

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本神経学会、日本神経治療学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要 望 す る 医 薬 品	成 分 名 (一 般 名)	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩
	販 売 名	マドパー配合錠 L50、マドパー配合錠 L100
	会 社 名	太陽ファルマ株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要 望 内 容	効 能 ・ 効 果 (要望する効能・効果について記載する。)	レストレスレッグス症候群 (下肢静止不能症候群)
	用 法 ・ 用 量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常成人はレボドパ量として 1 回量 50mg～100mg を必要時に経口投与する。 なお、症状に応じて適宜漸増するが、レボドパの 1 日総量として 200mg を、ドパミン受容体作動薬との併用時には 100mg を超えないようにすること。
	備 考	(特記事項等)
		なし
	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)	

希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	<div>約 124～372 万人</div> <div><推定方法></div> <div>日本神経治療学会の Restless legs 症候群診療ガイドライン作成委員会による「標準的神経治療：Restless legs 症候群診療ガイドライン（2024）」¹⁾によると、本邦における有病率は 1～3%程度と報告されていることから、日本人人口（令和 7 年 1 月概算値：約 1 億 2400 万人）に基づき、上記の通り計算した。</div> <div>本推計患者数より、希少疾病医薬品には該当しないと考える。</div>											
国内の承認内容（適応外薬のみ）	<div>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</div> <table><tr><td></td><td>マドパー配合錠 L50</td><td>マドパー配合錠 L100</td></tr><tr><td>効能・効果</td><td colspan="2">パーキンソン病・パーキンソン症候群</td></tr><tr><td>用法・用量</td><td><div>レボドパ未投与例の場合：</div><div>通常成人は初回 1 日量 2～6 錠を 1～3 回に分けて、食後に経口投与し、2～3 日毎に 1 日量 2～4 錠ずつ漸増し、維持量として 1 日 6～12 錠を経口投与する。</div><div>レボドパ投与例の場合：</div><div>通常成人初回 1 日量は投与中のレボドパ量の約 1/5 に相当するレボドパ量（本剤 2 錠中レボドパ 100mg 含有）に切り換え、1～3 回に分けて、食後に経口投与し、漸増もしくは漸減し、維持量として 1 日量 6～12 錠を経口投与する。</div><div>なお、年齢、症状により適宜増減する。</div></td><td><div>レボドパ未投与例の場合：</div><div>通常成人は初回 1 日量 1～3 錠を 1～3 回に分けて、食後に経口投与し、2～3 日毎に 1 日量 1～2 錠ずつ漸増し、維持量として 1 日 3～6 錠を経口投与する。</div><div>レボドパ投与例の場合：</div><div>通常成人初回 1 日量は投与中のレボドパ量の約 1/5 に相当するレボドパ量（本剤 1 錠中レボドパ 100mg 含有）に切り換え、1～3 回に分けて、食後に経口投与し、漸増もしくは漸減し、維持量として 1 日量 3～6 錠を経口投与する。</div><div>なお、年齢、症状により適宜増減する。</div></td></tr></table>				マドパー配合錠 L50	マドパー配合錠 L100	効能・効果	パーキンソン病・パーキンソン症候群		用法・用量	<div>レボドパ未投与例の場合：</div> <div>通常成人は初回 1 日量 2～6 錠を 1～3 回に分けて、食後に経口投与し、2～3 日毎に 1 日量 2～4 錠ずつ漸増し、維持量として 1 日 6～12 錠を経口投与する。</div> <div>レボドパ投与例の場合：</div> <div>通常成人初回 1 日量は投与中のレボドパ量の約 1/5 に相当するレボドパ量（本剤 2 錠中レボドパ 100mg 含有）に切り換え、1～3 回に分けて、食後に経口投与し、漸増もしくは漸減し、維持量として 1 日量 6～12 錠を経口投与する。</div> <div>なお、年齢、症状により適宜増減する。</div>	<div>レボドパ未投与例の場合：</div> <div>通常成人は初回 1 日量 1～3 錠を 1～3 回に分けて、食後に経口投与し、2～3 日毎に 1 日量 1～2 錠ずつ漸増し、維持量として 1 日 3～6 錠を経口投与する。</div> <div>レボドパ投与例の場合：</div> <div>通常成人初回 1 日量は投与中のレボドパ量の約 1/5 に相当するレボドパ量（本剤 1 錠中レボドパ 100mg 含有）に切り換え、1～3 回に分けて、食後に経口投与し、漸増もしくは漸減し、維持量として 1 日量 3～6 錠を経口投与する。</div> <div>なお、年齢、症状により適宜増減する。</div>
	マドパー配合錠 L50	マドパー配合錠 L100										
効能・効果	パーキンソン病・パーキンソン症候群											
用法・用量	<div>レボドパ未投与例の場合：</div> <div>通常成人は初回 1 日量 2～6 錠を 1～3 回に分けて、食後に経口投与し、2～3 日毎に 1 日量 2～4 錠ずつ漸増し、維持量として 1 日 6～12 錠を経口投与する。</div> <div>レボドパ投与例の場合：</div> <div>通常成人初回 1 日量は投与中のレボドパ量の約 1/5 に相当するレボドパ量（本剤 2 錠中レボドパ 100mg 含有）に切り換え、1～3 回に分けて、食後に経口投与し、漸増もしくは漸減し、維持量として 1 日量 6～12 錠を経口投与する。</div> <div>なお、年齢、症状により適宜増減する。</div>	<div>レボドパ未投与例の場合：</div> <div>通常成人は初回 1 日量 1～3 錠を 1～3 回に分けて、食後に経口投与し、2～3 日毎に 1 日量 1～2 錠ずつ漸増し、維持量として 1 日 3～6 錠を経口投与する。</div> <div>レボドパ投与例の場合：</div> <div>通常成人初回 1 日量は投与中のレボドパ量の約 1/5 に相当するレボドパ量（本剤 1 錠中レボドパ 100mg 含有）に切り換え、1～3 回に分けて、食後に経口投与し、漸増もしくは漸減し、維持量として 1 日量 3～6 錠を経口投与する。</div> <div>なお、年齢、症状により適宜増減する。</div>										
「医療上の必要性に係る基準」へ	<div>1. 適応疾病の重篤性</div> <div><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</div> <div><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</div>											

<p>の該当性</p> <p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>レストレスレッグス症候群 (Restless Legs Syndrome : 以下 RLS) は中枢神経系の障害に起因すると考えられ、四肢に生じる不快な感覚により下肢を動かしたくなる衝動に駆られる症状を呈する。また、同症状に付随して睡眠中の周期的な四肢の動きや不随意運動、火照りや痛みなど患者ごとに訴えの異なる様々な異常感覚もみられる。これら症状・異常感覚は夜間に増悪し、入眠や睡眠を妨げることから慢性の倦怠感や不眠症状を訴える患者が多く、睡眠障害国際分類の中では睡眠異常の一つに分類されている。</p> <p>上記症状により患者の社会生活に著しい影響を及ぼし、QOL を大きく低下させる疾患であることから、重篤性は「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>国内ガイドライン、米国ガイドライン、欧州ガイドライン及び国際ガイドライン、並びに国内外の教科書において主に間欠性 RLS や特別な状況下におけるオンデマンド治療として記載されていることから、有用性は「ウ：欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」と判断した。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 100mg/25mg Tabletten (ratiopharm GmbH) ²⁾
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ パーキンソン病 ・ 症候性パーキンソン症候群 ・ <u>特発性及び透析を必要とする腎不全患者における症候性のレストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）</u>
		用法・用量	<p>パーキンソン病・症候性パーキンソン症候群</p> <p>レボドパ未投与例：</p> <p>1 日 1～2 錠（レボドパ 100～200mg＋ベンセラジド 25～50mg 相当）で投与を開始する。3～7 日ごとに 1/2 錠（レボドパ 50mg＋ベンセラジド 12.5mg 相当）または 1 錠（レボドパ 100mg＋ベンセラジド 25mg 相当）ずつ増量することができる。</p> <p>通常、1 日 8 錠（レボドパ 800mg＋ベンセラジド 200mg）の用量を超えないこと。また、1 日量を少なくとも 4 回に分けて服用すること。</p> <p>レボドパ投与例：</p> <p>レボドパとベンセラジドの併用で同等の臨床効果を得るためには、以前のレボド</p>

			<p>パ用量の約 20%に相当するレボドパ量とする。また、12 時間の休薬を設けること。</p> <p><u>レストレスレッグス症候群</u></p> <p><u>用量はレストレスレッグス症候群の程度に応じて異なり、最適な用量は段階的に増やし個別に決定する必要がある。</u></p> <p><u>1 日の最大投与量は、レボドパ 200～300mg+ベンセラジド 50～75mg（2～3錠相当）を超えないようにすること。</u></p>
		備考	2017 年 10 月 26 日版
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況</p> <p>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	ガイドライン名	Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults. ³⁾
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p>p.2589</p> <p>PRACTICE RECOMMENDATION</p> <p>1. 中等度から重度の特発性 RLS</p> <p>レボドパの使用を支持するエビデンスは弱い（レベル C）。</p>

		<p>2. 特発性 RLS 患者で、臨床医が睡眠をターゲットとする場合</p> <p>a. 睡眠時周期性四肢運動（以下 PLMS）、特に PSG で測定された PLMI をターゲットとする場合： レボドパの使用を支持する根拠は弱い（レベル C）</p> <p>b. 他の客観的睡眠指標（総睡眠時間、睡眠効率、入眠潜時、および覚醒後睡眠時間）： プラミペキソール、ロチゴチン、カベルゴリン、またはレボドパの使用を支持または反対する十分な証拠はない（レベル U）</p> <p>c. 主観的睡眠指標： レボドパの使用を支持する証拠は弱い（レベル C）が、証拠の強さは測定法によって異なり、時には用量によっても異なる。</p> <p>10. 末期腎疾患（以下 ESRD）で血液透析を受けている患者における二次性 RLS： ロピニロール、レボドパ、または運動療法が検討できる（レベル C）。</p> <p>p.2586 レボドパ（100～200mg）は、患者報告による RLS 症状の重症度を改善する可能性がある（4 件のクラス III 研究、うち 2 件は単独で有益性を示し、2 件は統計的精度を高めるためにメタ解析で組み合わせて有益性を示した）。 レボドパは、主観的睡眠測定を改善する可能性がある（4 つのクラス III 試験、少なくともいくつかの副次的睡眠測定で改善あり）、PLMI（3 つのクラス III 試験）も改善する可能性がある。 RLS におけるレボドパの QOL に対する効果を支持または否定する証拠は不十分である（2 件のクラス III 研究、精度が十分な研究は 1 件のみ）。</p>
--	--	---

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	p.2586 レボドパ (100～200mg)
		ガイドライン の根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Beneš H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohnen R. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. Sleep. 1999;22:1073-81. Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Pollmächer T, Wetter T, Schwarz J, Kohnen R, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. Sleep. 1995;18:681-8. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. Neurology. 1988;38:1845-8. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Solti SR, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. J Neurol. 2004;251:579-83.
		備考	
	米国	ガイドライ ン名	Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. ⁴⁾
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<p>p.138 RECOMMENDATIONS 成人の RLS :</p> <p>11. AASM は、レボドパの標準的使用を推奨しない (条件付き推奨、エビデンスの確実性は極めて低い)。</p> <p>解説：レボドパは、短期使用による RLS 症状の軽減をより重視し、長期使用による副作用 (特にオーグメンテーション) をあまり重視しない患者の RLS 治療に使用してもよい。</p> <p>RLS を有する特定の成人患者集団：</p> <p>24. AASM は、RLS を有する ESRD 患者に対するレボドパの標準的使用を推奨しない (条</p>

