

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

パーキンソンニズム治療剤

処方箋医薬品*

	配合錠L100	配合錠L250
承認番号	22100AMX01323	22100AMX01324
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年9月	2009年9月

ネオドパストン® 配合錠 L100 ネオドパストン® 配合錠 L250

NEODOPASTON® COMBINATION TABLETS L100, L250

レボドパ・カルビドパ水和物錠

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【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







【組成・性状】

1.組成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
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)	トウモロコシデンプン、 結晶セルロース、黄色五号、 ステアリン酸マグネシウム
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)	

2.製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			大きさ(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
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(長径) 7.2(短径)	約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(長径) 8.2(短径)	約4.2	約380	

【効能・効果】

パーキンソン病、パーキンソン症候群

【用法・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。

(参考)製剤別成人投与量一覧表

1.レボドパ未服用患者

ネオドパストン 配合錠L100	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。
ネオドパストン 配合錠L250	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。

2.レボドパ既服用患者

ネオドパストン 配合錠L100	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。
ネオドパストン 配合錠L250	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。

【使用上の注意】

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。]

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)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。
- (3)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、観察を十分にを行い、慎重に維持量まで増量すること。
- (4)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業を行う。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。

(5) 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) 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。

* (7) 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。

3. 相互作用

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、本剤の作用が减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)	本剤の作用が减弱することがある。	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、 プロモクリアチンメシル 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	本剤の作用が减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	本剤の作用が减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	本剤の作用が减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ミン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、本剤の作用が减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。

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。)

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。

[新開発医薬品の副作用のまとめ(その59)¹⁾]

(1) 重大な副作用

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

2) 錯乱(頻度不明)、幻覚(頻度不明)、抑うつ(0.55%): 錯乱、幻覚、抑うつがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は休業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(0.05%): 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、休業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(5)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。

(2) その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	不随意運動 ^{注1)} 、不眠	不安・焦燥感 ^{注1)} 、歩行障害 ^{注1)} 、傾眠、めまい、頭痛、倦怠感・脱力感、味覚異常	興奮 ^{注1)} 、見当識喪失 ^{注1)} 、振戦の増強 ^{注1)} 、しびれ感	妄想 ^{注1)} 、病的賭博 ^{注1)} 、病的性欲亢進 ^{注1)} 、ドパミン調節障害症候群 ^{注1)}
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、口渇、便秘	腹部膨満感、腹部不快感、腹痛、下痢	胸やけ、唾液分泌過多、口内炎、嚥下障害	
泌尿器		排尿異常		
血液 ^{注2)}			顆粒球減少、貧血	
過敏症 ^{注2)}			発疹	
循環器		起立性低血圧、心悸亢進	不整脈、血圧低下	血圧上昇
眼			視覚異常	
肝臓 ^{注3)}		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	LDH上昇、ALP上昇	
腎臓			浮腫、BUN上昇	
その他		のぼせ感、発汗	脱毛、嗝声、唾液の変色(黒色等)	筋肉痛、体重減少、痰・口腔内粘膜・汗・尿・便等の変色(黒色等)、抗DNA抗体の陽性例、クームス試験の陽性例

注1) 減量又は休業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が望ましい。

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おそれがあるので注意すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕

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(ウサギ)で催奇形性が報告されている。]
- (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。]

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

ニトロプルシッドナトリウム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。

8. 過量投与

本剤の過量投与により、異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに嘔気、嘔吐、不整脈等が起こるおそれがある。このような場合には、呼吸器や心機能を観察しながら胃洗浄等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- (1) 抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物、レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動(遅発性ジスキネジア)を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。
- (2) 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。
- (3) 高蛋白質食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。

【薬物動態】

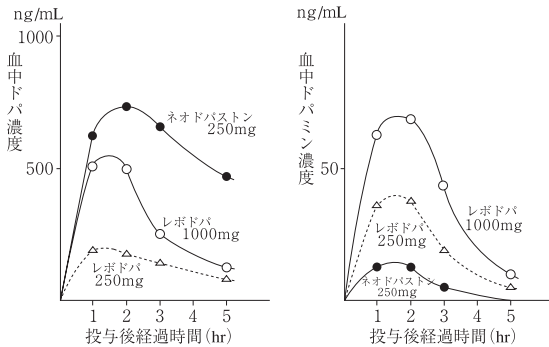
1. 血中濃度^{2,3)}

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)を経口投与した結果、最高血中ドパミン濃度(投与後1~2時間値)は下図の如くレボドパ単独投与に比べ約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。

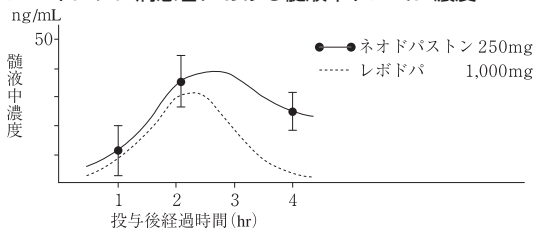
2. 髄液中濃度^{3,4)}

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は下図の如く、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る。

パーキンソン病患者(64才：男性)における血中ドパ・ドパミン濃度



パーキンソン病患者における髄液中ドパミン濃度



(参考：動物)

