2020年2月（第11版）

日本標準商品分類番号
871164

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2013に準拠して作成

パーキンソニズム治療剤

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%

（レボドパ製剤）

剤形	硬カプセル剤・散剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注)：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、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	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） 発売年月日　：1972年 1月10日
開発・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　安全管理部 お客様相談室　フリーダイヤル 0120-419-363 URL　https://www.ohara-ch.co.jp

本ＩＦは2020年1月改訂（第18版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

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，添付文書と略す）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る．

医療現場では，当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した．

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下，IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した．その後，医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて，平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた．

更に 10 年が経過し，医薬品情報の創り手である製薬企業，使い手である医療現場の薬剤師，双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて，平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された．

IF 記載要領 2008 では，IF を紙媒体の冊子として提供する方式から，PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった．この変更にあわせて，添付文書において「効能・効果の追加」，「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に，改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった．

最新版の e-IF は，（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている．日本病院薬剤師会では，e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して，薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して，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・検討することとした．

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し，製薬企業にとっても，医師・薬剤師等にとっても，効率の良い情報源とすることを考えた．そこで今般，IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった．

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し，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薬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．

ただし，薬事法・製薬企業機密等に関わるもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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，薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに，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 の様式］

①規格は A4 版，横書きとし，原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し，一色刷りとする．ただし，添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には，電子媒体ではこれに従うものとする．

②IF 記載要領に基づき作成し，各項目名はゴシック体で記載する．

③表紙の記載は統一し，表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし，2 頁にまとめる．

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される．

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する．

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される．

④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない．

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する．企業での製本は必須ではない．

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる．

②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない．

③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される．

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている．情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である．

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信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，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい．しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある．IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない．

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある．

（2013 年 4 月改訂）

目　　次

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っ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㈱（現第一三共㈱）関係会社である三共化成工業(株)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㈱（現第一三共㈱）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。

2007 年 11 月弊社に承継され、2008 年 12 月に医療事故防止のための販売名変更を行った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ドパミンの前駆物質レボドパ(L-DOPA)の製剤である。
2. 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。
3. その他の随伴症状にも効果を発揮する。
4. 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。〔新開発医薬品の副作用のまとめ(その27)[48)]〕
   なお、重大な副作用として、Syndrome malin(頻度不明)、**錯乱**(頻度不明)、**幻覚**(1.00%)、**抑うつ**(0.48%)、**胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化**(頻度不明)、**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)が報告されている。

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)

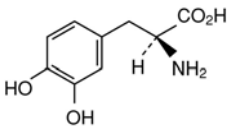
(2)洋　名(命名法)

Levodopa (JAN、INN)

(3)ステム

-dopa:dopamine receptor agonists,dopamine derivatives,
used as antiparkinsonism/prolactin inhibitors
(抗パーキンソン症候群用薬として使用されるドパミン受容体作動薬及びドパミン誘導体薬/プロラクチン阻害薬)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式:$C_9H_{11}NO_4$
分子量:197.19

5. 化学名(命名法)

3-Hydroxy-L-tyrosine (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略称:L-DOPA

7. CAS 登録番号

CAS-59-92-7

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。

溶解度(37℃)

pH1.2	18mg/mL
pH4.0	5.0mg/mL
pH6.8	5.1mg/mL
水	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

pKa_1: 2.1、pKa_2: 8.9、pKa_3: 9.9、pKa_4: 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 [1)]

吸光度 $E^{1\%}_{1cm}$(280nm): 136～146 (乾燥後、30mg、0.001mol/L 塩酸試液、1000mL)
旋光度〔α〕$^{20}_{D}$: −11.5～−13.0° (乾燥後、2.5g、1mol/L 塩酸試液、50mL、100mm)
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

(1) 室温経時〔密栓しゃ光(硬質ガラス褐色瓶)・36 ヵ月、密栓しゃ光(白色硬質ガラス瓶)・24 ヵ月〕
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につき検討した。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、いずれの試験においてもほとんど変化は認められなかった。

(2) 加温加湿経時〔40℃・80%RH・12 週間・密栓しゃ光、曝気しゃ光(硬質ガラス褐色瓶)、ポリエチレン製袋密封しゃ光、40℃・96 時間・31～100%RH・曝気しゃ光(硬質ガラス褐色瓶)〕
40℃・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、その他の条件ではいずれの試験においてもほとんど変化は認められなかった。

(3) 光虐待経時(フェードメーター*1、3、5 時間・ポリエチレン製袋密封)
いずれの試験結果も対照品と比較してほとんど変化は認められなかった。(*本照射 1 時間は自然条件 48 時間日光照射に相当する。)

溶液状態での安定性

水	37℃、24 時間は安定である。
液性 (pH)	pH2～pH6 において、37℃、24 時間は安定である。 pH8、37℃、24 時間でわずかに分解物を認める。
光	固体状態及び 0.2%水溶液中で安定である。

3. 有効成分の確認試験法 [1)]

(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。

4. 有効成分の定量法 [1)]

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変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL＝19.72mg $C_9H_{11}NO_4$

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1)剤形の区別、外観及び性状

販 売 名	側 面	剤 形	色 調	内容物
ドパストン カプセル 250mg		硬カプセル剤 (2 号、基剤: ゼラチン)	淡黄赤色 不透明	白色の粉末
	長径 17.8mm、短径 6.4mm、重さ 390mg			

ドパストン散 98.5%	剤 形	外 観	色 調
	散 剤	ほとんど白色の細粒を含む粉末	

(2)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

(3)識別コード

ドパストンカプセル 250mg:ドパストン 250 オーハラ
ドパストン散 98.5%:OH-280(包装容器のラベルに表示)

(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量

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

(2)添加物

ドパストンカプセル 250mg	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
ドパストン散 98.5%	ヒドロキシプロピルセルロース

(3)その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

ドパストンカプセル 250mg

1) 室温経時〔密栓しゃ光(褐色瓶)・21 ヵ月〕
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につき検討した結果、いずれの試験においてもほとんど変化は認められなかった。

