

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

パーキンソニズム治療剤

ドパゾール[®]錠200mg

(レボドパ錠)

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・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年10月7日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 発売年月日：2008年12月（販売名変更による）
開発・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/

本 IF は 2019 年 3 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

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

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

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

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

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

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

[IF の作成]

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

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

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

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

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

[IF の発行]

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

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

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

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	6
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	6
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	6
1. 販売名	2	14. その他	6
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	7
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	7
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	7
2. 一般名	2	3. 臨床成績	7
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	7
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	7
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	7
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	7
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	7
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	7
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	8
8. 患者・病態別試験	8	4) 治療的使用	8
9. 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	8	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	8
10. 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	8	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	8
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	9
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	9
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	9
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	10
(6) 分配係数	3	1. 血中濃度の推移・測定法	10
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	10
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
4. 有効成分の定量法	4	(4) 中毒域	11
5. 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	11	(5) 食事・併用薬の影響	11
6. 解析方法	11	(6) 分布容積	11
7. 吸収速度定数	11	(7) 血漿蛋白結合率	11
8. バイオアベイラビリティ	11	2. 薬物速度論的パラメータ	11
9. 消失速度定数	11	(1) 解析方法	11
10. クリアランス	11	(2) 吸収速度定数	11
11. 分布容積	11	(3) バイオアベイラビリティ	11
12. 血漿蛋白結合率	11	(4) 消失速度定数	11
13. クリアランス	11	(5) クリアランス	11
14. 分布容積	11	(6) 分布容積	11
15. 血漿蛋白結合率	11	(7) 血漿蛋白結合率	11
16. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5		
17. 製剤の各種条件下における安定性	5		
18. 調製法及び溶解後の安定性	5		
19. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6		
20. 溶出性	6		
21. 生物学的試験法	6		
22. 製剤中の有効成分の確認試験法	6		

3. 吸 収	12	13. 過量投与	23
4. 分 布	12	14. 適用上の注意	23
(1) 血液－脳関門通過性	12	15. その他の注意	23
(2) 血液－胎盤関門通過性	12	16. その他	23
(3) 乳汁への移行性	12		
(4) 髄液への移行性	12		
(5) その他の組織への移行性	12		
5. 代 謝	13	IX. 非臨床試験に関する項目	24
(1) 代謝部位及び代謝経路	13	1. 薬理試験	24
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	13	(1) 薬効薬理試験	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	13	(2) 副次的薬理試験	24
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	13	(3) 安全性薬理試験	24
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	13	(4) その他の薬理試験	24
6. 排 泄	13	2. 毒性試験	24
(1) 排泄部位及び経路	13	(1) 単回投与毒性試験	24
(2) 排泄率	14	(2) 反復投与毒性試験	24
(3) 排泄速度	14	(3) 生殖発生毒性試験	24
7. トランスポーターに関する情報	14	(4) その他の特殊毒性	24
8. 透析等による除去率	14	X. 管理的事項に関する項目	25
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15	1. 規制区分	25
1. 警告内容とその理由	15	2. 有効期間又は使用期限	25
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15	3. 貯法・保存条件	25
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	15	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	15	5. 承認条件等	25
5. 慎重投与内容とその理由	15	6. 包 装	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16	7. 容器の材質	25
7. 相互作用	18	8. 同一成分・同効薬	25
(1) 併用禁忌とその理由	18	9. 国際誕生年月日	25
(2) 併用注意とその理由	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
8. 副作用	19	11. 薬価基準収載年月日	26
(1) 副作用の概要	20	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	26
(2) 重大な副作用と初期症状	20	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	26
(3) その他の副作用	21	14. 再審査期間	26
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	21	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	21	16. 各種コード	26
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	21	17. 保険給付上の注意	26
9. 高齢者への投与	21	XI. 文 献	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22	1. 引用文献	27
11. 小児等への投与	22	2. その他の参考文献	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22	XII. 参考資料	29
		1. 主な外国での発売状況	29
		2. 海外における臨床支援情報	29
		XIII. 備 考	30
		その他の関連資料	30

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・製剤学的特性

(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」参照）

(2)安全性

承認前の調査 1,023 例中報告された主な副作用は悪心・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。

承認後の調査 (4年間) 5,878 例中報告された主な副作用は悪心・嘔吐 28.1% (1,650 件)、食欲不振 13.3% (784 件) 等の消化器症状、不随意運動 6.6% (390 件)、精神症状 3.2% (186 件)、不眠 2.6% (151 件) 等の精神・神経症状、たちくらみ 4.6% (271 件)、心悸亢進 1.3% (78 件)、血圧低下 1.0% (61 件)、血圧上昇 0.4% (23 件) 等の循環器症状であった。

