

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®静注 25mg

ドパストン®静注 50mg

DOPASTON®FOR INTRAVENOUS USE25mg

DOPASTON®FOR INTRAVENOUS USE50mg

（レボドパ注射液）

剤形	注射液剤
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	1mL中レボドパ（日局）2.5mg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：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17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。

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に審査・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もあり，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		9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	11. 力 価	8
II. 名称に関する項目		12. 混入する可能性のある夾雑物	8
1. 販売名	3	13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に関する情報	9
(1) 和 名	3	14. その他	9
(2) 洋 名	3	V. 治療に関する項目	
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	3	2. 用法及び用量	10
(1) 和 名(命名法)	3	3. 臨床成績	10
(2) 洋 名(命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ	10
(3) ステム	3	(2) 臨床効果	10
3. 構造式又は示性式	3	(3) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	3	(4) 探索的試験	11
5. 化学名(命名法)	3	(5) 検証的試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	12
7. CAS登録番号	3	2) 比較試験	12
III. 有効成分に関する項目		3) 安全性試験	13
1. 物理化学的性質	4	4) 患者・病態別試験	13
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	13
(2) 溶解性	4	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)	13
(3) 吸湿性	4	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	13
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	14
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	14
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	14
2. 有効成分の各種条件下における 安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	17
4. 有効成分の定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	
IV. 製剤に関する項目		1. 血中濃度の推移・測定法	18
1. 剤 形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	18
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 最高血中濃度到達時間	18
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、 粘度、比重、安定な pH 域等	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	18
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の 有無及び種類	6	(4) 中毒域	19
2. 製剤の組成	6	(5) 食事・併用薬の影響	19
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(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	19
(2) 添加物	6	2. 薬物速度論的パラメータ	20
(3) 電解質の濃度	6	(1) 解析方法	20
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	(2) 吸収速度定数	20
(5) その他	6	(3) バイオアベイラビリティ	20
3. 注射剤の調製法	6	(4) 消失速度定数	20
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(5) クリアランス	20
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	(6) 分布容積	20
6. 溶解後の安定性	8		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
8. 生物学的試験法	8		

(7) 血漿蛋白結合率	20
3. 吸 収	20
4. 分 布	20
(1) 血液-脳関門通過性	20
(2) 血液-胎盤関門通過性	20
(3) 乳汁への移行性	20
(4) 髄液への移行性	21
(5) その他の組織への移行性	21
5. 代 謝	22
(1) 代謝部位及び代謝経路	22
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	23
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	23
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23
(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ	23
6. 排 泄	23
(1) 排泄部位及び経路	23
(2) 排泄率	23
(3) 排泄速度	23
7. トランスポーターに関する情報	23
8. 透析等による除去率	23
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	24
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	26
7. 相互作用	27
(1) 併用禁忌とその理由	27
(2) 併用注意とその理由	28
8. 副作用	30
(1) 副作用の概要	30
(2) 重大な副作用と初期症状	30
(3) その他の副作用	31
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	32
(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	32
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	33
9. 高齢者への投与	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
11. 小児等への投与	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
13. 過量投与	33
14. 適用上の注意	34

15. その他の注意	34
16. その他	34

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	35
(2) 副次的薬理試験	35
(3) 安全性薬理試験	35
(4) その他の薬理試験	37
2. 毒性試験	37
(1) 単回投与毒性試験	37
(2) 反復投与毒性試験	37
(3) 生殖発生毒性試験	39
(4) その他の特殊毒性	39

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	40
2. 有効期間又は使用期限	40
3. 貯法・保存条件	40
4. 薬剤取扱い上の注意点	40
(1) 薬局での取り扱い上の 留意点について	40
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	40
(3) 調剤時の留意点について	40
5. 承認条件等	40
6. 包 装	40
7. 容器の材質	40
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
11. 薬価基準収載年月日	41
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	41
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41

XI. 文 献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	43

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44

XIII. 備 考

その他の関連資料	
ドパストン静注配合変化	45

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 *d/l* 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)(現第一三共(株))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(株)(現第一三共(株))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。

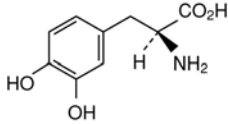
2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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. 経口療法よりも速効性で、少量で効果をあげることができる。
5. 744例の副作用集計での主な副作用は、悪心・嘔吐(4.2%)、血圧低下(1.2%)、不随意運動、食欲不振、血圧上昇(各0.8%)、頭痛・頭重感、不眠(各0.7%)等であった。

[新開発医薬品の副作用のまとめ(その28)⁴⁶⁾

なお、重大な副作用として、**Syndrome malin**(頻度不明)、**錯乱**(頻度不明)、**抑うつ**(頻度不明)、**幻覚**(0.3%)、**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)、**閉塞隅角緑内障**(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®静注 25mg ドパストン®静注 50mg
(2) 洋名	DOPASTON® FOR INTRAVENOUS USE25mg DOPASTON® FOR INTRAVENOUS USE50mg
(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 ₉ H 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°C)

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°C・相対湿度 100%・96 時間)

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 275°C (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

フラスコ振とう法による本品の水とオクタノールの分配係数 $\log P_{ow}$ (P_{ow} = オクタノール相の濃度 / 水相の濃度) は -2.4 (pH7.0) であった。

(7) その他の主な示性値¹⁾

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

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -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 ヶ月、密栓しゃ光(白色硬質ガラス瓶)・24 ヶ月〕
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、ガスクロマトグラフィにつき検討した。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。

$$0.1\text{mol/L 過塩素酸 } 1\text{mL} = 19.72\text{mg } \text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$$

IV. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形</p> <p>(1) 剤形の区別、外観及び性状</p> <p>(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等</p> <p>(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類</p>	<p>剤形の区別: 水溶液 性状: 無色澄明の注射液</p> <p>pH: 2.5~4.5 浸透圧比: 約 1 (生理食塩液に対する比)</p> <p>窒素</p>
<p>2. 製剤の組成</p> <p>(1) 有効成分(活性成分)の含量</p> <p>(2) 添加物</p> <p>(3) 電解質の濃度</p> <p>(4) 添付溶解液の組成及び容量</p> <p>(5) その他</p>	<p>ドパストン静注 25mg: 1 管中レボドパ(日局) 25mg を含有 ドパストン静注 50mg: 1 管中レボドパ(日局) 50mg を含有</p> <p>1mL 中に亜硫酸水素ナトリウム 0.1mg、等張化剤、塩酸、pH 調節剤を含有 溶剤: 日本薬局方注射用水</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当しない</p> <p>該当資料なし</p>
<p>3. 注射剤の調製法</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意</p>	<p>該当しない</p>

5. 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

1) 室温経時(21 ヶ月・しゃ光)

外観、pH、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スタート時と比較してほとんど変化は認められなかった。

2) 加温経時(40℃・12 週間・しゃ光)

薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーにおいて、分解物が 0.2%程度認められた。

3) 光虐待経時(フェードメーター*1、3、5 時間)

5 時間照射品で薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーにおいて、分解物が 0.2%程度認められた以外、各試験結果にスタート時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。)

以上の結果から、本剤は光に対する安定性を保つためしゃ光して保存することが望ましい。

(2) 長期保存試験

保管条件	25±2℃
包装形態	10mL アンプル・遮光紙・函

試料 No.	試験項目(単位)	経時月数						
		スタート	12M	24M	36M	48M	60M	
10mL	1	外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
		pH	3.4	3.3	3.4	3.4	3.5	3.3
		含量(%)	98.7	98.4	98.9	99.0	99.7	97.7
	2	外観	適合	—	—	適合	—	適合
		pH	3.2	—	—	3.3	—	3.3
		含量(%)	99.3	—	—	99.4	—	99.0
	3	外観	適合	—	—	適合	—	適合
		pH	3.4	—	—	3.3	—	3.4
		含量(%)	100.2	—	—	99.6	—	98.8

保管条件	25±2℃
包装形態	20mL アンプル・遮光紙・函

試料 No.	試験項目(単位)	経時月数						
		スタート	12M	24M	36M	48M	60M	
20mL	1	外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
		pH	3.4	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
		含量(%)	98.7	99.2	98.5	99.1	99.3	99.3
	2	外観	適合	—	—	適合	—	適合
		pH	3.3	—	—	3.2	—	3.3
		含量(%)	98.9	—	—	99.5	—	98.8
	3	外観	適合	—	—	適合	—	適合
		pH	3.3	—	—	3.3	—	3.3
		含量(%)	98.7	—	—	99.2	—	98.4

