

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

## パーキンソニズム治療剤

レボドパ／カルビドパ水和物配合

**メネシット**<sup>®</sup>配合錠100  
**メネシット**<sup>®</sup>配合錠250MENESIT<sup>®</sup> Tablets 100, 250

剤形	錠剤（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	メネシット <sup>®</sup> 配合錠 100：1錠中に日本薬局方レボドパ 100 mg 及び日本薬局方カルビドパ水和物（無水物として）10 mg を含有する。 メネシット <sup>®</sup> 配合錠 250：1錠中に日本薬局方レボドパ 250 mg 及び日本薬局方カルビドパ水和物（無水物として）25 mg を含有する。
一般名	和名：レボドパ カルビドパ水和物（JAN） 洋名：Levodopa Carbidopa hydrate（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年5月8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） 販売開始年月日：1980年2月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://organonpro.com/ja-jp/">https://organonpro.com/ja-jp/</a>

本IFは2024年2月改訂の電子添文に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果 .....	12
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	12
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量 .....	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	1	4. 用法及び用量に関連する注意.....	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績 .....	13
6. RMP の概要.....	2	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>19</b>
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	19
1. 販売名.....	3	2. 薬理作用 .....	19
2. 一般名.....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>22</b>
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移 .....	22
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ .....	26
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	4. 吸収 .....	26
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	5. 分布 .....	27
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝.....	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	7. 排泄 .....	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	7	8. トランスポーターに関する情報.....	32
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>	9. 透析等による除去率 .....	32
1. 剤形.....	8	10. 特定の背景を有する患者 .....	33
2. 製剤の組成.....	8	11. その他 .....	33
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	9	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	<b>34</b>
4. 力価.....	9	1. 警告内容とその理由 .....	34
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	9	2. 禁忌内容とその理由 .....	34
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	34
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	34
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	10	5. 重要な基本的注意とその理由.....	34
9. 溶出性.....	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	35
10. 容器・包装.....	10	7. 相互作用 .....	35
11. 別途提供される資材類.....	11	8. 副作用 .....	36
12. その他.....	11	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	43
		10. 過量投与 .....	43

11. 適用上の注意.....	43	<b>X I. 文献.....</b>	<b>50</b>
12. その他の注意.....	43	1. 引用文献.....	50
<b>IX. 非臨床試験に関する項目.....</b>	<b>44</b>	2. その他の参考文献.....	50
1. 薬理試験.....	44	<b>X II. 参考資料.....</b>	<b>51</b>
2. 毒性試験.....	44	1. 主な外国での発売状況.....	51
<b>X. 管理的事項に関する項目.....</b>	<b>48</b>	2. 海外における臨床支援情報.....	51
1. 規制区分.....	48	<b>X III. 備考.....</b>	<b>53</b>
2. 有効期間.....	48	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.....	53
3. 包装状態での貯法.....	48	2. その他の関連資料.....	53
4. 取扱い上の注意.....	48		
5. 患者向け資材.....	48		
6. 同一成分・同効薬.....	48		
7. 国際誕生年月日.....	48		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	48		
9. 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.....	48		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	48		
11. 再審査期間.....	48		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	49		
13. 各種コード.....	49		
14. 保険給付上の注意.....	49		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

レボドパ単味製剤の投与では、経口的に摂取されたレボドパの 95%は腸管壁、肝、血管内皮細胞などにある dopa decarboxylase によりドパミンとなり、一部はそのまま腸管や腎から排泄されて実際に脳内に入るレボドパ量はごくわずかである。したがって、臨床的にはレボドパの大量投与（標準維持量 1 日 1.5～3.0 g 服用）が余儀なくされている。

レボドパの大量服用の結果、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状が頻発するため、投与量が制限され十分な効果をあげ得ない例が少なくなく、心脈管系の副作用も現われる。また長期治療になるほど効果の減退するもの、症状に日内変動のみられるものが増加してくる。これらの副作用は、主として末梢で dopa decarboxylase の作用によりレボドパから生成されるドパミンあるいはその代謝産物によって生ずることが推論されることから dopa decarboxylase 阻害剤が探究されるに至った。

1962 年 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A の Porter らはカルビドパが dopa decarboxylase を強力に抑制することを見出した。

メネシット錠は米国本社研究所において開発された芳香族アミノ酸脱炭酸酵素阻害剤であるカルビドパをレボドパに配合した抗パーキンソン剤である。

2021 年 9 月、MSD 株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管した。

## 2. 製品の治療学的特性

本剤はレボドパ単独投与と比べてレボドパの 1 日用量を 75～80% 節減できるため、レボドパに由来する食欲不振、悪心、嘔吐等の胃腸症状をはじめ、不整脈、起立性低血圧等の副作用が軽減されることが認められている。また、レボドパ単独投与時に比べて本剤の全般的治療効果は優れており、効果の発現が早く、短期間に至適用量に達し得ること、塩酸ピリドキシン（ビタミン B6）併用時でも効果が減弱されないこと等が認められている。

本剤は、レボドパ単独療法に比べて次のような特徴を有することが報告されている。

- (1) 全般的治療効果が優れている。<sup>1),2)</sup>
- (2) 食欲不振、悪心・嘔吐等の胃腸症状をはじめ、不整脈、起立性低血圧等の副作用が軽減される。<sup>1),2),3),4)</sup>
- (3) 効果の発現が速やかである。<sup>1),5),6)</sup>
- (4) 至適用量への到達期間を短縮し得る。<sup>1),6),7)</sup>
- (5) レボドパ 1 日量を 1/4～1/5 に減量し得る。<sup>1),8)</sup>
- (6) 1 日中安定した効果が得られる。<sup>9),10)</sup>
- (7) ビタミン B6 の併用時でも効果の減弱がみられない。<sup>11)</sup>

## 3. 製品の製剤学的特性

楕円形の素錠である。（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I. 概要に関する項目

---

**5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項**

**(1) 承認条件**

該当しない

**(2) 流通・使用上の制限事項**

該当しない

**6. RMPの概要**

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

メネシット®配合錠 100

メネシット®配合錠 250

#### (2) 洋名

MENESIT® Tablets 100

MENESIT® Tablets 250

#### (3) 名称の由来

海外での商品名 SINEMET の綴りを組み合わせた。

### 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）

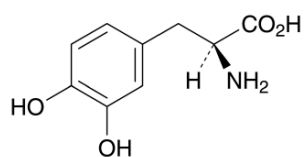
carbidopa hydrate（JAN, INN）

#### (3) ステム（stem）

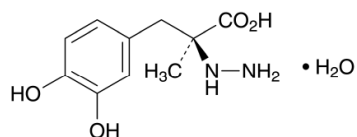
-dopa

### 3. 構造式又は示性式

レボドパ：



カルビドパ水和物：



### 4. 分子式及び分子量

レボドパ 分子式：C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>、分子量：197.19

カルビドパ水和物 分子式：C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O、分子量：244.24



## II. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名（命名法）又は本質

レボドパ：3-Hydroxy-L-tyrosine (IUPAC)

カルビドパ水和物：(2S)-2-(3,4-Dihydroxybenzyl)-2-hydrazinopropanoic acid monohydrate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

レボドパ：L-dopa、DOPA

カルビドパ水和物：MK-486、L- $\alpha$ -methyldopa hydrazine

### 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：本品は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。

カルビドパ水和物：本品は白色～帯黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

(日局通則第 29 項による)

レボドパ：本品はギ酸に溶けやすく、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。

溶 媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日 局 表 現
ギ酸	5	溶けやすい
0.1N 塩酸	60	やや溶けにくい
水	400	溶けにくい
アセトン	10,000 以上	ほとんど溶けない
エタノール (99.5%以上)	〃	〃
〃 (95%)	〃	〃
クロロホルム	〃	〃
酢酸	〃	〃
酢酸エチル	〃	〃
ベンゼン	〃	〃
メタノール	〃	〃

(20°C)

カルビドパ水和物：本品はエタノール (95) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

溶 媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日 局 表 現
メタノール	90～100	やや溶けにくい
水	600～800	溶けにくい
氷酢酸	100～110	〃
エタノール	2,000～4,000	きわめて溶けにくい
アセトン	4,000～8,000	〃
n-ブタノール	40,000 以上	ほとんど溶けない
エーテル	70,000 以上	〃
クロロホルム	20,000 以上	〃
ベンゼン	40,000 以上	〃
希塩酸	2.5	溶けやすい
塩酸メタノール溶液 (8.3→1000)	35～45	やや溶けにくい

(23 ± 1°C)

##### (3) 吸湿性

レボドパ：本品は相対湿度 80% の条件下で 0.01% の重量増加、100% 条件下で 0.4% の重量増加がみられている。

カルビドパ：本品は相対湿度 80% の条件下で 0.1% の重量増加、100% 条件下で 0.2～0.3% の重量増加がみられている。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

レボドパ : 約 275°C (分解)

カルビドパ : 約 197°C (分解)

#### (5) 酸塩基解離定数

カルビドパ : pKa1 2.40 (25°C)

pKa2 7.47

pKa3 9.95

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

レボドパ :

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

吸光度 :  $E_{1cm}^{1\%}$  (280 nm) : 136~146 (乾燥後、0.03 g、0.001 mol/L 塩酸試液、1000 mL)

溶液の液性 : pH5.0~6.5 (飽和水溶液)

カルビドパ :

旋光度 :  $[\alpha]_D^{25}$  : -21.0~-23.5° (1 g、塩化アルミニウム (Ⅲ) 試液、100 mL、100 mm)

吸光度 :  $E_{1cm}^{1\%}$  (282 nm) : 131~133 (塩酸メタノール溶液 8.3→1000)

溶液の液性 : pH4.5~6.0 (飽和水溶液)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

カルビドパ :

### (1) 室温

経時条件 : 室温 36 ヶ月

6~9 ヶ月以上経時した時、外観が白色から微帯黄白色に変化する以外、開始時と比べて有意の変化が認められなかった。

### (2) 加温・加湿

観察条件		観察期間
40°C 相対湿度	80%	4 ヶ月
50°C 相対湿度	80%	
60°C 相対湿度	80%	
40°C 相対湿度	57%	96 時間
40°C 相対湿度	80%	
40°C 相対湿度	100%	

96 時間以上経過した時、外観が白色から微帯黄白色に変化する以外、開始時と比べて有意の変化が認められなかった。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### (3) 光

観察条件：フェードメーター 5時間

1時間以上経過した時、外観が白色から微帯黄白色に変化する以外、開始時と比べて有意の変化が認められなかった。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「レボドパ確認試験」及び日局「カルビドパ水和物確認試験」による。

定量法

日局「レボドパ純度試験」及び日局「カルビドパ水和物純度試験」による。


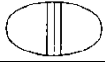
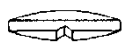


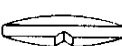
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	外 形			剤形・色調
	表 面	裏 面	側 面	
メネシット® 配合錠 100				楕円形・素錠・ うすい青色
	長径：12.9 mm、短径：7.2 mm、厚さ：3.0 mm、重さ：約 0.22 g			
メネシット® 配合錠 250				楕円形・素錠・ うすい青色
	長径：14.9 mm、短径：8.2 mm、厚さ：4.4 mm、重さ：約 0.38 g			

#### (3) 識別コード

表示部位：表面

表示内容：

メネシット®配合錠 100：NMB647

メネシット®配合錠 250：NMB654

#### (4) 製剤の物性

崩壊試験（日局一般試験法崩壊試験(1)錠剤の方法による）：

メネシット®配合錠 100：約 20 秒

メネシット®配合錠 250：約 1 分 20 秒

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	メネシット®配合錠 100	メネシット®配合錠 250
有効成分	日本薬局方 レボドパ／日本薬局方	カルビドパ水和物
分量： 1 錠中レボドパ／カル ビドパ無水物として	100 mg/10 mg	250 mg/25 mg
添加剤	部分アルファー化デンプン、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、 ステアリン酸マグネシウム、青色 2 号	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある化合物  
メチルドパ及びD-カルビドパ