1. 分布

ラットにカルビドパ水和物(25mg/kg)腹腔内投与30分後に¹⁴C標識レボドパ(50mg/kg)を経口投与し、投与30分、1、3、6及び24時間後に、脳・肝・腎・脾等の放射能活性を測定した結果、各臓器内のレボドパ濃度は、レボドパ単独投与に比べ著しく上昇し、特に脳内濃度のピーク値は投与3時間後に示され、6時間後では約10倍の高濃度を示している。

2. 代謝⁵⁾

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。

3. 排泄

ラットにカルビドパ水和物 5 mg/kg腹腔内投与30分後に¹⁴C標識レボドパ50mg/kgを経口投与し、48時間後までの尿中及び糞中代謝物の放射能活性を測定した結果、尿中69%、糞中7%と大部分は尿中に排泄されることが示されている。

【臨床成績】

1. 一般臨床試験成績^{6,7)}

本剤の一般臨床試験は、パーキンソン病、パーキンソン症候群を対象として、22施設、総症例235例について実施された結果、改善以上197例(83.8%)とすぐれた成績が得られた。また、パーキンソン病の3大症状である振戦、筋硬直及び無動・寡動に対する改善率はそれぞれ、77%(111/143)、75.4%(126/167)、66.7%(102/153)を示し、その他の症状に対しても65~80%の平均した改善率が認められた。またレボドパ投与中に発現する日内変動やon and off現象に対して、本療法にきりかえることにより、これらの症状の減少及び回数低下の傾向が認められた。本剤の投与は、初回治療として、既にレボドパ単味製剤で維持されている患者では平均ネオドパストン600mg/日、レボドパ未使用患者では少量漸増投与(ネオドパストン100~300mg/日)により維持量(平均維持量ネオドパストン650mg/日)とするが、投与期間はおおむね1~37ヵ月(平均10.6ヵ月)であった。

2. 二重盲検比較試験⁸⁾

27施設、117例のパーキンソン病及びパーキンソン症候群患者を対象とし、本剤とレボドパとの比較対照試験が行われた結果、レボドパの用量を1/5に減量してあるにも拘らず、最終全般改善度、概括安全度、有用度のいずれも、対照薬に比べ有意にまさっており、本剤の有用性が確認された。

【薬効薬理】

1. 作用機序

- (1) レボドパは、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^{9,10)}。
- (2) カルビドパ水和物は、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^{11,12)}。

2. レボドパの薬理

(1) γ 運動ニューロンに対する作用¹³⁾

実験的にペントバルビタール麻酔ネコを用い、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起こされる γ 運動ニューロン放電の促進が本剤の投与によって抑制される。

(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^{14,15)}

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ズ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。

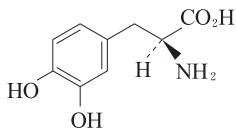
3. カルビドパ水和物の薬理

カルビドパ水和物は単独投与の場合、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¹¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. レボドパ

一般名：レボドパ(Levodopa)
略称：L-DOPA
化学名：3-Hydroxy-L-tyrosine
分子式：C₉H₁₁NO₄
分子量：197.19
構造式：



性状：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。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。希塩酸に溶ける。
飽和水溶液のpHは5.0~6.5である。

融点：約275℃(分解)

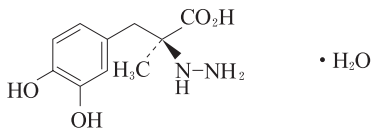
分配係数：

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

Pow=(オクタノール相のレボドパ濃度/水相のレボドパ濃度)
(フラスコ振とう法)

2. カルビドパ水和物

一般名：カルビドパ水和物(Carbidopa Hydrate)
化学名：(2S)-2-(3,4-Dihydroxybenzyl)-2-hydrazinopropanoic acid monohydrate
分子式：C₁₀H₁₄N₂O₄·H₂O
分子量：244.24
構造式：



性状：白色～帯黄白色の粉末である。
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。

融点：約197℃(分解)

分配係数：

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)

【 包 装 】

ネオドパストン配合錠L100 (PTP) 100錠
(缶) 1,000錠
ネオドパストン配合錠L250 (PTP) 100錠

【主 要 文 献】

- 1) 医薬品副作用情報 No.65 厚生省薬務局 1984
- 2) 大本堯史ほか：基礎と臨床 1976；10(2)：507-517
- 3) Ohmoto T, et al.：Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1975；29(1)：1-12
- 4) 大本堯史ほか：脳と神経 1975；27(2)：225-233
- 5) Maeda T, et al.：J Pharm Dyn. 1978；1：288-300
- 6) 安藤一也ほか：日本医事新報 1977；No.2752：11-17
- 7) 宮崎雄二：脳と神経 1975；27(6)：621-628
- 8) 加瀬正夫ほか：医学のあゆみ 1977；101(11)：796-813
- 9) Hornykiewicz O：Pharmacol Rev. 1966；18(2)：925-964
- 10) Cotzias GC, et al.：N Engl J Med. 1967；276(7)：374-379
- 11) Porter CC, et al.：Biochem Pharmacol. 1962；11：1067-1077
- 12) Peck HM, et al.：社内資料
- 13) 酒井 豊ほか：日本薬理学雑誌 1973；69(3)：467-482
- 14) 小林晋作ほか：三共研究所年報 1970；22：123-141
- 15) Goldstein M, et al.：Nature 1969；224(217)：382-384

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
大原薬品工業株式会社 安全管理部 お客様相談室
〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階
☎ 0120-419-363 FAX 03-6740-7703
URL <https://www.ohara-ch.co.jp>



製造販売元 大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15