

— 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。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

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

2013年8-9月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。

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】

(改訂箇所を抜粋記載)

改訂後(下線部:変更・追記)	←	改訂前(点線部:削除)												
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>7)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、<u>強迫性購買、暴食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。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。</u></p>		<p>2.重要な基本的注意</p> <p>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。</p>												
<p>3.相互作用</p> <p>2)併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レセルピン製剤 テトラベナジン</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	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。		<p>3.相互作用</p> <p>2)併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レセルピン製剤</td> <td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>脳内ドパミンが減少する。</td> </tr> </tbody> </table>	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。
薬剤名	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	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。												
<p>4.副作用</p> <p>1)重大な副作用</p> <p>(4)溶血性貧血、<u>血小板減少</u>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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>省略</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>白血球減少</td> </tr> </tbody> </table>		省略	頻度不明	血液		白血球減少		<p>4.副作用</p> <p>1)重大な副作用</p> <p>(4)溶血性貧血があらわれることがあるので、<u>このような場合には投与を中止すること。</u></p> <p>2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>省略</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>血小板減少、白血球減少</td> </tr> </tbody> </table>		省略	頻度不明	血液		血小板減少、白血球減少
	省略	頻度不明												
血液		白血球減少												
	省略	頻度不明												
血液		血小板減少、白血球減少												

「使用上の注意」の全文は、5～6ページをご参照ください。

【改訂理由】

1. 「2. 重要な基本的注意」の7)の項へ「強迫性購買、暴食」を追記

レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、COMT阻害薬による「衝動制御障害」に関する海外規制当局の措置情報、文献の集積状況より、「重要な基本的注意」の「衝動制御障害」の項に「強迫性購買、暴食」及び「患者及び家族等に衝動制御障害の症状を説明する旨」を追記し、注意喚起を行うことといたしました。

なお、パーキンソン病以外の患者でも同様のリスクがあると考えられることから、パーキンソン病患者に限定した記載を削除することといたしました。

(自主改訂)

〈参考文献〉

- Ardouin, C., et al. : Mov. Disord. 2006 ; 21 : 1941-1946
Cilia, R., van Eimeren, T. : Brain Struct. Funct. 2011 ; 216 : 289-299
Dodd, M.L., et al. : Arch. Neurol. 2005 ; 62 : 1377-1381
Mamikonyan, E., et al. : Mov. Disord. 2008 ; 23 : 75-80
Pontone, G., et al. : Neurology 2006 ; 67 : 1258-1261
Singh, A., et al. : J. Clin. Neurosci. 2007 ; 14 : 1178-1181
Stamey, W., Jankovic, J. : Neurologist 2008 ; 14 : 89-99
Voon, V., et al. : Neurology 2006 ; 67 : 1254-1257
Voon, V., et al. : BMC Neurol. 2011 ; 11 : 117
Weintraub, D., et al. : Arch. Neurol. 2006 ; 63 : 969-973
Weintraub, D., et al. : Arch. Neurol. 2010 ; 67 : 589-595

2. 「3. 相互作用」の「2) 併用注意」の項へ「テトラベナジン」を追記

薬理的にレボドパ製剤と「テトラベナジン」との相互作用が想定されること、適応症は異なるものの臨床現場において併用される可能性があることから、「相互作用」の項に追記し、注意喚起を行うことといたしました。

(自主改訂)

3. 「4. 副作用」の「1) 重大な副作用 (4)」の項へ「血小板減少」を追記

レボドパ製剤による「重篤な血小板減少」の国内症例が集積されたことから、記載箇所を「その他の副作用」から「重大な副作用」の項に移動し、注意喚起を行うことといたしました。

(2013年8月6日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発0806第1号)

※「その他の副作用」に記載していた「血小板減少」の削除については自主改訂です。

【症例概要】

症例の概要を以下に紹介します。主被疑薬は2症例ともレボドパ注射剤（他社製品）です。

〈症例1〉

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 80代	パーキンソン病 (なし)	200mg 7日間 300mg 62日間	血小板減少	
		投与開始日	経口摂取困難となり入院した。入院時体重22Kg。レボドパ注射剤(50mg×4回/日)の静脈内点滴投与を開始した。	
		投与7日目	血小板数 25.0×10 ⁴ /μL。	
		投与8日目	レボドパ注射剤の投与量を75mg×4回/日に変更した。	
		投与10日目	レボドパ注射剤の投与量を100mg×3回/日に変更した。	
		投与20日目	血小板数 22.5×10 ⁴ /μL。	
		投与41日目	血小板数 13.5×10 ⁴ /μL。	
		投与63日目	血小板数 7.6×10 ⁴ /μL。	
		投与69日目 (投与中止日)	血小板数 5.2×10 ⁴ /μL。手背に内出血斑認めたが、点滴後のものか判断困難。血小板減少がレボドパ注射剤の副作用である可能性を疑い、レボドパ注射剤の投与を中止した。	
		中止2日目	経鼻胃管を挿入し、レボドパ・カルビドパ水和物配合剤の内服注入を開始した。	
		中止3日目	口腔内出血あり。	
		中止4日目	血小板数 4.4×10 ⁴ /μL。PAIgG(血小板関連IgG) 112ng/10 ⁷ cells(基準値46以下)、抗血小板抗体 陰性。	
		中止9日目	血小板数 4.0×10 ⁴ /μL。	
		中止15日目	血小板数 13.0×10 ⁴ /μL。	
		中止22日目	血小板数 26.9×10 ⁴ /μL。回復。	

