

# Coadministration of Domperidone Increases Plasma Levodopa Concentration in Patients With Parkinson Disease

Noriko Nishikawa, MD, Masahiro Nagai, MD, Tomoaki Tsujii, MD, Hiroataka Iwaki, MD, Hayato Yabe, MD, and Masahiro Nomoto, MD, PhD

**Objectives:** The aim of this study was to examine the effects of the peripheral dopamine D<sub>2</sub>-receptor antagonist, domperidone, on the plasma kinetics of levodopa in patients with Parkinson disease (PD).

**Methods:** In a randomized crossover design, 18 hospitalized patients with PD received a single dose of levodopa/benserazide, 100/25 mg, with or without domperidone, 10 mg, under fasting conditions. Plasma levodopa concentrations were determined up to 3 hours after dose administration.

**Results:** Mean  $\pm$  SEM levodopa maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) ( $14.1 \pm 2.9$  vs  $9.7 \pm 1.6$   $\mu\text{mol/L}$ ;  $P < 0.01$ ), plasma concentration at 30 min ( $C_{30 \text{ min}}$ ) ( $13.7 \pm 3.0$  vs  $8.1 \pm 2.0$   $\mu\text{mol/L}$ ;  $P < 0.01$ ), and area under the plasma concentration-time curve from 0 to 3 hours ( $AUC_{0-3 \text{ hr}}$ ) ( $15.9 \pm 3.1$  vs  $12.1 \pm 2.4$   $\mu\text{mol/L} \cdot \text{hour}$ ;  $P < 0.05$ ) were significantly higher after coadministration of levodopa with domperidone compared to levodopa alone. Thus, domperidone increased levodopa  $C_{max}$  and  $AUC_{0-3 \text{ hr}}$  by 1.5- and 1.3-fold, respectively. There were no exacerbations of PD by concomitant domperidone administration.

**Conclusions:** The results demonstrate that coadministration of domperidone increased the bioavailability of levodopa. This may be the reason for no exacerbation of PD in concomitant administration of domperidone, a dopamine D<sub>2</sub>-receptor blocker.

**Key Words:** levodopa, domperidone, pharmacokinetics, Parkinson disease

(*Clin Neuropharm* 2012;35: 182-184)

Domperidone is a peripheral dopamine D<sub>2</sub>-receptor antagonist that stimulates gastric motility and thereby relieves symptoms associated with gastrointestinal (GI) disease or drug administration, such as nausea, vomiting, and abdominal discomfort.<sup>1</sup> Compared with other D<sub>2</sub>-receptor antagonists, domperidone passes through the blood-brain barrier (BBB) less readily and is thus associated with a lower risk of central nervous system effects, such as drug-induced parkinsonism.<sup>1</sup> Because of this characteristic, domperidone is commonly used in patients with Parkinson disease (PD) to prevent nausea and vomiting induced by antiparkinsonian drugs.<sup>1-3</sup> Metoclopramide, another D<sub>2</sub>-receptor antagonist GI prokinetic agent, is known to increase GI motility and accelerate gastric emptying, leading to the promotion of GI absorption, shortened time to onset of action, and

increased blood concentrations of concomitantly administered medications.<sup>4</sup> Metoclopramide has lower molecular weight and higher lipophilicity than domperidone and therefore more readily passes through the BBB and induces extrapyramidal symptoms.<sup>3</sup> Administration of metoclopramide to PD patients and the elderly should thus be performed with prudence. Domperidone has been reported to have no statistically significant effect on plasma levodopa disposition in patients with PD<sup>5</sup> and in healthy subjects.<sup>6</sup> The objective of this study was to examine whether domperidone increases the bioavailability of concomitant drugs by comparing the pharmacokinetics of levodopa administered with and without domperidone in patients with PD.

## MATERIALS AND METHODS

The study was conducted after approval by the Clinical Research Ethics Committee at Ehime University Hospital. All procedures were consistent with the Declaration of Helsinki.

The study included 18 patients with PD who were hospitalized for treatment at our institution and had not received domperidone during their treatment course. The patients were randomly assigned to receive a single tablet of combined levodopa/benserazide, 100/25 mg, either with or without domperidone, 10 mg. After a 5-day washout, the patients were crossed over to the alternate treatment. All other drugs used for the treatment of PD were continued unchanged during the study. No patients were receiving agents that might alter drug absorption such as metoclopramide, itopride, mosapride, trimebutine, H<sub>2</sub>-blockers, and proton pump inhibitors. All medications were administered with adequate water intake under fasting conditions in the early morning. Venous blood samples were drawn immediately before oral administration (time zero) and 30, 60, 90, 120, and 180 minutes after administration into heparinized polypropylene tubes. Samples were centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes to obtain plasma, which was stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until assayed. All adverse events that were observed by the investigators or reported by the patients in response to indirect questioning were recorded.

Plasma levodopa concentrations were measured using high-performance liquid chromatography (HPLC) with electrochemical detection. Plasma aliquots (100  $\mu\text{L}$ ) were mixed with 500  $\mu\text{L}$  of ice-cold 0.2-mol/L perchloric acid containing 0.1-mmol/L EDTA and 5  $\mu\text{L}$  of 15  $\mu\text{g/mL}$  3,4-dihydroxybenzamine. Samples were centrifuged at 20,000g for 15 minutes at 4°C (Himac CF16RX; Hitachi Ltd, Tokyo, Japan). The supernatant was filtered through a 0.45- $\mu\text{m}$  membrane filter (Chromatodisc 4A, GL Science Inc, Tokyo, Japan), and a 10- $\mu\text{L}$  aliquot of the filtered solution was injected into the HPLC system with an electrochemical detector. The HPLC system included a delivery pump, a degasser, and an electrochemical detector (HTEC-500; Eicom, Kyoto, Japan) with a Gilson 234 autoinjector (Eicom). Analytical separation was performed on a reverse-phase column (C18 phase; 150  $\times$  2.1 mm; EICOMPAK SC-50DS, Eicom) at 30°C. The mobile phase consisted of 12% (vol/vol) methanol containing 0.1-mol/L phosphate buffer

Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Hospital and School of Medicine, Shitukawa Tohon Ehime, Japan.

Conflicts of Interest and Source of Funding: The authors have no conflicts of interest to declare.

This study was supported by a grant-in-Aid from the Research Committee of CNS Degenerative Diseases, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, and SRF, and a grant of Ehime University.

Address correspondence and reprint requests to Noriko Nishikawa, MD, Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Hospital and School of Medicine, Shitukawa Tohon Ehime 791-0295, Japan; E-mail: n-nishi@m.ehime-u.ac.jp

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins  
DOI: 10.1097/WNE.0b013e3182575cd8

(pH 2.7) and 1-mmol/L sodium octyl sulfate. The flow rate was maintained at 0.25 mL/min.

Plasma levodopa concentrations were evaluated pharmacokinetically by standard methods to calculate the following:  $C_{max}$  (maximum observed plasma concentration),  $T_{max}$  (time to reach  $C_{max}$ ),  $AUC_{0-3\text{ hr}}$  (area under the plasma concentration-time curve from time zero to 3 hours);  $C_{30\text{ min}}$  (plasma concentration at 30 minutes); and  $t_{1/2}$  (elimination half-life).

The data were analyzed using the Student paired  $t$  test, and  $P < 0.05$  was considered significant. Results are presented as mean values  $\pm$  SEM.

## RESULTS

A total of 18 patients with PD (11 men and 7 women) were included in this study. The mean age of the patients was 65.4  $\pm$  3.14 years (range, 53–75 years), and mean disease duration was 7.6  $\pm$  4.0 years (range, 1–35 years). With the use of the modified Hoehn and Yahr severity staging system, the patients were classified into stages 1 to 4 (mean, 2.8  $\pm$  0.4). The normal daily dose of levodopa ranged from 300 to 700 mg (mean, 341.2  $\pm$  70.3 mg).

The pharmacokinetic parameters of levodopa administered alone and in combination with domperidone are summarized in Table 1. Mean levodopa  $C_{max}$  (14.1  $\pm$  2.9 vs 9.7  $\pm$  1.6  $\mu\text{mol/L}$ ;  $P < 0.01$ ),  $C_{30\text{ min}}$  (13.7  $\pm$  3.0 vs 8.1  $\pm$  2.0  $\mu\text{mol/L}$ ;  $P < 0.01$ ), and

$AUC_{0-3\text{ hr}}$  (15.9  $\pm$  3.1 vs 12.1  $\pm$  2.4  $\mu\text{mol/L} \cdot \text{hour}$ ,  $P < 0.05$ ) were significantly higher after coadministration of levodopa with domperidone compared to levodopa alone. These results indicate that exposure to levodopa is significantly higher during coadministration with domperidone as a result of increased levodopa absorption (Fig. 1). Mean levodopa  $T_{max}$  and  $t_{1/2}$  were not significantly affected by coadministration with domperidone.

Adverse events included dyskinesia ( $n = 1$ ) and drowsiness ( $n = 1$ ), both of which improved or resolved within a few hours. These events were considered unrelated to domperidone but related to increased plasma levodopa concentration. The mean Hoehn and Yahr scores for PD symptoms were 2.76  $\pm$  0.64 and 2.82  $\pm$  0.71 with and without domperidone, respectively, demonstrating absence of exacerbation from concomitant domperidone administration.

## DISCUSSION

In this study, we examined the effects of domperidone on the plasma kinetics of levodopa in 18 patients with PD. Coadministration of domperidone, 10 mg, with levodopa/benserazide, 100/25 mg, resulted in significant increases in levodopa  $C_{max}$  and  $AUC_{0-3\text{ hr}}$  by 1.5- and 1.3-fold, respectively, compared to levodopa/benserazide alone. This indicates that coadministration of domperidone increases the bioavailability of levodopa. Domperidone did not alter mean levodopa  $T_{max}$  in this study, which is compatible with previous studies.<sup>5,6</sup> These findings suggest that the bioavailability of levodopa increased from domperidone coadministration as a result of increased absorption of levodopa in the intestine rather than the promotion of gastric motility.