重大な副作用としては、頻度不明であるが、Syndrome malin (悪性症候群)、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」参照）

(3)治療

パーキンソニズムの主症状である寡動～無動、筋強剛等を改善する。（「V.治療に関する項目」参照）

(4)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。（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

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」参照）

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)

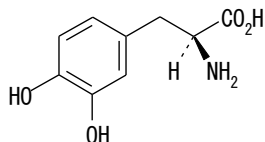
Levodopa (JAN)

Levodopa (INN)

(3)ステム

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：C₉H₁₁NO₄

分子量：197.19

5. 化学名(命名法)

3-Hydroxy-L-tyrosine (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：L-DOPA

7. CAS 登録番号

59-92-7

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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。

(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

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

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$: -11.5～-13.0°（乾燥後、2.5g、1mol/L 塩酸試液、50mL、100mm）

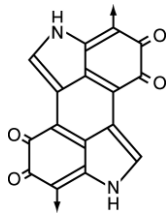
2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	24 ヶ月	気密容器	変化なし
苛酷試験	40℃/50%RH	3 ヶ月	シャーレ開放	
	37℃/90%RH			
	室内散光			
	キセノンランプ			

(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

日局「レボドパ」による




4. 有効成分の定量法

日局「レボドパ」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	1錠中の有効成分	剤形	色	外形		
				直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
ドパゾール錠 200mg	レボドパ (日局) 200mg	フィルムコーティング錠	黄橙色			
				9.2	4.9	276

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

604

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(2) 添加物

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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

	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	変化なし
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	

a) 試験項目：外観、溶出試験、含量 b) 溶出試験は未実施

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

<参考：レボドパ（有効成分）の配合変化>

30℃、RH92%で、スルピリン、ミグレン、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。

（第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-5952, 廣川書店）

7. 溶出性

局外規「レボドパ錠」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 回転で試験を行うとき、45 分間の溶出率は 70% 以上。）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 4-アミノアンチピリン試液による呈色反応

(2) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.2.有効成分の各種条件下における安定性」参照

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

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. 用法及び用量

通常成人初回量 1 日 1～3 錠（レボドパとして 0.2～0.6g）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（レボドパとして 0.2～0.4g）を漸増し、2～4 週間後に維持量として 1 日 10～18 錠（レボドパとして 2.0～3.6g）を経口投与する。

年齢・症状に応じ適宜増減する。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

2 種の二重盲検比較試験^{1,2)}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。

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

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	1)
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	2)
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	3)
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	4)
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	5)
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	6)

- 1) 安藤一也ほか：医学のあゆみ 1970;75(2):95-105
- 2) 平山恵造ほか：神経研究の進歩 1971;15(1):267-285
- 3) 加瀬正夫：日本医事新報 1971;No.2453:21-34
- 4) 斎藤佳雄ほか：診療と保険 1972;14(2):163-200
- 5) 井上尚英：内科 1972;30(5):907-915
- 6) 岡嶋 透ほか：内科 1972;29(2):335-343

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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、タリペキソール塩酸塩

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序⁷⁾

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において脳内で不足しているドパミンを補う作用がある。

ラットに ¹⁴C-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。

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。

(2)薬効を裏付ける試験成績⁸⁾

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。

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。

(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・測定法

(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>

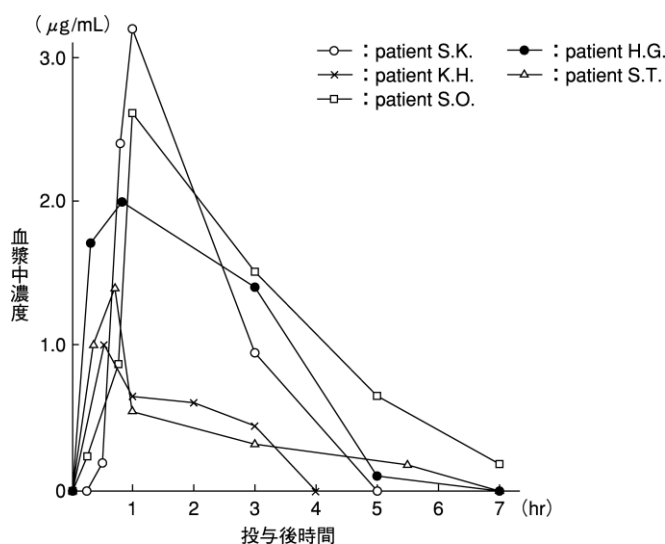
・ 0.3～1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁹⁾

・ 4～7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （重症例）¹⁰⁾

但し、有効血中濃度は重症度により変動する。

(2) 最高血中濃度到達時間¹¹⁾

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 $\mu\text{g}/\text{mL}$)に達し、その後急速に減少した。



レボドパ 1g 経口投与後の血漿中濃度

<参考>¹²⁾

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)

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)臨床試験で確認された血中濃度

「VII.1.(2)最高血中濃度到達時間」参照

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」、「VIII.15.その他の注意」参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

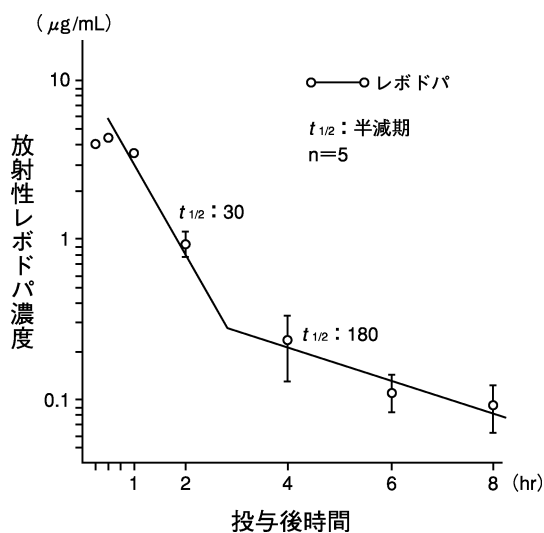
該当資料なし

(4)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¹³⁾。



レボドパ経口投与後の血漿中濃度の経時変化（ラット）

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 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^{14,15}。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。

4. 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

<参考：動物>

胎盤を通過する

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物>

わずかに移行するが、その濃度は血中濃度レベルである。

(4)髄液への移行性

量は不明であるが脳脊髄液中に認められる。

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに¹⁴C-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、睪丸、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¹⁶。

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

組織	時間(hr)	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

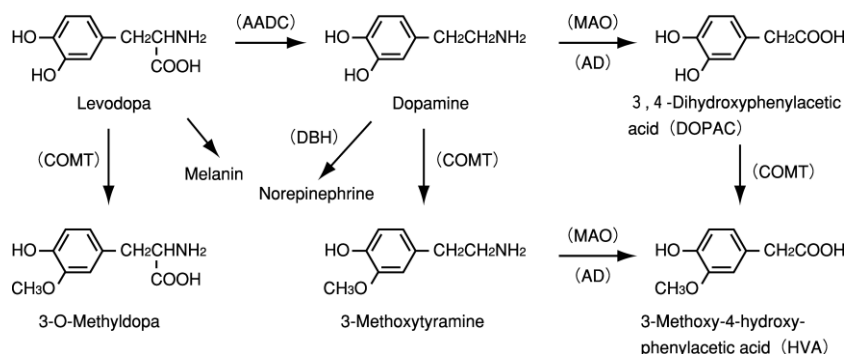
その他：副腎、甲状腺、心臓、脳

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⁷。

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

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。

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

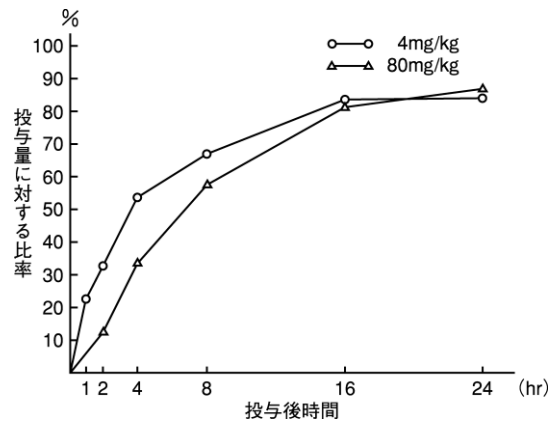
6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

尿中：70～90%、糞中：微量

<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¹⁶⁾。



L-DOPA-2-¹⁴C 経口投与時の尿中排泄率 (ラット)

(2)排泄率

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) として排泄された。また、この時の尿中排泄率は 70~90%であった。