—: 試験省略

外観: 無色澄明な液

pH : 2.5~4.5

含量(レボドパ): 95~105%

6. 溶解後の安定性

希釈後の安定性

希 釈 液		1 アンプル/生理食塩液 100mL			1 アンプル/ブドウ糖液 100mL		
希 釈 後		外 観	pH	残存率 (%)	外 観	pH	残存率 (%)
保存条件	時間						
室温 散光	0	無色澄明な液体	3.7	100.0	無色澄明な液体	3.7	100.0
	1	—	3.8	101.8	—	3.7	100.0
	6	—	3.8	98.2	—	3.7	97.3
	24	—	3.8	98.4	—	3.7	97.4
室温 遮光	0	無色澄明な液体	3.8	100.0	無色澄明な液体	3.6	100.0
	1	—	3.8	96.8	—	3.7	100.6
	6	—	3.8	100.1	—	3.6	99.2
	24	—	3.8	95.3	—	3.6	98.6

(「XIV. 巻末 ドパストン静注配合変化」参照)

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

「XIII. 備考 その他の関連資料 ドパストン静注配合変化」参照

pH 移動試験値

規格 pH 域	試料 pH	試料量 mL	1/10mol/L HCl(A) 1/10mol/L NaOH(B) mL	最終 pH または 変化点 pH	移動 指数	変化 所見	希 釈 試 験							
							20mL				500mL			
							0	0.5h	1h	3h	0	0.5h	1h	3h
2.5~4.5	3.3	1 アンプル (10mL)	(A) 10.0	1.4	1.9	変化なし								
			(B) 1.55	9.4	6.1	微黄色→ 褐色	9.4 微橙赤色	9.4 (+)	9.4 (+)	9.4 (+)	9.6 微橙色	9.5 (+)	9.4 (+)	9.3 (+) (6.2)

希釈試験:20mL、500mL の 0h の数値は希釈直後の pH、500mL の 3h の欄の () 内の数値は使用した蒸留水の pH を示す。
+ は外観変化の認められるもの。() は外観変化のうち、変色をあらわす。判定は何れも肉眼的に行なう。

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

- (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

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⁾

pH9.0 以上で褐変するためアルカリ性注射剤との混合には注意を要する¹⁾。

13. 注意が必要な容器・外観が
特殊な容器に関する情報

該当しない

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 1 日量レボドパとして 25～50mg を 1～2 回に分けて、そのままゆっくり静注又は生理食塩液もしくはブドウ糖注射液などに希釈して点滴静注する。

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)～4)}

本剤の臨床試験は、78 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、80.3% (57/71)、筋強剛では 80.8% (59/73)、振戦では 61.2% (41/67) の改善率を示した。一般に静注療法では、経口療法にくらべ、より少量で有効、かつ効果の発現が速やかである反面、持続はやや短いという傾向が得られた。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

静注及び経口投与法の比較

7例のパーキンソン病患者にレボドパ25mgをブドウ糖液と混合してゆっくり静注し、50mg、75mg、100mg、150mgと数日毎に増量して最高200mgとし、注射による効果が認められ、それが一定になったと思われた後、レボドパ投与を中止し、その作用が減弱又は消失することを認めた後、内服療法に切替えた⁵⁾。内服は500mg/日より開始し、ほぼ1週毎に増量し、副作用のない例では最高4000mg/日まで増量した。同程度の効果又は副作用を得るに要するレボドパ量にはかなりの相違があり、内服、注射の量比は各症例により大幅の変動を示したが、有効量比又は副作用発現量比はほぼ1:10より1:70の範囲にあり、平均約1:17であった。

投与量の比較

(mg/日)

症例	投与経路	強剛	寡動	振戦	数取/分	10m歩行	廻れ右	全身倦怠	嘔気	比
1	I.V.	125		100	100			>125	100	1
	P.O.	>1200		1200	1200			1200	1200	12
2	I.V.	100	100	>100	>100				100	1
	P.O.	2250	2250	2250	2250				>2250	20
3	I.V.	50	50	50(-)	50	50	50	25	50	1
	P.O.	500	500	500(-)	500	500	500	>500	>500	10
4	I.V.	50	50	50	50	50	50		>150	1
	P.O.	3600	3600	3600	1800	3000	1800		3600	70
5	I.V.	50	50	50	50	50	50			1
	P.O.	1500	1500	1500	1500	1500	1500			30
6	I.V.	50~100	50~100	50~100		50~100	50~100			1
	P.O.	>1600	>1600	>1600		>1000	>1000	>1000		20
7	I.V.	200	200	200						1
	P.O.	2000	>2000	>2000						10

8例のパーキンソン症候群の患者に、第1回25mg静注、第2回以後は50mg静注(50mgのレボドパ含有食塩水溶液20mLを20%のブドウ糖液80mLを加えてゆっくり静注)する方法と経口投与法を併用した結果、5例に著効が認められ、静注50mgの効果は経口投与2,250mg/日の量に達した時に得られる効果に匹敵した²⁾。

2)村越康一:診療と新薬 8(3), 417-421 (1971)

5)河野親夫:新薬と臨床 20(8), 1203-1209 (1971)

注)本剤の承認用法・用量は「通常成人1日量レボドパとして25~50mgを1~2回に分けて、そのままゆっくり静注又は生理食塩液もしくはブドウ糖注射液などに希釈して点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。」である。

効果発現時間

投与後数分で効果が現われ、30分で最大に達すると報告されている²⁾。

作用持続時間

1回の静注効果の持続時間は2~5日という報告もあるが²⁾、1回50mg静注投与の場合、約24時間と考えられている^{3), 4)}。

(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

(参考) ドパストンカプセル・散の比較対照試験成績

投与薬剤	実験方法	結論
ドパストン プラセボ (THP) ⁸⁾	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 ⁶⁾	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つ 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 ⁹⁾	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つ た。
ドパストン プラセボ ¹⁰⁾ (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。

6) 後藤文男ほか:臨床薬理 2 (1), 14-23 (1971)

7) 井上尚英:内科 30 (5), 907-915 (1972)

8) 加瀬正夫ほか:日本医事新報 No.2453, 21-34 (1971)

9) 岡嶋 透ほか:内科 29 (2), 335-343 (1972)

10) 斎藤佳雄ほか:診療と保険 14 (2), 163-200 (1972)

3) 安全性試験

(参考)ドパストンカプセル・散長期投与例

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 ¹¹⁾
9～12ヵ月 未満	男	21	48～80	1.0～5.25	1例に尿素窒素値上昇 ¹²⁾
	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) ¹³⁾

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。

11) 富沢 貴ほか: 診療と保険 13 (3), 388-394 (1971)

12) 平井俊策ほか: Geriat. Med. 9 (3), 321-328 (1971)

13) 里吉栄二郎、古和久幸: 診療 24 (3), 371-377 (1971)

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^{14)~16)}

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一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	Gla 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。																												
1) ペントバルビタール麻酔下に於ける作用 ¹⁷⁾ (ネコ・経口)	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。																												
ii) 自動運動に対する作用	しかし後部視床下部による促通に対して作用せず。																												
ii) 上位中枢刺激による γ -bias 促通効果に対する作用	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 10%;">中枢刺激部</th> <th style="width: 10%;">尾状核</th> <th style="width: 10%;">皮質運動野</th> <th style="width: 10%;">小脳前葉</th> <th style="width: 10%;">中脳網様体</th> <th style="width: 10%;">後部視床下部</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>刺激前</td> <td></td> <td>60</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>投与前</td> <td>Hz</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></td> <td>60~570</td> <td>50</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>70</td> </tr> </tbody> </table> <p>1、5v、0.5m sec、312Hz、56imp</p>		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	Hz	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	Hz	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	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。																												
iv) muscle spindle に対する作用	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 Gla の自発放電は 1g/kg で変化せず。(S ₁ 後根記録)																												
2) 無麻酔脊髓切断下に於ける作用 ¹⁸⁾ (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	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。																												
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	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。																												
a 中枢性短潜時の効果	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。																												
b 中枢性長潜時の効果	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。																												

