2021年9月改訂（第1版）　　日本標準商品分類番号：871169

# 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［一部2018（2019年更新版）に準拠］

パーキンソニズム治療剤
レボドパ/ベンセラジド塩酸塩配合剤

## イーシー・ドパール®配合錠
## EC-Doparl® Tablets

| | |
|---|---|
| 剤形 | 錠剤 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品[注)]<br>注）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（日局レボドパ100mg<br>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<br>洋名：Levodopa / Benserazide Hydrochloride |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載<br>発売年月日 | 製造販売承認年月日：2009年6月26日<br>（イーシー・ドパール錠として1979年8月27日）<br>薬価基準収載年月日：2009年9月25日<br>（イーシー・ドパール錠として1980年2月1日）<br>発売年月日：1980年2月1日 |
| 開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名 | 製造販売元：協和キリン株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 協和キリン株式会社　くすり相談窓口<br>電話 0120-850-150<br>受付時間　9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ　https://medical.kyowakirin.co.jp/ |

本IFは2021年9月改訂の添付文書（第1版）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、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）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があり，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.開発の経緯……1
2.製品の治療学的・製剤学的特性……1

Ⅱ．名称に関する項目
1.販売名……2
2.一般名……2
3.構造式又は示性式……2
4.分子式及び分子量……2
5.化学名（命名法）……3
6.慣用名、別名、略号、記号番号……3
7.CAS 登録番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目
1.物理化学的性質……4
2.有効成分の各種条件下における安定性……5
3.有効成分の確認試験法……6
4.有効成分の定量法……6

Ⅳ．製剤に関する項目
1.剤形……7
2.製剤の組成……7
3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……7
4.製剤の各種条件下における安定性……8
5.調製法及び溶解後の安定性……9
6.他剤との配合変化（物理化学的変化）……9
7.溶出性……9
8.生物学的試験法……9
9.製剤中の有効成分の確認試験法……10
10.製剤中の有効成分の定量法……10
11.力価……10
12.混入する可能性のある夾雑物……10
13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……10
14.その他……11

Ⅴ．治療に関する項目
1.効能又は効果……12
2.用法及び用量……12
3.臨床成績……12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1.薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……15
2.薬理作用……15

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1.血中濃度の推移・測定法……17
2.薬物速度論的パラメータ……18
3.吸収……18
4.分布……18
5.代謝……20
6.排泄……22
7.トランスポーターに関する情報……23
8.透析等による除去率……23

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……24
2.禁忌内容とその理由……24
3.効能又は効果に関連する注意とその理由……24
4.用法及び用量に関連する注意とその理由……24
5.重要な基本的注意とその理由……24
6.特定の背景を有する患者に関する注意……25
7.相互作用……26
8.副作用……27
9.臨床検査結果に及ぼす影響……31
10.過量投与……32
11.適用上の注意……32
12.その他の注意……32

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1.薬理試験……33

2.毒性試験…… 33

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1.規制区分…… 36
2.有効期間又は使用期限……36
3.貯法・保存条件……36
4.薬剤取扱い上の注意点……36
5.承認条件等……36
6.包装……36
7.容器の材質……36
8.同一成分・同効薬……37
9.国際誕生年月日……37
10.製造販売承認年月日及び承認番号…37
11.薬価基準収載年月日…… 37
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……37
13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……37
14.再審査期間……37
15.投薬期間制限医薬品に関する情報…37
16.各種コード……37
17.保険給付上の注意……37

ⅩⅠ．文献
1.引用文献…… 38
2.その他の参考文献……38

ⅩⅡ．参考資料
1.主な外国での発売状況……39
2.海外における臨床支援情報……41

ⅩⅢ．備考
1.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…… 44
2.その他の関連資料……45

## Ⅰ．概要に関する項目

### 1.開発の経緯

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。
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充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。
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。
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。

### 2.製品の治療学的・製剤学的特性

1. 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 の割合で配合した配合剤である（「Ⅰ.1. 開発の経緯」参照）
2. レボドパとの二重盲検比較試験において、有意に優れていることが認められた（「Ⅴ.3.（2）臨床効果」参照）
3. 副作用（「Ⅷ.8. 副作用」参照）
   次の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 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
   ・重大な副作用
   悪性症候群（頻度不明）、幻覚（1.4%）、抑うつ（0.1%）、錯乱（0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）、突発的睡眠（頻度不明）、閉塞隅角緑内障（頻度不明）
   ・その他副作用（5%以上）
   不随意運動（顔面、口、頸部、四肢等）

## Ⅱ．名称に関する項目

### 1.販売名

（1）和名：

イーシー・ドパール®配合錠

（2）洋名：

EC-Doparl® Tablets

（3）名称の由来：

特になし

### 2.一般名

（1）和名（命名法）：

レボドパ／ベンセラジド塩酸塩

（2）洋名（命名法）：

Levodopa / Benserazide Hydrochloride

（3）ステム：

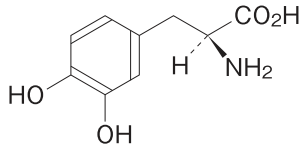
**レボドパ**

ドパミン受容体作動薬及びドパミン誘導体：-dopa

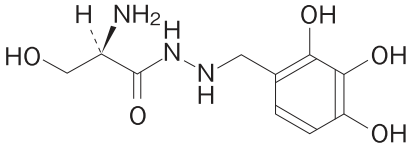
**ベンセラジド塩酸塩**

不明

### 3.構造式又は示性式




レボドパ




・HCl
及び鏡像異性体

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**：$C_9H_{11}NO_4$

**分子量**：197.19

**ベンセラジド塩酸塩**

**分子式**：$C_{10}H_{15}N_3O_5$・HCl

分子量：293.70

5.化学名（命名法）

レボドパ：3-Hydroxy-L-tyrosine

ベンセラジド塩酸塩：(2*RS*)-2-Amino-3-hydroxy-*N*′-(2,3,4-trihydroxybenzyl) propanoylhydrazide monohydrochloride

