2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 生体試料中薬物濃度分析法 3
2.7.1.1.2 抽出方法 4
2.7.1.1.3 高速液体クロマトグラフィー 5
2.7.1.1.4 定量法 6
2.7.1.1.5 特異性 7
2.7.1.1.6 感度 7
2.7.1.1.7 線形性 7
2.7.1.1.8 精度及び真度 8
2.7.1.1.9 凍結融解安定性，短期水浴中保存安定性及び凍結保存安定性 10
2.7.1.1.10 個々の試験における生体試料分析法の要約 11
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.4 付録 13

表一覧

表 2.7.1-1. 血漿試料中 DHPA，DHPPA 及びヒドラジンの分析に用いた HPLC 条件 6
表 2.7.1-2. レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の血漿中濃度分析の精度及び真度（[redacted] Method P959） 8
表 2.7.1-3. レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の血漿中濃度分析の精度及び真度（[redacted] Method 1104） 9
表 2.7.1-4. DHPA 及び DHPPA の血漿中濃度分析の精度及び真度 9
表 2.7.1-5. ヒドラジンの血漿中濃度分析の精度及び真度 9
表 2.7.1-6. 個々の試験における分析法の要約 12

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
CI	confidence interval	信頼区間
CV	coefficient of variation	変動係数
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
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IR	immediate release	即放性の
LC	levodopa-carbidopa	レボドパ / カルビドパ水和物
LCIG	levodopa-carbidopa intestinal gel	レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液
LC/MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィタンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
3-OMD	3-*O*-methyldopa	3-*O*-メチルドパ
PEG-J	percutaneous endoscopic gastrostomy-with jejunal extension	経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した
QC	quality control	品質管理

2.7.1.1 背景及び概観

レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」）製剤は，20 mg/mL レボドパ及び 5 mg/mL カルビドパ水和物の水性懸濁液である。懸濁液はカルメロースナトリウム（カルボキシメチルセルロースナトリウム，NaCMC）により安定化され，各カセットに 100 g 調合されている。LCIG の空腸投与では，カセットを携帯型インフュージョンポンプシステム（CADD-Legacy 1400）に連結し，経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入したチューブ（PEG-J）より，小腸に直接投与することを可能にする。

国内第 II 相試験においてレボドパのバイオアベイラビリティは，経口レボドパ-カルビドパ水和物即放（以下「IR」）錠 100/10 mg と LCIG の経鼻空腸注入とで同程度であると考えられた（2.7.2.2.1 項）。海外における第 I 相 S187-1-002 試験（LCIG 投与）及び重要な第 III 相 S187-3-001/S187-3-002 試験（LCIG 投与又は経口レボドパ / カルビドパ水和物［以下「LC」］投与）の結果を合わせたレボドパ薬物動態データの母集団解析から，LCIG のバイオアベイラビリティは，経口レボドパ / カルビドパ水和物 100/25 mg IR 錠（S187-3-001/S187-3-002 試験で実薬対象として使用したカプセル封入 Sinemet 錠）と同程度であることが示された。LCIG 中のレボドパのバイオアベイラビリティは，経口レボドパ / カルビドパ IR 錠の 97%（95%信頼区間［以下「CI」］95%–98%）と推定される（2.7.2.3.2 項）。

生物薬剤学に関する試験は実施しなかった。薬物動態評価（2.7.2.2 項に要約）に用いた分析法の詳細を以下に示す。

2.7.1.1.1 生体試料中薬物濃度分析法

臨床開発初期におけるレボドパ，カルビドパ及び 3-*O*-メチルドパ（以下「3-OMD」）の血漿中濃度の分析には，[redacted] Project AFBC 報告書（Appendix E: Validation Report in S1871002 Analytical Report AFOQ［5.3.1.4-4］）において開発及びバリデートされた，高感度で特異性の高い液体クロマトグラフィー / タンデム質量分析（以下「LC/MS/MS」）法（[redacted] P959）を用いた。この方法は，添加濃度範囲が 10.0–5000 ng/mL のレボドパ，0.500–250 ng/mL のカルビドパ及び 25.0–25000 ng/mL の 3-OMD の定量に用いられ，エチレンジアミン四酢酸（以下「EDTA」）三カリウム塩及び 0.5%ピロ亜硫酸ナトリウムを含むヒト血漿 200 µL を必要とする。この方法では，マトリックス中の内因性 3-OMD 濃度を説明するため品質管理（以下「QC」）試料に，活性炭処理したマトリックス及び未処理マトリックスの両方を用いた。これは定量下限（以下「LLOQ」）濃度設定のため必要であった。

開発期間中に，生体試料中薬物濃度分析法が [redacted] Project Code AGEO において再バリデートされた。この方法（[redacted] P1104［5.3.1.4-1］）では，50 µL のヒト血漿を用いて，添加濃度範囲が 10.0–5000 ng/mL のレボドパ及びカルビドパ，並びに 400–25000 ng/mL の 3-OMD を定量可能であった。この方法では，試験試料の分析により，活性炭処理したマトリックスは不要であることが判明したため，LLOQ 値が改善した。

社内で開発されバリデートされた LC/MS/MS 法を用いて，EDTA 二カリウム塩及びピロ亜硫酸ナトリウムを含むヒト血漿中のカルビドパ代謝物 / 分解産物である 3,4-ジヒドロキシフェニルアセトン（以下「DHPA」），2-メチル-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸（以下「DHPPA」）及びヒドラジンの濃度を測定した。ヒト血漿中 DHPA 及び DHPPA 定量法のバリデーションは，分析法バリデーション報告書（R&D/11/1260［5.3.1.4-2］）に記載されている。ヒト血漿中ヒドラジン定量法のバリデーションは，分析法バリデーション報告書（R&D/11/678［5.3.1.4-3］）に記載されている。

S187-1-002 試験で得られた試料中のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の濃度は，[redacted] Project AFBC においてバリデートされた [redacted] P959 に従って分析した。S187-3-001 試験及び S187-3-004 試験で得られた試料は，最初，[redacted] P959 を用いて分析したが，後に，[redacted] Project AGEO においてバリデートされ，現在使用されている [redacted] P1104 を用いて再分析した。S187-3-002 試験及び M12-925 試験で得られた試料中のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の濃度は，[redacted] P1104 に従って分析した。S187-3-001 試験及び S187-3-002 試験で得られた試料中の DHPA 及び DHPPA の濃度は，R&D/11/1260 においてバリデートされた方法に従って分析した。S187-3-001 試験及び S187-3-002 試験で得られた試料中のヒドラジン濃度は，R&D/11/678 においてバリデートされた方法に従って分析した。

2.7.1.1.2 抽出方法

レボドパ，カルビドパ及び 3-O-メチルドパ

[redacted] *Method P959*（Appendix E: Validation Report in S1871002 Analytical Report AFOQ［5.3.1.4-4］）

ヒト血漿中レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD 濃度を測定するため，試料 200 µL と内標準物質溶液 20 µL を混合した後，10%過塩素酸溶液（2°C–8°C）100 µL を添加して試料をボルテックスし，2°C–8°C で 30 分間冷蔵した。ボルテックスして遠心分離した後，上清 100 µL を 96 ウェルプレートに移し，ろ過水（2°C–8°C）100 µL を添加した。最終抽出物を，カラムスイッチング高速液体クロマトグラフィー（以下「HPLC」）を介した正イオンエレクトロスプレー法による MS/MS 検出で分析した。

[redacted] *Method P1104*［5.3.1.4-1］

ヒト血漿中レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD 濃度を測定するため，試料 50 µL と内標準物質溶液 20 µL を混合した後，10%過塩素酸溶液 50 µL を添加して試料をボルテックスし，遠心分離した。上清 30 µL を 96 ウェルプレートに移し，ろ過水（2°C–8°C）250 µL を添加した。最終抽出物を，カラムスイッチング HPLC を介した正イオンエレクトロスプレー法による MS/MS 検出で分析した。

DHPA 及び DHPPA

ヒト血漿中 DHPA 及び DHPPA 濃度を測定するため，試料 200 µL と内標準物質溶液 20 µL を混合した。0.5%ピロ亜硫酸ナトリウム含有 10%過塩素酸溶液 100 µL を添加して，その試料をボルテックスし，遠心分離した。上清 150 µL を新品の注入用プレートに移し，0.5%ピロ亜硫酸ナトリウム含有アセトニトリル / 水 / ギ酸溶液 50 µL を添加した。注入用プレートにカバーを付け，約 1000 rpm のスピードで約 1 分間ボルテックスした。最終抽出物 1 µL（DHPA）又は 10 µL（DHPPA）を注入して分析した。

ヒドラジン

ヒト血漿中ヒドラジン濃度を測定するため，試料 50 µL と内標準物質溶液 50 µL を混合して，その試料をボルテックスした。アセトン / アセトニトリル / ギ酸溶液（3/97/0.1［v/v/v］）400 µL を添加した後，5 mol/L 酢酸アンモニウム 100 µL を添加した。その試料をボルテックスし，約 4°C の温度で遠心分離した。上清 200 µL を注入用 96 ウェルプレートに移し，0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液 200 µL を添加した。5 µL を注入して LC/MS/MS を用いて分析した。

2.7.1.1.3 高速液体クロマトグラフィー

ヒト血漿中レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD 濃度の測定に用いた HPLC 条件は [redacted]が所有しており，当局の要望に応じて [redacted]より提供される。

S187-3-001/S187-3-002 試験で得られた試料中のヒドラジン，DHPA 及び DHPPA の分析に用いた HPLC 条件の一覧を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1. 血漿試料中 DHPA，DHPPA 及びヒドラジンの分析に用いた HPLC 条件

	DHPA 及び DHPPA	ヒドラジン
内標準物質	A-1338130 (DHPA の内標準物質) A-1338129 (DHPPA の内標準物質)	ヒドラジン $^{15}N_2$
注入容量	DHPA は 1 µL，DHPPA は 10 µL	5 µL
移動相	20 mmol/L 酢酸アンモニウム含有アセトニトリル / 水 / ギ酸 (20/80/0.1 [v/v/v])	アセトニトリル / 水 / ギ酸 (75/25/0.1 [v/v/v])
対照溶液	A-1331604, A-1331607, A-1338129 及び A-1338130 をそれぞれ約 500 ng/mL 含む 0.5%ピロ亜硫酸ナトリウム含有アセトニトリル / 水 / ギ酸（5/95/0.1 [v/v/v])	約 50 ng/mL のアセトンアジン及び $^{15}N_2$ アセトンアジンを含む 0.1%ギ酸含有アセトニトリル（ヒドラジン及び $^{15}N_2$ ヒドラジンから誘導される）
分析カラム	Waters Atlantis T3 2.1 × 100 mm 5 µm	Phenomenex Kinetex 2.6 µ HILIC 100A 2.1 × 50 mm
流速 (分析時)	0.4 mL/分	0.5 mL/分
カラム温度	室温	室温
オートサンプラー温度	低（設定温度 4°C)	低（設定温度 4°C)
測定時間	約 3.5 分	約 1 分

2.7.1.1.4 定量法

[redacted] *Method P959*（Appendix E: Validation Report in S1871002 Analytical Report AFOQ［5.3.1.4-4］）

1/(濃度)^2 の重み付き最小二乗法による線形回帰アルゴリズムを用い，内標準物質に対するレボドパのピーク高比と濃度との関係をプロットした。1/濃度の重み付き最小二乗法による線形回帰アルゴリズムを用い，内標準物質に対するカルビドパのピーク面積比と濃度との関係をプロットした。1/(濃度)^2 の重み付き最小二乗法による 2 次回帰アルゴリズムを用い，内標準物質に対する 3-OMD のピーク面積比と濃度との関係をプロットした。

[redacted] *Method P1104*［5.3.1.4-1］

1/(濃度)^2 の重み付き最小二乗法による線形回帰アルゴリズムを用い，内標準物質に対するレボドパのピーク高比と濃度との関係をプロットした。1/(濃度)^2 の重み付き最小二乗法による線形回帰アルゴリズムを用い，各々の内標準物質に対するカルビドパ及び 3-OMD のピーク面積比と濃度との関係をプロットした。

