

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2021. 12. 03 第 2 版（2018. 2. 23 初版）

有効成分	レボドパ・カルビドパ水和物		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	パーキストン配合錠 L 100	小林化工
	2	カルコーパ配合錠 L 100	共和薬品工業
	3	レプリントン配合錠 L 100	辰巳化学
	4	ドパコール配合錠 L 100	ダイト
	5	カルコーパ配合錠 L 250	共和薬品工業
	6	ドパコール配合錠 L 250	ダイト
	7	パーキストン配合錠 L 250	小林化工
	8	レプリントン配合錠 L 250	辰巳化学
	9	ドパコール配合錠 L 50	ダイト
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ネオドパストン配合錠 L 100	大原薬品工業
	②	メネシット配合錠 100	MSD
	③	ネオドパストン配合錠 L 250	大原薬品工業
	④	メネシット配合錠 250	MSD
効能・効果	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
用法・用量	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
添加物	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
解離定数 <sup>1)</sup>	<p>【レボドパ】</p> <p><math>pK_{a1}</math> : 2.1 (カルボキシル基、滴定法及び分光法)</p> <p><math>pK_{a2}</math> : 8.9 (3位水酸基、滴定法及び分光法)</p> <p><math>pK_{a3}</math> : 9.9 (アミノ基、滴定法及び分光法)</p> <p><math>pK_{a4}</math> : 12.2 (4位水酸基、滴定法及び分光法)</p> <p>【カルビドパ】</p> <p><math>pK_{a1}</math> : 2.40 (カルボキシル基、滴定法)</p> <p><math>pK_{a2}</math> : 7.47 (アミノ基、滴定法)</p> <p><math>pK_{a3}</math> : 9.95 (水酸基、滴定法)</p>		
溶解度 <sup>1)</sup> (37℃)	<p>【レボドパ】</p> <p>pH1.2 : 18 mg/mL</p> <p>pH4.0 : 5.0mg/mL</p> <p>pH6.8 : 5.1mg/mL</p> <p>水 : 4.9mg/mL</p> <p>【カルビドパ】</p> <p>pH1.2 : 14.54mg/mL</p> <p>pH4.0 : 2.12mg/mL</p> <p>pH6.8 : 2.32mg/mL</p> <p>水 : 1.88mg/mL</p>		
原薬の安定性 <sup>1)</sup>	水	<p>【レボドパ】</p> <p>37℃、24時間は安定である。</p>	

		【カルビドパ】 なし
	液性 (pH)	【レボドパ】 pH2~pH6 において、37°C、24 時間は安定である。 pH8、37°C、24 時間でわずかに分解物を認める。 【カルビドパ】 酸性では安定である。
	光	【レボドパ】 固体状態及び 0.2%水溶液中で安定である。 【カルビドパ】 なし
	その他	なし
膜透過性		なし
BCS・Biowaiver option		なし
薬効分類		116 抗パーキンソン剤
規格単位		1 錠

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	溶出	検査
1	パーキストン配合錠L100	小林化工	○	○*	No.3	
2	カルコーパ配合錠L100	共和薬品工業	○+	○*	No.4	
3	レプリントン配合錠L100	辰巳化学	○+	○*	No.5	
4	ドパコール配合錠L100	ダイト	○	○*	No.6	
5	カルコーパ配合錠L250	共和薬品工業	○			○
6	ドパコール配合錠L250	ダイト	○			○
7	パーキストン配合錠L250	小林化工	○			○
8	レプリントン配合錠L250	辰巳化学	○			○
9	ドパコール配合錠L50	ダイト	○			

注)「BE」は、生物学的同等性(BE)試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータ。【4~6 ページ】

注)「品質再評価」の項目に○印がついているものは、品質再評価結果通知<sup>2)</sup>が発出されている品目である。空欄となっているものは、品質再評価指定以降に承認された品目等である。なお、参考として、品質再評価の際の先発医薬品の溶出曲線測定例を本情報集に掲載している。【7~10 ページ】

注)「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【11~15 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【16 ページ】

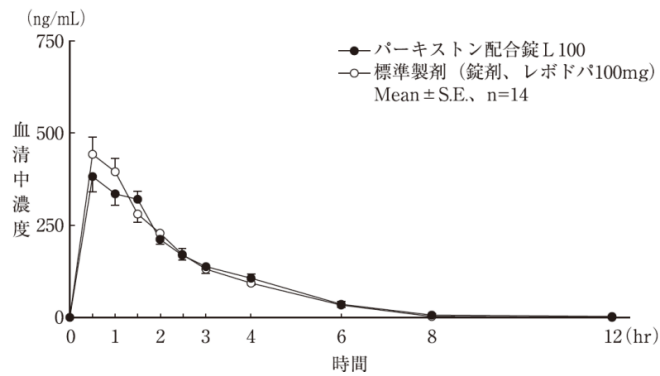
注) 共和薬品工業、ダイト及び辰巳化学の配合錠 L250 は、承認時において他社と共同開発されたものである(医薬品審査管理課調査による)。

\*: 旧販売名で記載

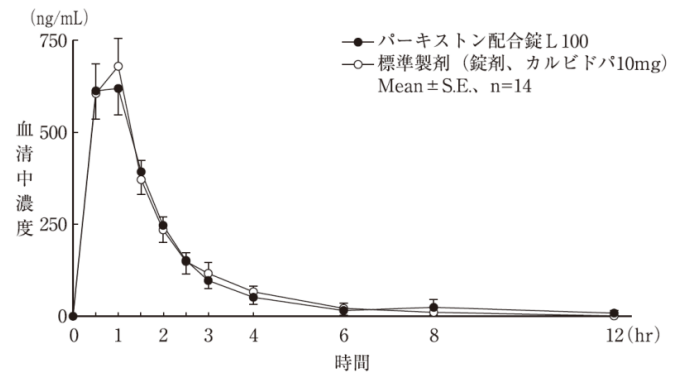
【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1

レボドパの血清中濃度推移



カルビドパの血清中濃度推移



2 <参考>

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 又は標準製剤をビーグル犬 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、薬物動態から両剤剤の生物学的同等性を検証した。

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
標準製剤 (錠剤)	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> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カルコーパ配合錠 L100	0.34 ± 0.04	0.19 ± 0.01	0.68 ± 0.11	1.00 ± 0.08
標準製剤 (錠剤)	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

(インタビューフォームより)

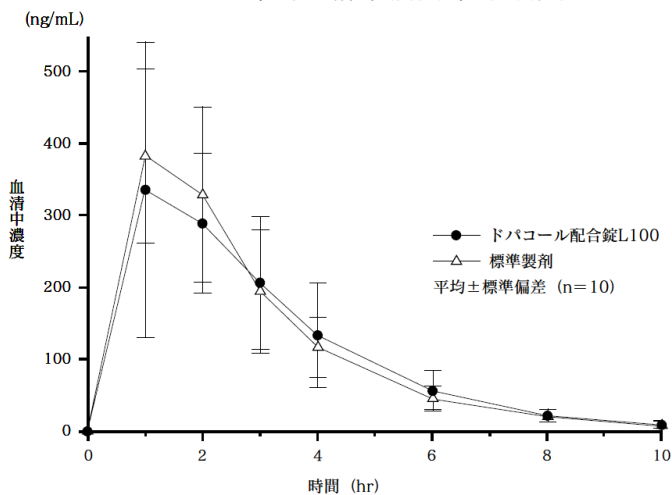
### 3 <参考>

レプリントン配合錠 L100 と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（レボドパ 100mg 及びカルビドパ水和物 10.8mg）雄性ビーグル犬（n=10）に絶食単回経口投与して血中レボドパ及びカルビドパ濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