		<p>件付き推奨、エビデンスの確実性は極めて低い)。</p> <p>解説：レボドパは、短期使用による RLS 症状の軽減をより重視し、長期使用による副作用（特にオーグメンテーション）をあまり重視しない患者の RLS 治療に使用してもよい。</p> <p>p.148</p> <p>患者とその嗜好に基づき、個々の患者にドパミン作動薬の処方が適応となる場合もある。例えば、ドパミンアゴニストやレボドパは、他の RLS 治療薬の忍容性が低い場合や有効性が認められない場合だけでなく、移動が制限される状況（例：飛行機での移動）において、短期間の使用を考慮することができる。</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>用法・用量に関する記載なし</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. Sleep. 1996;19(3):205-13. Allen RP, Ondo WG, Ball E, Calloway MO, Manjunath R, Higbie RL, et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. Sleep Med. 2011;12(5):431-9. <p>本ガイドラインの引用文献として直接記載されていないが、2012 年版でレボドパに関する根拠となっている引用文献を以下に記載する。</p> <ul style="list-style-type: none"> Saletu M, Anderer P, Högl B, Saletu-Zyhlarz G, Kunz A, Poewe W, et al. Acute double-blind, placebo-controlled sleep laboratory and clinical follow-up studies with a combination treatment of rr-L-dopa and sr-L-dopa in restless legs syndrome. J Neural Transm. 2003;110:611-26. Trenkwalder C, Collado Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, Oertel W, Selzer R, et al. One-year treatment with standard and sustained-release

			<p>levodopa: Appropriate long-term treatment of restless legs syndrome? Mov Disord. 2003;18:1184-9.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polo O, Yla-Sahra R, Hirvonen K, Karvinen J, Vahteristo M, Ellmen J. Entacapone prolongs the reduction of PLM by levodopa/carbidopa in restless legs syndrome. Clin Neuropharmacol. 2007;30:335-44. • Högl B, Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Ferini-Strambi L, Hadjigeorgiou G, Hornyak M, et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. J Neurol. 2010;257:230-7.
		備考	
	英国	ガイドライン名	European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. ⁵⁾
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p>p.1391</p> <p>レボドパ（長期研究 1 件、短期研究 1 件、クラス I のエビデンス、前回の推奨から変更なし：一次性 RLS の短期治療に有効であり、長期治療にも有効な可能性がある。）</p> <p>カベルゴリンとレボドパ 200mg 及び 300mg を比較した 30 週間の大規模なクラス I 二重盲検 RCT は、一次性 RLS の治療に有効であった。しかし、患者の 14.2%が有効性の欠如により中止し、9.8%がオーグメンテーションにより中止した。RLS-QOL は両治療群でベースラインと比較して有意に改善した（いずれも P=0.0001）。一次性 RLS の新規患者を対象に、レボドパ（125～375mg）とプラミペキソール（0.25～0.75mg）の有効性と安全性を比較した短期試験が行われた。両薬剤とも RLS 症状の軽減に有効であった。</p> <p>なお、オーグメンテーションの重要なリスクを</p>

			考慮すると、レボドパは 200mg を超える用量で投与すべきではない。臨床現場では、レボドパは RLS の診断検査や散発性 RLS のオンデマンド治療として、現在ではより確立されている。独国のような国では、レボドパは最も頻繁に処方される第一選択薬である。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	p.1394 レボドパ (最大 300mg/日) が RLS 症状を改善することを示す質の高いエビデンスがある。しかし、ドパミンアゴニストと比較してオーグメンテーションのリスクが高いことから、レボドパは 200mg/日を超えて投与すべきではない。
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Bassetti CL, Bornatino F, Fuhr P, Schwander J, Kallweit U, Mathis J. Pramipexole versus dual release levodopa in restless legs syndrome: a double blind, randomised, cross-over trial. Swiss Med Wkly. 2011; 141: w13274. • Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Högl B, Mathis J, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. Mov Disord. 2007;22:696-703.
		備考	
	独国	ガイドライン名	N/A
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	英国と同じ
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

		る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	米国と同じ
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. ⁶⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>p.675</p> <p>以下の薬剤は、RLS/WED の治療に 1～5 年の期間、おそらく有効である（レベル B）として確立されている。</p> <p>ガバペンチン・エナカルビル及びプラミペキソール、ロピニロール（1 年）、レボドパ（2 年）、ロチゴチン（5 年）。</p> <p>p.679</p> <p>4.1.2.1. レボドパ-カルビドパまたはレボドパ-ベンセラジド</p> <p>6 つの研究でレボドパ-カルビドパまたはレボドパ-ベンセラジドの安全性と有効性が評価された。</p> <p>欧州で行われた無作為化二重盲検多施設試験では、30 週間の評価（コア試験）と最長 2 年間の</p>

		<p>二重盲検延長試験でレボドパ・ベンセラジドとカベルゴリンが比較された。カベルゴリン（用量、2 または 3mg/日）は、IRLS における RLS/WED 症状の重症度改善において、コア試験と長期試験の両方でレボドパ（用量、200 または 300mg/日）より優れていた。著者らは、レボドパが有意な症状緩和をもたらしたとコメントしているが、これらの研究はプラセボ群を欠いているため、レボドパに関するクラス II のエビデンスしか提供しない。</p> <p>2 件の前向きクラス IIIbIRLSSG 研究、1 件のクラス IIIcIRLSSG 研究、及び小規模のケースシリーズ（クラス IV）により、1 日 200～700mg を 6～31 ヶ月間使用した場合のレボドパ製剤の有効性がさらに証明された。</p> <p>コア試験と延長試験を併合すると、最初の 30 週間で 24%の患者が脱落し、さらに次の 74 週間で 15.6%の患者が脱落した。患者脱落の最も多い原因はオーグメンテーションであった。同様の 40%の脱落率が、6 ヶ月間の非盲検クラス IIIbIRLSSG 試験で報告されており、その内訳は、オーグメンテーションによるものが 11.7%、有効性の欠如によるものが 11.7%、有害事象によるものが 5.0%であった。すべての前向き研究において、早期中止の最も頻度の高い理由は、有効性の欠如、副作用、オーグメンテーションであった。</p> <p>すべての研究において、最も頻度の高い有害事象は悪心であり、長期投与中よりも投与開始後数ヶ月に多く認められた（レボドパとカベルゴリンのコア試験及び延長比較試験において、9.3%対 1.3%）。</p> <p>推奨:レボドパは、RLS/WED の治療において、治療に耐受性があり、増悪や有効性の消失を認めない 24～40%の患者において、おそらく最長 2 年間有効である（レベル B）。</p>
	用法・用量 （または用法・用量に関連のあ	用法・用量に関する記載なし

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Högl B, Mathis J, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. <i>Mov Disord.</i> 2007;22:696-703. • Högl B, Benes H, Kohnen R, Trenkwalder C, Group CS. Double-blind, multicentre, 2-year long-term study comparing treatment with cabergoline and levodopa in severe restless legs syndrome. <i>Sleep Med.</i> 2007;8:S65-6. • Högl B, García-Borreguero D, Kohnen R, Ferini-Strambi L, Hadjigeorgiou G, Hornyak M, et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. <i>J Neurol.</i> 2010;257:230-7. • Trenkwalder C, Collado Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, Oertel W, Selzer R, et al. One-year treatment with standard and sustained-release levodopa: appropriate long-term treatment of restless legs syndrome? <i>Mov Disord.</i> 2003;18:1184-9. • Earley CJ, Allen RP. Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. <i>Sleep.</i> 1996;19:801-10. • Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. <i>Arch Neurol.</i> 1982;39:739.
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

1) 国外文献データベース PubMed での検索（2025 年 5 月 15 日実施）

① 検索方法

検索式	("levodopa"[MeSH Terms] OR "levodopa"[All Fields]) AND ("restless legs syndrome"[MeSH Terms]) AND ("restless legs"[All Fields] OR "Willis-Ekbom"[All Fields])
検索範囲	～2025年5月15日
絞り込み	Limits機能を用いてRandomized Controlled Trial（RCT）を抽出した。 なお、Limits機能を用いて「英語又は日本語の文献」かつ「ヒトを対象とした文献」を抽出した。

② 検索結果

- ・ 該当文献数は244件であった。
- ・ このうち、RCTの該当文献数は25件、薬物動態試験の該当文献数は3件であった。
RCTの該当文献のうち、レボドパまたはレボドパ／ドパ脱炭酸酵素阻害薬（以下、レボドパ/DCI）が臨床試験の対照薬として選択された文献数は11件であった。

③ 重要文献の要約

RLSにおけるレボドパまたはレボドパ/DCIの有効性、安全性及び至適用量等に関する重要情報を供するため、上記検索結果のうち重要文献を以下に要約した。

＜海外における臨床試験等＞

1. Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohnen R. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. Sleep. 1999;22(8):1073-81.⁷⁾

RLS 患者 35 例を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同クロスオーバー試験にて、レボドパ/ベンセラジド（100/25mg）製剤を 4 週間、1 日 1 錠（必要に応じて 2 錠）就寝前に経口投与し、有効性および安全性を評価した。1 日投与量の中央値は 159mg/40mg であった。

有効性については、レボドパ/ベンセラジド製剤はプラセボと比較して、1 時間あたりの PLM 回数の減少、四肢運動のない就床時間の割合の増加及び睡眠の質の改善を示した（それぞれ $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 及び $p=0.0004$ ）。

安全性については、35 例中 28 例 98 件の有害事象が報告され、そのうちレボドパ投与中の 7 例 7 件、プラセボ投与中の 8 例 25 件が試験薬と関連あり（「可能性あり」または「おそらくあり」とされた。レボドパ投与中では RLS の悪化 2 例、意欲低下 1 例、下痢 2 例、悪心／筋力低下 1 例、プラセボ投与中では、RLS の悪化 5 例、睡眠障害 2 例、疼痛 1 例、頭痛 1 例、その他 4 例 16 件であった。レボドパ/ベ

ンセラジド製剤による RLS の治療は、耐受性が高く、安全であった。

2. Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Pollmächer T, Wetter T, Schwarz J, Kohnen R, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995;18:681-8.⁸⁾

特発性 RLS 患者 17 例と尿毒症性（持続的血液透析中）RLS 患者 11 例を対象に、無作為化対照二重盲検クロスオーバー試験にて、レボドパ/ベンセラジド（100/25mg）製剤またはプラセボをそれぞれ 4 週間、1 日 1 錠（必要に応じて 2 錠）投与し、有効性および安全性を評価した。

有効性については、神経生理学的評価では周期性四肢運動（PLM）の回数及び PLM 指数が有意に減少し（それぞれ $p=0.003$ 及び $p=0.005$ ）、レボドパ投与後の就寝後 4 時間における PLM 指数の低下が最も顕著であった（ $p=0.001$ ）。主観的評価においても、レボドパ投与期間中は睡眠の質及び日中の生活の質が改善した（それぞれ $p=0.002$ 及び $p=0.030$ ）。