DHPA，DHPPA 及びヒドラジンに関して，検量線における許容可能なすべての点を用いて，1/(濃度)^2 の重み付き線形回帰を実施した。

2.7.1.1.5 特異性

レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD に関する特異性を，[redacted] の 2 種類の方法に対して同じ方式で検討した。6 例の被験者からヒト血漿試料を抽出し，レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD，並びにバリデーションの間は内標準物質を分析した。所定の質量変化における分析対象物質又は内標準物質の予想保持時間に，定量を妨害するようなクロマトグラフィーのピークは検出されなかった。

DHPA 及び DHPPA の分析法の選択性を示すため，6 ロットのマトリックス（0.5%ピロ亜硫酸ナトリウムで処理，内標準物質なし）に関して，マトリックスの内因性成分による妨害の有無をスクリーニングした。内標準物質を含まないマトリックスロットの比較対照として，内標準物質を含まない 1 種類の LLOQ 試料を使用した。DHPA 及び DHPPA のいずれに対しても妨害はみられなかった。

DHPA 及び DHPPA と同様に，ヒドラジンの分析法の選択性を評価するため，6 ロットのマトリックス（0.5%ピロ亜硫酸ナトリウムで処理，内標準物質なし）に関して，マトリックスの内因性成分による妨害の有無をスクリーニングした。内標準物質を含まないマトリックスロットの比較対照として，内標準物質を含まない 1 種類の LLOQ 試料を使用した。ヒドラジンに対する妨害はみられなかった。

2.7.1.1.6 感度

[redacted] Method P959（Appendix E: Validation Report in S1871002 Analytical Report AFOQ［5.3.1.4-4］）における LLOQ は，バリデーションで評価した最低濃度であり，正確に再現性よく定量された。LLOQ の添加濃度はレボドパで 10.0 ng/mL，カルビドパで 0.500 ng/mL，3-OMD で 25.0 ng/mL であった。

[redacted] Method P1104［5.3.1.4-1］では，LC/MS/MS 法で検出及び定量可能な血漿中濃度が，レボドパ及びカルビドパで 10.0 ng/mL，3-OMD で 400 ng/mL である。これらの値を 50 µL の血漿を用いるときの各化合物の LLOQ とした。

同様に，200 µL の試料中の DHPA 及び DHPPA の LLOQ は，それぞれ 9.81 ng/mL 及び 9.96 ng/mL であった。50 µL の血漿試料中のヒドラジンの LLOQ は 4.87 ng/mL であった。

2.7.1.1.7 線形性

[redacted] Method P959 では，レボドパ 10.0–5000 ng/mL，カルビドパ 0.50–250 ng/mL の濃度範囲において，ピーク面積（レボドパではピーク高）比（分析対象物質 / 内標準物質）と濃度との関係を表す標準曲線が線形であった。3-OMD では 25–25000 ng/mL の濃度範囲で，ピーク面積比（分析対象物質 / 内標準物質）と濃度との関係を表す標準曲線が線形であった。3 種類の分析対象物質のいずれも，4 本の標準曲線から得られた平均相関係数は 0.990 より大きかった。

[redacted] Method P1104 では，レボドパ及びカルビドパ 10.0–5000 ng/mL の濃度範囲において，ピーク面積（レボドパではピーク高）比（分析対象物質 / 内標準物質）と濃度との関係を表す標準

曲線が線形であった。3-OMD 400–25000 ng/mL の濃度範囲において，ピーク面積比（分析対象物質 / 内標準物質）と濃度との関係を表す標準曲線が線形であった。3 種類の分析対象物質のいずれも，4 本の標準曲線から得られた平均相関係数は 0.998 より大きかった。

DHPA 9.81–981 ng/mL，DHPPA 9.95–995 ng/mL の濃度範囲において，ピーク面積比（分析対象物質 / 内標準物質）と濃度との関係を表す標準曲線が線形であった。DHPA 及び DHPPA のいずれも，分析法バリデーションにおける相関係数は 0.991 より大きかった。

ヒドラジンでは 4.87–3040 ng/mL の濃度範囲において，ピーク面積比（分析対象物質 / 内標準物質）と濃度との関係を表す標準曲線が線形であった。分析法バリデーションにおける相関係数は 0.998 より大きかった。

2.7.1.1.8 精度及び真度

レボドパ，カルビドパ及び 3-O-メチルドパ

[redacted] *Method P959*（Appendix E: Validation Report in S1871002 Analytical Report AFOQ［5.3.1.4-4］）

5 日間にわたる各 6 回の繰り返し測定の平均値から精度及び真度を算出した。レボドパ 10–3800 ng/mL，カルビドパ 0.5–190 ng/mL，3-OMD 25–19000 ng/mL の範囲にある 6 種類の QC 試料の測定における精度及び真度を表 2.7.1-2 に要約する。

表 2.7.1-2. レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の血漿中濃度分析の精度及び真度（[redacted] Method P959）

	アッセイ内			アッセイ間		
	N	平均バイアス範囲 (%)	%CV 範囲	N[a]	平均バイアス範囲 (%)	%CV 範囲
レボドパ	6	–10.8 から 11.1	1.58 から 9.21	56	–4.32 から 1.49	5.10 から 9.50
カルビドパ	6	–11.0 から 7.42	1.15 から 11.5	52	–4.81 から 3.97	3.70 から 9.44
3-OMD	6	–5.75 から 14.6	1.81 から 14.0	50	–1.93 から 6.68	4.04 から 8.73

a. QC 試料の一部の濃度で N が少なかった。

[redacted] *Method P1104*［5.3.1.4-1］

3 日間にわたる各 6 回の繰り返し測定の平均値から精度及び真度を算出した。レボドパ及びカルビドパ 10.0–3800 ng/mL，3-OMD 400–19000 ng/mL の範囲にある 5 種類の QC 試料の精度及び真度を表 2.7.1-3 に要約する。

表 2.7.1-3. レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の血漿中濃度分析の精度及び真度（[redacted] Method 1104）

	アッセイ内 (N = 6)		アッセイ間 (N = 18)	
	平均バイアス範囲 (%)	%CV 範囲	平均バイアス範囲 (%)	%CV 範囲
レボドパ	–15 から 7.8	1.9 から 9.9	–5.3 から 4.5	3.8 から 10
カルビドパ	–4.3 から 11	2.1 から 5.7	–3.4 から 6.1	2.9 から 7.8
3-OMD	–6.2 から 5.4	0.74 から 7.5	–4.6 から 4.5	2.4 から 5.1

DHPA 及び DHPPA

3 実験における各 6 回の繰り返し測定の平均値から精度及び真度を算出した。DHPA 24.7–772 ng/mL，DHPPA 24.8–775 ng/mL の範囲にある 3 種類の QC 試料の精度及び真度を表 2.7.1-4 に要約する。

表 2.7.1-4. DHPA 及び DHPPA の血漿中濃度分析の精度及び真度

	アッセイ内 (N = 6)		アッセイ間(N = 18)	
	平均バイアス範囲 (%)	%CV 範囲	平均バイアス範囲 (%)	%CV 範囲
DHPA	–8.6 から 9.9	1.0 から 3.0	–7.3 から 8.5	1.6 から 2.5
DHPPA	–1.2 から 3.2	0.7 から 3.2	–0.8 から 2.1	1.4 から 2.9

ヒドラジン

3 実験における各 6 回の繰り返し測定の平均値から精度及び真度を算出した。ヒドラジン 11.6–2420 ng/mL の範囲にある 3 種類の QC 試料の測定における精度及び真度を表 2.7.1-5 に要約する。

表 2.7.1-5. ヒドラジンの血漿中濃度分析の精度及び真度

	アッセイ内 (N = 6)		アッセイ間(N = 18)	
	平均バイアス範囲 (%)	%CV 範囲	平均バイアス範囲 (%)	%CV 範囲
ヒドラジン	–6.1 から 3.0	1.2 から 3.5	–5.7 から 0.8	2.1 から 2.6

2.7.1.1.9 凍結融解安定性，短期水浴中保存安定性及び凍結保存安定性

レボドパ，カルビドパ及び 3-O-メチルドパ

[redacted] *Method P959*（Appendix E: Validation Report in S1871002 Analytical Report AFOQ［5.3.1.4-4］）

レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD に関して，凍結マトリックス（–70°C）中の分析対象物質が–70°C で 648 日間にわたり安定であることが確認され，前処理後に 4°C で 119 時間まで保存しても異常は認められなかった。試料は，融解状態での氷冷保存において，11.5 時間まで安定であった。これらの実験は，内因性 3-OMD 濃度を説明するため，活性炭処理したマトリックス及び未処理マトリックスの両方で実施した。

[redacted] *Method P1104*［5.3.1.4-1］

レボドパ及び 3-OMD に関して，QC 試料が 7 回までの凍結融解サイクルで安定であった。試料は，融解状態での 2°C–8°C 保存において，27.75 時間まで安定であった。約–70°C での凍結保存において，レボドパ及びカルビドパに関して 1211 日，3-OMD に関して 1207 日安定であることが確認された。カルビドパでは，S187-3-001 試験及び S187-3-004 試験で採取した試料（incurred sample）の再現性が得られなかったため，更に検討した。プールした実試料（incurred sample）を用いて，試験試料と同じ融解条件下で，6 サイクルまでの凍結融解安定性試験を実施した。その結果，カルビドパは 1 回の凍結融解サイクルでも不安定であることが示された。3 回から 6 回の凍結融解サイクルでは一定の割合分解すると考えられた。この検討では，融解によりカルビドパが消失した。その結果，報告されているカルビドパ濃度の一部で 30%程度低くなったと考えられ，バリデーションで示された凍結融解及び融解状態でのマトリックス中安定性とは異なっていた。

約–20°C での凍結保存において，レボドパ，3-OMD 及びカルビドパは，それぞれ 165 日間，809 日間及び 8 日間の安定性が確認された。カルビドパは，–20°C で 35 日間又は 165 日間の安定性の許容基準を満たさなかったので，それ以上は検討しなかった。レボドパは，–20°C で 797 日間及び 809 日間の安定性の許容基準を満たさなかったので，それ以上は検討しなかった。治験実施施設における試料保存時間のデータを得るために，–20°C での安定性試験を実施した。中央検査施設及び [redacted] に搬入後，試料を–70°C で保存した。

DHPA 及び DHPPA

DHPA 及び DHPPA の QC 試料は，合計 6 回以上の凍結融解サイクルで安定であり，再循環している水浴（設定温度 4°C）中で 16 時間以上安定であった。約–70°C 以下での凍結保存において 100 日間以上安定であることが確認された。

ヒドラジン

ヒドラジンの QC 試料は，6 回以上の凍結融解サイクルで安定であり，氷水浴中で 12 時間以上安定であった。約–70°C 以下での凍結保存において 148 日間以上安定であることが確認された。

2.7.1.1.10 個々の試験における生体試料分析法の要約

試料の分析に関連する情報の要約を表 2.7.1-6 に示す。

表 2.7.1-6. 個々の試験における分析法の要約

試験	LLOQ (ng/mL)	検量線範囲 (ng/mL)	QC 範囲 (ng/mL)	精度 (%CV)	真度 (%バイアス)	分析報告書番号
レボドパ						
S187-1-002	10	10–5000	24–3800	8.4–10.5	–6.4 から 1.4	[redacted] Project AFOQ_ [5.3.1.4-4]
S187-3-001	10	10–5000	24–3800	5.0–11.1	–3.2 から 2.0	[redacted] Project AEWA2 [5.3.1.4-6]
S187-3-002	10	10–5000	24–3800	5.2–8.9	–3.6 から 0.69	[redacted] Project AEWB [5.3.1.4-7]
S187-3-004	10	10–5000	24–3800	5.3–8.4	0.23 から 4.8	[redacted] Project AEVD2 [5.3.1.4-10]
M12-925	10	10–5000	24– 3800	1.75–5.08	–5.16 から–1.15	[redacted] Project AGIV [5.3.1.4-5]
カルビドパ						
S187-1-002	0.5	0.5–250	1.2–190	3.5 – 5.6	–5.2 から 10.2	[redacted] Project AFOQ
S187-3-001	10	10–5000	24–3800	5.4–10.0	–0.33 から 3.8	[redacted] Project AEWA2
S187-3-002	10	10–5000	24–3800	2.6–6.8	1.0 から 3.2	[redacted] Project AEWB
S187-3-004	10	10–5000	24–3800	4.0–8.4	–0.06 から 5.2	[redacted] Project AEVD2
M12-925	10	10–5000	24–3800	1.76–7.35	–3.56 から–1.82	[redacted] Project AGIV
3-OMD						
S187-1-002	50	25–25000	86–19000	0.13–8.4	–9.5 から 0.88	[redacted] Project AFOQ
S187-3-001	400	400–25000	800–19000	5.6–8.2	–4.2 から 2.6	[redacted] Project AEWA2
S187-3-002	400	400–25000	800–19000	3.3–6.8	–2.1 から 2.9	[redacted] Project AEWB
S187-3-004	400	400–25000	800–19000	4.8–5.9	–2.5 から 5.4	[redacted] Project AEVD2
M12-925	400	400–25000	800–19000	5.42–9.78	–0.408 から 2.80	[redacted] Project AGIV
DHPA						
S187-3-001	9.84	9.84–997	24.5–777	1.1–4.6	–7.1 から 7.2	Abbott S1873001 [5.3.1.4-8]
S187-3-002	9.84	9.84–997	24.5–777	0.7–2.3	–6.9 から 7.4	Abbott S1873002 [5.3.1.4-9]
DHPPA						
S187-3-001	9.96	9.96–996	24.9–776	0.3–3.1	–2.0 から 3.0	Abbott S1873001
S187-3-002	9.96	9.96–996	24.9–776	0.3–2.1	–2.2 から 3.5	Abbott S1873002
ヒドラジン						
S187-3-001	4.87	4.87–3050	11.6–2420	1.1–2.1	–5.0 から 1.2	Abbott S1873001
S187-3-002	4.87	4.87–3050	11.6–2420	1.1–3.5	–7.0 から 1.5	Abbott S1873002

