

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

パーキンソニズム治療剤

マドパー[®]配合錠

MADOPAR[®]

レボドパ・ベンセラジド塩酸塩製剤

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中 含有量 日局レボドパ 100mg 日局ベンセラジド塩酸塩 28.5mg (ベンセラジドとして 25mg)
一般名	和名：レボドパ (JAN)、ベンセラジド塩酸塩 (JAN) 洋名：Levodopa (JAN、INN)、 Benserazide Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月19日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 (販売名変更による) 発売年月日：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 太陽ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	太陽ファルマ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-533-030 医療関係者向けホームページ https://www.taiyo-pharma.co.jp

本 I F は 2021 年 6 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新 の 添付 文書 情報 は、独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 ホーム ページ <http://www.pmda.go.jp/> にて ご 確認 ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品医療機器総合機構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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

[I F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。

- ② I F 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「I F 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。

【I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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。

【I F の発行】

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 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 I F については、医薬品医療機器総合機構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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F 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。I F 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くなければならない。

また製薬企業は、I F 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） 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
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 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 10

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
..... 13
2. 薬理作用 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 14
2. 薬物速度論的パラメータ 15
3. 吸収 15
4. 分布 15
5. 代謝 16
6. 排泄 17
7. トランスポーターに関する情報 17
8. 透析等による除去率 17

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 18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）
..... 18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と
その理由 18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と
その理由 18
5. 慎重投与内容とその理由 18
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 19
7. 相互作用 19
8. 副作用 20
9. 高齢者への投与 24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 24

11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
14. 適用上の注意	24
15. その他の注意	25
16. その他	25

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	26

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	28
7. 容器の材質	28
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
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	29
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	29
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	29
17. 保険給付上の注意	29

XI. 文献

1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31

XIII. 備考

その他の関連資料	32
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

マドパー配合錠は、スイス F. Hoffmann-La Roche 社において開発された末梢性脱炭酸酵素阻害剤・ベンセラジド塩酸塩をレボドパに配合したパーキンソニズム治療剤である。レボドパにベンセラジド塩酸塩を配合することにより、パーキンソニズム患者におけるレボドパの服用量節減、副作用軽減ならびに効果の増強などがみられるほか、パーキンソン病患者を対象とした二重盲検比較試験において有用性が認められている。

本邦では 1974 年より基礎・臨床試験が開始され、1980 年に発売された。

2018 年 10 月、太陽ファルマ株式会社は中外製薬株式会社から製造販売を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

レボドパ単味剤に比べ、下記の特徴を有する。

- 1) レボドパの投与量が 1/5 に節減できる。(「VII-1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照)
- 2) 消化器・循環器系の副作用軽減が期待できる。(「V-3 (2) 臨床効果」参照)
(本剤の主な副作用として、嘔気・嘔吐・食欲不振、重大な副作用として胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化の報告があるため、十分な注意が必要である。)
- 3) 効果が増強する。(「V-3 (2) 臨床効果」参照)
- 4) 効果発現が速く、また短時間で至適維持量に到達できる。(「V-3 (2) 臨床効果」参照)
- 5) 承認時迄の調査及び承認時以降の調査 3,206 例において、副作用は 577 例 (18.0%) に認められた。主な副作用は不随意運動 252 件 (7.9%)、嘔気・嘔吐 119 件 (3.7%)、食欲不振 60 件 (1.9%)、幻覚 45 件 (1.4%)、不眠 31 件 (1.0%) 等であった。(副作用調査終了時)
なお、重大な副作用として、Syndrome malin (悪性症候群)、幻覚、抑うつ、錯乱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化、溶血性貧血、血小板減少、突発的睡眠、閉塞隅角緑内障があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

マドパー®配合錠

(2) 洋名

MADOPAR® Combination Tablets

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

レボドパ (JAN)、ベンセラジド塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

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

(3) ステム

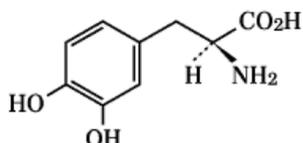
レボドパ: -dopa

ドパミン型の構造を持ち、抗パーキンソン薬又はプロラクチン阻害薬として使用されるドパミン作動薬

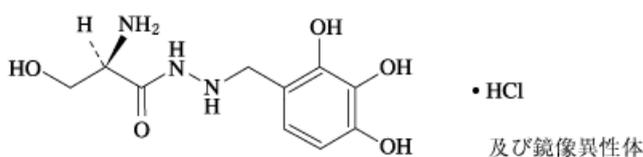
ベンセラジド塩酸塩: 不明

3. 構造式又は示性式

レボドパ



ベンセラジド塩酸塩



4. 分子式及び分子量

レボドパ 分子式: $C_9H_{11}NO_4$ 、分子量: 197.19

ベンセラジド塩酸塩 分子式: $C_{10}H_{15}N_3O_5 \cdot HCl$ 、分子量: 293.70

5. 化学名 (命名法)

レボドパ: 3-Hydroxy-L-tyrosine (IUPAC)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: DIC (Dopa Decarboxylase Inhibitor Combination)

開発記号: Ro8-0576

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。光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性

レボドパ

溶媒	日本薬局方の溶解性表現
希塩酸	溶ける
ギ酸	溶けやすい
水	溶けにくい
エタノール(95)	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	〃

ベンセラジド塩酸塩

溶媒	日本薬局方の溶解性表現
ギ酸	溶けやすい
水	〃
メタノール	やや溶けやすい
エタノール(95)	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

