

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[一部 2018(2019 年更新版に準拠)]

パーキンソニズム治療剤

処方箋医薬品

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	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）、カルビドパ水和物（JAN） 洋名：Levodopa（JAN）、Carbidopa Hydrate（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：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） 発売年月日：2009年9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：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 フリーダイヤル：0120-419-363 URL https://www.ohara-ch.co.jp

本 IF は 2021 年 5 月改訂（第 18 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://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	9
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	9
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	9
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	9
1. 販売名	2	14. その他	9
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	10
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	10
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	10
2. 一般名	2	3. 臨床成績	10
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	10
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	10
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	11
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	11
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	12
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 比較試験	13
7. CAS登録番号	3	3) 安全性試験	13
III. 有効成分に関する項目	4	4) 患者・病態別試験	14
1. 物理化学的性質	4	(6) 治療的使用	14
(1) 外観・性状	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	14
(2) 溶解性	4	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	14
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	15
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	15
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	15
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	21
3. 有効成分の確認試験法	5	VII. 薬物動態に関する項目	22
4. 有効成分の定量法	5	1. 血中濃度の推移・測定法	22
IV. 製剤に関する項目	6	(1) 治療上有効な血中濃度	22
1. 剤 形	6	(2) 最高血中濃度到達時間	22
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	22
(2) 製剤の物性	6	(4) 中毒域	26
(3) 識別コード	6	(5) 食事・併用薬の影響	27
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	6	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	27
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	27
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(1) 解析方法	27
(2) 添加物	6	(2) 吸収速度定数	27
(3) その他	7	(3) バイオアベイラビリティ	27
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(4) 消失速度定数	27
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(5) クリアランス	27
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(6) 分布容積	27
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	(7) 血漿蛋白結合率	27
7. 溶出性	9		
8. 生物学的試験法	9		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9		

3. 吸 収	27	14. 適用上の注意	50
4. 分 布	28	15. その他の注意	50
(1) 血液－脳関門通過性	28	16. その他	50
(2) 血液－胎盤関門通過性	28		
(3) 乳汁への移行性	29	IX. 非臨床試験に関する項目	51
(4) 髄液への移行性	29	1. 薬理試験	51
(5) その他の組織への移行性	29	(1) 薬効薬理試験	51
5. 代 謝	31	(2) 副次的薬理試験	51
(1) 代謝部位及び代謝経路	31	(3) 安全性薬理試験	51
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	34	(4) その他の薬理試験	51
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	34	2. 毒性試験	51
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	34	(1) 単回投与毒性試験	51
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	34	(2) 反復投与毒性試験	52
6. 排 泄	34	(3) 生殖発生毒性試験	52
(1) 排泄部位及び経路	34	(4) その他の特殊毒性	53
(2) 排泄率	35	X. 管理的事項に関する項目	54
(3) 排泄速度	35	1. 規制区分	54
7. トランスポーターに関する情報	37	2. 有効期間又は使用期限	54
8. 透析等による除去率	37	3. 貯法・保存条件	54
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	38	4. 薬剤取扱い上の注意点	54
1. 警告内容とその理由	38	5. 承認条件等	54
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	38	6. 包 装	54
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	38	7. 容器の材質	54
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	38	8. 同一成分・同効薬	55
5. 慎重投与内容とその理由	38	9. 国際誕生年月日	55
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	39	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	55
7. 相互作用	41	11. 薬価基準収載年月日	55
(1) 併用禁忌とその理由	41	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	55
(2) 併用注意とその理由	41	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	55
8. 副作用	42	14. 再審査期間	55
(1) 副作用の概要	42	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	55
(2) 重大な副作用と初期症状	43	16. 各種コード	55
(3) その他の副作用	43	17. 保険給付上の注意	55
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	44	XI. 文 献	56
(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	47	1. 引用文献	56
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	48	2. その他の参考文献	57
9. 高齢者への投与	49	XII. 参考資料	58
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	49	1. 主な外国での発売状況	58
11. 小児等への投与	49	2. 海外における臨床支援情報	62
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	49	XIII. 備 考	65
13. 過量投与	49	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	65
		2. その他の関連資料	66

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を補うことによ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。

カルビドパ水和物の毒性は低く、単独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、レボドパの中樞作用の増強、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独療法に比べて有意に優れた結果が示され、1979 年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・製剤学的特性

- (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」参照）。
- (2) 本剤投与により、レボドパの投与量を 1/4～1/5 に減量することができる（「V.治療に関する項目」参照）。
- (3) 本剤は、効果の発現が速やかである（至適用量への到達時間を短縮できる）（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (4) 本剤により、日内変動が少なく、1 日中安定した効果が得られる（「V.治療に関する項目」参照）。
- (5) 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。
〔新開発医薬品の副作用のまとめ（その 59）〕
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」参照）。

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)

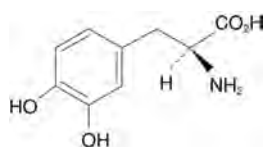
(3)ステム

レボドパ、カルビドパ水和物

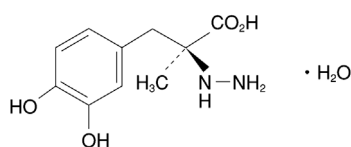
ドパミン受容体作動薬及びドパミン誘導体：-dopa

3. 構造式又は示性式

レボドパ



カルビドパ水和物



4. 分子式及び分子量

レボドパ

分子式：C₉H₁₁NO₄

分子量：197.19

カルビドパ水和物

分子式：C₁₀H₁₄N₂O₄ · H₂O

分子量：244.24

5. 化学名(命名法)

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 : MK-486

7. CAS 登録番号

レボドパ : 59-92-7

カルビドパ水和物 : 38821-49-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

レボドパ : 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 : 白色～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

レボドパ : 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。

カルビドパ水和物 : 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 (COO ⁻)	pKa ₂ (NH ₃ ⁺)	pKa ₃ (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 : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.5 \sim -13.0^{\circ}$

(乾燥後、2.5g、1mol/L 塩酸試液、50mL、100mm)

カルビドパ水和物 : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.0 \sim -23.5^{\circ}$

[1g、塩化アルミニウム (Ⅲ) 試液、100mL、100mm]

吸光度

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

カルビドパ水和物 : $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (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

一般に空气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 ヶ月及び 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 ヶ月以上、加温・加湿 1 ヶ月以上、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

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

4. 有効成分の定量法

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、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	 12.8	 7.2	 約 3.4	 約 220	OHARA 100
ネオドパストン 配合錠 L250	楕円形の素錠 (割線入)	うす紅色	 14.8	 8.2	 約 4.2	 約 380	OHARA 250

(2) 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）%

(3) 識別コード

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(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

ネオドパストン配合錠 L100

1錠中にレボドパ（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

1錠中にレボドパ（日局）250mg、カルビドパ水和物（日局）27mg（無水物として 25mg）を含有

(2) 添加物

ネオドパストン配合錠 L100・ネオドパストン配合錠 L250

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

(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

(1)各種条件下における安定性

ネオドパストン配合錠 L100

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存 試験	25°C/60%RH	36 ヶ月	PTP・アルミピローパック・箱、 ポリ袋・乾燥剤・缶	変化なし

試験項目：外観、溶出性、含量

ネオドパストン配合錠 L250

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存 試験	25°C/60%RH	36 ヶ月	PTP・アルミピローパック・箱	変化なし

試験項目：外観、溶出性、含量

<参考情報>

無包装状態における安定性

ネオドパストン配合錠 L100

	性 状	含 量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
スタート	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)

1) 温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度	保存期間	性 状	含 量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
40°C (遮光気密 容器)	3 ヶ月	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)

2) 湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性 状	含 量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
25°C/ 75%RH (遮光、開放)	3 ヶ月	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)

IV. 製剤に関する項目

3) 光に対する安定性

保存条件		試験項目			
光	総照射量	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
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

	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
スタート	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)

1) 温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
40℃ (遮光気密容器)	3 ヶ月	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)

2) 湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
25℃/ 75%RH (遮光、開放)	3 ヶ月	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)

3) 光に対する安定性

保存条件		試験項目			
光	総照射量	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
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)

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 (物理化学的変化)

該当しない

＜参考：レボドパ (有効成分) の配合変化＞

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。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-5956, 廣川書店)

7. 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 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 80% 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

レボドパ

(1) 日局一般試験法「薄層クロマトグラフィー」による

(2) 日局一般試験法「蛍光光度法」による

カルビドパ水和物

(1) 日局一般試験法「薄層クロマトグラフィー」による

(2) 4-ジメチルアミノシンナムアルデヒド試液による呈色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

レボドパ

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

カルビドパ水和物

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

D-カルビドパ水和物 (R 体)、メチルカルビドパ、アミノ酸

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

パーキンソン病、パーキンソン症候群

2. 用法及び用量

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。

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

1) 一般臨床試験成績^{1,2)}

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の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 カ月（平均 10.6 カ月）であった。

2) 二重盲検比較試験³⁾

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。（「XIII.1.二重盲検試験」参照）

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

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 の単独投与の場合と、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独又はカルビドパ水和物併用投与による脳脊髄液中のドパ濃度及び 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独 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) 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;2:1-11

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

一般臨床試験における投与量別効果

ネオドパストンの投与量はほぼ 20/200mg/日から 150/1,500mg/日にわたっているが、投与量別有効率はほとんどが 75%~100%の範囲にあり、いずれの投与量においてもほぼ平均した効果が得られている。また、その総平均有効率は 83.8% (197/235) であった。

用 量 カルビドパ/ レボドパ	レボドパ未投与例						レボドパ 既治療例	計
	著効	有効	やや 有効	無効	増悪	小 計		
mg/日 ~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%)

2) 比較試験³⁾

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良好にコントロールされているパーキンソン症候群108例(レボドパ未投与例2例を含む)と若年性パーキンソン症候群9例の計117例(解析対象112例)を対象に、1錠中カルビドパ5mgとレボドパ50mgを含有する錠剤の治療効果について、1錠中レボドパ250mgを含有する同一外觀の錠剤を対照薬とし、二重盲検試験(cross-over法)により両薬剤間の優劣を検討した(レボドパ/カルビドパ水和物錠のレボドパ含量は対照薬の1/5)。最終全般改善度は併用療法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。概括安全度は併用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併用群で有意に少なかった。有用度についても併用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。(「XIII.1.二重盲検試験」参照)

