

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
レボドパ錠
ドパゾール[®]錠200mg
DOPASOL[®] Tablets 200mg

剤形	フィルムコーティング錠	
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	1 錠中にレボドパ(日局)200mg を含有	
一般名	和名:レボドパ(JAN) 洋名:Levodopa(JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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)
	販売開始年月日	1972 年 1 月 17 日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:アルフレッサ ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/	

本 IF は 2022 年 6 月改訂(第 1 版)の添付文書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。

医薬品インタビューフォーム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(<http://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. 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

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

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	4
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
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	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9

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	11
2. 薬理作用	11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	13
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 母集団(ポピュレーション)解析	15
4. 吸収	15
5. 分布	15
6. 代謝	16
7. 排泄	17
8. トランスポーターに関する情報	17
9. 透析等による除去率	18
10. 特定の背景を有する患者	18
11. その他	18

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	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
5. 重要な基本的注意とその理由	20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
7. 相互作用	24
8. 副作用	27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
10. 過量投与	29
11. 適用上の注意	29
12. その他の注意	29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験31
2. 毒性試験31

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分33
2. 有効期間33
3. 包装状態での貯法33
4. 取扱い上の注意33
5. 患者向け資材33
6. 同一成分・同効薬33
7. 国際誕生年月日33
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33
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34
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容34
11. 再審査期間34
12. 投薬期間制限に関する情報34
13. 各種コード34
14. 保険給付上の注意34

XI. 文献

1. 引用文献35
2. その他の参考文献36

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況37
2. 海外における臨床支援情報37

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38
2. その他の関連資料38

略 語 表

なし(個別に各項目において解説する.)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1960 年 Ehringer 及び Hornykiewicz によりパーキンソニズム患者の脳では正常脳に比べ著明にドパミンが減少していることが証明されて、脳におけるドパミンの意義が注目されるようになった。パーキンソニズムは中脳黒質の変性、ドパミンニューロンの障害及び黒質・線条体等の錐体外路諸核におけるドパミン減少によると考えられている。レボドパ(L-DOPA)はドパミンの前駆物質として脳に入りパーキンソニズムの主症状、特に寡動～無動、筋強剛等を改善する。なお、医療事故防止対策として、「ドパゾール錠」から「ドパゾール錠 200mg」に販売名の変更を申請し、2008 年 10 月承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 有効性

本剤は、1 錠中にドパミンの前駆物質であるレボドパを 200mg 含有する製剤である。

パーキンソニズムでは、脳内のドパミンが減少しており、ドパミンを補充する目的で本剤を使用する。体内に吸収されたレボドパの一部は血液－脳関門を通過し、脳内で脱炭酸酵素の働きによりドパミンに転換され、パーキンソン氏病・パーキンソン症候群の症状を改善する。（「**Ⅵ. 薬効薬理に関する項目**」の項参照）

(2) 薬理学

1) レボドパ (L-DOPA) はドパミンの前駆物質であり、パーキンソン氏病・パーキンソン症候群患者の脳内で不足しているドパミンを補う作用がある。

2) レボドパ (L-DOPA) はドパミンの前駆物質として脳に入りパーキンソニズムの主症状、特に寡動～無動、筋強剛等を改善する。

（「**Ⅵ. 薬効薬理に関する項目**」の項参照）

(3) 安全性

重大な副作用としては、悪性症候群、錯乱、幻覚、抑うつ、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

I. 概要に関する項目

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
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(RMP 策定対象外の事例)

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ドパゾール[®]錠 200mg

(2) 洋名

DOPASOL[®] Tablets 200mg

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

レボドパ(JAN)

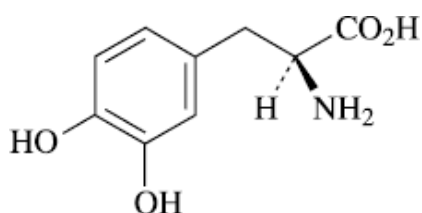
(2) 洋名(命名法)

Levodopa(JAN、INN)

(3) ステム(stem)

ドパミン受容体作動薬及びドパミン誘導体:-dopa/-opamine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_9H_{11}NO_4$

分子量: 197.19

5. 化学名(命名法)又は本質

3-Hydroxy-L-tyrosine(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略名: L-DOPA

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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。

(2) 溶解性

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。

ベンゼン、クロロホルムおよび酢酸エチルにはほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

ほとんどない

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約 275℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ 2.1(帰属: -COOH) (測定法: 滴定法及び分光法)

pKa₂ 8.9(帰属: -OH) (測定法: 滴定法及び分光法)

pKa₃ 9.9(帰属: -NH₂) (測定法: 滴定法及び分光法)

pKa₄ 12.2(帰属: -OH) (測定法: 滴定法及び分光法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH

5.0～6.5 (飽和水溶液)

吸光度

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (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)

2. 有効成分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

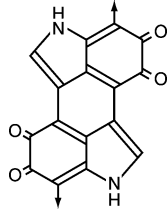
測定項目: 外観、乾燥減量、旋光度、定量、紫外部吸収スペクトル、ろ紙クロマトグラフィー