6.慣用名、別名、略号、記号番号

DIC（Dopa Decarboxylase Inhibitor Combination）

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

## 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。

(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。（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。）

(3) 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）

(4) 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）

(5) 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）

(6) 分配係数：

**レボドパ**　：$\log P'_{OCT} = -3.4$

**ベンセラジド塩酸塩**：$\log P'_{OCT} = -1.9$

（測定法：フラスコシェイキング法、*n*-オクタノール/pH7.4 緩衝溶液）

(7) その他の主な示性値：

レボドパ

吸光度：$E^{1\%}_{1cm}$（280nm）：136～146（乾燥後、0.03g, 0.001mol/L　塩酸試液、1,000mL）

旋光度：$[\alpha]^{20}_{D}$ −11.5～−13.0°

（乾燥後 2.5g 1mol/L　HCl 50mL 100mm）

ベンセラジド塩酸塩

吸光度：$E^{1\%}_{1cm}$（272nm）：32.0～34.0（0.01g, 0.1mol/L 塩酸試液、100mL）

旋光度：DL 体であり、光学不活性である。

## 2.有効成分の各種条件下における安定性

### 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<br>（シャーレ開放） | 1 ヵ月<br>3 ヵ月<br>6 ヵ月 | −<br>±<br>± |
| 40℃, 50%RH<br>（シャーレ開放） | 0.5 ヵ月<br>1 ヵ月<br>3 ヵ月 | −<br>−<br>＋ |
| 37℃, 90%RH<br>（シャーレ開放） | 0.5 ヵ月<br>1 ヵ月<br>3 ヵ月 | −<br>±<br>± |
| 室内散光下、300～600Lux<br>（シャーレに入れセロファンで覆う） | 0.5 ヵ月<br>1 ヵ月<br>3 ヵ月 | −<br>−<br>± |
| キセノンランプ、室温<br>（シャーレ） | 1 日<br>2 日<br>3 日 | −<br>−<br>± |
| 室温気密（6～30℃） | 6 ヵ月<br>12 ヵ月<br>24 ヵ月 | −<br>−<br>± |
| 40℃気密 | 1 ヵ月<br>3 ヵ月<br>6 ヵ月 | −<br>−<br>± |

肉眼的に観察

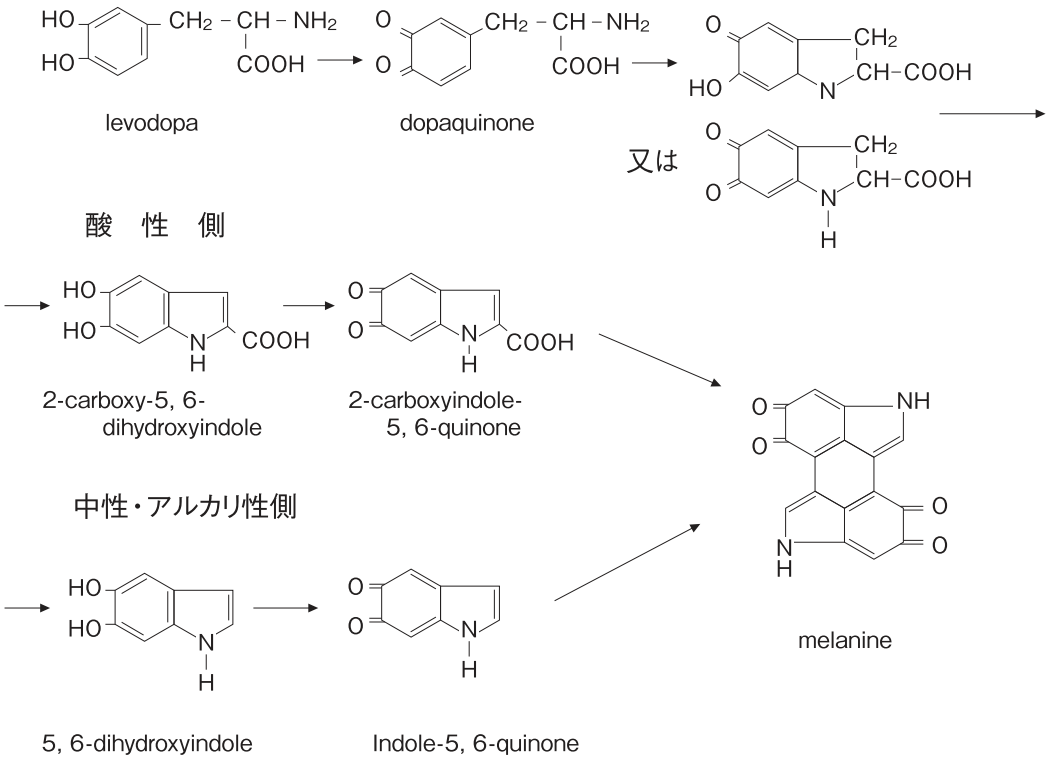
−：変化なし

±：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

#### 2) 水溶液での安定性

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)]




**ベンセラジド塩酸塩**

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。

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。

## 3.有効成分の確認試験法

**レボドパ**

日本薬局方 レボドパの「確認試験」による。

**ベンセラジド塩酸塩**

日本薬局方 ベンセラジド塩酸塩の「確認試験」による。

## 4.有効成分の定量法

**レボドパ**

日本薬局方 レボドパの「定量法」による。

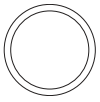
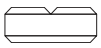
**ベンセラジド塩酸塩**

日本薬局方 ベンセラジド塩酸塩の「定量法」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：**

| 直径<br>(mm) | 厚さ<br>(mm) | 重量<br>(g) | 表面 | 裏面 | 側面 | 色調<br>剤皮 | 識別コード |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9.1 | 3.5 | 0.27 | |  |  | 淡赤色<br>素錠 | KH108<br>(錠剤本体、PTP<br>シートに表示) |

