

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

パーキンソニズム治療剤 レボドパ製剤
ドパストン[®]カプセル250mg
ドパストン[®]散98.5%
DOPASTON[®] CAPSULES 250mg
DOPASTON[®] POWDER 98.5%

剤形	硬カプセル剤（2号）／散剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ドパストンカプセル250mg：1カプセル中レボドパ（日局）250mgを含有 ドパストン散98.5%：1g中レボドパ（日局）985mgを含有
一般名	和名：レボドパ（JAN） 洋名：Levodopa（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：カプセル250mg：2008年10月15日（販売名変更による） 散98.5%：2008年10月7日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 販売開始年月日：1972年1月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7703 医療関係者向けホームページ https://www.ohara-ch.co.jp

本IFは2023年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	29
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	29
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	32
1. 販売名	3	8. 副作用	34
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	38
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	38
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	38
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	40
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	40
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	45
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	45
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	45
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	45
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	45
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	45
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	45
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	45
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	46
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	46
9. 溶出性	11	11. 再審査期間	46
10. 容器・包装	11	12. 投薬期間制限に関する情報	46
11. 別途提供される資材類	11	13. 各種コード	46
12. その他	11	14. 保険給付上の注意	46
V. 治療に関する項目	12	XI. 文献	47
1. 効能又は効果	12	1. 引用文献	47
2. 効能又は効果に関連する注意	12	2. その他の参考文献	48
3. 用法及び用量	12	XII. 参考資料	49
4. 用法及び用量に関連する注意	12	1. 主な外国での発売状況	49
5. 臨床成績	12	2. 海外における臨床支援情報	49
VI. 薬効薬理に関する項目	17	XIII. 備考	50
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	50
2. 薬理作用	17	2. その他の関連資料	50
VII. 薬物動態に関する項目	21		
1. 血中濃度の推移	21		
2. 薬物速度論的パラメータ	23		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24		
4. 吸収	24		
5. 分布	24		
6. 代謝	25		
7. 排泄	27		
8. トランスポーターに関する情報	27		
9. 透析等による除去率	27		
10. 特定の背景を有する患者	28		
11. その他	28		

略語表

略語	略語内容
CSF	脳脊髄液 (cerebrospinal fluid)
LAT	アミノ酸トランスポーター (Large neutral amino acid transporter)
L-DOPA	レボドパ (levodopa)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

パーキンソン病は、主に黒質メラニン含有神経細胞の変性により脳内での神経伝達物質ドパミンが欠乏し、振戦、筋固縮、無動、姿勢・歩行障害を生ずる神経変性疾患である。

英国の James Parkinson によって 1817 年に初めて報告されたパーキンソン病、並びに脳炎、脳動脈硬化、メジャートランキライザー等の薬物中毒等によって発生するパーキンソン病類似の疾患（パーキンソン症候群）に対しては、100 年以上も前にベラドンナアルカロイドが使用されたのを初めてとして、抗ヒスタミン剤、合成抗コリン剤等による薬物療法が試みられ、いずれもある程度の効果は認められつつも、必ずしも十分な効果を挙げるには至ってはいなかった。

一方、1950 年代末期より本疾患の原因に関するアプローチが生化学的手法によって試みられ、正常脳では大脳基底核中の黒質及び線条体を中心としてカテコールアミンの一種であるドパミンが大量に存在すること、並びにレセルピンのような脳内カテコールアミンの消失をもたらす薬剤によって錐体外路系兆候が誘発されること、更にはパーキンソン病及び脳炎後パーキンソン症候群にあつては脳内線条体のドパミン含量が著しく減少している等の所見が明らかにされ、本疾患と黒質-線条体のドパミン含量との関連性が意義づけられ、ドパミン及びその前駆物質による臨床的な検討が着目された。

しかしながら、パーキンソン病と直接的な関係があると想定されたドパミンは血液-脳関門にてブロックされ、脳内への移行が十分でないことから、主としてドパミンの生合成前駆物質である DOPA の応用が試みられ、1961 年の Birkmayer らによる静注療法のほか、1967 年、1968 年には Cotias らによる大量長期療法により従来十分な効果の得られていなかったパーキンソン病、パーキンソン症候群の運動失調、固縮、振戦等に対して著しい効果が示され、且つ dl 体に比し、l 体が顆粒細胞減少等の副作用も少なく、効果もより大であることが明らかにされた。

これら L-DOPA（レボドパ）の効果はその後欧米各国で広く追試され、一部二重盲検法等によっても確認されたが、三共株式会社（現 第一三共株式会社）関係会社である三共化成工業株式会社においては 1962 年に L-DOPA（レボドパ）の合成に成功し、これを米国 I.C.N 社を通じて米国の臨床試験用として供試していた。

1968 年より三共株式会社（現 第一三共株式会社）においても基礎研究に着手し、1969 年より国内臨床試験を実施した結果、優れた成績が得られたことから、1971 年 10 月製造承認取得に至った。

その後 2007 年 11 月、第一三共株式会社から大原薬品工業株式会社に承継した。

また、2008 年 12 月に「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）通知に基づき、医療事故防止対策として現行の販売名に変更した。

2. 製品の治療学的特性

1. パーキンソン病並びにパーキンソン症候群に伴う無動～寡動、筋強剛、振戦に奏効し、日常生活動作を改善する。
（「V. 治療に関する項目」の項参照）
2. その他の随伴症状にも効果を発揮する。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
3. 6,901 例の副作用集計での主な副作用は、悪心・嘔吐（31.18%）、食欲不振（14.68%）、不随意運動（6.93%）、精神症状（3.42%）、不眠（3.39%）、頭痛（2.16%）、口渇（2.04%）、めまい（1.97%）等であった¹⁾。
なお、重大な副作用として、悪性症候群（頻度不明）、錯乱（頻度不明）、幻覚（1%）、抑うつ（0.9%）、溶血性貧血（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）、突発的睡眠（頻度不明）、閉塞隅角緑内障（頻度不明）が報告されている。
（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

なし

(2) 流通・使用上の制限事項

なし

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ドパストン[®]カプセル 250mg

ドパストン[®]散 98.5%

(2) 洋名

DOPASTON[®] CAPSULES 250mg

DOPASTON[®] POWDER 98.5%

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

レボドパ (JAN)

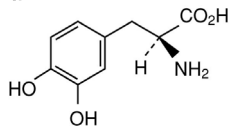
(2) 洋名 (命名法)

Levodopa (JAN)

(3) ステム

ドパミン受容体作動薬：-dopa

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₁₁NO₄

分子量：197.19

5. 化学名 (命名法) 又は本質

3-Hydroxy-L-tyrosine (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略称：L-DOPA

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

本品はギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール（95）にほとんど溶けない。
本品は希塩酸に溶ける。

	pH1.2	pH4.0	pH6.8	水
溶解度（37℃）	18mg/mL	5.0mg/mL	5.1mg/mL	4.9mg/mL

(3) 吸湿性

ほとんど吸湿性なし。

0.4%（40℃・相対湿度100%・96時間）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点

約 275℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ : 2.1、pKa₂ : 8.9、pKa₃ : 9.9、pKa₄ : 12.2

(6) 分配係数

pH	1.2（日局、第1液）	6.8（日局、第2液）
分配係数（log Pow）	-2.5	-2.4

Pow = （オクタノール相のレボドパ濃度 / 水相のレボドパ濃度）

（フラスコ振とう法）

(7) その他の主な示性値²⁾

吸光度

$E_{1\%}^{1\text{cm}}$ （280nm）： 136～146（乾燥後、30mg、0.001mol/L 塩酸試液、1000mL）

旋光度

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ： -11.5～-13.0°（乾燥後、2.5g、1mol/L 塩酸試液、50mL、100mm）

本品の飽和水溶液の pH は 5.0～6.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	密栓しゃ光 (硬質ガラス褐色瓶)	36 ヶ月	長期間 (約 2 年) 保存では、ガラス表面に接触した結晶の一部がやや黒変していたが、ほとんど変化は認められなかった ^{注1)} 。
		密栓しゃ光 (白色硬質ガラス瓶)	24 ヶ月	
加速試験	40°C・80%RH	密栓しゃ光	12 週間	ほとんど変化は認められなかった。
		曝気しゃ光 (硬質ガラス褐色瓶)		
		密封しゃ光 (ポリエチレン製袋)		
温度/湿度	40°C・ 31~100%RH	曝気しゃ光 (硬質ガラス褐色瓶)	96 時間	100%RH 曝気虐待したものは、外観がわずかに黒変し灰白色になったが、その他の条件ではほとんど変化は認められなかった。
光安定性試験	フェードメーター ^{注2)}	密封 (ポリエチレン製袋)	5 時間	対照品と比較してほとんど変化は認められなかった。

注 1) 試験項目：外観、吸湿度、含量、紫外吸収スペクトル、旋光度、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー

注 2) 本照射 1 時間は自然条件 48 時間日光照射に相当する。

3. 有効成分の確認試験法、定量法²⁾

<確認試験法>

- (1) 本品の水溶液 (1→1000) 5mL にニンヒドリン試液 1mL を加え、水浴中で 3 分間加熱するとき、液は紫色を呈する。
- (2) 本品の水溶液 (1→5000) 2mL に 4-アミノアンチピリン試液 10mL を加えて振り混ぜるとき、液は赤色を呈する。
- (3) 本品 3mg を 0.001mol/L 塩酸試液に溶かし、100mL とした液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

<定量法>

本品を乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、ギ酸 3mL に溶かし、酢酸 (100) 80mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (指示薬：クリスタルバイオレット試液 3 滴)。ただし、滴定の終点は液の紫色が青緑色を経て緑色になるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ドパストンカプセル250mg

硬カプセル剤 (2号)

ドパストン散98.5%

散剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ドパストンカプセル 250mg	ドパストン散 98.5%
剤形	キャップ：淡黄赤色不透明 ボディ：淡黄赤色不透明 硬カプセル剤 (2号)	ほとんど白色・細粒を含む粉末
外形		
	長径 17.8mm 短径 6.4mm	
質量	390mg	
内容物	白色の粉末	

(3) 識別コード

ドパストンカプセル 250mg

キャップ：ドパストン

ボディ：250 オーハラ

ドパストン散 98.5%

包装容器のラベル：OH-280

(4) 製剤の物性

ドパストン散 98.5%

粒度分布：18号残留 0%

18号通過 30号残留 1.1%

140号通過 53%

安息角（落下角）：42°

比容積：静的 1.7mL/g

動的 1.2mL/g

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ドパストンカプセル 250mg	ドパストン散 98.5%
有効成分	1カプセル中 日局レボドパ 250mg	1g中 日局レボドパ 985mg
添加剤	硬化油、ヒドロキシプロピルセルロース、バレイショデンプン、酸化チタン、黄色五号、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	ヒドロキシプロピルセルロース

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

他のアミノ酸²⁾

6. 製剤の各種条件下における安定性

ドパストンカプセル250mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	密栓しゃ光 (褐色瓶)	21 ヶ月	ほとんど変化は認められなかった ^{注1)} 。
加速試験	40℃・75%RH	PTP、 アルミニウム・ポリエチレン ラミネート袋	3 ヶ月	ほとんど変化を認めなかった ^{注2)} 。
	40℃・80%RH	密栓しゃ光	12 週間	カプセルの外観に変化を認め、内容物がわずかに灰白色を帯びたが、ほとんど変化は認められなかった。 カプセルの外観がわずかに退色した。
		曝気しゃ光 (褐色瓶)		
		密封しゃ光 (ポリエチレン製袋)		
温度/湿度	40℃・ 31~100%RH	曝気しゃ光 (褐色瓶)	96 時間	100%RH においてはカプセルの外観に変化を認め、内容物がわずかに灰白色を帯びたが、ほとんど変化は認められなかった。
光安定性試験	フェードメーター ^{注3)}	ポリエチレン製袋	5 時間	ほとんど変化は認められなかった。

注1) 試験項目：外観、吸湿度、含量、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー

注2) 試験項目：性状（カプセル・内容物）、確認試験、崩壊試験、含量

注3) 本照射1時間は自然条件48時間日光照射に相当する。

長期保存試験		保管条件	25±2℃	包装形態	PTP・アルミピローパック・函		
試料 No.	試験項目 (単位)	スタート	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月
				経時月数			
1	外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験 平均 (最低~最高) (分)	7 (6~8)	6 (5~6)	7 (6~9)	11 (7~15)	7 (7~8)	9 (8~12)
	含量 (%)	99.4	99.1	100.2	98.4	98.2	98.4
2	外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験 平均 (最低~最高) (分)	6 (6~6)	8 (6~10)	8 (7~9)	6 (5~7)	8 (7~9)	14 (10~19)
	含量 (%)	101.5	98.4	99.0	100.0	98.9	97.5
3	外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験 平均 (最低~最高) (分)	6 (6~6)	9 (6~11)	8 (7~8)	9 (8~11)	11 (7~15)	12 (11~12)
	含量 (%)	100.6	98.5	98.9	97.7	99.0	97.7

外観：淡黄赤色不透明のカプセルに白色の粉末を充填した硬カプセル剤

崩壊試験：20分以内

含量：95~105%

ドパストン散 98.5%

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	密栓しゃ光 (褐色瓶)	19 ヶ月	変化は認められなかった ^{注1)} 。
加速試験	40℃・80%RH	密栓しゃ光	12 週間	変化は認められなかった。
		曝気しゃ光 (褐色瓶)		
		密封しゃ光 (ポリエチレン製袋)		
温度/湿度	40℃・ 31~100%RH	曝気しゃ光 (褐色瓶)	96 時間	100%RH においては外観がわずかに灰白色を帯びたが、変化は認められなかった。
光安定性試験	フェードメーター ^{注2)}	ポリエチレン製袋	5 時間	変化は認められなかった。

注 1) 試験項目：外観、吸湿度、含量、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー

注 2) 本照射 1 時間は自然条件 48 時間日光照射に相当する。

長期保存試験		保管条件	25±2℃	包装形態	瓶・乾燥剤・函	
試料 No.	経時月数	スタート	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月
	試験項目 (単位)					
1	外 観	適合	適合	適合	適合	適合
	粒度試験 (%)	0.1	—	—	—	—
	含 量 (%)	100.3	100.4	99.6	100.8	100.6
2	外 観	適合	適合	適合	適合	適合
	粒度試験 (%)	0.2	—	—	—	—
	含 量 (%)	99.8	100.0	100.0	99.1	99.5
3	外 観	適合	適合	適合	適合	適合
	粒度試験 (%)	1.3	—	—	—	1.7
	含 量 (%)	99.8	100.2	99.9	100.6	100.9

—：試験省略

外 観：ほとんど白色の細粒を含む粉末
 粒度試験 (18 号通過 30 号残留)：5%以下
 含 量：95.0~105.0%

【参考】無包装状態における安定性

ドパストンカプセル 250mg

	性 状	含量 (%)	崩壊試験 (分)
スタート	淡黄赤色不透明のカプセルに、白色の粉末を充填した硬カプセル剤	101	9 (7~11)

