

# 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剤

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

Carcopa Combination Tablets

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

本IFは2026年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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 ー日本病院薬剤師会ー

(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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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、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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・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利用者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、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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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

I F 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。I F 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 I F 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、I F 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

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	22
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	22
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	23
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	.....	25
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	25
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	26
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	28
4. 分子式及び分子量	4	4. 吸収	28
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	29
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	30
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	9. 透析等による除去率	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	10. 特定の背景を有する患者	30
IV. 製剤に関する項目	7	11. その他	30
1. 剤形	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	31
2. 製剤の組成	8	1. 警告内容とその理由	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	2. 禁忌内容とその理由	31
4. 力価	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	.....	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	.....	31
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	5. 重要な基本的注意とその理由	31
9. 溶出性	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
10. 容器・包装	20	7. 相互作用	33
11. 別途提供される資材類	21	8. 副作用	34
12. その他	21	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
V. 治療に関する項目	22	10. 過量投与	35
1. 効能又は効果	22	11. 適用上の注意	36
2. 効能又は効果に関連する注意	22	12. その他の注意	36

IX. 非臨床試験に関する項目	37
1. 薬理試験	37
2. 毒性試験	37
X. 管理的事項に関する項目	38
1. 規制区分	38
2. 有効期間	38
3. 包装状態での貯法	38
4. 取扱い上の注意	38
5. 患者向け資材	38
6. 同一成分・同効薬	38
7. 国際誕生年月日	38
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	39
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	39
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	39
11. 再審査期間	39
12. 投薬期間制限に関する情報	39
13. 各種コード	39
14. 保険給付上の注意	39
X I . 文献	40
1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	40
X II . 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41
X III . 備考	42
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	42
2. その他の関連資料	42

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

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

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

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

### 2. 製品の治療学的特性

#### (1) レボドパ

レボドパは、パーキンソン病の病態生理に重要な関連を有するといわれるドパミンの前駆物質で、血液・脳関門を通過し脳内に取りこまれ、そこでドパミンに転換されて生理作用を発揮し、パーキンソン病及びパーキンソン症候群に効果をもたらすとされている<sup>1,2)</sup>。  
(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

#### (2) カルビドパ水和物

カルビドパ水和物は、レボドパ脱炭酸酵素の阻害剤で、それ自体は血液・脳関門を通過せず、脳内へ移行しないため、これをレボドパとともに投与すると、レボドパの脳以外での脱炭酸反応を防ぎ、脳への移行を高める。また脳内に取りこまれたレボドパのドパミンへの転換には影響を及ぼさないため、脳内ドパミン量を増加させる<sup>3)</sup>。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(3) 重大な副作用として、悪性症候群、錯乱、幻覚、抑うつ、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。(「VIII.8.副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

#### 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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

#### 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

カルコーパ® 配合錠 L100

カルコーパ® 配合錠 L250

#### (2) 洋名

Carcopa Combination Tablets

#### (3) 名称の由来

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

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

レボドパ(JAN)

カルビドパ水和物(JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

Levodopa (JAN、INN)

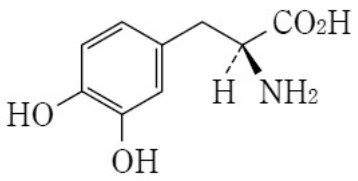
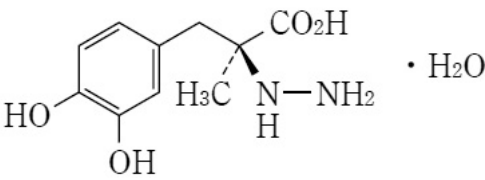
Carbidopa Hydrate (JAN)

Carbidopa (INN)

#### (3) ステム(s t e m)

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

### 3. 構造式又は示性式

レボドパ	
カルビドパ	

#### 4. 分子式及び分子量

(1) レボドパ :

分子式 :  $C_9H_{11}NO_4$

分子量 : 197.19

(2) カルビドパ水和物 :

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

分子量 : 244.24

#### 5. 化学名(命名法)又は本質

(1) レボドパ :

3-Hydroxy-L-tyrosine (IUPAC)

(2) カルビドパ水和物 :

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

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

(1) レボドパ :

L-DOPA

(2) カルビドパ水和物 :