**(2) 製剤の物性：**

**崩壊試験：**日本薬局方一般試験法崩壊試験法により試験を行なうとき、これに適合する。

**(3) 識別コード：**

「Ⅳ.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

**(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：**

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）

**(2) 添加物：**

カルメロースカルシウム、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖水和物、バレイショデンプン

**(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

### 安定性試験結果の概要

| 保存条件 | | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| 温度 | 湿度 | | | |
| 25±2℃ | 65±5%RH | 36 箇月 | PTP 包装 | 規格内 |

測定項目：外観、含量、溶出性

### 申請時のデータ（苛酷条件下での試験等）

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|---|---|---|---|
| 40℃, 遮光 | 1,2,3,4 箇月 | SP 包装※ | 3～4 箇月経時したものにわずかな着色変化が認められた |
| 40℃, 80%RH, 遮光 | 1,2,3 箇月 | SP 包装※ | 3 箇月経時したものにわずかな着色変化が認められた |
| 25℃, 50%RH, 室内散光 | 1,2,3 箇月 | SP 包装※ | 特に変化は示さなかった |
| 太陽光 | 1,2,3 日 | SP 包装※ | 特に変化は示さなかった |

測定項目：外観、含量、崩壊等

※：一変申請時の相対比較試験により、SP 包装品と PTP 包装品との間に差が無いことが確認されている。

〈参考〉

**【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。

**熱安定性（40℃）**

| 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℃, 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℃, 60%RH, 1,000lx）

| 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 lx・hr） | 変化なし | 101.0 | 98.5 | 3.2～4.1 |
| 60 日（120 万 lx・hr） | 変化なし | 101.3 | 98.1 | 4.1～5.0 |
| 90 日（216 万 lx・hr） | 変化なし | 100.6 | 97.4 | 3.6～4.1 |

## 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）

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］

〈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。

| 測定項目 | | 保存時間（hrs） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 配合直後 | 0.5 | 1 |
| バナナ・牛乳 1) | 外観 | 微帯赤白色 | 帯赤白色 | 帯赤黄色 |
| | レボドパ残存率（%） | 100 | 65.7 | 41.7 |

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

※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砕を想定し水に溶解したが、粉砕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。

## 7.溶出性

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。

## 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 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

## 10.製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

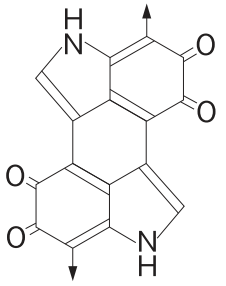
## 11.力価

該当しない

## 12.混入する可能性のある夾雑物

**レボドパ**

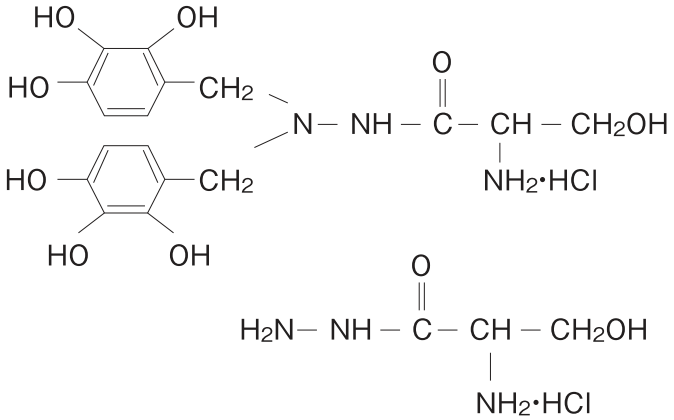
アルカリ条件下による生成物




melanine

**ベンセラジド塩酸塩**

湿熱条件下による生成物




## 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

レボドパ未投与例の場合：

通常成人は初回 1 日量 1～3 錠を 1～3 回に分けて、食後に経口投与し、2～3 日毎に 1 日量 1～2 錠ずつ漸増し、維持量として 1 日 3～6 錠を経口投与する。

レボドパ投与例の場合：

通常成人初回 1 日量は投与中のレボドパ量の約 1/5 に相当するレボドパ量（本剤 1 錠中レボドパ 100mg 含有）に切り換え、1～3 回に分けて、食後に経口投与し、漸増もしくは漸減し、維持量として 1 日量 3～6 錠を経口投与する。

なお、年令、症状により適宜増減する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

7.1 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。

7.2 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。

### 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：**

**有効性及び安全性に関する試験**

**国内一般臨床試験**

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 例）の有効率（中等度改善以上）を示した。主要症状別の有効率（中等度改善以上）は筋強剛 42.1%（82/195 例）、振戦 40.9%（63/154 例）、無動～寡動 32.6%（62/190 例）であった [2)]。

副作用発現頻度は 53.6%（128/239 例）であった。主な副作用は、ジスキネジー 21.3％（51/239 例）、嘔気 7.9％（19/239 例）、食欲不振及びロジスキネジー 各 5.4％（13/239 例）であった。

**国内二重盲検比較試験**

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/ベンセラジド配合剤とレボドパとの二重盲検比較試験において、医師の総合判定による全般改善度、全般安全度、全般有用度における両薬剤間の優劣を比較した結果、いずれもレボドパ/ベンセラジド配合剤が有意に優れていることが認められた[3)]。

優劣比較（薬剤間）

| | レボドパ/ベンセラジド配合剤が優る | 同等である | レボドパが優る |
|---|---|---|---|
| 全般改善度 | 48 例<br>(53%) | 24 例<br>(27%) | 18 例<br>(20%) |
| 全般安全度 | 39 例<br>(43%) | 34 例<br>(38%) | 17 例<br>(19%) |
| 全般有用度 | 53 例<br>(59%) | 18 例<br>(20%) | 19 例<br>(21%) |

n=90

副作用発現頻度は 52.2%（48/92 例）であった。主な副作用は、食欲不振 18.5%（17/92 例）、不眠 17.4%（16/92 例）、嘔気 15.2%（14/92 例）、ジスキネジー 13.0%（12/92 例）及び便秘 8.7%（8/92 例）であった。

