

# 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

## 抗パーキンソン剤

# カルコーパ<sup>®</sup>配合錠L100 カルコーパ<sup>®</sup>配合錠L250

CARCOPA Tab. L100・Tab. L250

剤形	割線入り素錠
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	カルコーパ配合錠 L100： 1錠中、日局レボドパ 100mg 及び日局カルビドパ水和物 10.8mg(無水物として 10mg)を含有する。 カルコーパ配合錠 L250： 1錠中、日局レボドパ 250mg 及び日局カルビドパ水和物 27mg(無水物として 25mg)を含有する。
一般名	和名：レボドパ カルビドパ水和物 洋名：Levodopa Carbidopa Hydrate
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： カルコーパ配合錠 L100：2010年5月24日（販売名変更による） カルコーパ配合錠 L250：2011年1月14日 薬価基準収載年月日： カルコーパ配合錠 L100：2010年11月19日（販売名変更による） カルコーパ配合錠 L250：2011年6月24日 発売年月日： カルコーパ配合錠 L100：1998年12月21日 カルコーパ配合錠 L250：2011年6月24日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>

本IFは2022年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>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。この変更に合わせて、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

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	27
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	27
		3. 臨床成績	28
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	29
2. 一般名	3	2. 薬理作用	29
3. 構造式又は示性式	4	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	4	1. 血中濃度の推移・測定法	30
5. 化学名（命名法）	4	2. 薬物速度論的パラメータ	32
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	3. 吸収	33
7. CAS 登録番号	4	4. 分布	33
		5. 代謝	34
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6. 排泄	35
1. 物理化学的性質	5	7. トランスポーターに関する情報	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	8. 透析等による除去率	35
3. 有効成分の確認試験法	6	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
4. 有効成分の定量法	6	1. 警告内容とその理由	36
		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	36
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	36
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	36
2. 製剤の組成	7	5. 慎重投与内容とその理由	36
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	36
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	7. 相互作用	37
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	8. 副作用	38
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	9. 高齢者への投与	40
7. 溶出性	13	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	40
8. 生物学的試験法	25	11. 小児等への投与	40
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	25	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
10. 製剤中の有効成分の定量法	25	13. 過量投与	40
11. 力価	25	14. 適用上の注意	40
12. 混入する可能性のある夾雑物	26		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	26		
14. その他	26		

15. その他の注意	41
16. その他	41

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	42
2. 毒性試験	42

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	43
2. 有効期間又は使用期限	43
3. 貯法・保存条件	43
4. 薬剤取扱い上の注意点	43
5. 承認条件等	43
6. 包装	43
7. 容器の材質	44
8. 同一成分・同効薬	44
9. 国際誕生年月日	44
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	44
11. 薬価基準収載年月日	44
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	44
13. 再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	45
14. 再審査期間	45
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	45
16. 各種コード	45
17. 保険給付上の注意	45

#### X I. 文献

1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	46

#### X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	47
2. 海外における臨床支援情報	47

#### X III. 備考

その他の関連資料	48
----------	----

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

DL-DOPA は 1911 年 C.Funk によって合成され、その後 1949 年 Sealock によって天然の豆類に存在することが報告された。レボドパは 1961 年頃からパーキンソン病に対する臨床研究に用いられ、1967 年 Cotzias がこの症状に効果のあることを公表し、世界的に注目をあびるに至った。なお、DOPA の二つの光学異性体のうち、D(+ )体は顆粒球減少の副作用があるので、L(- )体が臨床に用いられた。<sup>1)</sup>

カルビドパは 1962 年アメリカ Merck 社によって見いだされたドパ脱炭酸酵素阻害作用を有する  $\alpha$ -methyl-dopa の hydrazine 誘導体である。レボドパと併用すると肝、腎など脳以外の部位におけるレボドパのドパミンへの脱炭酸代謝を阻害するので、脳内へのレボドパ移行がたかまり、脳内ドパミン量が増加する。このためレボドパを大量投与する必要がなくなり、副作用も軽減できる。R と S の光学異性体が存在するが、S 体だけに活性がある。レボドパとカルビドパの合剤(配合比 10 : 1)が 1979 年に製造承認された。<sup>2)</sup>

カルコーパ錠 100mg は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について(昭和 55 年 5 月 30 日 薬発第 698 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験(動物)を実施し、平成 3 年 11 月に承認を取得して平成 10 年 12 月に上市した。

なお、医療事故防止のため「カルコーパ錠 100mg」の販売名を「カルコーパ配合錠 L100」に変更し、平成 22 年 5 月に代替新規承認を取得して同年 11 月に薬価収載された。

その後、共和薬品工業株式会社ではカルコーパ配合錠 L250 を「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について(平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審発第 64 号)」に基づき、レボドパ 100mg ・カルビドパ 10mg 配合錠を標準製剤とした溶出挙動の同等性試験を実施して生物学的に同等であると判断され、平成 23 年 1 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### (1) レボドパ<sup>1)</sup>

パーキンソン病の病因は、中脳に存在する黒質と線条体を連絡しているドパミン作動性神経が変性脱落するもので、この神経と機能的にバランスをとっているコリン作動性神経が相対的に過剰活動状態となっている。したがって、治療には基本的にドパミン作動性神経の活動をたかめるか、コリン作動性神経を抑制する手段がとられる。前者の手段をとる場合、ドパミンそのものは血液脳関門を通過しないので、その前駆体のレボドパが用いられる。レボドパは血液脳関門を通過し、脳内に入り、ドパミン作動性神経に取り込まれて、ドパ脱炭酸酵素によりドパミンとなり神経終末から放出される。

#### (2) カルビドパ水和物<sup>2)</sup>

末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬である。パーキンソン病に対してレボドパを投与するとき、脳内移行前に末梢で代謝されドパミンとなると効果が大きく減弱するが、カルビドパ水和物をレボドパと併用すると、末梢での代謝が抑制されるので、レボドパが効率よく脳に移行し効果が高まり、レボドパの減量が可能となる。

(3) 重大な副作用として、**Syndrome malin**、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、閉塞隅角緑内障があらわれることがある。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名：

カルコーパ®配合錠 L100

カルコーパ®配合錠 L250

(2) 洋名：

Carcopa Tab. L100

Carcopa Tab. L250

(3) 名称の由来：

本剤の一般名「カルビドパ」及び薬効分類名「抗パーキンソン剤」に由来する。また、配合錠 L の L は「レボドパ」に由来する。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

レボドパ(JAN)

カルビドパ水和物(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

Levodopa (JAN、INN)

Carbidopa Hydrate (JAN)

Carbidopa (INN)