3) 加瀬正夫ほか：医学のあゆみ 1977;101(11):796-813

3) 安全性試験

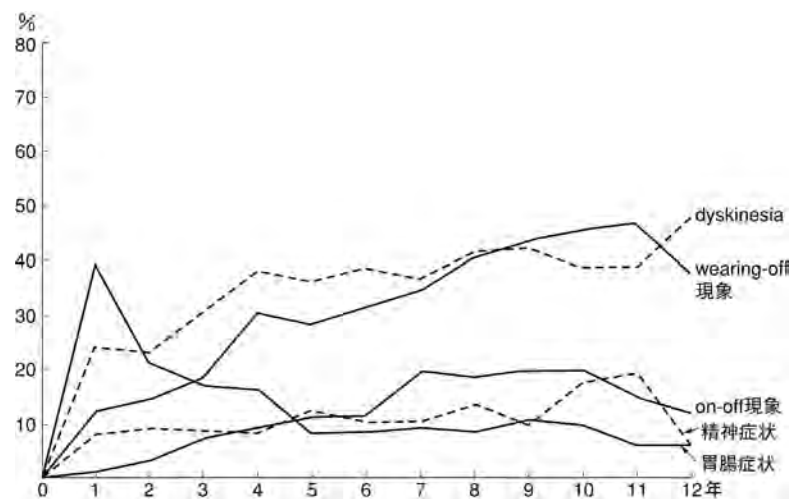
長期投与における安全性⁷⁾

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、レボドパ単独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。

①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

②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中での 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 ヶ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		症状重度 頻度	6 ヶ月以上 持続頻度
		例数	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

7) 加瀬正夫ほか：神経研究の進歩 1984;28(4):681-691

4) 患者・病態別試験

「XIII.2.一般臨床試験」参照

(6)治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

レボドパ・ベンセラジド塩酸塩等

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

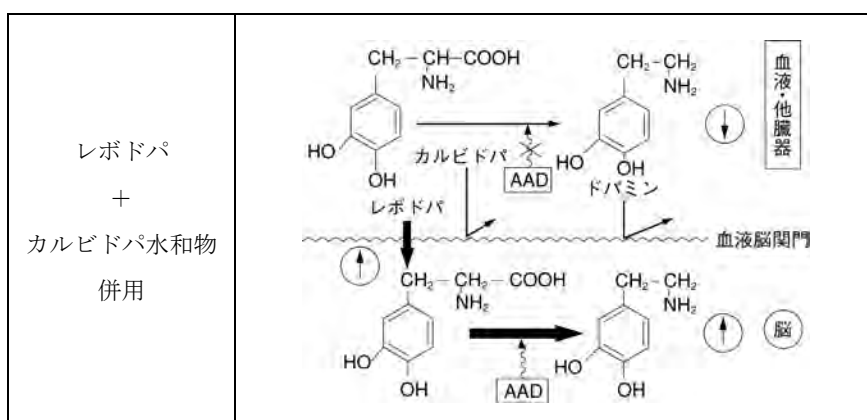
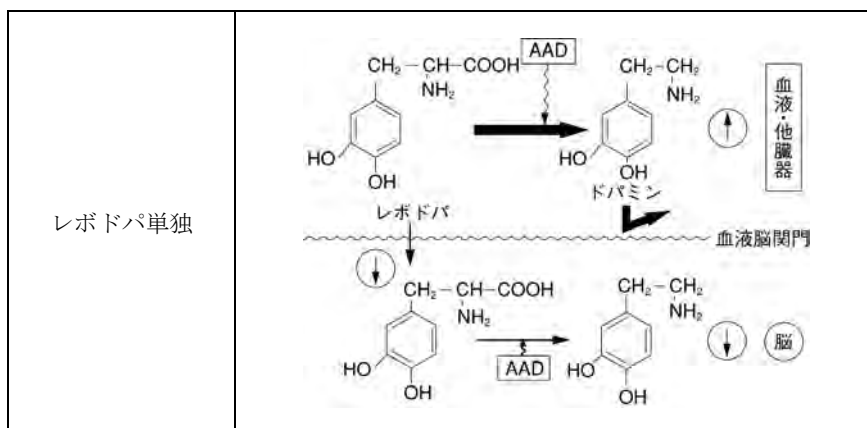
(1)作用部位・作用機序

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ー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、そこでドー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^{8,9)}。

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ーパミンへの転換には影響を及ぼさないため、脳内ドーパミン量を増加せしめる^{10~13)}。



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

① γ 運動ニューロンに対する作用¹⁴⁾

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 L-DOPA (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^{15,16)}

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。

無動、筋緊張亢進に対する L-DOPA (レボドパ) の作用

	マウス	ラット
自発運動	抑制 ED ₅₀ =295mg/kg	無効 1g/kg
レセルピンによる無動～寡動	抑制 ED ₅₀ =770mg/kg	無効 1g/kg
フィズスチグミンによる無動～寡動	—	抑制 1g/kg (P<0.1)
レセルピンによる筋緊張亢進	抑制 ED ₅₀ =270mg/kg	抑制 1g/kg
尾状核刺激による筋緊張亢進	—	抑制 50mg/kg (P<0.05)

(社内資料)

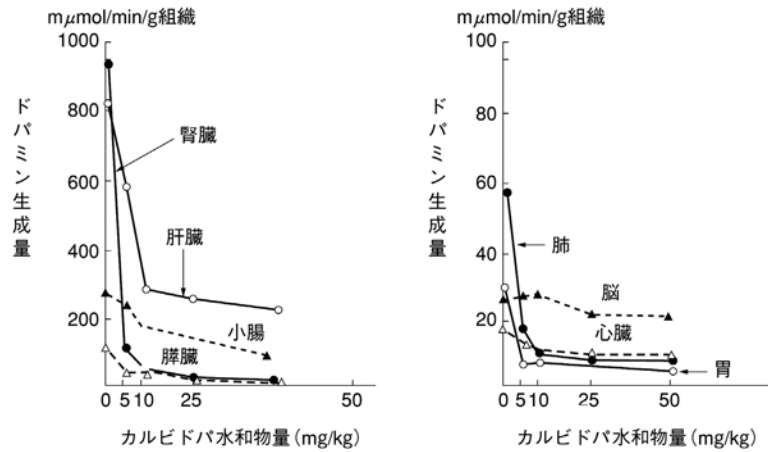
2) カルビドパ水和物の薬理

① *in vitro* 脱炭酸酵素阻害作用¹⁰⁾

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 CO₂ 補足法によりカルビドパ DL 体のレボドパ脱炭酸酵素阻害作用を調べたところ、IC₅₀ 値は 0.0006 μ M であった。

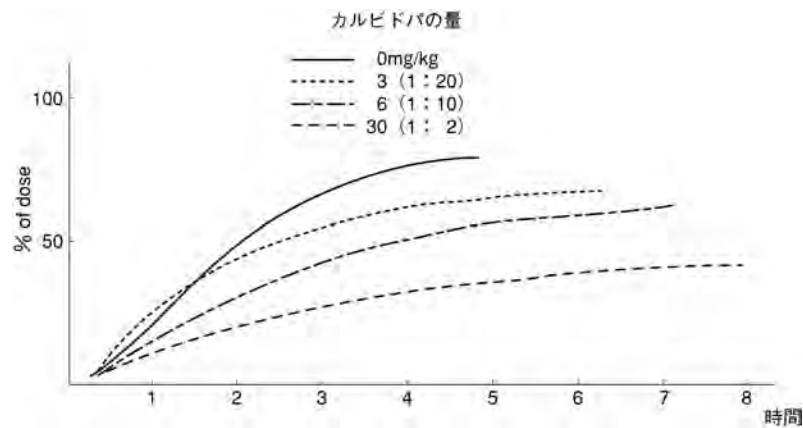
② *in vivo* 脱炭酸酵素阻害作用

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-1-¹⁴C を同時経口投与し、¹⁴CO₂ 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-1-¹⁴C 経口投与後 (60mg/kg) ¹⁴CO₂ の排泄累積曲線

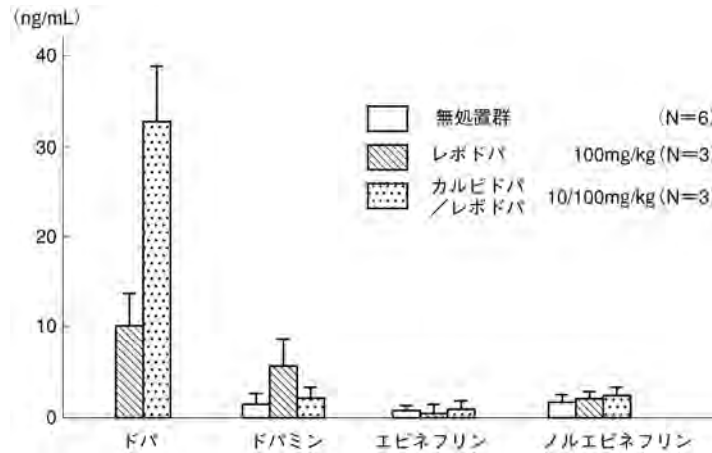
(社内資料)

③カルビドパ併用によるカテコラミン類の変動^{4,12)}

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

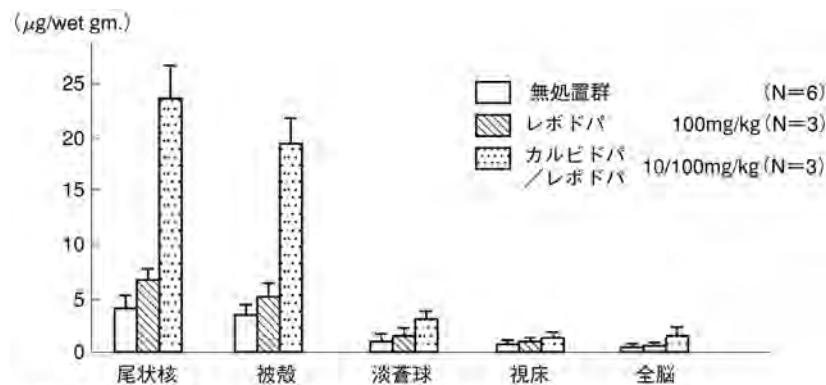
下図に示すとおり、血中ドパ濃度をレボドパ投与後 1 時間で比較するとレボドパ単独投与群に比しカルビドパ/レボドパ投与群では約 3 倍に上昇した。血中ドパミン濃度はレボドパ単独投与群が最も高く、カルビドパ併用投与により明らかに減少している。



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。



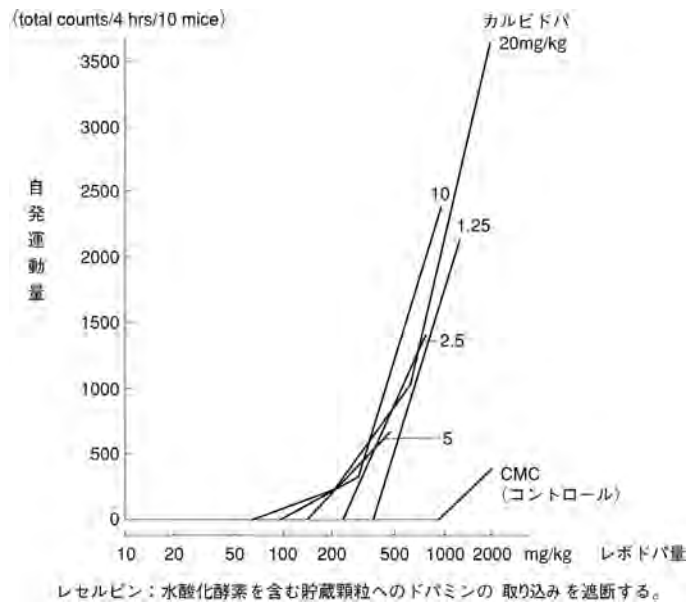
全脳の値は尾状核、被殻、淡蒼球、視床を除いた残りの全脳についての値を示す。

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樞作用増強効果

a) レセルピン処理無動化マウスに対する作用¹⁷⁾

レセルピンによる無動化マウスにレボドパ単独、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、レボドパ単独 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著しく減少させた。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)¹⁸⁾

