

ニュープロ パッチ 2.25 mg

ニュープロ パッチ 4.5 mg

ニュープロ パッチ 9 mg

ニュープロ パッチ 13.5 mg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

1.4 特許状況

[製剤特許]

- [Redacted]

[用途特許及び製剤特許]

- [Redacted]

[物質特許]

- [Redacted]

[Redacted]

ニュープロ パッチ 2.25 mg

ニュープロ パッチ 4.5 mg

ニュープロ パッチ 9 mg

ニュープロ パッチ 13.5 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び
添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.2 パーキンソン病について	3
1.5.2.1 パーキンソン病の病態と疫学	3
1.5.2.2 パーキンソン病の治療の問題点とドパミン受容体作動薬の位置づけ	4
1.5.2.3 パーキンソン病の治療における本剤の開発コンセプト	4
1.5.3 レストレスレッグス症候群について	5
1.5.3.1 レストレスレッグス症候群の病態と疫学	5
1.5.3.2 レストレスレッグス症候群の治療の問題点とドパミン受容体作動薬の位置づけ	5
1.5.3.3 レストレスレッグス症候群の治療における本剤の開発コンセプト	6
1.5.4 開発の経緯	6
1.5.4.1 品質に関する試験	8
1.5.4.2 非臨床試験	8
1.5.4.3 規制当局の助言（1）	10
1.5.4.4 臨床試験（パーキンソン病）	11
1.5.4.5 臨床試験（レストレスレッグス症候群）	13
1.5.4.6 海外臨床試験	14
1.5.4.7 規制当局の助言（2）	15
1.5.5 本剤の特徴及び有用性	15
1.5.5.1 パーキンソン病	15
1.5.5.2 レストレスレッグス症候群	16
1.5.6 まとめ	16
1.5.7 参考文献	18

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ロチゴチン (SPM 962) は非麦角系のドパミン受容体作動薬である (図 1.5-1)。ロチゴチンの起源となる化合物は、オランダの Groningen 大学で 1980 年代にドパミンの構造類似体として合成された非麦角系ドパミン受容体作動薬 N-0437 ((6*RS*)-6-{Propyl[2-(thiophen-2-yl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol hydrochloride) である。N-0437 はラセミ体であるため、N-0923 (*S*-鏡像体) と N-0924 (*R*-鏡像体) の各鏡像異性体が合成され評価された。その結果、N-0923 がドパミン D₂ 受容体への選択的な結合親和性とアゴニスト作用を有することが明らかになった。N-0923 は、米国 Discovery Therapeutic 社 (現 Aderis 社) とその前身である Whitby Research 社 (Nelson Research 社と同会社) を経て、Schwarz Pharma 社 (現 UCB 社、以下 UCB 社) によって SPM 962 にコード名が変更され、欧米を中心に開発が進められた。

ロチゴチンは消化管や肝初回通過効果による代謝の影響を受け易く経口剤としての開発は困難であったが、皮膚からの吸収効率がよく経皮投与に適していたこと、パーキンソン病治療の分野で経皮吸収剤が望まれていたことより¹、貼付剤として開発された。

申請者は本剤を 20 年 月に UCB 社から導入し、日本国内での臨床開発を開始した。

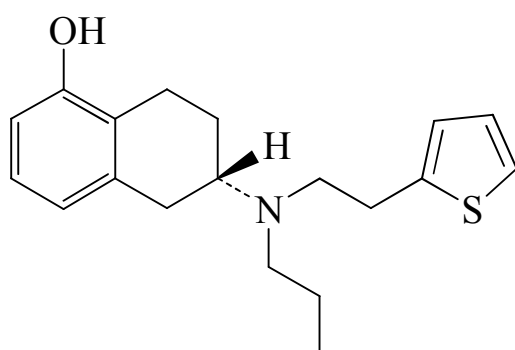


図 1.5-1 ロチゴチンの構造式

1.5.2 パーキンソン病について

1.5.2.1 パーキンソン病の病態と疫学

パーキンソン病は中脳黒質ドパミン神経細胞の変性脱落により線条体におけるドパミン含有量が低下し、無動、固縮、振戦、姿勢障害を主徴とした特徴的な症状が出現し、強度の運動障害を来す進行性の神経変性疾患である²。

パーキンソン病は、アルツハイマー病に続いて 2 番目に発症頻度の高い進行性神経変性疾患であり、厚生労働省患者調査 (平成 20 年) におけるパーキンソン病の国内有病者数は 13.9 万人と報告されている³。パーキンソン病の発症年齢は 50~60 歳が最も多く、一般的に女性の有病者数が多い。上述の調査では 13.9 万人中男性 5.9 万人、女性 8.0 万人と報告されているが³、加齢はパーキンソン病の代表的な危険因子であることから、患者数の性差は高齢者の男女別構成比率を考

慮する必要があると考えられている⁴。

1.5.2.2 パーキンソン病の治療の問題点とドパミン受容体作動薬の位置づけ

パーキンソン病は進行性の神経変性疾患であり、現時点では根治する治療法は確立されていないため、パーキンソン病の薬物治療は対症療法である。パーキンソン病の治療の中心は黒質線状体のドパミン低下を補うための L-dopa による補充療法である。ドパミンのアミノ酸前駆体である L-dopa は、パーキンソン病の症状を著明に改善することが 1960 年代に見出され⁵、現在まで約半世紀にわたりパーキンソン病の最も重要な治療薬剤として用いられている。しかしながら、L-dopa の治療を開始して 4~6 年で 30%以上の患者にジスキネジアが発現する⁶。更に、パーキンソン病が進行するに従ってジスキネジアは深刻となり⁷、wearing off をはじめとする運動症状の日内変動も発現し、L-dopa の効果は不安定となる。運動合併症の発症要因については十分解明されていないが、L-dopa の薬物動態に依存したドパミン受容体の間歇的刺激が関与している事が報告されている^{8,9,10}。このような L-dopa 療法の限界を補うのがドパミン受容体作動薬である。

ドパミン受容体作動薬で治療を開始した場合のジスキネジアの発現率は L-dopa から治療を開始した場合に比べて低いこと^{11,12}、L-dopa 併用進行期パーキンソン病ではドパミン受容体作動薬は wearing off やジスキネジアなどを改善することが報告されている¹³。これらの試験成績を基に、米国治療ガイドライン¹⁴及び日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン^{15,16}では、L-dopa による運動合併症の発現を遅延させるためにドパミン受容体作動薬から治療を開始し、その効果が不十分になった後に L-dopa の治療を開始することを推奨している。また、ドパミン受容体作動薬単独治療で効果が減弱してきた場合はドパミン受容体作動薬を更に増量すること及び L-dopa より治療を開始し効果が減弱してきた場合は L-dopa を増量することなく、ドパミン受容体作動薬を併用するよう推奨している。なお、いくつかのドパミン受容体作動薬に神経保護作用があることが臨床的にも示唆されている^{17,18}。

