

抗パーキンソン剤

処方箋医薬品\*

# イシードパール®配合錠

EC-DOPARL® Tablets

レボドパ/ベンセラジド塩酸塩配合剤

承認番号	22100AMX01201
薬価収載	2009年 9月
販売開始	1980年 2月

\*注意-医師等の処方箋により使用すること

## ※【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

## 【組成・性状】

### 1. 組成

有効成分	1錠中日局レボドパ100mg、日局ベンセラジド塩酸塩 28.5mg(ベンセラジドとして25mg)
添加物	日局カルメロースカルシウム、三二酸化鉄、日局ステアリン酸マグネシウム、日局タルク、日局乳糖水和物、日局バレイシヨデンブ

### 2. 製剤の性状

直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	表面	裏面	側面	色調 剥皮	識別記号
9.1	3.5	0.27				淡赤色 素 錠	KH108 (錠剤本体、 PTPシートに表示)

## 【効能・効果】

パーキンソン病、パーキンソン症候群

## 【用法・用量】

### レボドパ未投与の場合：

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。

### レボドパ投与例の場合：

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。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝障害又は腎障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 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[潰瘍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、インスリン必要量を増大させるとの報告がある。]
- 4) 重篤な心・肺疾患、気管支喘息又は内分泌系疾患のある患者[これらの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[眼圧上昇を起し、症状が悪化するおそれがある。]
- 6) 自殺傾向等精神症状のある患者[精神症状が悪化するおそれがある。]
- 7) 骨軟化症の患者[「その他の注意」の項1) 参照]
- 8) 25歳以下の患者[「その他の注意」の項1) 参照]

### 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、下記のような現象があらわれることがあるので、適切な処置を行うこと。
  - (1) wearing-off(up and down)現象があらわれた場合には、1日用量の範囲内で投与回数を増すなどの処置を行うこと。
  - (2) on and off現象があらわれた場合には、維持量の漸減又は休薬を行う。症状悪化に際しては、その他の抗パーキンソン剤の併用等の処置を行うこと。
- 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に注意すること。

### ※ 3. 相互作用

#### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	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。
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。
パバベリン塩酸塩	本剤の作用が減弱するおそれがある。	パバベリンが線条体でのドパミン受容体を遮断する可能性がある。
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。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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炭酸酵素が阻害されると考えられている。
血圧降下剤 メチルドパ水和物 レセルピン 節遮断剤等	本剤が血圧低下を増強することがある。	レボドパに血圧降下作用があるためと考えられている。
他の抗パーキンソン剤 抗コリン剤 フロモクリプチン アマタジン等	精神神経系及び循環器系の副作用が増強することがある。	長期投与により大脳皮質におけるアセチルコリン系感受性が亢進する。
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。
全身麻酔剤 ハロタン等	不整脈を起こすおそれがある。	左記薬剤がカテコールアミンに対する心筋の感受性を増加させる。

#### 4. 副作用

承認時及び1983年1月までの副作用頻度調査において、3,206例中、副作用の発現例は577例（発現率18.0%）で、840件であった。

主な副作用は不随意運動252件（7.9%）、嘔気92件（2.9%）、食欲不振60件（1.9%）、幻覚45件（1.4%）、不眠31件（1.0%）、立ちくらみ29件（0.9%）、嘔吐27件（0.8%）等であった。

##### 1) 重大な副作用

- 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、ショック状態等を症状とする**Syndrom malin（悪性症候群）**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。
- 幻覚**（1.4%）、**抑うつ**（0.1%）、**錯乱**（0.06%）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。
- 胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化**（0.03%）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。
- 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。
- 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。
- 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) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	不随意運動（顔面、口、頸部、四肢等）	焦燥感、精神高揚、せん妄、不安、不眠、頭痛、頭重、めまい、眠気、筋緊張低下	突発性硬直、構音障害	傾眠、病的賭博、病的性欲亢進、ドパミン調節障害症候群

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器		嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、便秘、腹痛、胃部不快感、下痢、胸やけ、口内炎、腹部膨満感	唾液分泌過多	
泌尿器			排尿異常	
血液				白血球減少
皮膚		発疹	蕁麻疹様湿疹、四肢色素沈着、口唇の水ぶくれ、脱毛	
循環器		動悸、立ちくらみ、血圧低下	不整脈	
眼			視覚異常	
肝臓				AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P上昇
その他		発汗、胸痛、脱力・倦怠感、浮腫	のぼせ感	唾液・痰・口腔内粘膜・汗・尿・便等の変色（黒色等）

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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ため注意すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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）で胸骨核の癒合、過剰頸椎骨の催奇形作用が報告されている。〕
- 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔乳汁分泌が抑制されるおそれがあり、また動物実験（ラット）でレボドパの乳汁移行が知られている。〕

#### 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

ニトロプルシドナトリウム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。

#### 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。

#### 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。〕

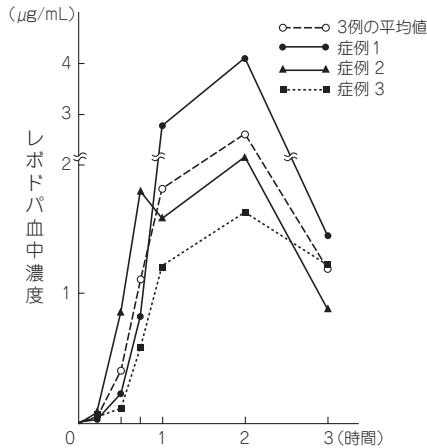
#### 10. その他の注意

- 動物実験（幼若ラット）において、ベンセラジド塩酸塩による骨端軟骨板の内軟骨性骨化の異常（閉鎖不全）が報告されている。
- 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。
- 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。
- 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。