安全性については、33 件（15 例）の有害事象が報告され、うち 20 件（12 例）がレボドパ投与中、13 件（8 例）がプラセボ投与中に発現した。少なくとも治療との関連の可能性ありとされた有害事象は、レボドパで 9 件、プラセボで 6 件であった。このうち、レボドパ投与中に発現したカフェイン摂取後の興奮 1 件が「重度」と評価された。レボドパ投与中に多く報告された有害事象は、頭痛（4 件、プラセボではなし）、口渇（3 件、プラセボでは 1 件）、胃腸症状（3 件、プラセボでは 2 件）であった。

医師による忍容性の全般評価（CGI）では、レボドパの忍容性はプラセボと比較してやや劣る傾向が示された（ $p=0.066$ ）。これは、レボドパ療法で有害事象の発生頻度が高かったことにも反映されている。

レボドパ（100～200mg）は、就寝後前半の睡眠障害及び軽度の RLS 症状の治療に有用である。

3. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Solti SR, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol.* 2004;251:579-83.⁹⁾

RLS 患者 20 例を対象に、バルプロ酸 600mg 及びレボドパ 200mg 徐放剤（＋ベンセラジド 50mg）の有効性を無作為化プラセボ対照クロスオーバー二重盲検試験により比較した。

有効性については、レボドパは睡眠時周期性下肢運動（PLMS）と PLM 覚醒指数（PLMAI）を有意に減少させたが（ $p \leq 0.005$ ）、PLMS と関連しない覚醒の増加も認められた（ $p = 0.002$ ）。一方、RLS 症状の強度及び持続時間の改善は、レボドパよりもバルプロ酸の方が顕著であった。

安全性については、副作用はバルプロ酸で 9 例（眠気、入眠困難、頭痛など）、レボドパで 13 例（オーグメンテーション、眠気、頭痛など）、プラセボで 9 例（頭痛、

眠気、めまいなど）に認められた。

4. Saletu M, Anderer P, Högl B, Saletu-Zyhlarz G, Kunz A, Poewe W, et al. Acute double-blind, placebo-controlled sleep laboratory and clinical follow-up studies with a combination treatment of rr-L-dopa and sr-L-dopa in restless legs syndrome. J Neural Transm. 2003;110:611-26.¹⁰⁾

RLS 患者 21 例を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験（Part 1）にて、レボドパ/ベンセラジド 100mg 通常製剤（通常製剤）とレボドパ/ベンセラジド 100mg 徐放製剤（徐放製剤）の併用療法の急性効果を睡眠検査法により評価した。その後 4 週間の非盲検フォローアップ試験（Part 2）も実施され、1 日あたりの至適投与量は 1 週間間隔で段階的に漸増した。漸増は、通常製剤または徐放製剤を 1 晩に最大 2 錠/カプセルまで増量可能とした（最大投与量はレボドパ 400mg/日）。

有効性については、Part 1 において、総睡眠時間 1 時間あたりの周期性四肢運動数は、併用療法で、 20.0 ± 14.7 から 4.5 ± 4.9 へと有意に減少し（ $P < 0.01$ ）、IRLS、PSQI、SSA、VAS などの他の評価指標も有意に改善した。一方、睡眠効率及び主観的睡眠の質についてはプラセボとの間に有意差は認められなかった。

Part 2 では、主観的な睡眠及び覚醒の質に有意な改善が認められた。なお、用量は個別に調整され、4 週間の治療後の平均 1 日用量は、通常製剤 $100\text{mg} \pm 38.5$ 、徐放製剤 $112\text{mg} \pm 33.2$ であった。

安全性については、試験を完了した 18 例のうち 1 例において、4 週目以降に RLS 症状の重症化及び出現時間の早期化を特徴とする「オーグメンテーション」が報告された。併用療法に関連する可能性のある軽微な副作用としては、吐き気（3 例）、腹痛（1 例）、頻脈（1 例）、口渇（3 例）、頭痛（1 例）、夜間頻尿（2 例）が報告された。プラセボ群では薬剤に起因する副作用は認められなかった。

5. Bassetti CL, Bornatino F, Fuhr P, Schwander J, Kallweit U, Mathis J. Pramipexole versus dual release levodopa in restless legs syndrome: A double blind, randomised, cross-over trial. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13274.¹¹⁾

特発性 RLS の新規患者 67 例を対象に、無作為化二重盲検ダブルダミークロスオーバー試験を実施し、レボドパ/ベンセラジド（125～375mg、デュアルリリース製剤、）とプラミペキソール（0.25～0.75mg）をそれぞれ 4 週間、1 日 1 回就寝前投与し、有効性及び安全性を比較検討した。

有効性については、両製剤ともに、周期性四肢運動（PLM）及び RLS 症状の軽減に有効であった。PLM 指数（PLMI）の平均減少量はプラミペキソールで -11.5（ベースライン 21.1）、レボドパ/ベンセラジドで -7.7（ベースライン 21.5）であり、国際 RLS 重症度スケール（IRLS）スコアの平均減少量はそれぞれ -7.2 及び -4.0（ベースライン 20.8 及び 21.1）であった。

安全性については、レボドパ/ベンセラジドで 39 例 87 件、プラミペキソールで 38

例 116 件の副作用が報告された。レボドパ/ベンセラジドでは RLS に関連する事象（22%）とめまい（17%）が多く、プラミペキソールでは吐き気（31%）、頭痛（17%）、便秘（9%）、嘔吐（8%）の頻度が高かった。

軽度から中等度の新規 RLS 患者に対する短期治療において、プラミペキソールとデュアルリリース型レボドパ/ベンセラジドの効果が同等であることが示された。

6. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Högl B, Mathis J, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord.* 2007;22:696-703.¹²⁾

欧州 4 か国 51 施設において、カベルゴリンとレボドパ（200mg または 300mg）/ベンセラジドを比較した 30 週間のクラス I 二重盲検ランダム化比較試験を実施した。スクリーニングを受けた 361 例（年齢 58 ± 12 歳、女性 71%）が、カベルゴリン及びレボドパに無作為に割り付けられた（CAB : $n=178$ 、レボドパ : $n=183$ ）。

有効性については、ベースラインから 6 週目までの IRLS 総スコアのベースライン調整平均変化は、カベルゴリンで -16.1、レボドパで -9.5 であった（群間差 -6.6、 $P < 0.0001$ ）。一方、有効性の欠如またはオーグメンテーションにより治療を中止した患者の割合は、レボドパで 24.0%とカベルゴリン（11.9%）より有意に高かった（ $P=0.0029$ 、log-rank 検定）。内訳として、有効性の欠如はレボドパで 14.2%、カベルゴリンで 7.9%（ $P=0.0290$ ）、オーグメンテーションはレボドパで 9.8%、カベルゴリンで 4.0%、（ $P=0.0412$ ）であった。

安全性については、有害事象の発現率はカベルゴリンで 83.1%、レボドパで 77.6%であり、いずれも胃腸症状の頻度が最も高かった（カベルゴリン : 55.6%、レボドパ : 30.6%、 $P < 0.0001$ ）。

30 週間の長期投与において、カベルゴリンの有効性がレボドパと比較して優れていることが示された。一方、忍容性はレボドパの方がカベルゴリンよりも良好であった。

7. Kallweit U, Khatami R, Pizza F, Mathis J, Bassetti CL. Dopaminergic treatment in idiopathic restless legs syndrome: effects on subjective sleepiness. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(6):276-8.¹³⁾

特発性 RLS 新規患者 37 例を対象とした無作為化ダブルダミークロスオーバー試験において、プラミペキソールとレボドパ/ベンセラジドの治療効果を比較した。

有効性については、主観的な眠気（Epworth sleepiness scale, ESS スコア）の変化は、眠気のある患者ではプラミペキソールで有意に改善し（ $14.3 \pm 2.3 \rightarrow 10.5 \pm 5.2$, $n=6$, $P=0.05$ ）、レボドパ/ベンセラジドではわずかな改善であった（ $12.3 \pm 1.5 \rightarrow 11 \pm 2.8$, $n=6$ 、有意差なし）。両薬剤とも、RLS 症状（IRLS スコア）を有意に改善した（プラミペキソール : $P < 0.001$ 、レボドパ/ベンセラジド : $P = 0.002$ ）。

安全性に関する記載はなかった。

8. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, Kohnen R, Winkelmann J, Selzer R, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology*. 1999;52:285-90.¹⁴⁾

レボドパ徐放剤による治療中に RLS 症状再発を認める RLS 患者 37 例を対象に、レボドパ徐放剤（徐放剤）単剤療法と、徐放剤にレボドパ即放剤（即放剤）を就寝時に追加した併用療法を比較する無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験を実施した。各投与期間を 4 週間とし、徐放剤（100～200mg）に加えて即放剤（100～200mg）またはプラセボを就寝時に投与した。

有効性については、徐放剤単剤療法と比較して併用療法では「PLM 指数」、「動かないベッド内滞在時間」及び「主観的な睡眠の質」において有意な改善を示した（それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 及び $p < 0.001$ ）。安全性については、軽微な副作用として、併用療法では口渇（3 例）、悪夢（2 例）、めまい、神経過敏、消化不良、上腹部痛、心拍異常及び視覚異常（各 1 例）が、徐放剤単剤療法ではうつ状態（4 例）、口渇、緑内障の悪化及び吐き気（各 1 例）がみられた。

徐放剤と即放剤の併用療法は、徐放剤単剤療法と比較して、PLM の頻度及び睡眠維持の問題を改善し、重症 RLS 症状においても有効であることが示された。

検索方法（①）で示した limits 機能では除外されてしまうが、タイトルから重要文献と考えられたものを以下に要約した。

9. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R, et al. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology*. 1988;38:1845-8.¹⁵⁾

RLS と睡眠時周期性運動（PMS）を有する 6 例を対象に、レボドパ/ベンセラジド（100mg/25mg）またはプラセボを就寝 1 時間前と就寝 3 時間後に投与する二重盲検試験を行った。ベースライン及び各治療期間終了時（7 週間後）に、睡眠検査室で 36 時間連続睡眠記録を行ったほか、毎日の夕方にアンケート、各記録日の就寝時に暗示的不動化試験（SIT）を実施した。

有効性については、レボドパ投与により、RLS 症状及び PMS（前脛骨筋の夜間筋電図記録による）の双方に対して有効性が認められた。すべての患者にみられるわけではなかったが、SIT 中に記録された脚の動きに周期性が確認された。

これらの観察結果は、RLS と PMS が共通の中枢性感覚運動障害に起因する可能性を示唆するものである。

安全性に関する記載はなかった。

10. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep*. 1996;19(3):205-13.¹⁶⁾

RLS または PLMS に対してカルビドパ/レボドパによる治療を受けた 46 例を対象に、オーグメンテーションの前向き評価を実施した。

オーグメンテーションは PLMS 患者の 31%、RLS 患者全体の 82%にみられ、治療

の主要な副作用であることが明らかとなった。

多変量回帰分析の結果、治療前の症状が「重度」であった患者（94%）や、高用量（25mg/100mg 錠 2 錠以上）を投与された患者（67%）では、オーグメンテーションの頻度が高かった。一方、性別、年齢及び PLMS の重症度とは関連はみられなかった。