2) 加温加湿経時〔40℃・80%RH・12 週間・密栓しゃ光、曝気しゃ光(褐色瓶)、ポリエチレン製袋密封しゃ光、40℃・96 時間・31～100%RH・曝気しゃ光(褐色瓶)〕
ポリエチレン袋に密封し 40℃・80%RH で 12 週間経時したものはカプセルの外観がわずかに退色した。40℃・80%RH 曝気で 12 週間経時したもの及び 40℃・100%RH・96 時間経時したもの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、各試験結果にはほとんど変化は認められなかった。

3) 光虐待経時(フェードメーター*1、3、5 時間・ポリエチレン製袋密封)
いずれの試験結果も対照品と比較してほとんど変化は認められなかった。(*本照射 1 時間は自然条件 48 時間日光照射に相当する。)

4) 内装:PTP(片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔)、外装:アルミニウム・ポリエチレンラミネート袋を40℃・75%RHで3ヵ月経時した結果、性状(カプセル、内容物)、確認試験、崩壊試験、含量は試験開始時と比較しほとんど変化を認めなかった。

ドパストン散 98.5%

1) 室温経時〔密栓しゃ光(褐色瓶)・19 ヵ月〕
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につき検討した結果、いずれの試験も対照品と比較して変化は認められなかった。

2) 加温加湿経時〔40℃・80%RH・12 週間・密栓しゃ光、曝気しゃ光(褐色瓶)、ポリエチレン製袋密封しゃ光、40℃・96 時間・31～100%RH・曝気しゃ光(褐色瓶)〕
40℃・100%RH・96 時間曝気により外観がわずかに灰白色を帯びたが、各試験結果には対照品と比較して変化は認められなかった。

3) 光虐待経時(フェードメーター*1、3、5 時間・ポリエチレン製袋密封)
いずれの試験結果も対照品と比較して変化は認められなかった。
(*本照射 1 時間は自然条件 48 時間日光照射に相当する。)

(2) 長期保存試験

ドパストンカプセル 250mg

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) ＼ 経時月数	スタート	12M	24M	36M	48M	60M
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%

保管条件	25±2℃
包装形態	瓶・乾燥剤・函

試料No.	試験項目(単位) ＼ 経時月数	スタート	12M	24M	36M	48M
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%

(3) 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)

1)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ヵ月	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		◎	◎	◎

2)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℃・75%RH	3ヵ月	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		◎	◎	◎

3)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]

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

30℃ RH92％で、スルピリン、ミグレニン、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[1)]。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[1)]。

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℃・92％RH……最悪、20℃・75％RH……中間、5℃・52％RH……最良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下記のように分類し、

（－）: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	配合量	判定	備考
ビタミン剤	ビオタミン散 10％（三共）	0.3g	△	㊒BTMP
精神・神経用剤	セレナール散 10％（三共）	0.1g	△	㊒オキサゾラム
	コントール散 10％（武田）	0.25g	○	㊒クロルジアゼポキサイド
	コントール散 1％（武田）	0.25g	○	㊒クロルジアゼポキサイド
	セルシン散 1％（武田）	0.2g	△	㊒ジアゼパム
	ウインタミン 10 倍散**	0.25g	○	㊒塩酸クロルプロマジン
	レボトミン散 50％（三菱ウェルファーマ）	0.14g	○	㊒レボメプロマジン
	レボトミン散 10％（三菱ウェルファーマ）	0.7g	○	㊒レボメプロマジン
	リタリン 100 倍散**	1g	△	㊒メチルフェニデート
消化器用薬剤	SM 散（三共）	1.3g	×*	
	ノイトニン末**	1g	×	㊒メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
	プリンペラン細粒（アステラス）	0.5g	△	㊒塩酸メトクロプラマイド
	キャベジンUコーワ散（興和）	0.5g	×*	㊒メチルメチオニンスルホニウムクロライド
	重質酸化マグネシウム	0.3g	×	
	炭酸マグネシウム	0.5g	×	
抗コリン剤	アーテン散 1％（ワイス・武田）	0.3g	△	㊒塩酸トリヘキシフェニジル
	アキネトン散**	0.2g	△	㊒塩酸ビペリデン
抗ヒスタミン剤	ピレチア 10 倍散**	0.12g	○	㊒塩酸プロメタジン
	レスタミンSコーワ散**	0.6g	×*	㊒サリチル酸ジフェンヒドラミン
その他	ネルボン散（三共）	1g	×*	㊒ニトラゼパム
	レセルピン散	2g	×	㊒レセルピン

** 市販されていない

7. 溶出性

カプセル剤
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

散剤
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

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

カプセル剤・散剤とも
(1) 呈色反応
(2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

カプセル剤・散剤とも
紫外可視吸光度測定法

11. 力　価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

他のアミノ酸 [1)]

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. 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

パーキンソン病、パーキンソン症候群

2．用法及び用量

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。

3．臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床効果 [2)～6)]

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)臨床薬理試験

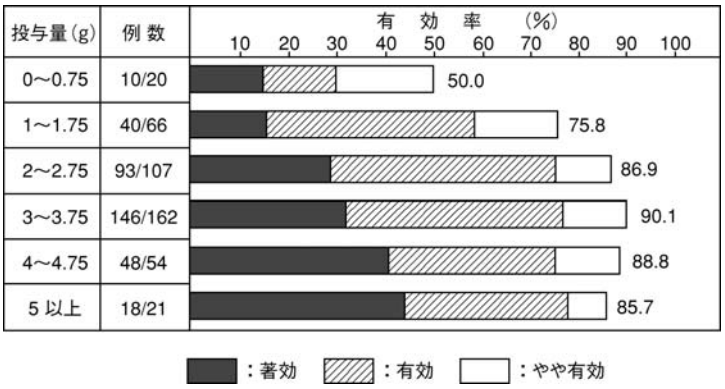
該当資料なし

(4)探索的試験

維持量及び投与量別効果
維持量と明記された 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	72.3
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	



