

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

抗パーキンソン剤

処方箋医薬品

イーシー・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

剤形	錠剤
規格・含量	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))
一般名	和名：レボドパ/ベンセラジド塩酸塩 洋名：Levodopa/Benserazide Hydrochloride
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 販売年月日	製造承認年月日：2009年6月26日 (イーシー・ドパール錠として1979年8月27日) 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 (イーシー・ドパール錠として1980年2月1日) 販売年月日：1980年2月1日
開発・製造 輸入・販売 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
担当者の連絡先 電話番号 FAX番号	

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用ください

本IFは2019年7月改訂の添付文書(第16版)の記載に基づき改訂した。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、即発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

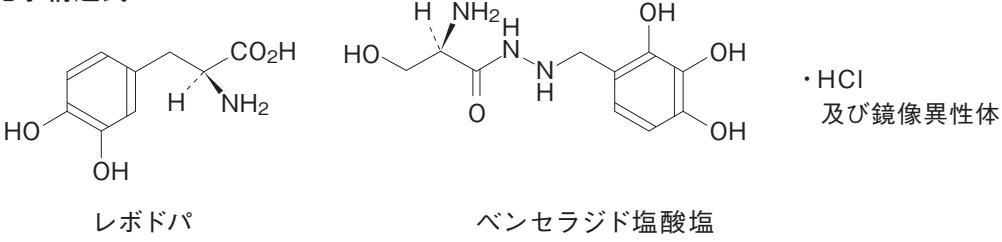
目 次

1. 概要に関する項目	1
2. 名称に関する項目	2
3. 有効成分に関する項目	3
4. 製剤に関する項目	7
5. 治療に関する項目	13
6. 薬効薬理に関する項目	17
7. 薬物動態に関する項目	19
8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目.....	25
9. 非臨床試験に関する項目	31
10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	33
11. 文献.....	34
12. 参考資料	35

1. 概要に関する項目

<p>開 発 の 経 緯</p>	<p>パーキンソン病及びパーキンソン症候群に対するレボドパ(L-DOPA)療法の登場により、治療効果の向上のみならず、パーキンソン病の病態解明に果たした役割も大きかった。しかしながら、レボドパ療法も、長期間にわたり大量の薬剤を服用しなければならないこと、副作用のため満足な治療を行うことができない場合があること等、いくつかの問題が残されていた。</p> <p>これらの問題は主として、投与されたレボドパが末梢において脱炭酸酵素の作用を受け、容易に活性カテコールアミンに転換されることに起因する。そのため脳内へ移行するレボドパの有効量が減少するのみならず、末梢の活性カテコールアミンの増加が悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状発現の原因と認められ、これらの副作用により薬剤の投与量が制限され十分な治療効果を上げることができない症例も少なくない。</p> <p>このようなレボドパ療法の問題点を解消すべく、スイス、F・ホフマン・ラ・ロッシュ社で、レボドパにドパ脱炭酸酵素阻害剤ベンセラジド塩酸塩を4:1の割合で配合した薬剤で、DIC (DOPA Decarboxylase Inhibitor Combination) と通称される薬剤が開発された。ベンセラジド塩酸塩は選択的に末梢のドパ脱炭酸酵素を阻害し、レボドパのカテコールアミンへの転換を抑制することにより、レボドパの脳内移行量を増加させ、従来のレボドパ療法と比較して、大幅なレボドパ投与量の節減を可能とし、消化器系、循環器系副作用の軽減を期待し、本邦においては1974年より、臨床開発を開始し、1979年8月に承認され、1980年2月よりイーシー・ドパール錠の名前で販売を開始した。</p> <p>なお、医療事故防止対策の一環として、2009年9月にイーシー・ドパール配合錠に名称変更した。</p>
<p>製 品 の 特 徴 及 び 有 用 性</p>	<p>レボドパ単独時と比較した場合の有用性</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 消化器系症状、循環器系症状等の副作用の出現を減少させその程度を軽減する。 2. レボドパ投与量をレボドパ単独時より約1/5に減量できる。 3. 効果の増強及び安定な効果が得られる。 4. 効果発現が早く最適維持量までの漸増期間を短縮できる。 5. 副作用のため、十分なレボドパを投与できない患者を治療できる。 <p>副作用</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>また重大な副作用としてSyndrome malin(悪性症候群)、幻覚、抑うつ、錯乱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化、溶血性貧血、血小板減少、突発的睡眠、閉塞隅角緑内障が報告されている。</p>

2. 名称に関する項目

販 売 名	和 名：イーシー・ドパール配合錠 洋 名：EC-DOPARL Tablets 名称の由来：特になし
一 般 名 (命 名 法)	和 名：レボドパ/ベンセラジド塩酸塩 洋 名：Levodopa/Benserazide Hydrochloride
構 造 式 又 は 示 性 式	<p>化学構造式：</p>  <p>レボドパ</p> <p>ベンセラジド塩酸塩</p> <p>・HCl 及び鏡像異性体</p>
分 子 式 及 び 分 子 量	<p>レボドパ</p> <p>分子式：C₉H₁₁NO₄</p> <p>分子量：197.19</p> <p>ベンセラジド塩酸塩</p> <p>分子式：C₁₀H₁₅N₃O₅・HCl</p> <p>分子量：293.70</p>
化 学 名	<p>レボドパ：3-Hydroxy-L-tyrosine</p> <p>ベンセラジド塩酸塩：(2<i>RS</i>)-2-Amino-3-hydroxy-<i>N</i>^L-(2, 3, 4-trihydroxybenzyl) propanoylhydrazide monohydrochloride</p>
慣 用 名、別 名、略 号、記 号 番 号	DIC (Dopa Decarboxylase Inhibitor Combination)
C A S 登 録 番 号	<p>レボドパ：59-92-7</p> <p>ベンセラジド塩酸塩：14919-77-8</p>

3. 有効成分に関する項目

物理化学的性質	外 観・性 状	レボドパ：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。																							
		ベンセラジド塩酸塩：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	レボドパ：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。)																							
		ベンセラジド塩酸塩：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。(水溶液(1→100)のpHは4.0～5.0であ る。)																							
		溶解性：1gを溶かすのに必要な量(mL)																							
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">原薬名</th> <th colspan="5">溶媒</th> </tr> <tr> <th>水</th> <th>メタノール</th> <th>エタノール (95)</th> <th>ジエチルエーテル</th> <th>その他</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レボドパ</td> <td>313</td> <td>6,667</td> <td>>10,000</td> <td>>10,000</td> <td>希塩酸<10</td> </tr> <tr> <td>ベンセラジド塩酸塩</td> <td><1</td> <td>18.5</td> <td>128</td> <td>435</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	原薬名	溶媒					水	メタノール	エタノール (95)	ジエチルエーテル	その他	レボドパ	313	6,667	>10,000	>10,000	希塩酸<10	ベンセラジド塩酸塩	<1	18.5	128	435	
	原薬名	溶媒																							
		水	メタノール	エタノール (95)	ジエチルエーテル	その他																			
レボドパ	313	6,667	>10,000	>10,000	希塩酸<10																				
ベンセラジド塩酸塩	<1	18.5	128	435																					
吸 湿 性	レボドパ：吸湿性はほとんどない。 <0.1% (25℃, 14日, 75%RH) ベンセラジド塩酸塩：吸湿性である。 1.0% (25℃, 14日, 75%RH)																								
融 点(分解点)、 沸 点、凝 固 点	レボドパ：融点 約275℃(分解) ベンセラジド塩酸塩：融点 約145℃(分解)																								
酸塩基解離定数	レボドパ pKa ₁ 2.1 (帰属：-COOH 測定法：滴定法及び分光法) pKa ₂ 8.9 (帰属：-OH 測定法：滴定法及び分光法) pKa ₃ 9.9 (帰属：-NH ₂ 測定法：滴定法及び分光法) pKa ₄ 12.2 (帰属：-OH 測定法：滴定法及び分光法) ベンセラジド塩酸塩 pKa ₁ 約7.1 (帰属：-NH ₃ ⁺ 測定法：滴定法) pKa ₂ 約9.3 (帰属：フェノール性-OH 測定法：滴定法)																								
分 配 係 数	レボドパ：logP _{OCT} =-3.4 ベンセラジド塩酸塩：logP _{OCT} =-1.9 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 測定法：フラスコシェイキング法 <i>n</i>-オクタノール/pH7.4緩衝溶液 </div>																								