オーグメンテーションは薬剤の中止により消失し、投与量を低く抑えることで発現頻度を低下させることが可能であった。

11. Högl B, García-Borreguero D, Kohnen R, Ferini-Strambi L, Hadjigeorgiou G, Hornyak M, et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol.* 2010;257:230-7.¹⁷⁾

レボドパ治療下におけるオーグメンテーションの系統的評価を目的に、多施設共同長期試験（前向き非盲検試験）を欧州 RLS 研究グループが欧州 6 ヶ国で実施した。本試験では、未治療例を含む特発性 RLS 患者 65 例を対象とし、レボドパは最大 600mg/日まで柔軟に増量した。

評価可能な 60 例中、オーグメンテーションは 60%（36 例）に発現し、そのうち 11.7%（7 例）が脱落した。オーグメンテーション発現までの中央値は 71 日であり、レボドパの最大用量の平均値は 311mg/日（SD：105）であった。オーグメンテーションが発現した患者においては、発現しなかった患者と比較してより高用量のレボドパ（300mg 以上）を服用している割合が有意に高く（83% vs 54%、 $P=0.03$ ）、症状の重症度改善は少ない傾向を示した（ $P=0.039$ ）。

レボドパを処方する際は治療中のどの時点においてもオーグメンテーションが発生する可能性があることを認識し、レボドパの最大用量は 200 mg/日または体重 1kg あたり 3mg とすべきある。レボドパ療法中の患者に対しては継続的なレビューが必要であり、患者教育には増強の可能性とその性質についての説明を含めることを提案する。

12. Earley CJ, Allen RP. Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. *Sleep.* 1996;19:801-10.¹⁸⁾

RLS または PLMS 患者 51 例を対象に、ペルゴリドとカルビドパ/レボドパによる連続治療の検討を行った。薬物治療は、カルビドパ/レボドパから開始し、必要に応じてペルゴリド、さらにオピオイド等への切り替えを行う標準的な薬物療法プロトコールを用いた。

カルビドパ/レボドパを継続した患者は 21 例（39%）、ペルゴリドへ切り替えた患者は 26 例（50%）であり、後者のうち 19 例（73%）が良好な治療反応を示した。ペルゴリド使用群におけるオーグメンテーションの発現は 4 例（15%）であり、そのうち薬剤変更を要した重症例は 1 例（4%）であった。

PLMS 患者はカルビドパ/レボドパに対して最も良好な反応を示した一方で、重症の RLS 患者においてはペルゴリドがより高い有効性を示した。

13. Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, Sezer S, Saatci U, Haberal M. Gabapentin versus levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. *Ren Fail.* 2004;26:393-7.¹⁹⁾

血液透析を受けている RLS 患者 15 例での検討において、レボドパ（125mg/日）とガバペンチン（200mg）はともにベースラインと比較して IRLS スコアの改善に有効であったが、ガバペンチンはレボドパ/カルビドパよりも IRLS スコア（短縮版）の改善に有効であった。

薬物動態試験

1. Braun M, Cawello W, Andreas JO, Boekens H, Horstmann R. Lack of pharmacokinetic interactions between transdermal rotigotine and oral levodopa/carbidopa. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(9):1047-55.²⁰⁾

特発性 RLS 患者 24 例（各群 12 例）を対象とした非盲検第 I 相試験において、経口レボドパ/カルビドパ（100mg/25mg、1 日 2 回）と経皮ロチゴチン（初期用量 2mg/24 時間、3 日間後に 4mg/24 時間）の単剤療法及び併用療法時における薬物動態学的相互作用を評価した。

主要薬物動態パラメータ（AUC_{ss} 及び C_{max,ss}）については、レボドパ、カルビドパ、ロチゴチンのいずれにおいても単剤療法及び併用療法で大きな差は認められなかった。幾何平均比（併用療法/単剤療法）の点推定値は、すべてのパラメータで生物学的同等性の許容範囲（0.8～1.25）に収まった。

安全性については、レボドパ単剤療法で多く認められた有害事象は、頭痛（7 例）、無力症（5 例）及びめまい（4 例）、併用療法では貼付部位の反応（14 例）、頭痛（8 例）及び背部痛（4 例）であった。ほとんどの有害事象が軽度から中等度であった。ロチゴチンとレボドパ/カルビドパは、薬物動態学的相互作用を生じることなく、RLS 患者に併用投与できることが示された。

2. Vetrugno R, Contin M, Baruzzi A, Provini F, Plazzi G, Montagna P. Polysomnographic and pharmacokinetic findings in levodopa-induced augmentation of restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2006;21(2):254-8.²¹⁾

レボドパ治療 8 ヶ月後にオーグメンテーションを発症した特発性 RLS 患者に対して、血漿レボドパ濃度をモニタリング下でビデオ終夜睡眠ポリグラフ検査及び薬物動態学的評価を実施した。

オーグメンテーション発現時には著明な運動過剰、運動単位電位の無秩序な放電、緊張性群発放電、屈筋痙攣が観察され、これらは痛みを伴う感覚異常と関連していた。

オーグメンテーションの症状及び兆候は、レボドパ血漿濃度の変動と関連してお

り、レボドパ経口投与後 75 分で症状は減少したが、3 時間後には再発し、血漿濃度の急速な上昇及び低下に関連していた。

本症例は、オーグメンテーションがレボドパ血漿薬物動態プロファイルと並行して発現する運動過剰運動によって特徴づけられることを初めて示したものである。

2) 国内文献データベース医学中央雑誌での検索（2025 年 5 月 15 日実施）

① 検索方法

検索式	((レストレスレッグス症候群/TH) and ((レストレスレッグ/AL or レストレス・レッグ/AL or むずむず脚/AL) or (Restless/AL and leg/AL) or (下肢静止不能/AL))) and ((dopamine/AL) or (ドパミン/AL))
検索範囲	範囲指定なし
絞り込み	抽出件数が336件であったが、会議録が含まれていたので会議録を除外したところ276件となった。原著論文29件を全件出力のうえタイトル等から内容を把握した。

② 検索結果

- ・ 該当文献数は29件であった。
- ・ このうち、「ランダム化比較試験」の該当文献数は0件、「Meta-Analysis」の該当文献数は0件であった。

③ 重要文献の要約

RLSにおけるレボドパまたはレボドパ/DCIの有効性、安全性及び至適用量等に関する重要情報を供するため、上記検索結果のうち重要文献を以下に要約した。

<日本における臨床試験等※>

1. 久米明人, 久米英明. 日本人特発性レストレスレッグス症候群の臨床的特徴. 臨床神経学. 2010;50:385-92.²²⁾

RLS症状を訴える151例を対象に、国際RLS研究グループの診断基準と Mayo Clinic 治療アルゴリズムに従って診療をおこない、臨床的特徴を検討した。151例のうち113例が特発性RLS、16例が二次性RLSと診断され、22例がRLSから除外された。特発性RLS患者の平均年齢は50.1歳、性別は女性が63%であり、家族歴は31%の患者にみられた。特発性RLS患者113例のIRLSRS評価により中等度以上の不眠、日常生活及び気分に影響がある患者はそれぞれ81%、49及び71%であった。特発性RLSと診断した患者に対して Mayo Clinic 治療アルゴリズムに従って以下の手順で治療を行った。

1. 自覚症状の発現頻度が週1日以下の患者を intermittent RLS、週2日以上 of 患者を daily RLS と分類
2. Intermittent RLS には主として非薬物療法を指導
3. Daily RLS には非薬物療法に加えてドパミン製剤による薬物療法を実施

4. ドパミン製剤で効果が得られないか副作用で服薬が困難な場合はガバペンチンまたはクロナゼパムを用いた。ドパミン製剤の効果は治療開始前と治療後 1 ヶ月から 3 ヶ月に実施された International RLS rating scale (IRLSRS)・Clinical Global Impression for Change (CGI-C) により評価した。

Daily RLS に分類されたのは 109 例で、そのうち 91 例にドパミン製剤治療が実施され、78 例で 1 カ月から 3 カ月後に薬効が評価された。

有効性については、ドパミン製剤としてプラミペキソール 0.125mg～0.75mg/日、ブロモクリプチン 2.5mg/日、レボドパ 100mg/日の用量で投与され、73%で改善、33%で寛解が認められた。

安全性については、副作用は嘔気が 13 例（嘔吐 1 例）、眠気 3 例、頭痛 2 例、浮遊感・浮腫・微熱・動悸・便秘・蕁麻疹・RLS 悪化が各 1 例みとめられ、副作用により 2 例が服薬を中止した。治療開始時と比較して、3 ヶ月から半年後に 5 例で症状が夕方や午後など早い時間帯に出現するようになり、オーグメンテーションと考えられた。

本結果の特発性 RLS 患者の神経症候をふくめた臨床的特徴は、欧米の患者の特徴と一致しており、IRLSSG 診断基準と Mayo Clinic 治療アルゴリズムは日本人 RLS 患者にも適用可能なことが示された。

2. 大塚美恵子, 島田由紀, 白岩秀隆, 高嶋浩一, 植木彰. Restless legs syndrome 9 例の臨床的・薬理学的検討. 運動障害. 2000;10:1-5.²³⁾

RLS 患者 9 例の病態を検討した。原疾患は特発性 RLS が 2 例、パーキンソン病 (PD) が 3 例、甲状腺機能低下症が 4 例であった。

PD に伴う RLS 患者 3 例のうち 2 例は RLS が初発症状であり、夜間のうつ状態及び不安焦燥を伴っていた。レボドパがパーキンソン症状、RLS、精神症状の全てを改善した点から、PD の RLS は血中ドパミン濃度の低下するオフ期の一症状と考えられる。

RLS に対するレボドパの有効性が報告されて以来、RLS の発現機序とドパミン系との関連が注目されている。我々の症例でも、少量のレボドパ及びドパミン作動薬が著効を示したのは、ドパミン系の関連を支持する所見である。

3. 江川功, 杉田義郎, 手島愛雄, 堤俊仁, 寺島喜代治, 三上章良, et al. 透析患者にみられた Restless legs 症候群に対するドパミン作動薬による治療効果. 精神医学. 1996;38:741-5.²⁴⁾

腎透析施行中の RLS 患者 12 例を対象に、レボドパ/ベンセラジド合剤 (8 例) とブロモクリプチン (4 例) を投与し、RLS に対する有効性を確認した。治療効果は短期 (2 ヶ月) と長期 (12 ヶ月) で評価し、6 例 (レボドパ群) および 1 例 (ブロモクリプチン群) では長期評価も実施された。治療効果の判定は Zucconi らの自己評価スケールに準じて行った。

短期の治療効果においては、レボドパ/ベンセラジド群では restless symptom の平均

が 4.5 から 3.1、sleep quality の平均は 4.6 から 3.4 に改善し、ブロモクリプチン群でも restless symptom の平均が 4.8 から 3.3、sleep quality の平均は 5 から 3.0 に改善した。

長期の治療効果では、レボドパ/ベンセラジド群では restless symptom の平均は 4.3→3.0→3.3（治療前→短期→長期）、sleep quality は 4.5→3.2→3.3 に改善したが、治療効果は次第に減弱していく傾向があった。ブロモクリプチン群においては restless symptom は 5→4→3、sleep quality は 5→3→3 であった。