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

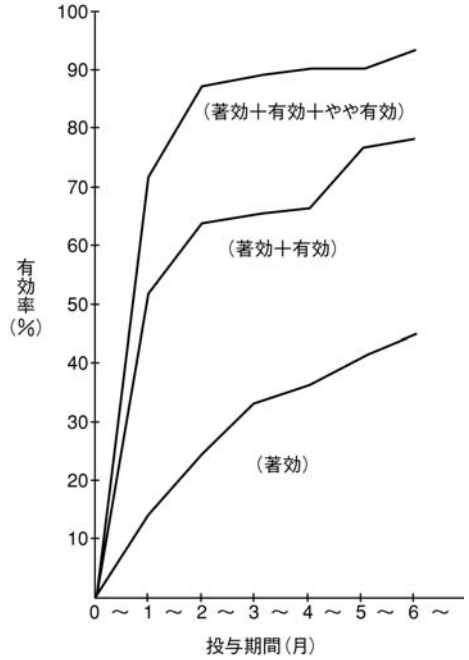
549 例中で効果発現までの日数の明確な記載のある 128 例についてみると、症状により異なるが早いもので 4 日、遅いものでは 5 週目で効果が発現した例もあるが、過半数は 2 週間以内に効果の発現がみられた。

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

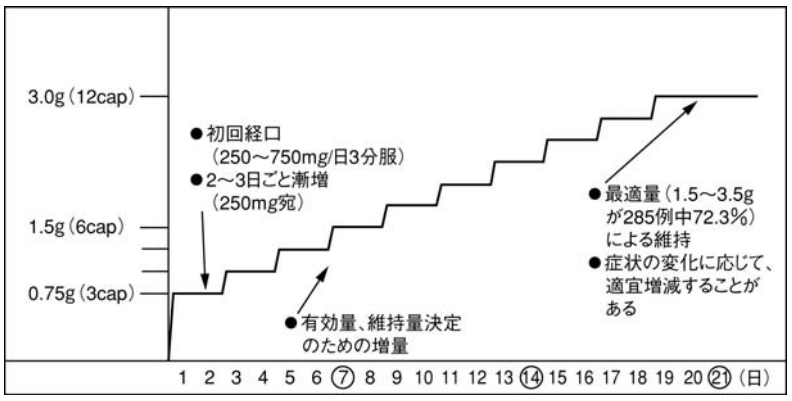
期間別効果

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。



期間別効果

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
マイヤーソン徴候	17／20	85.0
精神症状	39／51	76.5

注）本剤の承認用法・用量は「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)検証的試験

1)無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2)比較試験

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)[4]	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[2]	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[3]	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)後藤文男ほか:臨床薬理 **2** (1), 14-23 (1971)
3)井上尚英:内科 **30** (5), 907-915 (1972)
4)加瀬正夫ほか:日本医事新報 No.**2453**, 21-34 (1971)
5)岡嶋 透ほか:内科 **29** (2), 335-343 (1972)
6)斎藤佳雄ほか:診療と保険 **14** (2), 163-200 (1972)

3) 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、治療の中断無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[7]
9～12ヵ月未満	男	21	48～80	1.0～5.25	1例に尿素窒素値上昇[8]
	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)[9]

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。

7) 冨沢　貴ほか:診療と保険 **13** (3), 388-394 (1971)
8) 平井俊策ほか:Geriat. Med. **9** (3), 321-328 (1971)
9) 里吉栄二郎、古和久幸:診療 **24** (3), 371-377 (1971)

注) 本剤の承認用法・用量は「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)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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

レボドパ
ドパミン受容体作動薬

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序[10)～12)]

パーキンソン病発症は脳内黒質－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 D_1 受容体群(D_1、D_5)と D_2 受容体群(D_2、D_3、D_4)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

<table>
<tr><th>試験項目</th><th>結果の概要</th></tr>
<tr><td>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[13)]
(ネコ・経口)
ⅰ)自動運動に対する作用</td><td>GIa 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。
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 の促通を抑制。
しかし後部視床下部による促通に対して作用せず。</td></tr>
<tr><td>ⅱ)上位中枢刺激によるγ-bias 促通効果に対する作用</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">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>
<tr><td rowspan="3">Hz</td><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>
</table>
1、5v、0.5m sec、312Hz、56imp</td></tr>
<tr><td>ⅲ)屈筋支配のγ系と上位脳から刺激効果に及ぼす作用</td><td>1g/kg で extensor digitorumlongus を 400g の tension で引張った時のγ-bias 自発放電に、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)刺激による促通閾値を各々4.8V、4.4V、2.8V 上昇させる。</td></tr>
<tr><td>ⅳ)muscle spindle に対する作用</td><td>L_5～S_5 迄の両側後根と L_6～S_1 の前根を切断、筋を 400g の tension で引張った時の内側排腹筋求心性繊維からの GIa の自発放電は 1g/kg で変化せず。(S_1 後根記録)</td></tr>
<tr><td>2) 無麻酔脊髄切断下に於ける作用[14)] (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</td><td>L_7 及び S_2 前根を切断の上 L_6 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。静止下に於てレボドパは 67mg/kg iv で dynamic γ-ニューロンの自発放電を抑制し Static γ-ニューロンの自発放電を賦活。</td></tr>
<tr><td>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
a 中枢性短潜時の効果
b 中枢性長潜時の効果</td><td>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。
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。
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。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>試験項目</th><th>結果の概要</th></tr>
<tr><td>2. 脊髄に対する作用
1) 運動ニューロンへの伝達に対する作用 [15]
(ネコ・静注)
(Pallack Davis 除皮質標本)</td><td>67mg/kg iv で GS ABSm Sur 刺激により S_1 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。
<table>
<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>
<tr><td>p1
Q</td><td>G-S PBST
G-S PBST</td><td>促通と抑制
抑制</td><td>ともに抑制
抑制</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>(ネコ・経口又は静注) [13]</td><td>
<table>
<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>
<tr><td>—

Q
Q</td><td>mG-S PBST 他
Saphenous nerval
mGS
PBST</td><td>単シナプス反射抑制せず
多シナプス抑制せず
MSR の抑制作用せず
MSR の GIa 抑制と GIb 促通に作用せず</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>2) 上行性経路への伝達に対する作用 [15] (ネコ・静注)</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>3) 一次求心性繊維終末に於ける脱分極に対する作用 [15]
i)急性実験(脊髄ネコ・静注)
ii)慢性実験 (ネコ・静注)</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>4) 脊髄内各種伝達系に対する作用 [16] (ネコ・静注)</td><td>
<table>
<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>
<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、ABSm</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>
</table></td></tr>
<tr><td>3. 除脳固縮に対する作用 [13]
(Sherrington 型)
(ネコ・静注又は経口)</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>4. 貧血性固縮に対する作用 [13]
(Pallack Davis 型)
(ネコ・静注又は経口)</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>5. 脳波に対する作用*
1) 急性ガラミン不動化標本
(ウサギ・静注)</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>2)下位離断標本
(ネコ・静注又は経口)</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>3) 慢性電極植え込み
(ウサギ・静注、経口又は脳室内)</td><td>20～150mg/kg iv、1g/kg po、1mg/kg ivent 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。</td></tr>
</table>

