

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

添付文書改訂のお知らせ

抗パーキンソン剤

処方せん医薬品*

イシードパール®配合錠

レボドパ / ベンセラジド塩酸塩配合剤

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

2011年6月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の添付文書を自主改訂いたしました。
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

【使用上の注意】

(改訂箇所抜粋、下線部__追記)

3. 相互作用

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<u>NMDA受容体拮抗剤</u> <u>メマンチン塩酸塩等</u>	<u>本剤の作用を増強するおそれがある。</u>	<u>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。</u>

4. 副作用

2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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)

「使用上の注意」の全文は、3～4ページをご参照下さい。

【薬物動態】

下線部 削除

改訂後	←	改訂前
<p>3. 代謝・排泄 パーキンソン病患者にレボドパ200mgとベンセラジド50mgの配合剤を経口投与した場合、投与後3時間の血漿中レボドパ及び3-O-メチルドパ（3-OM-DOPA）濃度はレボドパ1g単剤投与時より高値を示した。また、投与後3時間までの尿中排泄は血中濃度がよく反映され、レボドパ排泄量はレボドパ1g単剤投与時で約0.7%であるのに対し配合剤では20～25%と増加した。</p>		<p>3. 代謝・排泄 パーキンソン病患者にレボドパ200mgとベンセラジド50mgの配合剤を経口投与した場合、投与後3時間の血漿中レボドパ及び3-O-メチルドパ（3-OM-DOPA）濃度はレボドパ1g単剤投与時より高値を示し、<u>血漿中ドパミン、3, 4-ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC）、ホモバニリン酸（HVA）濃度はほとんど上昇しなかった。</u>また、投与後3時間までの尿中排泄は血中濃度がよく反映され、レボドパ排泄量はレボドパ1g単剤投与時で約0.7%であるのに対し配合剤では20～25%と増加したが、<u>脱炭酸代謝物であるDOPAC、HVAは低値を示した。</u></p>

【改訂理由】（自主改訂）

1. 「使用上の注意」の改訂

1) 「相互作用」の項

先般、NMDA受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤「一般名：メマンチン塩酸塩」が承認され、併用注意にレボドパ製剤を含むドパミン作動薬が記載されることになったため、本剤においても、併用注意として「NMDA受容体拮抗剤 メマンチン塩酸塩等」を記載して注意喚起することといたしました。なお、本剤とメマンチン塩酸塩との相互作用は報告されていませんが、メマンチン塩酸塩のNMDA受容体拮抗作用により、ドパミン遊離が促進され本剤の作用が増強されるおそれがあります^{1～3)}。

2) 「その他の副作用」の項

従来、「その他の副作用」の項に「黒色着色（尿、汗、唾液）」を記載しておりましたが、本剤を含むレボドパ製剤を服用した患者において、痰、口腔内粘膜、便等が変色する事例が報告されていること、また、黒色以外の変色（褐色、茶、赤色化等）も報告されていることから、「唾液・痰・口腔内粘膜・汗・尿・便等の変色（黒色等）」に改訂することといたしました。

2. 「薬物動態」における「代謝・排泄」の項の改訂

国内において他のレボドパ/ベンセラジド塩酸塩配合剤を投与された患者で、血中ドパミン濃度が上昇した症例が報告されていること、また、海外においても他のレボドパ/ベンセラジド塩酸塩配合剤で国内と同様の事象が報告^{4,5)}されていることから、「薬物動態」の「代謝・排泄」の項の記載整備を行うことといたしました。

〈参考文献〉

- 1) Spanagel, R., et al.: Eur. J. Pharmacol. 1994;262(1-2):21-26
- 2) Skuza, G., et al.: J. Neural. Transm. Gen Sect. 1994;98(1):57-67
- 3) Fredriksson, A., et al.: J. Neural. Transm. 2001;108(2):167-187
- 4) Boomsma, F., et al.: J. Neurol. 1989;236(4):223-230
- 5) Ceballos-Baumann, A.O. et al.: J. Neurol. 1990;237(1):24-28

