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 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.3.1 細胞膜透過性 6
2.6.4.3.2 単回投与したときの薬物動態 6
2.6.4.3.3 持続注入したときの薬物動態 7
2.6.4.4 分布 10
2.6.4.5 代謝 11
2.6.4.5.1 *In Vitro* 代謝 11
2.6.4.5.2 *In Vivo* 代謝 11
2.6.4.6 排泄 11
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 11
2.6.4.7.1 CYP 阻害作用 11
2.6.4.7.2 CYP 誘導作用 12
2.6.4.7.3 トランスポーター阻害作用 12
2.6.4.7.4 薬物相互作用の予測 12
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 13
2.6.4.9 考察及び結論 13

図一覧

図 2.6.4-1. ホスレボドパ（14.1 mg/kg）及びホスカルビドパ（3.4 mg/kg）をラットに単回静脈内投与又は皮下投与したときのホスレボドパ及びレボドパ（左）あるいはホスカルビドパ及びカルビドパ（右）の血漿中濃度推移 7
図 2.6.4-2. ホスレボドパ（7.05 mg/kg）及びホスカルビドパ（1.76 mg/kg）をイヌに単回静脈内投与又は皮下投与したときのホスレボドパ及びレボドパ（左）あるいはホスカルビドパ及びカルビドパ（右）の血漿中濃度推移 7
図 2.6.4-3. ラットにホスレボドパ及びホスカルビドパを静脈内持続注入投与したときのホスレボドパ，レボドパ，ホスカルビドパ及びカルビドパの血漿中濃度推移（左）及び定常状態の血漿中濃度と用量の関係（右） 8
図 2.6.4-4. イヌにホスレボドパ及びホスカルビドパを皮下持続注入投与したときの定常状態におけるホスレボドパ，レボドパ，ホスカルビドパ及びカルビドパの血漿中濃度 9
図 2.6.4-5. サルにホスレボドパ及びホスカルビドパを静脈内持続注入投与したときのホスレボドパ（LDP4'），レボドパ（LD），ホスカルビドパ（CDP4'）及びカルビドパ（CD）の血漿中濃度推移（左）及び定常状態における血漿中濃度と用量の関係（右） 10

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
CD	carbidopa	カルビドパ
CDP4'	foscarbidopa (carbidopa-4′-monophosphate)	ホスカルビドパ
C_{ss}	steady state plasma concentration	定常状態における血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
EC_{50}	50% effective concentration	50%効果濃度
E_{max}	maximum fold induction	最大誘導作用
f_u	fraction unbound	非結合率
HPLC-MS/MS	high performance liquid chromatography tandem mass spectrometory	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
I_1	maximum concentration of inhibitor	阻害剤の最高濃度
IC_{50}	concentration at 50% inhibition	50%阻害濃度
IV	intravenous	静脈内（投与）
LD	levodopa	レボドパ
LDP4'	foslevodopa (levodopa-4′-monophosphate)	ホスレボドパ
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MDCK	Madin-Darby canine kidney	－
MDR	multidrug resistance	多剤耐性
MRM	multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝達リボ核酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
SC	subcutaneous	皮下（投与）
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of the mean	標準誤差
T_{max}	time to maximum observed concentration	最高濃度到達時間

2.6.4.1 まとめ

ABBV-951 は，レボドパ-4'-一リン酸（ホスレボドパ）及びカルビドパ-4'-一リン酸（ホスカルビドパ）が配合された配合剤である。本モジュール及び関連する試験報告書では，各薬物に対し以下の名称を用いる：ホスレボドパ（A-1591706，LDP4'），ホスカルビドパ（A-1610308，CDP4'），レボドパ（A-21236，LD）及びカルビドパ（A-39432，CD）。

ラット，イヌ及びサルに，プロドラッグであるホスレボドパ及びホスカルビドパを 4:1 の用量比で静脈内又は皮下にボーラス投与したとき，いずれのプロドラッグも速やかに消失してレボドパ及びカルビドパが生成した。皮下投与後のバイオアベイラビリティは，レボドパではラットで 67%，イヌで約 100%であり，カルビドパではラット及びイヌのいずれにおいても 90%超だった。ラット及びサルにホスレボドパ及びホスカルビドパを静脈内持続注入したとき，4 週の投与期間にわたり安定したレボドパ及びカルビドパの血漿中濃度が得られた。また，レボドパ及びカルビドパの血漿中濃度は，それぞれホスレボドパ及びホスカルビドパと比べ約 10 倍それぞれ高かった。ラット及びサルのいずれにおいても，ホスレボドパ及びホスカルビドパの定常状態における血漿中濃度（C_{ss}）は，用量に概ね比例して増加した。また，レボドパ（ラット及びサルにおいて）及びカルビドパ（サルにおいて）の C_{ss} は，ホスレボドパ及びホスカルビドパの用量比よりわずかに上回って増加した。ホスレボドパ及びホスカルビドパをラット（静脈内），サル（静脈内）及びイヌ（皮下）に持続注入したとき，いずれの動物種においても，ホスレボドパ，ホスカルビドパ，レボドパ及びカルビドパの C_{ss} に一貫した性差は認められなかった。

ホスレボドパ及びホスカルビドパはいずれも細胞膜透過性が低い。ホスレボドパ及びホスカルビドパは生体内に広範に分布するアルカリホスファターゼによりレボドパ及びカルビドパにそれぞれ変換される。ホスレボドパ及びホスカルビドパのタンパク結合能は低く，ラット，イヌ，サル，ヒトの血漿中におけるタンパク非結合率（f_u）は 0.5 より大きかった。

ホスレボドパ及びホスカルビドパに臨床的に意味のある薬物相互作用は予想されない。ホスレボドパ及びホスカルビドパは生体内で速やかにレボドパ及びカルビドパに変換される。そのため，ABBV-951 に関する薬物相互作用は，レボドパ／カルビドパ製剤であるデュオドーパにおいてこれまでに特定されているものと同様と考えられる。

2.6.4.2 分析法

薬物動態プロファイル評価のための HPLC-MS/MS を用いた血漿中薬物濃度測定法

（ABBV-951 Drug Metabolism Memo 02［4.2.2.1-1 項］）

ラット，イヌ，サル及びミニブタの血漿を用いて，ホスレボドパ，レボドパ，ホスカルビドパ及びカルビドパの初期の生体試料分析法を開発した。5%トリクロロ酢酸水溶液を用いたタンパク質沈殿により，測定対象物質を血漿サンプルから分離した後，高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）を用いて分析した。正イオンモードにより測定対象物質を分析し，多重反応モニタリング（MRM）モードにより検出した。各サンプルのピーク面積及びピーク面積比（測定対象物質/内標準物質）の解析及び濃度算出（ピーク面積比を用いた標準

濃度との比較）については，Sciex Analyst™ 1.4.1（あるいはそれ以降のバージョン）ソフトフェアを用いて実施した。

GLP 適合試験のための HPLC-MS/MS を用いた血漿中薬物濃度測定法

（R&D/16/0491［4.2.2.1-2 項］，R&D/20/0655［4.2.2.1-3 項］，R&D/16/0449［4.2.2.1-4 項］，R&D/19/0252［4.2.2.1-5 項］，R&D/16/0427［4.2.2.1-6 項］）

ラット，イヌ及びサルの血漿を用いて，ホスレボドパ，レボドパ，ホスカルビドパ及びカルビドパの特異的かつ高感度の生体試料分析法を開発し，バリデートした。なお，バリデーションは，米国食品医薬品局による生物学的分析法バリデーションに関するガイダンス及び社内標準作業手順書に従って実施した。ヒ酸水素二ナトリウム及びメタ重亜硫酸ナトリウムで処理して凍結した血漿（エチレンジアミン四酢酸二カリウムを含む）中での，ホスレボドパ，レボドパ，ホスカルビドパ及びカルビドパの約-70°C での長期安定性を評価したところ，ラット及びサルの血漿中では 99 日以上，イヌの血漿中では 243 日以上安定であった（R&D/16/0491，R&D/16/0427 及び R&D/19/0252）。また，分析再現性については，動物種及び実試料分析ごとに最低 1 回，incurred samples reanalysis アプローチにより確認した。

バリデートしたホスレボドパ，レボドパ，ホスカルビドパ及びカルビドパの分析法では，汎用されているタンパク質沈殿法を用いた。すなわち，少量の血漿に 4 種の内標準物質を含む 5%トリクロロ酢酸/0.5%または 1%メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液を添加した後，撹拌及び遠心分離し，上清を測定用プレートに移した。4 種の各分析対象物質に対する内標準物質として，安定同位体で標識したホスレボドパ-d3（ホスレボドパの内標準物質），レボドパ-d3（レボドパの内標準物質），ホスカルビドパ-d3（ホスカルビドパの内標準物質）及びカルビドパ-d3（カルビドパの内標準物質）を使用した。検出には MRM モードを使用し，測定条件は，ホスレボドパでは *m/z* 278→232，ホスレボドパ-d3 では *m/z* 281→235，レボドパでは *m/z* 198→152，レボドパ-d3 では *m/z* 201→155，ホスカルビドパでは *m/z* 307→203，ホスカルビドパ-d3 では *m/z* 310→205，カルビドパでは *m/z* 227→71，及びカルビドパ-d3 では *m/z* 230→148 を用いた。抽出後に残存するマトリックス成分から分析対象物質を分離するため，逆相分析カラムを用いたクロマトグラフィーを実施した。分析には，Turbo Ion Spray インターフェースを含む ABSciex マススペクトロメーターを用いた。