(3)排泄速度

該当資料なし

7. 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¹⁴⁾。(「VII.3.吸収」参照)

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：1. 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¹⁷⁾。診断が確定している場合には絶対に使用しない。

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ため、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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝又は腎障害のある患者〔副作用の発現が増加するおそれがある。〕
- (2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 糖尿病の患者〔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。〕
- (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：(1) 本剤は、主に肝で代謝され、尿中排泄される。また、肝障害や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。

- (2) 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ため慎重に投与することが必要である。

(3) レボドパ投与後に成長ホルモンの分泌が有意に上昇することが認められており、成長ホルモンはインシュリンと拮抗的に作用して血糖値を高める。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、高尿酸血症を認め、細胞外液の浸透圧が高くなることで糖放出や浸透圧利尿による腎からの水分喪失により循環血液量の減少をきたし、細胞内の水分が細胞外へ移動し、細胞の脱水が高度に進行した状態となることである（医薬品副作用情報 No.18:1976.4）。

- (4) 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。

(5) 「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」参照

(6) 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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。
- (2) 本剤の投与は、少量から開始し、観察を十分に行い慎重に維持量まで増量すること。また他剤から本剤に切りかえる場合には、他剤を徐々に減量しながら本剤を増量するのが原則である。
- (3) 長期投与时：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すなどの処置を行うこと。
 - 2) on and off 現象があらわれた場合には、維持量の漸減又は休薬を行う。症状悪化に際しては、その他の抗パーキンソン剤の併用等の処置を行うこと。
- (4) 前兆のない突発的睡眠、傾眠、調節障害及び注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。
- (5) セレギリン塩酸塩(B型モノアミン酸化酵素阻害薬)との併用に際しては、使用前に必ずセレギリン塩酸塩の添付文書を参照すること。
- (6) レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。

解説：(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¹⁷⁾、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」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。

(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を最小限に抑えるための基本である(「Ⅴ.2.用法及び用量」参照)。

(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¹⁸⁾。

- 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¹⁹⁾。
 - 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、プ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¹⁹⁾。
- (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。
- (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。
- (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。

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

2012年7月に、欧州医薬品庁(EMA)の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。

※PhVWP : ファーマコビジランス作業部会

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
(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ると考えられている。
ピリドキシン	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、アマンタジン、 ブロモクリプチン等	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。
パパベリン塩酸塩	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、パ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を示すと考えられている。
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。	機序は明らかではないが、イソニアジドによりドバ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。

解説：レセルピン製剤

テトラベナジン

レセルピン製剤²⁰⁾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²¹⁾。

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ールリン酸は、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²²⁾。

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²³⁾。

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²⁴⁾、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^{25,26)}。

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^{27,28)}。

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^{29,30)}。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用

承認前の調査 1,023 例中報告された主な副作用は悪心・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。

承認後の調査 (4 年間) 5,878 例中報告された主な副作用は悪心・嘔吐 28.1% (1,650 件)、食欲不振 13.3% (784 件) 等の消化器症状、不随意運動 6.6% (390 件)、精神症状 3.2% (186 件)、不眠 2.6% (151 件) 等の精神・神経症状、たちくらみ 4.6% (271 件)、心悸亢進 1.3% (78 件)、血圧低下 1.0% (61 件)、血圧上昇 0.4% (23 件) 等の循環器症状であった。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用 (頻度不明^{注1)})

- 1) **Syndrome malin (悪性症候群)** : 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、幻覚、抑うつ** : 幻覚、抑うつ、錯乱があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化** : 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投与を中止すること。
- 4) **溶血性貧血、血小板減少** : 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** : 前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) **閉塞隅角緑内障** : 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。

注 1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

(3)その他の副作用

4. 副作用					
(2) その他の副作用					
下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					
	10%以上	5~10%未満	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
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(GOT)上昇、ALT(GPT)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) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。
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。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用					
(2) その他の副作用					
下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					
	10%以上	5~10%未満	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症			発疹等		

注1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与
高齢者では、生理機能の低下によりレボドパに対する忍容性が低下していることが多く、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。

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験（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。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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：(1) 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³¹⁾。

- (2) 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。

11.小児等への投与

該当資料なし

12.臨床検査結果に及ぼす影響

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

ニトロプルシドナトリウム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【使用上の注意】に記載し注意喚起している。

13.過量投与

8. 過量投与

本剤の過量投与により、異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに悪心、嘔吐、不整脈等があらわれるおそれがある。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。