試験項目	結果の概要
4) 刺激実験(急性実験) (ウサギ・静注)	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)。
5) 誘発電位に対する作用 (脊髄ネコ・静注又は経口)	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。
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 1) レセルピン	
ⅰ)条件回避反応抑制に対する作用 [17] (ネコ・腹腔内)	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。
ⅱ)無動に対する作用 [18] (マウス・腹腔内)	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)
ⅲ)体温低下、血圧低下に対する作用 [19] (ラット・経口)	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。
ⅳ)眼瞼下垂カタレプシーに対する作用 [19] (ラット・経口)	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。
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)	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。
ⅵ)筋緊張亢進に対する作用* (ラット・経口)	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。
2)トレモリン* ⅰ)無動に対する作用 (マウス・経口)	800mg/kg po でトレモリン(5mg/kg)sc の自発運動量の抑制増強。
ⅱ)振顫に対する作用 (マウス・経口)	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。
3) フィゾスチグミン 無動に対する作用*(マウス・経口)	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。
4) α-メチルチロシン (Shuttle box) ⅰ)条件回避反応抑制に対する作用 [20] (ラット・腹腔内)	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。
ⅱ)振顫に対する作用 [21] (サル・筋注)	30mg/kg im α-メチルチロシンによる振顫や緊張を抑制。
5) その他 ⅰ)脳損傷に伴う振顫に対する作用 [22] (サル・静注)	*dl*-DOPA は 30mg/kg 、*dl*-HTP は 2.5mg/kg で各々振顫を抑制。
ⅱ)尾状核抑制による「首曲げ」に対する作用* (ラット・経口)	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。

(＊社内資料)

(3)作用発現時間・持続時間

効果発現時間

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・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

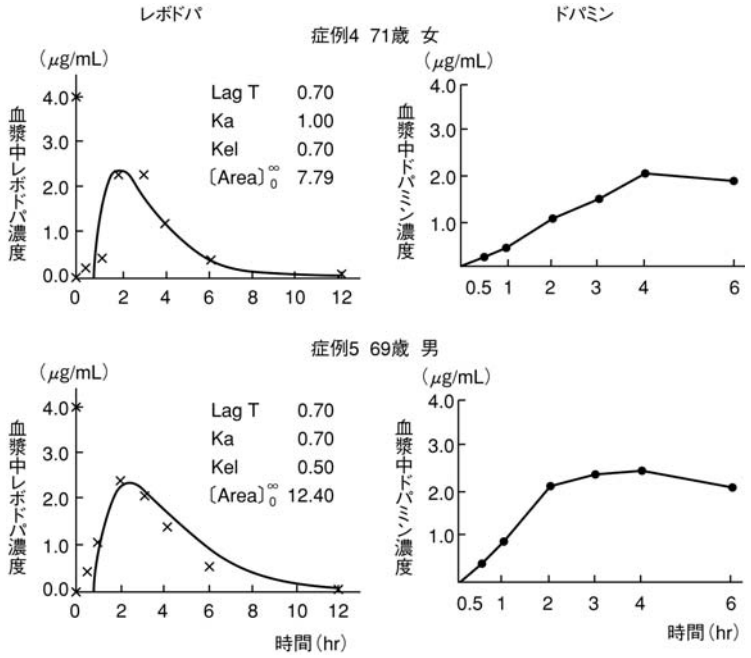
血中濃度よりも作用部位である脳脊髄液(CSF)中濃度がパーキンソン病に対する薬効と相関するとされており[23]、血漿中濃度(Cmax)が 3,693.2±1,140.2ng/mL の時、CSF 濃度(Cmax)はその約 1/10(234.4±51.5ng/mL)と報告されている[23]。
また、血漿中濃度(EC_{50}値)は 640±260ng/mL と報告されている[24]。

(2)最高血中濃度到達時間

パーキンソニズム患者 2 例(69 歳、71 歳)にレボドパ 1.0g を経口投与した時:2～3 時間[25]
高齢パーキンソン病患者 5 例(71～86 歳)にレボドパ 300mg を空腹時経口投与した時:84±64 分(mean±SD、外国人のデータ)[26]

(3)臨床試験で確認された血中濃度

パーキンソニズム患者 2 例(69 歳、71 歳)に、レボドパを 10 日間で漸増投与して 1 日 3.0g 投与とした後、1 回投与量 1.0g 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、レボドパ濃度は 2～3 時間後にピーク値 2.23、2.41μg/mL を示した[25]。

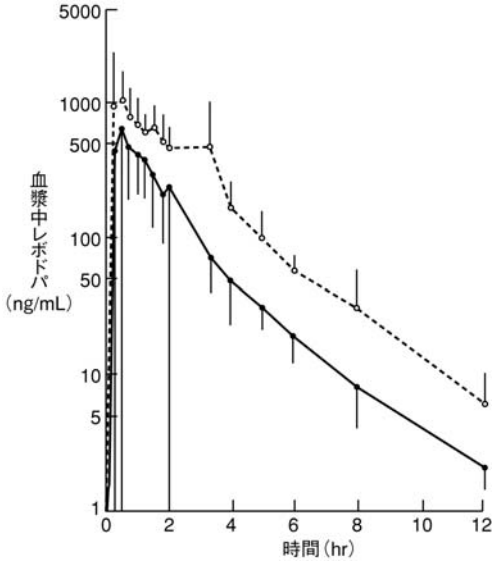


レボドパ投与後の血中レボドパ濃度(×:実測値、実線:理論曲線)及びドパミン濃度推移

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})、$[Area]_0^{\infty}$:濃度曲線下面積(μg・hr /mL)

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
4	2.23	1.92	1.16	6.51	7.64	0.85
5	2.41	2.47	0.98	7.80	11.29	0.69

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 250mg 錠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(外国人のデータ)[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)