## 【薬物動態】

### 1. 吸収<sup>1)</sup>

パーキンソン病患者3名にレボドパ300mgとベンセラジド75mgの配合剤を経口投与した場合のレボドパの血中濃度推移は下図のとおりであり、投与後2時間で最高1.5~4 $\mu$ g/mLを示した。(3時間までのAUCは4.69 $\pm$ 1.1 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)



### 2. 分布(参考:ラットでのデータ)<sup>2)</sup>

<sup>14</sup>C-レボドパ50mg/kgとベンセラジド12.5mg/kgをラットに併用経口投与したところ、30分後の体組織への放射能分布は、胃>脾臓>甲状腺>腸>副腎>腎臓>脾臓>肺>肝臓の順であった。

### 3. 代謝・排泄<sup>1)</sup>

パーキンソン病患者にレボドパ200mgとベンセラジド50mgの配合剤を経口投与した場合、投与後3時間の血漿中レボドパ及び3-O-メチルドパ(3-OM-DOPA)濃度はレボドパ1g単剤投与時より高値を示した。また、投与後3時間までの尿中排泄は血中濃度がよく反映され、レボドパ排泄量はレボドパ1g単剤投与時で約0.7%であるのに対し配合剤では20~25%と増加した。

## 【臨床成績】<sup>3)4)</sup>

- 国内20施設、239例のパーキンソン病患者を対象として実施された一般臨床試験において全般的改善度で79.1%(189/239)の有効率を示した。主要症状別の有効率は筋強剛42.1%(82/195)、振戦40.9%(63/154)、無動~寡動32.6%(62/190)であった。
- パーキンソン病患者94例を対象としてクロスオーバー法によるレボドパとの二重盲検比較試験において、全般的改善度、全般的安全性、全般的有用度の面で本剤が有意に優れていることが認められた。

## 【薬効薬理】

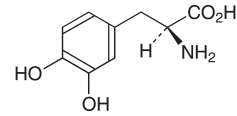
### 作用機序<sup>1)5)6)</sup>

本剤に含有されているレボドパは脳内に移行し、錐体外路中枢である線条体、黒質等でドパミンに転換され作用をあらわす。一方、本剤に配合されているベンセラジド塩酸塩は常用量では脳内に移行せず、肝臓、腎臓、心臓、小腸等末梢においてドパ脱炭酸酵素を阻害し、末梢でのカテコールアミン産生を抑制し、血中レボドパ濃度を高めてその脳内への移行量を増加せしめる。なお、レボドパ単剤と異なり、本剤はピタミンB<sub>6</sub>併用の影響をほとんど受けない。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

### ○レボドパ

一般名: Levodopa  
化学名: 3-Hydroxy-L-tyrosine  
略名: L-DOPA  
分子式: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>=197.19  
化学構造式:



性状: 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。

溶解性: 苛酸に溶けやすく、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。(飽和水溶液のpHは5.0~6.5である。)

融点: 約275°C(分解)

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -11.5 \sim -13.0^\circ$

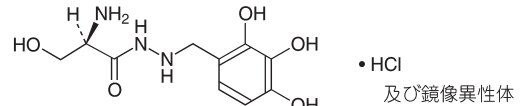
(乾燥後2.5g 1mol/L HCl 50mL 100mm)

分配係数:  $\log P_{OCT} = -3.4$

測定法: フラスコシェイキング法  
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

### ○ベンセラジド塩酸塩

一般名: Benserazide Hydrochloride  
化学名: (2RS)-2-Amino-3-hydroxy-N'-(2,3,4-trihydroxybenzyl)propanoylhydrazide monohydrochloride  
分子式: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·HCl=293.70  
化学構造式:



性状: 白色~灰白色の結晶性の粉末である。

吸湿性である。

光によって徐々に着色する。

溶解性: 水又は苛酸に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。(水溶液(1→100)のpHは4.0~5.0である。)

融点: 約145°C(分解)

旋光度: DL体であり、光学不活性である。

分配係数:  $\log P_{OCT} = -1.9$

測定法: フラスコシェイキング法  
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

## 【包装】

イーシー・ドパール配合錠: [PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

## 【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) 横地正之, 他: 脳神経, <b>31</b> , (4), 339, (1979)	000-039
2) 兼田瑞穂, 他: 薬理と治療, <b>5</b> , (臨1), 269, (1977)	000-091
3) 社内資料: 一般臨床試験成績	
4) 水野美邦, 他: 神経進歩, <b>21</b> , (4), 807, (1977)	000-092
5) Pletscher A., et al.: Schweiz Med. Wochenschr, <b>100</b> , (19), 797, (1970)	005-040
6) 兼田瑞穂, 他: 薬理と治療, <b>5</b> , (臨1), 243, (1977)	000-089

### ※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

**協和キリン株式会社**

東京都千代田区大手町1-9-2

IG