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 室温

36ヵ月間経過した時、何ら変化が認められず安定であった。

メネシット® 配合錠 100 (両面セロニウムシート包装 \*)

項目 \ 観察条件		開始時	室温 遮光					
			6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月
性状		二分割線入り、うすい青色の楕円形の素錠でにおいはない。	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
崩壊時間 (秒)		18"	11"	25"	30"	21"	18"	15"
定量値	カルビドパ (%)	100.07	100.83	99.97	98.90	99.60	99.40	98.97
	レボドパ (%)	100.10	100.63	100.53	100.73	100.77	99.47	100.13
薄層クロマトグラフ		分解物を認めない(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

(-)開始時に比して変化を認めない。

メネシット® 配合錠 250 (両面セロニウムシート包装 \*)

項目 \ 観察条件		開始時	室温 遮光					
			6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月
性状		二分割線入り、うすい青色の楕円形の素錠でにおいはない。	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
崩壊時間 (秒)		1' 07"	52"	53"	51"	52"	48"	46"
定量値	カルビドパ (%)	100.67	99.20	99.73	99.87	99.60	99.37	99.23
	レボドパ (%)	99.53	99.57	99.93	99.80	100.97	100.53	99.73
薄層クロマトグラフ		分解物を認めない(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

(-)開始時に比して変化を認めない。

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### (2) 加温・加湿

観 察 条 件	観 察 期 間
40℃ 相対湿度 80% 50℃ 相対湿度 80% 60℃ 相対湿度 80%	4 ヶ月

(両面セロニウムシート包装\*)

40℃ 相対湿度 80%の条件で4 ヶ月間経過した時何ら変化が認められず安定であった。50℃ 相対湿度 80%あるいは60℃ 相対湿度 80%の条件下でそれぞれ3 ヶ月、1 ヶ月安定であったが、それ以上の期間で退色又は変色が認められた以外、その他の変化は認められなかった。

\*セロニウム：セロファン・ポリエチレン・アルミニウム・ポリエチレンよりなる、膜厚 0.08 mm の薄膜

##### (3) 光

観察条件：フェードメーター 5時間（膜厚 0.04 mm のポリエチレン製袋に入れて照射）

3 時間安定であったがそれ以上の期間でわずかに光沢の減少や退色が認められた以外、その他の変化は認められなかった。

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

#### 9. 溶出性

該当資料なし

#### 10. 容器・包装

##### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

##### (2) 包装

〈メネシット®配合錠 100〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

1000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

〈メネシット®配合錠 250〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

##### (3) 予備容量

該当しない

##### (4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

##### 12. その他

該当資料なし



---

## 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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100～125 mg、1日100～300 mg 経口投与よりはじめ、毎日又は隔日にレボドパ量として100～125 mg 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200～250 mg、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1,500 mg 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200～250 mg、1日3回）とするが、レボドパ量として1日1,500 mg を超えないこととする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

MK-486/レボドパ合剤（10/100 mg 錠及び25/250 mg 錠）の国内臨床試験並びに海外臨床試験成績に基づき、さらに、米国及び英国における Sinemet 錠（10/100 mg 錠、25/250 mg 錠）の添付文書を参考にして、本合剤の用法及び用量は設定された。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 レボドパ未服用患者

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。

レボドパ 100 mg・ カルビドパ水和物 10.8 mg	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。
レボドパ 250 mg・ カルビドパ水和物 27 mg	1回1/2錠、1日1/2～1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。

7.2 レボドパ既服用患者

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。

レボドパ 100 mg・ カルビドパ水和物 10.8 mg	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。
レボドパ 250 mg・ カルビドパ水和物 27 mg	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。

（解説）

投与したレボドパの血中濃度推移を考慮して少なくとも8時間の間隔をおかなければならない。レボドパ単味製剤からメネシットへ切り換える場合には、通常、夜レボドパの投与を中止して、翌朝からメネシット投与を開始する。レボドパの徐放製剤の場合には、24時間前に投与を中止すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

[カルビドパ/レボドパ配合比率]<sup>9)</sup>

初期パーキンソン病症例（64歳男性、Yahr分類 grade II）にレボドパ250 mg及び1 gの単独投与の場合とレボドパ250 mgとカルビドパ50 mg併用（5：1）、カルビドパ25 mg併用（10：1）、カルビドパ12.5 mg併用（20：1）それぞれについて、血中及びドパミン濃度を経時的に測定し比較した。この結果より出来るだけ高い血中ドパ濃度を得るためのカルビドパの最小量という面から、レボドパとカルビドパの併用割合は10対1が最も好ましいと考えられた。

（「VII. 4. 吸収」の項参照）

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

[国内一般臨床試験]

対象：パーキンソン病及びパーキンソニズム患者

症例：男 120 例、女 115 例の計 235 例 (22 施設)

成績：病型別有効率ではパーキンソン病、若年性パーキンソニズムの患者がそれぞれ、85.0%、85.7%の有効率を示した。神経症状及び日常生活動作 (ADL) 改善率では、パーキンソン病の 3 大症状である振戦、筋硬直、無動・寡動、また仮面様顔貌、言語異常、姿勢異常、歩行障害、上肢懸振、突進現象及び ADL のいずれの症状に対しても 65~80%の平均した改善率が認められ、これを反映して stage I 及び I~II の軽症例の全病例中に占める割合は投与前の 8.5%から投与後の 32.5%と大幅に増加しており、反面 stageIV 及び IV~V の重症例は投与前の 24.3%から投与後は 5.3%へと著明に減少した。

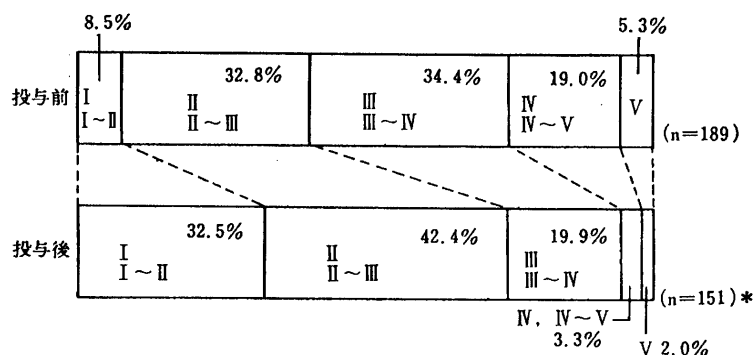
病型別有効率

病型	改善	不変	悪化	改善率
パーキンソン病	187 例	20 例	13 例	187/220 (85.0%)
若年性パーキンソニズム	6	1	0	6/7 (85.7%)
脳炎後パーキンソニズム	0	1	0	0/1 (0%)
脳血管障害後パーキンソニズム	0	0	1	0/1 (0%)
脳動脈硬化症パーキンソニズム	1	0	0	1/1 (100%)
その他パーキンソニズム	3	1	1	3/5 (60%)
計	197 例 (83.8%)	23 例 (9.8%)	15 例 (6.4%)	197/235 (83.8%)

精神症状及び ADL 改善率

項目	振戦	筋硬直	無動・寡動	仮面様顔貌	言語異常	姿勢異常	歩行障害	上肢懸振	突進現象	ADL
一般試験 (%)	111/143 (77.6)	126/167 (75.4)	102/153 (66.7)	63/92 (68.5)	47/74 (63.5)	68/106 (64.2)	57/92 (62.0)	28/31 (90.3)	62/77 (80.5)	56/73 (76.7)

Hoehn & Yahr の分類による stage の変化



V. 治療に関する項目

[国内二重盲検比較試験]<sup>1)</sup>

試験方法 : クロスオーバー法 (各4週間)

対象 : レボドパ療法 (維持量 1.5~3.75 g/日) を受け、比較的 Well-controlled の特発性パーキンソニズム患者 108 例と若年性パーキンソニズム患者 9 例 (計 117 例、27 施設)

薬剤 : 被試薬 メネシット、対照薬 レボドパ

投与方法及び期間 : 第一、第二治療とも用量調節期を2週間、用量維持期を2週間とした。

成績 : レボドパの用量を 1/5 に減量してあるにもかかわらず、最終全般改善度、有用度ともにメネシット投与群の方がレボドパ単独投与に比べて有意に優れていた。

最終全般改善度

	薬剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	重篤に悪化	欠落	計	解析結果		
											U-test	X <sup>2</sup> -test	
第一治療	M*	7	19	20	12	0	0	0	1	59	M>D	中等度改善以上 M>D P<0.05	軽度改善以上 NS
		44.1%											
第二治療	D**	5	8	27	10	5	0	0	0	55	P<0.05		
		23.6%											
第一治療	M*	8	18	17	7	3	0	1	0	54	M>D	NS	NS
		48.1%											
第二治療	D**	5	12	22	11	6	2	0	1	59	P<0.05	(P<0.10)	
		28.8%											

M\* : メネシット投与群

D\*\* : レボドパ投与群

有用度

	薬剤	極めて有用	かなり有用	やや有用	思われない 有用と	好ましくない やや	好ましくない かなり	好ましくない 非常に	欠落	計	解析結果		
											U-test	X <sup>2</sup> -test	
第一治療	M*	9	23	20	5	0	1	1	0	59	M>D	かなり有用以上 M>D P<0.01	やや有用以上 NS
		54.2%											
第二治療	D**	7	8	27	9	2	2	0	0	55	P<0.05		
		27.3%											
第一治療	M*	12	20	13	7	1	0	1	0	54	M>D	M>D	NS
		59.3%											
第二治療	D**	3	15	25	6	5	4	1	0	59	P<0.01	P<0.01	
		30.5%											

M\* : メネシット投与群

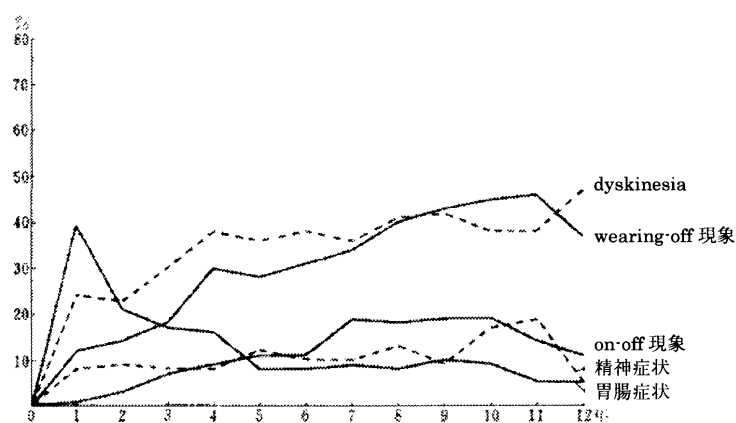
D\*\* : レボドパ投与群

## 2) 安全性試験

27施設でカルビドパ・レボドパ合剤による治療を5年以上継続した191例のパーキンソン病についてレボドパ単剤による治療期間を含め、12年間の治療経過と改善度に影響する要因について検討し、同時に治療期間が5年未満でもこの期間中の死亡例、副作用と合併症による脱落例を含めた222例についてカルビドパ・レボドパ合剤の安全性について検討した。

症状の緩徐な日内変動である **wearing-off** 現象は治療年数の経過とともに高率となり、4年後には30%、8年後には40%、11年後には46%に達した。また薬剤の服用時間と関係なく急激な症状の変動を示す **on-off** 現象は4~6年で10%前後、7~10年で19%に達するが、11~12年では減少傾向がみられた。