該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

###### 1) レボドパ：

白色又は僅かに灰色を帯びた白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

###### 2) カルビドパ水和物：

白色～帯黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) レボドパ：

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

希塩酸に溶ける。

###### 2) カルビドパ水和物：

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

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

###### 1) レボドパ：

融点：約 275℃(分解)。

###### 2) カルビドパ水和物：

融点：約 197℃(分解)。

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

## (7) その他の主な示性値

### 1) レボドパ :

本品の飽和水溶液の pH は 5.0 ~ 6.5 である。

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

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

### 2) カルビドパ水和物 :

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

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### (1) レボドパ :

有効成分の確認試験法 : 日本薬局方「レボドパ」による

1) ニンヒドリン試液による呈色反応

2) 4-アミノアンチピリン試液による呈色反応

3) 紫外可視吸光度測定法

有効成分の定量法 : 日本薬局方「レボドパ」による

クリスタルバイオレット試液による滴定法(0.1 mol/L 過塩素酸)

### (2) カルビドパ水和物 :

有効成分の確認試験法 : 日本薬局方「カルビドパ水和物」による

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

有効成分の定量法 : 日本薬局方「カルビドパ水和物」による

液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤：素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

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

#### (3) 識別コード

IV. 1.(2) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

#### (4) 製剤の物性

##### カルコーパ配合錠 L100

硬度：29.4 N (3.0 kg) 以上

##### カルコーパ配合錠 L250

硬度：50 N 以上

#### (5) その他

該当資料なし

## 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	カルコーパ配合錠 L100	カルコーパ配合錠 L250
有効成分	1錠中 日局レボドパ 100 mg 日局カルビドパ水和物 10.8 mg (無水物として 10 mg)	1錠中 日局レボドパ 250 mg 日局カルビドパ水和物 27 mg (無水物として 25 mg)
添加剤	トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色 5 号	結晶セルロース、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、黄色 5 号

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当資料なし

## 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

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存試験での安定性<sup>4)</sup>

#### カルコーパ配合錠 L100

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
室温(成り行き温度・湿度)	PTP包装、バラ包装	36ヶ月	性状、確認試験、溶出性、定量法	規格内

※PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔

バラ包装：ポリエチレン瓶

(2) 加速試験での安定性<sup>5)</sup>

**カルコーパ配合錠 L100**

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP包装、 バラ包装	6ヶ月	性状、確認試験、崩壊性、定量法	規格内

※PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔  
バラ包装：ポリエチレン瓶

**カルコーパ配合錠 L250**

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP包装、 バラ包装	6ヶ月	性状、確認試験、純度試験、製剤 均一性、溶出性、定量法	規格内

※PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋  
バラ包装：褐色ガラス瓶

(3) 無包装下での安定性<sup>6)</sup>

**カルコーパ配合錠 L100**

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	30日目：硬度の低下 (4.0 kgf→1.6 kgf)で 規格外
40±1℃ (温度)	遮光・ 気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	90日目：硬度の低下 (4.0 kgf→2.4 kgf)で 規格外
25±1℃、 60万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 25日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

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(物理化学的変化)

該当しない

<参考：レボドパ(有効成分)の配合変化>

30℃ RH92%で、スルピリン、ミグレン、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。その他着色などの変化が起こりやすい医薬品が多いので配合には注意を要する。<sup>7)</sup>

## 9. 溶出性

### (1) 溶出挙動における同等性<sup>8)</sup>

#### カルコーパ配合錠 L100

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発審第 634 号)」に基づき、カルコーパ配合錠 L100 (試験製剤) 及びネオドバストン配合錠 L100 (標準製剤) の溶出挙動の同等性を評価した。

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

判定基準：

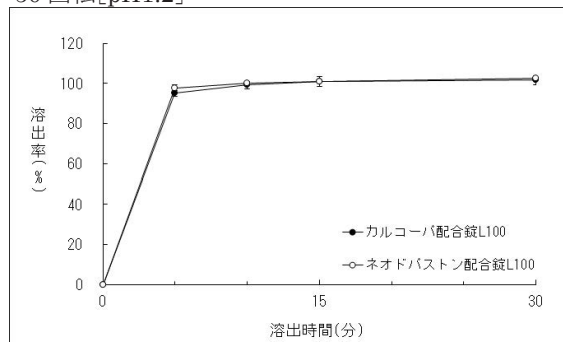
回転数	試験液	判定
50	pH1.2	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。  
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

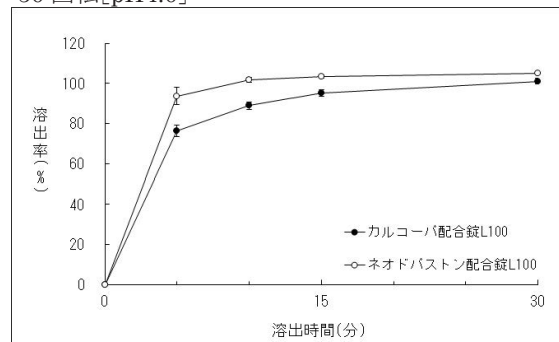
#### 1) レボドパ

図. 溶出曲線(n=6 ; mean ± S.D.)