以上のことから、ドパミン受容体作動薬はパーキンソン病治療薬として不可欠な薬剤であると考えられる^{14,15,16,19}。

1.5.2.3 パーキンソン病の治療における本剤の開発コンセプト

1.5.2.2 で示したドパミン受容体作動薬の位置づけを考慮し、L-dopa を併用していない早期のパーキンソン病 (L-dopa 非併用早期パーキンソン病) 患者及び L-dopa で治療を開始して十分な効果が得られなくなった又は L-dopa による問題症状が認められるようになった進行期のパーキンソン病 (L-dopa 併用進行期パーキンソン病) 患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討した。

(1) L-dopa 非併用早期パーキンソン病

L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者では、振戦、固縮など運動症状の発現とそれに伴う日常生活動作の低下が問題となる。そこで、UPDRS Part II (日常生活動作) 及び Part III (運動能力) 合計スコアの和を指標に、本剤の有効性を検討した。

(2) L-dopa 併用進行期パーキンソン病

L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者では、振戦、固縮などの運動症状に加えて、L-dopa の

効果のない時間である *wearing off* をはじめとした運動症状の日内変動が問題となる。本剤は 24 時間安定した血漿中濃度を示すドパミン受容体作動薬であることから、上述のドパミン受容体作動薬の特長に加え、運動症状の日内変動に対して効果的であると期待できる。そこで、UPDRS Part III（運動能力）合計スコアを指標に、本剤の有効性を検討した。さらに、オン時及びオフ時の日常生活動作の改善とオフ時間の短縮も併せて検討した。

1.5.3 レストレスレッグス症候群について

1.5.3.1 レストレスレッグス症候群の病態と疫学

レストレスレッグス症候群（以下、RLS）は、下肢を中心とした異常感覚により耐え難い運動欲求が生じる感覚運動障害である^{20,21}。発現する異常感覚は表現し難い感覚であり、痛みを伴う場合もある。また、異常感覚は夕方から夜間にかけて強くなることから入眠困難を来す²²。一方、異常感覚は歩行などの自発運動によって一時的に消失または改善するため、自発運動への欲求が強くなる。更に、この自発運動への欲求は耐え難いものとなり、入眠障害が増悪すると考えられている。

RLS は、基礎疾患がない特発性 RLS と鉄欠乏及び腎不全などの基礎疾患を有する二次性 RLS に分類されるが、認められる症状に大きな差はない^{21,23}。いずれの場合も、病態生理について現時点では不明な点が多いが、L-dopa 及びドパミン受容体作動薬が高い効果を示すこと、鉄はチロシン水酸化酵素の co-factor であることなどから、ドパミンそのものの代謝異常により生じるという説が有力である^{23,24}。

IRLSSG（International Restless Legs Syndrome Study Group）/NIH criteria²² を用いた欧米の疫学調査では、罹患率は 10%程度と予測されている^{24,25}。国内では、Inoue らが実施したインターネットによる IRLSSG/NIH criteria を用いた疫学調査によると IRLSSG/NIH criteria の 4 項目すべてが認められると回答した被験者（Probable RLS）は 4.2%（429/10292 例）であり²⁶、欧米に比較して罹患率が低いことが示唆された。また、65 歳以上の高齢者を対象とした Mizuno らの IRLSSG/NIH criteria²² を用いた調査では、4 項目すべてが認められると回答した被験者は 4.6%（150/3287 例）であった²⁷。更に、これら 150 例を直接診察したところ、1.06%（35/3287 例）が RLS と診断された。なお、65 歳以上の高齢者を対象とした欧米の MEMO study では 9.8%が RLS と診断されており²⁴、国内では高齢者においても RLS の罹患率は欧米に比較して低かった。

1.5.3.2 レストレスレッグス症候群の治療の問題点とドパミン受容体作動薬の位置づけ

欧米ではエビデンスに基づいた治療アルゴリズムが提唱されている^{28,29,30}。このアルゴリズムでは、1) 軽症の間歇性 RLS に対してはドパミン受容体作動薬、L-dopa、低力価のオピオイド、ベンゾジアゼピンのいずれかにより薬物治療を開始する、2) 症状が週 2 回以上認められる持続性 RLS に対してはドパミン受容体作動薬、低力価のオピオイド及びガバペンチンのいずれかにより治療を開始し、低力価のオピオイド及びガバペンチンで治療効果が認められない場合はドパミン受容体作動薬に切り替える、3) ドパミン受容体作動薬による治療で十分な効果がない治療抵抗性 RLS では他のドパミン受容体作動薬への切り替え、高力価オピオイドへの切り替え、ガバペンチンへの切り替え、もしくはベンゾジアゼピン、オピオイド又はガバペンチンを追加投与すること

が推奨されている。ドパミン受容体作動薬は RLS のいずれの重症度においても治療の中核的な役割を担っている。

一方、ドパミン受容体作動性薬剤の長期投与により RLS 症状の増悪と発現時刻の早まりを特徴とする augmentation の発現が問題となっている³¹。半減期の長いドパミン受容体作動薬は L-dopa に比較して augmentation の発現率が低いことが明らかになっていることから³²、長期間の間歇的なドパミン受容体の過剰刺激が後シナプスにおける D₁ 受容体と D₂ 受容体の機能バランスを破綻させ、augmentation を発現させるという仮説が有力である³³。したがって、長期間の RLS の治療においてもドパミン受容体作動薬は重要な役割を担っている。

1.5.3.3 レストレスレッグス症候群の治療における本剤の開発コンセプト

1.5.3.2 で示したように間歇的なドパミン受容体の過剰刺激は augmentation の原因と考えられる。本剤は 24 時間安定した血漿中濃度を示すドパミン受容体作動薬であることから、上述のドパミン受容体作動薬の特長に加え、augmentation の発現リスクを軽減すること、夜間のみならず日中の RLS 症状を改善することが期待できる。

RLS の重症度スケールである IRLS (International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale) を指標に本剤の有効性を検討した。また、継続長期投与試験において augmentation の評価を行った。

1.5.4 開発の経緯

開発の経緯図は図 1.5-2 に示した。



		試験実施期間	
試験項目			
品質に関する試験			
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験	
		副次的薬理試験	
		安全性薬理試験（一般薬理試験）	
	吸収・分布・代謝・排泄試験		
	毒性試験	単回投与	単回投与毒性試験
			反復投与毒性試験
			遺伝毒性試験
			がん原性試験
			生殖発生毒性試験
			局所刺激性試験
		その他の毒性試験	免疫毒性試験
			依存性試験
			不純物の毒性試験
			その他の試験
臨床試験	第Ⅰ相	臨床薬理試験（海外・評価）	
		臨床薬理試験（海外・参考）	
		生物学的同等性試験（海外・参考）	
	第Ⅱ相	パーキンソン病（国内）	
		パーキンソン病（海外・参考）	
		レストレスレッグス症候群（国内）	
		レストレスレッグス症候群（海外・参考）	
	第Ⅲ相	パーキンソン病（国内）	
		パーキンソン病（海外・参考）	
		レストレスレッグス症候群（国内）	
		レストレスレッグス症候群（海外・参考）	

品質に関する試験は予備試験を含まない。毒性試験のその他の試験は新添加物の試験を含む。臨床試験の実施期間は継続長期投与試験を含む。

図 1.5-2 ロチゴチンの開発の経緯図

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.4.1 品質に関する試験

(1) 品質に関する試験

UCB 社は、ロチゴチンの化学構造の確認及び物理的・化学的性質の解明を行い、原薬の製造方法、規格及び試験方法及び安定性の検討を行った。原薬の安定性は、長期保存試験及び加速試験の成績より、室温下で2年間安定であることが確認された。