レボドパ：ほとんどない

ベンセラジド塩酸塩：吸湿性である

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

レボドパ：約 275℃（分解）

ベンセラジド塩酸塩：約 145℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

レボドパ：pKa 1 2.1

pKa 2 8.9

pKa 3 9.9

pKa 4 12.2

ベンセラジド塩酸塩：pKa 1 約 7.1（帰属：-NH₃⁺ 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

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

レボドパ

飽和水溶液の pH：5.0～6.5

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

吸光度：E_{1cm}^{1%} (280nm):136～146（乾燥後 30mg, 0.001mol/L 塩酸試液, 1,000mL）

ベンセラジド塩酸塩

1g を水 100mL に溶かした液の pH：4.0～5.0

水溶液として pH にかかわらず不安定であるが、酸性に比し、アルカリ性でより不安定である。

旋光度：水溶液（1→100）は旋光性を示さない。

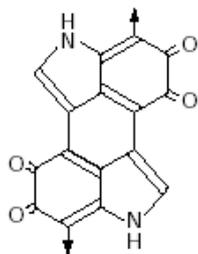
吸光度：E_{1cm}^{1%} (272nm)：32.0～34.0（乾燥後 0.01g, 0.1mol/L 塩酸試液, 100mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

レボドパ

室温気密 24 ヶ月保存、40°C 50%RH (シャールレ開放) 3 ヶ月保存、37°C 90%RH (シャールレ開放) 3 ヶ月保存、キセノンランプ (シャールレ開放) 3 日保存でわずかに着色する以外は、変化は認められず安定であった。

アルカリ条件下による生成物

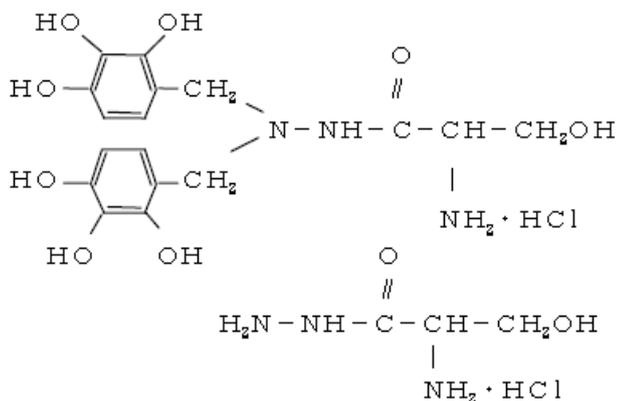


メラニン

ベンセラジド塩酸塩

室内散乱光 (無色ガラス瓶密栓) 3 ヶ月保存及び 40°C 75% RH (かっ色ガラス瓶密栓) 3 ヶ月保存において、2 ヶ月以上の経時で外観変化 (変色) が認められた以外には、変化はなかった。また室温 (かっ色ガラス瓶密栓) 24 ヶ月保存及び室内散光 (かっ色ガラス瓶密栓) 3 ヶ月保存において変化は認められず安定であった。

湿熱条件下による生成物



3. 有効成分の確認試験法

レボドパ

日局「レボドパ」確認試験による。

ベンセラジド塩酸塩

日局「ベンセラジド塩酸塩」確認試験による。

4. 有効成分の定量法

レボドパ

日局「レボドパ」定量法による。

ベンセラジド塩酸塩

日局「ベンセラジド塩酸塩」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

色・剤形	外形		直径	厚さ	平均重量
淡赤色の 割線入り 素錠	平面	側面	約 9.0mm	約 3.3mm	約 270mg
	 				

(2) 製剤の物性

該当しない

(3) 識別コード

FR

(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錠中に日局レボドパ 100mg、日局ベンセラジド塩酸塩 28.5mg（ベンセラジドとして 25mg）を含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、黄色 4 号（タートラジン）、赤色 3 号

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

保存条件		室温、PTP+ピロー包装	
保存期間		試験開始時	48 ヶ月
外観		淡赤色素錠	淡赤色素錠
含量 (%)	レボドパ	99.4	100.3
	ベンセラジド塩酸塩	101.6	102.4

苛酷試験

保存条件			25℃ 80% RH 遮光、瓶開放	30℃ 90%RH 遮光、PTP	室内散乱光 無色瓶気密
保存期間		試験開始時	3週間	4週間	3ヵ月
外観		淡赤色素錠	わずかに着色を 認める	淡赤色素錠	わずかに着色を 認める
含量 (%)	レボドパ	99.4	100.5	100.0	98.8
	ベンセラジド塩酸塩	99.4	98.1	101.4	98.2

<参考>

分包時の安定性（グラシン紙分包時）

(1) 保存条件：30℃ 75%RH、遮光

保存期間		試験開始時	1週間	2週間	4週間
外観		淡赤色素錠	淡赤色素錠	淡赤色素錠*	淡赤色素錠*
質量変化(%)		100.0	102.5	102.5	102.6
硬度(N)		75	47	47	49
含量 (%)	レボドパ	100.0	99.4	100.3	100.0
	ベンセラジド塩酸塩	100.0	99.6	98.2	95.0

*保存を行っていない試験薬剤と比較すると、わずかに褐色がかっていた

(2) 保存条件：30℃ 75%RH、1000 lx(連続照射)

保存期間		試験開始時	1週間	2週間	4週間
外観		淡赤色素錠	淡赤色素錠	わずかに色あせた 淡赤色素錠	薄い黄褐色色素錠
質量変化(%)		100.0	102.7	102.7	102.7
硬度(N)		75	47	48	48
含量 (%)	レボドパ	100.0	99.8	99.8	100.0
	ベンセラジド塩酸塩	100.0	99.6	97.9	95.0