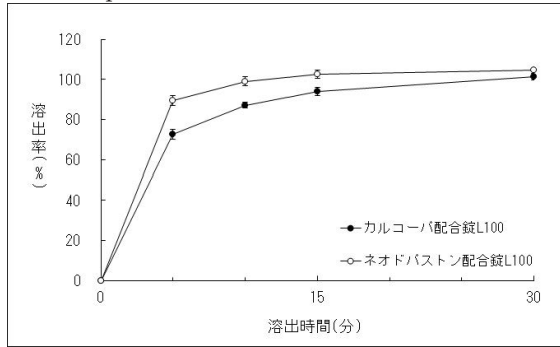
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH4.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

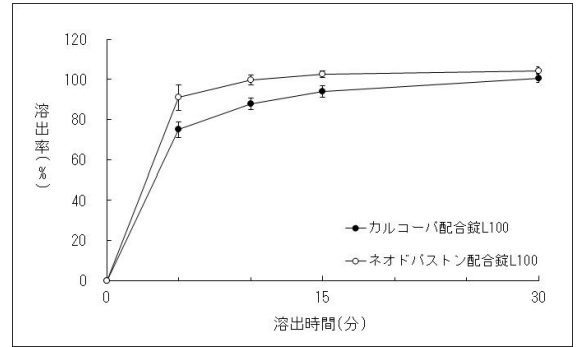


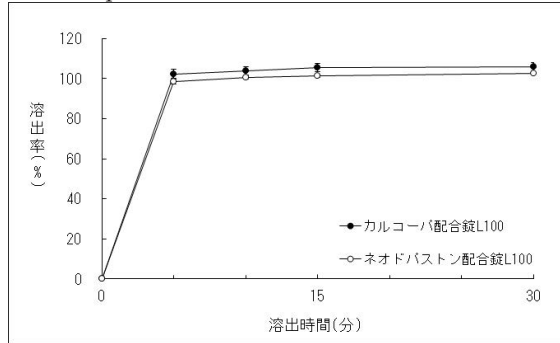
表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

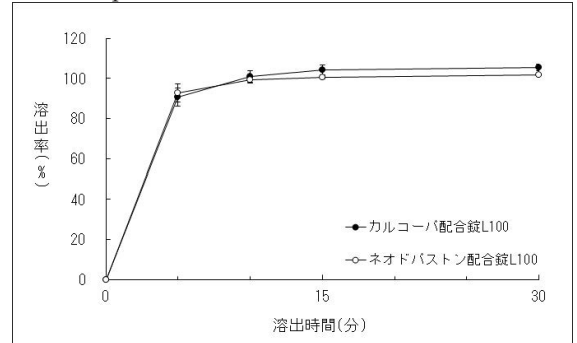
## 2) カルビドパ水和物

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean ± S.D.)

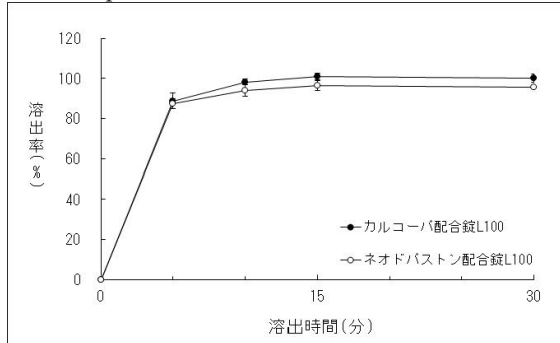
50回転[pH1.2]