物理化学的性質	その他の主な示性値	<p>レボドパ</p> <p>吸光度：$E_{1\text{cm}}^{1\%}(280\text{nm})$：136～146(乾燥後、0.03g, 0.001mol/L 塩酸試液、1,000mL)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>旋光度：$[\alpha]_D^{20}$ -11.5～-13.0° (乾燥後2.5g 1mol/L HCl 50mL 100mm)</p> </div> <p>ベンセラジド塩酸塩</p> <p>吸光度：$E_{1\text{cm}}^{1\%}(272\text{nm})$：32.0～34.0(乾燥後、0.01g, 0.1mol/L塩酸試液、100mL)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>旋光度：DL体であり、光学不活性である。</p> </div>
---------	-----------	--

有効成分の安定性

レボドパ

1) 粉末状態での安定性

温度、湿度、光についての安定性を外観、定量値、乾燥減量、紫外部吸収、濾紙クロマトグラフィーについて調べた結果、苛酷条件においてうすい着色が認められるが、他の測定項目にはほとんど変化が認められず良好な安定性を示した。

試験条件	保存期間	外観変化
25℃, 50%RH (シャーレ開放)	1ヵ月	-
	3ヵ月	±
	6ヵ月	±
40℃, 50%RH (シャーレ開放)	0.5ヵ月	-
	1ヵ月	-
	3ヵ月	+
37℃, 90%RH (シャーレ開放)	0.5ヵ月	-
	1ヵ月	±
	3ヵ月	±
室内散光下、300~600Lux (シャーレに入れセロファンで覆う)	0.5ヵ月	-
	1ヵ月	-
	3ヵ月	±
キセノンランプ、室温 (シャーレ)	1日	-
	2日	-
	3日	±
室温気密(6~30℃)	6ヵ月	-
	12ヵ月	-
	24ヵ月	±
40℃気密	1ヵ月	-
	3ヵ月	-
	6ヵ月	±

肉眼的に観察




- : 変化なし

± : Initialと比較してわずかに変化が認められる

+ : Initialと比較して明らかに変化(うすい着色)が認められる

<p>有効成分の安定性</p>	<p>2) 水溶液での安定性</p> <p>37℃ 24時間でpH2, pH4, pH6、蒸留水中では安定であるが、pH8ではわずかに分解物が認められる。</p> <p>レボドパは酸性、アルカリ性水溶液で次のような分解機序をとる。¹⁾</p> <div style="text-align: center;"> <p>levodopa → dopaquinone → (酸性側) 2-carboxy-5,6-dihydroxyindole → 2-carboxyindole-5,6-quinone → melanine</p> <p>levodopa → dopaquinone → (中性・アルカリ性側) 5,6-dihydroxyindole → indole-5,6-quinone → melanine</p> </div> <p>ベンセラジド塩酸塩</p> <p>室内散光(無色ガラス瓶密栓)3ヵ月保存及び40℃ 75%RH(褐色ガラス瓶密栓)3ヵ月保存において、2ヵ月以上の経時で外観変化(変色)が認められたが、それ以外にはほとんど変化が認められなかった。</p> <p>また室温(褐色ガラス瓶密栓)24ヵ月保存及び室内散光(褐色ガラス瓶密栓)3ヵ月保存においてはほとんど変化は認められず安定である。</p>
<p>有効成分の確認試験法</p>	<p>レボドパ</p> <p>日本薬局方 レボドパの「確認試験」による。</p> <p>ベンセラジド塩酸塩</p> <p>日本薬局方 ベンセラジド塩酸塩の「確認試験」による。</p>
<p>有効成分の定量法</p>	<p>レボドパ</p> <p>日本薬局方 レボドパの「定量法」による。</p> <p>ベンセラジド塩酸塩</p> <p>日本薬局方 ベンセラジド塩酸塩の「定量法」による。</p>

4. 製剤に関する項目

剤	剤形の区別、及び性状	<table border="1"> <thead> <tr> <th>直径 (mm)</th> <th>厚さ (mm)</th> <th>重量 (g)</th> <th>表面</th> <th>裏面</th> <th>側面</th> <th>色調 剤皮</th> <th>識別記号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9.1</td> <td>3.5</td> <td>0.27</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>淡赤色錠</td> <td>KH108 錠剤本体、 〔PTPシートに表示〕</td> </tr> </tbody> </table>	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別記号	9.1	3.5	0.27				淡赤色錠	KH108 錠剤本体、 〔PTPシートに表示〕
	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別記号										
9.1	3.5	0.27				淡赤色錠	KH108 錠剤本体、 〔PTPシートに表示〕											
形	製剤の物性	崩壊試験：日本薬局方一般試験法崩壊試験法(1)錠剤の項により試験を行なうとき、これに適合する。 (実測値 1~2分(5 Lot))																
	識別コード	KH108(錠剤本体、PTPシートに表示)																
	pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の有無及び安定なpH域	該当しない																
製剤の組成	有効成分の含量 保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>有効成分</td> <td>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)</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table>	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												
	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																
添付溶解液の組成及び内容量	該当しない																	
懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない																	

製剤の安定性

長期保存試験
室温、SP包装*

試験項目	Initial	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月	21ヵ月	24ヵ月	27ヵ月
外 観	淡赤色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
レボドパ 残存率(%)	100	100.1	100.0	99.4	99.6	99.8	100.3	100.0	99.4	99.6
ベンセラジド塩酸塩 残存率(%)	100	99.5	99.6	99.3	99.8	98.8	100.0	98.6	98.8	98.7

*：一変申請時の相対比較試験により、SP包装品とPTP包装品(現行の製品)との間に差がないことが確認されている。

苛酷試験

40℃、遮光、SP包装*

試験項目	Initial	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
外 観	淡赤色	変化なし	変化なし	±	±
レボドパ残存率(%)	100	100.0	99.5	99.7	99.5
ベンセラジド塩酸塩残存率(%)	100	99.5	99.2	98.4	97.7

*：一変申請時の相対比較試験により、SP包装品とPTP包装品(現行の製品)との間に差がないことが確認されている。

±：Initialと比較してわずかに変化

苛酷試験

40℃、80%RH、遮光、SP包装*

試験項目	Initial	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外 観	淡赤色	変化なし	変化なし	±
レボドパ残存率(%)	100	100.0	100.4	99.7
ベンセラジド塩酸塩残存率(%)	100	100.0	99.2	97.8

*：一変申請時の相対比較試験により、SP包装品とPTP包装品(現行の製品)との間に差がないことが確認されている。

±：Initialと比較してわずかに変化

製剤の安定性

苛酷試験

25°C, 50%RH、室内散光(約1,000Lux), SP包装*

試験項目	Initial	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外 観	淡赤色	変化なし	変化なし	変化なし
レボドパ残存率(%)	100	100.1	100.8	99.7
ベンセラジド塩酸塩残存率(%)	100	99.6	100.1	99.4

*：一変申請時の相対比較試験により、SP包装品とPTP包装品(現行の製品)との間に差がないことが確認されている。

苛酷試験

太陽光、SP包装*

試験項目	Initial	1日	2日	3日
外 観	淡赤色	変化なし	変化なし	変化なし
レボドパ残存率(%)	100	99.7	100.7	100.3
ベンセラジド塩酸塩残存率(%)	100	100.0	100.4	99.9

*：一変申請時の相対比較試験により、SP包装品とPTP包装品(現行の製品)との間に差がないことが確認されている。

未包装状態での安定性

主薬の一つであるベンセラジド塩酸塩が湿度に不安定であるため、経時的に含量が低下した。従って高湿度での保存は好ましくない(ただし短期間であれば保存可)。

熱安定性(40°C)

保存期間	性 状	レボドパ含量 (%)	ベンセラジド含量 (%)	硬度 (kg)
Initial	淡赤色の錠剤	100.0	100.0	3.7~5.9
30日	変化なし	100.5	99.8	4.4~5.6
60日	変化なし	100.6	96.5	4.7~5.6
90日	変化なし	99.8	96.9	3.5~3.9

湿度安定性(25°C, 75%RH)

保存期間	性 状	レボドパ含量 (%)	ベンセラジド含量 (%)	硬度 (kg)
Initial	淡赤色の錠剤	100.0	100.0	3.7~5.9
30日	変化なし	101.0	97.4	3.2~4.2
60日	変化なし	101.0	93.8	3.4~3.8
90日	変化なし	99.7	87.1	3.9~4.2

光安定性(25°C, 60%RH, 1,000Lux)