試験項目	結果の概要																														
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 ¹⁹⁾ (ネコ・静注) (Pallack Davis 除皮質標本)	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 border="1" data-bbox="919 371 1439 483"> <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>pI</td> <td>G-S PBST</td> <td>促進と抑制</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> </table>	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)	pI	G-S PBST	促進と抑制	ともに抑制	Q	G-S PBST	抑制	抑制																		
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)																												
pI	G-S PBST	促進と抑制	ともに抑制																												
Q	G-S PBST	抑制	抑制																												
(ネコ・経口又は静注) ¹⁷⁾	<table border="1" data-bbox="919 517 1439 707"> <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>—</td> <td>mG-S PBST 他 Saphenous neural</td> <td>単シナプス反射抑制せず 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 G_{1a} 抑制と G_{1b} 促進に作用せず</td> </tr> </table>	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 Saphenous neural	単シナプス反射抑制せず 多シナプス抑制せず	Q	mGS	MSR の抑制作用せず	Q	PBST	MSR の G _{1a} 抑制と G _{1b} 促進に作用せず																		
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 Saphenous neural	単シナプス反射抑制せず 多シナプス抑制せず																													
Q	mGS	MSR の抑制作用せず																													
Q	PBST	MSR の G _{1a} 抑制と G _{1b} 促進に作用せず																													
2) 上行性経路への伝達に対する作用 ¹⁹⁾ (ネコ・静注)	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。																														
3) 一次求心性繊維終末に於ける脱分極に対する作用 ¹⁹⁾ i) 急性実験(脊髄ネコ・静注) ii) 慢性実験(ネコ・静注)	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、G _{1a} 、G _{1b} 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。																														
4) 脊髄内各種伝達系に対する作用 ²⁰⁾ (ネコ・静注)	<table border="1" data-bbox="919 1077 1439 1447"> <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>レセルピン 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> </tbody> </table>	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	レセルピン 5	抑制せず	抑制せず	DPG-S SD、ABSm	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
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	レセルピン 5	抑制せず	抑制せず	DPG-S SD、ABSm																											
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																											
3. 除脳固縮に対する作用 ¹⁷⁾ (Sherrington 型) (ネコ・静注又は経口)	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。																														
4. 貧血性固縮に対する作用 ¹⁷⁾ (Pallack Davis 型) (ネコ・静注又は経口)	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。																														
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) 2) 下位離断標本(ネコ・静注又は経口) 3) 慢性電極植え込み(ウサギ・静注経口又は脳室内)	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。 10mg/kg iv 又は 1g/kg po で post sig Gyrus に 600 μ V の burst 波、海馬の θ 波は変化せず。 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。																														

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 (脊髓ネコ・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 ²¹⁾ (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 ²²⁾ (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 ²³⁾ (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 ²³⁾ (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*	レボドパは 100~300 μ g の ivent 又は 30~100 μ g 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 40 μ g 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 ²⁴⁾ (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 ²⁵⁾ (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 ²⁶⁾ (サル・静注)	<i>dl</i> -DOPA は 30mg/kg、 <i>dl</i> -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

投与後数分で効果が現われ、30分で最大に達すると報告されている²⁾。

作用持続時間

1回の静注効果の持続時間は2～5日という報告もあるが²⁾、1回50mg静注投与の場合、約24時間と考えられている^{3), 4)}。

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²⁷⁾、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²⁷⁾。

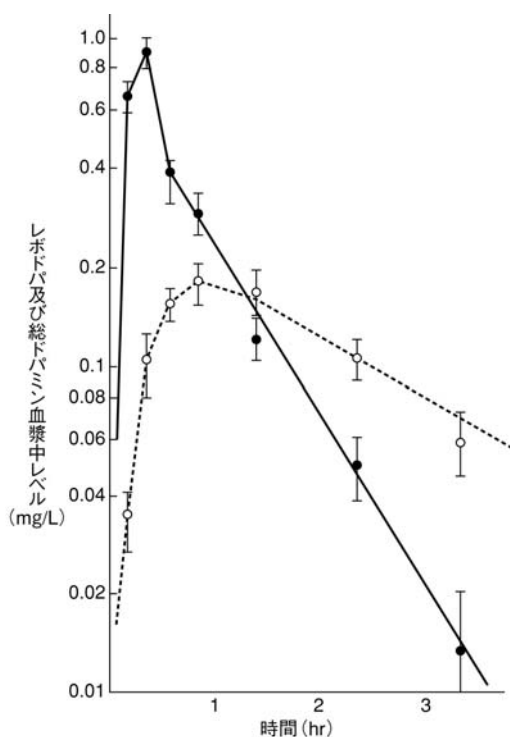
また、血漿中濃度(EC₅₀値)は 640 ± 260ng/mL と報告されている²⁸⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間

投与終了直後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

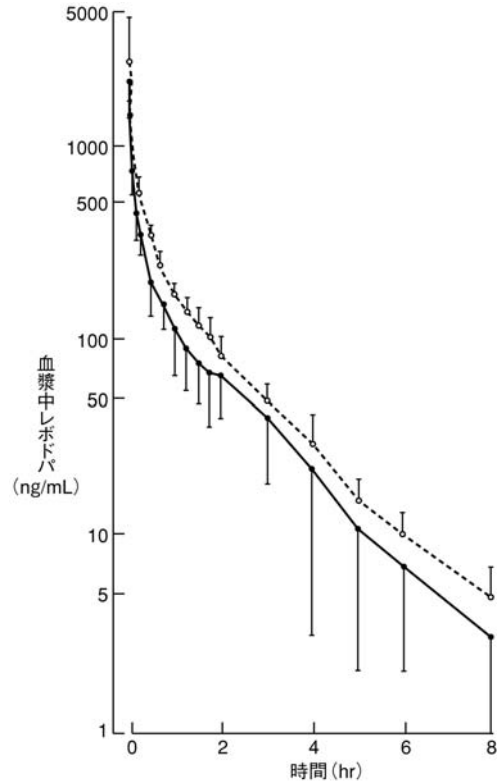
5例のパーキンソン病患者(平均63歳:51~71歳)に、レボドパ(ドパストン注射液)50mgを200mLの生理食塩液で希釈し、20分間で静注した時の血漿中レボドパ及び総ドパミン(結合型+非結合型)濃度推移²⁹⁾は以下のとおりであり、血漿中レボドパ濃度は静注開始後20分に最高値0.89 ± 0.09mg/Lとなり、以後急速に減少し200分後にはほとんど消失した〔半減期 39 ± 4.1分(mean ± SE)〕。また、総ドパミン濃度は静注開始後50分に最高値0.18 ± 0.016mg/Lとなり、200分後には最高値の約33%となった。



5例のパーキンソン病患者にレボドパ50mg静注後のレボドパ(●)及び総ドパミン(○)平均(±SE)血漿中レベル

パラメータ	Mean ± SE
α , hr ⁻¹	11.7 ± 1.05
β , hr ⁻¹	1.12 ± 0.13
0.693/ β , hr	0.65 ± 0.069
k_{12} , hr ⁻¹	5.1 ± 0.52
k_{21} , hr ⁻¹	3.1 ± 0.29
k_{10} , hr ⁻¹	3.7 ± 0.35
V_d , L/kg	0.36 ± 0.037
AUCレボドパ, mg/kg/L/hr	0.0124 ± 0.0012
AUC総ドパミン, mg/kg/L/hr	0.0099 ± 0.00094
クリアランスレボドパ, L/kg/hr	1.38 ± 0.19

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100mLの生理食塩水で5分以上かけて静注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、高齢者ではクリアランス及び定常状態における分布容積(V_{ss})は有意に低値、AUCは有意に高値であった(外国人のデータ)³⁰⁾。