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	室温	24 ヲ月	気密容器	規格内
苛酷試験	40℃/50%RH	3 ヲ月	シャーレ開放	
	37℃/90%RH			
	室内散光			

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(2) 強制分解による生成物

アルカリの存在下でメラニンを生成



3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

- ・赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- ・吸光度測定法
- ・4-アミノアンチピリン試液による呈色反応

定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

剤形:フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	色・剤形	外 形		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ドパゾール錠 200mg	黄橙色・フィルムコーティング錠			
		9.2	4.9	276

(3) 識別コード

	ドパゾール錠 200mg
識別コード	NF 604
表示部位	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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
ドパゾール錠 200mg	1 錠中レボドパ (日局) 200mg	結晶セルロース、メチルセルロース、無水クエン酸、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ、黄色 5 号

(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

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.2.(2)強制分解による生成物」の項参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

a) 試験項目: 外観、溶出試験、含量 b) 溶出試験は未実施

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験 a)	25°C/60%RH	3 年	PTP・アルミピロー・函	規格内
加速試験	40°C/75%RH	3 ヶ月	最終包装	
苛酷試験 b)	25°C/75%RH	3 ヶ月	一次包装	
	25°C/75%RH	1 ヶ月	シャーレ開放	
	室内散光	60 万 lx・hr	一次包装	

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

＜参考：レボドパ（有効成分）の配合変化＞

30°C、RH92%で、スルピリン、ミグレニン、安息香酸ナトリウムカフェイン、ジアスターゼ、パンクレアチン、酸化マグネシウム、アスコルビン酸含有製剤などとの配合は湿潤や着色のため不適であり、アルカリや還元剤によって分解されるので、消化器用剤、ビタミン剤などとの配合には注意する。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¹⁾。

9. 溶出性

(方法) 日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

条件: 回転数 毎分 50 回転

試験液 水 900mL

(結果) 45 分間の溶出率が 70%以上に適合する。

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

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

100錠 [10錠(PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP:ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

1. 効能又は効果

パーキンソン氏病・パーキンソン症候群に伴う下記の諸症状の治療及び予防

寡動～無動、筋強剛、振戦、日常生活動作障害、仮面様顔貌、歩行障害、言語障害、姿勢異常、突進現象、膏様顔、書字障害、精神症状、唾液分泌過剰

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

通常成人初回量 1 日 1～3 錠を 1～3 回に分けて食後に経口投与し、2～3 日毎に 1 日量 1～2 錠を漸増し、2～4 週間後に維持量として 1 日 10～18 錠を経口投与する。年齢・症状に応じ適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

< 国内臨床試験 >

2 種の二重盲検比較試験^{2,3)}を含む全国 42 施設で実施された臨床試験の成績は次のとおりである。

539 例のパーキンソン氏病・パーキンソン症候群患者に対する改善率は著明改善及び中等度改善では 71.2% (383 例) であり、軽度改善を含めると 85.7% (462 例) であった。

また、パーキンソニズムの主症状に対する効果は、それぞれ筋強剛 75.3% (368 例)、振戦 48.0% (209 例)、寡動～無動 77.8% (382 例) であった。

V. 治療に関する項目

＜比較試験＞

対象疾患	症 例 数	レボドパの 用量 (mg/日)	対照薬	試験内容	文 献
パーキンソン病	33	250～3,750	トリヘキシフェ ニジル塩酸塩	第4週まで二重盲検比較、その 後、全例にレボドパ投与	2)
パーキンソン症候群	67	600～4,000	トリヘキシフェ ニジル塩酸塩	クロスオーバー法による二重盲 検比較試験	3)
パーキンソン症候群	24	750～3,750	プラセボ	トリヘキシフェニジル塩酸塩を 基剤とし、レボドパとプラセボの 二重盲検試験	4)
パーキンソン症候群	22	250～4,500	プラセボ	トリヘキシフェニジル塩酸塩を 基剤とし、レボドパとプラセボの 二重盲検試験	5)
パーキンソン病＋ パーキンソン症候群	30	750～3,000	トリヘキシフェ ニジル塩酸塩	二重盲検試験	6)
パーキンソン病＋ パーキンソン症候群	12	750～3,000	プラセボ	二重盲検試験	7)

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

承認前の調査 1,023 例中報告された主な副作用は嘔気・嘔吐 49.1%(502 件)、食欲不振 22.4%(229 件)等の消化器症状、不随意運動 8.6%(88 件)、精神症状 4.9%(50 件)、不眠 8.1%(83 件)等の精神・神経症状、たちくらみ 9.3%(95 件)、心悸亢進 2.8%(29 件)、血圧低下 2.6%(27 件)、血圧上昇 2.1%(21 件)等の循環器症状であった。

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

アマンタジン塩酸塩、ブロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

パーキンソニズムは中脳黒質の変性、ドパミンニューロンの障害及び黒質・線条体等の錐体外路諸核におけるドパミン減少によると考えられている。レボドパ(L-DOPA)はドパミンの前駆物質として脳に入り、ドパミンを補うことによってパーキンソニズムの主症状、特に寡動～無動、筋強剛等を改善する。