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。

14.適用上の注意

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。）

15.その他の注意

10.その他の注意

- (1) 抗パーキンソン剤はフェノチアジン系薬剤、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。
- (2) 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。

(3) 高蛋白食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。

解説：(1) 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。

(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。

(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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験¹⁷⁾

- 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。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

経口投与時の LD₅₀ はマウスでは雄で 10g/kg 以上、雌で 10.5g/kg、ラットでは雄で 9.3g/kg、雌で 8.5g/kg であった³³⁾。

(2)反復投与毒性試験

ラットにレボドパ 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⁾。

(3)生殖発生毒性試験

胎児試験

ラット、マウスによる試験では、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³¹⁾。

(4)その他の特殊毒性

1) 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、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。

2) 依存性試験

アカゲザルにレボドパ 10、50mg/kg を静脈内投与後、中枢作用は認められず薬物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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法（4）(6)」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り　くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

ドパゾール錠 200mg　（PTP）　100錠

7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、金属

8. 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、タリペキソール塩酸塩　等

9. 国際誕生年月日

不明

10.製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年10月7日（販売名変更による）

承認番号：22000AMX02235

注：旧販売名：ドパゾール錠 承認年月日：1971年10月7日

11.薬価基準収載年月日

2008年12月19日（販売名変更による）

12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14.再審査期間

該当しない

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ドパゾール錠 200mg	101191303	1164001F1060	620008662

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 安藤一也ほか：医学のあゆみ 1970;75(2):95-105
- 2) 平山恵造ほか：神経研究の進歩 1971;15(1):267-285
- 3) 加瀬正夫：日本医事新報 1971;No.2453:21-34
- 4) 斎藤佳雄ほか：診療と保険 1972;14(2):163-200
- 5) 井上尚英：内科 1972;30(5):907-915
- 6) 岡嶋 透ほか：内科 1972;29(2):335-343
- 7) Pletscher A, et al. : Schweiz Med Wochenschr 1970;100(19):797-804
- 8) 君島健次郎ほか：米子医学雑誌 1970;21(2):151-158
- 9) Copeland LG, et al. : Age Ageing 1994;23(2):138-141
- 10) Bredberg E, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1990;39(4):385-389
- 11) Imai K, et al. : Chem Pharm Bull(Tokyo) 1971;19(2):439-440
- 12) Murata M and Kanazawa I : Eur Neurol 1997;38(Suppl 2):50-55
- 13) 兼田瑞穂ほか：薬理と治療 1977;5(Suppl 1):269-297
- 14) Nutt JG and Fellman JH : Clin Neuropharmacol 1984;7(1):35-49
- 15) 澤田康文ほか：医薬ジャーナル 2011;47(1):139-147
- 16) 立沢晴男ほか：Clinical Report 1970;4(13):2892-2906
- 17) 笠原 明ほか：Clinical Report 1970;4(12):2581-2597
- 18) 安藤一也、印東利勝：神経内科 1976;4(6):477-485
- 19) 林 正高：治療 1988;70(11):2173-2178
- 20) Cotzias GC, et al. : N Engl J Med 1969;281(5):272
- 21) Goldberg LI and Whitsett TL : Clin Pharmacol Ther 1971;12(2):376-382
- 22) Yahr MD and Duvoisin RC : JAMA 1971;216(13):2141
- 23) Algeri S, et al. : Eur J Pharmacol 1976;35(2):293-299
- 24) Spanagel R, et al. : Eur J Pharmacol 1994;262(1-2):21-26
- 25) Skuza G, et al. : J Neural Transm Gen Sect 1994;98(1):57-67
- 26) Fredriksson A, et al. : J Neural Transm 2001;108(2):167-187
- 27) Campbell NR, et al. : Br J Clin Pharmacol 1990;30(4):599-605
- 28) Campbell NR and Hasinoff B : Clin Pharmacol Ther 1989;45(3):220-225
- 29) Gershanik OS, et al. : Mov Disord 1988;3(2):133-139
- 30) Wenning GK, et al. : Mov Disord 1995;10(5):664-667
- 31) 高橋日出彦ほか：Clinical Report 1970;4(13):2877-2891
- 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) 高橋日出彦ほか：Clinical Report 1970;4(13):2826-2843

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 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

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は中国（Symblyopia）、インド（Bidopal）等で販売されている。 (Martindale 38th ed. 2014)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	B3	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.

なお、本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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（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。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕

小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料