健康志願者(●)及び高齢健康志願者(○)に静注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
AUC (ng·hr/mL)	541±140	806±94	<0.01
CL (mL/min/kg)	23.4±4.1	14.2±2.8	<0.01
V_{ss} (L/kg)	1.65±0.39	1.01±0.29	<0.002
$t_{1/2}$ (hr)	1.3±0.3	1.3±0.2	NS
MRT (hr)	1.2±0.3	1.2±0.2	NS

mean±SD Wilcoxon 検定 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

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

「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」の項参照。

(5) クリアランス

「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」の項参照。

(6) 分布容積

「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」の項参照。

(7) 血漿蛋白結合率

ほとんど結合しない³¹⁾ (5~8%)³²⁾。

3. 吸収

該当しない

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が、その量は投与量の1%以下とされる³¹⁾。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¹⁴C-レボドパ 10mg/kg を静注した場合、10分後で血中濃度3.26 μ g/mL に対して、3.26 μ g/g に相当する放射活性の移行が認められた³³⁾。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³⁴⁾。

(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³⁵⁾。

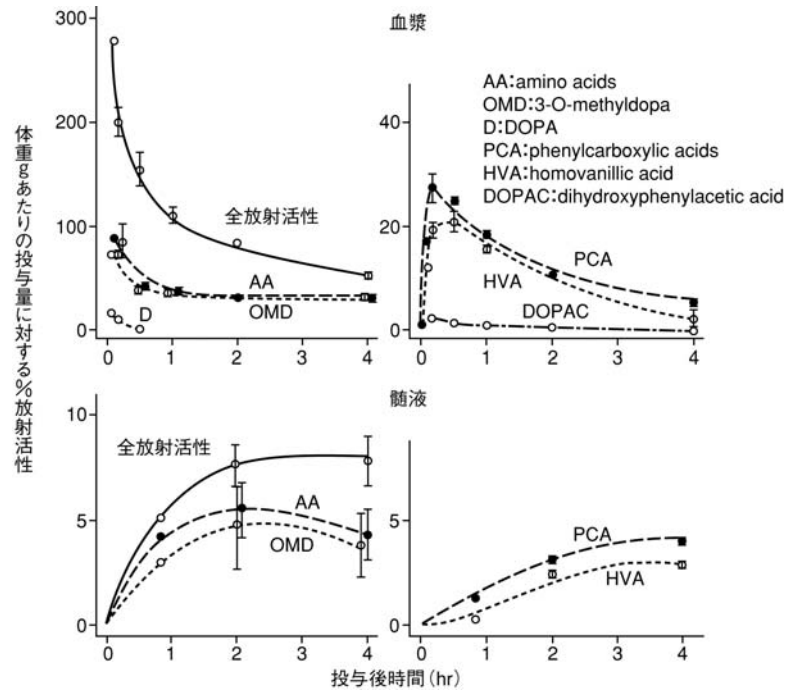
(3) 乳汁への移行性

<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.)³⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

2例の患者に48 μ g/kgの¹⁴C-レボドパを静注し、経時的に血漿中及び髄液中の放射活性を測定した結果、髄液中放射活性は2~4時間後に最大値となった(外国人のデータ)³⁷⁾。

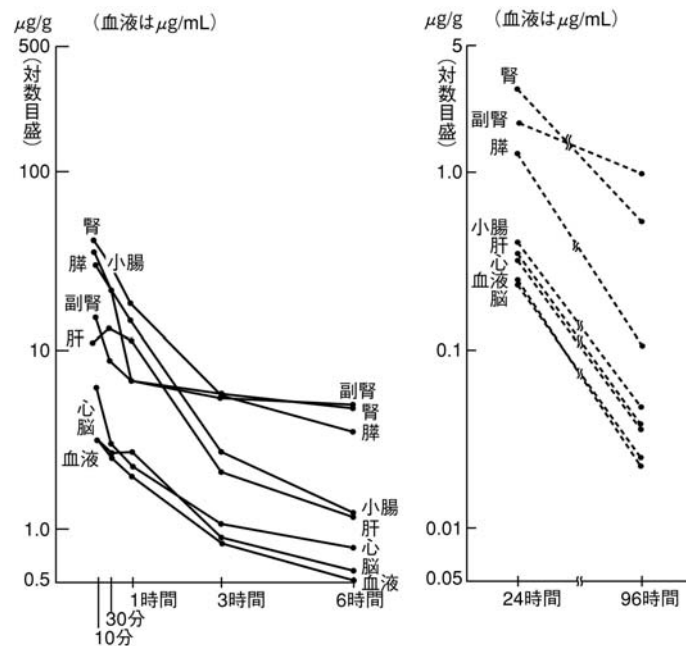


48 μ g/kgの¹⁴C-レボドパ静注患者2例における血漿中及び髄液中の種々の画分の放射活性 mean \pm SE

(5) その他の組織への移行性

<参考>

ラットに¹⁴C-レボドパ10mg/kgを静注し、各臓器内濃度を経時的に測定した場合、投与10分後に肝臓を除く各臓器で最高濃度に達し、以後急速に低下した³³⁾。



5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位³⁸⁾

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

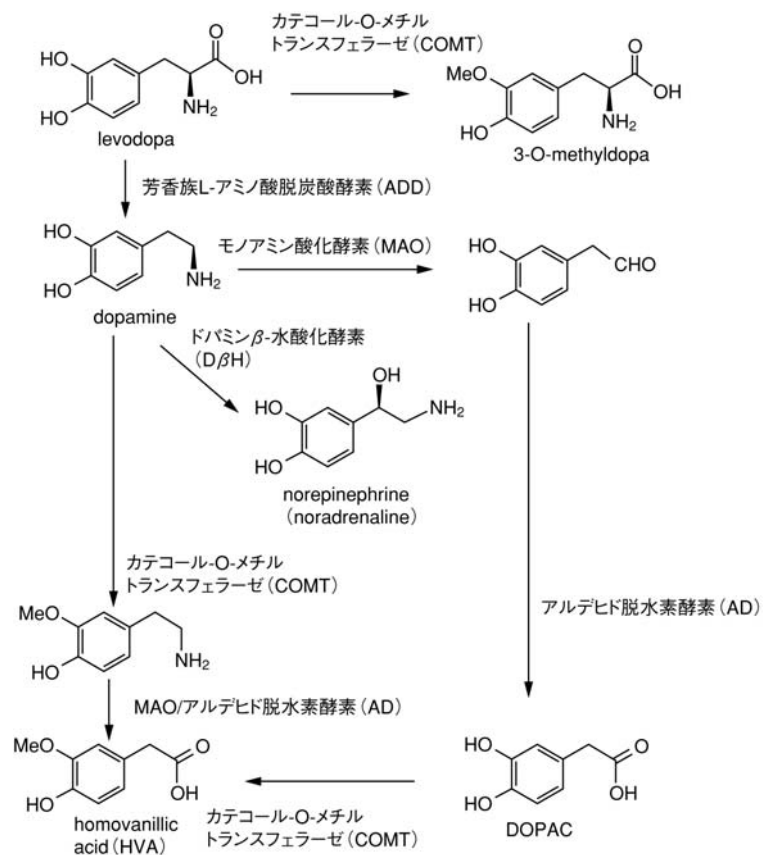
脳

レボドパ→3-O-メチルドパ

肝臓ほか種々の組織

代謝経路

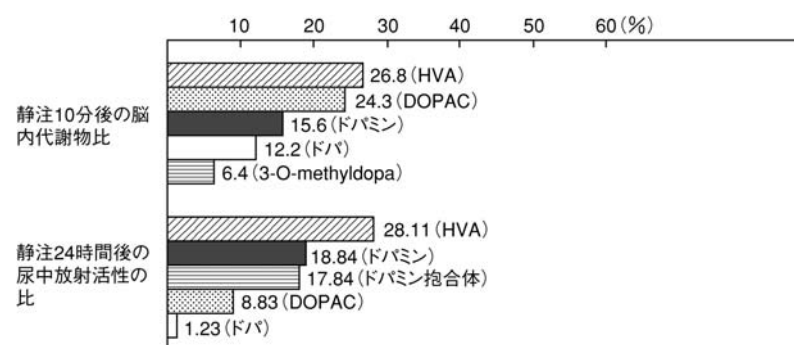
レボドパの主要代謝経路は次の通りで、未変化体は脳-血液関門を經由して中枢移行し作用を發揮するが、DOPA 脱炭酸酵素で代謝されたドパミンは中枢移行されない。



レボドパ主要代謝経路

<参考>

ラットに ¹⁴C-レボドパ 10mg/kg を静注 10 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³⁹⁾。