臨床検査値

	投与 開始日	投与 7日目	投与 20日目	投与 41日目	投与 63日目	投与69日目 (投与中止日)	中止 4日目	中止 9日目	中止 15日目	中止 22日目
白血球数 (/μL)	5300	4800	4400	2600	5000	3500	5500	4600	3400	3700
赤血球数 (万/μL)	394	416	444	402	385	340	301	241	210	208
ヘモグロビン (g/dL)	12.9	14.0	14.7	13.3	13.0	11.3	10.1	8.0	7.0	6.9
ヘマトクリット (%)	39.0	40.8	43.9	39.4	38.7	33.9	29.7	24.2	20.8	21.0
血小板数 (万/μL)	30.8	25.0	22.5	13.5	7.6	5.2	4.4	4.0	13.0	26.9
血清総蛋白 (g/dL)	6.6	—	—	5.5	4.5	4.3	—	3.7	3.7	4.0
血清アルブミン (g/dL)	3.0	2.9	3.5	2.9	2.6	2.3	—	1.8	1.6	1.5
アルブミン/ グロブリン比	0.83	—	—	1.12	1.37	1.15	—	0.95	0.76	0.60
LDH(U/L)	180	—	—	—	—	415	—	396	388	389
ChE(U/L)	223	222	226	154	99	84	—	71	67	81
CK(CPK) (U/L)	29	33	181	140	233	319	—	423	231	157
CRP (mg/dL)	0.2	0.1	0.0	0.0	0.3	0.6	—	3.0	5.8	0.8

併用薬：なし

〈症例2〉

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 60代	パーキンソン病 (肺炎)	200mg ～ 450mg 6日間	<p>血小板減少症</p> <p>40歳代前半にパーキンソン病を発症した。発症数年後当院を初診した。その後約20年間にわたってレボドパ製剤長期治療中であった。経過とともにレボドパ製剤の使用量は増加したが、症状のコントロールは概ね良好でADLは自立していた。</p> <p>入院3日前 37℃台の発熱と尿量が減少したのを自覚した。</p> <p>入院日 当院を受診し精査目的で入院となった。著明なるい瘦を認め、右下肺野でcrackleを聴取した。胸部X線で右中、下肺野に炎症所見がみられたが、room airによる血液ガス分析は正常値であった。レボドパ・ベンセラジド塩酸塩600mg/日の服用を、肺炎悪化による嚥下機能の増悪により中止し、レボドパ注射剤に切り替えた。レボドパ注射剤の投与量を50mg/日より漸増していき400mg/日まで増量したが、パーキンソン徴候に効果はなかった。そこでレボドパ注射剤を漸減し、経管からのレボドパ・ベンセラジド塩酸塩投与を漸増したところ症状は若干改善した。</p> <p>入院約1ヵ月後 経管からのレボドパ・ベンセラジド塩酸塩600mg/日投与だけで治療した。</p> <p>投与開始日(入院約2ヵ月後) レボドパ注射剤の効果をみるため再び経管からの投与を中止し、レボドパ注射剤を200mg/日から開始し急速に450mg/日まで増量したところ、血小板数が10万/μLに急速に減少した。</p> <p>投与2日目 血小板数が5万/μLに減少したため、血小板輸血10単位を実施したがほとんど効果はみられなかった。IVH管理を行っており、高カロリー輸液とともにファモチジン、ピペラシリンナトリウム、ブロムヘキシン塩酸塩の各注射液が投与されていたが、これらの薬剤の変更はなかった。</p> <p>投与7日目(投与中止日) レボドパ注射剤の投与を中止した。</p> <p>中止2日目 レボドパ注射剤をすべて経管からのレボドパ・ベンセラジド塩酸塩600mg/日投与に変更しても、血小板数は増加しなかった。</p> <p>中止8日目 経管からのレボドパ・ベンセラジド塩酸塩を300mg/日に減少した。</p> <p>中止9日目 経管からのレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与を中止した。カベルゴリン4mg/日のみの経管投与を開始して経過をみた。</p> <p>中止10日目 4回目の血小板輸血10単位終了。その後、ようやく血小板数が増加し始めた。</p> <p>中止26日目 回復。抗血小板抗体 陰性、リンパ球刺激試験(DLST) レボドパ注射剤陽性、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩 疑陽性。</p>	

臨床検査値

	入院日	投与開始日	投与2日目	投与7日目 (投与中止日)	中止8日目	中止15日目	中止18日目	中止26日目
白血球数(/μL)	13100	8400	9100	5400	3800	5400	7200	7200
赤血球数(万/μL)	337	348	292	231	284	264	269	272
ヘモグロビン(g/dL)	11.4	11.6	10.0	7.6	9.2	8.4	8.5	9.1
ヘマトクリット(%)	34.4	36.3	29.6	23.5	26.3	24.3	24.8	26.5
血小板数(万/μL)	17.7	20.8	10.7	3.9	4.1	9.7	14.0	19.6
血清総蛋白(g/dL)	—	5.2	4.9	4.1	4.7	5.0	5.0	6.0
血清アルブミン(g/dL)	—	3.0	2.7	2.2	2.6	2.6	2.4	3.1
CK(CPK)(IU/L)	2372	17	55	84	27	25	20	35
CRP(mg/dL)	0.6	11.7	9.6	8.4	4.7	3.7	2.6	2.2

併用被疑薬：レボドパ・ベンセラジド塩酸塩

併用薬：ファモチジン、ピペラシリンナトリウム、ブロムヘキシン塩酸塩

引用文献：甲斐研一ほか：L-dopa長期治療中に血小板減少症をきたしたParkinson病の1例。神経治療学 2006；23(4)：439-443

〔使用上の注意〕全文

イーシー・ドパール配合錠

(下線部分：改訂箇所)

【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) **長期投与時**：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。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。

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 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 チオリダジン等 ブチロフェン系薬剤 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。
ババペリン塩酸塩	本剤の作用が減弱するおそれがある。	ババペ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、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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (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				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)

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。

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) 高蛋白質食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。