RLS の治療ではレボドパとブロモクリプチンの作用機序の差異や単独治療での限界を考慮に入れると、両薬剤併用による治療が効果的であると考えられる。

薬物動態試験

本邦において、RLS 患者における血中レボドパの薬物動態や薬力学を検討目的とした臨床文献は 0 件であった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 国外文献データベース PubMed での検索 (2025 年 5 月 15 日実施)

① 検索方法

検索式	("levodopa"[MeSH Terms] OR "levodopa"[All Fields]) AND ("restless legs syndrome"[MeSH Terms]) AND ("restless legs"[All Fields] OR "Willis-Ekbom"[All Fields])
検索範囲	～2025年5月15日
絞り込み	PubMedのLimits機能を用いてReview又はMeta-Analysisに属する文献を抽出した。

② 検索結果

- ・ 該当文献数は88件であった。
- ・ このうち、「Meta-Analysis」を検討目的とした該当文献数は9件であった。

③ 重要文献の要約

国外文献データベースで抽出された文献のうち、重要文献を以下に要約した。

<海外における総説等>

1. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Kriston L, Riemann D, Hornyak M, et al. Levodopa for restless legs syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(2):CD005504.²⁵⁾

目的：RLS に対するレボドパの有効性と安全性をプラセボや他の薬剤と比較して評価する

検索方法：1985 年 1 月から 2008 年 12 月までの CENTRAL (The Cochrane Library 2008, Issue 4)、MEDLINE、EMBASE、PsycINFO、CINAHL、論文の参考文献リストの検索、製薬会社への問い合わせ

選択基準：RLS 患者 (18 歳以上) を対象に、少なくとも 7 日間、レボドパ治療とプラセボまたは他の治療を比較検討した無作為化二重盲検比較試験 (RCT) を対象とした。アウトカムは、症状の重症度、CGI-I、客観的及び自己評価による睡眠パラメータ、QOL、安全性パラメータなどであった。

データ収集と分析：2 名の著者がデータを抽出し、バイアスのリスクを評価し、製薬会社及び著者に追加情報を求めた。有害事象による脱落例及び有害事象発現例を収集した。

主な成績：6 件のプラセボ対照と 3 件の実薬対照の RCT が含まれた (n=521)。患者は中等度から重度の RLS、治療期間は 1 週間から 8 週間、レボドパ/DCI の投与量は 100mg/25mg～400mg/100mg であった。

症状の重症度 (11 点評価スケール、0 点は症状なし、10 点は症状が最大に重いことを示す) は、2 つの研究でプラセボよりもレボドパの方がより軽減した [平均差 (MD) -1.34、95%CI -2.18～-0.5、P = 0.002]。睡眠 1 時間あたりの周期性四肢運動は、プラセボと比較して -26.28/h 改善した (95%CI -30.53～-22.02、P < 0.00001)。2 つの研究で、CGI-I はプラセボよりもレボドパの方がより変化した (MD -1.25、

95%CI -1.89~-0.62、 $P = 0.0001$)。

2つの研究において、睡眠の質（睡眠質問票、視覚的アナログスケール）は大きな効果を示し〔標準化平均差（SMD）0.92、95%CI 0.52~1.33、 $P < 0.00001$ 〕、QOL（50mm 視覚的アナログスケール）はプラセボと比較して 3.23 改善した（95%CI 1.64~4.82、 $P < 0.0001$ ）。治療から脱落した患者はほとんどいなかったが（218 例中 3 例）、レボドパを投与された患者ではプラセボを投与された患者よりも有害事象が多くみられた（オッズ比 2.61、95%CI 1.35~5.04、 $P = 0.004$ ）。

2つのドパミンアゴニスト対照試験では、IRLS（MD 5.25、95%CI 2.10~8.40、 $P = 0.001$ ）、CGI-I（MD 0.62、95%CI 0.37~0.87、 $P < 0.00001$ ）、QOL（MD 5.54、95%CI 2.65~8.43、 $P = 0.0002$ ）に対するレボドパの効果は、カベルゴリンやプラミペキソールよりも小さいことが示された。

著者らの結論：レボドパは RLS の短期治療に有効である。臨床的に最も重要な有害事象であるオーグメンテーションについては、十分な検討がなされなかった。

2. Hornyak M, Scholz H, Kohnen R, Bengel J, Kassubek J, Trenkwalder C, et al. What treatment works best for restless legs syndrome? Meta-analyses of dopaminergic and non-dopaminergic medications. *Sleep Med Rev.* 2014;18:153-64.²⁶⁾

様々な国で RLS 治療薬としてドパミンアゴニストのみが承認されているが、他の治療法についても RCT が実施されていることから、現在推奨されている RLS 治療法について、包括的なメタ分析と RCT 間接比較を行った。Central、Medline、Embase、PsycINFO、及び CINAHL データベースを検索した結果、ドパミンアゴニスト、レボドパ、抗けいれん薬を用いたプラセボ対照試験（58 試験）及び実薬対照 RCT（4 試験）などが含まれた（患者 9,596 人）。国際 RLS 研究グループ重症度スケール（IRLS）に基づく治療効果は、ばらつきはあったものの薬剤間で同程度であったが、周期的四肢運動指数（PLMI）は薬剤間で異なる治療効果を示し、ドパミンアゴニスト、レボドパ及びオキシコドンで顕著な減少を示した。

3. Liu GJ, Wu L, Wang SL, Ding L, Xu LL, Wang YF, et al. Incidence of Augmentation in Primary Restless Legs Syndrome Patients May Not Be That High: Evidence From A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95(2):e2504.²⁷⁾

オーグメンテーションは、RLS の一般的な合併症であるが、その発生率等を調査した。RLS 治療中のオーグメンテーションを報告したランダム化比較試験等を分析した。11,543 人の参加者を含む合計 60 件から、発症率は全体で 5.6%（95%CI、4.0~7.7）、長期治療で 6.1%（95%CI、4.1-9.1）、短期治療で 3.3%（95%CI、1.4-7.3）であり、レボドパ治療を受けた患者では 27.1%（95%CI、12.3-49.5）であった。

4. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017). *Mov Disord.* 2018 Jul;33(7):1077-91.²⁸⁾

2008 年に発表された RLS の治療法に関するレビューを更新した。2007 年 1 月から 2017 年 1 月までに発表された無作為化比較試験をレビューし、40 件の新たな研究を有効性レビューの対象とした。

レボドパの介入は 2008 年と同様に引き続き有効であると考えられる。レボドパは、特発性 RLS 及び血液透析を受けている RLS 患者に有効であると考えられる。レボドパの使用に伴うリスクは許容範囲内とされるが、オーグメンテーションの発生には特別なモニタリングが必要である。継続的な毎日の使用において、いかなる用量でもオーグメンテーションが発生することが報告されているが、特にレボドパ 200mg 以上の用量でその頻度が高いとされている。

5. Zhou X, Du J, Liang Y, Dai C, Zhao L, Liu X, et al. The Efficacy and Safety of Pharmacological Treatments for Restless Legs Syndrome: Systemic Review and Network Meta-Analysis. *Front Neurosci.* 2021;15:751643.²⁹⁾

ネットワークメタ分析により、RLS に使用されている薬剤の有効性と安全性を比較した。文献検索とスクリーニングの後、10,674 人の参加者を含む 46 件の試験が含まれた。

プラセボと比較して、レボドパのみ RLS の症状緩和に非効率であることが示されたが、これはオーグメンテーションの影響を受けていると考えられた。また、分析に含まれた研究の数が限られていることも影響している可能性が考えられた。レボドパの間欠投与による短期治療が良い選択であると考えられているが、レボドパ治療の最適な用量・頻度・期間についてはさらなる調査が必要である。

6. Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad Med J.* 2013;89(1053):402-10.³⁰⁾

新たなエビデンスにより、RLS に対する推奨治療法に変更を加えた。レボドパはオーグメンテーションのリスクが高いため、日常的な RLS の治療にはあまり好ましくない。間欠性 RLS の場合は、レボドパまたはドパミンアゴニスト、または弱オピオイドまたはベンゾジアゼピンが使用される。

7. Comella CL. Treatment of restless legs syndrome. *Neurotherapeutics.* 2014;11:177-87.³¹⁾

レボドパは RLS に対する治療効果が確認された最初の薬剤で、カルビドパ/レボドパの Initial dose は 25/100mg、Usual dose range は 25/100–75/300mg (daily at bedtime)、漸増は 4-7 日ごとに 12.5/50mg、オーグメンテーションの頻度が高いことから通常は慢性治療には使用しない。

8. Ferini-Strambi L, Marelli S, et al. Pharmacotherapy for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(8):1127-38.³²⁾

薬物療法は、臨床症状により QOL 低下、日常活動・社会活動・睡眠が損なわれて

いる場合に限定すべきであり、このような一部の患者ではオンデマンド治療が臨床的に必要である。治療薬には、レボドパ/カルビドパ、プラミペキソール、ロピニロール、オキシコドン、メタドン、コデイン、トラマドールなどがある。長期間の漸増を経ないレボドパへの即時反応は、患者にとって非常に有益であり、初回投与で効果が認められる場合、RLS の診断を強く支持するものとなる。

9. Gopaluni S, Sherif M, Ahmadouk NA. Interventions for chronic kidney disease-associated restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(11):CD010690.³³⁾

成人 CKD 患者における RLS に対する介入の有効性を評価したランダム化比較試験 (RCT) 及び準 RCT を対象に、治療選択肢の利点・有効性・安全性を批判的に検討した。220 人の透析参加者を登録した 9 件の研究が含まれたが、7 件の研究は中～高程度のバイアスのリスクがあった。いずれの研究も規模が小さく、追跡期間は短かった (2～6 ヶ月)。

レボドパは RLS 症状を軽減する一方で、短時間作用に起因するリバウンド及びオーグメンテーションが認められている。報告された有害事象には重度の嘔吐、カフェイン摂取後の興奮、頭痛、口渇、胃腸症状が含まれた。

10. Sahli ZT, Jo J, Mousa SA, Tarazi FI. Clinical management of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients. *CNS Spectr*. 2017;22(1):14-21.³⁴⁾

末期腎疾患 (ESRD) 患者における RLS は、透析の早期中止と死亡率の増加により特に問題となっている。透析患者は、週に数時間から数日間、体を動かすことがないため、RLS はより問題となる可能性がある。また、RLS の有病率は腎機能正常者と比べて透析患者ではるかに高い。RLS 財団により、ドパミンアゴニスト、レボドパ等の推奨治療ガイドラインがあるにもかかわらず、ESRD におけるこれらの治療法の効果については情報が限られており、さらなる臨床研究が依然として必要である。

ESRD 患者における RLS に対するレボドパの有効性と安全性に関する臨床データは限られている。臨床試験の期間も透析患者におけるレボドパの効果を確認するには十分ではない。(表 2.「ESRD における RLS 治療の概要」において、レボドパ/カルビドパの用量は 100-200mg/日と記載されている)

11. Safarpour Y, Vaziri ND, Jabbari B. Restless Legs Syndrome in Chronic Kidney Disease-a Systematic Review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2023;13:10.³⁵⁾