バリデートされた測定濃度範囲は，ラット及びサルの血漿では，ホスレボドパで 10.2～2000 ng/mL，ホスカルビドパで 60.1～6000 ng/mL，レボドパ及びカルビドパで 50～50000 ng/mL であり（R&D/16/0491 及び R&D/16/0427），イヌの血漿では，ホスレボドパで 20～10000 ng/mL，ホスカルビドパで 1.00～1000 ng/mL，レボドパで 25.1～25000 ng/mL，カルビドパで 4.00～2000 ng/mL であった（R&D/19/0252）。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 細胞膜透過性

（A-1591706 Drug Metabolism Memo No. 01［4.2.2.2-1 項］及び A-1610308 Drug Metabolism Memo No. 01［4.2.2.2-2 項］）

非特異的トランスポーター阻害剤であるシクロスポリン A 共存下での MDR1 発現 MDCK 細胞におけるホスレボドパ及びホスカルビドパ（いずれも 100 µmol/L）の見かけの透過係数（P_{app}）は低く，それぞれ 0.30 及び 0.46 × 10^{-6} cm/s であった（表 2.6.5.3a）。

2.6.4.3.2 単回投与したときの薬物動態

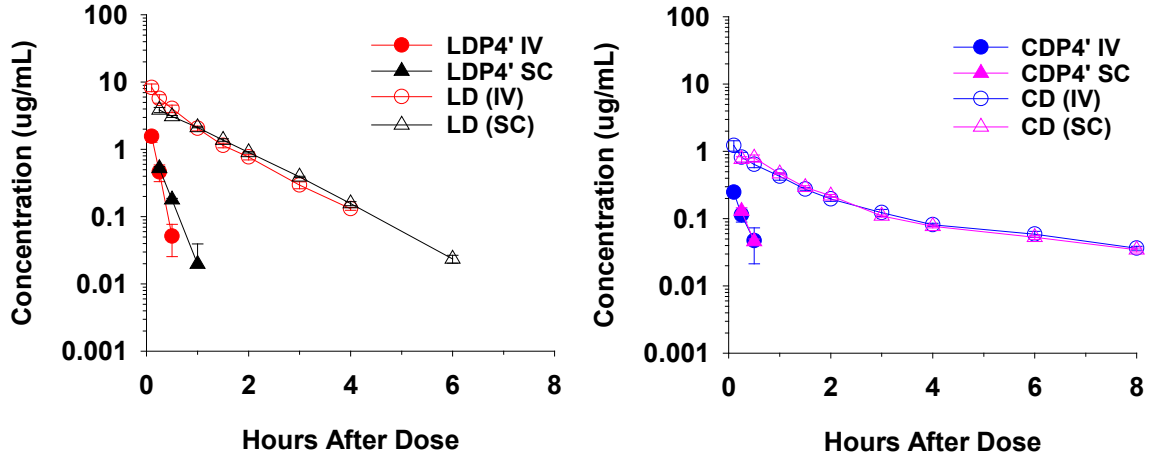
（R&D/16/0383［4.2.2.2-3 項］）

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 4:1 の用量比で単回静脈内投与又は皮下投与したときのホスレボドパ及びホスカルビドパ，更に，その脱リン酸代謝物であるレボドパ及びカルビドパの薬物動態プロファイルを評価した。なお，レボドパ及びカルビドパの薬物動態については，これまでに記述されている（デュオドーパ申請時 CTD2.6.4）。

ホスレボドパ及びホスカルビドパをラット（ホスレボドパ／ホスカルビドパ 14.1/3.4 mg/kg），イヌ（7.05/1.76 mg/kg）及びサル（14.1/3.4 mg/kg）に静脈内投与したとき，ホスレボドパ及びカルビドパは速やかに消失し，血漿中濃度は投与後 1 時間後までのみ検出可能であった（図 2.6.4-1 及び図 2.6.4-2，表 2.6.5.3b）。これらの動物種におけるホスレボドパ及びホスカルビドパの消失半減期（平均値）は 0.1～0.2 時間であった。また，レボドパ及びカルビドパは，プロドラッグ体の静脈内投与直後から速やかに生成され，最高濃度到達時間（T_{max}）は 0.1 時間であった（表 2.6.5.3b）。

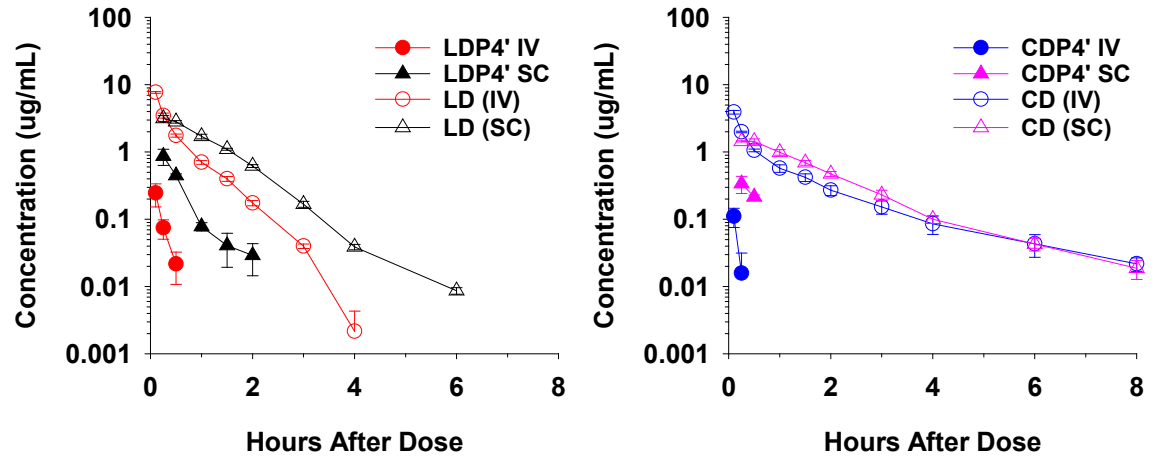
ホスレボドパ及びホスカルビドパをラット（ホスレボドパ／ホスカルビドパ 14.1/3.4 mg/kg）及びイヌ（7.05/1.76 mg/kg）に単回皮下投与したとき，ホスレボドパ及びホスカルビドパは速やかに吸収された後（T_{max} は 0.25 時間），速やかに消失した（図 2.6.4-1 及び図 2.6.4-2）。ホスレボドパのラット及びイヌにおける半減期はそれぞれ 0.2 及び 0.4 時間であった。ホスレボドパを皮下投与したときのレボドパのバイオアベイラビリティを，レボドパを静脈内投与したときと比べて推定したところ，ラットでは 67%，イヌでは約 100%であった。同様に，ラット及びイヌにホスカルビドパを皮下投与したときのカルビドパのバイオアベイラビリティを，カルビドパを静脈内投与したときと比べて推定したところ，90%超だった（表 2.6.5.3b，R&D/16/0383 及び R&D/16/0554［4.2.2.2-4 項］）。

図 2.6.4-1. ホスレボドパ（14.1 mg/kg）及びホスカルビドパ（3.4 mg/kg）をラットに単回静脈内投与又は皮下投与したときのホスレボドパ及びレボドパ（左）あるいはホスカルビドパ及びカルビドパ（右）の血漿中濃度推移



Mean (±SEM); IV (intravenous); SC (subcutaneous)

図 2.6.4-2. ホスレボドパ（7.05 mg/kg）及びホスカルビドパ（1.76 mg/kg）をイヌに単回静脈内投与又は皮下投与したときのホスレボドパ及びレボドパ（左）あるいはホスカルビドパ及びカルビドパ（右）の血漿中濃度推移



Mean (±SEM); IV (intravenous); SC (subcutaneous)