副作用の中で胃腸症状はレボドパ単剤使用例に多かった。副作用発現率は当初の1年間がもっとも高率で、ほとんどがカルビドパ・レボドパ合剤使用例であったが、5年目以後では10%以下の低率となった。逆に **dyskinesia** は治療年数の経過とともに高率となり、4年目に38%、8年目に41%、12年目には47%となった。精神症状は4年目までは8%、5~9年で10%前後、10~11年では18%前後で、著明な上昇傾向はみられなかった。起立性めまいも全治療年度で3~5%であり、特に上昇傾向はみられなかった。



症状の日内変動及び主な副作用頻度の経時的変動

発現頻度の高い副作用としては **wearing-off** 現象、悪心・嘔吐、口舌ないしその他の **dyskinesia** がいずれも40%を超え、精神症状の中では抑うつと幻覚がともに14%で比較的頻度が高かった。症状の重度のものの中での頻度の中では **wearing-off** 現象、悪心・嘔吐、口舌以外の **dyskinesia** がいずれも10%以上であり、6か月以上症状の持続したものの頻度は **wearing-off** 現象と口舌以外の **dyskinesia** がともに30%を超え、もっとも高率であった。

なお、副作用のため投薬が中止されたものは222例中13例(5.9%)で、中止理由となった副作用の内容は精神症状5例、胃腸症状3例、**dyskinesia** 3例、口渇と **on-off** 現象それぞれ1例であった。治療期間中に施行された各種臨床検査の中で異常値がみられたのはきわめて少数例であった。<sup>12)</sup>

V. 治療に関する項目

副作用種類別発現頻度

副作用の種類		副作用発現		症状 重度頻度	6か月以上 持続頻度
		例数	頻度		
症状の日内変動	Wearing-off	107	48.2	17.1	32.0
	on-off	53	23.9	9.5	14.4
胃腸症状	悪心・嘔吐	104	46.8	12.2	18.0
	食欲不振	70	31.5	6.8	11.7
	その他	10	4.5	1.8	2.7
起立性めまい		40	18.0	1.8	6.3
Diskinesia	口舌	90	40.5	6.8	20.3
	その他	106	47.7	13.1	31.5
精神症状	焦燥	16	7.2	0.5	2.7
	抑うつ	30	13.5	1.4	6.8
	幻覚	31	14.0	4.5	7.7
	錯乱	10	4.5	2.7	0.9
	痴呆	12	5.4	0	4.1
	その他	11 <sup>*1</sup>	5.0	0.9	2.3
その他		10 <sup>*2</sup>	4.5	0.5	3.2

\*1 不眠：3例、アカシジア、躁状態、情動失禁、強迫症状、冷感、多夢、悪夢、心気：各1例

\*2 口渇、動悸、血圧降下：各2例、頭痛頭重、発汗、口内腫脹、脱毛、浮腫、かすみ眼、顔面紅潮感、排尿障害、色素沈着：各1例

臨床検査値異常

項目		検査例数	異常例数	異常頻度
血液	赤血球数	196	6	3.1
	ヘモグロビン	195	9	4.6
	ヘマトクリット	187	12	6.4
	白血球数	196	10	5.1
	好中球	143	5	3.5
	好酸球	133	1	0.8
	好塩基球	117	0	0
	リンパ球	143	5	3.5
	単球	140	0	0
	幼若球数	72	2	2.8
	血小板数	134	4	3.0
血清生化学	Ca	116	2	1.7
	P	82	2	2.4
	GOT	198	3	1.5
	GPT	193	6	3.1
	Al-P	192	11	5.7
	LDH	184	8	4.3
	BUN	182	9	4.9
	尿酸	136	2	1.5
尿	糖	134	4	3.0
	蛋白	135	5	3.7
	ウロビリノーゲン	120	1	0.8
その他	クームステスト	38	0	0
	テトラソルブ	13	0	0
	リウマトイド因子	34	1	2.9
	抗核抗体	27	0	0
	心電図	64	5	7.8

**(5) 患者・病態別試験**

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

**(6) 治療的使用**

**1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

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調査・試験の概要**

該当しない

**(7) その他**

[国内一般臨床試験と国内二重盲検比較試験の併合データ（治験）]

総症例 352 例中 257 例（73.01%）に副作用が認められた。その主なものは、不随意運動 112 件（31.82%）、悪心 42 件（11.93%）、食欲不振 30 件（8.52%）、めまい 25 件（7.10%）、不眠 25 件（7.10%）等であった。

## 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

ドパ脱炭酸酵素阻害剤（カルビドパ、塩酸ベンセラジド）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位

レボドパ：脳黒質線条体

カルビドパ：末梢（脳外）のドパ脱炭酸酵素

作用機序

投与されたレボドパは脳内で脱炭酸されてドパミンとなりパーキンソンニズムの諸症状を緩解するといわれているが、経口投与されたレボドパは脳外組織においてドパ脱炭酸酵素により、血液脳関門を通過できないドパミンに急速に転換されるため、単独投与時には脳内に取り込まれるレボドパ量はごくわずかである。カルビドパは血液脳関門を通過せず末梢組織においてのみレボドパの脱炭酸を阻害するため、レボドパと併用することにより脳内へ移行するレボドパ量を増し、脳内におけるドパミンへの転換量を増加させる。なお、カルビドパ単独では抗パーキンソン作用を示さない。<sup>13),14),15)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) カルビドパの脱炭酸酵素阻害作用

i) *in vitro* における脱炭酸酵素阻害作用

ラット新線条体ホモジネート及びブタ腎臓より部分精製した酵素標品を用いた *in vitro* の実験においてカルビドパは強い脱炭酸酵素阻害作用を示した。<sup>16)</sup>

DL-カルビドパの脱炭酸酵素阻害作用はメチルドパの約 1,500 倍強力である。<sup>17)</sup>

DL-カルビドパとメチルドパの脱炭酸酵素阻害作用の比較

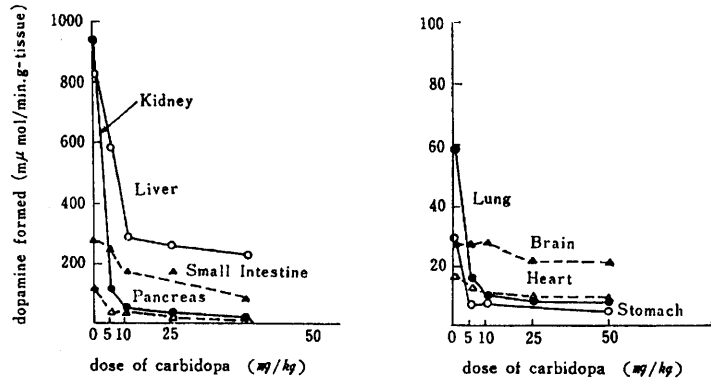
化合物	μM/フラスコ	阻害率 (%)	IC <sub>50</sub> (μM)
DL-カルビドパ	0.0002	17	0.0006
	0.002	85	
	0.02	97	
メチルドパ	0.20	25	0.9
	2.00	64	
	20.00	82	



VI. 薬効薬理に関する項目

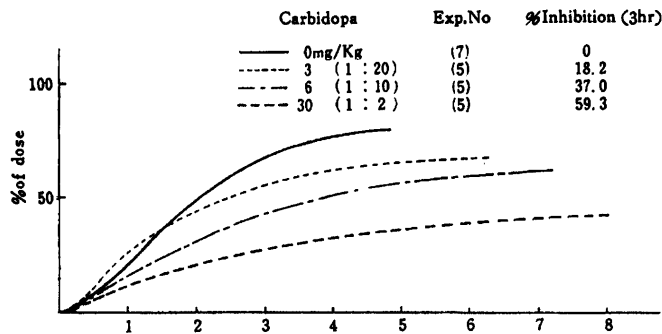
ii) *in vivo* における脱炭酸酵素阻害作用

カルビドパ腹腔内投与後のラット臓器内レボドパ脱炭酸酵素活性を測定したところ、カルビドパ投与により脳を除いた各臓器内活性は著しく低下し、10 mg/kg の投与でほぼ最大の阻害効果を示した。



カルビドパ投与ラットの各臓器における脱炭酸酵素活性

レボドパの脱炭酸に対する *in vivo* の効果を直接的に見るため  $^{14}\text{CO}_2$  の呼気排泄を測定した。 $^{14}\text{CO}_2$  排泄累積曲線で見るとレボドパ単独投与の場合、投与後 5 時間までに投与量のほぼ 80% が排泄されたのに対して、カルビドパ併用群では投与量の増加と共に抑制率の増加が認められた。



レボドパ 1- $^{14}\text{C}$  腹腔内投与後 (60 mg/kg)  $^{14}\text{CO}_2$  の排泄累積曲線

2) カルビドパ併用によるレボドパの血漿中、脳内濃度の変化

ネコにレボドパとカルビドパを 10 : 1 の割合で腹腔内投与した時の血漿中レボドパ及び脳内レボドパ、ドパミン濃度は同量のレボドパ単独投与時と比べて高値を示し、血漿中ドパミン濃度は低値を示した。<sup>13)</sup>

ラットにおける脳内ドパ量及び脳内濃度曲線下面積 (AUC) の測定値はレボドパ/カルビドパの 100/10、200/20 mg/kg 併用投与でレボドパ単独 100、200 mg/kg の AUC の 4.9 及び 16.4 倍に相当した。また、脳内ドパミン量及び AUC の測定値はレボドパ/カルビドパの 100/10、及び 200/20 mg/kg 併用投与では 4 時間後でレボドパ単独の 100、200 mg/kg 投与の最高値の 2.2、3.6 倍に相当した。なお、カルビドパ単独投与では対照群に比較して有意な差は認めなかった。

3) レボドパの作用に対するカルビドパの影響

マウスのレセルピンによる運動抑制、眼瞼下垂に対するレボドパの拮抗作用はカルビドパ前投与により増強した。また、レボドパによるイヌ、又はハトの嘔吐はカルビドパ前投与により抑制された。<sup>18),19)</sup>

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 4) レボドパの $\gamma$ 運動ニューロンに対する作用

実験的にペントバルビタール麻酔ネコを用い、尾状核、中脳網様体、大脳皮質、小脳前葉などを電気刺激することによって引き起こされる $\gamma$ 運動ニューロン放電の促進がレボドパの投与によって抑制された。<sup>20)</sup>

### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) レボドパ

パーキンソン病患者 3 例 (Yahr 分類 grade II～III) について、レボドパ 250 mg 及び 1 g 単独投与と、レボドパ 250 mg とカルビドパ 50 mg (5:1)、カルビドパ 25 mg (10:1)、カルビドパ 12.5 mg (20:1) のそれぞれを併用投与し、投与後の血中ドパ濃度をガスクロマトグラフィー (ECD) 法によって経時的に測定し比較した。この結果、最高血中ドパ濃度 (服用後 1～2 時間値) はレボドパ単独投与に比し約 4 倍に増加し、服用後 5 時間においても高濃度で維持された。<sup>14)</sup>

