち約 30%が未変化体であった。

レボドパは LNAA 担体系の基質であり，小腸での吸収及び脳内への輸送を促進する。ラット脳内皮細胞モデル（*in vitro*）においてレボドパは排出トランスポーターである ABCB1/P-gp の基質であるが，阻害剤ではない。

ラットに経口投与後，カルビドパの加水分解産物である DHPA 及び DHPPA は速やかに吸収され，速やかに消失し，半減期は約 15 分であり，経口バイオアベイラビリティは 50%を超えた。カルビドパの代謝物である DHPPA の血漿中濃度は親化合物の約 1/10 であり，DHPA の血漿中濃度はごくわずかであった。ミニブタにカルビドパ / レボドパ（1 : 4）を持続十二指腸内注入したところ，DHPPA の最高血漿中濃度もカルビドパの血漿中濃度の約 1/10 であり，DHPA の濃度は LLOQ 未満であった。ヒドラジンの最高濃度は LLOQ（約 5 ng/mL）の 2–3 倍であり，AUC の値は DHPPA と同程度であった。同じミニブタにおいて 3-OMD 濃度はレボドパ濃度の約 2–3 倍であり，カルビドパの曝露量の 100 倍を超過した。

2.6.4.10 図表

表及び図は本文中に示す。

2.6.4.11 参考文献

1. Winiwarter S, Bonham NM, Ax F, et al. Correlation of human jejunal permeability (in vivo) of drugs with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach. J Med Chem. 1998; 41: 4939-4949.
2. Fagerholm U, Lindahl A, Lennernas H. Regional intestinal permeability in rats of compounds with different physicochemical properties and transport mechanisms. J Pharm Pharmacol. 1997; 49: 687-690.
3. Wade D, Mearrick PT, Morris JL. Active transport of L-dopa in the intestine. Nature 1973; 242: 463-465.
4. Tsuji A, Tamai I. Carrier-mediated intestinal transport of drugs. Pharm Res. 1996; 13(7): 963-977.
5. Niehues M, Hensel A. In vitro interaction f L-dopa with bacterial adhesins of Helicobacter pylori: an explanation for clinical differences in bioavailability? J Pharm Pharmacol. 2009; 61: 1303-1307.
6. Leppert P, Cortese M, Fix JA. The effects of carbidopa dose and time and route of administration on systemic L-dopa levels in rats. Pharm Res. 1988; 5(9): 587-591.
7. Sasahara K, Nitanai T, Habara T, et al. Dosage form design for improvement of bioavailability of levodopa V: absorption and metabolism of levodopa in intestinal segments of dogs. J Pharm Sci. 1981; 70: 1157-1160.
8. Lennernäs H, Nilsson D, Aquilonius S-M, et al. The effect of L-leucine on the absorption of levodopa, studied by regional jejunal perfusion in man. Br J Clin Pharmacol. 1993; 35: 243-250.
9. Fagerholm U, Johansson M, Lennernäs H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum. Pharm Res. 1996; 13(9): 1336-1342.
10. Sinko PJ, Hu M, Amidon GL. Carrier-mediated transport of amino acid, small peptides and their drug analogs. J Controlled Release. 1987; 6:1115-21.
11. Cotler S, Holazo A, Boxenbaum HG, et al. Influence of route of administration on physiological availability of levodopa in dogs. J Pharm Sci. 1976; 65(6): 822-827.
12. Sasahara K, Nitanai T, Habara T, et al. Dosage form design for improvements of bioavailability of levodopa II: bioavailability of marketed L-dopa preparations in dogs and parkinsonian patients. J Pharm Sci. 1980; 69: 261-265.

13. Sasahara K, Nitanai T, Habara T, et al. Dosage form design for improvements of bioavailability of levodopa III: influence of dose on pharmacokinetic behavior of levodopa in dogs and parkinsonian patients. J Pharm Sci. 1980; 69(12) 1374-1378.

14. Andersson I, Granerus AK, Jagenburg R, et al. Intestinal decarboxylation of orally administered L-dopa. Acta Med Scand. 1975; 198: 415-420.

15. Granerus A-K, Jagenburg R, Svanborg A. Intestinal decarboxylation of L-dopa in relation to dose requirement in Parkinson's disease. Naunyn Schm Arch Pharmacol. 1973; 280: 429-439.

16. Bianchine JR, Messiha FS, Hsu TH. Peripheral aromatic L-amino acids decarboxylase inhibitor in parkinsonism. II. effect of metabolism of L-2-^{14}C-dopa. Clin Pharmacol Therapeutics. 1972; 13(4): 584-594.

17. Kuruma I, Bartholini G, Tissot R, et al. Comparative investigation of inhibitors of extracerebral dopa decarboxylase in man and rats. J Pharm Pharmacol. 1972; 24:289-294.

