2.6.1 緒言

2.6.1.1 薬理学的特性及び化学構造

レボドパ（以下「LD」）の抗パーキンソン作用を仲介する主要なドパミン受容体は，ドパミン D_1 受容体及びドパミン D_2 受容体で，どちらも解剖学的及び機能的にも明らかとなっている。パーキンソン病に対して投与される治療薬の主流であるドパミンの前駆物質である LD は，脳内に移行する前に生体内で速やかに脱炭酸化されるため，LD 単独では十分な作用が得られにくいが，中枢移行性がほとんどない末梢における脱炭酸酵素阻害作用を示すカルビドパ（以下「CD」）を併用することにより，末梢における LD の脱炭酸化を軽減し，LD の脳移行性を高め，さらに末梢の LD の脱炭酸化により生じる悪心・嘔吐を軽減することが明らかとなっている。

ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物配合剤は，ホスレボドパ及びホスカルビドパ三水和物の配合剤である。ホスレボドパ及びホスカルビドパは，活性親化合物である，LD 及び CD と比較して水溶性が高いプロドラッグであり，持続皮下投与が可能となる。ホスレボドパとホスカルビドパは生体内のアルカリホスファターゼによりそれぞれの活性親化合物である LD 及び CD に速やかに変換され，薬理作用を示す。

ホスレボドパ及びホスカルビドパ三水和物の構造式を図 2.6.1-1 及び図 2.6.1-2 に示す。

図 2.6.1-1. ホスレボドパの構造式

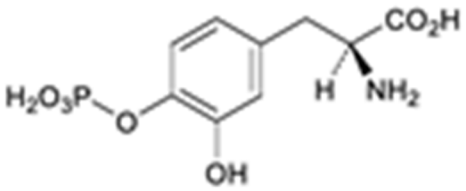
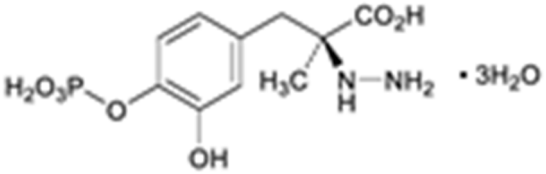


図 2.6.1-2. ホスカルビドパ三水和物の構造式



2.6.1.2 効能・効果及び用法・用量

【効能・効果】

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

【用法・用量】

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて 1 時間あたりの注入速度を設定し，24 時間持続皮下投与する。患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合には，持続投与開始前に負荷投与を行う。なお，必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常，成人には，本剤を 0.15～0.69 mL/時間（レボドパ換算量として約 26～117 mg/時間）で持続投与する。負荷投与を行う場合は本剤 0.6～2.0 mL（レボドパ換算量として約 100～350 mg）を投与する。追加投与は本剤を 1 回あたり 0.1～0.3 mL（レボドパ換算量として約 17～51 mg）で投与する。

本剤の投与量は症状により適宜増減するが，1 日総投与量は 16.67 mL（レボドパ換算量として 2840 mg）を超えないこと。

2.6.2 薬理試験の概要文

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 1
2.6.2.1 まとめ 2
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 2
2.6.2.3 副次的薬理試験 3
2.6.2.3.1 ホスレボドパ及びホスカルビドパの in vitro 受容体結合性 3
2.6.2.4 安全性薬理試験 4
2.6.2.4.1 覚醒ラットにおけるホスレボドパ / ホスカルビドパの中枢神経系に及ぼす影響 4
2.6.2.4.2 hERG 電流に及ぼすホスレボドパ及びホスカルビドパの影響 4
2.6.2.4.3 麻酔イヌ及び覚醒サルにおけるホスレボドパ及びホスカルビドパの心血管系に及ぼす影響 5
2.6.2.4.4 覚醒ラットにおけるホスレボドパ及びホスカルビドパの呼吸系に及ぼす影響 6
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 6
2.6.2.6 考察及び結論 6
2.6.2.7 図表 7
2.6.2.8 参考文献 7