温度に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
温 度	保存期間	性 状	含量 (%)	崩壊試験 (分)
40℃	3 ヶ月	淡黄赤色不透明のカプセルに、白色の粉末を充填した硬カプセル剤	1%低下	9 (8~11)
安定性		◎	◎	◎

湿度に対する安定性

保存条件		試験項目		
温度・湿度	保存期間	性状	含量 (%)	崩壊試験 (分)
25°C・75%RH	3 ヶ月	淡黄赤色不透明のカプセルに、白色の粉末を充填した硬カプセル剤	1%低下	9 (7~11)
安定性		◎	◎	◎

光に対する安定性

保存条件		試験項目		
光	保存期間	性状	含量 (%)	崩壊試験 (分)
1,000Lux (室温)	120 万 Lux・hr	淡黄赤色不透明のカプセルに、白色の粉末を充填した硬カプセル剤	1%低下	9 (7~12)
安定性		◎	◎	◎

安定性：[◎：変化なし]、[○：変化あるが、規格内で問題なし]、[△：変化あり、品質面で問題あり]

ドバストン散 98.5%

	性状	溶出性 (%)	含量 (%)	質量変化 (%)
スタート	ほとんど白色の細粒を含む粉末	88.4	100.3	— (参考試験)

温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度	保存期間	性状	溶出性 (%)	含量 (%)	質量変化 (%)
40°C	3 ヶ月	とんど白色の細粒を含む粉末	88.1	100.1	0.20
安定性			◎	◎	—

湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性状	溶出性 (%)	含量 (%)	質量変化 (%)
25°C・75%RH	3 ヶ月	ほとんど白色の細粒を含む粉末	84.7	100.2	0.32
安定性			◎	◎	—
25°C・90%RH	3 ヶ月	ほとんど白色の細粒を含む粉末 (ガラス接触面一部やや灰白色)	84.8	100.4	0.51
安定性			◎	◎	—

光に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	総照射量	性状	溶出性 (%)	含量 (%)	質量変化 (%)
25°C・60%RH	60 万 Lux・hr	ほとんど白色の細粒を含む粉末 (曝光面ごく薄いだいだい色)	85.7	100.1	0.15
安定性			◎	◎	—
25°C・60%RH	120 万 Lux・hr	ほとんど白色の細粒を含む粉末 (曝光面ごく薄いだいだい色)	85.3	100.2	0.18
安定性			◎	◎	—

安定性：[◎：変化なし]、[○：変化あるが、規格内で問題なし]、[△：変化あり、品質面で問題あり]

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

30°C RH92%で、スルピリン、安息香酸ナトリウムカフェイン、ジアスターゼ、パンクレアチン、酸化マグネシウム、アスコルビン酸含有製剤などとの配合は湿潤や着色のため不適であり、アルカリや還元剤によって分解されるので、消化器用剤、ビタミン剤などとの配合には注意する²⁾。その他着色などの変化がおこりやすい医薬品が多いので配合には注意を要する²⁾。

ドパストン散 98.5%

ドパストン散 1 回量 (1g) と被配合剤 1 回量を混合し、30°C・92%RH（最悪条件）、20°C・75%RH（中間条件）、5°C・52%RH（最良条件）及び室温で、配合直後、1、2、4、7、10、14 日後の外観変化を肉眼的に観察した。

判定基準

配合による外観変化を以下のように分類し、

- (-) : 配合による変化が全く認められないもの
- (±) : 配合による変化の有無が疑しいもの
- (+) : 配合による変化が明らかに認められるもの

経時 14 日での外観から以下の基準に従って判定した。

- : 最悪条件でも (-) or (±) のもの
- △ : 中間条件で (-) or (±) 最悪条件で (+) のもの
- ×* : 最良条件で (-) or (±) 中間条件で (+) のもの
- × : 最良条件でも (+) のもの

分類	薬品名（有効成分）	配合量	判定
ビタミン剤	ビオタミン散 10%（ベンフォチアミン）	0.3g	△
精神・神経用剤	セレナール散 10%（オキサゾラム）	0.1g	△
	コントロール散 10%（クロルジアゼポキシド）	0.25g	○
	コントロール散 1%（クロルジアゼポキシド）	0.25g	○
	セルシン散 1%（ジアゼパム）	0.2g	△
	ウインタミン 10 倍散（クロルプロマジン塩酸塩）**	0.25g	○
	レボトミン散 50% （レボメプロマジンマレイン酸塩）	0.14g	○
	レボトミン散 10% （レボメプロマジンマレイン酸塩）	0.7g	○
	リタリン 100 倍散（メチルフェニデート）**	1g	△
消化器用薬剤	S・M 配合散（タカヂアスターゼ・生薬配合剤）	1.3g	×*
	ノイトニン末（メタケイ酸アルミン酸マグネシウム）**	1g	×
	プリンペラン細粒 2%（メトクロプラミド）	0.5g	△
	キャベジンUコーワ散 （メチオニン・メタケイ酸アルミン酸マグネシウム配合剤）	0.5g	×*
	重質酸化マグネシウム（酸化マグネシウム）	0.3g	×
	炭酸マグネシウム（炭酸マグネシウム）	0.5g	×
抗コリン剤	アーテン散 1%（トリヘキシフェニジル塩酸塩）	0.3g	△
	アキネトン散（ピペリデン塩酸塩）**	0.2g	△

分類	薬品名（有効成分）	配合量	判定
抗ヒスタミン剤	ピレチア 10 倍散（プロメタジン塩酸塩）**	0.12g	○
	レスタミンS コーワ散（ジフェンヒドラミンサリチル酸塩）**	0.6g	×*
その他	ネルボン散 1%（ニトラゼパム）	1g	×*
	レセルピン散（レセルピン）**	2g	×

** 市販されていない

9. 溶出性

ドパストンカプセル 250mg

日本薬局方外医薬品規格第三部レボドパカプセル溶出試験による。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
250mg	45 分	85%以上

判定：適合

ドパストン散 98.5%

日本薬局方外医薬品規格第三部レボドパ散溶出試験による。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
985mg/g	45 分	70%以上

判定：適合

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ドパストンカプセル 250mg

(PTP) 100 カプセル (10 カプセル×10×1 袋)

ドパストン散 98.5%

(バラ) 100g

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

ポリプロピレン、アルミニウム

バラ包装

瓶：ガラス

キャップ：金属

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- | |
|-------------------------------------|
| 4. 効能又は効果
○パーキンソン病
○パーキンソン症候群 |
|-------------------------------------|

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

- | |
|--|
| 6. 用法及び用量
〈ドパストンカプセル 250mg〉
通常成人 1 日量 1~3 カプセル (レボドパとして 250~750mg) を 1~3 回に分けて食後直ちに経口投与する。
その後 2~3 日毎に 1 日量として 1 カプセル (レボドパとして 250mg) 宛増量し、症例毎に最適投与量を定め維持量とする。(標準維持量 1 日 1.5~3.5g)。
なお年齢、症状に応じて適宜増減する。
〈ドパストン散 98.5%〉
通常成人レボドパとして 1 日量 250~750mg を 1~3 回に分けて食後直ちに経口投与する。
その後 2~3 日毎に 1 日量として 250mg 宛増量し、症例毎に最適投与量を定め維持量とする。(標準維持量 1 日 1.5~3.5g)。
なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。 |
|--|

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

本剤の臨床試験は、68 施設、総症例 549 例のパーキンソン病及びパーキンソン症候群を対象に実施された。その結果、主要三症状の改善を指標とした場合、無動~寡動では 81.1% (330/407)、筋強剛では 79.9% (401/502)、振戦では 64.1% (300/468) の改善率を示しており、全般的には 85.9% (472/549) の有効率が得られた。

本剤は初回 250~750mg/日から開始し、以後 2~3 日毎に 250mg/日ずつ増量してゆくが、維持量は 1 日 2~4g が最も一般的な用量であった。

また、パーキンソン病、パーキンソン症候群を対象とした比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められた³⁻⁷⁾。

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

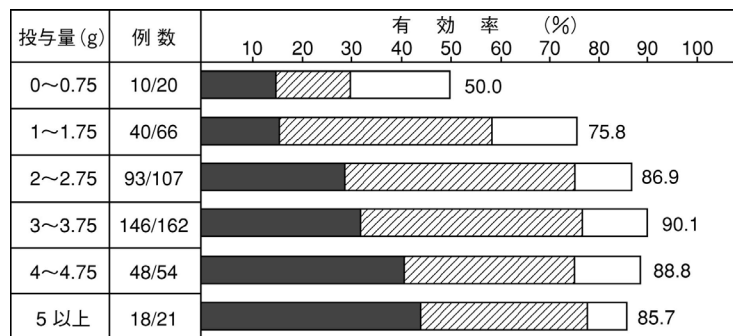
(3) 用量反応探索試験³⁻⁷⁾

維持量及び投与量別効果

維持量が明記された 285 例についてレボドパ維持量の分布をみると、3.0～3.5g/日 (30.9%) が最も多く、1.5～3.5g/日では 206 例 (72.3%) であった。また、投与例 549 例のうち明確な記載のあった 430 例について、有効率を投与量別に示すと、1～1.75g/日では 75.8%、2.0g/日以上では 85～90%であった。

維持量の分布

投与量 (g/日)	例数	分布率 (%)
0.5 以下	6	2.1
0.75～1.25	19	6.7
1.5～2.0	66	23.2
2.25～2.75	52	18.2
3.0～3.5	88	30.9
3.75～4.25	33	11.6
4.5 以上	21	7.4
計	285	100.0



: 著効
 : 有効
 : やや有効

投与量別効果

用量別副作用率

副作用発現時の用量が明確な 243 例について 1 日用量と副作用発現率をみると、1.25g/日以下では副作用の発現頻度は 4.5%と低率であったが、3.0～3.5g/日では 31.3%と発現頻度は高くなった。

用量別副作用発現率

副作用を呈した用量 g/日	副作用発現患者数 (%)
0.25～0.5	1 例 (0.4)
0.75～1.25	10 例 (4.1)
1.5～2.0	50 例 (20.6)
2.25～2.75	43 例 (17.7)
3.0～3.5	76 例 (31.3)
3.75～4.25	39 例 (16.0)
4.5～6.5	24 例 (9.9)
計	243 例 (100)

効果発現時間

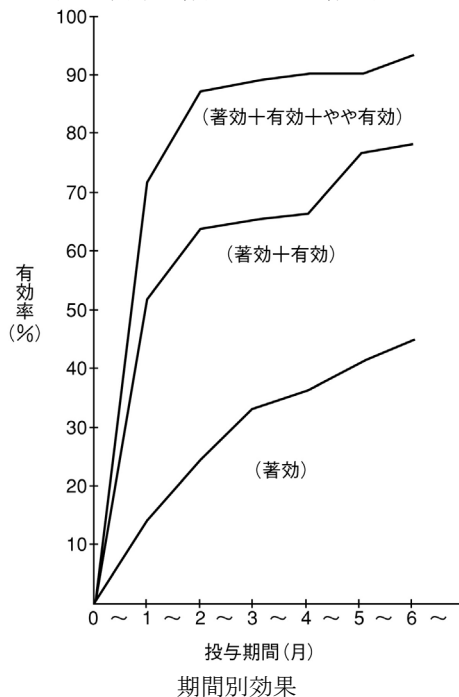
本剤の臨床試験における 549 例中で効果発現までの日数の明確な記載のある 128 例についてみると、症状により異なるが早いもので4日、遅いものでは5週目で効果が発現した例もあるが、過半数は2週間以内に効果の発現がみられた。

効果発現日数

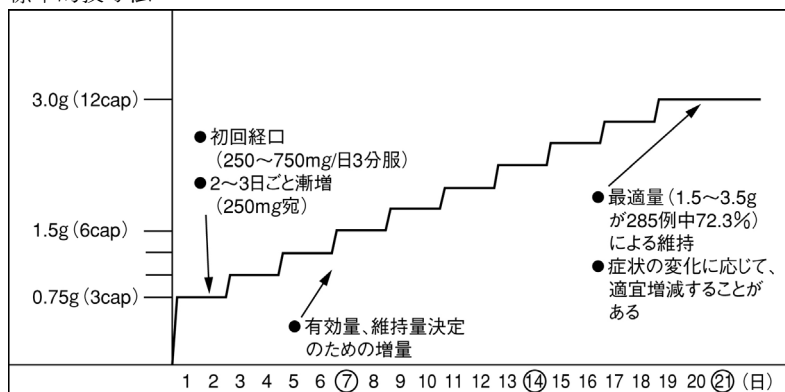
日数	例数	発現率 (%)
2 週以内	70	54.7
2~3 週	20	15.6
3~4 週	26	20.3
4~5 週	4	3.1
5 週以上	8	6.3
計	128	100.0

期間別効果

著効、有効、やや有効という総合判定を投与期間別にその推移を追うと、効果は投与継続とともに上昇し、特に著効例は投与期間が増すとともに増加する傾向にあった。



標準的投与法



症状別効果

症 状	有効例数 / 症例数	改善率(%)									
		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
無 動 ~ 寡 動	330/407	81.1									
筋 強 剛	401/502	79.9									
振 戦	300/468	64.1									
日 常 活 動 障 害	189/242	78.1									
歩 行 障 害	174/240	72.5									
書 字 障 害	61/111	55.0									
言 語 障 害	101/145	69.7									
突 進 現 象	75/90	83.3									
姿 勢 異 常	75/108	69.4									
仮 面 様 顔 貌	37/79	46.8									
無 表 情	42/56	75.0									
脂 顔	6/10	60.0									
唾 液 分 泌 過 剰	38/56	67.9									
マイヤーン徴候	17/20	85.0									
精 神 症 状	39/51	76.5									

注) 本剤の承認された用法・用量（ドパストン散 98.5%を示す：ドパストンカプセル 250mg もレボドパ投与量は同様）は「通常成人レボドパとして 1 日量 250～750mg を 1～3 回に分けて食後直ちに経口投与する。その後 2～3 日毎に 1 日量として 250mg 宛増量し、症例毎に最適投与量を定め維持量とする（標準維持量 1 日 1.5～3.5g）。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

