

貯 法: 室温保存
有効期間: 3年
規制区分: 割薬、
处方箋医薬品^注

経口ドパミンプロドラッグ
ドカルパミン製剤
タナドーパ[®] 顆粒75%
TANADOPA[®] Granules

注) 注意—医師等の处方箋により使用すること

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 21900AMX00185 |
| 販売開始 | 1994年12月 |

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 褐色細胞腫又はパラガンギリオーマの患者[血中にカテコラミンが過剰に分泌されているので、ドパミン産生物質を投与すると、一層の過剰反応が起こつたり、期待した効果が得られないおそれがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|---------------|--|
| 有効成分 (1g中) | ドカルパミン 750mg |
| 添加剤 | アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、カルメロースカルシウム、二酸化ケイ素、白糖、ヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、L-メントール |

3.2 製剤の性状

| | |
|-------|-----------------------|
| 性状・剤形 | 白色～微黄白色・フィルムコーティング顆粒剤 |
| 包装コード | TA506(分包) |

4. 効能又は効果

ドパミン塩酸塩注射液、ドブタミン塩酸塩注射液等の少量静脈内持続点滴療法(5μg/kg/min未満)からの離脱が困難な循環不全で、少量静脈内持続点滴療法から経口剤への早期離脱を必要とする場合

5. 効能又は効果に関する注意

- 5.1 ドパミン塩酸塩注射液、ドブタミン塩酸塩注射液等の少量静脈内持続点滴療法(5μg/kg/min未満)が行われている時期(発症後約1週間)において、点滴剤からの早期離脱を必要とする場合に本剤に切り換える。
5.2 本剤の切り換え投与に当たっては、血圧の低下、尿量の減少、呼吸困難、倦怠感、脈拍の変動等に注意し、切り換えが困難と考えられる場合はもとの点滴療法にもどすこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはドカルパミンとして1日量2250mg(本剤3g)を3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 治療に当たっては、経過を十分に観察し、病状に応じ、治療上必要最小限の使用にとどめること。なお、長期の使用経験は十分でないので、長期の維持療法には用いないことが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 肥大型閉塞性心筋症(特発性肥厚性大動脈弁下狭窄)の患者
心収縮力増強作用により、左室流出障害を増強されるおそれがある。
9.5 妊婦
妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で胎児及び出生児の発育抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で血清プロラクチンの低下及び本剤の乳汁移行性が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

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 |
|--|---|---------------------------------------|
| フェノチアジン系誘導体(クロルプロマジン) ブチロフェノン系誘導体(ハロペリドール、ドロペリドール等) | 本剤の腎動脈血流量増加等の作用が減弱することがある。 併用する場合には、用量に注意する。 | フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤のドパミン受容体遮断作用による。 |
| MAO阻害剤 | 本剤の作用(血圧上昇等)が増強かつ延長するおそれがある。 異常が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。 | 本剤の代謝が阻害される。 |

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 心室頻拍(1%未満)等の不整脈

症状があらわれた場合には、抗不整脈剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝機能障害(1%未満)、黄疸(0.1%未満)

AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|-------------------------|--------|-------|
| 過敏症 | 発疹 | | |
| 循環器 | 頻脈、心室性期外収縮、心房細動等の不整脈、動悸 | | |
| 精神神経系 | | めまい | |
| 消化器 | 恶心、嘔吐、食欲不振、胃不快感 | | |
| 血液 | | | 血小板減少 |

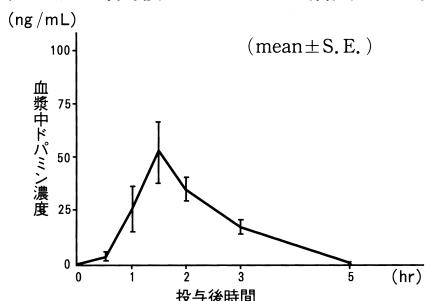
注) 発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男子9例にタナドーパ顆粒75% 1g(ドカルパミンとして750mg)を単回経口投与した場合、血漿中遊離

型ドパミン濃度は1.5時間後に最大値(63 ± 14 ng/mL)に達し、5時間後にはほとんど消失した¹⁾。



16.2 吸収

ラットのin situ結紮腸管からの³H-ドカルパミンの投与後6時間までの吸収率は87.8%であった。ラットにおける¹⁴C-ドカルパミン30mg/kgの経口及び静脈内投与時のAUC又は尿中排泄率から求めた消化管吸収率はそれぞれ84.3%又は89.4%であった²⁾。