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当せず

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず

2.7.1.4 付録

該当せず

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1 M12-925 試験：日本人を対象とした試験 10
2.7.2.2.2 S187-1-002 試験 14
2.7.2.2.3 S187-3-001 試験 / S187-3-002 試験 20
2.7.2.2.3.1 S187-3-001/S187-3-002 試験：レボドパ，カルビドパ及び 3-O-メチルドパの薬物動態の結果 21
2.7.2.2.3.2 S187-3-001/S187-3-002 試験：ヒドラジン，DHPA 及び DHPPA の薬物動態の結果 22
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.2.3.1 M12-925 試験：日本人及び欧米人被験者における LCIG の薬物動態の比較 23
2.7.2.3.2 欧米の第 I 相及び第 III 相試験で得られたレボドパのデータの母集団薬物動態解析 26
2.7.2.4 参考文献 32

表一覧

表 2.7.2-1. 日本人進行期パーキンソン病患者に LC-oral（10：1）錠を投与した後及び LCIG（レボドパ－カルビドパ水和物=4：1）経鼻空腸注入した後のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD） 13
表 2.7.2-2. 日本人進行期パーキンソン病患者に LC-oral 錠の初回朝投与後又は LCIG 注入開始後 2–12 時間の血漿中レボドパ及びカルビドパ濃度における被験者間及び被験者内変動（%CV） 14
表 2.7.2-3. S187-1-002 試験：欧米人進行期パーキンソン病患者に LCIG を 16 時間注入したときのレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD） 19
表 2.7.2-4. S187-1-002 試験：欧米人進行期パーキンソン病患者に LCIG 注入開始後 2–16 時間の血漿中レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD 濃度の被験者間及び被験者内変動係数 19

表 2.7.2-5. S187-3-001/S187-3-002 試験：欧米人進行期パーキンソン病患者に LCIG 注入開始後又は経口レボドパ－カルビドパ水和物（LC-oral）カプセルの初回朝投与後 2–16 時間における血漿中レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD 濃度に関する被験者間及び被験者内変動係数 21
表 2.7.2-6. 日本人進行期パーキンソン病患者（M12-925 試験）及び欧米人進行期パーキンソン病患者（S187-1-002 試験）における空腸内 LCIG 注入後のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD） 25
表 2.7.2-7. 日本人及び欧米人の進行期パーキンソン病患者に LCIG 注入開始後 2–16 時間のレボドパ及びカルビドパ血漿中濃度の被験者間及び被験者内変動（% CV） 26
表 2.7.2-8. レボドパの母集団薬物動態最終モデルに関するパラメータの算出値及びブートストラップ評価の結果 28

図一覧

図 2.7.2-1. M12-925 試験のデザイン 11
図 2.7.2-2. 日本人進行期パーキンソン病患者にレボドパ－カルビドパ水和物（10：1）錠を経口投与した後及び LCIG（レボドパ－カルビドパ水和物 = 4：1）経鼻空腸注入した後の血漿中レボドパ濃度（平均値 ± SD）の時間推移 12
図 2.7.2-3. S187-1-002 試験のデザイン 16
図 2.7.2-4. S187-1-002 試験：欧米人進行期パーキンソン病患者に LCIG を 16 時間注入したときの血漿中レボドパ濃度（平均値 ± SD）の時間推移 17
図 2.7.2-5. S187-1-002 試験：欧米人進行期パーキンソン病患者に LCIG を 16 時間注入したときの血漿中カルビドパ濃度（平均値 ± SD）の時間推移 17
図 2.7.2-6. S187-1-002 試験：欧米人進行期パーキンソン病患者に LCIG を 16 時間注入したときの血漿中 3-OMD 濃度（平均値 ± SD）の時間推移 18
図 2.7.2-7. 日本人及び欧米人進行期パーキンソン病患者における 16 時間の LCIG 空腸内注入後の血漿中レボドパ濃度（平均値 ± SD）の時間推移 23
図 2.7.2-8. 投与ごとに層別化したレボドパの母集団薬物動態最終モデルの予測性の視覚的評価 30
図 2.7.2-9. S187-3-004 試験における濃度の実測値及びシミュレーション値（レボドパの母集団薬物動態最終モデルの予測性の外部評価） 31

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
σ^2	Variance of residual variability	残差変動の分散
ω^2	Variance of inter-subject variability	被験者間変動の分散
3-OMD	3-*O*-methyldopa	3-*O*-メチルドパ
AAAD	Aromatic amino acid decarboxylase	芳香族アミノ酸脱炭酸酵素
AUC_t	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration	0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{avg}	Average observed plasma concentration	実測平均血漿中濃度
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum observed plasma concentration	最小血漿中濃度
COMT	Catechol-O-methyl-transferase	カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
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
EC_{50}	Half maximal effectiveness concentration	50%有効濃度
F_{rel}	Bioavailability for LCIG relative to LC-oral	LC-oral に対する LCIG のバイオアベイラビリティ
IR	Immediate release	即放性の
K_{TR}	First-order absorption transit rate constant	一次吸収速度定数
LCIG	Levodopa-carbidopa intestinal gel	レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液
LC-oral	Oral levodopa-carbidopa immediate release capsule(s) or tablet(s)	経口レボドパ / カルビドパ水和物
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
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
RSE	Relative standard error	相対標準誤差
SD	Standard deviation	標準偏差
T_{max}	Time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Terminal phase elimination half-life	終末相消失半減期
Vc/F	Apparent volume of central compartment	見かけの中央コンパートメント容積
Vp/F	Apparent volume of peripheral compartment	見かけの末梢コンパートメント容積
Vss/F	Apparent steady-state volume of distribution	定常状態における見かけの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

この 2.7.2 項臨床薬理の概要には，日本人を対象とした第 II 相試験である M12-925 試験［5.3.5.2-4］（レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液［以下「LCIG」］又は経口レボドパ / カルビドパ水和物［以下「LC-oral」］投与），欧米人を対象とした第 I 相試験である S187-1-002 試験［5.3.3.2-1］（LCIG 投与）及び重要な第 III 相試験である S187-3-001/S187-3-002 併合試験［5.3.5.1-1］（LCIG 又は LC-oral 投与）で得られた進行期パーキンソン病患者におけるレボドパ，カルビドパ及びレボドパの代謝物 3-*O*-メチルドパ（以下「3-OMD」）の薬物動態データの要約を記載する。本項では，日本人被験者と欧米人被験者（S187-1-002 試験と M12-925 試験）間での LCIG の薬物動態の比較，S187-1-002 試験及び S187-3-001/S187-3-002 試験で得られたレボドパの薬物動態データを組み合わせた母集団薬物動態解析の要約，並びに第 III 相試験である S187-3-004 試験［5.3.5.2-7］（LCIG 投与）データを用いたレボドパの薬物動態モデルの外部データによる評価についても記載する。

2.7.2 項では，重要な第 III 相試験である S187-3-001/S187-3-002 試験に組み入れられた被験者の一部におけるカルビドパの代謝物及び / 又は分解物（3,4-ジヒドロキシフェニルアセトン［DHPA］，2-メチル-3-（3,4-ジヒドロキシフェニル）プロピオン酸［DHPPA］及びヒドラジン）の薬物動態データの要約も記載する。

レボドパ及びカルビドパの臨床薬理に関する背景情報は，文献データから得られる。

レボドパはドパミンの前駆物質であり，パーキンソン病の最も有効な治療薬と考えられている [37,41,55]。しかし，経口レボドパ製剤により長期治療を受けている進行期パーキンソン病患者では，臨床反応の変動及び異常不随意運動といった運動反応合併症が依然として大きな問題となっている [28,55,57,66]。レボドパの薬理作用は，芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（以下「AAAD」）によりレボドパがドパミンに変換されることで発揮される。血漿中レボドパ濃度の変動は，臨床効果と密接に関連している [52]。進行期パーキンソン病患者の治療における重要な問題の一つは，レボドパの経口投与レジメンを十分に最適化することが難しいことである。方策の一つとして，血漿中レボドパ濃度の変動を抑制し，ドパミンの生成をより一定にするため，経口投与量及び投与間隔を同時に減少させる方法が挙げられる。この方法では，より少ない頻度のレボドパの経口投与よりも，生理的な緊張性ドパミン刺激により近いものが得られる。高度の変動ステージにあるパーキンソン病患者の大半では，レボドパ / カルビドパの即放性（以下「IR」）製剤を 1 又は 2 時間の間隔，又は放出制御製剤を 1.5 から 3 時間の間隔で投与されている。しかし，このように頻繁な経口投与にもかかわらず，進行期パーキンソン病患者は依然として著しい変動を示す場合があり，これは胃内容物排出速度の変動及びそれによるレボドパの吸収速度の変動 [31,32,48] 並びに線条体のドパミン作動性神経終末における貯蔵能の低下 [53] が組み合わさって生じると考えられる。

ヒトにおいて，レボドパを脱炭酸酵素阻害剤（カルビドパなどの AAAD 阻害剤）と併用投与すると，レボドパは速やかかつ完全に小腸から吸収される [2,36,45]。海外における標準的なレボドパ / カルビドパ水和物（4 : 1 比）IR 錠を経口投与したときのバイオアベイラビリティは，84%–99%と報告されている [75]。レボドパは親水性化合物（log D < –2 ; オクタノール /緩衝液

［pH 5.5–7.4］分配）であり，膜において受動拡散しにくいと予想される [74]。レボドパの高い小腸透過性は，大型中性アミノ酸（以下「LNAA」）担体による効率的な経上皮輸送に起因している [26,36,72]。

胃内容物排出速度は，経口投与後の血漿中レボドパ濃度でみられる大きな被験者内変動に寄与する重要な因子であり，それに比べると十二指腸投与後のレボドパ濃度の被験者内変動は小さい [1,32]。ヒトで一回灌流法を用いることにより，LNAA（ロイシンなど）がレボドパの空腸からの吸収を抑制することが示されている [36]。この知見から，高たん白食がレボドパの吸収を抑制する可能性が示唆された。しかし，いくつかの試験でレボドパを高たん白食と共に経口又は十二指腸内投与しても，血漿中レボドパ濃度が有意に変化することはなかった [21,58,60]。しかしながら，レボドパを食物たん白質と共に投与したとき，定常状態における血漿中レボドパ濃度は変化しなかったにもかかわらず，レボドパの効果が減弱した試験が報告されている。高たん白食との併用投与時に，レボドパの治療効果が明らかに減弱した原因は，レボドパの血液－脳関門輸送の競合阻害であった [21,45]。