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 300mg 錠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(外国人のデータ)[26]。

	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 ($min^{-1}\times10^{-2}$)	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
$AUC_{0\sim\infty}$(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)

(4)中毒域

該当資料なし

(5)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。

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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±0.075 hr^{-1}(mean±SD、パーキンソン病患者)[28)]

「1. 血中濃度の推移・測定法　(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項をも参照。

(3)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[29)]

33.3±4.23%(mean±SE)

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 250mg 錠を空腹時経口投与した時(mean±SD、外国人のデータ)[27)]

健康志願者:41±16%

高齢健康志願者:63±12%

(4)消失速度定数

0.533hr^{-1}〔$t_{1/2}$=1.3hr[26)]〕

「1. 血中濃度の推移・測定法　(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項をも参照。

ネオドパストン錠(レボドパ/カルビドパ製剤):0.710±0.0868hr^{-1}

(mean±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)[28)]

(5)クリアランス

該当資料なし

(参考)

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±SD、外国人のデータ)[27)]

健康志願者:23.4±4.1mL/min/kg

高齢健康志願者:14.2±2.8mL/min/kg

ネオドパストン錠(レボドパ/カルビドパ製剤):1.03±0.144 L/hr/kg

(mean±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)[28)]

(6)分布容積

該当資料なし

(参考)

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±SD、外国人のデータ)[27)]

健康志願者:1.65±0.39L/kg

高齢健康志願者:1.01±0.29L/kg

(7)血漿蛋白結合率

ほとんど結合しない[30] (5～8%)[31]。

3. 吸　収

レボドパは十二指腸を含む小腸上部からそのほとんどが能動輸送系(アミノ酸輸送系、L 輸送システム)を介して吸収されるが、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[32), 33)]。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＞

ラット消化管ループ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[34)]。

4. 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(BBB)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[30)]。

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 ^{14}C-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)]。

(3)乳汁への移行性

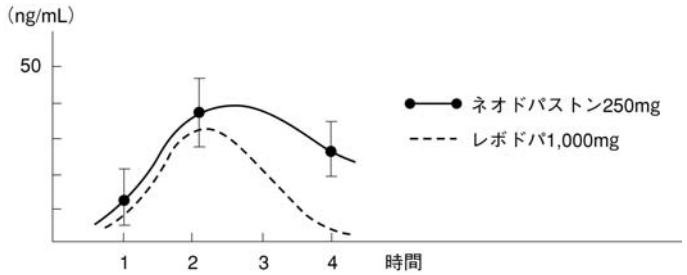
＜参考＞

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)]。

(4)髄液への移行性

髄液中濃度[39), 40)]

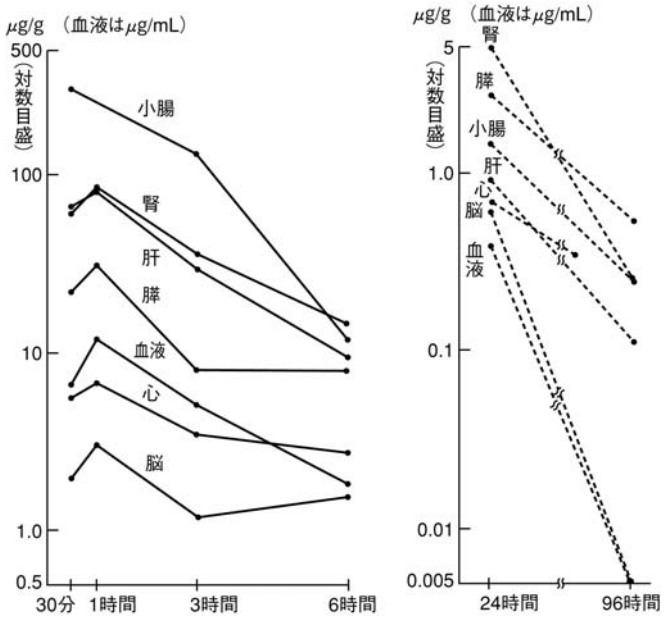
パーキンソニズム患者 3 例にレボドパ 1,000mg を経口投与したときの髄液中ドパミン濃度推移は以下のとおりであった。



(5)その他の組織への移行性

＜参考＞

ラットに ^{14}C-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]。



レボドパの臓器内分布（ラット）

5. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路

代謝部位 [33)]

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

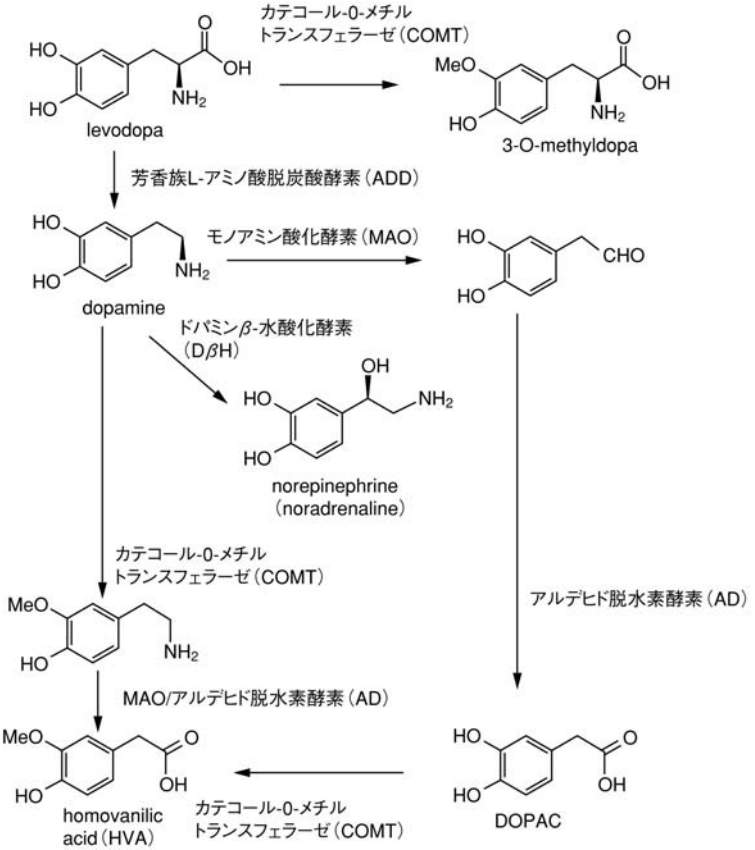
脳

レボドパ→3-O-メチルドパ

肝臓ほか種々の組織

代謝経路

レボドパの主要代謝経路は次の通りで、未変化体は脳－血液関門を経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。