Dopamine D2-receptor antagonists, represented by domperidone, exert an antiemetic effect by acting on the chemoreceptor trigger zone in the brainstem. In the GI tract, where D2-receptors attenuate acetylcholine release, domperidone improves impaired GI tract function by promoting acetylcholine release via antidopamine activity and thereby stimulating bowel peristalsis.<sup>1,4,7</sup> Domperidone is less likely to pass through the BBB and penetrate the central nervous system than other D2-receptor antagonists and is thus commonly administered to patients with PD for an extended period for relief of nausea and anorexia caused by PD drugs.<sup>1-3</sup> At the same time, it has still been suggested that domperidone can cross the BBB<sup>8</sup> and may cause acute dystonic reaction.<sup>9</sup>

Previous studies of similar design to ours have shown that coadministration of domperidone to patients with PD taking antiparkinsonian drugs does not improve PD symptoms but significantly improves upper GI symptoms and accelerates gastric emptying of solid food.<sup>10</sup> Whereas one study has shown no increase in plasma levodopa concentration with coadministration of domperidone in healthy individuals,<sup>6</sup> another study in patients with PD revealed a nonsignificant trend towards a 12% increase in  $C_{max}$  with domperidone, similar to the significant results of the present study.<sup>5</sup> Blood samples were taken every 30 minutes in our study and every 15 minutes in the previous studies.<sup>5,6</sup> The  $T_{max}$  was unaltered in all these studies, but  $C_{max}$  or AUC increased. These results suggested that domperidone increased AUC or  $C_{max}$  by promoting levodopa absorption through the intestine.

In the present study, none of the patients exhibited worsening of activity of daily living in the hospital ward. Because none of the patients complained of GI symptoms, it also remains unclear to what degree domperidone improved abdominal symptoms. Instead, the aim of the present study was to examine how the pharmacokinetics of levodopa are altered by coadministration with a usual dose of domperidone during the course of regular PD

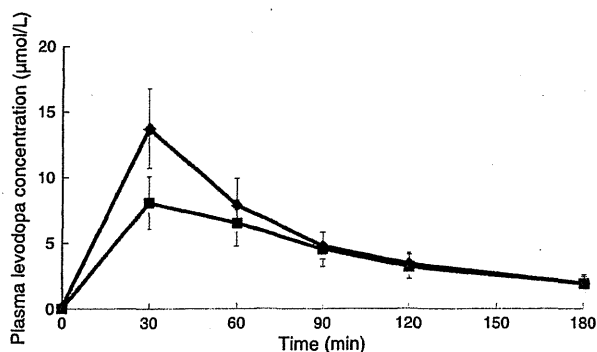
**TABLE 1.** Mean ( $\pm$  SEM) Levodopa Pharmacokinetic Parameters in Patients During Coadministration With and Without Domperidone

Parameter	With Domperidone	Without Domperidone
$C_{30\text{ min}}$ , $\mu\text{mol/L}$	13.7 $\pm$ 3.0*	8.1 $\pm$ 2.0
$C_{max}$ , $\mu\text{mol/L}$	14.1 $\pm$ 2.9*	9.7 $\pm$ 1.6
$AUC_{0-3\text{ hr}}$ , $\mu\text{mol/L}$ per hour	15.9 $\pm$ 3.1†	12.1 $\pm$ 2.4
$T_{max}$ , min	42.4 $\pm$ 18.4	42.4 $\pm$ 9.3
$t_{1/2}$ , min	53.7 $\pm$ 6.6	55.9 $\pm$ 5.8

\* $P < 0.01$

† $P < 0.05$

$AUC_{0-3\text{ hr}}$  indicates area under the plasma concentration-time curve from time zero to 3 hours;  $C_{max}$ , maximum observed plasma concentration;  $C_{30\text{ min}}$ , plasma concentration at 30 minutes;  $T_{max}$ , time to reach  $C_{max}$ ; and  $t_{1/2}$ , elimination half-life.



**FIGURE 1.** Mean ( $\pm$  SEM) plasma levodopa concentrations in patients with PD during coadministration with ( $\blacklozenge$ ) and without ( $\blacksquare$ ) domperidone;  $n = 18$ .

treatment. The results revealed increased levodopa exposure, with significant increases in levodopa  $C_{max}$  and  $AUC_{0-3\text{ hr}}$ . This may be the reason none of the patients with PD showed exacerbation of symptoms in this study.

Levodopa is the most effective agent in the treatment of PD. However, many patients with idiopathic PD treated with levodopa develop fluctuations in their clinical response to this drug in a few years. Such fluctuations may be unpredictable but more commonly occur in a regular pattern related to the size and timing of the levodopa dosage.<sup>11</sup> A positron emission tomography study revealed a reduction of striatal dopamine storage in PD, which may cause shortening of levodopa effect after administration and show the "on/off" phenomenon.<sup>12</sup> Nonphysiological intermittent dopaminergic stimulation may cause motor fluctuation by activating signal transduction pathways in striatal medium spiny neurons leading to enhanced *N*-methyl-d-aspartic acid receptor subunit phosphorylation<sup>13</sup> and steady plasma concentrations of levodopa by continuous intraduodenal administration of the drug resulted in a reduction of motor fluctuations.<sup>14</sup>

Patients with PD often complain of abdominal symptoms, such as abdominal bloating, postprandial abdominal heaviness, and constipation. A study on the gastric emptying ability of patients with PD showed that patients with motor fluctuations had delayed gastric emptying and that even early-stage patients had significantly delayed gastric emptying compared to healthy individuals.<sup>15</sup> One reason for this may be that the GI tract is also directly affected by PD. Previous studies of PD pathology have revealed that Lewy bodies are also found in vasoactive intestinal polypeptide-containing neurocytes, which are distributed in the dorsal nucleus of vagus, Meissner plexus, and Auerbach plexus, which are also believed to be involved in GI tract peristalsis and secretion.<sup>16,17</sup>

The treatment of GI symptoms in patients with PD is important to improve quality of life not only from the direct alleviation of GI symptoms but also from the control of GI motility fluctuations, which results in an improvement in the efficiency of drug absorption. In conclusion, coadministration of domperidone significantly increased the bioavailability of levodopa in patients with PD.

#### ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Miss Kubo for her excellent technical assistance in undertaking this study.

#### REFERENCES

1. Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine<sub>2</sub>-receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 1999;33:429-440.
2. Parkes JD. Domperidone and Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:517-532.
3. Champion MC, Hartnett M, Yen M. Domperidone, a new dopamine antagonist. *CMAJ* 1986;135:457-461.
4. Greiff JM, Rowbotham D. Pharmacokinetic drug interactions with gastrointestinal motility modifying agents. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:447-461.
5. Shindler JS, Finnerty GT, Towlson K, et al. Domperidone and levodopa in Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:959-962.
6. Bradbrook ID, Gillies HC, Morrison PJ, et al. The effects of domperidone on the absorption of levodopa in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;29:721-723.
7. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, et al. Review article: clinical implications of enteric and central D<sub>2</sub> receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:379-390.
8. Carvey PM, Zhao CJH, Hendey B, et al. 6-Hydroxydopamine-induced alterations in blood-brain barrier permeability. *Eur J Neurosci* 2005;22:1158-1168.
9. Madej TH. Domperidone: an acute dystonic reaction. *Anaesthesia* 1985;40:202.
10. Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, et al. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:952-957.
11. Fahn S. How do you treat motor complications in Parkinson's disease: medicine, surgery, or both? *Ann Neurol* 2008;64(Suppl 2):S56-S64.
12. Leanders KL, Palmer AJ, Quinn N, et al. Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:853-860.
13. Metman LV, Konitsiotis S, Chase TN. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypothesis on the why, where, and what. *Mov Disord* 2000;15:3-8.
14. Kurlan R, Nutt JG, Woodward WR, et al. Duodenal and gastric delivery of levodopa in parkinsonism. *Ann Neurol* 1988;23:589-595.
15. Djaldetti R, Baron J, Ziv I, et al. Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology* 1996;46:1051-1054.
16. Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, et al. Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system. *Acta Neuropathol* 1990;79:581-583.
17. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, et al. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol* 1988;76:217-221.

## Full Paper

## Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Memantine

Takashi Moritoyo<sup>1,2</sup>, Tomoko Hasunuma<sup>1,3</sup>, Kazuhiro Harada<sup>1,4</sup>, Tomonori Tateishi<sup>1,5</sup>, Makoto Watanabe<sup>1,6</sup>, Tsutomu Kotegawa<sup>1,7</sup>, Masahiro Nagai<sup>1,2</sup>, Yuji Kumagai<sup>1,8</sup>, Tomomichi Fujitani<sup>9</sup>, Takahumi Okura<sup>1,10</sup>, Tomikazu Fukuoka<sup>1,10</sup>, Kenichi Miyoshi<sup>1,10</sup>, Bunzo Matsuura<sup>1,11</sup>, Shinya Furukawa<sup>1,11</sup>, Tomoe Kobori<sup>1,11</sup>, Hiroyoko Moritoyo<sup>1,2</sup>, Noriko Nishikawa<sup>1,2</sup>, Tomoaki Tsujii<sup>1,2</sup>, Hirotaka Iwaki<sup>1,2</sup>, Masahiko Nakamura<sup>1,3</sup>, Satoshi Makino<sup>1,3</sup>, Kei Ohnuma<sup>1,3</sup>, Koichiro Yuji<sup>1,3</sup>, Megumi Hashimoto<sup>1,3</sup>, Masaru Takasu<sup>1,3</sup>, Yutaka Hashizume<sup>1,3</sup>, Koji You<sup>1,3</sup>, Tomoko Matsumura<sup>1,3</sup>, Yuji Tanaka<sup>1,3</sup>, Nahoko Matsumoto<sup>1,3</sup>, Junichi Nakamura<sup>1,4</sup>, Jun Miura<sup>1,5</sup>, Tadao Akizawa<sup>1,6</sup>, Kozo Kitazawa<sup>1,6</sup>, Takanori Shibata<sup>1,6</sup>, Aki Kuroki<sup>1,6</sup>, Hirokazu Honda<sup>1,6</sup>, Masanori Mukai<sup>1,6</sup>, Kyoichi Ohashi<sup>1,7</sup>, Takuya Morimoto<sup>1,7</sup>, Hiromitsu Imai<sup>1,7</sup>, Toshiaki Okudaira<sup>1,7</sup>, Fuminori Sato<sup>1,7</sup>, Junko Imanaga<sup>1,7</sup>, Katsuhiko Tanaka<sup>1,7</sup>, and Masahiro Nomoto<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>ANTChPh (Academic Network for Trials in Clinical Pharmacology) Trial 02 Study Group

<sup>2</sup>Department of Therapeutic Medicine, <sup>10</sup>Department of Integrated Medicine and Informatics,