レボドパを経口放出制御製剤として投与しても，血漿中レボドパ濃度の大きな変動が大幅に抑制されることはなかった [60]。レボドパは結腸から吸収されにくいと予想されるため，レボドパの吸収時間を延長しても全身滞留時間又は見かけの終末半減期に有意な変化はみられない [20]。このことは，消化管に沿った LNAA 担体の分布や，レボドパが親水性であるため腸からの受動的吸収は少ないと予想されることと一致する [20,36,63,74]。したがって，経口放出制御製剤の臨床上の利点はほとんどないと考えられる [3,49,56]。

カルビドパは AAAD の競合阻害剤であり，レボドパと併用投与すると，末梢におけるレボドパの脱炭酸を抑制する。カルビドパの脳への分布は少ないことが報告されている [7]。腸からのカルビドパの吸収には変動がみられ，また，カルビドパはおそらくレボドパと同じ輸送系を使用しない [19]。被験者間におけるカルビドパのバイオアベイラビリティの差が，レボドパの消失半減期に影響を及ぼすことはないと考えられている [19]。しかし，間接的なエビデンスにより，カルビドパの血漿中濃度が高い患者はレボドパの脳内アベイラビリティが高いことが示唆されている [19]。

レボドパの静脈内投与後の血漿中濃度は，二重指数関数的に減少し，分布相半減期（$t_{1/2}$）は短く（$t_{1/2}$ = 5.5 分），消失相半減期は短かった（$t_{1/2}$ = 1.6 時間）[24,47]。レボドパの見かけの分布容積は，0.9 から 1.6 L/kg である [22,47]。レボドパの赤血球 / 血漿分配比は約 1 であり [40]，レボドパは血漿たん白にほとんど結合しない [27]。レボドパは LNAA 担体が関与する機序で脳内に輸送された後，局所でドパミンに代謝される。レボドパは，主に AAAD 及びカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（以下「COMT」）による代謝で消失する。その他の代謝経路はアミノ基転移及び酸化である [45]。酵素阻害剤を併用投与しない場合の主要な代謝経路は，AAAD によりレボドパが脱炭酸されてドパミンが生じる経路である。酵素は体内に広く分布しており，腸，肝臓，腎臓，脳及び白血球において活性が高い。レボドパは COMT により *O*-メチル化され，3-OMD が生成する。3-OMD の半減期はレボドパの約 10 倍（約 15 時間）であるため，長期投与により血漿中 3-OMD 濃度は著しく上昇する [12,64]。カルビドパと併用して静脈内投与したときのレボドパの血漿クリアランスは 0.3 L/h/kg である [2,47]。AAAD 阻害剤であるカルビドパの存在下におけ

るレボドパの主要代謝経路は，COMT による 3-OMD の生成である [75]。レボドパの血漿中消失半減期は 1 から 2 時間の間である [2,47]。

カルビドパは代謝されて 2 種類の主代謝物が生成する（α-メチル-3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルプロピオン酸及び α-メチル-3,4-ジヒドロキシフェニルプロピオン酸）。これら 2 種類の代謝物は，主に尿中に非抱合体又はグルクロン酸抱合体として排泄される。カルビドパ未変化体は尿中総排泄量の 30%を占める [70,71]。カルビドパの消失半減期は約 2 時間である [75]。

レボドパの薬物動態の性差について幾つかの試験で評価されており，対立するエビデンスが報告されている。Kompoliti らは，レボドパ / カルビドパ 100/25 mg を単回投与したとき，体重で規格化したレボドパの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は，女性パーキンソン病患者（n = 14）の方が男性パーキンソン病患者（n = 12）より 80%高いことを報告している [30]。レボドパの曝露量におけるこの明らかな差は，レボドパの AUC を用量ではなく体重で規格化したために，過大評価されたものである可能性が高い [6]。同じ試験において，レボドパの曝露量の明らかな差に伴って，パーキンソン病統一スケール（UPDRS Part III）及び運動課題所要時間測定により評価した臨床効果に有意な性差がみられることはなかったと報告されている。Martinelli らは，115 名（男性 67 名，女性 49 名）のパーキンソン病患者に標準的な用量であるレボドパ / ベンセラジド 100/25 mg を経口投与したとき，レボドパの用量（mg/kg）で規格化した AUC 及びジスキネジアの発現における性差の可能性について評価した [39]。この試験では，レボドパの AUC に及ぼす性差は小さく（用量で規格化した AUC は女性の方が約 13%高い），ジスキネジア発現率に性差はみられなかった。最近の試験では，Chen らが，いくつかのレボドパ / カルビドパ徐放性製剤を投与した男性パーキンソン病患者（n = 7）と女性パーキンソン病患者（n = 18）の間で，体重で規格化した用量により補正したレボドパの AUC には有意差がみられないことを示した [6]。以上より，レボドパの曝露量には，臨床的に意味のある性差はないと考えられる。

レボドパの薬物動態に及ぼす年齢の影響が評価されており，かなり以前の試験では，加齢によりレボドパのクリアランスが軽度に低下することが示唆された。Contin らは 65 歳未満のパーキンソン病患者（n = 21）と 65 歳を超えるパーキンソン病患者（n = 19）にレボドパを経口投与したときの薬物動態を比較している。この試験では，若齢群と比較して，高齢群の患者の AUC は 28%高く，半減期は 24%長かった。高齢群の患者では，見かけの経口クリアランスも 24%減少した [10]。別の試験 [59] では，健康高齢被験者群（平均年齢 = 71 歳，n = 9）及び若齢被験者群（平均年齢 = 22 歳，n = 8）を対象として，レボドパを単独及びカルビドパとの併用で経口及び静脈内投与したときの薬物動態が評価されている。この試験において，レボドパを単独で経口投与したときのバイオアベイラビリティは，高齢被験者の方が若齢被験者と比べて有意に高く（高齢被験者における F = 0.63，若齢被験者における F = 0.41），レボドパ単独経口投与後の AUC は高齢被験者で 1.4 倍に増加した。レボドパを単独投与したときのレボドパのクリアランスは，高齢被験者の方が約 40%低かった。レボドパをカルビドパとの併用で経口投与したとき，高齢被験者におけるレボドパの AUC は，若齢被験者より 55%大きかった [59]。カルビドパと併用投与したときのレボドパのクリアランスは，高齢被験者で 38%低下した。しかし，カルビドパと併用投与したときのレボドパのバイオアベイラビリティは両年齢群間で同程度であったこと

から，高齢被験者におけるレボドパの AUC の増加は，高齢被験者でレボドパの全身クリアランスが低いことに起因する可能性が最も大きいことが示唆された[59]。Yeh らは，カルビドパ併用投与時のレボドパのバイオアベイラビリティは，高齢被験者（99 ± 21%）の方が若齢成人被験者（84 ± 13%）よりもわずかに高いことを報告している[75]。Jorga ら及び Chan らによる母集団薬物動態解析では，年齢はレボドパのクリアランスの被験者間変動に寄与する有意な共変量ではなかった[4,29]。

異なる集団間でレボドパの薬物動態を比較した対照試験はない。レボドパの薬物動態パラメータの試験間比較から，レボドパの薬物動態の人種差に関する知見が得られると考えられる。Nagayama らは，日本人高齢被験者にレボドパをカルビドパと併用投与したときのレボドパの薬物動態について報告した[42]。用量で規格化したレボドパの AUC は，この試験における日本人被験者の方が，Robertson らの試験[59]における白人被験者よりわずかに小さかった（日本人被験者における AUC/用量 = 0.027 μg•h/mL/mg，白人被験者における AUC/用量 = 0.036 μg•h/mL/mg）。しかし，用量で規格化した曝露量におけるこの差は，白人被験者に投与したカルビドパの用量がより高かったことに起因すると考えられる。

Lin らは，中国人健康若齢被験者におけるレボドパの薬物動態パラメータについて報告している[38]。この試験における用量で規格化したレボドパの AUC を白人若齢被験者[25]と比較すると，レボドパの曝露量は中国人被験者の方がわずかに大きいと考えられる。しかし，この比較では両集団間の体重差が考慮に入れられていない。

レボドパの薬物動態における民族差は，カルビドパの存在下でレボドパを主に代謝するカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）の多型によって生じるとの仮説が立てられている。Lin らは，COMT の遺伝子型が低活性型である頻度が，アジア人（中国人，日本人及び韓国人）と比べて白人で高いことを示した[38]。この試験では，中国人集団におけるレボドパの薬物動態が遺伝子型に依存しないことも報告されている[38]。同様に，Contin らは，異なる COMT 遺伝子型を有する欧米人の間で，レボドパの薬物動態及び薬力学（ジスキネジア反応）に有意差がなかったことを報告している[11]。このように，レボドパの曝露量に人種差がみられなかったことは，Watanabe らの試験において，121 名の日本人パーキンソン病患者コホートで COMT 遺伝子多型とレボドパによる反応パターン（ウェアリング・オフ現象，ジスキネジア及び幻覚）との間に有意な関連性がみられなかったこと[73]と一致する。71 名の韓国人パーキンソン病患者を対象とした別の試験において，異なる COMT 遺伝子型の間で，レボドパの薬物動態及び薬力学に有意差がみられなかった[35]。以上より，COMT 遺伝子型は，集団間で異なっていても，レボドパによる治療に重要な影響を及ぼすことはないと考えられる。

パーキンソン病におけるレボドパの薬物動態 / 薬力学の関係については，1990 年代初頭からいくつかの研究グループにより検討されてきた[2,9,13,15,18,23,43]。評価するのに適切な臨床反応には，被験者の自発的反応や UPDRS などのパーキンソン病症状の評価尺度によって測定される，パーキンソン病に典型的な運動症状（振戦，筋固縮，運動緩慢及び姿勢保持障害）に対する効果がある。これらの症状は個体間変動が大きく，個体内でさえ経時的に大きく変動し，また，患者

の感情状態などの因子により影響を受ける。薬物動態 / 薬力学試験の薬力学的エンドポイントとして，指タッピング速度，歩行速度及び運動機能の総合評価が用いられている。

いくつかの単回投与試験において，レボドパの血漿中曝露量とその薬力学的作用の間に時間の遅れが認められており，仮想的な作用コンパートメントを連結して特性が評価されている。血漿中濃度と作用部位濃度の間の平衡半減期（すなわち作用の遅延時間）は安定期パーキンソン病患者では 2 から 3 時間，運動症状の日内変動がみられるパーキンソン病患者の進行例では，被験者間変動が大きいものの約 30 分と推定されている [2,15,18,23]。運動症状の日内変動がみられる後期パーキンソン病患者では，運動機能が安定している初期の患者よりも用量－反応曲線（及び血漿中濃度－反応曲線）の傾きが急である [16,23]。指タッピング反応に対する 50%有効濃度（以下「EC_{50}」）は，運動症状の日内変動がみられる患者の方が，運動症状の日内変動がみられない患者よりも高いと推定されている [14,17,18]。しかし，ジスキネジア発現に対する EC_{50} には，運動症状の日内変動がみられる患者とみられない患者の間で差がないこと [17] から，運動症状の日内変動がみられる患者では治療濃度域が狭くなることが示唆される。以上より，レボドパの濃度－効果関係は，疾患の進行に伴って変化し，そのことが進行期パーキンソン病患者における運動症状の日内変動及びジスキネジアの発現に一部関与している可能性がある。

静脈内又は腸内注入により血漿中レボドパ濃度の安定化が達成できても，薬力学的反応に影響し得る因子は，血液－脳関門輸送，酵素反応によるレボドパからドパミンへの変換，ドパミン作動性神経終末におけるドパミンの貯蔵能，作用部位におけるドパミンの放出，並びにシナプス前及びシナプス後におけるドパミン受容体の感受性の変化など，まだ多く存在する。持続的にドパミンを補充するための方法がいくつか検討されてきた [5,46,53,54]。これらの方法には，レボドパの静脈内又は腸内注入，レボドパの経口徐放性製剤，ドパミン代謝阻害剤の使用，並びに長時間作用型ドパミンアゴニスト及びドパミンアゴニストの皮下投与 / 注入がある。