2.6.2.1 まとめ

ABBV-951 は進行期パーキンソン病の治療薬として開発中のホスレボドパ（A-1591706）とホスカルビドパ（A-1610308）の配合剤である。ホスレボドパ（レボドパ 4'一リン酸）及びホスカルビドパ（カルビドパ 4'一リン酸）は，活性親化合物である，レボドパ（LD，A-21236）及びカルビドパ（CD，A-39432）よりも水溶性が高いプロドラッグであることから，ABBV-951 の持続皮下投与が可能となる。

また，ホスレボドパ及びホスカルビドパは，オフターゲット結合を評価するための 75 種の受容体，トランスポーター及びイオンチャネルに対する in vitro 受容体結合性試験において結合を示さず，ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（以下「hERG」）電流にも明らかな影響を及ぼさなかった。麻酔イヌにホスカルビドパを静脈内投与したとき，検討した最高血漿中濃度（ホスカルビドパ: 0.93 µg/mL，CD： 3.37 µg/mL）まで心血管系に対する影響は認められなかった。麻酔イヌにホスレボドパを静脈内投与したとき，血漿中ホスレボドパ濃度が 5.20 µg/mL，血漿中 LD 濃度が 4.65 µg/mL で心収縮性の増加，血漿中ホスレボドパ濃度が 19.5 µg/mL，血漿中 LD 濃度が 16.33 µg/mL で心拍出量の増加，血漿中ホスレボドパ濃度が 21.10 µg/mL，血漿中 LD 濃度が 23.40 µg/mL で平均動脈圧の増加が認められた。イヌに LD を静脈内投与した別の試験において，同程度の血漿中 LD 濃度で同様の心血管系に対する影響が認められたことから，これらの心血管系への影響は LD に関連すると考えられる。テレメトリーを装着した覚醒サルにホスレボドパ / ホスカルビドパを 24 時間持続静脈内投与したところ，最高用量まで心血管系への影響は認められなかった。ラットを用いた中枢神経系及び呼吸系への影響を評価する試験では，ホスレボドパ / ホスカルビドパを最高用量（血漿中濃度がそれぞれホスレボドパ / ホスカルビドパ / LD / CD として 1.53/0.342/21.7/2.64 µg/mL）で静脈内投与したときのみ，活動性 / 反応性亢進並びに呼吸数の軽度増加並びに一回換気量及び分時換気量の減少が認められた。全体として，ホスレボドパ / ホスカルビドパの影響は，活性親化合物である LD に起因する作用に関連していた。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

ABBV-951 は，プロドラッグ化により溶解性を向上させることで，持続皮下投与により，多くの進行期パーキンソン病患者に対して治療に有効となる LD 濃度の定常的な維持が期待されることから，開発を行った。ホスレボドパ及びホスカルビドパは，LD 及び CD に比べて高い溶解性を有し，生体内でアルカリホスファターゼによりそれぞれの活性親化合物である LD 及び CD に速やかに変換される。LD 及び CD と比較して高い溶解性を示すことから，ホスレボドパ及びホスカルビドパは持続皮下投与が可能となった。

ラット，イヌ及びサルにホスレボドパ及びホスカルビドパを単回静脈内投与又は皮下投与したとき，十分な血漿中 LD 濃度が確認された（2.6.4.3.2 項）。また，ABBV-951 は，ホスレボドパ及びホスカルビドパからなる配合剤である。ホスレボドパ及びホスカルビドパは，アルカリホスファターゼを介して薬理活性を有する LD 及び CD に酵素変換される。ABBV-951 は皮下腔に直接投与され，速やかに吸収されて LD 及び CD に変換される。最大臨床用量（6000/300 mg/

日）を投与したときの循環血中でのホスレボドパ及びホスカルビドパ濃度は LD 及び CD 濃度の約 10%と顕著に低く，このことから，臨床的有効性は主に LD 及び CD の活性によるものと考えられる（M15-738 試験，表 2.4.4-12）