2) 社内資料：一般臨床試験成績（1979 年 8 月 27 日承認、申請資料概要 X. 2)）

3) 水野美邦ほか：神経進歩. 1977; 21: 807-834

**(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：**

「Ⅴ.3.(2) 臨床効果 国内二重盲検比較試験」参照

**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

(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.薬理学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：

**作用機序**

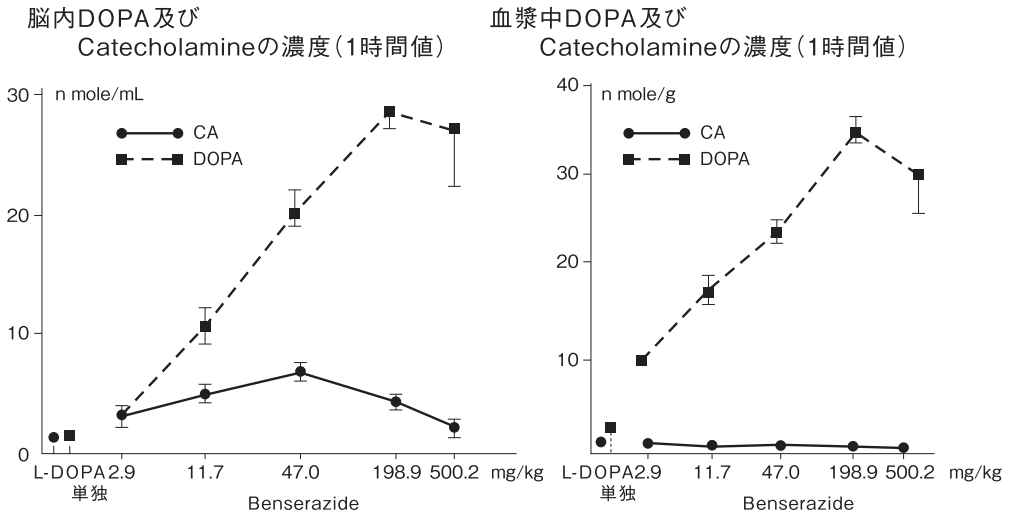
本剤に含有されているレボドパは脳内に移行し、錐体外路中枢である線条体、黒質等でドパミンに転換され作用をあらわす。一方、本剤に配合されているベンセラジド塩酸塩は常用量では脳内に移行せず、肝臓、腎臓、心臓、小腸等末梢においてドパ脱炭酸酵素を阻害し、末梢でのカテコールアミン産生を抑制し、血中レボドパ濃度を高めてその脳内への移行量を増加させる[4~6]。

なお、レボドパ単剤と異なり、本剤はビタミン $B_6$ 併用の影響をほとんど受けない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績[6]：

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）

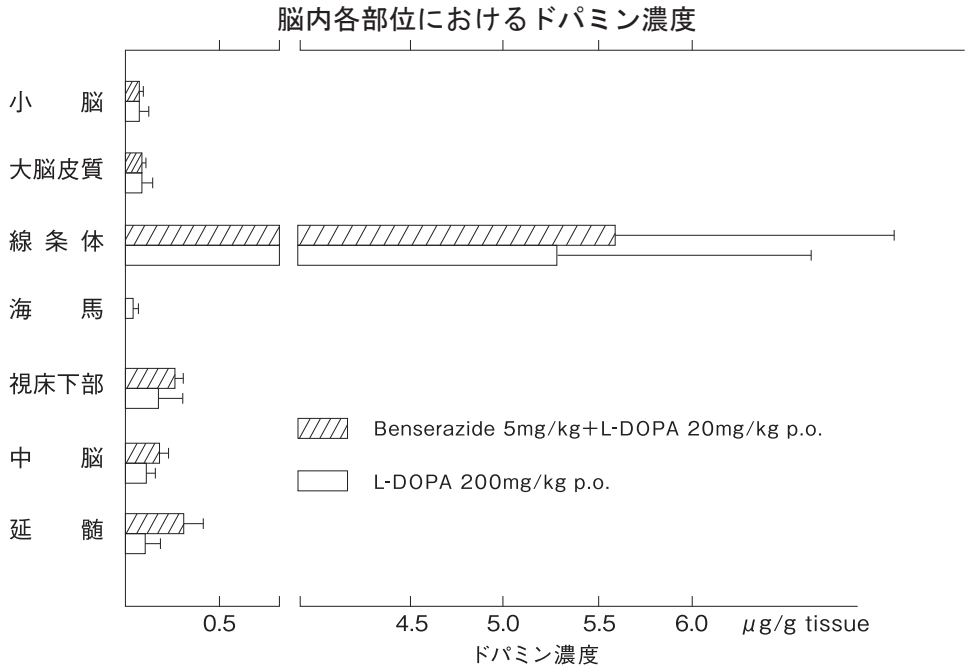
ベンセラジドをレボドパと併用することにより脳及び血中でのレボドパ濃度はレボドパ単独投与に比し著明に増加し、また臨床上副作用の原因になると考えられるカテコールアミン（主にドパミン）濃度は減少した。




（ラットに$^{14}$C-L-DOPA 20mg/kg, $^{14}$C-L-DOPA 20mg/kg＋Benserazide 2.9～500.2mg/kg 経口投与）

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。




**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に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 2.7：1 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 $ED_{50}$ 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）

