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・ベンセラジド塩酸塩製剤

マドパー®配合錠L50
マドパー®配合錠L100
MADOPAR® Combination Tablets

剤形	素錠（割線入り）
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	マドパー配合錠L50： 1錠中　日局レボドパ50mg 日局ベンセラジド塩酸塩14.25mg（ベンセラジドとして12.5mg） マドパー配合錠L100： 1錠中　日局レボドパ100mg 日局ベンセラジド塩酸塩28.5mg（ベンセラジドとして25mg）
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・販売開始年月日	マドパー配合錠L50： 製造販売承認年月日：2024年2月15日 薬価基準収載年月日：2024年6月14日 販売開始年月日：2024年6月14日 マドパー配合錠L100： 製造販売承認年月日：2024年2月15日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2024年6月14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：太陽ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合せ窓口	太陽ファルマ株式会社　お客様相談室 TEL：0120-533-030 受付時間 9:00-17:30（土・日・祝・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.taiyo-pharma.co.jp/

本IFは2024年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
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－

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（https://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・表現には薬機法の広告規則や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、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 を活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。

（2020 年 4 月改訂）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
１．開発の経緯 …… 1
２．製品の治療学的特性 …… 1
３．製品の製剤学的特性 …… 1
４．適正使用に関して周知すべき特性…… 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項…… 2
（１）承認条件 …… 2
（２）流通・使用上の制限事項…… 2
６．RMP の概要…… 2
Ⅱ．名称に関する項目 …… 3
１．販売名 …… 3
（１）和名 …… 3
（２）洋名 …… 3
（３）名称の由来 …… 3
２．一般名 …… 3
（１）和名（命名法） …… 3
（２）洋名（命名法） …… 3
（３）ステム（stem） …… 3
３．構造式又は示性式 …… 3
４．分子式及び分子量 …… 3
５．化学名（命名法）又は本質…… 4
６．慣用名、別名、略号、記号番号…… 4
Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 5
１．物理化学的性質 …… 5
（１）外観・性状 …… 5
（２）溶解性 …… 5
（３）吸湿性 …… 5
（４）融点（分解点）、沸点、凝固点…… 5
（５）酸塩基解離定数 …… 5
（６）分配係数 …… 5
（７）その他の主な示性値 …… 5
２．有効成分の各種条件下における安定性…… 6
３．有効成分の確認試験法、定量法…… 6
Ⅳ．製剤に関する項目 …… 7
１．剤形 …… 7
（１）剤形の区別 …… 7
（２）製剤の外観及び性状 …… 7
（３）識別コード …… 7
（４）製剤の物性 …… 7
（５）その他 …… 7
２．製剤の組成 …… 7
（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 7
（２）電解質等の濃度 …… 7
（３）熱量 …… 7
３．添付溶解液の組成及び容量…… 7
４．力価 …… 8
５．混入する可能性のある夾雑物…… 8
６．製剤の各種条件下における安定性…… 8
７．調製法及び溶解後の安定性…… 11
８．他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 11
９．溶出性 …… 11
10．容器・包装 …… 12
（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…… 12
（２）包装 …… 12
（３）予備容量 …… 12
（４）容器の材質…… 12
11．別途提供される資材類…… 12
12．その他 …… 12
Ⅴ．治療に関する項目…… 13
１．効能又は効果…… 13
２．効能又は効果に関連する注意…… 13
３．用法及び用量…… 13
（１）用法及び用量の解説…… 13
（２）用法及び用量の設定経緯・根拠…… 13
４．用法及び用量に関連する注意…… 13
５．臨床成績 …… 13
（１）臨床データパッケージ…… 13
（２）臨床薬理試験…… 14
（３）用量反応探索試験…… 14
（４）検証的試験…… 14
（５）患者・病態別試験…… 14
（６）治療的使用…… 15
（７）その他 …… 15
Ⅵ．薬効薬理に関する項目…… 16
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群… 16
２．薬理作用 …… 16
（１）作用部位・作用機序…… 16
（２）薬効を裏付ける試験成績…… 16
（３）作用発現時間・持続時間…… 16
Ⅶ．薬物動態に関する項目…… 17
１．血中濃度の推移…… 17
（１）治療上有効な血中濃度…… 17
（２）臨床試験で確認された血中濃度…… 17
（３）中毒域 …… 17
（４）食事・併用薬の影響…… 18
２．薬物速度論的パラメータ…… 18
（１）解析方法 …… 18
（２）吸収速度定数…… 18
（３）消失速度定数…… 18
（４）クリアランス…… 18
（５）分布容積 …… 18
（６）その他 …… 18
３．母集団（ポピュレーション）解析…… 18
（１）解析方法 …… 18
（２）パラメータ変動要因…… 18
４．吸収 …… 18
５．分布 …… 18
（１）血液－脳関門通過性…… 18
（２）血液－胎盤関門通過性…… 19
（３）乳汁への移行性…… 19
（４）髄液への移行性…… 19
（５）その他の組織への移行性…… 19
（６）血漿蛋白結合率…… 19
６．代謝 …… 19
（１）代謝部位及び代謝経路…… 19