比較対照試験成績

投与薬剤	実験方法	結論
ドパストン プラセボ (THP) ³⁾	二重盲検 群別比較法	両群とも基礎薬としてTHP（トリヘキシフェニジル）2mgを使用し、それに加えてドパストン又はプラセボを投与した場合の臨床効果を投与2～4週後の主要症状の推移及び医師の総合判断により判定した結果、投与4週後においてドパストン投与群が有意にまさる（危険率0.5%以下）。
ドパストン プラセボ ⁴⁾	二重盲検 クロスオーバー法	総合評価で5%、改善項目数による優劣比較では0.1%以下の危険率で有意差をもってドパストン投与群により有効な成績が得られている。
ドパストン プラセボ ⁵⁾	二重盲検 群別比較法	投与前後の総合評価にもとづく比較の結果、危険率1%で有意差をもってドパストン投与群が有効であった。諸種神経症状のうち強剛に対する効果がもっとも顕著であった。
ドパストン プラセボ ⁶⁾ (THP)	二重盲検 群別比較法	THPを基礎としたプラセボとの群別比較の結果、医師による総合判定、症状別効果とも両群間に薬効差が認められ、ドパストンとTHPの併用はTHP単独投与に比較して、パーキンソン症候群の各症状に対する効果が優れている。
ドパストン THP ⁷⁾	二重盲検 群別比較法	全般的改善度で、ドパストン投与群はTHP群に比し、4週時点で有意に改善したが、個々の神経症状に対する効果、副作用の出現頻度には両剤間に有意差はなかった。

2) 安全性試験

長期投与例

レボドパの長期投与例は、1年以上投与した例13件を含めて6ヵ月以上使用例108例が報告されたが、白血球の減少傾向を示した3例（うち1例は軽度の減少傾向例、他の2例は一過性の低下を示したが治療の中断なしに自然に改善した）、貧血傾向を示した1例（赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値共に軽度の低下を示したが、治療の中断なしに自然に改善した）、尿素窒素上昇例1例（パーキンソン病と共に高血圧症と腎不全を合併していた例）が認められた。依存性の形成、投与中止による禁断症状等の発現は認められなかった。

長期投与例と検査所見

投与期間	性	例数	年齢（歳）	維持量（g）	検査所見
6～9ヵ月 未満	男	28	24～77	0.75～6.0	異常なし
	女	35	26～71	1.25～4.5	2例に白血球減少傾向 ⁸⁾
9～12ヵ月 未満	男	21	48～80	1.0～5.25	1例に尿素窒素値上昇 ⁹⁾
	女	11	33～73	1.0～4.5	1例に白血球減少傾向
12ヵ月以上	男	4	47～58	3.75～4.75	異常なし
	女	9	35～67	2.5～4.5	1例に赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値低下（貧血傾向） ¹⁰⁾

注1) 白血球の減少傾向を示した3例のうち1例は軽度の減少傾向、他の2例は一過性の低下を示したが治療の中断なしに自然に改善。

2) 尿素窒素上昇の1例は高血圧症と腎不全を合併していた例。

3) 貧血傾向を示した1例も治療の中断なしに自然に改善。

4) 依存性の形成、投与中止による禁断症状等の発現は認められず。

注) 本剤の承認された用法・用量（ドパストン散 98.5%を示す：ドパストンカプセル 250mg もレボドパ投与量は同様）は「通常成人レボドパとして1日量 250～750mg を1～3回に分けて食後直ちに経口投与する。その後2～3日毎に1日量として250mg宛増量し、症例毎に最適投与量を定め維持量とする（標準維持量1日1.5～3.5g）。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ドパミン受容体作動薬

一般名：レボドパ、ホスレボドパ等

注 意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{11~13)}

パーキンソン病発症は脳内黒質一線条体におけるドパミン含量低下に起因している。レボドパはドパミンの前駆物質で、その投与により血液-脳関門を通過し脳内に取り込まれ、そこでドパミンに転換されてこれら部位へのドパミン含量を高め、神経終末部におけるドパミン D₁ 受容体群 (D₁、D₅) と D₂ 受容体群 (D₂、D₃、D₄) のエフェクター応答を改善させて生理機能を再生させ、パーキンソン病諸症状の動作緩慢、筋硬直、振戦、歩行障害、姿勢異常などを解消させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

試験項目	結果の概要																								
1. γ 運動ニューロンに対する作用 1) ペントバルビタール麻酔下に於ける作用 ¹⁴⁾ (ネコ・経口) i) 自動運動に対する作用 ii) 上位中枢刺激による γ -bias 促進効果に対する作用	<p>G1a 単一神経繊維から記録。1g/kg po で γ-bias 自発性の放電頻度を 28Hz から 16Hz に減少させ約 1 時間持続。</p> <p>1g/kg po で尾状核、皮質運動野、小脳前葉、中脳網様体による γ-bias の促進を抑制。</p> <p>しかし後部視床下部による促進に対して作用せず。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>中枢刺激部</th> <th>尾状核</th> <th>皮質運動野</th> <th>小脳前葉</th> <th>中脳網様体</th> <th>後部視床下部</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>刺激前</td> <td>60</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>投与前</td> <td>120~140</td> <td>80</td> <td>80</td> <td>120</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>投与後</td> <td>60~570</td> <td>50</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>70</td> </tr> </tbody> </table>	中枢刺激部	尾状核	皮質運動野	小脳前葉	中脳網様体	後部視床下部	刺激前	60	50	50	50	50	投与前	120~140	80	80	120	70	投与後	60~570	50	30	30	70
中枢刺激部	尾状核	皮質運動野	小脳前葉	中脳網様体	後部視床下部																				
刺激前	60	50	50	50	50																				
投与前	120~140	80	80	120	70																				
投与後	60~570	50	30	30	70																				
iii) 屈筋支配の γ 系と上位脳から刺激効果に及ぼす作用	<p>1g/kg で extensor digitorum longus を 400g の tension で引っ張った時の γ-bias 自發放電に、12~13Hz を 8~9Hz に更に 1~2Hz に減少させる。また 1g/kg po で尾状核 (3.7V)、皮質運動野 (3.8V)、中脳網様体 (0.8V) 刺激による促進閾値を各々 4.8V、4.4V、2.8V 上昇させる。</p>																								
iv) muscle spindle に対する作用	<p>L₅~S₅ 迄の両側後根と L₆~S₁ の前根を切断、筋を 400g の tension で引っ張った時の内側排腹筋求心性繊維からの G1a の自發放電は 1g/kg で変化せず。(S₁ 後根記録)</p>																								
2) 無麻酔脊髄切断下に於ける作用 ¹⁵⁾ (ネコ・静注) (Pallack Davis 貧血性除皮質標本)																									
i) 自動性放電に対する作用	<p>L₇ 及び S₂ 前根を切断の上 L₆ 前根を刺激、末梢の同一フィラメントから 2 つの γ 遠心性繊維の活動電位を記録。静止下においてレボドパは 67mg/kg iv で dynamic γ-ニューロンの自發放電を抑制し Static-ニューロンの自發放電を賦活。</p>																								
ii) γ 運動ニューロンに対する一次求心性繊維からの反射性影響	<p>100mg/kg iv で Sur の単一刺激で影響をうけない dynamic γ-ニューロンの活動電位抑制。</p> <p>100mg/kg iv で Sur G-S の単一刺激により生ずる static γ-ニューロンの反射性活動電位を増強。</p>																								
a 中枢性短潜時の効果	<p>100mg/kg iv で GS Sur の刺激により dynamic-static γ-ニューロンに 100、200m 秒潜時の反射性放電を誘発。</p>																								
b 中枢性長潜時の効果																									

試験項目	結果の概要																																																									
<p>2. 脊髄に対する作用</p> <p>1) 運動ニューロンへの伝達に対する作用¹⁶⁾ (ネコ・静注) (Pallack Davis 除皮質標本)</p> <p>(ネコ・経口又は静注)¹⁴⁾</p> <p>2) 上行性経路への伝達に対する作用¹⁶⁾ (ネコ・静注)</p> <p>3) 一次求心性繊維終末に於ける脱分極に対する作用¹⁶⁾</p> <p>i) 急性実験 (脊髄ネコ・静注)</p> <p>ii) 慢性実験 (ネコ・静注)</p> <p>4) 脊髄内各種伝達系に対する作用¹⁷⁾ (ネコ・静注)</p> <p>3. 除脳固縮に対する作用¹⁴⁾ (Sherrington 型) (ネコ・静注又は経口)</p> <p>4. 貧血性固縮に対する作用¹⁴⁾ (Pallack Davis 型) (ネコ・静注又は経口)</p> <p>5. 脳波に対する作用*</p> <p>1) 急性ガラミン不動化標本 (ウサギ・静注)</p> <p>2) 下位離断標本 (ネコ・静注又は経口)</p> <p>3) 慢性電極植え込み (ウサギ・静注、経口又は脳室内)</p> <p>4) 刺激実験 (急性実験) (ウサギ・静注)</p> <p>5) 誘発電位に対する作用 (脊髄ネコ・静注又は経口)</p>	<p>67mg/kg iv で GS ABSm Sur 刺激により S₁ 前根で記録されるシナプス反射を抑制。屈筋単シナプス反射も軽度抑制。この抑制はフェノキシベンザミン (20mg/kg) iv で抑制。</p> <table border="1" data-bbox="576 405 1370 517"> <thead> <tr> <th>条件刺激</th> <th>刺激部位</th> <th>単シナプス反射</th> <th>レボドパの作用 (67mg/kg iv)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>p1</td> <td>G-S PBST</td> <td>促通と抑制</td> <td>ともに抑制</td> </tr> <tr> <td>Q</td> <td>G-S PBST</td> <td>抑制</td> <td>抑制</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="576 528 1370 696"> <thead> <tr> <th>条件刺激</th> <th>刺激部位</th> <th>レボドパ (40mg/kg iv) または 1g/kg po の作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>—</td> <td>mG-S PBST 他</td> <td>単シナプス反射抑制せず</td> </tr> <tr> <td>Q</td> <td>Saphenous nerval</td> <td>多シナプス抑制せず</td> </tr> <tr> <td>Q</td> <td>mGS</td> <td>MSR の抑制作用せず</td> </tr> <tr> <td>Q</td> <td>PBST</td> <td>MSR の GIa 抑制と GIb 促通に作用せず</td> </tr> </tbody> </table> <p>50mg/kg は高閾値筋求心性繊維、皮膚求心性繊維からの DSCT SCT、VSCT への遅い成分を抑制。 50mg/kg は GI 筋求心性繊維、皮膚求心性繊維からの DSCT VSCT SCT への早い成分 (単シナプス性) を抑制。</p> <p>67~100mg/kg で皮膚求心性繊維 G-S PBST COH からの後根電位を抑制したが、GIa、GIb 筋求心性繊維からの後根電位を抑制せず。 33~67mg/kg で屈曲反射求心性繊維 (FRA) からの後根電位を抑制。</p> <table border="1" data-bbox="576 1003 1431 1294"> <thead> <tr> <th>レボドパ mg/kg</th> <th>併用薬剤 mg/kg</th> <th>後根電位</th> <th>前根からの反射放電</th> <th>神経繊維</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100</td> <td>NSD1015 50</td> <td>抑制せず</td> <td></td> <td>Sur DP</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>レゼルピン 5</td> <td>抑制せず</td> <td>抑制せず</td> <td>DPG-S SD、ABS m</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>ナイアラマイド 50</td> <td>抑制</td> <td>抑制</td> <td>Sur PBST</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>クロルプロマジン 3</td> <td>レボドパの抑制効果に拮抗</td> <td></td> <td>PBST COH</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>ネタライド 5</td> <td>レボドパの抑制効果に拮抗</td> <td></td> <td>PBST G. S Sur</td> </tr> </tbody> </table> <p>20mg/kg iv 又は 1g/kg po で頸部より得られる筋放電の振幅を投与 30~60 分後に 1.25~1.5 倍に増加。</p> <p>60~100mg/kg iv 又は 1g/kg po で頸部より得られる筋放電の振幅に影響を与えず。</p> <p>皮質運動野の自発脳波はレボドパ 37.5mg/kg iv 以上で覚醒化海馬の θ 波は dose-dependent に burst 化、尾状核の脳波は 150mg/kg iv で周波数の低下。</p> <p>10mg/kg iv 又は 1g/kg po で post sig Gyrus に 600μV の burst 波、海馬の θ 波は変化せず。</p> <p>20~150mg/kg iv、1g/kg po、1mg/kg iv 投与により皮質脳波の覚醒化と床をうちながらケージ内を歩きまわる行動が観察。ドパミン 40mg/kg iv はレボドパの効果みられず。</p> <p>増強反応、漸増反応に影響を与えず、扁桃核刺激による海馬、皮質、対側扁桃核での after discharge の接続時間をレボドパ 40mg/kg iv で 3 例中 1 例延長、尾状核刺激による大脳皮質の spindle burst をレボドパ 40mg/kg iv で抑制 (3/4)。</p> <p>40mg/kg iv で黒質刺激による尾状核誘発電位に影響せず。40mg/kg iv 又は 1g/kg po でエゼリン 0.3mg/kg の誘発電位抑制を抑制。</p>	条件刺激	刺激部位	単シナプス反射	レボドパの作用 (67mg/kg iv)	p1	G-S PBST	促通と抑制	ともに抑制	Q	G-S PBST	抑制	抑制	条件刺激	刺激部位	レボドパ (40mg/kg iv) または 1g/kg po の作用	—	mG-S PBST 他	単シナプス反射抑制せず	Q	Saphenous nerval	多シナプス抑制せず	Q	mGS	MSR の抑制作用せず	Q	PBST	MSR の GIa 抑制と GIb 促通に作用せず	レボドパ mg/kg	併用薬剤 mg/kg	後根電位	前根からの反射放電	神経繊維	100	NSD1015 50	抑制せず		Sur DP	100	レゼルピン 5	抑制せず	抑制せず	DPG-S SD、ABS m	5	ナイアラマイド 50	抑制	抑制	Sur PBST	48	クロルプロマジン 3	レボドパの抑制効果に拮抗		PBST COH	100	ネタライド 5	レボドパの抑制効果に拮抗		PBST G. S Sur
条件刺激	刺激部位	単シナプス反射	レボドパの作用 (67mg/kg iv)																																																							
p1	G-S PBST	促通と抑制	ともに抑制																																																							
Q	G-S PBST	抑制	抑制																																																							
条件刺激	刺激部位	レボドパ (40mg/kg iv) または 1g/kg po の作用																																																								
—	mG-S PBST 他	単シナプス反射抑制せず																																																								
Q	Saphenous nerval	多シナプス抑制せず																																																								
Q	mGS	MSR の抑制作用せず																																																								
Q	PBST	MSR の GIa 抑制と GIb 促通に作用せず																																																								
レボドパ mg/kg	併用薬剤 mg/kg	後根電位	前根からの反射放電	神経繊維																																																						
100	NSD1015 50	抑制せず		Sur DP																																																						
100	レゼルピン 5	抑制せず	抑制せず	DPG-S SD、ABS m																																																						
5	ナイアラマイド 50	抑制	抑制	Sur PBST																																																						
48	クロルプロマジン 3	レボドパの抑制効果に拮抗		PBST COH																																																						
100	ネタライド 5	レボドパの抑制効果に拮抗		PBST G. S Sur																																																						