レボドパの持続注入の背景にある原理は，患者の治療濃度域内に安定的に維持できる至適用量を用いてドパミン刺激を持続させることである。これを可能にするため，胃内容物排出による変動は回避すべきである。1975 年にヒトで最初に行われたレボドパの静脈内注入試験では，運動症状に高度の on-off 日内変動がみられる 5 名の患者で，レボドパを経口投与した患者と比較して，望ましい効果が示された [65]。レボドパの定速静脈内注入により，血漿中レボドパ濃度が安定し運動症状の日内変動が抑制された。その後，一連の臨床試験においてレボドパ又はレボドパ / カルビドパの静脈内注入により，運動症状の日内変動が改善されたことが文献報告された。しかし，長期使用において持続静脈内注入は実用的ではないことから，上部腸管内注入により胃内容物排出の変動を回避し，薬物を送達する試みが行われた。1986 年にレボドパ / カルビドパ水溶液の十二指腸内注入による最初の結果が報告された [33]。運動反応は劇的に改善し，静脈内注入と同程度の効果が認められた。運動症状に難治性の on-off 日内変動がみられる 3 名の患者を対象とした試験において，レボドパを経鼻十二指腸チューブを通して直接十二指腸内に持続注入すると，運動症状の日内変動の抑制などの治療効果が増強した。著者らはこの送達方法が運動症状の日内変動を改善し，特に携帯型注入ポンプが改良されれば，長期治療に適すると結論している [33]。後に，この同じ研究グループがレボドパ / カルビドパを経鼻十二指腸内注

入，経鼻胃内注入及び経口投与した 10 名の患者で得られた結果を報告した [31]。十二指腸内注入では，運動症状の日内変動が先に実施した試験と同程度に抑制され，胃内注入では，標準的な経口療法と比較して運動性が改善された。

様々な学術研究グループにより実施された多数の臨床試験において，レボドパ又はレボドパ / カルビドパの十二指腸内注入で良好な結果が報告されている。これらの最初の報告 [61,62] では，高度の on-off 運動現象を有する患者に，レボドパの十二指腸内注入を 4 ヵ月以上にわたり実施している。この報告では，より一般的な経口投与で運動を制御できない患者の治療にレボドパを長期にわたり持続注入することは実用的ではあるが，複雑さを伴うと結論している。難治性の頻繁な off 期間及び / 又は耐え難いジスキネジアを発現する 22 名の患者を対象とした長期試験では，従来の経口投与に反応せず，高度の運動症状の日内変動を示すこれらの患者において，注入療法を評価した [68]。レボドパを昼間に持続注入することにより，ほぼすべての患者で on 時間の劇的な延長が持続した。10 名の被験者を対象とした別の試験（二重盲検，プラセボ対照，クロスオーバー）では，連続しない 2 日間にレボドパ / カルビドパを十二指腸内に持続注入した群と連続しない 2 日間に断続的に経口投与した群を比較評価している。この試験では，10 名すべての患者において，レボドパ濃度の変動が顕著に抑制されたため，個人の必要度に応じてレボドパの投与量をより適切に設定することが可能であったと報告されている [34]。更に，10 名のうち 7 名では，機能的な on 時間が延長し，off の発現回数が減少した。この試験の非盲検相期間中にベネフィットが得られたことが判明したため，試験終了後にすべての患者が経鼻十二指腸内注入療法の継続を選択した。著者らは，錠剤による至適療法を行っても依然として高度の運動症状の日内変動がみられる若齢で意欲のある患者に対して，十二指腸内注入が有用かつ有益な治療法となり得ると結論している [34]。更に Stocchi らにより公表されたエビデンスによれば，6 名の進行期パーキンソン病患者にレボドパメチルエステルを腸内に持続注入すると，off 期間及びジスキネジアが有意に改善された [67]。アポモルヒネなどのドパミンアゴニストの持続皮下注入では，運動制御に対して同程度の安定化作用がみられたが，副作用があり，長期の皮下注入により皮膚反応が高頻度に発現した [8]。これらの注入は経口レボドパに対する追加療法を目的としており，レボドパの薬物動態の変動により引き起こされる運動症状の日内変動は依然として残存する。

このように，進行期パーキンソン病患者に対するレボドパ持続注入の有益性は，ずっと以前から文献報告により知られていた。レボドパを静脈内又は腸内に持続注入すると，経口投与時よりも血漿中レボドパ濃度が安定し，変動が少ない。レボドパの静脈内投与を長期に用いるのは実用面で限界があるが，上部腸管内投与は実現可能である。LCIG の市販後の使用経験では，進行期パーキンソン病患者にレボドパ / カルビドパを数年にわたって上部腸管内投与すると，有益であることが確認されている [44,69]。

進行期パーキンソン病患者に，経口徐放性レボドパ / カルビドパ水和物製剤（Sinemet® デポ製剤）を投与したとき，及び LCIG を用いてレボドパ / カルビドパ水和物を腸内に持続注入したときのレボドパ及び 3-OMD の薬物動態が評価されている [50]（治験総括報告書 (以下「CSR」) NPP-001-99［5.3.5.4-1］）。この試験は，12 名の進行期パーキンソン病患者を対象とした，1 週

間のベースライン期間を伴う，非盲検，無作為化，クロスオーバー3 + 3 週間試験であった。各3 週間の投与期間に，被験者は LCIG を腸内注入（経鼻十二指腸チューブを使用）されるか又はSinemet® デポ製剤を経口投与された。投与レジメンの運動性に対する効果に基づいて，各被験者に応じた投与を実施した。各投与期間における 3 日間の検査日には，30 分ごとに血漿中レボドパ濃度及び運動能力を評価した。9 時間の投与時間（LCIG 注入開始後 2 時間から 11 時間まで，及びそれに対応する経口投与時間）における血漿中レボドパ濃度の平均被験者内変動係数（%CV）は，経口投与で 34%，LCIG 持続注入で 14%であった。投与間での%CV の差は 19%（$P < 0.01$）であった。1 時間ごとのビデオ撮影による評価では，経口投与と比較して，LCIG を注入している間，on 時間が有意に延長し，off 時間及びジスキネジアが有意に減少した（CSR NPP-001-99［5.3.5.4-1］）[50]。

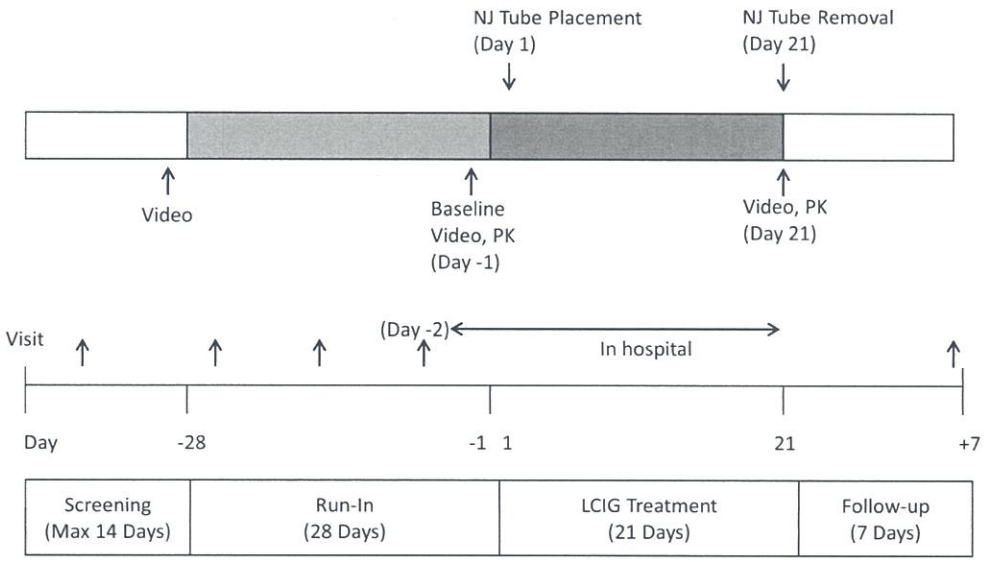
LCIG 投与において血漿中レボドパ濃度の被験者内変動が小さかったことは，医師主導型治験[51] でも再現されている。これは，ジスキネジアを伴わない on 状態を維持することが困難な特発性パーキンソン病患者 5 名を対象とした非無作為化，一部盲検試験であった。臨床症状から個別に最適化した用量の 80%から 120%の用量の LCIG を，1 回あたり 4 時間で 5 回にわたり注入した。薬物動態プロファイリング，盲検下でのビデオ撮影による評価及び客観的運動解析を 20 から 30 分ごとに実施した。試験結果として，LCIG 注入開始後 1 時間から 4 時間までにおける血漿中レボドパ濃度の平均変動係数は 13%であったと報告されている。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 M12-925 試験：日本人を対象とした試験

M12-925 試験は，日本人進行期パーキンソン病患者を対象に LCIG の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を探索的に検討するために本邦で実施した第 II 相，非盲検，単一治療群，ベースライン対照，多施設共同試験であった。試験デザインの概要を図 2.7.2-1 に示す。

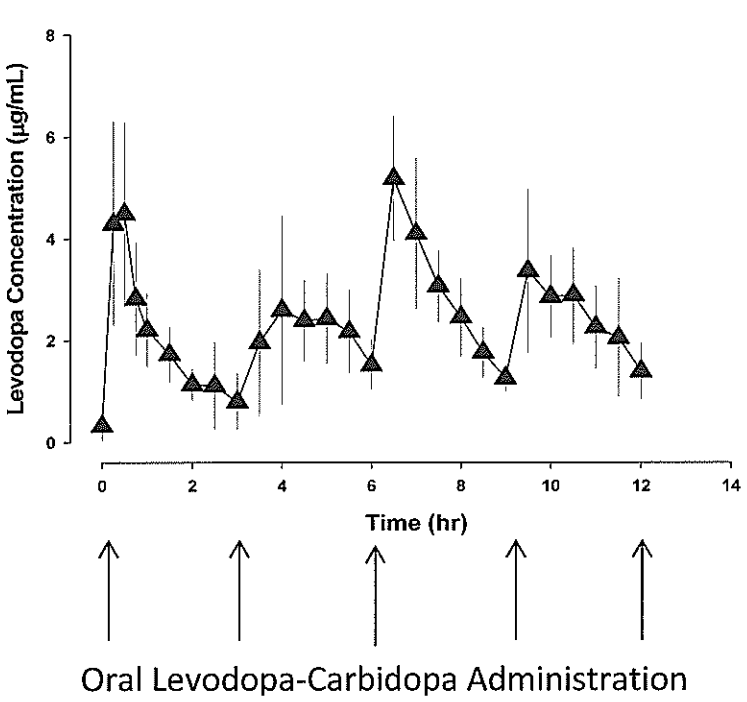
図 2.7.2-1.　　M12-925 試験のデザイン



合計 8 名の日本人進行期パーキンソン病被験者が登録され，6 名が LCIG の投与を受け，そのうち 5 名が本治験を完了した。初期のレボドパ－カルビドパ水和物経口投与治療期の導入期において，被験者は登録時点の抗パーキンソン病治療をレボドパ－カルビドパ水和物錠（以下「LC-oral」）（比率 10：1）に切り替えた。その後 LCIG 治療期に LCIG（レボドパ－カルビドパ比率 4：1）の経鼻空腸注入へ切り替え，LC-oral 投与と LCIG 注入を比較した。治療期それぞれの最終日（–1 日目 LC-oral 及び 21 日目 LCIG）に薬物動態用試料を連続的に採取した。

LC-oral 錠（比率 10：1）投与及び LCIG 経鼻空腸投与後の血漿中レボドパ濃度（平均値 ± SD）の時間推移を図 2.7.2-2 に示す。朝最初の LC-oral は空腹時投与されたが，次の投与からは食事に関わりなく投与され，通常の食事が許可された。投与方法に関わりなく高たん白食がレボドパ投与の効力を低下させる可能性があるため，被験者は試験期間を通じて食事を著しく変えないよう指示された。LC-oral 錠投与後及び ICIG 経鼻空腸注入後のレボドパ及びカルビドパの薬物動態パラメータを表 2.7.2-1 にまとめる。

図 2.7.2-2. 日本人進行期パーキンソン病患者にレボドパ－カルビドパ水和物（10：1）錠を経口投与した後及び LCIG（レボドパ－カルビドパ水和物 ＝4：1）経鼻空腸注入した後の血漿中レボドパ濃度（平均値 ± SD）の時間推移