(2) 代謝に関与する酵素
(CYP450 等)の分子種

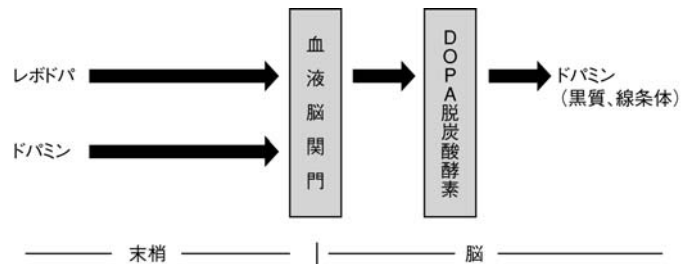
「(1)代謝部位及び代謝経路」の項、代謝経路参照。

(3) 初回通過効果の有無及び
その割合

該当しない

(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¹⁴⁾。



(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³¹⁾。

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

5例のパーキンソン病患者(平均63歳:51~71歳)にレボドパ(ドパストン注射液)50mgを静注した時、8時間までに尿中にレボドパ、ドパミン、DOPAC、HVA(いずれも結合型+非結合型)として、それぞれ投与量の 2.5 ± 0.21 、 11.2 ± 1.02 、 11.8 ± 0.94 、 $29.6 \pm 2.43\%$ (mean \pm SE)が排泄され、48時間以内に投与量の $55.1 \pm 4.24\%$ (mean \pm SE)が排泄された²⁹⁾。

<参考>

ラットに¹⁴C-レボドパ 10mg/kgを静注後の96時間までの放射活性の尿中及び糞中排泄は以下のとおりであり、24時間までに約80%が尿中に排泄されたが、糞中排泄は96時間までで2~3%であった³³⁾。

¹⁴C-レボドパをラットに静注(10mg/kg)後の放射活性の尿中及び糞中排泄

投与後時間(hr)	投与に対する% \pm SE(n=3)	
	尿中	糞中
0.5	32.27 ± 2.57	— ^{a)}
1	37.10 ± 5.90	—
3	56.62 ± 5.96	—
6	68.25 ± 3.77	0.20 ± 0.09
24	76.42 ± 4.87	2.22 ± 1.59
96	88.61 ± 2.94	2.36 ± 0.16

a) not determined

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²³⁾ (「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ため注意が必要である。
- (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。
- (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、レボドパ内服剤では通常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⁴⁰⁾。

- 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⁴¹⁾。
 - 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、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⁴¹⁾。
- (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に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(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、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。

レボドパ静注後、血漿中のレボドパ濃度の上昇に伴って血圧、脈拍、不随意運動に変化が見られ、レボドパ濃度が下がったあとも持続することから、レボドパは中枢系の血圧降下作用をもつと推測される⁴²⁾。

抗精神病薬

フェノチアジン系及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D₂レセプター拮抗作用と共に弱いD₁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⁴³⁾、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^{44), 45)}。

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

(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。)

744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(4.2%)、次いで血圧低下(1.2%)、不随意運動、食欲不振、血圧上昇(各0.8%)、頭痛・頭重感、不眠(各0.7%)の順であった。

[新開発医薬品の副作用のまとめ(その28)⁴⁶⁾]

(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)、**抑うつ**(頻度不明)、**幻覚**(0.3%): 錯乱、抑うつ、幻覚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	見当識障害 ^{注1)} 味覚異常 病的賭博 病的性欲亢進 ドパミン調節障害症 候群	不随意運動 ^{注1)} 頭痛・頭重感 不眠	妄想 ^{注1)} 興奮 ^{注1)} 傾眠 めまい 倦怠感
消化器	便秘 唾液分泌過多 胸やけ	悪心・嘔吐 食欲不振	口渇 下痢
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	不整脈	血圧低下 血圧上昇 心悸亢進	
眼	視覚異常		
肝臓 ^{注3)}	AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇		
腎臓	浮腫		
その他	嗝声 発汗 筋肉痛 脱毛 唾液・痰・口腔内粘 膜・尿・便等の変色 (黒色等)		耳鳴 熱感 汗の変色(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

対 象 \ 時 期	承認時まで の調査	承認時以後 の調査 (1976年1月 31日まで)	計
調 査 施 設 数	13	63	86
調 査 症 例 数	78	666	744
副 作 用 の 種 類	副作用発現症例数(%)		
<精神・神経系>			
精 神 症 状	0	2 (0.3)	2 (0.3)
不 眠	0	5 (0.8)	5 (0.7)
妄 想	0	1 (0.2)	1 (0.1)
幻 覚	0	2 (0.3)	2 (0.3)
錯 視	1 (1.3)	3 (0.5)	4 (0.5)
ね む け	0	1 (0.2)	1 (0.1)
焦 躁 感	0	2 (0.3)	2 (0.3)
不 安	0	1 (0.2)	1 (0.1)
の ぼ せ	1 (1.3)	3 (0.5)	4 (0.5)
興 奮	0	1 (0.2)	1 (0.1)
め ま い	0	2 (0.3)	2 (0.3)
不 随 意 運 動	0	6 (0.9)	6 (0.8)
線 維 束 性 痙 攣	1 (1.3)	0	1 (0.1)
頭 痛 ・ 頭 重 感	2 (2.6)	3 (0.5)	5 (0.7)
耳 鳴 り	0	1 (0.2)	1 (0.1)
<消化器>			
悪 心 ・ 嘔 吐	11 (14.1)	20 (3.0)	31 (4.2)
食 欲 不 振	0	6 (0.9)	6 (0.8)
口 渇	0	1 (0.2)	1 (0.1)
胃 ・ 腹 部 不 快 感	0	3 (0.5)	3 (0.4)
下 痢	0	1 (0.2)	1 (0.1)
胃 潰 瘍	0	1 (0.2)	1 (0.1)
<循環器>			
血 圧 低 下	6 (7.6)	3 (0.5)	9 (1.2)
血 圧 上 昇	0	6 (0.9)	6 (0.8)
心 悸 亢 進	0	4 (0.6)	4 (0.5)
胸 内 苦 悶	0	1 (0.2)	1 (0.1)
<その他>			
足 部 浮 腫	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腹 部 熱 感	0	2 (0.3)	2 (0.3)
全 身 倦 怠 感	3 (3.8)	0	3 (0.4)
発 熱	1 (1.3)	0	1 (0.1)
黒 い 汗	0	1 (0.2)	1 (0.1)
高 カリウム 血症	0	1 (0.2)	1 (0.1)

(厚生省薬務局:医薬品副作用情報 No.32)⁴⁶⁾

(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

	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、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。〕
- (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場合がある。

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適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

9. 適用上の注意

- (1) **調製時**: 本剤はアルカリ溶液中で分解し、着色(褐色～黒色)する^{47),48)}ので、アルカリ性注射剤との混合は避けること。
- (2) **静脈注射時**: 静脈注射を必要とする場合にはゆっくり投与すること。
- (3) **アンプルカット時**: 本品はワンポイントアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。

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。

(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。

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²³⁾

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 ⁴⁹⁾ (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)	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°C)
(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°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) (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。

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

LD₅₀ 値 (mg/kg)⁵⁰⁾

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	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)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

(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:ドパストン静注 25mg:処方箋医薬品 ^{注)} ドパストン静注 50mg: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:5年
3. 貯法・保存条件	室温保存、しゃ光
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	該当しない
(2) 薬剤交付時の取扱いについて(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	ドパストン静注 25mg (10mL) 10管 ドパストン静注 50mg (20mL) 10管
7. 容器の材質	無色透明のガラスアンプル
8. 同一成分・同効薬	同一成分:ドパストンカプセル 250mg、ドパストン散 98.5% ドバゾール錠 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、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:2008年10月7日(販売名変更による)
承認番号:
ドパストン静注 25mg:22000AMX02328000
ドパストン静注 50mg:22000AMX02327000

ドパストン注射液(旧名称)
製造販売承認年月日:1971年10月23日
承認番号:(46AM)第2131号

11. 薬価基準収載年月日

2008年12月19日

ドパストン注射液(旧名称)
1972年2月1日

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
ドパストン静注 25mg	101197502	1164400A1045	620008889
ドパストン静注 50mg	101198202	1164400A2041	620008890