(3) 保存条件：40℃ 75% RH、遮光あるいは1000 lx(連続照射) / 分包のみあるいは分包+ポリ袋*

保存期間		試験開始時	2週間			
光条件			遮光		1000 lx (連続照射)	
包装形態			分包のみ	分包+ポリ袋*	分包のみ	分包+ポリ袋*
外観		淡赤色素錠	淡赤色素錠 退色あり	淡赤色素錠 退色あり	淡褐色色素錠	淡褐色色素錠
質量変化(%)		100.0	105.0	104.8	104.0	103.9
硬度(N)		67	13	13	29	26
含量 (%)	レボドパ	100.0	99.9	99.8	99.9	99.9
	ベンセラジド塩酸塩	100.0	43.2	44.5	51.1	57.1

*チャック付きポリ袋 (透明)

粉砕後の安定性（グラシン紙分包時）

(1) 保存条件：25℃ 60% RH、遮光

保存期間		試験開始時	2週間	4週間	12週間
外観		淡赤色の粉末	淡赤色の粉末	淡赤色の粉末	淡赤色の粉末
質量変化(%)		100.0	101.5	101.6	101.7
含量 (%)	レボドパ	100.0	99.4	99.3	99.3
	ベンセラジド塩酸塩	100.0	94.0	93.8	93.8

(2) 保存条件：30℃ 75% RH、遮光

保存期間		試験開始時	1 週間	2 週間	4 週間
外観		淡赤色の粉末	淡赤色の粉末	淡赤色の粉末	淡赤色の粉末
質量変化(%)		100.0	102.4	102.7	102.8
含量 (%)	レボドパ	100.0	97.5	97.1	96.8
	ベンセラジド塩酸塩	100.0	95.7	93.6	89.4

(3) 保存条件：30℃ 75% RH、1000 lx 連続照射

保存期間		試験開始時	1 週間	2 週間	4 週間
外観		淡赤色の粉末	淡赤色の粉末	わずかに褐色を帯びた淡赤色の粉末	わずかに褐色を帯びた淡赤色の粉末
質量変化(%)		100.0	102.5	102.7	102.8
含量 (%)	レボドパ	100.0	96.9	96.3	96.4
	ベンセラジド塩酸塩	100.0	92.2	86.5	76.2

(4) 保存条件：40℃ 75% RH、遮光

保存期間		試験開始時	1 週間
外観		淡赤色の粉末	淡褐色の粉末 吸湿あり
質量変化(%)		100.0	104.4
含量 (%)	レボドパ	100.0	98.1
	ベンセラジド塩酸塩	100.0	41.0

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

レボドパ

30℃ 92%RH で、スルピリン、ミグレニン、安息香酸ナトリウムカフェイン、ジアスターゼ、パンクレアチン、酸化マグネシウム、アスコルビン酸含有製剤などとの配合は湿潤や着色のため不適であり、アルカリや還元剤によって分解されるので、消化器用剤、ビタミン剤などとの配合には注意する。

ベンセラジド塩酸塩

アミノフィリン等のアルカリ性薬剤

【適用上の注意（2）調剤時】

アルカリ性薬剤との調剤（一包化）により、着色変化を起こすことがあるので注意すること。

7. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格第三部「レボドパ 100mg・ベンセラジド塩酸塩 28.5mg 錠」より

方法：日局溶出試験法パドル法

条件：回転数 毎分 50 回転

試験液 水 900mL

結果：30 分でのレボドパ溶出率が 80%以上、ベンセラジド塩酸塩溶出率が 75%以上のとき適合とする。

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)4-アミノアンチピリン試液による呈色反応 (レボドパ)

(2)4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液による呈色反応 (ベンセラジド塩酸塩)

(3)液体クロマトグラム法 (レボドパ及びベンセラジド塩酸塩)

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

該当資料なし

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

4. 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

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、年齢、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。

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

2009 年 3 月以前の承認であるため該当しない。

(2) 臨床効果

パーキンソン病及びパーキンソン症候群患者 239 例の臨床試験（一般臨床試験）における成績は以下のとおりであった。¹⁾

1) 全般改善度：中等度改善以上 79.1%（189/239 例）、軽度改善以上 94.6%（226/239 例）

2) 症状別改善度

症状	中等度改善以上	軽度改善以上
筋強剛	42.1%（82/195 例）	73.3%（143/195 例）
振戦	40.9%（63/154 例）	77.3%（119/154 例）
無動～寡動	32.6%（62/190 例）	67.9%（129/190 例）
日常生活動作障害	29.7%（47/158 例）	63.9%（101/158 例）

3) レボドパ単味剤からマドパーに切り換えた 75%（128/171 例）に治療効果の増大が認められた。

症状別には、筋強剛、振戦、無動～寡動、日常生活動作障害の各症状において 50～60%の改善を示した。

4) レボドパ投与量の節減率

レボドパ単味剤からマドパーに切り換え、同等以上の改善が得られた 167 例において、切り換え前に対しレボドパ投与量の 80%節減が認められた。

5) 効果発現時期

マドパーの効果発現日は 62.4% (68/109 例) が 1 週間以内であった。

6) 副作用の軽減

レボドパ治療中、副作用発現のためマドパーに変更し、副作用が軽減・消失した例は 85.9% (73 例/85 例) であった。軽減・消失した副作用は消化器症状 (嘔気、嘔吐、食欲不振等)、循環器症状 (動悸、起立性低血圧) であった。