18. Contin M, Martinelli P. Pharmacokinetics of levodopa. J Neurol. 2010; 257: S253-S261.

19. Fernández N, Garcia JJ, Diez, MJ, et al. Effects of slowed gastrointestinal motility on levodopa pharmacokinetics. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2010; 156: 67-72.

20. Bredberg E, Lennernäs H, Paalzow L. Pharmacokinetics of levodopa and carbidopa in rats following different routes of administration. Pharmaceutical Research. 1994; 11: 549-555.

21. Contin M, Riva R, Albani F, et al. Pharmacokinetic optimization in the treatment of Parkinson's disease. Clin. Pharmacokinetics. 1996; 30(6): 463-481.

22. Huebert ND, Palfreyman MG, Haegele KD. A comparison of the effects of reversible and irreversible inhibitors of aromatic L-amino acid decarboxylase on the half-life and other pharmacokinetic parameters of oral L-3,4-dihydroxyphenylalanine. Drug Met Disp. 1983; 11: 195-200.

23. Rose S, Jenner P, Marsden CD. Chronic administration does not alter the pharmacokinetic profile of L-dopa in the rat. J Pharm Pharmacol. 1993; 45: 725-730.

24. Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of parkinsonism. Ann Neurol. 1985; 18: 537-543.

25. Nutt JG. Effects of catechol-*O*-methyltransferase (COMT) inhibition on the pharmacokinetics of L-dopa. Advances in Neurology. 1996; 69: 493-496.

26. Attwell PJ, Rose S, Jenner P, et al. Effect of carbidopa on pharmacokinetic and metabolic handling of an oral bolus of L-dopa in rats. Br J Pharmacol. 1990; 101: 496P.

27. Rose S, Jenner P, Marsden CD. Peripheral pharmacokinetic handling and metabolism of L dopa in the rat: the effect of route of administration and carbidopa pretreatment. J Pharm Pharmacol. 1991; 43: 325-330.

28. Nakashima M, Zhao MF, Nakashima MN, et al. In vivo microdialysis to determine the relative pharmacokinetics of drugs. Biol Pharm Bull. 1996; 19(7): 988-994.

29. Deleu D, Sarre S, Ebinger G, et al. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics and metabolism of intravenously administered levodopa in blood and plasma and skeletal muscle. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1993; 348(6): 576-581.

30. Bredberg E, Tedroff J, Aquilonius S-M, et al. Pharmacokinetics and effects of levodopa in advanced Parkinson's disease. Eur J Clin Pharmacol. 1990; 39: 385–389.

31. Dunner DL, Brodie HKH, Goodwin FK. Plasma DOPA response to levodopa administration in man: effects of peripheral decarboxylase inhibitor. Clin Pharm Ther. 1970; 12(2): 212-217.

32. Durso R, Evans JE, Josephs E, et al. Variable absorption of carbidopa affects both peripheral and central levodopa metabolism. J Clin Pharmacol. 2000; 40: 854-860.

33. Lin JH, Los LE. Time-and concentration-dependent inhibitory effects of carbidopa on the elimination kinetics of L-dopa in rats. Pharm Res. 1990; 7(7): PPDM 8312.

34. Lin JH, Los LE. Pharmacokinetics of carbidopa in rats, monkeys and dogs. Pharm Res. 1990; 7(9): S283.

35. Obach R, Menargues A, et al. The pharmacokinetic profile of carbidopa in dogs. J Pharmacy Pharmacology. 1984; 36(6): 415-416.

36. Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Peripheral pharmacokinetics of levodopa in untreated, stable and fluctuating parkinsonian patients. Neurology 1987; 37: 940-944.

37. Hinterberger H, Andrews CJ. Catecholamine metabolism during oral administration of levodopa. Arch Neurol. 1972; 26: 245-252.

38. Wang H-P, Chuang Y-H, et al. D-phenylglycine improves L-dopa binding to serum albumin. Journal of Food and Drug Analysis. 2006; 14: 225-229.

39. Mearrick PT, Graham GG, Wade DN. The role of the liver in the clearance of L dopa from plasma. J Pharmacokinet Biopharm. 1975; 3(1): 13-23.

40. Floud A, Fahn S. L-dopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine) uptake by human red blood cells. Biochimica et Biophysica Acta. 1981; 645: 165-169.

41. Vickers S, Stuart EK, Bianchine JR, et al. Metabolism of carbidopa [L-(-)-α-hydrazino-3,4-dihydroxy-α-methylhydrocinnamic acid monohydrate], an aromatic amino acid decarboxylase inhibitor, in the rat, dog, rhesus monkey and man. Drug Metabolism and Disposition. 1974; 2: 9-22.

42. Bergstrom M, Lu L, Marquez M, et al. Modulation of organ uptake of 11C-labelled L-dopa. Nuclear Medicine and Biology. 1997; 24(1): 15-19.