50回転[pH4.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

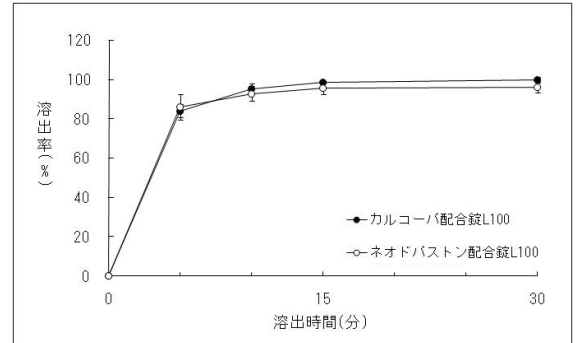


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

### カルコーパ配合錠 L250

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成12年2月14日付医薬審発第64号)に基づき、カルコーパ配合錠 L250 (試験製剤)及びレボドパ 100mg・カルビドパ 10mg 配合錠(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

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

判定基準：

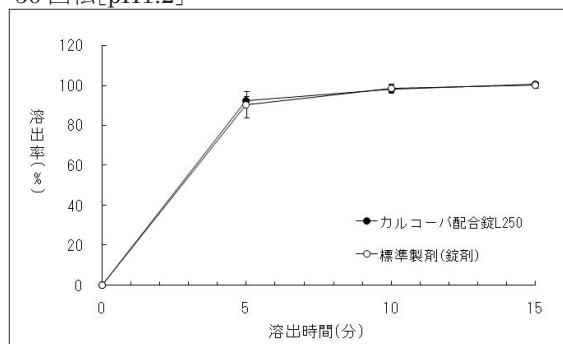
回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH6.5 pH6.8 (レボドパのみ) pH7.5 (カルビドパのみ) 水	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。
100	pH6.5	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。  
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

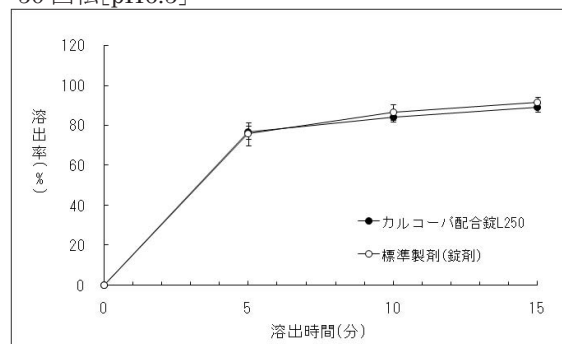
### 1) レボドパ

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

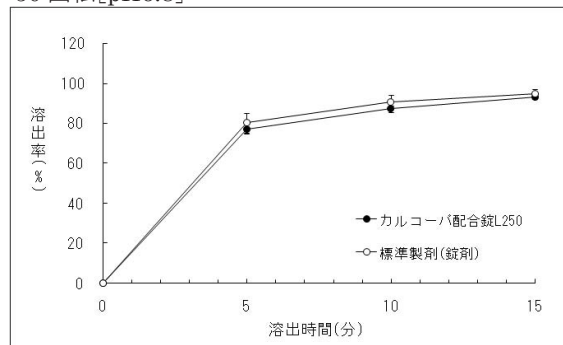
50 回転 [pH1.2]



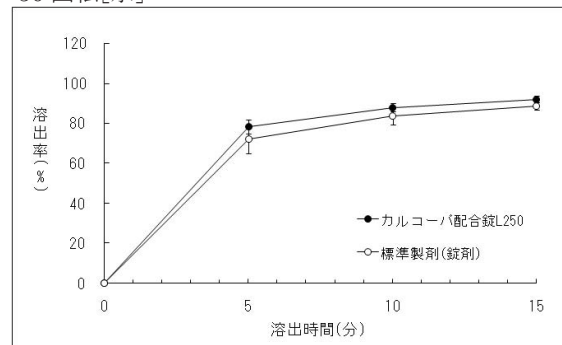
50 回転 [pH6.5]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH6.5]