（２）代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率 ····· 20
（３）初回通過効果の有無及びその割合····· 20
（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 ····· 20
７．排泄 ····· 20
８．トランスポーターに関する情報····· 20
９．透析等による除去率 ····· 20
10．特定の背景を有する患者 ····· 20
11．その他 ····· 20
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目··· **22**
１．警告内容とその理由 ····· 22
２．禁忌内容とその理由 ····· 22
３．効能又は効果に関連する注意とその理由·· 22
４．用法及び用量に関連する注意とその理由·· 22
５．重要な基本的注意とその理由····· 22
６．特定の背景を有する患者に関する注意···· 22
（１）合併症・既往歴等のある患者····· 22
（２）腎機能障害患者 ····· 23
（３）肝機能障害患者 ····· 23
（４）生殖能を有する者 ····· 23
（５）妊婦 ····· 23
（６）授乳婦 ····· 23
（７）小児等 ····· 23
（８）高齢者 ····· 23
７．相互作用 ····· 23
（１）併用禁忌とその理由 ····· 23
（２）併用注意とその理由 ····· 24
８．副作用 ····· 25
（１）重大な副作用と初期症状····· 25
（２）その他の副作用 ····· 25
（３）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 ····· 26
９．臨床検査結果に及ぼす影響[12)]····· 29
10．過量投与 ····· 29
11．適用上の注意 ····· 29
12．その他の注意 ····· 29
（１）臨床使用に基づく情報 ····· 29
（２）非臨床試験に基づく情報····· 29
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 ····· **30**
１．薬理試験 ····· 30
（１）薬効薬理試験 ····· 30
（２）安全性薬理試験 ····· 30
（３）その他の薬理試験 ····· 30
２．毒性試験 ····· 30
（１）単回投与毒性試験 ····· 30
（２）反復投与毒性試験 ····· 30
（３）遺伝毒性試験 ····· 31
（４）がん原性試験 ····· 31
（５）生殖発生毒性試験[19-22)]····· 31
（６）局所刺激性試験 ····· 31
（７）その他の特殊毒性 ····· 31
Ⅹ．管理的事項に関する項目 ····· **32**
１．規制区分 ····· 32
２．有効期間 ····· 32
３．包装状態での貯法 ····· 32
４．取扱い上の注意····· 32
５．患者向け資材····· 32
６．同一成分・同効薬····· 32
７．国際誕生年月日····· 32
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····· 32
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····· 33
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ····· 33
11．再審査期間 ····· 33
12．投薬期間制限に関する情報····· 33
13．各種コード ····· 33
14．保険給付上の注意····· 33
ⅩⅠ．文献 ····· **34**
１．引用文献 ····· 34
２．その他の参考文献····· 34
ⅩⅡ．参考資料 ····· **35**
１．主な外国での発売状況····· 35
２．海外における臨床支援情報····· 35
ⅩⅢ．備考 ····· **38**
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····· 38
（１）粉砕 ····· 38
（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 ····· 38
２．その他の関連資料····· 38

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。

一般社団法人日本神経学会及び一般社団法人日本パーキンソン病・運動障害疾患学会より、パーキンソン病患者におけるレボドパの投与量調整による運動合併症（ウエアリングオフ、レボドパ誘発性ジスキネジア）の改善と医療現場の負担軽減のため、マドパー配合錠の効能・効果及び用法・用量の範囲で、マドパー配合錠の半量かつ割線入り製剤を早期に使用できるよう製剤開発の要請があり、太陽ファルマ株式会社はマドパー配合錠の販売名をマドパー配合錠 L100 に変更するとともに、マドパー配合錠 L100 の半量かつ割線入り製剤となるマドパー配合錠 L50 の承認申請を行い、2024 年 2 月に承認された。

２．製品の治療学的特性

レボドパ単味剤に比べ、下記の特徴を有する。
１）レボドパの投与量を 1/5 に節減できる。（「Ⅴ．５．（４）検証的試験、（７）その他、Ⅶ．１．（２）臨床試験で確認された血中濃度」参照）
２）レボドパ治療中、副作用発現のためマドパー配合錠に変更し、副作用が軽減・消失した例は 85.9%（73/85 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）等であった。（「Ⅴ．５．（７）その他」参照）
（本剤の主な副作用として嘔気・嘔吐・食欲不振、また胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者にて症状が悪化するおそれがあるため十分な注意が必要である。）
３）レボドパ単味剤からマドパー配合錠に切り換えた 75%（128/171 例）に治療効果の増大が認められた。（「Ⅴ．５．（７）その他」参照）
４）マドパー配合錠の効果発現日は 62.4%（68/109 例）が１週間以内であった。（「Ⅴ．５．（７）その他」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、悪性症候群（Syndrome malin）、幻覚、抑うつ、錯乱、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．（１）重大な副作用と初期症状、（３）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照）