(3) ステム：

抗パーキンソン症候群用薬として使用されるドパミン受容体作動薬及びドパミン誘導体薬/プロラクチン阻害薬：-dopa



### 3. 構造式又は示性式

レボドパ	
カルビドパ	

### 4. 分子式及び分子量

(1) レボドパ :

分子式 :  $C_9H_{11}NO_4$

分子量 : 197.19

(2) カルビドパ水和物 :

分子式 :  $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$

分子量 : 244.24

### 5. 化学名(命名法)

(1) レボドパ :

3-Hydroxy-L-tyrosine (IUPAC)

(2) カルビドパ水和物 :

(2*S*)-2-(3,4-Dihydroxybenzyl)-2-hydrazinopropanoic acid monohydrate (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

(1) レボドパ :

L-DOPA

(2) カルビドパ水和物 :

該当資料なし

### 7. CAS 登録番号

(1) レボドパ :

59-92-7

(2) カルビドパ水和物 :

38821-49-7(Carbidopa Hydrate)

28860-95-9(Carbidopa)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状：

###### 1) 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。

###### 2) カルビドパ水和物：

白色～帯黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性：

###### 1) レボドパ：

溶 媒	日局表現
ギ酸	溶けやすい
水	溶けにくい
エタノール(95)	ほとんど溶けない

希塩酸に溶ける。

###### 2) カルビドパ水和物：

溶 媒	日局表現
メタノール	やや溶けにくい
水	溶けにくい
エタノール(95)	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性：

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

###### 1) レボドパ：

融点：約 275℃(分解)。

###### 2) カルビドパ水和物：

融点：約 197℃(分解)。

##### (5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

##### (6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

1) レボドパ：

本品の飽和水溶液の pH は 5.0 ～ 6.5 である。

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

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

2) カルビドパ水和物：

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-21.0 ～ -23.5° (1g、塩化アルミニウム(III)試液、100 mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) レボドパ：

日本薬局方「レボドパ」による

- 1) ニンヒドリン試液による呈色反応
- 2) 4-アミノアンチピリン試液による呈色反応
- 3) 紫外可視吸光度測定法

(2) カルビドパ水和物：

日本薬局方「カルビドパ水和物」による

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

(1) レボドパ：

日本薬局方「レボドパ」による

クリスタルバイオレット試液による滴定法(0.1mol/L 過塩素酸)

(2) カルビドパ水和物：


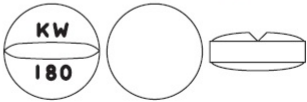
日本薬局方「カルビドパ水和物」による

液体クロマトグラフィー

## 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	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード
カルコーパ配合錠L100	割線入り素錠	うす紅色	 直径：約8.0mm 厚さ：約2.7mm 質量：約170mg	KW 177
カルコーパ配合錠L250	割線入り素錠	うす紅色	 直径：約11.0mm 厚さ：約4.4mm 質量：約440mg	KW 180

#### (2) 製剤の物性 :

##### カルコーパ配合錠 L100

硬度：29.4 N (3.0 kg) 以上

##### カルコーパ配合錠 L250

硬度：50 N 以上

#### (3) 識別コード :

IV-1-(1) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量 :

##### カルコーパ配合錠 L100

1 錠中、日局レボドパ 100mg 及び日局カルビドパ水和物 10.8mg(無水物として 10mg) を含有する。

##### カルコーパ配合錠 L250

1 錠中、日局レボドパ 250mg 及び日局カルビドパ水和物 27mg(無水物として 25mg) を含有する。

(2) 添加物：

**カルコーパ配合錠 L100**

トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色 5 号

**カルコーパ配合錠 L250**

結晶セルロース、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、黄色 5 号

(3) その他：

該当資料なし

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

(1) 長期保存試験での安定性<sup>3)</sup>

**カルコーパ配合錠 L100**

カルコーパ配合錠 L100 で実施した長期保存試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	長期保存試験
試験期間	36 ヶ月
試験条件	温度：成り行き、湿度：成り行き
包装形態	PTP 包装、バラ包装

1) PTP 包装品\*(n=1)

試験項目	規 格	開始時	36 ヶ月
性 状	うすい紅色の割線入り素錠で においはない	うすい紅色の割線入り素錠で においはない	変化なし
溶出試験	レボドパ 15 分間 80%以上	93.0%	90.0%
	カルビドパ 15 分間 80%以上	100.0%	97.0%
定量試験	レボドパ 95.0 ~ 105.0%	100.0%	98.0%
	カルビドパ 95.0 ~ 105.0%	104.0%	103.0%

\* PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装したもの。

2)バラ包装品\*(n=1)

試験項目	規 格	開始時	36 ヶ月
性 状	うすい紅色の割線入り素錠で においはない	うすい紅色の割線入り素錠で においはない	変化なし
溶出試験	レボドパ 15 分間 80%以上	93.0%	87.0%
	カルビドパ 15 分間 80%以上	100.0%	94.0%
定量試験	レボドパ 95.0 ~ 105.0%	100.0%	99.0%
	カルビドパ 95.0 ~ 105.0%	104.0%	103.0%

\*バラ包装品：未包装バルク製剤をポリエチレン瓶に入れ、密栓したもの。

(2) 加速試験での安定性<sup>3)</sup>

カルコーパ配合錠 L100・錠 L250 で実施した加速試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装、バラ包装

カルコーパ配合錠 L100

1)PTP 包装品\*<sup>1</sup>(n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	うすい紅色の割線入り素錠で においはない	うすい紅色の割線入り素錠で においはない	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験* <sup>2</sup>	日局 崩壊試験	適合	適合	適合	適合
定量試験	レボドパ 95.0 ~ 105.0%	99.8%	100.1%	99.1%	100.4%
	カルビドパ 95.0 ~ 105.0%	97.6%	97.6%	97.4%	98.1%

\*1.PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装したもの。

\*2.現行規格は溶出試験(15 分間 80%以上)

2)バラ包装品\*<sup>1</sup>(n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	うすい紅色の割線入り素錠で においはない	うすい紅色の割線入り素錠で においはない	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験* <sup>2</sup>	日局 崩壊試験	適合	適合	適合	適合
定量試験	レボドパ 95.0 ~ 105.0%	101.2%	99.3%	100.1%	100.2%
	カルビドパ 95.0 ~ 105.0%	98.6%	98.5%	98.6%	99.6%

\*1.バラ包装品：未包装バルク製剤をポリエチレン瓶に入れ、密栓したものの。

\*2.現行規格は溶出試験(15 分間 80%以上)