ドパストン注射液(旧名称)
25mg/10mL 10管:1164400A1037
50mg/20mL 10管:1164400A2033

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) 村越康一: 診療と新薬 **8** (3), 417-421 (1971)
- 3) 前田 進: 診療と保険 **13** (2), 225-232 (1971)
- 4) 宮沢 博ほか: 薬物療法 **4** (2), 227-231 (1971)
- 5) 河野親夫: 新薬と臨床 **20** (8), 1203-1209 (1971)
- 6) 後藤文男ほか: 臨床薬理 **2** (1), 14-23 (1971)
- 7) 井上尚英: 内科 **30** (5), 907-915 (1972)
- 8) 加瀬正夫ほか: 日本医事新報 No.2453, 21-34 (1971)
- 9) 岡嶋 透ほか: 内科 **29** (2), 335-343 (1972)
- 10) 斎藤佳雄ほか: 診療と保険 **14** (2), 163-200 (1972)
- 11) 富沢 貴ほか: 診療と保険 **13** (3), 388-394 (1971)
- 12) 平井俊策ほか: Geriat. Med. **9** (3), 321-328 (1971)
- 13) 里吉栄二郎、古和久幸: 診療 **24** (3), 371-377 (1971)
- 14) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11th edition), 652-659 (2007)
- 15) Hornykiewicz, O.: Pharmacol. Rev. **18** (2), 925-964 (1966)
- 16) Cotzias, G.C. et al.: New Engl. J. Med. **276** (7), 374-379 (1967)
- 17) 酒井 豊ほか: 日本薬理学雑誌 **69** (3), 467-482 (1973)
- 18) Bergmans, J. & Grillner, S.: Acta Physiol. Scand. **77** (1), 106-124 (1969)
- 19) Anden, N.E. et al.: Acta Physiol. Scand. **67** (3), 373-386 (1966)
- 20) Anden, N.E. et al.: Acta Physiol. Scand. **67** (3), 387-397 (1966)
- 21) Seiden, L.S. & Hanson, L.C.: Psychopharmacologia **6** (4), 239-244 (1964)
- 22) Chrusciel, T.L. & Herman, Z.S.: Psychopharmacologia **14** (2), 124-134 (1969)
- 23) 小林晋作ほか: 三共研究所年報 **22**, 123-141 (1970)
- 24) Moore, K.E. & Rech, R.H.: J. Pharm. Pharmacol. **19**, 405-407 (1967)
- 25) Bedard, P. et al.: Can. J. Physiol. Pharmacol. **48** (1), 82-84 (1970)
- 26) Goldstein, M. et al.: Nature **224** (217), 382-384 (1969)
- 27) Olanow, C.W. et al.: Ann. Neurol. **29** (5), 556-559 (1991)
- 28) Contin, M. et al.: Neurology **43**, 367-371 (1993)
- 29) Sasahara, K. et al.: J. Pharm. Sci. **69** (3), 261-265 (1980)
- 30) Robertson, D.R.C. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. **28** (1), 61-69 (1989)
- 31) Colin-Dollery: Therapeutic Drugs L10-L15, (1991) Churchill Livingstone
- 32) 臨床透析編集委員会: 臨床透析 **14** (5), 654-655 (1998)
- 33) Shindo, H. et al.: Chem. Pharm. Bull. **21** (4), 817-825 (1973)
- 34) Shindo, H. et al.: Chem. Pharm. Bull. **19** (12), 2490-2500 (1971)
- 35) Merchant, C.A. et al.: J. Neural. Transm. Park Dis. Dement. Sect. **9** (2-3), 239-242 (1995)
- 36) Prilusky, J. & Deis, R.P.: J. Endocrinol. **67** (3), 397-401 (1975)
- 37) Pletscher, A. et al.: Brain Res. **4** (1), 106-109 (1967)
- 38) Nutt, J.G. & Fellman, J.H.: Clin. Neuropharmacol. **7** (1), 35-49 (1984)
- 39) Shindo, H. et al.: Chem. Pharm. Bull. **21** (4), 826-836 (1973)

- 40) 安藤一也、印東利勝:神経内科 **4** (6), 477-485 (1976)
- 41) 林 正高:治療 **70** (11), 2173-2178 (1988)
- 42) Irwin, R.P. et al.: Clin. Neuropharmacol. **15** (5), 365-374 (1992)
- 43) Spanagel R, et al.:Eur. J. Pharmacol. **262** (1-2), 21-26 (1994)
- 44) Skuza G, et al.:J. Neural. Transm. Gen Sect. **98** (1), 57-67 (1994)
- 45) Fredriksson A, et al.: J. Neural. Transm. **108** (2), 167-187 (2001)
- 46) 医薬品副作用情報 No.**32** (厚生省薬務局)
日本医事新報 No.**2837**, 113 (1978)
- 47) 第十六改正日本薬局方解説書, C5324-C5329 (2011) 廣川書店
- 48) 川地晶子ほか:医学と薬学, 69 (5), 767-774 (2013)
- 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

L-DOPA の使用経験

(1回 50mg 静脈点滴投与は内服の 1.75~2.0g 投与に匹敵する)

武井義夫:新薬と臨床 **20** (2), 301-306 (1971)

L-DOPA の経静脈投与を試みたパーキンソン症候群の 3 例

吉野行夫、松村 孝:薬物療法 **4** (2), 251-254 (1971)

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 hydrochloride)
- 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

ドパストン静注配合変化

試験 1

【配合試験の方法】

ドパストン静注 1 アンプル(50mg)を、各配合薬剤 1 ボトル(アンプル)に加え、 $25 \pm 3^{\circ}\text{C}$ に保たれた実験室内に散光(一部遮光)下で保存し、配合直後、配合後 1、6、24 時間の時点で外観の観察、pH 及びレボドパ含量の測定を行った。

【外観、pH 及びレボドパ含量の試験方法】

外観は目視により、色調変化、沈殿、濁り等を観察した。pH は pH メーターで測定した。レボドパの含量については HPLC により測定した。

【結果】

試験結果を次頁以降の一覧表に示す。

外観については、ネオラミン・スリービー液(日本化薬)、オメプラール注用 20(アストラゼネカ)、ユナシン S 静注用 1.5g(ファイザー)及びピスルシン静注用 1.5g(大原)は、時間の経過とともに顕著な色調変化(褐色味を帯びる及び黄色味を帯びる)を示した。

ソリタ「シミズ」(味の素ファルマ)、EL-3 号(散光下)(味の素ファルマ)、アクチット注(日研化学)、ソリタックス-H「シミズ」(味の素ファルマ)、ラクテック注(大塚製薬)、ラクテック G 注(大塚製薬)、ヴィーン F 注(日研化学)、ハルトマン液 pH:8-「HD」(ニプロファーマ)、高カロリー輸液のネオパレン 2 号(大塚製薬)及びフルカリック 2 号(テルモ)では 24 時間後にわずかな変化(褐色味を帯びる)が認められた。

ラシックス注 20mg(サノフィ・アベンティス)との配合では、配合直後から白色の懸濁状態となった。その他、ヒューマリン R 注 U-100(日本イーライリリー)との配合では液の粘度が増し、混和後の気泡がなかなか抜けないう現象が認められた。

含量(残存率)については、ソリタ「シミズ」(味の素ファルマ)、ソリタ-T1 号「シミズ」(味の素ファルマ)、KN 補液 2 A(大塚製薬)、ソリタックス-H「シミズ」(味の素ファルマ)、ラクテック G 注(散光下)(大塚製薬)、ヴィーン F 注(日研化学)、ハルトマン液 pH:8-「HD」(ニプロファーマ)、ハイカリック液-3 号(テルモ)、フルカリック 2 号(テルモ)、ミキシッド(大塚製薬)との配合で、24 時間後に 5%以上の残存率低下が認められた。ネオパレン 2 号(大塚製薬)、ピドキサール注 30mg(中外製薬)、静注用ビタノイリン(武田薬品)、ユナシン S 静注用 1.5g(ファイザー)及びピスルシン静注用 1.5g(大原)との配合で時間の経過と共に顕著な含量低下が認められた。pH についてはいずれの配合においても大きな変化は見られなかった。

