

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2013に準拠して作成

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

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中にレボドパ（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）を含有
一般名	和名：レボドパ（JAN）／ベンセラジド塩酸塩（JAN） 洋名：Levodopa（JAN）／Benserazide Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：2009年9月（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/

本IFは2019年3月作成（第1版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8
1. 販売名	2	14. その他	8
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	9
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	9
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	9
2. 一般名	2	3. 臨床成績	9
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	9
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	9
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	9
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	9
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 比較試験	9
7. CAS登録番号	3	3) 安全性試験	9
8. 患者・病態別試験	9	4) 治療の使用	9
9. 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	9	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	9
10. 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	9	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	9
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	10
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	10
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	11
(5) 酸塩基解離定数	4	VII. 薬物動態に関する項目	12
(6) 分配係数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	12
(7) その他の主な示性値	4	(1) 治療上有効な血中濃度	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 最高血中濃度到達時間	12
3. 有効成分の確認試験法	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	12
4. 有効成分の定量法	6	(4) 中毒域	12
5. 食事・併用薬の影響	12	(5) 食事・併用薬の影響	12
6. 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	12	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	12
7. 薬物速度論的パラメータ	12	2. 薬物速度論的パラメータ	12
(1) 解析方法	12	(1) 解析方法	12
(2) 吸収速度定数	12	(2) 吸収速度定数	12
(3) バイオアベイラビリティ	12	(3) バイオアベイラビリティ	12
(4) 消失速度定数	12	(4) 消失速度定数	12
(5) クリアランス	13	(5) クリアランス	13
(6) 分布容積	13	(6) 分布容積	13
(7) 血漿蛋白結合率	13	(7) 血漿蛋白結合率	13
8. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7		
9. 製剤の各種条件下における安定性	7		
10. 調製法及び溶解後の安定性	7		
11. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
12. 溶出性	8		
13. 生物学的試験法	8		
14. 製剤中の有効成分の確認試験法	8		

3. 吸 収	13	13. 過量投与	29
4. 分 布	13	14. 適用上の注意	29
(1) 血液－脳関門通過性	13	15. その他の注意	29
(2) 血液－胎盤関門通過性	13	16. その他	30
(3) 乳汁への移行性	14		
(4) 髄液への移行性	14	IX. 非臨床試験に関する項目	31
(5) その他の組織への移行性	14	1. 薬理試験	31
5. 代 謝	15	(1) 薬効薬理試験	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	15	(2) 副次的薬理試験	31
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	15	(3) 安全性薬理試験	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15	(4) その他の薬理試験	31
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16	2. 毒性試験	31
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16	(1) 単回投与毒性試験	31
6. 排 泄	16	(2) 反復投与毒性試験	31
(1) 排泄部位及び経路	16	(3) 生殖発生毒性試験	32
(2) 排泄率	17	(4) その他の特殊毒性	32
(3) 排泄速度	17	X. 管理的事項に関する項目	33
7. トランスポーターに関する情報	17	1. 規制区分	33
8. 透析等による除去率	17	2. 有効期間又は使用期限	33
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18	3. 貯法・保存条件	33
1. 警告内容とその理由	18	4. 薬剤取扱い上の注意点	33
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18	5. 承認条件等	33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	18	6. 包 装	33
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	18	7. 容器の材質	33
5. 慎重投与内容とその理由	19	8. 同一成分・同効薬	33
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20	9. 国際誕生年月日	33
7. 相互作用	22	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
(1) 併用禁忌とその理由	22	11. 薬価基準収載年月日	34
(2) 併用注意とその理由	22	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	34
8. 副作用	23	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	34
(1) 副作用の概要	23	14. 再審査期間	34
(2) 重大な副作用と初期症状	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
(3) その他の副作用	24	16. 各種コード	34
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	25	17. 保険給付上の注意	34
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	27	XI. 文 献	35
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	28	1. 引用文献	35
9. 高齢者への投与	28	2. その他の参考文献	35
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28	XII. 参考資料	36
11. 小児等への投与	28	1. 主な外国での発売状況	36
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28	2. 海外における臨床支援情報	39
		XIII. 備 考	41
		その他の関連資料	41

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ネオドパゾール配合錠は、パーキンソニズム治療剤レボドパ（L-DOPA）に芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害作用を有するベンセラジドを 4：1 の比率で配合した薬剤であり、スイス、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社により開発された。本邦では 1974 年より基礎・臨床研究を開始し、1980 年パーキンソニズム治療剤として発売された。

なお、医療事故防止対策として、「ネオドパゾール錠」から「ネオドパゾール配合錠」に販売名の変更を申請し、2009 年 6 月承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)有効性

パーキンソニズムでは、大脳基底核、黒質線条体などの脳内のドパミンが減少しており、ドパミンを補充する目的で本剤を使用する。体内に吸収されたレボドパの一部は血液－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。レボドパ単独投与に比し、レボドパとベンセラジド塩酸塩の配合剤である本剤は、レボドパの 1 日用量を約 1/5 に減量でき、レボドパと同等又はそれ以上の効果を発揮する。（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)安全性

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。

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。

重大な副作用として、頻度不明であるが、Syndrome malin（悪性症候群）、錯乱、幻覚、抑うつ、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。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

(3)製 剤

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 の比率で配合した配合剤である。割線入として用量調節を容易にしている。

(4)治 療

パーキンソン病・パーキンソン症候群に対して効果を有し、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。（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(5)薬理学

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。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。（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ネオドパゾール®配合錠

(2)洋名

NEODOPASOL® Combination Tablets

(3)名称の由来

不明

2. 一般名

(1)和名(命名法)

レボドパ (JAN)、ベンセラジド塩酸塩 (JAN)

(2)洋名(命名法)

Levodopa (JAN) Levodopa (INN)、Benserazide Hydrochloride (JAN)

(3)ステム

レボドパ

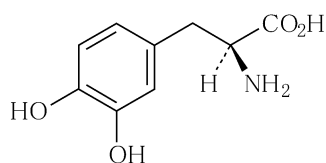
ドパミン受容体作動薬及びドパミン誘導体：-dopa/-opamine

ベンセラジド塩酸塩

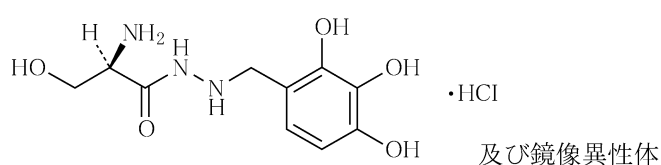
不明

3. 構造式又は示性式

レボドパ



ベンセラジド塩酸塩



4. 分子式及び分子量

レボドパ

分子式：C₉H₁₁NO₄

分子量：197.19

ベンセラジド塩酸塩

分子式：C₁₀H₁₅N₃O₅·HCl

分子量：293.70

5. 化学名(命名法)

レボドパ

: 3-Hydroxy-L-tyrosine (IUPAC 命名法による)

ベンセラジド塩酸塩 : (2*RS*)-2-Amino-3-hydroxy-*N*'-(2,3,4-trihydroxybenzyl)propanoylhydrazide monohydrochloride (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DIC (Levodopa decarboxylase Inhibitor Combination)

<参考>

レボドパ : L-DOPA

7. CAS 登録番号

レボドパ : 59-92-7

ベンセラジド塩酸塩 : 14919-77-8 (benserazide hydrochloride)