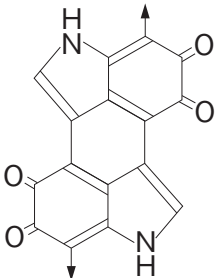
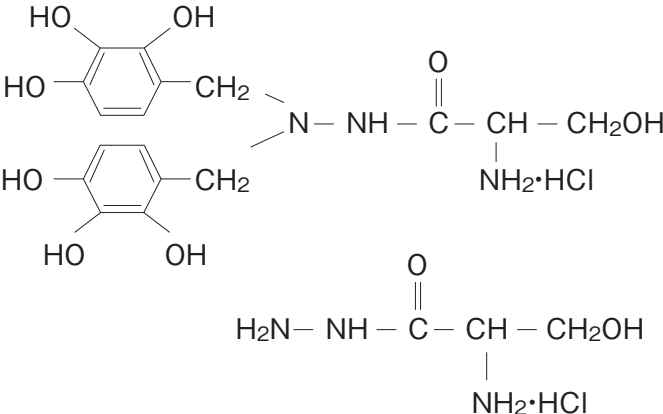
保存期間	性 状	レボドパ含量 (%)	ベンセラジド含量 (%)	硬度 (kg)
Initial	淡赤色の錠剤	100.0	100.0	3.7~5.9
30日 (72万Lux・hr)	変化なし	101.0	98.5	3.2~4.1
50日 (120万Lux・hr)	変化なし	101.3	98.1	4.1~5.0
90日 (216万Lux・hr)	変化なし	100.6	97.4	3.6~4.1

製剤の安定性

〈参考〉

本剤の粉碎後の安定性は光よりも湿度の方が大きく影響し、ベンセラジド塩酸塩が吸湿により経時的に分解してくるので、粉碎使用する場合は、防湿を必要とする。

保存条件	試験項目	経時日数					
		Initial	1週	2週	4週	6週	8週
25℃ 75%RH (グラシン紙分包)	レボドパ残存率(%)	100	98.5	97.1	95.6	99.8	98.1
	ベンセラジド塩酸塩残存率(%)	100	97.7	93.9	83.0	74.5	73.2
	着色(ΔE)	—	2.6	4.6	7.7	7.2	6.7
	乾燥減量(%)	2.2	3.9	3.7	4.5	4.5	3.9
	外観	淡赤色 (-)	淡赤色 (-)	淡赤色 (やや増色) (±)	淡赤色 (やや増色 やや湿気 (+))	淡赤色 (やや増色 やや湿気 (+))	淡赤色 (やや増色 やや湿気 (+))
25℃ 75%RH (シャーレ開放)	レボドパ残存率(%)	100	99.8	98.6	97.7	98.7	100.4
	ベンセラジド塩酸塩残存率(%)	100	96.0	89.0	70.0	37.1	28.9
	着色(ΔE)	—	3.5	4.5	10.4	9.8	10.3
	乾燥減量(%)	2.2	4.2	3.5	4.9	5.6	5.6
	外観	淡赤色 (-)	淡赤色 (やや増色) (±)	淡赤色 (やや増色 やや湿気 (+))	淡赤色 (増色 やや湿気 (+))	淡赤色 (増色 やや湿気 (+))	淡赤色 (増色 やや湿気 (+))
室温散光下 25℃ 50%RH 1,000Lux (グラシン紙分包)	レボドパ残存率(%)	100	98.3	98.2	99.3	99.6	98.9
	ベンセラジド塩酸塩残存率(%)	100	99.0	97.8	99.8	98.4	97.1
	着色(ΔE)	—	0.6	2.2	0.9	1.0	1.2
	乾燥減量(%)	2.2	2.7	2.6	2.4	2.4	2.4
	外観	淡赤色 (-)	淡赤色 (-)	淡赤色 (-)	淡赤色 (-)	淡赤色 (-)	淡赤色 (-)
室温散光下 25℃ 50%RH 1,000Lux (シャーレ開放)	レボドパ残存率(%)	100	99.4	99.4	99.3	98.2	99.7
	ベンセラジド塩酸塩残存率(%)	100	99.5	99.9	99.3	98.5	97.7
	着色(ΔE)	—	1.9	0.7	1.8	2.1	2.4
	乾燥減量(%)	2.2	2.7	2.6	2.4	2.7	2.5
	外観	淡赤色 (-)	淡赤色 (-)	淡赤色 (-)	淡赤色 (-)	淡赤色 (-)	淡赤色 (やや退色) (±)

<p>他剤との配合変化 (物理化学的变化)</p>	<p>アルカリ性薬剤との配合により、着色変化を起こすことがあるのでアルカリ性薬剤との配合は避けるべきである。 また、吸湿しやすい製剤と配合すると着色変化することがあるので吸湿しやすい製剤との配合は避けるべきである。 [JPDI 2006]</p> <p>〈参考〉 【イーシー・ドパール錠とバナナジュースとの配合変化】 イーシー・ドパール錠を水に溶解しバナナ・牛乳に混ぜると赤く変色し、レボドパの含有量が時間とともに顕著に低下した。</p> <table border="1" data-bbox="400 483 1461 663"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">測定項目</th> <th colspan="3">保存時間 (hrs)</th> </tr> <tr> <th>配合直後</th> <th>0.5</th> <th>1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バナナ・牛乳¹⁾</td> <td>外観 レボドパ残存率 (%)</td> <td>微帯赤白色 100</td> <td>帯赤白色 65.7</td> <td>帯赤黄色 41.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 配合割合：バナナ50g+牛乳100mL+イーシー・ドパール錠剤(約1/2錠)+水150mL</p> <p>※今回の検討においては、イーシー・ドパール錠における配合変化を確認する為に錠剤の粉碎を想定し水に溶解したが、粉碎による調剤を推奨するものではない。 ※着色物質の同定には至っていない、本剤の主成分であるレボドパの分解過程でのメラニンの生成が原因の1つではないかと推測された。</p>	測定項目		保存時間 (hrs)			配合直後	0.5	1	バナナ・牛乳 ¹⁾	外観 レボドパ残存率 (%)	微帯赤白色 100	帯赤白色 65.7	帯赤黄色 41.7
測定項目				保存時間 (hrs)										
		配合直後	0.5	1										
バナナ・牛乳 ¹⁾	外観 レボドパ残存率 (%)	微帯赤白色 100	帯赤白色 65.7	帯赤黄色 41.7										
<p>調製法及び 溶解後の安定性</p>	<p>該当しない</p>													
<p>混入する可能性 のある混合物</p>	<p>レボドパ アルカリ条件下による生成物</p>  <p style="text-align: right;">melanine</p> <p>ベンセラジド塩酸塩 湿熱条件下による生成物</p> 													

溶 出 試 験	本剤は局外規「レボドパ100mg・ベンセラジド塩酸塩28.5mg錠」による溶出試験に適合する。
生 物 学 的 試 験 法	該当しない
製剤中の有効成分の 確 認 試 験 法	(1) レボドパの4-アミノアンチピリン試液による呈色反応 (2) ベンセラジド塩酸塩の4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液による呈色反応 (3) 液体クロマトグラフィーによるレボドパ及びベンセラジド塩酸塩の確認
製剤中の有効成分の 定 量 法	液体クロマトグラフィー
容 器 の 材 質	PTP包装：ポリプロピレン、アルミニウム箔
そ の 他	

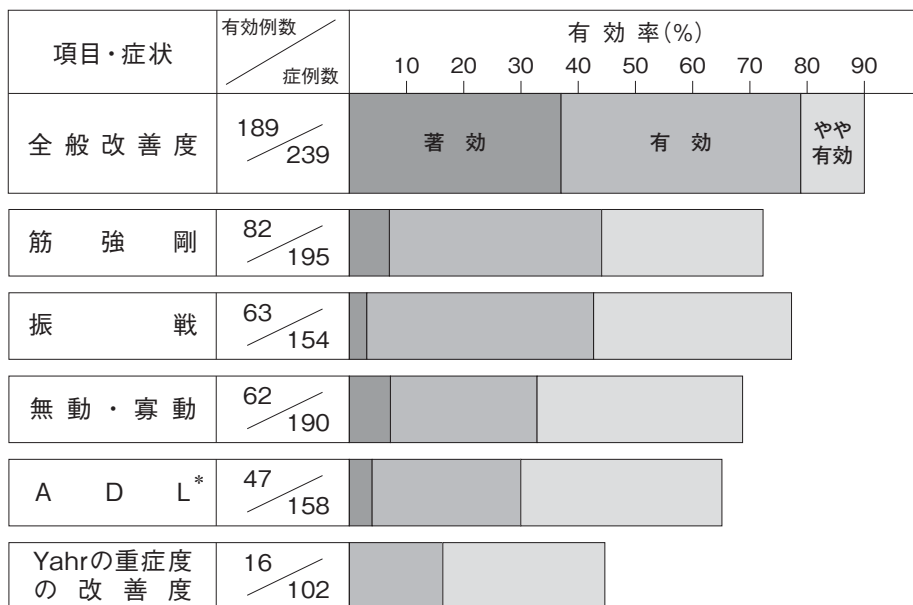
5. 治療に関する項目

効 能 ・ 効 果		パーキンソン病、パーキンソン症候群
用 法 ・ 用 量	用 法 ・ 用 量	<p>レボドパ未投与例の場合：</p> <p>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。</p> <p>レボドパ投与例の場合：</p> <p>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。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
	最大使用投与量・投与期間 ²⁾	17錠/日(53才女性)
	小 児 用 量	設定されていない。ただし25歳以下の患者には慎重に投与すること。
	高 齢 者 用 量	設定されていない。 （「高齢者への投与」の項参照）
	臓器障害時の投与量	設定されていない。 ただし肝障害、腎障害、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、糖尿病患者には慎重に投与すること。
	透 析 時 の 補 正 投 与 量	設定されていない。
	特別な投与方法	設定されていない。