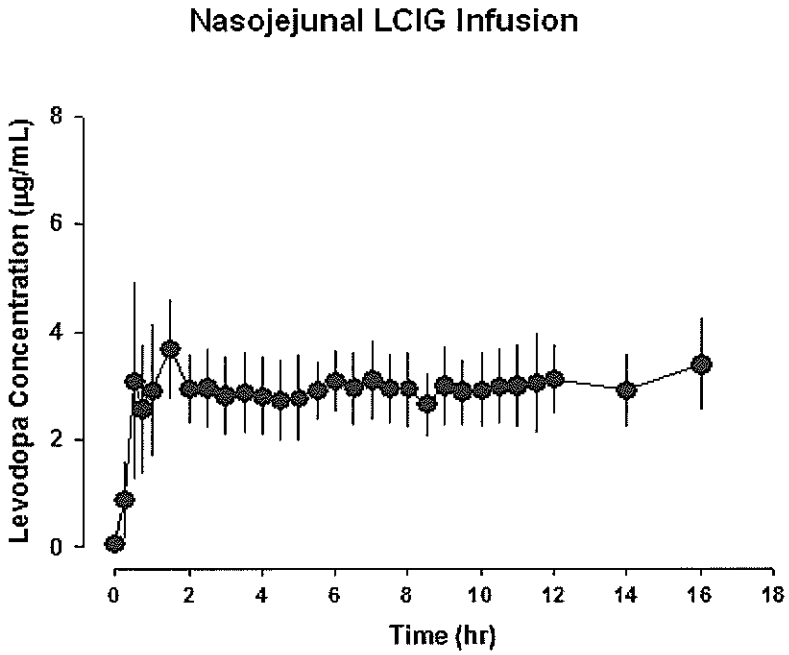


表 2.7.2-1. 日本人進行期パーキンソン病患者に LC-oral（10：1）錠を投与した後及び LCIG（レボドパ-カルビドパ水和物=4：1）経鼻空腸注入した後のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）

		LC-oral 錠 レボドパ-カルビドパ水和物, 10:1 (N = 5)			LCIG 注入 レボドパ-カルビドパ水和物, 4:1 (N = 5)		
薬物動態パラメータ	単位	レボドパ	カルビドパ	3-OMD	レボドパ	カルビドパ	3-OMD
治験薬 1 日総投与量[a]	mg	1230 ± 246	123 ± 25	--	1370 ± 353	342 ± 88	--
0–12 時間 治験薬投与量	mg	822 ± 164	82 ± 16	--	1080 ± 274	270 ± 69	--
C_{max}	μg/mL	5.96 ± 0.768	0.128 ± 0.025	9.27 ± 2.17	4.38 ± 1.15	0.273 ± 0.066	11.7 ± 1.25
C_{avg}	μg/mL	2.37 ± 0.257	0.079 ± 0.015	7.36 ± 1.93	2.87 ± 0.663	0.172 ± 0.044	9.80 ± 1.23
C_{min}[b]	μg/mL	0.268 ± 0.427	0.014 ± 0.016	5.67 ± 1.60	0.061 ± 0.027	0.016 ± 0.005	7.78 ± 0.632
AUC_{0-12}	μg•h/mL	28.4 ± 3.08	0.943 ± 0.177	88.3 ± 23.1	34.4 ± 7.95	2.07 ± 0.522	118 ± 14.7
$AUC_{0-12}/Dose_{0-12}$	μg•h/mL/mg	0.036 ± 0.008	0.012 ± 0.003	0.112 ± 0.029	0.032 ± 0.006	0.008 ± 0.001	0.113 ± 0.022
C_{min} (2 – 12 時間)	μg/mL	0.734 ± 0.425	0.050 ± 0.017	5.72 ± 1.53	2.38 ± 0.770	0.130 ± 0.036	8.14 ± 0.936
変動度 (2 – 12 時間)[c]	--	2.1 ± 0.59	0.97 ± 0.20	0.48 ± 0.10	0.38 ± 0.16	0.78 ± 0.25	0.35 ± 0.07
M/P (AUC_{0-12})[d]	--	--	--	3.11 ± 0.71	--	--	3.53 ± 0.70

a. 薬物動態評価日における 0–16 時間の総投与量（LC-oral は–1 日目，LCIG は 21 日目）
b. 16 時間注入中のレボドパ及びカルビドパの C_{min} 値は注入開始後 0 分又は 15 分のいずれかの時点の値であり，注入が確立する前のウォッシュアウトの結果である。
c. 変動度は$(C_{max}–C_{min})/C_{avg}$ で算出した。
d. M/P = レボドパに対する代謝物質 3-OMD の比率

薬物動態評価日において，LC-oral 及び LCIG 治療期間中の治験薬レボドパの 1 日総投与量の平均値は，それぞれ 1230 mg 及び 1370 mg であった。LC-oral 及び LCIG 治療期間中の治験薬カルビドパ水和物の総投与量は，それぞれ 123 mg 及び 342 mg であった。LCIG 治療期間中のカルビドパ水和物投与量が大きいのは，LC-oral 錠（10：1）と比較して LCIG ではレボドパ：カルビドパ水和物比（4：1）が低いためである。

用量で規格化したレボドパの AUC 値が同程度であることから，レボドパのバイオアベイラビリティは LC-oral 錠と LCIG の経鼻空腸注入とで同程度であると考えられる。両レジメンで集中的に薬物動態用試料の採取を行っている期間中（2-12 時間）の血漿中レボドパ濃度の変動度は，LCIG に比べて LC-oral 錠で 5.5 倍高かった。LCIG 注入では，LC-oral（10：1）錠と比較してカルビドパ曝露量が約 2.2 倍高く，2 つの製剤におけるカルビドパ水和物投与量の差異と一致した。

LC-oral 錠の初回朝投与又は LCIG 注入開始時と関連した 2-12 時間の血漿中レボドパ及びカルビドパ濃度における被験者間及び被験者内変動の算出値を表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-2. 日本人進行期パーキンソン病患者に LC-oral 錠の初回朝投与後又は LCIG 注入開始後 2–12 時間の血漿中レボドパ及びカルビドパ濃度における被験者間及び被験者内変動（%CV）

	被験者間 CV（%）		被験者内 CV（%）	
分析対象物質	LC-oral 錠	LCIG	LC-oral 錠	LCIG
レボドパ	19	24	38	10
カルビドパ	20	24	29	20

注：対数濃度に関して時間を固定効果並びに被験者及び被験者内の投与機会を変量効果として，線形混合効果モデルで算出した。

LCIG 投与後の血漿中レボドパ濃度の被験者内変動は，LC-oral 投与時に比べ約 1/4 になった（それぞれ 10%及び 38%）。同様に，カルビドパ濃度の被験者内変動も，LC-oral 投与後より LCIG 注入後の方が低かった（それぞれ 20%及び 29%）。

まとめると，薬物動態解析の結果，日本人被験者において空腸内 LCIG 注入による血漿中レボドパ濃度の変動及び被験者内変動は，レボドパ－カルビドパ水和物錠剤の経口投与と比較して顕著に低下することが明らかになった。

M12-925 試験のより詳細なデザイン及び結果を M12-925 試験 CSR［5.3.5.2-4］に記載した。

2.7.2.2.2 S187-1-002 試験

S187-1-002 試験は，進行期パーキンソン病患者を対象とした，第 I 相，多施設共同，反復投与，非盲検試験である。この治験は，進行期パーキンソン病患者において，LCIG 投与後のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD（レボドパの代謝物）の薬物動態を明らかにすること，並びに，LCIG の安全性を評価することを目的としてデザインされた。（S187-1-002 試験 CSR［5.3.3.2-1］Appendix 16.1_1 治験実施計画書）。本治験には，LCIG レジメンを 1 日あたり約 16 又は 24 時間，

経皮内視鏡的胃瘻造設術による空腸挿入［PEG-J］を介して投与されている欧米人男女被験者（18 名）が試験を完了した。被験者は，治験実施施設に 2 日間入院し，入院日それぞれ（–1 日目及び 1 日目）の注入時間は 16 時間であった。治験開始前の注入投与時間が，1 日あたり 16 時間を超えていた被験者では，薬物動態用試料採取日の前日及び当日に，16 時間注入後にポンプを停止した。用量調整（朝の投与及び持続投与速度）は行わなかった。LCIG を注入しない残りの 8 時間には，それを補う処置として，薬物動態用試料採取日にポンプによる注入開始 3 時間前まで，レボドパ－カルビドパ水和物 IR 製剤を経口投与した。

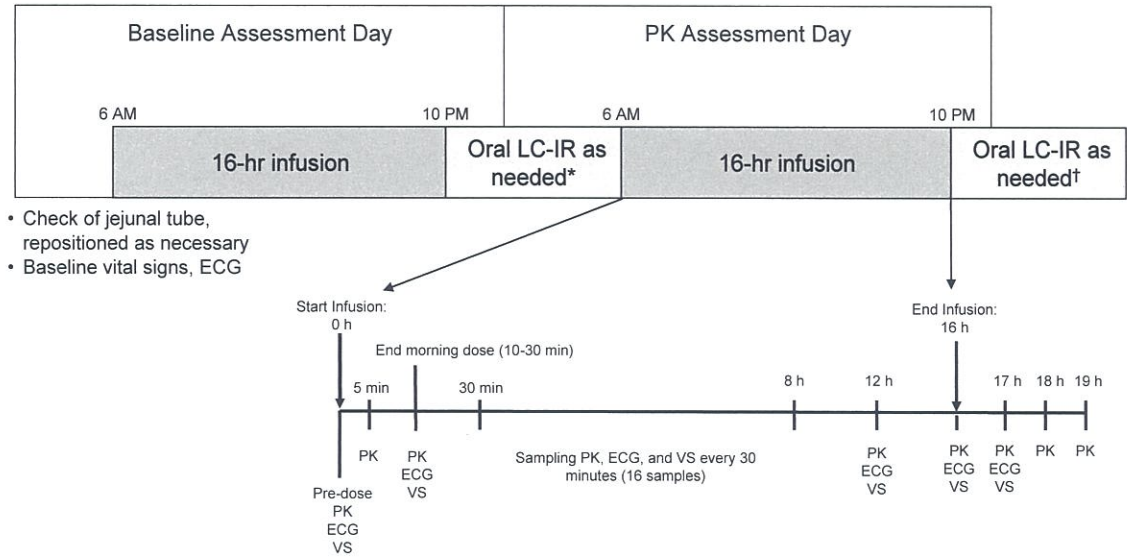
薬物動態用試料採取日（1 日目）には，すべての被験者に個別に選択した用量の LCIG を投与した。薬物動態用試料採取日には，必要不可欠な場合を除き，LCIG 追加投与（注入ポンプの追加投与ボタン機能使用）をしないように指示した。最終の薬物動態用試料を採取するまでレボドパ－カルビドパ水和物の経口投与は許可しなかった。ポンプを停止後，最終の血液試料を採取することになっている 19 時間より前にレボドパ－カルビドパ療法が必要になった場合，レボドパ－カルビドパ水和物投与の前に血液試料を採取し，その後薬物動態用試料を採取しないこととした。

LCIG の 1 日総投与量は，朝の投与，持続維持投与及び追加投与の 3 区分の個々に調整した用量の合計とした。朝の投与は，治療投与量に速やか（10–30 分以内）に到達するようにポンプで行った。朝の投与量は 15 mL（レボドパ 300 mg /カルビドパ水和物 75 mg）を超えないようにした。本試験で，朝の投与量は 4–11.5 mL の範囲であり，レボドパ 80–230 mg 及びカルビドパ水和物 20–57.5 mg に相当した。持続維持投与速度は 1–10 mL/時（レボドパ 20–200 mg/時及びカルビドパ水和物 5–50 mg/時）の範囲内とした。試験での実際の持続維持投与速度は 2.7–6.1 mL/時（レボドパ 54–122 mg/時及びカルビドパ水和物 13.5–30.5 mg/時）の範囲内であった。追加投与は，持続投与中に被験者が運動低下状態になった場合に行った。本試験で追加投与を行った被験者は 13 名であった。5 mL の追加投与を行った被験者 1 名を除いた全被験者での追加投与の用量は，1–3 mL の範囲であった。薬物動態用試料採取日には，LCIG を追加投与しないように指示した。薬物動態用試料採取日に追加投与を行った被験者は 2 名のみであった。

薬物動態解析用血液試料は 1 日目の朝 LCIG 注入直前及び注入開始後以下の時点で採取した。5 分，朝投与終了直後（朝投与終了が 5–30 分のとき所定の時点に 1 検体を採取），8 時間まで 30 分ごと（0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，4.5，5，5.5，6，6.5，7，7.5，8 時間），12，16（チューブ洗浄直後），17，18 及び 19 時間。