また、パーキンソン病患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められた。²⁾

1) 社内資料：一般臨床試験

2) 水野美邦、他：神経研究の進歩 21：807, 1977

(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²⁾

パーキンソン病患者 94 例を対象とした二重盲検比較試験を行った。

試験薬剤：配合剤 (レボドパ 50mg+ベンセラジド 125mg (本剤の半量錠に相当))、レボドパ単味剤 (200mg)

試験方法：無作為に割りつけられた両薬剤を Cross-Over 法により各 3 週間、計 6 週間投与

調査項目：患者の背景、服薬経過、神経症状、精神症状、日常生活動作、タッピング試験、描画試験、副作用、血圧及び脈拍、体重、臨床検査、脱落、総合判定

評価項目：医師判定による両薬剤間の優劣比較、全般改善度、全般有用度、全般有用度

試験結果：

・総合判定 (第二治療期に服薬が無かった 4 例を除く 90 例における優劣比較、Sign 検定)

全般改善度：配合剤 > レボドパ (P < 0.001)

全般安全度：配合剤 > レボドパ (P < 0.01)

全般有用度：配合剤 > レボドパ (P < 0.001)

・副作用

配合剤投与群においては、食欲不振 (17/92 例)、悪心 (14/92 例)、便秘 (8/92 例)、嘔吐 (3/92 例)、頭重 (7/92 例)、不眠 (16/92 例)、不随意運動 (12/92 例)、たちくらみ (6/92 例) 等、レボドパ単味剤群では、食欲不振 (35/92 例)、悪心 (39/92 例)、便秘 (10/92 例)、嘔吐 (33/92 例)、頭重 (11/92 例)、不眠 (12/92 例)、不随意運動 (9/92 例)、たちくらみ (12/92 例) 等がみられた。

2) 水野美邦、他：神経研究の進歩 21：807, 1977

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

レボドパ：ドパミン、トリヘキシフェニジル塩酸塩、アマンタジン塩酸塩など
ベンセラジド塩酸塩：カルビドパ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

レボドパ：脳の黒質、線条体等のドパミン受容体
ベンセラジド塩酸塩：末梢のドパ脱炭酸酵素

作用機序^{3,4)}

レボドパは、血液脳関門を通過して脳内に入り、ドパ脱炭酸酵素により脱炭酸されてドパミンとなり、パーキンソニズムに対する治療効果を発揮する。
脱炭酸酵素阻害作用をもつベンセラジド塩酸塩は、通常用量において脳内へ移行しない。このため脳内におけるレボドパのドパミンへの代謝は抑制されず、選択的に脳外においてドパ脱炭酸酵素の作用を阻害する。
したがってレボドパにベンセラジド塩酸塩を配合することにより、血液中のカテコールアミン（ドパミン、ノルアドレナリン等）は減少し、レボドパ濃度は上昇するため、脳内へのレボドパ移行量が高まり、脳内ドパミン量は増大する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 脱炭酸酵素阻害作用

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

*in vivo*⁵⁾：パーキンソン病患者（レボドパ 3mg/kg 投与）に種々の用量のベンセラジドを投与したところ、レボドパ代謝物であるアミノ酸（AA）とフェノールカルボン酸（PCA）の 1 時間後の血漿中濃度は、ベンセラジド未投与に対して次の値を示した。

ベンセラジド 1mg/kg 投与：AA 5 倍、PCA 1/2 倍

ベンセラジド 3mg/kg 投与：AA 8 倍、PCA 1/10 倍

2) レボドパ脳内移行量⁴⁾

ラット（SD 系）にレボドパ単独（レボドパ 200mg/kg）及びその 1/10 量のレボドパに相当するレボドパ 20mg/kg＋ベンセラジド 5mg/kg をそれぞれ経口投与し、脳内のドパミンを測定したところほぼ同量の脳内ドパミン量を示した。

(3) 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

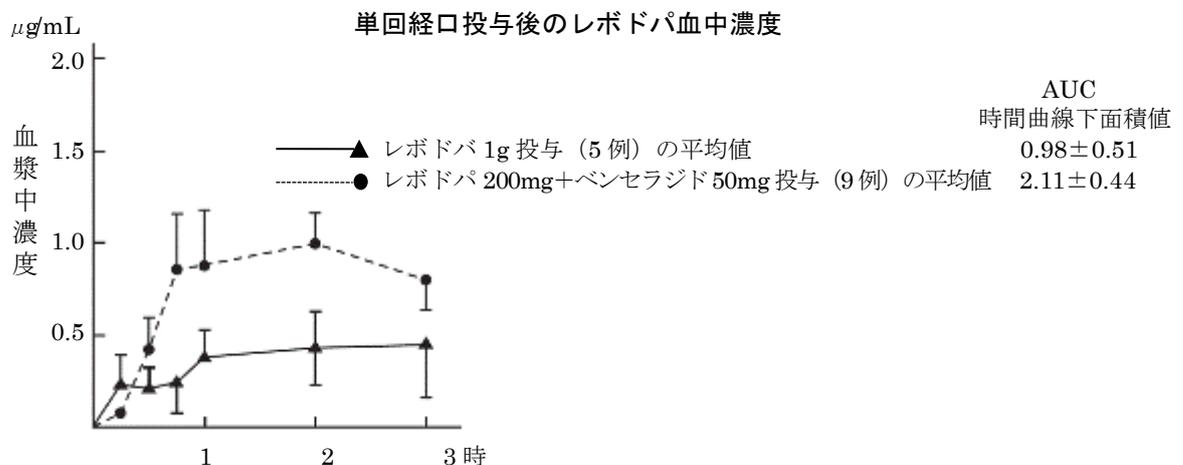
該当資料なし

(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」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