(1)臨床効果^{3),4)}

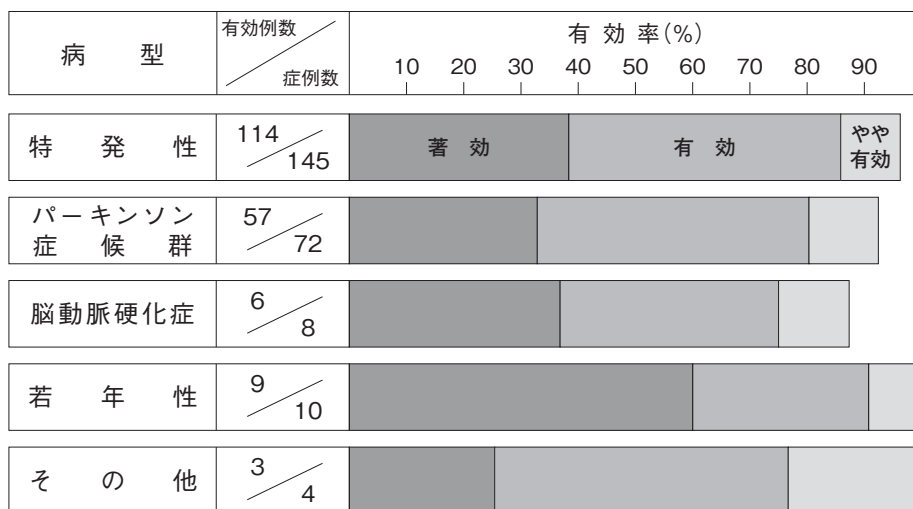
1. 国内20施設、239例のパーキンソン病患者を対象として実施された一般臨床試験において全般的改善度で79.1%(189/239)の有効率を示した。主要症状別の有効率は筋強剛42.1%(82/195)、振戦40.9%(63/154)、無動～寡動32.6%(62/190)であった。

■全般改善度及び症状別効果



*Activity of Daily Living.

■病型別効果



臨床成績

臨床成績	(1)臨床効果 ^{3),4)}	<p>■レボドパ節減率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>発現例数 症例数</th> <th>8 / 167</th> <th>64 / 167</th> <th>41 / 167</th> <th>31 / 167</th> <th>23 / 167</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>節減率</td> <td>90 %</td> <td>80 %</td> <td>70 %</td> <td>60 %</td> <td>50 % 以下</td> </tr> </tbody> </table> <p>●—●線は各節減率における症例(%)の累積を示す。 本剤の使用により、以前投与されていたレボドパの節減率は図に示すごとくで、80%の節減率が認められた症例が最も多かった。</p>	発現例数 症例数	8 / 167	64 / 167	41 / 167	31 / 167	23 / 167	節減率	90 %	80 %	70 %	60 %	50 % 以下	<p>■効果発現日</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>発現例数 症例数</th> <th>68 / 109</th> <th>34 / 109</th> <th>4 / 109</th> <th>3 / 109</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>効果発現日</td> <td>1週間以内</td> <td>2週間以内</td> <td>3週間以内</td> <td>3週間以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>●—●線は各週の効果発現率の累積を示す。 本剤の効果発現日は1週間以内が62%、2週間以内が31%、3週間以内が4%、3週間以上3%であり、1週間以内に大半が発現しており、従来のレボドパの効果発現より早いことが認められた。</p>	発現例数 症例数	68 / 109	34 / 109	4 / 109	3 / 109	効果発現日	1週間以内	2週間以内	3週間以内	3週間以上
	発現例数 症例数	8 / 167	64 / 167	41 / 167	31 / 167	23 / 167																			
	節減率	90 %	80 %	70 %	60 %	50 % 以下																			
	発現例数 症例数	68 / 109	34 / 109	4 / 109	3 / 109																				
効果発現日	1週間以内	2週間以内	3週間以内	3週間以上																					
(2)臨床薬理試験	忍容性試験 該当資料なし																								
(3)探索的試験	用量反応探索試験 該当資料なし																								
(4)検証的試験	1)無作為化平行用量反応試験 該当資料なし																								

(4) 検証的試験

2) 比較試験

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。

		DIC: ベンセラジド+レボドパ	L-DOPA: レボドパ単独	sign検定
全 般 改 善 度 (90例 [※])	DIC>L-DOPA		48例	DIC>L-DOPA P=0.0003
	DIC=L-DOPA		24例	
	DIC<L-DOPA		18例	
全 般 安 全 度 (90例 [※])	DIC>L-DOPA		39例	DIC>L-DOPA P=0.0046
	DIC=L-DOPA		34例	
	DIC<L-DOPA		17例	
全 般 有 用 度 (90例 [※])	DIC>L-DOPA		53例	DIC>L-DOPA P=0.0001
	DIC=L-DOPA		18例	
	DIC<L-DOPA		19例	

※解析対象症例

レボドパ単独と比較して下記の副作用発現率に有意差が認められた。

項 目	薬 剤	発現例数 / 症例数	第一治療		発現例数 / 症例数	第二治療	
			発現率 (%)			発現率 (%)	
			20	40		20	40
食 欲 不 振	DIC	8/47			9/45		
	L-DOPA	18/47			17/45		
悪 心	DIC	9/47			5/45		
	L-DOPA	19/47			20/45		
嘔 吐	DIC	2/47			1/45		
	L-DOPA	12/47			11/45		
便 秘	DIC	6/47			2/45		
	L-DOPA	4/47			6/45		
不 随 意 運 動	DIC	3/47			9/45		
	L-DOPA	7/47			2/45		