ラットに ^{14}C -レボドパを投与し、脳内への移行をみると、体内に吸収されたレボドパの一部は血液-脳関門を通過し、脳内で脱炭酸酵素の働きによりドパミンに転換され、パーキンソン氏病・パーキンソン症候群の症状を改善する⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁹⁾

1) 薬物による振せんへの影響

マウスを用いた tremorine、oxotremorine、harmine、harmaline などによる振せんに対し、レボドパ 100～500mg/kg (単回及び連続) を投与した場合、100～300mg/kg ではほとんど影響が認められず、500mg/kg という大量投与ではじめて軽度抑制が認められ、連続投与で、ある程度の抑制を示した。

2) 実験的無動症への影響

マウスを用いた bulbo-carpine による実験的無動症(無運動状態)に対し、レボドパ 100～500mg/kg (単回及び連続) を投与した場合、いずれの場合でも強い抑制が認められた。

3) 薬物誘発によるカタレプシー(筋強硬症状)への影響

マウスを用いた dibenzo-oxazepine による実験的カタレプシーに対し、レボドパ 100～500mg/kg (単回及び連続) を投与した場合、軽度の抑制作用が認められた。

4) 実験的放電への影響

慢性電極植込みウサギの自発脳波に対し、レボドパ 100mg/kg (単回及び連続) を投与した場合、はじめ速波成分の増加がみられ、のちに高振幅徐波化の傾向が認められた。

海馬後放電に対し、100mg/kg を投与した場合、発作波が抑制されたが、扁桃核後放電に対し、50～300mg/kg を投与した場合では、不安定な結果を示した。後部視床下部、中脳網様体、被蓋の刺激による皮質覚醒反応および視床正中核刺激による漸増反応に対し、50～300mg/kg を投与した場合では影響を与えなかった。

以上のことは筋強剛(rigidity)や無動症(akinesia)には著効を示し、振せんに対しては効果がほとんどないというレボドパの臨床効果とよく一致している。

VI. 薬効薬理に関する項目

(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

＜参考：外国人データ＞

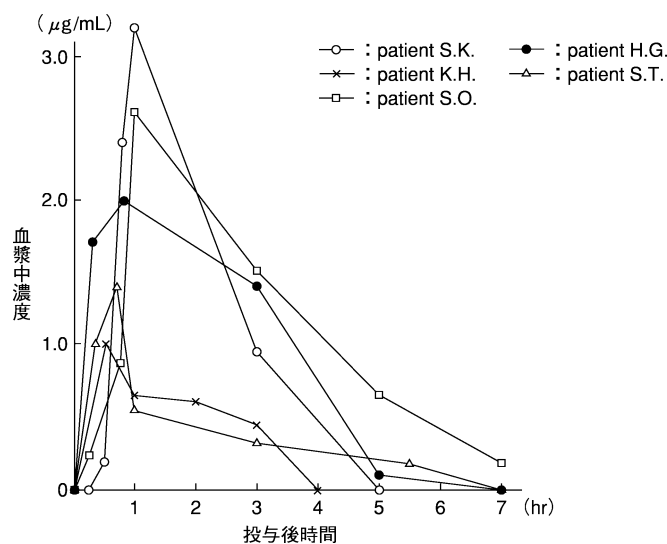
・0.3～1.6 $\mu\text{g/mL}$ ¹⁰⁾

・4～7 $\mu\text{g/mL}$ (重症例)¹¹⁾

但し、有効血中濃度は重症度により変動する。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

パーキンソン病患者 5 例にレボドパ 1g を単回経口投与した時の血漿中濃度は、投与後 60 分以内に最高濃度 (1.0～3.3 $\mu\text{g/mL}$) に達し、その後急速に減少した¹²⁾。



レボドパ 1g 経口投与後の血漿中濃度

＜参考＞¹³⁾

レボドパ長期服用患者における薬物動態の研究で以下の結果が得られている。

	wearing off 現象が あらわれた群 ^{注)}	症状が安定している群
n	23	32
Dose (mg/day)	522.5 ± 167.5	353.7 ± 139.3
Duration of therapy (years)	9.2 ± 3.3	4.1 ± 3.3
C _{max} (nmol/mL)	12.02 ± 5.86	6.56 ± 2.26
t _{max} (min)	33.0 ± 24.2	73.8 ± 45.8
t _{1/2} (min)	52.2 ± 7.7	76.2 ± 35.5
AUC (nmol/mL・hr)	17.1 ± 5.7	13.1 ± 4.5

(mean ± SD)

VII. 薬物動態に関する項目

注) 1 年以上レボドパ療法を続けている患者に突然薬効がなくなり、ジスキネジアがあらわれることがある。(レボドパ誘発性ジスキネジア)。

wearing off 現象とは、レボドパの投与間隔を次第に短くしなければ発作が起こる(薬が効かなくなる)ようになる現象をいう。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」、「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