43. Komai T, Kawai K, Nambu K, et al. Effect of carbidopa MK-486 on the metabolic fate of L dopa part 1: effect of carbidopa on the tissue dopa decarboxylase and on the L dopa-2-^{14}C uptake by the brain in rats. J Pharmacobio-Dynamics. 1978; 1: 271-280.

44. Rose S, Jenner P, Marsden CD. Chronic administration does not alter the accumulation of L-dopa into muscle. Movement Disorders. 1994; 9(2): 167-172.

45. Wade L, Katzman R. Synthetic amino acids and the nature of L-dopa transport at the blood-brain barrier. J. Neurochemistry. 1975; 25: 837-842.

46. Nutt J, Fellman J. Pharmacokinetics of levodopa. Clin Neuropharmacol. 1984; 7: 35-49.

47. Deleu D, Sarre S, Michotte Y, et al. Simultaneous in vivo microdialysis in plasma and skeletal muscle: a study of the pharmacokinetic properties of levodopa by moncompartmental analysis. J Pharm Sci. 1994; 83(1): 25-28.

48. Hammerstad JP, Woodward WR, Gliessman P, et al. L-dopa pharmacokinetics in plasma and cisternal and lumbar cerebrospinal fluid of monkeys. Annals of Neurology. 1990; 27(5): 495-499.

49. Hammerstad JP, Woodward WR, Nutt JG, et al. CSF pharmacokinetics of L dopa in dog and monkey. J Neurochem. 1987; 48: S159.

50. Clark WG, Oldendorf WH, Dewhurst WG. Blood brain barrier to carbidopa (MK 486) and Ro 4-4602, peripheral dopa decarboxylase inhibitors. J Pharm Pharmacol. 1973; 25: 416-418.

51. Merchant C, Cohen G, Mytilineou C, et al. Human transplacental transfer of carbidopa/levodopa. J Neural Transm. 1995; 9: 239-242.

52. Thulin PC, Woodward WR, Carter JH, et al. Levodopa in human breast milk: clinical implications. Neurology. 1998; 50(6): 1920-1921.

53. Mena MA, Casarejos MJ, Solano RM, et al. Half a century of L-dopa. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2009; 9: 880-893.

54. Stewart RM, Miller S, Gunder M. Urinary 5-S-cysteinyldopa in parkinsonism after dopa and carbidopa. Acta Dermatovener. 1983; 63: 97-101.

55. Hietala P, Linden I, Gronfors N. The effects of simultaneous administration of 3,4-dihydroxyphenylpyruvic acid and L-dopa on the bioavailability of L-dopa in rat and mouse. J Pharm Pharmacol. 1979; 31: 205-208.

56. Linden I. Effects of 3,4-dihydroxyphenylpyruvic acid and L-glutamic acid on some pharmacokinetic parameters of L-dopa in the rat. J Pharm Pharmacol. 1980; 32: 344-348.

57. Durso R, Evans J, Josephs E, et al. Central levodopa metabolism in Parkinson's disease after administration of stable isotope-labeled levodopa. Annals of Neurology. 1997; 42(3): 300-304.

58. Iwamoto K, Watanabe J, Yamada M, et al. Effect of age on gastrointestinal and hepatic first-pass effects of levodopa in rats. J Pharm Pharmacol. 1987; 39: 421-425.

59. Yamamoto T, Nashizume K, Yamatodani A, et al. Plasma levels of dopamine, sulfo-conjugated dopamine and other dopamine metabolites in dogs after oral administration of L-dopa. Jpn J Pharmacol. 1987; 43(Supp): 87P

60. Käenmäki M, Tammimäke A, Garcia-Horsman JA, et al. Importance of membrane-bound catechol-*O*-methyltransferase in L-dopa metabolism: a pharmacokinetic study in two types of Comt gene modified mice. British J Pharmacol. 2009; 158: 1884-1894.

61. Vickers S, Stuart EK, Hucker HB, et al. Further studies on the metabolism of carbidopa, (-)-L-α-hydrazino-3,4-dihydroxy-α-methylbenzenepropanoic acid monohydrate, in the human, rhesus monkey, dog and rat. J Med Chem. 1975; 18(2): 134-138.

62. Goodall MC, Alton H. Metabolism of 3,4-dihydroxyphenylalanine (L-dopa) in human subjects. Biochem Pharmacol. 1972; 21: 2401-2408.

63. Morgan JP, Bianchine JR, Spiegel HE, et al. Metabolism of levodopa in patients with Parkinson's disease. Arch Neurol. 1971; 25: 39-44.

64. Wade L, Katzman R. 3-*O*-methyldopa uptake and inhibition of L-dopa at the blood-brain barrier. Life Sci. 1975; 17: 131-136.

65. Reches A, Fahn S. 3-*O*-methyldopa blocks dopa metabolism in rat corpus striatum. Ann Neurol. 1982; 12: 267-271.

66. Gervas JJ, Murandás V, Bazán E, et al. Effects of 3-OM-dopa on monoamine metabolism in rat brain. Neurology. 1983; 33: 278-282.