S187-1-002 試験［5.3.3.2-1］のデザインを図 2.7.2-3 に示す。

図 2.7.2-3. S187-1-002 試験のデザイン



* 薬物動態用試料採取日の注入開始前 3 時間以内の経口薬物療法は許可しなかった。

†16 時間注入後経口薬物療法が必要であった場合，最終の薬物動態用試料は経口投与の前に採取した。LC-IR，レボドパ－カルビドパ水和物即放性製剤；PK，薬物動態の評価；ECG，心電図；VS，バイタルサインの評価

LCIG を 16 時間注入したときのレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD 血漿中濃度（平均値 ± 標準偏差［以下「SD」］）の時間推移をそれぞれ図 2.7.2-4，図 2.7.2-5，及び図 2.7.2-6 に示す。

図 2.7.2-4. S187-1-002 試験：欧米人進行期パーキンソン病患者に LCIG を 16 時間注入したときの血漿中レボドパ濃度（平均値 ± SD）の時間推移

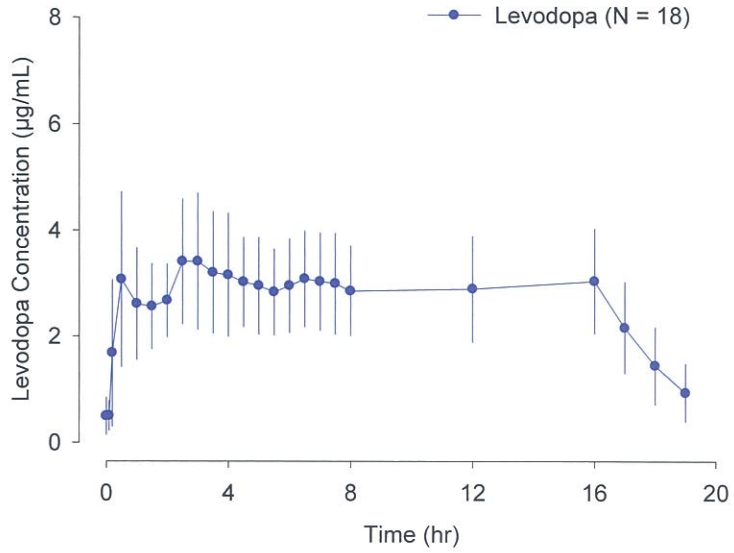


図 2.7.2-5. S187-1-002 試験：欧米人進行期パーキンソン病患者に LCIG を 16 時間注入したときの血漿中カルビドパ濃度（平均値 ± SD）の時間推移

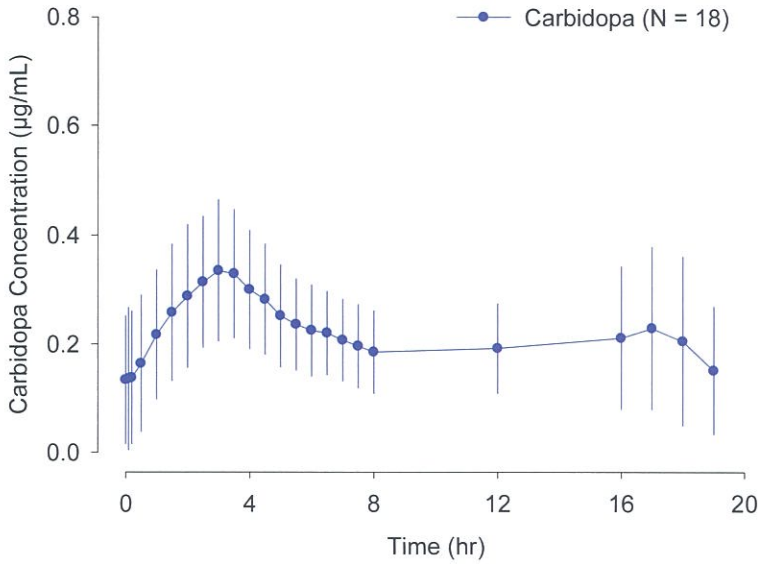
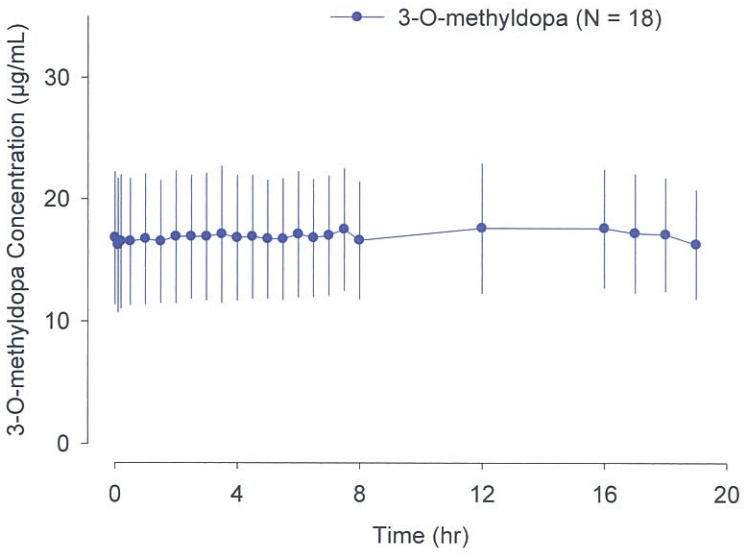


図 2.7.2-6. S187-1-002 試験：欧米人進行期パーキンソン病患者に LCIG を 16 時間注入したときの血漿中 3-OMD 濃度（平均値 ± SD）の時間推移



LCIG 投与後のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）を表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3. S187-1-002 試験：欧米人進行期パーキンソン病患者に LCIG を 16 時間注入したときのレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）

薬物動態パラメータ（単位）		分析対象物質 レボドパ (N = 18)	カルビドパ (N = 18)	3-OMD (N = 18)
LCIG 総投与量（1 日目）	(mg)	1580 ± 403	395 ± 101	--
T_{max}	(h)	2.85 ± 2.31	5.70 ± 5.22	8.38 ± 5.77
C_{max}	(µg/mL)	4.21 ± 1.36	0.371 ± 0.149	19.0 ± 5.66
C_{min}[a]	(µg/mL)	0.447 ± 0.282	0.103 ± 0.0667	15.1 ± 4.85
C_{avg}	(µg/mL)	2.91 ± 0.836	0.221 ± 0.0834	17.1 ± 4.99
AUC_{0-16}	(µg•h/mL)	46.5 ± 13.3	3.54 ± 1.33	273 ± 79.8
AUC_t	(µg•h/mL)	51.2 ± 14.9	4.05 ± 1.65	316 ± 90.3
AUC_{0-24}	(µg•h/mL)	53.8 ± 17.2[c]	--	--
$t_{1/2}$[b]	(h)	1.5 ± 0.19[c]	--	--
CL/F	(L/h)	30.7 ± 7.52[c]	--	--
AUC_{0-16}/Dose	(ng•h/mL/mg)	29.7 ± 5.86	9.22 ± 3.67	175 ± 40.2
AUC_{0-24}/Dose	(ng•h/mL/mg)	34.3 ± 7.78[c]	--	--

a. 16 時間注入中の C_{min} の値は，注入開始後 0 分又は 5 分のいずれかの時点の値であり，注入が確立する前のウォッシュアウト期間の結果である。

b. 調和平均値 ± 疑似 SD

c. N = 14.

LCIG 注入開始から 2–16 時間後のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD 血漿中濃度における被験者間及び被験者内変動（%CV）及びその 95%信頼区間を表 2.7.2-4 に示す。

表 2.7.2-4. S187-1-002 試験：欧米人進行期パーキンソン病患者に LCIG 注入開始後 2–16 時間の血漿中レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD 濃度の被験者間及び被験者内変動係数

分析対象物質[a]	被験者数	被験者間 CV (%)	被験者間 95%信頼区間	被験者内 CV (%)	被験者内 95%信頼区間
レボドパ	18	32	18–42	13	12–15
カルビドパ	18	40	22–53	19	17–21
3-OMD	18	33	18–43	6	5–6

a. 時間間隔は 2–16 時間

注：対数濃度に関して時間を固定効果及び反復効果として，複合対称共分散を伴う線形混合モデルで算出した。

LCIG を空腸内へ投与することにより，レボドパは迅速に治療血漿中濃度に達し，注入期間を通して安定した濃度を維持した。夜に注入完了後，レボドパ濃度は急速に低下した（図 2.7.2-4）。このことから，進行期パーキンソン病患者の通常の運動活動性を維持するため，日中の一定量のレボドパ注入の必要性が明らかになった。

まとめると，当該治験の薬物動態評価日において，LCIG の平均 1 日総投与量はレボドパ 1580 mg 及びカルビドパ水和物 395 mg であった。LCIG 投与後，平均血漿中濃度（以下「C_{avg}」）は，レボドパが 2.9 μg/mL，カルビドパが 0.22 μg/mL そして 3-OMD が 17.1 μg/mL であった。LCIG 注入開始後，2–16 時間の間隔におけるレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の血漿中濃度の被験者内変動（CV%）は小さく，それぞれ 13%，19%及び 6%であった。

S187-1-002 試験のより詳細なデザイン及び結果を S187-1-002 試験 CSR［5.3.3.2-1］に記載した。

2.7.2.2.3 S187-3-001 試験 / S187-3-002 試験

S187-3-001 試験及び S187-3-002 試験の 2 試験は，同一デザインの第 III 相，12 週間，無作為化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較，多施設共同試験であった。経口レボドパ－カルビドパ水和物及び他の可能な抗パーキンソン病薬物療法の最適な処置をしても，高度の運動症状の日内変動を有するレボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者を対象に LCIG の有効性，安全性及び忍容性を評価した（S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR［5.3.5.1-1］）。治験では実薬対照として経口レボドパ－カルビドパ水和物カプセル（LC-oral，Sinemet 錠をカプセルに封入したもの）を用いた。S187-3-001 試験及び S187-3-002 試験のデータは，有効性及び安全性の解析のためデータベースロックの前に併合した。試験デザインは S187-3-001/S187-3-002 試験の CSR 9.1 項に記載した。試験 4 週時及び 12 週時，又は 6 週時のいずれかにおいて，薬物動態用試料を連続して採取した。

S187-3-001 試験の修正書 5 及び S187-3-002 試験の修正書 1 に記載するまで，薬物動態解析用の血液試料は 28 及び 84 日目の経腸用液注入開始後 12，16，17 及び 18 時間に採取した。血液試料は 29 及び 85 日目の経腸用液注入開始前及び開始後 5 分，朝の投与終了時並びに 1，2，4 及び 8 時間（各時点につき 20 分間隔で 3 回）に採取した。

S187-3-001 試験の修正書 6 及び S187-3-002 試験の修正書 2 の下で，薬物動態解析用血液試料は 43 日目の経腸用液注入開始前及び開始後 1，2，4 及び 8 時間に行った。

S187-3-001 試験の修正書 7 及び S187-3-002 試験の修正書 3 の下で，薬物動態解析用血液試料は試験 42 日目の経腸用液注入開始後 12 及び 16 時間並びに試験 43 日目の注入開始前及び開始後 1，2，4 及び 8 時間に行った。

2.7.2.2.3.1 S187-3-001/S187-3-002 試験：レボドパ，カルビドパ及び 3-O-メチルドパの薬物動態の結果

薬物動態用試料採取日のレボドパの平均 1 日投与量は，LCIG 投与群で 1004–1284 mg 及び LC-oral 投与群で 1211–1417 mg であった。カルビドパの平均 1 日投与量は，LCIG 投与群で 251–321 mg 及び LC-oral 投与群で 303–354 mg であった。

LCIG 注入開始時又は LC-oral カプセルの初回朝投与から 2–16 時間のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の血漿中濃度にみられた被験者間及び被験者内変動（CV%）値を線形混合効果モデルにより算出した。これらの変動の見積り値を表 2.7.2-5 に示す。

表 2.7.2-5. S187-3-001/S187-3-002 試験：欧米人進行期パーキンソン病患者に LCIG 注入開始後又は経口レボドパ－カルビドパ水和物（LC-oral）カプセルの初回朝投与後 2–16 時間における血漿中レボドパ，カルビドパ及び 3-OMD 濃度に関する被験者間及び被験者内変動係数