LD 及び CD の薬効薬理学的特性は十分に確立されている。LD の抗パーキンソン効果に関与する主要なドパミン受容体はドパミン D1 及びドパミン D2 であり，解剖学的及び機能的にも明らかになっている。LD 及び CD 等の L-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素阻害剤との併用は，パーキンソン病に対する治療の主流となっている。ドパミンの前駆物質である LD は，脳内に移行する前に生体内で速やかに脱炭酸化されるため，LD 単独ではほとんど作用を示さない。中枢移行性がほとんどなく，末梢における脱炭酸酵素阻害作用を示す CD を併用することにより，末梢における LD の脱炭酸化を軽減し，LD の脳移行性が高められている。[1, 2] ABBV-951 を 24 時間持続注入（ABBV-951 投与レジメン）及びデュオドーパ（レボドパ・カルビドパ経腸用液［LCIG］）を 16 時間持続注入後に夜間（18 及び 21 時間後）に経口 LD/CD 製剤を投与（LCIG 投与レジメン）した PK 比較試験では，各投与レジメンでの投与後 0～16 時間までの LD の PK パラメータ（投与後 0～16 時間までの C_{max}［$C_{max,0\sim16}$］及び投与後 0～16 時間までの AUC［AUC_{0-16}］）は同程度であり，PK パラメータの比の点推定値及び 90%信頼区間が 0.8 から 1.25 の範囲内であった（M17-220 試験，CTD 2.7.2.2.4.1）。なお，両投与レジメンにおける LD の投与後無限大時間までの AUC（AUC_{inf}）も同程度であった。同様に，LCIG 持続注入時及び ABBV-951 持続注入時における 16 時間までの CD の曝露量も類似しており，AUC_{0-16} の幾何平均値は，それぞれ，1080 ng•hr/mL 及び 1120 ng•hr/mL であった（CTD 2.7.2.3）。

要約すると，ホスレボドパ及びホスカルビドパの配合剤である ABBV-951 は，皮下腔に直接投与され，速やかに吸収された後，アルカリホスファターゼを介して薬理活性を有する LD 及び CD に酵素変換される。また，経口投与及び十二指腸投与 LD/CD 製剤の臨床使用の経験から，LD 及び CD の薬理作用は，十分に確立されている。合わせて ABBV-951 投与時と LCIG 投与時の LD 及び CD の薬物動態は類似していた。以上の LD 及び CD の曝露を介した薬理学的プロファイルのエビデンスに基づき，ホスレポドパ及びホスカルビドパを用いた独立した薬効薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 ホスレボドパ及びホスカルビドパの in vitro 受容体結合性

（R&D/16/0167 [4.2.1.2-1 項]，R&D/16/0174 [4.2.1.2-2 項]，R&D/16/0177 [4.2.1.2-3 項]，R&D/16/0178 [4.2.1.2-4 項]，R&D/16/0179 [4.2.1.2-5 項]，R&D/16/0180 [4.2.1.2-6 項]）

一連の典型的な G タンパク質共役受容体，トランスポーター及び電位開口型イオンチャネルに対するホスレボドパ及びホスカルビドパの受容体結合に及ぼす影響を検討した。75 種の受容体，トランスポーター及び電位開口型イオンチャネルに 10 µmol/L（2.8 µg/mL）のホスレボドパ及び 10 µmol/L（3.1 µg/mL）のホスカルビドパを添加したとき，いずれも対照リガンドの結合に対し 50%を超える置換がみられなかった。さらに，ホスレボドパ及びホスカルビドパの活性体である，LD 及び CD，及び不純物A＊（[redacted]）及び不純物B＊