67. Nutt JG, Woodard WR, et al. 3-*O*-methyldopa and the response to levodopa in Parkinson's disease. Ann Neurol. 1987; 21: 584-588.

68. Guttman M, Leger G, Cedarbaum JM, et al. 3-*O*-methyldopa administration does not alter fluorodopa transport into the brain. Ann Neurol. 1992; 31: 638-643.

69. Fraga S, Serrao MP, Soares-da-Silva P. The L-3,4-dihydroxyphenylalanine transporter in human and rat epithelial intestinal cells is a type 2 hetero amino acid exchanger. Eur J Pharmacol. 2002; 441: 127-135.

70. Vieira-Coelho MA, Soares-da-Silva P. Apical and basal uptake of L-dopa and L 5 HTP and their corresponding amines, dopamine and 5-HT, in OK cells. Am J Physiol Renal Physiol. 1997; 272: F632-639.

71. Gomes P, Soares-da-Silva P. Na^+-independent transporters, LAT-2 and $b^{0,+}$, exchange L-dopa with neutral and basic amino acids in two clonal renal cell lines. J Membrane Bio. 2002; 186: 63-80.

72. Silva E, Gomes P, Soares-da-Silva P. Increases in transepithelial vectorial Na^+ transport facilitates Na^+-dependent L-dopa transport in renal OK cells. Life Sciences 2006; 79: 723-729.

73. Soares-da-Silva P, Serrao MP. High- and low-affinity transport of L-leucine and L-dopa by the hetero amino acid exchangers LAT1 and LAT2 in LLC-PK1 renal cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2004; 287: F252-F261.

74. Fraga S, Sampaio-Maia B, Serrao MP, et al. Regulation of apical transporter of L dopa in human intestinal Caco-2 cells. Acta Physiol Scand. 2002; 173: 103-111.

75. Soares-da-Silva P, Serrao MP, Pinho MJ, et al. Cloning and gene silencing of LAT2, the L 3,4-dihydroxyphenylalanine (L-dopa) transporter, in pig renal LLC PK_1 epithelial cells. The FASEB Journal. 2004; 18: 1489-1498.

76. Soares-da-Silva P, Serrao MP. Apical and basolateral 4F2hc and the amino acid exchange of L-dopa in renal LLC-PK_1 cells. Amino Acids. 2005; 29: 213-219.

77. Soares-da-Silva P, Serrao M. Outward transfer of dopamine precursor L-3,4 dihydroxyphenylalanine (L-dopa) by native and human P-glycoprotein in LLC-PK1 and LLC-GA5 Col300 renal cells. J Pharmacol Exp Therapeutics. 2000; 293 (2): 697-704.

78. Sampaio-Maia B, Gomes R, Soares-da-Silva P. P-glycoprotein phosphorylation/ dephosphorylation and cellular accumulation of L-DOPA in LLC-GA5 Col300 cells. J Autonomic Pharmacol. 1999; 19: 173-179.

79. Quinones H, Collazo R, Moe OW. The dopamine precursor L-dihydroxy-phenylalanine is transported by the amino acid transporters rBAT and LAT2 in renal cortex. Am J Physiol Renal Physiol. 2004; 287: F74-F80.

80. Kageyama T, Nakamura M, Matsuo A, et al. The 4F2hc/LAT1 complex transports L-DOPA across the blood-brain barrier. Brain Research. 2000; 879: 115-121.

81. Matsuo H, Tsukada S, Nakata T, et al. Expression of a system L neutral amino acid transporter at the blood-brain barrier. NeuroReport. 2000; 11: 3507-3511.

82. Sampaio-Maia B, Soares-da-Silva P. Ca^{2+}/calmodulin mediate pathways regulate the update of L-DOPA in mouse neuroblastoma neuro 2A cells. Life Sciences 2000; 67: 3209-3220.

83. Becker ML, Visser LE, van Schaik RHN, et al. OCT1 polymorphism is associated with response and survival time in anti-parkinsonian drug users. Neurogenetics. 2011; 12:79-82.

84. Vautier S, Milane A, Fernandez C, et al. Interactions between antiparkinsonian drugs and ABCB1/P-glycoprotein at the blood-brain barrier in a rat brain endothelial cell model. Neurosciences Letters. 2008; 442: 19-23.

85. Nelson SD, Gordon WP. Metabolic activation of hydrazines. Adv Exp Med Biol. 1982; 136B: 971-981.

86. Kaneo Y, Iguchi S, Kubo H, et al. Tissue distribution of hydrazine and its metabolites in rats. J Pharm Dyn. 1984; 7: 556-562.

87. Preece NE, Ghatineh S, Timbrell JA. Studies on the disposition and metabolism of hydrazine in rats in vivo. Human & Experimental Toxicology. 1992; 11: 121-127.