322-35-0 (benserazide)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

レボドパ

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。

ベンセラジド塩酸塩

白色～灰白色の結晶性の粉末である。光によって徐々に着色する。

(2) 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。

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。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性

レボドパ

ほとんどない

ベンセラジド塩酸塩

吸湿性である

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

レボドパ

融点：約 275°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

レボドパ

pKa₁ 2.1（帰属：-COOH）（測定法：滴定法及び分光法）

pKa₂ 8.9（帰属：-OH）（測定法：滴定法及び分光法）

pKa₃ 9.9（帰属：-NH₂）（測定法：滴定法及び分光法）

pKa₄ 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

pKa₁ 約 7.1（帰属：-NH₃⁺）（測定法：滴定法）

pKa₂ 約 9.3（帰属：フェノール性-OH）（測定法：滴定法）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH

レボドパ

5.0～6.5（飽和水溶液 1→500）

ベンセラジド塩酸塩

4.0～5.0（水溶液 1→100）

吸光度

レボドパ

$E_{1cm}^{1\%}$ (280nm) : 136~146 (乾燥後、30mg、0.001mol/L 塩酸試液、1000mL)

ベンセラジド塩酸塩

$E_{1cm}^{1\%}$ (272nm) : 32.0~34.0 (0.1mol/L 塩酸試液、1000mL)

旋光度

レボドパ

$[\alpha]_D^{20}$: -11.5~-13.0° (乾燥後、2.5g、1mol/L 塩酸試液、50mL、100mm)

ベンセラジド塩酸塩

旋光性を示さない (水溶液 1→100)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

レボドパ

各種条件下における安定性試験の結果、いずれの条件においても開始時と比較してほとんど変化は認められず安定であった。

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	室温	24 ヶ月	気密容器	変化なし
苛酷試験	40°C/50%RH	3 ヶ月	シャーレ開放	
	37°C/90%RH			
	室内散光			
	キセノンランプ			

ベンセラジド塩酸塩

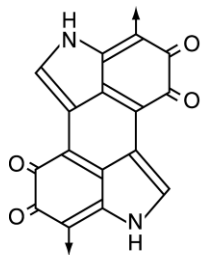
各種条件下における安定性試験の結果、湿度条件下において吸湿性を示すが、通常の保存条件下 (室温)、遮光、気密容器中では安定であった。

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	室温	24 ヶ月	褐色ガラス瓶 密栓	変化なし
苛酷試験	40°C/75%RH	1 ヶ月	褐色ガラス瓶 密栓	1 ヶ月間安定であったが、それ以上の期間で変色が認められた。
	25°C/75%RH	14 日	シャーレ開放	わずかに吸湿増量が認められた。
	室内散光	1 ヶ月	無色ガラス瓶 密栓	1 ヶ月間安定であったが、それ以上の期間で変色が認められた。
3 ヶ月		褐色ガラス瓶 密栓	変化なし	

(2)強制分解による生成物

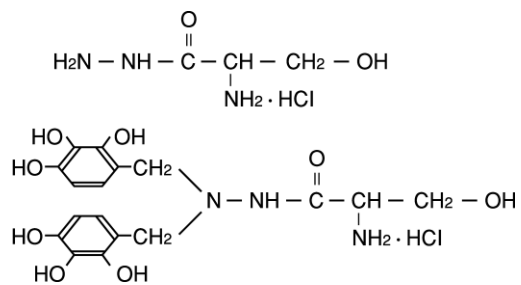
レボドパ

アルカリの存在下でメラニンを生成



ベンセラジド塩酸塩

湿熱条件による生成物



3. 有効成分の確認試験法

レボドパ

日局「レボドパ」による

ベンセラジド塩酸塩

日局「ベンセラジド塩酸塩」による

4. 有効成分の定量法

レボドパ

日局「レボドパ」による




ベンセラジド塩酸塩

日局「ベンセラジド塩酸塩」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	1錠中の有効成分	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	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)	素錠 (割線入)	淡赤色				D119
				9.1	3.2	270	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

(2) 添加物

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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

下記の各条件において、変化を認めず安定である。

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験*1	25°C/60%RH	3年	100錠：PTP・アルミピロー・函 1000錠：アルミ袋・函	変化なし
苛酷試験*2	40°C/75%RH	1ヵ月	最終包装	
	25°C/75%RH	30日	シャーレ開放	
	室内散光	60万 lx・hr	直接容器	

*1：試験項目〔外観、溶出性、含量等〕

*2：試験項目〔外観、崩壊試験、含量〕

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

<参考：レボドパ（有効成分）の配合変化>

30℃、RH92%で、スルピリン、ミグレニン、安息香酸ナトリウムカフェイン、ジアスターゼ、パンクレアチン、酸化マグネシウム、アスコルビン酸含有製剤などとの配合は湿潤や着色のため不適であり、アルカリや還元剤によって分解されるので、消化器用剤、ビタミン剤などとの配合には注意する。その他着色などの変化が起こりやすい医薬品が多いので配合には注意を要する。

（第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-5952、廣川書店）

7. 溶出性

局外規「レボドパ 100mg・ベンセラジド塩酸塩 28.5mg 錠」による

（試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は、レボドパ 80%以上、ベンセラジド塩酸塩 75%以上。）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 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 p-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

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.2.有効成分の各種条件下における安定性」参照

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

パーキンソン病・パーキンソン症候群

2. 用法及び用量

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 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。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

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。

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験¹⁾

国内 22 施設で実施されたパーキンソン病患者 94 例に対する本剤の有効性・安全性をレボドパ単独投与を対照に二重盲検比較試験により検討した。その結果、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学的に有意に優れていた。

1) 水野美邦ほか：神経研究の進歩 1977;21(4):807-834

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

レボドパとカルビドパ水和物の配合剤

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

1) 作用部位

レボドパ：脳の線条体、黒質など

ベンセラジド塩酸塩：肝、腎、小腸などの脱炭酸酵素

2) 作用機序

ドパミン前駆物質であるレボドパは、血液－脳関門を通過し、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、投与されたレボドパは芳香族アミノ酸脱炭酸酵素により、その大部分が代謝されるため、必要な脳内ドパミン量を維持するためには大量のレボドパの投与が必要である。またレボドパ代謝時のカテコールアミンなどが、心、肝などに増加し、副作用の原因になるとされている。

本剤に配合されているベンセラジド塩酸塩は脱炭酸酵素の作用を阻害し、脳以外の末梢各組織でのレボドパの脱炭酸反応を防ぐので、レボドパの脳内移行率は著しく増加する。一方臨床用量でベンセラジド塩酸塩は血液－脳関門を通過しないので脳内でのレボドパのドパミンへの転換には影響を与えない。同時に、心、肝、血液などにおけるレボドパ代謝物（カテコールアミンなど）の増加がベンセラジド塩酸塩の阻害作用によりレボドパ単独に比し少ない。

以上のことから本剤は従来のレボドパ単独に比し、レボドパ投与量が節減され、かつ、心、肝などのレボドパ代謝物の減少と相まって、副作用が軽減される。また副作用の軽減により十分量の投与が可能となり、より確実な治療効果が得られる。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 脱炭酸酵素（DC）阻害作用²⁾

