

処方箋医薬品*

日本標準商品分類番号

871169

貯法	室温、遮光保存、 吸湿注意
使用期限	包装に表示の使用期限内に 使用すること。

パーキンソニズム治療剤

ネオドパゾール® 配合錠

(レボドパ・ベンセラジド塩酸塩錠)

NEODOPASOL® Combination Tablets

承認番号	22100AMX01325
薬価収載	2009年9月
販売開始	2009年9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

【組成・性状】

1. 組成

1 錠中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ネオドパゾール 配合錠	レボドパ(日局) 100mg ベンセラジド塩酸塩(日局) 28.5mg (ベンセラジドとして25.0mg)	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、赤色102号

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
ネオドパゾール 配合錠	素錠 (割線入)	淡赤色				D119
			9.1	3.2	270	

【効能・効果】

パーキンソン病・パーキンソン症候群

【用法・用量】

レボドパ未投与例の場合

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。]
- (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」の項参照)
- (8) 25歳以下の患者(「その他の注意」の項参照)

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、観察を十分に行之、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薬)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ので、このような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。また、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。

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。
降圧薬 メチルドパ水和物、 レセルピン、 交感神経節遮断薬等	降圧薬の作用を増強することがある。	相互に作用を増強すると考えられている。
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 (ベロスピロン等)	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 抗コリン作動薬、 アママンジン、 プロモクリプチン等	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、大脳皮質におけるコリン作動性神経系感受性が亢進すると考えられている。
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。

全身麻酔薬 ハロタン等	不整脈があらわれる おそれがある。	末梢でドパミンはβ ₁ アドレナリン受容体を 刺激し強心作用を 示す。またハロタンは 心筋の被刺激性亢進 作用を示すので、本剤 による心臓への影響 が増強されると考えら れている。
パパペリン塩酸塩	本剤の作用が減弱す るおそれがある。	機序は明らかでは ないが、パパペリン 塩酸塩が線条体での ドパミン受容体を 遮断する、又はパパ ペリン塩酸塩がアド レナリン作動性神経 小胞でレセルピン 様作用を示すと考え られている。
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。	機序は明らかでは ないが、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。

4. 副作用

承認前の調査331例中報告された副作用は53.2%(176例)で、主な副作用は不随意運動24.5%(81件)、幻覚1.2%(4件)、不眠6.0%(20件)等の精神神経症状、悪心・嘔吐12.7%(42件)、食欲不振9.1%(30件)等の消化器症状であった。二重盲検比較試験によるレボドパ単味剤との比較では、特に食欲不振、悪心、嘔吐等の消化器症状の発現頻度が低いことが認められている¹⁾。

承認後の調査(3年間)2,875例中報告された副作用は13.9%(401例)で、主な副作用は不随意運動5.9%(171件)、幻覚1.4%(41件)、不眠0.4%(11件)等の精神神経症状、悪心・嘔吐2.7%(77件)、食欲不振1.0%(30件)等の消化器症状であった。

(1) 重大な副作用(頻度不明^{注1)})

- 1) Syndrome malin(悪性症候群)：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、幻覚、抑うつ：幻覚、抑うつ、錯乱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：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投与を中止すること。
- 4) 溶血性貧血、血小板減少：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：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。
- 6) 閉塞隅角緑内障：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

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系	不随意運動(顔面、頸部、口、四肢等)	焦燥感、精神高揚、せん妄、不安、不眠、頭痛、頭重、めまい、傾眠、筋緊張低下	特発性硬直、構音障害	病的賭博、病的性欲亢進、ドパミン調節障害症候群
消化器		悪心、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			排尿障害	
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、たちくらみ、血圧低下	不整脈	
眼			視覚異常	
肝臓 ^{注2)}				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP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)

注1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

注2) 投与中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

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おり、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。

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) 授乳中の婦人には本剤投与中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報告されている。]

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、まれに悪心、嘔吐、不整脈等があらわれるおそれがある。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

- (1) 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。
- (2) 抗パーキンソン剤はフェノチアジン系薬剤、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。

- (3) 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。
 (4) 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】

パーキンソン病患者を対象にレボドパ・ベンセラジド塩酸塩配合剤とレボドパ単独をそれぞれ経口投与し、両剤の血中濃度、代謝及び尿中排泄を比較した結果、配合剤では同量のレボドパ単独投与と比べて約10倍の血中濃度を示すことが明らかとなった²⁾。

1. 血中濃度

配合剤(レボドパ200mg相当)を単回経口投与した場合、血中レボドパ濃度は投与2時間後に最高濃度(約1.0 μ g/mL)に達し、投与後1～3時間はほぼ同程度の高濃度を示した。

2. 分布

参考(動物実験)

(1) レボドパ³⁾

ラットに¹⁴C-レボドパ50mg/kg、ベンセラジド塩酸塩12.5mg/kgを単回経口投与し、レボドパの各組織内濃度をみると、投与30分後では脾臓、甲状腺及び副腎が高く、その他の組織では、血中濃度とほぼ同程度あるいはそれ以下であった。また、オートラジオグラフィにより投与2時間後の脳内分布をみると、投与されたレボドパに由来するドパミンは線条体に局在することが認められた。