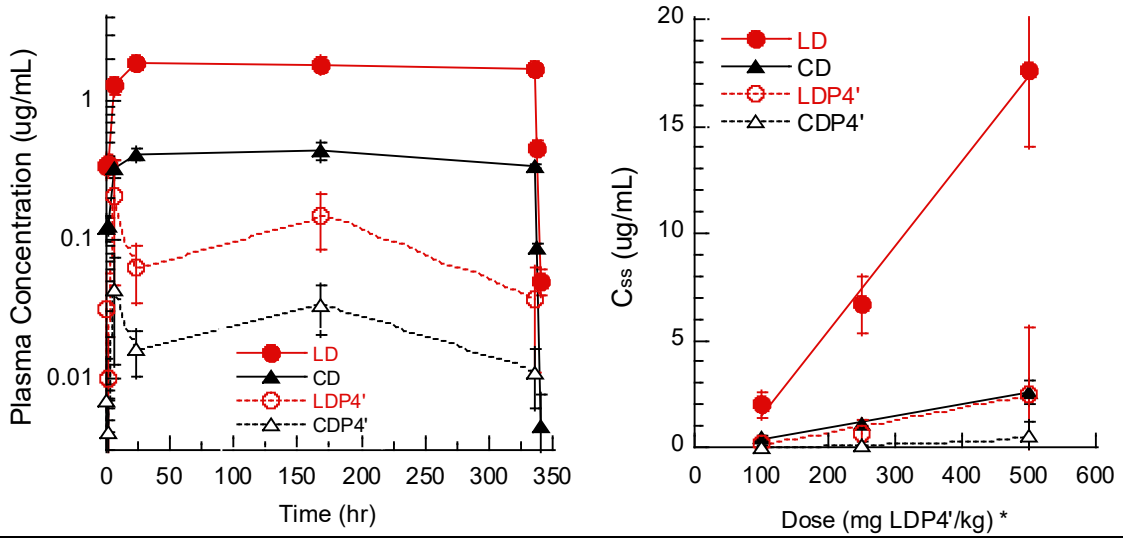
2.6.4.3.3 持続注入したときの薬物動態

（R&D/20/0920［4.2.2.2-5 項］）

ラット（Sprague-Dawley）に 14 及び 28 日間静脈内持続注入投与した 2 試験から，ホスレボドパ及びホスカルビドパのトキシコキネティクスを評価した。ホスレボドパ及びホスカルビドパ

は 4:1 の用量比（ホスレボドパ／ホスカルビドパ 100/25 mg/kg 等）となるよう生理食塩水を用いて調製し，いずれの試験においても 1.2 mL/kg/hr で静脈内持続投与した。投与開始後，レボドパ及びカルビドパが速やかに生成され，注入期間を通して安定した血漿中濃度が得られた（図 2.6.4-3［左］）。ホスレボドパ及びホスカルビドパの C_{ss} は，レボドパ及びカルビドパの C_{ss} の約 1/10 だった。また，ホスレボドパ及びホスカルビドパの C_{ss} は用量に概ね比例して増加した（図 2.6.4-3［右］）

図 2.6.4-3. **ラットにホスレボドパ及びホスカルビドパを静脈内持続注入投与したときのホスレボドパ，レボドパ，ホスカルビドパ及びカルビドパの血漿中濃度推移（左）及び定常状態の血漿中濃度と用量の関係（右）**



Left: Mean (±SEM; males and females combined); representative 100/25 mg/kg/day data from RD151291 (14d)

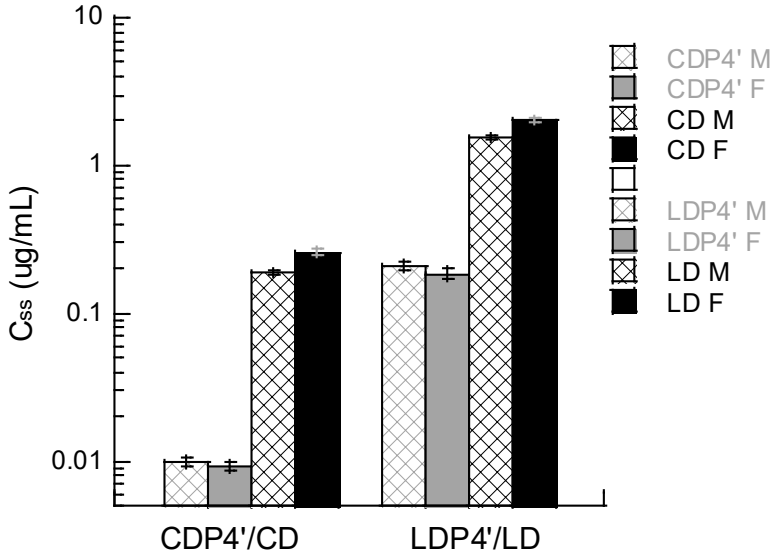
Right: Mean (±SD; males and females combined)

* LDP4'/CDP4' doses of 100/25, 250/62.5 and 500/125 mg/kg/day

LD and CD concentrations represented in closed symbols; corresponding prodrug concentrations (LDP4', CDP4') in open symbols

イヌ（ビーグル）に，ホスレボドパ及びホスカルビドパをそれぞれ 576 mg/day 及び 28.8 mg/day の用量で 13 週間皮下持続注入投与したとき，ホスレボドパの C_{ss} の平均値はレボドパの C_{ss} の 1/9 であり，ホスカルビドパの C_{ss} の平均値はカルビドパの C_{ss} の 1/23 だった（図 2.6.4-4）。

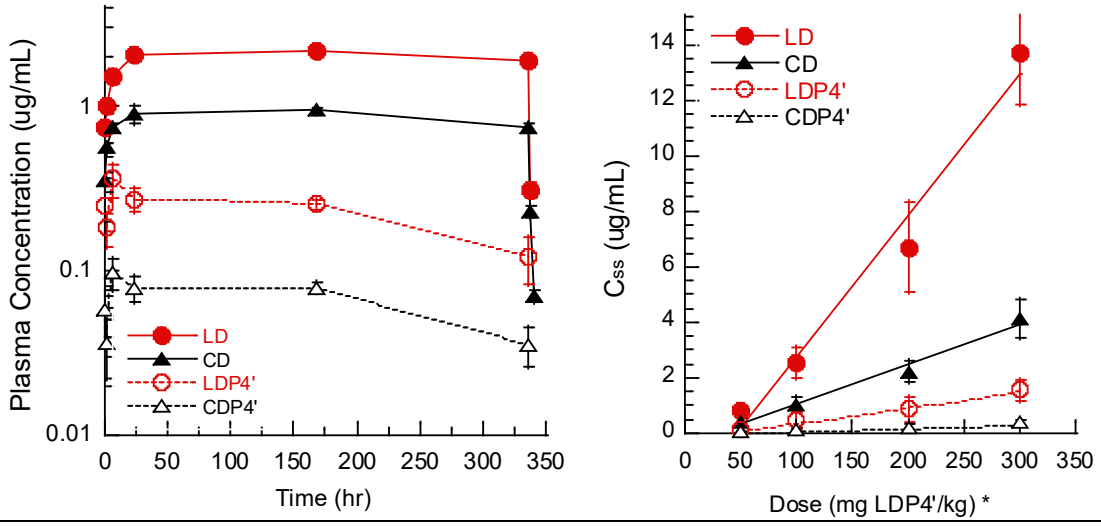
図 2.6.4-4. イヌにホスレボドパ及びホスカルビドパを皮下持続注入投与したときの定常状態におけるホスレボドパ，レボドパ，ホスカルビドパ及びカルビドパの血漿中濃度



Mean (±SEM); n= 12 males and 12 females receiving a 576/28.8 mg/day subcutaneous dose
C_{ss} values obtained from RD18/0475 (13w)

サル（カニクイザル）にホスレボドパ及びホスカルビドパを 4:1 の用量比で 5，14 及び 28 日間静脈内持続注入投与した 3 試験から，ホスレボドパ及びホスカルビドパのトキシコキネティクスを評価した。ホスレボドパ及びホスカルビドパはレボドパ及びカルビドパに速やかに変換され，注入開始から 24 時間以内に定常状態に達した（図 2.6.4-5［左］）。ホスレボドパの C_{ss} の平均値はレボドパの C_{ss} の約 1/7 であり，ホスカルビドパの C_{ss} の平均値はカルビドパの C_{ss} の約 1/11 だった。ホスレボドパ及びホスカルビドパの C_{ss} は概ね用量に比例して増加した（図 2.6.4-5［右］）

図 2.6.4-5. サルにホスレボドパ及びホスカルビドパを静脈内持続注入投与したときのホスレボドパ（LDP4'），レボドパ（LD），ホスカルビドパ（CDP4'）及びカルビドパ（CD）の血漿中濃度推移（左）及び定常状態における血漿中濃度と用量の関係（右）



Left: Mean (±SEM; males and females combined); representative 100/25 mg/kg/day data
Right: Mean (±SD; males and females combined)
* LDP4'/CDP4' doses of 50/12.5, 100/25, 200/50 and 300/75 mg/kg/day
LD and CD concentrations represented in closed symbols; corresponding prodrug concentrations (LDP4', CDP4') in open symbols

ラット（静脈内），サル（静脈内）及びイヌ（皮下）にホスレボドパ及びホスカルビドパを持続注入したとき，ホスレボドパ，ホスカルビドパ，レボドパ及びカルビドパの C_{ss} に一貫した性差は認められなかった（表 2.6.7.3）。ラット及びサルにおいて，ホスレボドパ及びホスカルビドパの C_{ss} は用量に概ね比例して増加した。レボドパ（ラット及びサル）及びカルビドパ（サル）の C_{ss} はホスレボドパ及びホスカルビドパの用量比をわずかに上回って増加した（R&D/20/0920）。

2.6.4.4 分布

（R&D/20/0970［4.2.2.3-1 項］，R&D/20/0971［4.2.2.3-2 項］）

ラット，イヌ，サル及びヒトの血漿中におけるホスレボドパのタンパク非結合率（f_u）の平均値はそれぞれ 0.65，0.78，0.73 及び 0.72 であり（R&D/20/0970），ホスカルビドパの f_u の平均値はそれぞれ 0.83，0.90，0.51 及び 0.74 であった（R&D/20/0971）。いずれの動物種においてもホスレボドパ及びホスカルビドパの f_u は，ヒトでの f_u と比べて意味のある差はみられず，また，試験に用いた濃度範囲（0.3～30 µmol/L）で濃度依存的なタンパク結合は認められなかった（表 2.6.5.6）。