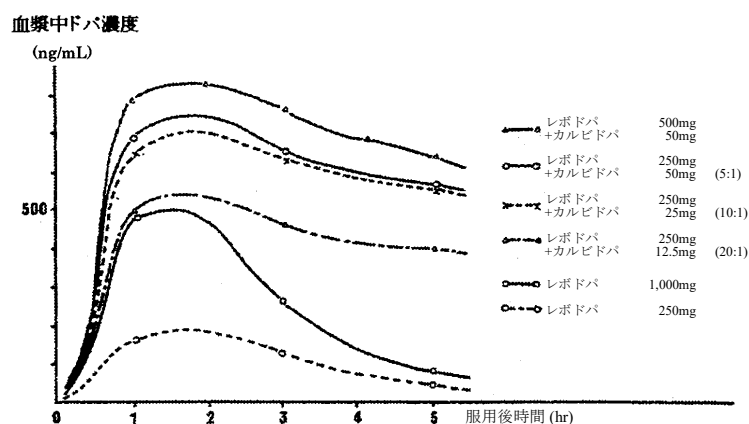
レボドパ単独投与及びカルビドパとの併用投与後の血中ドパ濃度<sup>14)</sup>

	投与後 時間 (hours)	レボドパ 1 g	レボドパ 250 mg	レボドパ 250 mg + カルビドパ 12.5 mg	レボドパ 250 mg + カルビドパ 25 mg	レボドパ 250 mg + カルビドパ 50 mg
50 歳女性 Grade II	1	780	308	710	990	1080
	2	788	315	715	1040	1072
	3	702	312	710	970	1020
	5	284	90	584	811	980
64 歳男性 Grade II	1	531	179	531	684	732
	2	510	170	550	706	736
	3	263	132	513	674	683
	5	100	53	429	674	674
57 歳男性 Grade III	1	710	240	770	920	1000
	3	700	150	795	865	1000
	5	75	25	680	765	940

レボドパ 250 mg にカルビドパの併用投与をした場合、最高血中ドパ濃度はレボドパ単独投与の場合の約 4 倍の高濃度となり、レボドパ 1 g 単独投与後の血中濃度よりも高値を示し、さらにその持続時間も長い。カルビドパの併用割合を変えた場合の血中ドパ濃度は、レボドパとカルビドパの比が 20 対 1 と 10 対 1 の場合に比較的大きな差がみられるが、10 対 1 と 5 対 1 の併用割合の場合には著明な差はみられない。<sup>14)</sup>

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

血漿中ドパ濃度（64歳男性、パーキンソン病患者）<sup>9), 13)</sup>



血中ドパ濃度はレボドパ 250 mg 投与後 1 時間値に比し、カルビドパ 25 mg 又は 50 mg の併用投与により約 4 倍の上昇がみられ、投与 5 時間後にもなお高い濃度が維持されている。カルビドパ 12.5 mg 併用のさいには血中ドパ濃度はかなり低い値を示している。カルビドパを併用する限り、レボドパ 1,000 mg（4 倍量のレボドパ）単独投与後の血中ドパ濃度より高い値が得られている。<sup>9)</sup>

同様にパーキンソン病患者 3 例について、レボドパ 250 mg 及び 1 g 単独投与と、レボドパ 250 mg とカルビドパ 50 mg（5 : 1）、カルビドパ 25 mg（10 : 1）、カルビドパ 12.5 mg（20 : 1）のそれぞれを併用投与し、投与後の血中ドパミン濃度をガスクロマトグラフィー（ECD）法によって経時的に測定し比較した。この結果、血中ドパミン濃度は、レボドパ単独投与時において投与後 1～2 時間前後で最高となり、3～5 時間後の血中濃度は、ほぼ最高値の 1/3 から 1/5 にまで低下した。一方、レボドパとカルビドパの併用投与を行った場合には血中ドパミン濃度は同量のレボドパ単独投与の場合に比べ常に低値を示した。<sup>14)</sup>

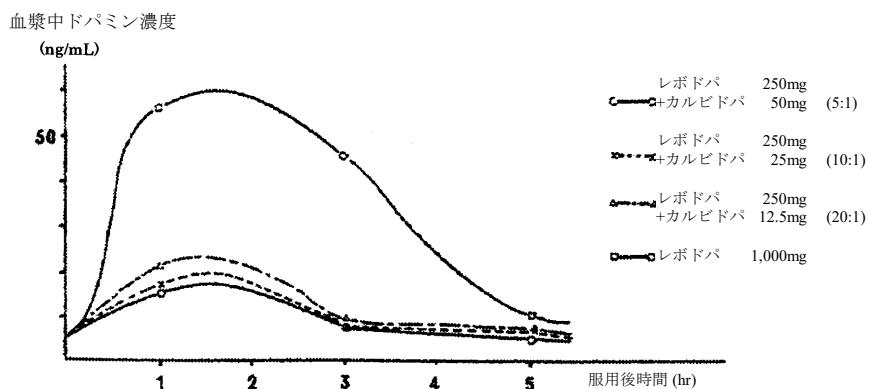
レボドパ単独投与及びカルビドパとの併用投与後の血中ドパミン濃度<sup>14)</sup>

	投与後時間 (hours)	レボドパ 1 g	レボドパ 250 mg	レボドパ 250 mg + カルビドパ 12.5 mg	レボドパ 250 mg + カルビドパ 25 mg	レボドパ 250 mg + カルビドパ 50 mg
50 歳女性 Grade II	1	85	35	18	15	8
	2	87	35	17	14	8
	3	50	17	10	5	3
	5	11	7	4	2	2
64 歳男性 Grade II	1	58	31	16	11	8
	2	65	32	14	9	5
	3	45	15	5	3	3
	5	13	7	3	2	2
57 歳男性 Grade III	1	49	16	13	10	7
	3	49	17	7	5	4
	5	7	4	4	4	3

カルビドパを併用するとレボドパ単独投与の場合に比べ、血中ドパミン濃度は低下し、カルビドパの併用割合の高いほどこの傾向は著しい。<sup>14)</sup>

VII. 薬物動態に関する項目

血漿中ドパミン濃度 (64 歳男性、パーキンソン病患者) <sup>9), 13)</sup>



血中ドパミン値はカルビドパの併用により、極めて低い値をとっている。カルビドパの投与量が多いほど血中ドパミン値は低い、その差はわずかである。<sup>9)</sup>

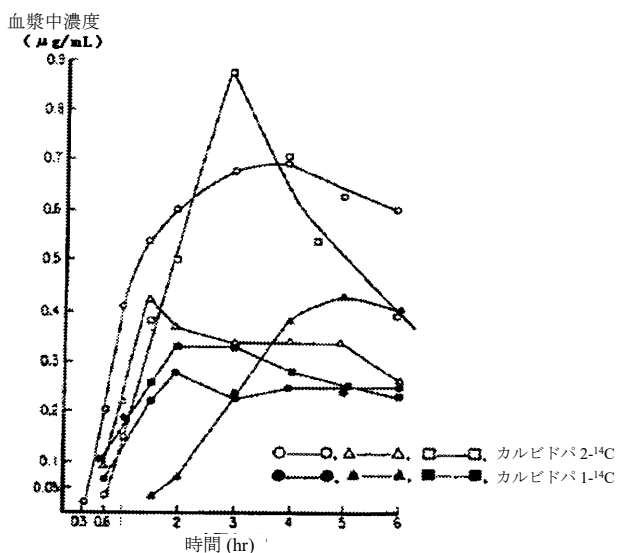
参考 外国人データ

レボドパ-2-<sup>14</sup>C 100 mg とカルビドパ 100 mg をパーキンソン病患者に経口投与した際、レボドパの血中濃度半減期はレボドパ 100 mg 単独投与の場合と比較して約 3~15 時間延長した。<sup>21)</sup>

2) カルビドパ <sup>15)</sup>

参考 外国人データ

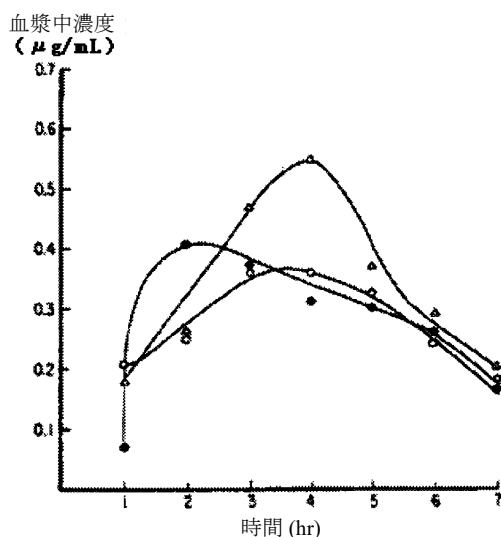
カルビドパ 1-<sup>14</sup>C 50 mg 及びカルビドパ 2-<sup>14</sup>C 50 mg をパーキンソン病患者各 3 例に経口投与した結果、血漿中濃度の推移は以下の通りであった。



パーキンソン病患者における血漿中カルビドパ濃度

## VII. 薬物動態に関する項目

同様に、健康人3例にカルビドパ 2-<sup>14</sup>C 50 mg を経口投与した結果、最高血中濃度到達時間は平均3時間、半減期は2.08時間であった。

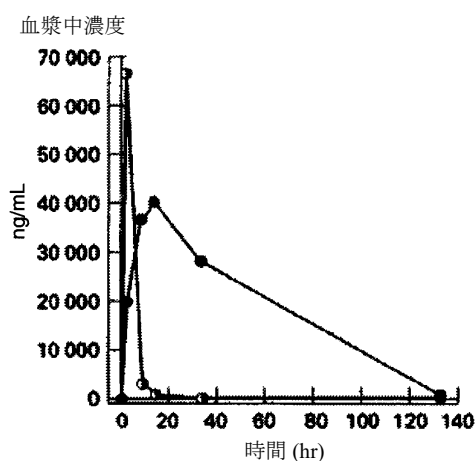


健康人における血漿中カルビドパ濃度

### (3) 中毒域

参考 外国人データ

カルビドパ/レボドパ過量摂取 (1,500/6,000 mg) 例において、摂取 2.5 時間後のレボドパ血漿中濃度は 66,763 ng/mL、半減期は 111 分であった。一方、レボドパ代謝物である 3-O-メチルドパの半減期は 16.7 時間であり、この血中濃度がレボドパ中毒の診断の指標となる可能性が示された。<sup>22)</sup>



過量摂取例における血漿中レボドパ濃度

### (4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## 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) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

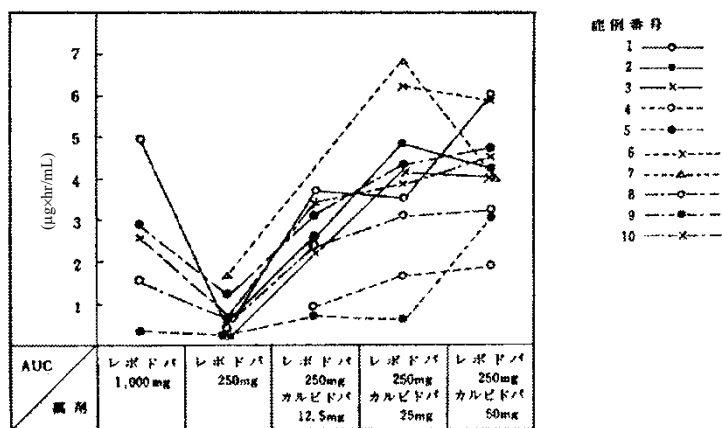
該当資料なし

## 4. 吸収

バイオアベイラビリティ

AUC は血中ドパ濃度の高さとその持続性を含み生体内利用率を示す指標となることから以下 AUC について投与薬剤（レボドパ及びカルビドパとの配合比率）間の比較を行った。図にみられるようにレボドパ 250 mg 単独投与の AUC は 1000 mg 単独投与の場合より小さく、レボドパ 250 mg をカルビドパ 12.5 mg と併用（20 : 1）すると AUC はレボドパ 250 mg 単独より大きくなり、またカルビドパの量が増すに従って AUC が大きくなる傾向がみられたので、症例（被験患者）と薬剤を要因として二元配置により分散分析を行った結果、薬剤間に有意差のあることが認められた（有意水準 1%）。すなわち、レボドパ 250 mg カルビドパ 12.5 mg（20 : 1）、25 mg（10 : 1）、50 mg（5 : 1）の併用は、いずれもレボドパの生体内利用率を高めるが、10 : 1 の併用と 5 : 1 の併用での利用率は同じであることが示された。従ってこれらの結果から血中ドパ値をできるだけ高く維持するためのカルビドパの最少量という面から、レボドパとカルビドパの併用割合は 10 : 1 が最も好ましいと考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目