また、製剤については、パウチ包装での安定性試験の結果から、室温下で18箇月間安定であることを確認している。原薬及び製剤ともに安定性試験は継続中である。

1.5.4.2 非臨床試験

(1) 薬理試験

(a) 効力を裏付ける試験

ロチゴチンの薬理作用を評価するために、*in vitro* 及び *in vivo* 試験系を用いて、効力を裏付ける試験を実施した。ロチゴチンは、すべてのドパミン受容体サブタイプに対して高い結合親和性とドパミンよりも強いアゴニスト活性を示した。また、ラット及びサルを用いたパーキンソン病モデルにおいてドパミン受容体刺激作用が認められ、特に、ロチゴチン貼付剤を用いた経皮投与では、その作用は持続的であった。更に、パーキンソン病サルモデルにおいて運動機能障害に対する改善作用が確認された。

(b) 安全性薬理試験

ロチゴチンの安全性薬理試験は、開発初期において高用量における心血管系に及ぼす影響（一部の試験で行動に対する影響）を検討する試験が、1999年から1999年にかけて非GLP試験として実施された。これらの試験については実施時期が古いため、参考資料扱いとした。その後、1999年から2000年にかけてUCB社により、中枢神経系、呼吸及び心血管系（ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子 [hERG] 電流に関する試験及び摘出乳頭筋を用いた活動電位に関する試験、並びにL型カルシウム電流及び心筋ナトリウム電流に関する試験を含む）、腎/泌尿器系並びに胃腸管系に及ぼす影響について検討された。ほとんどの試験は安全性薬理試験としてGLP適用で実施されたが、hERG電流に関する2試験のうちの1試験、心筋ナトリウム電流に関する試験、並びに無麻酔サルにおける心血管系に関する試験の3試験は非GLP試験として実施した。また、ヒトの血漿中で最も多くみられた代謝物のロチゴチン硫酸抱合体（SPM 8483）のhERG電流に関する試験が2000年にGLP試験として実施された。なお、臨床適用経路が経皮であることを考慮し、*in vivo* の試験においては皮下投与を主な投与経路として選択した。

これらの試験結果から、ロチゴチン及びその代謝物であるSPM 8483は種々の作用を示したが、ほとんどの作用がドパミン受容体刺激作用に基づく作用か、若しくは高用量で認められた変化であり、本薬の臨床使用に関して問題となるような作用はみられなかった。

(2) 薬物動態試験

ラット及びサルにおいてロチゴチンの経皮吸収性が確認された。¹⁴C-ロチゴチンに由来する放

射能は血液-脳関門を通過して速やかに脳に分布した。組織に移行した放射能の消失は速やかであり、残留性は認められなかった。放射能の胎盤通過性が認められ、メラニンへの結合性も示唆された。ロチゴチンの血漿たん白結合率はヒトを含めたいずれの動物種においても高かった。ロチゴチンは主に肝で硫酸転移酵素 (SULT) 及び UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) による抱合代謝とチトクローム P450 (CYP) による酸化代謝を受け、代謝物として体外に排泄された。ロチゴチンの硫酸抱合には SULT1A1, SULT1A2, SULT1A3 及び SULT1E が、グルクロン酸抱合には UGT1A9 及び UGT2B15 が関与していた。ロチゴチンの酸化代謝には CYP2C19 の他、CYP1A2 など複数の CYP 分子種が関与していた。ロチゴチンの主要排泄経路はラットでは胆汁を介した糞中排泄、サルでは尿中排泄であった。また、ラットにおいてロチゴチンの乳汁排泄が認められた。In vitro 試験結果より、ロチゴチンは代謝酵素、たん白結合及び P-gp に関わる薬物動態学的な薬物相互作用に関与する可能性は低いと考えられた。

(3) 毒性試験

ロチゴチンの主な毒性試験は、抗パーキンソン病開発以前に実施された試験、UCB 社が抗パーキンソン病薬開発を目的として海外 CRO にて 19 年以降に実施した試験から構成される。局所刺激性 (皮膚刺激性, 皮膚感作性, 皮膚光感作性及び皮膚光毒性) に関する試験については、ロチゴチン貼付剤を用いて検討した。反復投与毒性, 長期がん原性, 生殖発生毒性, 免疫毒性及び L-dopa 及びカルビドパとの併用毒性に関する試験については、血中薬物動態が臨床適用 (貼付) に近いと考えられ、2 日に 1 回の投与でも動物が十分曝露されると判断したロチゴチン塩酸塩の油状媒体懸濁液の 1 日 1 回又は 2 日に 1 回の皮下投与により検討した。これらの試験はすべて GLP 試験として実施した。

単回投与毒性試験では、ラットに 1000 mg/kg まで、サルには 120 mg/kg まで単回皮下投与したところ、概略の致死量はラットで 500 mg/kg、サルで 120 mg/kg 以上であった。

反復投与毒性試験では、マウスに 2 日に 1 回、13 週間反復皮下投与して、ラットに 2 日に 1 回、13 週間又は 26 週間反復皮下投与して、サルに 1 日に 1 回、13 週間又は 52 週間反復皮下投与して、その毒性を評価した。その結果、本薬のドパミン受容体刺激作用に関連していると考えられる中枢性の行動変化及び血中プロラクチン濃度の低下傾向がマウス、ラット及びサルで、重量増加を伴う卵巣における黄体数の増加と肥大、子宮における内膜の発達 (間質細胞活性化) 若しくは液体貯留 (子宮留水症) がラットで認められた。更に、サルでは 13 mg/kg/日以上以上の投与量では死亡例もみられた。その他、体重増加抑制及び組織学的変化を伴わない血液生化学的検査値の変動がマウス及びラットで認められた。ラット及びサルにおける反復皮下投与試験においてロチゴチン投与群に認められた変化は、4 ないし 8 週間の休薬により消失若しくは軽減し、回復性が認められた。マウスにおける 13 週間、ラットにおける 26 週間及びサルにおける 52 週間の各反復皮下投与試験の無毒性量はそれぞれ 3 mg/kg/2 日未満、0.5 mg/kg/2 日及び 1 mg/kg/日と推定され、無毒性量における未変化体の C_{max} 及び AUC はラットの雄では 2.65 ng/mL 及び 42.2 ng·h/mL、雌では 2.87 ng/mL 及び 36.3 ng·h/mL、サルの雄では 3.89 ng/mL 及び 60.1 ng·h/mL、雌では 4.04 ng/mL 及び 34.1 ng·h/mL であった。

標準的な組合せによる遺伝毒性試験では、マウス培養細胞において染色体損傷性に関連すると推察される遺伝子変異が、臨床血漿中濃度の約 1500 倍高い用量で誘発された。しかしながら、

臨床曝露を超える条件下での二種の *in vivo* 遺伝毒性試験であるマウス骨髄小核試験及びラット肝不定期 DNA 合成試験では遺伝毒性は認められなかった。したがって、ロチゴチンが臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