レボドパ及びカルビドパのタンパク結合及び組織分布はこれまでに記述されている（デュオドーパ申請時 CTD2.6.4）。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In Vitro* 代謝

ホスレボドパ及びホスカルビドパは，生体内に広範に分布するアルカリホスファターゼによってそれぞれレボドパ及びカルビドパに変換される（表 2.6.5.11）。そのため，ホスレボドパ及びホスカルビドパの代謝におけるチトクロム P450（CYP）の寄与は極めて限定的であると考えられる。

2.6.4.5.2 *In Vivo* 代謝

非臨床動物種（ラット，イヌ及びサル）において，ホスレボドパ及びホスカルビドパを静脈内投与したときの用量で標準化したレボドパ又はカルビドパの血漿中曝露量と，レボドパ又はカルビドパを静脈内投与したときの用量で標準化したレボドパ又はカルビドパの血漿中曝露量を比較することで，ホスレボドパからレボドパ及びホスカルビドパからカルビドパへの生体内変換率を算出した。その結果，各変換率はそれぞれ 0.9 及び 0.7 であり（平均値），ホスレボドパ及びホスカルビドパはレボドパ及びカルビドパに効率的に変換されることが示された（R&D/16/0383）。

レボドパ及びカルビドパの代謝はこれまでに記述されている（デュオドーパ申請時 CTD2.6.4）。

2.6.4.6 排泄

ホスレボドパ及びホスカルビドパを用いた排泄試験は実施していない。

レボドパ及びカルビドパの排泄はこれまでに記述されている（デュオドーパ申請時 CTD2.6.4）。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

レボドパ及びカルビドパの薬物相互作用はこれまでに記述されている（デュオドーパ申請時 CTD2.6.4）。

2.6.4.7.1 CYP 阻害作用

（R&D/16/0381［4.2.2.6-1 項］，R&D/16/0387［4.2.2.6-2 項］）

ヒト肝ミクロソーム及び選択的プローブ基質を用いて，ホスレボドパ及びホスカルビドパの CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害作用を

検討した。ホスレボドパ及びホスカルビドパは，いずれの CYP 分子種においても，30 µmol/L まで 10%を上回る阻害効果は認められなかった（IC_{50} は>30 µmol/L）。また，50 µmol/L において時間依存的阻害は認められなかった（表 2.6.5.12a）。

2.6.4.7.2 CYP 誘導作用

（R&D/20/0919［4.2.2.6-3 項］，R&D/20/0921［4.2.2.6-4 項］）

3 ドナー（ACB，VJX 及び FOS）由来のヒト肝細胞を用いて，ホスレボドパ及びホスカルビドパによる CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の伝達リボ核酸（mRNA）レベルの誘導について，*in vitro* で検討した。ホスレボドパについて，ドナーACB 及び VJX では 30 µmol/L まで，ドナーFOS では 10 µmol/L まで評価したところ，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の発現量の増加は認められなかった（R&D/20/0919）。ホスカルビドパについて，ドナーFOS では 100 µmol/L まで，ドナーACB 及び VJX では 150 µmol/L まで評価したところ，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加は認められなかった。CYP1A2 については mRNA の誘導作用が認められ，EC_{50} 及び E_{max} は，ドナーACB でそれぞれ 98 µmol/L 及び 14 倍（オメプラゾールによる効果の 37%），ドナーVJX でそれぞれ 72 µmol/L 及び 17 倍（オメプラゾールによる効果の 72%）であった。また，ドナーFOS において，試験に用いた最高濃度である 100 µmol/L にて，最大 5.5 倍の CYP1A2 の誘導が認められた（オメプラゾールによる効果の 7%）（表 2.6.5.12b，R&D/20/0921）。

2.6.4.7.3 トランスポーター阻害作用

（R&D/16/0382［4.2.2.6-5 項］及び R&D/16/0388［4.2.2.6-6 項］）

ホスレボドパは，排泄トランスポーターである P-gp を阻害し，その IC_{50} は 640 µmol/L であった。一方，BCRP に対して 1000 µmol/L まで阻害を示さなかった（IC_{50} は>1000 µmol/L，表 2.6.5.15）。ホスカルビドパは，P-gp 及び BCRP いずれの排泄トランスポーターに対しても 1000 µmol/L まで顕著な阻害を示さなかった（IC_{50} は>1000 µmol/L，表 2.6.5.15）。

肝トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1）及び腎トランスポーター（OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2K）に対しては，ホスレボドパ及びホスカルビドパのいずれも 30 µmol/L まで顕著な阻害を示さなかった（IC_{50} は>30 µmol/L，表 2.6.5.15）。

2.6.4.7.4 薬物相互作用の予測

ホスレボドパ及びホスカルビドパの薬物相互作用は，米国，欧州及び日本の規制当局からの最新のガイドラインに従って評価した。ホスレボドパ及びホスカルビドパは臨床において持続皮下注入され，臨床で予測されるホスレボドパの最大血漿中濃度（0.72 µg/mL，2.6 µmol/L）を考慮した場合，*in vivo* でホスレボドパは P-gp 阻害作用を示さないと考えらえる（I_1/IC_{50} は<0.1，I_1［阻害剤の最高濃度］：最大血漿中濃度）。同様に，臨床で予測されるホスカルビドパの最大

血漿中濃度（0.035 µg/mL，0.11 µmol/L）を考慮した場合，*in vivo* でホスカルビドパは CYP1A2 誘導作用を示さないと考えられる（CYP1A2 の EC_{50}［72 及び 98 µmol/L］は，非結合型最大薬物濃度［0.084 µmol/L］の 850 倍を上回って高い）。

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レボドパ及びカルビドパに変換される。アルカリホスファターゼは生体内に広範に分布することから，臨床においてアルカリホスファターゼの阻害又は誘導による薬物相互作用は予測されない。また，生体内でレボドパ及びカルビドパへ速やかに変換されるため，ホスレボドパ及びホスカルビドパの代謝に対する CYP の寄与は限定的と考えられ，CYP 阻害剤又は誘導剤の併用による薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。同様に，ホスレボドパ及びホスカルビドパの薬物動態におけるトランスポーターの寄与も極めて小さいと推定される。

以上より，ホスレボドパ及びホスカルビドパは生体でレボドパ及びカルビドパに速やかに変換されることから，ABBV-951 で予想される薬物相互作用は，レボドパ／カルビドパ製剤であるデュオドーパにおいてこれまでに特定されている薬物相互作用と同様であると考えられる。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

ラット，イヌ及びサルにホスレボドパ及びホスカルビドパを静脈内投与したとき，ホスレボドパ及びホスカルビドパは速やかに消失し，その消失半減期の平均値は 0.1～0.2 時間であった。また，静脈内投与後，レボドパ及びカルビドパは速やかに生成され，T_{max} は 0.1 時間であった。ラット及びイヌにホスレボドパ及びホスカルビドパを単回皮下投与したとき，ホスレボドパ及びホスカルビドパは速やかに吸収された（T_{max} は 0.25 時間），レボドパのバイオアベイラビリティの推定値は，ラットで 67%，イヌで約 100%であり，カルビドパのバイオアベイラビリティの推定値は，ラット及びイヌで 90%超だった。

ラット及びサルにホスレボドパ及びホスカルビドパを静脈内持続注入したとき，4 週の投与期間にわたり安定したレボドパ及びカルビドパの血漿中濃度が得られた。ホスレボドパ及びホスカルビドパはレボドパ及びカルビドパに速やかに変換され，投与 1 日以内に定常状態に達した。いずれの動物種においても，ホスレボドパ，ホスカルビドパ，レボドパ及びカルビドパの血漿中濃度に一貫した性差は認められなかった。レボドパ及びカルビドパの血漿中濃度は，ホスレボドパ及びホスカルビドパと比べそれぞれ約 10 倍高かった。ラット及びサルのいずれにおいても，ホスレボドパ及びホスカルビドパの C_{ss} は，用量に概ね比例して増加した。また，レボドパ（ラット及びサルにおいて）及びカルビドパ（サルにおいて）の C_{ss} は，ホスレボドパ及びホスカルビドパの用量比よりわずかに上回って増加した。

ホスレボドパ及びホスカルビドパはいずれも細胞膜透過性が低い。ホスレボドパ及びホスカルビドパは生体内に広範に分布するアルカリホスファターゼによりレボドパ及びカルビドパに

それぞれ変換される。ホスレボドパ及びホスカルビドパのタンパク結合能は低く，ラット，イヌ，サル，ヒト血漿中における f_u は 0.5 超であった。

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

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 4
2.6.5.3a 薬物動態試験：吸収－*In Vitro* 透過性 5
2.6.5.3b 薬物動態試験：吸収－単回投与後の吸収 6
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収－反復投与後の吸収 9
2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布 9
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合 10
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 11
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 11
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 12
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 12
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 13
2.6.5.12a 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害 14
2.6.5.12b 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 17
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 22
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 22
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用－トランスポーター 23
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 24