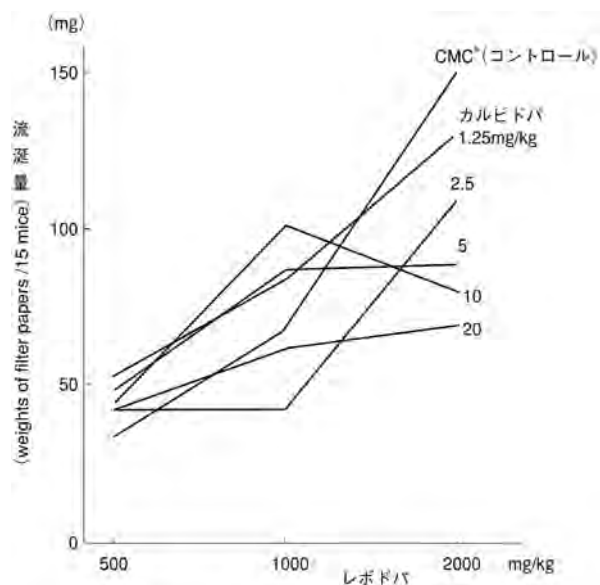
レセルピンによる体温降下を 1℃上昇させるのに必要なレボドパ量は単独腹腔内投与で 100mg/kg (86.6~117mg/kg) であるがカルビドパ前投与の場合のレボドパ量は 33.2mg/kg (31.9~34.5mg/kg) で、約 3 倍の効力増強が認められた。

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^{10,19)}。

⑤カルビドパ併用によるレボドパの副作用軽減効果¹⁷⁾

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

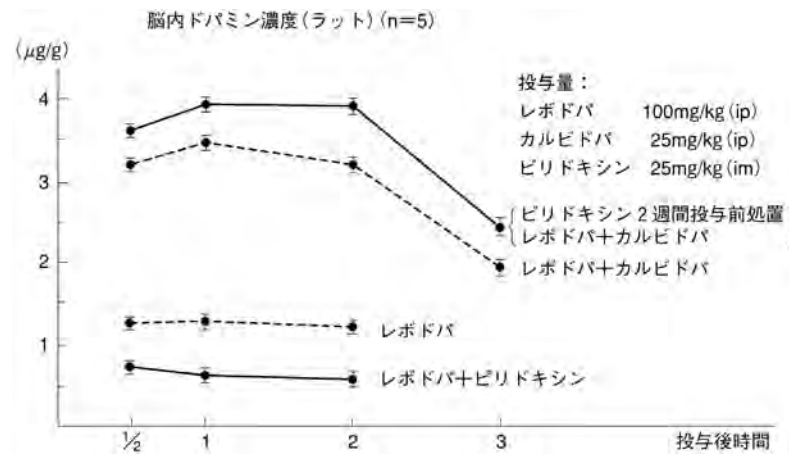
レボドパの流涎作用に対するカルビドパの影響

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) 単独では嘔吐の発現は認められなかった。

⑥ビタミン B₆ との相互作用²⁰⁾

レボドパ単独投与の場合にはビタミン B₆ 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 B₆ 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 B₆ 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・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

カルビドパ水和物は末梢でのレボドパの脱炭酸を抑制し、レボドパ血中濃度を増加させるが、脳内での活性物質はドパミンであり、血中レボドパ濃度と臨床効果は相関しないとされる²¹⁾。

(2)最高血中濃度到達時間

レボドパ^{12,19)}

パーキンソン病患者 3 例：1～2hr

(レボドパ単独、カルビドパ水和物併用経口投与とも)

カルビドパ水和物

該当資料なし

<参考：外国人データ>¹¹⁾

パーキンソン病患者 6 例：1～5hr (50mg 経口投与)

健康成人 3 例：平均 3hr (50mg 経口投与)

また、健康成人 10 例にカルビドパ 50mg 経口投与 1 時間後、レボドパ 250mg を経口投与した場合、4 時間以内に最高血中濃度に達する。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

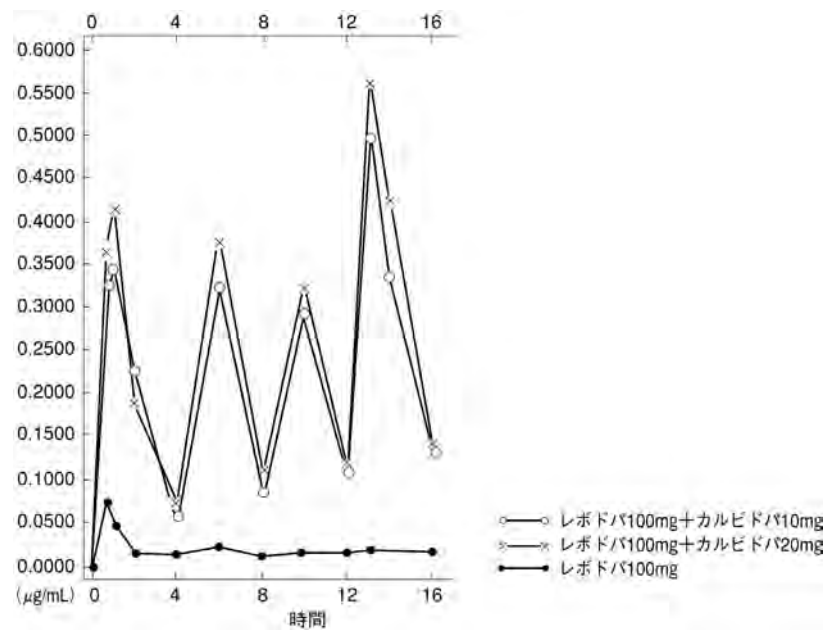
1) 健康成人における検討

レボドパ

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人 12 例にカルビドパ水和物/レボドパの配合剤を 1 日 4 回、5 日間の間隔をおいて 3 種類の製剤(レボドパ 100mg+カルビドパ 10mg、レボドパ 100mg+カルビドパ 20mg、レボドパ 100mg) をクロスオーバー法で投与し、血漿中ドパ濃度を蛍光法により測定した結果、カルビドパ水和物、レボドパ併用群は血漿中濃度、面積値ともにレボドパ単独投与群に比し有意に高かった。ただしカルビドパ 10mg、20mg 併用群の両者間には差を認めなかった。



ドパ血漿中濃度曲線

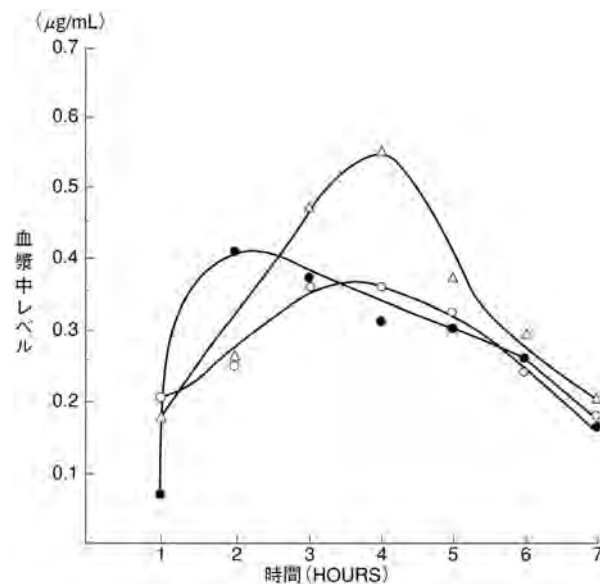
(米国メルク社)

カルビドパ水和物

該当資料なし

<参考：外国人データ>¹¹⁾

健康成人 3 例に ^{14}C 標識カルビドパ 50mg を 1 回経口投与した時の血中濃度推移は以下のとおりであり、半減期は約 2 時間と算出された。



2) パーキンソン病患者における検討

レボドパ^{4,12,19)}

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、最高血中ドパ濃度 (投与後 1~2 時間値) は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。

レボドパ (L-Dopa) 単独投与及びカルビドパ (MK486) との併用投与後の
血中 Dopa 濃度

(ng/mL)

	投与後 時間 (hours)	L-Dopa 1g	L-Dopa 250mg	L-Dopa 250mg + MK486 12.5mg	L-Dopa 250mg + MK486 25mg	L-Dopa 250mg + MK486 50mg
Case 4 (50yrs. F.) Grade III	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.) Grade II	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.) Grade III	1	710	240	770	920	1000
	3	700	150	795	865	1000
	5	75	25	680	765	940

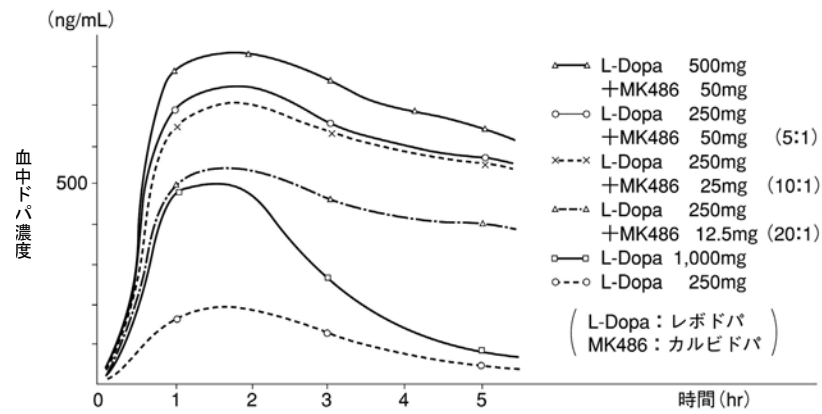
L-Dopa250mg に MK486 の併用投与をした場合、最高血中 Dopa 濃度は L-Dopa 単独投与の場合の約 4 倍の高濃度となり、L-Dopa 1g 単独投与後の血中濃度よりも高値を示し、さらにその持続時間も長い。MK486 の併用割合を変えた場合の血中 Dopa 濃度は、L-Dopa と MK486 の比が 20 対 1 と 10 対 1 の場合に比較的大きな差がみられるが、10 対 1 と 5 対 1 の併用割合の場合には著明な差はみられない。