パーキンソン病患者 9 名にレボドパ 200mg+ベンセラジド 50mg (本剤 2錠に相当) を経口投与した場合、血漿中レボドパ濃度は、ほぼ 1 時間後に最高約 $1 \mu\text{g/mL}$ に達し、2~3 時間値は $0.8\sim 1.0 \mu\text{g/mL}$ であった。レボドパ濃度は、レボドパ 1g を単回経口投与したパーキンソン患者 5 名と比較して、レボドパ投与量が 1/5 であるにもかかわらず、約 2 倍の値を示した。⁶⁾

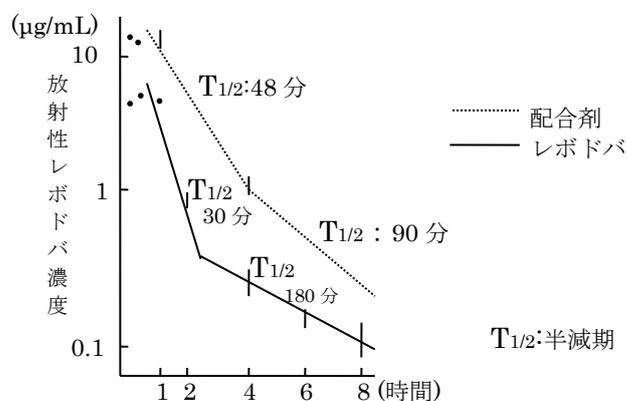


<参考>

血中半減期

ラット (Wistar 系) に ^{14}C -レボドパ 50mg/kg 単独あるいは配合剤 (^{14}C -レボドパ 50mg/kg+ベンセラジド 12.5mg/kg) を経口投与後のレボドパ血中濃度は下図のとおりで、投与後 30 分から 4 時間における半減期はレボドパは 30 分、配合剤が 48 分であったが 4 時間以降ではレボドパ 180 分、配合剤 90 分と半減期の変化を示した。⁷⁾

配合剤あるいはレボドパ投与後の血漿中レボドパ濃度の経時変化 (ラット)



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

高蛋白食と併用すると、消化管から吸収されたアミノ酸がレボドパの脳内移行を阻害する。
食後に服用すると、レボドパの吸収が低下する。

(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

「VII-3. 吸収」参照

(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

レボドパ：データなし

ベンセラジド：

- ・ヒト血清アルブミン (*in vitro*)：0.5~50 μ g/mL の濃度範囲で約 25~30%の結合率
- ・ラット血清たん白 (*in vivo*)：ベンセラジド 12.5mg+レボドパ 50mg 投与時の結合率は 0.5 時間で 77%、4 時間で 88%であった。

3. 吸収

吸収部位⁸⁾：主として腸管

吸収率：

レボドパ---該当資料なし

<参考>ラット (Wistar 系、雄)⁷⁾

単独投与：85%以上 配合剤投与：90%以上

ベンセラジド⁸⁾ ---¹⁴C 標識化合物をパーキンソン病患者 6 名に経口投与し、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. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

レボドパ：通過する。⁷⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

レボドパ：活性物質はドパミン

ベンセラジド：ベンセラジド、TBH のラット腎の脱炭酸酵素 50%阻害濃度 (*in vitro*) は各々 $1.2 \times 10^{-7} \text{M}$ 、 1.8×10^{-8} であり、TBA は 10^{-5}M でも阻害作用を示さなかった。⁹⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「VII-6 (2) 排泄率」参照

(2) 排泄率

パーキンソン病患者 7 例にレボドパ 200mg+ベンセラジド 50mg (本剤 2 錠に相当) を単回経口投与したとき、投与後 3 時間までのレボドパ及び代謝物の尿中総排泄率は 9.5~16.1% で、レボドパ 1g を単回経口投与したパーキンソン病患者 3 例に比べてレボドパ排泄量が 4~10 倍に増加し、脱炭酸代謝物はいずれも減少し、血漿中濃度を反映した排泄パターンが認められた。⁷⁾

<参考>

レボドパ⁷⁾

ラット (Wistar 系) にレボドパ 50mg/kg+ベンセラジド 12.5mg/kg 経口投与後のレボドパ代謝物の総排泄率は、8 時間後で尿中 32%、糞中 1%、48 時間後では尿中 72%、糞中約 10%であった。

また胆汁排泄は 48 時間後で約 16%であった。

ベンセラジド⁹⁾

ラット (Wistar 系) にレボドパ 50mg/kg+ベンセラジド 12.5mg/kg 経口投与後のベンセラジド代謝物の総排泄率は、24 時間後で尿中 45%、糞中 40%、胆汁中 9%であった。

(3) 排泄速度

「VII-6 (2) 排泄率」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LAT1 の基質であることが知られている。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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2. 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。] [11.1.5 参照]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

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。

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。

5. 慎重投与内容とその理由

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、症状が悪化するおそれがある。[11.1.5 参照]

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。

9.1.6 骨軟化症の患者 [15.2.1 参照]

