

パーキンソニズム治療剤  
レボドパ・ベンセラジド塩酸塩錠処方箋医薬品<sup>注)</sup>ネオドパゾール<sup>®</sup>配合錠NEODOPASOL<sup>®</sup> Combination Tablets

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22100AMX01325
販売開始	1980年2月

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)




- 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。〕[8.1、11.1.5参照]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ネオドパゾール配合錠	1錠中 レボドパ(日局)100mg ベンセラジド塩酸塩(日局) 28.5mg(ベンセラジドとして 25.0mg)	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、赤色102号

## 3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形			識別コード
		直径(mm)	厚さ(mm)	質量(mg)	
ネオドパゾール配合錠	淡赤色・素錠(割線入)				NF 119
		9.1	3.2	270	

## 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

- 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。
- 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。

## 8. 重要な基本的注意

- 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。[2.1、11.1.5参照]
- 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。

- 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]
- セレギリン塩酸塩等(B型モノアミン酸化酵素阻害薬)との併用に際しては、使用前に必ずセレギリン塩酸塩等の添付文書を参照すること。
- 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。
- 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]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 骨軟化症の患者  
[15.2.1参照]
  - 25歳以下の患者  
[15.2.1参照]
- 腎機能障害患者  
副作用の発現が増加するおそれがある。
- 肝機能障害患者  
副作用の発現が増加するおそれがある。
- 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)で催奇形性が報告されている。
- 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報告されている。
- 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. 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 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
降圧薬 メチルドパ水和物、 レセルピン、 交感神経節遮断薬 (プロプラノロール塩 酸塩等)	降圧薬の作用を増 強することがある。	相互に作用を増強する と考えられている。
抗精神病薬 フェノチアジン系薬剤 (クロルプロマジン等) ブチロフェン系薬剤 (ハロペリドール等) その他 (ペロスピロン等)	本剤の作用が減弱 することがある。	これらの薬剤により、ド パミン受容体が遮断さ れる。
他の抗パーキンソン剤 抗コリン作動薬 (ピペリデン塩酸塩 等)、 アマンタジン、 プロモクリプチン等	精神神経系及び循環 器系の副作用が 増強することがあ る。	長期投与により、大脳 皮質におけるコリン作 動性神経系感受性が 亢進すると考えられて いる。
NMDA受容体拮抗剤 メマンチン塩酸塩等	本剤の作用を増強す るおそれがある。	これらの薬剤により、ド パミン遊離が促進する 可能性がある。
全身麻酔薬 ハロタン等	不整脈があらわれ るおそれがある。	末梢でドパミンはβ <sub>1</sub> アド レナリン受容体を刺激 し強心作用を示す。ま たハロタンは心筋の被 刺激性亢進作用を示す ので、本剤による心臓 への影響が増強され ると考えられている。
パパペリン塩酸塩	本剤の作用が減弱 するおそれがある。	機序は明らかではない が、パパペリン塩酸塩 が線条体でのドパミン 受容体を遮断する、又 はパパペリン塩酸塩が アドレナリン作動性神 経小胞でレセルピン様 作用を示すと考えられ ている。
鉄剤 スクロオキシ水酸化 鉄等	本剤の作用が減弱 するおそれがある。	キレートを形成し、本 剤の吸収が減少する との報告がある。
イソニアジド	本剤の作用が減弱 するおそれがある。	機序は明らかではない が、イソニアジドによ りドパ脱炭酸酵素が阻 害されると考えられて いる。

## 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。

### 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 錯乱、幻覚、抑うつ（いずれも頻度不明）

#### 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。[2.1、8.1参照]

## 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	不随意運動（顔面、頸部、口、四肢等）、不眠	焦燥感、頭痛、頭重、めまい、傾眠	精神高揚、せん妄、不安、筋緊張低下、特発性硬直、構音障害	病的賭博、病的性欲亢進、ドパミン調節障害症候群
消化器	悪心、食欲不振	嘔吐、口渇、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	—	—	排尿障害	—
血液	—	—	—	白血球減少
皮膚	—	—	発疹、蕁麻疹様湿疹、四肢色素沈着、口唇の水ぶくれ	脱毛
循環器	—	動悸、たちくらみ	不整脈	血圧低下
眼	—	—	視覚異常	—
肝臓 <sup>注)</sup>	—	AST上昇、ALT上昇、ALP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。