<sup>11</sup>Department of Gastroenterology and Metabolism, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime 791-0295, Japan

<sup>3</sup>Kitasato University Research Center for Clinical Pharmacology, Tokyo 108-8642, Japan

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Kasaoka Dai-ichi Hospital, Kasaoka 714-0043, Japan

<sup>5</sup>Department of Clinical Pharmacology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki 036-8560, Japan

<sup>6</sup>Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital, Tokyo 142-8555, Japan

<sup>7</sup>Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Oita University School of Medicine, Oita 879-5593, Japan

<sup>8</sup>Clinical Trial Center, Kitasato University East Hospital, Sagami-hara 252-0380, Japan

<sup>9</sup>Asubio Pharma Co., Ltd., Kobe 650-0047, Japan

Received February 16, 2012; Accepted May 13, 2012

**Abstract.** The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of a single oral dose of memantine (10 mg) was determined in Japanese subjects. Subjects were assigned to four groups based on baseline creatinine clearance (CL<sub>CR</sub>): normal renal function (> 80 mL/min, n = 6), and mild (50 to ≤ 80 mL/min, n = 6), moderate (30 to < 50 mL/min, n = 6), and severe renal impairment (5 to < 30 mL/min, n = 7). Mean memantine maximum plasma concentration (C<sub>max</sub>) was similar in the groups (12.66, 17.25, 15.75, and 15.83 ng/mL, respectively), as was mean time to C<sub>max</sub> (6.2, 5.2, 4.3, and 5.4 h, respectively). However, exposure to memantine determined from mean area under the plasma concentration–time curve was 1.62-, 1.97-, and 2.33-times higher in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, as compared to controls with normal renal function. Mean memantine plasma elimination half-life increased according to increasing renal impairment (61.15, 83.00, 100.13, and 124.31 h, respectively), while mean cumulative urinary recovery of unchanged memantine in 72 h after dosing decreased according to increasing renal impairment (33.68%, 33.47%, 23.60%, and 16.17%, respectively). These results are the same as those in the previous study on caucasian individuals, when compared per body weight. It is suggested that the dose of memantine should be halved in patients with renal impairment.

**Keywords:** memantine, renal impairment, pharmacokinetics, dose, dementia

## Introduction

Memantine hydrochloride (3,5-dimethyltricyclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-aminemonohydrochloride) is a glutamatergic (NMDA receptor) antagonist (NMDA open-

\*Corresponding author. nomoto@m.ehime-u.ac.jp  
Published online in J-STAGE on July 21, 2012 (in advance)  
doi: 10.1254/jphs.12043FP

channel inhibitor) that has been used since 1982 for the treatment of patients with dementia showing concentration impairment in thinking, poor motivation, decreased activities of daily living, and mild to moderate symptoms of depression as well as for patients with spastic cerebral palsy and parkinsonism (1–4). In a double-blind placebo-controlled trial, memantine improved clinical symptoms of dementia evaluated using the SIB-J subscale in Japanese patients with no difference in the incidence of adverse effects among the groups that received placebo, memantine at 10 mg/day, and memantine at 20 mg/day (data on file; Asubio Pharma Co., Ltd., Kobe).

Memantine is primarily excreted unchanged via the kidney (5), so blood memantine concentrations are expected to be increased in patients with renal impairment, especially in the elderly. We determined the pharmacokinetics of memantine in Japanese healthy subjects and subjects with renal insufficiency and compared the results with those in Caucasians to determine any potential differences between the races.

## Materials and Methods

### Subjects

Japanese adult subjects (age 20–80 years) of either gender were eligible for entry into the study. Subjects with normal renal function and those with mild, moderate, or severe renal impairment were enrolled on informed consent. The subjects with dialysis, taking charcoal, a history of myocardial infarction, stroke, uncontrolled hypertension, or diabetic mellitus were excluded.

### Study design

The study protocol received Independent Review Board approval at each of the participating institutions where the trial was conducted. All subjects provided written informed consent prior to participation in the study, which adhered to the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

This was an open-label, non-randomized, single-sequence study to determine the pharmacokinetics of a single 10-mg tablet of memantine hydrochloride (Menary®; Asubio Pharma Co., Ltd.) after oral administration in subjects with varying degrees of renal impairment. A total of 25 subjects were recruited into four groups according to their renal function based on creatinine clearance ( $CL_{CR}$ ) estimated by the Cockcroft-Gault formula using screening serum creatinine (6). Group stratification was as follows: Group I, Normal renal function ( $CL_{CR} > 80$  mL/min) [ $n = 6$ ]; Group II, Mild renal impairment ( $CL_{CR} 50$  to  $\leq 80$  mL/min) [ $n = 6$ ]; Group III, Moderate renal impairment ( $CL_{CR} 30$  to  $< 50$  mL/min) [ $n = 6$ ]; Group IV, Severe renal impairment

( $CL_{CR} 5$  to  $< 30$  mL/min) [ $n = 7$ ].

All subjects received memantine administered with 150 mL of water in the morning at 9:00 am after overnight fasting. Subjects were required to refrain from consumption of any food or beverages containing alcohol, grapefruit, St. John's wort, or caffeine (e.g., coffee, tea, chocolate) during the study period.

Subjects were required not to receive any drugs with NMDA-receptor inhibitory activity (e.g., amantadine hydrochloride, ketamine hydrochloride, riluzole, ifenprodil tartrate, haloperidol, milnacipran hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide) or agents that could possibly alter urinary pH or affect the renal cation transport system (OCT-2) in the week prior to study initiation and during the study. Subjects were not allowed to start any new drug therapy or change the dose of existing concurrent medication in the week prior to study initiation and during the study.

### Screening and safety assessments

The following screening assessments were performed immediately prior to study entry: physical examination, medical history, height, weight, body mass index, vital signs (temperature, BP, pulse rate); 12-lead electrocardiogram for QTc determination; pregnancy test; routine blood tests [red blood cell count, hemoglobin, hematocrit, platelet count, total protein, albumin, total bilirubin, direct bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, leucine aminopeptidase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase, creatine kinase, total cholesterol, triglycerides, glucose, glycosylated hemoglobin, uric acid, blood urea nitrogen, creatinine, and electrolytes (calcium, sodium, potassium, chloride, and inorganic phosphate)], and urinalysis (specific gravity, pH, ketones, glucose, urobilinogen, bilirubin, protein, occult blood, and sediment). All treatment-emergent adverse events were recorded irrespective relationship to memantine and graded with respect to severity.

### Blood and urine sample collection

Blood samples were collected at 0 (pre-dose), 1, 2, 3, 4, 6, 10, 24, 48, 72, 144, 216, 312, 384, and 480 h after the administration of memantine. Plasma was separated by standard procedures for determination of memantine concentration and percentage binding of memantine to plasma protein. Total urine was collected daily for 3 days (0–24, 24–48, and 48–72 h after taking memantine) and the total amount of unchanged memantine in urine was measured. Serum and urinary creatinine concentrations were also measured to determine creatinine clearance.

### Pharmacokinetic measurements

Unchanged memantine concentrations in plasma and urine were measured using a gas chromatographic/mass spectrometry method (TRACE GC2000/MS) with detection limits of 0.50 and 5.00 ng/mL in plasma and urine, respectively, at Mitsubishi Chemical Medicine, Ltd. (Tokyo).

Pharmacokinetic parameters were calculated using WinNonlin Professional (Version 4.0.1; Pharsight Corporation, CA, USA) using standard non-compartmental methods.  $C_{max}$  (maximum observed plasma concentration),  $T_{max}$  (time to reach  $C_{max}$ ),  $AUC_{0-t}$  [area under the plasma concentration–time curve (AUC) from time zero to the last measurable concentration ( $C_t$ ) calculated by the linear trapezoidal method], and  $t_{1/2}$  (apparent first-order terminal elimination half-life) were determined.  $Ae_{0-72h}$  (urinary recovery of unchanged memantine over 72 h post-dose) was also determined. Statistical Analysis (SAS), version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), was applied for statistical analysis. Results are expressed as mean values  $\pm$  standard deviation (S.D.). Statistical significance was accepted for  $P$ -values  $< 0.05$ . WinNonlin, version 4.0.1 was used for simulation of steady-state plasma memantine concentrations.

## Results

### Subjects

All of the 25 subjects were used for the safety and pharmacokinetic analysis. The clinical and demographic characteristics of the subjects are shown in Table 1. There were no differences between the groups with respect to age, height, and body weight. There was high degree of correlation between the estimated  $CR_{CL}$  and the measured  $CR_{CL}$  ( $R = 0.879$ , data not shown).

### Plasma pharmacokinetics

Mean plasma memantine concentrations over time for the different groups are shown in Fig. 1. Mean memantine pharmacokinetic parameters for the groups are summarized in Table 2. There were no significant differences in mean  $C_{max}$  or  $T_{max}$  among the 4 groups. However, compared to subjects with normal renal function, mean memantine  $AUC_{0-t}$  was 1.62-, 1.97-, and 2.33-times higher in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively ( $P < 0.05$ ). Exposure to memantine increased in relation to declining renal function (Fig. 2). Mean memantine  $t_{1/2}$  was prolonged in relation to declining renal function (Fig. 3).

### Urinary pharmacokinetics

The renal clearance of memantine decreased in rela-

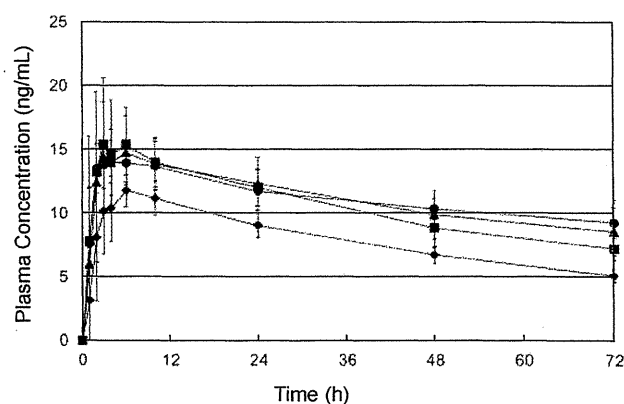


Fig. 1. Plasma memantine concentrations in each group. Values each represent a mean  $\pm$  S.D. Closed diamonds, no renal impairment; closed squares, mild renal impairment; closed triangles, moderate renal impairment; closed circles, severe renal impairment.