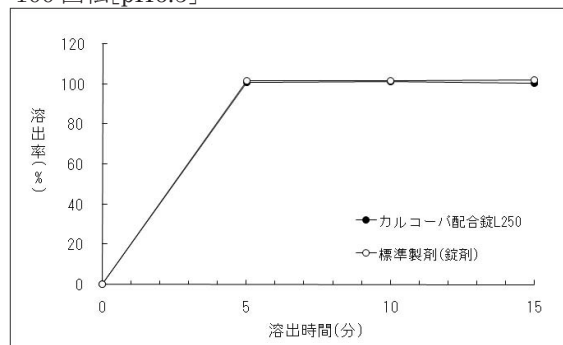


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

50rpm、pH1.2

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

## 50rpm、pH6.5

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

## 50rpm、pH6.8

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

## 50rpm、水

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

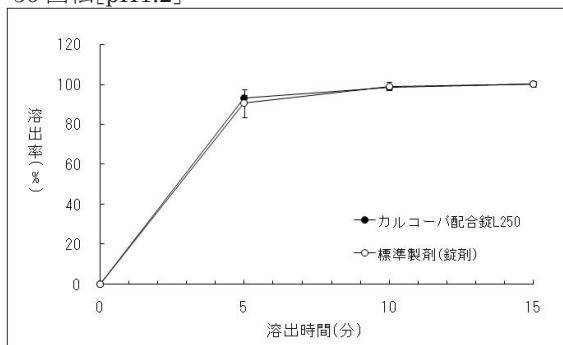
## 100rpm、pH6.5

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

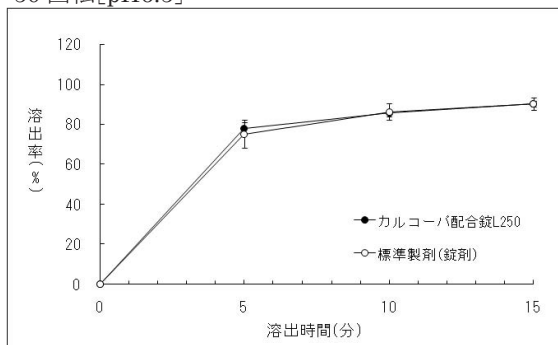
## 2) カルピドパ水和物

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

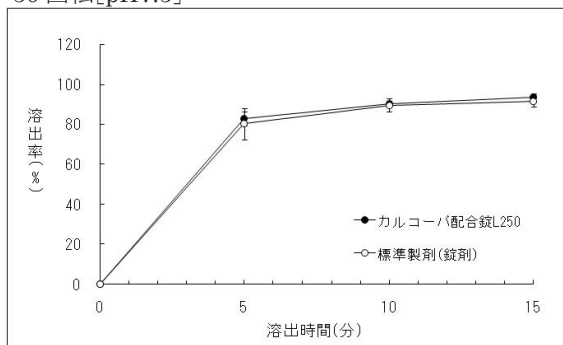
50 回転 [pH1.2]



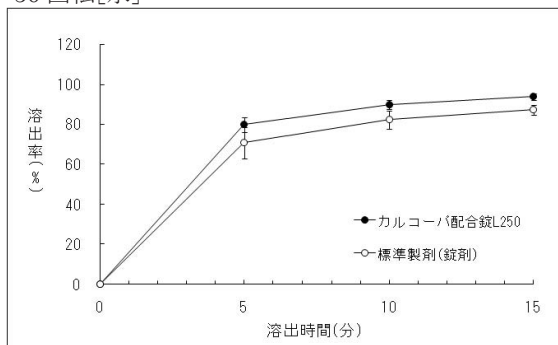
50 回転 [pH6.5]



50 回転 [pH7.5]



50 回転 [水]



100 回転 [pH6.5]

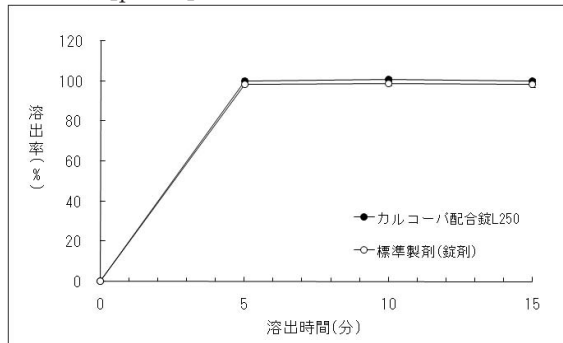


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

50rpm、pH1.2

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

50rpm、pH6.5

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

## 50rpm、pH7.5

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

## 50rpm、水

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

100rpm、pH6.5

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

## (2) 溶出規格

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

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

\*カルビドパ無水物として

## 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

〈カルコーパ配合錠 L100〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈カルコーパ配合錠 L250〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カルコーパ配合錠 L100

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリエチレンキャップ)、乾燥剤

PTP サイズ：35×88 (mm)

カルコーパ配合錠 L250

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

PTP サイズ：40×113 (mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

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100～125mg、1日100～300mg 経口投与よりはじめ、毎日又は隔日にレボドパ量として100～125mg 宛増量し、最適投与量を定め維持量(標準維持量はレボドパ量として1回200～250mg、1日3回)とする。  
なお、症状により適宜増減するが、レボドパ量として1日1500mgを超えないこととする。