レボドパ (L-Dopa) 単独投与及びカルビドパ (MK486) との併用投与後の
血中ドパミン濃度

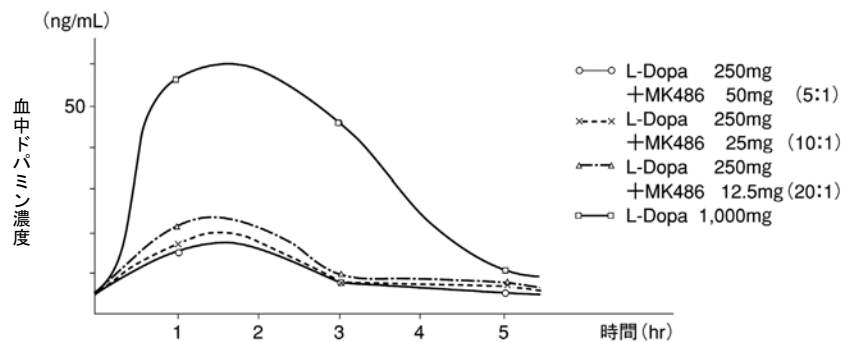
(ng/mL)

	投与後 時間 (hours)	L-Dopa 1g	L-Dopa 250mg	L-Dopa 250mg + MK486 12.5mg	L-Dopa 250mg + MK486 25mg	L-Dopa 250mg + MK486 50mg
Case 4 (50yrs. F.) Grade III	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.) Grade II	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.) Grade III	1	49	16	13	10	7
	3	49	17	7	5	4
	5	7	4	4	4	3

MK486 を併用すると L-Dopa 単独投与の場合に比べ、血中ドパミン濃度は低下し、MK486 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>

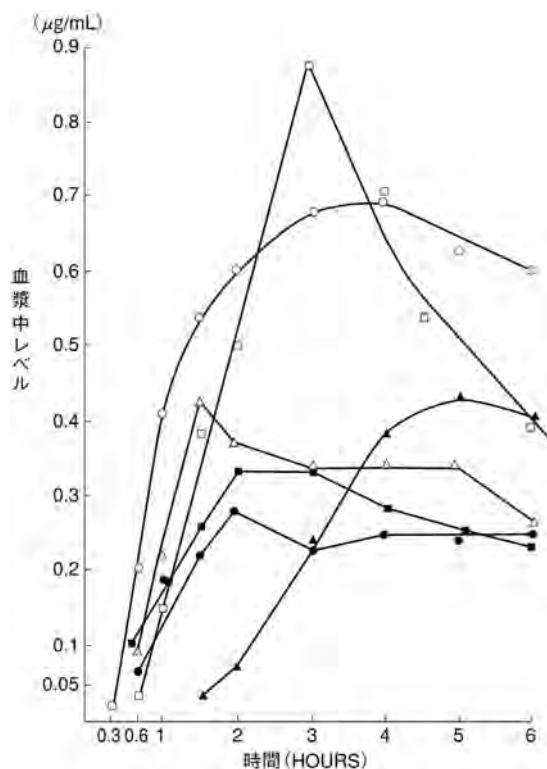
- ・パーキンソン病患者における経口投与レボドパの薬物動態への食物摂取時間の影響
Baruzzi A, et al. : Clin Neuropharmacol 1987;10(6):527-537
- ・高齢パーキンソン病患者における胃酸分泌能と L-dopa 吸収
上田雅之ほか : 神経治療学 1997;14(2):155-160
- ・高齢パーキンソン病患者の levodopa 体内動態に関する加齢の影響
永山 寛ほか : 神経治療学 1999;16(1):81-86

カルビドパ水和物

該当資料なし

<参考 : 外国人データ>¹¹⁾

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

(4)中毒域

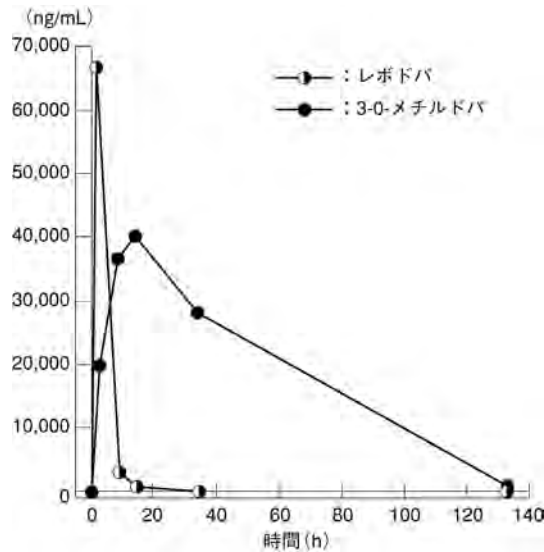
該当資料なし

<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²²⁾

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

毒の指標となりうる。とある。



(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

レボドパ：40～80%

カルビドパ水和物：40～70%

（第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-1317, C-5955, 廣川書店）

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(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

レボドパ：5～8%²³⁾

カルビドパ水和物：36±1.6%（1μg/ヒト血漿、*in vitro* 限外濾過法）¹¹⁾

3. 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、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^{21,24}。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）^{11,25}

4. 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

ラットにカルビドパ水和物（25mg/kg）腹腔内投与 30 分後に ¹⁴C-レボドパ 50mg/kg 経口投与した結果、レボドパ脳内濃度はカルビドパ水和物前投与により増大し、レボドパ単独では 6 時間後に約 1/4 に減少するが、併用により 6 時間後も約 10 倍の高濃度を示した。（「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照）

（三共研究所）

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 ¹⁴C-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²⁵。

カルビドパ水和物

カルビドパ単独投与での検討では、¹⁴C-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¹¹。

カルビドパ 20mg/kg をラットに静脈内投与した場合の放射能の血漿、脳及び腎臓中濃度

時 間	放射能濃度（カルビドパ換算）（ $\mu\text{g/mL}$ ）		
	血 漿	腎 臓	脳
1	6.42	36.85	0
4	1.73	14.20	0
24	0.09	2.40	0

（米国メルク社）

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

レボドパ

¹⁴C-レボドパの妊娠マウス（交配後 14 日目）での分布に対するカルビドパ水和物の影響について、カルビドパ水和物 10mg/kg 腹腔内投与 30 分後に ¹⁴C-レボドパ 10mg/kg を経口投与し、全身オートラジオグラムを作成して検討したところ、レボドパの全身組織への移行性はカルビドパ水和物の前投与により増加し、胎児の濃度は母体の濃度より高かったが、6 時間後にはほとんど消失していた。（社内資料）

カルビドパ水和物

交配後 14 日目の妊娠マウスに ¹⁴C-カルビドパ水和物 5mg/kg を静脈内投与後、全身オートラジオグラムを作成して検討した結果、胎児への移行は極めてわずかであり、その消失は母体よりも速やかであった。

（社内資料）

妊娠 19 日目のラットに ^{14}C -カルビドパ 20mg/kg を静脈内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¹¹⁾。

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>

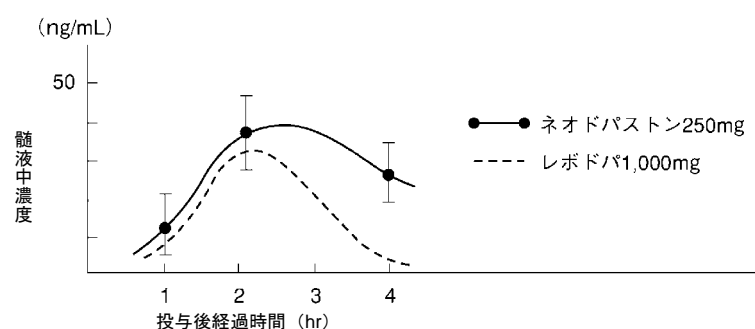
カルビドパ水和物

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 $0.5\mu\text{g/mL}$ (カルビドパ換算)、血漿中濃度 $6.1\mu\text{g/mL}$ であり、血漿中濃度の約 8% が乳汁中に見出された¹¹⁾。

(4) 髄液への移行性

髄液中濃度^{4,12)}

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）を経口投与し、臓器内放射能濃度を測定した。カルビドパ水和物投与・無投与別各臓器内レボドパ濃度は、3～6 時間値でカルビドパ水和物併用により著しく上昇した。

ラットに ^{14}C -レボドパ単独 50mg/kg 経口投与又はカルビドパ水和物前投与後の
臓器内濃度推移（レボドパ換算）

臓器	$\mu\text{g}/\text{組織 } 1\text{g}$					
	カルビドパ水和物前処置	30 分	60 分	3 時間	6 時間	24 時間
脳	－	7.27	4.72	6.75	2.07	1.87
	＋	13.97	21.42	29.09	24.48	6.99
肝臓	－	78.20	92.99	42.22	7.60	1.11
	＋	28.32	36.02	48.83	33.60	6.99
腎臓	－	30.53	35.64	33.01	12.37	3.47
	＋	22.83	32.23	118.40	82.58	45.84
脾臓	－	57.74	60.15	35.22	11.67	5.34
	＋	115.97	137.86	158.50	110.38	30.39
血液	－	9.82	8.87	10.02	3.10	1.15
	＋	16.48	21.58	29.47	29.09	7.11

注：カルビドパ水和物前処置群：レボドパ投与 30 分前にカルビドパ水和物 25mg/kg 腹腔内投与した。

（三共研究所）

カルビドパ水和物²⁵⁾

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）

$\mu\text{g}/\text{mL}$ or g (mean \pm 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
脾臓	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

5. 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²¹⁾

消化管、肝臓、腎臓、脳等種々の組織

ドパミン²¹⁾

脳

レボドパ→3-O-メチルドパ²¹⁾

肝臓等種々の組織

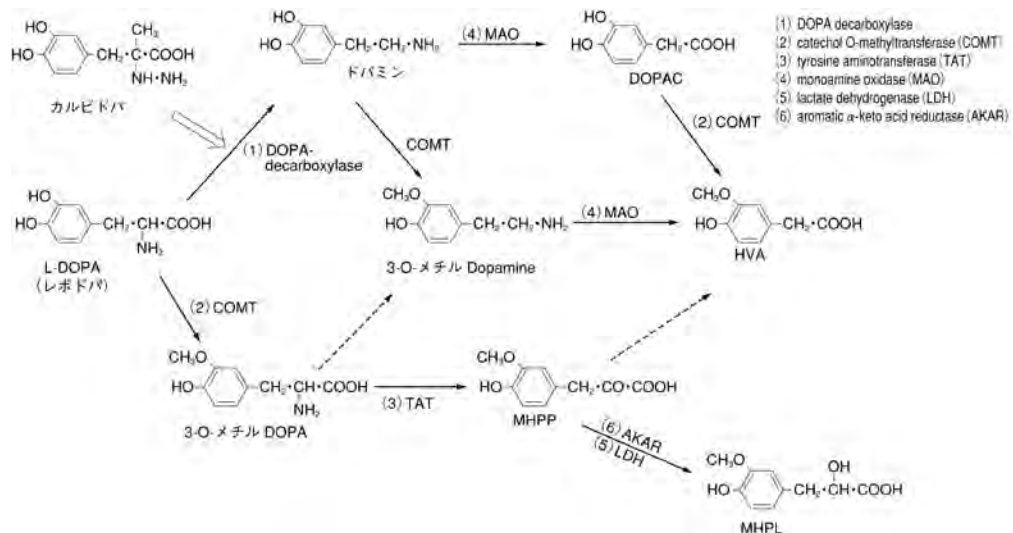
カルビドパ水和物

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>²⁶⁾

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独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