Table 1. Subject demographic and clinical characteristics

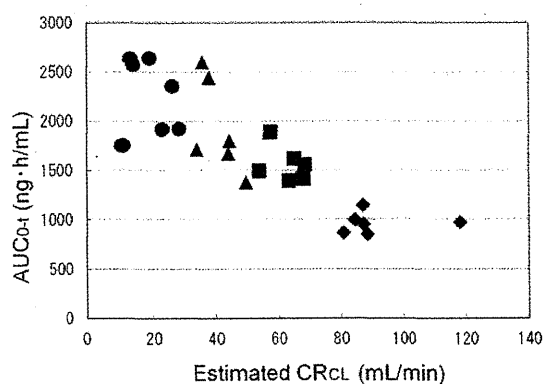
Characteristic	Degree of renal impairment			
	none (n = 6)	mild (n = 6)	moderate (n = 6)	severe (n = 7)
Gender, n (%)				
Male	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (85.7)
Female	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (14.3)
Mean $\pm$ S.D. age (year)	67.0 $\pm$ 7.0	69.8 $\pm$ 2.6	65.5 $\pm$ 7.2	67.8 $\pm$ 6.8
Mean $\pm$ S.D. height (cm)	162.05 $\pm$ 6.53	159.60 $\pm$ 10.28	157.05 $\pm$ 10.08	162.79 $\pm$ 6.78
Mean $\pm$ S.D. weight (kg)	59.00 $\pm$ 7.13	56.57 $\pm$ 8.03	56.38 $\pm$ 5.87	59.66 $\pm$ 5.78
Mean $\pm$ S.D. estimated $CL_{CR}$ (mL/min)	91.05 $\pm$ 13.57	62.70 $\pm$ 5.94	40.93 $\pm$ 6.01	19.11 $\pm$ 6.81
Mean $\pm$ S.D. measured $CL_{CR}$ (mL/min)	125.46 $\pm$ 43.17	93.97 $\pm$ 16.86	56.88 $\pm$ 10.67	19.31 $\pm$ 9.71

$CL_{CR}$ , creatinine clearance; S.D., standard deviation.

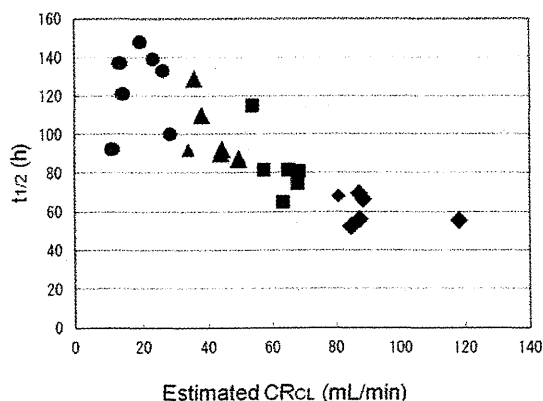
**Table 2.** Memantine pharmacokinetic parameters

Pharmacokinetic parameter	Mean ± S.D.			
	degree of renal insufficiency			
	none (n = 6)	mild (n = 6)	moderate (n = 6)	severe (n = 7)
$C_{max}$ (ng/mL)	12.66 ± 2.14	17.25 ± 3.94	15.75 ± 3.70	15.83 ± 0.62
$T_{max}$ (h)	6.2 ± 3.4	5.2 ± 3.8	4.3 ± 1.9	5.4 ± 3.4
$t_{1/2}$ (h)	61.15 ± 7.45	83.00 ± 16.97*	100.13 ± 16.25**	124.31 ± 21.00**
$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	963.0 ± 105.9	1560.7 ± 182.9**	1935.5 ± 479.3**	2257.3 ± 382.0**
Plasma protein binding (%)	40.83 ± 5.90	49.45 ± 10.83	41.23 ± 12.75	31.77 ± 10.10
$Ae_{0-72 h}$ (%)	33.68 ± 8.30	33.47 ± 3.40	23.60 ± 2.86	16.17 ± 6.05

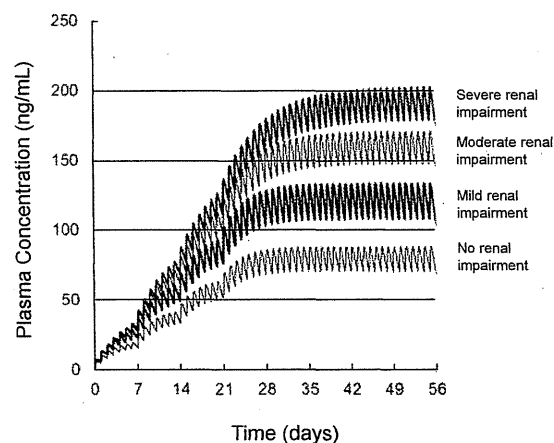
\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.001$  (*t*-test vs. normal controls).  $Ae_{0-72 h}$ , urinary recovery over 72 h post-dose;  $AUC_{0-t}$ , area under the plasma concentration–time curve from time zero to the last measurable concentration;  $C_{max}$ , maximum plasma concentration; S.D., standard deviation;  $T_{max}$ , time to  $C_{max}$ ;  $t_{1/2}$ , apparent first-order terminal elimination half-life.



**Fig. 2.** Correlation between  $AUC_{0-t}$  and estimated  $CR_{CL}$  ( $R = 0.829$ ). Closed diamonds, no renal impairment; closed squares, mild renal impairment; closed triangles, moderate renal impairment; closed circles, severe renal impairment.



**Fig. 3.** Correlation between  $t_{1/2}$  and estimated  $CR_{CL}$  ( $R = 0.842$ ). Closed diamonds, no renal impairment; closed squares, mild renal impairment; closed triangles, moderate renal impairment; closed circles, severe renal impairment.



**Fig. 4.** Simulated steady-state plasma memantine concentrations according to the degree of renal impairment for each group.

tion to declining renal function and the mean urinary recovery of memantine over 72 h after dosing decreased according to increased renal insufficiency. There were no differences in the percentage plasma protein binding of memantine among the groups (Table 2).

*Predicted steady-state memantine plasma concentrations*

Steady-state plasma memantine concentrations were extrapolated using the present single-dose data. The estimated mean  $C_{max}$  at steady state was 85, 125, 165, and 195 ng/mL in groups with no, mild, moderate, and severe renal impairment, respectively (Fig. 4).

*Safety*

Twenty-three treatment-emergent adverse events were observed in 12 subjects, none of which were severe or

serious. None of these adverse effects were considered related to memantine (Table 3).

### Discussion

The pharmacokinetics of a single dose of memantine (20 mg) have been studied in 32 Caucasian subjects (7). Mean memantine  $AUC_{0-\infty}$  increased by 60% and 115% in patients with moderate and severe renal insufficiency, respectively, as compared to subjects with normal renal function, while mean memantine  $t_{1/2}$  increased by 41% and 95%, respectively. There were seven adverse events in 10 subjects. In our study on Japanese subjects, mean memantine  $AUC_{0-t}$  increased by 97% and 133% in subjects with moderate and severe renal impairment, respectively, and mean memantine  $t_{1/2}$  increased by 64% and 103%, respectively, as compared to subjects with normal renal function. There were 23 adverse events in 12 of 25 subjects, showing a similar incidence and type to the study in Caucasian subjects. No severe adverse events were observed in either study. With respect to estimation of renal function, the correlation between calculated

$CR_{CL}$  and measured  $CR_{CL}$  was high, which is the same as in previous reports (8).

Amantadine, another NMDA antagonist used in the treatment of CNS disorders, is also excreted unchanged via the kidney and shows marked increases plasma concentrations according to increasing renal insufficiency. Patients showed severe adverse effects such as myoclonus or excitement in cases where plasma amantadine concentrations exceeded 3000 ng/mL (9). The concentration of amantadine causing severe adverse effects seems to be lower in Japanese compared to Caucasian subjects during the treatment of dyskinesia in cases with Parkinson's disease. However, there were no differences between Japanese and Caucasian subjects in sensitivity to adverse effects in patients with renal failure (10, 11).

Memantine is used in the treatment of dementia of Alzheimer's disease or multiple cerebral infarction, which is common in the elderly who frequently have concurrent renal impairment. Mean memantine  $AUC_{0-t}$  increased 1.2- and 1.3-fold in subjects with moderate and severe renal impairment, respectively, as compared controls with normal renal function following a single

Table 3. Adverse events

Adverse events	No. of subjects (%)			
	degree of renal impairment			
	none (n = 6)	mild (n = 6)	moderate (n = 6)	severe (n = 7)
Total	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	5 (71.4)
Color-blindness	0	0	1 (16.7)	0
Conjunctivitis	0	1 (16.7)	0	0
Visual acuity reduced	0	0	1 (16.7)	0
Constipation	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)
Diarrhea	1 (16.7)	0	0	0
Nausea	0	0	0	1 (14.3)
Periodontitis	0	0	1 (16.7)	0
Feeling abnormal	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0
Edema, peripheral	0	0	0	1 (14.3)
Nasopharyngitis	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0
Blood glucose increased	0	0	0	1 (14.3)
Blood pressure increased	0	0	1 (16.7)	0
Back pain	0	1 (16.7)	0	0
Dizziness	0	1 (16.7)	0	0
Dizziness, postural	0	0	0	1 (14.3)
Headache	0	0	1 (16.7)	0
Upper respiratory tract infection	0	0	1 (16.7)	0
Pruritus	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)



dose of memantine. However, corresponding steady-state  $AUC_{0-t}$  increases were estimated at 2- and 2.3-fold higher, respectively, using simulated data. The blood concentration of memantine was around 120 ng/ml in the clinical trials in Japan at the dose of 20 mg a day, which was the recommended dose in patients with Alzheimer's Disease (Insert package, [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1190018F1023\\_1\\_03/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1190018F1023_1_03/)). Memantine is primarily excreted via the kidney and there may be induction of other routes of memantine metabolism or excretion in patients with severe renal insufficiency (12). According to our present results, it is recommended that the normal dose of memantine should be halved in patients with renal impairment.