レボドパ既服用患者：

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

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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100mg・カルビドパ水和物10.8mg	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250mg・カルビドパ水和物27mg	1回1/2錠、1日1/2錠～1錠よりはじめ、毎日又は隔日に1/2錠宛増量し、最適量を定め維持量(標準；1回1錠、1日3回)とする。症状により適宜増減するが、1日6錠を超えないこと。

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

## 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

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 国内二重盲検比較試験

117 例のパーキンソン病及びパーキンソン症候群患者を対象とし、レボドパ・カルビドパ水和物とレボドパとの比較対照試験が行われた結果、レボドパの用量を 1/5 に減量してあるにも拘らず、最終全般改善度、概括安全度、有用度のいずれも、対照薬に比べ有意にまさっており、レボドパ・カルビドパ水和物の有用性が確認された<sup>9)</sup>。

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 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(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

該当資料なし

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

レボドパ含有製剤：レボドパ、レボドパ・ベンセラジド(4：1)配合

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

##### 1) レボドパ

レボドパは、パーキンソン病の病態生理に重要な関連を有するといわれるドパミンの前駆物質で、血液・脳関門を通過し脳内に取りこまれ、そこでドパミンに転換されて生理作用を発揮し、パーキンソン病及びパーキンソン症候群に効果をもたらすとされている<sup>1,2)</sup>。

##### 2) カルビドパ水和物

カルビドパ水和物は、レボドパ脱炭酸酵素の阻害剤で、それ自体は血液・脳関門を通過せず、脳内へ移行しないため、これをレボドパとともに投与すると、レボドパの脳以外での脱炭酸反応を防ぎ、脳への移行を高める。また脳内に取りこまれたレボドパのドパミンへの転換には影響を及ぼさないため、脳内ドパミン量を増加させる<sup>3)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) レボドパの薬理

###### ・ $\gamma$ 運動ニューロンに対する作用

ペントバルビタール麻酔したネコを用い、尾状核、中脳網様体、大脳皮質、小脳前葉等を電気刺激することによって起こされる $\gamma$ 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>10)</sup>。

###### ・ 薬剤その他処置に伴う無動、筋緊張亢進、振戦に対する作用

正常又は片側性脳損傷サルに $\alpha$ -メチル-L-チロシンを投与すると振戦及び緊張が誘発されるが、レボドパの投与により短時間内に消失がみられた<sup>11,12)</sup>。

##### 2) カルビドパ水和物の薬理

カルビドパ水和物は単独投与の場合、通常用量ではほとんどカルビドパ水和物自体としての薬理作用を示さない<sup>3)</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

パーキンソン病患者 3 例にレボドパ 250 mg とカルビドパ 25 mg を経口併用投与した結果、最高血中ドパ濃度(投与後 1 ～ 2 時間値)はレボドパ 250 mg 単独投与に比べ約 4 倍の高値を示し、投与 5 時間後もなお高濃度が維持されていた。一方、レボドパの主要代謝物であるドパミンの血中濃度は低下し、尿中ホモバニリン酸(HVA)の排泄量は減少した<sup>13)</sup>。

#### 生物学的同等性試験

<参考：ビーグル犬><sup>14)</sup>

#### カルコーパ配合錠 L100

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

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

#### 1) レボドパ

<薬物動態パラメータ>

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

(Mean±S.E.,n=10)

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

	AUC <sub>(0→7)</sub>	Cmax
95%信頼区間(%)	-6.86 ≤ δ ≤ 16.34	-19.10 ≤ δ ≤ 4.93

## 2) カルビドパ水和物

<薬物動態パラメータ>

	AUC <sub>(0→7)</sub> (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルコーバ配合錠 L100	0.34±0.04	0.19±0.01	0.68±0.11	1.00±0.08
ネオドパストン配合錠 L100	0.36±0.03	0.19±0.01	0.90±0.18	1.27±0.12

(Mean±S.E.,n=10)

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

	AUC <sub>(0→7)</sub>	Cmax
95%信頼区間(%)	-3.97 ≤ δ ≤ 18.34	-11.87 ≤ δ ≤ 11.56

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

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

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。

「VIII. 7. 相互作用」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

(1) レボドパ：

消化管より吸収される。<sup>7)</sup>

バイオアベイラビリティ：40～80%<sup>7)</sup>

(2) カルビドパ水和物：

バイオアベイラビリティ：40～70%<sup>15)</sup>

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットにカルビドパ水和物(25 mg/kg)腹腔内投与 30 分後に <sup>14</sup>C 標識レボドパ(50 mg/kg)を経口投与し、脳の放射能活性を測定した結果、レボドパ濃度は、レボドパ単独投与に比べ上昇した<sup>16)</sup>。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ウサギ>