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当しない

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

臨 床 成 績

6. 薬効薬理に関する項目

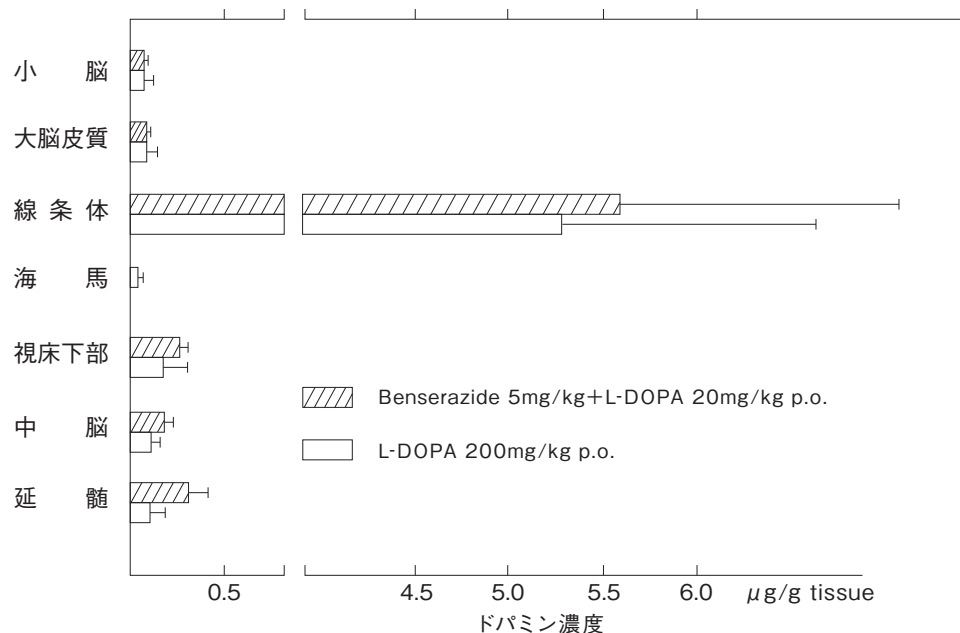
<p>薬理学的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>レボドパとカルビドパ水和物の配合剤</p>																																										
<p>薬</p> <p>作用部位・作用機序^{5)~7)}</p>	<p>作用機序</p> <p>本剤に含有されているレボドパは脳内に移行し、錐体外路中枢である線条体、黒質等でドパミンに転換され作用をあらわす。一方、本剤に配合されているベンセラジド塩酸塩は常用量では脳内に移行せず、肝臓、腎臓、心臓、小腸等末梢においてドパ脱炭酸酵素を阻害し、末梢でのカテコールアミン産生を抑制し、血中レボドパ濃度を高めてその脳内への移行量を増加せしめる。</p> <p>なお、レボドパ単剤と異なり、本剤はビタミンB₆併用の影響をほとんど受けない。</p>																																										
<p>理</p> <p>薬効を裏付ける試験成績⁷⁾</p> <p>作用</p> <p>用</p>	<p>1.脳内及び血漿中のDOPA及びカテコールアミン濃度に及ぼす作用(ラット)</p> <p>ベンセラジドをレボドパと併用することにより脳及び血中でのレボドパ濃度はレボドパ単独投与に比し著明に増加し、また临床上副作用の原因になると考えられるカテコールアミン(主にドパミン)濃度は減少した。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="414 851 925 1411"> <p>脳内DOPA及びCatecholamineの濃度(1時間値)</p> <table border="1"> <caption>脳内DOPA及びCatecholamineの濃度 (1時間値)</caption> <thead> <tr> <th>投与条件</th> <th>CA (n mole/mL)</th> <th>DOPA (n mole/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L-DOPA 単独</td> <td>~1</td> <td>~1</td> </tr> <tr> <td>Benserazide 2.9 mg/kg</td> <td>~3</td> <td>~4</td> </tr> <tr> <td>Benserazide 11.7 mg/kg</td> <td>~5</td> <td>~11</td> </tr> <tr> <td>Benserazide 47.0 mg/kg</td> <td>~7</td> <td>~20</td> </tr> <tr> <td>Benserazide 198.9 mg/kg</td> <td>~4</td> <td>~28</td> </tr> <tr> <td>Benserazide 500.2 mg/kg</td> <td>~2</td> <td>~27</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div data-bbox="941 851 1452 1411"> <p>血漿中DOPA及びCatecholamineの濃度(1時間値)</p> <table border="1"> <caption>血漿中DOPA及びCatecholamineの濃度 (1時間値)</caption> <thead> <tr> <th>投与条件</th> <th>CA (n mole/g)</th> <th>DOPA (n mole/g)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L-DOPA 単独</td> <td>~1</td> <td>~1</td> </tr> <tr> <td>Benserazide 2.9 mg/kg</td> <td>~1</td> <td>~10</td> </tr> <tr> <td>Benserazide 11.7 mg/kg</td> <td>~1</td> <td>~17</td> </tr> <tr> <td>Benserazide 47.0 mg/kg</td> <td>~1</td> <td>~23</td> </tr> <tr> <td>Benserazide 198.9 mg/kg</td> <td>~1</td> <td>~35</td> </tr> <tr> <td>Benserazide 500.2 mg/kg</td> <td>~1</td> <td>~30</td> </tr> </tbody> </table> </div> </div> <p>(ラットに¹⁴C-L-DOPA 20mg/kg, ¹⁴C-L-DOPA 20mg/kg+Benserazide 2.9~500.2mg/kg 経口投与)</p>	投与条件	CA (n mole/mL)	DOPA (n mole/mL)	L-DOPA 単独	~1	~1	Benserazide 2.9 mg/kg	~3	~4	Benserazide 11.7 mg/kg	~5	~11	Benserazide 47.0 mg/kg	~7	~20	Benserazide 198.9 mg/kg	~4	~28	Benserazide 500.2 mg/kg	~2	~27	投与条件	CA (n mole/g)	DOPA (n mole/g)	L-DOPA 単独	~1	~1	Benserazide 2.9 mg/kg	~1	~10	Benserazide 11.7 mg/kg	~1	~17	Benserazide 47.0 mg/kg	~1	~23	Benserazide 198.9 mg/kg	~1	~35	Benserazide 500.2 mg/kg	~1	~30
投与条件	CA (n mole/mL)	DOPA (n mole/mL)																																									
L-DOPA 単独	~1	~1																																									
Benserazide 2.9 mg/kg	~3	~4																																									
Benserazide 11.7 mg/kg	~5	~11																																									
Benserazide 47.0 mg/kg	~7	~20																																									
Benserazide 198.9 mg/kg	~4	~28																																									
Benserazide 500.2 mg/kg	~2	~27																																									
投与条件	CA (n mole/g)	DOPA (n mole/g)																																									
L-DOPA 単独	~1	~1																																									
Benserazide 2.9 mg/kg	~1	~10																																									
Benserazide 11.7 mg/kg	~1	~17																																									
Benserazide 47.0 mg/kg	~1	~23																																									
Benserazide 198.9 mg/kg	~1	~35																																									
Benserazide 500.2 mg/kg	~1	~30																																									

薬効を裏付ける
試験成績
7)

2. 脳内各部位のドパミン濃度に及ぼす作用(ラット)

ベンセラジドをレボドパと併用することにより、脳内の標的部位である線条体のドパミン濃度は、10倍量のレボドパ単独投与時と同程度を示した。

脳内各部位におけるドパミン濃度



3. 実験的振戦に対する効果(サル)

カニクイザルの脳に局限性の破壊を加えて生じる振戦に対する効果を検討した。レボドパにベンセラジドを併用し腹腔内投与した場合、レボドパ単独投与時と比べて少量のレボドパで振戦の抑制が認められた。

4. 抗tremorine作用(マウス)

ベンセラジドとレボドパを併用投与した場合振戦は著明に抑制された。レボドパ単独及びベンセラジド単独では効果は認められなかった。

5. 抗reserpine作用(マウス)

ベンセラジドをレボドパと併用した場合、レボドパ単独と比べ、運動量低下及びカタレプシーに対し拮抗・回復作用を示した。

(1) 運動量低下に対する効果

レボドパ200mg+ベンセラジド50mg/kg投与により、レボドパ単独投与時の最大亢進量の2~3倍の運動量増加が認められた。

ベンセラジド単独投与では効果は示さなかった。

また、併用時の各配合比における効果は4:1が27:1及び8:1に比べ強かった。

(2) カタレプシーに対する効果

レボドパのカタレプシーに対するED₅₀はベンセラジドを併用した場合95mg/kg、単独の場合は420mg/kgであった。

250mg/kg以下のベンセラジド単独では効果は認められなかった。

6. レボドパ惹起性嘔吐に対するベンセラジドの抑制作用(イヌ)

レボドパ50%嘔吐惹起量は、レボドパ単独の場合1.1mg/kg、ベンセラジド併用の場合レボドパ量は5.3mg/kgであった。

(レボドパは静脈内投与、ベンセラジドはレボドパ投与前に腹腔内投与)

薬
理
作
用

7. 薬物動態に関する項目

血中濃度の推移・測定法	治療上有効な血中濃度	該当資料なし																													
	最高血中濃度到達時間 ⁵⁾	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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した。																													
	通常用量での血中濃度 ⁵⁾	<p>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$\mu\text{g}/\text{mL}$を示した。(3時間までのAUCは4.69\pm1.1$\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)</p> <table border="1"> <caption>レボドパ血中濃度推移の推定値 (µg/mL)</caption> <thead> <tr> <th>時間 (時間)</th> <th>症例1 (●)</th> <th>症例2 (▲)</th> <th>症例3 (■)</th> <th>3例の平均値 (○)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>0.8</td> <td>0.9</td> <td>0.6</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>1.0</td> <td>2.8</td> <td>1.6</td> <td>1.2</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>2.0</td> <td>4.1</td> <td>2.1</td> <td>1.6</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>3.0</td> <td>1.4</td> <td>0.9</td> <td>1.2</td> <td>1.3</td> </tr> </tbody> </table>	時間 (時間)	症例1 (●)	症例2 (▲)	症例3 (■)	3例の平均値 (○)	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.8	0.9	0.6	0.7	1.0	2.8	1.6	1.2	1.8	2.0	4.1	2.1	1.6	2.7	3.0	1.4	0.9	1.2
時間 (時間)	症例1 (●)	症例2 (▲)	症例3 (■)	3例の平均値 (○)																											
0	0.0	0.0	0.0	0.0																											
0.5	0.8	0.9	0.6	0.7																											
1.0	2.8	1.6	1.2	1.8																											
2.0	4.1	2.1	1.6	2.7																											
3.0	1.4	0.9	1.2	1.3																											
中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし																														