試験項目	結果の概要
<p>6. 薬剤その他の処置に伴う無動、振顫、筋緊張亢進に対する作用</p> <p>1) レセルピン</p> <p>i) 条件回避反応抑制に対する作用¹⁸⁾ (ネコ・腹腔内)</p> <p>ii) 無動に対する作用¹⁹⁾ (マウス・腹腔内)</p> <p>iii) 体温低下、血圧低下に対する作用²⁰⁾ (ラット・経口)</p> <p>iv) 眼瞼下垂カタレプシーに対する作用²⁰⁾ (ラット・経口)</p> <p>v) 無動に対する尾状核脳内投与* (ラット・尾状核又は脳室内)</p> <p>vi) 筋緊張亢進に対する作用* (ラット・経口)</p> <p>2) トレモリン*</p> <p>i) 無動に対する作用 (マウス・経口)</p> <p>ii) 振顫に対する作用 (マウス・経口)</p> <p>3) フィゾスチグミン 無動に対する作用* (マウス・経口)</p> <p>4) α-メチルチロシン (Shuttle box)</p> <p>i) 条件回避反応抑制に対する作用²¹⁾ (ラット・腹腔内)</p> <p>ii) 振顫に対する作用²²⁾ (サル・筋注)</p> <p>5) その他</p> <p>i) 脳損傷に伴う振顫に対する作用²³⁾ (サル・静注)</p> <p>ii) 尾状核抑制による「首曲げ」に対する作用* (ラット・経口)</p>	<p>75~100mg/kg ip で反応時間の潜時をレセルピン 0.1mg/kg sc による 19.3 秒から 7.0 秒に短縮。</p> <p>100mg/kg ip でレセルピン 3mg/kg ip による運動抑制に拮抗 (knoll 運動計、Schlagin 運動計)</p> <p>300、600mg/kg po でレセルピン (1~5mg/kg sc) による体温、血圧低下に拮抗。</p> <p>300、600mg/kg でレセルピン (2mg/kg sc) による眼瞼下垂作用に影響せずカタレプシー効果に拮抗。</p> <p>レボドパは 100~300μg の ivent 又は 30~100μg の尾状核内投与によりレセルピン 5mg/kg による自発運動の減少、せむし様姿勢に拮抗。</p> <p>1g/kg po でラット臀筋のレセルピン誘発 (10mg/kg iv) 筋緊張亢進を抑制。</p> <p>800mg/kg po でトレモリン (5mg/kg) sc の自発運動量の抑制増強。</p> <p>1~2g/kg po でアレコリン (10mg/kg)、トレモリン (20mg/kg) の振顫を抑制せず。</p> <p>1g/kg po でフィゾスチグミン 40μg の脳内投与による自発運動量の抑制に軽度に拮抗。</p> <p>100mg/kg ip でアンフェタミン 0.5mg/kg と同様回避反応の抑制を抑制。</p> <p>30mg/kg ima-メチルチロシンによる振顫や緊張を抑制。</p> <p>dl-DOPA は 30mg/kg 、dl-HTP は 2.5mg/kg で各々振顫を抑制。</p> <p>500~1,000mg/kg で尾状核刺激による「首曲げ」反応の閾値を 20~40%上昇。</p>

(* 社内資料)

(3) 作用発現時間・持続時間

効果発現時間³⁻⁷⁾

本剤の臨床試験における 549 例中で効果発現までの日数の明確な記載のある 128 例についてみると、症状により異なるが早いもので4日、遅いものでは5週目で効果が発現した例もあるが、過半数は2週間以内に効果の発現がみられた。

効果発現日数

日数	例数	発現率 (%)
2 週以内	70	54.7
2～3 週	20	15.6
3～4 週	26	20.3
4～5 週	4	3.1
5 週以上	8	6.3
計	128	100.0

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

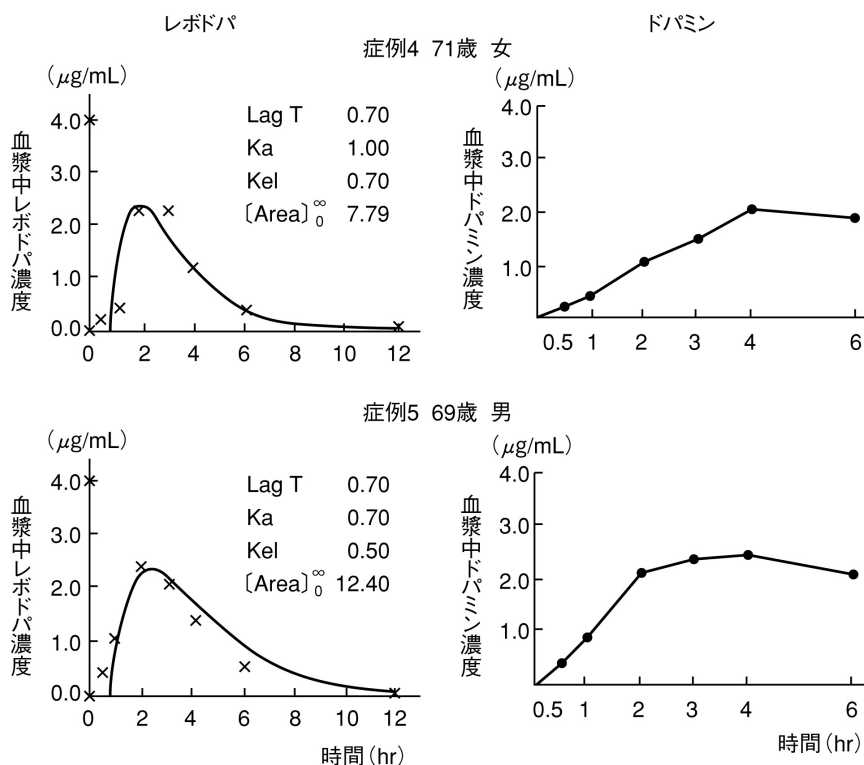
(1) 治療上有効な血中濃度

血中濃度よりも作用部位である脳脊髄液（CSF）中濃度がパーキンソン病に対する薬効と相関するとされており²⁴⁾、血漿中濃度（ C_{max} ）が $3,693.2 \pm 1,140.2 \text{ ng/mL}$ の時、CSF濃度（ C_{max} ）はその約1/10（ $234.4 \pm 51.5 \text{ ng/mL}$ ）と報告されている²⁴⁾。また、血漿中濃度（ EC_{50} 値）は $640 \pm 260 \text{ ng/mL}$ と報告されている²⁵⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

パーキンソニズムの患者5例を対象として、レボドパ1回0.5~1gを経口投与したときの血中レボドパ濃度は、0.5~3時間にピーク（平均 $2.07 \mu\text{g/mL}$ ）を示し、その後比較的急速に減少して、投与6時間後にはほとんど消失した。一方、血中ドパミン濃度は2~4時間でピーク（平均 $1.61 \mu\text{g/mL}$ ）を示し、その後徐々に減少するが、6時間後もなお $1 \mu\text{g/mL}$ 前後の値を示した。

なお、上記5例中2例（71歳女性、69歳男性）に、レボドパを10日間で漸増投与して1日3.0g投与に達した後、1回1.0g投与後のレボドパ及びドパミン血中濃度の推移を検討した結果は以下のとおりであり、血漿中レボドパ濃度は2~3時間後にピーク値 $2.23 \mu\text{g/mL}$ 、 $2.41 \mu\text{g/mL}$ を示した²⁶⁾。



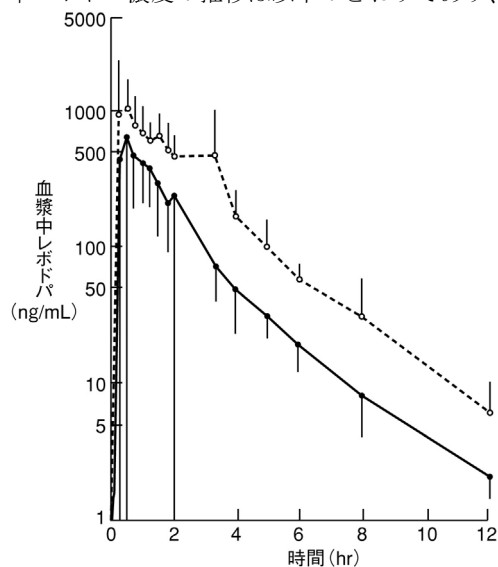
Lag T: 投与後より血中濃度が上昇し始めるまでの時間 (hr)、Ka: 吸収速度定数 (hr^{-1})、Kel: 消失速度定数 (hr^{-1})、[Area]₀[∞]: 濃度曲線下面積 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$)

レボドパ投与後の血中レボドパ濃度 (×: 実測値、実線: 理論曲線) 及びドパミン濃度推移

症例	血中ピーク時の濃度			面積値 (0~6hr)		
	レボドパ μg/mL	総ドパミン μg/mL	レボドパ/ 総ドパミン	レボドパ μg·hr/mL	総ドパミン μg·hr/mL	レボドパ/ 総ドパミン
71歳女性	2.23	1.92	1.16	6.51	7.64	0.85
69歳男性	2.41	2.47	0.98	7.80	11.29	0.69

[参考] 外国人のデータ

20～23 歳の健康志願者 8 例及び 68～75 歳の高齢健康志願者 9 例に、レボドパ錠 250mg を空腹時経口投与した時の血漿中レボドパ濃度の推移は以下のとおりであり、高齢者では C_{max} 及び AUC において有意に高値であった²⁷⁾。



健康志願者 (●) 及び高齢志願者 (○) に経口投与後の
レボドパ血漿中濃度－時間曲線 mean±SD

	健康志願者	高齢健康志願者	P
C_{max} (ng/mL)	1,077±577	1,842±901	< 0.05
t_{max} (hr)	0.8±0.6	0.9±0.8	NS
$t_{1/2}$ (hr)	1.5±0.4	1.4±0.3	NS
AUC (ng·hr/mL)	1,056±282	2,512±588	< 0.002
MRT (hr)	1.8±0.4	2.3±0.7	NS

mean±SD Wilcoxon 検定 NS: not significant (P>0.05)

[参考] 外国人のデータ

71～86 歳の高齢パーキンソン病患者 5 例及び 22～34 歳の健康志願者 6 例にレボドパ錠 300mg を空腹時経口投与した時の血漿中レボドパの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであり、高齢パーキンソン病患者では投与 6 時間後のレボドパ濃度 ($C_{p,6hr}$) 及び AUC において有意に高値であった²⁸⁾。

	高齢パーキンソン病者	健康志願者	有意差
C_{max} (μg/mL)	1.78±0.68	1.33±0.80	NS
t_{max} (min)	84±64	35±20	NS
k_e (min ⁻¹ ×10 ⁻²)	1.08±0.19	0.99±0.28	NS
$t_{1/2}$ (min)	66.0±11.1	74.0±18.1	NS
$C_{p,6hr}$ (μg/mL)	0.13±0.07	0.02±0.01	P<0.01
AUC _{0-∞} (μg·min/mL)	234.69±84.70	82.33±31.00	P<0.02

mean±SD Mann-Whitney U-Test NS: not significant (P>0.05)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

$0.724 \pm 0.075 \text{ hr}^{-1}$ (mean \pm SD、パーキンソン病患者)²⁹⁾

「1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(3) 消失速度定数

0.533 hr^{-1} [$t_{1/2} = 1.3 \text{ hr}$]²⁸⁾

「1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

[参考]

ネオドパストン配合錠 L (レボドパ/カルビドパ製剤) : $0.710 \pm 0.0868 \text{ hr}^{-1}$

(mean \pm SD、12 例のパーキンソン病患者に 100mg 錠を 2~6 錠/日経口投与)²⁹⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

[参考] 外国人のデータ

20~23 歳の健康志願者 8 例及び 68~75 歳の高齢健康志願者 9 例にレボドパ 50mg を静脈内投与した時 (mean \pm SD)²⁷⁾

健康志願者 : $23.4 \pm 4.1 \text{ mL/min/kg}$

高齢健康志願者 : $14.2 \pm 2.8 \text{ mL/min/kg}$

[参考]

ネオドパストン配合錠 L (レボドパ/カルビドパ製剤) : $1.03 \pm 0.144 \text{ L/hr/kg}$

(mean \pm SD、12 例のパーキンソン病患者に 100mg 錠を 2~6 錠/日経口投与)²⁹⁾

(5) 分布容積

該当資料なし

[参考] 外国人のデータ

20~23 歳の健康志願者 8 例及び 68~75 歳の高齢健康志願者 9 例にレボドパ 50mg を静脈内投与した時 (mean \pm SD)²⁷⁾

健康志願者 : $1.65 \pm 0.39 \text{ L/kg}$

高齢健康志願者 : $1.01 \pm 0.29 \text{ L/kg}$

(6) その他

バイオアベイラビリティ

パーキンソン病患者における絶対バイオアベイラビリティ³⁰⁾

$33.3 \pm 4.23\%$ (mean \pm SE)

[参考] 外国人のデータ

20~23 歳の健康志願者 8 例及び 68~75 歳の高齢健康志願者 9 例にレボドパ錠 250mg を空腹時経口投与した時 (mean \pm SD)²⁷⁾

健康志願者 : $41 \pm 16\%$

高齢健康志願者 : $63 \pm 12\%$

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

レボドパは、LAT（アミノ酸トランスポーター、L 輸送システム）の基質である。レボドパの消化管吸収及び血液脳関門通過には、LAT が重要であることが示唆されている³¹⁾。

なお、循環血流中に移行するまでに消化管粘膜内の芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素で代謝（初回通過効果）される³¹⁾、³²⁾。それ故、レボドパの吸収速度は胃排出時間、胃液の pH などの影響を受ける。

[参考] ラットにおけるデータ

ラット消化管ルーブ結紮法によりレボドパの血中及び腸管組織への移行性を調べると、レボドパは 30 分で 90%以上が吸収されるが、L-フェニルアラニン及び L-アラニンによって阻害された³³⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

レボドパは立体選択的対向輸送系を介して血液－脳関門を通過し、中枢神経系内に移行する。その量は投与量の 1%以下とされている³⁴⁾。

なお、レボドパが代謝されたドパミンは血液－脳関門を通過しない。

[参考] ラットにおけるデータ

ラットに¹⁴C-レボドパ 60mg/kg を経口投与した場合、1 時間後に血中濃度 12.06µg/mL に対して、3.10µg/g（ピーク値）に相当する放射活性の移行が認められた³⁵⁾。オートラジオグラフィーでの観察では、尾状核、皮殻への局在が認められている³⁶⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

胎盤透過性が認められており、妊婦への投与は注意が必要とされている³⁷⁾。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 （5）妊婦」の項参照。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[参考] 外国人のデータ

レボドパ製剤投与により、乳汁分泌抑制及び乳汁への移行について報告されている。

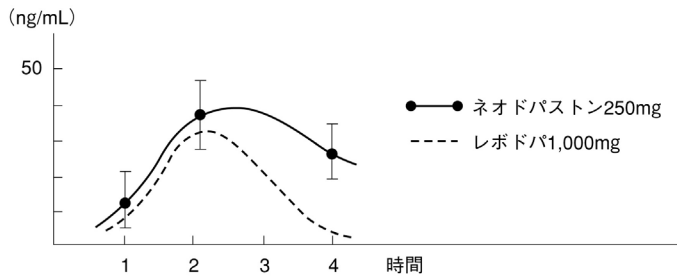
[参考] ラットにおけるデータ

ラットにおいて乳汁分泌の抑制およびプロラクチンの血中への遊離抑制作用が報告されている（100mg/kg、i.p.）³⁸⁾。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 （6）授乳婦」の項参照。

