2024年9月改訂（第16版）

日本標準商品分類番号　871169

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

パーキンソニズム治療剤

レボドパ・カルビドパ水和物錠

ネオドパストン®配合錠L100
ネオドパストン®配合錠L250

NEODOPASTON® COMBINATION L100, L250

レボドパ・カルビドパ水和物錠

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ネオドパストン®配合錠L100：レボドパ（日局）100mg カルビドパ水和物（日局）10.8mg （無水物として10mg）を含有 ネオドパストン®配合錠L250：レボドパ（日局）250mg カルビドパ水和物（日局）27mg （無水物として25mg）を含有
一般名	和名：レボドパ（JAN）、カルビドパ（JAN） 洋名：Levodopa（JAN）、Carbidopa Hydrate（JAN）・carbidopa（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 販売開始年月日：2009年9月（販売名変更による）
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社　お客様相談室 TEL 0120-419-363　FAX 03-6740-7702 医療関係者向けホームページ https://www.ohara-ch.co.jp

本ＩＦは2024年2月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

ＩＦ利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

２．ＩＦとは

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

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

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

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

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

４．利用に際しての留意点

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

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
　１．開発の経緯 …… 1
　２．製品の治療学的特性 …… 1
　３．製品の製剤学的特性 …… 1
　４．適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
　５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 2
　６．ＲＭＰの概要 …… 2

Ⅱ．名称に関する項目 …… 3
　１．販売名 …… 3
　２．一般名 …… 3
　３．構造式又は示性式 …… 3
　４．分子式及び分子量 …… 3
　５．化学名（命名法）又は本質 …… 3
　６．慣用名、別名、略号、記号番号 …… 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 4
　１．物理化学的性質 …… 4
　２．有効成分の各種条件下における安定性 …… 5
　３．有効成分の確認試験法、定量法 …… 5

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 6
　１．剤形 …… 6
　２．製剤の組成 …… 7
　３．添付溶解液の組成及び容量 …… 7
　４．力価 …… 7
　５．混入する可能性のある夾雑物 …… 7
　６．製剤の各種条件下における安定性 …… 7
　７．調製法及び溶解後の安定性 …… 8
　８．他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 8
　９．溶出性 …… 9
　10．容器・包装 …… 9
　11．別途提供される資材類 …… 9
　12．その他 …… 9

Ⅴ．治療に関する項目 …… 10
　１．効能又は効果 …… 10
　２．効能又は効果に関連する注意 …… 10
　３．用法及び用量 …… 10
　４．用法及び用量に関連する注意 …… 10
　５．臨床成績 …… 11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 22
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 22
　２．薬理作用 …… 22

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 28
　１．血中濃度の推移 …… 28
　２．薬物速度論的パラメータ …… 31
　３．母集団（ポピュレーション）解析 …… 32
　４．吸収 …… 32
　５．分布 …… 32
　６．代謝 …… 35
　７．排泄 …… 38
　８．トランスポーターに関する情報 …… 40
　９．透析等による除去率 …… 40
　10．特定の背景を有する患者 …… 40
　11．その他 …… 41

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 42
　１．警告内容とその理由 …… 42
　２．禁忌内容とその理由 …… 42
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 42
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 42
　５．重要な基本的注意とその理由 …… 42
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 …… 44
　７．相互作用 …… 45
　８．副作用 …… 47
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 53
　10．過量投与 …… 54
　11．適用上の注意 …… 54
　12．その他の注意 …… 54

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 …… 56
　１．薬理試験 …… 56
　２．毒性試験 …… 56

Ⅹ．管理的事項に関する項目 …… 59
　１．規制区分 …… 59
　２．有効期間 …… 59
　３．包装状態での貯法 …… 59
　４．取扱い上の注意 …… 59
　５．患者向け資材 …… 59
　６．同一成分・同効薬 …… 59
　７．国際誕生年月日 …… 59
　８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 59
　９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 59
　10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 59
　11．再審査期間 …… 59
　12．投薬期間制限に関する情報 …… 60
　13．各種コード …… 60
　14．保険給付上の注意 …… 60

ⅩⅠ．文献 …… 61
　１．引用文献 …… 61
　２．その他の参考文献 …… 62

ⅩⅡ．参考資料 …… 63
　１．主な外国での発売状況 …… 63
　２．海外における臨床支援情報 …… 63

ⅩⅢ．備考 …… 66
　１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 66
　２．その他の関連資料 …… 66

略語表

略語	略語内容
AAD	芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（Aromatic Amino acid Decarboxylase）
ADL	日常生活活動（Activities of Daily Living）
CMC	カルボキシメチルセルロースナトリウム（sodium carboxymethyl cellulose）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
HVA	ホモバニリン酸（homovanillic acid）
LAT	アミノ酸トランスポーター、L 輸送システム（L-type amino acid transporter）
PhVWP	ファーマコビジランス部会（Pharmacovigilance Working Party）
SmPC	欧州製品概要（Summary of product characteristics）
D 群	二重盲検比較試験におけるレボドパ単味投与群
M 群	二重盲検比較試験におけるレボドパ・カルビドパ併用投与群

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。パーキンソン病におけるドパミン補充療法（レボドパ療法）は、ドパミンの前駆物質であるレボドパを投与するもので、レボドパは血液・脳関門を通過するがドパミンは通過しないこと、またレボドパは脳内レボドパ脱炭酸酵素により容易にドパミンに変換されることに基づく。

しかしながら、この脱炭酸酵素は脳だけでなく、腎、肝、小腸などにも高濃度に存在するため、投与されたレボドパは血液・脳関門に到達する前にドパミンへと代謝され、そのため脳内に移行するレボドパ量は内服量の 0.05～0.1%と推定されている。従って大量投与が必要となり、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が多発する原因となるため、投与量が制限され、十分な効果をあげ得ない症例が少なくなかった。

カルビドパ水和物はアメリカ Merck 社の Porter らによって 1962 年に見い出されたレボドパ脱炭酸酵素阻害剤である。カルビドパ水和物にはレボドパの末梢での脱炭酸を防ぎ、その脳への利用率を高める一方、それ自体は血液・脳関門を通過せず脳内に移行しないため脳内脱炭酸酵素には影響を与えず、脳内に取り込まれたレボドパのドパミンへの変換には無影響で脳内ドパミンを増加させる作用が見い出された。

カルビドパ水和物は、単味投与のときの一般薬理試験ではほとんど作用が認められない一方、レボドパとカルビドパを 10：1 の比率で併用投与したときの一般薬理作用実験では、レボドパの中枢作用の増強、ドパミンの末梢性作用の軽減が認められた。

本剤はレボドパとカルビドパを 10：1 の比率で配合した製剤であり、国内で実施された臨床試験からはレボドパ単味療法に比べて最終全般改善度、概括安全度（消化器症状）、有用度が有意にまさっており、1979 年 5 月製造承認取得に至った。

なお、医療事故防止対策として、「ネオドパストン錠 100mg、ネオドパストン錠 250mg」から「ネオドパストン配合錠 L100、ネオドパストン配合錠 L250」に販売名の変更を申請し、2009 年 6 月承認された。

その後 2021 年 5 月、第一三共株式会社から大原薬品工業株式会社に製造販売承認が承継された。

２．製品の治療学的特性

1. 本剤は、レボドパとカルビドパの 10：1 の配合剤である（「Ⅳ.製剤に関する項目」の項参照）。
2. 本剤投与により、レボドパの投与量をレボドパ単味投与と比べて 1/4～1/5 に減量することができる（「Ⅴ..治療に関する項目」の項参照）。
3. 本剤の安全性については、総症例 5,610 例中副作用が報告されたのは、1,331 例（23.73%）で、そのうち主なものは悪心（5.56%）、食欲不振（3.30%）、嘔吐（2.30%）等の胃腸症状及び不随意運動（6.17%）、起立性低血圧（0.94%）であった[1)]。

   なお、重大な副作用として、Syndrome malin、錯乱、幻覚、抑うつ、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化、溶血性貧血、血小板減少、突発的睡眠、閉塞隅角緑内障が報告されている（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）。

３．製品の製剤学的特性

該当しない

４．適正使用に関して周知すべき特性

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

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ネオドパストン®配合錠 L100

ネオドパストン®配合錠 L250

(2) 洋名

NEODOPASTON® COMBINATION TABLETS L100

NEODOPASTON® COMBINATION TABLETS L250

(3) 名称の由来

不明

２．一般名

(1) 和名（命名法）

レボドパ（JAN）、カルビドパ水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Levodopa（JAN）、Carbidopa Hydrate（JAN）、carbidopa（INN）

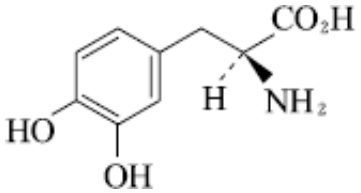
(3) ステム

レボドパ、カルビドパ水和物

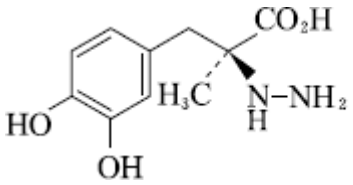
ドパミン受容体作動薬及びドパミン誘導体：-dopa

３．構造式又は示性式

レボドパ



カルビドパ水和物



・H_2O

４．分子式及び分子量

レボドパ

分子式：$C_9H_{11}NO_4$

分子量：197.19

カルビドパ水和物

分子式：$C_{10}H_{14}N_2O_4$・H_2O

分子量：244.24

５．化学名（命名法）又は本質

レボドパ　　：3-Hydroxy-L-tyrosine（IUPAC 命名法による）

カルビドパ水和物　：(2*S*)-2-(3,4-Dihydroxybenzyl)-2-hydrazinopropanoic acid monohydrate（IUPAC 命名法による）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

レボドパ　　：L-DOPA

カルビドパ水和物　：MK-486

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

レボドパ　　：本品は白色又は僅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。
カルビドパ水和物　：本品は白色～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

レボドパ　　：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。
カルビドパ水和物　：本品はメタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、
ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

レボドパ　　：0.4%（相対湿度 100%）
カルビドパ水和物　：0.2～0.3%（相対湿度 100%）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点
レボドパ　　：約 275℃（分解）
カルビドパ水和物　：約 197℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

実測値 （25℃）	pKa_1 （COOH）	pKa_2 （NH_3^+）	pKa_3 （Ar-OH）
レボドパ	2.20	8.80	10.10
カルビドパ水和物	2.40	7.47	9.95

(6) 分配係数

レボドパ

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）

カルビドパ水和物

pH	1.2（日局、第 1 液）
分配係数（log Pow）	－2.4

Pow＝（オクタノール相のカルビドパ水和物濃度/水相のカルビドパ水和物濃度）
（フラスコ振とう法）

(7) その他の主な示性値

旋光度

レボドパ　　：〔α〕$^{20}_{D}$：−11.5〜−13.0°

（乾燥後、2.5g、1mol/L　塩酸試液　50mL　100mm）

カルビドパ水和物　：〔α〕$^{20}_{D}$：−21.0〜−23.5°

〔1g、塩化アルミニウム（Ⅲ）試液　100mL　100mm〕

吸光度

レボドパ　　：$E^{1\%}_{1cm}$（280nm）：136〜146

（乾燥後、30mg、0.001mol/L　塩酸試液、1000mL）

カルビドパ水和物　：$E^{1\%}_{1cm}$（282nm）：126〜135

（塩酸メタノール試液 8.3→1,000）

溶液の pH（飽和水溶液）

レボドパ　　：5.0〜6.5

カルビドパ水和物　：4.5〜6.0

2．有効成分の各種条件下における安定性

レボドパ

一般に空気中で酸化されて着色（黒変）･分解する（光、湿度により促進される）とされているが、硬質ガラス褐色瓶あるいはポリエチレン袋に入れ密封又は密栓して保存すれば、室温 36 ヵ月及び 40℃ 12 週間経時で変化は認められていない。

カルビドパ水和物

室温 6〜9 ヵ月以上、加温･加湿 1 ヵ月以上、光照射（フェードメーター）1〜5 時間経時によりわずかに変色（スタート時に白色であったものが微帯黄白色に変化）した以外に有意の変化を認めていない。

3．有効成分の確認試験法、定量法

レボドパ

日局「レボドパ」による

カルビドパ水和物

日局「カルビドパ水和物」による

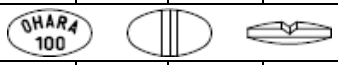
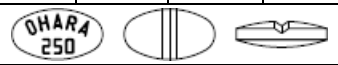
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤　形	色	外　形				識別コード
			大きさ（mm）		厚さ（mm）	重さ（mg）	
			長径	短径			
ネオドパストン®配合錠 L100	楕円形の素錠（割線入）	うす紅色					OHARA 100
			12.8	7.2	3.4	約 220	
ネオドパストン®配合錠 L250	楕円形の素錠（割線入）	うす紅色					OHARA 250
			14.8	8.2	4.2	約 380	

(3) 識別コード

「IV.1.（2）製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性

ネオドパストン®配合錠 L100

硬度（長径）　：15.6（14.3～16.5）kg
摩損度 10min　：0%（キャッピング 0/30T）
水分活性　：13.9（5.0～26.2）%RH
崩壊時間 D+　：2（1～2）分
重量偏差　：1.2（0.6～1.9）%

ネオドパストン®配合錠 L250

硬度（長径）　：18.5（15.9～20.2）kg
摩損度 10min　：0%（キャッピング 0/20T）
水分活性　：15.8（11.5～21.0）%RH
乾燥減量（%）　：1.3（1.0～1.7）（100℃、減圧 5mmHg）
崩壊時間 D+　：2（1～4）分
重量偏差　：1.2（0.5～1.9）%

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ネオドパストン® 配合錠 L100	1 錠中 レボドパ（日局） 100mg カルビドパ水和物（日局） 10.8mg （無水物として 10mg）	トウモロコシデンプン、 部分アルファー化デンプン、 結晶セルロース、 黄色 5 号、 ステアリン酸マグネシウム
ネオドパストン® 配合錠 L250	1 錠中 レボドパ（日局） 250mg カルビドパ水和物（日局） 27mg （無水物として 25mg）	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

D-カルビドパ水和物（*R* 体）、メチルカルビドパ、アミノ酸

６．製剤の各種条件下における安定性

ネオドパストン®配合錠 L100

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP・アルミピローパック･箱、ポリ袋・乾燥剤・缶	36 ヵ月	全ての試験結果が規格に適合した。

試験項目：外観、溶出性、含量

ネオドパストン®配合錠 L250

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP・アルミピローパック・箱	36 ヵ月	全ての試験結果が規格に適合した。

試験項目：外観、溶出性、含量

［参考］無包装状態における安定性

ネオドパストン®配合錠 L100

保存条件		性状	含量（%）	硬度（kg）	崩壊試験（分）
ベースライン		うす紅色の楕円形の素錠、割線入り	レボドパ：100 カルビドパ水和物：101 （無水カルビドパとして）	13	1（1～1）
40℃ （遮光気密容器）	3 ヵ月	うす紅色の楕円形の素錠、割線入り	レボドパ：変化なし カルビドパ水和物：1%低下 （無水カルビドパとして）	14	2（2～2）
25℃／ 75%RH （遮光、開放）	3 ヵ月	うす紅色の楕円形の素錠、割線入り	レボドパ：変化なし カルビドパ水和物：1%低下 （無水カルビドパとして）	6	2（2～2）
1,000lx （室温） （気密容器）	120 万 lx・hr	褐色の楕円形の素錠、割線入り	レボドパ：変化なし カルビドパ水和物：1%低下 （無水カルビドパとして）	9	2（1～2）

ネオドパストン®配合錠 L250

保存条件		性状	含量（%）	硬度（kg）	崩壊試験（分）
ベースライン		うす紅色の楕円形の素錠、割線入り	レボドパ：100 カルビドパ水和物：100 （無水カルビドパとして）	16	2（2～2）
40℃ （遮光気密容器）	3 ヵ月	うす紅色の楕円形の素錠、割線入り	レボドパ：3%低下 カルビドパ水和物：3%低下 （無水カルビドパとして）	17	4（3～4）
25℃／ 75%RH （遮光、開放）	3 ヵ月	うす紅色の楕円形の素錠、割線入り	レボドパ：変化なし カルビドパ水和物：1%低下 （無水カルビドパとして）	9	3（2～4）
1,000lx （室温） （気密容器）	120 万 lx・hr	褐色の楕円形の素錠、割線入り	レボドパ：変化なし カルビドパ水和物：1%低下 （無水カルビドパとして）	14	4（3～4）

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

［参考］レボドパ（有効成分）の配合変化 [2)]

30℃ RH 92%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。その他着色などの変化が起こりやすい医薬品が多いので配合には注意を要する。

９．溶出性

ネオドパストン®配合錠 L100

ネオドパストン®配合錠 L250

局外規「レボドパ 100mg カルビドパ 10mg 錠」「レボドパ 250mg カルビドパ 25mg 錠」による

（試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う時、15 分間の溶出率は 80%以上[3)]。）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ネオドパストン®配合錠 L100

（PTP）100 錠（10 錠×10）

（缶：乾燥剤入り）1000 錠

ネオドパストン®配合錠 L250

（PTP）100 錠（10 錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリプロピレン・アルミニウム

缶包装

缶：スチール

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

パーキンソン病、パーキンソン症候群

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

レボドパ未服用患者：

通常成人に対し、レボドパ量として 1 回 100～125mg、1 日 100～300mg 経口投与よりはじめ、毎日又は隔日にレボドパ量として 100～125mg 宛増量し、最適投与量を定め維持量（標準維持量はレボドパ量として 1 回 200～250mg、1 日 3 回）とする。

なお、症状により適宜増減するが、レボドパ量として 1 日 1500mg を超えないこととする。

レボドパ既服用患者：

通常成人に対し、レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも 8 時間の間隔をおいてから、レボドパ 1 日維持量の約 1/5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1 日 3 回に分けて経口投与する。以後、症状により適宜増減して最適投与量を定め維持量（標準維持量はレボドパ量として 1 回 200～250mg、1 日 3 回）とするが、レボドパ量として 1 日 1500mg を超えないこととする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1　レボドパ未服用患者