長期がん原性試験では、マウスには最大耐量の 30 mg/kg まで投与したが腫瘍の発生頻度の増加はなかった。ラットでは精巣及び子宮において腫瘍の発生増加がみられたが、他のドパミン受容体作動薬でも報告されているプロラクチン低下に関連したラット特異的な所見と考えられた。中期皮膚発がん性試験では、マウスの塗布部位皮膚において腫瘍の発生頻度の増加はみられず、皮膚発がんプロモーション作用は検出されなかった。

生殖発生毒性試験として、マウス及びラットの受胎能試験では、ドパミン受容体刺激作用による血中プロラクチン濃度低下に基づいた、げっ歯類固有の妊娠維持機構の障害に起因すると考えられる雌受胎能の低下がみられた。マウス、ラット及びウサギの胚・胎児発生試験では催奇形性はみられなかったが、マウス及びラットで妊娠維持機構の障害に起因したと考えられる早期吸収胚の増加がみられた。ラットの出生前及び出生後発生試験では血中プロラクチン濃度低下に関連した授乳障害によるものと考えられる出生児の生存率低下、発育遅延及び機能異常がみられた。

局所刺激性試験では、臨床で使用が予定されているロチゴチン貼付剤の皮膚一次刺激性試験において極軽度の紅斑が貼付剤除去直後にみられたが、除去 48 時間後までに消失した。4 週間の皮膚累積刺激性試験においてロチゴチン貼付剤及びプラセボ貼付剤により極軽度から明らかな紅斑又は極軽度の浮腫がみられたが、適用を繰り返すことによる明らかな皮膚刺激症状の増悪は認められなかった。病理組織学的には適用部位の皮膚炎及び炎症性細胞浸潤がみられ、皮膚累積刺激性試験では表皮の増生もみられたが、両製剤間で差はなかった。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験、皮膚光感作性試験及び光毒性試験では陰性であった。

その他、ラットを用いた免疫毒性試験の結果、T 細胞依存性抗原に対する抗体産生に影響を及ぼさなかった。ラット及びサルを用いた依存性試験（コカイン弁別試験）において他のドパミン受容体作動薬でも知られている自覚効果を示したが、临床上問題となるような薬物乱用を起こす可能性は低いものと考えられた。また、臨床で併用される可能性のある L-dopa 及びカルビドパとの併用毒性試験において相互作用は認められず、ロチゴチン貼付剤に新規に添加されるシリコーン感圧粘着剤についても各種毒性試験を実施したが、特記すべき変化はみられなかった。

1.5.4.3 規制当局の助言 (1)

(1) パーキンソン病

日本での本剤のパーキンソン病を対象とする開発に関して、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構あるいは医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）と以下の対面相談あるいは対面助言を行った。

■■■■■「治験相談」（平成■■年■■月■■日）では、■■■■■について相談した（CTD1.13.2-1）。その結果、■■■■■

■■■■■相談（平成■■年■■月■■日）では、■■■■■
■■■■■について相談した。（CTD1.13.2-2）。本相談では■■■■■

■について助言を得た。

■相談（平成■年■月■日）では、■
■について相談した（CTD1.13.2-4）。本相談では、
■
■について助言を得た。

(2) レストレスレッグス症候群

日本での本剤の RLS を対象とする開発に関して、PMDA と以下の対面助言を行った。

■相談（平成■年■月■日）では、■
■について助言を得た（CTD1.13.2-3）。

■相談（平成■年■月■日）では、■
■について相談した。本相談では、
■
■について助言を得た（CTD1.13.2-5）。

1.5.4.4 臨床試験（パーキンソン病）

(1) 第 I 相試験（SP717 試験, SP718 試験）

日本人及び白人を対象とし、本剤 4.5 mg (10 cm²) を単回投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性について検討した (SP717 試験)。また、日本人及び白人を対象とし、本剤 2.25 mg, 4.5 mg, 9.0 mg をそれぞれ 3 日間 (9 日間) の反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容性について検討した (SP718 試験)。

SP717 試験では、本剤 4.5 mg/日を 24 時間単回投与した時のロチゴチンの薬物動態は日本人と白人間で類似していた。最も高頻度にみられた有害事象は投与部位紅斑で、その他よくみられた有害事象は、投与部位そう痒感、投与部位浮腫、頭痛、悪心及び疲労であった。

SP718 試験では、本剤 2.25~9.0 mg/日を 24 時間投与時のロチゴチンの AUC 及び Cmax に用量比例性が認められた。各用量におけるロチゴチンの薬物動態は日本人と白人間で類似していた。最も高頻度にみられた有害事象は投与部位そう痒感であり、ほとんどの投与部位そう痒感は低用量段階で既に発現していた。その他は疲労、悪心、投与部位紅斑、頭痛、食欲不振、睡眠障害 NOS であった。

(2) 前期第 II 相試験（243-■ 001 試験）

本試験は日本で最初に実施されたロチゴチンの臨床試験であった。本試験開始前に海外で早期パーキンソン病患者を対象とした第 III 相試験（SP513 試験）では本剤 18.0 mg/日のプラセボに対する優越性は検証されたが、ロピニロール（24.0 mg/日）に対する非劣性は検証されなかった。

また、進行期パーキンソン病患者を対象とした第Ⅲ相試験（SP515 試験）が、本剤 36.0 mg/日のプラセボに対する優越性及びプラミペキソール（4.5 mg/日）に対する非劣性の検証を目的として実施中であった。

以上の海外臨床試験を背景として、本試験の本剤の最大維持用量は 36.0 mg/日と設定され、ロチゴチン 4.5～36.0 mg/日の用量における 1 日 1 回反復経皮投与時（用量漸増期間標準 8 週間、用量維持期間 4 週間及び用量漸減期間）の安全性評価を患者個々に行うことにより、パーキンソン病患者におけるロチゴチンの最大維持用量を多施設非対照非盲検試験により探索的に検討した。

ロチゴチンは L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者及び L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者の症状改善に有効であった。維持用量は L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者では 18.0～36.0 mg/日、L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者では、主に 13.5～36.0 mg/日に分布した。主な有害事象（発現率 10%以上）は、鼻咽頭炎以外は貼付剤に特徴的な適用部位反応、末梢性ドパミン受容体刺激作用に基づく胃腸障害である悪心、嘔吐及び食欲不振、あるいはパーキンソン病の随伴症状と関連する傾眠、不眠症、便秘であった。

(3) 後期第Ⅱ相試験（243- 001 試験）

L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象として、本剤 4.5～36.0 mg/日の用量における 1 日 1 回反復経皮投与時（用量漸増・維持期間 12 週間）のプラセボに対する優越性を検討することを目的に、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験により検討した。

UPDRS PartⅢ合計スコアの変化量において、プラセボ群に対するロチゴチン群の優越性が検証された。ロチゴチンは日常生活動作及び症状の日内変動を改善し、L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者の症状を改善した。本試験の増量、減量及び用量維持基準を用いて患者個々に維持用量を投与することにより、36.0 mg/日までの用量範囲で、安全性に大きな問題はなかった。適用部位反応の発現頻度は高いものの、重症度の高い適用部位反応の発現率は限られていた。有効性安全性の結果より、本剤の推奨用量の上限は 36.0 mg/日と判断された。