〔使用上の注意〕全文

(下線部分：改訂箇所)

イーシー・ドパール配合錠

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 3) 非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤投与中の患者〔「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝障害又は腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 2) 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〔潰瘍が悪化するおそれがある。〕
- 3) 糖尿病患者〔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。〕
- 4) 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〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕
- 5) 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。〕
- 6) 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。〕
- 7) 骨軟化症の患者〔「その他の注意」の項1) 参照〕
- 8) 25歳以下の患者〔「その他の注意」の項1) 参照〕

2. 重要な基本的注意

- 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) 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。
- 3) **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。
- 4) **長期投与时**：レボドパ製剤の長期投与により、下記のような現象があらわれることがあるので、適切な処置を行うこと。
 - (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すなどの処置を行うこと。
 - (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。
- 5) 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。
- 6) セレギリン塩酸塩(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の添付文書を参照すること。
- 7) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、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)、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような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。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤	血圧上昇等を起こすおそれがある。	レボドパから産生されるドパミン、ノルアドレナリンの分解を阻害する。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レセルピン製剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	脳内ドパミンが減少する。
抗精神病薬 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン チオリダジン等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール等 その他 ベロスピロン等	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。	パパベリンが線条体でのドパミン受容体を遮断する可能性がある。
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。
血圧降下剤 メチルドパ水和物 レセルピン 節遮断剤等	本剤が血圧低下を増強することがある。	レボドパに血圧降下作用があるためと考えられている。
他の抗パーキンソン剤 抗コリン剤 プロモクリプチン アマタジン等	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アセチルコリン系感受性が亢進する。
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。	左記薬剤がカテコールアミンに対する心筋の感受性を増加させる。

4. 副作用

承認時及び1983年1月までの副作用頻度調査において、3,206例中、副作用の発現例は577例(発現率18.0%)で、840件であった。

主な副作用は不随意運動252件(7.9%)、嘔気92件(2.9%)、食欲不振60件(1.9%)、幻覚45件(1.4%)、不眠31件(1.0%)、立ちくらみ29件(0.9%)、嘔吐27件(0.8%)等であった。

1) 重大な副作用

- (1) 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、ショック状態等を症状とする**Syndrome malin(悪性症候群)**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。
- (2) **幻覚**(1.4%)、**抑うつ**(0.1%)、**錯乱**(0.06%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- (3) **胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化**(0.03%)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。
- (4) **溶血性貧血**があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。
- (5) 前兆のない**突発的睡眠**があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	不随意運動 (顔面、口、 頸部、 四肢等)	焦燥感、 精神高揚、 せん妄、不安、 不眠、頭痛、 頭重、めまい、 眠気、筋緊張低下	突発性硬直、 構音障害	傾眠、 病的賭博、 病的性欲亢進
消化器		嘔気、嘔吐、 食欲不振、口渇、 便秘、腹痛、 胃部不快感、 下痢、胸やけ、 口内炎、 腹部膨満感	唾液分泌過多	
泌尿器			排尿異常	
血液				血小板減少、 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、立ちくらみ、 血圧低下	不整脈	
眼			視覚異常	
肝臓				AST(GOT)、 ALT(GPT)、 Al-P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)

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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報告されている。]

10. 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。
- 2) 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(遅発性ジスキネシア)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。
- 3) 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。
- 4) 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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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。[動物実験(ウサギ)で胸骨核の癒合、過剰頸椎骨の催奇形作用が報告されている。]
- 2) 授乳中の婦人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)でレボドパの乳汁移行が知られている。]

7. 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。

8. 過量投与

本剤の過量投与により、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。このような場合には、呼吸器や心機能を観察しながら胃洗浄等の適切な処置を行うこと。

医薬品添付文書改訂情報については、「医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1

電話 03(3282)0069

FAX 03(3282)0102