３．製品の製剤学的特性

マドパー配合錠 L50 は、パーキンソン病患者におけるレボドパの投与量微調整による運動合併症（ウエアリングオフ、レボドパ誘発性ジスキネジア）の改善と医療現場の負担軽減のために開発したマドパー配合錠 L100 の半量かつ割線入り製剤である。

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	タイトル、参照先
RMP	該当しない	－
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

マドパー®配合錠 L50

マドパー®配合錠 L100

（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）

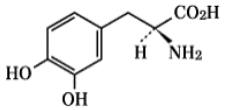
（３）ステム（stem）

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

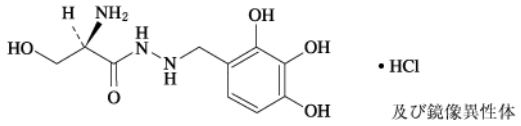
ベンセラジド塩酸塩：不明

３．構造式又は示性式

レボドパ：



ベンセラジド塩酸塩：



及び鏡像異性体

４．分子式及び分子量

レボドパ：
分子式：$C_9H_{11}NO_4$、分子量：197.19

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

５．化学名（命名法）又は本質

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

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

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

（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：$-NH_3^+$ 測定法：滴定法）
pKa 2　約 9.3（帰属：フェノール性－OH 測定法：滴定法）

（６）分配係数

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：$E^{1\%}_{1cm}$(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 ヵ月保存、40℃ 50%RH（シャーレ開放）3 ヵ月保存、37℃ 90%RH（シャーレ開放）3 ヵ月保存、キセノンランプ（シャーレ開放）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。

ベンセラジド塩酸塩：

室内散乱光（無色ガラス瓶密栓）3 ヵ月保存及び 40℃ 75% RH（かっ色ガラス瓶密栓）3 ヵ月保存において、2 ヵ月以上の経時で外観変化（変色）が認められた以外には、変化はなかった。

また室温（かっ色ガラス瓶密栓）24 ヵ月保存及び室内散光（かっ色ガラス瓶密栓）3 ヵ月保存において変化は認められず安定であった。

３．有効成分の確認試験法、定量法

レボドパ

日局「レボドパ」確認試験、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」確認試験、定量法による。

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	色・剤形	外形		平均重量
		平面	側面	
マドパー配合錠 L50	淡赤色の 割線入り素錠	 直径：約 7.0mm	 厚さ：約 2.7mm	約 135mg
マドパー配合錠 L100	淡赤色の 割線入り素錠	 直径：約 9.0mm	 厚さ：約 3.3mm	約 270mg

（３）識別コード

マドパー配合錠 L50　：TYP50

マドパー配合錠 L100 ：FR

（４）製剤の物性

該当しない

（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	マドパー配合錠 L50	マドパー配合錠 L100
有効成分	1 錠中 日局レボドパ 50mg 日局ベンセラジド塩酸塩 14.25mg （ベンセラジドとして 12.5mg）	1 錠中 日局レボドパ 100mg 日局ベンセラジド塩酸塩 28.5mg （ベンセラジドとして 25mg）
添加剤	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	

（２）電解質等の濃度

該当しない

（３）熱量

該当しない

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

マドパー配合錠 L50：

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60%RH	－	PTP＋ピロー包装	3 年間	規格内（保存期間：18 ヵ月、試験継続中）
加速試験		40℃	75%RH	－	PTP＋ピロー包装	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	湿度	30℃	75%RH	室内光	素錠（無包装）	3 ヵ月	レボドパ：規格内 ベンセラジド塩酸塩：1 ヵ月時点で規格外となった。
					分割錠（無包装）	3 ヵ月	
					PTP	3 ヵ月	規格内
	光	25℃	60%RH	D65 蛍光ランプ／2000lx	素錠（無包装）	総照度 120 万 lx・hr	規格内 参考値（性状）にて変化が確認された。試験開始時の淡赤色から、30 万 lx・hr 時点でごく薄い黄赤色に、60 万 lx・hr 時点でごく薄い帯黄赤色に、120 万 lx・hr 時点で明るい灰帯赤黄色に変化が確認された。
					分割錠（無包装）	総照度 120 万 lx・hr	
					PTP	総照度 120 万 lx・hr	規格内 参考値（性状）にて変化が確認された。試験開始時から 30 万 lx・hr 時点までは淡赤色であったが、60 万 lx・hr 時点では薄い帯黄赤色に、120 万 lx・hr 時点ではごく薄い黄赤色への変化が確認された。

測定項目：

長期保存試験、加速試験：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法、硬度、純度試験

苛酷試験（湿度、光）：性状（参考値）、溶出性、定量法、硬度（参考値）

マドパー配合錠 L100：

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 ヵ月
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＞