**カルコーパ配合錠 L250**

1)PTP 包装品\*(n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	うす紅色の 割線入り素錠	うす紅色の 割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	レボドパ 15 分間 80%以上	93.0%	93.7%	92.4%	93.6%
	カルビドパ 15 分間 80%以上	92.6%	92.8%	91.9%	91.9%
定量試験	レボドパ 93.0 ~ 107.0%	99.7%	99.4%	99.9%	99.3%
	カルビドパ 93.0 ~ 107.0%	99.5%	98.8%	98.4%	97.7%

\*PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装し、アルミニウムピローしたものの。

2)バラ包装品\*(n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	うす紅色の 割線入り素錠	うす紅色の 割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	レボドパ 15 分間 80%以上	93.0%	93.7%	91.9%	93.3%
	カルビドパ 15 分間 80%以上	92.6%	93.6%	91.1%	90.5%
定量試験	レボドパ 93.0 ~ 107.0%	99.7%	99.8%	99.5%	99.2%
	カルビドパ 93.0 ~ 107.0%	99.5%	99.4%	99.1%	97.4%

\*バラ包装品：未包装バルク製剤を褐色のガラス瓶に入れ、密栓したものの。

(3) 無包装下での安定性<sup>4)</sup>

カルコーパ配合錠 L100

カルコーパ配合錠 L100 で実施した苛酷試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	苛酷試験(温度、湿度、光)
試験期間	90 日間(光安定性試験は 25 日間)
試験条件	温度：40±2℃ 湿度：25±2℃、75±5%RH 光：室温、成り行き温度、(曝光量) 60 万 lx・hr
包装形態	温度：遮光、気密容器 湿度：遮光・開放 光：気密容器

1)温度(遮光・密栓)

試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	うすい紅色の割線入り素錠	うすい紅色の割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	レボドパ 15 分間 80%以上	92.0%	93.4%	90.7%	88.7%
	カルビドパ 15 分間 80%以上	98.3%	92.2%	90.7%	92.7%
硬 度	29.4 N(3.0 kg)以上	4.0 kg	4.0 kg	4.1 kg	3.1 kg
定量試験	レボドパ 95.0 ~ 105.0%	99.6%	98.8%	98.7%	101.3%
	カルビドパ 95.0 ~ 105.0%	101.8%	101.7%	102.2%	103.3%



2)湿度(遮光・開放)

試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	うすい紅色の割線入り素錠	うすい紅色の割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	レボドパ 15 分間 80%以上	92.0%	91.1%	91.9%	91.7%
	カルビドパ 15 分間 80%以上	98.3%	89.3%	92.2%	91.4%
硬 度	29.4 N(3.0 kg)以上	4.0 kg	1.8 kg	1.8 kg	2.3 kg
定量試験	レボドパ 95.0 ~ 105.0%	99.6%	101.5%	101.3%	101.7%
	カルビドパ 95.0 ~ 105.0%	101.8%	103.1%	102.5%	103.2%

3)光(密栓)

試験項目	規 格	開始時	60 万 lx・hr
性 状	うすい紅色の割線入り素錠	うすい紅色の割線入り素錠	変化なし
溶出試験	レボドパ 15 分間 85%以上	92.0%	91.7%
	カルビドパ 15 分間 85%以上	98.3%	91.0%
硬 度	29.4 N(3.0 kg)以上	4.0 kg	4.5 kg
定量試験	レボドパ 95.0 ~ 105.0%	99.6%	99.4%
	カルビドパ 95.0 ~ 105.0%	101.8%	101.9%

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(物理化学的変化)

該当しない

## 7. 溶出性

### (1) 溶出挙動における同等性<sup>5)</sup>

#### カルコーパ配合錠 L100

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成10年7月15日付 医薬発審第634号)」に基づき、レボドパ・カルビドパ水和物配合製剤であるカルコーパ配合錠 L100 (試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13)一般試験法溶出試験法パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13)崩壊試験第1液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	

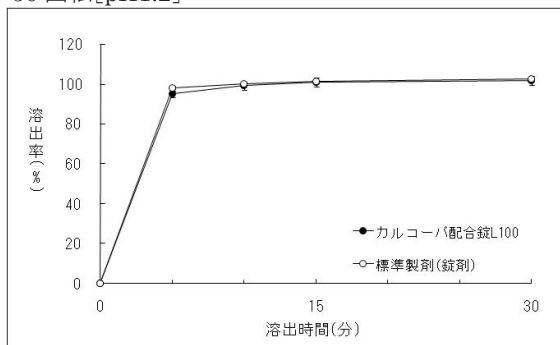
品質再評価の実施基準に基づき、レボドパ・カルビドパ水和物配合製剤であるカルコーパ配合錠 L100 (試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した結果、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

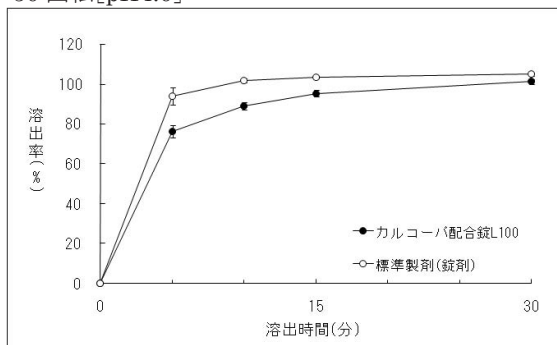
1) レボドパ

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean ± S.D.)

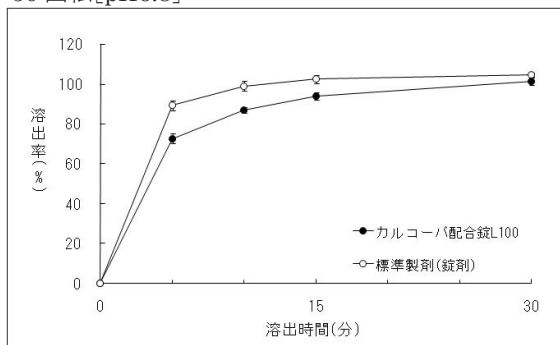
50 回転 [pH1.2]



50 回転 [pH4.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]