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Foslevodopa (A-1591706)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number (CTD Number)
Absorption	MDCK cells	in vitro	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	1591706-memo-01 (4.2.2.2-1)
	Sprague-Dawley rat	IV, SC	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/16/0383 (4.2.2.2-3)
	Sprague-Dawley rat	IV Infusion	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/20/0920 (4.2.2.2-5)
	Beagle dog	IV, SC	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/16/0383 (4.2.2.2-3)
	Beagle dog	SC Infusion	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/20/0920 (4.2.2.2-5)
	Cynomolgus monkey	IV	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/16/0383 (4.2.2.2-3)
	Cynomolgus monkey	IV Infusion	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/20/0920 (4.2.2.2-5)
Distribution	Rat, dog, monkey, human plasma	in vitro	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/20/0970 (4.2.2.3-1)
Metabolism				
Excretion				
Pharmacokinetic Drug Interactions	Human liver microsomes (inhibition)	in vitro	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/16/0381 (4.2.2.6-1)
	Human hepatocytes (induction)	in vitro	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/20/0919 (4.2.2.6-3)
	Transporter Interactions	in vitro	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/16/0382 (4.2.2.6-5)
Other				

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Foscarbidopa (A-1610308)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number (CTD Number)
Absorption	MDCK cells	In vitro	AbbVie GmbH, Ludwigshafen	1610308-memo-01 (4.2.2.2-2)
	Sprague-Dawley rat	IV, SC	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/16/0383 (4.2.2.2-3)
	Sprague-Dawley rat	IV Infusion	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/20/0920 (4.2.2.2-5)
	Beagle dog	IV, SC	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/16/0383 (4.2.2.2-3)
	Beagle dog	SC Infusion	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/20/0920 (4.2.2.2-5)
	Cynomolgus monkey	IV	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/16/0383 (4.2.2.2-3)
	Cynomolgus monkey	IV Infusion	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/20/0920 (4.2.2.2-5)
Distribution	Rat, dog, monkey, human plasma	In vitro	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/20/0971 (4.2.2.3-2)
Metabolism				
Excretion				
Pharmacokinetic Drug Interactions	Human liver microsomes (inhibition)	In vitro	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/16/0387 (4.2.2.6-2)
	Human hepatocytes (induction)	In vitro	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/20/0921 (4.2.2.6-4)
	Transporter Interactions	In vitro	AbbVie Inc., North Chicago, IL	R&D/16/0388 (4.2.2.6-6)
Other				

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa (ABBV-951)

Matrix	Species	Extraction	Separation	Detection	Analyte	Linear Range	LLOQ	Report Number (CTD Number)
Plasma*	Rat	ppt	HPLC	MS/MS	A-1591706 (LDP4')	10.2 to 2000 ng/mL	10.2 ng/mL	R&D/16/0491 (4.2.2.1-2) R&D/20/0655 (4.2.2.1-3)
					A-1610308 (CDP4')	60.1 to 6000 ng/mL	60.1 ng/mL	
					A-21236 (LD)	50 to 50000 ng/mL	50 ng/mL	
					A-39432 (CD)	50 to 50000 ng/mL	50 ng/mL	
Plasma*	Dog	ppt	HPLC	MS/MS	A-1591706 (LDP4')	9.92 to 1980 ng/mL	9.92 ng/mL	R&D/16/0449 (4.2.2.1-4)
					A-1610308 (CDP4')	30.1 to 6010 ng/mL	30.1 ng/mL	
					A-21236 (LD)	50 to 50000 ng/mL	50 ng/mL	
					A-39432 (CD)	50 to 50000 ng/mL	50 ng/mL	
Plasma*	Dog	ppt	HPLC	MS/MS	A-1591706 (LDP4')	20 to 10000 ng/mL	20 ng/mL	R&D/19/0252 (4.2.2.1-5)
					A-1610308 (CDP4')	1.0 to 1000 ng/mL	1.0 ng/mL	
					A-21236 (LD)	25.1 to 25000 ng/mL	25.1 ng/mL	
					A-39432 (CD)	4.00 to 2000 ng/mL	4.00 ng/mL	
Plasma*	Monkey	ppt	HPLC	MS/MS	A-1591706 (LDP4')	10.2 to 2000 ng/mL	10.2 ng/mL	R&D/16/0427 (4.2.2.1-6)
					A-1610308 (CDP4')	60.1 to 6000 ng/mL	60.1 ng/mL	
					A-21236 (LD)	50 to 50000 ng/mL	50 ng/mL	
					A-39432 (CD)	50 to 50000 ng/mL	50 ng/mL	

A-1591706 (foslevodopa); A-1610308 (foscarbidopa); A-21236 (levodopa); A-39432 (carbidopa)

LLOQ – lower limit of quantitation; Extraction: ppt – protein precipitation; * K_2EDTA plasma treated with Na_2HAsO_4 and sodium metabisulfite

2.6.5.3a 薬物動態試験：吸収－*In Vitro* 透過性

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa (ABBV-951)

Type of Study: In vitro cellular permeability

Study: In vitro permeability in MDCK-MDR1 cells

Compound	Concentration	P_{app} (x 10^{-6} cm/sec)	Compound	Concentration	P_{app} (x 10^{-6} cm/sec)
A-1591706	100 µM	0.30	A-1610308	100 µM	0.46
Quinidine	1 µM	29	Quinidine	1 µM	29
Atenolol	1 µM	0.44	Atenolol	1 µM	0.44
Carbamazepine	1 µM	76	Carbamazepine	1 µM	76
Amiloride	1 µM	24	Amiloride	1 µM	24
Cimetidine	1 µM	0.82	Cimetidine	1 µM	0.82
Metoprolol	1 µM	52	Metoprolol	1 µM	52
Study No.	1591706-memo-01		**Study No**.	1610308-memo-01	

Additional Information: data provided as the mean from two experiments; Papp - apparent permeability

2.6.5.3b 薬物動態試験：吸収－単回投与後の吸収

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa (ABBV-951)

Species	**Rat**				**Rat**			
Gender (M/F)	M				M			
Number of Animals	3				3			
Feeding Condition	fasted				fasted			
Vehicle/Formulation	Solution/ (1)				Solution/ (1)			
Dosing Route	IV				SC			
Dose (mg/kg)	14.1/3.4 (10/2.5) (a)				14.1/3.4 (10/2.5) (a)			
Sample	plasma				plasma			
Assay	HPLC-MS/MS				HPLC-MS/MS			
PK Parameters								
Analyte	LDP4'	LD	CDP4'	CD	LDP4'	LD	CDP4'	CD
$t_{1/2}$ (hr; harmonic mean)	0.1	0.8	0.2	3.6	0.2	0.7	nc	3.3
C_0, C_{max} (µg/mL	3.76 (0.653)	8.31 (1.90)	0.368 (0.019)	1.23 (0.37)	0.523 (0.058)	3.87 (0.60)	0.130 (0.028)	0.802 (0.148)
T_{max} (hr)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.25 (0.0)	0.25 (0.0)	0.25 (0.0)	0.42 (0.14)
AUC_{0-t} (µg•hr/mL)	0.466 (0.154)	nr	0.0775 (0.0272)	nr	nr	nr	nr	nr
$AUC_{0-\infty}$ (µg•hr/mL)	nc	6.38 (1.21)	nc	1.64 (0.24)	0.194 (0.041)	5.24 (0.23)	0.048 (0.008)	1.57 (0.11)
F(%) (2)	na	na	na	na	na	67.0 (3.0)	na	90.1 (6.3)
Study No.	R&D/16/0383							

Additional Information: data provided as Mean (SD): LDP4' (foslevodopa); LD (levodopa); CDP4' (foscarbidopa); CD (carbidopa)

nc (unable to calculate); nr (not reported); na (not applicable)

(1) aqueous solution pH 7.4; (2) bioavailability estimated from an intravenous dose of foslevodopa/foscarbidopa administered in a separate study

(a) foslevodopa/foscarbidopa dose (corresponding dose of levodopa/carbidopa)

2.6.5.3b 薬物動態試験：吸収－単回投与後の吸収（続き）

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa (ABBV-951)

Species	**Dog**				**Dog**			
Gender (M/F)	M/F				M/F			
Number of Animals	3				3			
Feeding Condition	fasted				fasted			
Vehicle/Formulation	Solution/ (1)				Solution/ (1)			
Dosing Route	IV				SC			
Dose (mg/kg)	7.05/1.76 (5/1.25) (a)				7.05/1.76 (5/1.25) (a)			
Sample	plasma				plasma			
Assay	HPLC-MS/MS				HPLC-MS/MS			
PK Parameters								
Analyte	LDP4'	LD	CDP4'	CD	LDP4'	LD	CDP4'	CD
$t_{1/2}$ (hr; harmonic mean)	0.1	0.5	nc	1.7	0.4	0.6	nc	1.2
C_0, C_{max} (µg/mL)	0.376 (0.256)	7.69 (0.39)	0.111 (0.0606)	3.90 (0.42)	0.867 (0.403)	3.29 (0.38)	0.339 (0.168)	1.52 (0.15)
T_{max} (hr)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.25 (0.0)	0.33 (0.14)	0.25 (0.0)	0.33 (0.14)
AUC_{0-t} (µg•hr/mL)	0.0743 (0.0520)	nr	nc	nr	nr	nr	nr	nr
$AUC_{0-\infty}$ (µg•hr/mL)	nc	3.05 (0.24)	nc	2.42 (0.46)	0.500 (0.115)	3.95 (0.10)	nc	2.62 (0.39)
F(%) (2)	na	na	na	na	na	115 (3)	na	136 (20)
Study No.	R&D/16/0383							