ラットの各臓器ホモジネートでのベンセラジドの DC 活性阻害作用は $3 \times 10^{-7}M$ の濃度で 90%阻害を示した。

一方、他の酵素 MAO、COMT、TH に対する阻害作用は、ほとんど認められなかった。

MAO：モノアミン酸化酵素

COMT：カテコールアミン-O-メチル転移酵素

TH：チロジン水酸化酵素

また、ラットに大量のベンセラジドを 6 ヶ月間連投して阻害された DC 活性（脳・腎）をみたところ最終投与 24 時間後には回復した。

2) レボドパの脳内移行量の増加³⁾

ラットにおいて本剤の経口投与ではレボドパ単独の場合に比し、その脳内移行量は約 10 倍に増加した。レボドパ単独（レボドパ 200mg/kg）及びその 1/10 量のレボドパに相当する本剤（レボドパ 20mg/kg、ベンセラジド 5mg/kg）をそれぞれ経口投与し、脳内のドパミンを測定したところほぼ同量の脳内ドパミン量を示した。

3) 抗レセルピン、抗トレモリン、抗振戦作用^{4,5)}

マウス及びサルにおいて、レボドパ単独投与に比し本剤の投与により抗レセルピン作用、抗トレモリン

作用、実験的振戦抑制作用が増強した。

4) 心臓、消化器に対する作用^{3,6)}

①レボドパに多い消化器系副作用をみるため、イヌにレボドパ単独又は本剤を投与したところ、嘔吐、嘔気の発生率はレボドパ単独に比し本剤では低下した。

②投与されたレボドパの末梢での代謝によるカテコールアミンの増加は、ときに動悸、不整脈などの循環器症状を伴うことがある。

ラットにベンセラジド 2.9mg/kg を前投与したのちレボドパの投与による心臓のカテコールアミン量はレボドパ単独投与時に比し低下した。この低下はベンセラジドの投与量に依存していた。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

ヒトに本剤を経口投与した場合、1～3時間で最高血中濃度を示す⁷⁾。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

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。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」 「VIII.15.その他の注意」参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

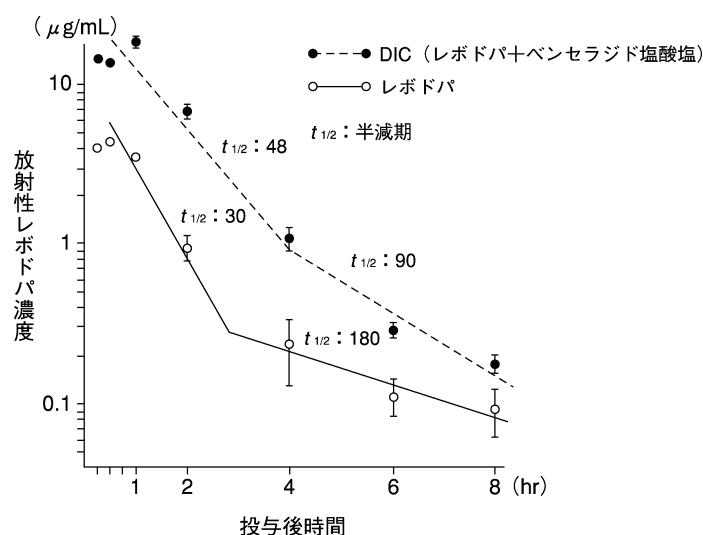
該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

<参考：ラット>⁶⁾

ラットに¹⁴C-レボドパ50mg/kg単独あるいは¹⁴C-レボドパ50mg/kg、ベンセラジド塩酸塩12.5mg/kgを経口投与後のレボドパ血中濃度は次図のとおりで、投与後30分から4時間における半減期はレボドパは30分、本剤が48分であったが4時間以降ではレボドパ180分、本剤90分と半減期の変化を示した。



本剤あるいはレボドパ投与後の
血漿中レボドパ濃度の経時変化

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

1) ベンセラジドとヒト血清アルブミンとの結合率 (*in vitro*)

0.5~50μg/mL の濃度範囲で約 20~30%の結合率であった。

2) ベンセラジドとラット血清蛋白との結合率 (*in vivo*)

ベンセラジド塩酸塩 12.5mg/kg 単独、又はベンセラジド塩酸塩 12.5mg/kg、レボドパ 50mg/kg のベンセラジド血清蛋白結合率は両者ともほぼ同様の変化を示し、ベンセラジドとの結合率は 30 分で 77%、4 時間で 88%であった。

3. 吸 収

該当資料なし

<参考>

レボドパ

十二指腸を含む小腸上部より吸収され、LAT1/2 (アミノ酸トランスポーター、L 輸送システム) が吸収に関与している^{8,9)}。レボドパの吸収速度は胃排出時間、胃液の pH などの影響を受ける。

4. 分 布

(1)血液-脳関門通過性

レボドパ

通過する

ベンセラジド塩酸塩

臨床用量では通過しない

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物>

レボドパ

胎盤を通過する

ベンセラジド塩酸塩

胎盤をわずかに通過する

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物>

¹⁴C-レボドパ 50mg/kg、ベンセラジド塩酸塩 12.5mg/kg 又は ¹⁴C-ベンセラジド塩酸塩 12.5mg/kg、レボドパ 50mg/kg を経口投与し、6 時間後の母乳中への移行を測定したところ下記の成績を示した。

レボドパ

わずかに移行するが、その濃度は血中濃度レベルである。

8.47±0.13µg/mL

ベンセラジド塩酸塩

測定時間中移行するが、ほぼ一定の低濃度を示す。

0.44±0.01µg/mL

(4)髄液への移行性

レボドパ

量は不明であるが脳脊髄液中に認められる。

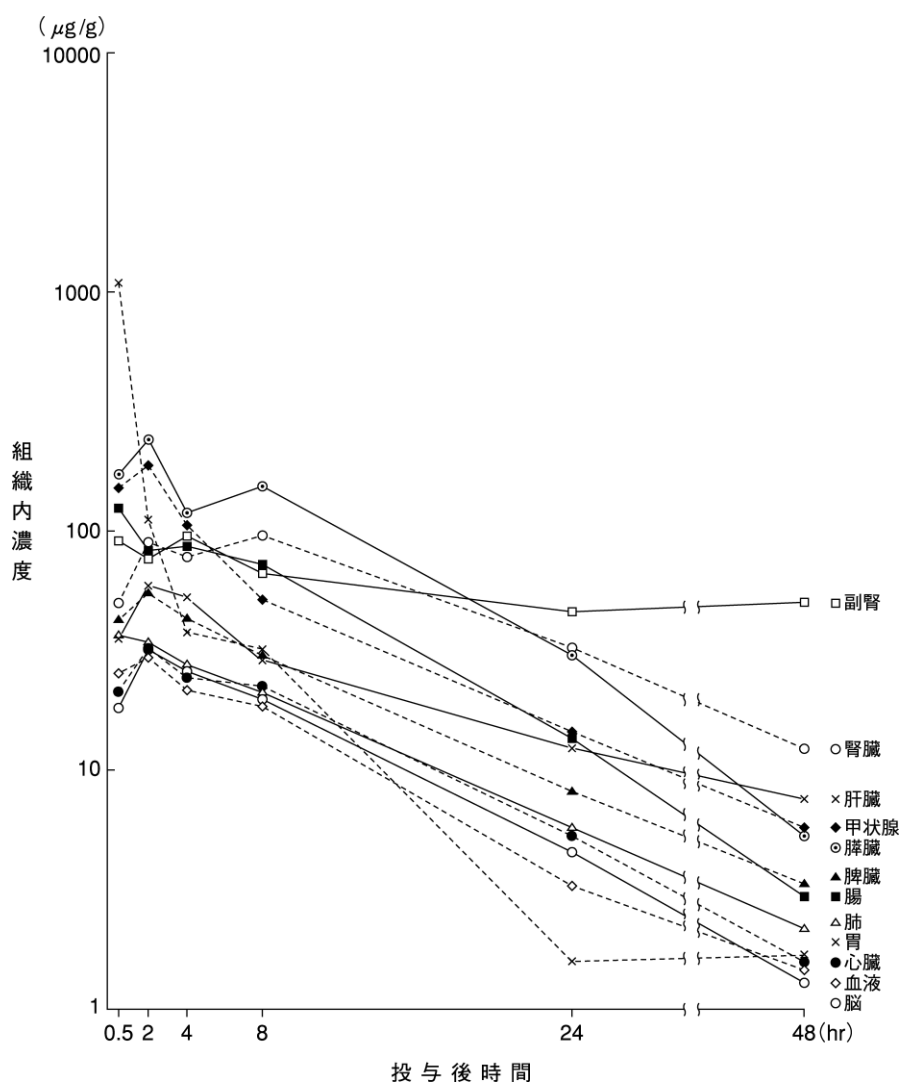
(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