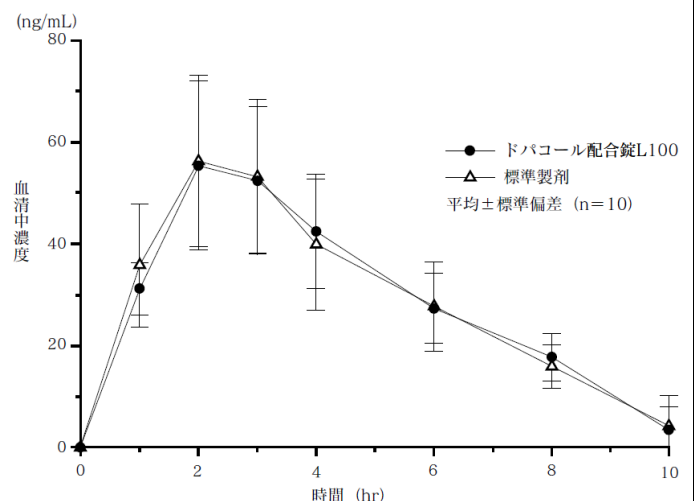
（社内資料より）

4

レボドパの平均血清中濃度時間的推移



カルビドパ無水物の平均血清中濃度時間的推移



5

カルコーパ配合錠 L250 について、「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 医薬審第 64 号）」に基づき、既承認品目であるレボドパ 100mg・カルビドパ 10mg 配合剤を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

6

ドパコール配合錠 L250 はドパコール配合錠 L100 と成分組成比が類似しており、「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 医薬審第 64 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正）」に基づき、溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた。

<p>7</p> <p>パーキストン配合錠 L250 は、「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」に基づき、パーキストン配合錠 L100 を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。</p>	<p>8</p> <p>レプリントン配合錠 L 250 は、「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 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、標準製剤と溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。</p>
<p>9</p> <p>ドパコール配合錠 L50 はドパコール配合錠 L100 と成分組成比が類似しており、「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 医薬審第 64 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正)」に基づき、溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた。</p>	

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】<sup>1)</sup>

※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

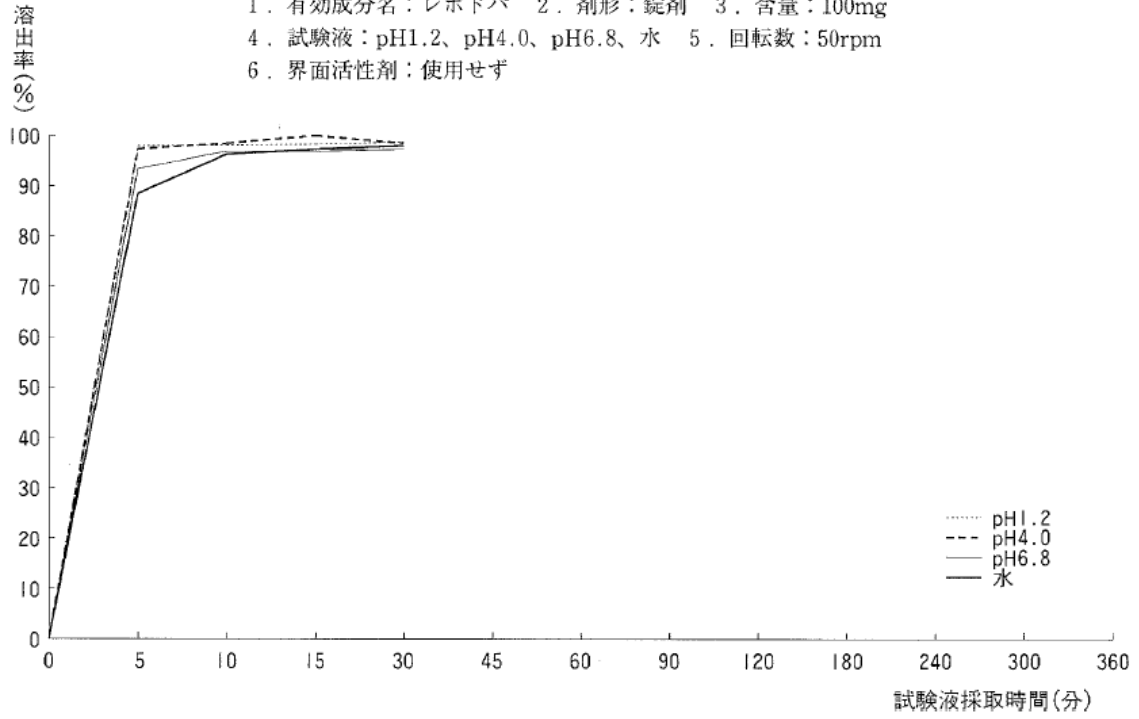
レボドパ・カルビドパ錠 a

ネオドパストン配合錠 L100

レボドパ 100mg

標準製剤 a

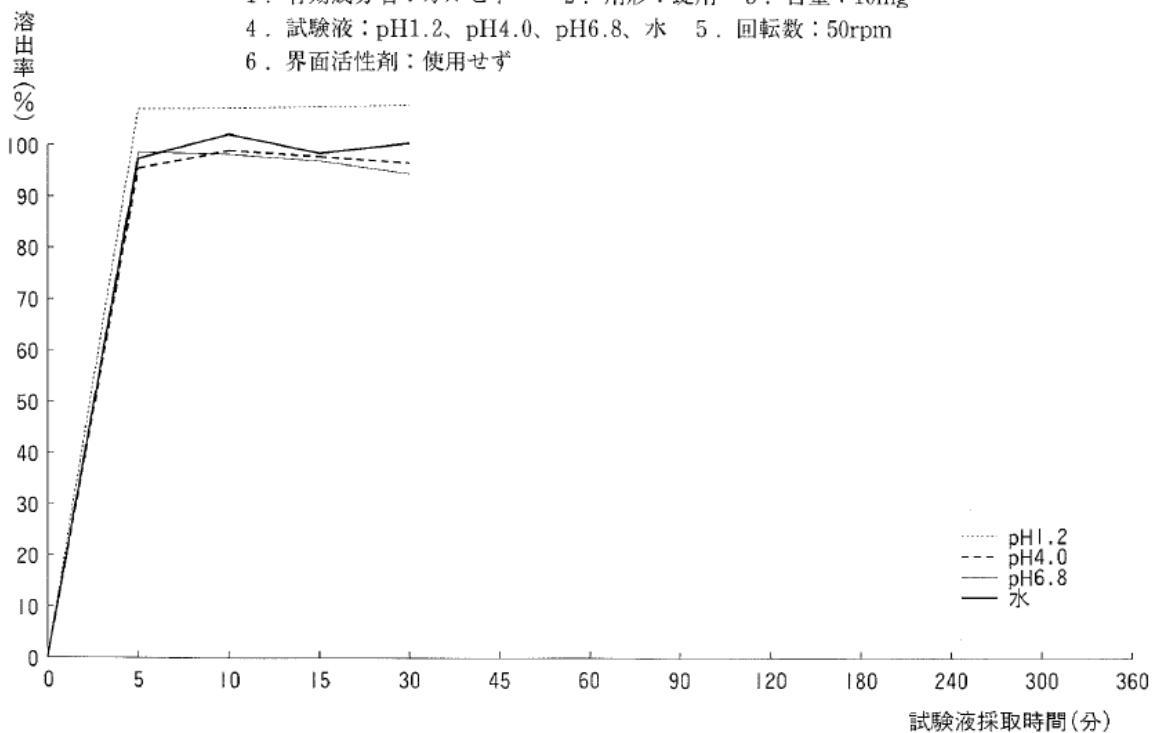
1. 有効成分名：レボドパ
2. 剤形：錠剤
3. 含量：100mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