88. Preece NE, Nicholson JK, Timbrell JA. Identification of novel hydrazine metabolites by ^{15}N-NMR. Biochemical Pharmacology. 1991; 41 (9): 1319-1324.

89. Springer DL, Krivak BM, Broderick DJ, et al. Metabolic fate of hydrazine. J Toxicology and Environmental Health. 1981; 8: 21-29.

2.6.5 薬物動態試験概要表

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 1
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3a 薬物動態試験－単回投与後の吸収（DHPA, DHPPA） 4
2.6.5.3b 薬物動態試験－単回投与後の吸収（カルビドパ） 5
2.6.5.4 薬物動態試験－反復投与後の吸収 6
2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布 7
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿たんぱく結合 7
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 7
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 8
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 8
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 8
2.6.5.11a 薬物動態試験：推定代謝経路（レボドパ） 9
2.6.5.11b 薬物動態試験：推定代謝経路（カルビドパ） 10
2.6.5.11c 薬物動態試験：推定代謝経路（ヒドラジン） 11
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 12
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 12
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 12
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 12
2.6.5.16a 薬物動態試験：ヒドラジン薬物動態（強制経口投与） 13
2.6.5.16b 薬物動態試験：ヒドラジン薬物動態（飲料水中投与） 14

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質: レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
吸収	Sprague-Dawley ラット	カルビドパ	静脈内, 経口	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL	LCIG Memo 01	4.2.2.2-1
	Sprague-Dawley ラット	DHPA	静脈内, 経口	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL	LCIG Memo 01	4.2.2.2-1
	Sprague-Dawley ラット	DHPPA	静脈内, 経口	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL	LCIG Memo 01	4.2.2.2-1
分布				新規試験実施せず		
代謝				新規試験実施せず		
排泄				新規試験実施せず		
薬物動態学的相互作用				新規試験実施せず		
その他	Swiss Webster マウス	ヒドラジン	経口	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL	Hydrazine Memo 01	4.2.2.7-1
	Wistar ラット	ヒドラジン	経口	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL	Hydrazine Memo 02	4.2.2.7-2

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質: レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

マトリックス	分析対象物質	種	抽出	分離方法	検出	定量範囲	LLOQ	試験番号	CTD における記載箇所
血漿	カルビドパ DHPA DHPPA	ラット	ppt	RP-HPLC	MS/MS	0.031-31.1 µg/mL 0.0047-4.70 µg/mL 0.0045-15.7 µg/mL	0.031 µg/mL 0.0047 µg/mL 0.0045 µg/mL	LCIG memo-01	4.2.2.2-1
血漿	カルビドパ レボドパ 3-*O*-メチルドパ	ミニブタ	ppt	RP-HPLC	MS/MS	10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 50–10000 ng/mL	10.0 ng/mL 10.0 ng/mL 50.0 ng/mL	PPD P1074	4.2.2.1-1
血漿	カルビドパ レボドパ 3- *O*-メチルドパ	ヒト	ppt	RP-HPLC	MS/MS	10–5000 ng/mL 10–5000 ng/mL 400–25000 ng/mL	10.0 ng/mL 10.0 ng/mL 400 ng/mL	PPD P1104	5.3.1.4-1
血漿	DHPA DHPPA	ミニブタ	ppt	RP-HPLC	MS/MS	9.93–496 ng/mL 10.0–502 ng/mL	9.93 ng/mL 10.0 ng/mL	R&D/11/1259	4.2.2.1-2
血漿	DHPA DHPPA	ヒト	ppt	RP-HPLC	MS/MS	9.81–981 ng/mL 9.95–995 ng/mL	9.81 ng/mL 9.95 ng/mL	R&D/11/1260	5.3.1.4-2
血漿	ヒドラジン	ヒト	SALLE	RP-HPLC	MS/MS	4.87–3040 ng/mL	4.87 ng/mL	R&D/11/678	5.3.1.4-3

LLOQ - 定量下限
抽出: ppt – たん白沈殿; SALLE - 塩析を利用した液液抽出
RP-HPLC - 逆相高速液体クロマトグラフィー; MS/MS - タンデム質量分析

2.6.5.3a 薬物動態試験－単回投与後の吸収（DHPA, DHPPA）

被験物質: DHPA, DHPPA

試験番号 LCIG Memo 01 , CTD における記載箇所 4.2.2.2-1

		ラット	ラット	ラット	ラット
投与化合物		DHPA	DHPPA		
性 (雄 / 雌)		雄	雄	雄	雄
動物数		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
摂食条件		絶食	絶食	絶食	絶食
媒体 / 剤形		(1)/溶液	(1)/溶液	(2)/溶液	(2)/溶液
投与経路		経口及び静脈内	経口及び静脈内	経口	経口
投与量 (mg/kg)		1	1	3	10
試料		血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象物質		DHPA	DHPPA	DHPPA	DHPPA
分析法		LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
薬物動態パラメータ（平均値）:					
静脈内:	$t_{1/2}$ (h)	0.27	0.25		
	V_{ss} (L/kg)	0.8	1.1		
	CL_p (L/h•kg)	2.8	3.7		
	AUC (µg•h/mL)	0.38	0.31		
経口:	$t_{1/2}$ (h)	n.f.	0.41	0.85	0.69
	C_{max} (µg/mL)	0.53	0.21	0.39	1.84
	T_{max} (h)	0.25	0.25	0.5	0.25
	AUC (µg•h/mL)	0.25	0.17	0.30	0.95
	F (%)	66.0	53.9	32.2	30.8