カルビドパ水和物 (mg/kg,i.p)	尿中総放射活性に対する%				
	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	0
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）

（社内資料）

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、レボドパ単独投与例（対照群）と比較した。

肝臓内代謝物はレボドパ単独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。

又、腎臓においてはレボドパ単独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	
	レボドパ単独	カルビドパ水和物併用	レボドパ単独	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 $\mu\text{g/g}$ 〕	124.2	23.3	86.0	72.2

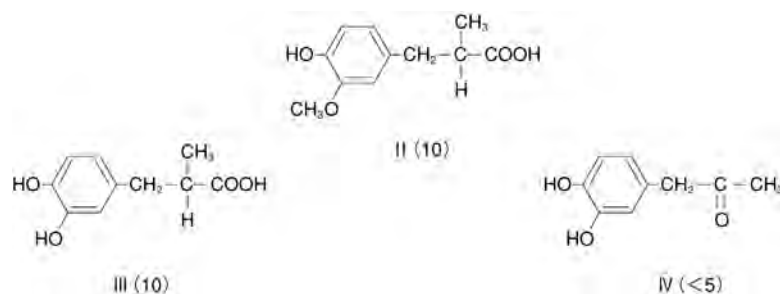
※3-O-methyl-DOPA 抱合体（推定）

（社内資料）

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¹⁾。

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。



(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

レボドパ

「VII.5.(1) 2)代謝経路」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¹¹⁾。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

配合剤として該当資料なし

6. 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

<参考：動物データ>

ラットにカルビドパ水和物 5mg/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。
(三共研究所)

ラットにカルビドパ水和物 25mg/kg 腹腔内投与後 30 分に ¹⁴C-レボドパ 50mg/kg を投与した場合、96 時間後までの尿中排泄量から大部分は尿中に排泄されることが示されている。

ラットに ¹⁴C-レボドパ（50mg/kg p.o.）投与 96 時間後の排泄、貯留に対するカルビドパ水和物の影響

カルビドパ水和物	投与に対する割合 (%)				
	尿中	糞中	消化管	残体	総回収率
—	89.6	6.10	0.27	1.47	97.44
25mg/kg i.p.	77.2	9.50	0.47	2.49	89.66

(社内資料)

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 ¹⁴C-カルビドパ経口（p.o.）、静脈内（i.v.）投与後の排泄率¹¹⁾から、胆汁排泄の寄与は少ないと考えられた。

¹⁴C-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	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
hr	投与量に対する割合 (%)			
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

¹⁴C-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	放射能排泄率			
	p.o.		i.v.	
	尿 中	糞 中	尿 中	糞 中
hr	投与量に対する割合 (%)			
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

¹⁴C-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	放射能排泄率	
	p.o.	i.v.
hr	投与量に対する割合 (%)	
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****①健康成人**

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人 12 例にカルビドパ水和物/レボドパの配合剤を 1 日 4 回、5 日間の間隔をおいて 3 種類の製剤 (レボドパ 100mg+カルビドパ 10mg、レボドパ 100mg+カルビドパ 20mg、レボドパ 100mg) をクロスオーバー法で投与し、尿中ドパ、ドパミン量を蛍光法により測定した。レボドパ尿中排泄量はカルビドパ水和物投与量に依存して増加した。

ドパの平均尿中排泄量 (mg)

時間	レボドパ 100mg に併用したカルビドパ量		
	0mg	10mg	20mg
0-2 時間 A.+	0.173*	1.100	1.491
2-4 時間 A.+	0.055*	0.745	0.918
4-8 時間	0.117*	4.150	4.750
8-12 時間	0.133**	6.883	9.917
12-24 時間	0.092*	4.792#	7.042
計	0.558*	17.700#	24.025

* : カルビドパ 10mg 又は 20mg 併用時に比し有意に低値 (P<0.001)

** : カルビドパ 10mg (P<0.01) 又は 20mg (P<0.001) 併用時に比し有意に低値

: カルビドパ 20mg 併用時に比し有意に低値 (P<0.005)

+ : 被験者間に有意のバラツキ (個人差) あり (P<0.05)

A : 11 例についての測定値

(米国メルク社)

②パーキンソン病患者¹⁹⁾

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。

パーキンソン病患者 3 例について、レボドパ単独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 (MK486) 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 (hrs.)	レボドパ 1g	レボドパ 250mg	レボドパ 250mg + MK486 12.5mg (20 : 1)	レボドパ 250mg + MK486 25mg (10 : 1)	レボドパ 250mg + MK486 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独投与を行ったが、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

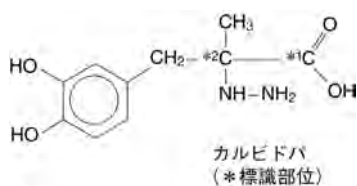
<参考 : 外国人データ>¹¹⁾

健康成人及びパーキンソン病患者に 1 位標識 ¹⁴C-カルビドパ、又は 2 位標識 ¹⁴C-カルビドパを 50mg 経口

投与し、尿・糞中放射能回収率（96 又は 144 時間尿）及びカルビドパとしての尿中排泄率（蛍光法、24 時間）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 $^{14}\text{CO}_2$ となって呼気中へ放射能が排泄されるが、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（MK486）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 (%)		MK486 排泄率 (蛍光法) (%)
			尿	糞便	
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)	—
			呼気	2.3~4.4 (8 時間)	
	2 位標識体	"	尿	49.53~78.99 (96 又は 144 時間)	8.06~21.82 (24 時間)
			糞便	14.65~53.32 (72 時間)	—
			呼気	0	
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)	



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²⁾。（「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、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²⁷⁾。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、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) 糖尿病患者〔血糖値の上昇を誘発し、インシュリン必要量を増大させるとの報告がある。〕
- (4) 重篤な心・肺疾患、気管支喘息又は内分泌系疾患のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 慢性開放隅角緑内障の患者〔眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) 自殺傾向など精神症状のある患者〔精神症状が悪化するおそれがある。〕

解説：(1) AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇の副作用がみられることから、肝障害のある患者での副作用の発現が増加するおそれがある。

浮腫、BUN 上昇の副作用がみられることから、腎障害がある患者での副作用の発現が増加するおそれがある。

(2) 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.(2)重大な副作用と初期症状」参照

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

レボドパの使用と関係があるとされる高浸透圧性非ケトン性糖尿病昏睡の症例が報告されているが、本症の特徴は血糖値が著しく高く、高ナトリウム血症、高尿素血症を認め、細胞外液の浸透圧が高くなることで糖放出や浸透圧利尿による腎からの水分喪失により循環血液量の減少をきたし、細胞内の水分が細胞外へ移動し、細胞の脱水が高度に進行した状態となることである（医薬品副作用情報 No.18:1976.4）。

- (4) レボドパは末梢においてノルアドレナリンやアドレナリンにまで代謝されることがある。変換されたノルアドレナリンは肺の血圧を上昇させ、また気管支収縮を引き起こし、肺疾患や気管支喘息を悪化させる可能性がある。さらに、心血管系に存在する α 、 β レセプターにドパミンを含むこれらカテコールアミンが作用し、血圧上昇や不整脈を引き起こすことが考えられる。また、脳内で変換されたドパミンは視床下部一下垂体機能系に作用することが考えられ、成長ホルモン分泌亢進、プロラクチン分泌抑制等、内分泌作用に変化を起す可能性がある^{28,29)}。
- (5) 「VIII.2.禁忌内容とその理由」参照
- (6) 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。

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) 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。
- (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。

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、レボドパは、動物実験（ウサギ、ネコ）で散瞳作用が認められており²⁷⁾、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) 本剤はレボドパとカルビドパ水和物を配合した合剤である。カルビドパ水和物のレボドパ脱炭酸酵素阻害作用により、レボドパの分解が遅れるため、既にレボドパの投与を受けている患者ではレボドパが過量となる可能性がある。副作用発現の危険を防止するため記載した。

(3) 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）。

(4) 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³⁰⁾。

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³¹⁾。

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³¹⁾。

(5) 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。

(6) 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阻害薬の添付文書を参照することとした。

(7) 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

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

（参考）PhVWP monthly report on safety concerns, guidelines and general matters (July 2012)

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/07/WC500130391.pdf>

(2020/2/20 アクセス)

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

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 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³²⁾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、ブロモクリブ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³³⁾、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^{34,35)}。

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。

パパペリン塩酸塩

外国においてパパペ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^{36,37)}。

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^{38,39)}。

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⁴⁰⁾。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

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）⁴¹⁾〕

(2) 重大な副作用と初期症状

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。）

(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**（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、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の(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。

(3) その他の副作用

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。）

(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、嗄声、 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) 減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

注2) 投与を中止すること。

注3) 投与中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象	時期 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 渴	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)
A L P 上 昇	—	3 (0.06)	3 (0.05)
B U N 上 昇	—	2 (0.04)	2 (0.04)
L D H 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)
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)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
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)
嘔声	—	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)

(厚生省：医薬品副作用情報 No.65⁴¹⁾)

(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

副作用発現状況の解析結果（承認時～1983年1月31日迄）

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
合計	4,304	916	1,386	21.28	
合計	5,258	1,073	1,626	20.41	

(厚生省：医薬品副作用情報 No.65⁴¹⁾)

(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（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

(2) その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注2)}			発疹	

注2) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

不安、不眠、幻覚、血圧低下等の副作用があらわれる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。〕

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（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。〕

解説：(1) 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。

(2) 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を認めている。

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。

解説：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。

13. 過量投与

8. 過量投与

本剤の過量投与により、異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに嘔気、嘔吐、不整脈等が起こるおそれがある。このような場合には、呼吸器や心機能を観察しながら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。

＜参考：海外添付文書の過量投与に関する記載＞

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独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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

米国の添付文書 SINEMET-carbidopa and levodopa tablet, Merck Sharp & Dohme Corp. (2018年4月)

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。

(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⁴²⁾。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

カルビドパを単独投与、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樞作用の増強^{17,18)}、ドパミンの末梢作用の軽減¹⁷⁾をもたらすのみで、単独投与ではほとんど薬理作用を示さない。

(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

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。各投与方法で投与した後、7 日間の死亡率から LD₅₀ 値を Litchfield・Wilcoxon 法に従い算出した⁴³⁾。