(4) 第Ⅱ/Ⅲ相試験（243- 001 試験）

L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象として、本剤 4.5～36.0 mg/日の用量における 1 日 1 回反復経皮投与時（用量漸増・維持期間 12 週間）のプラセボに対する優越性を検証することを目的に、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験により検討した。

UPDRS PartⅡ合計スコアと PartⅢ合計スコアの和の変化量において、プラセボ群に対するロチゴチン群の優越性が検証された。本試験の増量、減量及び用量維持基準を用いてロチゴチンを投与したとき、36.0 mg/日までの用量範囲で安全性に大きな問題はなかった。

(5) 第Ⅲ相試験（243- 001 試験）

L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象として、本剤 4.5～36.0 mg/日の用量における 1 日 1 回反復経皮投与時（用量漸増・維持期間 16 週間）のプラセボに対する優越性及びロピニロールに対する非劣性を検証することを目的に、無作為化二重盲検 3 群間比較試験により検討した。

UPDRS PartⅢ合計スコアの変化量において、プラセボ群に対するロチゴチン群の優越性及びロピニロール群に対する非劣性が検証された。ロピニロール群と比較してロチゴチン群で発現率

が5%以上高かった有害事象は、適用部位反応であった。

(6) 長期投与試験 (243-001 試験, 243-002 試験, 243-002 試験)

243-001 試験では、243-001 試験に参加した L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象として、本剤 4.5~36.0 mg/日の用量における 1 日 1 回反復経皮長期投与時（治験薬投与期間最大 54 週間）の安全性を非盲検非対照試験により検討した。

最も発現率が高かった有害事象は適用部位反応であった。その他、発現率が 10%以上の有害事象は、ジスキネジー、鼻咽頭炎、幻視、傾眠、悪心、挫傷、便秘及び背部痛であった。本治験では死亡例が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

ロチゴチンは 52 週間の長期にわたり L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者の運動能力及び日常生活動作を改善した。また、オフ時間は持続的に減少し、オフ時の日常生活動作の持続的改善も認められた。

243-002 試験では、243-001 試験に参加した L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象として、本剤 4.5~36.0 mg/日の用量における 1 日 1 回反復経皮長期投与時（治験薬投与期間最大 54 週間）の安全性を非盲検非対照試験により検討した。

最も発現率が高かった有害事象は適用部位反応であった。その他、発現率が 10%以上の有害事象は、悪心、鼻咽頭炎、嘔吐、便秘、及び傾眠であった。

ロチゴチンは 52 週間の長期にわたり L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者の日常生活動作及び運動能力を改善した。

243-002 試験では、243-001 試験に参加した L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象として、本剤 4.5~36.0 mg/日の用量における 1 日 1 回反復経皮長期投与時（治験薬投与期間最大 54 週間）の安全性を非盲検非対照試験により検討した。

最も発現率が高かった有害事象は適用部位反応であった。その他、発現率が 10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、ジスキネジー、幻視であった。本治験では死亡例が 1 例認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

ロチゴチンは 52 週間の長期にわたり L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者の運動能力及び日常生活動作を改善した。また、オフ時間は持続的に減少し、オフ時の日常生活動作の持続的改善も認められた。

1.5.4.5 臨床試験（レストレスレッグス症候群）

(1) 後期第Ⅱ相試験 (243-003 試験)

本試験開始前に海外で RLS 患者を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験（SP790 試験及び SP792 試験）の成績が得られていた。SP790 試験では本剤 2.25 mg/日、4.5 mg/日及び 6.75 mg/日のプラセボに対する優越性が検証されていた。SP792 試験では本剤 1.125 mg/日及び本剤 2.25 mg/日のプラセボに対する優越性は検証されなかったが、4.5 mg/日及び 6.75 mg/日のプラセボに対する優越性が検証されていた。これらの海外臨床試験成績を背景として、本試験は、本剤 2.25、4.5、6.75 mg/日の 1 日 1 回反復経皮投与時（用量漸増・維持期間 6 週間）の用量線形性及びプラセボに対する優越性を検証する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検 4 群間比較試験により検討した。

IRLS の変化量において用量線形性が認められた。また、本剤 4.5 mg/日群及び 6.75mg/日のプラセボ群に対する優越性が検証された。ドパミン受容体作動薬の薬理作用に関連して認められる悪心、嘔吐及び傾眠は、ロチゴチンではいずれの用量群においてもプラセボ群に比較して発現率が高かったが、2.25 mg/日群は 4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群より発現率が低かった。

(2) 第Ⅲ相試験 (243-001 試験)

RLS 患者を対象として、本剤 4.5, 6.75 mg/日の 1 日 1 回反復経皮投与時 (用量漸増・維持期間 13 週間) のプラセボに対する優越性を検証する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検 3 群間比較試験により検討した。

IRLS 合計スコアの変化量において、4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群のプラセボ群のプラセボ群に対する優越性が検証された。本剤 4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群は、安全性において大きな問題はなかった。

(3) 長期投与試験 (243-004 試験)

243-004 試験では、243-003 試験に参加した RLS 患者を対象に、本剤 2.25~6.75 mg/日の用量における 1 日 1 回反復経皮長期投与時 (治験薬投与期間最大 54 週間) の安全性を非盲検非対照試験により検討した。

発現率が 10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、適用部位反応、悪心、傾眠、及び頭痛であった。ロチゴチンは 52 週間の長期にわたり RLS 患者の IRLS 合計スコアを改善した。なお、augmentation が 11 例 (5.9%) に認められた。

1.5.4.6 海外臨床試験

日本での臨床試験の開始に先立ち、あるいは並行して、欧米を中心に以下の主要な臨床試験が実施された。

(1) 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、皮膚刺激性試験 (SP629 試験, SP673 試験), マスバランス試験 (SP606 試験, SP610 試験), 薬物相互作用 (シメチジン: SP627 試験, オメプラゾール: SP862 試験, ドンペリドン: SP670 試験, L-dopa 配合剤: SP628 試験, 経口ホルモン避妊薬: SP861 試験), 肝機能障害 (SP671 試験), 及び腎機能障害 (SP672 試験) の影響, QT/QTc 評価 (SP864 試験) が実施された。

(2) パーキンソン病

L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象として、前期第Ⅱ相試験 (SP534 試験), 後期第Ⅱ相試験 (SP506 試験, プラセボ対照 4 用量並行群間比較試験), 第Ⅲ相試験 (SP512 試験, プラセボ対照試験), 第Ⅲ相試験 (SP513 試験, プラセボ及びロピニロール対照試験), 及び継続長期投与試験 2 試験 (SP512OL 試験, SP513OL 試験) が実施された。SP512 試験では本剤 13.5mg/日のプラセボに対する優越性が検証された。また, SP513 試験では本剤 18.0 mg/日のプラセボに対する優越性が検証されたが, ロピニロール (24.0 mg/日) に対する非劣性は検証されなかった。