## References

- 1 Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:1333–1341.
- 2 Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6:782–792.
- 3 Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al; 11018 Study Investigators. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:969–977.
- 4 Merello M, Nouzeilles MI, Cammarota A, Leiguarda R. Effect of memantine (NMDA antagonist) on Parkinson's disease: a double-blind crossover randomized study. *Clin Neuropharmacol.* 1999;22:273–276.
- 5 Wesemann W, Sonntag K-M, Maj J. [Pharmacodynamics and pharmacokinetics of memantine]. *Drug Res.* 1983;33:1122–1134. (text in German with English abstract)
- 6 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
- 7 Periclou P, Ventura D, Rao N, Abramowitz W. Pharmacokinetic study of memantine in healthy and renally impaired subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:134–143.
- 8 Büchler M, Bretagnol A, Desaldeleer C, Garreau P, Halimi JM, Al-Najjar A, et al. Estimation of the glomerular filtration rate through different methods in kidney transplant recipients: correlation with the creatinine clearance measurement. *Transplant Proc.* 2006;38:2289–2291.
- 9 Nishikawa N, Nagai M, Moritoyo T, Yabe H, Nomoto M. Plasma amantadine concentrations in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;15:351–353.
- 10 Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;50:1323–1326.
- 11 Hanlon JT, Aspinall SL, Semla TP, Weisbord SD, Fried LF, Good CB, et al. Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:335–340.
- 12 Zhang Y, Zhang L, Abraham S, Apparaju S, Wu TC, Strong JM, et al. Assessment of the impact of renal impairment on systemic exposure of new molecular entities: evaluation of recent new drug applications. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:305–311.

## 治療学と臨床薬理学

Clinical pharmacology for medical treatments

野元 正弘

Masahiro Nomoto

愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学

Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

### 1. 臨床薬理学とは何か

愛媛大学に赴任して11年目になりますが、この10年間に実施して考えたことをお話します。最初に臨床薬理学について述べます。私は卒業して最初の15年間は臨床の教室に、その後10年間は薬理学講座に勤務し、その後の10年間は臨床薬理学講座に勤務しています。薬理学の分野では常に薬理学とは何かということが議論されております。

京都府立医科大学薬理学講座の栗山欣彌先生が、日本薬理学会年会をされた時に「薬理学とは」というテーマで会長講演をされました。栗山先生は精神科に入れ、薬理学講座で抗うつ薬の研究を行い、よい薬を作って、一段落したら精神科に帰って治療したいと思っていたら退官する時期になったという話をされました。創薬を進めようという強い思いによって薬理学を担当されていた。

薬学会にも参加する機会がありますが、大きな学会で、7、8分野あり、純粋な化学に近いところから臨床現場での安全性が議論され、私たちと同じ分野の先生方もおられます。しかし薬学とは何かという議論は決して起こりません。薬に関する分野はすべて薬学なので、幅広くてもentityがシンプルでクリアです。

それに対して薬理学は、もとは生理学の自律神

経分野から発展したと理解しています。交感神経、副交感神経作用薬からスタートし、いろいろな薬が検討されるようになりました。一方、薬の作用を見る技術として薬理的な方法とともに、生化学的な、あるいは形態学的方法が発達し、電子顕微鏡、組織染色等、様々な方法が使えるようになりました。生化学では生体の生化学的機能を、薬を使って検討する。さらに薬の働きを生化学的な手段で検討できます。このため生化学教室出身の先生が薬理学講座を担当する大学も増えてきました。また解剖学あるいは形態学的技術、生理学的な技術で薬理学の研究ができるようになり、研究の方法では区別はつきません。一方講座の名称としての薬理は少なくなってきたおり、大学院大学になって、さらに薬理という講座名称は少なくなっています。愛媛大学は例外で、本来の薬理学、臨床薬理学があり、生化学講座が分子薬理学で、さらに薬剤部は臨床薬理薬剤学という名前です。生化学講座ではangiotensinや高血圧の薬の研究をしていますので、薬理学会への入会希望があり、私は評議員の立場で推薦しました。現在、旧生化学講座は大学院では分子薬理学という名称となっています。4つの薬理の講座がある大学は全国でも珍しいと思います。

臨床薬理学は薬理学の臨床的分野を意味しますが、医学部では薬理学講座もあるので分野の住み分けが必要になります。ヒトを対象にした分野ですので、研究のmaterialとしてヒトを用いるのが

臨床薬理学ということになります (Fig. 1).

総論では薬の臨床的な側面を扱うことでクリアですが、現場は多岐にわたります。逆にいうと何

Fig. 1 治療学と臨床薬理学 (1)

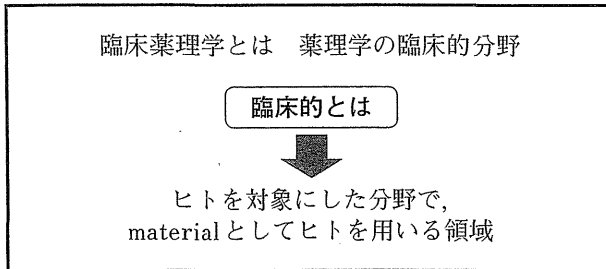


Fig. 2 治療学と臨床薬理学 (2)

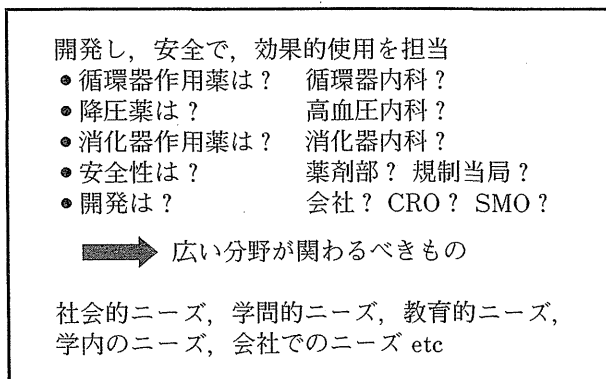


Fig. 3 治療学と臨床薬理学 (3)

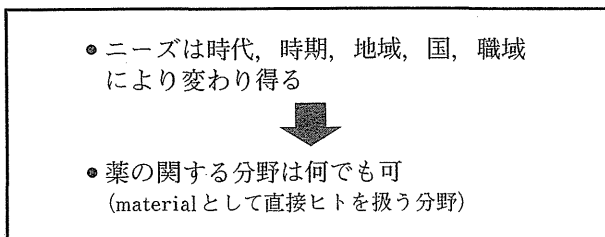
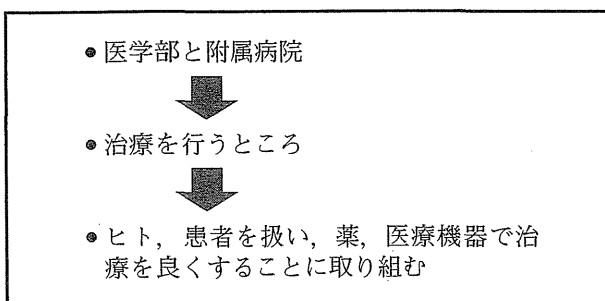


Fig. 4 治療学と臨床薬理学 (4)



でも担当可能です。社会的、学問的、教育的なニーズがどこにあるか。学内や地域、社会の状況を検討して、必要なところを担当する。会社の中に臨床薬理部門がある場合は会社の中でのニーズに対応する。ニーズは時期、地域、職域によっても当然変わり得ます (Fig. 2, 3)。臨床薬理分野でも薬学の先生が担当する講座もあり、職域によっても変わります。

大学には医学部と附属病院があります (Fig. 4)。病院は治療を行うところで、患者は治療を受けに来ます。病院では患者を扱って、薬、医療機器で病気を治療して患者をよくすることに取り組みます。臨床薬理学はここを担当すればよいことになります。医療機器は臨床薬理の中にはないのですが、医療現場では薬と同様に開発のプロトコールや倫理委員会を担当します。私たちは臨床薬理センターで担当しています。薬に比べればまだまだ小さい分野です。

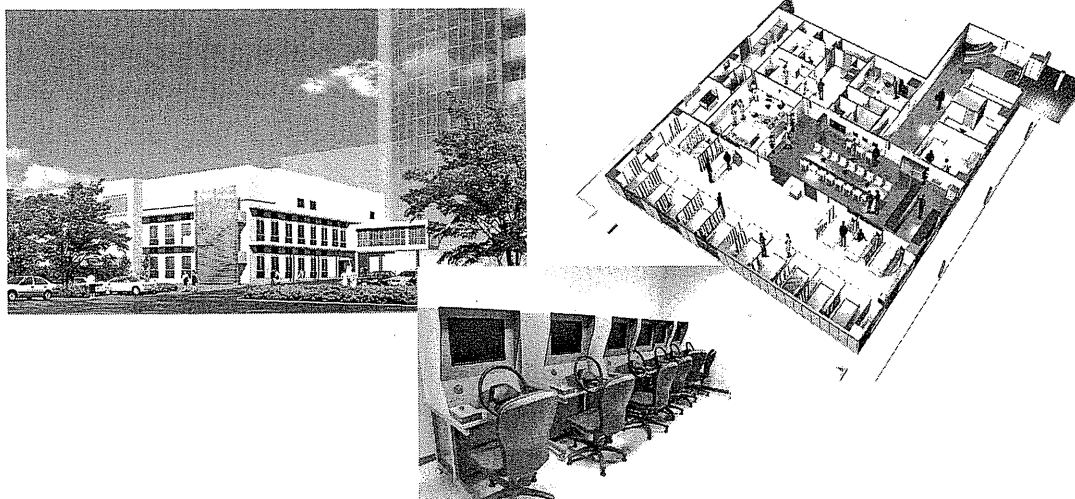
## 2. これまでの経過と現況

私が赴任した時、学部長、病院長からまず治験を進めてほしいとの話がありました。治験が少なくなっていた時期だったと思います。また、内科担当の先生から神経内科を担当してほしい、という要請がありました。2つのリクエストがありました。新設の講座でしたので、1人で何ができるだろうかと考えて、知人の開発担当者に電話をしたところ、ちょうど進めている神経疾患の治験があり、愛媛大学病院で行うことになりました。

当時は治験管理センターが薬剤部にあり、私は赴任して間もなく治験センターの責任者となりましたが、実際には薬剤部の先生方が対応してくれました。説明文書の中の緊急連絡先は自分の携帯電話番号で、何かあれば被験者の患者さんから私の携帯にかかってくるような体制でスタートしました。次の年に文部科学省に申請して治験管理センターの設置を承認してもらいましたので、院内の外来診療棟の一角に治験管理センター (創薬・育薬センターと命名) を作り、スタッフ、准教授、