レボドパ単味製剤の投与を受けていない患者に対して本剤を投与する場合には少量から開始し、観察を十分に行い、慎重に維持量まで増量すること。

レボドパ100mg・ カルビドパ水和物10.8mg	1回1錠、1日1～3錠よりはじめ、毎日又は隔日に1錠宛増量し、最適量を定め維持量（標準；1回2錠、1日3回）とする。症状により適宜増減するが1日15錠を超えないこと。
レボドパ250mg・ カルビドパ水和物27mg	1回1/2錠、1日1/2錠～1錠よりはじめ、毎日又は隔日に1/2錠宛増量し、最適量を定め維持量（標準；1回1錠、1日3回）とする。症状により適宜増減するが、1日6錠を超えないこと。

7.2　レボドパ既服用患者

既にレボドパ単味製剤の投与を受けている患者に対して本剤を投与する場合には、レボドパの服用後少なくとも 8 時間の間隔をおいてから本剤を投与すること。ただし、その他の抗パーキンソン剤の投与を中止する必要はない。

レボドパ100mg・ カルビドパ水和物10.8mg	レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも8時間の間隔をおいてから、1日維持量の約1/5量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1日3回に分割投与する。以後、症状により適宜増減して最適量を定め維持量（標準；1回2錠、1日3回）とする。1日15錠を超えないこと。
レボドパ250mg・ カルビドパ水和物27mg	レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも8時間の間隔をおいてから、1日維持量の約1/5量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1日3回に分割投与する。以後、症状により適宜増減して最適量を定め維持量（標準；1回1錠、1日3回）とする。1日6錠を超えないこと。

（解説）

該当資料なし

５．臨床成績

承認時～1983 年 1 月 31 日までの副作用発現状況については、「Ⅷ．8.（2）その他の副作用」の項参照。

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

カルビドパ/レボドパ配合比率

64 歳のパーキンソン症候群男性（Yahr 分類グレードⅡ）患者にレボドパ 250mg 及び 1g の単味投与の場合と、レボドパ 250mg に対してカルビドパ 50mg（5:1）、カルビドパ 25mg（10:1）、カルビドパ 12.5mg（20:1）を併用投与した場合について、血中ドパ及びドパミン濃度を指標として検討した結果、レボドパとカルビドパの併用割合は 10 対 1 が最も好ましいと考えられた[4)]。

［参考］外国人データ

カルビドパの至適投与量を検討するために、レボドパ療法を受けているパーキンソン病患者 47 例においてレボドパ投与量の減少率を指標に二重盲検試験を行った結果、カルビドパはいずれの用量においても対照群（Placebo）に比し有意にレボドパ量を減少させた（P＜0.01）が、1 日 75mg 以上ではレボドパ投与量減少効果に差は認められなかった[5)]。

カルビドパ用量別レボドパ量節減率

カルビドパ投与量（mg/日）	患者数	試験前のレボドパ用量（mg/日）	カルビドパ併用時のレボドパ維持量（mg/日）	レボドパ節減率
Placebo	12	3,146	2,396	19.0%
20	11	2,977	1,523	46.9%*
40	10	3,150	1,300	56.0%**
75	11	3,159	982	67.8%**
80	12	3,792	1,133	69.8%**
150	11	3,364	1,421	56.1%**
160	12	3,021	833	69.5%**
300	11	3,318	1,093	66.1%**

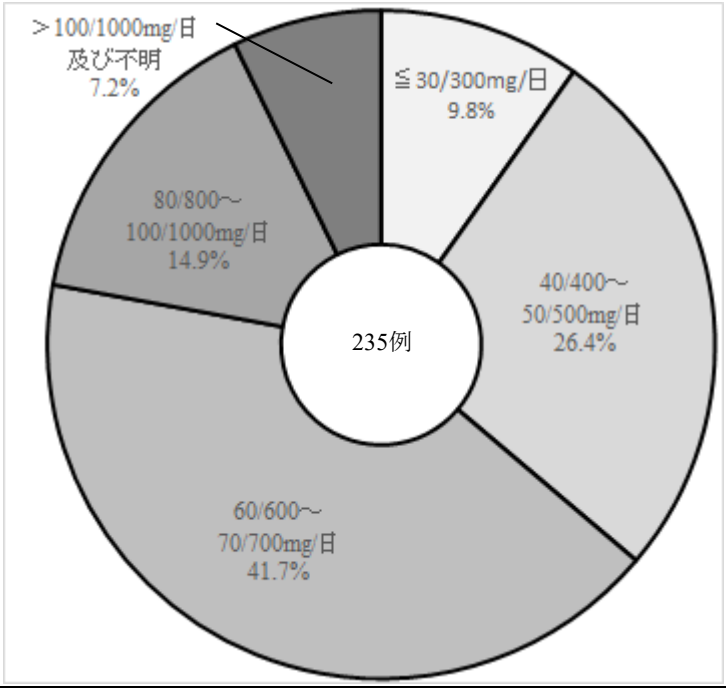
＊P＜0.01　　＊＊P＜0.001

パーキンソン病患者にレボドパ単味又はカルビドパ水和物併用投与による脳脊髄液中ドパ濃度及び 3-O-メチルドパ濃度を測定した。26 例に 1 日 3～6g のレボドパを投与した場合、脳脊髄液中ドパ濃度は 0.3～0.5nmol/mL、3-O-メチルドパ濃度は 2～3nmol/mL であった。レボドパ 1 日 1g を投与してもドパをほとんど検出できなかった 25 例にカルビドパ 1 日 100mg を併用した場合ではレボドパ単味 1 日 4～6g 投与の場合に相当するドパ濃度が得られ、また臨床的反応性、中枢性副作用も同等であった。しかしながら、レボドパ 1 日 1g に対してさらにカルビドパ水和物を増量してもドパ濃度、3-O-メチルドパ濃度に変化はみられなかった [6]。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 一般臨床試験 [4, 7~21]

対象	パーキンソン病及びパーキンソン症候群の患者
試験方法	既にレボドパ単味製剤を維持量で投与されていた患者（レボドパ既治療例）ではレボドパ単味製剤の維持量の 1/4～1/5 に相当するレボドパ投与量（カルビドパ投与量/レボドパ投与量：平均 60/600mg、以下同順）を目安に投与を開始し、レボドパ単味製剤の未使用患者では少量（10/100～30/300mg）漸増投与により維持量とした。
結果	本試験では22施設において、パーキンソン病患者220例及びパーキンソン症候群患者15例の計235例に本剤が投与された。そのうち、既にレボドパ単味製剤を維持量で投与されていた患者（レボドパ既治療例）は211例、レボドパ単味製剤の未使用患者は24例であった。 本剤の維持療法は、平均維持量65/650mg/日、平均投与回数1日3.0回（1日1～4回）、平均投与期間10.6ヵ月（おおむね1～37ヵ月）であり、長期投与（2年以上）例は、最長3年1ヵ月投与例を含めて43例であった。 **投与量分布** 

結果

・投与量別有効率

カルビドパ/レボドパの投与量は以下のとおりであるが、投与量別有効率は用量不明を除いて、投与された全ての投与量において75%～100%の範囲であり、総平均有効率は83.8%（197/235例）であった。

カルビドパ/レボドパ投与量（mg/日）	レボドパ未投与例（例）						レボドパ既治療例（例）	計（例）
	著効	有効	やや有効	無効	増悪	小　計		
～5/ 50	0	0	0	0	0	0/0	0/0	0/0
～10/　100	2	0	0	0	0	2/2（100%）	2/2（100%）	4/4（100%）
～20/　200	0	0	0	0	0	0/0	2/2（100%）	2/2（100%）
～30/　300	2	3	0	0	1	5/6（83.4%）	8/11（72.7%）	13/17（76.5%）
～40/　400	2	2	0	0	0	4/4（100%）	22/28（78.6%）	26/32（81.3%）
～50/　500	0	1	2	0	0	3/3（100%）	22/27（81.5%）	25/30（83.4%）
～60/　600	2	2	0	0	0	4/4（100%）	48/53（90.6%）	52/57（91.2%）
～70/　700	1	0	0	0	0	1/1（100%）	33/40（82.5%）	34/41（82.9%）
～80/　800	0	1	0	0	0	1/1（100%）	6/8（75%）	7/9（77.8%）
～90/　900	0	1	0	0	0	1/1（100%）	14/15（93.4%）	15/16（93.8%）
～100/ 1,000	0	0	0	0	0	0/0	8/10（80%）	8/10（80%）
～110/ 1,100	0	0	0	0	0	0/0	1/1（100%）	1/1（100%）
～120/ 1,200	0	1	0	0	0	1/1（100%）	3/4（75%）	4/5（80%）
～130/ 1,300	0	0	0	0	0	0/0	0/0	0/0
～140/ 1,400	0	0	0	0	0	0/0	0/0	0/0
＞140/ 1,400	1	0	0	0	0	1/1（100%）	5/7（71.4%）	6/8（75%）
不　　明	0	0	0	0	0	0/0	0/3（0%）	0/3（0%）
計	10	11	2	0	1	23/24（95.9%）	174/211（82.5%）	197/235（83.8%）

結果

・治療歴別効果

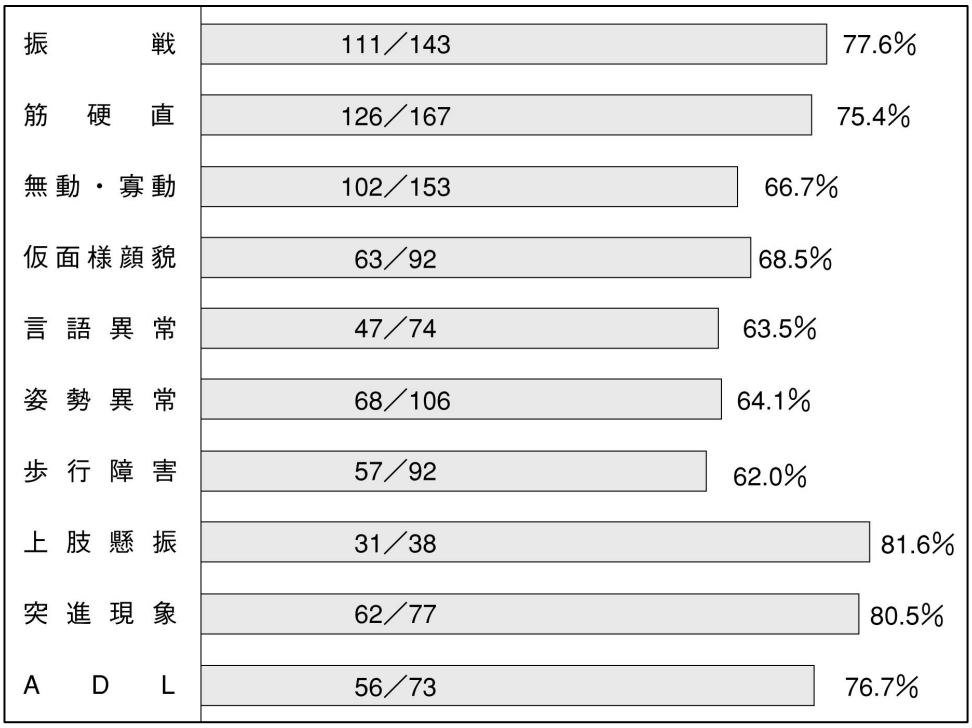
レボドパ単味製剤の未使用例では、改善以上の有効率は 95.9%を示した。

また、レボドパ既治療例では、有効率は 82.5%を示した。

治療歴別効果

・神経症状及び日常生活活動（ADL）の改善率

パーキンソン病の 3 大症状である振戦、筋硬直及び無動・寡動とその他の症状に対する改善率は以下の通りであった。



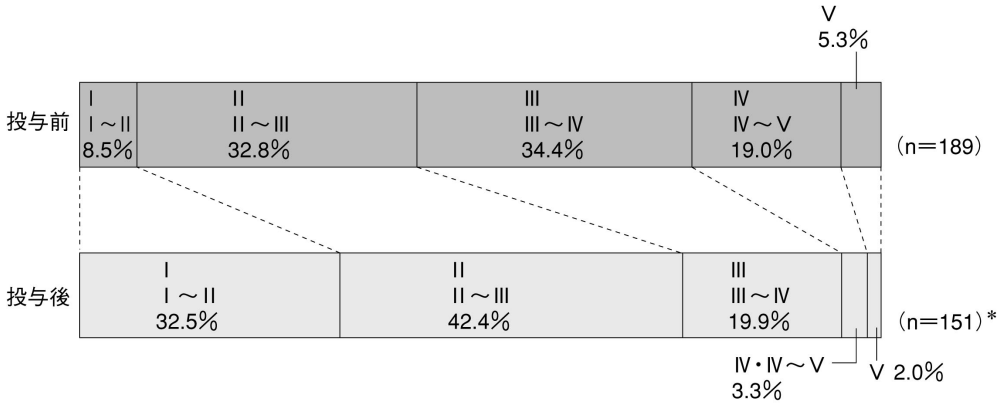
神経症状改善率

また、3 大症状の投与期間別改善率は以下のとおりであった。

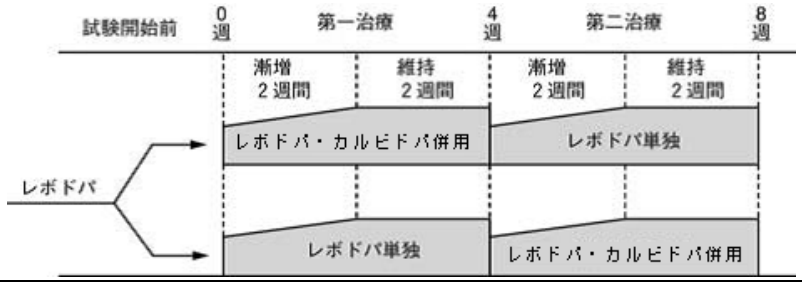
3 大症状（振戦、筋硬直及び無動・寡動）の投与期間別改善率

	一般臨床試験					
項目	＜2ヵ月投与例	2～6ヵ月投与例	6ヵ月～1年投与例	1～2年投与例	2年以上投与例	計
振戦	3/6 (50%)	51/66 (77.3%)	14/18 (77.8%)	28/34 (82.4%)	15/19 (78.9%)	111/143 (77.6%)
筋硬直	5/7 (71.4%)	65/86 (75.6%)	12/18 (66.7%)	29/34 (85.3%)	15/22 (68.2%)	126/167 (75.4%)
無動・寡動	2/6 (33.3%)	53/77 (68.8%)	13/16 (81.3%)	22/33 (66.7%)	12/21 (57.1%)	102/153 (66.7%)

＊投与期間不明の 1 例を含む

結果	・Hoehn &Yahr の分類による Stage の変化 パーキンソニズムのstage分類として広く用いられているHoehn & Yahrの分類にもとづいて投与前と投与後のstageの変化を検討した結果は以下の通りである。 stage Ⅰ及びⅠ～Ⅱの占める割合は投与前の 8.5%（16/189 例）から投与後の 32.5%（49/151 例）に増加しているが、stage Ⅳ、Ⅳ～Ⅴ、Ⅴは投与前の 24.3%（46/189 例）から投与後の 5.3%（8/151 例）に減少している。  ＊38例については投与後のstageが不明のため、集計より除外した。 ・投与開始から維持療法到達までの期間（Titration 期間） 本剤投与開始時から維持療法到達までの期間については、二重盲検試験のプロトコール通り 2 週間の Titration 期間で十分であったことが明らかにされている。

② 二重盲検比較試験 [22)]

目的	パーキンソン病、パーキンソン症候群に対するレボドパ・カルビドパ併用の臨床的特性を客観的に評価する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、クロスオーバー群間比較試験
対象	すでにレボドパ療法を受け、維持量として 1 日 1.5～3.75g を投与され、1 日 0.5g を超える用量調節を必要としない比較的よくコントロールされているパーキンソン症候群（レボドパ未投与例を含む）と若年性パーキンソン症候群の患者。
試験方法	・D 群：レボドパ単味投与群（1 錠中にレボドパ 250mg を含有） 本試験開始前のレボドパ維持量より若干低い用量に相当する錠数で投与を開始。 その後 2 週間で用量を適宜増減調整し、それぞれの症例における維持量を決定し、維持量に達したのちは原則として残りの期間は用量を変更することなく継続投与。 ・M 群：レボドパ・カルビドパ併用投与群（1 錠中にカルビドパ 5mg とレボドパ 50mg を含有） レボドパの服用量について単味投与群の 1/5 に減じた用量に相当する錠数で投与を開始。 その後 2 週間で用量を適宜増減調整し、それぞれの症例における維持量を決定し、維持量に達したのちは原則として残りの期間は用量を変更することなく継続投与。 投与スケジュール 

併用薬	レボドパ及びカルビドパ水和物以外の併用薬剤は原則として避けること。 ただし、抗コリン剤については投薬中止が不可能な場合にのみ試験期間中も用量を変更しないことを条件に併用を認めた。 MAO 阻害剤、交感神経興奮剤、メチルドパ水和物、ビタミン B6 は併用禁止薬剤とした。
評価判定	神経症状と日常生活活動及び副作用、その他、Hoehn&Yahr の重症度、全般改善度、概括安全度及び有用度について、第一治療及び第二治療終了時に評価を行った。
結果	本試験には、パーキンソン症候群患者 108 例（レボドパ未投与例 2 例を含む）、若年性パーキンソン症候群患者 9 例の計 27 施設 117 例（解析対象 112 例）が参加した。 第一治療、第二治療とも第 4 週まで連日服用した 100 例の平均 1 週間投与錠数は M 群で 82.3±29.8（S.D.）錠、D 群で 79.2±28.7（S.D.）錠であり、平均 1 日レボドパ量は M 群で 588.0mg、D 群で 2826.8mg となり、その比は 1：4.8 であった。 一方 100 例のうち最終全般改善度（FGIR）が M 群、D 群で同等であった 40 例の平均 1 週間投与錠数は M 群で 80.3±29.6（S.D.）錠、D 群で 75.6±29.6（S.D.）錠であり、平均 1 日レボドパ量は M 群で 573.6mg、D 群で 2700mg となり、その比は 1：4.7 であった。 最終全般改善度は M 群のほうが有意に優っていたが、神経症状や、ADL（日常生活活動）個々の項目の改善度については両群に差異のないものが多かった。概括安全度は M 群が有意に優っており、随伴症状の出現及び悪化率では、悪心、嘔吐、食欲不振の消化器症状が M 群で有意に少なかった。有用度についても M 群は対照薬に比べ有意に優っており、本剤の有用性が確認された。 ・最終全般改善度（FGIR）：第一治療、第二治療とも M 群が D 群に比し有意に優っていた。