レボドパ主要代謝経路

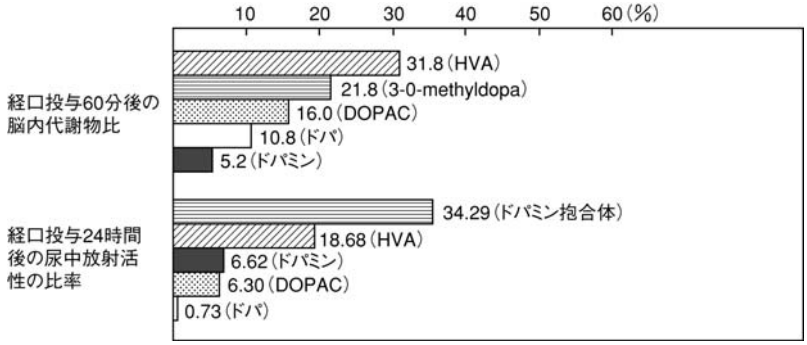
パーキンソニズム患者 5 例に 0.5g、或いは 1.0g のレボドパを経口投与した時、24 時間までの尿中未変化体、及び代謝物量のレボドパ投与量に対する比率（%）は以下のとおりであった [25)]。

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 ^{14}C-レボドパ 60mg/kg を経口投与 60 分後の脳内及び 24 時間後の尿中放射活性比は以下のとおりであった [41]。



(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

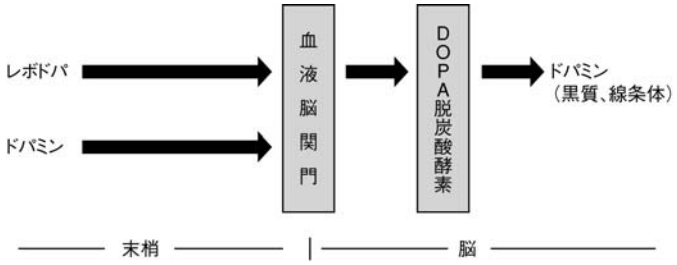
「**(1)代謝部位及び代謝経路**」の項、**代謝経路**参照。

(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、AUC_{po}/AUC_{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 [28]。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

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。



(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

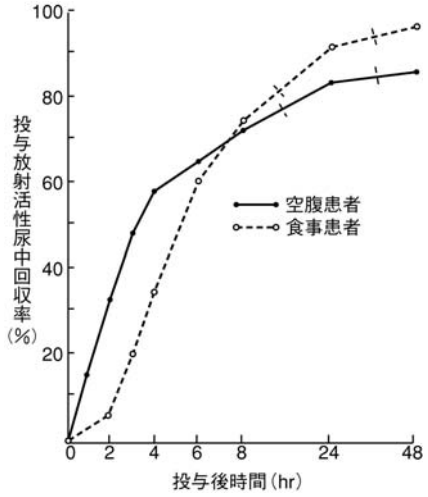
6. 排　泄

(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[30]。

(2)排泄率

58～77 歳のパーキンソン病患者 6 例に ^{14}C-レボドパ 500mg 錠を 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(外国人のデータ)[42]。



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±0.06hr^{-1}(mean±SD、パーキンソン病患者)[28]

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(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。〕

(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

(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[19]（「Ⅸ. **非臨床試験に関する項目　1. 薬理試験**」の項参照）、散瞳とともに眼圧が上昇する。

(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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝又は腎障害のある患者〔副作用の発現が増加するおそれがある。〕

(2) 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。〕

(3) 糖尿病患者〔血糖値の上昇を誘発し、インシュリン必要量を増大させるとの報告がある。〕

(4) 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。〕

(5) 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。〕

(6) 自殺傾向など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）

(1) AST（GOT）、ALT（GPT）上昇の副作用がみられることから、肝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。浮腫、BUN上昇の副作用がみられることから、腎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。一般に肝臓又は腎臓障害のある患者では薬物の代謝、排泄能力が低下しているので注意が必要である。

(2) 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（胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化があらわれることがある。「**8. 副作用 (2)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）。

(3) 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シュリンと拮抗的に作用して血糖値を高める。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。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（医薬品副作用情報 No.18：1976.4）。

(4) 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－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。

(5)「**2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）**」の項を参照。

(6) 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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

(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) 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。

(3) **長期投与時**:レボドパ製剤の長期投与により、次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。

1) 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等の処置を行うこと。

2) 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。

(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。

(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添付文書を参照すること。

(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。

(解説)

(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) 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。

(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[43)]。

1) 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[44]。

2) 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、ブ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[44]。

(4) これまで、「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。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、より一層の注意喚起として「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)]

(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添付文書を参照することとした。

(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。また、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)]

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

(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、節遮断剤等	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、ブ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、ブロモクリプチンメシル酸塩はドパミンレセプター、特に D_2 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 [45]、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 [46), 47)]。

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、またパパベリン塩酸塩製剤の添付文書との整合性を図り、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

(1)副作用の概要

4. **副作用**(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)
6,901 例の副作用集計より、主な副作用及び発現率をみると、悪心・嘔吐(31.18%)、食欲不振(14.68%)と消化器症状が最も多く、次いで不随意運動(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%)の順であった。
〔新開発医薬品の副作用のまとめ(その 27)[48)]〕

(2)重大な副作用と初期症状

(1)重大な副作用

1) Syndrome malin(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。
2) **錯乱**(頻度不明)、**幻覚**(1.00%)、**抑うつ**(0.48%):錯乱、幻覚、抑うつがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
3) **胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化**(頻度不明):胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4) **溶血性貧血**(頻度不明)、**血小板減少**(頻度不明):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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5) **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ので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「**重要な基本的注意**」の(4)項参照)
6) **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。