Fig. 5 愛媛大学第3病棟

臨床薬理センター（臨床試験専用病棟）



薬剤師，看護師が定員として配置できました。現在は臨床薬理センターという名前になっています。

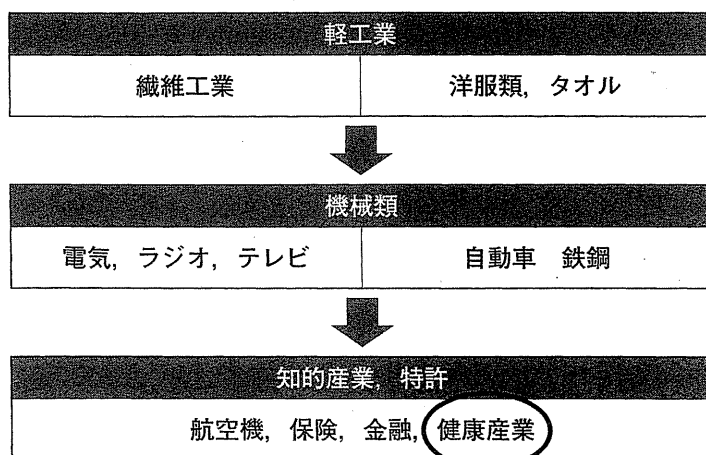
健常人を対象とした薬物動態試験は，一般病棟は使えませんので，会議室を使って臨床試験を行っていました。愛媛大学に赴任して1年目は海外の臨床薬理学講座を見学に行きましたが，いずれも健常人を対象とした試験をできる施設を持って研究を行っておいりましたので，愛媛大学でも作りたいと提案していました。新しい病棟（第3病棟）を作ろうという話が出た時に採用していただき，十数床，20人ぐらいまでは入れる研究専用

病棟ができました (Fig. 5)。

### 3. 産業の発展と推移

産業の発展と推移を考えますと (Fig. 6)，繊維工業，綿製品の輸出で日本の外貨を賄った時代があります。戦後は電気，ラジオ，テレビの時代でしょうか，日本の社会を牽引してきた分野かと思えます。その次が自動車，鉄鋼です。しかし現在，トヨタもホンダも，グローバル会社となっており，日本よりも海外での生産，販売が主となっており，日本は市場の一部に過ぎなくなっています。

Fig. 6 産業の発展と推移



次は一般的に航空機, 保険・金融, 健康産業になります。航空機は米国が特に力を入れています。イギリスは第一次大戦後にアメリカが発展する時に保険・金融だけはイギリスに残そうと努力しています。30年近く前に英国に留学していましたが, その当時でもATMが24時間使えました。さすがに金融の国だと感じました。自動車保険も事故証明など一切いらないので保険金の支払いはスピーディーです。航空機は三菱が小型ジェット機を製作中で, 2年ぐらい後に出来上がる予定ですが, 日本を支えるほどの産業にはなりそうにありません。このために次の時代は健康産業が日本の大きな柱になる必要があります。

#### 4. 40年周期の日本

日本の歴史をまとめてみました (Fig. 7)。「上喜撰たった四杯で夜も眠れず」という川柳がありますが, 黒船がきっかけとなり1868年に明治維新になります。『坂の上の雲』は松山が大きな舞台ですが, 40年すると日露戦争に勝ちます。というより引き分けたというのが正しい認識だと思

います。執行部はもちろんわかっているのですが, 国民全体もマスメディアも好戦的で世界に打って出ようというムードになります。内閣がしょっちゅう代わる, 総理大臣も1年もたないようになります。太平洋戦争後に, 私たちの親の世代は一生懸命に頑張ります。40年後, 1988年頃がピークですが, バブル景気になり, この後は円が強くなって, 同時に税収が足りなくなって国債を発行します。今は発行残高は1,000兆円以上です。

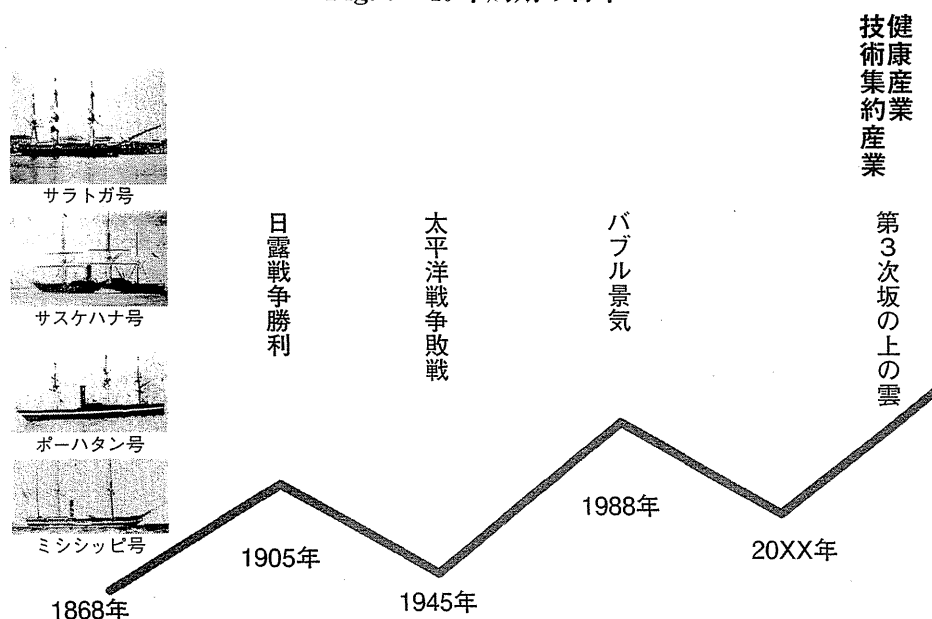
今から10年ほどすると現在国債を購入している郵便貯金や銀行預金が尽きるそうです。すると国債が売れなくなります。

そこから次の40年が始まるでしょう。その時に日本を支えるのが知的技術, 健康産業を含めた開発分野ですので, 日本の医学医療が一層世界に貢献する時代になると考えています。

#### 5. 瀬戸内国際臨床試験カンファレンス

最後にお知らせです (Table 1)\*。赴任して小川暢也先生 (愛媛大学名誉教授) と話した時に瀬戸内カンファレンスを続けるようにご指示をいた

Fig. 7 40年周期の日本



\* 主催: 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター。会長: 野元正弘。瀬戸内国際臨床試験カンファレンス; 2011 Oct 15; 愛媛県松山市。臨床評価。Forthcoming 2012.

いただきました。中野重行先生が助教授の時に、小川先生の還暦のお祝いに始められたと伺っています。その後何回か開催しました。臨床薬理そのものが国際的になったということで国際瀬戸内カンファレンスとしております。第10回となりますが、2011年10月15日です。第1部のオーガナイザー

を循環器内科の檜垣實男先生にお願いしてQT延長について、臨床の現場、開発の現場における問題を議論します。第2部はグローバルな臨床試験の実施上の課題、第3部はFIH (first-in-human) 試験を取り上げたいと考えています。

よろしくお願い致します。

**Table 1 第10回瀬戸内国際臨床試験カンファレンス**

平成23年10月15日(土) にぎたつ会館 (公立学校共済組合) 松山市道後	
<b>テーマ 1. 薬物誘発性QT延長症候群の病態と予防 (13:00 ~ 14:50)</b>	
座長：檜垣實男 (愛媛大学 病態情報内科学) 景山 茂 (東京慈恵会医科大学 薬物治療学)	
講演1 品川 香 (医薬品医療機器総合機構)	開発時の臨床試験基準
講演2 杉山 篤 (東邦大学 薬理学)	QT延長誘発薬の非臨床試験における成績
講演3 堀江 稔 (滋賀医科大学 呼吸循環器内科)	薬剤誘発性QT延長症候群と遺伝的背景 (薬剤感受性)
講演4 永井啓行 (愛媛大学 病態情報内科学)	QT延長症候群
講演5 永井将弘 (愛媛大学 臨床薬理センター)	QT時間と加齢
<b>テーマ 2. グローバル臨床試験の実施と課題 (15:00 ~ 17:10)</b>	
座長：大橋京一 (大分大学 臨床薬理学) 荒木博陽 (愛媛大学 薬剤部)	
講演1 岩崎 甫 (山梨大学 臨床研究開発学)	依頼者の立場から
講演2 山下梨沙子 (愛媛大学 臨床薬理センター)	CRCの立場から
講演3 景山 茂 (東京慈恵会医科大学 薬物治療学)	代謝性疾患について—糖尿病を中心に—
講演4 野元正弘 (愛媛大学 病態治療内科学)	中枢神経疾患について
講演5 楊河宏章 (徳島大学 臨床試験管理センター)	呼吸器疾患について
<b>テーマ 3. First-in-Human 試験の課題 (17:20 ~ 18:50)</b>	
座長：品川 香 (医薬品医療機器総合機構) 永井将弘 (愛媛大学臨床薬理センター)	
講演1 小林真一 (昭和大学 臨床薬理学)	ガイドラインについて
講演2 岩崎幸司 (武田薬品工業医薬開発本部)	海外と日本との比較
講演3 相引眞幸 (愛媛大学 救急医学)	薬剤性重篤副作用の機序と対応

\* \* \*

〈記録〉第32回 日本臨床薬理学会年会 2011年12月1~3日 浜松  
シンポジウム17：機能性食品の臨床薬理的展開と臨床応用

## 2. 機能性食品の臨床的エビデンスを探る

野元正弘\*

健康食品類については、NIHをはじめとして国策として効果や有害事象、相互作用を解明する取り組みが開始されている。わが国でも急速に使用量が増加し、疾患への影響や治療薬との相互作用が起こることから早急な対応策が必要とされる。また、医療の現場では病気、あるいは健康に対して食品（サプリメント、ハーブ等）の相談は多くみられる。しかし、日常の診療では、時間の制約、資料不足等のさまざまな理由から適切に対応することが困難である。こうした要望に対応するため、当院では専門の外来（薬外来）を開設している。このことからサプリメント等による代替医療の現状について分析し、活動について概説する。

