

貯法：室温保存
有効期間：カプセル 5年
散 3年6箇月

パーキンソンズム治療剤
レボドパ製剤

ドパストン[®]カプセル250mg
ドパストン[®]散98.5%
DOPASTON[®] CAPSULES 250mg
DOPASTON[®] POWDER 98.5%

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	カプセル250mg	散98.5%
承認番号	22000AMX02376000	22000AMX02326000
販売開始	1972年1月	1972年1月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

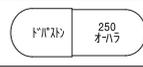
- 閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。] [8.1、11.1.5 参照]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ドパストンカプセル250mg	ドパストン散98.5%
有効成分	1カプセル中 日局レボドパ250mg	1g中 日局レボドパ985mg
添加剤	硬化油、ヒドロキシプロピルセルロース、パレイシヨデンブ、酸化チタン、黄色五号、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	ヒドロキシプロピルセルロース

3.2 製剤の性状

販売名	ドパストンカプセル250mg	ドパストン散98.5%
剤形	キャップ：淡黄赤色不透明 ボディ：淡黄赤色不透明 硬カプセル剤（2号）	ほとんど白色・細粒を含む粉末
外形	 長径：17.8mm 短径：6.4mm	-
質量	390mg	-
識別表示	ドパストン 250 オーハラ	-
内容物	白色の粉末	-

4. 効能又は効果

- パーキンソン病
- パーキンソン症候群

6. 用法及び用量

〈ドパストンカプセル250mg〉

通常成人1日量1～3カプセル（レボドパとして250～750mg）を1～3回に分けて食後直ちに経口投与する。
その後2～3日毎に1日量として1カプセル（レボドパとして250mg）宛増量し、症例毎に最適投与量を定め維持量とする。（標準維持量1日1.5～3.5g）。
なお年齢、症状に応じて適宜増減する。

〈ドパストン散98.5%〉

通常成人レボドパとして1日量250～750mgを1～3回に分けて食後直ちに経口投与する。
その後2～3日毎に1日量として250mg宛増量し、症例毎に最適投与量を定め維持量とする。（標準維持量1日1.5～3.5g）。
なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

- 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。[2.1、11.1.5 参照]
- 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。
- レボドパ製剤の長期投与により、以下のような現象があらわれることがあるので、適切な処置を行うこと。

- wearing off (up and down) 現象があらわれた場合には、1日用量の範囲内で投与回数を増やすなどの処置を行うこと。
- on and off現象があらわれた場合には、維持量の漸減又は休業を行う。症状悪化に際しては、その他の抗パーキンソン剤の併用等の処置を行うこと。

- 前兆のない突発的睡眠、傾眠、調節障害及び注意力・集中度・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。[11.1.4 参照]
- セレギリン塩酸塩等（B型モノアミン酸化酵素阻害剤）との併用に際しては、使用前に必ずセレギリン塩酸塩等の電子添文を参照すること。
- 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。
- 溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施すること。[11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
- 腎機能障害患者
副作用の発現が増加するおそれがある。
- 肝機能障害患者
副作用の発現が増加するおそれがある。
- 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（マウス、ラット）で初期発生への影響及び胎仔毒性が認められている。
- 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁分泌が抑制されるおそれがある。動物実験（ラット）でレボドパの乳汁移行が知られている。
- 高齢者
不安、不眠、幻覚、血圧低下等の副作用があらわれることがあるので注意すること。生理機能の低下によりレボドパに対する忍容性が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レセルピン製剤 テトラベナジン	脳内ドパミンが減少し、本剤の作用が减弱するおそれがある。	脳内のドパミンを減少させてパーキンソン症状を悪化させる。
血圧降下剤 メチルドパ水和物、 レセルピン等	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（クロロプロマジン等） ブチロフェノン系薬剤（ハロペリドール等） その他（パロスピロン等）	本剤の作用が减弱することがある。	これらの薬剤によりドパミン受容体が遮断される。
全身麻酔剤 ハロタン等	不整脈を起こすことがある。	ハロタン等は交感神経の α 、 β レセプターの感受性を高める。一方、レボドパとの併用ではレボドパから転換したドパミンが α 、 β レセプターに作用して、不整脈を起こす可能性がある。
ピリドキシン	末梢での本剤の脱炭酸化を促進するため、本剤の作用が减弱することがある。	ピリドキシンはレボドパ脱炭酸酵素の補酵素であり、併用によりレボドパの末梢での脱炭酸化を促進し、レボドパの脳内作用部位への到達量を減少させると考えられる。
他の抗パーキンソン剤 抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、プロモクリプチンメシル酸塩	神経系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、同時に神経系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。
ババベリン塩酸塩	本剤の作用が减弱するおそれがある。	ババベリン塩酸塩が線条体にあるドパミンレセプターをブロックする可能性がある。
鉄剤	本剤の作用が减弱するおそれがある。	キレートを形成し、本剤の吸収が減少するとの報告がある。
イソニアジド	本剤の作用が减弱するおそれがある。	機序は不明であるが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

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

11.1.2 錯乱（頻度不明）、幻覚（1.0%^{注1)}）、抑うつ（0.9%^{注1)}）

11.1.3 溶血性貧血、血小板減少（いずれも頻度不明）

[8.7 参照]

11.1.4 突発的睡眠（頻度不明）

前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 閉塞隅角緑内障（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