薬剤と血中濃度曲線下面積 (AUC)

吸収部位：胃腸管

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

参考 動物データ (ラット)

カルビドパ 2-<sup>14</sup>C 20 mg/kg をラットに静脈内投与した時、脳内への分布はなく、この投与量において、カルビドパは血液-脳関門を通過しない。<sup>15)</sup>

カルビドパ 20 mg/kg をラットに静脈内投与した時の血漿、脳及び腎臓中放射能濃度

時間	放射能濃度 (カルビドパ換算) ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
	血漿	腎臓	脳
1	6.42	36.85	0
4	1.73	14.20	0
24	0.09	2.40	0

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

参考 動物データ (ラット)

カルビドパ 2-<sup>14</sup>C 20 mg/kg をラットに静脈内投与した時、わずかに通過する。<sup>15)</sup>

カルビドパ 20 mg/kg をラットに静脈内投与した時の母体血漿、胎盤、羊水及び胎仔の放射能濃度

時間	放射能濃度			
	母体血漿 dpm/mL	胎盤 dpm/g	羊水 dpm/mL	胎仔 dpm/g
1	2,128	507	35	97
2	1,155	377	69	140
4	711	183	69	125



(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

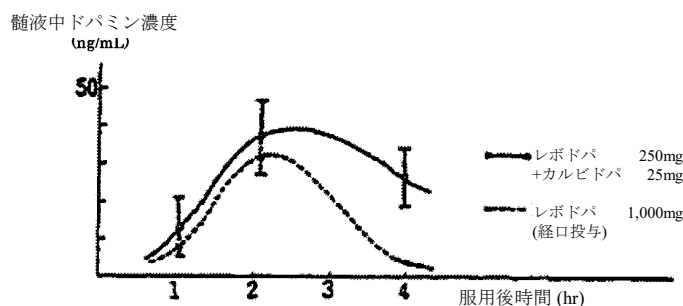
参考 動物データ (ラット)

カルビドパ  $1\text{-}^{14}\text{C}$  20 mg/kg を出産 15 日目のラットに静脈内投与し、投与 2 時間後に放射線量を測定した結果、母乳中平均濃度は 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、血漿中平均濃度 6.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と比べわずかであった。<sup>15)</sup>

(4) 髄液への移行性

パーキンソン病患者にレボドパ 250 mg とカルビドパ 25 mg を併用投与した場合の髄液中ドパミン濃度はレボドパ 1,000 mg 単独投与と比べて投与 2 時間後までは明らかな差異はみとめられなかったが、カルビドパ併用投与の場合、投与 4 時間後においても高濃度に維持された。<sup>9),13)</sup>

髄液中ドパミン濃度 (パーキンソン病患者 3 例)<sup>9)</sup>



レボドパ 1,000 mg 単独投与後と、レボドパ 250 mg とカルビドパ 25 mg 併用後の髄液中ドパミン濃度は服用後 2 時間まではほぼ同じ値を示しているが (縦線は標準偏差値)、投与後 4 時間値ではカルビドパ併用の場合が明らかに高値を示している。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

参考 動物データ (ラット)

ラットにカルビドパ 10 mg/kg 経口投与後、1~1.5 時間に全組織内の濃度が最高となり、特に腎、血管壁、肺、副腎髄質、血液、肝に高い濃度が認められたが、時間の推移と共に減少した。しかし脳実質内には、全く移行が認められなかった。

ラットにレボドパ 10 mg/kg、カルビドパ 1 mg/kg (配合比 10 : 1) 経口投与した際の 1 時間後のレボドパ分布は、肝、脾で最も高く、次いで腎であった。

VII. 薬物動態に関する項目

レボドパ-<sup>14</sup>C とカルビドパを経口で併用 投与した際の1時間後の血液あるいは組織内の放射能濃度 (3例の平均値)

レボドパ (mg/kg)	カルビドパ (mg/kg)	レボドパ/ カルビドパ	μg 当量 (レボドパ) /g (組織)				
			脳	肝	腎	腓	血液
10	0	0	0.72	21.85	13.96	3.83	3.32
	0.5	1/20	1.77	30.99	10.63	11.49	2.98
	1.0	1/10	2.27	38.79	12.88	20.85	3.67
	2.0	1/5	2.43	41.18	12.14	23.30	3.41
	5.0	1/2	3.08	26.07	11.76	22.83	3.95
50	0	0	5.69	169.71	60.12	61.17	14.26
	2.5	1/20	11.36	139.17	43.86	131.56	17.06
	5.0	1/10	14.13	85.22	40.99	137.70	17.75
	10	1/5	19.75	86.56	48.88	104.17	23.69
	25	1/2	18.73	78.39	48.93	115.72	23.09

(6) 血漿蛋白結合率

レボドパ : 5~8%<sup>23)</sup>

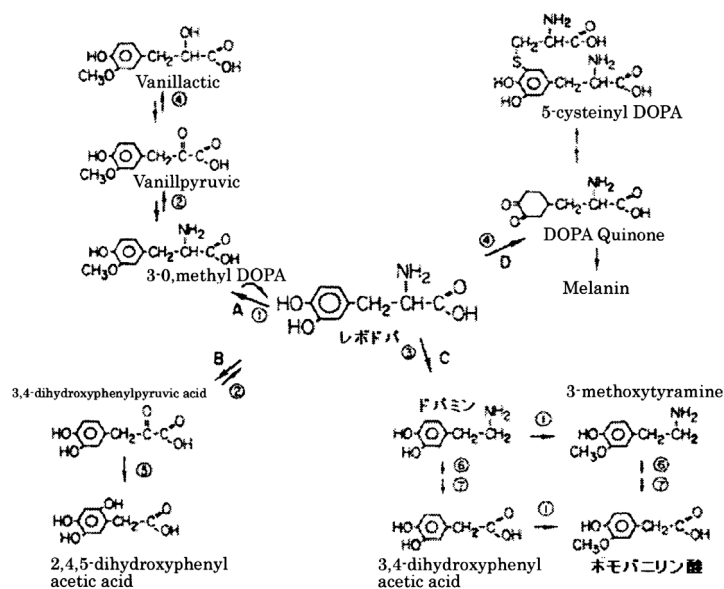
カルビドパ : 36 ± 1.6%<sup>15)</sup>

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) レボドパ

レボドパの主要代謝経路は、消化管、肝、腎などに広く存在する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素によるドパミンへの代謝である(下図C)。ヒトにおいてレボドパはドパミン及びその代謝物として尿中に69%が回収される。<sup>24)</sup>

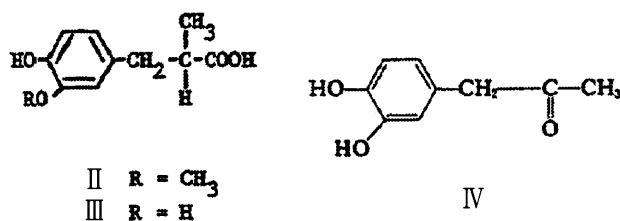


- A : メトキシ化 (肝及びその他組織)
- B : アミノ基転移 (肝及び腎の細胞質)
- C : 脱炭酸化 (消化管、肝、腎など)
- D : 酸化

- ① catechol-O-methyltransferase
- ② tyrosine-aminotransferase
- ③ Dopa decarboxylase
- ④ tyrosinase or other oxidants
- ⑤ p-hydroxyphenylpyruvate-dioxygenase
- ⑥ monoamine oxidase
- ⑦ aldehyde dehydrogenase

## 2) カルビドパ

ヒトにカルビドパ 2-<sup>14</sup>C を経口投与して得られた尿中の代謝物は、 $\alpha$ -methyl-3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionic acid (II)、 $\alpha$ -methyl-3,4-dihydroxyphenylpropionic acid (III)、4-dihydroxyphenylacetone (IV) であった。<sup>15)</sup>



### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

### (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活性比、存在比率

レボドパの代謝産物であるドパミンが薬理作用を示す

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主として腎臓（カルビドパ、レボドパ）

### (2) 排泄率

パーキンソン病患者 3 例にレボドパ 250 mg 及び 1g 単独投与と、レボドパ 250 mg とカルビドパ 50 mg (5 : 1)、カルビドパ 25 mg (10 : 1)、カルビドパ 12.5 mg (20 : 1) のそれぞれを併用投与し、ドパミンの最終代謝産物であるホモバニリン酸の尿中排泄量を蛍光法により測定し比較した。この結果、ホモバニリン酸排泄量はレボドパ 1 g 単独投与の場合には、250 mg 投与の場合の約 2 倍の排泄量を示した。またカルビドパ併用投与の場合にはカルビドパ併用量の割合が多いほど尿中ホモバニリン酸は 2 時間値、5 時間値共に低値を示し、併用割合が 5 : 1 の場合には、20 : 1 の場合の約 60% の排泄量であった。

VII. 薬物動態に関する項目

レボドパ単独投与及びカルビドパとの併用投与後のホモバニリン酸排泄量<sup>14)</sup>

	投与後 時間 (hrs.)	レボドパ 1 g	レボドパ 250 mg	レボドパ 250 mg + カルビドパ 12.5 mg (20:1)	レボドパ 250 mg + カルビドパ 25 mg (10:1)	レボドパ 250 mg + カルビドパ 50 mg (5:1)
50 歳女性 Grade II	0-2	2.354	0.549	0.262	0.208	0.118
	2-5	5.794	3.201	2.775	1.952	1.866
	0-5 (total)	3.148	3.750	3.037	2.160	1.984
64 歳男性 Grade II	0-2		0.890	0.776	0.632	0.445
	2-5		2.910	2.214	1.357	1.239
	0-5 (total)		3.800	2.990	1.989	1.684
57 歳男性 Grade III	0-2	5.060	0.827	1.661	1.717	1.156
	2-5	6.540	4.492	2.928	2.267	1.372
	0-5 (total)	11.600	5.319	4.589	3.984	2.528

単位：mg、レボドパ 1 g 単独投与では 250 mg 単独投与時の約 2 倍の尿中ホモバニリン酸排泄量がみられた。またレボドパ 250 mg にカルビドパを併用投与した場合には、カルビドパの併用割合が多いほど、尿中ホモバニリン酸の 5 時間排泄量は減少する傾向を示した。<sup>14)</sup>

生体内のドパミン代謝はドパミンの最終代謝産物であるホモバニリン酸の測定を行うことにより推測が可能である（「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）。尿中のホモバニリン酸排泄量を測定した結果、カルビドパの単独投与によっては尿中ホモバニリン酸値は変化せず、レボドパ単独投与時には 5 時間以内に多量のホモバニリン酸が排泄された。すなわちレボドパ単独投与後には 5 時間までに投与レボドパの大部分がホモバニリン酸へと代謝されてしまうと考えられる。一方、レボドパとカルビドパの併用を行った場合には 5 時間後も血中ドパ値が高く、尿中ホモバニリン酸排泄量は少ないが、これは体内におけるレボドパからドパミンへの turn over がカルビドパによって強く抑制された結果であろうと考えられる。<sup>14)</sup>