マドパー配合錠 L100 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	淡褐色素錠	淡褐色素錠
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）

マドパー配合錠 L100 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

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）

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

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。

9．溶出性

マドパー配合錠 L50：

マドパー配合錠 L100 の半量製剤であり、全ての成分の組成比が同一での変更になることから「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」（令和 2 年 3 月 19 日付 薬生薬審発第 0319 第 1 号により改正）の処方変更水準が A 水準に該当し、マドパー配合錠 L100 で設定されている規格及び試験方法より設定。

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 85%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。

マドパー配合錠 L100：

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。

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

	マドパー配合錠 L50	マドパー配合錠 L100
ピロー包装		
PTP		

20. 取扱い上の注意
開封後は湿気を避けて保存すること。

（２）包装

マドパー配合錠 L50：

100 錠［10 錠（PTP）×10］

マドパー配合錠 L100：

100 錠［10 錠（PTP）×10］

1000 錠［10 錠（PTP）×100］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレン

PTP：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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．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

6. 用法及び用量
〈マドパー配合錠 L50〉
レボドパ未投与例の場合：
通常成人は初回 1 日量 2～6 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 2～4 錠ずつ漸増し、維持量として 1 日 6～12 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 2 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 6～12 錠を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
〈マドパー配合錠 L100〉
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。

（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 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．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

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[1)]を行った。

試験薬剤：配合剤（レボドパ 50mg＋ベンセラジド 12.5mg（マドパー配合錠 L50 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、全般安全度、全般有用度

試験結果：

・固定量（治療期間中の維持量）

治療期間	薬剤	平均錠数（S.D.）	U 検定
第一治療期間	配合剤	13.57（3.62）	N.S.
	レボドパ単味剤	13.88（3.11）	
第二治療期間	配合剤	14.24（3.53）	N.S.
	レボドパ単味剤	13.54（3.44）	

・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）

医師による優劣比較（薬剤間）	配合剤が優れる	同等	レボドパ単味剤が優れる	S 検定
全般改善度	48 例（53%）	24 例（27%）	18 例（20%）	P＜0.001
全般安全度	39 例（43%）	34 例（38%）	17 例（19%）	P＜0.01
全般有用度	53 例（59%）	18 例（20%）	19 例（21%）	P＜0.001

・副作用

配合剤投与群：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）等がみられた。

レボドパ単味剤群：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。

1) 水野美邦、他：神経研究の進歩 21：807, 1977

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

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[2)]。

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）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。

[2)] 社内資料：一般臨床試験

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

レボドパ：ドパミン、アマンタジン塩酸塩など

ベンセラジド塩酸塩：カルビドパ水和物
注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の添付文書を参照すること。

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 3×10^{-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：AA５倍、PCA　1/2倍
ベンセラジド　3mg／kg投与：AA８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

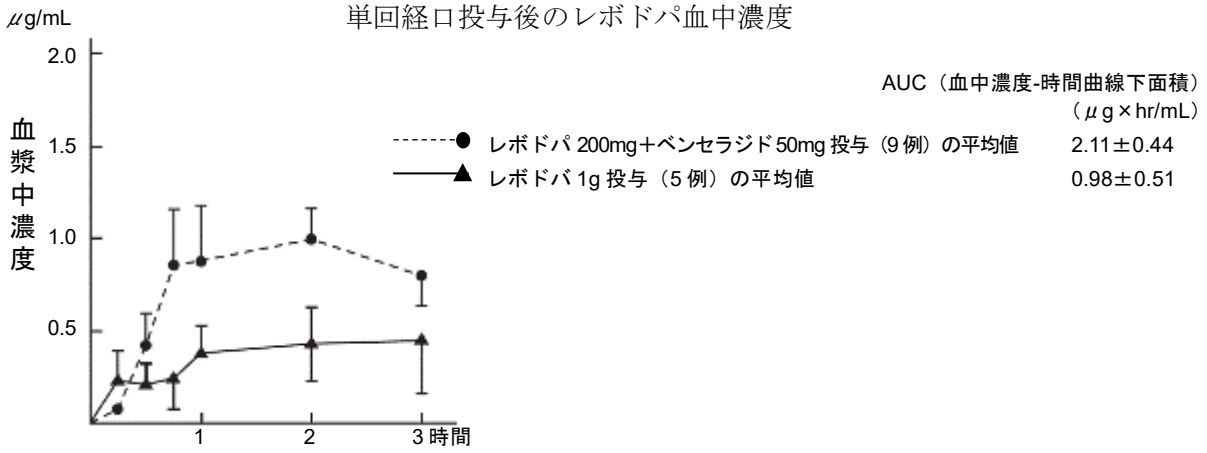
（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