カルビドパ 10mg

標準製剤 a

1. 有効成分名：カルビドパ
2. 剤形：錠剤
3. 含量：10mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



### 溶出曲線測定例

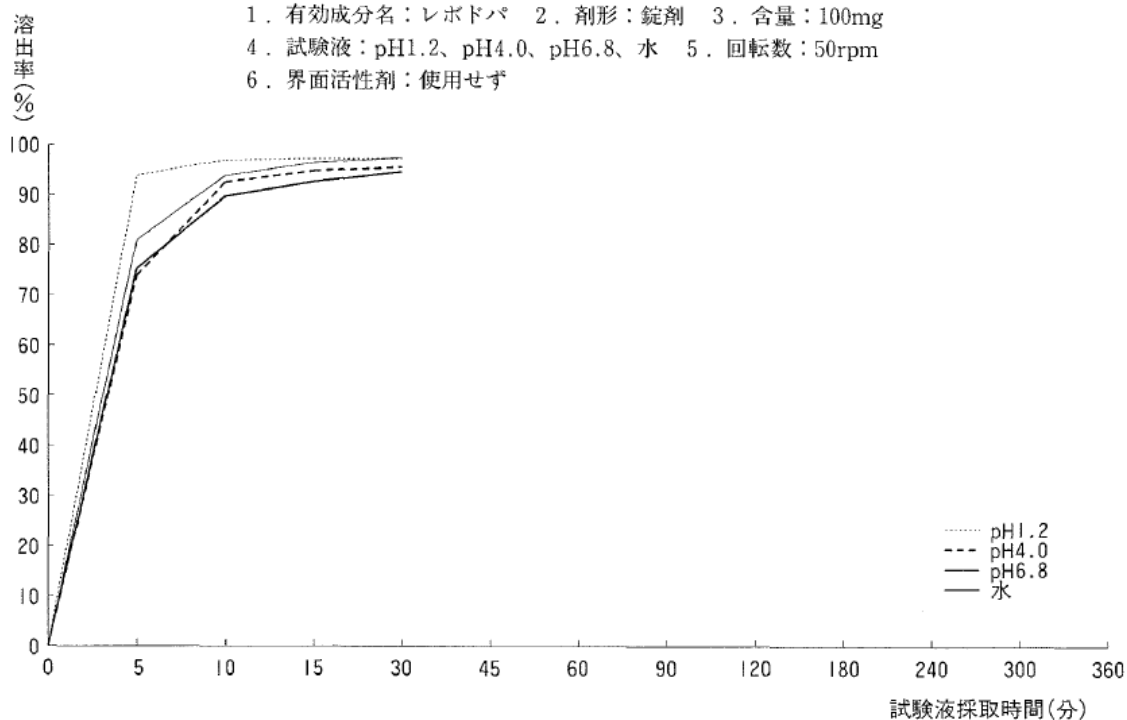
### メネシット配合錠 L100

レボドパ・カルビドパ錠 b

レボドパ 100mg

標準製剤 b

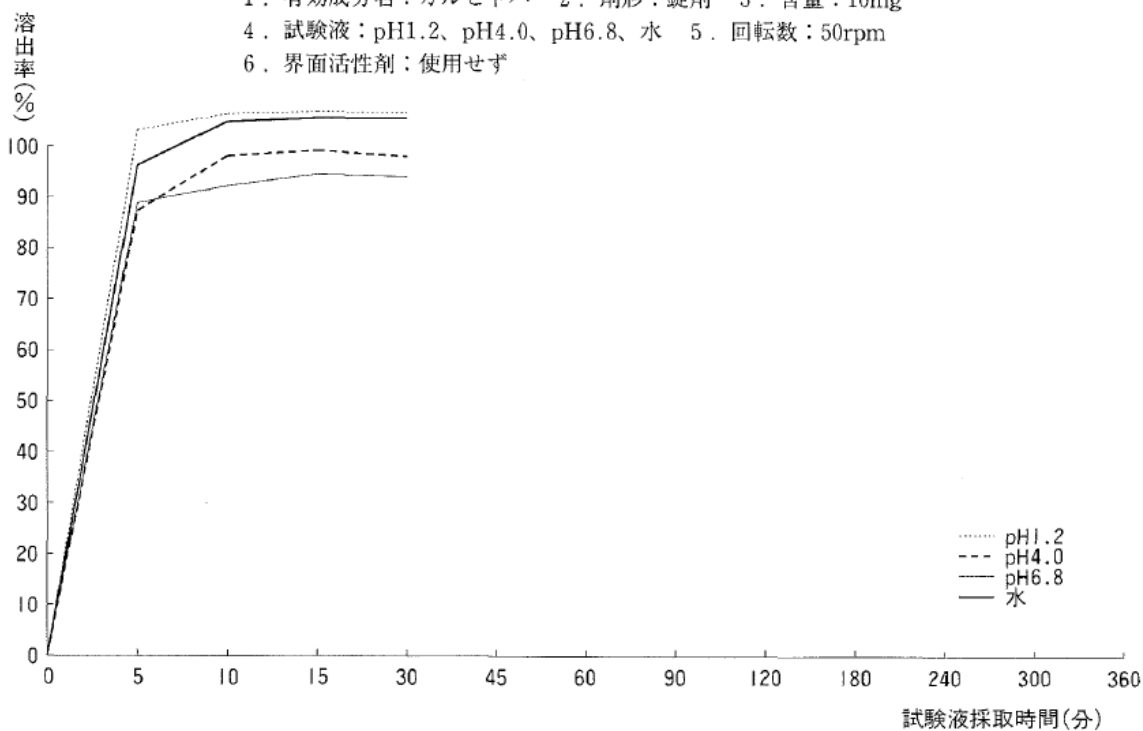
1. 有効成分名：レボドパ
2. 剤形：錠剤
3. 含量：100mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



カルビドパ 10mg

標準製剤 b

1. 有効成分名：カルビドパ
2. 剤形：錠剤
3. 含量：10mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず