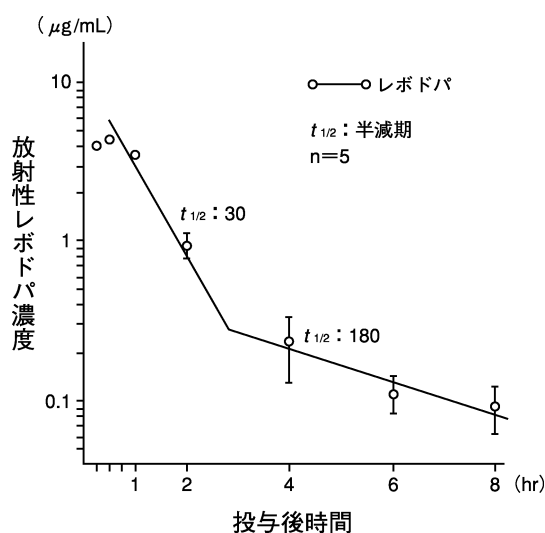
該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ^{14}C -レボドパ 50mg/kg を経口投与した場合、投与後 30 分～4 時間では 30 分、4 時間以降では 180 分の半減期を示した¹⁴⁾。



レボドパ経口投与後の血漿中濃度の経時変化 (ラット)

(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

該当資料なし

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

十二指腸を含む小腸上部より吸収され、LAT1/2(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。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。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

通過する

未変化体のレボドパとして脳循環に到達するのはごく一部で、実際に中枢神経系に移行するのは投与量のほぼ 1%以下である。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット（Wistar 系）＞

ラットに ^{14}C -レボドパ 4mg/kg を単回経口投与した時の各組織内濃度は副腎、腎＞肝＞肺、血液＞心、脾、骨格筋、睾丸、胸腺＞脂肪＞脳の順に高く、経時的にみると、いずれの組織でも投与後 1～2 時間で最高に達し、その後は血中濃度と同様に急速に減少した¹⁵⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

ラットに L-DOPA-2-¹⁴C (4mg/kg) を単回経口投与した場合の経時的な胃腸管内容物中及び経時的な組織内分布率

時間(hr) \ 組織	投与量に対する相対比率 (%) (mean ± SE)					
	1	2	4	8	16	24
胃内容物中	69.3 ± 5.70	23.5 ± 2.23	20.6 ± 3.37	16.7 ± 1.33	2.7 ± 0.61	0.8 ± 0.15
肝	0.57 ± 0.05	0.97 ± 0.01	0.31 ± 0.02	0.25 ± 0.04	0.08 ± 0.07	0.08 ± 0.02
腎	0.56 ± 0.16	1.09 ± 0.13	0.21 ± 0.03	0.15 ± 0.04	<0.05	<0.05
脾臓	0.10 ± 0.07	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
精巣	0.06 ± 0.02	0.07 ± 0.01	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
肺	0.11 ± 0.02	0.09 ± 0.04	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
その他	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

その他：副腎、甲状腺、心臓、脳

また、ラットに ¹⁴C-レボドパ 5mg/kg を単回経口投与した結果、脳内でレボドパから生成されるカテコールアミンはすべて錐体外路系に貯えられることが確認された⁸⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

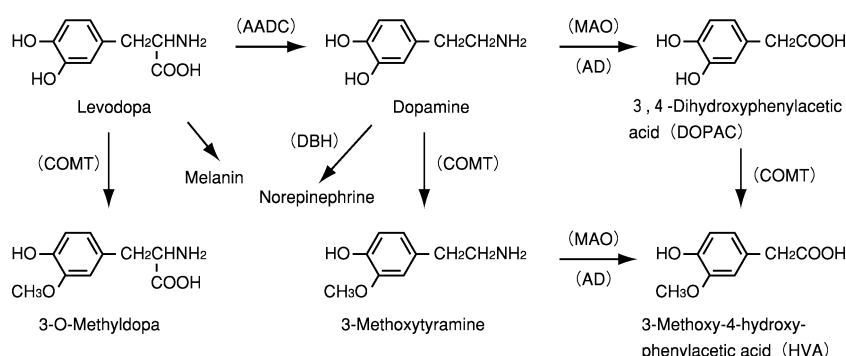
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

パーキンソン病患者 4 例にレボドパ 1g を単回経口投与し、24 時間までの尿中代謝物を測定したところ、ほとんどが 3,4-dihydroxy phenyl acetic acid (DOPAC) 及びホモバニリン酸 (HVA) だった。

代謝部位：腎、肝、胃など広範囲(臓器に広く分布する芳香族 L-アミノ酸デカルボキシラーゼにより脱炭酸される)



レボドパの主な代謝経路

AD : aldehyde dehydrogenase、COMT : catechol-*O*-methyltransferase、
DBH : dopamine β-hydroxylase、AADC : aromatic L-amino acid decarboxylase、
MAO : monoamine oxidase、HVA : homovanilic acid. 矢印は主な経路を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種,寄与率