**(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：**

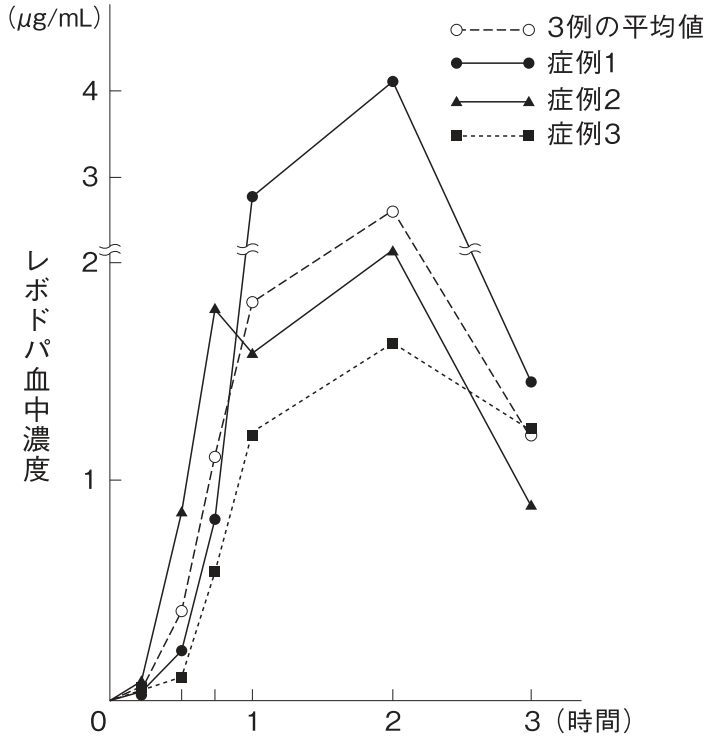
該当資料なし

**(2) 最高血中濃度到達時間：**

「Ⅶ.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

**(3) 臨床試験で確認された血中濃度[4)]：**

パーキンソン病患者3例にレボドパ300mgとベンセラジド75mgの配合剤を単回経口投与したときのレボドパの血中濃度推移は以下のとおりであった。投与後2時間で最高1.5～4μg/mLを示し、3時間までのAUCは4.69 ± 1.1μg・hr/mLであった[4)]。




パーキンソン病患者に単回経口投与したときのレボドパの血中濃度推移

**(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.12.その他の注意」の項参照

**(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[7]：

**ベンセラジド**

$^{14}$C 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

**単独投与**　：69%

**配合剤投与**：69%よりやや大

### (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：

**〈参考〉**

*in vitro* 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。

*in vivo* 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%であった。

## 3.吸収

**吸収部位**：小腸

## 4.分布

### (1) 血液－脳関門通過性[8, 9]：

**〈参考：ラットでのデータ〉**

**・レボドパ**

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。

ラットに $^{14}$C-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。

・**ベンセラジド**

・ラットに $^{14}$C-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ほとんど認められなかった。

(2) **血液－胎盤関門通過性**：

**〈参考：ラットでのデータ〉**

妊娠ラット（18 日目）にそれぞれの放射性物質を用い、レボドパ 50mg/kg とベンセラジド 12.5mg/kg を単独、併用と組み合わせ検討したところ以下のとおりであった。

・**レボドパ**

・単独、併用とも胎盤及び胎児への移行が認められたが、母体血中濃度の推移より遅れを示す傾向であった。

・併用では特に胎児への移行が大きく示されているが、これは母体血中のレボドパの存在率がベンセラジドの影響で大きくなり、一般アミノ酸と同様に active transport 機構により、より多く胎児に移行したものと推察している。

**単独**：母体血漿（11.3）＞胎盤（7.3）　＞胎　　児（5.0）

**併用**：胎　　児（28.0）＞胎盤（21.0）＞母体血漿（13.4）

（投与後 1 時間値、μg DOPA 当量/g or mL）

・**ベンセラジド**

・単独、併用とも胎盤通過性は低濃度ながら認められるが、母体側と比較すると、その濃度はわずかに低く、胎児及び羊水においては明らかに低濃度であり、ベンセラジドの胎児への移行量は少ないものと推察された。

**単独**：母体血漿（2.2）＞胎盤（0.8）＞胎児（0.1）

**併用**：母体血漿（1.5）＞胎盤（0.5）＞胎児（0.1）

（投与後 1 時間値、μg BSZ 当量/g or mL）

(3) **乳汁への移行性**：

**〈参考：ラットでのデータ〉**

分娩後ラット（14 日目）を用い、胎盤通過性の項と同様に検討したところ以下のとおりであった。

・**レボドパ**

・乳汁中への移行は胎盤通過の場合と同様に血中濃度推移よりやや遅れてピークが現れている。

・乳汁量を考え合わせるとレボドパの乳汁への移行はわずかなものと思われた。

**単独**：血液（7.0）＞乳汁（2.3）

**併用**：血液（9.0）＞乳汁（4.3）

（投与後 1 時間値、μg DOPA 当量/mL）

・**ベンセラジド**

・乳汁中への移行はわずかなものと思われた。

**単独**：血液（1.2）＞乳汁（0.4）

**併用**：血液（0.5）＞乳汁（0.3）

（投与後 1 時間値、μg BSZ 当量/mL）

**(4) 髄液への移行性：**

該当資料なし

**(5) その他の組織への移行性 [8]：**

**〈参考：ラットでのデータ〉**

$^{14}$C-レボドパ 50mg/kg とベンセラジド 12.5mg/kg をラットに併用経口投与したとき、30 分後の体組織への放射能分布は、胃＞膵臓＞甲状腺＞腸＞副腎＞腎臓＞脾臓＞肺＞肝臓の順であった [8]。

## 5.代謝

**(1) 代謝部位及び代謝経路 [4, 8]：**

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とき、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 [4]。