(3)その他の副作用

(2)その他の副作用

	副作用の頻度		
	5%以上又は頻度不明	0.5～5%未満	0.5%未満
精神神経系	不随意運動[注1)] 多弁[注1)] 見当識障害[注1)] 病的賭博 病的性欲亢進 ドパミン調節障害症候群	興奮[注1)] めまい 頭痛 倦怠感 不眠	妄想[注1)] 傾眠 味覚異常
消化器	悪心・嘔吐 (31.18%) 食欲不振 (14.68%)	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[注2)]	白血球減少		貧血
過敏症[注2)]			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3)]			AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇
腎臓			浮腫
その他	嗄声 痰・口腔内粘膜・汗・便等の変色(黒色等)	発汗 熱感 体重減少	筋肉痛 耳鳴 脱毛 唾液・尿の変色(黒色等)

注1) 減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
注2) 投与を中止すること。
注3) 投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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)
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)

副作用の種類	副作用発現件数(%)		
＜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(どうき)	29 (2.8)	78 (1.3)	107 (1.6)
不整脈	5 (0.5)	8 (0.1)	13 (0.2)
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糖尿病昏睡		1 (0.02)	1 (0.01)

注) レボドパの副作用調査は、三共(株)、第一製薬(株)、協和醗酵(株)、日本ロッシュ(株)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。

(厚生省薬務局:医薬品副作用情報 No.**31**)[48)]

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2)その他の副作用

	副作用の頻度		
	5%以上又は頻度不明	0.5～5%未満	0.5%未満
過敏症[注2)]			発疹

注 2)投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与
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。〔高齢者では、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。〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験(マウス)で初期発生への影響及び胎仔毒性が認められている。〕
(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。〔乳汁分泌が抑制されるおそれがある。また、動物実験(ラット)でレボドパの乳汁移行が知られている。〕

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

7. 臨床検査結果に及ぼす影響
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)
ニトロプルシドナトリウム水和物はレボドパのアミノ基と反応して呈色すると考えられ、レボドパ溶液でも反応は陽性となる。レボドパ投与中の患者ではケトン体反応が偽陽性となることがある。

13. 過量投与

8. 過量投与
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。このような場合には、呼吸器や心機能を観察しながら胃洗浄等の適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

9. 適用上の注意

薬剤交付時: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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

2. 重要な基本的注意

(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。

(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ので、このような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。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。

15. その他の注意

10. その他の注意

(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。

(2) 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。

(3) 高蛋白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)

(1) フェノチアジン系化合物、レセルピン誘導体では錐体外路症状の副作用の発現が知られている。レボドパは抗精神病薬によって起こった錐体外路症状には通常拮抗しない。

(3) レボドパは腸管の通過においてアミノ酸輸送系と競合するため、高蛋白食を摂取している患者ではその吸収が阻害されることがある。大量の中性アミノ酸を含む食事によりレボドパの吸収は遅延もしくは低減され得る。

16. その他

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」参照)

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験 [19)]

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-ハイドロキシ酪酸、ペントバルビタール [49)] (マウス・腹腔内)	50mg/kg でγ－ハイドロキシ酪酸(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)	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。
(ウサギ・静注)	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℃)
(ウサギ・経口)	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℃)
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 の焼却或いはクロルプロマジン(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)	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。
(ラット・経口)	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 でペンチレンテトラゾール(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。

試験項目	結果の概要
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。
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^{-4}g/mL の濃度で自動能の軽度抑制。 アセチルコリン 10^{-8}g/mL、ヒスタミン 10^{-8}g/mL、セロトニン 10^{-7}g/mL、ニコチン 10^{-6}g/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^{-6}g/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)	300～600mg/kg ip で 30～120 分にわたり有意な散瞳。
(ラット・経口)	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。

試験項目	結果の概要
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。

(4)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

LD_{50} 値(mg/kg)[50)]

動物 / 投与方法	マウス RFVL系(6 週令)		ラット 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 [50)]

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 死亡例	200mg/kg 以上の各群に流涎 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)生殖発生毒性試験

催奇形作用[51)]

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	各群に生仔平均体重の減少 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、平均膣開口日齢の遅延
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、生仔平均体重の減少 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

(4)その他の特殊毒性

耐性及び依存性試験、局所刺激作用

「**1. 薬理試験 (3)安全性薬理試験**」の項参照。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤:ドパストンカプセル 250mg:処方箋医薬品[注)] ドパスト散 98.5%:処方箋医薬品[注)] 注)処方せん医薬品:注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分:レボドパ　該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限 **ドパストンカプセル 250mg**:5 年 **ドパストン散 98.5%**:3 年 6 ヵ月
3. 貯法・保存条件	室温保存 カプセル－気密容器(開封後はしゃ光して保存すること。)
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1)薬局での取り扱いについて	該当しない
(2)薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」の項参照。 ・患者向医薬品ガイド:有り、くすりのしおり:有り
(3)調剤時の留意点について	なし
5. 承認条件等	なし
6. 包　装	**ドパストンカプセル 250mg**　100 カプセル(PTP) **ドパストン散 98.5%**　100g(瓶)
7. 容器の材質	PTP:ポリプロピレン、アルミニウム箔 瓶:褐色ガラス瓶、金属キャップ
8. 同一成分・同効薬	同一成分: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、ブロモクリプチンメシル酸塩、タリペキソール塩酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物
9. 国際誕生年月日	不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
ドパストンカプセル 250mg	2008 年 10 月 15 日	22000AMX02376000
ドパストン散 98.5%	2008 年 10 月 7 日	22000AMX02326000

（販売名変更による）

旧名称品（平成 21 年 8 月 31 日経過措置期間終了）

	製造販売承認年月日	承認番号
ドパストンカプセル	1971 年 10 月 23 日	14600AMZ02128000
ドパストン散	1971 年 10 月 23 日	14600AMZ02129000

11. 薬価基準収載年月日

カプセル剤・散剤とも
2008 年 12 月 19 日（販売名変更による）

旧名称品
カプセル剤・散剤とも
1972 年 2 月 1 日（平成 21 年 8 月 31 日経過措置期間終了）

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

	HOT9	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算処理システムコード
ドパストンカプセル 250mg	101196802	1164001M2031	620008660
ドパストン散 98.5%	101188302	1164001B1034	620008661

旧名称品(収載コード)