機能性食品とされるものの多くは栄養として必要なものと考えられる。意識的に一定以上を摂取した時に、健康の維持あるいは向上に貢献できるかが課題となる。専門外来では資料として「Natural Standard Herb & Supplement Reference Evidence-Based Clinical Review by Ulbricht CE and Basch EM. Elsevier Mosby, 2005」「健康食品のすべて。Natural Medicines Comprehensive Database Consumer Version, 第2版。同文書院, 2008」「健康被害症例集。日本医師会, 2008」等を用いている。また、(独)国立健康・栄養研究所のホームページも参考としている。よく用いられている食品は、ビタミンC、ビタミンB群、コエンザイムQ10、ビタミンE、ブルーベリー、ウコン、アガリクス、プロポリス、ロイヤルゼリー、大豆イソフラボン等であった。エビデンスレベルはA: Strong Scientific Evidence, B: Good Scientific Evidence, C: Unclear or Conflicting Scientific Evidence, D: Fair Negative Scientific Evidence, F: Strong Negative Scientific Evidenceとして分類されるが、ほとんどのサプリメントでは十分なエビデンスはなく、Cとして分類されている (Natural Standard Herb & Supple-

ment Reference. Elsevier Mosby, 2005)。このうち摂取により健康被害のエビデンスのあるものを紹介する。ビタミンEは300~600 mg/日 (300~600 IU/日) で高脂血症や閉塞性動脈硬化症の治療薬として用いられている。心筋梗塞等の血管障害の予防として臨床試験が行われている。ビタミンE (400 IU/日) 群 552名、プラセボ群 586名が randomized, double blind, placebo-controlled trialに参加し、7年間実施した。その結果、発がん、心血管障害の発生に差はみられず、心不全の発生はビタミンE群で多かった<sup>1)</sup>。この結果は北米において血管障害あるいは糖尿病患者が、治療量のビタミンEを摂取することは心疾患の予防にならないことを示している。また、ウコンはよく用いられるサプリメントであるが、肝障害を最もよく起こす。その機序はアレルギーによるもので使用頻度に応じて増加していると考えられる<sup>2)</sup>。一方、作用の確実なものもある。薬外来で「ソラマメ」の粉が病気の治療によいのではないかと相談があった。持ち込まれた「ソラマメ」の粉をHPLCで調べたところ大量の levodopa が含まれていた。市販のソラマメには levodopa は含まれていないことから人工的に追加された levodopa ではないかと考えたが、検討の結果、持ち込まれた「ソラマメ」は八升豆 (ムクナ) の粉であり、数%の levodopa を含んでいた。このことからパーキンソン病へ作用のあることが確認された<sup>3)</sup>。

サプリメントは強い生体内作用を持つものは少なく、治療あるいは健康増進における作用を確認するには大規模な臨床試験を必要とする。このため、エビデンスを得ることは容易ではない。一方、有害な作用が起こることも稀ではない。多くはアレルギーを機序としており、一部は混在物質による健康被害も報告される<sup>4)</sup>。また、明らかに生体内での作用成分を含むものもある。麻黄はわが国では漢方薬として広く用いられている。漢方薬はOTCとして2類に分類されており、登録販売者の常駐店舗で販売できる。麻黄の含まれる葛根湯について17社のエフェドリン量を測定したと

\* 愛媛大学大学院病態治療内科学  
〒791-0295 東温市志津川

ころ、13 mg/日から 42 mg/日と 3.2 倍の差がみられた。このうち 2 社において 32 mg/日以上であった。米国ではエフェドリンは心筋梗塞を起こす可能性のあることからサプリメントとしての使用を 2004 年に禁じている。またカナダでは 2002 年から 1 日量を 32 mg 以下として規制している。わが国で使用されているエキス剤で麻黄の含まれている 13 の方剤を検討したところ、7 種類で 32 mg/日以上のエフェドリンが含まれており、越婢加朮湯、麻黄附子細辛湯では 50 mg/日以上であった<sup>5)</sup>。日本では麻黄含有漢方薬は心筋梗塞や狭心症の既往例では慎重投与となっている。

薬外来で適切な情報の提供とサプリメントの摂取指導を行うことは、参考となるエビデンスは限られており容易ではない。しかし、サプリメントの摂取はセルフメディケーションの動機であり、単純に否定することは適切でない。可能な限り情報を得て適切な指導を

行うとともに、成分の分析を行い安全使用できる情報を提供できるように進めていきたい。

## 文 献

- 1) Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 ; 293(11) : 1338-47.
- 2) 恩地森一, 滝川一, 村田洋介, 小島裕治, 橋本直明, 久持顕子ほか. 民間薬および健康食品による薬物性肝障害の調査. *肝臓*. 2005 ; 46(3) : 142-8.
- 3) 永井将弘, 久保円, 矢部勇人, 西川典子, 野元正弘, 八升豆に含有される L-dopa と血中動態. 厚生労働省「神経変性疾患に関する調査研究班」平成 20 年度班会議, 東京, 12. 19-20, 2008.
- 4) 中塚晶子, 野元正弘. 健康食品による健康被害. *日本醫事新報*. 2005 ; 4225 : 23-5.
- 5) 久保円, 田邊奈千, 西川典子, 肥後友佳, 美濃部麻由, 山崎杏理ほか. 一般用医薬品と医療用医薬品の麻黄剤に含まれるエフェドリン量の検討. *臨床薬理*. 2009 ; 40(Suppl) : S277.



# 神経疾患の治療に役立つ薬物動態

野元 正弘

神経治療学 第29巻 第2号 別刷

平成24年4月25日発行

Reprinted from Neurological Therapeutics, Vol. 29, No. 2, p. 143-149, April 2012

## 神経疾患の治療に役立つ薬物動態\*

野元 正弘\*\*

**Key Words** : insert package, drug interaction, individual variations, therapeutic drug monitoring (TDM), industry

(神経治療 29 : 143-149, 2012)

### はじめに

神経疾患はこの20年間に多くの治療薬が開発され、現在は最も薬の豊富な分野となっている。このため正確な診断とともに治療薬の適切な使い方が患者のquality of life (QOL) や予後を左右するようになってきている。この講演では神経疾患の治療薬を上手に使うための薬物動態を中心に取り上げる。

### 総論

#### 1. 添付文書について

添付文書は医科用の治療薬の取扱説明文書であり、厚労省審査管理課から製薬協へ示されて各薬物に添付されている。最初に警告が記載され、次いで、効能・効果、用法・用量、重要な基本的注意、相互作用、副作用、薬物動態、臨床成績、薬効・薬理、化学式、文献の順で記載される。添付文書は薬物の処方時の法的根拠とされる文書で、副作用による死亡の責任が争われたイレッサ®訴訟では、4番目に記載されている間質性肺炎の順位が大きな争点となった。添付文書は一般には新しい治療薬では充実しているが、開発から長期間経過したものでは十分ではない。また同じ薬物であっても情報には差のあることも少なくない。alprazolamは広く用いられている抗不安薬であるが、CYP3A4による代謝を受けるため薬物相互作用の影響の大きい治療薬である。itraconazole (抗真菌薬) との併用では血中濃度 (AUC) は2.8倍となり、fluvoxamine (抗うつ薬) では2倍、cimetidine (胃潰瘍治療薬) では1.9倍と上昇する (コンスタン® 2011年4月改定 8版 添付文書)。しかし、ソラナックス®ではいずれとの相互作用でも『本剤の血中濃度が上昇するおそれがある』とのみ記載している (2011年4月改定 11版 添付文

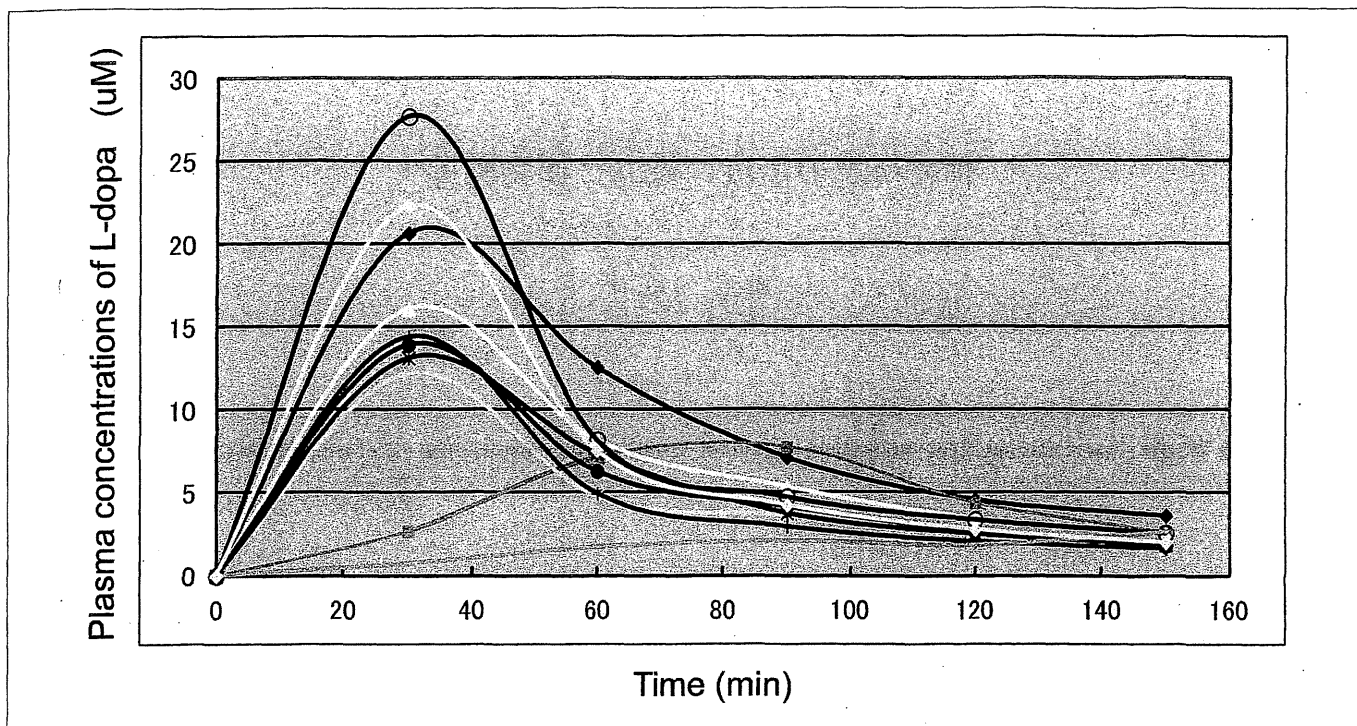
書)。『おそれがある』あるいは『注意する』という記載は、注意して使用するか、中止するかを判断するために、根拠とした情報を記載すべきである。また、シンメトレル® (amantadine) (2009年6月改定 添付文書) は代謝を受けずに腎排泄されることから腎機能低下時には中毒が起こりやすい。しかし、腎不全時の情報はなく、海外での添付文書を転記しており、creatinine clearance (ml/min) 35~75では1日1回100mg投与が推奨されている。しかし、本邦で用いている患者のほとんどが、この軽度腎機能障害時に含まれ、承認用量の『維持用量として1日200mg, 1日300mgを超えないこと』と一致せず、薬物中毒としての副作用の起こりやすい理由とひとつとなっている。治療薬の製品価値は使用時の情報も大きな要素であり、市販後であっても情報の収集は製品の価値を高める。医療機関での医薬品の採用時には納入価格が常に話題となるが、薬品情報の内容についても検討することが求められる。