**〈参考：ラットでのデータ〉**

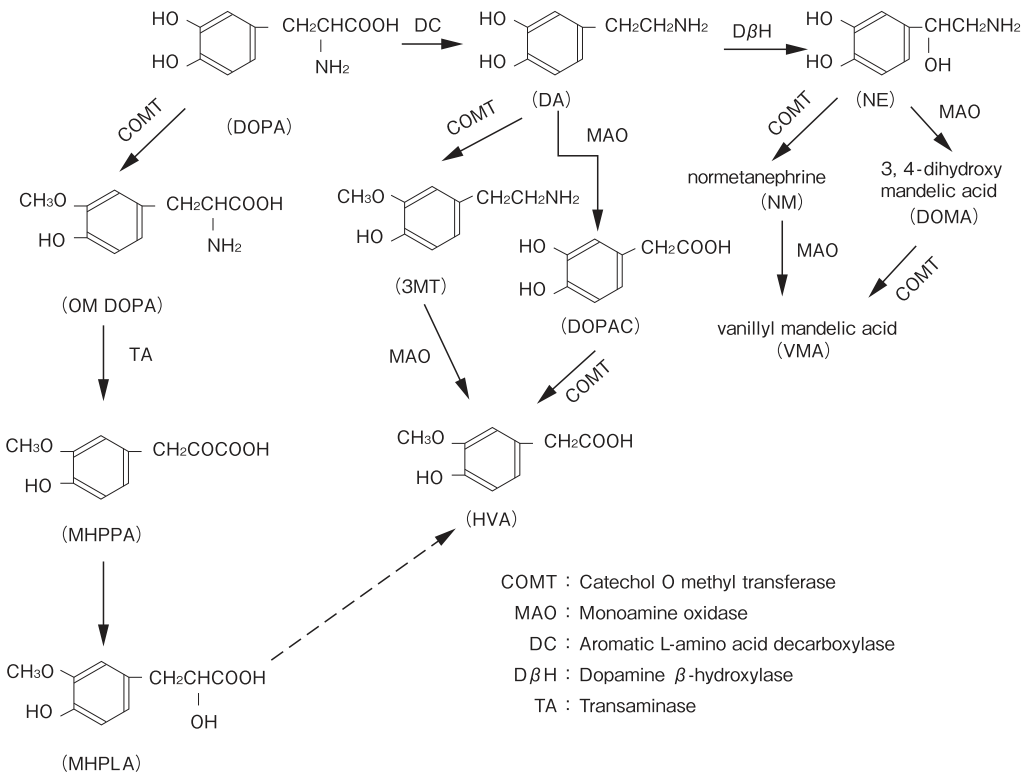
**レボドパ**

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独投与に比し、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。

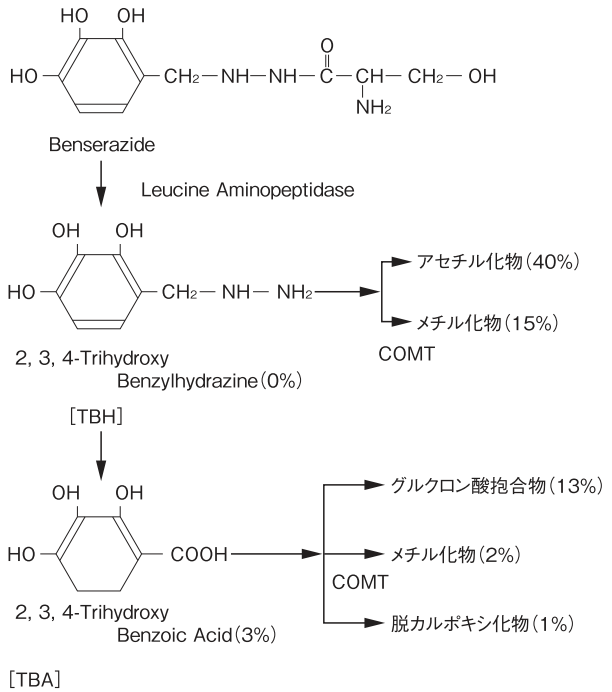
（投与後 24 時間尿中の割合 %）

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




**ベンセラジド**

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。




**%：尿中代謝物の相対存在比率**

(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 [7, 8]

(1) **排泄部位及び経路：**

**レボドパ**

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とき、投与後 3 時間までの尿中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 [4]。

**〈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。

**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 6～7 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。

**〈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。

(2) **排泄率：**

「Ⅶ.6.(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) **排泄速度：**

「Ⅶ.6.(1) 排泄部位及び経路」の項参照

## 7.トランスポーターに関する情報

レボドパは、アミノ酸トランスポーターであるLAT-1/2の基質となる可能性が示唆されている[10)]。

## 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

設定されていない

### 2.禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］

2.2 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注意とその理由

設定されていない

### 4.用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 用法及び用量」の項参照

### 5.重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。［11.1.5 参照］

8.2 レボドパ製剤の長期投与により、以下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。

・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。

・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。

8.3 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。［11.1.4 参照］

8.4 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。

8.5 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。

8.6 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こと。［11.1.3 参照］

〔解説〕

8.1［「Ⅷ.8.(1)」の項参照］

8.3［「Ⅷ.8.(1)」の項参照］

8.5 レボドパ含有製剤において、ドパミン調節障害症候群に関する国内症例が集積していること、また、レボドパ含有製剤の欧州添付文書において、ドパミン調節障害症候群に関する使用上の注意が記載されていることを踏まえ、注意喚起を行うこととした。
（2020 年 1 月 21 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知薬生安発 0121 第 1 号）

8.6［「Ⅷ.8.(1)」の項参照］

## 6.特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者：

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 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。

**9.1.2 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。

**9.1.3 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。

**9.1.4 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。

**9.1.5 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。

**9.1.6 骨軟化症の患者**

［15.2 参照］

**9.1.7 25 歳以下の患者**

［15.2 参照］

〔解説〕

9.1.6［「Ⅷ.12.(2)」の項参照］

9.1.7［「Ⅷ.12.(2)」の項参照］

### (2) 腎機能障害患者：

**9.2 腎機能障害患者**

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者：

> 9.3 肝機能障害患者
> 副作用が強くあらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

> 9.5 妊婦
> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6) 授乳婦：

> 9.6 授乳婦
> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁分泌が抑制されるおそれがあり、また動物実験（ラット）でレボドパの乳汁移行が知られている。

(7) 小児等：

設定されていない

(8) 高齢者：

> 9.8 高齢者
> 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。一般に生理機能が低下している。

## 7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

> 10. 相互作用
> 10.2 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<br>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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗精神病薬<br>フェノチアジン系薬剤<br>クロルプロマジン等<br>ブチロフェノン系薬剤<br>ハロペリドール等<br>その他<br>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と考えられている。 |
| 血圧降下剤<br>メチルドパ水和物<br>レセルピン<br>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<br>抗コリン剤<br>ブロモクリプチン<br>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<br>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<br>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。 |