【試験結果一覧】

分類	配合薬剤名(会社名)	配合量 (mL)	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr	
331 血液代用 剤	生理食塩液 (大塚)	100	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	3.7	3.8	3.8	3.8	
				残存率(%)	100.0	101.8	98.2	98.4	
			室温・遮光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	3.8	3.8	3.8	3.8	
				残存率(%)	100.0	96.8	100.1	95.3	
	ソリタ「シミズ」 (味の素ファルマ)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	僅かに黒褐色を呈する
				pH	6.3	6.2	6.2	6.3	
				残存率(%)	100.0	99.5	97.7	93.1	
	ソリタ-T1号「シミズ」 (味の素ファルマ)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	5.1	5.1	5.1	5.1	
				残存率(%)	100.0	99.3	98.2	94.3	
	ソリタ-T2号「シミズ」 (味の素ファルマ)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	5.0	5.0	5.0	5.0	
				残存率(%)	100.0	99.7	98.8	96.3	
	ソリタ-T3号「シミズ」 (味の素ファルマ)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	5.0	5.0	5.0	5.0	
				残存率(%)	100.0	99.6	98.7	96.0	
	ソリタ-T4号 (味の素ファルマ)	200	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	4.9	4.9	5.0	4.9	
				残存率(%)	100.0	98.7	102.1	100.7	
	KN補液2A (大塚)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	4.8	4.8	4.8	4.8	
				残存率(%)	100.0	98.9	95.4	94.2	
	KN補液3B (大塚)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	4.9	4.9	4.9	4.9	
				残存率(%)	100.0	99.3	99.0	101.4	
KN補液MG3号 (大塚)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左	
			pH	4.9	4.9	4.8	4.8		
			残存率(%)	100.0	98.6	100.6	97.9		
EL-3号 (味の素ファルマ)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	僅かに黒褐色を呈する	
			pH	5.4	5.5	5.5	5.5		
			残存率(%)	100.0	99.4	98.8	95.5		
		室温・遮光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.4	5.5	5.4	5.4		
			残存率(%)	100.0	99.4	100.6	98.2		
アクチット注 (日研)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	僅かに黒褐色を呈する	
			pH	5.4	5.3	5.4	5.4		
			残存率(%)	100.0	99.4	98.7	97.8		
フィジオゾール・3号 (大塚)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左	
			pH	4.7	4.7	4.7	4.7		
			残存率(%)	100.0	98.4	97.7	97.2		
フィジオ35 (大塚)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.0	5.0	5.0	5.0		
			残存率(%)	100.0	99.5	98.6	97.7		
ソリタックス-H「シミズ」 (味の素ファルマ)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	僅かに黒褐色を呈する	
			pH	5.9	5.9	5.9	5.9		
			残存率(%)	100.0	99.6	98.1	93.4		

分類	配合薬剤名(会社名)	配合量 (mL)	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr	
331 血液代用 剤	リンゲル液「ヒカリ」 (光)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	4.4	4.4	4.4	4.4	
				残存率(%)	100.0	100.3	99.9	97.4	
	ラクテック注 (大塚)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	僅かに黒褐色を呈する
				pH	6.1	6.1	6.1	6.1	
				残存率(%)	100.0	98.9	98.9	95.2	
	ラクテックD注 (大塚)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	4.9	4.9	4.9	4.9	
				残存率(%)	100.0	99.5	99.7	98.3	
	ラクテックG注 (大塚)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	僅かに黒褐色を呈する
				pH	6.2	6.2	6.2	6.2	
				残存率(%)	100.0	99.4	97.9	94.0	
		250	室温・遮光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	5.9	5.9	5.9	5.9	
	ポタコールR (大塚)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	4.9	4.9	4.9	4.9	
				残存率(%)	100.0	99.9	98.9	95.4	
	ヴィーンF注 (日研)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	僅かに黒褐色を呈する
				pH	6.7	6.7	6.8	6.8	
				残存率(%)	100.0	98.4	96.9	93.7	
	ヴィーンD注 (日研)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
pH				5.3	5.3	5.3	5.3		
残存率(%)				100.0	100.8	99.0	98.2		
ヴィーン3G注 (興和創薬)	200	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.3	5.3	5.3	5.3		
			残存率(%)	100.0	99.2	99.9	98.3		
トリフリード輸液 (大塚)	1000	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左	
			pH	4.9	4.9	4.9	4.9		
			残存率(%)	100.0	100.1	99.7	99.4		
コンクライトNa液 2.5mEq/mL (大塚)	20	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左	
			pH	3.4	3.5	3.4	3.4		
			残存率(%)	100.0	99.7	99.9	104.1		
ハルトマン液pH:8-「HD」 (ニプロファーマ)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	淡褐色の透明な液体	
			pH	8.0	7.9	7.9	7.8		
			残存率(%)	100.0	103.2	101.8	81.8		
323 糖類剤	大塚糖液5% (大塚)	100	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	3.7	3.7	3.7	3.7	
				残存率(%)	100.0	100.0	97.3	97.4	
			室温・遮光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	3.6	3.7	3.6	3.6	
	残存率(%)	100.0	100.6	99.2	98.6				
	トリパレン1号 (大塚)	600	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	4.5	4.5	4.5	4.5	
				残存率(%)	100.0	99.3	98.4	97.9	
トリパレン2号 (大塚)	600	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左	
			pH	4.4	4.4	4.4	4.4		
			残存率(%)	100.0	98.5	98.9	99.6		

分類	配合薬剤名(会社名)	配合量 (mL)	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr	
323 糖類剤	ハイカリック液-1号 (テルモ)	700	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	4.5	4.5	4.5	4.4	
				残存率(%)	100.0	100.5	97.7	94.5	
	ハイカリック液-2号 (テルモ)	700	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	4.4	4.4	4.4	4.4	
				残存率(%)	100.0	98.6	98.5	96.8	
	ハイカリック液-3号 (テルモ)	700	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	4.0	4.0	4.0	4.0	
				残存率(%)	100.0	99.9	98.7	94.3	
325 たん白アミノ酸製剤	ピーエヌツイン-1号 (味の素ファルマ)	1000	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	5.0	5.0	5.0	5.0	
				残存率(%)	100.0	99.2	98.9	99.6	
	ピーエヌツイン-2号 (味の素ファルマ)	1100	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	5.1	5.1	5.1	5.1	
				残存率(%)	100.0	98.3	99.4	98.4	
	ピーエヌツイン-3号 (味の素ファルマ)	1200	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	5.1	5.1	5.1	5.1	
				残存率(%)	100.0	100.1	100.2	101.0	
	ユニカリックN (テルモ-田辺)	1000	室温・散光	外観	ごく薄い黄色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	4.3	4.2	4.2	4.2	
				残存率(%)	100.0	100.8	100.1	99.1	
	アミノトリパ1号 (大塚)	850	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	5.5	5.4	5.5	5.4	
				残存率(%)	100.0	98.2	98.0	96.7	
	アミノトリパ2号 (大塚)	900	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	5.5	5.5	5.5	5.5	
				残存率(%)	100.0	102.5	100.0	98.3	
	ネオパレン2号 (大塚)	1000	室温・散光	外観	黄色澄明な液体	同左	同左	同左	淡褐色に変化
				pH	5.4	5.4	5.4	5.4	
				残存率(%)	100.0	89.4	88.5	64.3	
	フルカリック2号 (テルモ)	1003	室温・散光	外観	黄色澄明な液体	同左	同左	同左	淡褐色に変化
				pH	5.3	5.3	5.2	5.2	
				残存率(%)	100.0	98.9	98.6	93.2	
	ミキシッド (大塚)	900	室温・散光	外観	白色の液体	同左	同左	同左	同左
				pH	6.2	6.2	6.1	6.1	
				残存率(%)	100.0	99.8	97.1	92.2	
	アミノフリード (大塚)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	6.7	6.6	6.6	6.5	
				残存率(%)	100.0	100.5	98.6	102.3	
	ビーフリード (大塚)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	6.7	6.7	6.7	6.7	
				残存率(%)	100.0	98.6	101.4	100.8	
	アミグランド点滴静注用 (テルモ)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	6.8	6.8	6.7	6.7	
				残存率(%)	100.0	101.0	101.3	103.5	
アミカリック輸液 (テルモ)	500	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.3	5.3	5.3	5.3		
			残存率(%)	100.0	100.2	99.6	96.7		