レボドパ⁶⁾

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、甲状腺及び副腎で高く、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ーにより投与 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。



ベンセラジド塩酸塩¹⁰⁾

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ー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。

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

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 (homovanillic acid: 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。

(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

本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。

<参考：ラット>

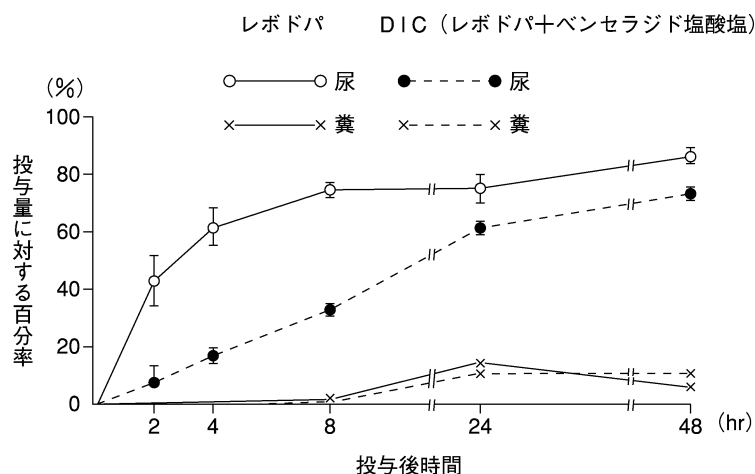
1) レボドパの排泄⁶⁾

ラットに¹⁴C-レボドパ 50mg/kg 単独又は¹⁴C-レボドパ 50mg/kg、ベンセラジド塩酸塩 12.5mg/kg を経口投与した。

①尿、糞中排泄

放射活性の尿中排泄率は、レボドパ単独では2時間で投与量の42%、8時間で74%、48時間で84%であったが、本剤の場合は、8時間で32%、48時間で72%と排泄の遅延を認めた。

糞中での排泄率はレボドパ単独投与、レボドパ、ベンセラジド塩酸塩投与いずれの場合も、24時間で10%前後であった。



レボドパ及びDIC 投与後の尿・糞中排泄率

②胆汁中排泄

レボドパ及びレボドパ、ベンセラジド塩酸塩の両群とも24時間で投与量の約15%が胆汁中に排泄され、特に腸肝循環は行われていない。

2) ベンセラジドの排泄¹⁰⁾

ラットに¹⁴C-ベンセラジド塩酸塩 12.5mg/kg 単独又は¹⁴C-ベンセラジド塩酸塩 12.5mg/kg、レボドパ 50mg/kg を経口投与した。

①尿、糞中への排泄

ベンセラジド塩酸塩単独では24時間以内に尿中44%、糞中48%、計90%以上が排泄され、尿中、糞中それぞれ120時間までに約50%、計100%が排泄されている。

レボドパ配合による排泄への影響は認められていない。

②胆汁中への排泄

投与後48時間までに投与量の約10%が排泄された。

③呼気中への排泄

投与後 24 時間までに投与量の約 1%が排泄された。

(2)排泄率

「VII.6.(1)排泄部位及び経路」参照

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

レボドパは、LAT1/2（アミノ酸トランスポーター、L 輸送システム）の基質である。レボドパの消化管吸収及び血液脳関門通過には、LAT1/2 が重要であることが示唆されている⁸⁾。（「VII.3.吸収」参照）

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

解説：1. 閉塞隅角緑内障とは眼房水の排出経路となる隅角部の閉塞された状態で、主症状として、霧視、眼痛、散瞳、角膜混濁、眼圧の上昇などがあげられる。なお、レボドパは、動物実験（ウサギ、ネコ）で散瞳作用が認められている¹¹⁾。診断が確定している場合には絶対に使用しない。

2. 以前にレボドパ単味製剤又はレボドパ含有の製剤で過敏症を起こしたことのある患者に再投与すると重篤な症状を起こすおそれがあるので、絶対に避けなければならない。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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）

解説：(1) 本剤は、主に肝で代謝され、尿中排泄される。また、肝障害や腎障害の副作用も知られていることから、このような患者に投与する場合は、慎重を要する。

- (2) ドパゾール錠 200mg（レボドパ）の副作用として胃・十二指腸潰瘍の悪化が認められている（頻度不明）。潰瘍の症状を悪化させるおそれがあるため慎重に投与することが必要である。
- (3) レボドパ投与後に成長ホルモンの分泌が有意に上昇することが認められており、成長ホルモンはインスリンと拮抗的に作用して血糖値を高める。レボドパの使用と関係があるとされる高浸透圧性非ケトン性糖尿病昏睡の症例が報告されているが、本症の特徴は血糖値が著しく高く、高ナトリウム血症、高尿素血症を認め、細胞外液の浸透圧が高くなることで糖放出や浸透圧利尿による腎からの水分喪失により循環血液量の減少をきたし、細胞内の水分が細胞外へ移動し、細胞の脱水が高度に進行した状態となることである（医薬品副作用情報 No.18：1976.4）。
- (4) ドパゾール錠 200mg（レボドパ）の承認時までの成績では、起立性低血圧、心悸亢進、不整脈、胸痛など循環器系副作用が認められており、気管支喘息については、国外の報告で過呼吸、発声性気管支痙攣の症例が、また、内分泌系疾患ではレボドパはプロラクチンの分泌を抑制することや、血中コルチゾール値の低下などが報告されているので、もともとこのような疾患を合併している患者には慎重に投与する必要がある。
- (5) 「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」参照
- (6) ドパゾール錠 200mg（レボドパ）の市販後4年間の副作用調査で、自殺企画の報告が4例（0.06%）あり、また不眠（2.6%）をはじめ、抑うつ、不安など精神症状が報告されている。そのため、もともと精神症状のある患者には慎重に投与することが必要である。
- (7)(8) 動物実験で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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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、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に注意すること。
- (6) セレギリン塩酸塩 (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。