## 8.副作用

**11. 副作用**

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状：

**11.1 重大な副作用**

11.1.1 **悪性症候群**（頻度不明）

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悪性症候群があらわれることがある。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。

11.1.2 **幻覚**（1.4%）、**抑うつ**（0.1%）、**錯乱**（0.1%未満）

11.1.3 **溶血性貧血、血小板減少**（いずれも頻度不明）［8.6 参照］

11.1.4 **突発的睡眠**（頻度不明）

前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.5 **閉塞隅角緑内障**（頻度不明）

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。［8.1 参照］

〔解説〕

11.1.3［「Ⅷ.5」の項参照］

11.1.4［「Ⅷ.5」の項参照］

11.1.5［「Ⅷ.5」の項参照］

(2) **その他の副作用**：

11.2 **その他の副作用**

| | 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 | じん麻疹様湿疹、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, ALT, 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） |

注）発現頻度は 1983 年 1 月までの副作用頻度調査を含む。

## ●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

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<br>（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 ） |

| 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 |
| 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） |
| | | | |
| 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） | 20（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 ） | 74（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） |

| 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 |
| 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

### 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 | — |

## 9.臨床検査結果に及ぼす影響

**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。

## 10.過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。

## 11.適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

## 12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。

15.1.3 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。［9.1.6、9.1.7 参照］

〔解説〕

［「Ⅷ.6.(1)」の項参照］

## 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** [11, 12]**:**

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。

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。

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。

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。

**(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:**

**急性毒性** [13, 14]

$LD_{50}$（7 日間観察、mg/kg）

| 動物 | 性 | ベンセラジド | | | DIC※ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 経口投与 | 腹腔内投与 | 皮下投与 | 経口投与 | 腹腔内投与 | 皮下投与 |
| マウス（ICR 系） | ♂ | 6,350 | 2,300 | 3,300 | ＞ 12,000 | 6,600 | ＞ 12,000 |
| | ♀ | 6,700 | 2,100 | 3,400 | ＞ 12,000 | 6,600 | ＞ 12,000 |
| ラット（SD 系） | ♂ | 5,300 | 2,350 | 3,100 | ＞ 11,500 | 3,700 | 7,350 |
| | ♀ | 5,800 | 2,150 | 2,910 | ＞ 11,500 | 3,400 | 7,350 |

※：レボドパ：ベンセラジド＝ 4：1

(2) 反復投与毒性試験：

亜急性毒性 [15, 16]

ベンセラジド

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。

- 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。

DIC

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。

- 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。

慢性毒性 [17, 18]

ベンセラジド

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。

- 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。

DIC

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。

- 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。

(3) 生殖発生毒性試験 [19～21]：

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）

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。

2) 器官形成期投与試験（6 日間経口投与）

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。

3) 周産期・授乳期投与試験（26 日間経口投与）

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。

(4) その他の特殊毒性：

1) 溶血性 [12)]

（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。

2) 抗原性

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。

3) 依存性

サルを用いて検討した結果、レボドパには薬物依存性はないと考えられた。またベンセラジド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でも依存性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

（1）製剤：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

（2）有効成分：該当しない

### 2.有効期間又は使用期限

**有効期間**：3 年

### 3.貯法・保存条件

室温保存

### 4.薬剤取扱い上の注意点

| |
|---|
| **20. 取扱い上の注意**<br>ピロー包装開封後は遮光のうえ、湿気を避けて保存すること。 |

**（1）薬局での取り扱い上の留意点について**：

該当しない

**（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）**：

「Ⅷ.5 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.11 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

**（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

［PTP］100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

### 7.容器の材質

PTP 包装：ポリプロピレン、アルミニウム箔

## 8.同一成分・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**：レボドパ、レボドパ・カルビドパ水和物　等

## 9.国際誕生年月日

1973 年 6 月 27 日（スイス）

## 10.製造販売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**：22100AMX01201000

## 11.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）

## 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 |
|---|---|---|---|
| イーシー・ドパール配合錠 | 101236101 | 1169100F1052 | 620123601 |

## 17.保険給付上の注意

該当しない

## ＸＩ．文献

### 1.引用文献


| | 文献請求 No |
|---|---|
| 1) 富坂　進ほか：薬物療法. 1972; 5: 1671-1706 | 000-048 |
| 2) 社内資料：一般臨床試験成績（1979 年 8 月 27 日承認、申請資料概要 X. 2)） | |
| 3) 水野美邦ほか：神経進歩. 1977; 21: 807-834 | 000-092 |
| 4) 横地正之ほか：脳神経. 1979; 31: 339-348 (PMID:454549) | 000-039 |
| 5) Pletscher A, et al.：Schweiz Med Wochenschr. 1970; 100: 797-804 (PMID: 4924275) | 005-040 |
| 6) 兼田瑞穂ほか：薬理と治療. 1977; 5: 243-253 | 000-089 |
| 7) Schwartz DE, et al.：Europ J Clin Pharmacol, 1974; 7: 39-45 (PMID: 4853605) | 013-074 |
| 8) 兼田瑞穂ほか：薬理と治療. 1977; 5: 269-297 | 000-091 |
| 9) 久木野和暁ほか：薬理と治療. 1977; 5: 255-267 | 000-090 |
| 10) Maria JP, et al.：Kidney Int. 2004: 66; 216-226 (PMID:15200428) | 030-903 |
| 11) 中村宣雄ほか：基礎と臨床. 1977; 11: 62-83 | 000-037 |
| 12) 中村宣雄ほか：基礎と臨床. 1977; 11: 84-104 | 000-083 |
| 13) 堀井郁夫ほか：薬理と治療. 1975; 3: 2296-2304 | 005-047 |
| 14) 堀井郁夫ほか：薬理と治療. 1975; 3: 2313-2320 | 018-760 |
| 15) 金津赫生ほか：薬理と治療. 1977; 5: 53-81 | 000-086 |
| 16) 金津赫生ほか：薬理と治療. 1977; 5: 19-51 | 000-079 |
| 17) 金津赫生ほか：薬理と治療. 1977; 5: 139-157 | 000-005 |
| 18) 金津赫生ほか：薬理と治療. 1977; 5: 109-137 | 000-088 |
| 19) 今村　敏ほか：薬理と治療. 1977; 5: 179-196 | 000-007 |
| 20) 竹内祐幸ほか：薬理と治療. 1975; 3: 2338-2366 | 018-761 |
| 21) 今村　敏ほか：薬理と治療. 1977; 5: 197-227 | 000-008 |