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物	性	投与経路	カルビドパ水和物/ レボドパ ⁴³⁾	カルビドパ水和物 ⁴²⁾	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、LD₅₀ 値はレボドパの値として示した。

(社内資料)

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 LD₅₀ 値はレボドパ単独投与に比べ、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独

マウス、ラットにおける経口、皮下、腹腔内投与時の LD₅₀ 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⁴³⁾

	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、腎尿管腔の拡張

慢性毒性試験⁴³⁾

	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)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。

(社内資料、メルク社)

(4)その他の特殊毒性

カルビドパ水和物単独、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。
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(5)(7)」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

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

7. 容器の材質

ネオドパストン配合錠 L100

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

缶：金属、袋：ポリエチレン

ネオドパストン配合錠 L250

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：メネシット（レボドパ・カルビドパ水和物）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、ピペリデン塩酸塩、トリヘキシフェニジル塩酸塩 等

9. 国際誕生年月日

1973年4月25日（コスタリカ）

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：2009年6月26日（販売名変更による）

承認番号：ネオドパストン配合錠 L100：22100AMX01323

ネオドパストン配合錠 L250：22100AMX01324

注：旧販売名：ネオドパストン錠 100mg、ネオドパストン錠 250mg 承認年月日：1979年5月22日
2021年5月6日：大原薬品工業株式会社に承継

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、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（13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
ネオドパストン配合錠 L100	1012392020101（PTP100錠） 1012392020201（缶1,000錠）	1169101F1120	620123901
ネオドパストン配合錠 L250	1012453020101（PTP100錠）	1169101F2045	620124501

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：日本医事新報 1977;2752:11-17
- 2) 宮崎雄二：脳と神経 1975;27(6):621-628
- 3) 加瀬正夫ほか：医学のあゆみ 1977;101(11):796-813
- 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;2:1-11
- 7) 加瀬正夫ほか：神経研究の進歩 1984;28(4):681-691
- 8) Hornykiewicz O : Pharmacol Rev 1966;18(2):925-964
- 9) Cotzias GC, et al. : N Engl J Med 1967;276(7):374-379
- 10) Porter CC, et al. : Biochem Pharmacol 1962;11:1067-1077
- 11) Vickers S, et al. : Drug Metab Dispos 1974;2(1):9-22
- 12) Ohmoto T and Kishikawa H : Folia Psychiatr Neurol Jpn 1975;29(1):1-12
- 13) 片岡喜由ほか：応用薬理 1976;11(1):61-70
- 14) 酒井 豊ほか：日本薬理学雑誌 1973;69(3):467-482
- 15) Goldstein M, et al. : Nature 1969;224(5217):382-384
- 16) 小林晋作ほか：三共研究所年報 1970;22:123-141
- 17) 出口健彦ほか：三共研究所年報 1976;28:103-115
- 18) Lotti VJ and Porter CC : J Pharmacol Exp Ther 1970;172(2):406-415
- 19) 大本堯史ほか：基礎と臨床 1976;10(2):507-517
- 20) 難波真平ほか：脳と神経 1976;28(8):815-822
- 21) Nutt JG and Fellman JH : Clin Neuropharmacol 1984;7(1):35-49
- 22) Stuerenburg HJ and Schoser BGH : J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67(1):122-123
- 23) 臨床透析編集委員会：臨床透析 1998;14(5):654-655
- 24) 澤田康文ほか：医薬ジャーナル 2011;47(1):139-147
- 25) Komai T, et al. : J Pharm Dyn 1978;1:271-280
- 26) Maeda T, et al. : J Pharm Dyn 1978;1:288-300
- 27) 笠原 明ほか：Clinical Report 1970;4(12):2581-2597
- 28) 藤原元始ほか監訳：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〕 1992:229-239, 558-566, 廣川書店
- 29) 藤原元始ほか編：医科薬理学 1986:170-179, 南山堂
- 30) 安藤一也、印東利勝：神経内科 1976;4(6):477-485
- 31) 林 正高：治療 1988;70(11):2173-2178
- 32) Yahr MD and Duvoisin RC : JAMA 1971;216(13):2141
- 33) Spanagel R, et al. : Eur J Pharmacol 1994;262(1-2): 21-26
- 34) Skuza G, et al. : J Neural Transm Gen Sect 1994;98(1):57-67
- 35) Fredriksson A, et al. : J Neural Transm 2001;108(2):167-187
- 36) Campbell NRC, et al. : Br J Clin Pharmacol 1990;30(4):599-605
- 37) Campbell NRC and Hasinoff B : Clin Pharmacol Ther 1989;45(3):220-225

- 38) Gershanik OS, et al. : *Mov Disord* 1988;3(2):133-139
- 39) Wenning GK, et al. : *Mov Disord* 1995;10(5):664-667
- 40) Brion N, et al. : *Clin Neuropharmacol* 1992;15(3):229-235
- 41) 医薬品副作用情報 No.65 厚生省薬務局 1984
- 42) Nutt JG, et al. : *N Engl J Med* 1984;310(8):483-488
- 43) 増田 裕ほか : 三共研究所年報 1976;28:116-129
- 44) 金沢一郎ほか : 新薬と臨床 1974;23(12):2087-2094
- 45) 加瀬正夫ほか : 治療 1974;56(7):1351-1360
- 46) 里吉宮二郎 : 診断と治療 1974;62(10):1872-1879
- 47) 安藤一也 : 医学のあゆみ 1974;89(8):482-493
- 48) 池田卓也、神川喜代男:新薬と臨床 1975;24(10):1583-1588
- 49) 田川皓一ほか : 診断と治療 1975;63(9):1771-1775
- 50) 岡嶋 透ほか : 臨床と研究 1975;52(12):3646-3651
- 51) 水野美邦ほか : 臨床神経学 1976;16(7):511-519
- 52) 里吉宮二郎 : 診断と治療 1976;64(3):552-558
- 53) 渡辺礼次郎ほか : *Geriatric Medicine* 1977;15(3):414-421
- 54) 横地房子ほか : 臨床と研究 1977;54(7):2375-2380
- 55) 安藤一也、印東利勝 : 診断と治療 1977;65(11):2186-2193
- 56) 野口貞子ほか : 診療と新薬 1977;14(4):977-985
- 57) 大勝洋祐ほか : 臨床と研究 1977;54(5):1637-1640

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.19 2004, 日本公定書協会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	会社名
オーストラリア	Duodopa	AbbVie
カナダ	Apo-Levocarb	Apotex
フランス	Duodopa	AbbVie
ドイツ	Duodopa	AbbVie
イタリア	Duodopa	Solvay
オランダ	Duodopa	AbbVie
ロシア	Duellin	Egis
スペイン	Duodopa	AbbVie
スイス	Duodopa	AbbVie
英国	Duodopa	AbbVie
米国	Atamet	Athena Neurosciences

(Martindale 39th ed. 2017)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年4月, SINEMET-carbidopa and levodopa tablet, Merck Sharp & Dohme Corp.)	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>SINEMET is indicated in the treatment of Parkinson's disease, post-encephalitic parkinsonism, and symptomatic parkinsonism that may follow carbon monoxide intoxication or manganese intoxication.</p> <p>Carbidopa allows patients treated for Parkinson's disease to use much lower doses of levodopa. Some patients who responded poorly to levodopa have improved on SINEMET. This is most likely due to decreased peripheral decarboxylation of levodopa caused by administration of carbidopa rather than by a primary effect of carbidopa on the nervous system. Carbidopa has not been shown to enhance the intrinsic efficacy of levodopa.</p> <p>Carbidopa may also reduce nausea and vomiting and permit more rapid titration of levodopa.</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>The optimum daily dosage of SINEMET must be determined by careful titration in each patient. SINEMET tablets are available in a 1:4 ratio of carbidopa to levodopa (SINEMET 25-100) as well as 1:10 ratio (SINEMET 25-250 and SINEMET 10-100). Tablets of the two ratios may be given separately or combined as needed to provide the optimum dosage.</p> <p>Studies show that peripheral dopa decarboxylase is saturated by carbidopa at approximately 70 to 100 mg a day. Patients receiving less than this amount of carbidopa are more likely to experience nausea and vomiting.</p> <p>Usual Initial Dosage</p> <p>Dosage is best initiated with one tablet of SINEMET 25-100 three times a day. This dosage schedule provides 75 mg of carbidopa per day. Dosage may</p>

be increased by one tablet every day or every other day, as necessary, until a dosage of eight tablets of SINEMET 25-100 a day is reached.

If SINEMET 10-100 is used, dosage may be initiated with one tablet three or four times a day. However, this will not provide an adequate amount of carbidopa for many patients. Dosage may be increased by one tablet every day or every other day until a total of eight tablets (2 tablets q.i.d.) is reached.

How to Transfer Patients from Levodopa

Levodopa must be discontinued at least twelve hours before starting SINEMET. A daily dosage of SINEMET should be chosen that will provide approximately 25% of the previous levodopa dosage. Patients who are taking less than 1500 mg of levodopa a day should be started on one tablet of SINEMET 25-100 three or four times a day. The suggested starting dosage for most patients taking more than 1500 mg of levodopa is one tablet of SINEMET 25-250 three or four times a day.

Maintenance

Therapy should be individualized and adjusted according to the desired therapeutic response. At least 70 to 100 mg of carbidopa per day should be provided. When a greater proportion of carbidopa is required, one tablet of SINEMET 25-100 may be substituted for each tablet of SINEMET 10-100. When more levodopa is required, SINEMET 25-250 should be substituted for SINEMET 25-100 or SINEMET 10-100. If necessary, the dosage of carbidopa levodopa 25-250 may be increased by one-half or one tablet every day or every other day to a maximum of eight tablets a day. Experience with total daily dosages of carbidopa greater than 200 mg is limited.

Because both therapeutic and adverse responses occur more rapidly with SINEMET than with levodopa alone, patients should be monitored closely during the dose adjustment period. Specifically, involuntary movements will occur more rapidly with SINEMET than with levodopa. The occurrence of involuntary movements may require dosage reduction. Blepharospasm may be a useful early sign of excess dosage in some patients.

Addition of Other Antiparkinsonian Medications

Standard drugs for Parkinson's disease, other than levodopa without a decarboxylase inhibitor, may be used concomitantly while SINEMET is being administered, although dosage adjustments may be required.

Interruption of Therapy

Sporadic cases of hyperpyrexia and confusion have been associated with dose reductions and withdrawal of SINEMET. Patients should be observed carefully if abrupt reduction or discontinuation of SINEMET is required, especially if the patient is receiving neuroleptics. (See WARNINGS.)

If general anesthesia is required, SINEMET may be continued as long as the patient is permitted to take fluids and medication by mouth. If therapy is interrupted temporarily, the patient should be observed for symptoms resembling NMS, and the usual daily dosage may be administered as soon as the patient is able to take oral medication.