		第一治療				第二治療			
薬剤		M群		D群		M群		D群	
著明改善		7	44.1%	5	23.6%	8	48.1%	5	28.8%
中等度改善		19		8		18		12	
軽度改善		20		27		17		22	
不変		12		10		7		11	
やや悪化		0		5		3		6	
悪化		0		0		0		2	
重篤に悪化		0		0		1		0	
欠落		1		0		0		1	
計		59		55		54		59	
解析結果	U-test	M＞D		P＜0.05		M＞D		P＜0.05	
	χ^2-test	中等度改善以上 M＞D		P＜0.05		NS		(P＜0.10)	
		軽度改善以上 NS				NS			

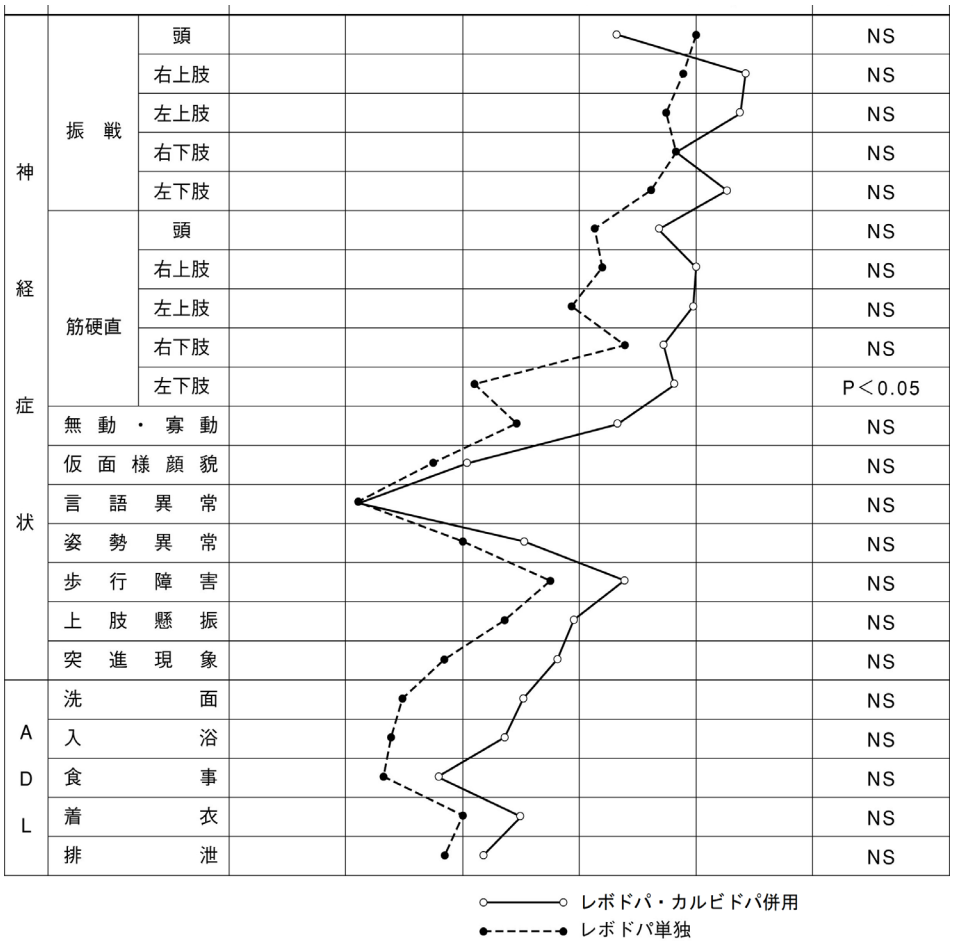
・Hoehn & Yahr の分類による Stage 改善率：各治療期の前後で比較し、少なくとも 1 段階以上の stage の軽減をみたものを改善とし改善率を検討した成績では、第一治療終了時の改善率で M 群（レボドパ・カルビドパ併用投与群）が有意に優っていた。

	改善率		解析結果
	M群	D群	χ^2検定
第一治療終了時	42.4%	20%	P＜0.05
第二治療終了時	29.6%	37.3%	N.S.

結果

・症状別効果：頭と右下肢の振戦及び言語異常を除き、いずれもM群が優れていた。特に左下肢の筋硬直において推計学的に有意差（P＜0.05）がみられている。

症状別効果（4週目の改善率）



・概括安全度：第一治療、第二治療ともM群において有意に副作用が少なかった。

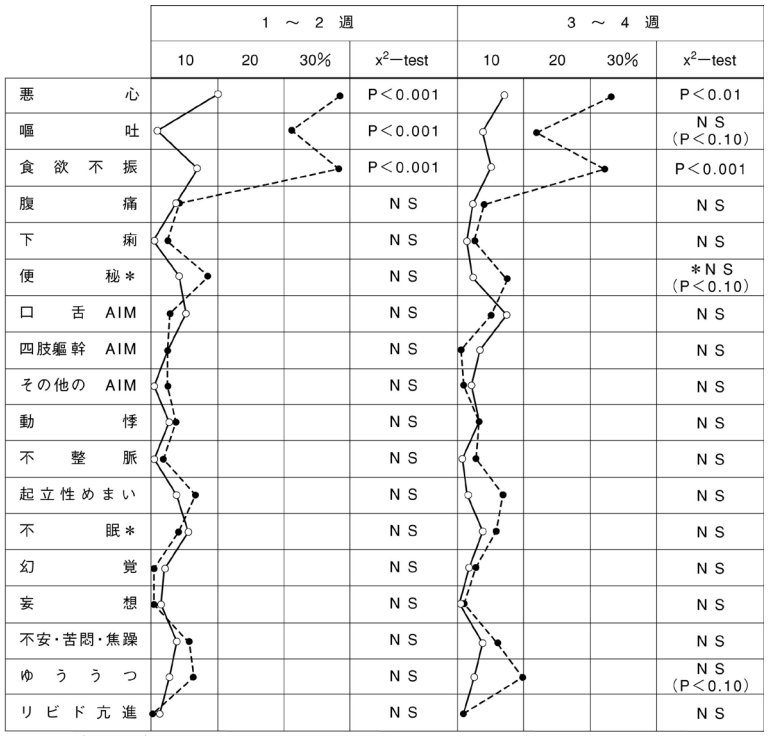
概括安全度（O.S.R.）

		第一治療				第二治療			
薬剤		M群		D群		M群		D群	
全く副作用なし		38	64.4%	24	43.6%	33	61.1%	24	40.7%
軽い副作用で治療そのまま		16	35.6%	24	56.4%	20	38.9%	19	59.3%
減量した		4		7		1		13	
中止した、中止すべきだった		1		0		0		3	
欠落		0		0		0		0	
計		59		55		54		59	
解析結果	U-test	M群＞D群		P＜0.05		M＞D		P＜0.01	
	χ^2-test	軽い副作用以下 M群＞D群		P＜0.05		M＞D		P＜0.05	

結果

・副作用の出現及び悪化率：特に悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状はM群において有意に少なかった。また異常な不随運動（AIM）の出現及び悪化率は、ややM群（レボドパ・カルビドパ併用投与群）に多く、服薬の持続により増加する傾向がみられたが、4週間の投薬期間内ではD群（レボドパ単味投与群）に比べ有意の差はなかった。

随伴症状出現及び悪化率（＊＊）スペクトラム



（＊）順序効果がみられた。
（＊＊）ここでいう出現及び悪化は、投与期間中に新たに出現した症状及び投与前の状態と比較して症状が重くなったものをいう。

・有用度（GUR）:「かなり有用」以上についてみると、第一・第二治療ともM群の有用性が高かった。

有用度（G.U.R.）

		第一治療				第二治療			
薬剤		M群		D群		M群		D群	
極めて有用		9	54.2%	7	27.3%	12	59.3%	3	30.5%
かなり有用		23		8		20		15	
やや有用		20		27		13		25	
有用と思われない		5		9		7		6	
やや好ましくない		0		2		1		5	
かなり好ましくない		1		2		0		4	
非常に好ましくない		1		0		1		1	
欠落		0		0		0		0	
計		59		55		54		59	
解析結果	U-test	M群＞D群		P＜0.05		M群＞D群		P＜0.01	
	χ^2-test	かなり有用以上 M群＞D群		P＜0.01		M群＞D群		P＜0.01	
		やや有用以上 NS				NS			

結果

・最終全般改善度、概括安全度及び有用度の患者内比較と主治医による両薬剤の優劣比較

FGIR、OSR、GURとも第一治療、第二治療による順序効果のないことを確認（Wilcoxon test, Sign test, N.S.）したのち、各症例毎に第一、第二治療を併せてM群（レボドパ・カルビドパ併用投与群）とD群（レボドパ単味投与群）のFGIR、OSR、GUR及び主治医による両薬剤の優劣判定を比較した場合、いずれにおいてもM群がD群に優っており、推計学的に有意の差がみられた（Wilcoxon test, Sign test, P<0.001）。

FGIR、OSR、GURの患者内比較及び優劣判定

		最終全般改善度 F.G.I.R.		概括安全度 O.S.R.		有用度 G.U.R.		優劣判定	
M群優る	>>>	4	44.6%	1	34.8%	9	47.3%	7	64.3%
	>>	12		9		15		33	
	>	34		29		29		32	
同等	＝	41		66		42		12	
D群優る	<	15	17.9%	6	6.3%	11	15.2%	23	25.0%
	<<	4		1		4		4	
	<<<	1		0		2		1	
欠落		1		0		0		5	
計		112		112		112		112	
解析結果	Wilcoxon test	M群＞D群 P＜0.001		M群＞D群 P＜0.001		M群＞D群 P＜0.001		M群＞D群 P＜0.001	
	Sign test	M群＞D群 P＜0.001		M群＞D群 P＜0.001		M群＞D群 P＜0.001		M群＞D群 P＜0.001	

・臨床検査成績

臨床検査成績では、両薬剤ともほぼ同数の少数例に軽度の変化がみられたが、この観察期間内では特に重篤なものはみられなかった。

臨床検査異常値出現率（一過性含む）

検査項目	検査症例数	M群 出現例数	M群 出現率	D群 出現例数	D群 出現率
心電図	51	1	2.0%	1	2.0%
Coombs test	57	2	3.5%	1	1.8%
赤血球数	89	4	4.5%	3	3.4%
ヘモグロビン	89	5	5.6%	1	1.1%
ヘマトクリット	86	4	4.7%	0	0%
白血球数	89	7	7.9%	6	6.7%
白血球分類	76	6	7.9%	3	3.9%
血小板数	69	2	2.9%	1	1.4%
GOT	86	0	0%	2	2.3%
GPT	93	2	2.2%	1	1.1%
ALP	90	2	2.2%	4	4.4%
LDH	83	1	1.2%	1	1.2%
BUN	86	2	2.3%	5	5.8%
血清尿酸値	79	0	0%	4	5.1%
尿糖	92	0	0%	1	1.1%
尿蛋白	92	1	1.1%	3	3.3%
尿ウロビリノーゲン	90	2	2.2%	2	2.2%
テトラソルブ	32	1	3.1%	1	3.1%

2) 安全性試験

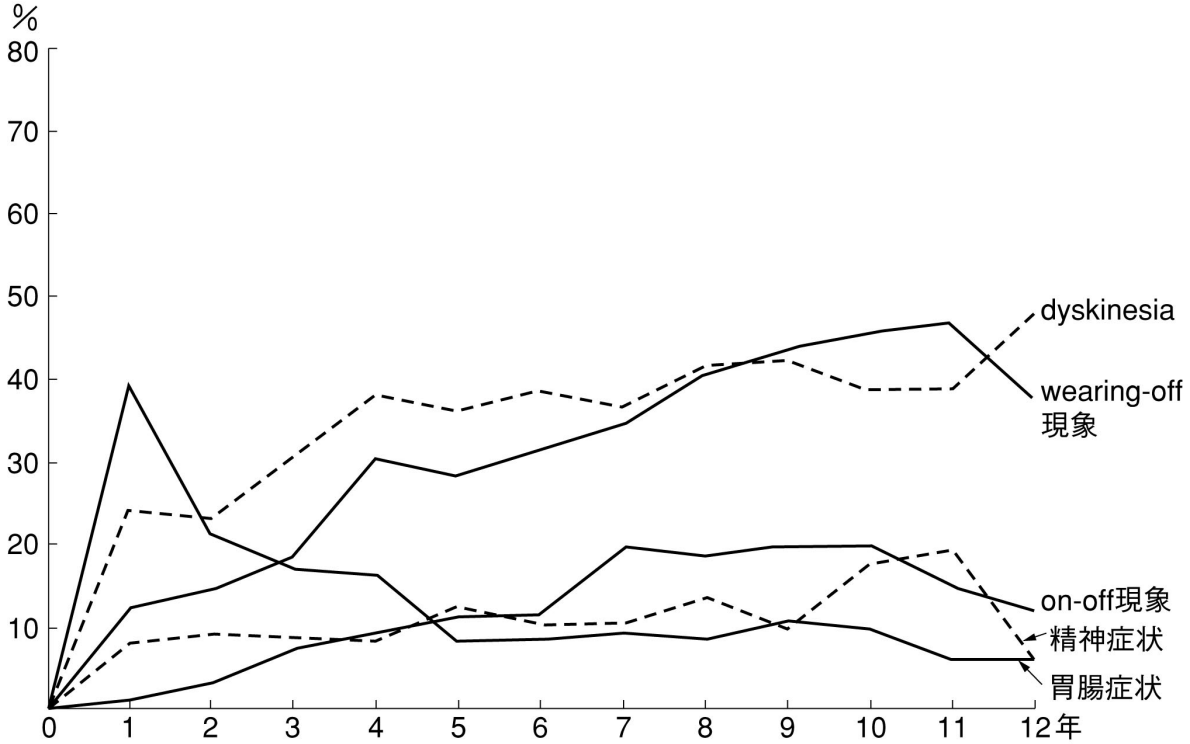
① 長期投与における安全性[23)]

27 施設でカルビドパ水和物･レボドパ合剤による治療を 5 年以上継続した 191 例のパーキンソン病について、レボドパ単味による治療期間を含めた 12 年間の治療経過、さらに治療期間が 5 年未満でもこの期間中の死亡例や副作用と合併症による脱落例 31 例を含めた 222 例でのカルビドパ水和物･レボドパ合剤の安全性が検討された報告がある。

●治療期間別症状の日内変動と主な副作用

症状の緩徐な日内変動である wearing-off 現象は治療年数の経過とともに高率となり、4 年後には 30%、8 年後には 40%、11 年後には 46%に達する。薬剤の服用時間と関係なく急激な症状の変動を示す on-off 現象は 4～6 年で 10%前後、7～10 年で 19%に達するが、11～12 年では減少傾向がみられる。

副作用の中で胃腸症状はレボドパ単剤使用例が多い。当初の 1 年間がもっとも高率で、ほとんどカルビドパ水和物・レボドパ合剤使用例になる。5 年目以後では 10%以下の低率となっている。dyskinesia は治療年数の経過とともに高率となり、4 年目に 38%、8 年目に 41%、12 年目には 47%となっている。精神症状は 4 年目までは 8%、5～9 年で 10%前後、10～11 年では 18%前後で、それ程の上昇傾向はみられない。起立性めまいも全治療年度で 3～5%で特に上昇傾向はない。



症状の日内変動及び主な副作用頻度の経時的変動

●副作用頻度

発現頻度の高い副作用としてはwearing-off現象、悪心･嘔吐、口舌ないしその他のdyskinesiaがいずれも40%を超え、精神症状の中では抑うつと幻覚がともに 14%で比較的頻度が高かった。症状の重度のものの頻度の中ではwearing-off現象、悪心･嘔吐、口舌以外のdyskinesiaがいずれも10%以上であり、6ヵ月以上症例の持続したものの頻度はwearing-off現象と口舌以外のdyskinesiaがともに30%を超え、最も高率であった。

副作用のため投薬が中止されたものは222例中13例（5.9%）で、中止理由となった内容は精神症状5例、胃腸症状3例、dyskinesia 3例、口渇とon-off現象がそれぞれ1例であった。

副作用種類別発現頻度

副作用の種類		副作用発現 例数（例）	副作用発現 頻度（%）	症状重度頻度（%）	6ヵ月以上持続頻度（%）
症状の日内変動	wearing-off	107	48.2	17.1	32.0
	on-off	53	23.9	9.5	14.4
胃腸症状	悪心･嘔吐	104	46.8	12.2	18.0
	食欲不振	70	31.5	6.8	11.7
	その他	10	4.5	1.8	2.7
起立性めまい		40	18.0	1.8	6.3
dyskinesia	口舌	90	40.5	6.8	20.3
	その他	106	47.7	13.1	31.5
精神症状	焦燥	16	7.2	0.5	2.7
	抑うつ	30	13.5	1.4	6.8
	幻覚	31	14.0	4.5	7.7
	錯乱	10	4.5	2.7	0.9
	痴呆	12	5.4	0.0	4.1
	その他	11	5.0	0.9	2.3
その他		10	4.5	0.5	3.2