9.1.7 25 歳以下の患者 [15.2.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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（120mg/kg/日）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）でレボドパ及びベンセラジドの乳汁移行が知られている。

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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。
- 8.2 レボドパ製剤の長期投与により、次のような現象があらわれることがあるので、適切な処置を行うこと。
- ・ 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。定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]

7. 相互作用

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。
抗精神病薬 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン 等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール 等 その他 ペロスピロン 等	本剤の作用が減弱することがある。	これらの薬剤によりドパミン受容体が遮断される。
パパベリン塩酸塩	本剤の作用が減弱するおそれがある。	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	キレートを形成し、本剤の吸収が

	れがある。	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 メチルドパ水和物 レセルピン 節遮断剤 等	血圧降下剤の作用を増強することがある。	レボドパに降圧作用があるため、相加作用により血圧降下剤の作用を増強する。
他の抗パーキンソン剤 抗コリン剤 アマンタジン ブロモクリプチン タリペキソール ドロキシドパ 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し、精神症状や心血管系の症状を呈しやすくなる。
NMDA受容体拮抗剤 メマンチン塩酸塩 等	本剤の作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤により、ドパミン遊離が促進する可能性がある。
全身麻酔剤 ハロタン 等	不整脈を起こすおそれがある。	末梢でドパミンは β_1 アドレナリン受容体に作用し強心作用を示し、ハロタンは心筋の被刺激性亢進作用を示す。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

11. 副作用

次の副作用があらわれる場合があるので、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。

(2) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

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。

11.1.2 幻覚、抑うつ（いずれも0.1～5%未満）、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）

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]

(3) その他の副作用

11. 副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
精神神経系	不眠、頭痛・頭重	焦燥感、精神高揚、せん妄、不安、めまい、眠気、筋緊張低下、	不随意運動（顔面、頸部、口、四肢等）、傾眠、病的賭博、病的性欲亢

		突発性硬直、構音障害	進、ドパミン調節障害症候群
消化器	嘔気、食欲不振	口渇、嘔吐、便秘、腹痛、下痢、胸やけ、口内炎、腹部膨満感	胃部不快感、唾液分泌過多
泌尿器		排尿異常	
血液			白血球減少
皮膚		発疹、蕁麻疹様湿疹、四肢色素沈着、口唇の水ぶくれ	脱毛
循環器		動悸、たちくらみ、不整脈	血圧低下
眼		視覚異常	
肝臓 ^{注)}	AST・ALT・Al-Pの上昇		
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) 投与中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内のレボドパ・ベンセラジド塩酸塩合剤の副作用のまとめ

承認時以降の調査：1979年8月27日～1983年1月31日

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

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	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)
眠気	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)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	承認時以降の累計	合計
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)
譫妄	1 (0.3)	6 (0.2)	7 (0.2)
錯乱	—	2 (0.07)	2 (0.06)
幻覚	4 (1.2)	41 (1.4)	45 (1.4)
精神分裂病様症状	—	1 (0.03)	1 (0.03)
性欲亢進	—	1 (0.03)	1 (0.03)
消化器	113 (34.1)	180 (6.3)	293 (9.1)
胃潰瘍	—	1 (0.03)	1 (0.03)
胃部多発性びらん	—	1 (0.03)	1 (0.03)
潰瘍の悪化	—	1 (0.03)	1 (0.03)
嘔気	33 (9.9)	59 (2.1)	92 (2.9)
嘔吐	9 (2.7)	18 (0.6)	27 (0.8)
食欲不振	30 (9.1)	30 (1.0)	60 (1.9)
胸やけ	3 (0.9)	5 (0.2)	8 (0.2)
胃部不快感	—	12 (0.4)	12 (0.4)
腹部膨満感	1 (0.3)	6 (0.2)	7 (0.2)
腹痛	8 (2.4)	8 (0.3)	16 (0.5)
便秘	11 (3.3)	10 (0.3)	21 (0.7)
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)
じんま疹様湿疹	1 (0.3)	—	1 (0.03)
四肢色素沈着	1 (0.3)	—	1 (0.03)
口唇の水ぶくれ	1 (0.3)	1 (0.03)	2 (0.06)
脱毛	—	1 (0.03)	1 (0.03)
その他	18 (5.4)	15 (0.5)	33 (1.0)
発汗	7 (2.1)	1 (0.03)	8 (0.2)
胸痛	4 (1.2)	4 (0.1)	8 (0.2)
のぼせ感	2 (0.6)	—	2 (0.06)
脱力・けん怠感	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)

臨床検査異常

項目	承認時迄の調査		承認時以降の累計		合計	
	検査症例数	発現件数(%)	検査症例数	発現件数(%)	検査症例数	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)

項目	承認時迄の調査		承認時以降の累計		合計	
	検査症例数	発現件数(%)	検査症例数	発現件数(%)	検査症例数	発現件数(%)
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)
Al-P	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	—

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

副作用発現状況の解析結果 (承認時～1983年1月31日迄)

		調査症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)			調査症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
年齢別	20歳未満	2	—	—	原疾患別	パーキンソン病	1,736	289	16.6
	20～29	22	3	13.6		パーキンソン症候群	1,038	105	10.1
	30～39	54	7	13.0		その他	96	7	7.3
	40～49	211	40	19.0		不明	5	—	—
	50～59	618	79	12.8		合計	2,875	401	13.9
	60～69	1,031	161	15.6	合併症	有	1,212	154	12.7
	70～79	830	100	12.0		無	1,657	246	14.8
	80歳以上	99	8	8.1		不明	6	1	16.7
	不明	8	3	37.5		合計	2,875	401	13.9
	合計	2,875	401	13.9		併用薬	有	2,459	356
性別	男	1,441	183	12.7	無		416	45	10.8
	女	1,431	218	15.2	不明		—	—	—
	不明	3	—	—	合計		2,875	401	13.9
	合計	2,875	401	13.9					