16.3 分布

血漿蛋白結合率は40.5%であった³⁾(ヒト、限外ろ過法、in vitro)。

16.4 代謝

ドカルパミンのカテコールエステル及びアミド結合の加水分解により、活性体であるドパミンが生成する⁴⁾(ラット、イヌ)。

16.5 排泄

健康成人男子にタナドーパ顆粒75% 1g(ドカルパミンとして750mg)を単回経口投与した場合、24時間以内に投与量の約70%が尿中に排泄された。尿中排泄物は、遊離型及び抱合型ドパミンが半分以上を占め、残りはホモバニリン酸と3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸等であった¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相試験

心筋症、虚血性心疾患、弁膜症などに基づく急性循環不全の回復期の循環不全患者45例を対象として本剤(ドカルパミンとして1回750mgを1日3回)を3日間経口投与した多施設二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められた⁵⁾。副作用発現頻度は10.6%(5/47例)であった。主な副作用は心室性期外収縮4.3%(2/47例)であった。

17.1.2 国内臨床試験

二重盲検比較試験を除く一般臨床試験における有用率は74.2%(95/128例)であった。各基礎疾患別の有用率は下表のとおりである。

| | 有用率(有用以上) |
|--------|--------------|
| 心筋症 | 60.0%(18/30) |
| 虚血性心疾患 | 78.2%(43/55) |
| 弁膜症 | 78.6%(22/28) |
| その他 | 80.0%(12/15) |

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はドパミンのカテコール基及びアミノ基を保護した化学構造を持ち、消化器及び肝臓におけるドパミンの初回通過代謝が軽減され、効率的に血漿中遊離型ドパミン濃度を上昇させる。本剤の腎血管拡張作用はDA₁拮抗薬により、心収縮力増強作用は β 遮断薬によりほぼ完全に抑制される。したがって、本剤の作用機序はDA₁及び心筋 β_1 受容体の活性化によると思われる⁶⁾。

18.2 心収縮力増強作用

麻酔犬に7~20mg/kgを十二指腸内投与した場合、心収縮能(LV dp/dt max)を用量依存的に増強させる⁷⁾。

18.3 腎血流増加作用・尿量増加作用

生理食塩液負荷麻酔犬に11.2mg/kgを十二指腸内投与した場合、腎血流量、糸球体濾過値をそれぞれ24%増加させ、尿量を2.9倍に増加させる。その際のNa排泄量は2.6倍に、K排泄量は1.8倍に増加しており、Na排泄のほうがより著明にあらわれる⁸⁾。

18.4 末梢血流量増加作用

麻酔犬に11.2mg/kgを十二指腸内投与した場合、腸間膜動脈血流量を26%増加させる⁸⁾。

麻酔犬に12mg/kgを十二指腸内投与した場合、心拍出量を20%、門脈血流量を21%、冠動脈血流量を15%増加させる⁹⁾。

18.5 心拍数、血圧に及ぼす影響

麻酔犬に3.7~33.5mg/kgを十二指腸内投与した場合、血圧、心拍数にはほとんど影響を与えない⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ドカルパミン(Docarpamine)

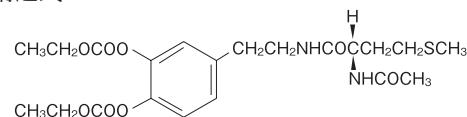
化学名：(-)-(S)-2-acetamido-N-[3,4-bis(ethoxycarbonyloxy)phenethyl]-4-(methylthio)butyramide

分子式：C₂₁H₃₀N₂O₈S

分子量：470.54

性状：白色の結晶性の粉末又は粒である。アセトニトリル、エタノール(99.5)又はアセトンに溶けやすく、水又は無水ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

構造式：



融点：106~109°C

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

90g[1g(分包)×90包]

23. 主要文献

1) Yoshikawa M, et al.: Drug Metab Dispos. 1990; 18(2): 212-217

2) 吉川正美, 他: 薬物動態. 1991; 6(2): 243-257

3) 遠藤洋, 他: 薬物動態. 1991; 6(2): 277-284

4) Yoshikawa M, et al.: J Pharmacobiodyn. 1990; 13(4): 246-253

5) 久萬田俊明, 他: 臨床医薬. 1991; 7(7): 1521-1542

6) Nishiyama S, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1991; 17(4): 560-567

7) Nishiyama S, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1990; 15(2): 283-290

8) Yamaguchi I, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1989; 13(6): 879-886

9) 西山信右, 他: 応用薬理. 1991; 41(5): 451-459

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺ファーマ株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

*26.1 製造販売元

田辺ファーマ株式会社

大阪市中央区道修町3-2-10