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

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

ドパミン前駆物質

一般名：レボドパ等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

レボドパ脱炭酸酵素阻害剤

一般名：ベンセラジド塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

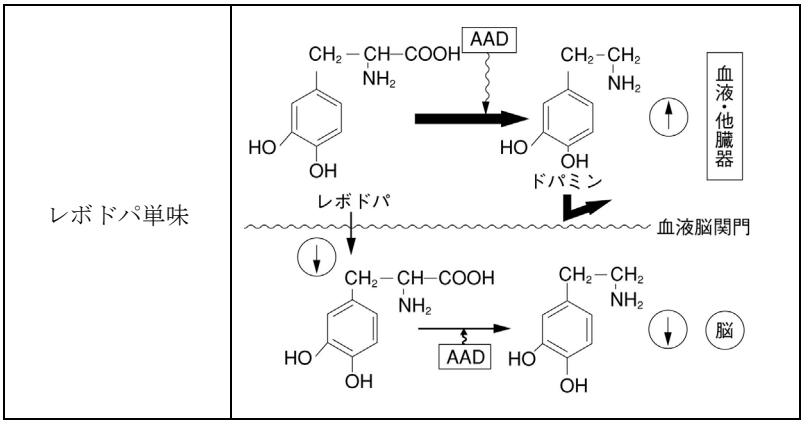
(1) 作用部位・作用機序

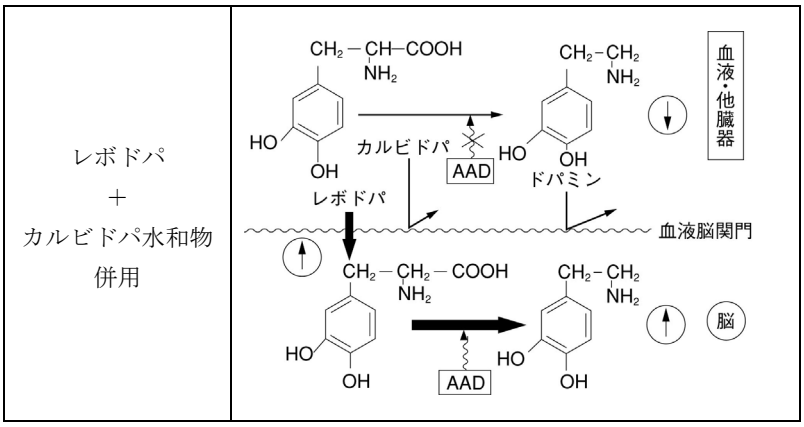
1) レボドパ

パーキンソン病の病態生理に重要な関連を有するといわれるドパミンの前駆物質で、血液・脳関門を通過し脳内に取りこまれ、そこでドパミンに転換されて生理作用を発揮し、パーキンソン病及びパーキンソン症候群に効果をもたらすとされている[24,25]。

2) カルビドパ水和物

レボドパ脱炭酸酵素の阻害剤で、それ自体は血液・脳関門を通過せず、脳内へ移行しないため、これをレボドパとともに投与すると、レボドパの脳以外での脱炭酸反応を防ぎ、脳への移行を高める。また脳内に取りこまれたレボドパのドパミンへの転換には影響を及ぼさないため、脳内ドパミン量を増加せしめる[26~29]。





AAD：Aromatic Amino acid Decarboxylase 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素

（レボドパ脱炭酸酵素もこの中に含まれる）

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) レボドパの薬理

①γ運動ニューロンに対する作用[30)]

実験的にペントバルビタール麻酔（35mg/kg i.p.）ネコを用い、尾状核、中脳網様体、大脳皮質、小脳前葉等を電気刺激することによって引起こされるγ運動ニューロン放電の促進がレボドパ（1g/kg p.o.）投与によって抑制される。しかし後部視床下部では抑制されることはなかった。

中枢刺激によるγ-bias 促進におよぼすレボドパの影響（ネコ：1g/kg, P.O.）

中枢刺激部位	Hz			測定時間（分）	刺激条件
	刺激前	投与前	投与後		
尾状核	60	120～140	60～70	15～16	5V, 0.5m sec 312Hz, 56imp
皮質運動野	50	90	50	17	〃
小脳前葉	50	80	30	15	〃
中脳網様体	50	120	30	63	1V, 0.5m sec 312Hz, 56imp
後部視床下部	50	70	70	63	5V, 0.5m sec 312Hz, 56imp

②薬剤その他処置に伴う無動、筋緊張亢進、振戦に対する作用[31,32)]

マウスのレセルピンによるせむし様姿勢、ラットのレセルピンによる筋緊張亢進、ラットの尾状核刺激による回転運動及びマウスのレセルピンならびにフィゾスチグミンによる無動又は寡動の症状にレボドパが拮抗することが認められている。正常又は片側性脳損傷サルにα-メチル-チロシンを投与すると振戦及び緊張が誘発されるが、本剤の投与により短時間内に消失がみられている。

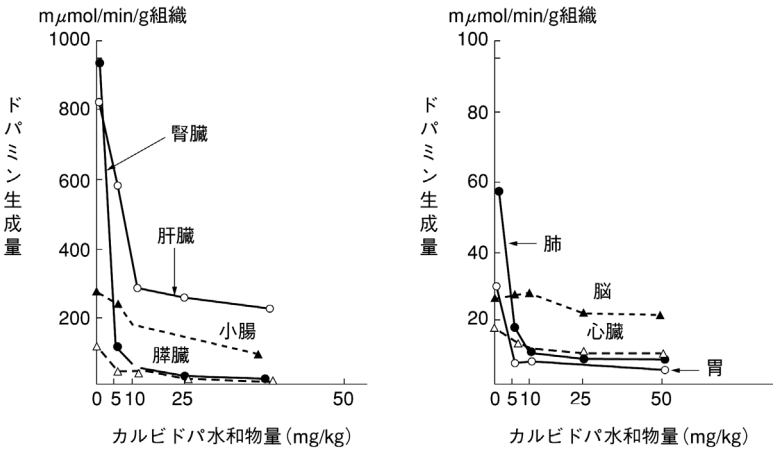
2) カルビドパ水和物の薬理

①*in vitro* 脱炭酸酵素阻害作用[33)]

レボドパを基質とし、脱炭酸酵素として豚腎抽出液を用いて CO_2 補足法によりラセミ体のカルビドパ（DL-カルビドパ）のレボドパ脱炭酸酵素阻害作用を調べたところ、IC_{50} 値は 0.0006μmol/L であった。

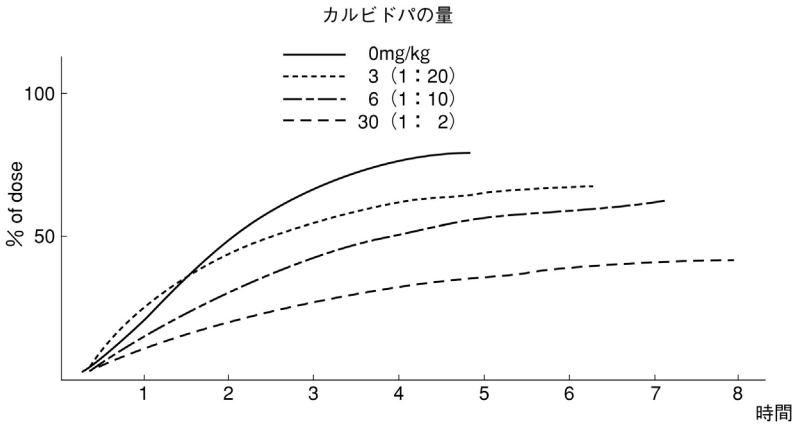
②*in vivo* 脱炭酸酵素阻害作用

カルビドパ水和物腹腔内投与後のラット臓器内レボドパ脱炭酸酵素活性を測定したところ、カルビドパ水和物投与により脳を除いた各臓器内活性は著しく低下し、10mg/kg の投与でほぼ最大の阻害効果を示した。



カルビドパ水和物投与ラットの各臓器における脱炭酸酵素活性

さらにレボドパの脱炭酸に対する *in vivo* の効果を直接的に見るため、ラットにカルビドパ及びレボドパ-1-^{14}C を同時経口投与し、$^{14}CO_2$ の呼気中排泄量を測定した。カルビドパ投与群は対照に比較し、カルビドパの投与量の増加（3mg、6mg、30mg/kg）と共に抑制率は増加し、投与後 3 時間では対照に比較してそれぞれ 18.2%、37.0%、59.3%の抑制を示した。



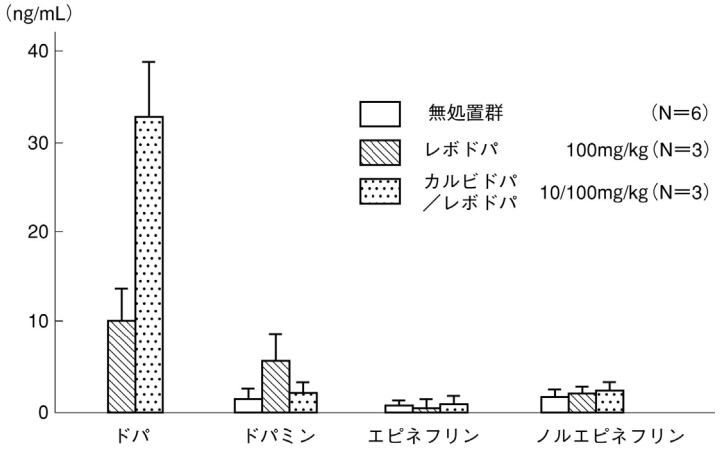
レボドパ-1-^{14}C 経口投与後（60mg/kg）$^{14}CO_2$ の排泄累積曲線

③カルビドパ併用によるカテコラミン類の変動 [4, 28)]

正常ネコにおいて、レボドパ、カルビドパ/レボドパを腹腔内投与し、血中のドパ及びカテコラミンと脳内ドパミン濃度を測定し無処置対照群と比較した。

血中カテコラミン濃度

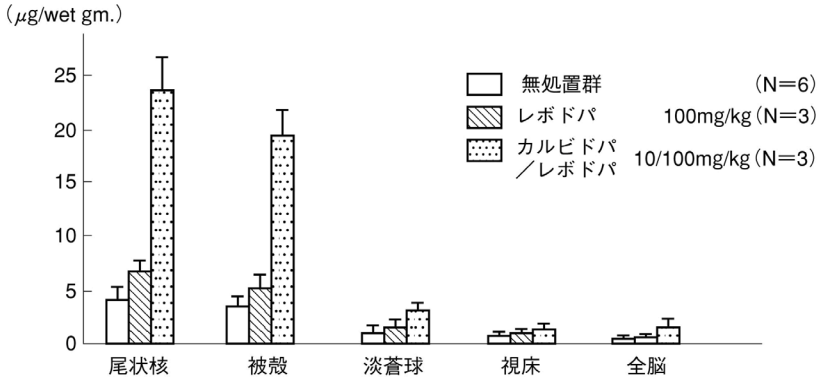
下図に示すとおり、血中ドパ濃度をレボドパ投与後 1 時間で比較するとレボドパ単味投与群に比しカルビドパ/レボドパ投与群では約 3 倍に上昇した。血中ドパミン濃度はレボドパ単味投与群が最も高く、カルビドパ併用投与により減少している。



薬剤投与 1 時間後の血中カテコラミン濃度（ネコ、腹腔内）

脳内ドパミン濃度

下図に示すとおり、脳内ドパミン濃度はコントロール群では尾状核が最も高い値を示し、レボドパ投与 1 時間後の脳内ドパミン濃度は尾状核も被殻も淡蒼球や視床とほぼ同じ割合で増加したが、カルビドパ/レボドパ投与では、投与 1 時間後に尾状核と被殻で約 4 倍に上昇した。また尾状核では 1 時間 30 分後には約 6 倍にまで上昇し、特に尾状核においては選択的にドパミン値の上昇が認められた。



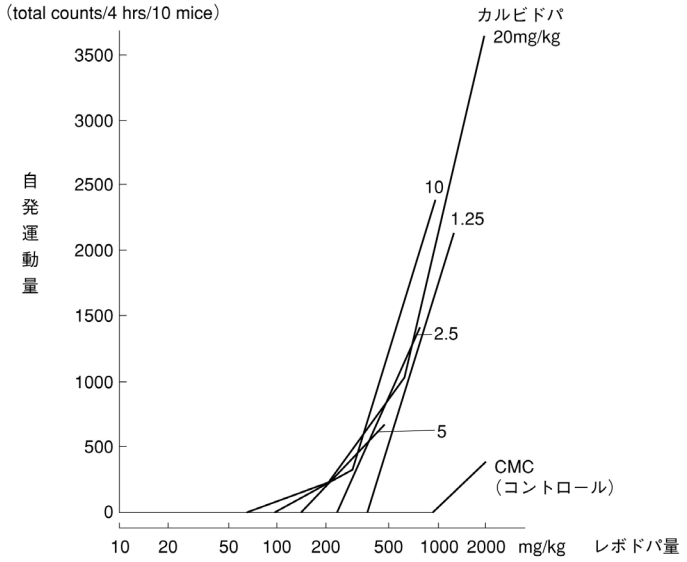
全脳の値は尾状核、被殻、淡蒼球、視床を除いた残りの全脳についての値を示す。

薬剤投与1時間後の脳内ドパミン濃度（ネコ、腹腔内）

④カルビドパ併用によるレボドパの中枢作用増強効果

a)レセルピン処理無動化マウスに対する作用[34)]

レセルピンによる無動化マウスにレボドパ単味及びレボドパに各種用量のカルビドパを併用した場合の自発運動量を測定すると、レボドパ単味 1,000mg/kg 以下の用量では、無動化マウスの自発運動をほとんど回復しなかったが、カルビドパ 1.25mg/kg 以上の併用で運動回復のためのレボドパ量を減少させた。このことはレボドパのレセルピン拮抗作用の増強を示す。



レセルピン：水酸化酵素を含む貯蔵顆粒へのドパミンの 取り込み を遮断する。

レボドパのレセルピンの無動化拮抗作用に対するカルビドパの影響

b)レセルピンによる体温降下（マウス）[35)]

レセルピンによる体温降下を 1℃上昇させるのに必要なレボドパ量は単味腹腔内投与で 100mg/kg（86.6～117mg/kg）だが、カルビドパ前投与の場合のレボドパ量は33.2mg/kg（31.9～34.5mg/kg）で、約3倍の効力増強が認められた。

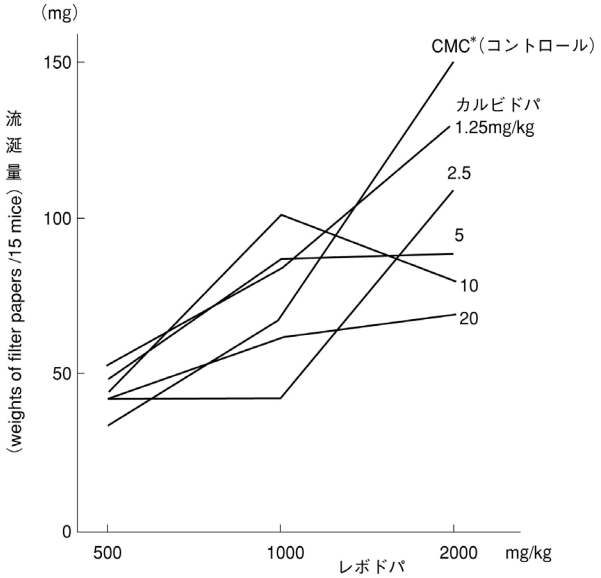
カルビドパ水和物は単味投与の場合、通常用量ではほとんど本剤自体としての薬理作用を示さない[26,36)]。

⑤カルビドパ併用によるレボドパの副作用軽減効果[34)]

a)レボドパによるマウス流涎に対する作用

マウスにおけるレボドパ流涎に対するカルビドパの影響を検討した。

その結果、カルビドパはレボドパの 500 及び 1,000mg/kg（p.o.）による流涎にはほとんど影響が無かったが、レボドパの 2,000mg/kg（p.o.）による流涎はカルビドパによって用量依存的に抑制された。



*CMC：Carboxymethyl cellulose

レボドパの流涎作用に対するカルビドパの影響

b) レボドパの催吐作用に対する抑制効果（イヌ）

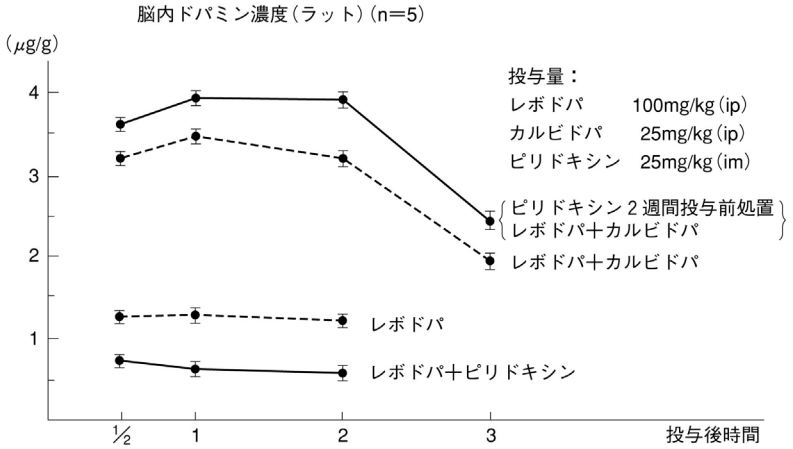
レボドパ 40mg/kg の経口投与により嘔吐することを確認したビーグル犬 6 頭を用いて、カルビドパ前投与（20 分）の影響を検討した。

その結果カルビドパ 2mg/kg の前投与により 6 頭中 1 頭が、4mg/kg 又は 8mg/kg の前投与によって 6 頭中 2 頭の動物が嘔吐しなくなり、カルビドパのレボドパ誘発嘔吐に対する抑制効果が認められた。

なお、カルビドパ（2～32mg/kg p.o.）単味では嘔吐の発現は認められなかった。

⑥ビタミン B_6 との相互作用[37)]

レボドパ単味投与の場合にはビタミン B_6（ピリドキシン）の併用により脳内ドパミン濃度は著しく減少するが、レボドパとカルビドパ併用の場合ビタミン B_6 前処置群は、前処置のない群よりもむしろ約 30%高い脳内ドパミン値を示した。