(4) 髄液への移行性

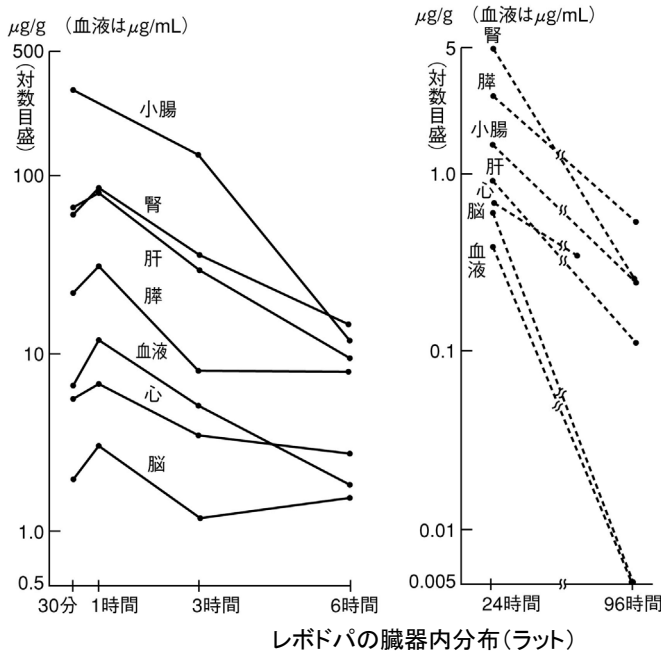
パーキンソンズ病患者 3 例にレボドパ 1,000mg を経口投与したときの髄液中ドパミン濃度推移は以下のとおりであった³⁹⁾、⁴⁰⁾。



(5) その他の組織への移行性

[参考] ラットにおけるデータ

ラットに ¹⁴C-レボドパ 60mg/kg を経口投与し、各臓器内濃度を経時的に測定した場合、投与 1 時間後に各臓器の濃度は最高になり、以後急速に低下した³⁵⁾。



(6) 血漿蛋白結合率

ほとんど結合しない³⁴⁾ (5~8%)⁴¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位³¹⁾

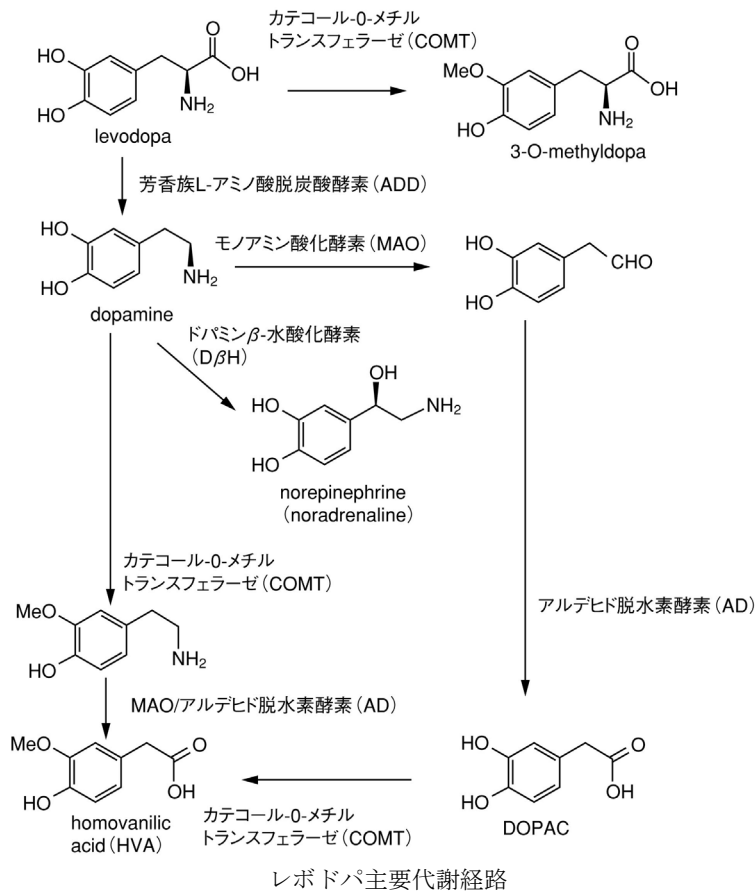
レボドパ→ドパミン : 消化管、肝臓、腎臓、脳等種々の組織

ドパミン : 脳

レボドパ→3-O-メチルドパ : 肝臓等種々の組織

代謝経路³¹⁾

レボドパの主要代謝経路は次の通りで、未変化体は脳-血液関門を經由して中枢移行し作用を発揮するが、DOPA 脱炭酸酵素で代謝されたドパミンは中枢移行されない。



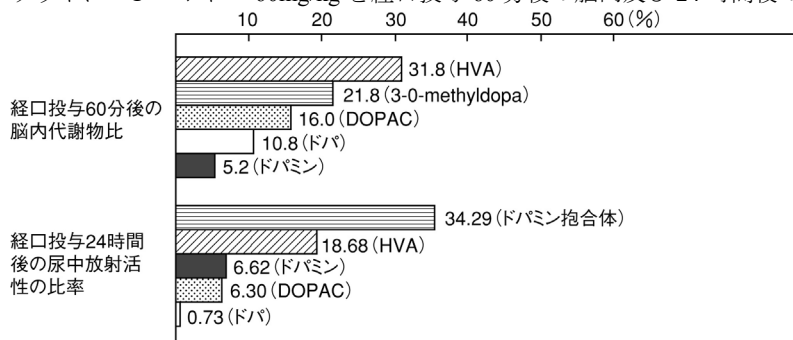
パーキンソンニズム患者 5 例に 0.5g、或いは 1.0g のレボドパを経口投与した時、24 時間までの尿中未変化体及び代謝物量のレボドパ投与量に対する比率 (%) は以下のとおりであった²⁶⁾。

レボドパ	総ドパミン	DOPAC	HVA	Total
0.26±0.08	9.5±2.5	17.2±2.9	15.5±2.9	42.4±8.0

mean±SE

[参考] ラットにおけるデータ

ラットに ^{14}C -レボドパ 60mg/kg を経口投与 60 分後の脳内及び 24 時間後の尿中放射性比は以下のとおりであった⁴²⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

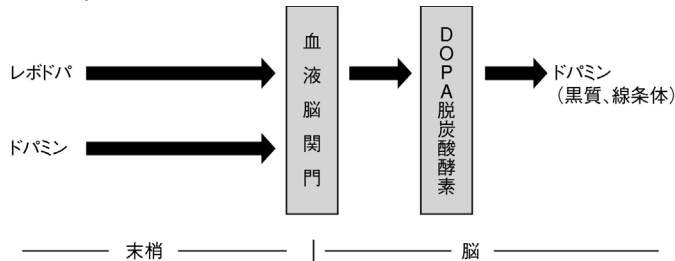
「(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

レボドパは典型的な初回通過効果を受ける薬物とされており、 $\text{AUC}_{\text{po}}/\text{AUC}_{\text{iv}}$ は低投与量では小さく、高投与量で飛躍的に大きな値を示す非線形動態を示す²⁹⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

レボドパは血液-脳関門を通過して中枢へ移行するが、脳内で DOPA 脱炭酸酵素により代謝されたドパミンが活性体である。



7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

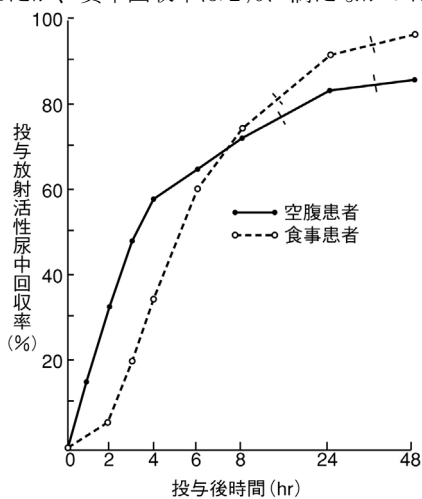
主として腎であり、糞中排泄は1%以下である³⁴⁾。

(2) 排泄率

該当資料なし

[参考] 外国人のデータ

58~77歳のパーキンソン病患者6例に¹⁴C-レボドパ錠500mgを1回経口投与(空腹時5例、ミルクとクラッカー摂取直後1例)した時の48時間までの尿中放射活性の排泄率は以下のとおりであり、24時間までに投与量の85%が排泄されたが、糞中回収率は2%に満たなかった⁴³⁾。



500mg レボドパ投与後48時間までの尿中放射活性
(投与量に対する%で表示)

(3) 排泄速度

$0.70 \pm 0.06 \text{ hr}^{-1}$ (mean \pm SD、パーキンソン病患者)²⁹⁾

8. トランスポーターに関する情報

レボドパは、LAT (アミノ酸トランスポーター、L 輸送システム) の基質である。レボドパの消化管吸収及び血液脳関門通過には、LAT が重要であることが示唆されている³¹⁾。(「4. 吸収」の項参照)

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。] [8.1、11.1.5 参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 レボドパの一部は末梢でドパミンとなって生理活性をあらわすが、さらにノルアドレナリン、アドレナリンに変換される。ノルアドレナリンは交感神経刺激作用を有し、瞳孔散大筋が収縮され房水排出が障害されることにより眼圧が上昇し、緑内障を増悪させるおそれがある。レボドパはマウスの腹腔内投与で有意の散瞳が認められており²⁰⁾（Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 1. 薬理試験 (2) 安全性薬理試験」の項参照)、散瞳とともに眼圧が上昇する。
- 2.2 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。[2.1、11.1.5 参照]

8.2 本剤の投与は、少量から開始し、観察を十分に行い慎重に維持量まで増量すること。また他剤から本剤に切りかえる場合には、他剤を徐々に減量しながら本剤を増量するのが原則である。

8.3 レボドパ製剤の長期投与により、以下のような現象があらわれることがあるので、適切な処置を行うこと。

- ・wearing off (up and down) 現象があらわれた場合には、1日用量の範囲内で投与回数を増やすなどの処置を行うこと。
- ・on and off 現象があらわれた場合には、維持量の漸減又は休薬を行う。症状悪化に際しては、その他の抗パーキンソン剤の併用等の処置を行うこと。

8.4 前兆のない突発的睡眠、傾眠、調節障害及び注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。[11.1.4 参照]

8.5 セレギリン塩酸塩等（B型モノアミン酸化酵素阻害剤）との併用に際しては、使用前に必ずセレギリン塩酸塩等の電子添文を参照すること。

8.6 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されている。また、レボドパを投与された患者において、衝動制御障害に加えてレボドパを必要量を超えて求めるドパミン調節障害症候群が報告されている。患者及び家族等にこれらの症状について説明し、これらの症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.7 溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施すること。[11.1.3 参照]

(解説)

- 8.1 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、本剤投与により眼圧上昇を起こし、緑内障が悪化するおそれがある。(「2. 禁忌内容とその理由」の項参照)
- 8.2 レボドパは、個々の症例によって効果の発現ならびに副作用の出現にはかなりの差がみられる。患者個人個人にとって必要な治療血中濃度を得るため、また副作用を最小にするため、一般には漸増投与方式をとり慎重に観察しつつ有効量、維持量を決定する。
- 8.3 パーキンソン病(症候群)に対し、レボドパ療法は初期には著効を呈するものが多く、レボドパは通常1日3回食直後に分服され、治療開始1年以内では1回の内服後5~6時間は効果が持続し、起床から夜就床まで症状の変動はほとんど見られない。

しかしながら、長期治療中には1日のうちでの緩徐な症状の動揺(up and down 現象)をみる例が出現し、中には急激に症状が悪化し、一定時間後に急に好転する現象(on and off 現象)の起きてくるものがある。レボドパ単独療法で出現した場合、レボドパ脱炭酸酵素阻害剤の併用療法に切り替えると症状の変動がなくなり、コントロールが可能となるものもあるが、やがて再びコントロールの困難となるものも出現してくる⁴⁴⁾。

- ・wearing off (up and down) : レボドパの効果持続時間がだんだんと短縮し、また効果発現も遅くなる現象で、変性の進行に伴うドパミン貯蔵能の減少、作用部位におけるレボドパ保持時間の短縮、レボドパの血中濃度低下、レボドパの消化管吸収・代謝速度の変化が発症機序としてあげられている。処置としては1日用量の範囲内で投与回数を増加するなどである⁴⁵⁾。
 - ・on and off : レボドパでよくコントロールされている状態で突然効果が消失し、歩行が止まり、そのままの姿勢で動けなくなる状態が数分から1時間続き、特に治療することなしに元の状態に戻る現象で、神経機能の生体内リズム、シナプス後ドパミンレセプターの感受性の増大、又は急激な低下あるいは遮断、レボドパの体内動態変化などが発症機序として挙げられている。処置としては維持量の漸減、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、プロモクリプチンなど他の抗パーキンソン剤を併用し、それでも無効な場合は休薬する⁴⁵⁾。
- 8.4 「重要な基本的注意」の項に眠気、調節障害および注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、機械の操作には従事させないよう注意喚起を行ってきたが、レボドパ製剤において、前兆のない突発的睡眠を起こすことが報告されていることから、注意喚起として「重要な基本的注意」への前兆のない突発的睡眠を追加し、あわせて「眠気」を「傾眠」と表現を改めた。[厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡による改訂(平成15年3月19日指示)]
- 8.5 セレギリン塩酸塩等(B型モノアミン酸化酵素阻害剤)は本剤の効果及び副作用を増強、延長させるため、併用に際しては、使用前に必ずセレギリン塩酸塩等の電子添文を参照することとした。
- 8.6 国内においてレボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者で「病的賭博」及び「病的性欲亢進」等の「衝動制御障害」の報告があることから、「重要な基本的注意」の項に、「衝動制御障害」に関する記載を追記し、注意喚起をすることとした。[厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡による改訂(平成20年9月19日指示)]

2012年7月に、欧州医薬品庁(European Medicines Agency : EMA)の医薬品委員会(Committee for Medicinal Products for Human Use : CHMP)における医薬品安全性監視作業部会(Pharmacovigilance Working Party : PhVWP)より、レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬及びCOMT阻害薬の製品概要(Summary of Product Characteristics : SmPC)について、「衝動制御障害」の症状として、「強迫性購買」及び「暴食」を追記するよう勧告が発出された。これを踏まえ、本剤の「重要な基本的注意」の項における「衝動制御障害」の記載に「強迫性購買」及び「暴食」を追記し、注意喚起を図ることとした。また、患者及び家族等周囲の人間に、このような衝動制御障害の症状が発現する可能性があることを知らせるため、「患者及び家族等への説明」に関する記載を追記した。