動物実験(ウサギ)で催奇形性が報告されている。

### (3) 乳汁への移行性

乳汁分泌が抑制されるおそれがある。

<参考：ラット>

動物実験(ラット)でレボドパの乳汁移行が知られている。

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識カルビドパ 20 mg/kg を静脈内投与したとき、投与 2 時間後において血漿中放射能濃度の約 8% が乳汁中に認められた<sup>17)</sup>。

### (4) 髄液への移行性

パーキンソン病患者 3 例にレボドパ 250 mg とカルビドパ 25 mg を経口併用投与したときの髄液中ドパミン濃度は 4 倍用量のレボドパ単独投与と同程度の最高濃度を示し、より持続性を示した<sup>18)</sup>。

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿におけるカルビドパ 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の血漿蛋白結合率は  $36 \pm 1.6\%$  であった<sup>17)</sup> (*in vitro*)。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝経路としては、カルビドパ水和物との併用によりレボドパの脱炭酸反応が抑制されるため、COMT による 3-O-メチルドパを経てホモバニリン酸(HVA)となる系が主と考えられた<sup>19)</sup> (*in vitro*)。

### (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

### (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

#### 1) レボドパ<sup>7)</sup> :

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

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

#### 2) カルビドパ水和物 :

該当資料なし

## 7. 排泄

### (1) レボドパ：

排泄部位：該当資料なし

<参考：ラット>

尿及びふん便中<sup>7)</sup>

排泄率：該当資料なし

<参考：ラット>

ラットでは経口投与後 24 時間までに、投与量の 85%以上が尿中に、5%がふん便中に排泄される。<sup>7)</sup>

### (1) カルビドパ水和物：

排泄部位：尿及びふん便中<sup>15)</sup>

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

## 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

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、症状が悪化するおそれがある。]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 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。

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。

8.2.1 wearing off (up and down)現象があらわれた場合には、1日用量の範囲内で投与回数を増やす等の処置を行うこと。

8.2.2 on and off 現象があらわれた場合には、維持量の漸減又は休薬を行う。症状悪化に際しては、その他の抗パーキンソン剤の併用等の処置を行うこと。

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。[11.1.4 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

症状の悪化があらわれることがある。

##### 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。

##### 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

#### 9.2 腎機能障害患者

副作用の発現が増加するおそれがある。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

副作用の発現が増加するおそれがある。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験(ウサギ)で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(ラット)でレボドパの乳汁移行が報告されている。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

不安、不眠、幻覚、血圧低下等の副作用があらわれるおそれがある。一般に生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 メチルドパ水合物、レセルピン、節遮断剤等	血圧降下剤の作用を増強することがある。	機序は不明であるが、レボドパに血圧降下作用があるためと考えられている。
抗精神病薬 フェノチアジン系薬剤 (クロルプロマジン等) ブチロフェノン系薬剤 (ハロペリドール等) その他 (ペロスピロン等)	本剤の作用が減弱することがある。	これらの薬剤によりドパミン受容体が遮断される。
他の抗パーキンソン剤 抗コリン剤、アマンタジン 塩酸塩、プロモクリプチン メシル酸塩	精神神経系の副作用が増強することがある。	併用によりレボドパの効果増加につながるが、同時に精神神経系の副作用が増強される可能性もある。
NMDA 受容体拮抗剤 メマンチン塩酸塩等	本剤の作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤により、ドパミン遊離が促進する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パパペリン塩酸塩	本剤の作用が減弱するおそれがある。	パパペリン塩酸塩が線条体にあるドパミンレセプターをブロックする可能性がある。
鉄剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	キレートを形成し、本剤の吸収が減少するとの報告がある。
イソニアジド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は不明であるが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。
スピラマイシン	レボドパの血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	カルビドパの吸収が阻害されることにより、レボドパの血中濃度が低下したとの報告がある。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 悪性症候群(頻度不明)

急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック状態等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(頻度不明)、幻覚(頻度不明)、抑うつ(頻度不明)