慢性腎臓病に関連するレストレスレッグス症候群 (CKD-A-RLS) の疫学、相関因子、治療法に関する最新情報について、2022 年 5 月までの論文等を Medline 及び Google Scholar で検索し、レビューを実施した。175 件が検索され、111 件が臨床試験 (成人 105 件、小児 6 件)、64 件がレビューであった。一般集団における RLS の有病率 (5～10%) と比較して、透析患者における有病率は 15～30% と著しく高かったが、その治療について報告されている研究は限られていた。この

最新レビューの結論としては、一般集団と比較して CKD 患者では RLS が 2～3 倍多いことが示され、また RLS のない CKD 患者と比べて死亡率の増加、心血管事故、うつ病、不眠症の発生率の増加、生活の質の低下も示した。レボドパ、ロピニロール等のドパミン作動薬や Ca 遮断薬は RLS 治療に役立つが、これらの薬剤を使用した研究が現在進行中であり、CKD-A-RLS における有効性と実用性が確認されることが期待されている。

2) 国内文献データベース医学中央雑誌での検索 (2025 年 5 月 15 日実施)

① 検索方法

検索式	(レストレスレッグス症候群/TH or(レストレスレッグ/AL or レストレス・レッグ/AL or むずむず脚/AL or (Restless/AL and leg/AL) or 下肢静止不能/AL)) and ((Levodopa/TH or レボドパ/AL) or L-DOPA/AL or レボドパ/AL or Levodopa/TH)
検索範囲	1900年1月1日～2025年5月15日
絞り込み	抽出件数が93件のうち、会議録を除く 83件を全件出力のうえタイトル等から内容を把握した。

② 検索結果

- ・ 該当文献数は2件（総説）であった。
- ・ このうち、「Meta-Analysis」の該当文献数は0件であった。

③ 重要文献の要約

国外文献データベースで抽出された総説文献のうち、重要文献を以下に要約した。

<日本における総説等>

1. 平田 幸一，鈴木圭輔．Restless legs 症候群の診断と新規治療法．Brain Nerve. 2013;65:1391-9.³⁶⁾

RLS 治療のアルゴリズムを適用するにあたり、RLS には症状に軽重があり、頻度的にも必ずしも毎日は症状のない間欠性 RLS と毎日症状のある持続性 RLS があることを考慮する必要がある。治療には非薬物療法と薬物療法があり、前者で効果がない場合には、薬物療法を考慮する。

RLS の薬物療法の第一選択薬としてはドパミン受容体作動薬があり、他にレボドパ製剤、 $\alpha 2\delta$ カルシウムチャネルリガンド、クロナゼパムがある。

レボドパ製剤は、RLS に対する短期間での有効性が非盲検試験で報告されている。レボドパの効果発現は早い、半減期もドパミンアゴニストに比べ短い。しかし、オーグメンテーションや朝のリバウンド現象のリスクが高く、また耐性を予防するためにも長期投与は避け、低用量（50～200mg/日）で1ヶ月以内の短期間に限定して使用する、または特別な状況下（覚醒時の飛行機、映画館など）において間欠的に使用することが望ましい。

上記検索条件では除外されてしまうが、国内におけるレボドパのRLS治療に関して有用な情報を含む文献を以下に示す。

1. 鈴木圭輔．レストレスレッグス症候群の神経治療学．神経治療．2021;38:499-502.³⁷⁾

RLS 治療の薬物療法として、日中安静時に出現する症状に関しては levodopa50-100mg を用いる。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1. Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Koo BB, Manconi M, Winkelman JW. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. Mayo Clin Proc. 2021;96(7):1921-37.³⁸⁾

Mayo clinic 治療アルゴリズムでは、間欠性 RLS に対するオンデマンド治療として、レボドパ（レボドパ/DCI）、ベンゾジアゼピン、低力価オピオイド（コデイン、トラマドール）が記載されている。

レボドパ/DCI（100/25mg：1/2～1錠）は、夕方・就寝時・夜間起床時に断続的に起こる RLS や、飛行機・車での長時間移動や観劇といった特定の活動に関連する RLS に使用できるとされている。また、1日の用量が 200 mg 以上になるとオーグメンテーションのリスクが増加するため、レボドパは週に 3 回以下など間欠的な処方すべきとしている。なお、ドパミンアゴニストは通常、投与後 90～120 分で効果が現れるため、症状発現後の投与は効果が薄く、間欠性 RLS にはほとんど処方されないと記載されている。

2. Schwab RJ. Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) and Restless Legs Syndrome (RLS). Merck & Co., Inc., Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) and Restless Legs Syndrome (RLS). MSD Manual Professional Version [Internet]. Rahway (NJ): Merck & Co., Inc., c2025 [updated 2024 Jun; accessed 2025 May 15]. Available from: <https://x.gd/tM3U0>.³⁹⁾

周期性四肢運動障害（以下 PLMD）と RLS の治療として「ドパミン作動薬（プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、レボドパ/カルビドパ）はしばしば効果的であるが、オーグメンテーション、リバウンド、悪心、起立性低血圧、強迫的行為及び不眠症などの有害作用を生じることがある。これらの薬剤は、症状の治療には効果的だが長期治療には推奨されない。」と記載されている。

3. Aminoff MJ, Daroff RB. Encyclopedia of The Neurological Sciences 2nd ed. vol.4. Cambridge (MA): Academic Press; 2014. 22-6 p.⁴⁰⁾

RLS の pharmacological therapies の Dopaminergic agents の項に「カルビドパ/レボドパも有効であるが、オーグメンテーションのリスクが最大 80%と非常に高いため（午後または夕方に症状が悪化する）、一時的な症状に対して間欠的に使用する」と記載されている。

<日本における教科書等>

1. 水野美邦 editor. 神経内科ハンドブック 第 5 版. 東京: 株式会社医学書院; 2016. 178-86 p.⁴¹⁾

むずむず脚症候群(RLS)と睡眠時周期性四肢運動(PLMS)の治療方針として、以下の記載がある。

「ドパミン作動薬は RLS の症状改善に非常に有効であるが副作用としてオーグメンテーションが問題となる。オーグメンテーションとは文字通り RLS 症状の増強・拡大で、ドパミン作動薬、特に L-dopa 投与で起こりやすく、投与開始後数週～数か月で出現する。その特徴は、異常感覚の出現時刻が就床時から午後に早まり、重症例では朝から始まることがある。異常感覚の出現部位は下肢のみから上肢、体幹へ広がる、症状の程度が強くなり患者の ADL、QOL に大きく影響を及ぼすことがある。安静にしてから症状が発現するまでの潜時が短縮する。オーグメンテーションの病態は明らかでないが、本症における L-dopa の薬物動態は正常で、Parkinson 病の L-dopa 長期治療時の副作用であるジスキネジアはみられない。オーグメンテーションがみられたらドパミン作動薬を減量あるいは中止して他剤との併用、他剤への切り替えを行う（表）。」

表 RLS に使用される薬物の種類

薬物	投与量	副作用
ドパミン作動薬		
プラミペキソール	0.125～0.75mg/日	吐き気、頭痛、ふらつき、オーグメンテーション
ロピニロール	0.5～4mg/日	吐き気、頭痛、眠気、ふらつき
ロチゴチン	0.5～4mg/24 時	頭痛、かゆみ、吐き気
カベルゴリン	0.5～2mg/日	吐き気、便秘、頭痛、ふらつき、眠気、オーグメンテーション
ペルゴリド	0.1～0.75mg/日	吐き気、頭痛、ふらつき、オーグメンテーション
L-dopa/DDCI	100～200mg/bedtime	吐き気、頭痛、オーグメンテーション
抗てんかん薬		
ガバペンチン	300～1800mg/日	眠気、ふらつき
ベンゾジアゼピン		
クロナゼパム	1mg/bedtime	眠気、ふらつき
オピオイド		
オキシコドン	10mg/日	眠気、便秘、呼吸抑制

- Schwab RJ. 周期性四肢運動障害 (PLMD) およびレストレスレッグス症候群 (RLS). MSD マニュアル プロフェッショナル版. [Internet] 東京: MSD 株式会社. c2025 [updated 2022 May; accessed 2025 May 15]. Available from: <https://x.gd/nasq8>.⁴²⁾
PLMD と RLS の治療として「レボドパ/カルビドパを使用することもあるが、通常は症状増強現象及びリバウンドをより生じにくい他の薬剤が好まれる。」との記載がある。
- 平山恵造, editor. 臨床神経内科学. 改訂 6 版. 東京: 株式会社南山堂; 2012. 382-4

p.⁴³⁾

RLS の治療として以下の記載がある。

「中等症～重症例では薬物療法となるが、長期にわたり対症療法を行うという前提を念頭に置き、最低必要量で対応していく。効果があるとされているものを大別すると、①ドパミン作動薬、②抗痙攣薬（alpha-2-delta anticonvulsant）、③ベンゾジアゼピン系薬剤、④オピオイド製剤の4種に大別されるが、日本で RLS に保険適用されている薬剤は①ではプラミペキソール及びロチゴチン、②ではガバペンチン・エナカルビルのみである。」

4. Silberstein SD, Mermura MJ. 神経内科治療薬処方ガイド. 山脇正永, 木村行男, translator. 東京: 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2012. 392-8 p.⁴⁴⁾

レボドパ・カルビドパの解説として以下の記載がある（RLS に関する記載抜粋）。

項目	記載内容
通常の処方対象	レストレスレッグス症候群
作用機序	省略
薬効発現までの時間	数日後～数週間後
効果がある場合	記載なし
効果がない場合	・末梢神経障害、鉄欠乏症、甲状腺疾患などの診断を除外できるか検討すること。 ・ドーパミンアゴニストまたは他の薬物に処方変更する。
通常の用法	就寝前に徐放錠(CR 錠)を服用してもらう
神経内科薬理学の技法	考えられる利点： 記載なし。 考えられる欠点： レストレスレッグ症候群(RLS)自体に適応はない。 主な標的症状： レストレスレッグ症候群(RLS)： 疼痛,不眠症 臨床の知恵： レストレスレッグ症候群(RLS)に対して、通常はカルビドパ・レボドパ製剤が有効であるが、しばしば患者には、薬物耐性が生じるか、あるいは午前中に症状のリバウンド（反跳）が起きる。このリバウンド現象は"（症状の）増強作用オーグメンテーション"とよばれ、このためレストレスレッグ症候群（RLS）に対しては、一般にドーパミンアゴニストの投与が好ましい。

5. 猿田亨男, 北村惣一郎, editors. 1361 専門家による私の治療. 2019-20 年度版. 東京: 株式会社日本医事新報社; 2019. 581-3 p.⁴⁵⁾

RLS の治療の実際の項に、「軽症で間欠的な場合、少量のレボドパ製剤やベンゾジアゼピンが用いられることがある（わが国では保険適用外）。」との記載がある。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults.³⁾

米国神経学会（AAN）の成人における RLS 治療ガイドラインにおいて、中等度から重度の特発性 RLS 及び特発性 RLS の睡眠（PLMS 及び主観的な睡眠指標）に対して「レボドパの使用を支持する弱いエビデンス（レベル C）がある。」と推奨されている。エビデンスとしては「レボドパ（100～200mg）は、患者報告による RLS 症状の重症度を改善する可能性がある（4 件のクラス III 研究、うち 2 件は単独で有益性を示し、2 件は統計的精度を高めるためにメタ解析で組み合わせて有益性を示した）。」、「レボドパは、主観的睡眠測定を改善する可能性がある（4 つのクラス III 試験、少なくともいくつかの副次的睡眠測定で改善あり）、PLMI（3 つのクラス III 試験）も改善する可能性がある。」、「RLS におけるレボドパの QOL に対する効果を支持または否定する証拠は不十分である（2 件のクラス III 研究、精度が十分な研究は 1 件のみ）。」と記載されている。

2. Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline.⁴⁾

米国睡眠医学会（AASM）の RLS 及び周期性四肢運動障害のガイドラインにおいて、成人の RLS 及び RLS を有する ESRD 患者に対するレボドパの標準的使用を推奨しない（条件付き推奨、エビデンスの確実性は極めて低い）としている。本提案の解説に「レボドパは、短期使用による RLS 症状の軽減をより重視し、長期使用による副作用（特にオグメンテーション）をあまり重視しない患者の RLS 治療にレボドパを使用してもよい。」と記載されている。また、「患者とその嗜好に基づき、個々の患者にドパミン作動薬の処方が適応となる場合もある。例えば、ドパミンアゴニストやレボドパは、他の RLS 治療薬の忍容性が低い場合や有効性が認められない場合だけでなく、移動が制限される状況（例：飛行機での移動）において、短期間の使用を考慮することができる。」と記載されている。

3. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society.⁵⁾

欧州神経学会連合（EFNS）、欧州神経学会（ENS）及び欧州睡眠研究学会（ESRS）の Joint task force として作成された RLS のガイドラインにおいて、2 つの臨床試験結果をもとに「レボドパは原発性レストレスレッグス症候群の短期治療に効果があり、長期治療にも効果がある可能性がある（クラス I エビデンス）」とされている。ただし、重要なリスクであるオグメンテーションを考慮すると 200mg を超える用量で投与すべきではないこと、独国では第一選択薬となっているものの、散発性 RLS のオンデマンド治療としてより確立しているとされている。

4. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. ⁶⁾

国際レストレスレッグス症候群研究グループ（IRLSSG）の RLS/Willis–Ekbom disease の長期治療ガイドラインにおいて、レボドパへの忍容性がありオーグメンテーションや効果減弱がみられない 24～40%の RLS/WED 患者に対しておそらく最長 2 年間有効である（推奨レベル B）とされている。

5. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. Sleep Med. 2016;21:1-11. ⁴⁶⁾

国際レストレスレッグス症候群研究グループ（IRLSSG）は、欧州レストレスレッグス症候群研究グループ（EURLSSG）及びレストレスレッグス財団（RLS-F）と共同で、レストレスレッグス症候群/ウィリス・エクボム病（RLS/WED）におけるドパミン作動性増強の長期薬物療法の予防と治療に関する、エビデンスに基づいた合意に基づく推奨事項を策定するタスクフォースを設立し、RLS/WED の予防及び治療に関する推奨を行った。「5.2.2. RLS/WED の増悪を防ぐための間欠的（非毎日）治療」において、RLS/WED の毎日の治療は、症状がほぼ毎日発生するまで、できる限り延期すべきである。しかし、多くの要因により、この目標を達成することは困難である。第一に、間欠的な RLS/WED 患者では、症状の発生はしばしば予測不可能である。第二に、多くの患者は、症状が現れてから薬を服用するのではなく、症状が現れる前に薬を服用し、症状の発生を防ぐ方が効果的であると感じている。とはいえ、症状が頻繁に起こらない場合（週に 1～2 回未満）、または不動状態になることが予測できる状況（長時間の自動車や飛行機での移動、医療処置など）の前に予防薬として服用する場合は、間欠投与の目標を追求すべきである。レボドパは、間欠的な治療として週に 2～3 回まで使用してもよいが、オーグメンテーションのリスクが高いことを考慮し、毎日の治療には使用すべきではない、と記載されている。

6. Trenkwalder C, Stefani A, Bachmann CG, Maihöfner C, Mathis J, Muntean L, et al. Restless legs syndrome: abbreviated guidelines by the German sleep society and the German neurological society. Neurol Res Pract. 2024;6(1):53. ⁴⁷⁾

ドイツ神経学会及びドイツ睡眠学会が作成し、承認した RLS に関するガイドラインを簡略化して英語に翻訳したものであり、診断および治療法の選択肢を網羅している。RLS の薬物療法に「散発性/間欠性 RLS において、レボドパ/DCI は可能であれば 100mg/日のみ、オーグメンテーションのリスクが高いため間欠投与のみ、または診断目的」と記載されている。

＜日本におけるガイドライン等＞

1. 標準的神経治療：Restless legs 症候群診療ガイドライン (2024).¹⁾

CQ3 ドパミン作動薬 (levodopa, dopamine agonist) は有効か？

推奨

中等度以上の RLS 患者における薬物治療では dopamine agonist を使用することを推奨する (GRADE 1A：推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「強」)

・付帯事項：ドパミン作動薬ではオーグメンテーションの発現リスクがあるため、治療開始時の RLS 患者では $\alpha 2\delta$ リガンド製剤の選択を患者の背景に応じて検討すべきである。

Levodopa (保険適用外) の使用は予測可能な動けない状況下などで、週 2-3 回の間欠的な治療に留めることを提案する。(GRADE 1C：推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「弱」)

解説 (抜粋)

Levodopa (100-200mg) は RLS 症状、主観的な不眠症状や PLMS を改善し、短期治療としての有効性が小規模で報告されている。しかし 6 ヶ月間の多施設共同オープン試験において levodopa 投与を受けた 60% の RLS 患者でオーグメンテーションが生じており 12% が治療を中断した。オーグメンテーションのリスクを考慮すると、levodopa は予測可能な動けない状況下 (長距離の車や飛行機での旅行、医療処置など) の予防薬として、週 2-3 回の間欠的な使用に留めることが推奨される。

※保険適用外薬について、「本ガイドラインでは、臨床的に十分なエビデンスがあれば、「保険適用外薬」であることを明記した上で取り上げている。」と記載されている (p.133)。

2. 内山真. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. 第 3 版. 東京: 株式会社じほう; 2019. 236 p.⁴⁸⁾

VII レストレスレッグス症候群 (むずむず脚症候群) と周期性四肢運動障害

1. レストレスレッグス症候群 (むずむず脚症候群)

5 治療

(1) 中枢ドパミン作動薬

レボドパ・カルビドパ合剤などのドパミン製剤、ドパミンアゴニストであるプラミペキソール (ビ・シフロール)、タリペキソール、ロピニロールなどが効果がある。プラミペキソールとロチゴチンのみが RLS に対し保険適応を取得している。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

国内では要望内容に係る臨床試験や使用実態調査は実施されていない。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

レボドパは RLS に対する治療に最初に用いられたドパミン作動薬であり、有効性・安全性について数多く検討され知見が蓄積している。

第2項に示したとおり、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩製剤は、独国において「特発性及び透析を必要とする腎不全患者における症候性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）」の効能・効果で承認されており、スイスでも RLS に対して承認されている。

第3項(1)に示したとおり、海外において、RLS 患者に対するレボドパ/DCI 製剤の有効性及び安全性がプラセボ対照試験を含む複数の無作為化試験で検討されているとともに、他の治療薬の無作為化比較試験における対照薬としても選択されている。その治療効果は報告により若干異なるものの、RLS に対する有効性は一貫して確認されている。レボドパ/DCI とドパミンアゴニストとの比較試験においては、報告により結果の詳細は異なるものの、レボドパ/DCI はドパミンアゴニストと同様に RLS 症状を改善することが示されている^{11), 12), 13)}。

国内においては、無作為化比較試験の報告はないものの、国際 RLS 研究グループの診断基準と Mayo Clinic 治療アルゴリズムに基づいた検討において、日本人における RLS の臨床的特徴が欧米と一致していたこと、レボドパを含むドパミン製剤治療が有効であったことが示されている²²⁾。

第3項(2)に示したシステマティックレビューまたはメタアナリシスでも、レボドパ/DCI 製剤の RLS に対する有効性は一貫している。ただし、レボドパは短時間作用型であり即効性がある一方で、慢性的な使用によりオーグメンテーションが発現すること、特に高用量でその頻度が高いことが指摘されているため、国内外いずれにおいても長期投与は避け、低用量で短期間に限定または間欠的な使用が推奨されている。

第3項(3)及び(4)に示した教科書及びガイドライン等にも、上記報告を踏まえてレボドパ/DCI 製剤が記載されている。2021年に改訂された米国 Mayo clinic 治療アルゴリズムでは、間欠性 RLS に対するオンデマンド治療として記載されている³⁸⁾。米国 AASM ガイドライン、欧州ガイドライン及び国際 RLS 研究グループ (IRLSSG) のガイドラインでも、表現にばらつきはあるものの、間欠性 RLS や特別な状況下において間欠的・短期的治療として使用すること、標準治療として連日投与や長期投与することは推奨されない、とされている^{4), 5), 46)}。国内でも同様に、2024年に改訂された日本神経治療学会による「標準的神経治療：Restless legs 症候群診療ガイドライン (2024)」において、レボドパが「予測可能な動けない状況下などで、週 2-3 回の間欠的な治療に留めることを提案する」(GRADE 1C (推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「弱」))で推奨され、治療アルゴリズムでは、間欠型、軽度の RLS に対するオンデマンド治療に位置付けられている¹⁾。

以上の知見より、レボドパ/DCI 製剤は国内外においてレストレスレッグス症候群に対す

るオンデマンド治療として確立されており、要望効能・効果である「レストレスレッグス症候群」は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

本剤のパーキンソン病に対する臨床用量（レボドパ未投与例）は、初回量がレボドパ/ベンセラジドとして 100/25mg～300/75mg、維持量が 300/75mg～600/150mg である。RLS の薬事承認を得ている独国では、パーキンソン病に対する臨床用量（レボドパ未投与例）は、初回量がレボドパ/ベンセラジドとして 100/25mg～200/50mg、維持量が 800/200mg を超えないこととされており、RLS に対しては 200/50mg～300/75mg を超えないこととされている。

米国 Mayo clinic 治療アルゴリズムでは、間欠性 RLS に対するレボドパ/DCI の用量として「100mg/25mg（1/2～1錠）」、「1日の用量が 200mg 以上になるとオーグメンテーションのリスクが増加するため週に 3 回以下など間欠的な処方にするべき」と記載されている³⁸⁾。また、EFNS/ENS/ESRS が作成した欧州におけるガイドラインでも、オーグメンテーションを考慮して 200mg を超える用量で投与すべきではないとされている⁵⁾。

本邦におけるガイドラインでも同様に、オーグメンテーションやリバウンドのリスクを考慮して 100/25mg～200/50mg に留めるべきとされ、平田らによる総説では「長期投与は避け、低用量（50～200mg/日）で 1 ヶ月以内の短期間に限定して使用する、または特別な状況下（覚醒時の飛行機、映画館など）において間欠的に使用することが望ましい」とされている³⁶⁾。