さらに、レボドパ配合剤において、「ドパミン調節障害症候群」の副作用報告が集積されたこと、欧州の添付文書の記載状況を考慮し、専門委員の意見を踏まえた調査に基づき、「重要な基本的注意」の項に、「ドパミン調節障害症候群」に関する記載を追記し、注意喚起をすることとした。[厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(令和2年1月21日付)]

- 8.7 溶血性貧血については外国文献報告⁴⁶⁾を基に、血小板減少についてはレボドパ製剤としてGrade 3(血小板数:

5×10⁴/μL未満)に該当する症例が国内で集積されたため、注意喚起した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 糖尿病の患者

血糖値の上昇を誘発し、インスリン必要量を増大させるとの報告がある。

9.1.3 重篤な心・肺疾患、気管支喘息又は内分泌系疾患のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 慢性開放隅角緑内障の患者

眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。

9.1.5 自殺傾向等精神症状のある患者

精神症状が悪化するおそれがある。

(解説)

9.1.1 消化性潰瘍又はその既往歴のある患者では消化管出血が起きることがあるので注意を要する。

9.1.2 レボドパ投与後に成長ホルモンの分泌が有意に上昇することが認められており、成長ホルモンはインスリンと拮抗的に作用して血糖値を高める。そのため、糖尿病を合併している患者ではレボドパ投与により血糖のコントロールが阻害される。

また、レボドパの使用と関係があるとされる高浸透圧性非ケトン性糖尿病昏睡の症例が報告されているが、本症の特徴は血糖値が著しく高く、高ナトリウム血症、高尿素血症を認め、細胞外液の浸透圧が高くなることで糖放出や浸透圧利尿による腎からの水分喪失により循環血液量の減少をきたし、細胞内の水分が細胞外へ移動し、細胞の脱水が高度に進行した状態となることである⁴⁷⁾。

9.1.3 レボドパは末梢においてノルアドレナリンやアドレナリンにまで代謝されることがある。変換されたノルアドレナリンは肺の血圧を上昇させ、また気管支収縮を引き起こし、肺疾患や気管支喘息を悪化させる可能性がある。さらに、心血管系に存在する α 、 β レセプターにドパミンを含むこれらカテコールアミンが作用し、血圧上昇や不整脈を引き起こすことが考えられる。また、脳内で変換されたドパミンは視床下部一下垂体機能系に作用することが考えられ、成長ホルモン分泌亢進、プロラクチン分泌抑制等、内分泌作用に変化を起こす可能性がある。

9.1.4 「2. 禁忌内容とその理由」の項を参照。

9.1.5 精神症状のある患者や器質性脳疾患の患者では精神病的な反応が発現することが多い。一部の患者では抑うつが更に悪化して自殺の挙動がみられることがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用の発現が増加するおそれがある。

(解説)

浮腫、BUN 上昇の副作用がみられることから、腎機能障害がある患者での副作用の発現が増加するおそれがある。一般に腎機能障害のある患者では薬物の排泄能力が低下しているため注意が必要である。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用の発現が増加するおそれがある。

(解説)

ASTALT 上昇の副作用がみられることから、肝機能障害のある患者での副作用の発現が増加するおそれがある。一般に肝機能障害のある患者では薬物の代謝能力が低下しているので注意が必要である。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（マウス、ラット）で初期発生への影響及び胎仔毒性が認められている。

(解説)

胎盤通過性が認められており³⁵⁾、動物実験（マウス、ラット）で初期発生への影響及び胎仔毒性が認められている。（「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (2) 血液－胎盤関門通過性」及び「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験」の項を参照。）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁分泌が抑制されるおそれがある。動物実験（ラット）でレボドパの乳汁移行が知られている。

(解説)

外国において、レボドパ製剤投与により、乳汁分泌抑制及び乳汁への移行について報告されている。

また、ラットにおいて乳汁分泌の抑制およびプロラクチンの血中への遊離抑制作用が報告されている（100mg/kg、i.p.）³⁶⁾。（「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

不安、不眠、幻覚、血圧低下等の副作用があらわれることがあるので注意すること。生理機能の低下によりレボドパに対する忍容性が低下していることが多い。

(解説)

高齢者では一般に生理機能が低下によりレボドパの AUC の増加及び血中半減期の延長が認められたとの報告があり、レボドパ投与による精神症状の副作用は高齢者に多くみられる⁴⁸⁾ため、注意喚起した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レセルピン製剤 テトラベナジン	脳内ドパミンが減少し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	脳内のドパミンを減少させてパーキンソン症状を悪化させる。
血圧降下剤 メチルドパ水和物、 レセルピン等	血圧降下剤の作用を増強することがある。	機序は不明であるが、レボドパに血圧降下作用があるためと考えられている。
抗精神病薬 フェノチアジン系薬剤 （クロルプロマジン等） ブチロフェノン系薬剤 （ハロペリドール等） その他（ペロスピロン等）	本剤の作用が減弱することがある。	これらの薬剤によりドパミン受容体が遮断される。
全身麻酔剤 ハロタン等	不整脈を起こすことがある。	ハロタン等は交感神経の α 、 β レセプターの感受性を高める。一方、レボドパとの併用ではレボドパから転換したドパミンが α 、 β レセプターに作用して、不整脈を起こす可能性がある。
ピリドキシン	末梢での本剤の脱炭酸化を促進するため、本剤の作用が減弱することがある。	ピリドキシンはレボドパ脱炭酸酵素の補酵素であり、併用によりレボドパの末梢での脱炭酸化を促進し、レボドパの脳内作用部位への到達量を減少させると考えられる。
他の抗パーキンソン剤 抗コリン剤、 アマンタジン塩酸塩、 プロモクリプチンメシル酸塩	精神神経系の副作用が増強することがある。	併用によりレボドパの効果増加につながるが、同時に精神神経系の副作用が増強される可能性もある。
NMDA 受容体拮抗剤 メマンチン塩酸塩等	本剤の作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤により、ドパミン遊離が促進する可能性がある。
パパベリン塩酸塩	本剤の作用が減弱するおそれがある。	パパベリン塩酸塩が線条体にあるドパミンレセプターをブロックする可能性がある。
鉄剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	キレートを形成し、本剤の吸収が減少するとの報告がある。
イソニアジド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は不明であるが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。

(解説)

レセルピン製剤及びテトラベナジン

レボドパは脳内でドパミンに変換されて脳内で欠乏したドパミンを補うことによりパーキンソン症状を改善する。一方、レセルピン及びテトラベナジンは脳内のドパミンを減少させてパーキンソン症状を悪化させる可能性があり、併用により本剤の作用が減弱するおそれがある。

血圧降下剤

レボドパは相加的に各薬剤の降圧効果を増強する可能性がある。また、メチルドパはレボドパの治療効果に拮抗的に働く可能性がある。

抗精神病薬

フェノチアジン系およびブチロフェノン系化合物は錐体外路症状を起こすことがあり、ドパミンレセプターを遮断するといわれている。また、ペロスピロンは強力なドパミン D_2 レセプター拮抗作用と共に弱い D_1 レセプター親和性を有する。従って、これら薬剤ではレボドパの作用に拮抗して効果が減弱する可能性がある。

全身麻酔剤

レボドパは末梢においてノルアドレナリンやアドレナリンにまで代謝されることがある。心血管系に存在する α 、 β レセプターにドパミンを含むこれらカテコールアミンが作用し、またハロタン等が交感神経の α 、 β レセプターの感受性を高めるため、不整脈を引き起こす可能性が高まる。

ピリドキシン

レボドパは末梢においても脱炭酸酵素によりドパミンとなるが、ピリドキシンは本酵素の補酵素であり、併用によりレボドパの末梢での脱炭酸化を促進する。生じたドパミンは脳内へ移行しないので脳内レボドパ移行量が減少し、作用が減弱する。

他の抗パーキンソン剤

抗コリン剤はパーキンソン病におけるアセチルコリン作動性神経の機能亢進を是正する薬剤であるが、末梢、中枢の自律神経系に対する副作用が多い。また、アマンタジン塩酸塩はドパミン作動性神経終末におけるドパミンの再取り込み抑制作用により薬効を発現し、プロモクリプチンメシル酸塩はドパミンレセプター、特に D2 レセプターの刺激薬といわれる。従って、これら薬剤あるいは本剤による精神症状などの副作用が増強される可能性がある。

NMDA 受容体拮抗剤

NMDA 受容体拮抗剤（メマンチン等）はドパミン遊離促進作用を有することが示唆されており⁴⁹⁾、マウスパーキンソン病モデルを用いた研究において、L-Dopa と NMDA 受容体拮抗剤との併用により、自発運動亢進等の相乗作用がみられたことが報告されている^{50), 51)}。

パパベリン塩酸塩

外国においてパパベリン塩酸塩との併用によりレボドパの作用が減弱するとの報告があり⁵²⁾、またパパベリン塩酸塩製剤の電子添文との整合性を図り、新たにパパベリン塩酸塩を追加して注意喚起することとした。

鉄剤

鉄は第二鉄の状態ではレボドパと結合し、キレートを形成する。健康人およびパーキンソン病患者で鉄剤とレボドパ製剤を併用した場合、レボドパ製剤の血中濃度が低下したとの報告があることから、追記し注意を喚起することとした。

イソニアジド

イソニアジドとレボドパ製剤を併用した場合、レボドパ製剤の血中濃度が低下したとの報告があることから、追記し注意を喚起することとした。イソニアジドによるドパ脱炭酸酵素の阻害が想定されている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック状態等があらわれることがあるので、このような場合には、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行うこと。

11.1.2 錯乱（頻度不明）、幻覚（1.0%^{注1)}）、抑うつ（0.9%^{注1)}）

11.1.3 溶血性貧血（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）

[8.7 参照]

11.1.4 突発的睡眠（頻度不明）

前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 閉塞隅角緑内障（頻度不明）

急激な眼圧上昇を伴う閉塞隅角緑内障を起こすことがあるので、霧視、眼痛、充血、頭痛、嘔気等が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。[2.1、8.1 参照]

(解説)

11.1.3 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

11.1.4 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

11.1.5 「2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用					
	副作用の頻度 ^{注1)}				
	10%以上	5~10%未満	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
精神神経系		不随意運動	興奮、めまい、頭痛、倦怠感、不眠	妄想、傾眠、味覚異常	多弁、見当識障害、病的賭博、病的性欲亢進、ドパミン調節障害症候群
消化器	嘔気・嘔吐 (31.2%) 食欲不振 (14.7%)		口渇、便秘、胸やけ、下痢、唾液分泌過多、腹痛、腹部膨満感		
泌尿器			排尿異常		
血液				貧血	白血球減少
過敏症				発疹	
循環器		起立性低血圧	血圧低下、血圧上昇、心悸亢進	不整脈	
眼				視覚異常	
肝臓 ^{注2)}				AST上昇、ALT上昇	
腎臓				浮腫	
その他			発汗、熱感、体重減少	筋肉痛、耳鳴、脱毛、唾液・尿の変色（黒色等）	嘔声、痰・口腔粘膜・汗・便等の変色（黒色等）

注1) 発現頻度には使用成績調査を含む。

注2) 投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧¹⁾

時期 対象	承認時迄の調査	承認時以後の調査	計
調査施設数	延 89	延 384	延 473
調査症例数	1,023	5,878	6,901
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
<精神・神経系>			
精神症状	50 (4.9)	186 (3.2)	236 (3.4)
不眠	83 (8.1)	151 (2.6)	234 (3.4)
興奮	18 (1.8)	49 (0.8)	67 (1.0)
抑うつ	5 (0.5)	28 (0.5)	33 (0.5)
妄想	4 (0.4)	10 (0.2)	14 (0.2)
幻覚	5 (0.5)	64 (1.1)	69 (1.0)
幻臭	2 (0.2)		2 (0.03)
ねむけ	3 (0.3)	17 (0.3)	20 (0.3)
多幸福感	2 (0.2)	2 (0.03)	4 (0.06)
不安	3 (0.3)	8 (0.1)	11 (0.2)
自殺観念	2 (0.2)	2 (0.03)	4 (0.06)
せん妄	6 (0.6)	10 (0.2)	16 (0.2)
物忘れ	2 (0.2)	4 (0.07)	6 (0.09)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
独語	1 (0.1)	1 (0.02)	2 (0.03)
気道閉塞感	1 (0.1)		1 (0.01)
精神運動抑制	2 (0.2)	1 (0.02)	3 (0.04)
徘徊		2 (0.03)	2 (0.03)
昏迷	2 (0.2)	1 (0.02)	3 (0.04)
悪夢	1 (0.1)	2 (0.03)	3 (0.04)
性欲亢進	11 (1.1)	18 (0.3)	29 (0.4)
性欲減退		1 (0.02)	1 (0.01)
味覚異常	5 (0.5)	19 (0.3)	24 (0.3)
視覚異常	3 (0.3)	8 (0.1)	11 (0.2)
知覚異常	2 (0.2)	7 (0.1)	9 (0.1)
めまい	44 (4.3)	92 (1.6)	136 (2.0)
不随意運動	88 (8.6)	390 (6.6)	478 (6.9)
過運動	4 (0.4)	22 (0.4)	26 (0.4)
筋緊張亢進	2 (0.2)	4 (0.07)	6 (0.09)
振戦増強	10 (0.98)	11 (0.2)	21 (0.3)
ふらつき	5 (0.5)	15 (0.3)	20 (0.3)
頭痛	41 (4.0)	108 (1.8)	149 (2.2)
異常肢位		1 (0.02)	1 (0.01)
耳鳴	5 (0.5)	10 (0.2)	15 (0.2)
構音障害	1 (0.1)	5 (0.09)	6 (0.09)
<消化器>			
悪心・嘔吐	502 (49.1)	1650 (28.1)	2152 (31.2)
食欲不振	229 (22.4)	784 (13.3)	1013 (14.7)
下痢	4 (0.4)	40 (0.7)	44 (0.6)
便秘	31 (3.0)	93 (1.6)	124 (1.8)
口渇	27 (2.6)	114 (1.9)	141 (2.0)
胃・腹部膨満感	6 (0.6)	31 (0.5)	37 (0.5)
胃部不快感	7 (0.7)	47 (0.8)	54 (0.8)
むねやけ	6 (0.6)	29 (0.5)	35 (0.5)
胃・十二指腸潰瘍	1 (0.1)	2 (0.03)	3 (0.04)
胃・腹痛	7 (0.7)	76 (1.3)	83 (1.2)
唾液分泌過多	13 (1.3)	24 (0.4)	37 (0.5)
口内炎		10 (0.2)	10 (0.1)
胃腸障害 (症状)	17 (1.7)	83 (1.4)	100 (1.4)
口腔内不快感		4 (0.07)	4 (0.06)
口臭	2 (0.2)	7 (0.1)	9 (0.1)
<循環器>			
たちくらみ (起立性低血圧)	95 (9.3)	271 (4.6)	366 (5.3)
血圧低下	27 (2.6)	61 (1.0)	88 (1.3)
血圧上昇	21 (2.1)	23 (0.4)	44 (0.6)
心悸亢進 (どろき)	29 (2.8)	78 (1.3)	107 (1.6)
不整脈	5 (0.5)	8 (0.1)	13 (0.2)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
胸痛	7 (0.7)	22 (0.4)	29 (0.4)
<血液>			
血小板減少		2 (0.03)	2 (0.03)
貧血	3 (0.3)	1 (0.02)	4 (0.06)
下血	2 (0.2)	1 (0.02)	3 (0.04)
性器出血		4 (0.07)	4 (0.06)
出血斑	1 (0.1)	1 (0.02)	2 (0.03)
<肝臓・腎臓>			
肝機能障害		5 (0.09)	5 (0.07)
GOT・GPT値上昇		9 (0.2)	9 (0.1)
浮腫	2 (0.2)	19 (0.3)	21 (0.3)
<その他>			
排尿異常	19 (1.9)	24 (0.4)	43 (0.6)
発汗	19 (1.9)	32 (0.5)	51 (0.7)
熱感	14 (1.4)	31 (0.5)	45 (0.7)
脱力感	14 (1.4)	9 (0.2)	23 (0.3)
冷感	1 (0.1)	1 (0.02)	2 (0.03)
全身倦怠感	12 (1.2)	28 (0.5)	40 (0.6)
浮上感	2 (0.2)		2 (0.03)
筋痛症	4 (0.4)	20 (0.3)	24 (0.4)
鼻汁過多	4 (0.4)		4 (0.06)
発疹	1 (0.1)	25 (0.4)	26 (0.4)
かゆみ感		1 (0.02)	1 (0.01)
発熱		3 (0.05)	3 (0.04)
唾液黒変		3 (0.05)	3 (0.04)
暗黒色尿		1 (0.02)	1 (0.01)
色素沈着		7 (0.1)	7 (0.1)
白髪減少	4 (0.4)		4 (0.05)
抜髪		1 (0.02)	1 (0.01)
皮膚炎の悪化	1 (0.1)	1 (0.02)	2 (0.03)
体重減少	20 (2.0)	17 (0.3)	37 (0.5)
体重増加	1 (0.1)	1 (0.02)	2 (0.03)
甲状腺機能抑制		3 (0.05)	3 (0.04)
蒼白	2 (0.2)		2 (0.03)
高浸透圧性非ケトン性		1 (0.02)	1 (0.01)
糖尿病昏睡			