参考 外国人データ

カルビドパ <sup>14</sup>C 50 mg をパーキンソン病患者 6 例及び健康人 3 例に経口投与した結果、パーキンソン病患者における尿中及び糞中回収率はそれぞれ約 50%、35%であり、健康人における回収率はそれぞれ 51%、47%であった。パーキンソン病患者における糞中回収率が低い原因は便秘傾向のためであると考えられた。<sup>15)</sup>

カルビドパは 24 時間で未変化体として投与量の 30%が腎より排泄される。また、カルビドパとレボドパとの併用で尿中へのレボドパ未変化体の排泄が約 6%増加する。(USP DI 1997 17th EDITION)

参考 動物データ (ラット、イヌ、サル)

ラット、イヌ、サルにカルビドパ <sup>14</sup>C 20 mg/kg を経口又は静脈内投与し、24 時間毎の尿中及び糞中排泄率を測定した結果は、以下の通りであった。<sup>15)</sup>

VII. 薬物動態に関する項目

カルビドパの尿中及び糞中排泄率（ラット、各4例）

時間	放射能排泄率			
	経口投与		静脈内投与	
	尿中	糞中	尿中	糞中
hr	投与量に対する割合 (%)		投与量に対する割合 (%)	
0-24	15.2 (7.6-26.5)	48.3 (29-64.8)	63.5 (49.7-71.1)	7.0 (3.0-10.0)
24-48	0.8 (0.4-1.2)	1.0 (0-2.1)	1.8 (0.7-3.0)	0.8 (0-1.6)
48-72	0.4 (0.1-0.6)	2.2 (0.7-46)	0.6 (0.3-0.8)	2.3 (1.6-3.2)
Total	16.3	51.5	65.9	10.1

means and ranges

カルビドパの尿中及び糞中排泄率（イヌ、各4例）

時間	放射能排泄率			
	経口投与		静脈内投与	
	尿中	糞中	尿中	糞中
hr	投与量に対する割合 (%)		投与量に対する割合 (%)	
0-24	60.4 (56.2-65.7)	6.6 (3.8-13.2)	90.0 (88.6-94.3)	3.7 (2.4-4.6)
24-48	4.7 (1.9-7.1)	4.0 (0.4-9.1)	1.9 (0.7-4.0)	0.5 (0.4-0.7)
48-72	0.5 (0.2-0.9)	0.3 (0.1-0.4)		
Total	65.6	10.9	91.9	4.2

means and ranges

カルビドパの尿中及び糞中排泄率（サル、各4例）

時間	放射能排泄率	
	経口投与	静脈内投与
	投与量に対する割合 (%)	
0-24	35.5 (19.0-53.9)	84.7 (72.5-89.5)
24-48	2.9 (1.6-3.9)	0.6 (0.6-0.8)
48-72	0.9 (0.3-1.4)	0.4 (0.1-0.8)
72-96	0.4 (0.16-1.3)	
96-120	0.6 (0.1-1.3)	
尿中計	40.3	85.7
糞中計	32.5	0.2

means and ranges

(3) 排泄速度

「VII. 7. (2) 排泄率」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

---

**(3) 直接血液灌流**

該当資料なし

**10. 特定の背景を有する患者**

該当資料なし

**11. その他**

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、緑内障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

設定されていない

### 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。  
[11.1.6 参照]

8.2 レボドパ製剤の長期投与により、下記のような現象があらわれることがあるので、適切な処置を行うこと。

- ・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。

- ・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に注意すること。[11.1.5 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電子添文を参照すること。

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]

## 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  
症状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  
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、緑内障が悪化するおそれがある。
- 9.1.5 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。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (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。動物実験で催奇形性が報告されている。

### (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る。また、動物実験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  
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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 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 レセルピン等	血圧低下作用が増強されることがある。	作用機序は異なるが、本剤と血圧降下剤の併用により相加的血圧低下が起こる可能性がある。
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 ブロモクリプチンメシル酸塩	精神神経系の副作用が増強されることがある。	それぞれの薬剤で精神神経系の副作用が報告されていることから、併用により精神神経系の副作用が増強されることがある。
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。	明確な機序は不明であるが、以下のような説がある。 a.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。 b.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。
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		機序は不明であるが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されることが考えられている。

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>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。</p>
--

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>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、ショック状態等の症状があらわれることがあるので、このような場合には、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.2 幻覚・妄想・精神錯乱（1.98%）、抑うつ（頻度不明）</p> <p>11.1.3 溶血性貧血（頻度不明）、血小板減少（0.1%未満） [8.6 参照]</p> <p>11.1.4 悪性黒色腫（頻度不明）</p> <p>11.1.5 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]</p> <p>11.1.6 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]</p>
---

(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	不安・焦燥感、歩行障害、傾眠、めまい、頭痛、倦怠・脱力感、不眠、味覚異常	興奮、見当識喪失、振戦の増強、しびれ感	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	食欲不振、嘔吐、口渇、腹部膨満感、腹部不快感、腹痛、便秘、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		尿路感染
血液			顆粒球減少、貧血	
過敏症			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)</sup>		AST 上昇、ALT 上昇	LDH 上昇、Al-P 上昇	
腎臓			浮腫、BUN 上昇	
その他		のぼせ感、発汗	脱毛、嘔声、唾液・尿・汗の変色（黒色等）	筋肉痛、体重減少、抗DNA抗体・クームス試験の陽性例、痰・口腔内粘膜・便の変色（黒色等）
<p>発現頻度は市販後における調査（1980年2月～1983年1月）を含む。</p> <p>注) 投与中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。</p>				

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

（2社合計の集計）

メネシット錠 100、同錠 250（MSD）

ネオドパストン錠 100 mg、同錠 250 mg（第一三共）

対 象 \ 時 期	承認時迄 の調査	市販後における調査 (1980年2月～ 1983年1月)	合 計
調査施設数①	49	1,081	1,130
調査症例数②	352	5,258	5,610
副作用発現症例数③	257	1,074	1,331
副作用発現件数④	453	1,626	2,079
副作用発現症例率 (③/② × 100)	73.01%	20.43%	23.73%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄 の調査	市販後における調査 (1980年2月～ 1983年1月)	合 計
精神・神経系	266 (75.57)	556 (10.57)	822 (14.65)
不眠	25 (7.10)	32 (0.61)	57 (1.02)
ねむ気	10 (2.84)	11 (0.21)	21 (0.37)
傾眠	-	1 (0.02)	1 (0.02)
幻覚・妄想・錯乱	13 (3.69)	98 (1.86)	111 (1.98)
頭痛	5 (1.42)	12 (0.23)	17 (0.30)
頭痛	4 (1.14)	27 (0.51)	31 (0.55)
精神症状	11 (3.13)	38 (0.72)	49 (0.87)
不安・苦悶・焦躁	23 (6.53)	14 (0.27)	37 (0.66)
ゆううつ	25 (7.10)	6 (0.11)	31 (0.55)
軽躁	2 (0.57)	2 (0.04)	4 (0.07)
心気症状	1 (0.28)	-	1 (0.02)
見当識障害	1 (0.28)	1 (0.02)	2 (0.04)
リピド亢進	1 (0.28)	2 (0.04)	3 (0.05)
リピド減退	-	1 (0.02)	1 (0.02)
譫妄	-	2 (0.04)	2 (0.04)
興奮	-	1 (0.02)	1 (0.02)
悪夢	-	1 (0.02)	1 (0.02)
めまい	25 (7.10)	28 (0.53)	53 (0.94)
言語障害	-	2 (0.04)	2 (0.04)
不随意運動	112 (31.82)	203 (3.86)	315 (5.61)
口唇不随意運動	-	31 (0.59)	31 (0.55)
全身の振戦	-	3 (0.06)	3 (0.05)
指肢硬直	2 (0.57)	-	2 (0.04)
下肢有痛性硬直	1 (0.28)	-	1 (0.02)
浮腫	-	1 (0.02)	1 (0.02)
四肢しびれ	-	5 (0.10)	5 (0.09)
歩行障害	-	8 (0.15)	8 (0.14)
神経過敏	-	2 (0.04)	2 (0.04)
振戦増強	-	1 (0.02)	1 (0.02)
眼瞼攣縮	-	1 (0.02)	1 (0.02)
視覚異常	-	4 (0.08)	4 (0.08)
斜頸	-	1 (0.02)	1 (0.02)
頸筋がつっぱる	-	1 (0.02)	1 (0.02)
味覚異常	4 (1.14)	11 (0.21)	15 (0.27)
舌が痺い	-	2 (0.04)	2 (0.04)
口が苦い	-	1 (0.02)	1 (0.02)
耳鳴	-	1 (0.02)	1 (0.02)
末梢神経炎の悪化	-	1 (0.02)	1 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
消化器	155 (42.90)	836 (15.90)	991 (17.66)
悪心	42 (11.93)	270 (5.14)	312 (5.56)
嘔吐	18 (5.11)	111 (2.11)	129 (2.30)
食欲不振	30 (8.52)	155 (2.95)	185 (3.30)
口渇	22 (6.25)	70 (1.33)	92 (1.64)
便秘	18 (5.11)	54 (1.03)	72 (1.28)
下痢	4 (1.14)	19 (0.36)	23 (0.41)
腹痛	6 (1.70)	1 (0.02)	7 (0.12)
腹部膨満感	3 (0.85)	33 (0.63)	36 (0.64)
胃腸部不快感・痛	2 (0.57)	44 (0.84)	46 (0.82)
腹部熱感	1 (0.28)	-	1 (0.02)
心窩部痛	2 (0.57)	-	2 (0.04)
嚥下困難	1 (0.28)	2 (0.04)	3 (0.05)
流涎	1 (0.28)	2 (0.04)	3 (0.05)
口唇炎	1 (0.28)	1 (0.02)	2 (0.04)
口臭	4 (1.14)	-	4 (0.07)
胃潰瘍	-	3 (0.06)	3 (0.05)
食欲亢進	-	1 (0.02)	1 (0.02)
胸やけ	-	1 (0.02)	1 (0.02)
イライラ	-	2 (0.04)	2 (0.04)
胃・十二指腸潰瘍の悪化	-	3 (0.06)	3 (0.05)
胃腸障害	-	52 (0.99)	52 (0.93)
口内炎	-	4 (0.08)	4 (0.07)
消化器症状	-	7 (0.13)	7 (0.12)
胃炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
循環器	12 (3.41)	92 (1.75)	104 (1.85)
動悸	8 (2.27)	4 (0.08)	12 (0.21)
不整脈	1 (0.28)	2 (0.04)	3 (0.05)
胸内苦悶・不快感	3 (0.85)	23 (0.44)	26 (0.46)
起立性低血圧	-	53 (1.01)	53 (0.94)
ふらつき	-	7 (0.13)	7 (0.12)
血圧低下	-	2 (0.04)	2 (0.04)
低カリウム血症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
肝臓・腎臓	1 (0.28)	54 (1.02)	55 (0.98)
顔面浮腫	1 (0.28)	4 (0.08)	5 (0.09)
浮腫	-	3 (0.06)	3 (0.05)
GOT 上昇	-	16 (0.30)	16 (0.29)
GPT 上昇	-	19 (0.36)	19 (0.34)
ALP 上昇	-	3 (0.06)	3 (0.05)
BUN 上昇	-	2 (0.04)	2 (0.04)
LDH 上昇	-	4 (0.08)	4 (0.07)
黄疸指数上昇	-	1 (0.02)	1 (0.02)
尿蛋白	-	2 (0.04)	2 (0.04)
血液	-	20 (0.38)	20 (0.36)
白血球減少	-	7 (0.13)	7 (0.12)
顆粒球減少	-	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球減少	-	4 (0.08)	4 (0.07)
好酸球増多	-	1 (0.02)	1 (0.02)
血小板減少	-	2 (0.04)	2 (0.04)
貧血	-	5 (0.10)	5 (0.09)
過敏症	-	7 (0.13)	7 (0.12)
発疹	-	5 (0.10)	5 (0.09)
搔痒感	-	2 (0.04)	2 (0.04)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
その他	19 (5.40)	61 (1.16)	80 (1.43)
のぼせ感（顔面紅潮）	5 (1.42)	13 (0.25)	18 (0.32)
顔面蒼白	1 (0.28)	-	1 (0.02)
発汗・多汗	4 (1.14)	5 (0.10)	9 (0.16)
糞便失禁	2 (0.57)	-	2 (0.04)
頻尿	1 (0.28)	-	1 (0.02)
排尿障害	-	6 (0.11)	6 (0.11)
舌の着色	-	1 (0.02)	1 (0.02)
色素沈着	2 (0.57)	-	2 (0.04)
右大腿部痛	1 (0.28)	-	1 (0.02)
両足底灼熱感	1 (0.28)	-	1 (0.02)
けん怠・脱力感	2 (0.57)	9 (0.17)	11 (0.20)
肩の張り（肩こりを含む）	-	4 (0.08)	4 (0.07)
on and off の激化	-	4 (0.08)	4 (0.07)
up and down の激化	-	5 (0.10)	5 (0.09)
黒色唾液	-	1 (0.02)	1 (0.02)
発熱	-	1 (0.02)	1 (0.02)
血糖値上昇	-	1 (0.02)	1 (0.02)
尿糖	-	2 (0.04)	2 (0.04)
呼吸困難	-	2 (0.04)	2 (0.04)
多毛	-	1 (0.02)	1 (0.02)
脱毛	-	1 (0.02)	1 (0.02)
生あくび	-	1 (0.02)	1 (0.02)
頭の中がゆれる	-	1 (0.02)	1 (0.02)
嗶の声	-	1 (0.02)	1 (0.02)
声の変化	-	1 (0.02)	1 (0.02)
開口・そしゃく不能	-	1 (0.02)	1 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（参考）