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（[redacted]）においても，対照リガンドの結合に対し 50%を超える置換がみられなかった。これらの結果から，ホスレボドパ，ホスカルビドパ，LD，CD，不純物A＊及び不純物B ＊は，受容体，トランスポーター及びイオンチャネルに対して直接的な薬理活性を示さないことが示唆された（2.6.3.3 項）。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 覚醒ラットにおけるホスレボドパ / ホスカルビドパの中枢神経系に及ぼす影響

（R&D/16/0065 [4.2.1.3-1 項]）

GLP に準拠した機能観察総合評価（FOB）試験において，覚醒ラットにホスレボドパ / ホスカルビドパを 24 時間持続静脈内投与したとき，250/62.5 mg/kg（定常状態におけるホスレボドパ / ホスカルビドパ / LD / CD 濃度が 0.506/0.109/8.05/1.07 µg/mL）の用量では，中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった。無作用量における曝露量は，最大臨床用量を投与したときの C_{ss}（ホスレボドパ: 0.39 µg/mL）の 1.3 倍，C_{ss}（ホスカルビドパ: 0.019 µg/mL）の 5.7 倍，C_{ss}（LD: 5.7 µg/mL）の 1.4 倍，C_{ss}（CD: 0.68 µg/mL）の 1.57 倍であった。500/125 mg/kg（定常状態におけるホスレボドパ / ホスカルビドパ / LD / CD 濃度が 1.53/0.342/21.7/2.64 µg/mL）の用量において，覚醒反応，ハンドリング時の反応性，接近反射，尾の痛覚反応，接触反応，流涎及び常同行動の亢進などの活動性 / 反応性の亢進を示す様々な神経行動学的所見が認められた。また，すべての投与群で，用量依存的な体重減少（又は体重増加）が認められた。Zwickey らの報告では，LD/CD を種々の組み合わせで経口投与したラットにおいて同様の運動亢進及び体重変化がみられており，これらの作用は LD によるものであると考察している。[3] Bracco らの報告によると，臨床で観察された主な安全性薬理評価項目は，ジスキネジア/運動過多，激越，不安，神経過敏及び幻覚などの中枢神経系に関連するものであった。[4] したがって，ホスレボドパ / ホスカルビドパ投与により認められた興奮性の所見は，LD によって引き起こされたと考えられる。ホスレボドパ / ホスカルビドパ投与による新たな変化は認められていないことから，当該所見が臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。（2.6.3.4 項）。

2.6.2.4.2 hERG 電流に及ぼすホスレボドパ及びホスカルビドパの影響

（R&D/20/1191 [4.2.1.3-2 項]，R&D/20/1192 [4.2.1.3-3 項]，
R&D/20/1193 [4.2.1.3-4 項]，R&D/20/1194 [4.2.1.3-5 項]）

ホスレボドパ / ホスカルビドパの再分極の遅延や QT 間隔延長作用を検討するため，ヒト胎児由来腎臓細胞（HEK-293 細胞）に発現させた hERG チャネルに及ぼす影響について検討した。GLP に準拠して実施した hERG アッセイにおいて，ホスレボドパ（8.3 µg/mL）及びホスカルビドパ（9.2 µg/mL）はいずれも hERG 電流に明らかな影響を及ぼさなかった。また，ホスレボドパ及びホスカルビドパの親化合物であるレボドパ及びカルビドパは，溶解限度近くの濃度まで，hERG 電流に明らかな影響を及ぼさなかった（2.6.3.4 項）。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.2.4.3 麻酔イヌ及び覚醒サルにおけるホスレボドパ及びホスカルビドパの心血管系に及ぼす影響

（R&D/16/0102 [4.2.1.3-6 項]，R&D/16/0091 [4.2.1.3-7 項]，R&D/16/0107 [4.2.1.3-8 項]，R&D/16/0106 [4.2.1.3-9 項]，R&D/16/0066 [4.2.1.3-10 項]）