溶出曲線測定例

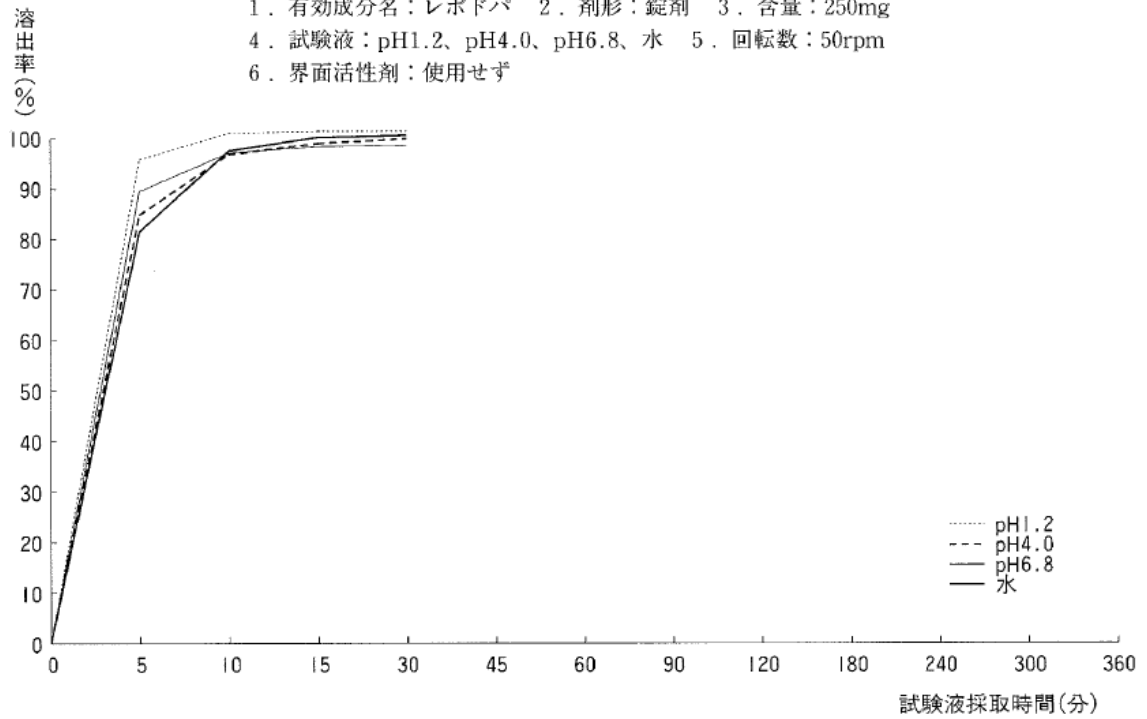
レボドパ・カルビドパ錠 a

ネオドパストン配合錠 L250

レボドパ 250mg

標準製剤 a

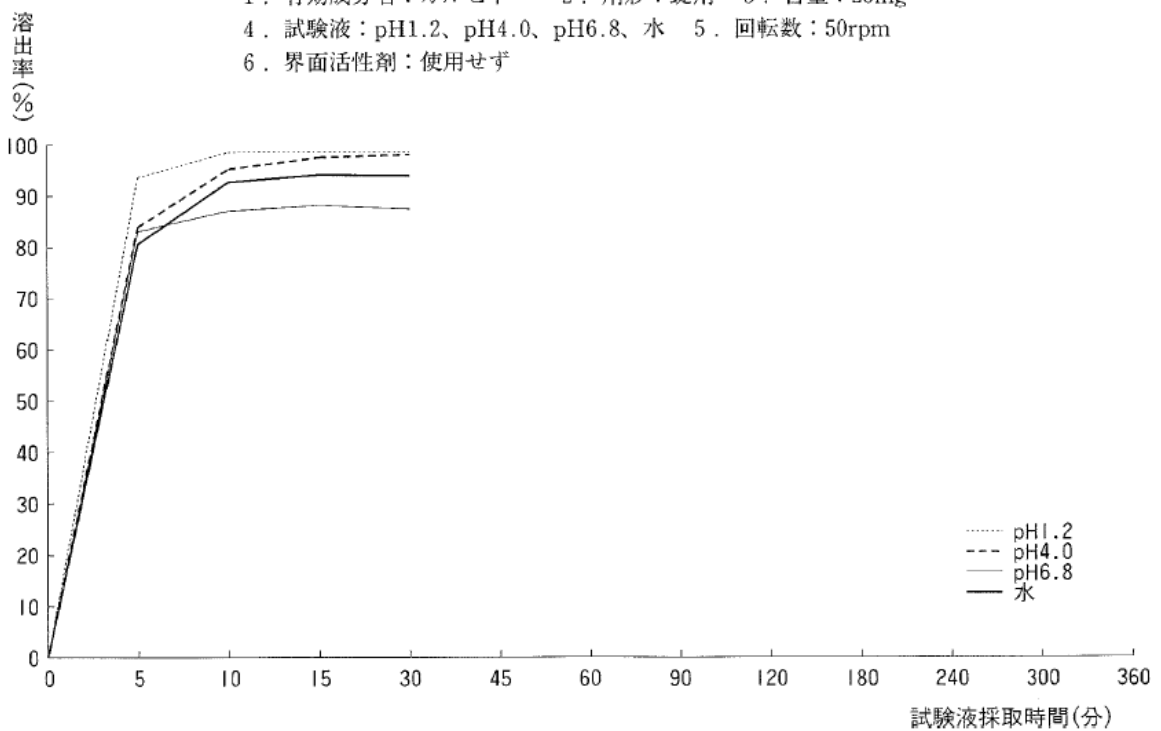
- 1. 有効成分名: レボドパ
- 2. 剤形: 錠剤
- 3. 含量: 250mg
- 4. 試験液: pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
- 5. 回転数: 50rpm
- 6. 界面活性剤: 使用せず



カルビドパ 25mg

標準製剤 a

- 1. 有効成分名: カルビドパ
- 2. 剤形: 錠剤
- 3. 含量: 25mg
- 4. 試験液: pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
- 5. 回転数: 50rpm
- 6. 界面活性剤: 使用せず