L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象として、後期第Ⅱ相試験（SP511 試験，プラセボ対照 3 用量並行群間比較試験），第Ⅲ相試験（SP650 試験，プラセボ対照 2 用量並行群間比較試験），第Ⅲ相試験（SP515 試験，プラセボ及びプラミペキソール対照試験），及び継続長期投与試験 2 試験（SP650OL 試験，SP516 試験）が実施された。SP650 試験では本剤 18.0 mg/日及び 27.0 mg/日のプラセボに対する優越性が検証された。また，SP515 試験では本剤 36.0 mg/日のプラセボに対する優越性，並びにプラミペキソール（4.5mg/日）に対する非劣性（米国主要評価項目）が検証された。

(3) レストレスレッグス症候群

RLS 患者を対象として、後期第Ⅱ相試験（SP709 試験，プラセボ対照 5 用量並行群間比較試験），第Ⅲ相試験（SP790 試験，プラセボ対照 3 用量並行群間比較試験），第Ⅲ相試験（SP792 試験，プラセボ対照 4 用量並行群間比較試験），第Ⅲ相試験（SP794 試験，sleep lab 試験）及び継続長期投与試験 3 試験（SP710 試験，SP791 試験，SP793 試験）が実施された。

SP790 試験では本剤 2.25 mg/日，4.5 mg/日及び 6.75 mg/日のプラセボに対する優越性が検証された。SP792 試験では本剤 4.5 mg/日及び 6.75 mg/日のプラセボに対する優越性が検証された。また SP794 試験では，周期性四肢運動指数におけるプラセボに対する優越性が検証された。

1.5.4.7 規制当局の助言（2）

パーキンソン病に関する■■■■■■■■■■相談（平成■■年■■月■■日），及び RLS に関する■■■■■■■■■■相談（平成■■年■■月■■日）を行い，■■■■■■■■■■した（それぞれ CTD1.13.2-6 及び CTD1.13.2-7）。

1.5.5 本剤の特徴及び有用性

1.5.5.1 パーキンソン病

本剤は非麦角系のドパミン受容体作動薬であり，パーキンソン病の運動症状及び日常生活動作を改善することができる。更に，貼付剤であることから，特に嚥下障害を伴う患者に対しては有用な薬剤と考えられる。

(1) 運動能力の改善

L-dopa 併用進行期パーキンソン病を対象とした 243-■■-001 試験及び 243-■■-001 試験で，UPDRS PartⅢ合計スコアの変化量においてロチゴチンのプラセボに対する優越性が検証された。また，243-■■-001 試験ではロチゴチンのロピニロールに対する非劣性が検証された。また，L-dopa 非併用早期パーキンソン病を対象とした 243-■■-001 試験でも，UPDRS PartⅢ合計スコアをロチゴチンはプラセボに対して統計学的に有意に改善した。

(2) 日常生活動作の改善

L-dopa 併用進行期パーキンソン病を対象とした 243-■■-001 試験及び 243-■■-001 試験で，UPDRS PartⅡ（オン時，オフ時，オン・オフ時の平均）合計スコアをロチゴチンはプラセボに対して統計学的に有意な改善した。なお，L-dopa 非併用早期パーキンソン病を対象とした 243-■■-001 試

験では、UPDRS Part II 及び Part III 合計スコアの和においてロチゴチンのプラセボに対する優越性が検証されており、ロチゴチンは日常生活動作と運動能力を併せて改善した。

(3) オフ時間の短縮

L-dopa 併用進行期パーキンソン病を対象とした 243-████-001 試験及び 243-████-001 試験で、オフ時間の認められる被験者のオフ時間をロチゴチンはプラセボに対して統計学的に有意に短縮した。

1.5.5.2 レストレスレッグス症候群

(1) RLS 症状（重症度）の改善

243-████-003 試験及び 243-████-001 試験で、RLS 重症度評価スケールである IRLS 合計スコアの変化量においてロチゴチン 4.5 mg/日及び 6.75 mg/日のプラセボに対する優越性が検証された。

(2) 睡眠障害の改善

243-████-003 試験及び 243-████-001 試験で、本剤により PSQI の低下が認められ、ロチゴチンは RLS に随伴する睡眠障害を改善することが示唆された。

1.5.6 まとめ

主に国内で実施した臨床試験成績を基に本剤の効能・効果及び用法・用量（案）を表 1.5-1 のように設定した。

なお、本 CTD ではレストレスレッグス症候群として記載しているが、████████████████████ 相談（平成 ███ 年 ███ 月 ███ 日）の助言に従い、レストレスレッグス症候群に関する効能・効果は特発性レストレスレッグス症候群とし、その重症度については臨床試験の対象に基づき中等度から高度とした。

本剤の用量について、海外では承認申請後の規制当局の指示によりロチゴチンの概算の吸収量で承認されているため、ニュープロパッチ 4.5mg は海外では Neupro patch 2 mg/24hr と表示される。

ただし、本 CTD では、海外試験についても貼付剤に含まれるロチゴチンの含量で記載した。

表 1.5-1 本剤の効能・効果及び用法・用量（案）

販売名	ニュープロパッチ 2.25 mg, ニュープロパッチ 4.5 mg, ニュープロパッチ 9 mg, ニュープロパッチ 13.5 mg
一般名	ロチゴチン
効能・効果	<p>ニュープロパッチ 2.25 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病 ・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群） <p>ニュープロパッチ 4.5 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病 ・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群） <p>ニュープロパッチ 9 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病 <p>ニュープロパッチ 13.5 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病
用法・用量	<p>パーキンソン病</p> <p>（ニュープロパッチ 2.25 mg, ニュープロパッチ 4.5 mg, ニュープロパッチ 9 mg, ニュープロパッチ 13.5 mg）</p> <p>通常，成人にはロチゴチンとして1日1回4.5 mg/日からはじめ，以後経過を観察しながら1週間毎に1日量として4.5 mg ずつ増量し維持量（標準1日量9 mg～36 mg）を定める。なお，年齢，症状により適宜増減できるが，1日量は36 mg を超えないこと。</p> <p>本剤は肩，上腕部，腹部，側腹部，臀部，大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し，24時間毎に貼り替える。</p> <p>中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）</p> <p>（ニュープロパッチ 2.25 mg, ニュープロパッチ 4.5 mg）</p> <p>通常，成人にはロチゴチンとして1日1回2.25 mg/日からはじめ，以後経過を観察しながら1週間以上の間隔をあけて1日量として2.25 mg ずつ増量し維持量（標準1日量4.5 mg～6.75 mg）を定める。なお，年齢，症状により適宜増減できるが，1日量は6.75 mg を超えないこと。</p> <p>本剤は肩，上腕部，腹部，側腹部，臀部，大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し，24時間毎に貼り替える。</p>