ラットの脳内ドパミン濃度におよぼすビタミン B_6 の影響

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

レボドパ[4,28,36)]

パーキンソン病患者 3 例にカルビドパと併用又は単味でレボドパ 250mg 及びレボドパ単味 1,000mg を経口投与した結果、最高血中ドパ濃度（投与後 1～2 時間値）はレボドパ単味投与に比べ約 4 倍の高値を示し、投与 5 時間後もなお高濃度が維持されている。一方、血中ドパミン濃度は約 1/3 に低下しており、尿中ホモバニリン酸（HVA）の排泄量は著明に減少している。

レボドパ単味投与及びカルビドパとの併用投与後の血中ドパ濃度（ng/mL）

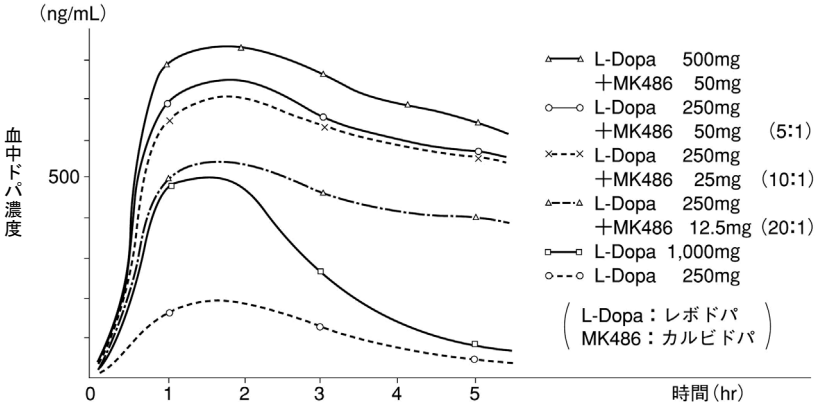
	投与後時間（hr）	レボドパ 1,000mg	レボドパ 250mg	レボドパ 250mg ＋ カルビドパ 12.5mg	レボドパ 250mg ＋ カルビドパ 25mg	レボドパ 250mg ＋ カルビドパ 50mg
Case 4 (50yrs. F.) GradeⅢ	1	780	308	710	990	1080
	2	788	315	715	1040	1072
	3	702	312	710	970	1020
	5	284	90	584	811	980
Case 5 (64yrs. M.) GradeⅡ	1	531	179	531	684	732
	2	510	170	550	706	736
	3	263	132	513	674	683
	5	100	53	429	674	674
Case 6 (57yrs. M.) GradeⅢ	1	710	240	770	920	1000
	3	700	150	795	865	1000
	5	75	25	680	765	940

レボドパ 250mg にカルビドパの併用投与をした場合、最高血中ドパ濃度はレボドパ単味投与の場合の約 4 倍の高濃度となり、レボドパ 1,000mg 単味投与後の血中濃度よりも高値を示し、さらにその持続時間も長い。カルビドパの併用割合を変えた場合の血中ドパ濃度は、レボドパとカルビドパの比が 20 対 1 と 10 対 1 の場合に比較的大きな差がみられるが、10 対 1 と 5 対 1 の併用割合の場合には著明な差はみられない。

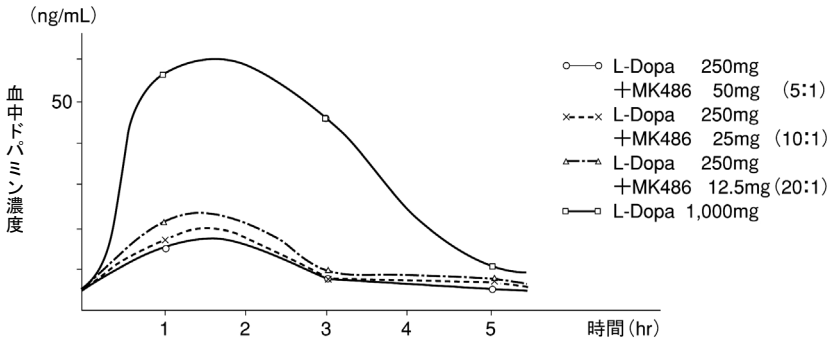
レボドパ単味投与及びカルビドパとの併用投与後の血中ドパミン濃度 (ng/mL)

	投与後時間 (hr)	レボドパ 1,000mg	レボドパ 250mg	レボドパ 250mg ＋ カルビドパ 12.5mg	レボドパ 250mg ＋ カルビドパ 25mg	レボドパ 250mg ＋ カルビドパ 50mg
Case 4 (50yrs. F.) GradeⅢ	1	85	35	18	15	8
	2	87	35	17	14	8
	3	50	17	10	5	3
	5	11	7	4	2	2
Case 5 (64yrs. M.) GradeⅡ	1	58	31	16	11	8
	2	65	32	14	9	5
	3	45	15	5	3	3
	5	13	7	3	2	2
Case 6 (57yrs. M.) GradeⅢ	1	49	16	13	10	7
	3	49	17	7	5	4
	5	7	4	4	4	3

カルビドパを併用するとレボドパ単味投与の場合に比べ、血中ドパミン濃度は低下し、カルビドパの併用割合の高いほどこの傾向は著しい。



パーキンソン病患者における血中ドパ濃度（64 才：男性）



パーキンソン病患者における血中ドパミン濃度（64 才：男性）

＜参考＞

・パーキンソン病患者における経口投与レボドパの薬物動態への食物摂取時間の影響

Baruzzi A, et al.：Clin Neuropharmacol．1987；10（6）：527-537（PMID：3427559）

・高齢パーキンソン病患者における胃酸分泌能とレボドパ吸収

上田雅之他：神経治療学．1997；14（2）：155-160

・高齢パーキンソン病患者のレボドパ体内動態に関する加齢の影響

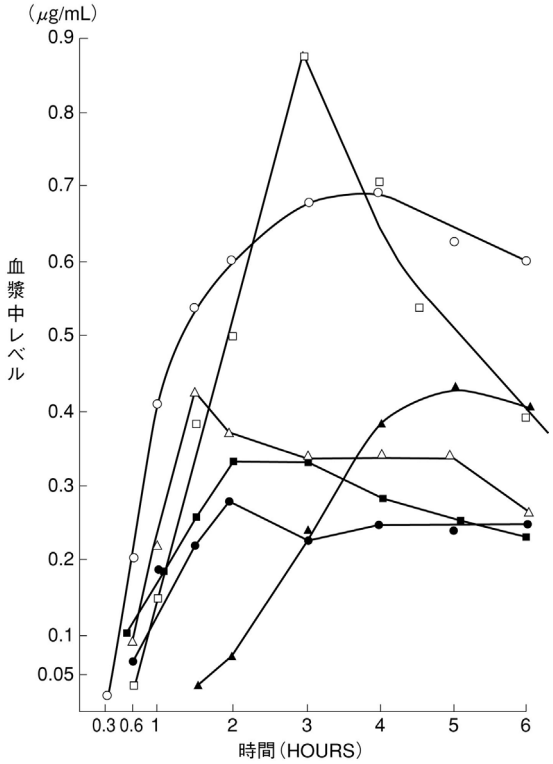
永山 寛他：神経治療学．1999；16（1）：81-86

カルビドパ水和物

該当資料なし

［参考］外国人データ[27)]

6 例のパーキンソン病患者に ^{14}C 標識カルビドパ 50mg を経口投与した時の血漿中濃度推移は以下のとおりであり、バラツキが大きい。



レボドパにカルビドパ水和物を併用する場合の投与間隔の検討[5)]

次表の投与スケジュールによる時、血漿中レボドパのピークは第 4 回投与後（12～16 時間）ではカルビドパ水和物を 2～4 回に分けて投与した群がカルビドパ水和物を 1 回に全量投与した群より明らかに高値を示した。

一方、尿中ドパ/ドパミン比はカルビドパ水和物を 4 回に分けて投与した群が最も高値を示した。

レボドパにカルビドパ水和物を併用した場合の投与間隔に関する検討（二重盲検、クロスオーバー法）

	投与量（mg） 投与時期（時間）				レボドパの平均血漿中濃度 （μg/mL）		16 時間尿についてのドパ/ドパミン比
	0	4	8	12	時間 0-4	時間 12-16	
カルビドパ レボドパ	200 250	0 250	0 250	0 250	2.45	0.95	2.3
カルビドパ レボドパ	100 250	0 250	100 250	0 250	1.81	2.31	4.0
カルビドパ レボドパ	50 250	50 250	50 250	50 250	1.54	2.32	6.5
カルビドパ レボドパ	0 250	0 250	0 250	0 250	1.10	0.28	0.12

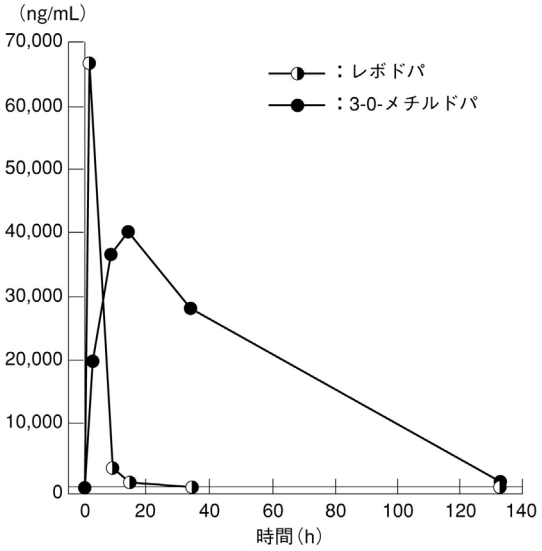
(3) 中毒域

該当資料なし

［参考］外国人データ

レボドパ 6000mg 過量投与例における血漿中レボドパ濃度推移 [38)]

カルビドパ/レボドパ（50mg/200mg）錠　30 錠摂取例では、摂取 2.5 時間後でのレボドパ血漿中濃度は 66,763ng/mL、半減期は 111 分であり、その代謝物である 3-*O*-メチルドパ（半減期 16.7 時間）がレボドパ中毒の指標となる可能性がある。



(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7.（2）併用注意とその理由」、「Ⅷ.12.その他の注意」の項参照

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

バイオアベイラビリティ[2)]

レボドパ：40～80%

カルビドパ水和物：40～70%

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当資料なし

［参考］

レボドパ

十二指腸を含む小腸上部より吸収され、LAT（アミノ酸トランスポーター、L 輸送システム）が吸収に関与している[39,40)]。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。

カルビドパ水和物

吸収部位：不明。吸収率：40～70%（ヒト、サル、イヌ）[27,41)]

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

［参考］動物データ

レボドパ

全身オートラジオグラムでもカルビドパ（10mg/kg 腹腔内）の前投与により ^{14}C-レボドパの高濃度の脳内への移行が認められ、特に尾状核への取込みが著しく、その局在は 6 時間以上持続した[41)]。

カルビドパ水和物

カルビドパ単味投与での検討では、^{14}C-カルビドパ 20mg/kg 静脈内投与した時、脳内への分布がなく、この投与量においては、カルビドパは血液・脳関門を通過しない[27)]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

レボドパ

胎盤通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[42)]。

カルビドパ

該当資料なし

［参考］動物データ

レボドパ

該当資料なし

カルビドパ水和物

妊娠19日目のラットに^{14}C-カルビドパ20mg/kgを静脈内（i.v.）投与して放射能を測定した結果、投与1時間後において最大放射能が母体血漿及び胎盤に認められ、投与2時間後に羊水、2、4時間後に胎児で最大値を示した[27)]。

カルビドパ胎盤通過性（ラット、20mg/kg　i.v.）

時間	組織中放射能レベル[a]			
	血漿	胎盤	羊水	胎児
hr	dpm/mL	dpm/g	dpm/mL	dpm/g
1	2128 （9.9; 8.1-10.8）	507 （2.35; 1.85-2.8）	35 （0.16; 0.12-0.27）	97 （0.45; 0.25-0.80）
2	1155 （5.4; 3.2-6.4）	377 （1.75; 1.05-2.3）	69 （0.32; 0.17-0.53）	140 （0.65; 0.25-1.05）
4	711 （3.3; 1.76-6.3）	183 （0.85; 0.45-1.25）	69 （0.32; 0.23-0.48）	129 （0.60; 0.25-0.8）

a：カッコ内は範囲を含むカルビドパ換算μg

また、ウサギにおいても胎児への移行が示唆されている。

(3) 乳汁への移行性

配合剤として該当資料なし

［参考］動物データ

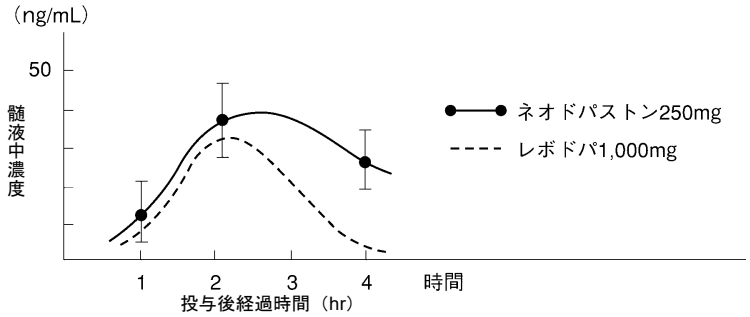
カルビドパ水和物

分娩後15日目のラットに^{14}C-カルビドパ20mg/kgを静脈内投与し、投与2時間後に採乳、採血し、放射能を測定したところ、乳汁内濃度0.5μg/mL（カルビドパ換算）、血漿中濃度6.1μg/mLであり、血漿中濃度の約8%が乳汁中に見出された[27)]。

(4) 髄液への移行性

髄液中濃度[4,28)]

パーキンソン病患者3例にネオドパストン250mg及びレボドパ単味（1,000mg）を経口投与したときの髄液中ドパミン濃度を測定した結果、投与後2時間まではカルビドパ水和物併用による変化は明らかではなかったが、髄液中のドパミン濃度はカルビドパ水和物併用の場合には4時間後も有意に高値を示していた。



パーキンソン病患者における髄液中ドパミン濃度（3 例）（経口）

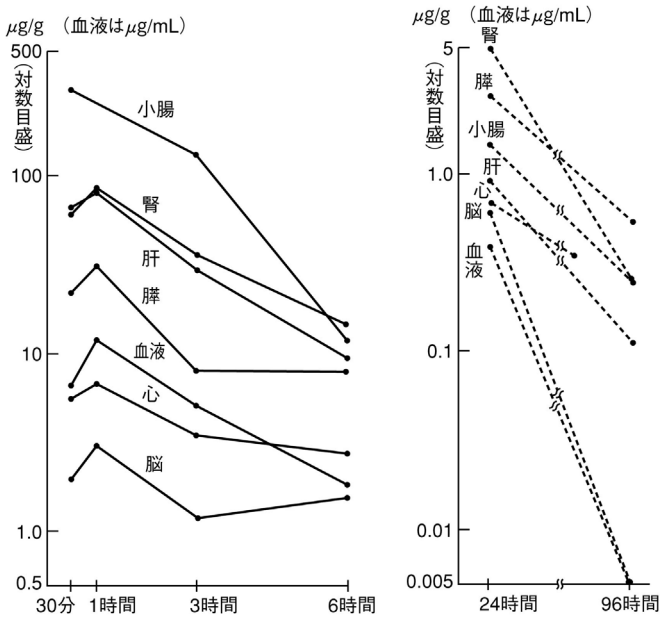
(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

［参考］動物データ

レボドパ

ラットに ^{14}C-レボドパ 60mg/kg を経口投与し、各臓器内濃度を計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[43]。



レボドパの臓器内分布（ラット）

カルビドパ水和物[41]

絶食ラットに ^{14}C-カルビドパを 10mg/kg 経口投与し、投与後経時的に血漿及び臓器内放射能濃度を測定した。投与後 1 及び 1.5 時間に血漿及び各臓器内濃度は最高値に達したが、24 時間では最高濃度の約 1/10 となり、体内から速やかに消失することが示された。なお、脳実質への移行については脳摘出前に灌流し、放射能濃度を測定して調べた結果、脳への移行は示されていない。

^{14}C-カルビドパをラットに経口投与後の ^{14}C の組織内分布（10mg/kg n＝3）　μg/mL or g（mean±SD）

組織＼hr	0.5	1	1.5	2	4	6	24
血漿	1.65±0.55	2.28±0.73	2.32±0.24	1.29±0.21	0.56±0.06	0.41±0.07	0.06±0.01
腎臓	7.00±2.28	19.14±6.87	19.22±1.29	7.04±0.26	6.16±1.12	4.18±0.17	1.33±0.37
肝臓	1.27±0.35	2.81±0.89	3.68±0.62	1.35±0.07	0.91±0.16	0.79±0.04	0.24±0.04
脳	0.17±0.11	0.13±0.05	0.12±0.03	0.08±0.03	0.04±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01
膵臓	0.45±0.16	1.49±0.63	1.78±0.40	0.70±0.15	0.70±0.03	0.48±0.07	0.18±0.04
肺	0.86±0.23	9.53±4.42	13.60±0.34	1.52±0.21	1.79±1.00	1.03±0.40	0.79±0.36
筋肉	0.34±0.17	0.91±0.33	0.93±0.12	1.22±0.95	0.22±0.01	0.24±0.12	0.08±0.03
副腎	1.06±0.87	0.80±0.33	0.90±0.10	0.23±0.03	0.22±0.06	0.18±0.05	0.06±0.01

(6) 血漿蛋白結合率

レボドパ：5～8%[44)]

カルビドパ水和物：36±1.6%（1μg/ヒト血漿、*in vitro* 限外濾過法）[27)]

6．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

レボドパ→ドパミン[39)]

消化管、肝臓、腎臓、脳等種々の組織

ドパミン[39)]

脳

レボドパ→3-*O*-メチルドパ[39)]