Additional Information: Mean (SD): LDP4' (foslevodopa); LD (levodopa); CDP4' (foscarbidopa); CD (carbidopa)
nc (unable to calculate); nr (not reported); na (not applicable)
(1) aqueous solution pH 7.4; (2) bioavailability estimated from an intravenous dose of foslevodopa/foscarbidopa administered in a separate study
(a) foslevodopa/foscarbidopa dose (corresponding dose of levodopa/carbidopa)

2.6.5.3b 薬物動態試験：吸収－単回投与後の吸収（続き）

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa (ABBV-951)

Species	**Monkey**				**Human(b)**			
Gender (M/F)	F				M/F			
Number of Animals	3				4			
Feeding Condition	fasted				not applicable			
Vehicle/Formulation	Solution/ (1)				Solution/ (2)			
Dosing Route	IV				SC infusion to the abdomen			
Dose (mg/kg)	14.1/3.4 (10/2.5) (a)				200/10 mg loading + 4800/240 mg/24 hr for 72hr			
Sample	plasma				Plasma			
Assay	HPLC-MS/MS				HPLC-MS/MS			
PK Parameters								
Analyte	LDP4'	LD	CDP4'	CD	LDP4'	LD	CDP4'	CD
$t_{1/2}$ (hr; harmonic mean)	nc	0.9	nc	1.8	1.2	2.75	1.9	4.21
C_0, C_{max} (µg/mL)	4.91 (2.19)	16.2 (3.0)	1.16 (0.41)	6.74 (1.21)	0.562 (20)	5.40 (12)	0.0271 (22)	0.601 (11)
C_{ave} (µg/mL)	na	na	na	na	0.282 (42)	4.46 (7.9)	0.0136 (46)	0.502 (8.0)
T_{max} (hr)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	40	48	40	60
AUC_{0-t} (µg•hr/mL)	nc	nr	nc	nr	20.7 (42)	331 (7.5)	0.998 (46)	37.4 (8.9)
$AUC_{0-\infty}$ (µg•hr/mL)	nc	10.2 (0.5)	nc	4.22 (0.63)	23.7 (38)	335 (7.0)	1.44 (nd)	41.4 (6.3)
Study No.	R&D/16/0383				M15-738 (Group 8) (5.3.3.2-1)			

Additional Information: Mean (SD): LDP4' (foslevodopa); LD (levodopa); CDP4' (foscarbidopa); CD (carbidopa); nd (not determined)
nc (unable to calculate); nr (not reported); na (not applicable)
(1) aqueous solution pH 7.4; (2) lyophilized powder in bottle reconstituted in Sterile Water for Injection
(a) foslevodopa/foscarbidopa dose (corresponding dose of levodopa/carbidopa)
(b) human pharmacokinetic parameters provided as the Geometric Mean (%CV)

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収－反復投与後の吸収

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa (ABBV-951)

2.6.7.2「トキシコキネティクス試験の一覧表」及び2.6.7.3「トキシコキネティクス試験成績の一覧」を参照。

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

ホスレボドパ又はホスカルビドパを用いた組織分布試験は実施していない。

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa (ABBV-951)

Study System: In vitro

Target Entity, Test System and Method: Equilibrium dialysis technique (rat, dog, monkey and human plasma)

	f_u (Mean (SD))							
	Foslevodopa (A-1591706))				Foscarbidopa (A-1610308)			
Matrix	**0.3 µM**	**3 µM**	**30 µM**	**Mean**	**0.3 µM**	**3 µM**	**30 µM**	**Mean**
Rat Plasma	0.53 (0.09)	0.73 (0.03)	0.71 (0.07)	0.65 (0.11)	0.58 (0.07)	0.88 (0.04)	1	0.83 (0.21)
Dog Plasma	0.99 (0.06)	0.63 (0.04)	0.74 (0.02)	0.78 (0.15)	0.77 (0.05)	0.88 (0.05)	1	0.90 (0.14)
Monkey Plasma	0.81 (0.12)	0.68 (0.05)	0.70 (0.05)	0.73 (0.09)	0.52 (0.04)	0.41 (0.06)	0.60 (0.03)	0.51 (0.09)
Human Plasma	0.78 (0.24)	0.68 (0.04)	0.70 (0.06)	0.72 (0.12)	0.66 (0.04)	0.63 (0.03)	0.93 (0.03)	0.74 (0.15)
Study No.	R&D/20/0970				R&D/20/0971			

Additional Information: Data represent mean (standard deviation) from a single experiment, conducted in triplicate

All unbound fractions measured >1.0 are reported as 1

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

ホスレボドパ又はホスカルビドパを用いた妊娠又は授乳動物における試験は実施していない。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

その他の分布試験を実施していない。

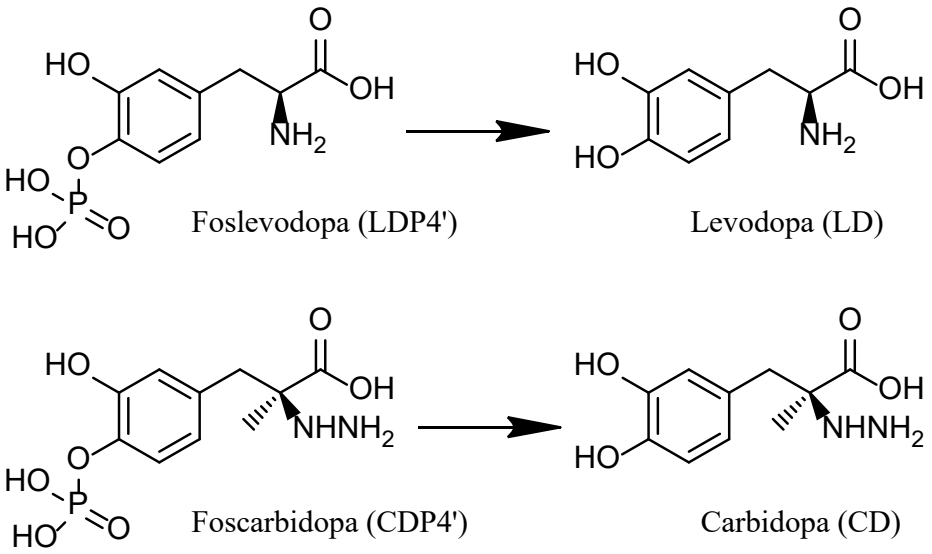
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

ホスレボドパ及びホスカルビドパは，生体内に広範に分布するアルカリホスファターゼによってそれぞれレボドパ及びカルビドパに変換される。非臨床試験動物種及びヒトにおいて，ホスレボドパ及びホスカルビドパは，レボドパ及びカルビドパにそれぞれ効率的に変換される（表 2.6.5.3b）。

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

ホスレボドパ及びホスカルビドパは生体内に広範に分布するアルカリホスファターゼによってレボドパ及びカルビドパに変換される。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路



2.6.5.12a 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa (ABBV-951)

Type of Study: In vitro CYP inhibition

Method: Assessment of the effect of foslevodopa and foscarbidopa on the activity of CYP's in human liver microsomes

		Foslevodopa (A-1591706)			Foscarbidopa (A-1610308)		
Isoform	**Positive Control**	**Positive Control IC_{50} (µM)**	**% Inhibition @ 30 µM**	**Foslevodopa IC_{50} (µM)**	**Positive Control IC_{50} (µM)**	**% Inhibition @ 30 µM**	**Foscarbidopa IC_{50} (µM)**
CYP1A2	Furafylline	2.99	3.9	>30	2.38	3.2	>30
CYP2B6	Ticlopidine	0.045	5.6	>30	0.049	0.1	>30
CYP2C8	Quercetin	1.01	-6.8	>30	1.01	-7.5	>30
CYP2C9	Sulfaphenazole	0.19	-5.3	>30	0.19	-9.4	>30
CYP2C19	Tranylcypromine	3.66	-4.3	>30	4.14	-10.1	>30
CYP2D6	Quinidine	0.041	5.1	>30	0.037	-8.0	>30
CYP3A4 (midazolam)	Ketoconazole	0.004	-4.0	>30	0.005	-4.7	>30
CYP3A4 (testosterone)	Ketoconazole	0.01	-3.2	>30	0.008	0.8	>30
Study #		R&D/16/0381			R&D/16/0387		

2.6.5.12a 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害（続き）

Test Article: Foslevodopa (A-1591706)

Study No. R&D/16/0381

Type of Study: In vitro CYP inhibition

Method: Assessment of CYP time-dependent inhibition potential by foslevodopa in human liver microsomes