- 解説：** (1) 閉塞隅角緑内障とは眼房水の排出経路となる隅角部の閉塞された状態で、主症状として霧視、眼痛、散瞳、角膜混濁、眼圧の上昇などがみられる。一方、レボドパは、動物実験 (ウサギ、ネコ) で散瞳作用が認められており¹¹⁾、閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角又は眼圧の検査を行いつつ慎重に投与する必要がある。また、診断が確定している場合には絶対に使用しない。(「**VIII.2 禁忌内容とその理由**」参照) なお、開放隅角緑内障 (隅角部が正常に近い所見) にも同様の理由で慎重に投与する必要がある。
- (2) レボドパ単味製剤の投与を受けた後、8 時間以内に本剤を投与すると血中の L-DOPA 及びドパミン濃度が上昇し、副作用の発現につながるおそれがある。
 - (3) 1 日量を少量から開始し、徐々に増量 (漸増) していく用法は的確な効果と副作用を最小限に抑えるための基本である。(「**V.2.用法及び用量**」参照)
 - (4) パーキンソン病 (症候群) に対し、レボドパ療法は初期には著効を呈するものが多く、レボドパは通常 1 日 3 回食直後に分服され、治療開始 1 年以内では 1 回の内服後 5~6 時間は効果が持続し、起床から夜就床まで症状の変動はほとんどみられない。
しかしながら、長期治療中には 1 日のうちでの緩徐な症状の動揺 (up and down 現象) をみる例が出現し、中には急激に症状が悪化し、一定時間後に急に好転する現象 (on and off 現象) の起きてくるものがある。レボドパ単独療法で出現した場合、レボドパ脱炭酸酵素阻害剤の併用療法に切り替えると症状の変動がなくなり、コントロールが可能となるものもあるが、やがて再びコントロールの困難となるものも出現してくる¹²⁾。
 - 1) wearing off (up and down) : レボドパの効果持続時間がだんだんと短縮し、また効果発現も遅

くなる現象で、変性の進行に伴うドパミン貯蔵能の減少、作用部位におけるレボドパ保持時間の短縮、レボドパの血中濃度低下、レボドパの消化管吸収・代謝速度の変化が発症機序として挙げられている。処置としては1日用量の範囲内で投与回数を増加するなどである¹³⁾。

- 2) on and off: レボドパでよくコントロールされている状態で突然効果が消失し、歩行が止まったり、そのままの姿勢で動けなくなる状態が数分から1時間続き、特に治療することなしに元の状態に戻る現象で、神経機能の生体内リズム、シナプス後ドパミンレセプターの感受性の増大、又は急激な低下あるいは遮断、レボドパの体内動態変化などが発症機序として挙げられている。処置としては維持量の漸減、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、プロモクリプチンメシル酸塩など他の抗パーキンソン剤を併用し、それでも無効な場合は休薬する¹³⁾。
- (5) 前兆のない突発的睡眠や傾眠、調節障害、精神神経系の副作用が多く発現する薬剤に共通の注意であり、事故防止のため、注意喚起が必要である。
- (6) セレギリン塩酸塩は日本で初めて承認された選択的 MAO 阻害剤であり、レボドパ製剤との併用が可能である。ただし、セレギリン塩酸塩はその用法・用量の範囲内でも選択性を失う可能性がある。選択性を失った場合、レボドパ製剤との相互作用（高血圧等）が発現する可能性があるため、併用に際しては十分な注意が必要である。
- (7) レボドパ製剤又はドパミン受容体作動薬による「病的賭博、病的性欲亢進等の衝動制御障害」の副作用報告が集積されたことから、レボドパ製剤及びドパミン受容体作動薬の共通事項として、「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起を図ることとした。

(参考) Dodd ML, et al.: Arch Neurol 2005;62(9):1377-1381

2012年7月に、欧州医薬品庁(EMA)のPhVWP^{*}は、レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害薬に対して、衝動制御障害の症状として「強迫性購買、暴食」を追加するなどの欧州製品概要(SmPC)改訂を推奨するとの結論を出した。このため、「重要な基本的注意」の項への衝動制御障害の症状として「強迫性購買、暴食」、「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」を記載することとした。

※PhVWP: ファーマコビジランス作業部会

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
(2)併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 （クロロプロマジン等） 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。
他の抗パーキンソン剤 抗コリン作動薬、アマンタジン、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。
パパベリン塩酸塩	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、パパベリン塩酸塩が線条体でのドパミン受容体を遮断する、又はパパベ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。

解説：レセルピン製剤

テトラベナジン

レセルピン製剤¹⁴⁾及びテトラベナジンは、モノアミン枯渇作用を有しており、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可能性があることがあり、併用により本剤の作用を減弱する可能性がある。

降圧薬

本剤は血圧降下作用が認められており、血圧降下剤との併用はその作用を増強することが考えられている。

抗精神病薬

フェノチアジン系薬剤やブチロフェノン系薬剤、ペロスピロン等の抗精神病薬は、ドパミン D₂受容体

遮断等により作用を示す。本剤はドパミンを補充する目的で使用されるドパミンの前駆物質であるので、抗精神病薬との併用によりドパミン D₂受容体が遮断されれば、本剤の効果が減弱される可能性がある。

他の抗パーキンソン剤

パーキンソン病患者ではドパミン神経の変性に伴うドパミン受容体の過感受性があり、本剤により線条体ドパミン受容体が過剰に反応する結果、異常不随意運動等の神経症状が起こることがある。したがって、線条体でのドパミンの遊離を増強させるアマンタジンやドパミン受容体に直接アゴニストとして作用するブロモクリプチンを本剤と併用すると、副作用があらわれやすくなる可能性がある¹⁵⁾。

NMDA 受容体拮抗剤

NMDA 受容体拮抗剤（メマンチン塩酸塩等）はドパミン遊離促進作用を有することが示唆されており¹⁶⁾、マウスパーキンソン病モデルを用いた研究において、L-Dopa と NMDA 受容体拮抗剤との併用により、自発運動亢進等の相乗作用がみられたことが報告されている^{17,18)}。

NMDA 受容体拮抗剤により、ドパミン遊離が促進され、ドパミン作動薬の作用が増強するおそれがある。

全身麻酔薬

レボドパにおいてハロタン等の全身麻酔薬との併用により不整脈を起こすとの報告があるため本剤でも設定した¹⁹⁾。

パパベリン塩酸塩

パパベリン塩酸塩は、線条体でのドパミンの受容体への結合を阻害し、本剤の作用を減弱させる可能性、及びパパベ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（モノアミンの減少）を示す可能性が示唆されている。

鉄剤

鉄剤との併用により、レボドパ製剤の血中濃度が低下したとの報告がある^{20,21)}。

イソニアジド

イソニアジドとの併用により、レボドパ製剤の作用が減弱したとの報告がある^{22,23)}。

8. 副作用

(1)副作用の概要

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。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(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。

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。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(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・けん怠感、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。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度

対 象 \ 時 期	承認時までの調査	承認時以降の調査	合 計
調 査 施 設 数	25	462	487
調 査 症 例 数	331	2,875	3,206
副 作 用 発 現 症 例 数	176	401	577
副 作 用 発 現 件 数	316	524	840
副 作 用 発 現 症 例 率	53.2%	13.9%	18.0%