		3錠未満	3～6錠	7～10錠	11錠以上	不明	合計
投与量別 発現件数	精神神経系	29	217	41	3	3	293
	(不随意運動)	(15)	(120)	(30)	(2)	(3)	(170)
	(その他)	(14)	(97)	(11)	(1)	(0)	(123)
	消化器系	29	146	5	0	0	180
	循環器系	4	18	6	0	0	28
	皮膚系	3	5	0	0	0	8
	その他	4	10	0	0	1	15
	合計	69	396	52	3	4	524

		4週未満	3ヵ月未 満	6ヵ月未 満	1年未満	2年未満	3年未満	3年以上	不明	合計
投与期間別 発現	精神神経系	107	58	45	25	29	12	7	10	293
	(不随意運動)	(64)	(36)	(22)	(12)	(18)	(5)	(6)	(7)	(170)
	(その他)	(43)	(22)	(23)	(13)	(11)	(7)	(1)	(3)	(123)
	消化器系	91	39	19	16	6	2	1	6	180
	循環器系	11	7	7	2	0	0	1	0	28
	皮膚系	2	5	1	0	0	0	0	0	8

その他	5	5	2	2	0	0	0	1	15
合計	216	114	74	45	35	14	9	17	524

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
 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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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（120mg/kg/日）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）でレボドパ及びベンセラジドの乳汁移行が知られている。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 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。

13. 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。

14. 適用上の注意

14. 適用上の注意
 14.1 薬剤調製時の注意
 アルカリ性薬剤との調剤（一包化）により、着色変化を起こすことがあるので注意すること。
 14.2 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。

15. その他の注意

15. その他の注意

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（幼若ラット）において、ベンセラジド塩酸塩による骨端軟骨板の内軟骨性骨化の異常（閉鎖不全）が報告されている。[9.1.6、9.1.7 参照]

16. その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

中枢作用については、レボドパとベンセラジドの併用によりレボドパ単独よりも強い睡眠、散瞳等の増強、酢酸 writhing、流涎、嘔吐等の軽減が認められた。^{12, 13)}

	動物	レボドパ単独 (mg/kg)	ベンセラジド単独 (mg/kg)	配合剤(レボドパ+ ベンセラジド mg/kg)
一般症状	サル (P.O.)	250 で異常なし	200 で異常なし	250+62.5 で興奮
睡眠	マウス (P.O.)	100 で作用なし	75 で作用なし	100+25 で睡眠時間延長
散瞳	マウス (P.O.)	100 で作用なし	250 で作用なし	100+25 で軽度散瞳
酢酸 writhing	マウス (P.O.)	1,000 で 90%抑制	250 で作用なし	300+75 で 90%抑制

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、L-DOPA による昇圧、心拍数増加、尿量増加、回腸運動の抑制、noradrenaline(Nor)の大動脈切片収縮に対する増強作用等に対して軽減が認められた。¹⁴⁾

ベンセラジド自体は、ほとんど薬理作用を示さなかった。

	動物	レボドパ単独 (mg/kg)	ベンセラジド単独 (mg/kg)	配合剤(レボドパ+ ベンセラジド mg/kg)
血圧	イヌ (I.V.)	25 で一過性下降	25 で変化なし	250+10 で下降
心拍数	イヌ (I.V.)	25 で増加後減少	100 で著変化なし	250+10 で減少
尿量	ラット (P.O.)	100 で増加後減少	150 で変化なし	100+25 で変化なし
回腸運動	イヌ (I.V.)	5 で抑制	10 で作用なし	10+10 で作用なし
Nor の大動脈 切片収縮作用	ウサギ	10 ⁻⁶ g/mL で増強	10 ⁻⁶ g/mL で増強 10 ⁻⁴ g/mL で抑制	10 ⁻⁶ +2.5×10 ⁻⁷ g/mL で作用なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

レボドパ：ベンセラジド＝4：1の割合で投与した場合の LD₅₀ (mg/kg) ¹⁵⁾

動物	性	経口	腹腔内	皮下
マウス (ICR 系)	♂	>12,000	6,600	>12,000
	♀	>12,000	6,600	>12,000
ラット (SD系)	♂	>11,500	3,700	7,350
	♀	>11,500	3,400	7,350

(2) 反復投与毒性試験

レボドパ：ベンセラジド＝4：1の割合で投与した場合の毒性を以下に示す。

1) ラット (SD 系) 5 週間連続経口投与、投与量：0 (対照)、30、100、350、1,200 (mg/kg/日)

1,200mg/kg という大量では歩行障害、膝関節の腫張及び骨化異常が認められ、その他血液諸臓器重量、病理組織学的検査において、特に異常は認められなかった。¹⁶⁾

- 2) ラット (SD 系) 26 週間連続経口投与、投与量：0 (対照)、50、100、200、400 (mg/kg/日) 200mg/kg 以上の投与群で自発運動の亢進、流涎及び体重増加抑制等がみられ、400mg/kg 投与群では骨端部の骨化異常が認められたが、その他血液、諸臓器重量、病理学的検査において、特に異常は認められなかった。¹⁷⁾