薬物速度論的パラメータ	吸収速度定数	該当資料なし
	消失速度定数	該当資料なし
	分布容積	該当資料なし
	血漿蛋白結合率	<p>〈参考〉</p> <p><i>in vitro</i> におけるベンセラジドとヒト血清アルブミンの結合率は0.5~50μg/mLの濃度範囲で約20~30%であった。</p> <p><i>in vivo</i> においてベンセラジド12.5mg単独、又は、レボドパ50mgと併用したDICの場合、ベンセラジドの血清蛋白結合率は両者とも投与後30分で77%、4時間後で88%であり、レボドパを併用したことによる影響は認められない。</p>
	クリアランス	該当資料なし
	バイオアベイラビリティ ⁸⁾	<p>ベンセラジド</p> <p>¹⁴C標識化合物をパーキンソン病患者6例に経口投与し、液体シンチレーションカウンターで測定</p> <p>単独投与 : 69%</p> <p>配合剤投与 : 69%よりやや大</p>
作用発現時間	該当資料なし	
作用持続時間	該当資料なし	
吸収	吸収部位 : 小腸	
分布	<p>血液-脳関門通過性^{9),10)}</p> <p>〈参考 : ラットでのデータ〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・レボドパ <p>本薬効はレボドパが脳内へ取り込まれて作用するものである。</p> <p>ラットに¹⁴C-レボドパ50mg/kgとベンセラジド12.5mg/kgを単回経口投与したところ1.3~32.1μg DOPA当量/gの取り込みが示された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベンセラジド <ul style="list-style-type: none"> ・ラットに¹⁴C-ベンセラジド12.5mg/kgを単回経口投与したところオートラジオグラムでは脳内への移行はみられない。 ・ラットでの脳内DOPA, CA濃度への影響での検討では、少なくとも47mg/kg P.O.までは脳内への移行は考えられない。 	

代謝部位及び
代謝経路
5),9)

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。

〈参考：ラットでのデータ〉

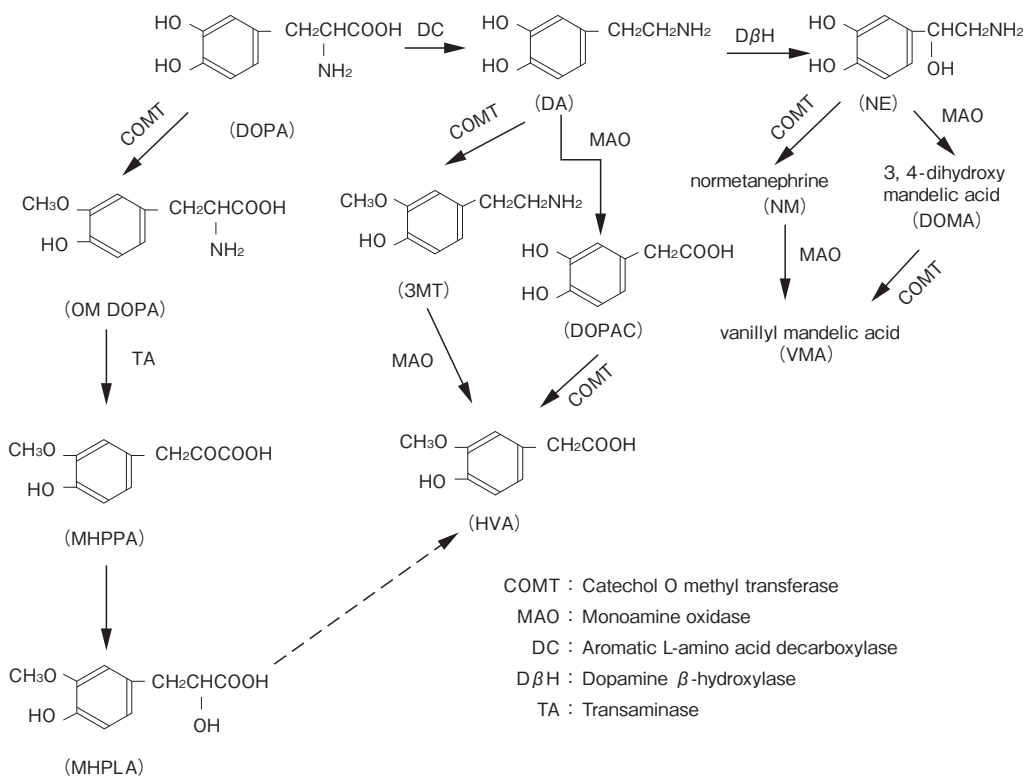
レボドパ

ラットにレボドパ50mg/kg, DIC(ベンセラジド12.5mg/kg+レボドパ50mg/kg)を経口投与し、血漿中及び尿中代謝物を検討したところ以下の代謝経路が考えられた。

DIC投与ではレボドパ単剤投与に比し、末梢におけるDC活性が抑制されるため、血液、心臓ではアミノ酸(DOPA, OM-DOPA)が増大し、フェノールカルボン酸(DOPAC, HVA)、カテコールアミン(主としてDopamine)が少なく、脳ではDOPAが10倍、カテコールアミンが5~10倍、DOPAC,HVAが2~10倍高い。

(投与後24時間尿中の割合%)

		単 独	併 用
AA (アミノ酸)	DOPA	3.9	2.2
	OM-DOPA	14.2	9.6
CA (カテコールアミン)	NE	0.4	0.3
	DA	15.1	9.7
	3-MT	1.6	1.6
PCA (フェノールカルボン酸)	X	8.2	8.1
	VMA	1.0	1.6
	MHPLA	1.5	7.6
	DOPAC	7.7	4.8
	HVA	25.2	26.6



代

謝

代謝	<p>代謝部位及び代謝経路</p> <p>ベンセラジド</p> <p>ラットにベンセラジド500mg/kgを経口投与し、24時間尿及び30分後に採血し、その代謝物について検討した。</p> <p>BSZはLeucine Aminopeptidaseにより加水分解され、trihydroxy benzylhydrazine (TBH)となり、更にアセチル化、メチル化を受け、以下の代謝経路が推定された。</p> <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: center;">[TBA]</p> <p style="text-align: center;">% : 尿中代謝物の相対存在比率</p> </div>
初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし

<p>排 泄 5), 8), 9)</p>	<p>レボドパ 〈参考：ラットでのデータ〉 ラットにレボドパ50mg/kg, DIC(レボドパ50mg/kg+ベンセラジド12.5mg/kg)を経口投与すると48時間までの尿中排泄はレボドパ投与で84%, DIC投与で72%であった。糞中への排泄は24時間までで両者とも10%前後であった。また胆汁中への排泄は両者とも48時間でほぼ16%であった。</p> <p>ベンセラジド 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7～8日の尿、糞中へのベンセラジド排泄量は88.3±14.0%(尿63.9±6.9、糞24.4±20.0)であり、ベンセラジド単独と比較し、尿中に4.7～12.0%多く排泄されたが有意差はなかった。</p> <p>〈参考：ラットでのデータ〉 ラットにベンセラジド12.5mg/kgを経口投与すると48時間までに尿中には46.2%糞中に53.2%排泄された。また胆汁排泄は10.3%であった。またレボドパ50mg/kgとの併用による影響は認められなかった。</p>
<p>透析等による除去率</p>	<p>該当資料なし</p>

8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

警告内容とその理由	設定されていない。
禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p style="text-align: center;">【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>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</p>
効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由	設定されていない。
用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	設定されていない。
慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>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1)参照] 8) 25歳以下の患者[「その他の注意」の項1)参照]</p>
重要な基本的注意 とその理由及び 処置方法	<p>重要な基本的注意</p> <p>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。</p>

相 互 作 用	併用注意とその理由	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。
		パパベリン塩酸塩	本剤の作用が減弱するおそれがある。	パパ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。
		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脱炭酸酵素が阻害されることが考えられている。
		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 ブロモクリプチン アマンタジン等	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。	