## 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

### 13.1 症状

異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに悪心、嘔吐、不整脈等があらわれるおそれがある。

## 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。

## 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薬剤、レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動（遅発性ジスキネジア）を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。

15.1.2 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。

15.1.3 高蛋白質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. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 レボドパ（単回投与）

パーキンソン病患者5例に配合剤（レボドパ200mg相当）を単回経口投与した場合、血中レボドパ濃度は投与2時間後に最高濃度（約1.0μg/mL）に達し、投与後1～3時間はほぼ同程度の高濃度を示した<sup>1)</sup>。

## 16.3 分布

### 16.3.1 レボドパ

ラットに<sup>14</sup>C-レボドパ50mg/kg、ベンセラジド塩酸塩12.5mg/kgを単回経口投与し、レボドパの各組織内濃度をみると、投与30分後では膵臓、甲状腺及び副腎で高く、その他の組織では、血中濃度とほぼ同程度あるいはそれ以下であった。また、オートラジオグラフィにより投与2時間後の脳内分布をみると、投与されたレボドパに由来するドーパミンは線条体に局在することが認められた。

### 16.3.2 ベンセラジド塩酸塩

ラットにレボドパ50mg/kg、<sup>14</sup>C-ベンセラジド塩酸塩12.5mg/kgを単回経口投与した時の血中ベンセラジド濃度は、投与後30分後に最高に達した。また、各組織のベンセラジド濃度は消化管、肝臓、腎臓等で高いが、オートラジオグラフィの結果から脳内への移行はほとんど認められなかった。

## 16.4 代謝

### 16.4.1 レボドパ

体内に吸収されたレボドパは、酵素によりドーパミン、3,4-dihydroxy phenyl acetic acid (DOPAC)、ホモバニリン酸 (HVA) 等に代謝されるが、投与3時間後の血中代謝物を単独投与と比較すると、配合剤ではベンセラジド塩酸塩の作用により未変化体の占める割合が極めて高かった。

### 16.4.2 ベンセラジド塩酸塩

ラットにレボドパ50mg/kg、<sup>14</sup>C-ベンセラジド塩酸塩12.5mg/kgを単回経口投与した時の主なベンセラジド塩酸塩の尿中代謝物は、2,3,4-Trihydroxy benzylhydrazineのアセチル化体(40%)、同メチル化体(15%)、2,3,4-Trihydroxy benzoic acid(3%)、同グルクロン酸抱合体(13%)、同メチル化体(2%)及び同脱カルボキシル化体(1%)であった。

## 16.5 排泄

### 16.5.1 レボドパ

パーキンソン病患者3~7例にレボドパ200mgとベンセラジド50mgの配合錠(本剤2錠に相当)を単回経口投与したとき、レボドパの尿中排泄は投与3時間後で9.5~16.1%であり、レボドパ単独製剤1000mg単回経口投与と同程度であった。

ラットに<sup>14</sup>C-レボドパ50mg/kg単独又は<sup>14</sup>C-レボドパ50mg/kg、ベンセラジド塩酸塩12.5mg/kgを経口投与した時の放射活性の尿中排泄率は、レボドパ単独では2時間で投与量の42%、8時間で74%、48時間で84%であったが、レボドパ、ベンセラジド塩酸塩投与の場合は、8時間で32%、48時間で72%と排泄の遅延を認めた。糞中での排泄率はレボドパ単独投与、レボドパ、ベンセラジド塩酸塩投与いずれの場合も、24時間で10%前後であった。

### 16.5.2 ベンセラジド塩酸塩

ラットに<sup>14</sup>C-ベンセラジド塩酸塩12.5mg/kg単独又は<sup>14</sup>C-ベンセラジド塩酸塩12.5mg/kg、レボドパ50mg/kgを経口投与した時の尿及び糞中への排泄は、ベンセラジド塩酸塩単独では24時間以内に尿中44%、糞中48%、計90%以上が排泄され、尿中、糞中それぞれ120時間までに約50%、計100%が排泄されている。レボドパ配合による排泄への影響は認められていない。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内臨床試験