麻酔イヌにホスカルビドパを 0.4，1.2，4.0 mg/kg/30 min の用量で静脈内投与したとき，検討した最高血漿中濃度（ホスカルビドパ 0.93 µg/mL，CD 3.37 µg/mL）まで，血行動態及び心電図関連パラメータに影響は認められなかった（非 GLP 試験）。麻酔イヌに CD を静脈内投与した別の試験において，心血管系への影響はわずかであったことから，ホスカルビドパを投与したときの心血管系への影響は，CD を投与したときと同様であることが示唆された。

麻酔イヌにホスレボドパを 3，10，30 mg/kg/30 min の用量で静脈内投与したとき，平均血漿中濃度（ホスレボドパ：1.33 µg/mL，LD：1.41 µg/mL）まで心血管系への影響は認められなかった（非 GLP 試験）。この無作用量における曝露量は，最大臨床用量を投与したときの C_{ss} である 5.7 µg/mL の 0.23 倍であった。血漿中濃度がそれぞれ，ホスレボドパ：5.20 µg/mL，LD：4.65 µg/mL のとき心収縮性が 19%増加した。心収縮性の増加は心拍出量の増加を引き起こし，血漿中濃度がそれぞれ，ホスレボドパ：19.5 µg/mL，LD： 16.33 µg/mL のとき心拍出量は 21%増加した。同じ血漿中濃度において，心拍数の増加に関連した QTc 間隔について 16 ms の短縮及び PR 間隔について 21 ms の短縮も認められた。検討した最高血漿中濃度（ホスレボドパ：21.10 µg/mL，LD： 23.40 µg/mL）で，平均動脈圧において 27 mmHg の上昇が認められた。麻酔下のイヌに LD を静脈内投与した別の試験では，同程度の血漿中 LD 濃度で同様の心血管系に対する影響が認められたことから，ホスレボドパ投与による心血管への影響は，LD による影響であることが示唆された。Noack らの報告によると，多くの臨床試験で LD による心血管系の作用が報告されており，特に血管拡張作用が報告されている。[5]

ホスレボドパ投与による新たな変化は認められていないことから，当該所見が臨床上問題となる可能性は低いと考えられた（2.6.3.4 項）。

テレメトリー装置を装着した覚醒サルにホスレボドパ / ホスカルビドパをそれぞれ，100/25，200/50，300/75 mg/kg の用量で 24 時間持続静脈内投与したとき，ホスレボドパ / ホスカルビドパは 300/75 mg/kg の用量（静脈内投与終了の約 30 分前における血漿中ホスレボドパ/ホスカルビドパ/LD/CD 濃度がそれぞれ 2.58 / 0.740 / 19.2 / 5.20 µg/mL）まで平均動脈圧，心拍数及び QTc 間隔に影響を及ぼさなかった（GLP 試験）。検討した用量において用量依存的な体温低下が認められ，それぞれ 0.58°C，0.76°C 及び 1.05°C 低下した。体温低下の発現機序として，D3 受容体の活性化を介した変化が考えられた。Millan らの報告では，選択的 D3 アゴニストは体温低下を引き起こす可能性があり，この体温低下は，D3 アンタゴニストにより消失する可能性があると報告している。[6] 体温低下は，広範なドパミン作動性作用の 1 つであると考えられる。ホスレボドパ / ホスカルビドパを 100/25 mg/kg 投与したとき，投与終了時の血漿中 LD/CD 濃度は 2.9/1.19 µg/mL であった。軽度の体温低下が認められた曝露量は，最大臨床用量を投与したときの C_{ss}（LD: 5.7 µg/mL）の 0.51 倍及び C_{ss}（CD: 0.68 µg mL）の 1.75 倍であった。

ホスレボドパ / ホスカルビドパ投与による新たな変化は認められていないことから，当該所見が臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。（2.6.3.4 項）。