溶出曲線測定例

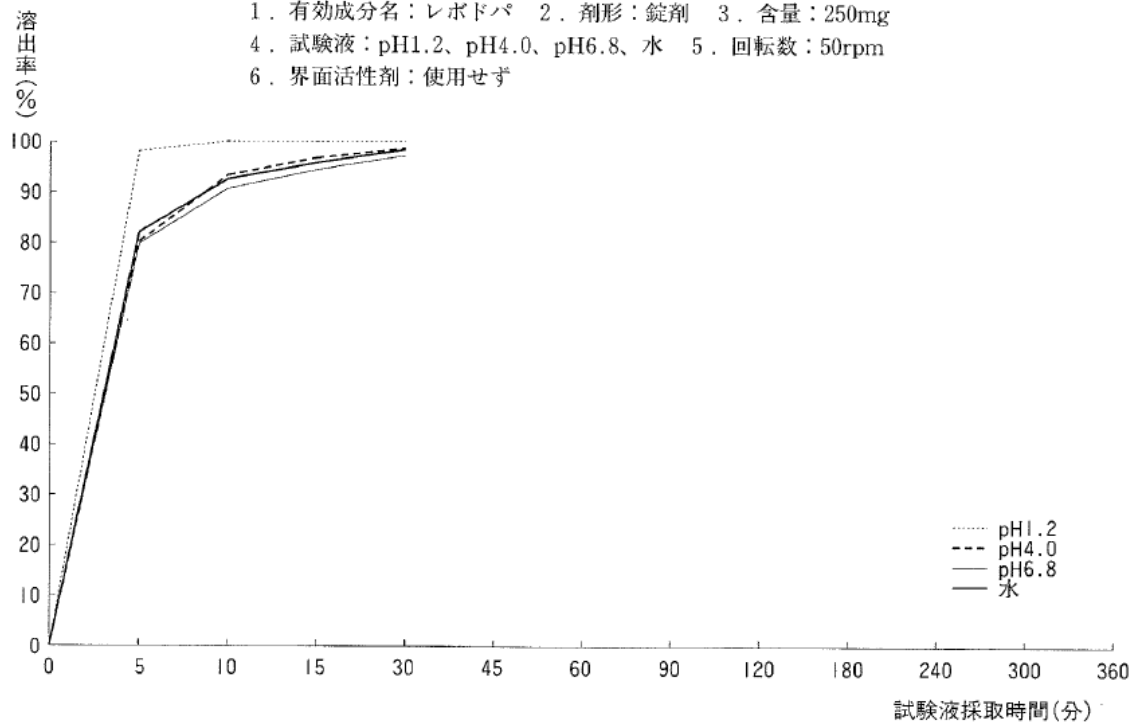
レボドパ・カルビドパ錠 b

メネシット配合錠 L250

レボドパ 250mg

標準製剤 b

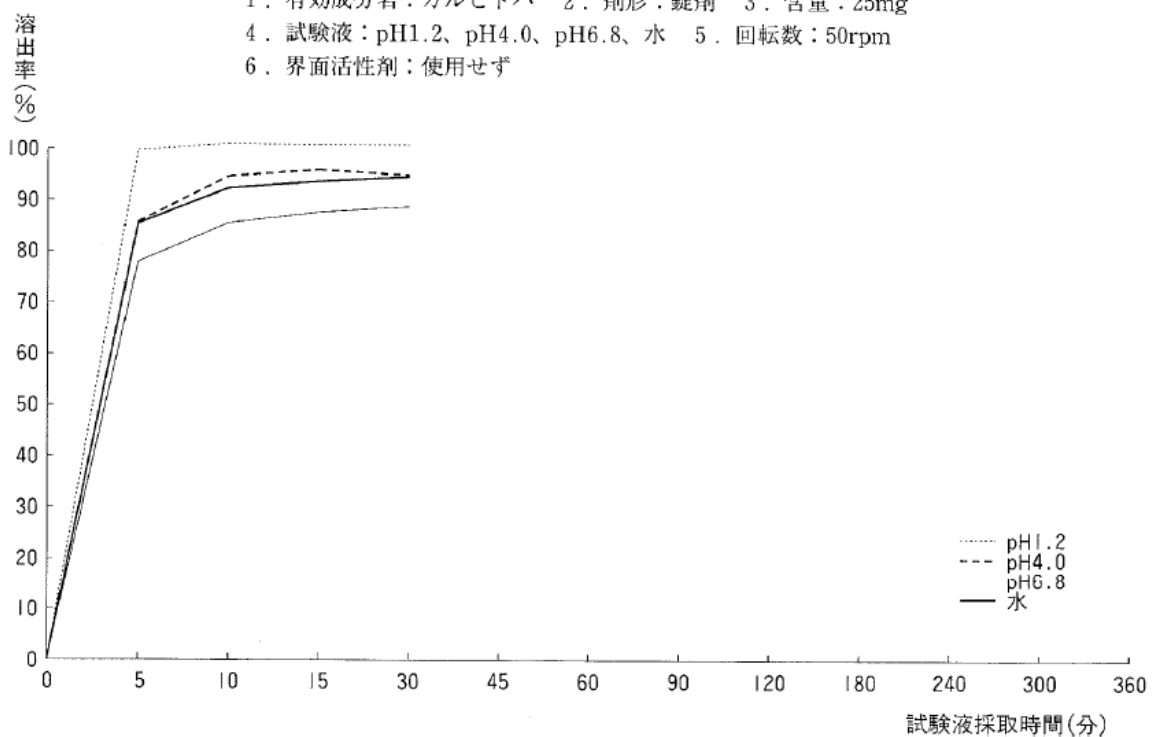
1. 有効成分名：レボドパ
2. 剤形：錠剤
3. 含量：250mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



カルビドパ 25mg

標準製剤 b

1. 有効成分名：カルビドパ
2. 剤形：錠剤
3. 含量：25mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



製剤 No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	備考
No. 1	ネオドパストン配合錠 L100 (a)	第一三共(株)	KRA0515	2017. 12	先発医薬品。承継し、製造販売元変更
No. 2	メネシット配合錠 100 (b)	MSD(株)	1ES24M	2018. 02	先発医薬品
No. 3	パーキストン配合錠 L100	小林化工(株)	T5CB12	2018. 05	
No. 4	カルコーパ配合錠 L100	共和薬品工業(株)	1510	2018. 06	
No. 5	レプリントン配合錠 L 100	辰巳化学(株)	ACDP	2018. 03	
No. 6	ドパコール配合錠 L100	ダイト(株)	75045N	2018. 04	

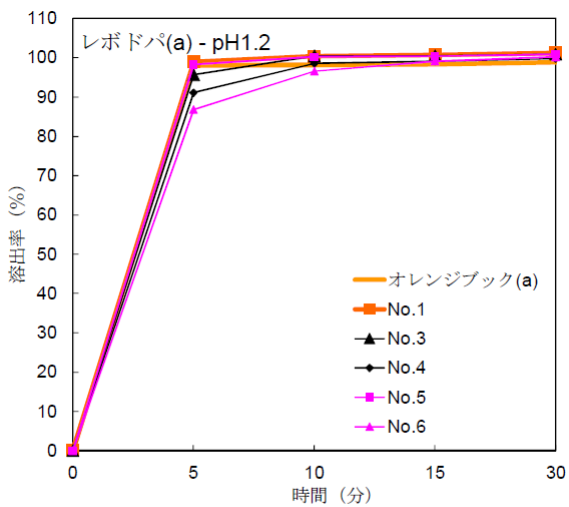


図 23 レボドパ・カルビドパ錠の pH1.2 における溶出挙動 (レボドパ a)

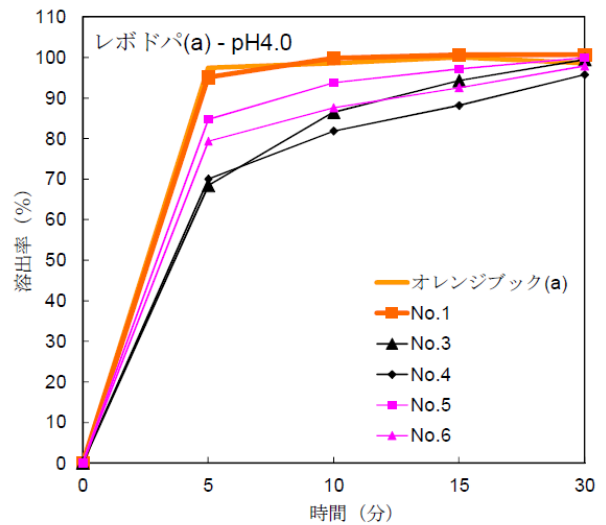


図 24 レボドパ・カルビドパ錠の pH4.0 における溶出挙動 (レボドパ a)