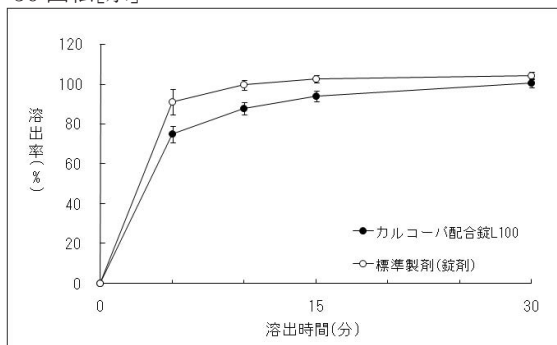


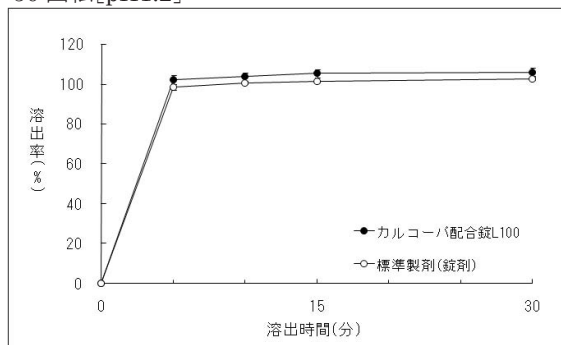
表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準			平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	101.2	101.0	適合
		pH4.0	85%以上	15分	103.4	85.3	適合
		pH6.8	85%以上	15分	102.5	94.0	適合
		水	85%以上	15分	102.6	94.0	適合

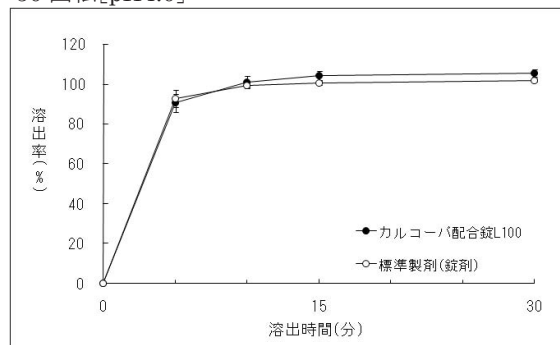
## 2) カルビドパ水和物

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean ± S.D.)

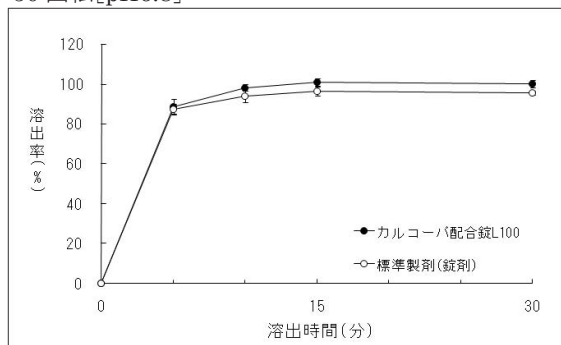
50 回転 [pH1.2]



50 回転 [pH4.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]

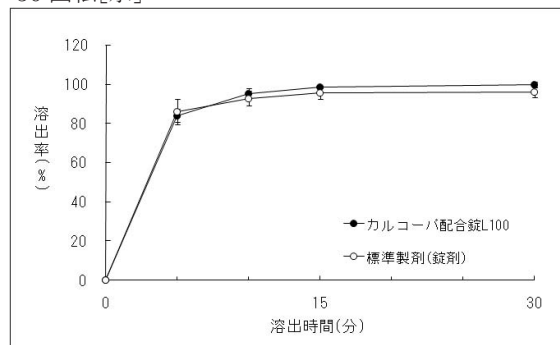


表. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率 (%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	101.4	105.4	適合
		pH4.0	85%以上	15分	100.5	104.3	適合
		pH6.8	85%以上	15分	96.5	101.0	適合
		水	85%以上	15分	95.6	98.7	適合

### カルコーパ配合錠 L250

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審発第 64 号)に基づき、レボドパ・カルビドパ水和物配合製剤であるカルコーパ配合錠 L250 (試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13)一般試験法溶出試験法パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13)崩壊試験第 1 液
	pH6.5	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方(JP13)崩壊試験第 2 液
	pH7.5	薄めた McIlvaine 緩衝液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH6.5 pH6.8 (レボドパのみ) pH7.5 (カルビドパのみ) 水	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
100	pH6.5	

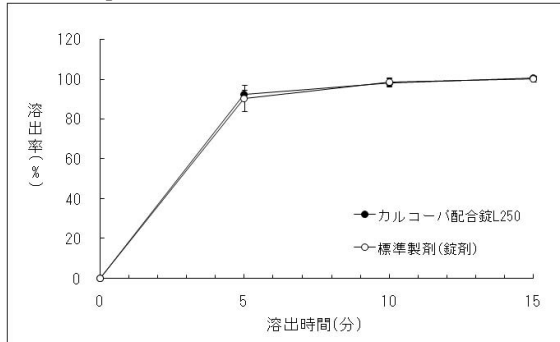
「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審発第 64 号)に基づき、レボドパ・カルビドパ水和物配合製剤であるカルコーパ配合錠 L250 (試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した結果、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

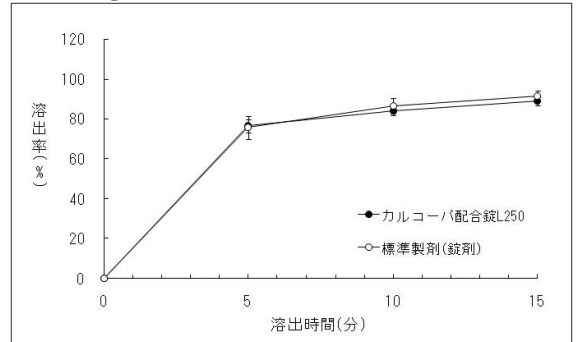
### 1) レボドパ

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

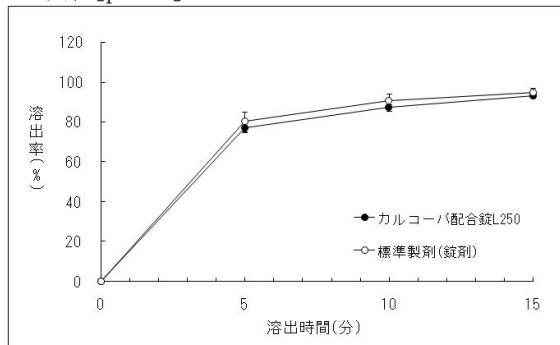
50 回転 [pH1.2]



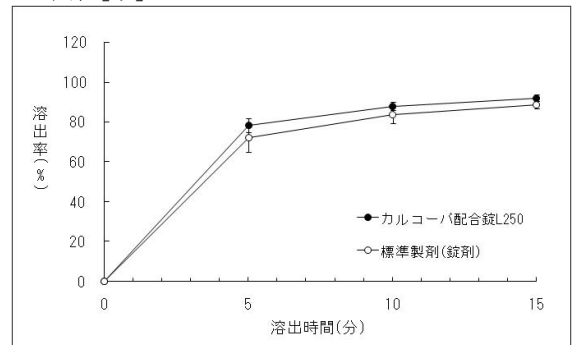
50 回転 [pH6.5]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH6.5]

