

学 位 論 文 の 要 約 (研 究 成 果 の ま と め)

氏 名 岩城 寛尚

学位論文名 健常人およびパーキンソン病患者における，レボドパ・ベンゼラジド合剤とレボドパ・カルビドパ合剤経口投与時の血中薬物動態の比較

学位論文の要約

〔目的〕パーキンソン病は黒質と線条体のドパミン神経脱落を特徴とする進行性の神経変性疾患であり，固縮，動作緩慢，振戦や姿勢反射障害の運動障害を来す．主たる治療はドパミン前駆物質であるレボドパと，その代謝酵素である脱炭酸酵素の末梢性阻害薬の合剤投与である．

脱炭酸酵素阻害薬はベンゼラジドとカルビドパの 2 種類があり，それぞれレボドパ 100mg に対してベンゼラジド 25mg またはカルビドパ 10mg が配合されており，この二種類の合剤は臨床的に同等とみなされる．しかし，実臨床において合剤の種類によって患者の治療効果が異なることをしばしば経験する．レボドパの血中濃度は特に進行期パーキンソン病患者においては，臨床症状と直接的に関連するが，2 種類の合剤の薬物動態の相違を検討した先行研究はない．

〔方法〕健常成人 10 名（男性のみ，年齢 21-41 歳）を対象とした単回投与薬物動態試験を行った．空腹状態にてレボドパ 100mg/ベンゼラジド 25mg の合剤 (LD/BZ) を 1 錠経口投与し，30 分ごとに 3 時間後まで採血を行い，レボドパとベンゼラジドの血中濃度を高速液体クロマトグラフィーにて測定した．14 日間のウォッシュアウト期間の後，同じ被験者に対してレボドパ 100mg/カルビドパ 10mg の合剤 (LD/CD) について同様の手順でそれぞれの薬物の血中濃度を測定した．薬物パラメータは最高血中濃度 (C_{max})，最高血中濃度時間 (T_{max})，血中半減期 ($t_{1/2}$)，および 3 時間までの血中濃度-時間曲線化面積 (AUC_{0-3h}) について求めた．レボドパ濃度については，LD/BZ 期と LD/CD 期について，ウィルコクソン符号付順位検定を有意水準は 0.05 で行った．

次に当科外来を受診したパーキンソン病患者を対象に，レボドパ母集団薬物動態解析を行った．パーキンソン病患者はレボドパ/脱炭酸酵素阻害薬の合剤を内服中でかつ，別のレボドパ代謝酵素であるカテコール O-メチルトランスフェラーゼの阻害薬（コムタン®）を内服していない患者を対象とした．LD/BZ 内服患者群 32 名（男性 14 名，平均年齢 69 歳）と LD/CD 内服患者群 16 名（男性 8 名，平均年齢 64 歳）について，先に示した方法にて，レボドパ濃度を測定した．健常人，患者それぞれのレボドパ血中濃度-時間データについて，非線形混合効果モデルを使って各パラメータを推定した．また，同時に健常成人における単回投与薬物動態試験の

結果も解析して、患者のパラメータと比較した。

[結果] 健常人における薬物動態試験においては、LD/BZ 期と LD/CD 期を比較すると、レボドパの C_{\max} は前者で有意に高値であった (8.37 ± 3.19 vs 4.95 ± 1.65 $\mu\text{mol/L}$)。また T_{\max} (33.0 ± 9.5 vs 51.0 ± 31.8 min) と $t_{1/2}$ (72.0 ± 15.3 vs 82.7 ± 24.0 min) には有意な差はなかった。 $AUC_{0-3\text{hr}}$ は前者の方が有意に高値であった (511 ± 139 vs 391 ± 49 $\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)。ベンセラジドについては C_{\max} 0.287 ± 0.174 $\mu\text{mol/L}$, T_{\max} 36.0 ± 12.6 min, $t_{1/2}$ 48.6 ± 12.1 min であった。またカルビドパは C_{\max} 0.292 ± 0.078 $\mu\text{mol/L}$ and T_{\max} 147 ± 39 min であり、投与 4 時間後まで観察したが消失期に至らず、 $t_{1/2}$ は求められなかった。患者における母集団薬物動態解析においては、レボドパの CL/F (みかけのクリアランス) は LD/BZ 内服群において、LD/CD 内服群と比較するとわずかに低かった (健常人 0.734 vs 0.889 L/min, 患者 0.493 vs 0.555 L/min)。また、Vd/F (みかけの分布容積) は LD/BZ 内服群では約 2/3 であった (健常人 44.7 vs 80.0 L, 患者 55.0 vs 81.4 L)。

[考察] 健常人の薬物動態検討において、LD/BZ は LD/CD と比較すると、含有するレボドパ量は同じであるが、レボドパ C_{\max} は 1.7 倍であり、 $AUC_{0-3\text{h}}$ は 1.3 倍であり、ベンセラジドの方がより合剤における脱炭酸酵素阻害活性が高かった。また、ベンセラジドは投与初期に血中濃度が上昇し、その後速やかに低下したが、カルビドパは緩やかに血中濃度が上昇していくという違いがあったが、レボドパ血中半減期には有意な差はなかった。レボドパは消化管での吸収時に大部分代謝されるため、内服早期に脱炭酸酵素阻害薬の血中濃度が上昇することが重要である可能性が示唆された。

母集団薬物動態解析においては、CL/F と Vd/F はいずれも、LD/BZ において LD/CD と比較すると小さくなったが、これは健常人での試験結果を踏まえると、LD/BZ 経口投与における生体利用率 (F) が高いことに起因している可能性がある。また、患者群では測定条件が健常人での試験ほど一定ではなかったが、各合剤のパラメータ比は同様であり、健常成人におけるレボドパ薬物動態が患者でも妥当性があることが予測された。なお、患者と健常人を比較すると、患者のみかけのレボドパクリアランスは 2/3 に低下していた。レボドパ動態は、年齢、性別、食事、パーキンソン病罹病期間、腎機能や胃内 pH の影響を受けることが報告されており、本研究においても患者群は健常人群と比して高齢であり、女性を含み、また腎機能も低下していると予想され、このような因子の違いが結果に影響している可能性がある。

本研究の結果は実臨床に有用である。例えばレボドパが高力価が必要な場合や、副作用の発現を抑制したい場合は LD/BZ が好ましく、濃度変化による運動合併症の発現を抑制したい場合には、より緩やかな血中濃度を示す LD/CD を投与するという選択肢が考えられる。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文: Iwaki H, Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, Yabe T, Kubo M, Ieiri I, Nomoto M: Pharmacokinetics of Levodopa/Benserazide Versus Levodopa/Carbidopa in Healthy Subjects and Patients with Parkinson's Disease. *Neurology and Clinical Neuroscience* *3*:68-73. 2015 DOI:10.1111/ncn3.152