追加情報: (1) – D5W (5%デキストロース水溶液)中の 10% DMSO; (2) – 50 mM クエン酸緩衝液 pH 3.0; n.f. – 血漿消失半減期算出不能
DHPA – 3,4-ジヒドロキシフェニルアセトン; DHPPA – 2-メチル-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-プロピオン酸); T_{max} は中央値を示す。

2.6.5.3b 薬物動態試験－単回投与後の吸収（カルビドパ）

被験物質: カルビドパ

試験番号 LCIG Memo 01, CTD における記載箇所 4.2.2.2-1

Species		ラット	ラット	ラット	ラット
投与化合物		カルビドパ	カルビドパ		
性 (雄 / 雌)		雄	雄		
動物数		n = 3	n = 3		
摂食条件		絶食	絶食		
媒体 / 剤形		(1)/溶液	(2)/溶液		
投与経路		経口及び静脈内	経口		
投与量 (mg/kg)		1	100		
試料		血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象物質		カルビドパ	カルビドパ	DHPPA	DHPA
分析法		LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
薬物動態パラメータ（平均値）:					
静脈内:	$t_{1/2}$ (h)	0.47			
	V_{ss} (L/kg)	0.91			
	CL_p (L/h•kg)	1.3			
	AUC (µg•h/mL)	0.94			
経口:	$t_{1/2}$ (h)	n.f.	2.5	2.3	n.f.
	C_{max} (µg/mL)	0.051	0.81	0.076	0.004
	T_{max} (h)	1.5	2.0	3.0	2.0
	AUC (µg•h/mL)	0.071	3.72	0.30	0.004
	F (%)	7.5	3.9	na	na
	P/M AUC 比			12.6	884

追加情報: (1) –D5W (5%デキストロース水溶液)中の 10% DMSO; (2) – 50 mM クエン酸緩衝液 pH 3.0; n.f. – 血漿消失半減期算出不能; na – 適用外; DHPA – 3,4-ジヒドロキシフェニルアセトン; DHPPA – 2-メチル-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-プロピオン酸) ; T_{max} は中央値を示す。

2.6.5.4 薬物動態試験－反復投与後の吸収

被験物質: レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

2.6.7.3（毒性試験概要表）参照

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿たんぱく結合

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

新規試験を実施しなかった。

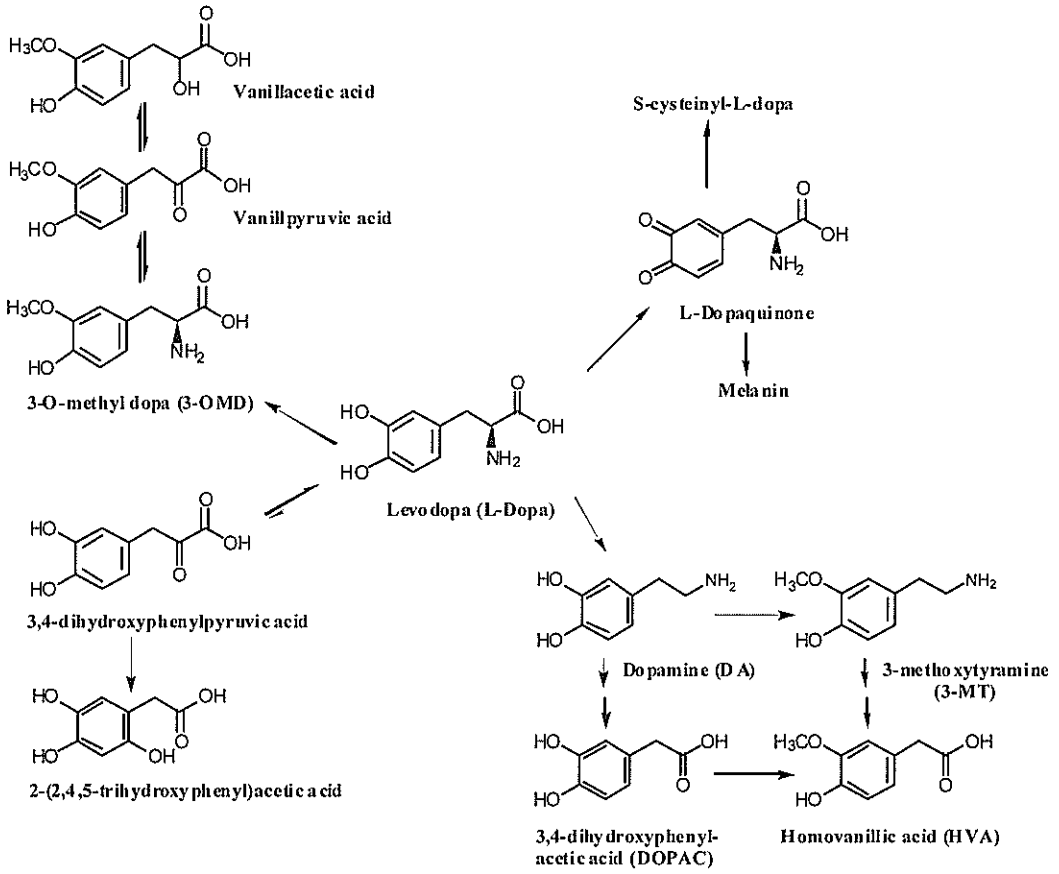
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