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

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位および経路

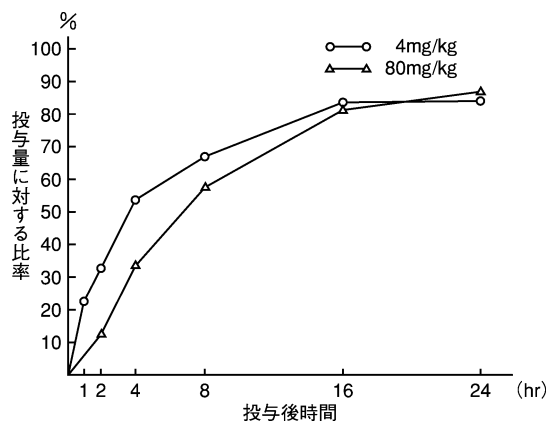
該当資料なし

(2) 排泄率

パーキンソン病患者 4 例にレボドパ 1g を単回経口投与した時、24 時間までの尿中排泄率は、70～90%であった。

＜参考：ラット＞

ラットに L-DOPA-2-¹⁴C 4mg/kg 及び 80mg/kg を経口投与した場合の 24 時間までの尿中排泄率は、それぞれ投与量の 84.6%及び 85.7%であった。また、糞中排泄量は、それぞれ投与量の 8.7%及び 4.8%で、放射性物質は主として尿中へ排泄された¹⁵⁾。



L-DOPA-2-¹⁴C 経口投与時の尿中排泄率 (ラット)

(3) 排泄速度

該当資料なし

「VII. 7. (2) 排泄率」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

レボドパは、LAT1/2(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、LAT1/2 が重要であることが示唆されている。(「VII.4.吸収」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

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

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

〔8.1、11.1.5 参照〕

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1. 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、本剤は、動物実験（ウサギ、ネコ）で散瞳作用が認められている¹⁶⁾。診断が確定している場合には絶対に使用しない。

2.2. 以前に本剤又は他の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、絶対に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

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。[2.1、11.1.5 参照]
- 8.2 本剤の投与は、少量から開始し、観察を十分に行い慎重に維持量まで増量すること。また他剤から本剤に切りかえる場合には、他剤を徐々に減量しながら本剤を増量するのが原則である。
- 8.3 レボドパ製剤の長期投与により、以下のような現象があらわれることがあるので、適切な処置を行うこと。
 - ・wearing off(up and down)現象があらわれた場合には、1日用量の範囲内で投与回数を増やすなどの処置を行うこと。
 - ・on and off 現象があらわれた場合には、維持量の漸減又は休薬を行う。症状悪化に際しては、その他の抗パーキンソン剤の併用等の処置を行うこと。
- 8.4 前兆のない突発的睡眠、傾眠、調節障害及び注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。[11.1.4 参照]
- 8.5 セレギリン塩酸塩等(B 型モノアミン酸化酵素阻害剤)との併用に際しては、使用前に必ずセレギリン塩酸塩等の添付文書を参照すること。
- 8.6 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されている。また、レボドパを投与された患者において、衝動制御障害に加えてレボドパを必要量を超えて求めるドパミン調節障害症候群が報告されている。患者及び家族等にこれらの症状について説明し、これらの症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8.7 溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施すること。[11.1.3 参照]

(解説)

- 8.1. 閉塞隅角緑内障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(本剤)は、動物実験(ウサギ、ネコ)で散瞳作用が認められており¹⁶⁾、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絶対に使用しない(「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. レボドパの1日量を少量から開始し、徐々に増量(漸増)していく用法は的確な効果と副作用

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

を最小限に抑えるための基本である(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)。

- 8.3. パーキンソン病(症候群)に対し、レボドパ療法は初期には著効を呈するものが多く、レボドパは通常 1 日 3 回食直後に分服され、治療開始 1 年以内では 1 回の内服後 5～6 時間は効果が持続し、起床から夜就床まで症状の変動はほとんど見られない。

しかしながら、長期治療中には 1 日のうちでの緩徐な症状の動揺(up and down 現象)をみる例が出現し、中には急激に症状が悪化し、一定時間後に急に好転する現象(on and off 現象)の起きてくるものがある。レボドパ単独療法で出現した場合、レボドパ脱炭酸酵素阻害剤の併用療法に切り替えると症状の変動がなくなり、コントロールが可能となるものもあるが、やがて再びコントロールの困難となるものも出現してくる¹⁷⁾。

- 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¹⁸⁾。
- 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¹⁸⁾。

- 8.4. 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。

- 8.5. セレギリン塩酸塩は日本で初めて承認された選択的モノアミン酸化酵素阻害剤であり、レボドパ製剤との併用が可能である。ただし、セレギリン塩酸塩はその用法・用量の範囲内でも選択性を失う可能性がある。選択性を失った場合、レボドパ製剤との相互作用(高血圧等)が発現する可能性があるため、併用に際しては十分な注意が必要である。

- 8.6. 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、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¹⁹⁾。

2012 年 7 月に、欧州医薬品庁(EMA)のファーマコビジランス作業部会(PhVWP)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。