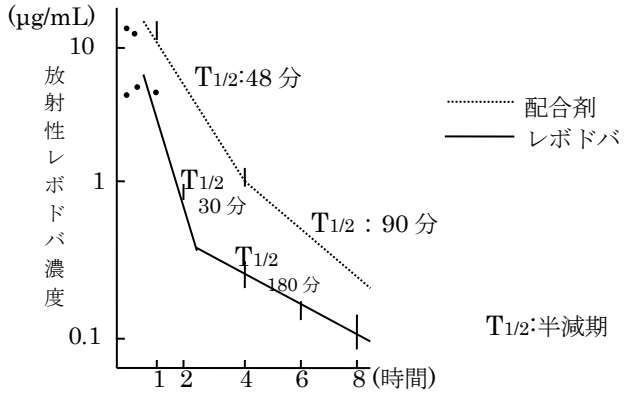
パーキンソン病患者 9 名にレボドパ 200mg＋ベンセラジド 50mg（マドパー配合錠 L100 2 錠に相当）を単回経口投与した場合、血漿中レボドパ濃度は、ほぼ 1 時間後に最高約 1μg/mL に達し、2～3 時間値は 0.8～1.0μg/mL であった。血漿中レボドパ濃度は、レボドパ 1g を単回経口投与したパーキンソン患者 5 名と比較して、レボドパ投与量が 1/5 であるにもかかわらず、約 2 倍の値を示した[6]。

単回経口投与後のレボドパ血中濃度



＜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ように 2 相性の消失曲線を示した。投与後 30 分から 4 時間に第 1 相が認められ、その半減期はレボドパで 30 分、配合剤で 48 分であった。投与後 4 時間以降に第 2 相が認められ、その半減期はレボドパで 180 分、配合剤で 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）



（3）中毒域

該当資料なし

（４）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。

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

吸収部位：主として腸管[8)]

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：^{14}C 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[8)]

単独投与：69%　　配合剤投与：69%よりやや大

５．分布

（１）血液－脳関門通過性

レボドパ：通過する[7)]。

ベンセラジド：通常用量において通過しない。

（２）血液－胎盤関門通過性

レボドパ：通過する。

ベンセラジド：わずかに通過する。

（３）乳汁への移行性

該当資料なし
＜参考＞
ラット（Wistar 系）にレボドパ 50mg/kg＋ベンセラジド 12.5mg/kg を経口投与 6 時間後の母乳中への移行を測定したところ下記の成績を示した。
レボドパ：8.47μg/mL（血中濃度 7.02μg/mL）

ベンセラジド：0.44μg/mL（血中濃度 0.56μg/mL）

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

該当資料なし
＜参考＞
レボドパ：
ラット(Wistar 系)に ^{14}C-レボドパ 50mg/kg＋ベンセラジド 12.5 mg/kg を経口投与したところ、レボドパの分布は膵臓、甲状腺、胃、腸、副腎で高く、一方、脳、心臓、血液、肝臓、腎臓などでは比較的低値であった[7]。

（６）血漿蛋白結合率

レボドパ：該当資料なし

ベンセラジド：
・ヒト血清アルブミン（*in vitro*）：0.5～50μg/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。

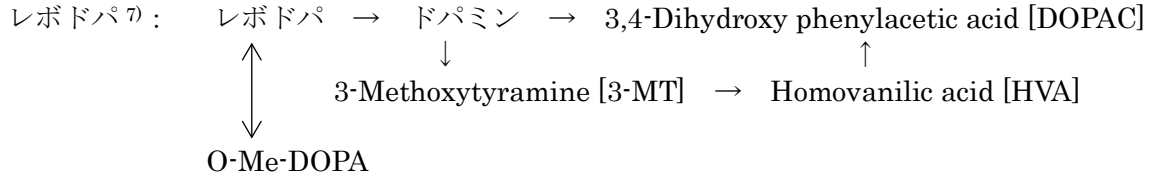
６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

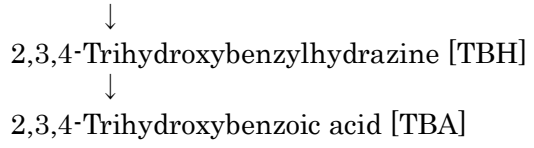
パーキンソン病患者 7 例にレボドパ 200mg とベンセラジド 50mg（マドパー配合錠 L100 2 錠に相当）を単回経口投与したとき、尿中主代謝物は、脱炭酸代謝物としてドパミン、3，4－ジヒドロキシフェニル酢酸、ホモバニリン酸が認められた[6]。

代謝経路と代謝産物（ラット、Wistar 系）

レボドパ[7]：



ベンセラジド[9]：



（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

レボドパ：
活性物質はドパミン

ベンセラジド：
ラット腎の脱炭酸酵素 50%阻害濃度（*in vitro*）は、TBH が 1.8×10^{-8}Mと最も低く、L-ベンセラジドで 1.0×10^{-7}M、DL-ベンセラジドで 1.2×10^{-7}M、D-ベンセラジドで 1.3×10^{-6}Mであった。なお、TBA には脱炭酸酵素抑制作用は認められなかった[10]。