副作用の種類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
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	—	2 (0.07)	2 (0.06)
様 不 随 意 運 動			
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 ね む け 眠	20 (6.6)	11 (0.4)	31 (1.0)
頭 痛 重	9 (2.7)	2 (0.07)	11 (0.3)
頭 痛 重	12 (3.6)	—	12 (0.4)
め ま い	11 (3.3)	1 (0.03)	12 (0.4)
羞 明	4 (1.2)	9 (0.3)	13 (0.4)
複 視	—	1 (0.03)	1 (0.03)
流 涙	—	1 (0.03)	1 (0.03)
不 安 感	3 (0.9)	1 (0.03)	4 (0.1)
焦 燥	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)
そ う 状 態	—	1 (0.03)	1 (0.03)
精 神 高 揚	1 (0.3)	7 (0.2)	8 (0.2)
譫 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)
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)

副作用の種類		副作用発現件数 (%)			
下 口 唾 液 分 泌 過 多 口 内 炎	痢	3 (0.9)	7 (0.2)	10 (0.3)	
	渴	12 (3.6)	17 (0.6)	29 (0.9)	
	疹	—	3 (0.1)	3 (0.09)	
	多	3 (0.9)	2 (0.07)	5 (0.2)	
循 環 器	悸	18 (5.4)	28 (1.0)	46 (1.4)	
	悸	7 (2.1)	1 (0.03)	8 (0.2)	
	脈	1 (0.3)	—	1 (0.03)	
	み	10 (3.0)	19 (0.7)	29 (0.9)	
皮 膚	下	—	8 (0.3)	8 (0.2)	
	疹	4 (1.2)	8 (0.3)	12 (0.4)	
	湿	1 (0.3)	6 (0.2)	7 (0.2)	
	着	1 (0.3)	—	1 (0.03)	
そ の 他	沈	1 (0.3)	—	1 (0.03)	
	沈	1 (0.3)	—	1 (0.03)	
	く	1 (0.3)	1 (0.03)	2 (0.06)	
	れ	—	1 (0.03)	1 (0.03)	
発 疹 麻 疹 様 湿 疹 四 肢 色 素 沈 着 口 唇 の 水 ぶ く れ 毛	汗	18 (5.4)	15 (0.5)	33 (1.0)	
	痛	7 (2.1)	1 (0.03)	8 (0.2)	
	感	4 (1.2)	4 (0.1)	8 (0.2)	
	常	2 (0.6)	—	2 (0.06)	
	常	2 (0.6)	2 (0.07)	4 (0.1)	
	腫	1 (0.3)	2 (0.07)	3 (0.09)	
	腫	1 (0.3)	3 (0.1)	4 (0.1)	
	窄	1 (0.3)	—	1 (0.03)	
	感	—	1 (0.03)	1 (0.03)	
	感	—	1 (0.03)	1 (0.03)	
	と	—	1 (0.03)	1 (0.03)	
	象	5 (1.5)	14 (0.5)	19 (0.6)	
象	3 (0.9)	8 (0.3)	11 (0.3)		

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)
A S T (G O T)	154	5 (3.25)	1,922	2 (0.10)	2,076	7 (0.34)
A L T (G P T)	154	6 (3.90)	1,928	5 (0.26)	2,082	11 (0.53)
A L P	138	2 (1.45)	1,844	3 (0.16)	1,982	5 (0.25)
B U N	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	—

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 年齢別

年齢	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
20歳未満	2	—	—
20～29	22	3	13.6
30～39	54	7	13.0
40～49	211	40	19.0
50～59	618	79	12.8
60～69	1,031	161	15.6
70～79	830	100	12.0
80歳以上	99	8	8.1
不明	8	3	37.5
合計	2,875	401	13.9

2) 性別

性	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
男	1,441	183	12.7
女	1,431	218	15.2
不明	3	—	—
合計	2,875	401	13.9

3) 原疾患別

原疾患	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
パーキンソン病	1,736	289	16.6
パーキンソン症候群	1,038	105	10.1
その他	96	7	7.3
不明	5	—	—
合計	2,875	401	13.9

4) 合併症の有無別

合併症	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
あり	1,212	154	12.7
なし	1,657	246	14.8
不明	6	1	16.7
合計	2,875	401	13.9

5) 併用薬の有無別

併用薬	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
あり	2,459	356	14.5
なし	416	45	10.8
不明	—	—	—
合計	2,875	401	13.9

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用

(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)}
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	

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。

9. 高齢者への投与

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。

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。〕

解説：(1) ウサギにおける経口投与（120mg/kg）で、胸骨格の癒合、過剰頸椎骨が認められたとの報告がある。
(2) 動物実験（ラット）で乳汁移行を検討したところ、レボドパは血中濃度レベルの移行を認め、またベンセラジド塩酸塩でも低濃度であるが移行を認めている。

11.小児等への投与

該当資料なし

12.臨床検査結果に及ぼす影響

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。

解説：レボドパ製剤投与時の患者にニトロプルシドナトリウムの検尿テープを用いた検査を行ったところ、35%の症例で陽性となったとの報告がある。この尿ケトン体の陽性はレボドパとその代謝物質による偽陽性であり、ケトン体そのものによるものではなかった。そこで本剤においても臨床検査値に及ぼす影響として「使用上の注意」に記載し注意喚起している。

13. 過量投与

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。

解説：パーキンソン病は長期にわたる薬剤投与が必要となる疾患のため、薬効の減弱による投与量の増加が過量投与につながる可能性があること等の理由からこのように注意喚起している。

<参考：海外添付文書の過量投与に関する記載>

症状と兆候

過量投与の症状と兆候は、治療量での Madopar の副作用と質的に類似しているが、より重症になる場合がある。

過量投与は、心血管系の副作用（例えば不整脈）、精神障害（例えば混乱と不眠症）、胃腸への影響（例えば吐き気と嘔吐）と異常な不随意運動につながる場合がある。

処置

患者のバイタルサインをモニターし、患者の臨床状態に応じた処置を行うこと。患者によっては、心血管系作用薬（例えば抗不整脈薬）又は中枢神経系作用薬（例えば呼吸刺激薬、神経遮断薬）の対症療法を必要とする場合がある。

英国の添付文書：Madopar Hard Capsules, Roche Products Limited, (2016年3月)

14. 適用上の注意

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。）

15. その他の注意

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。

解説：(2) レボドパによる治療は、パーキンソン症状の改善としばしば時期が一致して異常な不随意運動を起こすことがある。したがって、抗精神病薬による遅発性ジスキネジアを増悪させることがある。遅発性ジスキネジアは脳基底核のドーパミン機能亢進等が関与していると考えられている。

(3) 因果関係については明確でないが、パーキンソン治療のため、レボドパ製剤を投与した患者に悪性黒色腫が発現した症例が報告されている。悪性黒色腫は早期発見による早期治療を行わなければ、深刻な転帰をたどる可能性の高い疾患である。レボドパ服用者において、悪性黒色腫が疑われる皮膚の異常が生じた場合、速やかに専門医の診断を受ける必要がある。

(4) 日常大量の蛋白質を摂取している患者でのレボドパの臨床効果の減弱を示唆する報告があり、レボドパの効果に影響する因子として注意が必要である。食事との時間を離してレボドパを服用すると良く

吸収され、高い治療効果が得られると考えられるが、これ以外にも、アミノ酸の摂取がいわゆる **on and off** 現象（レボドパの治療効果が一定しなくなってしまう現象）に関与していることを示唆する報告もある²⁴⁾。以上のことから、蛋白質摂取とレボドパの治療効果の関係を把握した上で、必要に応じて投与量の調整ならびに服薬指導を行う必要がある。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験^{4,25,26,27)}