2.6.2.4.4 覚醒ラットにおけるホスレボドパ及びホスカルビドパの呼吸系に及ぼす影響

（R&D/16/0064 [4.2.1.3-11 項]）

ホスレボドパ / ホスカルビドパの呼吸系への影響を，GLP 適用下で覚醒ラットにホスレボドパ / ホスカルビドパを 100/25，250/62.5，500/125 mg/kg の用量で 24 時間持続静脈内投与し，全身プレチスモグラフィーにより評価した。ホスレボドパ / ホスカルビドパは，250/62.5 mg/kg の用量まで呼吸機能に影響を及ぼさなかった（定常状態における血漿中ホスレボドパ/ホスカルビドパ/LD/CD 濃度はそれぞれ 0.506/0.109/8.05/1.07 µg/mL であった）。無作用量における曝露量は，最大臨床用量を投与したときの C_{ss}（ホスレボドパ: 0.39 µg/mL）の 1.3 倍，C_{ss}（ホスカルビドパ: 0.019 µg/mL）の 5.7 倍，C_{ss}（LD: 5.7 µg/mL）の 1.4 倍，C_{ss}（CD: 0.68 µg/mL）の 1.57 倍であった。500/125 mg/kg 投与群で呼吸数の軽度増加並びに分時換気量の減少及び 1 回換気量の減少が認められた（定常状態におけるホスレボドパ/ホスカルビドパ/LD/CD 血漿中濃度はそれぞれ，1.53/0.342/21.7/2.64 µg/mL であった）。Zwickey らの報告によると，ラットに様々な用量の LD/CD を経口投与したとき，中枢性の興奮を誘発する用量において，同様の変化（不整呼吸）がみられており，これらの変化は LD によるものであると考察している。ラットで認められた呼吸数の増加は LD による興奮作用に関連すると考えられる。[3] Bracco らの報告によると，臨床試験で認められた LD による中枢神経系の変化として，不眠，睡眠障害，うつ症状，激越，不安，神経過敏，幻覚が挙げられる。[4] ホスレボドパ / ホスカルビドパ投与による新たな変化は認められていないことから，当該所見が臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。（2.6.3.4 項）。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論

ホスレボドパ及びホスカルビドパは，活性親化合物である LD 及び CD と比較して溶解性が高いプロドラッグであり，持続皮下投与が可能である。ホスレボドパとホスカルビドパは生体内でアルカリホスファターゼによりそれぞれの活性親化合物である LD 及び CD に速やかに変換される。ラット，イヌ及びサルにホスレボドパ及びホスカルビドパを単回静脈内投与又は皮下投与したとき，十分な血漿中 LD 濃度が確認されている。これらを踏まえると，薬理作用が期待される。

副次的薬理試験において，ホスレボドパ及びホスカルビドパは評価した 75 種の受容体，トランスポーター及びイオンチャネルに対してオフターゲット結合性を示さず，また，ホスレボドパ及びホスカルビドパの親化合物である LD 及び CD も同様にオフターゲット結合性を示さなかった。

安全性薬理試験において，ホスレボドパ及びホスカルビドパ及び親化合物である LD 及び CD は，hERG 電流に明らかな影響を及ぼさなかった。麻酔イヌにおいて，ホスレボドパの静脈内投与により心血管系に影響が認められたが，親化合物である LD を静脈内投与したイヌにおいても同程度の血漿中濃度で同様な心血管系への影響が認められていることから，LD に起因する変化と考えられた。一方，覚醒サルにおいて，評価した用量で血圧，心拍数及び QTc 間隔に対する影響は認められなかった。ラットを用いた中枢神経系及び呼吸系への影響を評価する試験において，評価したホスレボドパ / ホスカルビドパの最高用量で活動性及び反応性の亢進並びに呼吸機能の僅かな変化が認められた。