７．排泄

パーキンソン病患者 7 例にレボドパ 200mg＋ベンセラジド 50mg（マドパー配合錠 L100 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[6]。

＜参考＞
レボドパ：
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[7]。

ベンセラジド：
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[9]。

８．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[11]。

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

16.8 その他

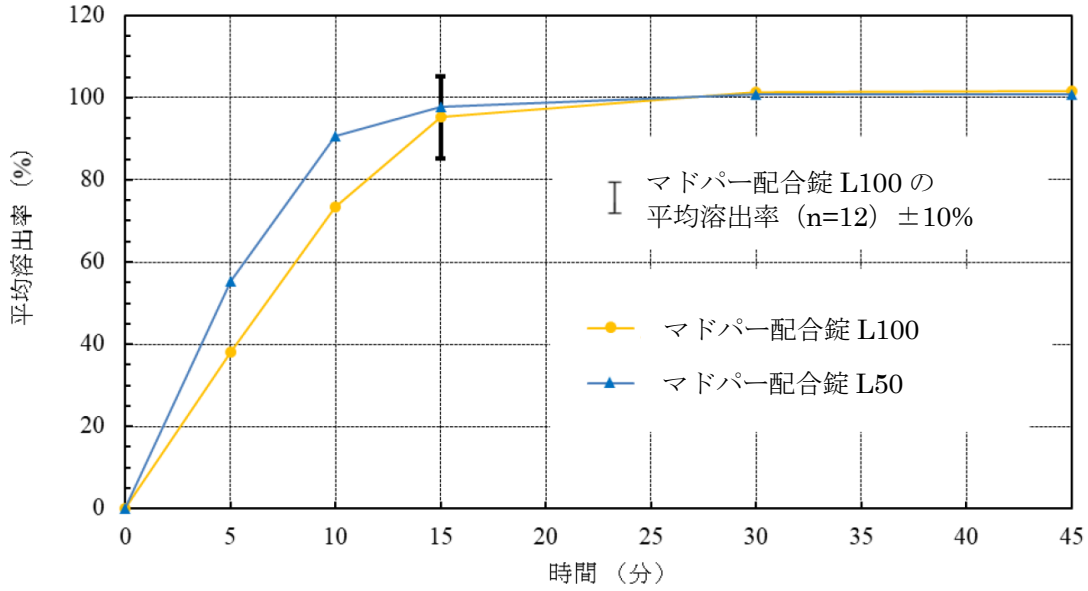
マドパー配合錠 L50 は、溶出挙動に基づき、マドパー配合錠 L100 と生物学的に同等とみなされた。

（解説）
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和 2 年 3 月 19 日、薬生薬審発 0319 第 1 号）の「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「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」に従い、マドパー配合錠 L50 とマドパー配合錠 L100 の溶出挙動を比較した。その結果、マドパー配合錠 L50 とマドパー配合錠 L100 の溶出挙動の同等性が示され、生物学的に同等であるとみなされた。