	Positive Controls					Foslevodopa (A-1591706)			
			% CYP activity remaining vs. Vehicle Control				% CYP activity remaining vs. Vehicle Control		
Isoform	Reference Compound	Conc. (µM)	0 min	30 min	0 and 30 min difference (%)	Conc. (µM	0 min	30 min	0 and 30 min difference (%)
CYP1A2	Furafylline	10	78.7 ± 2.5	12.7 ± 0.6	66.0	50	87.0 ± 0.0	92.7 ± 2.1	-5.7
CYP2B6	Ticlopidine	10	51.0 ± 0.0	9.93 ± 0.1	41.1	50	75.7 ± 1.5	85.0 ± 1.0	-9.3
CYP2C8	Gemfibrozil 1-O-β-Glucuronide	50	71.0 ± 3.5	18.0 ± 1.0	53.0	50	78.7 ± 4.9	84.0 ± 3.6	-5.3
CYP2C9	Tienilic Acid	10	66.7 ± 2.3	10.7 ± 0.6	56.0	50	92.3 ± 0.6	99.7 ± 0.6	-7.4
CYP2C19	Ticlopidine	10	54.3 ± 1.5	24.0 ± 1.0	30.3	50	92.3 ± 2.1	99.7 ± 0.6	-7.4
CYP2D6	Paroxetine	10	76.0 ± 1.7	19.3 ± 0.6	56.7	50	94.3 ± 2.1	92.7 ± 0.6	1.6
CYP3A4 (MDZ)	Troleandomycin	10	93.0 ± 0.0	39.3 ± 1.2	53.7	50	90.0 ± 2.0	91.0 ± 1.0	-1.0
CYP3A4 (TST)	Troleandomycin	10	94.7 ± 4.2	27.7 ± 0.6	67.0	50	98.3 ± 1.5	95.0 ± 2.0	3.3

Additional Information: Data provided as the Mean ± SD. MDZ (midazolam); TST (testosterone).

2.6.5.12a 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害（続き）

Test Article: Foscarbidopa (A-1610308)

Study No. R&D/16/0387

Type of Study: In vitro CYP inhibition

Method: Assessment of CYP time-dependent inhibition potential by foslevodopa in human liver microsomes

	Positive Controls					Foscarbidopa (A-1610308)			
			% CYP activity remaining vs. Vehicle Control				% CYP activity remaining vs. Vehicle Control		
Isoform	Reference Compound	Conc. (µM)	0 min	30 min	0 and 30 min difference (%)	Conc. (µM	0 min	30 min	0 and 30 min difference (%)
CYP1A2	Furafylline	10	78.7 ± 2.5	12.7 ± 0.6	66.0	50	81.7 ± 2.5	89.0 ± 1.7	-7.3
CYP2B6	Ticlopidine	10	51.0 ± 0.0	9.93 ± 0.1	41.1	50	72.0 ± 1.0	79.7 ± 5.0	-7.7
CYP2C8	Gemfibrozil 1-O-β-Glucuronide	50	71.0 ± 3.5	18.0 ± 1.0	53.0	50	91.0 ± 1.0	92.3 ± 2.1	-1.3
CYP2C9	Tienilic Acid	10	66.7 ± 2.3	10.7 ± 0.6	56.0	50	88.3 ± 1.2	95.3 ± 2.3	-7.0
CYP2C19	Ticlopidine	10	54.3 ± 1.5	24.0 ± 1.0	30.3	50	91.0 ± 6.1	90.7 ± 0.6	0.3
CYP2D6	Paroxetine	10	76.0 ± 1.7	19.3 ± 0.6	56.7	50	93.7 ± 2.1	93.0 ± 2.0	0.7
CYP3A4 (MDZ)	Troleandomycin	10	93.0 ± 0.0	39.3 ± 1.2	53.7	50	93.7 ± 3.2	89.3 ± 3.1	4.4
CYP3A4 (TST)	Troleandomycin	10	94.7 ± 4.2	27.7 ± 0.6	67.0	50	88.7 ± 0.6	88.0 ± 4.0	0.7

Additional Information: Data provided as the Mean ± SD. MDZ (midazolam); TST (testosterone).

2.6.5.12b 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導

Test Article: Foslevodopa (A-1591076)

Study No. R&D/20/0919

Type of Study: In vitro incubations in cultured human hepatocytes

Study: An investigation of CYP induction (mRNA) by foslevodopa (A-1591076) in cultured human hepatocytes

Compound	Conc. (µM)	Fold Induction Over Vehicle Control (0.1% DMSO) in Hepatocytes								
		Donor ACB			Donor VJX			Donor FOS		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
A-1591706	0.1	1.3 ± 0.18	1.1 ± 0.078	1.2 ± 0.076	0.97 ± 0.22	0.76 ± 0.15	0.94 ± 0.15	1.1 ± 0.019	0.64 ± 0.23	0.94 ± 0.22
	1	1.4 ± 0.31	1.4 ± 0.30	1.6 ± 0.090	1.1 ± 0.050	0.90 ± 0.050	1.1 ± 0.68	1.0 ± 0.11	0.41 ± 0.065	0.77 ± 0.10
	3	1.4 ± 0.24	1.4 ± 0.28	1.4 ± 0.19	1.0 ± 0.22	0.74 ± 0.13	0.98 ± 0.17	NA	NA	NA
	10	0.96 ± 0.14	0.92 ± 0.19	1.4 ± 0.35	0.98 ± 0.16	0.79 ± 0.097	1.0 ± 0.13	0.64 ± 0.11	0.33 ± 0.034	0.55 ± 0.085
	30	1.4 ± 0.35	1.2 ± 0.17	0.95 ± 0.13	0.77 ± 0.069	0.66 ± 0.098	0.81 ± 0.084	NA	NA	NA
	50*	1.4 ± 0.39	1.6 ± 0.49	1.4 ± 0.40	0.94 ± 0.11	0.80 ± 0.062	0.94 ± 0.067	NA	NA	NA
	100*	1.0 ± 0.065	1.4 ± 0.10	1.4 ± 0.068	0.80 ± 0.11	0.73 ± 0.13	0.93 ± 0.081	0.45 ± 0.041	0.40 ± 0.66	0.61 ± 0.042
	150*	0.88 ± 0.14	1.3 ± 0.15	1.3 ± 0.15	0.75 ± 0.10	0.73 ± 0.078	0.82 ± 0.049	NA	NA	NA
Prototypical Inducers	0.1-50	25 ± 2.6	14 ± 1.1[a] 13 ± 1.0[b]	15 ± 1.4	33 ± 3.9	22 ± 0.57[a] 6.9 ± 1.5[b]	12 ± 0.40	65 ± 14	14 ± 2.7[a]	25 ± 3.4
Probenecid (negative control)	10	1.1 ± 0.18	1.3 ± 0.20	1.5 ± 0.051	0.67± 0.052	0.64 ± 0.087	0.88 ± 0.11	1.1 ± 0.36	0.86 ± 0.41	1.2 ± 0.65

Additional Information: Data are presented as mean ± standard deviation (in triplicate); * data were excluded from induction analysis due to insolubility

Prototypical CYP Inducers: 50 µM omeprazole (CYP1A2), (a) 50 µM phenytoin (CYP2B6), (b) 0.1 µM CITCO (CYP2B6) or 10 µM rifampin (CYP3A4). CITCO was used as a comparator only, not as a positive control

NA: not applicable; these concentrations were not tested with this donor

2.6.5.12b 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導（続き）

Test Article: Foslevodopa (A-1591076)

Study No. R&D/20/0919

Type of Study: In vitro incubations in cultured human hepatocytes

Study: An investigation of CYP induction (mRNA) by foslevodopa (A-1591076) in cultured human hepatocytes

Compound	Conc. (µM)	Percent of Positive Control Induction Response in Hepatocytes								
		Donor ACB			Donor VJX			Donor FOS		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
A-1591706	0.1	1.1 ± 0.72	0.87 ± 0.62	1.4 ± 0.55	-0.086 ± 0.70	-1.1 ± 0.71	-0.55 ± 1.4	0.087 ± 0.029	-2.8 ± 1.8	-0.24 ± 0.88
	1	1.6 ± 1.3	3.2 ± 2.4	4.5 ± 0.64	0.28 ± 0.16	-0.48 ± 0.24	0.85 ± 0.63	0.048 ± 0.18	-4.7 ± 0.51	-0.93 ± 0.41
	3	1.4 ± 1.0	3.2 ± 2.2	3.1 ± 1.4	0.0020 ± 0.69	-1.2 ± 0.60	-0.22 ± 1.5	NA	NA	NA
	10	-0.15 ± 0.56	-0.60 ± 1.5	2.6 ± 2.5	-0.054 ± 0.49	-0.98 ± 0.46	0.22 ± 1.2	-0.57 ± 0.18	-5.3 ± 0.26	-1.8 ± 0.35
	30	1.8 ± 1.4	1.4 ± 1.4	-0.39 ± 0.96	-0.72 ± 0.22	-1.6 ± 0.46	-1.7 ± 0.78	NA	NA	NA
	50*	1.4 ± 1.6	4.8 ± 3.9	3.2 ± 2.9	-0.19 ± 0.34	-0.94 ± 0.29	-0.57 ± 0.62	NA	NA	NA
	100*	0.012 ± 0.27	3.2 ± 0.80	3.2 ± 0.49	-0.63 ± 0.35	-1.3 ± 0.62	-0.68 ± 0.75	-0.87 ± 0.065	-4.8 ± 0.52	-1.6 ± 0.17
	150*	-0.50 ± 0.56	2.1 ± 1.2	2.0 ± 1.0	-0.78 ± 0.31	-1.3 ± 0.37	-1.7 ± 0.45	NA	NA	NA
Probenecid (negative control)	10	0.21 ± 0.72	2.3 ± 1.6	3.4 ± 0.37	-1.0 ± 0.16	-1.7 ± 0.41	-1.1 ± 1.0	0.17 ± 0.57	-1.1 ± 3.2	0.87 ± 2.7