本剤は、レボドパ単独に比し、強い睡眠増強と酢酸 writhing の抑制を示し、散瞳、流涎、嘔吐の軽減も強くみられた。レボドパ単独投与時にみられる昇圧、心拍数増加、不整脈などは認められず、持続的な血圧下降と心拍数減少がみられた。また、神経筋接合部、骨格筋には影響を与えなかった。

ベンセラジド塩酸塩自体はほとんど作用を示さなかった。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験²⁸⁾

〔LD₅₀ 値〕

(mg/kg)

投与経路	動物 性	マウス		ラット	
		雄	雌	雄	雌
経口		>12,000	>12,000	>11,500	>11,500
皮下		>12,000	>12,000	7,350	7,350
腹腔内		6,600	6,600	3,700	3,400

(2)反復投与毒性試験

1) ラット 5 週間投与試験

ラットに本剤（30、100、350、1,200mg/kg）を 5 週間経口投与し、一般症状、血液学的所見、尿所見、骨格系 X 線所見、臓器重量などを検討した結果、350mg/kg までの用量では何ら異常は認められないが、1,200mg/kg（臨床用量の 80 倍）という大量では歩行障害、膝関節の腫脹及び骨化異常が認められた。これはベンセラジド塩酸塩の作用によるものであり、また化骨した骨格では異常は認められなかった。その他の所見では特記すべきものはみられなかった²⁹⁾。

2) ラット 26 週間投与試験

ラットに本剤（50、100、200、400mg/kg）を 26 週間経口投与し、一般症状、血液所見、尿所見、骨格系 X 線所見、臓器所見などを検討した結果、100mg/kg までの用量では何ら異常は認められないが、400mg/kg（臨床用量の約 27 倍）のみ歩行障害、膝関節の腫脹が認められ、また骨格系 X 線所見では 200mg/kg 以下の投与群で異常は認められず、400mg/kg で 5 週間投与試験の成績とほぼ同様な傾向を示した。その他の所見では特記すべき事項は認められなかった³⁰⁾。

3) イヌ 52 週間投与試験

ビーグル犬に本剤（75、150、300mg/kg）を 52 週間経口投与し、一般症状、血液所見、尿所見、骨格系 X 線所見、臓器所見を検討した結果、75mg/kg では特記すべき異常は認められず、また 150mg/kg 以上の用量では嘔吐、鎮静などが認められたのみで、ラットでみられた骨格系の変化はイヌでは全くみられなかった。

(3)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

ラットでは、300mg/kg 経口投与で、雌雄の生殖能力、胎児への影響は認められなかった³¹⁾。

2) 胎児器官形成期投与試験

ラットでは 300mg/kg 経口投与で胎児への影響はみられないが、ウサギでは 120mg/kg 経口投与で骨格異常が認められた^{32,33)}。

3) 周産期・授乳期投与試験

ラットでは、300mg/kg 経口投与で分娩には影響はみられなかったが、新生児の体重減少、育成率の低下が認められた³⁴⁾。

(4)その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

レボドパ

ウサギを用いて血清中の抗体産生をタンニン酸処理血球凝集反応、寒天ゲル内沈降反応、補体結合反応で、また、モルモットを用いてアナフィラキシー反応及び PCA 反応で検討した結果、抗原性は認められなかった。

ベンセラジド塩酸塩

ウサギを用いた抗体産生の有無ならびにモルモットを用いたアナフィラキシー発現の有無を調べた結果、すべて陰性であり抗原性は認められなかった。

2) 薬物依存性

アカゲザルにレボドパ（10mg/kg、50mg/kg）を静脈内投与後、中枢作用は認められず薬物依存性はないものと考えられた。また、ベンセラジド塩酸塩単独ではほとんど中枢作用がなくレボドパと併用した場合も、レボドパ単独の作用と質的に変わらず併用時の中枢作用はレボドパ単独と同様と推定された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温、遮光保存、吸湿注意

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (5)(7)」参照

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

ネオドパゾール配合錠 (PTP) 100錠

(バラ) 1000錠

7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、金属

バラ：アルミニウム袋（ポリエチレン、金属）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：イーシー・ドパール配合錠、マドパー配合錠

同 効 薬：レボドパ、レボドパとカルビドパ水和物の配合剤、アマンタジン塩酸塩、ビペリデン塩酸塩、プロフェ
ナミン塩酸塩、トリヘキシフェニジル塩酸塩等

9. 国際誕生年月日

不明

10.製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による）

承認番号：22100AMX01325

注：旧販売名：ネオドパゾール錠 承認年月日：1979年8月27日

11.薬価基準収載年月日

2009年9月25日（販売名変更による）

12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14.再審査期間

該当しない

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ネオドパゾール配合錠	101237803	1169100F1060	620123701

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 水野美邦ほか：神経研究の進歩 1977;21(4):807-834
- 2) 車 勇、兼田瑞穂：薬理と治療 1977;5(Suppl 1):229-241
- 3) 兼田瑞穂ほか：薬理と治療 1977;5(Suppl 1):243-253
- 4) 中村宣雄ほか：基礎と臨床 1977;11(1):62-83
- 5) 君島健次郎ほか：米子医学雑誌 1974;25(2):161-167
- 6) 兼田瑞穂ほか：薬理と治療 1977;5(Suppl 1):269-297
- 7) 横地正之ほか：脳と神経 1979;31(4):339-348
- 8) Nutt JG and Fellman JH : Clin Neuropharmacol 1984;7(1):35-49
- 9) 澤田康文ほか：医薬ジャーナル 2011;47(1):139-147
- 10) 久木野和暁ほか：薬理と治療 1977;5(Suppl 1):255-267
- 11) 笠原 明ほか：Clinical Report 1970;4(12):2581-2597
- 12) 安藤一也、印東利勝：神経内科 1976;4(6):477-485
- 13) 林 正高：治療 1988;70(11):2173-2178
- 14) Cotzias GC, et al. : N Engl J Med 1969;281(5): 272
- 15) Algeri S, et al. : Eur J Pharmacol 1976;35(2):293-299
- 16) Spanagel R, et al. : Eur J Pharmacol 1994;262(1-2): 21-26
- 17) Skuza G, et al. : J Neural Transm Gen Sect 1994;98(1):57-67
- 18) Fredriksson A, et al. : J Neural Transm 2001;108(2):167-187
- 19) Goldberg LI and Whitsett TL : Clin Pharmacol Ther 1971;12(2): 376-382
- 20) Campbell NR, et al. : Br J Clin Pharmacol 1990;30(4):599-605
- 21) Campbell NR and Hasinoff B : Clin Pharmacol Ther 1989;45(3):220-225
- 22) Gershanik OS, et al. : Mov Disord 1988;3(2):133-139
- 23) Wenning GK, et al. : Mov Disord 1995;10(5):664-667
- 24) Nutt JG, et al. : N Engl J Med 1984;310(8):483-488
- 25) 中村宣雄ほか：基礎と臨床 1977;11(1):84-104
- 26) 高橋則行：東京医科大学雑誌 1977;35(4):715-730
- 27) 木下ゆか子ほか：米子医学雑誌 1977;28(2):143-147
- 28) 堀井郁夫ほか：薬理と治療 1975;3(12):2296-2304
- 29) 金津赫生ほか：薬理と治療 1977;5(Suppl 1):19-51
- 30) 金津赫生ほか：薬理と治療 1977;5(Suppl 1):109-137
- 31) 今村 敏ほか：薬理と治療 1977;5(Suppl 1):179-196
- 32) 竹内祐幸ほか：薬理と治療 1975;3(12):2338-2366
- 33) 竹内祐幸ほか：薬理と治療 1977;5(Suppl 1):3-17
- 34) 今村 敏ほか：薬理と治療 1977;5(Suppl 1):197-227