###### 11.1.3 溶血性貧血(頻度不明)、血小板減少(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) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系	不随意運動(31.8%)、不眠、不安・焦燥感、めまい、頭痛、味覚異常、妄想	傾眠、倦怠感・脱力感、見当識喪失	病的賭博、病的性欲亢進、ドパミン調節障害症候群、歩行障害、興奮、振戦の増強、しびれ感
消化器	悪心(11.9%)、嘔吐、食欲不振、口渇、便秘、腹痛、下痢	腹部膨満感、腹部不快感、嚥下障害	胸やけ、唾液分泌過多、口内炎
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		不整脈	血圧上昇、起立性低血圧、心悸亢進、血圧低下
眼			視覚異常
肝臓 <sup>注)</sup>			AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇
腎臓			浮腫、BUN 上昇
その他	のぼせ感、発汗		筋肉痛、体重減少、痰・口腔内粘膜・汗・尿・便・唾液等の変色(黒色等)、抗 DNA 抗体の陽性例、クームス試験の陽性例、脱毛、嗄声

注) 投与中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

ニトロプルシドナトリウム水和物の検尿テープによる尿検査では、ケトン体反応が偽陽性になる場合がある。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに嘔気、嘔吐、不整脈等が起こるおそれがある。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物、レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動(遅発性ジスキネジア)を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。

15.1.2 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。

15.1.3 高蛋白食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

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

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 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

該当資料なし

#### (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：レボドパ 該当しない

カルビドパ水和物 該当しない

### 2. 有効期間

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

アルミピロー包装又はバラ包装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 : 有り

くすりのしおり : 有り

その他の患者向け資材：カルコーパ配合錠を服用される患者さんにご家族の方へ

(参照先：共和薬品工業株式会社医療関係者用ホームページ

<https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/>)

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：メネシット配合錠 100、配合錠 250

ネオドパストン配合錠 L100、配合錠 L250

同効薬 : レボドパ、レボドパ・ベンセラジド(4 : 1)配合

### 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

**カルコーパ配合錠 L100**

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 <sup>注)</sup> カルコーパ錠 100mg	1990年11月15日	20300AMZ00871	1992年7月10日	1998年12月21日
販売名変更 カルコーパ配合錠 L100	2010年5月24日 (代替新規承認)	22200AMX00349	2010年11月19日	〃

注) 経過措置期間終了 2011年8月31日

**カルコーパ配合錠 L250**

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カルコーパ配合錠 L250	2011年1月14日	22300AMX00053	2011年6月24日	2011年6月24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

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
カルコーパ配合錠 L100	1169101F1154	1169101F1154	101241501	620124101
カルコーパ配合錠 L250	1169101F2061	1169101F2061	120508401	622050801

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) Hornykiewicz O : Pharmacol Rev. 1966 ; 18 (2) : 925-964 (PMID : 5328389)
- 2) Cotzias GC, et al. : N Engl J Med. 1967 ; 276 (7) : 374-379 (PMID : 5334614)
- 3) Porter CC, et al. : Biochem Pharmacol. 1962 ; 11 : 1067-1077 (PMID : 13972347)
- 4) 社内資料 : 安定性試験(長期保存試験)
- 5) 社内資料 : 安定性試験(加速試験)
- 6) 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 7) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 ; C-6254
- 8) 社内資料 : 生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 9) 加瀬正夫, 他 : 医学のあゆみ. 1977 ; 101 (11) : 796-813
- 10) 酒井豊, 他 : 日本薬理学雑誌. 1973 ; 69 (3) : 467-482
- 11) Goldstein M, et al. : Nature. 1969 ; 224 (5217) : 382-384 (PMID : 4981037)
- 12) Bedard P, et al. : Can J Physiol Pharmacol. 1970 ; 48 (1) : 82-84 (PMID : 4984213)
- 13) 大本堯史, 他 : 基礎と臨床. 1976 ; 10 : 507-517
- 14) 社内資料 : 生物学的同等性試験[配合錠 L100]
- 15) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 ; C-1401
- 16) Komai T, et al. : J Pharm Dyn. 1978 ; 1 : 271-280
- 17) Vickers S, et al. : Drug Metab Dispos. 1974 ; 2 (1) : 9-22 (PMID : 4150141)
- 18) Ohmoto T, et al. : Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1975 ; 29 (1) : 1-12 (PMID : 1158313)
- 19) Maeda T, et al. : J Pharm Dyn. 1978 ; 1 : 288-300

2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

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

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

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

試験方法：

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

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

結果：

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

### 2. その他の関連資料

該当資料なし