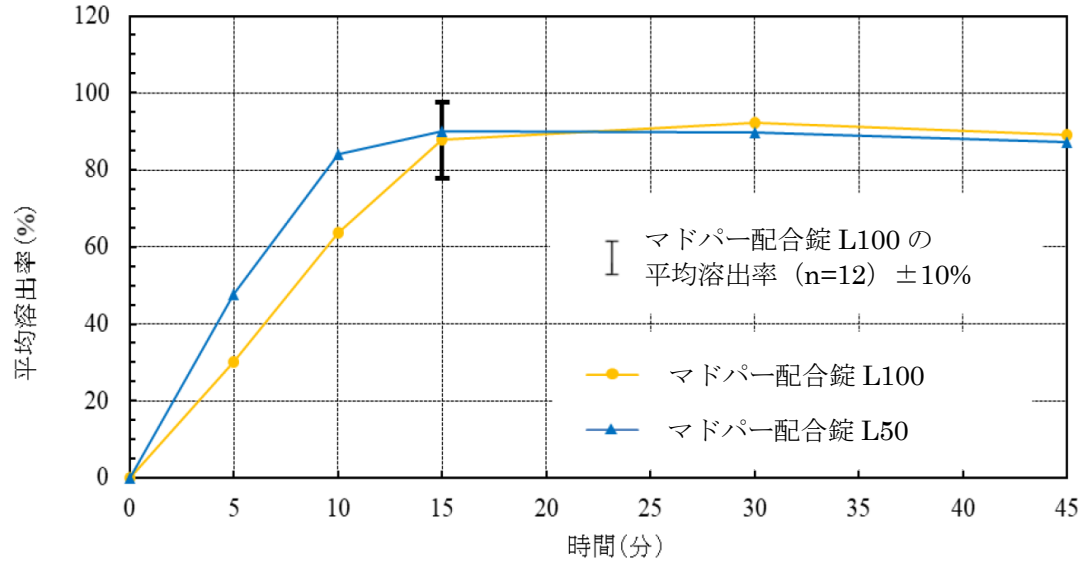
マドパー配合錠 L50 及びマドパー配合錠 L100 の溶出挙動（n=12）

有効成分	判定時間（分）	マドパー配合錠 L50 の平均溶出率（%）	マドパー配合錠 L100 の平均溶出率（%）	平均溶出率の差（%）	判定基準	判定結果
レボドパ	15	97.9	95.2	2.7	15 分以内 85%以上溶出	適合
ベンセラジド塩酸塩	15	89.9	87.7	2.2	15 分以内 85%以上溶出	適合

マドパー配合錠 L50 及びマドパー配合錠 L100 の平均溶出率の比較（レボドパ）



マドパー配合錠 L50 及びマドパー配合錠 L100 の平均溶出率の比較（ベンセラジド塩酸塩）



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 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。］
［8.1、11.1.5 参照］

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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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。［2.2、11.1.5 参照］

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。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］

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. 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。
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］

（２）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

（４）生殖能を有する者

設定されていない

（５）妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ウサギ）で、胸骨核の癒合、過剰頸椎骨（120mg/kg/日）が報告されている。

（６）授乳婦

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

（７）小児等

設定されていない

（８）高齢者

9.8 高齢者
不安、不眠、幻覚、血圧低下等の副作用があらわれるおそれがあるので注意すること。一般に生理機能が低下している。

７．相互作用

（１）併用禁忌とその理由

設定されていない

（２）併用注意とその理由

10.2 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れがある。	キレートを形成し、本剤の吸収が減少するとの報告がある。
イソニアジド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は不明であるが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。
血圧降下剤 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

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。

（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 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）

［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。［2.2、8.1 参照］

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	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、突発性硬直、構音障害	不随意運動（顔面、頸部、口、四肢等）、傾眠、病的賭博、病的性欲亢進、ドパミン調節障害症候群
消化器	嘔気、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。

（３）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%	53.2%	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）
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）

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
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)
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	－

患者背景別の副作用発現頻度（基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等）

承認時以降の調査：1979 年 8 月 27 日～1983 年 1 月 31 日

患者背景		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	－	－
	20～29 歳	22	3	13.6
	30～39 歳	54	7	13.0
	40～49 歳	211	40	19.0
	50～59 歳	618	79	12.8
	60～69 歳	1,031	161	15.6
	70～79 歳	830	100	12.0
	80 歳以上	99	8	8.1
	不明	8	3	37.5
	合計	2,875	401	13.9
性別	男	1,441	183	12.7
	女	1,431	218	15.2
	不明	3	－	－
	合計	2,875	401	13.9
原疾患別	パーキンソン病	1,736	289	16.6
	パーキンソン症候群	1,038	105	10.1
	その他	96	7	7.3
	不明	5	－	－
	合計	2,875	401	13.9
合併症	有	1,212	154	12.7
	無	1,657	246	14.8
	不明	6	1	16.7
	合計	2,875	401	13.9
併用薬	有	2,459	356	14.5
	無	416	45	10.8
	不明	－	－	－
	合計	2,875	401	13.9

副作用	投与量別発現件数※					
	3 錠未満	3～6 錠	7～10 錠	11 錠以上	不明	合計
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

※1 錠中にレボドパ 100mg／ベンセラジド塩酸塩 28.5mg（ベンセラジドとして 25mg）を含む。

副作用	投与期間別発現状況								
	4週未満	3ヵ月未満	6カ月未満	1年未満	2年未満	3年未満	3年以上	不明	合計
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

9．臨床検査結果に及ぼす影響 [12)]

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。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。

15.1.3 高蛋白食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。

（2）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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］

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

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[13, 14]。

	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[15]。
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

（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

レボドパ：ベンセラジド＝４：１の割合で投与した場合の LD_{50}（mg/kg）[16]

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 投与にて歩行障害、膝関節の腫張及び骨化異常が認められた。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[17]。

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認められ、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[18]。

（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[19-22]

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/日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/日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/日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。

（６）局所刺激性試験

「該当資料なし」

（７）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
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[7]。

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 L50　　処方箋医薬品[注)]
　　マドパー配合錠 L100　　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

有効期間：マドパー配合錠 L50　　2 年 6 ヵ月
　　マドパー配合錠 L100　　4 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
開封後は湿気を避けて保存すること。

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

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
その他の患者向け資材：マドパー患者用注意文書
（太陽ファルマ株式会社ホームページ https://www.taiyo-pharma.co.jp/med_home/ 参照）