注) レボドパの副作用調査は、三共株式会社、第一製薬株式会社、協和醗酵株式会社、日本ロッシュ株式会社により各々独自に実施された。副作用報告期間終了後上記4社により、全体が整理され集計されたので、これを掲載する。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査値に及ぼす影響

ニトロプルシドナトリウム水和物の検尿テープによる尿検査では、ケトン体反応が偽陽性になる場合がある。

(解説)

レボドパ製剤投与時の患者にニトロプルシドナトリウムの検尿テープを用いた検査を行ったところ、35%の症例で陽性となったとの報告がある。この尿ケトン体の陽性はレボドパとその代謝物質による偽陽性であり、ケトン体そのものによるものではなかった。そこで本剤においても臨床検査値に及ぼす影響として「使用上の注意」に記載し注意喚起している。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに嘔気、嘔吐、不整脈等が起こるおそれがある。

(解説)

パーキンソン病は長期にわたる薬剤投与が必要となる疾患のため、薬効の減弱による投与量の増加が過量投与につながる可能性があること等の理由からこのように注意喚起している。

[参考] レボドパ・カルビドパ水和物錠の米国製品の添付文書の過量投与に関する記載（2020年3月版）

（米国において販売されているレボドパ・カルビドパ水和物錠）SINEMETの急性過量投与の対処法は、レボドパの場合の対処法と同様である。ピリドキシンはSINEMETの作用を反転するには効果的でない。

直ちに胃洗浄し、加えて一般的な支持療法を用いること。静脈内に輸液を投与し、適切に気道確保すること。心電図モニタリングを実施し不整脈発症の観察を注意して行い、必要があれば、適切な抗不整脈薬を投与する。SINEMETと同時に他の薬剤も服用した可能性を考慮すること。現在のところ、透析の報告例はなく過量投与に対する効果は不明である。

レボドパ/カルビドパ併用あるいはレボドパ単味の高用量投与の実験に基づき、ラット、マウスの大部分がレボドパ約1500-2000mg/kg単回経口投与により死亡すると予測された。雌雄ラット幼児の大部分は、800mg/kgの投与量で死亡すると予測された。ラットの大部分は、カルビドパの同様な用量の投与により死亡すると予測された。1:10の割合でのカルビドパ併用により、大部分のマウスが死亡すると予測されるレボドパの投与量は3360mg/kgに増加した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈カプセル剤〉

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」（平成31年1月17日 日薬連発第54号）に基づき、剤型（PTPシート包装）に関する注意を設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物、レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動（遅発性ジスキネジア）を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。

15.1.2 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。

15.1.3 高蛋白質食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。

(解説)

15.1.1 レボドパによる治療は、パーキンソン症状の改善としばしば時期が一致して異常な不随意運動を起こすこと

がある。したがって、抗精神病薬による遅発性ジスキネジアを増悪させることがある。遅発性ジスキネジアは脳基底核のドーパミン機能亢進等が関与していると考えられている。

15.1.2 因果関係については明確でないが、パーキンソン治療のため、レボドパ製剤を投与した患者に悪性黒色腫が発現した症例が報告されている。悪性黒色腫は早期発見による早期治療を行わなければ、深刻な転帰をたどる可能性の高い疾患である。レボドパ服用者において、悪性黒色腫が疑われる皮膚の異常が生じた場合、速やかに専門医の診断を受ける必要がある。

15.1.3 日常大量の蛋白質を摂取している患者でのレボドパの臨床効果の減弱を示唆する報告があり、レボドパの効果に影響する因子として注意が必要である。食事との時間を離してレボドパを服用すると良く吸収され、高い治療効果が得られると考えられるが、これ以外にも、アミノ酸の摂取がいわゆる on and off 現象（レボドパの治療効果が一定しなくなってしまう現象）に関与していることを示唆する報告もある⁵³⁾。

以上のことから、蛋白質摂取とレボドパの治療効果の関係を把握した上で、必要に応じて投与量の調整ならびに服薬指導を行う必要がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目	結果の概要
1. 中枢神経系に対する作用	
1) 催眠剤による麻酔作用に対する作用	
i) チオペンタール (マウス・腹腔内)	600mg/kg でチオペンタール Na (30mg/kg) iv の睡眠時間 (4.1 分) を 8.13 分に有意に延長。
ii) γ -ヒドロキシ酪酸、 ペントバルビタール ⁵⁴⁾ (マウス・腹腔内)	50mg/kg で γ -ヒドロキシ酪酸 (500mg/kg) ip の睡眠時間 (2 分) を 27 分迄に有意に延長したが、ペントバルビタール (38mg/kg) ip のそれ (30 分) には影響せず。
2) 鎮痛作用	
i) 機械的刺激法 (マウス・腹腔内)	10~600mg/kg で疼痛閾値を上昇させず。
ii) 化学的刺激法 (マウス・経口)	30~1000mg/kg で 0.6% 酢酸 (0.2mL) ip の writhing をあまり阻止せず。
3) 体温に対する作用 (ラット・経口) (ウサギ・静注) (ウサギ・経口)	300~1000mg/kg で直腸体温を上昇させ、投与 2~4 時間の間では対照群との間に有意差あり。 100mg/kg で直腸体温を投与 1~2 時間後にわたって上昇させる。(+1.5°C) 400mg/kg で直腸体温を投与 1.5~3 時間にわたって上昇させる。(+1.5°C)
4) 延髄に対する作用—催吐作用の 作用点に関する試験 (ネコ・静注又は脳室内)	10~40mg/kg iv 又は 0.1~1.0mg/kg 脳室内投与で延髄の弧束核疑核ニューロン及び反回性神経の放電と放電頻度を増大させるが、この増大は CTZ の焼却或いはクロロプロマジン (4mg/kg) iv で消失。
5) 脳内セロトニンに対する作用 (マウス・腹腔内)	100~400mg/kg ip で脳内 DA の増大とセロトニンの減少をもたらす。行動的には敏捷性や感受性の増大。
6) 自発運動量に及ぼす作用 (マウス・腹腔内) (ラット・経口)	自発運動量を 100~300mg/kg ip で軽度抑制、600mg/kg ip で投与 20~80 分にわたって増大させる。 自発運動量を 600~1000mg/kg po で投与 2~4 時間にわたって増大、対照群との間に有意差あり。
7) 抗けいれん作用	
i) 抗電撃けいれん (マウス・腹腔内)	10~600mg/kg ip で (1000V、12.5mA、0.2 秒間) の電撃けいれんを抑制せず。
ii) 抗ペンチレン、テトラゾールけい れん (マウス・腹腔内)	10~600mg/kg ip でペンチレントラゾール (100mg/kg) sc の間代性けいれんを抑制せず。
iii) 抗ストリキニーネけいれん (マウス・腹腔内)	10~600mg/kg ip でストリキニーネ (1.2mg/kg) sc の強直性けいれんを抑制せず。
8) behavior に対する作用 (マウス・経口)	500mg/kg で、マウスは立毛、瞳孔散大、顔を前につき出し上方を見上げる状態で行動を固縮し、200~1000mg/kg でマウスは上記症状の他に流涎、瞬き、刺激に敏感等の症状を呈す。
9) 条件回避、逃避反応に及ぼす作用 (Shuttle-box 法) (ラット・腹腔内)	100mg/kg ip で条件回避反応に影響を与えず。
2. 循環器系に及ぼす作用	
1) 血圧に対する作用 プレチスモ式ラット血圧計 (ラット・経口)	300mg/kg 以上の投与により、血圧は dose-dependent に上昇、投与 1~4 時間、対照群との間に有意差あり。
2) 呼吸、血圧、心電図に対する作用 (イヌ・静注)	
i) 血圧	10~30mg/kg iv で 31~45% の血圧上昇 (投与 5 分後)。
ii) 心拍数	3~10mg/kg iv で 12~23% の心拍数増加。
iii) 呼吸数	3~30mg/kg iv で呼吸数を増加。

試験項目	結果の概要
iv) 心電図	10mg/kg iv で 6 匹中 1 匹に軽度の洞性不整脈、30mg/kg iv で 6 匹中 5 匹に洞性不整脈、投与 10～30 分に頻発。
3. 臓器に対する作用	
1) 摘出腸管の自動能に対する作用及び攣縮剤に対する拮抗作用 (モルモット)	1×10-4g/mL の濃度で自動能の軽度抑制。 アセチルコリン 10-8g/mL、ヒスタミン 10-8g/mL、セロトニン 10-7g/mL、ニコチン 10-6g/mL の腸管攣縮を抑制せず。
2) 非妊娠子宮に対する作用 (ラット・静注)	10～30mg/kg で自動能を軽度に抑制。
3) 妊娠子宮に対する作用 (ラット、ウサギ・静注)	5～30mg/kg で自動能に影響与えず (ラット)。 1～10mg/kg で自動能に影響与えず (ウサギ)。
4) 摘出子宮に対する作用 (ラット)	10-4～10-6g/mL の濃度で自動能に影響与えず。
4. 神経－筋接合部に対する作用 (ネコ・経口)	1g/kg po で脛骨神経の刺激による mG-S 筋の攣縮を抑制せず。
5. その他の作用	
1) 瞳孔に対する作用 (10～16 倍実体顕微鏡) (マウス・腹腔内) (ラット・経口)	300～600mg/kg ip で 30～120 分にわたり有意な散瞳。 100～1000mg/kg ip で縮瞳傾向、対照群との間に有意差なし。
2) 立毛作用 (点数法) (ラット・経口)	300mg/kg po 以上の投与により dose-dependent に立毛の程度増大、投与 1～8 時間にわたって対照群との間に有意差あり。
3) 流涎作用 (点数法) (ラット・経口)	600～1000mg/kg po で軽度～著明な流涎、2～8 時間持続。
4) 催吐作用 (イヌ・静注)	レボドパ 5～10mg/kg iv で 5 匹中 4～5 匹に嘔吐誘発、ドパミン 5mg/kg iv でも嘔吐誘発。
5) 局所刺激作用 (ウサギ・点眼)	注射液 (2.5mg/mL) を 1 日 2 回、14 日間連続投与、1 時間毎に連続 7 回投与、刺激作用なし。
6. 耐性及び依存性	
1) 耐性 (ラット・経口)	1 日 600mg/kg 連続 4 週間 po で自発運動量、立毛作用、流涎作用、レセルピンの体温低下作用に対する作用に耐性を発現せず。
2) 身体依存性 (イヌ・静注)	2.5～12.5mg/kg の 97 日間にわたる連続投与で、毎投与毎に自発運動量の減少、嘔吐、体を壁にこすりつけながらの歩行、流涎等の状態を示す。2 回にわたる休薬実験で禁断症状発現せず。
3) 精神依存性 (サル・経口)	依存性能を①ヒトの手から直接食器をうけて飲む、②スノコの上に置いてから飲む、③ヒトが外に出ないと飲まない、の 3 つを指標にして連続 45 日間の投与、160～320mg/kg po で投与後半、サルはレボドパを摂取しなくなる。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg) ⁵⁵⁾

動物 投与方法	マウス		ラット	
	RFVL系 (6週令)		SD系 (7～8週令)	
	♂	♀	♂	♀
経口	4,898	4,955	>3,000	>3,000
腹腔内	1,189	1,219	624	663
皮下	5,012	5,188	>1,500	>1,500
静脈内	>250	>250	>100	>100

(7 日間の死亡率から Litchfield-Wilcoxon 法により算出)

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験⁵⁵⁾

ラット 5 週間連続投与毒性試験

経口投与	
投与量	100・200・400・800・1,000mg/kg 6日/週
一般症状	400mg/kg 以上の各群に流涎、運動能低下、腹這状態
体重変化	800・1,000mg/kg 群に体重増加の抑制
臓器重量	主要臓器に著変なし
血液学的所見	著変なし
臨床生化学的所見	著変なし
病理組織学的所見	800・1,000mg/kg 群に肝細胞の腫大、腎皮質境界部に軽度のうっ血、他臓器に著変なし
腹腔内投与	
投与量	5・25・50・100・200mg/kg 6日/週
一般症状	著変なし
体重変化	著変なし
臓器重量	主要臓器に著変なし
血液学的所見	著変なし
臨床生化学的所見	著変なし
病理組織学的所見	200mg/kg 群に肝細胞の腫大、腎皮質境界部に軽度のうっ血、他臓器に著変なし