臨床検査値に関する検討

メネシットの臨床検査値の変化が検討され、血液、肝、腎、尿検査等に若干の異常がみられているが、これらの変化はいずれも軽度であり、重篤な異常例はみられていない。

検査項目		二重盲検試験	一般臨床試験	計 (%)
心電図		1/51	0/31	1/82 (1.2)
クームステスト（直接、間接）		2/57	0/13	2/70 (2.9)
血液	赤血球数	4/89	0/106	4/195 (2.1)
	ヘモグロビン	5/89	0/98	5/187 (2.7)
	ヘマトクリット	4/86	0/101	4/187 (2.1)
	白血球	7/89	0/105	7/194 (3.6)
	白血球分画	6/76	0/4	6/80 (7.5)
	血小板数	2/69	0/72	2/141 (1.4)
血清電解質	Ca	-	0/9	0/9 (0)
	P	-	0/4	0/4 (0)
	K	-	0/30	0/30 (0)
	Na	-	0/28	0/28 (0)
	Cl	-	0/27	0/27 (0)
肝	GOT	0/86	3/116	3/202 (1.5)
	GPT	2/93	3/106	5/199 (2.5)
	Al-P	2/90	0/84	2/174 (1.1)
	LDH	1/83	1/60	2/143 (1.4)
	総コレステロール	-	0/26	0/26 (0)
	ZTT	-	0/15	0/15 (0)
	TTT	-	0/15	0/15 (0)
腎	BUN	2/86	2/99	4/185 (2.2)
	血清尿酸	0/79	1/69	1/148 (0.7)
尿	糖	0/92	0/91	0/183 (0)
	蛋白	1/92	0/91	1/183 (0.5)
	ウロビリノーゲン	2/92	0/82	2/172 (1.2)
甲状腺	ラトラソルブ	1/32	0/14	1/46 (2.2)
	トリオソルブ	-	0/5	0/5 (0)
	PBI	-	0/8	0/8 (0)
その他	CRP	-	0/6	0/6 (0)
	ASLO	-	0/8	0/8 (0)
	17-KS	-	0/17	0/17 (0)
	17-OHCS	-	0/10	0/10 (0)
	ACP	-	0/12	0/12 (0)
	BMR	-	0/2	0/2 (0)
	LAP	-	0/2	0/2 (0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

副作用発現状況の解析結果（承認時～昭和58年1月31日迄）<sup>25)</sup>

a 年齢別

年 齢 対 象	0～5歳 未 満	5～10歳 未 満	10～15歳 未 満	15～20歳 未 満	20～25歳 未 満	25～30歳 未 満	30～35歳 未 満	35～40歳 未 満	40～45歳 未 満	45～50歳 未 満
調査症例数	-	-	1	5	19	35	45	46	123	270
副作用発現 症 例 数	-	-	-	-	1	9	8	10	35	63
副作用発現 件 数	-	-	-	-	1	2	14	18	58	101
副作用発現 症例率 (%)	-	-	-	-	5.26	25.71	17.78	21.74	28.46	23.33

年 齢 対 象	50～55歳 未 満	55～60歳 未 満	60～65歳 未 満	65～70歳 未 満	70～75歳 未 満	75～80歳 未 満	80歳以上	不 明	合 計
調査症例数	443	657	873	1,050	921	482	193	95	5,258
副作用発現 症 例 数	101	151	184	220	169	84	22	17	1,074
副作用発現 件 数	153	216	285	329	262	126	31	20	1,626
副作用発現 症例率 (%)	25.06	22.98	21.08	20.95	18.35	17.43	11.40	17.89	20.43

b 性別

性 対 象	男	女	不 明	合 計
調 査 症 例 数	2,495	2,691	72	5,258
副作用発現 症 例 数	451	604	19	1,074
副作用発現 件 数	662	938	26	1,626
副作用発現 症例率 (%)	18.08	22.45	26.39	20.43

c 1日投与量別

1日量 (g) 対 象	0.01～ 0.25	0.26～ 0.50	0.51～ 0.75	0.76～ 1.00	1.01～ 1.25	1.26～ 1.50	1.51以上	不 明	合 計
調査症例数	424	1,990	1,334	546	86	36	41	801	5,258
副作用発現 症 例 数	83	385	275	134	17	10	13	157	1,074
副作用発現 件 数	123	589	410	205	32	13	22	232	1,626
副作用発現 症例率 (%)	19.58	19.35	20.61	24.54	19.77	27.78	31.71	19.60	20.43

d 投与日数別

投与日数 対 象	1～30 未 満	30～60 未 満	60～90 未 満	90～180 未 満	180～360 未 満	360～730 未 満	730以上	不 明	合 計
調査症例数	671	764	538	925	871	638	314	537	5,258
副作用発現 症 例 数	134	147	100	149	168	162	99	115	1,074
副作用発現 件 数	207	214	154	226	238	235	160	192	1,626
副作用発現 症例率 (%)	19.97	19.24	18.59	16.11	19.29	25.39	31.52	21.42	20.43

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

e 合併症別

対 象	合併症			合 計
	有	無	不 明	
調 査 症 例 数	2,599	2,563	96	5,258
副 作 用 発 現 症 例 数	461	592	21	1,074
副 作 用 発 現 件 数	704	889	33	1,626
副 作 用 発 現 症 例 率 (%)	17.74	23.10	21.88	20.43

f 併用薬別

対 象	併用薬 無	有								合計
		中枢神経系薬剤	抗パーキンソン剤	抗コリン剤	循環器用薬剤	消化器用薬剤	ビタミン剤	その他		
調 査 症 例 数	954	1,563	1,626	3,181	1,821	1,490	642	569	4,304	5,258
副 作 用 発 現 症 例 数	157	305	461	674	318	371	99	137	916	1,073
副 作 用 発 現 件 数	240	361	533	811	383	468	138	177	1,386	1,626
副 作 用 発 現 症 例 率 (%)	16.46	19.51	28.35	21.19	17.46	24.90	15.42	24.08	21.28	20.41

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 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

設定されていない



## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

カルビドパを単独投与、又はレボドパと1:10の比率で併用投与した場合の一般薬理作用をレボドパを対照薬として検討した。その結果、カルビドパはレボドパを併用した場合には、主としてレボドパの中樞作用の増強、ドパミンの末梢作用の軽減という形で薬理作用が認められたが、カルビドパ単独投与時には殆ど薬理作用を認めなかった<sup>14),18),26),27)</sup>。

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

急性毒性<sup>17)</sup>

カルビドパ及びレボドパは水に難溶のため0.5%CMC (sodium carboxymethyl cellulose) 添加の懸濁液として、経口、腹腔内、皮下の3投与を行った。カルビドパ及びレボドパ/カルビドパ併用(配合比10:1)の各投与方法での使用実験動物数はマウス、ラットとも1群雌雄それぞれ10匹とした。各投与方法で投与した後7日間にわたって生死、症状を観察し、7日間の死亡率からLD<sub>50</sub>値をLitchfield-Wilcoxon法に従い算出した。

レボドパ/カルビドパをマウスに経口投与した場合、投与後24時間から4日目までに死亡がみられ、LD<sub>50</sub>値は雄4,519 mg/kg、雌4,018 mg/kgと算出された。またラットに経口投与した場合では、投与後24時間から2日目までに死亡がみられ、LD<sub>50</sub>値は雄1,397 mg/kg、雌1,319 mg/kgと算出された。<sup>28)</sup>

レボドパ/カルビドパ併用経口投与時(配合比1:10)のLD<sub>50</sub>値(mg/kg)(レボドパの値として表示)<sup>28)</sup>

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	4519 (3615-5649)	4018 (3091-5223)	1397 (1204-1621)	1319 (1157-1504)
腹腔内	1876 (1247-2807)	1950 (1219-3120)	1497 (1126-1991)	1585 (1428-1759)
皮下	1660 (1419-1942)	2180 (1645-2910)	1225 (1094-1372)	1259 (1104-1435)

( ): 95%信頼区間

一方、マウスにカルビドパを20,000 mg/kgまで経口投与した場合には、雌雄いずれも死亡例を認めなかった。ラットについても12,000 mg/kgまで経口投与したが、同様に死亡例を認めなかった。<sup>28)</sup>

カルビドパ単独経口投与時のLD<sub>50</sub>値(mg/kg)<sup>28)</sup>

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	>20000	>20000	>12000	>12000
腹腔内	1699 (1327-2175)	1259 (991-1599)	4678 (3964-5520)	4074 (3574-4644)
皮下	5889 (5556-6242)	4955 (4235-5797)	5624 (4933-6411)	3428 (2721-4319)

( ): 95%信頼区間

## 区. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験、慢性毒性試験とも、カルビドパ単独、レボドパ/カルビドパを 0.5%CMC (sodium carboxymethyl cellulose) 添加の滅菌蒸留水で懸濁液とし、ラットに経口胃ゾンデを用いて毎日強制投与した。対照群には 0.5%CMC 添加の滅菌蒸留水を同様に投与した。ラットの 1 群匹数は雌雄各 10 匹とした。<sup>28)</sup>

#### 1) 亜急性毒性試験

ラットにレボドパ/カルビドパ併用 (レボドパ/カルビドパ : 100/10、200/20、400/40、800/80 mg/kg/日) 又はカルビドパ単独 (250、500、1,000、2,000 mg/kg/日) を 5 週間経口投与した。

##### i) レボドパ/カルビドパ併用<sup>28)</sup>

一般症状 :