副作用	副作用の概要	<p>副作用</p> <p>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。</p> <p>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。</p>																																																	
	重大な副作用と初期症状	<p>重大な副作用</p> <p>(1) 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Syndrome 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。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 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。</p>																																																	
	その他の副作用	<p>その他の副作用</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>不随意運動(顔面、口、頸部、四肢等)</td> <td>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</td> <td>突発性硬直、構音障害</td> <td>傾眠、病的賭博、病的性欲亢進、ドパミン調節障害症候群</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>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</td> <td>唾液分泌過多</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td></td> <td>排尿異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>白血球減少</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹</td> <td>蕁麻疹様湿疹、四肢色素沈着、口唇の水ぶくれ、脱毛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>動悸、立ちくらみ、血圧低下</td> <td>不整脈</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td></td> <td>視覚異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>AST(GOT), ALT(GPT), Al-P上昇</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>発汗、胸痛、脱力・倦怠感、浮腫</td> <td>のぼせ感</td> <td>唾液・痰・口腔内粘膜・汗・尿・便等の変色(黒色等)</td> </tr> </tbody> </table>		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	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
	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																																															
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)																																															

項目別副作用
発現率及び
臨床検査値異常
一 覧 表

副作用発現頻度

国内販売のレボドパ・ベンセラジド塩酸塩合剤
(イーシー・ドパール、ネオドパゾール、マドパー)の副作用のまとめ

	承認時までの調査	承認時以降の調査	合 計
①調査施設数	25	462	487
②調査症例数	331	2,875	3,206
③副作用発現症例数	176	401	577
④副作用発現件数	316	524	840
副作用発現症例率 (③÷②)×100)	53.2%	13.9%	18.0%

副作用の種類	副作用の発現件数(%)		
	承認時までの調査	承認時以降の累計	合 計
精神神経系	155(46.8)	271(9.4)	426(13.3)
不随意運動			
ジスキネジー	63(19.0)	129(4.5)	192(6.0)
ロジスキネジー	13(3.9)	38(1.3)	51(1.6)
ジストニー様不随意運動	—	2(0.07)	2(0.06)
顔面痙攣	—	1(0.03)	1(0.03)
アテトーゼ	1(0.3)	—	1(0.03)
過運動	4(1.2)	1(0.03)	5(0.2)
突発性硬直	1(0.3)	2(0.07)	3(0.09)
筋緊張低下	1(0.3)	4(0.1)	5(0.2)
構音障害	1(0.3)	1(0.03)	2(0.06)
運動失調	—	1(0.03)	1(0.03)
すくみ足	—	1(0.03)	1(0.03)
不眠	20(6.0)	11(0.4)	31(1.0)
ねむけ	9(2.7)	2(0.07)	11(0.3)
頭痛	12(3.6)	—	12(0.4)
頭重	11(3.3)	1(0.03)	12(0.4)
めまい	4(1.2)	9(0.3)	13(0.4)
羞明	—	1(0.03)	1(0.03)
複視	—	1(0.03)	1(0.03)
流涙	—	1(0.03)	1(0.03)
不安	3(0.9)	1(0.03)	4(0.1)
焦燥感	4(1.2)	2(0.07)	6(0.2)
抑うつ	2(0.6)	2(0.07)	4(0.1)
思考減退	—	1(0.03)	1(0.03)
躁状態	—	1(0.03)	1(0.03)
精神高揚	1(0.3)	7(0.2)	8(0.2)
せん妄	1(0.3)	6(0.2)	7(0.2)
錯乱	—	2(0.07)	2(0.06)
幻覚	4(1.2)	41(1.4)	45(1.4)
精神分裂病様症状	—	1(0.03)	1(0.03)
性欲亢進	—	1(0.03)	1(0.03)

副
作
用

項目別副作用 発現率及び 臨床検査値異常 一 覧 表	副作用の種類	副作用の発現件数(%)		
		承認時までの調査	承認時以降の調査	合 計
副 作 用	消化器	113(34.1)	180(6.3)	293(9.1)
	胃潰瘍	—	1(0.03)	1(0.03)
	胃部多発性びらん	—	1(0.03)	1(0.03)
	潰瘍の悪化	—	1(0.03)	1(0.03)
	嘔気	33(9.9)	59(2.1)	92(2.9)
	嘔吐	9(2.7)	18(0.6)	27(0.8)
	食欲不振	30(9.1)	30(1.0)	60(1.9)
	胸やけ	3(0.9)	5(0.2)	8(0.2)
	胃部不快感	—	12(0.4)	12(0.4)
	腹部膨満感	1(0.3)	6(0.2)	7(0.2)
	腹痛	8(2.4)	8(0.3)	16(0.5)
	便秘	11(3.3)	10(0.3)	21(0.7)
	下痢	3(0.9)	7(0.2)	10(0.3)
	口渇	12(3.6)	17(0.6)	29(0.9)
	唾液分泌過多	—	3(0.1)	3(0.09)
	口内炎	3(0.9)	2(0.07)	5(0.2)
	循環器	18(5.4)	28(1.0)	46(1.4)
	動悸	7(2.1)	1(0.03)	8(0.2)
	不整脈	1(0.3)	—	1(0.03)
	たちくらみ	10(3.0)	19(0.7)	29(0.9)
	血圧低下	—	8(0.3)	8(0.2)
	皮膚	4(1.2)	8(0.3)	12(0.4)
	発疹	1(0.3)	6(0.2)	7(0.2)
	蕁麻疹様湿疹	1(0.3)	—	1(0.03)
	四肢色素沈着	1(0.3)	—	1(0.03)
	口唇の水ぶくれ	1(0.3)	1(0.03)	2(0.06)
	脱毛	—	1(0.03)	1(0.03)
	その他	18(5.4)	15(0.5)	33(1.0)
	発汗	7(2.1)	1(0.03)	8(0.2)
	胸痛	4(1.2)	4(0.1)	8(0.2)
	のぼせ感	2(0.6)	—	2(0.06)
	脱力・倦怠感	2(0.6)	2(0.07)	4(0.1)
	排尿異常	1(0.3)	2(0.07)	3(0.09)
浮腫	1(0.3)	3(0.1)	4(0.1)	
視野狭窄	1(0.3)	—	1(0.03)	
下肢のしびれ感	—	1(0.03)	1(0.03)	
舌のしびれ感	—	1(0.03)	1(0.03)	
ねごと	—	1(0.03)	1(0.03)	
up and down現象	5(1.5)	14(0.5)	19(0.6)	
on and off 現象	3(0.9)	8(0.3)	11(0.3)	

承認時以降の調査期間：1979年8月27日～1983年1月31日

副作用	項目別副作用 発現率及び 臨床検査値異常 一覧表	臨床検査値異常						
		項目	承認時までの調査		承認時以降の累計		合計	
			検査症例数	異常発現件数(%)	検査症例数	異常発現件数(%)	検査症例数	異常発現件数(%)
		赤血球数	143	—	1,833	1(0.05)	1,976	1(0.05)
		白血球数	144	—	1,664	1(0.06)	1,808	1(0.06)
		血小板数	36	—	1,286	1(0.08)	1,322	1(0.08)
		AST (GOT)	154	5(3.25)	1,922	2(0.10)	2,076	7(0.34)
		ALT (GPT)	154	6(3.90)	1,928	5(0.26)	2,082	11(0.53)
		ALP	138	2(1.45)	1,844	3(0.16)	1,982	5(0.25)
		BUN	104	—	1,750	—	1,854	—
		クレアチニン	—	—	1,420	—	1,420	—
		尿糖	67	—	1,636	—	1,703	—
		尿蛋白	131	3(2.29)	1,636	1(0.06)	1,767	4(0.23)
		ウロビリノーゲン	67	—	1,595	—	1,662	—
		直接クームス試験	96	—	213	—	309	—
		リウマトイド因子	54	3(5.56)	241	—	295	3(1.02)
		抗核抗体	45	2(4.44)	172	—	217	2(0.92)
		X線所見	—	—	9	—	9	—
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ので、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。						
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。] 2) 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。]						
小児等への投与		設定されていない。						
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。						
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。						
適用上の注意及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)		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。]						
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。 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。						