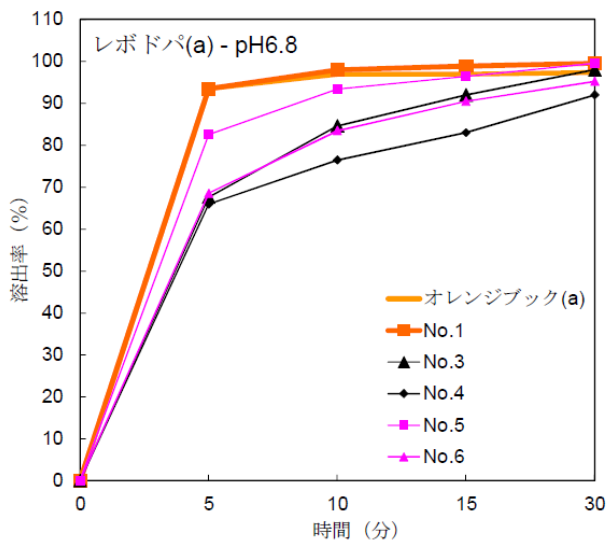


図 25 レボドパ・カルビドパ錠の pH6.8 における溶出挙動 (レボドパ a)

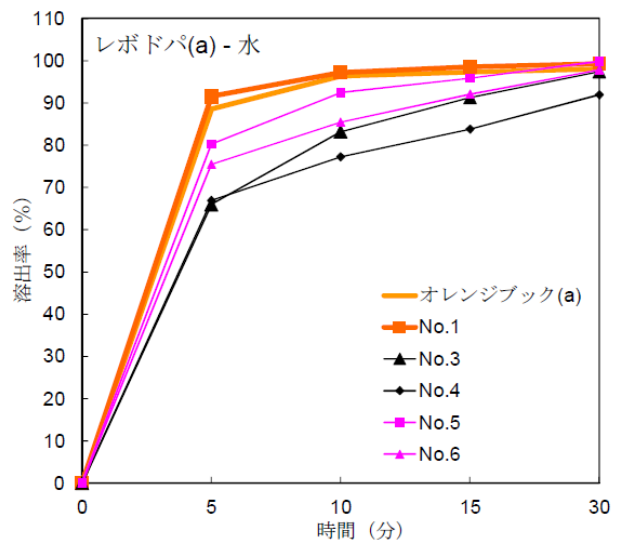


図 26 レボドパ・カルビドパ錠の水における溶出挙動 (レボドパ a)

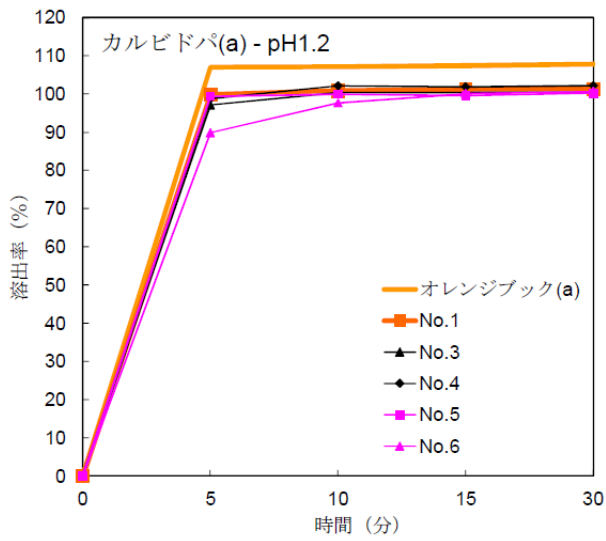


図 27 レボドパ・カルビドパ錠の pH1.2 における溶出挙動 (カルビドパ a)

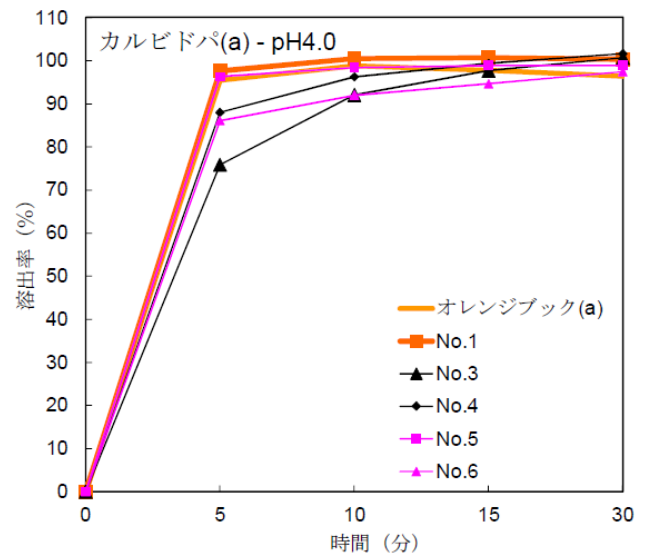


図 28 レボドパ・カルビドパ錠の pH4.0 における溶出挙動 (カルビドパ a)

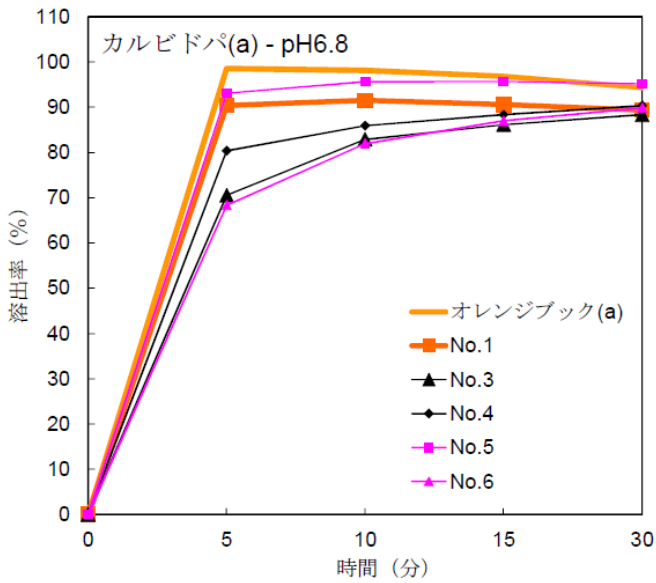


図 29 レボドパ・カルビドパ錠の pH6.8 における溶出挙動 (カルビドパ a)

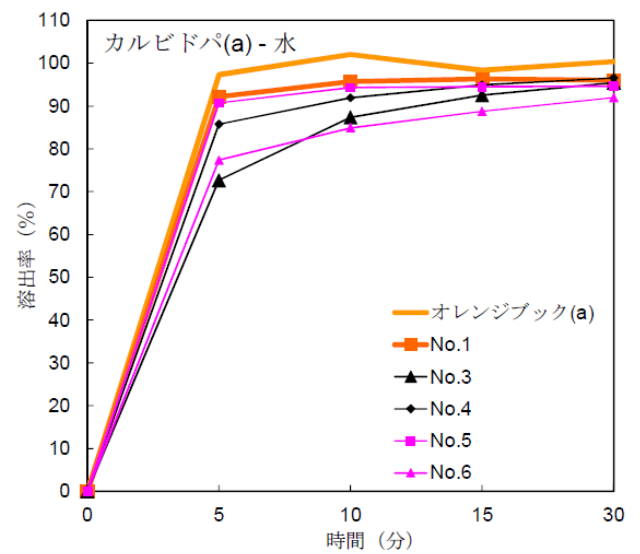


図 30 レボドパ・カルビドパ錠の水における溶出挙動 (カルビドパ a)