100/10 mg/kg 投与群では著変は認められず、200/20、400/40 mg/kg 群では毎投与後、軽度の流涎、立毛がみられたのみであった。800/80 mg/kg 群では自発運動抑制、流涎、立毛などを呈し、死亡例が認められた。

体重 :

雌では 800/80 mg/kg、雄では 200/20 mg/kg 以上の群で著明な体重増加抑制を認めた。雄 100/10 mg/kg 群、雌 400/40 mg/kg 以下の投与群では雌雄とも対照群とほぼ同様の体重推移を示した。

摂餌量 :

雌雄とも 200/20 mg/kg 以上の投与群において変化が認められた。

臓器重量 :

雄では、対照群に比較して 800/80 mg/kg 投与群は副腎を除く他臓器がいずれも重量減少、400/40 mg/kg 投与群で胸器、脾臓、前立腺に著明な重量減少、雌では、400/40 mg/kg 以上投与群の肝臓、400/40 mg/kg 群の心臓、800/80 mg/kg 群の副腎に著明な重量増加がみられた。

血液学的所見 :

800/80 mg/kg 投与群の雌雄に軽度の赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値の減少、網状赤血球数の増加がみられた。400/40 mg/kg 以下の投与群に異常値は認められなかった。

臨床化学的所見 :

生存した雄 800/80 mg/kg 投与群の 1 例に総蛋白量の減少を認めたが、他の諸検査に異常値は認められなかった。

病理組織学的所見 :

肝臓 : 雌雄とも 200/20 mg/kg 以上投与群の全例に肝細胞の肥大がみられたが、800/80 mg/kg 投与群では、小葉中心帯あるいは、小葉全体に認められ、400/40 mg/kg 以下の投与群では、中心静脈周辺で軽度に肥大していた。

脾臓 : 800/80 mg/kg 投与群の雌雄、400/40 mg/kg 投与群の雄に白色髄の萎縮を認めた。

胸腺 : 雌雄 400/40 mg/kg 以上投与群に皮質の軽度の萎縮を認めた。

骨髄 : 雌雄 400/40 mg/kg 以上の投与群に造血細胞の軽度の萎縮を認めた。

他臓器の所見は著変を認めなかった。

##### ii) カルビドパ単独<sup>28)</sup>

一般症状 :

500 mg/kg 以下の投与群では著変は認められず、1,000 mg/kg 群では毎投与後、軽度の自発運動抑制がみられたのみであった。2,000 mg 投与群では投与後 10 分、自発運動抑制を呈し、投与 14 日目より全例に立毛、数例に下痢がみられ、17 日目以降に死亡例が認められた。

体重 :

雌では 2,000 mg/kg、雄では 1,000 mg/kg 以上の群で有意な体重増加抑制を認めた ( $p < 0.01$ )。

500 mg/kg 以下の投与群では雌雄とも対照群とほぼ同様の体重推移を示した。

## 区. 非臨床試験に関する項目

### 摂餌量：

雌雄とも 2,000 mg/kg 投与群で実験期間を通じて軽度な抑制を認めたが、1,000 mg/kg 以下の投与群ではほとんど変化はなかった。

### 臓器重量：

対照群に比較して雄の 1,000 mg/kg 以上投与群の胸腺、2,000 mg/kg 投与群の脳下垂体、心臓、肝臓、前立腺、精嚢に有意 ( $p<0.01$ ) な減少、雌の 1,000 mg/kg 投与群の心臓、1,000 mg/kg 以上投与群の卵巣に有意 ( $p<0.01$ ) な減少、腎臓に有意 ( $p<0.01$ ) な増加が認められた。

### 血液学的所見：

2,000 mg/kg 投与群の雌で、網状赤血球数増加を伴う軽度の赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値の減少及び白血球百分比において、相対的好中球増加、リンパ球の減少が認められた。

1,000 mg/kg 以下の投与群では、諸検査項目に異常値を認めなかった。

### 臨床化学的所見：

雌雄 1,000 mg/kg 以上投与群で、トランスアミナーゼ活性値、血糖値、雄 2,000 mg/kg 投与群でアルカリ性フォスファターゼ活性値に軽度な低下がみられたが、他の諸検査に異常値は認められなかった。

### 病理組織学的所見：

雌雄各投与群とも、腎臓、肝臓を含む諸臓器に異常は認められなかった。

## 2) 慢性毒性試験

ラットにレボドパ/カルビドパ併用 (レボドパ/カルビドパ: 25/2.5、50/5、100/10、200/20 mg/kg/日) 又はカルビドパ単独 (50、125、250、500 mg/kg/日) を 26 週間経口投与した。

### i) レボドパ/カルビドパ併用<sup>28)</sup>

#### 一般症状：

50/5mg/kg 以下の群では著明な症状は認められず、100/10 mg/kg 群では毎投与後に軽度の立毛を認めた。20/200 mg/kg 群では毎投与後に自発運動抑制、立毛、流涎を認めた。

#### 体重：

雌雄とも対照群に比較して 200/20 mg/kg 群で体重増加抑制傾向がみられたが、有意差は認められなかった。

摂餌量は、雌雄各投与群において大差を認めず、臓器重量は、対照群に比較して雌雄各投与群の諸臓器に大差は認められなかった。また、血液学的、臨床化学的及び病理組織学的所見においても、雌雄各投与群とも異常値、著変は認められなかった。

### ii) カルビドパ単独<sup>28)</sup>

#### 一般症状：

雌雄各投与群とも 26 週間の試験期間中、異常はみられなかった。

#### 体重：

雄 500 mg/kg 投与群で体重増加抑制傾向を認めた。

#### 摂餌量：

雄 500 mg/kg 投与群で軽度な抑制を認めた。

#### 臓器重量：

対照群に比較して、雄では、500 mg/kg 投与群の心臓に有意 ( $p<0.01$ ) な減少、雌では 125 mg/kg 以上投与群の腎臓、500 mg/kg 投与群の肝臓に有意 ( $p<0.01$ ) な増加が認められた。

また、血液学的、臨床化学的及び病理組織学的所見においては、雌雄各投与群とも異常値、異常は認められなかった。

## 区. 非臨床試験に関する項目

---

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

マウス、ラット、ウサギに用いた繁殖試験の結果、ウサギにおいて大量投与群（レボドパ/カルビドパ：250/25 mg/kg/日）に内臓及び骨格奇形が観察された以外有害作用はみられなかった。なお、この催奇形性作用はレボドパ単独投与時においても同様の所見が得られた。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) 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：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

### 6 同一成分・同効薬

同一成分薬：ネオドパストン®配合錠 L

同 効 薬：レボドパ・塩酸ベンセラジド配合剤（レボドパ・ドパ脱炭素酵素阻害剤配合剤）

### 7. 国際誕生年月日

1973年4月25日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日 <sup>注1)</sup>	承認番号	薬価基準収載年月日 <sup>注2)</sup>	販売開始年月日
メネシット® 配合錠 100	2009年5月8日	22100AMX00758000	2009年9月25日	1980年2月1日
メネシット® 配合錠 250	2009年5月8日	22100AMX00759000	2009年9月25日	1980年2月1日

注1)メネシット®錠 100 250（旧販売名）：1979年5月22日

注2)メネシット®錠 100 250（旧販売名）：1980年2月1日

経過措置期間終了：2010年6月30日

### 9. 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

### 10. 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

### 11. 再審査期間

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

---

12. 投薬期間制限に関する情報

可能 [本剤は厚生労働省令第 23 号（平成 14 年 3 月 8 日付）及び厚生労働省告示第 99 号（平成 14 年 3 月 18 日付）による薬剤投与期間の制限をうけない。]

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メネシット <sup>®</sup> 配合錠 100	1169101F1146	1169101F1146	101240802	620124001
メネシット <sup>®</sup> 配合錠 250	1169101F2053	1169101F2053	101246002	620124601

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 加瀬正夫、他. 医学のあゆみ. 1977; 101: 796-813.
- 2) 安藤一也、他. 日本医事新報. 1977; 2752: 11-7.
- 3) Markham C H, et al. Arch Neurol. 1974; 31: 128-33.(PMID : 4834974)
- 4) Chase J H, et al. Neurol. 1972; 22: 384-92.(PMID : 5062828)
- 5) 水野美邦、他. 臨床神経. 1976; 16: 511-9.
- 6) Marsden C D, et al. Lancet. 1973; 2: 1459-62.(PMID : 4129310)
- 7) 里吉 宮二郎. 診断と治療. 1974; 62: 1872-9.
- 8) Martinez-Lage J M, et al. Current Concept in the Treatment of Parkinsonism. 1974: 1-19.
- 9) 大本堯史、他. 脳と神経. 1975; 27: 225-33.
- 10) 安藤一也、他. 神経内科. 1976; 4: 477-85.
- 11) 難波真平、他. 脳と神経. 1976; 28: 815-22.
- 12) 加瀬正夫、他. 神経進歩. 1984; 28: 681-91.
- 13) Ohmoto T, et al. Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1975; 29: 1-12.(PMID : 1158313)
- 14) 大本堯史、他. 基礎と臨床. 1976; 10: 507-17.
- 15) Vickers S, et al. Drug Metab Dispos. 1974; 2: 9-22.(PMID : 4150141)
- 16) 片岡喜由、他. 応用薬理. 1976; 11: 61-70.
- 17) Porter C C, et al. Biochem Pharmacol. 1962; 11: 1067-77.(PMID : 13972347)
- 18) Lotti V J, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1970; 172: 406-15.(PMID : 5441162)
- 19) Lotti V J, et al. Eur J Pharmacol. 1974; 25: 322-5.(PMID : 4827858)
- 20) 酒井豊、他. 日本薬理学雑誌. 1973; 69: 467-82.
- 21) Bianchine J R, et al. Clin Pharmacol Therap. 1972; 13(4): 584-94.(PMID : 5042372)
- 22) Stuerenburg H J, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999; 67: 122-3.(PMID : 10454873)
- 23) 臨床透析編集委員会. 臨床透析. 1998; 14: 654-5.
- 24) Nutt J G, et al. Clin Neuropharmacol. 1984; 7: 35-49.(PMID : 6367973)
- 25) 厚生省医薬品副作用情報. 1984; No.65(昭和59年2月): 8-11.
- 26) 東儀英夫、他. 脳と神経. 1977; 29: 205-13.
- 27) Marsden C, et al. Adv Neurol. 1973; 3: 79-96.
- 28) 増田裕、他. 三共研究所年報. 1976; 28: 116-29.

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能又は効果及び用法及び用量は以下の通りであり、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

レボドパ未服用患者：

通常成人に対し、レボドパ量として1回100～125 mg、1日100～300 mg 経口投与よりはじめ、毎日又は隔日にレボドパ量として100～125 mg 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200～250 mg、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1,500 mg 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200～250 mg、1日3回）とするが、レボドパ量として1日1,500 mg を超えないこととする。

外国における発売状況

DOPICAR：イスラエル

KARDOPAL：フィンランド

NACOM：ドイツ

NAKOM：ポーランド、ユーゴスラビア

SINEMET：オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、デンマーク、フィンランド、フランス、イタリア、韓国、メキシコ、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、香港、台湾、イギリス、アメリカ 等

SINEMET-LS：アイルランド、イギリス

SINEMET-M：オーストラリア

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類とは異なる。

##### 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。動物実験で催奇形性が報告されている。

##### 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る。また、動物実験でレボドパの乳汁移行が知られている。



## X II. 参考資料

---

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 (2023年11月 TGA* database)

\*Therapeutic Goods Administration

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.

---

## 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

#### (1) 粉碎

錠剤が粉碎された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉碎投与は推奨されない。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

**オルガノン株式会社**

東京都港区南青山1-24-3

2024年2月改訂