分類	配合薬剤名(会社名)	配合量 (mL)	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr	
313 ビタミンB 剤 (ビタミンB ₁ 剤を除く)	フラビタン注射液10mg (トーアエイヨー)	1	室温・散光	外観	黄色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	3.7	3.6	3.5	3.5	
				残存率(%)	100.0	101.0	99.6	99.4	
	ピドキサール注30mg (中外)	1	室温・散光	外観	黄色澄明な液体	同左	同左	同左	同左
				pH	6.1	6.0	5.7	4.6	
				残存率(%)	100.0	96.3	83.2	70.8	
314 ビタミンC 剤	ビタシミン注射液100mg (武田)	1	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	5.3	5.4	5.4	5.3	
				残存率(%)	100.0	100.1	100.6	103.4	
317 混合ビタミン 剤	ネオラミン・マルチV 注射用 (日本化薬)	粉末	室温・散光	外観	黄色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	4.7	4.7	4.8	5.1	
				残存率(%)	100.0	100.2	100.4	100.6	
	ネオラミン・スリービー液 (日本化薬)	10	室温・散光	外観	淡紅色澄明な液体	同左	淡茶褐色に変化	茶褐色に変化	
				pH	3.4	3.4	3.4	3.3	
				残存率(%)	100.0	101.7	98.8	100.3	
	静注用ビタノイリン (武田)	20	室温・散光	外観	橙色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	3.7	3.7	3.4	3.3	
				残存率(%)	100.0	92.4	75.5	61.2	
	ビタメジン静注用 (第一三共)	20	室温・散光	外観	紅色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	4.6	4.6	4.6	4.6	
				残存率(%)	100.0	100.1	100.8	99.8	
322 無機質製 剤	エレメンミック注 (味の素)	2	室温・散光	外観	暗赤褐色な液体	同左	同左	同左	
				pH	3.6	3.6	3.7	3.6	
				残存率(%)	100.0	98.5	96.6	94.7	
213 利尿剤	ランックス注20mg (サノフィ・アベンティス)	2	室温・散光	外観	白色懸濁の液体	同左	同左	同左	
				pH	5.1	5.1	5.1	5.1	
				残存率(%)	100.0	101.1	101.6	102.3	
232 消化性潰 瘍用剤	ザンタック注射液100mg (グラクソ)	4	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	6.3	6.4	6.3	6.3	
				残存率(%)	100.0	100.3	98.5	101.0	
	ガスター注射液20mg (アステラス)	2	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	5.0	5.0	5.0	4.9	
				残存率(%)	100.0	100.0	100.7	101.3	
	ガモファー注射用20mg (大原)	粉末	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	3.9	3.9	3.9	3.9	
				残存率(%)	100.0	99.7	100.8	100.9	
	オメプラール注用20 (アストラゼネカ)	20	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	薄い黄色澄明に変化	黄色澄明に変化	
				pH	7.4	7.5	7.5	7.5	
				残存率(%)	100.0	100.5	100.3	96.1	
239 その他の消 化器官用薬	プリンペラン注射液 10mg (アステラス)	2	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	3.3	3.3	3.3	3.3	
				残存率(%)	100.0	102.6	103.7	103.4	
245 副腎ホル モン剤	水溶性プレドニン20mg (塩野義)	1~5	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				pH	5.3	5.2	5.2	5.0	
				残存率(%)	100.0	100.5	100.6	99.9	
249 その他の ホルモン剤 (抗ホルモン剤 を含む)	ヒューマリンR注U-100 (日本イーライリリー)	10	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左	
				(粘度があり、混合後の気泡が抜けにくい)					
				pH	4.0	4.1	4.1	4.0	
				残存率(%)	100.0	99.0	99.0	101.0	

分類	配合薬剤名(会社名)	配合量 (mL)	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr
332 止血剤	アドナ注25mg (田辺三菱)	5	室温・散光	外観	橙色澄明な液体	同左	同左	同左
				pH	3.6	3.6	3.7	3.7
				残存率(%)	100.0	98.5	98.9	98.5
333 血液凝固 阻止剤	ノボ・ヘパリン注1万 単位 (持田)	10	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左
				pH	4.1	4.1	4.1	4.1
				残存率(%)	100.0	96.6	97.2	98.7
611 主としてグラム 陽性菌に作用 するもの	塩酸バンコマイシン点 滴静注用0.5g (塩野義)	110	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左
				pH	3.6	3.5	3.6	3.6
				残存率(%)	100.0	99.2	100.0	101.0
613 主としてグラム 陽性・ 陰性菌に 作用するもの	パンスポリン静注用1g (武田)	粉末	室温・散光	外観	帯黄色澄明な液体	同左	同左	同左
				pH	6.3	6.4	6.4	6.4
				残存率(%)	100.0	99.2	101.0	96.2
	フルマリン静注用1g (塩野義)	粉末	室温・散光	外観	微黄色澄明な液体	同左	同左	同左
				pH	4.3	4.5	4.6	5.2
				残存率(%)	100.0	101.0	100.2	96.2
	ユナシン-S静注用1.5g (ファイザー)	粉末	室温・散光	外観	黄色澄明な液体	同左(直後より濃い)	同左(1hrより濃い)	同左(6hrより濃い)
				pH	8.3	8.1	7.8	7.7
				残存率(%)	100.0	45.7	14.3	5.2
	ピルスリン静注用1.5g (大原)	粉末	室温・散光	外観	黄色澄明な液体	同左(直後より濃い)	同左(1hrより濃い)	同左(6hrより濃い)
				pH	8.2	8.0	7.8	7.6
				残存率(%)	100.0	54.9	16.7	5.3
	セファメジン α 注射用1g (アステラス)	3~3.5	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左
				pH	4.4	4.4	4.5	4.7
				残存率(%)	100.0	99.9	100.1	99.5
	スルペラゾン静注用1g (ファイザー)	100	室温・散光	外観	無色澄明な液体	同左	同左	同左
				pH	4.5	4.4	4.3	4.3
				残存率(%)	100.0	100.3	102.2	102.1

試験 2

ドパストン静注 50mg (20mL) の 1 または 2 アンブルを、ラクテック G 輸液と KLC 注 20mgEq キット「テルモ」の配合液に加え、室温において散光下及び遮光下で保存し、配合直後、配合後 3、6、24 時間の時点で外観の観察、pH の測定を行った。

試験結果を下記の一覧表に示す。

ドパストン静注 50mg (20mL) の 1 または 2 アンブルとラクテック G 輸液及び KLC 注 20mgEq キット「テルモ」を室温・散光下で配合した際、時間経過と共に色調の変化が見られた。pH については変化を認めなかった。

室温・遮光下では、色調及び pH に変化は見られなかった。

① ドパストン静注 50mg (20mL) : 1 アンブル

分類	配合薬剤名(会社名)	配合量 (mL)	保存条件	試験項目	配合直後	3hr	6hr	24hr
331 血液代用 剤	ラクテックG輸液 (大塚)	500	室温・散光	外観	黄色澄明な液体	黄褐色澄明	黄褐色濁り	緑黒色濁り
	KCL注20mgEqキット「テ ルモ」(テルモ)	20		pH	6.1	6.0	6.0	6.0
	ラクテックG輸液 (大塚)	500	室温・遮光	外観	黄色澄明な液体	同左	同左	同左
	KCL注20mgEqキット「テ ルモ」(テルモ)	20		pH	6.1	6.1	6.1	6.1

② ドパストン静注 50mg (20mL) : 2 アンブル

分類	配合薬剤名(会社名)	配合量 (mL)	保存条件	試験項目	配合直後	3hr	6hr	24hr
331 血液代用 剤	ラクテックG輸液 (大塚)	500	室温・散光	外観	黄色澄明な液体	黄褐色澄明	黄褐色濁り	緑黒色濁り
	KCL注20mgEqキット「テ ルモ」(テルモ)	20		pH	5.9	5.9	5.9	5.8
	ラクテックG輸液 (大塚)	500	室温・遮光	外観	黄色澄明な液体	同左	同左	同左
	KCL注20mgEqキット「テ ルモ」(テルモ)	20		pH	5.9	5.9	5.9	5.9

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