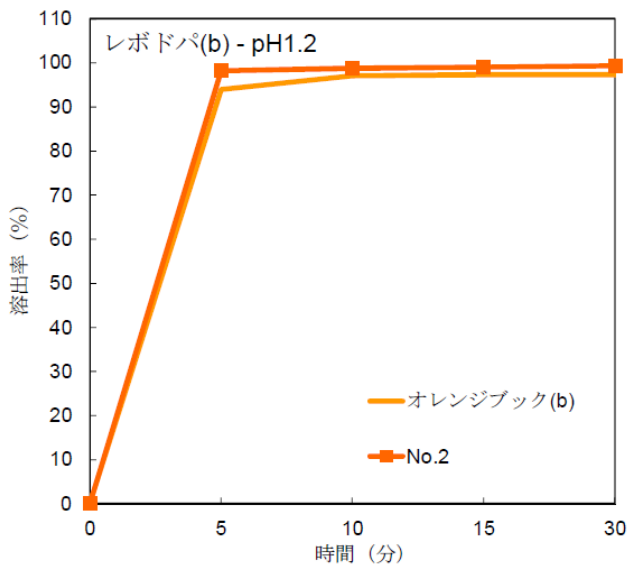


図 31 レボドパ・カルビドパ錠の pH1.2 における溶出挙動 (レボドパ b)

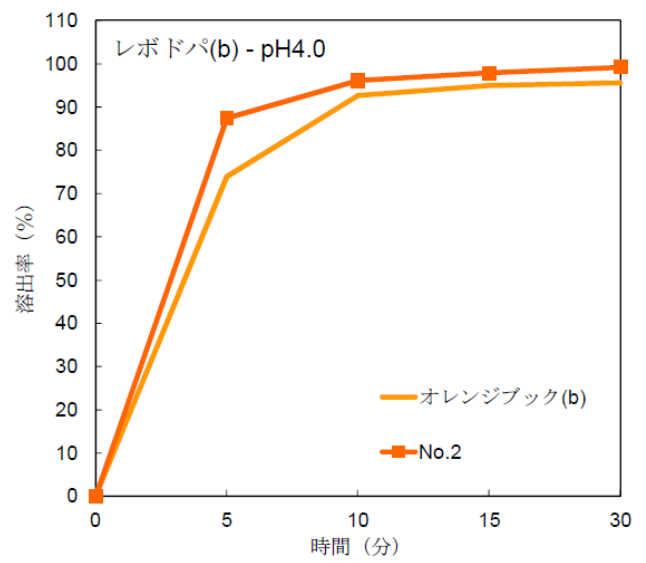


図 32 レボドパ・カルビドパ錠の pH4.0 における溶出挙動 (レボドパ b)

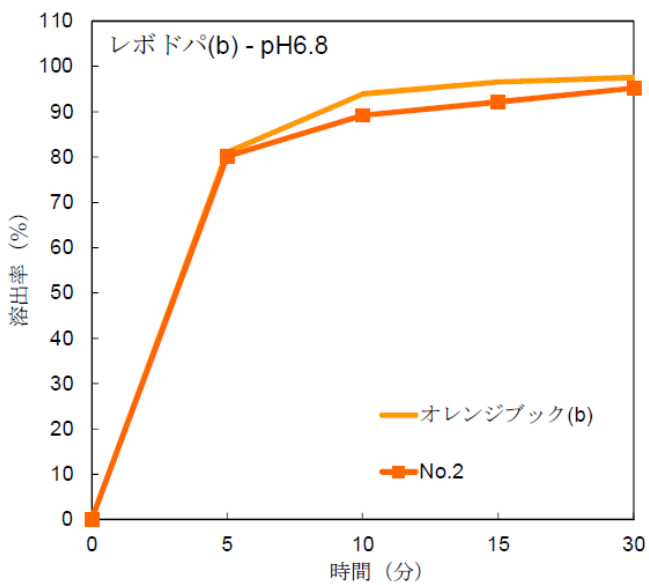


図 33 レボドパ・カルビドパ錠の pH6.8 における溶出挙動 (レボドパ b)

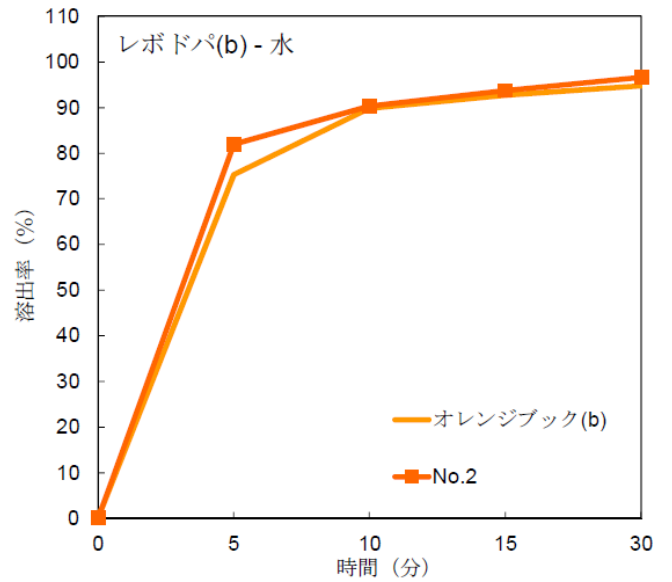


図 34 レボドパ・カルビドパ錠の水における溶出挙動 (レボドパ b)

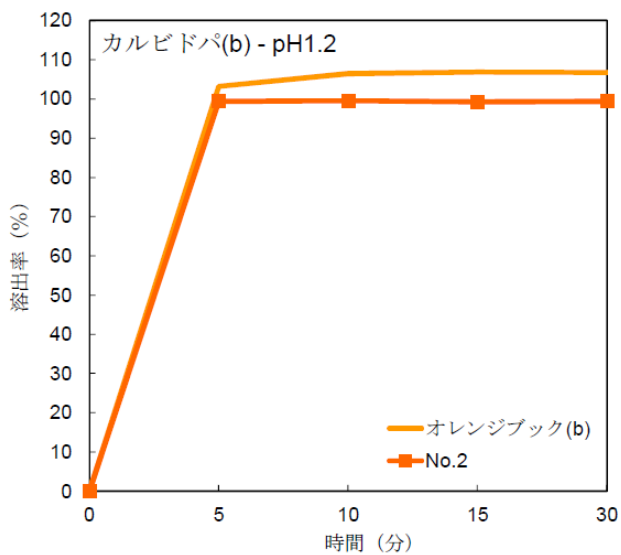


図 35 レボドパ・カルビドパ錠の pH1.2 における溶出挙動 (カルビドパ b)

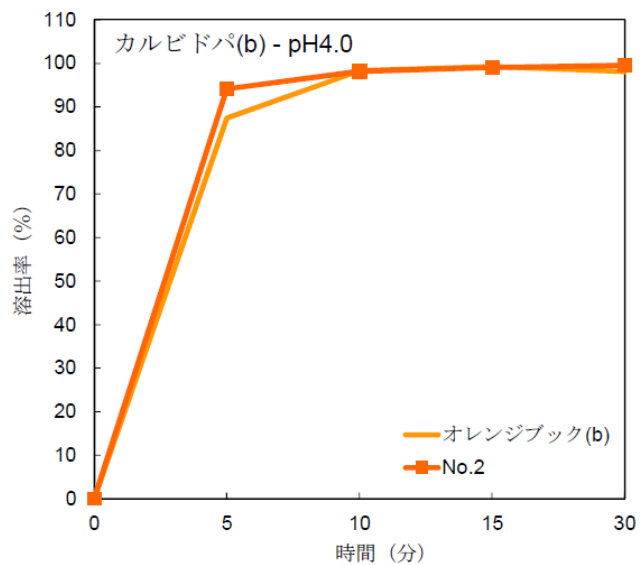


図 36 レボドパ・カルビドパ錠の pH4.0 における溶出挙動 (カルビドパ b)