	副作用の頻度 ^{注1)}				
	10%以上	5～10%未満	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
精神神経系		不随意運動	興奮、めまい、頭痛、倦怠感、不眠	妄想、傾眠、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	嘔気・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	白血球減少
過敏症				発疹	
循環器		起立性低血圧	血圧低下、血圧上昇、心悸亢進	不整脈	
眼				視覚異常	
肝臓 ^{注2)}				AST上昇、ALT上昇	
腎臓				浮腫	
その他			発汗、熱感、体重減少	筋肉痛、耳鳴、脱毛、唾液・尿の変色（黒色等）	嘔声、痰・口腔粘膜・汗・便等の変色（黒色等）

注1) 発現頻度には使用成績調査を含む。

注2) 投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

（カプセル剤）

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。

15.1.3 高蛋白質食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

パーキンソニズムの患者5例を対象として、レボドパ1回0.5～1gを経口投与したときの血中レボドパ濃度は、0.5～3時間にピーク（平均2.07 μ g/mL）を示し、その後比較的急速に減少して、投与6時間後にはほとんど消失した。

一方、血中ドパミン濃度は2～4時間でピーク（平均1.61 μ g/mL）を示し、その後徐々に減少するが、6時間後もなお1 μ g/mL前後の値を示した¹⁾。

16.3 分布

ラットに¹⁴C標識レボドパを経口投与し、体組織への分布状態を全身オートラジオグラフィで観察した結果、投与1時間後には脳内への取り込みが最大となり、尾状核、被殻への局在が認められた。また、肝臓、腎臓、脾臓、皮膚等にも投与1時間後に最も高い放射能活性が認められた^{2),3)}。

16.5 排泄

ラットに¹⁴C標識レボドパを経口投与した際、投与されたレボドパは、ほとんどが尿中にホモバニリン酸(HVA)、3,4-dihydroxyphenyl

acetic acid (DOPAC) の形で排泄され、投与後24時間までに投与量の85%以上(放射能活性比)が尿中に、約5%が糞中に排泄された²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

本剤の臨床試験は、68施設、総症例549例のパーキンソン病及びパーキンソン症候群を対象に実施された。その結果、主要三症状の改善を指標とした場合、無動～寡動では81.1% (330/407)、筋強剛では79.9% (401/502)、振戦では64.1% (300/468) の改善率を示しており、全般的には85.9% (472/549) の有効率が得られた。

本剤は初回250～750mg/日から開始し、以後2～3日毎に250mg/日ずつ増量してゆくが、維持量は1日2～4gが最も一般的な用量であった。

また、パーキンソン病、パーキンソン症候群を対象とした比較対照試験の結果、本剤の有効性が認められた^{4)～8)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レボドパは、パーキンソン病の病態生理に重要な関連性を有するといわれるドーパミンの前駆物質で、その投与により血液・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^{9),10)}。

18.2 γ 運動ニューロンに対する作用

実験的にペントバルビタール麻酔ネコを用い、尾状核、中脳網様体、大脳皮質、小脳前葉等を電気刺激することによって引き起こされる γ 運動ニューロン放電の促進がレボドパの投与によって抑制される¹¹⁾。

18.3 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

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ソ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、レボドパの投与により短時間内に消失がみられている^{12),13)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レボドパ (Levodopa)

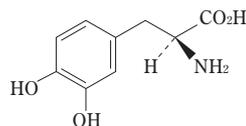
化学名：3-Hydroxy-L-tyrosine

分子式： $C_9H_{11}NO_4$

分子量：197.19

性状：本品は白色又はわず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。
本品はギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。
本品は希塩酸に溶ける。
本品の飽和水溶液のpHは5.0～6.5である。

化学構造式：



融点：約275℃ (分解)

分配係数：

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

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

略称：L-DOPA

20. 取扱い上の注意

〈カプセル剤〉

開封後は、遮光して保存すること。

22. 包装

〈ドバストンカプセル250mg〉

(PTP) 100カプセル (10カプセル×10×1袋)

〈ドバストン散98.5%〉

(バラ) 100g

23. 主要文献

- 1) 東儀英夫他：脳と神経.1977; 29 (8) : 873-878
- 2) Shindo,H.,et al. : Chem.Pharm.Bull.1973; 21 (4) : 817-825
- 3) Shindo,H.,et al.Chem.Pharm.Bull.1972; 20 (5) : 966-973
- 4) 後藤文男他：臨床薬理.1971; 2 (1) : 14-23

5) 井上尚英：内科.1972; 30 (5) : 907-915

6) 加瀬正夫他：日本医事新報.1971; No.2453 : 21-34

7) 岡嶋 透他：内科.1972; 29 (2) : 335-343

8) 斎藤佳雄他：診療と保険.1972; 14 (2) : 163-200

9) Hornykiewicz,O.:Pharmacol.Rev.1966; 18 (2) : 925-964

10) Cotzias,G.C.,et al.:N.Engl.J.Med.1967; 276 (7) : 374-379

11) 酒井 豊他：日本薬理学雑誌.1973; 69 (3) : 467-482

12) 高木 弘他：三共研究所年報.1970; 22 : 123-141

13) Bedard,P.et al.:Can.J.Physiol.Pharmacol.1970; 48 (1) : 82-84

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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聖路加タワー36階

TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7702

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **大原薬品工業株式会社**
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野 121-15