肝臓等種々の組織

カルビドパ水和物

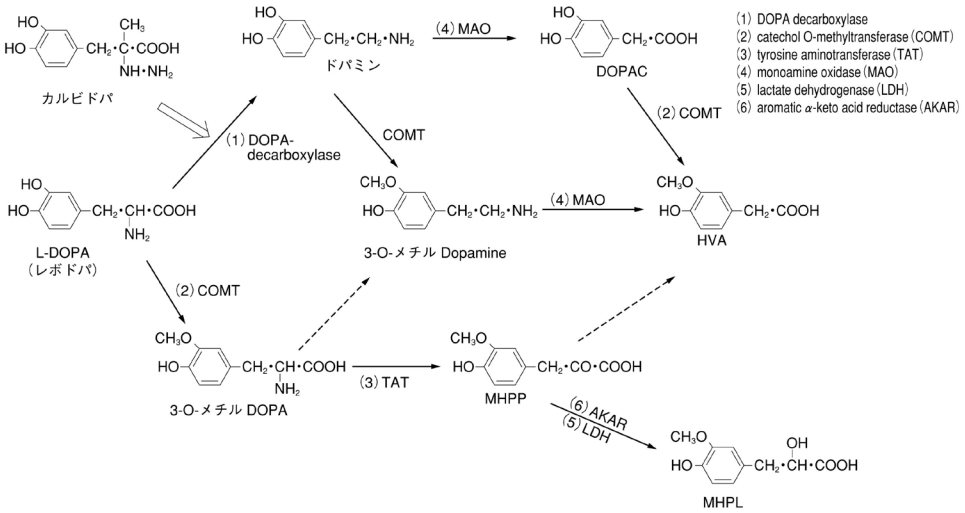
該当資料なし

2) 代謝経路

①レボドパ

該当資料なし

［参考］動物データ[45)]



レボドパの代謝経路とカルビドパの影響（ラット）

代謝経路としては、カルビドパ水和物との併用によりレボドパの脱炭酸反応が抑制されるため、COMT による 3-*O*-メチルドパを経てホモバニリン酸（HVA）となる系が主となっている。

a)レボドパ尿中代謝物（ラット）

カルビドパ水和物 5、10、25 及び 50mg/kg を腹腔内（i.p.）投与した 30 分後にレボドパ 50mg/kg を経口投与し、24 時間後の尿中代謝物についてレボドパ単味投与を対照に放射活性を測定した。

^{14}C-レボドパのみの投与ではドパミンとその抱合体が主代謝物となり、尿中放射能のそれぞれ約 19%及び 22%を占めたのに対し、カルビドパ水和物投与例では遊離ドパミンは殆んど痕跡程度検出されるのみとなり、50mg/kg 投与例では全く消失した。更にドパミン抱合体もカルビドパ水和物投与量の増加と共に減少し 50mg/kg 投与例では約 5%を占めるのみとなった。これに対しカルビドパ水和物投与によりホモバニリン酸（HVA）と 3-*O*-メチルドパの排泄が明らかな増加を示した。

また、A-5 のスポットは Glusulase 処理により消失し、3-*O*-メチルドパが増加することからその抱合体とみなされ、これを合わせると 50mg/kg 投与例では尿中の 20%近くを占め、HVA につぐ主代謝物となった。

ラットにおけるカルビドパ水和物併用時の ^{14}C-レボドパ（50mg/kg, p.o.）の投与 24 時間尿中代謝物

	尿中総放射活性に対する%				
カルビドパ水和物（mg/kg,i.p）	0	5	10	25	50
Metabolite					
DOPA	2.39	1.86	1.00	1.34	0.95
3-O-methyl-DOPA	0.62	1.20	3.46	3.37	8.85
dopamine（DA）	18.83	0.32	0.21	0.09	
DA-glucuronide	22.36	18.68	9.14	10.08	5.29
3-O-methyl-DA	2.04	0.51	0.37	0.40	0.37
DOPAC	14.70	13.62	12.06	10.61	13.36
HVA	17.03	36.79	38.70	41.20	36.95
DHPE+MHPE	1.83	0	1.83	2.01	6.17
A-1	8.28	7.28	3.77	5.32	4.20
A-2	3.51	2.51	1.60	3.63	1.65
A-3	2.89	4.42	5.21	4.83	3.71
A-4	6.20	10.60	11.48	12.37	8.19
A-5※	1.15	2.57	3.13	3.15	10.32
投与量に対する尿中排泄率（%）	81.6	62.9	52.8	47.2	38.3

※3-*O*-methyl-DOPA 抱合体（推定）

b)レボドパの肝臓及び腎臓内代謝物（ラット）

カルビドパ水和物 25mg/kg 腹腔内投与 30 分後に ^{14}C-レボドパ 50mg/kg を経口投与、1 時間後に肝、腎臓内レボドパ及びその中間代謝物を測定し、レボドパ単味投与例（対照群）と比較した。

肝臓内代謝物はレボドパ単味投与ではドパミンとその抱合体が約 80%を占めたが、カルビドパ水和物投与例では未変化レボドパと 3-*O*-メチルドパがそれぞれ 43.7%及び 43.8%を占め、ドパミンとその代謝物はほとんど検出されなかった。

また、腎臓においてはレボドパ単味投与ではドパミンとその抱合体、3-*O*-メチルドパミン、HVA が主代謝産物であったが、カルビドパ水和物併用例ではレボドパ、3-*O*-メチルドパとその抱合体が主代謝物として検出され、ドパミン及びその抱合体はほとんど検出されなかった。

ラットにおけるカルビドパ水和物併用時の ^{14}C-レボドパの肝臓及び腎臓内代謝物（レボドパ投与 1 時間後）

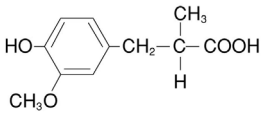
代謝物質	総放射活性に対する%			
	肝　臓		腎　臓	
	レボドパ単味	カルビドパ水和物併用	レボドパ単味	カルビドパ水和物併用
DOPA	4.8	43.7	10.1	13.6
3-O-methyl-DOPA	1.7	43.8	4.4	37.6
Dopamine（DA）	10.6	0	3.7	0
DA-glucuronide	67.4	6.9	21.1	8.3
3-O-methyl-DA	1.9	0	2.1	0
DOPAC	0	0	6.4	2.5
HVA	1.3	0	29.7	6.2
A-1	3.1	0	3.5	0
A-2	0	0	3.3	0
A-3	0	0	1.7	0
A-4	2.2	0	7.5	0
A-5※	0	5.7	0	23.9
〔代謝物合計レボドパ量換算 μg/g〕	124.2	23.3	86.0	72.2

※3-O-methyl-DOPA 抱合体（推定）

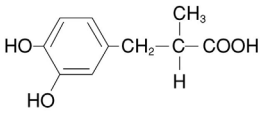
②カルビドパ水和物

ヒトに ^{14}C-カルビドパ 50mg を経口投与して得られた尿中代謝物は以下の代謝物Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ（カルビドパの自動酸化物）であり（括弧内は投与量に対する比率）、モノアルキルヒドラジン系化合物と同様の酸化メカニズムが推察されている[27)]。

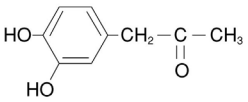
なお、カルビドパの代謝にレボドパ併用の影響は認められていない。



Ⅱ（10）



Ⅲ（10）



Ⅳ（<5）

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

レボドパ

「Ⅶ.6.（1）2）代謝経路」の項参照

カルビドパ水和物

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

レボドパ

代謝物ドパミンが活性体である。

カルビドパ水和物

該当資料なし

［参考］動物データ

代謝物Ⅱ、Ⅲには、マウスを用いたレボドパ増強試験（50～80mg/kg、p.o.）において効果が認められていない[27)]。

7．排泄

(1) 排泄部位及び経路

レボドパ

大部分が尿中排泄、一部胆汁排泄

カルビドパ水和物

尿中排泄、一部胆汁排泄

［参考］動物データ

ラット、イヌ、サルでの ^{14}C-カルビドパ経口（p.o.）、静脈内（i.v.）投与後の排泄率[27)]から、胆汁排泄の寄与は少ないと考えられた。

^{14}C-カルビドパを 20mg/kg ラットに投与した場合の放射能排泄率

時間 (hr)	放射能排泄率（投与量に対する割合、%）			
	p.o.		i.v.	
	尿 中	糞 中	尿 中	糞 中
0-24	15.19（7.6-26.51）	48.37（29-64.8）	63.5（49.7-71.1）	7.05（3.0-10.0）
24-48	0.89（0.44-1.22）	1.02（0-2.1）	1.8（0.7-3.0）	0.8（0-1.6）
48-72	0.4（0.16-0.64）	2.20（0.7-4.6）	0.64（0.38-0.8）	2.3（1.6-3.2）
Total	16.48	51.59	65.94	10.15

^{14}C-カルビドパをイヌに 1 回投与後の放射能排泄率（20mg/kg, n＝4）

時間 (hr)	放射能排泄率（投与量に対する割合、%）			
	p.o.		i.v.	
	尿 中	糞 中	尿 中	糞 中
0-24	60.4（56.2-65.7）	6.6（3.8-13.2）	90.0（88.6-94.3）	3.7（2.4-4.6）
24-48	4.7（1.9-7.1）	4.0（0.4-9.1）	1.9（0.7-4.0）	0.3（0.4-0.7）
48-72	0.5（0.2-0.9）	0.3（0.1-0.4）	—	—
Total	65.6	10.9	91.9	4.2

^{14}C-カルビドパをサルに1回投与後の尿中・糞中排泄率（20mg/kg，n＝4）

	時間 (hr)	放射能排泄率（投与量に対する割合、%）	
		p.o.	i.v.
尿中	0-24	35.5（19.0-53.9）	84.7（72.5-89.5）
	24-48	2.9（1.6-3.9）	0.6（0.6-0.8）
	48-72	0.9（0.3-1.4）	0.4（0.1-0.8）
	72-96	0.4（0.16-1.3）	—
	96-120	0.6（0.1-1.3）	—
	総尿中	40.3	85.7
総糞中		32.5	0.2

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

1) レボドパ

生体内のドパミン代謝はドパミンの最終代謝産物である HVA の測定を行うことにより推測が可能であることから、尿中の HVA 排泄量を測定した[36)]。

パーキンソン病患者 3 例について、レボドパ単味投与ならびにカルビドパ水和物との併用投与を行い、尿中 HVA 排泄量を蛍光法により測定した。その結果、HVA 排泄量はカルビドパ水和物併用量に依存して減少する傾向を示した。

レボドパ又はレボドパとカルビドパをパーキンソン病患者に経口投与後の HVA 尿中排泄 （単位：mg）

症例	投与後時間 (hr)	レボドパ 1g	レボドパ 250mg	レボドパ 250mg ＋ カルビドパ 12.5mg (20：1)	レボドパ 250mg ＋ カルビドパ 25mg (10：1)	レボドパ 250mg ＋ カルビドパ 50mg (5：1)
症例 4 (50yrs.F.)	0-2	2.354	0.549	0.262	0.208	0.118
	2-5	5.794	3.201	2.775	1.952	1.866
	0-5 (total)	8.148	3.750	3.037	2.160	1.984
症例 5 (64yrs.M.)	0-2	—	0.890	0.776	0.632	0.445
	2-5		2.910	2.214	1.357	1.239
	0-5 (total)	—	3.800	2.990	1.989	1.684
症例 6 (57yrs.M.)	0-2	5.060	0.827	1.661	1.717	1.156
	2-5	6.540	4.492	2.928	2.267	1.372
	0-5 (total)	11.600	5.319	4.589	3.984	2.528

なお、パーキンソン病患者（3 例）に対してカルビドパ水和物単味投与を行ったが、尿中 HVA 値は変化しなかった。

2) カルビドパ水和物

該当資料なし

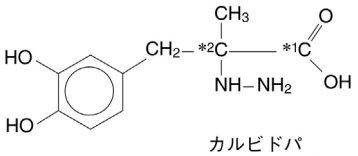
［参考］外国人データ[27)]

健康成人及びパーキンソン病患者に1位標識 ^{14}C-カルビドパ、又は2位標識 ^{14}C-カルビドパを50mg経口投与し、尿・糞中放射能回収率及びカルビドパとしての尿中排泄率（蛍光法）を測定した結果は以下のとおりである。

1位標識体の場合は一部脱炭酸をうけて $^{14}CO_2$ となって呼気中へ放射能が排泄された（8時間までの平均放射能回収率2.8%）。2位標識体では健康成人、パーキンソン病患者ともにほぼ同様の排泄が示され、尿中、糞中排泄合計ではほぼ完全に排泄されると考えられた。

ヒトにおけるカルビドパの尿・糞中、呼気排泄率（50mg　p.o.）

分類	標識化合物	投与量	放射能回収率（%）		カルビドパ排泄率（蛍光法）（%）
パーキンソン病患者（6例）	1位標識体	50mg（P.O.）	尿	31.78～43.15（120又は144時間）	6.50～10.38（24時間）
			糞便	23.66～51.77（72時間）	—
	2位標識体	〃	尿	49.53～78.99（96、120又は144時間）	8.06～21.82（24時間）
			糞便	14.65～53.32（72時間）	—
健康成人（3例）	2位標識体	〃	尿	47.45～54.22（120時間）	8.71～17.26（8時間）
			糞便	41.12～54.69（72時間）	—



カルビドパ
（＊標識部位）

８．トランスポーターに関する情報

レボドパは、LAT（アミノ酸トランスポーター、L 輸送システム）の基質である。レボドパの消化管吸収及び血液脳関門通過には、LATが重要であることが示唆されている[39)]。（「Ⅶ.4.吸収」の項参照）

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

［参考］外国人データ[46)]

少なくとも3か月以上カルビドパ又はベンセラジドを投与しているパーキンソン病患者40例（34～78歳）を対象に、末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬（ベンセラジド）と共にレボドパを経口投与したときの薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討した。

その結果、レボドパの AUC は 65 歳以上で有意に大きく（P<0.001）、これに加えて見かけの経口 CL が有意に減少（P<0.001）し、血漿中消失半減期は延長した（P＜0.01）。

臨床上の詳細及び薬物動態パラメータ（平均値±SD（範囲））

	性別	年齢（歳）	体重（kg）	本試験開始前のレボドパ（l）／ベンセラジド（b）or カルビドパ（c）1 日量（mg/day）	C_{max}（μmol/L）	t_{max} 注 1)（min）	AUC 注 2)（μmol･min/L）	$t_{1/2}$（min）	CL（mL/min/kg）
65 歳未満	男性 13 例 女性 8 例	53±9 (34-64)	67±11 (44-89)	(l) 364±168 (150-750) (b 注 3)) 73±31 (37.5-150) (c 注 4)) 54±18 (25-75)	8.5±3.1 (2.5-14.7)	45 注 7) (15-90)	428±102 注 8) (237-609)	54.6±14 注 7) (35.5-90.3)	10.7±2.9 注 8) (7.1-18.1)
65 歳以上	男性 8 例 女性 11 例	70±7 (65-78)	65±9 (45-84)	(l) 384±198 (b 注 5)) 78±36 (37.5-150) (c 注 6)) 54±21 (37.5-87.5)	10.5±3.8 (5.1-22.3)	30 (15-90)	547±100 (407-770)	67.6±18 (46.4-108)	8.1±1.5 (5.6-10-6)

注 1）中央値（範囲）、注 2）レボドパ用量（mg/kg）で補正、注 3）n=15、注 4）n=6、注 5）n=13、注 6）n=6、注 7）P＜0.01、注 8）P＜0.001

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない。

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 閉塞隅角緑内障の患者［眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1　閉塞隅角緑内障とは眼房水の排出経路となる隅角部の閉塞された状態で、主症状として、霧視、眼痛、散瞳、角膜混濁、眼圧の上昇などがあげられる。なお、レボドパは、動物実験（ウサギ、ネコ）で散瞳作用が認められている[47]。診断が確定している場合には使用しない。

2.2　以前にレボドパ単味製剤又はレボドパ含有の製剤で過敏症を起こしたことのある患者に再投与すると重篤な症状を起こすおそれがあるので、避けなければならない。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。
8.2 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。
8.2.1 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。
8.2.2 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。
8.3 前兆のない突発的睡眠、傾眠、調節障害及び注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。［11.1.4 参照］
8.4 セレギリン塩酸塩等（B 型モノアミン酸化酵素阻害剤）との併用に際しては、使用前に必ずセレギリン塩酸塩等の電子添文を参照すること。
8.5 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されている。また、レボドパを投与された患者において、衝動制御障害に加えてレボドパを必要量を超えて求めるドパミン調節障害症候群が報告されている。患者及び家族等にこれらの症状について説明し、これらの症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
8.6 溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施すること。［11.1.3 参照］

（解説）

8.1　閉塞隅角緑内障とは眼房水の排出経路となる隅角部の閉塞された状態で、主症状として霧視、 眼痛、 散瞳、角膜混濁、眼圧の上昇などがみられる。一方、レボドパは、動物実験（ウサギ、ネコ）で散瞳作用が認められており[47]、 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角又は眼圧の検査を行いつつ慎重に投与する必要がある。
また、診断が確定している場合には使用しない（「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項参照）。
なお、開放隅角緑内障（隅角部が正常に近い所見）にも同様の理由で慎重に投与する必要がある。

8.2　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。レボドパ単味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[48]。

8.2.1　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挙げられている。
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[49]。

8.2.2　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、歩行が止まったり、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、ブロモクリプチンメシル酸塩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[49]。

8.3　前兆のない突発的睡眠や傾眠、調節障害、精神神経系の副作用が多く発現する薬剤に共通の注意であり、事故防止のため、注意喚起が必要である。

8.4　セレギリン塩酸塩等の B 型モノアミン酸化酵素（MAO-B）阻害薬は、レボドパ製剤との併用が可能である。
ただし、MAO-B 阻害薬は、用量の増加とともに MAO-B 阻害作用に加えて MAO-A の阻害作用があらわれ、ドパミンの分解が抑制されるおそれがある。そのため、本剤と MAO-B 阻害薬を併用する場合は、急激な血圧上昇等に十分注意が必要であり、併用に際しては、使用前に MAO-B 阻害薬の電子添文を参照することとした。