ドパストンカプセル	1164001M2023
ドパストン散	1164001B1026

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文　献

1. 引用文献

1) 第十五改正日本薬局方解説書, C4760-C4765 (2006) 廣川書店
2) 後藤文男ほか:臨床薬理 **2** (1), 14-23 (1971)
3) 井上尚英:内科 **30** (5), 907-915 (1972)
4) 加瀬正夫ほか:日本医事新報 No.**2453**, 21-34 (1971)
5) 岡嶋 透ほか:内科 **29** (2), 335-343 (1972)
6) 斎藤佳雄ほか:診療と保険 **14** (2), 163-200 (1972)
7) 冨沢 貴ほか:診療と保険 **13** (3), 388-394 (1971)
8) 平井俊策ほか:Geriat. Med. **9** (3), 321-328 (1971)
9) 里吉栄二郎、古和久幸:診療 **24** (3), 371-377 (1971)
10) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11th edition), 652-659 (2007)
11) Hornykiewicz, O.: Pharmacol. Rev. **18** (2), 925-964 (1966)
12) Cotzias, G.C. et al.: New Engl. J. Med. **276** (7), 374-379 (1967)
13) 酒井 豊ほか:日本薬理学雑誌 **69** (3), 467-482 (1973)
14) Bergmans, J. & Grillner, S.: Acta Physiol. Scand. **77** (1), 106-124 (1969)
15) Anden, N.E. et al.: Acta Physiol. Scand. **67** (3), 373-386 (1966)
16) Anden, N.E. et al.: Acta Physiol. Scand. **67** (3), 387-397 (1966)
17) Seiden, L.S. & Hanson, L.C.: Psychopharmacologia **6** (4), 239-244 (1964)
18) Chrusciel, T.L. & Herman, Z.S.: Psychopharmacologia **14** (2), 124-134 (1969)
19) 小林晋作ほか:三共研究所年報 **22**, 123-141 (1970)
20) Moore, K.E. & Rech, R.H.: J. Pharm. Pharmac. **19**, 405-407 (1967)
21) Bedard, P. et al.: Can. J. Physiol. Pharmacol. **48** (1), 82-84 (1970)
22) Goldstein, M. et al.: Nature **224** (217), 382-384 (1969)
23) Olanow, C.W. et al.: Ann. Neurol. **29** (5), 556-559 (1991)
24) Contin, M. et al.: Neurology **43**, 367-371 (1993)
25) 東儀英夫、小川 真:脳と神経 **29** (8), 873-878 (1977)
26) Evans, M.A. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. **17** (3), 215-221 (1980)
27) Robertson, D.R.C. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. **28** (1), 61-69 (1989)
28) Mizutani, Y. et al.: Biol. Pharm. Bull. **18** (12), 1729-1737 (1995)
29) Sasahara, K. et al.: J. Pharm. Sci. **69** (3), 261-265 (1980)
30) Colin-Dollery: Therapeutic Drugs L10-L15, (1991) Churehill Livingstone
31) 臨床透析編集委員会:臨床透析 **14** (5), 654-655 (1998)
32) Nutt, J.G. et al.: N. Engl. J. Med. **310** (8), 483-488 (1984)
33) Nutt, J.G. & Fellman, J.H.: Clin. Neuropharmacol. **7** (1), 35-49 (1984)
34) Shindo, H. et al.: Chem. Pharm. Bull. **21** (9), 2031-2038 (1973)
35) Shindo, H. et al.: Chem. Pharm. Bull. **21** (4), 817-825 (1973)
36) Shindo, H. et al.: Chem. Pharm. Bull. **20** (5), 966-973 (1972)
37) Merchant, C.A. et al.: J. Neural. Transm. Park Dis. Dement. Sect. **9** (2-3), 239-242 (1995)
38) Prilusky, J. & Deis, R.P.: J. Endocrinol. **67** (3), 397-401 (1975)
39) Ohmoto, T. & Kishikawa, H.:Folia Psychiat. Neurol. Jpn. **29** (1), 1-12(1975)

40) 大本堯史、岸川秀実:脳と神経 **27** (2), 225-233 (1975)
41) Shindo, H. et al.: Chem. Pharm. Bull. **21** (4), 826-836 (1973)
42) Morgan, J.P. et al.: Arch. Neurol. **25** (1), 39-44 (1971)
43) 安藤一也、印東利勝:神経内科 **4** (6), 477-485 (1976)
44) 林 正高:治療 **70** (11), 2173-2178 (1988)
45) Spanagel R, et al.:Eur. J. Pharmacol. **262** (1-2), 21-26 (1994)
46) Skuza G, et al.:J. Neural. Transm. Gen Sect. **98** (1), 57-67 (1994)
47) Fredriksson A, et al.: J. Neural. Transm. **108** (2), 167-187 (2001)
48) 医薬品副作用情報 No.**31** (厚生省薬務局)
日本医事新報 No.**2828**, 103 (1978)
49) Rizzoli, A.A. et al.: J. Pharm. Pharmacol. **21** (7), 465-466 (1969)
50) 増田 裕ほか:三共研究所年報 **22**, 142-164 (1970)
51) 棚瀬久雄ほか:三共研究所年報 **22**, 165-186 (1970)

2. その他の参考文献

Ⅻ．参考資料

1．主な外国での発売状況

レボドパ単味製剤の主な発売国は次のとおりである。
商品名/会社名：販売国/効能効果
・Ceredopa/Ratiopharm：オーストラリア/パーキンソン病
・Dopaflex/Medphano：ドイツ/パーキンソン病
・Levomet/Chiesi：イタリア/パーキンソン病（levodopa methyl hydrocloride）
・Eldopal/Yamanouchi：オランダ/パーキンソン病
・Larodopa/Roche：南アフリカ、米国；Cambridge：英国/パーキンソン病
・Dopar/Procter & Gamble：米国/パーキンソン病
（Martindale 34th edition, 2005 記載をもとに作成）

2．海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備　考	
その他の関連資料	

⑪

創造と共生

製造販売元 大原薬品工業株式会社
〈本　　社〉滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野 121-15
TEL 0748-88-2200(代)　　〒520-3403
FAX 0748-88-2300
〈東京本社〉東京都中央区明石町 8-1 聖路加タワー36 階
TEL 03-6740-7701(代)　　〒104-6591
FAX 03-6740-7702