新規試験を実施しなかった。

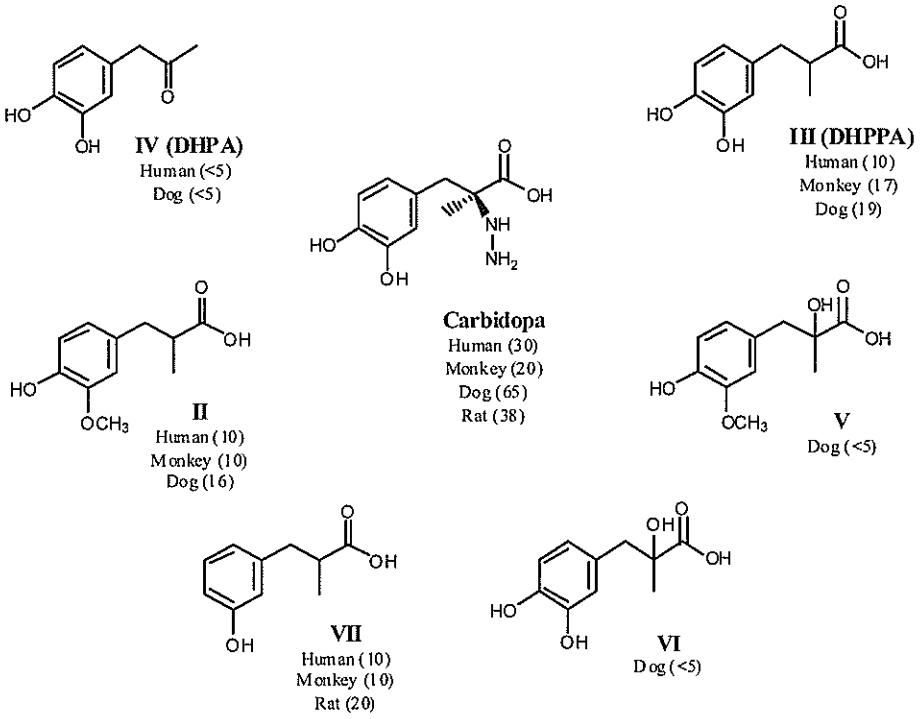
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.11a　薬物動態試験：推定代謝経路（レボドパ）