(2) ベンセラジド塩酸塩⁴⁾

ラットにレボドパ50mg/kg、¹⁴C-ベンセラジド塩酸塩12.5mg/kgを単回経口投与した時の血中ベンセラジド濃度は、投与約30分後に最高に達した。また、各組織のベンセラジド濃度は消化管、肝臓、腎臓等で高いが、オートラジオグラフィの結果から脳内への移行はほとんど認められなかった。主な尿中代謝物は2,3,4-Trihydroxy benzylhydrazineのアセチル化体(40%)、同メチル化体(15%)、2,3,4-Trihydroxy benzoic acid(3%)、同グルクロン酸抱合体(13%)、同メチル化体(2%)及び同脱カルボキシル化体(1%)であった。

3. 代謝

体内に吸収されたレボドパは、酵素によりドパミン、3,4-dihydroxy phenyl acetic acid(DOPAC)、ホモバニリン酸(HVA)等に代謝されるが、投与3時間後の血中代謝物を単独投与と比較すると、配合剤ではベンセラジド塩酸塩の作用により未変化体の占める割合が極めて高かった。

4. 排泄

配合剤におけるレボドパの尿中排泄は投与3時間後で約16%であり、レボドパ単独投与と同程度であった。

【臨床成績】

国内20施設で実施されたパーキンソン病・パーキンソン症候群患者239例を対象とした臨床試験において、改善率は著明改善及び中等度改善では79.1%(189例)であり、軽度改善を含めると94.6%(226例)であった。

また国内22施設で94例のパーキンソン病患者を対象に実施したレボドパ・ベンセラジド塩酸塩配合剤とレボドパ単独投与との二重盲検比較試験¹⁾の結果、全般改善度、安全度、有用度及び主要症状である筋硬直、振戦の改善度の一部において配合剤の方が統計的に有意に優れていることが認められている。

【薬効薬理】

ネオドパゾール配合錠はレボドパと芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬ベンセラジドを4:1の比率で配合したパーキンソンニズム治療剤である。パーキンソン病・パーキンソン症候群患者において、脳内線条体で不足しているドパミンを補う効果があり、ラットにおける実験により次の作用が認められている。

レボドパはドパミンの前駆物質であり、血液-脳関門を通過し、脳内で脱炭酸酵素の働きによりドパミンに転換されパーキンソン病・パーキンソン症候群の症状を改善する。しかし、単独投与の場合、レボドパは末梢組織において脱炭酸酵素により急速にドパミンに転換される。そのため体内に吸収されたレボドパ量に比べ、血液-脳関門を通過して脳内に取り込まれるレボドパ量は少ない⁵⁾。一方、ベンセラジド塩酸塩はレボドパ脱炭酸酵素阻害薬であり、脳以外の末梢各組織でレボドパの脱炭酸反応を防ぐ。このため、配合剤では末梢での血中レボドパ濃度が高まり、脳内へのレボドパ移行量が増加する⁶⁾。

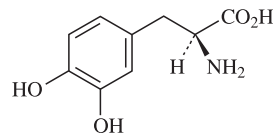
レボドパ単独投与に比し、レボドパの1日用量を約1/5に減量でき、同等又はそれ以上の効果を発揮する。

また食欲不振、悪心、嘔吐等の消化器障害を軽減する。また、ピリドキシン塩酸塩(Vitamin B₆)併用時でも作用は減弱されない。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. レボドパ

一般名: レボドパ(Levodopa)
 略名: L-DOPA
 化学名: 3-Hydroxy-L-tyrosine
 分子式: C₉H₁₁NO₄
 分子量: 197.19
 構造式:



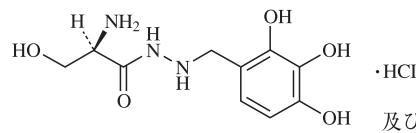
性状: 白色又は僅かに灰色を帯びた白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。ギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

飽和水溶液のpHは5.0～6.5である。

融点: 約275°C(分解)

2. ベンセラジド塩酸塩

一般名: ベンセラジド塩酸塩(Benserazide Hydrochloride)
 化学名: (2RS)-2-Amino-3-hydroxy-N'-(2,3,4-trihydroxybenzyl)propanoylhydrazide monohydrochloride
 分子式: C₁₀H₁₅N₃O₅·HCl
 分子量: 293.70
 構造式:



及び鏡像異性体

性状: 白色～灰白色の結晶性の粉末である。水又はギ酸に溶けやすく、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。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは4.0～5.0である。吸湿性である。光によって徐々に着色する。水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【包装】

ネオドパゾール配合錠 (PTP) 100錠
 (バラ) 1000錠

【主要文献】

- 1) 水野美邦ほか: 神経研究の進歩 1977; 21(4): 807-834
- 2) 横地正之ほか: 脳と神経 1979; 31(4): 339-348
- 3) 兼田瑞穂ほか: 薬理と治療 1977; 5(S1): 269-297
- 4) 久木野和暁ほか: 薬理と治療 1977; 5(S1): 255-267
- 5) Pletscher A: Schweiz Med Wschr. 1970; 100(19): 797-804
- 6) 兼田瑞穂ほか: 薬理と治療 1977; 5(S1): 243-253

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部
 〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

alfresa

製造販売元
アルフレッサ ファーマ株式会社
 大阪市中央区石町二丁目2番9号