イヌ 12 週間連続投与毒性試験

静脈内投与	
投与量	2.5・7.5・12.5mg/kg 6日/週
一般症状	各群に自発運動の減少、嘔吐、流涎
体重変化	著変なし
臓器重量	著変なし
血液学的所見	著変なし
臨床生化学的所見	著変なし
病理組織学的所見	著変なし

慢性毒性試験

ラット 26 週間連続投与毒性試験

経口投与	
投与量	50・100・200・400・800 mg/kg 6日/週
一般症状	200mg/kg 以上の各群に流涎
死亡例	400mg/kg 群 3/10 例 (雄)、800mg/kg 群 9/10 例 (雄)
摂餌量	著変なし
体重変化	400・800mg/kg 群に体重増加の抑制
臓器重量	主要臓器に著変なし
血液学的所見	著変なし
臨床生化学的所見	著変なし
病理組織学的所見	400・800mg/kg 群に間質性腎炎、副腎皮質束状層の大滴性脂肪化がみられた

腹腔内投与	
投与量	2.5・5・10・25・50mg/kg 6日/週
一般症状 死亡例	著変なし
摂餌量	著変なし
体重変化	著変なし
臓器重量	肉眼的には全例に腹膜炎がみられた
血液学的所見	腹膜炎に起因すると思われる好中球の増加に伴う白血球数の増加
臨床生化学的所見	著変なし
病理組織学的所見	全例に腹膜炎の像がみられたほかには、他臓器に著変なし

(社内資料)

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

催奇形作用⁵⁶⁾

RFVL系マウス器官形成期投与試験

経口投与	
投与量	150・300・600mg/kg 妊娠7～12日目まで6日間
胚、胎仔への影響 外形異常	各群に生存平均体重の減少 口蓋裂、臍ヘルニア、多趾症
骨格系への影響	300・600mg/kg群に尾椎化骨核数の減少
生後発育への影響	分娩率、哺育率の減少、平均臍開口日齢の遅延
腹腔内投与	
投与量	50・100・200mg/kg 妊娠7～12日目まで6日間
胚、胎仔への影響 外形異常	100・200mg/kg群に死亡胚胎仔数の増加、生存平均体重の減少 口蓋裂、外脳症、短指症、尿道下裂、心臓逸所
骨格系への影響	200mg/kg群に尾椎化骨核数の減少

Wistar-Imamichi系ラット器官形成期投与試験

経口投与	
投与量	150・300mg/kg 妊娠9～14日目まで6日間
胚、胎仔への影響 外形異常	著変なし 外脳症
骨格系への影響	著変なし
生後発育への影響	著変なし
腹腔内投与	
投与量	40・80mg/kg 妊娠9～14日目まで6日間
胚、胎仔への影響 外形異常	80mg/kg群に死亡胚胎仔数の増加 浮腫を伴う短肢症
骨格系への影響	著変なし

(6) 局所刺激性試験

「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照。

(7) その他の特殊毒性

耐性及び依存性試験

「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

ドパストンカプセル 250mg

製 剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

ドパストン散 98.5%

製 剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

ドパストンカプセル 250mg：5年

ドパストン散 98.5%：3年6箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈カプセル剤〉

開封後は、遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり（ドパストンカプセル・ドパストン散を服用される患者さんご家族へ）

「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ドパストン静注 25mg・50mg、ドパゾール錠 200mg

同効薬：レボドパ・カルビドパ水和物配合剤

レボドパ・ベンセラジド塩酸塩配合剤

ドパミン受容体作用薬

ペルゴリドメシル酸塩、カベルゴリン、プロモクリプチンメシル酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ドパストンカプセル 250mg	2008年10月15日 ^{注)}	22000AMX02376000	2008年12月19日	1972年1月10日
ドパストン散 98.5%	2008年10月7日 ^{注)}	22000AMX02326000	2008年12月19日	1972年1月10日

注) ドパストンカプセル、ドパストン散（旧販売名）の製造販売承認年月日：1971年10月23日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ドパストンカプセル 250mg	1164001M2031	1164001B1034	101196802	620008660
ドパストン散 98.5%	1164001B1034	1164001B1034	101188302	620008661

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 医薬品副作用情報 No.31
- 2) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2021 : C-6254-C-6259
- 3) 加瀬正夫他 : 日本医事新報 1971 ; 2453 : 21-34
- 4) 後藤文男他 : 臨床薬理 1971 ; 2 (1) : 14-23
- 5) 岡嶋 透他 : 内科 1972 ; 29 (2) : 335-343
- 6) 斎藤佳雄他 : 診療と保険 1972 ; 14 (2) : 163-200
- 7) 井上尚英 : 内科 1972 ; 30 (5) : 907-915
- 8) 富沢 貴他 : 診療と保険 1971 ; 13 (3) : 388-394
- 9) 平井俊策他 : Geriat. Med. 1971 ; 9 (3) : 321-328
- 10) 里吉栄二郎、古和久幸 : 診療 1971 ; 24 (3) : 371-377
- 11) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11th edition) 2007 : 652-659
- 12) Hornykiewicz, O. Pharmacol Rev. 1966 ; 18 (2) 925-964 (PMID : 5328389)
- 13) Cotzias, G.C. et al. New Engl. J. Med. 1967 ; 276 (7) : 374-379 (PMID : 5334614)
- 14) 酒井 豊他 : 日本薬理学雑誌 1973 ; 69 (3) : 467-482
- 15) Bergmans, J. & Grillner, S. Acta Physiol. Scand. 1969 ; 77 (1) : 106-124 (PMID : 4242329)
- 16) Anden, N.E. et al. Acta Physiol. Scand. 1966 ; 67 (3) : 373-386 (PMID : 5967601)
- 17) Anden, N.E. et al. Acta Physiol. Scand. 1966 ; 67 (3) : 387-397 (PMID : 5967602)
- 18) Seiden, L.S. & Hanson, L.C. Psychopharmacologia 1964 ; 6 (4) : 239-244 (PMID : 5830803)
- 19) Chrusciel, T.L. & Herman, Z.S. Psychopharmacologia 1969 ; 14 (2) : 124-134 (PMID : 5350621)
- 20) 小林晋作他 : 三共研究所年報 1970 ; 22 : 123-141
- 21) Moore, K.E. & Rech, R.H. J. Pharm. Pharmac. 1967 ; 19 : 405-407 (PMID : 4382374)
- 22) Bedard, P. et al. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1970 ; 48 (1) : 82-84 (PMID : 4984213)
- 23) Goldstein, M. et al. Nature 1969 ; 224 (5217) : 382-384 (PMID : 4981037)
- 24) Olanow, C.W. et al. Ann. Neurol. 1991 ; 29 (5) : 556-559 (PMID : 1859185)
- 25) Contin, M. et al. Neurology 1993 ; 43 : 367-371 (PMID : 8437704)
- 26) 東儀英夫、小川 真 : 脳と神経 1977 ; 29 (8) : 873-878
- 27) Robertson, D.R.C. et al. Br. J. Clin. Pharmacol. 1989 ; 28 (1) : 61-69 (PMID : 2775615)
- 28) Evans, M.A. et al. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1980 ; 17 (3) : 215-221 (PMID : 7363934)
- 29) Mizutani, Y. et al. Biol. Pharm. Bull. 1995 ; 18 (12) : 1729-1737 (PMID : 8787797)
- 30) Sasahara, K. et al. J. Pharm. Sci. 1980 ; 69 (3) : 261-265 (PMID : 7381698)
- 31) Nutt, J.G. and Fellman JH : Clin Neuropharmacol 1984 ; 7 (1) : 35-49 (PMID : 6367973)
- 32) Nutt, J.G. et al. N. Engl. J. Med. 1984 ; 310 (8) : 483-488 (PMID : 6694694)
- 33) Shindo, H. et al. Chem. Pharm. Bull. 1973 ; 21 (9) : 2031-2038 (PMID : 4785106)
- 34) Colin-Dollery Therapeutic Drugs L10-L15, (1991) Churehill Livingstone
- 35) Shindo, H. et al. Chem. Pharm. Bull. 1973 ; 21 (4) : 817-825 (PMID : 4727354)
- 36) Shindo, H. et al. Chem. Pharm. Bull. 1972 ; 20 (5) : 966-973 (PMID : 5055126)
- 37) Merchant, C.A. et al. J. Neural. Transm. Park Dis. Dement. Sect. 1995 ; 9 (2-3) : 239-242 (PMID : 8527007)
- 38) Prilusky, J. & Deis, R.P. J. Endocrinol. 1975 ; 67 (3) : 397-401 (PMID : 1206326)
- 39) Ohmoto, T., Kishikawa, H. Folia Psychiat. Neurol. Jpn. 1975 ; 29 (1) : 1-12 (PMID : 1158313)
- 40) 大本堯史、岸川秀実 : 脳と神経 1975 ; 27 (2) : 225-233
- 41) 臨床透析編集委員会 : 臨床透析 1998 ; 14 (5) : 654-655
- 42) Shindo, H. et al. Chem. Pharm. Bull. 1973 ; 21 (4) : 826-836 (PMID : 4727355)

- 43) Morgan, J.P. et al. Arch. Neurol. 1971 ; 25 (1) : 39-44 (PMID : 5146410)
- 44) 安藤一也、印東利勝 : 神経内科 1976 ; 4 (6) : 477-485
- 45) 林 正高 : 治療 1988 ; 70 (11) : 2173-2178
- 46) Bernstein, R.M. : Brit. Med. J. 1979 ; 1 : 1461-1462 (PMID : 466061)
- 47) 医薬品副作用情報 No.18
- 48) 宇尾野公義 : Geriat. Med., 1984 ; 22 : 1389-1394
- 49) Spanagel R, et al. : Eur J Pharmacol 1994 ; 262 : (1-2) 21-26 (PMID : 7813574)
- 50) Skuza G, et al. : J Neural Transm Gen Sect 1994 ; 98(1) : 57-67 (PMID : 7710739)
- 51) Fredriksson A, et al. : J Neural Transm 2001;108(2) : 167-187 (PMID : 11314771)
- 52) Duvison, R.C. JAMA ; 231 (8) : 845-846 (PMID : 1172755)
- 53) Nutt JG, et al. : N Engl J Med 1984 ; 310 (8) : 483-488 (PMID : 6694694)
- 54) Rizzoli, A.A. et al. J. Pharm. Pharmacol. 1969 ; 21 (7) : 465-466 (PMID : 4390070)
- 55) 増田 裕他 : 三共研究所年報 1970 ; 22 : 142-164
- 56) 棚瀬久雄他 : 三共研究所年報 1970 ; 22 : 165-186
- 57) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 脱カプセル後の安定性試験
- 58) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 崩壊・懸濁試験及び経管通過性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2025年5月時点において、本剤の同一成分薬（投与経路は異なる）が米国及びEUで販売されている。

なお、日本における効能又は効果は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

主な外国における承認状況

国名	販売名	会社名
米国	INBRIJA ※吸入粉末	Acorda Therapeutics
EU	INBRIJA ※吸入粉末	Acorda Therapeutics Ireland Limited

(2025年5月時点)

日本における承認状況

効能又は効果	パーキンソン病、パーキンソン症候群
用法及び用量	<p>〈ドパストンカプセル 250mg〉 通常成人1日量1~3カプセル（レボドパとして250~750mg）を1~3回に分けて食後直ちに経口投与する。その後2~3日毎に1日量として1カプセル（レボドパとして250mg）宛増量し、症例毎に最適投与量を定め維持量とする。（標準維持量1日1.5~3.5g）。 なお年齢、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>〈ドパストン散 98.5%〉 通常成人レボドパとして1日量250~750mgを1~3回に分けて食後直ちに経口投与する。その後2~3日毎に1日量として250mg宛増量し、症例毎に最適投与量を定め維持量とする。（標準維持量1日1.5~3.5g）。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本剤は経口剤であり、海外の主要国で販売されている製品（INBRIJA）は吸入剤であるため、投与経路が異なる。

なお、日本の電子添文において「9.4 生殖能を有する者」は設定されていない。

日本における注意喚起

<p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（マウス、ラット）で初期発生への影響及び胎仔毒性が認められている。</p> <p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁分泌が抑制されるおそれがある。動物実験（ラット）でレボドパの乳汁移行が知られている。</p>

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア 分類基準	B3 (levodopa)	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2024年9月時点)

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本剤は経口剤であり、海外の主要国で販売されている製品（INBRIJA）は吸入剤であるため、投与経路が異なる。

なお、日本の電子添文において「9.7 小児等」は設定されていない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 脱カプセル⁵⁷⁾

カプセル内容物について、各種条件下で保存し、安定性試験（性状、純度試験、水分、溶出試験、定量）を行った。

試験条件	結果
25℃、60%RH、1 ヶ月（遮光・開放）	内容物は僅かな質量増加（参考試験）。 性状及び含量については変化なし。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁵⁸⁾

〔崩壊懸濁試験〕

ドパストンカプセル 250mg

ディスペンサー内に試料 1 カプセルを入れ、約 55℃の温湯 20mL をディスペンサーに吸い取り、筒先の蓋をしてディスペンサーを 5 分間放置した後、90 度横転（15 往復）させてかき混ぜた。さらに 5 分間放置し、90 度横転（15 往復）させてかき混ぜ、崩壊・懸濁の状態を観察した。別に、カプセルを開封して充填薬をディスペンサーに入れ、同様の操作を行った。

ドパストン散 98.5%

ディスペンサー内に試料 1.78g（レボドパとして 1.75g）を入れ、約 55℃の温湯 20mL をディスペンサーに吸い取り、筒先の蓋をしてディスペンサーを 5 分間放置した後、90 度横転（15 往復）させてかき混ぜ、崩壊・懸濁の状態を観察した。

〔通過性試験〕

共通（ドパストンカプセル 250mg / ドパストン散 98.5%）

懸濁性試験で得られた懸濁液を、経管栄養チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入し、チューブ（サイズ；8 フレンチ）の通過性を観察した。

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験
ドパストンカプセル 250mg	5 分以内に崩壊・懸濁した ^{注1)} 。	チューブ（8 フレンチ）を通過した。
ドパストン散 98.5%	5 分以内に懸濁した ^{注2)} 。	チューブ（8 フレンチ）を通過した。

注 1) 試料をカプセルのままとした場合、5 分間放置後、90 度 15 往復横転する操作を 2 回繰り返したとき、ディスペンサー底部に一部の試料の付着を認めたが、やや強く振ると、完全に懸濁し、懸濁液は 8 フレンチのチューブを通過した。

注 2) 試料 3.55g（レボドパとして 3.5g）を使用した場合、5 分間の放置後、90 度 15 往復横転する操作を 2 回繰り返したとき、懸濁を認め、8 フレンチのチューブを通過したが、通過性試験実施中に一部の試料が沈澱し、ディスペンサー内に残存した。

2. その他の関連資料

- 患者向け資料：ネオドパストン配合錠を服用される患者さんとご家族の方へ
大原薬品工業株式会社 医療関係者向けホームページ

<https://www.ohara-ch.co.jp>