６．同一成分・同効薬

一物二名称（マドパー配合錠 L100）：
　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

７．国際誕生年月日

1973 年 6 月 27 日（スイス）

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

マドパー配合錠 L50：
　承認年月日：2024 年 2 月 15 日
　承認番号：30600AMX00031000
　薬価基準収載年月日：2024 年 6 月 14 日
　販売開始年月日：2024 年 6 月 14 日

マドパー配合錠 L100：
　承認年月日：2024 年 2 月 15 日
　承認番号：30600AMX00027000
　薬価基準収載年月日：2024 年 6 月 14 日
　販売開始年月日：1980 年 2 月 1 日

（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
旧販売名　マドパー配合錠として
　承認年月日：2009 年 6 月 19 日
　承認番号：22100AMX00997

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
マドパー配合錠 L50	1169100F2024	1169100F2024	129537501	622953701
マドパー配合錠 L100（販売名変更による）	1169100F1087	1169100F1087	101238503	620123803

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1）水野美邦、他：神経研究の進歩. 21：807, 1977
2）社内資料：一般臨床試験
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.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 7：39, 1974
9）久木野和暁、他：薬理と治療. 5（臨 1）：255, 1977
10）車　勇、他：薬理と治療. 5（臨 1）：229, 1977
11）Youland, R.S., et al.：J. Neurooncol. 111(1)：11, 2013
12）野元正弘、他：日本医事新報. 3045：43, 1982
13）中村宣雄、他：基礎と臨床. 11：62, 1977
14）高橋則行：東京医科大学雑誌. 35：715, 1977
15）中村宣雄、他：基礎と臨床. 11：84, 1977
16）堀井郁夫、他：薬理と治療. 3：2296, 1975
17）金津赫生、他：薬理と治療. 5（臨 1）：19, 1977
18）金津赫生、他：薬理と治療. 5（臨 1）：109, 1977
19）今村　敏、他：薬理と治療. 5（臨 1）：179, 1977
20）竹内祐幸、他：薬理と治療. 3：2338, 1975
21）竹内祐幸、他：薬理と治療. 5（臨 1）：3, 1977
22）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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

「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」:
〈マドパー配合錠 L50〉
レボドパ未投与例の場合：
通常成人は初回 1 日量 2～6 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 2～4 錠ずつ漸増し、維持量として 1 日 6～12 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 2 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 6～12 錠を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈マドパー配合錠 L100〉
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。

主な外国での承認状況（2024 年 1 月時点）

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

注）上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2．海外における臨床支援情報

＜妊婦に関する海外情報＞
日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、英国添付文書、オーストラリア添付文書とは異なる。

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。

なお、**「9.4 生殖能を有する患者」**項は設定されていない。

英国添付文書の記載：

4.6 Use during pregnancy and lactation

Pregnancy

Madopar is contra-indicated in pregnancy and in women of childbearing potential in the absence of adequate contraception (see section 4.3 and section 5.3).
A pregnancy test prior treatment is recommended to exclude pregnancy.
If pregnancy occurs in a woman taking levodopa-benserazide, the drug must be discontinued (as advised by the prescribing physician).

Labor and delivery

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

Breast-feeding

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

Fertility

No fertility studies have been performed.

（出典：2020 年 3 月 25 日改訂）

オーストラリアの添付文書の記載：

4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

Use in pregnancy - Category B3*

Madopar should not be taken during pregnancy or by women of childbearing potential in the absence of adequate contraception because of possible damage to foetal skeletal development.

Use in lactation

Madopar should not be given to nursing mothers as levodopa and benserazide may appear in the mother's milk; furthermore, levodopa may inhibit lactation and there is a possibility that the skeletal changes found in rats may be relevant to growing bones in humans.

Effects on Fertility

No data available

（出典：2019 年 7 月 8 日改訂）

* 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.

https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy

＜小児等に関する海外情報＞

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり，英国添付文書、オーストラリア添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1.7　25 歳以下の患者［15.2.1 参照］

15. その他の注意

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］

なお、「9.7 小児」項は設定されていない。

英国添付文書の記載：

4.2 Posology and method of administration
Children
Not to be given to patients under 25 years of age: therefore, no dosage recommendations are made for the administration of Madopar to children.

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

（出典：2020 年 3 月 31 日改訂）

オーストラリアの添付文書の記載：

4.3 CONTRAINDICATIONS
Madopar must not be given to patients under 30 years of age.

4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE
Paediatric use
Madopar is contraindicated in patients less than 30 years old (see section 4.3 Contraindications)

（出典：2019 年 7 月 8 日改訂）

XIII. 備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：

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

（1）粉砕

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性（マドパー配合錠 L100 粉砕後の安定性：グラシン紙分包時）」参照

（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

患者用注意文書「マドパー配合錠を服用される患者さんとご家族の方へ」
（「X．5 患者向け資材」参照）

太陽ファルマ株式会社患者さん向け資材請求サイトにて確認してください。
https://www.taiyo-pharma.co.jp/med_home/material?action=index

Memorandum