	N		被験者間 CV（%）		被験者内 CV（%）	
分析対象物質	LCIG	LC-oral	LCIG	LC-oral	LCIG	LC-oral
レボドパ	33	28	35	93	21	67
カルビドパ	33	28	31	70	25	39
3-OMD	33	28	55	85	11	15

CV = 変動係数；N = 被験者数

注：算出値は，対数濃度を時間に対する固定効果（分類）並びに被験者及び被験者の投与機会を変量効果とした線型混合モデルに基づく。

相互参照：S187-3-001/S187-3-002 試験治験総括報告書［5.3.5.1-1］表 14.2_11

LCIG 注入開始後又は経口レボドパ－カルビドパ水和物（LC-oral）カプセルの初回朝投与後 2–16 時間におけるレボドパ及びカルビドパ濃度の被験者内変動は，LC-oral 投与群（それぞれ 67%及び 39%）より LCIG 投与群（それぞれ 21%及び 25%）の方が顕著に小さかった。同様に，レボドパ及びカルビドパ濃度の被験者間変動は，LC-oral 投与群（それぞれ 93%及び 70%）より LCIG 投与群（それぞれ 35%及び 31%）の方が非常に小さかった。

LCIG 投与群のレボドパ及びカルビドパ濃度の被験者内変動が LC-oral 投与群より小さいのは，持続注入の結果であり，更に LCIG 投与では胃内容物排出速度の被験者内変動が吸収速度に影響を与えるのを回避したためである。LCIG 投与時のレボドパ及びカルビドパの濃度において被験者間変動が小さいことは，1）薬物動態用試料採取日のレボドパ及びカルビドパ投与量の被験者間変動が，LC-oral 投与群（投与量に対する% CV：48%–63%）と比較して LCIG 投与群（投与量に対する%CV：27%–35%）で明らかに低いこと，及び 2）LCIG の使用により胃内容物排出速度の被験者間変動が回避されている，という 2 つの要因によるものと考えられる。

2.7.2.2.3.2 S187-3-001/S187-3-002 試験：ヒドラジン，DHPA 及び DHPPA の薬物動態の結果

3,4-ジヒドロキシフェニルアセトン（DHPA 又は A-1331604）及び 2-メチル-3-（3,4-ジヒドロキシフェニル）プロピオン酸（DHPPA 又は A-1331607）はいずれもカルビドパの代謝物であり，LCIG 中のカルビドパの分解物である。ヒドラジンも LCIG 中のカルビドパの分解物である。S187-3-001 試験の修正書 7 及び S187-3-002 試験の修正書 3 の下で，LCIG（及び LC-oral）を投与された被験者におけるヒドラジン，DHPA 及び DHPPA の全身曝露を評価するため，追加の薬物動態用試料を採取した。

S187-3-001 試験の修正書 7 及び S187-3-002 試験の修正書 3 に従って 16 名の被験者から薬物動態用試料を採取した。これらの被験者のうち 11 名は LCIG が無作為に割り付けられ，5 名は LC-oral が割り付けられた。

LCIG を無作為に割り付けられた 11 名の被験者のうち，9 名の被験者で最初の薬物動態用試料採取日（試験 42 日目）の投与記録が得られ，8 名の被験者で 2 回目の薬物動態用試料採取日（試験 43 日目）の投与記録が得られた。レボドパの 1 日総投与量（平均値 ± SD）は，最初の薬物動態用試料採取日で 1284 ± 342 mg であり，2 回目の薬物動態用試料採取日で 1307 ± 364 mg であった。カルビドパの 1 日総投与量（平均値 ± SD）は，最初の薬物動態用試料採取日で 321 ± 86 mg であり，2 回目の薬物動態用試料採取日で 327 ± 91 mg であった。

LC-oral に割り付けられた 5 名の被験者の中で、投与記録は 4 名の被験者に対して 2 日の薬物動態用試料採取日に得られた。レボドパの 1 日総投与量（平均値 ± SD）はいずれの薬物動態用試料採取日も 1325 ± 838 mg であり，カルビドパの 1 日総投与量（平均値 ± SD）はいずれの薬物動態用試料採取日も 331 ± 210 mg であった。

進行期パーキンソン病患者におけるヒドラジンの曝露量は LCIG を投与された被験者の大部分（評価された 11 名中 10 名）で検出されなかった（定量下限［LLOQ］4.9 ng/mL 未満）。検出可能なレベルであった 1 名の被験者（7 検体中 5 検体）において，測定可能なヒドラジンの濃度は 8.3 から 18.3 ng/mL であった。LC-oral を投与された 5 名中 2 名の被験者で，16 時間の試料採取間隔の中で 1 時点のみで測定可能なヒドラジンの濃度（6.2 及び 7.1 ng/mL）が示された。

LCIG（及び LC-oral）を投与された被験者で定常状態の血漿中濃度として測定された DHPPA 及び DHPA の全身曝露量は，低い（DHPPA）か，測定不能（DHPA）であった。DHPPA の実測濃度に基づき LCIG を投与された被験者の DHPPA の曝露量（AUC_{0-16}）は，カルビドパの曝露量の 9%未満であった。LC-oral を投与された被験者の DHPPA の曝露量（AUC_{0-16}）は，カルビドパの曝露量の 5%未満であった。LC-oral の DHPPA / カルビドパ曝露量比を適切に算出するには，経口投与に伴う曝露量の変動のためより高頻度の試料採取を要するが，LC-oral 投与時の被験者の曝露量を算出するために薬物動態用試料採取の最適化は特に行わなかった。

DHPA の定量限界及び大多数の試料で測定可能な濃度が得られなかったことに基づき，LCIG（及び LC-oral）を投与された被験者の DHPA の曝露量（AUC_{0-16}）は，カルビドパの曝露量の 5%未満と算出された。

S187-3-001/S187-3-002 試験から得られたヒドラジン，DHPA 及び DHPPA の薬物動態の結果に関する更に詳細な事項は薬物動態報告書（R&D/12/260［5.3.1.4-2］）に記載した。

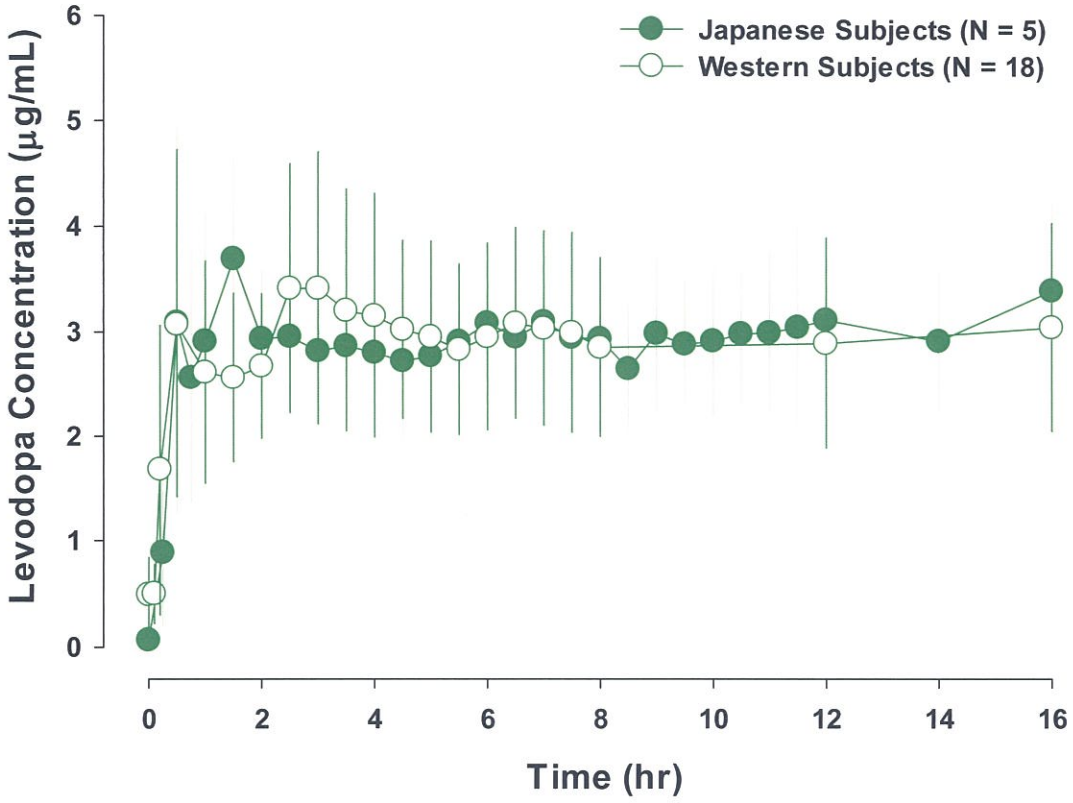
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 M12-925 試験：日本人及び欧米人被験者における LCIG の薬物動態の比較

LCIG 注入後のレボドパ及びカルビドパの薬物動態を日本人被験者（M12-925 試験［5.3.5.2-4］）と欧米人被験者（S187-1-002 試験［5.3.3.2-1］）で比較した。

日本人及び欧米人被験者における 16 時間の LCIG 空腸内注入後の血漿中レボドパ濃度（平均値 ± SD）の時間推移を図 2.7.2-7 に示す。

図 2.7.2-7. 日本人及び欧米人進行期パーキンソン病患者における 16 時間の LCIG 空腸内注入後の血漿中レボドパ濃度（平均値 ± SD）の時間推移



日本人及び欧米人被験者における 16 時間の LCIG 空腸内注入後のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）を表 2.7.2-6 に示す。

表 2.7.2-6. 日本人進行期パーキンソン病患者（M12-925 試験）及び欧米人進行期パーキンソン病患者（S187-1-002 試験）における空腸内 LCIG 注入後のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）

		日本人被験者（M12-925 試験） [N = 5]			欧米人被験者 （S187-1-002 試験） [N = 18]		
薬物動態パラメータ	単位	レボドパ	カルビドパ	3-OMD	レボドパ	カルビドパ	3-OMD
治験薬 1 日総投与量[a]	mg	1370 ± 353	342 ± 88	--	1580 ± 403	395 ± 101	--
投与量 / 体重	mg/kg	26.1 ± 5.0	6.5 ± 1.2	--	24.0 ± 5.34	5.99 ± 1.34	--
C_{max}	µg/mL	4.38 ± 1.15	0.284 ± 0.047	12.9 ± 2.26	4.21 ± 1.36	0.371 ± 0.149	19.0 ± 5.66
C_{avg}	µg/mL	2.92 ± 0.666	0.175 ± 0.042	10.3 ± 1.33	2.91 ± 0.836	0.221 ± 0.083	17.1 ± 4.99
C_{min}[b]	µg/mL	0.061 ± 0.027	0.016 ± 0.005	7.78 ± 0.632	0.447 ± 0.282	0.103 ± 0.067	15.1 ± 4.85
AUC_{0-16}	µg•h/mL	46.7 ± 10.7	2.80 ± 0.666	165 ± 21.2	46.5 ± 13.3	3.54 ± 1.33	273 ± 79.8
AUC_{0-16}/ (投与量) $_{0-16}$	µg•h/mL/mg	0.035 ± 0.007	0.008 ± 0.001	0.125 ± 0.025	0.030 ± 0.006	0.009 ± 0.004	0.175 ± 0.040
AUC_{0-16}/(投与量/体重)	µg•h/mL/(mg/kg)	1.78 ± 0.095	0.428 ± 0.045	6.43 ± 0.966	1.93 ± 0.341	0.602 ± 0.217	11.4 ± 2.30
C_{min} (2–16 時間)	µg/mL	2.38 ± 0.77	0.128 ± 0.034	8.14 ± 0.936	2.32 ± 0.583	0.167 ± 0.073	15.4 ± 4.72
変動度[c] (2–16 時間)	--	0.42 ± 0.16	0.87 ± 0.19	0.44 ± 0.11	0.52 ± 0.20	0.96 ± 0.49	0.21 ± 0.11

a. 薬物動態評価日の 0-16 時間の総投与量

b. 16 時間注入中のレボドパ及びカルビドパの C_{min} の値は，注入開始後 0，5 又は 15 分のいずれかの時点の値であり，注入が確立する前の薬物のウォッシュアウトの結果である。

c. 変動度は$(C_{max}–C_{min}) / C_{avg}$ で算出した。