8.5　レボドパ製剤又はドパミン受容体作動薬による「病的賭博、病的性欲亢進等の衝動制御障害」の副作用報告が集積されたことから、また、必要量を超えてレボドパを求めるドパミン調節障害症候群の国内症例も蓄積したことを受けてそれぞれレボドパ製剤及びドパミン受容体作動薬の共通事項として、「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起を図ることとした。

［参考］Dodd ML, et al.:Arch Neurol 2005;62(9):1377-1381（PMID：16009751）

2012 年 7 月に、欧州医薬品庁（EMA）の PhVWP（ファーマコビジランス作業部会）は、レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害薬に対して、衝動制御障害の症状として「強迫性購買、暴食」を追加するなどの欧州製品概要（SmPC）改訂を推奨するとの結論を出した。
このため、「重要な基本的注意」の項への衝動制御障害の症状として「強迫性購買、暴食」、「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」を記載することとした。

8.6　溶血性貧血については外国文献報告[50]を基に、血小板減少についてはレボドパ製剤として Grade 3（血小板数：5×10^4/μL 未満）に該当する症例が国内で集積されたため、注意喚起した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者

症状の悪化があらわれることがある。

9.1.2 糖尿病の患者

血糖値の上昇を誘発し、インスリン必要量を増大させるとの報告がある。

9.1.3 重篤な心・肺疾患、気管支喘息又は内分泌系疾患のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 慢性開放隅角緑内障の患者

眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。

9.1.5 自殺傾向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）

9.1.1　胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化があらわれることがある（0.05%）。（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.2　レボドパ投与後に成長ホルモンの分泌が有意に上昇することが認められており、成長ホルモンはインシュリンと拮抗的に作用して血糖値を高める。

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[51]。

9.1.3　レボドパは末梢においてノルアドレナリンやアドレナリンにまで代謝されることがある。変換されたノルアドレナリンは肺の血圧を上昇させ、また気管支収縮を引き起こし、肺疾患や気管支喘息を悪化させる可能性がある。さらに、心血管系に存在するα、βレセプターにドパミンを含むこれらカテコールアミンが作用し、血圧上昇や不整脈を引き起こすことが考えられる。また、脳内で変換されたドパミンは視床下部―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[52,53]。

9.1.4　「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項参照

9.1.5　本剤により、神経伝達異常が増強されて精神症状を悪化させる可能性がある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用の発現が増加するおそれがある。

（解説）

9.2　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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用の発現が増加するおそれがある。

（解説）

9.3　AST、ALT 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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

> **9.5 妊婦**
>
> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている。

（解説）

9.5　ウサギにおける大量投与（カルビドパ水和物/レボドパ：25/250mg/kg/day）にて、軽度の催奇形性（短指、総動脈幹症、心室中隔欠損等）が認められている。（詳細は「IX.2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

> **9.6 授乳婦**
>
> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁分泌が抑制されるおそれがある。
>
> また、動物実験（ラット）でレボドパの乳汁移行が報告されている。

（解説）

9.6　動物実験（ラット）で乳汁移行を検討したところ、レボドパは血中濃度レベルの移行を認め、また、カルビドパ水和物でも低濃度であるが移行が認められている。（詳細は「VII.5.（3）乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

設定されていない。

(8) 高齢者

> **9.8 高齢者**
>
> 不安、不眠、幻覚、血圧低下等の副作用があらわれるおそれがある。一般に生理機能が低下していることが多い。

（解説）

9.8　高齢者では一般に生理機能が低下によりレボドパの AUC の増加及び血中半減期の延長が認められたとの報告があり（詳細は「VII.11.特定の背景を有する患者」の項参照）、また、レボドパ投与による精神症状の副作用は高齢者に多くみられる[54]ため、注意喚起した。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レセルピン製剤 テトラベナジン	脳内ドパミンが減少し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	脳内のドパミンを減少させてパーキンソン症状を悪化させる。
血圧降下剤 メチルドパ水和物、 レセルピン、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。
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。
スピラマイシン	レボドパの血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	カルビドパの吸収が阻害されることにより、レボドパの血中濃度が低下したとの報告がある。

（解説）

レセルピン製剤

テトラベナジン

レセルピン製剤 [55]及びテトラベナジンは、モノアミン枯渇作用を有しており、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ることがあり、併用により本剤の作用を減弱する可能性がある。

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。

抗精神病薬

フェノチアジン系薬剤やブチロフェノン系薬剤、ペロスピロン等の抗精神病薬は、ドパミン D2 受容体遮断等により作用を示す。本剤はドパミンを補充する目的で使用されるドパミンの前駆物質であるので、抗精神病薬との併用によりドパミン D2 受容体が遮断されれば、本剤の効果が減弱される可能性がある。

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受容体、特に D2 受容体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（メマンチン塩酸塩等）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[56)]、マウスパーキンソン病モデルを用いた研究において、レボドパと 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[57,58)]。

NMDA 受容体拮抗剤により、ドパミン遊離が促進され、ドパミン作動薬の作用が増強するおそれがある。

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る。

鉄剤

鉄剤との併用により、レボドパ製剤の血中濃度が低下したとの報告がある[59,60)]。

イソニアジド

イソニアジドとの併用により、レボドパ製剤の作用が減弱したとの報告がある[61,62)]。

スピラマイシン

スピラマイシンとの併用により、レボドパの血中濃度が低下したとの報告がある[63)]。

８．副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

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

11.1.2 錯乱（頻度不明）、幻覚（頻度不明）、抑うつ（頻度不明）

11.1.3 溶血性貧血（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）

［8.6 参照］

11.1.4 突発的睡眠（頻度不明）

前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.5 閉塞隅角緑内障（頻度不明）

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系	不随意運動（31.8%）、不眠、不安・焦燥感、めまい、頭痛、味覚異常、妄想	傾眠、倦怠感・脱力感、見当識喪失	病的賭博、病的性欲亢進、ドパミン調節障害症候群、歩行障害、興奮、振戦の増強、しびれ感
消化器	悪心（11.9%）、嘔吐、食欲不振、口渇、便秘、腹痛、下痢	腹部膨満感、腹部不快感、嚥下障害	胸やけ、唾液分泌過多、口内炎
泌尿器			排尿異常、尿路感染
血液			顆粒球減少、貧血
過敏症			発疹
循環器		不整脈	血圧上昇、起立性低血圧、心悸亢進、血圧低下
眼			視覚異常
肝臓注)			AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇
腎臓			浮腫、BUN 上昇
その他	のぼせ感、発汗		筋肉痛、体重減少、痰・口腔内粘膜・汗・尿・便・唾液等の変色（黒色等）、抗 DNA 抗体の陽性例、クームス試験の陽性例、脱毛、嗄声

注）投与中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 [64]

時期／対象	承認時までの調査	承認時以降の調査 (1983 年 1 月 31 日迄)	合　計
調査施設数①	49	1,081	1,130
調査症例数②	352	5,258	5,610
副作用発現症例数③	257	1,074	1,331
副作用発現件数④	453	1,626	2,079
副作用発現症例率（③／②×100）	73.01%	20.43%	23.73%

副作用の種類	副作用発現件数（%）		
精神・神経系	266（75.57）	556（10.57）	822（14.65）
不眠	25（7.10）	32（0.61）	57（1.02）
ねむ気	10（2.84）	11（0.21）	21（0.37）
傾眠	－	1（0.02）	1（0.02）
幻覚・妄想・錯乱	13（3.69）	98（1.86）	111（1.98）
頭重	5（1.42）	12（0.23）	17（0.30）
頭痛	4（1.14）	27（0.51）	31（0.55）
精神症状	11（3.13）	38（0.72）	49（0.87）
不安・苦悶・焦躁	23（6.53）	14（0.27）	37（0.66）
ゆううつ	25（7.10）	6（0.11）	31（0.55）
軽躁	2（0.57）	2（0.04）	4（0.07）
心気症状	1（0.28）	－	1（0.02）
見当識障害	1（0.28）	1（0.02）	2（0.04）
リビドー亢進	1（0.28）	2（0.04）	3（0.05）
リビドー減退	－	1（0.02）	1（0.02）
譫妄	－	2（0.04）	2（0.04）
興奮	－	1（0.02）	1（0.02）
悪夢	－	1（0.02）	1（0.02）
めまい	25（7.10）	28（0.53）	53（0.94）
言語障害	－	2（0.04）	2（0.04）
不随意運動	112（31.82）	203（3.86）	315（5.61）
口唇不随意運動	－	31（0.59）	31（0.55）
全身の振戦	－	3（0.06）	3（0.05）
指肢硬直	2（0.57）	－	2（0.04）
下肢有痛性硬直	1（0.28）	－	1（0.02）
浮上感	－	1（0.02）	1（0.02）
四肢しびれ感	－	5（0.10）	5（0.09）
歩行障害	－	8（0.15）	8（0.14）
神経過敏	－	2（0.04）	2（0.04）
振戦増強	－	1（0.02）	1（0.02）
眼瞼攣縮	－	1（0.02）	1（0.02）
視覚異常	－	4（0.08）	4（0.07）
斜頸	－	1（0.02）	1（0.02）
頸筋がつっぱる	－	1（0.02）	1（0.02）
味覚異常	4（1.14）	11（0.21）	15（0.27）
舌麻痺	－	2（0.04）	2（0.04）
口が苦い	－	1（0.02）	1（0.02）
耳鳴	－	1（0.02）	1（0.02）
末梢神経炎の悪化	－	1（0.02）	1（0.02）

副作用の種類	副作用発現件数（%）		
消化器	155（42.90）	836（15.90）	991（17.66）
悪心	42（11.93）	270（5.14）	312（5.56）
嘔吐	18（5.11）	111（2.11）	129（2.30）
食欲不振	30（8.52）	155（2.95）	185（3.30）
口渇	22（6.25）	70（1.33）	92（1.64）
便秘	18（5.11）	54（1.03）	72（1.28）
下痢	4（1.14）	19（0.36）	23（0.41）
腹痛	6（1.70）	1（0.02）	7（0.12）
腹部膨満感	3（0.85）	33（0.63）	36（0.64）
胃腸部不快感・痛	2（0.57）	44（0.84）	46（0.82）
腹部熱感	1（0.28）	－	1（0.02）
心窩部痛	2（0.57）	－	2（0.04）
嚥下困難	1（0.28）	2（0.04）	3（0.05）
流涎	1（0.28）	2（0.04）	3（0.05）
口唇炎	1（0.28）	1（0.02）	2（0.04）
口臭	4（1.14）	－	4（0.07）
胃潰瘍	－	3（0.06）	3（0.05）
食欲亢進	－	1（0.02）	1（0.02）
胸やけ	－	1（0.02）	1（0.02）
イレウス	－	2（0.04）	2（0.04）
胃・十二指腸潰瘍の悪化	－	3（0.06）	3（0.05）
胃腸障害	－	52（0.99）	52（0.93）
口内炎	－	4（0.08）	4（0.07）
消化器症状	－	7（0.13）	7（0.12）
胃炎	－	1（0.02）	1（0.02）
循環器	12（3.41）	92（1.75）	104（1.85）
動悸	8（2.27）	4（0.08）	12（0.21）
不整脈	1（0.28）	2（0.04）	3（0.05）
胸内苦悶・不快感	3（0.85）	23（0.44）	26（0.46）
起立性低血圧	－	53（1.01）	53（0.94）
ふらつき	－	7（0.13）	7（0.12）
血圧低下	－	2（0.04）	2（0.04）
低カリウム血症	－	1（0.02）	1（0.02）
肝臓・腎臓	1（0.28）	54（1.02）	55（0.98）
顔面浮腫	1（0.28）	4（0.08）	5（0.09）
浮腫	－	3（0.06）	3（0.05）
AST（GOT）上昇	－	16（0.30）	16（0.29）
ALT（GPT）上昇	－	19（0.36）	19（0.34）
ALP上昇	－	3（0.06）	3（0.05）
BUN上昇	－	2（0.04）	2（0.04）
LDH上昇	－	4（0.08）	4（0.07）
黄疸指数上昇	－	1（0.02）	1（0.02）
尿蛋白	－	2（0.04）	2（0.04）

副作用の種類	副作用発現件数（%）		
血液	－	20（0.38）	20（0.36）
白血球減少	－	7（0.13）	7（0.12）
顆粒球減少	－	1（0.02）	1（0.02）
赤血球減少	－	4（0.08）	4（0.07）
好酸球増多	－	1（0.02）	1（0.02）
血小板減少	－	2（0.04）	2（0.04）
貧血	－	5（0.10）	5（0.09）
過敏症	－	7（0.13）	7（0.12）
発疹	－	5（0.10）	5（0.09）
そう痒感	－	2（0.04）	2（0.04）
その他	19（5.40）	61（1.16）	80（1.43）
のぼせ感（顔面紅潮）	5（1.42）	13（0.25）	18（0.32）
顔面蒼白	1（0.28）	－	1（0.02）
発汗・多汗	4（1.14）	5（0.10）	9（0.16）
糞便失禁	2（0.57）	－	2（0.04）
頻尿	1（0.28）	－	1（0.02）
排尿障害	－	6（0.11）	6（0.11）
舌の着色	－	1（0.02）	1（0.02）
色素沈着	2（0.57）	－	2（0.04）
右大腿部痛	1（0.28）	－	1（0.02）
両足底灼熱感	1（0.28）	－	1（0.02）
倦怠・脱力感	2（0.57）	9（0.17）	11（0.20）
腰痛	－	－	－
肩の張り（肩こりを含む）	－	4（0.08）	4（0.07）
on and off の激化	－	4（0.08）	4（0.07）
up and down の激化	－	5（0.10）	5（0.09）
黒色唾液	－	1（0.02）	1（0.02）
発熱	－	1（0.02）	1（0.02）
血糖値上昇	－	1（0.02）	1（0.02）
尿糖	－	2（0.04）	2（0.04）
呼吸困難	－	2（0.04）	2（0.04）
多毛	－	1（0.02）	1（0.02）
脱毛	－	1（0.02）	1（0.02）
生あくび	－	1（0.02）	1（0.02）
頭の中がゆれる	－	1（0.02）	1（0.02）
嗄声	－	1（0.02）	1（0.02）
声の変化	－	1（0.02）	1（0.02）
開口・そしゃく不能	－	1（0.02）	1（0.02）

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

副作用発現状況の解析結果（承認時～1983 年 1 月 31 日迄）[64)]

1) 年齢別

対象 年齢	調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率（%）
0～ 5 歳未満	－	－	－	－
5～10 歳未満	－	－	－	－
10～15 歳未満	1	－	－	－
15～20 歳未満	5	－	－	－
20～25 歳未満	19	1	1	5.26
25～30 歳未満	35	9	2	25.71
30～35 歳未満	45	8	14	17.78
35～40 歳未満	46	10	18	21.74
40～45 歳未満	123	35	58	28.46
45～50 歳未満	270	63	101	23.33
50～55 歳未満	443	101	153	25.06
55～60 歳未満	657	151	216	22.98
60～65 歳未満	873	184	285	21.08
65～70 歳未満	1,050	220	329	20.95
70～75 歳未満	921	169	262	18.35
75～80 歳未満	482	84	126	17.43
80 歳以上	193	22	31	11.40
不　　明	95	17	20	17.89
合　　計	5,258	1,074	1,626	20.43

2) 性　別

対象 性	調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率（%）
男	2,495	451	662	18.08
女	2,691	604	938	22.45
不　　明	72	19	26	26.39
合　　計	5,258	1,074	1,626	20.43

3) 1 日投与量別

対象 1 日量(g)	調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率（%）
0.01～0.25	424	83	123	19.58
0.26～0.50	1,990	385	589	19.35
0.51～0.75	1,334	275	410	20.61
0.76～1.00	546	134	205	24.54
1.01～1.25	86	17	32	19.77
1.26～1.50	36	10	13	27.78
1.51 以上	41	13	22	31.71
不　　明	801	157	232	19.60
合　　計	5,258	1,074	1,626	20.43

4) 投与日数別

対象 投与日数	調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率（%）
1～ 30 未満	671	134	207	19.97
30～ 60 未満	764	147	214	19.24
60～ 90 未満	538	100	154	18.59
90～180 未満	925	149	226	16.11
180～360 未満	871	168	238	19.29
360～730 未満	638	162	235	25.39
730 以上	314	99	160	31.52
不　　明	537	115	192	21.42
合　　計	5,258	1,074	1,626	20.43

5) 合併症別

対象 合併症	調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率（%）
有	2,599	461	704	17.74
無	2,563	592	889	23.10
不　　明	96	21	33	21.88
合　　計	5,258	1,074	1,626	20.43

6) 併用薬別

対象 併用薬		調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率（%）
無		954	157	240	16.46
有	中枢神経系薬剤	1,563	305	361	19.51
	抗パーキンソン剤	1,626	461	533	28.35
	抗コリン剤	3,181	674	811	21.19
	循環器用薬剤	1,821	318	383	17.46
	消化器用薬剤	1,490	371	468	24.90
	ビタミン剤	642	99	138	15.42
	その他	569	137	177	24.08
		4,304	916	1,386	21.28
合　　計		5,258	1,073	1,626	20.41

９．臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査値に及ぼす影響

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

（解説）

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

10. 過量投与

13. 過量投与

異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに嘔気、嘔吐、不整脈等が起こるおそれがある。

（解説）

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

［参考］米国製品の添付文書の過量投与に関する記載（2020 年 3 月版）

（米国において販売されている本剤と同一成分薬である）SINEMET の急性過量投与の対処法は、レボドパの場合の対処法と同様である。ピリドキシンは SINEMET の作用を反転するには効果的でない。

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

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

（解説）

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。

15.1.3 高蛋白食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。

（解説）

15.1.1 レボドパによる治療は、パーキンソン症状の改善としばしば時期が一致して異常な不随意運動を起こすことがある。したがって、抗精神病薬による遅発性ジスキネジアを増悪させることがある。遅発性ジスキネジアは大脳基底核のドパミン機能亢進等が関与していると考えられている。