1.5.7 参考文献

- 1 Pfeiffer RF. Potential of transdermal drug delivery in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2002; 19: 561-70.
- 2 Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease first of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339: 1044-53.
- 3 平成 20 年厚生労働省患者調査（傷病別分類：パーキンソン病）。URL : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/08/dl/05.pdf>.
- 4 林 明人. 2 疫学. In : 水野 美邦 編. EBM のコンセプトを取り入れたパーキンソン病ハンドブック. 東京 : 中外医学社 ; 2001. p. 5-9.
- 5 Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374-9.
- 6 Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448-58.
- 7 Marsden CD, Parkes JD. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976; 1: 292-6.
- 8 Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lara G, Rodriguez M, Olanow CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55 Suppl 4: 13-20.
- 9 Fahn S. Adverse effects of levodopa. In: Olanow CW, Lieberman AN, eds. *The scientific basis for the treatment of Parkinson's disease*. Lancs, UK: Parthenon Publishing Group; 1992. p.89-112.
- 10 Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG. Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23 Suppl: S2-7.
- 11 Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-91.
- 12 Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931-8.
- 13 Poewe W. Adjuncts to levodopa therapy dopamine agonists. *Neurology* 1998; 50 suppl 6: S23-6.
- 14 Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 Suppl 5: S1-88.
- 15 水野 美邦, 金澤 章. パーキンソン病の治療ガイドライン総論. In : 日本神経学会 監修, 日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン」作成小委員会 編. パーキンソン病治療ガイドライン (マスターエディション). 東京 : 医学書院 ; 2003. p. 310-21.
- 16 日本神経学会 監修, 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会 編. 治療総論. In : パーキンソン病治療ガイドライン 2011. 東京 : 医学書院 ; 2011. p. 52-100.
- 17 Marsden CD, Olanow CW. The causes of Parkinson's disease are being unraveled and rational neuroprotective therapy is close to reality. *Ann Neurol* 1998; 44 Suppl 1: S189-96.
- 18 Olanow CW, Jenner P, Brooks D. Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44 Suppl 1: S167-74.
- 19 Olanow CW. A rationale for dopamine agonists as primary therapy for Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1992; 19 Suppl: 108-12.

-
- 20 Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10: 868-73.
 - 21 Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996; 47: 1435-41.
 - 22 The International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; 10: 634-42.
 - 23 Ondo WG. Restless Legs Syndrome. *Neurol Clin* 2005; 23: 1165-85.
 - 24 Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. Neurology* 2000; 54: 1064-8.
 - 25 Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1286-92.
 - 26 Inoue Y, Oka Y, Nomura T, Nakashima K. Prevalence of restless legs syndrome in Japanese general population. *Sleep Med* 2005; 6 Suppl 2: S70-1.
 - 27 Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59: 461-5.
 - 28 Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 916-22.
 - 29 Restless Legs Syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004; 27: 560-83.
 - 30 Chesson AL Jr, Wise M, Davila D, Johnson S, Littner M, Anderson WM, et al. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 1999; 22: 961-8.
 - 31 The International Restless Legs Syndrome Study Group. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007; 5: 520-30.
 - 32 Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008; 23: 2267-302.
 - 33 Paulus W, Trenkwalder C. Less is more pathophysiology of dopaminergic therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2006; 5: 878-86.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ロチゴチンは、2012年9月現在、欧州連合（ドイツ、フランス、英国、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、ギリシア、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リヒテンシュタイン、リトアニア、ルクセンブルグ、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン）及び米国等の国と地域において承認許可を取得している。それぞれの国あるいは地域における承認あるいは申請年月日を表 1.6-1 に示す。

販売名はメキシコ（Nubrenza）を除いて、全て Neupro である。

欧州及び米国における販売名、承認年月日、剤形・含量、効能・効果、用法・用量の要約を表 1.6-2 に示した。

欧州添付文書の原文及び和訳、米国の添付文書の原文及び和訳、及び企業中核データシート（CCDS）（20██年██月作成）を添付する。なお、欧州添付文書はニュープロパッチ 4.5 mg に相当する製剤について示した。

表 1.6-1 ロチゴチンの承認あるいは申請年月日

国又は地域	早期パーキンソン病		進行期パーキンソン病		レストレスレッグス症候群	
欧州	2006/02/15	承認	2007/01/09	承認	2008/08/29	承認
米国	2007/05/09	承認	2012/04/02	承認	2012/04/02	承認
アルゼンチン	2007/11/22	承認	2007/11/22	承認		
オーストラリア	2007/11/22	承認	2007/11/22	承認	2010/10/08	承認
バーレーン	2008/07/02	承認	2008/07/02	承認		
チリ	2009/03/24	承認	2009/03/24	承認		
コロンビア	2010/01/21	承認	2010/01/21	承認		
エクアドル	2012/08/21	承認	2012/08/21	承認		
香港	2007/03/22	承認	2007/09/13	承認		
アイスランド	2006/04/10	承認	2007/02/09	承認	2008/10/15	承認
カザフスタン	2012/03/01	承認	2012/03/01	承認		
韓国	2010/10/20	承認	2010/10/20	承認	2010/10/20	承認
クウェート	2008/04/08	承認	2008/04/08	承認		
リヒテンシュタイン	2006/02/15	承認	2007/01/09	承認	2008/08/29	承認
マレーシア	2009/10/29	承認	2009/10/29	承認		
メキシコ	2009/11/05	承認	2009/11/05	承認		
ニュージーランド	2010/11/18	承認	2010/11/18	承認		
ノルウェー	2006/03/17	承認	2007/02/09	承認	2008/09/25	承認
オマーン	2011/10/15	承認	2011/10/15	承認		
ペルー	2008/06/26	承認	2008/06/26	承認		
フィリピン	2007/11/27	承認	2011/02/25	承認		
ロシア	2012/02/08	承認	2012/02/08	承認		
スイス	2006/09/27	承認	2009/02/26	承認	2010/04/15	承認
台湾	2008/12/09	承認	2008/12/09	承認		
タイ	2010/01/22	承認	2010/01/22	承認		
トルコ	2012/06/06	承認	2012/06/06	承認	2012/06/06	承認
ウクライナ	2009/02/12	承認	2010/12/13	承認		
アラブ首長国連邦	2011/05/15	承認	2011/05/15	承認		

2012年9月現在

欧州：オーストラリア，ベルギー，キプロス，チェコ，デンマーク，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシア，ハンガリー，アイルランド，イタリア，ラトビア，リトアニア，ルクセンブルグ，マルタ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，スロバキア，スロベニア，スペイン，スウェーデン，英国、なお、ブルガリアとルーマニアは2007/01/01に欧州連合に加盟