以上を踏まえると、要望する用量はレボドパ/ベンセラジドとして 1 回量を 50/12.5mg～100/25mg、症状により増量する場合でも 1 日の総投与量としてパーキンソン病における維持量未満である 200/50mg を上限とすることが適切と考えた。また、ドパミン受容体作動薬との併用の場合には、オーグメンテーションリスクを一層抑制する観点から、投与量は最大でも 100/25mg 程度に留めるべきと考える。用法については次項（臨床的位置づけについて）で示すとおり、間欠性 RLS 等で必要時のみ使用もしくは急速に症状改善が必要な場合のオンデマンド療法に位置付けるべきと考える。

<臨床的位置づけについて>

本邦において RLS に対する治療薬としてプラミペキソール、ガバペンチン エナカルビル及びロチゴチンが臨床使用されているが、2012 年以降、新たな治療薬は登場していない。一方、本邦におけるガイドラインでは、上記薬剤に加えてレボドパも記載されており、治療オプションとして保険適応下で使用可能となることが望ましい。レボドパ製剤は、海外ガイドライン等の報告を踏まえると一定の治療効果が期待できるものの、高用

量の使用や長期使用によりオーグメンテーションやリバウンドを起こしやすいと考えられている。投与量については、前述のとおり 50/12.5mg～100/25mg を基本とし、増量する場合でもパーキンソン病における維持量未満である 200/50mg を 1 日投与量の上限とすることが適切と考えた。長期使用については、レボドパ/DCI 製剤が保険償還されている独国及びスイスでは長期使用に対する制限はなく、IRLSSG の長期治療ガイドラインでも 2 年間の長期使用までは推奨（Level B）されているが⁶⁾、一方でその他の国内外ガイドラインでは総じて間欠性 RLS や特別な状況下において間欠的・短期的治療として使用すること、標準治療として連日投与や長期投与することは推奨されない、とされている^{1), 4), 5), 46)}。本剤については、パーキンソン病の治療薬として安全性は確立しているものの、日本人 RLS 患者に対する直接的な臨床試験を実施していないことも踏まえると、RLS に対するオーグメンテーションやリバウンドのリスクを回避し、最大限の治療効果を得るためにも、長期投与を避けるだけでなく、間欠性 RLS 等で必要時のみ使用もしくは急速に症状改善が必要な場合のオンデマンド療法に位置付けるべきと考える。

さらに、ドパミン受容体作動薬で効果が不十分な場合、または副作用やアレルギー等により使用が困難な場合に限り、補完的な治療選択肢として位置づけることが妥当と考える。

以上から、臨床的位置づけとしては①第一選択薬として使用しないこと、②オンデマンド療法として位置付けること、③効果が認められない場合には漫然と投与しないこと、④ドパミン受容体作動薬で効果不十分、または使用困難な場合に限り使用を検討することを、添付文書で注意喚起すべきと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望効能・効果であるレストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）を対象として、既存治療薬を対照とした臨床試験を行うことが正しい道筋ではあるものの、本剤はオンデマンド治療を想定しているため、既存薬との比較による薬効評価は困難と考えられる。また、第 3 項（6）に記載したとおり、本剤は、独国等で RLS の適応を有しており、国内外における論文ならびにガイドライン等の記載より、RLS に対するオンデマンド治療としての有効性及び安全性は医学薬学上公知であり、要望する効能・効果及び用法・用量は妥当と考えられることから、さらなる臨床試験を実施する必要性はないと判断した。本剤がパーキンソン病治療薬として臨床使用されるようになり既に 40 年以上経過していること、また RLS ではより低用量かつオンデマンド使用を想定しており、新たな安全性の懸念は低いと想定される。有効性については、日本人を対象とした報告は限られるものの、海外における研究報告や独国等で薬事承認されている事実を踏まえると、本邦においてもオンデマンド療法の位置づけであれば有用性が十分期待できるものと考えられる。

以上のことから、RLS に対するレボドパ/ベンセラジド療法は公知申請が可能かつ望ましいと考えられる。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

6. 参考文献一覧

- 1) Restless legs 症候群診療ガイドライン作成委員会. 標準的神経治療 : Restless legs 症候群診療ガイドライン (2024). 神経治療学. 2024; 41:129-76.
- 2) 独国添付文書 (Levodopa/Benserazid-ratiopharm® 100 mg/25 mg Tabletten)
- 3) Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults. Neurology. 2016;87(24):2585-93.
- 4) Winkelman JW, Berkowski JA, DelRosso LM, Koo BB, Scharf MT, Sharon D, et al. Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2025;21:137-52.
- 5) Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O' Keefe S, Trenkwalder C, Högl B, et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. Eur J Neurol. 2012;19:1385-1396.
- 6) Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelman JW, Earley CJ, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. Sleep Med. 2013;14: 675-84.
- 7) Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohnen R. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. Sleep. 1999;22:1073-81.
- 8) Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Pollmächer T, Wetter T, Schwarz J, Kohnen R, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. Sleep 1995;18:681-8.
- 9) Eisensehr I, Ehrenberg BL, Solti SR, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. J Neurol. 2004;251:579-83.
- 10) Saletu M, Anderer P, Högl B, Saletu-Zyhlarz G, Kunz A, Poewe W, et al. Acute double-blind, placebo-controlled sleep laboratory and clinical follow-up studies with a combination treatment of rr-L-dopa and sr-L-dopa in restless legs syndrome. J Neural Transm. 2003;110:611-26.
- 11) Bassetti CL, Bornatino F, Fuhr P, Schwander J, Kallweit U, Mathis J. Pramipexole versus dual release levodopa in restless legs syndrome: A double blind, randomised, cross-over trial. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13274.

- 12) Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Högl B, Mathis J, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord.* 2007;22:696-703.
- 13) Kallweit U, Khatami R, Pizza F, Mathis J, Bassetti CL. Dopaminergic treatment in idiopathic restless legs syndrome: effects on subjective sleepiness. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(6):276-8.
- 14) Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, Kohnen R, Winkelmann J, Selzer R, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology.* 1999;52:285-90.
- 15) Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology.* 1988;38:1845-8.
- 16) Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep.* 1996;19(3):205-13.
- 17) Högl B, García-Borreguero D, Kohnen R, Ferini-Strambi L, Hadjigeorgiou G, Hornyak M, et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol.* 2010;257:230-7.
- 18) Earley CJ, Allen RP. Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. *Sleep.* 1996;19:801-10.
- 19) Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, Sezer S, Saatci U, Haberal M. Gabapentin versus levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. *Ren Fail.* 2004;26:393-7.
- 20) Braun M, Cawello W, Andreas JO, Boekens H, Horstmann R. Lack of pharmacokinetic interactions between transdermal rotigotine and oral levodopa/carbidopa. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(9):1047-55.
- 21) Vetrugno R, Contin M, Baruzzi A, Provini F, Plazzi G, Montagna P. Polysomnographic and pharmacokinetic findings in levodopa-induced augmentation of restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2006;21(2):254-8.
- 22) 久米明人, 久米英明. 日本人特発性レストレスレッグス症候群の臨床的特徴. *臨床神経学.* 2010;50:385-92.
- 23) 大塚美恵子, 島田由紀, 白岩秀隆, 高嶋浩一, 植木彰. Restless legs syndrome 9 例の臨床的・薬理学的検討. *運動障害.* 2000;10:1-5.
- 24) 江川功, 杉田義郎, 手島愛雄, 堤俊仁, 寺島喜代治, 三上章良, et al. 透析患者にみられた Restless legs 症候群に対するドパミン作動薬による治療効果. *精神医学.* 1996;38:741-5.
- 25) Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Kriston L, Riemann D, Hornyak M, et al. Levodopa for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD005504.

- 26) Hornyak M, Scholz H, Kohnen R, Bengel J, Kassubek J, Trenkwalder C, et al. What treatment works best for restless legs syndrome? Meta-analyses of dopaminergic and non-dopaminergic medications. *Sleep Med Rev.* 2014;18:153-64.
- 27) Liu GJ, Wu L, Wang SL, Ding L, Xu LL, Wang YF, et al. Incidence of Augmentation in Primary Restless Legs Syndrome Patients May Not Be That High: Evidence From A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95(2):e2504.
- 28) Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017). *Mov Disord.* 2018 Jul;33(7):1077-91.
- 29) Zhou X, Du J, Liang Y, Dai C, Zhao L, Liu X, et al. The Efficacy and Safety of Pharmacological Treatments for Restless Legs Syndrome: Systemic Review and Network Meta-Analysis. *Front Neurosci.* 2021;15:751643.
- 30) Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad Med J.* 2013;89(1053):402-10.
- 31) Comella CL. Treatment of restless legs syndrome. *Neurotherapeutics.* 2014;11:177-87.
- 32) Ferini-Strambi L, Marelli S, et al. Pharmacotherapy for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(8):1127-38.
- 33) Gopaluni S, Sherif M, Ahmadouk NA. Interventions for chronic kidney disease-associated restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(11):CD010690
- 34) Sahli ZT, Jo J, Mousa SA, Tarazi FI. Clinical management of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients. *CNS Spectr.* 2017;22(1):14-21.
- 35) Safarpour Y, Vaziri ND, Jabbari B. Restless Legs Syndrome in Chronic Kidney Disease- a Systematic Review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2023;13:10.
- 36) 平田幸一, 鈴木圭輔. Restless legs 症候群の診断と新規治療法. *Brain Nerve.* 2013;65:1391-9.
- 37) 鈴木圭輔. レストレスレッグス症候群の神経治療学. *神経治療.* 2021;38:499-502.
- 38) Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Koo BB, Manconi M, Winkelman JW. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(7):1921-37.
- 39) Schwab RJ. Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) and Restless Legs Syndrome (RLS). Merck & Co., Inc., Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) and Restless Legs Syndrome (RLS). MSD Manual Professional Version [Internet]. Rahway (NJ): Merck & Co., Inc., c2025 [updated 2024 Jun; accessed 2025 May 15]. Available from: <https://x.gd/tM3U0>. (添付なし)
- 40) Aminoff MJ, Daroff RB. *Encyclopedia of The Neurological Sciences* 2nd ed. vol.4. Cambridge (MA): Academic Press; 2014. 22-6 p.
- 41) 水野美邦 editor. *神経内科ハンドブック 第 5 版*. 東京: 株式会社医学書院; 2016. 178-86 p.

- 42) Schwab RJ. 周期性四肢運動障害 (PLMD) およびレストレスレッグス症候群 (RLS) . MSD マニュアル プロフェッショナル版. [Internet] 東京: MSD 株式会社. c2025 [updated 2022 May; accessed 2025 May 15]. Available from: <https://x.gd/nasq8>. (添付なし)
- 43) 平山恵造, editor. 臨床神経内科学. 改訂 6 版. 東京: 株式会社南山堂; 2012. 382-4 p.
- 44) Silberstein SD, Mermura MJ. 神経内科治療薬処方ガイド. 山脇正永, 木村行男, translator. 東京: 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2012. 392-8 p.
- 45) 猿田亨男, 北村惣一郎, editors. 1361 専門家による私の治療. 2019-20 年度版. 東京: 株式会社日本医事新報社; 2019. 581-3 p.
- 46) Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. Sleep Med. 2016;21:1-11.
- 47) Trenkwalder C, Stefani A, Bachmann CG, Maihöfner C, Mathis J, Muntean L, et al. Restless legs syndrome: abbreviated guidelines by the German sleep society and the German neurological society. Neurol Res Pract. 2024;6(1):53.
- 48) 内山真. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. 第 3 版. 東京: 株式会社じほう; 2019. 236 p.