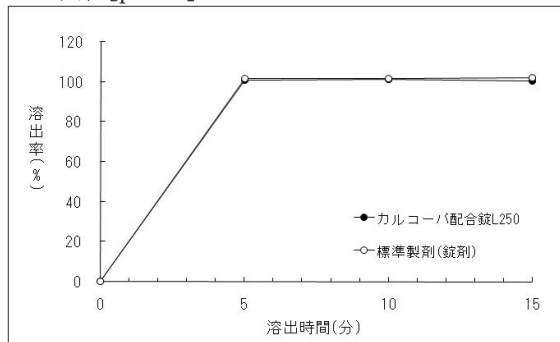


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	100.1	100.5	適合
		pH6.5	85%以上	15分	91.5	88.9	適合
		pH6.8	85%以上	15分	94.6	93.0	適合
		水	85%以上	15分	88.6	92.1	適合
	100	pH6.5	85%以上	15分	102.0	100.6	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

50rpm、pH1.2

判定時点(分)	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	100.5	101.2	+0.7	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		101.4	+0.9		
		100.4	-0.1		
		101.9	+1.4		
		100.1	-0.4		
		101.4	+0.9		
		100.2	-0.3		
		100.5	0.0		
		100.4	-0.1		
		99.0	-1.5		
		99.2	-1.3		
		100.6	+0.1		

## 50rpm、pH6.5

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	88.9	87.8	-1.1	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		90.9	-2.0		
		89.3	+0.4		
		89.2	+0.3		
		90.9	+2.0		
		89.4	+0.5		
		85.3	-3.6		
		90.9	+2.0		
		85.9	-3.0		
		87.0	-1.9		
		89.3	+0.4		
		90.6	+1.7		

## 50rpm、pH6.8

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	93.0	92.2	-0.8	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		92.2	-0.8		
		94.2	+1.2		
		92.2	-0.8		
		92.0	-1.0		
		93.8	+0.8		
		92.2	-0.8		
		94.2	+1.2		
		94.5	+1.5		
		93.9	+0.9		
		92.1	-0.9		
		92.7	-0.3		



## 50rpm、水

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	92.1	93.1	+1.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		92.1	0.0		
		93.0	+0.9		
		92.9	+0.8		
		92.3	+0.2		
		95.6	+3.5		
		90.5	-1.6		
		92.8	+0.7		
		91.6	-0.5		
		91.1	-1.0		
		89.5	-2.6		
		91.1	-1.0		

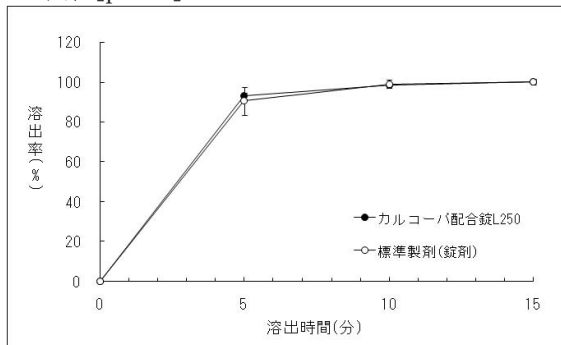
## 100rpm、pH6.5

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	100.6	100.9	+0.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		102.2	+1.6		
		101.3	+0.7		
		100.7	+0.1		
		100.8	+0.2		
		100.9	+0.3		
		100.1	-0.5		
		100.9	+0.3		
		99.4	-1.2		
		99.9	-0.7		
		99.9	-0.7		
		99.8	-0.8		

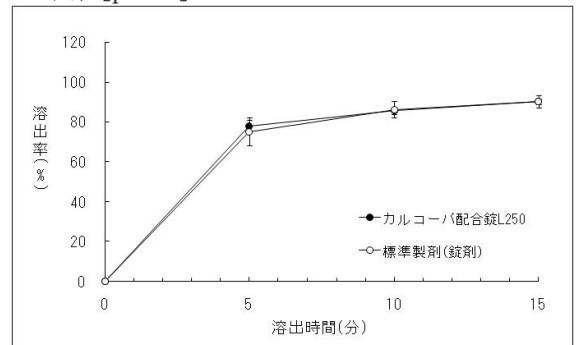
2) カルピドパ水和物

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

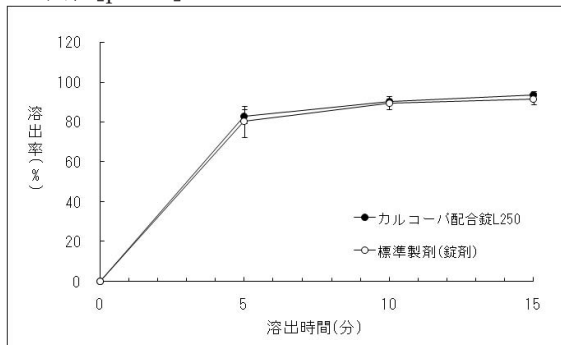
50 回転 [pH1.2]



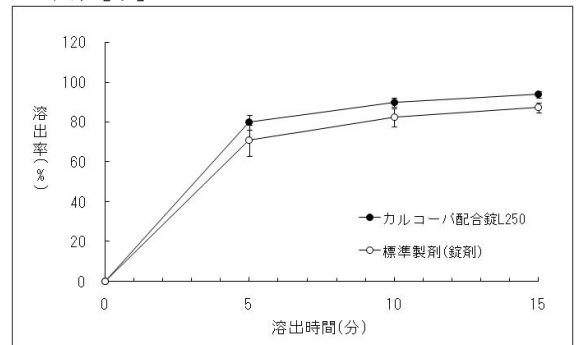
50 回転 [pH6.5]



50 回転 [pH7.5]



50 回転 [水]



100 回転 [pH6.5]

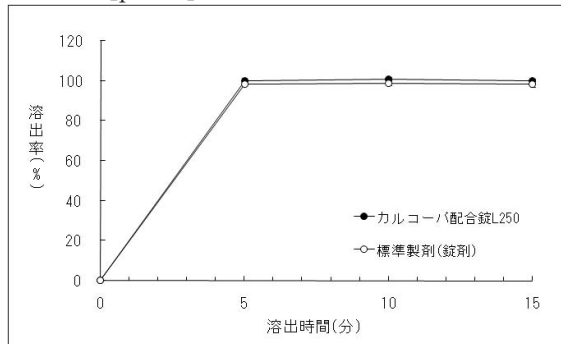


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	100.1	100.3	適合
		pH6.5	85%以上	15分	90.3	90.4	適合
		pH7.5	85%以上	15分	91.7	93.4	適合
		水	85%以上	15分	87.3	93.9	適合
	100	pH6.5	85%以上	15分	98.4	100.1	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