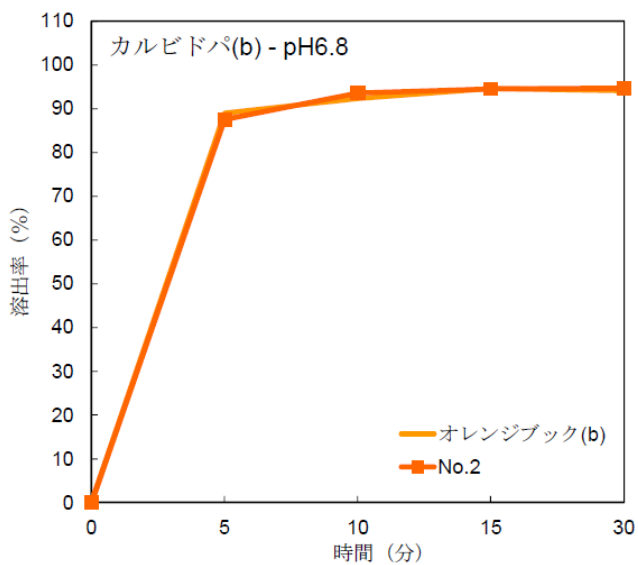


図 37 レボドパ・カルビドパ錠の pH6.8 における溶出挙動 (カルビドパ b)

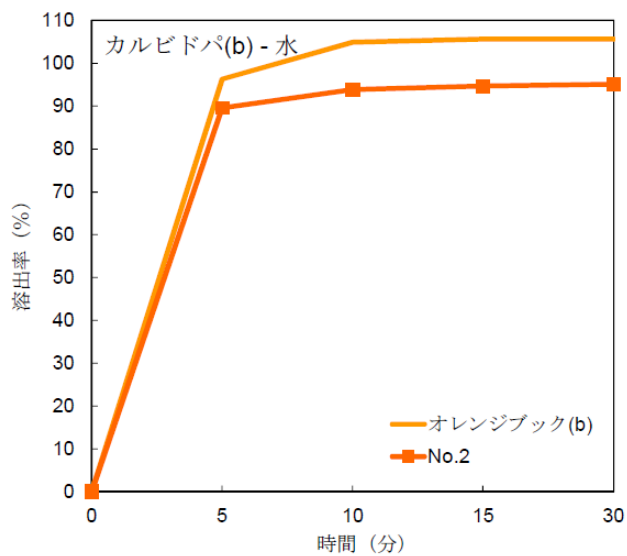


図 38 レボドパ・カルビドパ錠の水における溶出挙動 (カルビドパ b)

各試験液における溶出曲線を図23～38に示した。図23～26および図27～30はそれぞれ製剤No. 1と後発品のレボドパおよびカルビドパの溶出曲線、図31～34および図35～38は製剤No. 2のレボドパおよびカルビドパの溶出曲線である。

レボドパ・カルビドパ錠の公的溶出規格は、水を試験液として、毎分50回転で試験を行なうとき、いずれも15分で80%以上であり、全ての製剤が規格に適合した（図26、図30、図34および図38）。

またいずれの製剤も早い溶出を示し、全ての後発品が先発品およびオレンジブックの溶出挙動と類似の範囲内であった。

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】<sup>4)</sup>

平成 28 年度（溶出試験） 適<sup>※</sup>

※パーキストン配合錠 L 2 5 0（小林化工）について、都道府県による試験で規格値を下回る結果となった。製造販売業者による全参考品の試験で、当該ロットを含む 3 ロットで規格値下限付近のロット及び規格値を下回るロットが確認され、当該 3 ロットの自主回収が行なわれ、平成 29 年 4 月に回収終了した。製造販売業者による検討で、造粒工程において造粒液が均一に添加されていないことが原因と判断されたため、造粒液が均一に添加されるよう改善対策が行われた。その他のロットについては、製造販売業者による試験で規格に適合していることが確認された。



## レボドパ100mg・カルビドパ10mg錠

Levodopa 100mg and Carbidopa 10mg Tablets

## レボドパ250mg・カルビドパ25mg錠

Levodopa 250mg and Carbidopa 25mg Tablets

**溶出試験** 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液1mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にレボドパ(C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>)約0.11mg及びカルビドパ無水物(C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)約11 $\mu$ gを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にレボドパ標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に50mLとし、標準原液(1)とする。また、カルビドパ標準品(別途100°Cで6時間減圧(0.67kPa以下)乾燥し、その減量を測定しておく)約0.024gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100mLとし、標準原液(2)とする。標準原液(1)25mL及び標準原液(2)5mLをそれぞれ正確に量り、移動相を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のレボドパのピーク面積A<sub>Ta</sub>及びA<sub>Sa</sub>並びにカルビドパのピーク面積A<sub>Tb</sub>及びA<sub>Sb</sub>を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

レボドパ(C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sa} \times \frac{A_{Ta}}{A_{Sa}} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C_a} \times 450$$

カルビドパ無水物(C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sb} \times \frac{A_{Tb}}{A_{Sb}} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C_b} \times 45$$

W<sub>sa</sub>: レボドパ標準品の量(mg)

W<sub>sb</sub>: 乾燥物に換算したカルビドパ標準品の量(mg)

C<sub>a</sub>: 1錠中のレボドパ(C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>)の表示量(mg)

C<sub>b</sub>: 1錠中のカルビドパ無水物(C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)の表示量(mg)

## 試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 280nm)

カラム: 内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 30°C付近の一定温度

移動相: リン酸二水素ナトリウム二水和物12.4gを水950mLに溶かした液に、1-デカンスルホン酸ナトリウム溶液(3→12500)1.3mLを加える。この液に、リン酸を加え、pH2.8に調整した後、水を加えて1000mLとする。

流量: レボドパの保持時間が約4分になるように調整する。

#### システム適合性

システムの性能：標準溶液 20  $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、レボドパ、カルビドパの順に溶出し、その分離度は6以上で、レボドパのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液 20  $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、レボドパ及びカルビドパのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ1.5%以下及び2.0%以下である。

レボドパ 100mg・カルビドパ 10mg 錠 溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
レボドパ	100mg	15分	80%以上
カルビドパ	10mg*	15分	80%以上

\*カルビドパ無水物として

レボドパ 250mg・カルビドパ 25mg 錠 溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
レボドパ	250mg	15分	80%以上
カルビドパ	25mg*	15分	80%以上

\*カルビドパ無水物として

**レボドパ標準品** レボドパ（日局）。ただし、乾燥したものを定量するとき、レボドパ（ $C_9H_{11}NO_4$ ）99.0%以上を含むもの。

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) 医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）（平成 16 年 3 月版、厚生労働省医薬食品局審査管理課）
- 2) 医療用医薬品再評価結果 平成 15 年度（その 4）について（平成 16 年 2 月 23 日付け薬食発第 0223001 号、厚生労働省医薬食品局長）
- 3) 第 17 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 17-1
- 4) 平成 28 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成 30 年 6 月、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）
- 5) 日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について（平成 16 年 2 月 23 日付け薬食発第 0223005 号、厚生労働省医薬食品局長通知）