<p>英国の SPC (2019 年 5 月, Sinemet, Merck Sharp & Dohme Limited)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Antiparkinsonian agent.</p> <p>For treatment of Parkinson's disease and syndrome.</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>To be taken orally.</p> <p>The optimum daily dosage of 'Sinemet' must be determined by careful titration in each patient.</p> <p>'Sinemet' Tablets are available in a ratio of 1:4 or 1:10 of carbidopa to levodopa to provide facility for fine dosage titration for each patient.</p> <p>General Considerations</p> <p>Studies show that the peripheral dopa-decarboxylase is fully inhibited (saturated) by carbidopa at doses between 70 and 100 mg a day. Patients receiving less than this amount of carbidopa are more likely to experience nausea and vomiting.</p> <p>Standard antiparkinsonian drugs, other than levodopa alone, may be continued while 'Sinemet' is being administered, although their dosage may have to be adjusted.</p> <p>Because both therapeutic and adverse effects are seen more rapidly with 'Sinemet' than with levodopa, patients should be carefully monitored during the dosage adjustment period. Involuntary movements, particularly blepharospasm, are a useful early sign of excess dosage in some patients.</p> <p>Patients not receiving levodopa</p> <p>Dosage may be best initiated with one tablet of 'Sinemet Plus 25 mg/100 mg' three times a day. This dosage schedule provides 75 mg of carbidopa per day. Dosage may be increased by one tablet of 'Sinemet 12.5 mg/50 mg' or 'Sinemet Plus 25 mg/100 mg' every day or every other day, as necessary, until a dosage equivalent of eight tablets of 'Sinemet Plus 25 mg/100 mg' a day is reached.</p> <p>If 'Sinemet 10 mg/100 mg Tablets' or 'Sinemet 12.5 mg/50 mg Tablets' are used, dosage may be initiated with one tablet three or four times a day. Titration upward may be required in some patients to achieve optimum dosage of carbidopa. The dosage may be increased by one tablet every day or every other day until a total of eight tablets (two tablets q.d.s.) is reached.</p> <p>Response has been observed in one day, and sometimes after one dose. Fully effective doses usually are reached within seven days as compared to weeks or months with levodopa alone.</p> <p>'Sinemet 12.5 mg/50 mg Tablets' or 'Sinemet 10 mg/100 mg Tablets' may be used to facilitate dosage titration according to the needs of the individual patient.</p>
---	---

Patients receiving levodopa

Discontinue levodopa at least 12 hours (24 hours for slow-release preparations) before starting therapy with 'Sinemet'. The easiest way to do this is to give 'Sinemet' as the first morning dose after a night without any levodopa. The dose of 'Sinemet' should be approximately 20% of the previous daily dosage of levodopa.

Patients taking less than 1,500 mg levodopa a day should be started on one tablet of 'Sinemet Plus 25 mg/100 mg' three or four times a day dependent on patient need. The suggested starting dose for most patients taking more than 1,500 mg levodopa a day is one tablet of 'Sinemet 25 mg/250 mg' three or four times a day.

Maintenance

Therapy with 'Sinemet' should be individualised and adjusted gradually according to response. When a greater proportion of carbidopa is required, each tablet of 'Sinemet 10 mg/100 mg' may be replaced with a tablet of 'Sinemet Plus 25 mg/100 mg' or 'Sinemet 12.5 mg/50 mg'.

When more levodopa is required, 'Sinemet 25 mg/250 mg Tablets' should be substituted at a dosage of one tablet three or four times a day. If necessary, the dosage of 'Sinemet 25 mg/250 mg Tablets' may be increased by one tablet every day or every other day to a maximum of eight tablets a day. Experience with a total daily dosage greater than 200 mg carbidopa is limited.

Patients receiving levodopa with another decarboxylase inhibitor

When transferring a patient to 'Sinemet' from levodopa combined with another decarboxylase inhibitor, discontinue dosage at least 12 hours before 'Sinemet' is started. Begin with a dosage of 'Sinemet' that will provide the same amount of levodopa as contained in the other levodopa/decarboxylase inhibitor combination.

Patients receiving other antiparkinsonian agents

Current evidence indicates that other antiparkinsonian agents may be continued when 'Sinemet' is introduced, although dosage may have to be adjusted in line with manufacturers recommendations.

Use in children

The safety of 'Sinemet' in patients under 18 years of age has not been established and its use in patients below the age of 18 is not recommended.

Use in the elderly

There is wide experience in the use of this product in elderly patients. The recommendations set out above reflect the clinical data derived from this experience.

XII. 参考資料

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【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。

（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。

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 (2019 年 11 月, Duodopa, AbbVie Pty Ltd)	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.

妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年4月, SINEMET-carbidopa and levodopa tablet, Merck Sharp & Dohme Corp.)	<p>PRECAUTIONS</p> <p>Pregnancy</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Nursing Mothers</p> <p>Levodopa has been detected in human milk. Caution should be exercised when SINEMET is administered to a nursing woman.</p>
英国の SPC (2019年5月, Sinemet, Merck Sharp & Dohme Limited)	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.6 Pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>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.</p> <p>Breast-feeding mothers</p> <p>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.</p>

XII. 参考資料

本邦における本剤の使用上の注意「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（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。〕

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年4月, SINEMET-carbidopa and levodopa tablet, Merck Sharp & Dohme Corp.)	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.
英国の SPC (2019年5月, Sinemet, Merck Sharp & Dohme Limited)	4. CLINICAL PARTICULARS 4.2 Posology and method of administration Use in children The safety of 'Sinemet' in patients under 18 years of age has not been established and its use in patients below the age of 18 is not recommended.

本邦における本剤の使用上の注意には、小児等に関する記載はない。

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

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) 粉碎

ネオドパストン[®]配合錠 L100、L250 の粉碎品について、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 ヶ月（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 ヶ月（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 lux・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 ヶ月（遮光・開放）	性状及び含量は変化なし。
25℃、75%RH、2 ヶ月（遮光・開放）	性状及び含量は変化なし。
25℃、75%RH、3 ヶ月（遮光・開放）	性状及び含量は変化なし。
総照射量 120 万 lux・hr	性状及び含量は変化なし。

(社内資料)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

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。

(社内資料)

2. その他の関連資料

ネオドパストン錠の臨床試験成績

(1) 二重盲検試験³⁾

パーキンソン病、パーキンソン症候群に対するネオドパストン錠の臨床的特性を客観的に評価するために、全国 27 施設参加の二重盲検試験がレボドパを対照薬として、クロスオーバー法で実施された。

その成績によるとネオドパストンの場合レボドパ投与量を 1/5 に減量したが、レボドパ単独療法に比し同等以上の効果をあげた。既に最終全般改善度、総括安全度、有用度ともネオドパストン投与群が有意に優っていた。臨床検査成績では、両薬剤ともにほぼ同数の少数例に軽度の変化がみられたが、特に重篤なものはみられなかった。

また、副作用については、ネオドパストン投与群で有意に少なかった。特に悪心、嘔吐、食欲不振の消化器症状の減少がみられた。

●対象

すでにレボドパ投与中で、比較的良好にコントロールされている（レボドパ未投与例 2 例を含む）パーキンソン病 108 例及び若年性パーキンソニズム 9 例の計 117 例（解析対象 112 例）。

●薬剤

ネオドパストン錠：

1 錠中カルビドパ/レボドパ（5/50mg）の配合剤

対照薬：

1 錠中レボドパ 250mg を含有する同一外観の錠剤

薬剤の投与量は、レボドパ単独投与群では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し、一方ネオドパストン投与群では、レボドパの服用量について単独投与群のその 1/5 に減じた用量に相当する錠数で投与を開始。両投与群とも、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した。

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にしたが、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。

●投与スケジュール



●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。

●治療成績

○最終全般改善度 (FGIR) : 第一治療、第二治療ともネオドパストン療法がレボドパ単独療法に比し有意に優っていた。

最終全般改善度 (FGIR)

薬 剤	第一治療				第二治療				
	M*		D**		M*		D**		
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 P<0.05 M>D		NS (P<0.10)					
		軽度改善以上 NS		NS					

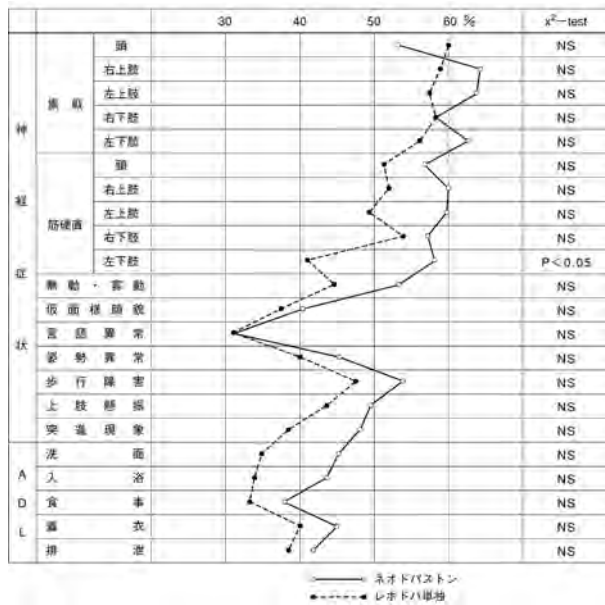
* M : ネオドパストン投与群 ** D : レボドパ投与群

○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.

○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。

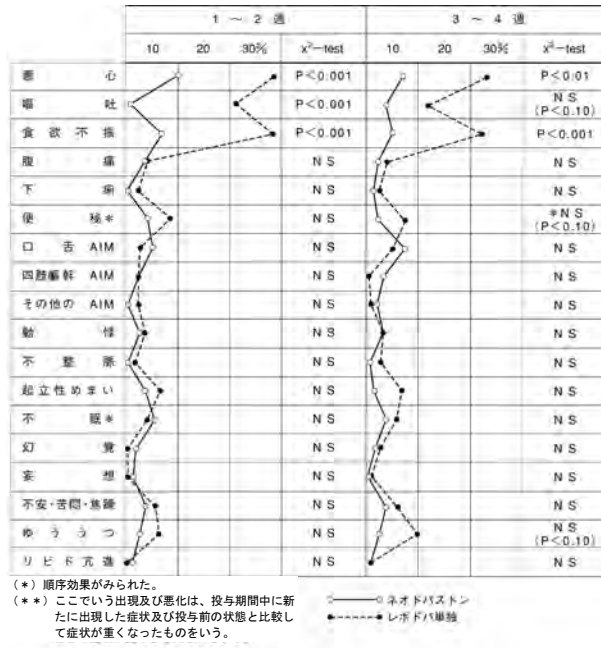
概括安全度 (O.S.R.)