国内20施設で実施されたパーキンソン病・パーキンソン症候群患者239例を対象とした臨床試験において、改善率は著明改善及び中等度改善では79.1%(189例)であり、軽度改善を含めると94.6%(226例)であった。

また国内22施設で94例のパーキンソン病患者を対象に実施したレボドパ・ベンセラジド塩酸塩配合剤とレボドパ単独投与との二重盲検比較試験<sup>2)</sup>の結果、全般改善度、安全度、有用度及び主要症状である筋硬直、振戦の改善度の一部において配合剤の方が統計学的に有意に優れていることが認められている。

承認前の調査331例中報告された副作用は53.2%(176例)で、主な副作用は不随意運動24.5%(81件)、幻覚1.2%(4件)、不眠6.0%(20件)等の精神神経症状、悪心・嘔吐12.7%(42件)、食欲不振9.1%(30件)等の消化器症状であった。二重盲検比較試験によるレボドパ単剤との比較では、特に食欲不振、悪心、嘔吐等の消化器症状の発現頻度が低いことが認められている<sup>2)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ネオドパゾール配合錠はレボドパと芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬ベンセラジドを4:1の比率で配合したパーキンソンズム治療剤である。パーキンソン病・パーキンソン症候群患者において、脳内線条体で不足しているドーパミンを補う効果があり、ラットにおける実験により次の作用が認められている。

レボドパはドーパミンの前駆物質であり、血液-脳関門を通過し、脳内で脱炭酸酵素の働きによりドーパミンに転換されパーキンソン病・パーキンソン症候群の症状を改善する。しかし、単独投与の場合、レボドパは末梢組織において脱炭酸酵素により急速にドーパミンに転換される。そのため体内に吸収されたレボドパ量に比べ、血液-脳関門を通過して脳内に取り込まれるレボドパ量は少ない<sup>3)</sup>。一方、ベンセラジド塩酸塩はレボドパ脱炭酸酵素阻害薬であり、脳以外の末梢各組織でレボドパの脱炭酸反応を防ぐ。このため、配合剤では末梢での血中レボドパ濃度が高まり、脳内へのレボドパ移行量が増加する。

レボドパ単独投与に比し、レボドパの1日用量を約1/5に減量でき、同等又はそれ以上の効果を発揮する。

また食欲不振、悪心、嘔吐等の消化器障害を軽減する。さらに、ピリドキシン塩酸塩(Vitamin B<sub>6</sub>)併用時でも作用は減弱されない。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 レボドパ

一般的名称: レボドパ(Levodopa)

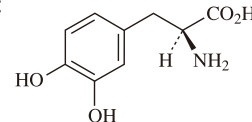
略名: L-DOPA

化学名: 3-Hydroxy-L-tyrosine

分子式: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>

分子量: 197.19

化学構造式:



性状: 白色又は僅かに灰色を帯びた白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。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。

融点: 約275°C(分解)

### 19.2 ベンセラジド塩酸塩

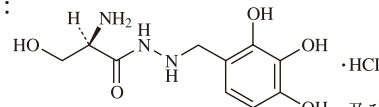
一般的名称: ベンセラジド塩酸塩  
(Benserazide Hydrochloride)

化学名: (2RS)-2-Amino-3-hydroxy-N'-(2,3,4-trihydroxybenzyl)propanoylhydrazide monohydrochloride

分子式: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · HCl

分子量: 293.70

化学構造式:



性状: 白色~灰白色の結晶性の粉末である。水又はギ酸に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは4.0~5.0である。吸湿性である。光によって徐々に着色する。水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

## 20. 取扱い上の注意

アルミ袋開封後は、遮光をした上で湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

100錠 [10錠(PTP)×10]

1000錠 [アルミ袋、バラ]

## 23. 主要文献

- 1) 横地正之 他：脳と神経. 1979 ; 31(4) : 339-348
- 2) 水野美邦 他：神経研究の進歩. 1977 ; 21(4) : 807-834
- 3) Pletscher, A. : Schweiz Med Wschr. 1970 ; 100(19) : 797-804

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部  
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号  
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**alfresa** アルフレッサ ファーマ株式会社  
大阪市中央区石町二丁目2番9号

®登録商標