9. 非臨床試験に関する項目

<p>一般薬理 11), 12)</p>	<p>レボドパ、ベンセラジド各単独及びレボドパとベンセラジドの併用では、主としてその配合比4:1について一般薬理作用を検討した。</p> <p>その結果、中枢作用においては、併用によりレボドパ単独よりも強い抗reserpine作用、抗tremorine作用、睡眠増強、酢酸writhingの抑制及び散瞳他、流涎、嘔吐などの軽減が認められた。</p> <p>一方、ベンセラジド自体は250mg/kgの用量で睡眠増強作用、抗tremorine作用を示したが、レボドパ300mg/kgに反応する75mg/kgでは、ほとんど薬理作用を示さなかった。</p> <p>また呼吸・循環器系、平滑筋、骨格筋に対する作用においては、併用により、レボドパによる昇圧、心拍数増加、瞬膜収縮、尿量増加、回腸運動及び腸管輸送能の抑制、noradrenalineの大動脈切片収縮に対する増強作用に対して軽減が認められ、ベンセラジド自体ではほとんど作用を示さなかった。</p>																															
<p>急性毒性 13), 14)</p>	<p>LD₅₀(7日間観察、g/kg)</p> <table border="1" data-bbox="400 689 1273 1010"> <thead> <tr> <th>動物</th> <th>経路</th> <th>ベンセラジド</th> <th>DIC</th> <th>レボドパ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">マウス (雄)</td> <td>経口</td> <td>6.3</td> <td>>12</td> <td>3.8</td> </tr> <tr> <td>腹腔</td> <td>2.3</td> <td>6.6</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>皮下</td> <td>3.3</td> <td>>12</td> <td>4.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">ラット (雄)</td> <td>経口</td> <td>5.3</td> <td>11.5</td> <td>6.6</td> </tr> <tr> <td>腹腔</td> <td>2.3</td> <td>3.7</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>皮下</td> <td>3.1</td> <td>7.4</td> <td>3.7</td> </tr> </tbody> </table>	動物	経路	ベンセラジド	DIC	レボドパ	マウス (雄)	経口	6.3	>12	3.8	腹腔	2.3	6.6	1.1	皮下	3.3	>12	4.7	ラット (雄)	経口	5.3	11.5	6.6	腹腔	2.3	3.7	1.5	皮下	3.1	7.4	3.7
動物	経路	ベンセラジド	DIC	レボドパ																												
マウス (雄)	経口	6.3	>12	3.8																												
	腹腔	2.3	6.6	1.1																												
	皮下	3.3	>12	4.7																												
ラット (雄)	経口	5.3	11.5	6.6																												
	腹腔	2.3	3.7	1.5																												
	皮下	3.1	7.4	3.7																												
<p>亜急性毒性 15), 16)</p>	<p>ベンセラジド</p> <p>ラットに20, 70, 240, 840mg/kg各量を5週間連続経口投与したところ以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・240mg/kg以上の投与群に血液生化学的検査でAST(GOT), ALT(GPT), BUNの低下、リンの増加、臓器重量では肝、腎に変動がみられた。 ・70mg/kg以上の投与群に軽度な骨端部の異常が認められた。 ・最大安全量は20~70mg/kgの間と推定された。 ・回復試験では240mg/kg以上での骨格異常を除いて回復ないし回復傾向を示した。 <p>DIC</p> <p>ラットに30, 100, 350, 1,200mg/kg各量を5週間連続経口投与したところ以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・350mg/kg以上の投与群に自発運動亢進などの一般症状の変化、AST(GOT)の増加及びTP、血糖の低下、腎、胸腺の臓器重量の変化が認められた。 ・1,200mg/kgでは骨格異常が認められた。 ・最大安全量は100~350mg/kgの間と推定された。 ・回復試験では1,200mg/kg投与群でみられた攻撃性並びに骨格異常と歩行障害を除いてすべて回復した。 																															

毒	慢性毒性 17), 18)	<p>ベンセラジド</p> <p>ラットに10, 20, 40, 80mg/kg各量を26週間連続経口投与したところ以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・80mg/kg群の雄に甲状腺、精巣の臓器重量が増加しているのが認められた。 ・最大安全量は20~40mg/kgの間にあると推定された。 <p>DIC</p> <p>ラットに50, 100, 200, 400mg/kg各量を26週間連続経口投与したところ以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・200mg/kg以上の投与群に自発運動の亢進、体重増加抑制、400mg/kg群で骨格異常が認められた。 ・最大安全量は100~200mg/kgの間にあると推定された。
	生殖試験 19)~21)	<p>1) 妊娠前・妊娠初期投与試験(雄60日間、雌22~30日間経口投与)</p> <p>ラットにベンセラジド20, 60mg/kg, DIC30, 100, 300mg/kgの各群での検討の結果、いずれの用量群においても雌雄の生殖能力、胎児への影響は認められていない。</p> <p>2) 器官形成期投与試験(6日間経口投与)</p> <p>妊娠ラットにベンセラジド6, 20, 60mg/kg, DIC30, 100, 300mg/kg各群での検討の報告では、いずれの用量群でも胎児への影響は認められていなかった。</p> <p>3) 周産期・授乳期投与試験(26日間経口投与)</p> <p>ラットにベンセラジド20, 60mg/kg, DIC30, 100, 300mg/kgの各群での検討の報告では、DICの300mg/kgで新生児の体重増加抑制、育成率の低下、新生児の育成期間中の体重増加抑制が認められたが、その他の各群では著変は認められていなかった。</p>
性	その他の特殊毒性 12)	<p>1) 溶血性</p> <p>(ウサギ頸動脈血) Saponinの溶血度を100とした場合8~11%であった。</p> <p>2) 毒性における種差、性差、系統差</p> <p>いずれの毒性試験においても顕著な差は認められていない。</p> <p>3) 抗原性</p> <p>ウサギ及びモルモットでの検討の結果、ベンセラジドの抗原性ないし感作原性は認められていない。レボドパには抗原性はない。</p> <p>4) 依存性</p> <p>ベンセラジドには中枢作用がないことより、ベンセラジド、DICでも薬物依存性は認められていない。</p>

10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

有効期間又は使用期限	使用期限：3年(包装に表示の期限内に使用すること)
貯法・保存条件	遮光・室温保存(湿気を避けること。)
薬剤取扱い上の注意点	本剤は、処方箋医薬品*である。 *注意-医師等の処方箋により使用すること
包装	[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
同一成分薬・同効薬	同一成分薬：マドパー配合錠、ネオドパゾール配合錠 同効薬：ネオドパストン配合錠、メネシット配合錠 等
製造・輸入承認年月日 及び承認番号	製造承認年月日：2009年6月26日(イーシー・ドパール錠として1979年8月27日) 承認番号：22100AMX01201
薬価基準収載年月日	2009年9月25日(イーシー・ドパール錠として1980年2月1日)
再審査期間の年数	該当しない
長期投与の可否	可
薬価基準収載 医薬品コード	1169100F1052
保険給付上の注意	該当しない

11. 文献

	〈文献請求No.〉
1) 富坂 進, 他: 薬物療法, 5, 1671(1972)	000-048
2) 今 裕, 他: 薬理と治療, 5, (臨1), 299(1977)	000-031
3) 社内資料: 一般臨床試験成績	
4) 水野美邦, 他: 神経進歩, 21, (4), 807(1977)	000-092
5) 横地正之, 他: 脳神経, 31, (4), 339(1979)	000-039
6) Pletscher A., et al.: Schweiz Med. Wochenschr, 100, (19), 797(1970)	005-040
7) 兼田瑞穂, 他: 薬理と治療, 5, (臨1), 243(1977)	000-089
8) Schwartz D.E., 他: Europ. J. clin. Pharmacol, 7, 39(1974)	013-074
9) 兼田瑞穂, 他: 薬理と治療, 5, (臨1), 269(1977)	000-091
10) 久木野和暁, 他: 薬理と治療, 5, (臨1), 255(1977)	000-090
11) 中村宣雄, 他: 基礎と臨床, 11, (1), 62(1977)	000-037
12) 中村宣雄, 他: 基礎と臨床, 11, (1), 84(1977)	000-083
13) 堀井郁夫, 他: 薬理と治療, 3, (12), 2296(1975)	005-047
14) 堀井郁夫, 他: 薬理と治療, 3, (12), 2313(1975)	018-760
15) 金津赫生, 他: 薬理と治療, 5, (臨1), 53(1977)	000-086
16) 金津赫生, 他: 薬理と治療, 5, (臨1), 19(1977)	000-079
17) 金津赫生, 他: 薬理と治療, 5, (臨1), 139(1977)	000-005
18) 金津赫生, 他: 薬理と治療, 5, (臨1), 109(1977)	000-088
19) 今村 敏, 他: 薬理と治療, 5, (臨1), 179(1977)	000-007
20) 竹内祐幸, 他: 薬理と治療, 3, (12), 2338(1975)	018-761
21) 今村 敏, 他: 薬理と治療, 5, (臨1), 197(1977)	000-008

文献請求先・製品情報お問い合わせ先
協和キリン株式会社 くすり相談窓口
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)
医療関係者向けホームページ <https://medical.kyowakirin.co.jp/>

12. 参考資料

主な外国での販売状況	外国商品名 Madopar (スイス、ドイツ、イギリス等：ロシュ社)
------------	------------------------------------