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店
医療用医薬品品質情報集 No.29 2008, 日本公定書協会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	会社名
アルゼンチン	Madopar	Investi
オーストラリア	Madopar	Roche
オーストリア	Madopar	Roche
ベルギー	Prolopa	Roche
ブラジル	Prolopa	Roche
カナダ	Prolopa	Roche
チリ	Melitase	Tecnofarma
チェコ共和国	Madopar	Roche
デンマーク	Madopar	Roche
フィンランド	Madopar	Roche
フランス	Madopar	Roche
ドイツ	Madopar	Roche
ギリシャ	Madopar	Roche
香港	Madopar	Roche
ハンガリー	Madopar	Roche
インド	Benspar	Zydus
インドネシア	Leparson	Dexa
アイルランド	Madopar	Roche
イスラエル	Levopar Plus	Teva
イタリア	Madopar	Roche
マレーシア	Madopar	Roche
メキシコ	Madopar	Roche
オランダ	Madopar	Roche
ノルウェー	Madopar	Roche
ニュージーランド	Madopar	Roche
フィリピン	Madopar	Roche
ポーランド	Madopar	Roche
ポルトガル	Madopar	Roche
ロシア	Madopar	Roche
南アフリカ	Madopar	Roche
シンガポール	Madopar	Roche
スペイン	Madopar	Roche
スウェーデン	Madopark	Roche
スイス	Madopar	Roche
タイ	Madopar	Roche
トルコ	Madopar	Roche
英国	Madopar	Roche
ウクライナ	Madopar	Roche
ベネズエラ	Madopar	Roche

(Martindale 38th ed. 2014)

主な外国での効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
<p>英国の SPC (2016 年 3 月, Madopar 100mg/25mg Hard Capsules, Roche Products Limited)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Parkinsonism - idiopathic post-encephalitic.</p> <p>Previous neurosurgery is not a contra-indication to Madopar.</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Dosage and administration are variable and no more than a guide can be given.</p> <p><i>Adults</i></p> <p><i>Patients not previously treated with levodopa</i></p> <p>The recommended initial dose is one capsule or dispersible tablet of Madopar 50 mg/12.5 mg three or four times daily. If the disease is at an advanced stage, the starting dose should be one capsule or dispersible tablet of Madopar 100 mg/25 mg three times daily.</p> <p>The daily dosage should then be increased by one capsule or dispersible tablet of Madopar 100 mg/25 mg, or their equivalent, once or twice weekly until a full therapeutic effect is obtained, or side-effects supervene.</p> <p>In some elderly patients, it may suffice to initiate treatment with one capsule or dispersible tablet of Madopar 50 mg/12.5 mg once or twice daily, increasing by one capsule or dispersible tablet every third or fourth day.</p> <p>The effective dose usually lies within the range of four to eight capsules or dispersible tablets of Madopar 100 mg/25 mg (two to four capsules of Madopar 200 mg/50 mg) daily in divided doses, most patients requiring no more than six capsules or dispersible tablets of Madopar 100 mg/25 mg daily.</p> <p>Optimal improvement is usually seen in one to three weeks but the full therapeutic effect of Madopar may not be apparent for some time. It is advisable, therefore, to allow several weeks to elapse before contemplating dosage increments above the average dose range. If satisfactory improvement is still not achieved, the dose of Madopar may be increased but with caution. It is rarely necessary to give more than ten capsules or dispersible tablets of Madopar 100 mg /25 mg (five capsules of Madopar 200 mg/50 mg) per day.</p> <p>Treatment should be continued for at least six months before failure is concluded from the absence of a clinical response.</p> <p>Madopar 50 mg/12.5 mg capsules or dispersible tablets may be used to facilitate adjustment of dosage to the needs of the individual patient. Patients who experience fluctuations in response may be helped by</p>

dividing the dosage into smaller, more frequent doses with the aid of Madopar 50 mg/12.5 mg capsules or dispersible tablets without, however, altering the total daily dose.

Madopar 200 mg/50 mg capsules are only for maintenance therapy once the optimal dosage has been determined using Madopar 100 mg/25 mg capsules or dispersible tablets.

Patients previously treated with levodopa

The following procedure is recommended: Levodopa alone should be discontinued and Madopar started on the following day. The patient should be initiated on a total of one less Madopar 100 mg/25 mg capsule or dispersible tablet daily than the total number of 500 mg levodopa tablets or capsules previously taken (for example, if the patient had previously taken 2g levodopa daily, then he should start on three capsules or dispersible tablets Madopar 100 mg/25 mg daily on the following day). Observe the patient for one week and then, if necessary, increase the dosage in the manner described for new patients.

Patients previously treated with other levodopa/decarboxylase inhibitor combinations

Previous therapy should be withdrawn for 12 hours. In order to minimise the potential for any effects of levodopa withdrawal, it may be beneficial to discontinue previous therapy at night and institute Madopar therapy the following morning. The initial Madopar dose should be one capsule or dispersible tablet of Madopar 50 mg/12.5 mg three or four times daily. This dose may then be increased in the manner described for patients not previously treated with levodopa.

Other anti-Parkinsonian drugs may be given with Madopar. Existing treatment with other anti-Parkinsonian drugs, e.g. anticholinergics or amantadine, should be continued during initiation of Madopar therapy. However, as treatment with Madopar proceeds and the therapeutic effect becomes apparent, the dosage of the other drugs may need to be reduced or the drugs gradually withdrawn.

Elderly

Although there may be an age-related decrease in tolerance to levodopa in the elderly, Madopar appears to be well-tolerated and side-effects are generally not troublesome.

Children

Not to be given to patients under 25 years of age: therefore, no dosage recommendations are made for the administration of Madopar to children.

Madopar capsules are for oral administration. They should be taken with, or immediately after, meals.

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

パーキンソン病・パーキンソン症候群

【用法及び用量】

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 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。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	B3 (2016 年 2 月, MADOPAR, Roche Products Pty Limited)	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
英国の SPC (2016 年 3 月, Madopar 100mg/25mg Hard Capsules, Roche Products Limited)	4. Clinical particulars 4.3 Contraindications Madopar must not be given to pregnant women or to women of childbearing potential in the absence of adequate contraception. If pregnancy occurs in a woman taking Madopar, the drug must be discontinued (as advised by the prescribing physician). 4.6 Use during pregnancy and lactation Madopar is contra-indicated in pregnancy and in women of childbearing potential in the absence of adequate contraception. Since it is not known whether benserazide passes into breast milk, mothers requiring Madopar treatment should not nurse their infants, since the occurrence of skeletal malformations in the infants cannot be excluded.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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。]

小児等に関する記載

出典	記載内容
英国の SPC (2016 年 3 月, Madopar 100mg/25mg Hard Capsules, Roche Products Limited)	4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration Children Not to be given to patients under 25 years of age, therefore, no dosage recommendations are made for the administration of Madopar to children. 4.3 Contraindications Madopar must not be given to patients less than 25 years old (skeletal development must be complete).

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載はないが、英国の SPC の記載は上記のとおりである。

XIII. 備 考

その他の関連資料