50rpm、pH1.2

判定時点(分)	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	100.3	100.7	+0.4	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		100.2	-0.1		
		99.1	-1.2		
		100.8	+0.5		
		99.8	-0.5		
		100.1	-0.2		
		101.1	+0.8		
		100.8	+0.5		
		100.9	+0.6		
		99.9	-0.4		
		99.9	-0.4		
99.9	-0.4				

## 50rpm、pH6.5

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	90.4	88.2	-2.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		92.3	+1.9		
		90.2	-0.2		
		91.3	+0.9		
		91.4	+1.0		
		89.3	-1.1		
		88.7	-1.7		
		92.0	+1.6		
		89.2	-1.2		
		89.6	-0.8		
		91.2	+0.8		
		91.3	+0.9		

## 50rpm、pH7.5

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	93.4	90.2	-3.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		93.0	-0.4		
		92.3	-1.1		
		91.3	-2.1		
		93.0	-0.4		
		92.6	-0.8		
		92.2	-1.2		
		97.4	+4.0		
		95.1	+1.7		
		93.3	-0.1		
		96.4	+3.0		
		94.0	+0.6		

## 50rpm、水

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	93.9	94.8	+0.9	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		92.9	-1.0		
		94.4	+0.5		
		94.7	+0.8		
		94.1	+0.2		
		97.7	+3.8		
		92.0	-1.9		
		94.7	+0.8		
		94.5	+0.6		
		93.5	-0.4		
		91.4	-2.5		
		92.6	-1.3		

## 100rpm、pH6.5

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	100.1	98.8	-1.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		100.4	+0.3		
		100.1	0.0		
		99.4	-0.7		
		99.4	-0.7		
		99.0	-1.1		
		101.2	+1.1		
		102.5	+2.4		
		99.8	-0.3		
		100.7	+0.6		
		99.8	-0.3		
		100.1	0.0		

## (2) 溶出規格

日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたレボドパ・カルビドパ錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

販売名	成分名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
カルコーパ配合錠 L100	レボドパ	100 mg	50 rpm	水	15分	80%以上
	カルビドパ	10 mg*				
カルコーパ配合錠 L250	レボドパ	250 mg	50 rpm	水	15分	80%以上
	カルビドパ	25 mg*				

\*カルビドパ無水物として

## 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

### カルコーパ配合錠 L100

#### (1) レボドパ：

- 1) 塩化鉄(Ⅲ)試液による呈色反応
- 2) 薄層クロマトグラフィー

#### (2) カルビドパ水和物：

- 1) 4-ジメチルアミノシンナムアルデヒド試液による呈色反応
- 2) 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) 薄層クロマトグラフィー

### カルコーパ配合錠 L250

#### (1) レボドパ：

- 1) 薄層クロマトグラフィー
- 2) 蛍光光度法

#### (2) カルビドパ水和物：

- 1) 4-ジメチルアミノシンナムアルデヒド試液による呈色反応
- 2) 薄層クロマトグラフィー

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

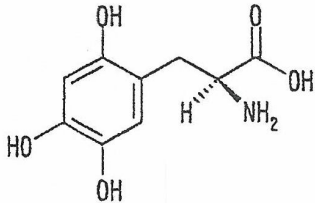
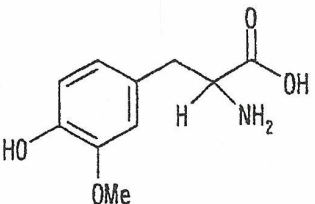
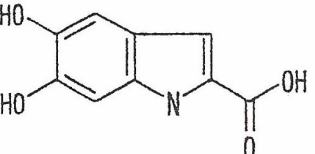
液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

該当しない

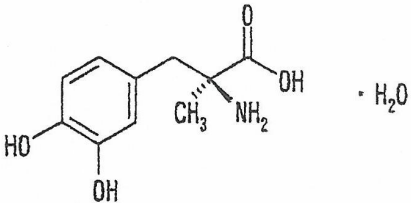
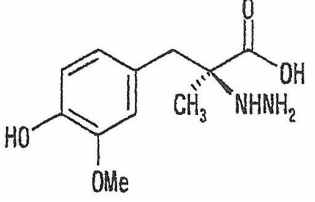
12. 混入する可能性のある夾雑物

レボドパ：

<p>3-(3,4,6-Trihydroxyphenyl)alanine</p>	
<p>3-Methoxytyrosine</p>	
<p>5,6-Dihydroxy-indole-2-carboxylic acid</p>	

カルビドパ水和物：

混在が予想される主な類縁物質にはメチルドパや3-O-メチルカルビドパなどがある。<sup>2)</sup>

<p>メチルドパ水和物 (分解生成物)</p>	
<p>3-O-メチルカルビドパ (合成中間生成物)</p>	

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

該当しない

## 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

#### レボドパ未服用患者：

通常成人に対し、レボドパ量として1回100～125mg、1日100～300mg経口投与よりはじめ、毎日又は隔日にレボドパ量として100～125mg宛増量し、最適投与量を定め維持量(標準維持量はレボドパ量として1回200～250mg、1日3回)とする。

なお、症状により適宜増減するが、レボドパ量として1日1500mgを超えないこととする。

#### レボドパ既服用患者：

通常成人に対し、レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも8時間の間隔をおいてから、レボドパ1日維持量の約1/5量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1日3回に分けて経口投与する。以後、症状により適宜増減して最適投与量を定め維持量(標準維持量はレボドパ量として1回200～250mg、1日3回)とするが、レボドパ量として1日1500mgを超えないこととする。

### <参考>製剤別成人投与量一覧表

#### 1.レボドパ未服用患者

カルコーパ配合錠 L100	1回1錠、1日1～3錠よりはじめ、毎日又は隔日に1錠宛増量し、最適量を定め維持量(標準；1回2錠、1日3回)とする。症状により適宜増減するが1日15錠を超えないこと。
カルコーパ配合錠 L250	1回1/2錠、1日1/2錠～1錠よりはじめ、毎日又は隔日に1/2錠宛増量し、最適量を定め維持量(標準；1回1錠、1日3回)とする。症状により適宜増減するが、1日6錠を超えないこと。

#### 2.レボドパ既服用患者

カルコーパ配合錠 L100	レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも8時間の間隔をおいてから、1日維持量の約1/5量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1日3回に分割投与する。 以後、症状により適宜増減して最適量を定め維持量(標準；1回2錠、1日3回)とする。1日15錠を超えないこと。
カルコーパ配合錠 L250	レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも8時間の間隔をおいてから、1日維持量の約1/5量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1日3回に分割投与する。 以後、症状により適宜増減して最適量を定め維持量(標準；1回1錠、1日3回)とする。1日6錠を超えないこと。