パーキンソン病治療のためにレボドパ含有製剤、ドパミン受容体刺激薬を使用している患者

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

において、ドパミン調節障害症候群(DDS)が報告されている。その為、レボドパ含有製剤のクラスラベル改訂としてレボドパ含有製剤での国内症例集積状況、欧州添付文書の記載状況を踏まえ記載することとした。DDS は運動症状改善に必要な量を超えたドパミン補充療法薬への渴望を主徴としている。DDS によって社会生活に支障を生じるような衝動制御障害の症状発現に注意喚起するとともに、患者及び家族への注意喚起が必要である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 糖尿病の患者

血糖値の上昇を誘発し、インスリン必要量を増大させるとの報告がある。

9.1.3 重篤な心・肺疾患、気管支喘息又は内分泌系疾患のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 慢性開放隅角緑内障の患者

眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。

9.1.5 自殺傾向等精神症状のある患者

精神症状が悪化するおそれがある。

(解説)

9.1.1 本剤の副作用として胃・十二指腸潰瘍発現が認められている。潰瘍の症状を悪化させるおそれがあるので慎重に投与することが必要である。

9.1.2 レボドパ投与後に成長ホルモンの分泌が有意に上昇することが認められており、成長ホルモンはイン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(医薬品副作用情報 No.18:1976.4)。

9.1.3 本剤の承認時までの成績では、起立性低血圧、心悸亢進、不整脈、胸痛など循環器系副作用が認められており、気管支喘息については、国外の報告で過呼吸、発声性気管支痙攣の症例が、また、内分泌系疾患ではレボドパはプロラクチンの分泌を抑制することや、血中コルチゾール値の低下などが報告されているので、もともとこのような疾患を合併している患者には慎重に投与する必要がある。

9.1.4 本剤は、動物実験(ウサギ、ネコ)で散瞳作用が認められている¹⁶⁾。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9.1.5 本剤の市販後4年間の調査で、自殺企画の報告が4例(0.06%)あり、また不眠(3.4%)をはじめ、抑うつ、不安など精神症状が報告されている。そのため、もともと精神症状のある患者には慎重に投与することが必要である。

(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)

本剤は、主に肝で代謝され、尿中排泄される。また、腎障害の副作用も知られていることから、このような患者に投与する場合は、慎重を要する。

(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)

本剤は、主に肝で代謝され、尿中排泄される。また、肝障害の副作用も知られていることから、このような患者に投与する場合は、慎重を要する。

(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(ラット)で初期発生への影響及び胎児毒性が認められている。

(解説)

ラットにおける経口投与(1,350mg/kg及び1,800mg/kg)で、死亡胚数の増加及び生存胎児の体重減少が認められている。また経口投与(1,800mg/kg)で、生存胎児数の減少、出生後の児の体重増加の抑制、育成率の低下が認められている²⁰⁾。

(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り、また動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている。

(解説)

レボドパはプロラクチン(催乳ホルモン)の分泌を抑えることが知られている。また、授乳期雌性ラットにおける経口投与(50mg/kg)で、乳汁移行が報告されている。

(7) 小児等

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

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。
降圧薬 メチルドパ水和物、 レセルピン、 交感神経節遮断薬 (プロプラノロール塩酸塩等)	降圧薬の作用を増強することがある。	相互に作用を増強すると考えられている。
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。
全身麻酔薬 ハロタン等	不整脈があらわれるおそれがある。	末梢でドパミンは β_1 アドレナリン受容体を刺激し強心作用を示す。またハロタンは心筋の被刺激性亢進作用を示すので、本剤による心臓への影響が増強されたと考えられている。
ビリドキシン	本剤の作用が減弱することがある。	末梢での本剤の脱炭酸化を促進すると考えられている。
他の抗パーキンソン剤 抗コリン作動薬 (ピペリデン塩酸塩等)、 アマンタジン、 プロモクリプチン等	精神神経系及び循環器系の副作用が増強することがある。	長期投与により、大脳皮質におけるコリン作動性神経系感受性が亢進すると考えられている。
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。
バパベリン塩酸塩	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかではないが、バパベリン塩酸塩が線条体でのドパミン受容体を遮断する、又はバパベリン塩酸塩がアドレナリン作動性神経小胞でレセルピン様作用を示すと考えられている。
鉄剤 スクロオキシ水酸化鉄等	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。	機序は明らかではないが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されたと考えられている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

レセルピン製剤

テトラベナジン

レセルピン製剤²¹⁾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。

降圧薬

本剤は基礎(イヌ、ネコ)、臨床ともに血圧降下作用が認められており、血圧降下剤との併用はその作用を増強することが考えられる。

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、ペロスピロン塩酸塩水和物等の抗精神病薬は、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。

全身麻酔薬

ハロタン等の全身麻酔薬との併用により不整脈を起こすことがある²²⁾。

ピリドキシン

ビタミン B6(ピリドキシン)が腸管から吸収されてできたピリドキサルリン酸は、ドパミンの生成に関与する DOPA 脱炭酵素(AADC)の補酵素として働く。

ピリドキシンの併用により補酵素が増加し、本剤(レボドパ)のドパミンへの変換が促進され(ドパミンは血液-脳関門を通過しない)、本剤の脳内への到達量が減少し、本剤の作用が減弱する可能性がある²³⁾。