(3) 生殖発生毒性試験¹⁸⁻²¹⁾

レボドパ：ベンセラジド＝4：1の割合で投与した場合の毒性を以下に示す。

ラット (SD 系) 投与量：0 (対照)、30、100、300 (mg/kg/日)

ウサギ投与量：0 (対照)、30、60、120 (mg/kg/日)

- 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験：ラットに経口投与した成績では、300mg/kg 投与群で雌雄の生殖能力に異常はなく、胎児にも影響は認められなかった。
- 2) 器官形成期投与試験：ラット、ウサギに経口投与した成績では、ウサギの 120mg/kg 投与群で胸骨核の癒合、過剰頸椎骨がみられた以外、特に異常は認められなかった。
- 3) 周産期及び授乳期投与試験：ラットに経口投与した成績では、300mg/kg 投与群で新生児の育成率低下と新生児体重増加抑制がみられた以外、特に異常は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

レボドパ及びベンセラジド各々で薬物依存性は認められず、併用投与でも認められなかった。

2) 抗原性

ベンセラジドはウサギ、モルモットにおいて抗原性ないし感作原性は認められなかった。

レボドパには抗原性はない。

3) 溶血性⁷⁾

ウサギの脱繊維素血球浮遊液を用い、レボドパ：ベンセラジド＝4：1の割合で加えてインキュベーションした後の溶血度は saponine を 100 とした場合、8～11%であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：マドパー配合錠 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

有効成分：レボドパ 該当しない

ベンセラジド塩酸塩 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存、吸湿注意

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」「Ⅷ-14. 適用上の注意」参照のこと
患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100錠（PTP10錠×10）、1,000錠（PTP10錠×100）

7. 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イーシー・ドパール配合錠、ネオドパゾール配合錠

同効薬：レボドパ単味剤、レボドパ／カルビドパ配合剤、レボドパ／カルビドパ／エンタカポン配合剤

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

承認年月日：2009年6月19日

承認番号：22100AMX00997

(参考) 旧販売名 マドパー錠として

承認年月日：1979年8月27日、承認番号：54AM1221

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

(参考) 旧販売名 マドパー錠として：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
マドパー配合錠	101238503	1169100F1079	620123801

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：一般臨床試験
- 2) 水野美邦、他：神経研究の進歩 21 : 807, 1977
- 3) Pletscher, A., et al. : Schweiz. Med. Wochenschr. 100 : 797, 1970
- 4) 兼田瑞穂、他：薬理と治療 5 (臨1) : 243, 1977
- 5) Kuruma, I., et al. : J. Pharm. Pharmacol. 24 : 289, 1972
- 6) 横地正之、他：脳と神経 31 : 339, 1979
- 7) 兼田瑞穂、他：薬理と治療 5 (臨1) : 269, 1977
- 8) Schwartz, D.E., et al. : Europ. J. Clin. Pharmacol., 7 : 39, 1974
- 9) 久木野和暁、他：薬理と治療 5 (臨1) : 255, 1977
- 10) Youland, R.S., et al. : □ 111(1) : 11, 2013
- 11) 野元正弘、他：日本医事新報 No.3045 : 43, 1982
- 12) 中村宣雄、他：基礎と臨床 11 : 62, 1977
- 13) 高橋則行：東京医科大学雑誌 35 : 715, 1977
- 14) 中村宣雄、他：基礎と臨床 11 : 84, 1977
- 15) 堀井郁夫、他：薬理と治療 3 : 2296, 1975
- 16) 金津赫生、他：薬理と治療 5 (臨1) : 19, 1977
- 17) 金津赫生、他：薬理と治療 5 (臨1) : 109, 1977
- 18) 今村 敏、他：薬理と治療 5 (臨1) : 179, 1977
- 19) 竹村祐幸、他：薬理と治療 3 : 2338, 1975
- 20) 竹村祐幸、他：薬理と治療 5 (臨1) : 3, 1977
- 21) 今村 敏、他：薬理と治療 5 (臨1) : 197, 1977

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】 パーキンソン病・パーキンソン症候群

主な外国での承認状況

国名	販売名	会社名	承認年月	効能・効果
スイス	Madopar	Roche	1973年6月 1999年10月	パーキンソン病 Restless Legs Syndrome
英国	Madopar	Roche	1974年5月	パーキンソン病
ドイツ	Madopar Restex	Roche	1979年12月 2000年7月	パーキンソン病 Restless Legs Syndrome
カナダ	Prolopa	Roche	1977年4月	パーキンソン病
オーストラリア	Madopar	Roche	1977年12月	パーキンソン病

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦に関する海外情報>

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

- (1) 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[ウサギで、胸骨核の癒合、過剰頸椎骨（120mg/kg/日）が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[乳汁分泌が抑制されるおそれがあり、また動物実験（ラット）でレボドパ及びベンセラジドの乳汁移行が知られている。]

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2016年2月)

参考：分類の概要 オーストラリアの分類

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.

<小児等に関する海外情報>

本邦における使用上の注意の記載は以下のとおりである。

「慎重投与」

- (8) 25歳以下の患者（「その他の注意」の項参照）

「その他の注意」

- (1) 動物実験（幼若ラット）において、ベンセラジド塩酸塩による骨端軟骨板の内軟骨性骨化の異常（閉鎖不全）が報告されている。

UK-SPCにおける記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
UK-SPC (2016年3月)	<p>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.</p> <p>Contra-indications Madopar must not be given to patients less than 25 years old (skeletal development must be complete).</p>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