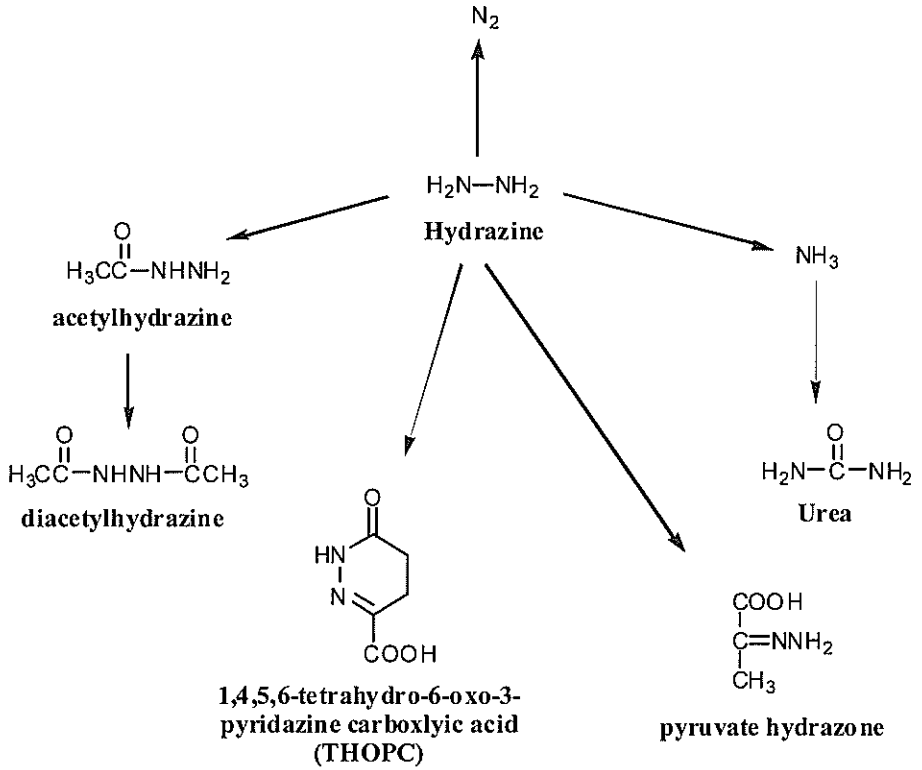


2.6.5.11b　薬物動態試験：推定代謝経路（カルビドパ）



それぞれの種における尿中回収率（投与量に対するパーセンテージ）を括弧内に示す。

2.6.5.11c　　薬物動態試験：推定代謝経路（ヒドラジン）



2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

被験物質: レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

被験物質: レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

被験物質: レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

被験物質: レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

新規試験を実施しなかった。

2.6.5.16a 薬物動態試験：ヒドラジン薬物動態（強制経口投与）

被験物質: ヒドラジン

種		マウス	マウス	マウス	ラット	ラット	ラット
性 (雄 / 雌)		雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄
動物数		雄 35 / 雌 35	雄 35 / 雌 35	雄 35 / 雌 35	雄 5 / 雌 5	雄 5 / 雌 5	雄 5 / 雌 5
摂食条件		摂食	摂食	摂食	摂食	摂食	摂食
媒体 / 剤形		(1)/溶液	(1)/溶液	(1)/溶液	(1)/溶液	(1)/溶液	(1)/溶液
投与方法		強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口
投与量 (mg/kg)		0.4	2	10	0.2	1	5
試料		血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象物質		ヒドラジン	ヒドラジン	ヒドラジン	ヒドラジン	ヒドラジン	ヒドラジン
分析法		HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
薬物動態パラメータ（平均値）:							
経口:	$t_{1/2}$ (h)	n.f.	0.52	0.6	n.f.	1.1	1.4
	C_{max} (ng/mL)	5.8	33.5	133.0	6.06	41.8	266
	C_{max}/D (ng/mL per mg/kg)	14.5	16.8	13.3	30.3	41.8	53.2
	T_{max} (h)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	AUC (ng•h/mL)	5.0	32.0	158.8	12.1	79.3	512.9
	AUC/D (ng•h/mL per mg/kg)	12.4	16.0	15.9	60.7	79.3	102.6
	試験番号:		Hydrazine Memo 01			Hydrazine Memo 02	
	CTD における記載箇所		4.2.2.7-1			4.2.2.7-2	

追加情報: (1) 注入のための無水ヒドラジンの滅菌水溶液; n.f. – 血漿消失半減期算出不能. ; ラットにおける T_{max} は中央値を示す。

2.6.5.16b 薬物動態試験：ヒドラジン薬物動態（飲料水中投与）

被験物質: ヒドラジン

種	マウス	マウス	マウス	ラット	ラット	ラット
性 (雄 / 雌)	雄	雄	雄	雄	雄	雄
動物数	雄 20	雄 20	雄 20	雄 5	雄 5	雄 5
摂食条件	摂食	摂食	摂食	摂食	摂食	摂食
媒体 / 剤形	(1)/溶液	(1)/溶液	(1)/溶液	(1)/溶液	(1)/溶液	(1)/溶液
投与方法	飲料水	飲料水	飲料水	飲料水	飲料水	飲料水
投与量 (mg/kg)	0.65	2.4	7.25	0.40	1.39	5.48
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象物質	ヒドラジン	ヒドラジン	ヒドラジン	ヒドラジン	ヒドラジン	ヒドラジン
分析法	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
薬物動態パラメータ（平均値）：						
C_{max} (ng/mL)	10.5	24.1	156.9	8.39	29.1	116.3
C_{max}/D (ng/mL per mg/kg)	16.2	10.1	21.6	21.1	21.4	21.2
T_{max} (h)	4.0	4.0	4.0	8.0	8.0	8.0
AUC (ng•h/mL)	66.5	310.7	1562.3	100.4	333.7	1412.3
AUC/D (ng•h/mL per mg/kg)	102.1	130.3	215.6	252.3	243.0	257.0
試験番号:		Hydrazine Memo 01			Hydrazine Memo 02	
CTD における記載箇所		4.2.2.7-1			4.2.2.7-2	

追加情報: (1) 注入のための無水ヒドラジンの滅菌水溶液; ラットにおける T_{max} は中央値を示す。