

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	岩城 寛尚
審査委員	主査 荒木 博陽 副査 田中 潤也 副査 小笠原 正人 副査 菊川 忠彦 副査 鈴木 純

### 論文名

健康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

### 審査結果の要旨

**【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あつ、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 ( $8.37 \pm 3.19$  vs  $4.95 \pm 1.65$   $\mu\text{mol/L}$ ). また  $T_{max}$  ( $33.0 \pm 9.5$  vs  $51.0 \pm 31.8$  min) と  $t_{1/2}$  ( $72.0 \pm 15.3$  vs  $82.7 \pm 24.0$  min) には有意な差はなかった.  $AUC_{0-3hr}$  は前者の方が有意に高値であった ( $511 \pm 139$  vs  $391 \pm 49$   $\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$ ). ベンセラジドについては  $C_{max}$   $0.287 \pm 0.174$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $T_{max}$   $36.0 \pm 12.6$  min,  $t_{1/2}$   $48.6 \pm 12.1$  min であった. またカルビドパは  $C_{max}$   $0.292 \pm 0.078$   $\mu\text{mol/L}$  and  $T_{max}$   $147 \pm 39$  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,  $AUC_{0-3h}$  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で必要な場合や, 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.

本研究に関する公開審査会は平成 26 年 12 月 26 日に行われた. 日本独自の開発で同力価とされている 2 剤のレボドパ/脱炭酸酵素阻害薬製剤について健常人とパーキンソン患者で血中濃度の推移を比較し, レボドパ・ベゼラジド合剤とレボドパ・カルビドパ合剤経口投与時に約 2 倍の血中濃度の差がある事を明らかにした. 今回の結果は 2 剤が薬物動態学的には異なる製剤である事を証明した貴重な発表である. 今後の臨床に極めて有益な情報として治療効果に反映されるものと考えられた.

審査会では, 単回投与と反復投与の違い, 脳脊髄液中の濃度変化, 腎機能低下時の変化, パーキンソン患者の選び方, 徐放化の必要性, 海外データとの比較, 診療における維持量, 将来の展望など広範囲に質疑がなされ, 申請者はいずれにも的確に回答した. 審査会は一致して本研究が博士 (医学) の学位論文に値するものと結論した.