他の抗パーキンソン剤

パーキンソン病患者ではドパミン神経の変性に伴うドパミン受容体の過感受性があり、本剤により線条体ドパミン受容体が過剰に反応する結果、異常不随意運動等の神経症状が起こることがある。したがって、線条体でのドパミンの遊離を増強させるアマンタジンやドパミン受容体に直接アゴニストとして作用するブロモクリプチンメシル酸塩を本剤と併用すると、副作用があらわれやすくなる可能性がある²⁴⁾。

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²⁵⁾、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^{26,27)}。

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

パパベリン塩酸塩

パパベリン塩酸塩は、線条体でのドパミンの受容体への結合を阻害し、本剤の作用を減弱させる可能性と、パパベリン塩酸塩がアドレナリン作動性神経小胞でレセルピン様作用(モノアミンの減

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

少)を示す可能性が示唆されている。

鉄剤

鉄剤との併用により、レボドパの血中濃度が低下したとの報告がある^{28,29)}。

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^{30,31)}。

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、幻覚、抑うつ(いずれも頻度不明)

11.1.3 溶血性貧血、血小板減少(いずれも頻度不明)

[8.7 参照]

11.1.4 突発的睡眠(頻度不明)

前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 閉塞隅角緑内障(頻度不明)

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	—	不随意運動	妄想、興奮、傾眠、めまい、頭痛、倦怠感、不眠、味覚異常	—	多弁、見当識障害、病的賭博、病的性欲亢進、ドパミン調節障害症候群
消化器	悪心・嘔吐(31.2%)、食欲不振(14.7%)	—	口渇、便秘、胸やけ、下痢、唾液分泌過多、腹痛、腹部膨満感	—	—
泌尿器	—	—	排尿異常	—	—
血液	—	—	—	貧血等	白血球減少等
過敏症	—	—	発疹等	—	—
循環器	—	起立性低血圧	血圧低下、血圧上昇、心悸亢進、不整脈	—	—
眼	—	—	視覚異常	—	—
肝臓 ^{注2)}	—	—	AST 上昇、ALT 上昇等	—	—
腎臓	—	—	浮腫	—	—
その他	—	—	発汗、筋肉痛、耳鳴、熱感、体重減少	脱毛、唾液・汗・尿の変色(黒色等)	嘔声、痰・口腔内粘膜・便等の変色(黒色等)

注 1) 発現頻度は承認後の調査を含む。

注 2) 投与中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 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)

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

(解説)

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

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。

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

15.1.2 因果関係について明確ではないが、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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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³²⁾。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¹⁶⁾

- 1) レボドパ投与マウスにおいて、自発運動の抑制及び亢進という二相性の作用が認められた。
- 2) レボドパは、マウス、ウサギ及びネコにおいて散瞳作用を示した。
- 3) ネコ脳波に対して、レボドパは、徐波化後速波化作用を、またウサギにおいて体温上昇作用を示した。
- 4) イヌにおいて、レボドパの心筋収縮力増大及び後肢血流量増加作用がみられ、ラットにおいて利尿作用がみられた。
- 5) レボドパは、抗痙攣作用(マウス)、条件回避に対する作用(ラット)及び溶血作用(ウサギ赤血球)はなく、痛覚、瞬膜、呼吸、血圧、心拍数、心電図、平滑筋及び骨格筋に対しては作用がないかもしくは微弱にすぎなかった。

(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³³⁾

LD₅₀ 値 (g/kg)

動物種 投与経路	マウス(ddN 系)		ラット(どんりゅう系)	
	雄	雌	雄	雌
経口	>10	10.5	9.3	8.5
腹腔	2.2	2.2	1.1	1.0
皮下	9.7	9.7	5.7	5.0

経口投与時の症状として、24 時間以内の死亡例には、最初自発運動減少、流涎、流涙、眼球突出、呼吸促拍、側臥、泣鳴などがみられ、続いて興奮状態、狂躁的跳躍・走行を示し、やがて歩様蹠踉、側臥、腹臥、横転、後肢伸展、強直性痙攣が観察された。投与 48 時間以後の死亡例では、歩様蹠踉、躊躇、立毛、排尿、振戦、体温低下につづき横転、間代性痙攣がみられた。

また剖検によって主要臓器にほとんど変化はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

ラット(雌雄 Wistar 系)にレボドパ 400、600、900、1,350mg/kg を、27 週間(1 日 1 回、1 週 6 日間)連続経口投与し、一般状態観察、血液学的検査、尿検査、生化学的検査、臓器重量測定、病理組織学的検査等を行った結果、600mg/kg までの用量では異常はみられなかったが、900mg/kg 以上では体重増加の抑制が認められた³⁴⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

(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

胎児試験

ラット(Wistar 系)、マウス(dd 系)による試験では、ともに催奇形性作用は認められていない。またラットでは、1,350mg/kg 以上の用量で死亡吸収胚数の増加及び生存胎児の体重減少が、1,800mg/kg の用量で生存胎児数の減少、出生後の児の体重増加の抑制、育成率の低下がみられたが、マウスでは異常は認められなかった²⁰⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