Additional Information: Data are presented as mean ± standard deviation (in triplicate); * data were excluded from induction analysis due to insolubility

NA: not applicable; these concentrations were not tested with this donor

2.6.5.12b 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導（続き）

Test Article: Foscarbidopa (A-1610308)

Study No. R&D/20/0921

Type of Study: In vitro incubations in cultured human hepatocytes

Study: An investigation of CYP induction (mRNA) by foscarbidopa (A-1610308) in cultured human hepatocytes

Compound	Conc. (μM)	Fold Induction Over Vehicle Control (0.1% DMSO) in Hepatocytes								
		Donor ACB			Donor VJX			Donor FOS		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
A-1610308	0.1	1.2 ± 0.097	1.0 ± 0.16	1.1 ± 0.015	0.89 ± 0.12	0.89 ± 0.075	1.1 ± 0.077	1.3 ± 0.026	0.75 ± 0.20	0.91 ± 0.10
	1	0.90 ± 0.083	0.92 ± 0.059	1.1 ± 0.11	0.84 ± 0.14	0.81 ± 0.11	1.1 ± 0.13	1.1 ± 0.073	0.43 ± 0.051	0.61 ± 0.055
	3	0.90 ± 0.20	0.95 ± 0.16	0.97 ± 0.062	1.2 ± 0.21	0.92 ± 0.10	1.0 ± 0.0093	NA	NA	NA
	10	1.7 ± 0.42	0.94 ± 0.26	1.1 ± 0.26	2.0 ± 0.38	0.96 ± 0.16	0.97 ± 0.048	0.79 ± 0.11	0.37 ± 0.018	0.46 ± 0.016
	30	2.6 ± 0.26	0.80 ± 0.17	1.0 ± 0.14	5.0 ± 0.57	1.2 ± 0.16	0.87 ± 0.060	NA	NA	NA
	50	2.7 ± 0.21	0.92 ± 0.076	0.97 ± 0.059	4.9 ± 0.19	1.1 ± 0.067	0.83 ± 0.030	NA	NA	NA
	100	4.8 ± 0.57	0.88 ± 0.21	0.75 ± 0.14	10 ± 0.67	1.2 ± 0.19	0.80 ± 0.078	5.5 ± 0.94	0.45 ± 0.062	0.45 ± 0.0084
	150	14 ± 3.0	1.4 ± 0.23	1.2 ± 0.26	17 ± 1.3	1.2 ± 0.28	0.58 ± 0.076	NA	NA	NA
Prototypical inducer#	0.1-50	36 ± 0.90	13 ± 0.90[a] 12 ± 2.2[b]	9.9 ± 1.9	23 ± 2.0	30 ± 2.0[a] 9.9 ± 1.3[b]	13 ± 0.25	65 ± 14	14 ± 2.7[a]	25 ± 3.4
Probenecid (Negative control)	10	1.1 ± 0.042	0.53 ± 0.071	0.97 ± 0.11	1.1± 0.34	1.0 ± 0.28	0.95 ± 0.23	1.1 ± 0.36	0.86 ± 0.41	1.2 ± 0.65

Additional Information: Data are presented as mean ± standard deviation (in triplicate); NA: not applicable; these concentrations were not tested with this donor

Prototypical CYP Inducers: 50 μM omeprazole (CYP1A2), (a) 50 μM phenytoin (CYP2B6), (b) 0.1 μM CITCO (CYP2B6) or 10 μM rifampin (CYP3A4). CITCO was used as a comparator only, not as a positive control

2.6.5.12b 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導（続き）

Test Article: Foscarbidopa (A-1610308)

Study No. R&D/20/0921

Type of Study: In vitro incubations in cultured human hepatocytes

Study: An investigation of CYP induction (mRNA) by foscarbidopa (A-1610308) in cultured human hepatocytes

Compound	Conc. (µM)	Percent of Positive Control Induction Response in Hepatocytes								
		Donor ACB			Donor VJX			Donor FOS		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
A-1610308	0.1	0.71 ± 0.28	0.075 ± 1.4	1.2 ± 0.17	-0.50 ± 0.55	-0.37 ± 0.26	0.47 ± 0.64	0.45 ± 0.040	-2.0 ± 1.5	-0.38 ± 0.42
	1	-0.30 ± 0.24	-0.73 ± 0.51	0.57 ± 1.2	-0.75 ± 0.63	-0.66 ± 0.37	0.42 ± 1.1	0.086 ± 0.12	-4.5 ± 0.40	-1.6 ± 0.23
	3	-0.30 ± 0.57	-0.43 ± 1.4	-0.36 ± 0.69	0.85 ± 0.97	-0.28 ± 0.36	0.096 ± 0.078	NA	NA	NA
	10	2.0 ± 1.2	-0.52 ± 2.3	1.4 ± 2.9	4.8 ± 1.7	-0.13 ± 0.55	-0.21 ± 0.40	-0.33 ± 0.17	-4.9 ± 0.14	-2.2 ± 0.064
	30	4.7 ± 0.76	-1.8 ± 1.4	0.39 ± 1.6	18 ± 2.6	0.68 ± 0.54	-1.1 ± 0.50	NA	NA	NA
	50	4.8 ± 0.60	-0.71 ± 0.65	-0.32 ± 0.66	18 ± 0.87	0.32 ± 0.23	-1.5 ± 0.25	NA	NA	NA
	100	11 ± 1.6	-1.1 ± 1.8	-2.8 ± 1.5	41± 3.1	0.68 ± 0.66	-1.7 ± 0.65	7.1 ± 1.5	-4.4 ± 0.49	-2.2 ± 0.034
	150	37 ± 8.6	3.8 ± 2.0	1.9 ± 2.9	72 ± 5.8	0.81 ± 0.98	-3.5 ± 0.64	NA	NA	NA
Probenecid (Negative control)	10	0.25 ± 0.12	-4.0 ± 0.61	-0.34 ± 1.3	0.31 ± 1.5	0.14 ± 0.99	-0.44 ± 1.9	0.17 ± 0.57	-1.1 ± 3.2	0.87 ± 2.7

Additional Information: Data are presented as mean ± standard deviation (in triplicate)

NA: not applicable; these concentrations were not tested with this donor

2.6.5.12b 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導（続き）

Test Article: Foscarbidopa (A-1610308)
Study No. R&D/20/0921

Type of Study: In vitro incubations in cultured human hepatocytes
Study: An investigation of CYP induction (mRNA) by foscarbidopa (A-1610308) in cultured human hepatocytes

		CYP1A2 mRNA Induction EC_{50} and E_{max} Values	
Compound	**Donor**	**EC_{50} (μM)**	**E_{max} (fold)**
A-1610308	ACB	98	14
	VJX	72	17
Positive Control#	ACB	14	37
	VJX	18	34

Omeprazole

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

ホスレボドパ又はホスカルビドパを用いた排泄試験は実施していない。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

ホスレボドパ又はホスカルビドパを用いた胆汁中排泄試験は実施していない。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用－トランスポーター

Test Article: Foslevodopa/Foscarbidopa (ABBV-951)

Type of Study: In vitro drug transporter inhibition

Method: Assessment of drug transporter inhibition potential by foslevodopa and foscarbidopa

Transporter	Foslevodopa (A-1591706) IC_{50} (µM)	Reference Inhibitor (% inhibition or IC_{50})	Foscarbidopa (A-1610308) IC_{50} (µM)	Reference Inhibitor (% inhibition or IC_{50})
OATP1B1	>30	Rifampicin: >69% @ 30 µM	>30	Rifampicin: >69% @ 30 µM
OATP1B3	>30	Rifampicin: 72% @ 30 µM	>30	Rifampicin: 72% @ 30 µM
OCT1	>30	Rifampicin: >61% @ 100 µM	>30	Rifampicin: >61% @ 100 µM
OCT2	>30	Rifampicin: >86% @ 100 µM	>30	Rifampicin: >86% @ 100 µM
OAT1	>30	Probenecid: >81% @ 100 µM	>30	Probenecid: >81% @ 100 µM
OAT3	>30	Probenecid: >89% @ 100 µM	>30	Probenecid: >89% @ 100 µM
MATE1	>30	Pyrimethamine: >84% @ 1 µM	>30	Pyrimethamine: >84% @ 1 µM
MATE2K	>30	Pyrimethamine: >74% @ 1 µM	>30	Pyrimethamine: >74% @ 1 µM
MDR1/P-gp	640	LY335979: 0.042 µM	>1000	LY335979: 0.074 µM
BCRP	>1000	Ko143: 0.027 µM	>1000	Ko143: 0.027 µM
Study #	R&D/16/0382		R&D/16/0388	

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

その他の試験は実施していない。