### 3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

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

レボドパ含有製剤：レボドパ、レボドパ・ベンセラジド(4：1)配合

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

##### 1) レボドパ<sup>1)</sup>

パーキンソン病の病因は、中脳に存在する黒質と線条体を連絡しているドパミン作動性神経が変性脱落するもので、この神経と機能的にバランスをとっているコリン作動性神経が相対的に過剰活動状態となっている。したがって、治療には基本的にドパミン作動性神経の活動をたかめるか、コリン作動性神経を抑制する手段がとられる。前者の手段をとる場合、ドパミンそのものは血液脳関門を通過しないので、その前駆体のレボドパが用いられる。レボドパは血液脳関門を通過し、脳内に入り、ドパミン作動性神経に取り込まれて、ドパ脱炭酸酵素によりドパミンとなり神経終末から放出される。

##### 2) カルビドパ水和物<sup>2)</sup>

末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬である。パーキンソン病に対してレボドパを投与するとき、脳内移行前に末梢で代謝されドパミンとなると効果が大きく減弱するが、カルビドパ水和物をレボドパと併用すると、末梢での代謝が抑制されるので、レボドパが効率よく脳に移行し効果が高まり、レボドパの減量が可能となる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

#### (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：

血中レボドパ濃度：約 3 時間<sup>1)</sup>

血中カルビドパ濃度：約 1 時間以内<sup>2)</sup>

〈参考：ビーグル犬<sup>6)</sup>〉

血中レボドパ濃度：0.53±0.07 時間(カルコーパ配合錠 L100 を 1 錠投与した場合)

血中カルビドパ濃度：0.68±0.11 時間(カルコーパ配合錠 L100 を 1 錠投与した場合)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度：

該当資料なし

〈参考：ビーグル犬<sup>6)</sup>〉

#### **カルコーパ配合錠 L100**

レボドパ・カルビドパ水和物配合製剤であるカルコーパ配合錠 L100 の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、カルコーパ配合錠 L100 又は標準製剤をビーグル犬 10 頭(1 群 5 頭)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「生物学的同等性に関する試験基準(昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。 なお、ドパミン不足のない健常人への本剤の投与は、ドパミン過剰による過度の副作用を引きおこす恐れがあり望ましくないと判断した。従って、健常人の代わりにビーグル犬 10 頭を対象とした。 なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とした。
投与条件	雄性ビーグル犬に対して 12 時間以上の絶食下において、1 錠中にレボドパとして 100 mg 及び無水カルビドパとして 10 mg 含有するカルコーパ配合錠 L100 1 錠又は標準製剤 1 錠を水約 20 mL とともに単回経口投与した。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.33、0.67、1、1.5、2、4 及び 7 時間目の 8 時点とした。
分析法	HPLC 法

## 1) レボドパ

<薬物動態パラメータ>

	AUC <sub>(0→7)</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルコーパ配合錠 L100	3.11±0.34	3.66±0.47	0.53±0.07	0.63±0.03
標準製剤(錠剤)	3.27±0.32	3.42±0.37	0.68±0.12	0.62±0.02

(Mean±S.E.,n=10)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の平均値の差は±20%以内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC <sub>(0→7)</sub>	Cmax
95%信頼区間(%)	$-6.86 \leq \delta \leq 16.34$	$-19.10 \leq \delta \leq 4.93$

## 2) カルビドパ水和物

<薬物動態パラメータ>

	AUC <sub>(0→7)</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルコーパ配合錠 L100	0.34±0.04	0.19±0.01	0.68±0.11	1.00±0.08
標準製剤(錠剤)	0.36±0.03	0.19±0.01	0.90±0.18	1.27±0.12

(Mean±S.E.,n=10)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の平均値の差は±20%以内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC <sub>(0→7)</sub>	Cmax
95%信頼区間(%)	$-3.97 \leq \delta \leq 18.34$	$-11.87 \leq \delta \leq 11.56$

なお、血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験動物の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### (4) 中毒域 :

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響 :

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」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：  
1) レボドパ：  
40～80%<sup>1)</sup>  
2) カルビドパ水和物：  
40～70%<sup>2)</sup>
- (4) 消失速度定数：  
該当資料なし
- (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) レボドパ：  
該当資料なし  
2) カルビドパ水和物：  
約36%<sup>2)</sup>

### 3. 吸収

#### 1) レボドパ :

消化管より吸収される。<sup>1)</sup>

#### 2) カルビドパ水和物 :

該当資料なし

### 4. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性 :

##### 1) レボドパ :

通過する。<sup>1)</sup>

##### 2) カルビドパ水和物 :

通過しない。<sup>2)</sup>

#### (2) 血液－胎盤関門通過性 :

該当資料なし

<参考：ウサギ>

動物実験(ウサギ)で催奇形性が報告されている。

#### (3) 乳汁への移行性 :

乳汁分泌が抑制されるおそれがある。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。

#### (4) 髄液への移行性 :

##### 1) レボドパ :

吸収後、脳の錐体外路中枢に取り込まれる。<sup>1)</sup>

##### 2) カルビドパ水和物 :

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性 :

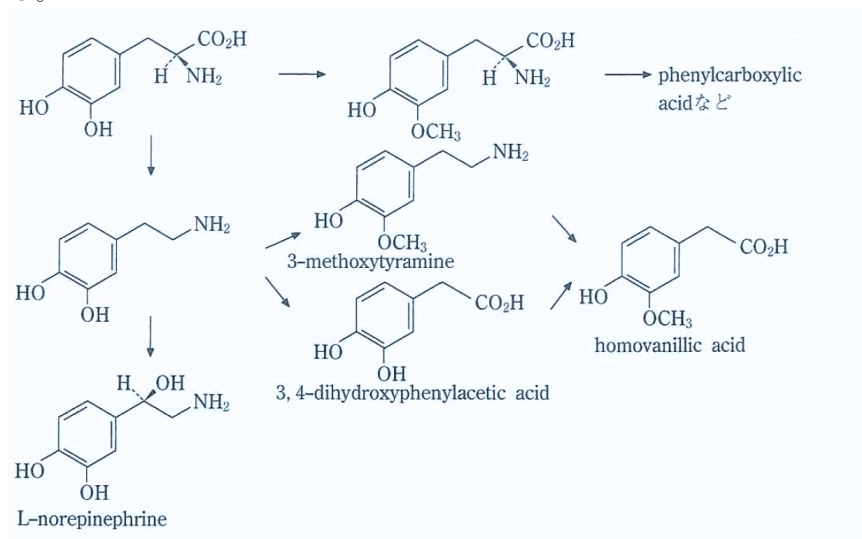
該当資料なし

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路：

#### 1) レボドパ<sup>1)</sup>：

脳の錐体外路中枢に取り込まれ、脱炭酸によりドパミン及びノルアドレナリンを生じる。



#### 2) カルビドパ水和物：

該当資料なし

### (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：

#### 1) レボドパ<sup>1)</sup>：

ドパミンの前駆物質であり、生体内で芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素によりドパミンに変換される。