これらの結果は，ホスレボドパ及びホスカルビドパの進行期パーキンソン病の治療に対する臨床有効性及び安全性を支持するものであった。

2.6.2.7 図表

該当資料なし。

2.6.2.8 参考文献

1. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Ninth Edition. 1996; pp.158, 506-507, 509-511.
2. Wooten GF. Anatomy and function of dopamine receptors. Parkinsonism & Related Disorders 2001;8:79-83.
3. Zwickey RE, Peck HM, Bagdon WJ, Bokelman DL, Brown WR, Hite M, et al. Preclinical toxicological studies of carbidopa and combinations of carbidopa and levodopa. Toxicol Appl Pharmacol 1974;29:181-95.
4. Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Masso JFM, et al. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: Final results of a 5-year, doubleblind, levodopa-controlled study. CNS Drugs 2004;18:733-46.
5. Noack, C, Schroeder, C, Heusser, K, and Lipp, A. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. Parkinonism Related Disorders 2014;20:815-8.
6. Millan MJ, Peglion J-L, Vian J, Rivet J-M, et al. Functional correlates of dopamine D3 receptor activation in the rat in vivo and their modulation by selective antagonists, (+)-S 14297: Activation

of postsynaptic D3 receptors mediates hypothermia, whereas blockade of D2 receptors elicits prolactin secretion and catalepsy. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1995;275:885-898.

2.6.3 薬理試験概要表

目次

2.6.3 薬理試験概要表 1
2.6.3.1 Pharmacology - Overview 2
2.6.3.2 Primary Pharmacology 3
2.6.3.3 Secondary Pharmacology 4
2.6.3.4 Safety Pharmacology 5
2.6.3.4 Safety Pharmacology (Cont.) 6
2.6.3.4 Safety Pharmacology (Cont.) 7
2.6.3.5 Pharmacodynamic Drug Interactions 8

2.6.3.1 Pharmacology - Overview

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
Secondary and Safety Pharmacology				
Receptor Binding Assays	In vitro	In vitro	[redacted]	R&D/16/0167 (4.2.1.2-1) R&D/16/0174 (4.2.1.2-2) R&D/16/0177 (4.2.1.2-3) R&D/16/0178 (4.2.1.2-4) R&D/16/0179 (4.2.1.2-5) R&D/16/0180 (4.2.1.2-6)
CNS/Neurobehavioral	Rat	Intravenous	[redacted]	R&D/16/0065 (4.2.1.3-1)
hERG Current	In vitro	In vitro	[redacted]	R&D/20/1191 (4.2.1.3-2) R&D/20/1192 (4.2.1.3-3) R&D/20/1193 (4.2.1.3-4) R&D/20/1194 (4.2.1.3-5)
Cardiovascular Profile	Dog	Intravenous	AbbVie	R&D/16/0102 (4.2.1.3-6) R&D/16/0091 (4.2.1.3-7) R&D/16/0107 (4.2.1.3-8) R&D/16/0106 (4.2.1.3-9)
	Monkey	Intravenous	[redacted]	R&D/16/0066 (4.2.1.3-10)
Respiratory Function	Rat	Intravenous	[redacted]	R&D/16/0064 (4.2.1.3-11)

2.6.3.2 Primary Pharmacology

No primary pharmacology studies were conducted, and no primary pharmacology table is included in this summary.

2.6.3.3 Secondary Pharmacology

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa

Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Administration	Doses or Concentrations	Gender and Number per Group	Noteworthy Findings	GLP	Report Number
Receptor Binding	Receptors, ion channels, enzymes, and transporters	In vitro	10 µM	n = 2	No displacement of control-specific binding > 50% for foslevodopa and foscarbidopa, their active drugs (levodopa and carbidopa, respectively), and [redacted] (不純物A＊ and 不純物B＊) at 75 receptors, ion channels, enzymes, and transporters.	No	R&D/16/0167 R&D/16/0174 R&D/16/0177 R&D/16/0178 R&D/16/0179 R&D/16/0180