ウサギ及びモルモットでの自動感作、受動感作アナフィラキシーテスト、PCA 反応、タンニン酸処理血球凝集反応、寒天ゲル内沈降反応、補体結合反応などにより抗原性は認められなかった。

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

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:有り、くすりのしおり:有り

その他の患者向け資材:ドパゾール錠ネオドパゾール配合錠を服用される方へ

(アルフレッサ ファーマ株式会社 HP <https://www.alfresa-pharma.co.jp/medical/iyaku/>)

6. 同一成分・同効薬

同一成分:ドパストンカプセル等

同効薬: レボドパ・カルビドパ水和物の配合剤、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩の配合剤、アマンタジン塩酸塩、ブロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩 等

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

	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
旧販売名 ドパゾール錠	1971 年 10 月 7 日	14600AMZ02084	1972 年 2 月 1 日	1972 年 1 月 17 日
販売名変更 ドパゾール錠 200mg	2008 年 10 月 7 日 (販売名変更による)	22000AMX02235	2008 年 12 月 19 日 (販売名変更による)	2008 年 12 月
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019 年 3 月 1 日

X. 管理的事項に関する項目

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

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ドパゾール錠 200mg	1164001F1060	1164001F1060	101191303	620008662

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店,2021;C-6259
- 2) 安藤一也 他：医学のあゆみ.1970;75(2):95-105
- 3) 平山恵造 他：神経研究の進歩.1971;15(1):267-285 (PMID: 4937721)
- 4) 加瀬正夫：日本医事新報.1971;No.2453:21-34
- 5) 斎藤佳雄 他：診療と保険.1972;14(2):163-200
- 6) 井上尚英：内科.1972;30(5):907-915
- 7) 岡嶋 透 他：内科.1972;29(2):335-343 (PMID: 4552443)
- 8) Pletscher A, et al. : Schweiz Med Wochenschr.1970;100(19):797-804 (PMID: 4924275)
- 9) 君島健次郎 他：米子医学雑誌.1970;21(2):151-158
- 10) Copeland LG, et al. : Age Ageing.1994;23(2):138-141
- 11) Bredberg E, et al. : Eur J Clin Pharmacol.1990;39(4):385-389
- 12) Imai K, et al. : Chem Pharm Bull(Tokyo).1971;19(2):439-440 (PMID: 5549064)
- 13) Murata M and Kanazawa I : Eur Neurol.1997;38(Suppl 2):50-55
- 14) 兼田瑞穂 他：薬理と治療.1977;5(Suppl 1):269-297
- 15) 立沢晴男 他：Clinical Report.1970;4(13):2892-2906
- 16) 笠原 明 他：Clinical Report.1970;4(12):2581-2597
- 17) 安藤一也、印東利勝：神経内科.1976;4(6):477-485
- 18) 林 正高：治療.1988;70(11):2173-2178
- 19) Dodd ML, et al.: Arch Neurol 2005;62(9):1377-1381 (PMID: 16009751)
- 20) 高橋日出彦 他：Clinical Report.1970;4(13):2877-2891
- 21) Cotzias GC, et al. : N Engl J Med.1969;281(5):272 (PMID: 5791298)
- 22) Goldberg LI and Whitsett TL : Clin Pharmacol Ther.1971;12(2):376-382 (PMID: 5577486)
- 23) Yahr MD and Duvoisin RC : JAMA.1971;216(13):2141
- 24) Algeri S, et al. : Eur J Pharmacol.1976;35(2):293-299 (PMID: 1248506)
- 25) Spanagel R, et al. : Eur J Pharmacol.1994;262(1-2):21-26 (PMID: 7813574)
- 26) Skuza G, et al. : J Neural Transm Gen Sect.1994;98(1):57-67 (PMID: 7710739)
- 27) Fredriksson A, et al. : J Neural Transm.2001;108(2):167-187 (PMID: 11314771)
- 28) Campbell NR, et al. : Br J Clin Pharmacol.1990;30(4):599-605 (PMID: 2291872)
- 29) Campbell NR and Hasinoff B : Clin Pharmacol Ther.1989;45(3):220-225
- 30) Gershanik OS, et al. : Mov Disord.1988;3(2):133-139 (PMID: 3221901)
- 31) Wenning GK, et al. : Mov Disord.1995;10(5):664-667 (PMID: 8552121)
- 32) Nutt JG, et al. : N Engl J Med.1984;310(8):483-488
- 33) 森田 遙、秋元 健：Clinical Report.1970;4(13):2821-2825
- 34) 高橋日出彦 他：Clinical Report.1970;4(13):2826-2843

XI. 文献

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書 2021, 廣川書店

医療用医薬品品質情報集 No.17 2003, 日本公定書協会

1. 主な外国での発売状況

レボドパ製剤は、中国、インド等で販売されている。

国 名	販売名
中国	Symblyopia
インド	Bidopal

(Martindale 38th ed. 2014)

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報

該当しない

(2)小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当しない