#### 2. 治療薬の半減期について~ $\alpha$ と $\beta$ ~

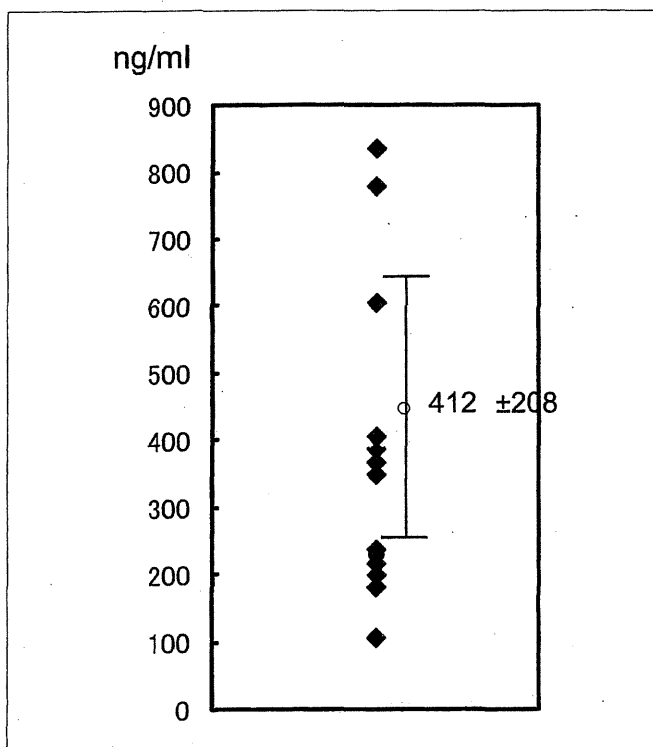
医薬品には半減期が記載され、半減期の長い薬物は効果が持続し、短い薬物は作用が後に残りにくい。睡眠薬では短い方が朝の目覚めが良くなり、降圧薬では長い方が安定した降圧効果が得られる。Parkinson病ではlevodopaの半減期は短いことから薬効が次の服用時まで持続しないウェアリングオフが起こる。この時、添付文書に記載される半減期は $\beta$ 半減期である。服用して消化管から吸収されて最高血中濃度 $C_{max}$ から半減する時間は $\alpha$ 半減期であり、Parkinson病等での服用後の薬物の持続効果はこの長さが関与する。これに対して $\beta$ 半減期は薬物が肝や腎から代謝排泄されて体内から消失する時間を表しており、 $\alpha$ 半減期よりも長い。

\* Essential Pharmacokinetics of Drugs for Neurologists.

\*\* 愛媛大学薬物治療・神経内科 Masahiro NOMOTO: Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University School of Medicine and Hospital



**Fig. 1** Blood concentration of L-dopa in ten healthy volunteers on administration of levodopa/benserazide 100/25mg  
Ten healthy volunteers n = 10



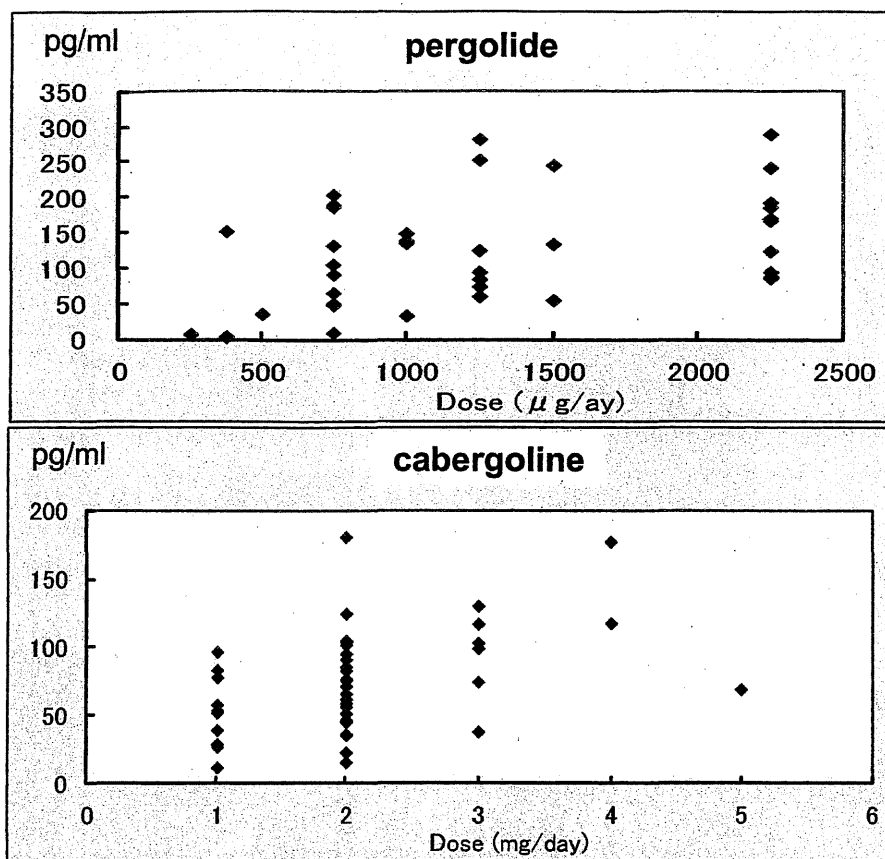
**Fig. 2** Blood concentration of amantadine  
Blood samples were collected 3 hours after the administration of amantadine in the morning in patients with normal kidney function ( $C_{cr} > 75 \text{ ml/min}$ ) on the treatment of amantadine (100mg/day) more than 3 weeks.  
maximum level = 837ng/ml minimum level = 107ng/ml  
Parkinsonism & related disorder (Nishikawa et al : 15 : 351-3, 2009)

### 3. 個体差について

経口薬の薬物動態 (area under the curve : AUC) には大きな個体差がみられ、一般には10倍程度の個体差がみられる (Fig. 1, 2, 3)。貼付薬においても同様である。一般に医師に届けられる医薬品の情報は平均値で表されたグラフであり個体差は見えにくい。平均化された情報は治療計画の基本となるデータであり必須であるが、効果が十分でない時や副作用がみられる時の対応には個体差のあることの認識が必須である。

### 4. 薬物相互作用

多くの疾患では治療に複数の薬を用いている。また、多くの患者は複数の疾患による治療を同時に受けており、一人の患者が数種類の治療薬を同時に服用することは少なくない。このために常に薬物同士の相互作用が生じている。薬物動態では個体間差と同時に個体内差がみられ、一般には2倍程度までの動態差は臨床的に問題となることは少ない。しかし、2倍以上では治療効果に差が生じることが少なくない。また、10倍を超えると事故になることも稀でなくなる。このため、薬物動態に大きな変化の生じる相互作用は把握している必要がある。最も頻度の高い相互作用はCYP3A4を介するものである。免疫抑制薬のtacrolimusやcyclosporin, prednisolone, ドパミンアゴニストのbromocriptine, cabergoline, ベンゾジアゼピン系薬物はいずれもCYP3A4で代謝されるため、itraconazoleなどの抗真菌薬、マクロライド系抗生物質、グレープフルーツジュースで2倍以上の変化が生じうる。脳血管障害の再発予防に用いるwarfarinはNSAIDs (消炎



**Fig. 3** Blood concentration of pergolide or cabergoline

Vertical axis stand for blood concentration and horizontal axis stand for doses per day

(Kubo, Nomoto et al : MDSJ Tokyo, 2008)

**Table 1** Drugs inhibiting the activity of CYP (cytochrome P450) 3A4

CYP450	drugs
CYP1A2	new quinolones, fluvoxamine, mexiletine, cimetidine
CYP2C9	sulfonamides, cimetidine, NSAIDs, isoniazid
CUP2C19	omeprazole, ticlopidine, fluvoxamine
CYP2D6	quinidine, haloperidol, paroxetine, cimetidine
CYP3A4	macrolides, azole antifungals (fluconazole, itraconazole), cimetidine, fluvoxamine, verapamil, protease inhibitors (saquinavir, ritonavir, indinavir etc), grapefruit juice

**Table 2** Drugs metabolized mainly by CYP (cytochrome P450) 3A4

CYP450	drugs
CYP1A2	caffeine, theophylline, tizanidine
CYP2C9	warfarin, phenytoin, tolbutamide
CUP2C19	omeprazole, lansoprazole, diazepam
CYP2D6	haloperidol, imipramine, amitriptyline, propranolol
CYP3A4	cyclosporin, tacrolimus, simvastatin, triazolam, nifedipine, diltiazem, estradiol, prednisolone, protease inhibitors (saquinavir, ritonavir, indinavir etc)

Immunosuppressive drugs and antifungal drugs cause drug interaction through CYP3A4.

鎮痛薬) により代謝酵素のCYP2C9が抑制されて薬効が高まる。相互作用は必ずしも避ける必要はなく、より効果的な治療のためには併用による作用の変化を把握して治療を進めるべき時も少なくない (Table 1, 2)。

##### 5. アドヒアランスについて

現在、ほとんどの治療薬は錠剤やカプセルとして用いられ、原末から調剤して用いることはまれである。調剤時の時

間や手間、安定性や安全性を考慮すると当然の方向であるが、服用する錠剤やカプセルの数は増加する。一人の患者で複数の疾患が合併することが一般であり、一度に服用する錠剤数が10を超えることも少なくない。このために錠剤の大きさを小さく設計することはアドヒアランスを高めるために重要である。また、口腔内崩壊錠 (oral dispersing tablet : OD錠) も服用しやすくなる。1日の服用回数を減らすこと