dopamine- $\beta$ -hydroxylase の活性に飽和性がみられる。

#### 2) カルビドパ水和物：

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：

#### 1) レボドパ：

該当資料なし

<参考：ラット>

尿及びふん便中<sup>1)</sup>

#### 2) カルビドパ水和物：

尿及びふん便中<sup>2)</sup>

### (2) 排泄率：

#### 1) レボドパ：

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットでは経口投与後 24 時間までに、投与量の 85%以上が尿中に、5%がふん便中に排泄される。<sup>1)</sup>

#### 2) カルビドパ水和物：

経口投与後 120 時間後までに、未変化体の形で投与量の約 15%、代謝物と更にそのグルクロン酸抱合体の形で約 35%が尿中に排泄され、他はふん便中に排泄される。<sup>2)</sup>

### (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

該当資料なし

## 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

### 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

#### 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) 自殺傾向など精神症状のある患者[精神症状が悪化するおそれがある。]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 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やす等の処置を行うこと。
  - 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。また、レボドパを投与された患者において、衝動制御障害に加えてレボドパを必要量を超えて求めるドパミン調節障害症候群が報告されている。患者及び家族等にこれらの症状について説明し、これらの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。

## 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：

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。
血圧降下剤 メチルドパ水和物、 レセルピン、 節遮断剤等	血圧降下剤の作用を増強することがある。	機序は不明であるが、レボドパに血圧降下作用があるためと考えられている。
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 (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 抗コリン剤、 アマンタジン塩酸塩、 プロモクリプチンメシル酸 塩	精神神経系の副作用が増強することがある。	併用によりレボドパの効果増加につながるが、同時に精神神経系の副作用が増強される可能性もある。
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。
パパベリン塩酸塩	本剤の作用が減弱するおそれがある。	パパベリン塩酸塩が線条体にあるドパミンレセプターをブロックする可能性がある。
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と考えられている。
スピラマイシン	レボドパの血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	カルビドパの吸収が阻害されることにより、レボドパの血中濃度が低下したとの報告がある。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状：

#### 重大な副作用(頻度不明)

- 1) Syndrome malin：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：錯乱、幻覚、抑うつ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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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(「重要な基本的注意」の(5)項参照)。

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。

(3) その他の副作用：

その他の副作用	
	頻度不明
精神神経系	不随意運動 <sup>注1)</sup> 、不眠、不安・焦燥感 <sup>注1)</sup> 、歩行障害 <sup>注1)</sup> 、傾眠、めまい、頭痛、倦怠感・脱力感、味覚異常、興奮 <sup>注1)</sup> 、見当識喪失 <sup>注1)</sup> 、振戦の増強 <sup>注1)</sup> 、しびれ感、妄想 <sup>注1)</sup> 、病的賭博 <sup>注1)</sup> 、病的性欲亢進 <sup>注1)</sup> 、ドパミン調節障害症候群 <sup>注1)</sup>
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、口渇、便秘、腹部膨満感、腹部不快感、腹痛、下痢、胸やけ、唾液分泌過多、口内炎、嚥下障害
泌尿器	排尿異常
血液 <sup>注2)</sup>	顆粒球減少、貧血
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹
循環器	起立性低血圧、心悸亢進、不整脈、血圧低下、血圧上昇
眼	視覚異常
肝臓 <sup>注3)</sup>	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇
腎臓	浮腫、BUN 上昇
その他	のぼせ感、発汗、脱毛、嗄声、唾液の変色(黒色等)、筋肉痛、体重減少、痰・口腔内粘膜・汗・尿・便等の変色(黒色等)、抗DNA抗体の陽性例、クームス試験の陽性例

注 1) 減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。  
注 2) 投与を中止すること。  
注 3) 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：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) 過敏症(発疹)があらわれた場合には、投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

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。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

## 10. 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) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[乳汁分泌が抑制されるおそれがある。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。]

## 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

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。

## 13. 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。

## 14. 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

- (1) 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。
- (2) 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。
- (3) 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。

## 16. その他

該当資料なし

---

## 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 :

該当資料なし

(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 :

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

---

## 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：レボドパ 該当しない

カルビドパ水和物 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

室温保存(開封後は遮光保存)

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉<sup>3)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、カルコーパ配合錠 L100・配合錠 L250 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

カルコーパ配合錠 L100

PTP100 錠(10 錠×10)、バラ 1,000 錠

カルコーパ配合錠 L250

PTP100 錠(10 錠×10)



## 7. 容器の材質

### カルコーパ配合錠 L100

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリエチレンキャップ)

PTP サイズ：35×88 (mm)

### カルコーパ配合錠 L250

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

PTP サイズ：40×113 (mm)

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：メネシット配合錠 100、配合錠 250 (MSD ㈱)、ネオドパストン配合錠 L100、配合錠 L250 (第一三共㈱)

同効薬：レボドパ、レボドパ・ベンセラジド(4：1)配合

## 9. 国際誕生年月日

1973 年 4 月 25 日

## 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

カルコーパ配合錠 L100：2010 年 5 月 24 日

(旧販売名)カルコーパ錠 100mg (2011 年 8 月 31 日経過措置期間終了)：1991 年 11 月 15 日

カルコーパ配合錠 L250：2011 年 1 月 14 日

承認番号

カルコーパ配合錠 L100：22200AMX00349

カルコーパ配合錠 L250：22300AMX00053

## 11. 薬価基準収載年月日

カルコーパ配合錠 L100：2010 年 11 月 19 日

(旧販売名)カルコーパ錠 100mg (2011 年 8 月 31 日経過措置期間終了)：1992 年 7 月 10 日

カルコーパ配合錠 L250：2011 年 6 月 24 日

## 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
カルコーバ配合錠 L100	101241501	1169101F1014	620124101
カルコーバ配合錠 L250	120508401	1169101F2010	622050801

17.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

---

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, C-5952 (2016)
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, C-1314 (2016)
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験(無包装)
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験
- 6) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

## XIII. 備考

---

### その他の関連資料

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、(柗)じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm) (日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

カルコーパ配合錠 L100：水(約55℃)、5分、8Fr.チューブを通過した。