薬 剤	第一治療				第二治療			
	M*		D**		M*		D**	
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>D	P<0.05		M>D	P<0.01		
	χ ² -test	軽い副作用以下 M>D		P<0.05	M>D	P<0.05		

* M：ネオドパストン投与群 ** D：レボドパ投与群

○**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、ややカルビドパ水和物併用群に多く、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レボドパ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



○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.）

薬 剤	第一治療				第二治療			
	M*		D**		M*		D**	
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>D P<0.05		M>D P<0.01		M>D P<0.01		
	χ^2 -test	かなり有用以上 M>D P<0.01		M>D P<0.01		M>D P<0.01		
		やや有用以上 NS		NS		NS		

* M：ネオドパストン投与群 ** D：レボドパ投与群

■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、第二治療を併せてネオドパストン投与時とレボドパ投与時の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、いずれにおいてもネオドパストン投与時がレボドパ投与時に優っており、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* 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** 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>D P<0.001		M>D P<0.001		M>D P<0.001		M>D P<0.001	
	Sign test	M>D P<0.001		M>D P<0.001		M>D P<0.001		M>D P<0.001	

* M：ネオドパストン投与群 ** D：レボドパ投与群

●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のみはみられなかった。

臨床検査異常値出現率（一過性含む）

検査項目	検査症例数	薬 剤			
		M*		D**	
		出現例数	出現率	出現例数	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
G O T	86	0	0	2	2.3
G P T	93	2	2.2	1	1.1
A L P	90	2	2.2	4	4.4
L D H	83	1	1.2	1	1.2
B U N	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

* M：ネオドパストン投与群 ** D：レボドパ投与群

●投与量

第一、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。

(2) 一般臨床試験^{2,4,44-57)}

1) 総合成績

ネオドパストン錠の一般試験は、全国 22 研究施設で実施され、パーキンソン病及びパーキンソン症候群の 235 例について検討された。成績は改善以上 197 例 (83.8%) であった。



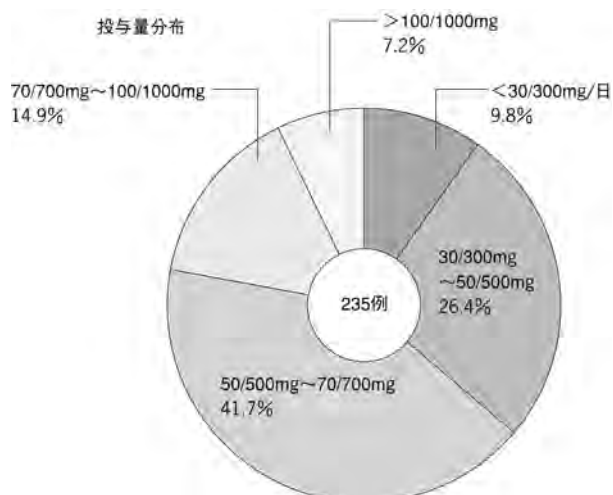
改善率

●投与方法

一般臨床試験の対象患者に対するネオドパストン錠 (10/100mg 錠及び 25/250mg 錠) の投与方法は以下の通りである。

	初回治療	維持療法
既にレボドパ単味製剤で維持されている患者 (211 例)	レボドパ維持量の 1/4~1/5 に相当するレボドパ量を目安とする。 (平均 60/600mg/日)	平均維持量： 65/650mg/日 投与回数： 1 日 1~4 回 (平均 3.0 回)
レボドパ単味製剤を投与されたことのない患者 (24 例)	少量漸増投与 (10/100mg~30/300mg/日)	投与期間： 1~37 ヶ月 (平均 10.6 ヶ月)

○長期投与 (2 年以上) 例は、最長 3 年 1 ヶ月投与例を含めて 9 施設 43 例。



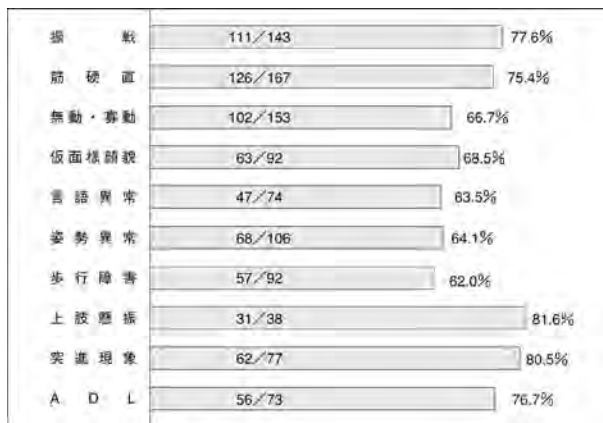
2) 投与期間別神経症状及び日常生活活動（ADL）の改善率

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次の通りで、ネオドパストンの投与により、いずれの症状に対しても65～80%の平均した改善率が認められた。投与期間別にみると、多くの症状で6ヵ月～2年間投与例において最大の改善率がみられた。

神経症状及びADL改善率

項目	一 般 試 験					計
	<2ヵ月 投与例	2ヵ月～ 6ヵ月 投与例	6ヵ月～ 1年 投与例	1年～ 2年 投与例	2年以上 投与例	
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

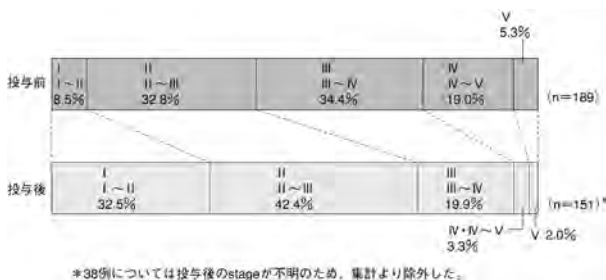


改善率

3) Hoehn & Yahr の分類による Stage の変化

パーキンソニズムの stage の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に比して投与後の stage の変化を検討した結果は以下に示される通りである。

stage I 及び I～II の軽症例の全症例中に占める割合は投与前の 8.5% (16/189) から投与後の 32.5% (49/151) と大巾に増加しており、反面 stage IV、IV～V、V の重症例は投与前の 24.3% (46/189) から投与後は 5.3% (8/151) へと著明に減少していることが明らかである。



4) 治療歴別効果

レボドパ治療をまったく受けたことのない新鮮例ではよく反応し、改善以上の有効率 95.9%を示した。また、漸増例を含む維持療法例では有効率 82.5%を示した。

新鮮例(24例)	有効率 95.3%
維持療法例(211例) (漸増例を含む)	有効率 82.5%

治療歴別効果

5) 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。

また一般臨床試験でも本剤による効果発現は速やかで、かつスムーズに維持量に到達できることが指摘されている。

Titration 期間

報告者	Titration 期間
水野美邦 (ほか ⁵⁰⁾ 自治医大神経内科	レボドパ 1600mg/日投与で食思不振、不随意運動が出現した為、2 週間の休薬後ネオドバストンを開始。レボドパとして 300mg/日投与 2 日目より症状改善。
大本堯史 (ほか ⁴⁾ 岡山大学脳神経外科	レボドパ 0.75~4g/日投与で頑固な胃腸症状のため効果不十分な症例に、ネオドバストン (60~75mg/600~750mg) 療法を開始、1~2 週後に著明な効果がみられ、1 日のうちの症状の変動も少なく安定した効果が得られた。(平均維持量約 600mg/日)
里吉富二郎 ⁴⁵⁾ 東邦大第四内科	ネオドバストン療法での利点は有効薬剂量への調節が割合早く容易に行える点で、レボドパ単独療法ではかなりゆっくり時間をかけて調節する必要があるのに対し、約 2 週間で調節可能である。(ネオドバストン 50/500mg/日前後から開始し、副作用や効果をもつつ、数日毎に調節するのが安全)

6) up & down 現象及び on & off 現象

レボドパの長期療法に伴う問題点の一つとして効果の日内変動現象 (up & down 現象) とこの変動が急激にあらわれる、いわゆる on & off 現象がみられることが知られている。今回これらの現象について報告された症例についてとりまとめてみると、次の通りである。

すなわち、up & down 現象についてはレボドパ療法中にみられた 15 例の中、11 例が消失もしくは改善を示したが、一方ネオドバストン治療中に新たに 11 例においてその発現が認められた。また on & off 現象についてはレボドパ治療中に認められた 15 例中、10 例が消失もしくは改善を示したが、やはり併用療法中に新たな発現が 13 例にみられている。

これらの現象の原因については、レボドパの血中濃度と関係があり、カルビドパ水和物の併用によりレボドパの血中濃度を上げ、より持続的にすることにより本現象の消失、改善をもたらすであろうとする見解もある。しかし、その再発又は新たな発現をみる例も認められており、その原因は本来、錐体外路性進行性変性疾患である本疾患の進行ともかかわっており、単にレボドパの血中濃度との関連で説明がつくものではなく、原因解明は容易ではないとする考え方が支配的である^{4,45,47,57)}。

up & down 現象

分類	消失	改善	不変	増悪	発現
up & down	6 例	5 例	3 例	1 例	11 例

on & off 現象

分類	消失	改善	不変	増悪	発現
on & off	7 例	3 例	5 例	0 例	13 例

7) ビタミン B₆ 服用による臨床上的影響²⁰⁾

ビタミン B₆ はレボドパ脱炭酸酵素の補酵素である。従ってレボドパにビタミン B₆ を併用すれば、脳以外の体内でのレボドパの脱炭酸が促進されるため脳内へ移行するレボドパ量が減少する。すなわち脳内でのレボドパの効果が弱められるため、それまでレボドパとビタミン B₆ の配合は禁忌とされてきた。

パーキンソニズム患者 5 例にネオドパストン、ピリドキシリン療法を行ったところ、2 例においてはネオドパストンの薬効持続時間の延長という臨床上好ましい効果のみがみられた。ピリドキシリン投与により薬効の減少は 1 例もみられず、2 剤併用は試みられてよい療法である。

症 例	Yahr の ステージ	1 日量	ピリド キシリン 1 日量		ピリドキシリンの 効果
			ネオドパストン (600mg/60mg) artane 6mg	ピリドキシリン 1 日量	
1 藤○し○ 63歳 女	III	ネオドパストン (600mg/60mg) artane 6mg	30mg (2W) 60mg (2W)	—	—
2 井○末○ 47歳 女	III	ネオドパストン (700mg/70mg)	240mg (2W) 60mg (1W)	ネオドパスト ンの作用時間 が 30 分程延長 した。	—
3 宮○外○ 58歳 男	III	ネオドパストン (300mg/30mg) artane 6mg, akineton 3mg cercine 5mg	240mg (1W)	—	—
4 阿○栄○ 58歳 女	III	ネオドパストン (300mg/30mg) artane 6mg	60mg (5W)	ネオドパスト ンの作用時間 延長、動作が活 発になった。	—
5 定○悦○ 54歳 女	III	ネオドパストン (600mg/60mg) artane 6mg	60mg (2W)	—	—

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

大原薬品工業株式会社 お客様相談室

〒104-6591 東京都中央区明石町 8-1

フリーダイヤル:0120-419-363

FAX:03-6740-7703

URL <https://www.ohara-ch.co.jp>