### 2.その他の参考文献

該当資料なし

## 1.主な外国での発売状況

レボドパ＋ベンセラジドは、2015 年 6 月現在世界約 90 カ国で承認されている。
なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

### 4. 効能又は効果

**パーキンソン病・パーキンソン症候群**

### 6. 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 日量 3～6 錠を経口投与する。
なお、年令、症状により適宜増減する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

## 海外での状況（英国 SmPC※：2020 年 3 月現在）

### 4. Clinical particulars

#### 4.1 Therapeutic indications

Parkinsonism – idiopathic post-encephalitic.
Previous neurosurgery is not a contra-indication to Madopar.

#### 4.2 Posology and method of administration

Dosage and frequency of administration are variable and no more than a guide can be given.
Posology

*Adults*

*Patients not previously treated with levodopa*

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.

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.

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

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.

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.

Treatment should be continued for at least six months before failure is concluded from the absence of a clinical response.

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 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 30 min before or one hour after meals.

※：Madopar 100mg/25mg Hard Capsules

SmPC（Madopar 100mg/25mg Hard Capsules）の詳細は下記を参照のこと
https://www.medicines.org.uk/emc/product/6925

（2021 年 8 月 2 日アクセス）

## 2.海外における臨床支援情報

### （1）妊婦に対する海外情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

参考として、オーストラリア分類、及び英国 SmPC における記載を列記した。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

〈参考：オーストラリア分類〉

| | 分　類 |
|---|---|
| オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | B3※<br>(2021 年 4 月 database) |

※：benserazide / levodopa

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3：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.

〈参考：海外での状況（英国 SmPC※：2020 年 3 月現在）〉

4. Clinical particulars

4.3 Contraindications

Madopar is contraindicated in:

(-omission-)

- pregnant women or 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

Pregnancy

Madopar is contra-indicated in pregnancy and in women of childbearing potential in the absence of adequate contraception (see section 4.3 and section 5.3).

A pregnancy test prior treatment is recommended to exclude pregnancy.

If pregnancy occurs in a woman taking levodopa-benserazide, the drug must be discontinued (as advised by the prescribing physician).

Labor and delivery

The safe use of levodopa-benserazide during labor and delivery has not been established.

Breast-feeding

The safe use of levodopa-benserazide during lactation has not been established. It is not known whether benserazide is excreted in human breast milk. Mothers requiring Madopar treatment should not nurse their infants, as the occurrence of skeletal malformations in the infants cannot be excluded.

Fertility

No fertility studies have been performed.

※：Madopar 100mg/25mg Hard Capsules

SmPC（Madopar 100mg/25mg Hard Capsules）の詳細は下記を参照のこと
https://www.medicines.org.uk/emc/product/6925

（2021 年 8 月 2 日アクセス）

(2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項は設定されていない。

〈参考：海外での状況（英国 SmPC※：2020 年 3 月現在）〉

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.
Madopar capsules are for oral administration. They should be taken 30 min before or one hour after meals.

4.3 Contraindications

Madopar is contraindicated in:
(-omission-)
- patients less than 25 years old (skeletal development must be complete).

※：Madopar 100mg/25mg Hard Capsules

SmPC（Madopar 100mg/25mg Hard Capsules）の詳細は下記を参照のこと
https://www.medicines.org.uk/emc/product/6925

（2021 年 8 月 2 日アクセス）

## XⅢ. 備考

### 1.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) 粉砕：**

本剤の粉砕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、粉砕使用する場合は、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℃<br>75%RH<br>(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<br>(－) | 淡赤色<br>(－) | 淡赤色<br>(やや増色)<br>(±) | 淡赤色<br>(やや増色)<br>(やや湿気)<br>(＋) | 淡赤色<br>(やや増色)<br>(やや湿気)<br>(＋) | 淡赤色<br>(やや増色)<br>(やや湿気)<br>(＋) |
| 25℃<br>75%RH<br>(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<br>(－) | 淡赤色<br>(やや増色)<br>(±) | 淡赤色<br>(やや増色)<br>(やや湿気)<br>(＋) | 淡赤色<br>(増色)<br>(湿気)<br>(＋) | 淡赤色<br>(増色)<br>(湿気)<br>(＋) | 淡赤色<br>(増色)<br>(やや凝縮)<br>(＋) |
| 室温散光下<br>25℃<br>50%RH<br>1,000lx<br>(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<br>(－) | 淡赤色<br>(－) | 淡赤色<br>(－) | 淡赤色<br>(－) | 淡赤色<br>(－) | 淡赤色<br>(－) |

| 保存条件 | 試験項目 | 経時日数 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Initial | 1 週 | 2 週 | 4 週 | 6 週 | 8 週 |
| 室温散光下<br>25℃<br>50%RH<br>1,000lx<br>（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<br>（－） | 淡赤色<br>（－） | 淡赤色<br>（－） | 淡赤色<br>（－） | 淡赤色<br>（－） | 淡赤色<br>（やや退色）<br>（±） |

**（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：**

個別に照会すること。

照会先：協和キリン株式会社 くすり相談窓口

## 2.その他の関連資料

**●患者用資材※**

・イーシー・ドパール®配合錠を使用される患者様とご家族の方へ

※本資材は、医療関係者から患者様及びご家族の方へ情報提供する際にご活用いただく資材です。協和キリン株式会社 医療関係者向け web サイト「協和キリンメディカルサイト」（https://medical.kyowakirin.co.jp/）の下記製品詳細ページをご参照ください。

**・イーシー・ドパール配合錠製品詳細ページ**

https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/ec-doparl-tablets/index.html

Memo