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

15.1.3　日常大量の蛋白質を摂取している患者でのレボドパの臨床効果の減弱を示唆する報告があり、レボドパの効果に影響する因子として注意が必要である。食事との時間を離してレボドパを服用すると良く吸収され、高い治療効果が得られると考えられるが、これ以外にも、アミノ酸の摂取がいわゆる on and off 現象（レボドパの治療効果が一定しなくなってしまう現象）に関与していることを示唆する報告もある[65]。
以上のことから、蛋白質摂取とレボドパの治療効果の関係を把握した上で、必要に応じて投与量の調整ならびに服薬指導を行う必要がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

カルビドパを単味投与、又はレボドパと 1：10 の比率で併用投与した場合の一般薬理作用を、レボドパを対照として比較したところ、カルビドパは主としてレボドパの中枢作用の増強 [34,35]、ドパミンの末梢作用の軽減 [34]をもたらすのみで、単味投与ではほとんど薬理作用を示さない。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

カルビドパ水和物及びレボドパは水に難溶のため 0.5%CMC（sodium carboxymethyl cellulose）添加の懸濁液として、経口、腹腔内、皮下の投与を行った。使用動物はマウス、ラットとも 1 群雌雄それぞれ 10 匹とした。各投与法で投与した後、7 日間の死亡率から LD_{50} 値を Litchfield- Wilcoxon 法に従い算出した [65,66]。

LD_{50} 値（mg/kg）

動物	性	投与経路	カルビドパ水和物/レボドパ [66]	カルビドパ水和物 [65]	レボドパ
マウス	雌	経口	4,018	＞20,000	4,315
		皮下	2,180	4,955	7,430
		腹腔内	1,950	1,259	1,439
	雄	経口	4,519	＞20,000	4,508
		皮下	1,660	5,889	6,761
		腹腔内	1,876	1,699	1,230
ラット	雌	経口	1,319	＞12,000	6,855
		皮下	1,259	3,428	3,614
		腹腔内	1,585	4,074	1,162
	雄	経口	1,397	＞12,000	5,848
		皮下	1,225	5,624	4,131
		腹腔内	1,497	4,678	1,162

注）カルビドパ水和物/レボドパの配合比は 1：10 とし、LD_{50} 値はレボドパの値として示した。

カルビドパ水和物/レボドパ

マウス、ラットにおける経口、皮下、腹腔内投与時の LD_{50} 値はレボドパ単味投与に比べ、腹腔内投与を除き、経口、皮下投与とも低下する傾向にあった。

カルビドパ水和物単味

マウス、ラットにおける経口、皮下、腹腔内投与時の LD_{50} 値は高く、性差も認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験 [66)]

	カルビドパ水和物/レボドパ	カルビドパ水和物
	ラット 5 週間連続経口投与	ラット 5 週間連続経口投与
投与量（mg/kg/day）	10/100、20/200、40/400、80/800	250、500、1000、2000
溶媒	0.5%CMC　1 日 1 回	0.5%CMC　1 日 1 回
一般症状	200mg/kg 以上の投与群に流涎、立毛、800mg/kg 投与群に自咬症、800mg/kg 投与群に死亡例	1000mg/kg 以上の投与群に自発運動抑制、立毛
体重・摂餌量	200mg/kg 以上の雄、800mg/kg 投与群の雌に有意な体重増加抑制	1000mg/kg 以上の投与群に有意な体重増加抑制
臓器重量	400、800mg/kg 投与群の雌の肝 800mg/kg 投与群の雌の副腎に有意な増加	1000mg/kg 投与群の雄の胸線、雌の卵巣及び 2000mg/kg 投与群の卵巣の実測値、比体重量に有意な減少、1000、2000mg/kg 投与群の雌の腎臓に実測値、比体重量に有意な増加
血液学的所見	800mg/kg 投与群の雌雄に軽度の貧血	2000mg/kg 投与群に低色素性貧血
臨床生化学的所見	800mg/kg 投与群の雄に総蛋白量の低下	1000mg/kg 以上の投与群にトランスアミナーゼ活性、血糖値等の低下
病理・組織学的所見	生存例では、200mg/kg 以上の投与群の肝に肝細胞肥大、400mg/kg 以上の投与群の雄と 800mg/kg の雌の脾に軽度の萎縮	死亡列（2000mg/kg）では、諸臓器にうっ血と著しい萎縮、肝細胞の脂肪沈着、腎尿細管腔の拡張

慢性毒性試験 [66)]

	カルビドパ水和物/レボドパ	カルビドパ水和物
	ラット 26 週間連続経口投与	ラット 26 週間連続経口投与
投与量（mg/kg/day）	2.5/25、5.0/50、10/100、20/200	50、125、250、500
溶媒	0.5%CMC　1 日 1 回	0.5%CMC　1 日 1 回
一般症状	100mg/kg 以上の投与群に立毛 200mg/kg 投与群に自発運動抑制、流涎 （いずれも 26 週間に亘って観察）	異常認めず
体重・摂餌量	200mg/kg 投与群に体重増加抑制傾向	500mg/kg 投与群に体重増加抑制傾向
臓器重量	実重量、比重量とも一致した変化は認めず	125mg/kg 以上の投与群に雌の腎重量に有意の増加 500mg/kg 投与群の雌の肝重量に有意の増加
血液学的所見	異常認めず	異常認めず
臨床生化学的所見	異常認めず	異常認めず
病理・組織学的所見	異常認めず	異常認めず

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

催奇形性

本剤の催奇形作用につき、マウス、ラット、ウサギを用いて検索した結果では、ウサギにおいて大量投与群（カルビドパ水和物/レボドパ：25/250mg/kg/day）に軽度の催奇形性（短指、総動脈幹症、心室中隔欠損等）がみられた以外、有害作用はみられていない。

なお、この催奇形作用はレボドパによることが同系のウサギを用いて行った試験で明らかにされている。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

カルビドパ水和物単味、カルビドパ水和物/レボドパ併用群に抗原性を示唆する所見は認められなかった。

2) 依存性

レボドパには依存性はなく、カルビドパ水和物にも依存性はないものと考えられた。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

２．有効期間

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり（ネオドパストン配合錠を服用される患者さんとご家族の方へ）

「XIII.2.その他の関連資料」の項参照

６．同一成分・同効薬

同一成分：メネシット配合錠、デュオドーパ配合経腸用液等

同 効 薬：レボドパ、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩、アマンタジン塩酸塩、ビペリデン塩酸塩、トリヘキシフェニジル塩酸塩 等

７．国際誕生年月日

1973 年 4 月 25 日（コスタリカ）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ネオドパストン® 配合錠 L100	2009 年 6 月 26 日注)	22100AMX01323	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月
ネオドパストン® 配合錠 L250	2009 年 6 月 26 日注)	22100AMX01324	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月

注）ネオドパストン錠 100mg、ネオドパストン錠 200mg（旧販売名）の製造販売承認年月日：1979 年 5 月 22 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ネオドパストン®配合錠 L100	1169101F1120	1169101F1120	101239202	620123901
ネオドパストン®配合錠 L250	1169101F2045	1169101F2045	101245302	620124501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

１．引用文献

1 ）新開発医薬品の副作用のまとめ（その 59）

2 ）第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2021：C-1401, C-6254

3 ）厚生労働省医薬食品局長「日本薬局方医薬品規格第 3 部の一部改正について（平成 16 年 2 月 23 日付、薬食発第 0223005 号）」

4 ）大本堯史、岸川秀実：脳と神経．1975；27（2）：225-233

5 ）Jaffe ME：Adv Neurol．1973；2：161-172

6 ）Kremzner LT, et al.：Adv Neurol．1973；2：79-89

7 ）宮崎雄二：脳と神経．1975；27（6）：621-628

8 ）金沢一郎他：新薬と臨床．1974；23（12）：2087-2094

9 ）加瀬正夫他：治療．1974；56（7）：1351-1360

10）里吉営二郎：診断と治療．1974；62（10）：1872-1879

11）安藤一也：医学のあゆみ．1974；89（8）：482-493

12）池田卓也、神川喜代男：新薬と臨床．1975；24（10）：1583-1588

13）田川皓一他：診断と治療．1975；63（9）：1771-1775

14）岡嶋　透他：臨床と研究．1975；52（12）：3646-3651

15）水野美邦他：臨床神経学．1976；16（7）：511-519

16）里吉営二郎：診断と治療．1976；64（3）：552-558

17）渡辺礼次郎他：Geriatric Medicine．1977；15（3）：414-421

18）横地房子他：臨床と研究．1977；54（7）：2375-2380

19）安藤一也、印東利勝：診断と治療．1977；65（11）：2186-2193

20）野口貞子他：診療と新薬．1977；14（4）：977-985

21）大勝洋祐他：臨床と研究．1977；54（5）：1637-1640

22）加瀬正夫他：医学のあゆみ．1977；101（11）：796-813

23）加瀬正夫他：神経研究の進歩．1984；28（4）：681-691

24）Hornykiewicz O：Pharmacol Rev．1966；18（2）：925-964（PMID：5328389）

25）Cotzias GC, et al.：N Engl J Med．1967；276（7）：374-379（PMID：5334614）

26）Porter CC, et al.：Biochem Pharmacol．1962；11：1067-1077（PMID：13972347）

27）Vickers S, et al.：Drug Metab Dispos．1974；2（1）：9-22（PMID；4150141）

28）Ohmoto T and Kishikawa H：Folia Psychiatr Neurol Jpn．1975；29（1）：1-12（PMID：1158313）

29）片岡喜由他：応用薬理．1976；11（1）：61-70

30）酒井　豊他：日本薬理学雑誌．1973；69（3）：467-482

31）Bedard P, et al.：Can J Physiol．1970：48（1）：82-84（PMID：4984213）

32）社内資料：小動物を用いたγ運動ニューロンに対する検討結果

33）Porter CC, et al.：Biochem Pharmacol．1962；11：1067-1077（PMID：13972347）

34）出口健彦他：三共研究所年報．1976；28：103-115

35）Lotti VJ and Porter CC：J Pharmacol Exp Ther．1970；172（2）：406-415（PMID：5441162）

36）大本堯史他：基礎と臨床．1976；10（2）：507-517

37）難波真平他：脳と神経．1976；28（8）：815-822

38）Stuerenburg HJ and Schoser BGH：J Neurol Neurosurg Psychiatry．1999；67（1）：122-123（PMID：10454873）

39）Nutt JG and Fellman JH：Clin Neuropharmacol．1984；7（1）：35-49（PMID：6367973）

40）澤田康文他：医薬ジャーナル．2011；47（1）：139-147

41）Komai T, et al.：J Pharm Dyn．1978；1：271-280

42）Merchant, C.A. et al.：J. Neural. Transm. Park Dis. Dement. 1995；9（2-3）：239-242（PMID：8527007）
43）Shindo, H. et al.：Chem. Pharm. Bull. 1973；21（4）：817-825（PMID：4727354）
44）臨床透析編集委員会：臨床透析. 1998；14（5）：654-655
45）Maeda T, et al.：J Pharm Dyn. 1978；1：288-300
46）Contin, M., et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1991；41（5）：463-466（PMID：1761075）
47）笠原　明他：Clinical Report. 1970；4（12）：2581-2597
48）安藤一也、印東利勝：神経内科. 1976；4（6）：477-485
49）林 正高：治療. 1988；70（11）：2173-2178
50）Bernstein, R.M.：Brit. Med. J. 1979；1：1461-1462（PMID：466061）
51）医薬品副作用情報 No.18 厚生省薬務局 1976
52）藤原元始他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第 8 版－薬物治療の基礎と臨床－〔上巻〕，廣川書店 1992：229-239, 558-566
53）藤原元始他編：医科薬理学. 南山堂 1986：170-179
54）宇尾野公義：Geriat. Med.,. 1984；22：1389-1394
55）Yahr MD and Duvoisin RC：JAMA. 1971；216（13）：2141（PMID：5108680）
56）Spanagel R, et al.：Eur J Pharmacol. 1994；262（1-2）：21-26（PMID：7813574）
57）Skuza G, et al.：J Neural Transm Gen Sect. 1994；98（1）：57-67（PMID：7710739）
58）Fredriksson A, et al.：J Neural Transm. 2001；108（2）：167-187（PMID：11314771）
59）Campbell NRC, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1990；30（4）：599-605（PMID：2291872）
60）Campbell NRC and Hasinoff B：Clin Pharmacol Ther. 1989；45（3）：220-225（PMID：2920496）
61）Gershanik OS, et al.：Mov Disord. 1988；3（2）：133-139（PMID：3221901）
62）Wenning GK, et al.：Mov Disord. 1995；10（5）：664-667（PMID：8552121）
63）Brion N,et al.：Clin Neuropharmacol. 1992；15（3）：229-235（PMID：1394243）
64）医薬品副作用情報 No.65 厚生省薬務局 1984
65）Nutt JG,et al.：N Engl J Med. 1984；310（8）：483-488（PMID：6694694）
66）増田 裕他：三共研究所年報. 1976；28：116-129
67）社内資料：粉砕試験結果
68）社内資料：簡易懸濁及び経管通過性試験結果

２．その他の参考文献

該当なし

XII　参考資料

１．主な外国での発売状況

2024 年 9 月時点において、本剤の同一成分薬が米国及び英国等で販売されている。

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

主な外国における承認状況

国　名	販売名	会社名
米国	SINEMET	ORGANON
英国	SINEMET	ORGANON
アイルランド	SINEMET	ORGANON
カナダ	TEVA-LEVOCARBIDOPA 等	TEVA CANADA LIMITED 等
オーストラリア	SINEMET	ORGANON

（2024 年 9 月時点）

日本における承認状況

効能又は効果	パーキンソン病、パーキンソン症候群
用法及び用量	レボドパ未服用患者： 通常成人に対し、レボドパ量として 1 回 100～125mg、1 日 100～300mg 経口投与よりはじめ、毎日又は隔日にレボドパ量として 100～125mg 宛増量し、最適投与量を定め維持量（標準維持量はレボドパ量として 1 回 200～250mg、1 日 3 回）とする。 なお、症状により適宜増減するが、レボドパ量として 1 日 1500mg を超えないこととする。 レボドパ既服用患者： 通常成人に対し、レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも 8 時間の間隔をおいてから、レボドパ 1 日維持量の約 1/5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1 日 3 回に分けて経口投与する。以後、症状により適宜増減して最適投与量を定め維持量（標準維持量はレボドパ量として 1 回 200～250mg、1 日 3 回）とするが、レボドパ量として 1 日 1500mg を超えないこととする。

２．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書の記載内容とは異なる。

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

日本における承認条件

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁分泌が抑制されるおそれがある。

また、動物実験（ラット）でレボドパの乳汁移行が報告されている。

国名	添付文書の記載内容
米国 （SINEMET）	**PRECAUTIONS** **Pregnancy** No teratogenic effects were observed in a study in mice receiving up to 20 times the maximum recommended human dose of SINEMET. There was a decrease in the number of live pups delivered by rats receiving approximately two times the maximum recommended human dose of carbidopa and approximately five times the maximum recommended human dose of levodopa during organogenesis. SINEMET caused both visceral and skeletal malformations in rabbits at all doses and ratios of carbidopa/levodopa tested, which ranged from 10 times/5 times the maximum recommended human dose of carbidopa/levodopa to 20 times/10 times the maximum recommended human dose of carbidopa/levodopa. There are no adequate or well-controlled studies in pregnant women. It has been reported from individual cases that levodopa crosses the human placental barrier, enters the fetus, and is metabolized. Carbidopa concentrations in fetal tissue appeared to be minimal. Use of SINEMET in women of childbearing potential requires that the anticipated benefits of the drug be weighed against possible hazards to mother and child. **Nursing Mothers** Levodopa has been detected in human milk. Caution should be exercised when SINEMET is administered to a nursing woman.
英国 （SINEMET）	**4. Clinical particulars** **4.6 Fertility, pregnancy and lactation** **<u>Pregnancy</u>** Although the effects of 'Sinemet' on human pregnancy are unknown, both levodopa and combinations of carbidopa and levodopa have caused visceral and skeletal malformations in rabbits. Therefore, the use of 'Sinemet' in women of childbearing potential requires that the anticipated benefits of the drug be weighed against possible hazards should pregnancy occur. **<u>Breast-feeding</u>** It is not known whether carbidopa is excreted in human milk. In a study of one nursing mother with Parkinson's disease, excretion of levodopa in human breast milk was reported. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in infants, a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or discontinue the use of 'Sinemet', taking into account the importance of the drug to the mother.

（2024 年 9 月時点）

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

（2024 年 9 月時点）

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.7 小児等」は設定されておらず、海外の添付文書の記載内容とは異なる。

国名	添付文書の記載内容
米国 （SINEMET）	**PRECAUTIONS** **Pediatric Use** Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Use of the drug in patients below the age of 18 is not recommended.
英国 （SINEMET）	**4. Clinical particulars** **4.2 Posology and method of administration** ***Paediatric population*** The safety and efficacy of 'Sinemet' in children under 18 years of age has not been established and its use in patients below the age of 18 is not recommended.

（2024 年 9 月時点）

XIII 備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

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

(1) 粉砕 [67]

ネオドパストン®配合錠L100、L250の粉砕品について、各種条件下で保存し、安定性試験（性状、純度試験※、定量）を行った。

※ネオドパストン®配合錠L100の試験条件「25℃、60%RH、1ヵ月（遮光・開放)」でのみ実施。

1) ネオドパストン®配合錠 L100

試験条件	結果
25℃、60%RH、1ヵ月（遮光・開放）	性状、類縁物質及び含量は変化なし。
総照射量60万lx・hr（18～24℃、34～43%RH）	性状及び含量は変化なし。

2) ネオドパストン®配合錠 L250

試験条件	結果
25℃、75%RH、1ヵ月（遮光・開放）	性状及び含量は変化なし。
25℃、75%RH、2ヵ月（遮光・開放）	性状及び含量は変化なし。
25℃、75%RH、3ヵ月（遮光・開放）	性状及び含量は変化なし。
総照射量120万lx・hr	性状及び含量は変化なし。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [68]

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験
試験結果	5分以内に全崩壊が確認された。	チューブ（8フレンチ）を通過した。

2．その他の関連資料

・患者向け資材：ネオドパストン配合錠を服用される患者さんとご家族の方へ

大原薬品工業株式会社 医療関係者向けホームページ

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