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.3.4 Safety Pharmacology

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa

Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Administration	Doses or Concentrations	Gender and Number per Group	Noteworthy Findings	GLP	Report Number
CNS/Neurobehavioral							
Functional Observational Battery: Foslevodopa/ Foscarbidopa	Rat/Sprague-Dawley	IV	100/25, 250/62.5, 500/125 mg/kg/ 24 hr	Male n = 8	General increase in activity and reactivity at 500/125 mg/kg (C_{SS} = 1.53/0.342/21.7/2.64 µg/mL of foslevodopa/foscarbidopa/levodopa/ carbidopa).	Yes	R&D/16/0065 R&D/15/1302
Cardiovascular							
Foslevodopa	hERG	In vitro	0.8, 2.8, 8.3 µg/mL	n = 3	IC_{50} > 8.3 µg/mL	Yes	R&D/20/1194
Levodopa	hERG	In vitro	0.633, 2.10, 6.75 µg/mL	n = 3	IC_{50} > 6.75 µg/mL	Yes	R&D/20/1193
Foscarbidopa	hERG	In vitro	0.9, 3.1, 9.2 µg/mL	n = 3	IC_{50} > 9.2 µg/mL	Yes	R&D/20/1192
Carbidopa	hERG	In vitro	0.02, 1.56, 5.42 µg/mL	n = 3	IC_{50} > 5.42 µg/mL	Yes	R&D/20/1191

2.6.3.4 Safety Pharmacology (Cont.)

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa

Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Administration	Doses	Gender and Number per Group	Noteworthy Findings	GLP	Report Number
Cardiovascular (Cont.)							
Foslevodopa	Dog/Beagle	IV	3, 10, 30 mg/kg/ 30 min	Male n = 6	In anesthetized dogs dosed with foslevodopa, increased cardiac contractility (+19%) at plasma concentrations of 5.20 µg/mL of foslevodopa/ 4.65 µg/mL levodopa, increased cardiac output (+21%) at 19.5 µg/mL of foslevodopa/16.33 µg/mL levodopa, increased MAP (+27 mmHg) at 21.10 µg/mL of foslevodopa/23.40 µg/mL levodopa. (Same pattern of CV effects at similar levodopa concentrations in dogs directly dosed with levodopa.)	No	R&D/16/0102 R&D/16/0091
Foscarbidopa	Dog/Beagle	IV	0.4, 1.2, 4.0 mg/kg/ 30 min	Male n = 6	In anesthetized dogs dosed with foscarbidopa, no clear effects at maximum plasma concentrations of 0.93 µg/mL of foscarbidopa/3.37 µg/mL carbidopa. (Minimal effects in dogs directly dosed with carbidopa.)	No	R&D/16/0107 R&D/16/0106
Foslevodopa/ Foscarbidopa	Monkey/ Cynomolgus	IV	100/25, 200/50, 300/75 mg/kg/24 hr	Male n = 5	No effects on MAP, heart rate or QTc through highest dose tested (mean plasma concentrations of 2.58/0.740/19.2/5.20 µg/mL of foslevodopa/ foscarbidopa/levodopa/carbidopa). Dose-dependent decrease in body temperature at all 3 doses tested.	Yes	R&D/16/0066

2.6.3.4 Safety Pharmacology (Cont.)

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa

Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Administration	Doses	Gender and Number per Group	Noteworthy Findings	GLP	Report Number
Respiratory							
Foslevodopa/ Foscarbidopa	Rat/Sprague-Dawley	IV	100/25, 250/62.5, 500/125 mg/kg/24 hr	Male n = 8	Slight increase in respiratory rate and decreases in tidal volume and minute volume at 500/125 mg/kg (C_{SS} = 1.53/0.342/21.7/2.64 µg/mL of foslevodopa/foscarbidopa/levodopa/carbidopa).	Yes	R&D/16/0064 R&D/15/1302

2.6.3.5 Pharmacodynamic Drug Interactions

No pharmacodynamic drug interaction studies were performed, and no pharmacodynamic drug interaction table is included in this summary.