表 1.6-2

欧州及び米国における販売名、剤形・含量、効能・効果、用法・用量の要約

	欧州	米国
販売名	Neupro 1 mg/24 h transdermal patch Neupro 2 mg/24 h transdermal patch Neupro 3 mg/24 h transdermal patch Neupro 4 mg/24 h transdermal patch Neupro 6 mg/24 h transdermal patch Neupro 8 mg/24 h transdermal patch	Neupro 1 mg/24 h Transdermal System Neupro 2 mg/24 h Transdermal System Neupro 3 mg/24 h Transdermal System Neupro 4 mg/24 h Transdermal System Neupro 6 mg/24 h Transdermal System Neupro 8 mg/24 h Transdermal System
剤形・含量 (注)	経皮吸収型製剤 Neupro 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 及び8 mg/24 h Transdermal patchはそれぞれロチゴチンとして2.25 mg (5 cm ²), 4.5 mg (10 cm ²), 6.75 mg (15 cm ²), 9.0mg (20 cm ²), 13.5mg (30 cm ²), 及び18.0mg (40 cm ²) を含有する。	経皮吸収型製剤 Neupro 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 及び8 mg/24 h Transdermal patchはそれぞれロチゴチンとして2.25 mg (5 cm ²), 4.5 mg (10 cm ²), 6.75 mg (15 cm ²), 9.0mg (20 cm ²), 13.5mg (30 cm ²), 及び18.0mg (40 cm ²) を含有する。
効能・効果	<u>レストレスレッグス症候群</u> Neuproは、成人の中等度から重度の特発性レストレスレッグス症候群の症状の治療に適応される。 <u>パーキンソン病</u> Neuproは、早期特発性パーキンソン病の徴候及び症状に対して単剤療法として(L-dopa非併用)、もしくは、後期までの全ての病期において、L-dopaの効果の減弱や治療効果の変動(end of dose or 'on-off'変動)が認められた時に、L-dopaと併用して適応される。	<u>パーキンソン病</u> Neuproは、特発性パーキンソン病の徴候及び症状の治療に適応される。 Neuproの有効性は、早期パーキンソン病患者(レボドパ非併用)及び進行期パーキンソン病患者(レボドパ併用)を対象とした無作為化比較試験で証明されている。 <u>レストレスレッグス症候群</u> Neuproは、中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群の治療に適応される。
用法・用量	<u>用法</u> Neuproは1日1回貼付する。貼付剤は毎日ほぼ同時刻に貼付すること。貼付剤は24時間皮膚に貼付する。その後、別の部位に新しい貼付剤を貼付する。 患者が通常の投与時間に貼付剤を貼り忘れたり、貼付剤が剥がれたりした場合には、次の貼り換えまでの残り時間、新しい貼付剤を貼付すること。 <u>用量</u> 推奨用量は名目上の用量である。 <u>レストレスレッグス症候群患者</u> 1日1回1 mg/24hから投与を開始する。患者個々の薬剤反応に応じて、1週毎に1 mg/24hずつ増量し、最大用量である3 mg/24hまで増量する。投与継続の必要性は6ヶ月毎に再考する。 <u>パーキンソン病患者</u> 早期パーキンソン病患者における用量 1日1回2 mg/24hから開始し、1週毎に2 mg/24 hずつ増量し、最大用量である8	<u>用法</u> Neuproは1日1回貼付する。貼付剤の粘着面を、腹部、大腿部、臀部、側腹部、肩部及び上腕部の清潔で乾燥した正常な皮膚に貼付する。貼付剤は、患者の都合の良い時間に、毎日ほぼ同じ時間に貼付する。 Neuproは貼付剤であるため、本剤の吸収に対する食事の影響はなく、食事時間に関係なく投与できる。中等度の肝障害患者及び軽度から高度の腎障害患者では、用量を調節する必要はない。貼付部位は毎日変更すること(右半身の次は左半身、上半身の次は下半身など)。同一部位に14日以内に貼付してはならない。また、脂性の皮膚、刺激感や創傷がみられる皮膚、きつい衣服でこすれる部位への貼付は避けること。体毛のある部位に貼付する必要がある場合は、3日前までに毛を剃っておくこと。貼付剤は、小袋を開封して保護ライナーを剥がしたら、直ちに貼付する。貼付後は30秒間押し付けて皮膚にしっかり接着させ

	欧州	米国
	<p>mg/24h までの効果用量に達するまで増量する。4 mg/24h が効果用量となる患者もいる。ほとんどの患者は投与開始 3, 4 週間以内に効果用量に達し、それぞれ 6 mg/24h 又は 8 mg/24h になる。最大用量は 8 mg/24h である。</p> <p>日内変動が認められる進行期パーキンソン病患者における用量</p> <p>1 日 1 回 4 mg/24 h から投与を開始し、1 週毎に 2 mg/24 h ずつ増量し、最大用量である 16 mg/24h までの効果用量に達するまで増量する。4 mg/24 h もしくは 6 mg/24 h が効果用量となる患者もいる。ほとんどの患者の効果用量は 3 から 7 週間以内で 8 mg/24h から最大用量の 16 mg/24h になる。8 mg/24h を超える用量では最終用量に到達するには複数の貼付剤が必要な場合がある。例えば、10 mg/24h では 6 mg/24h 貼付剤 1 枚と 4 mg/24h 貼付剤 1 枚の組み合わせになる。</p> <p><u>治療の中止</u></p> <p><u>レストレスレッグス症候群</u></p> <p>Neupro の投与は段階的に減薬すること。1 日量は、できれば 1 日おきに 1 mg/24h ずつ減量し、Neupro を完全に退薬するまで減量すること。</p> <p>この手順に従った結果、リバウンド（治療中止後に、症状が治療前よりも悪化すること）は認められなかった。</p> <p><u>パーキンソン病</u></p> <p>Neupro の投与は段階的に減薬すること。1 日量は、できれば 1 日おきに 2 mg/24h ずつ減量し、Neupro を完全に退薬するまで減量すること。</p>	<p>る（特に、縁がしっかり接着していることを確認する）。貼り替えを忘れた場合や剥がれた場合は、次の貼り替え時間まで新しい貼付剤を貼付すること。処方用量を達成するために、1 枚又は複数枚の貼付剤を貼付する。</p> <p><u>用量</u></p> <p><u>パーキンソン病</u></p> <p>早期パーキンソン病患者では、2 mg/24 h から開始する。忍容性があり、さらなる治療効果を要する場合は、有効性及び忍容性に応じて、1 週ごとに 2 mg/24 h ずつ増量する。最低効果用量は 4 mg/24 h である。早期パーキンソン病患者に対する最大推奨用量は 6 mg/24 h である。</p> <p>進行期パーキンソン病では、4 mg/24 h から開始することができる。有効性及び忍容性に応じて、1 週ごとに 2 mg/24 h ずつ増量する。進行期パーキンソン病患者に対する推奨用量は 8 mg/24 h である。</p> <p><u>レストレスレッグス症候群</u></p> <p>1 mg/24 h から開始する。忍容性があり、さらなる治療効果を要する場合は、有効性及び忍容性に応じて、1 週ごとに 1 mg/24 h ずつ増量する。最低効果用量は 1 mg/24 h であり、最大推奨用量は 3 mg/24 h である。</p> <p><u>投与中止</u></p> <p>Neupro を中止する際は、パーキンソン病患者では隔日に 1 日用量を最大 2 mg/24 h ずつ減量することが望ましい。</p> <p>また、RLS 患者では隔日に 1 日用量を 1 mg/24 h ずつ減量することが望ましい。</p>
更新日	2010 年 11 月 29 日	2012 年 4 月

注：海外では承認申請後の規制当局の指示によりロチゴチンの概算の吸収量で承認されている。例えば、国内のニュープロパッチ 4.5mg は海外では Neupro patch 2 mg/24hr と表記される。

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Neupro 2 mg/24 h transdermal patch

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each patch releases 2 mg of rotigotine per 24 hours. Each patch of 10 cm² contains 4.5 mg of rotigotine.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Transdermal patch.

Thin, matrix-type, square-shaped with rounded edges, consisting of three layers. The outside of the backing layer is tan-coloured and imprinted with 'Neupro 2 mg/24 h'.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Restless Legs Syndrome

Neupro is indicated for the symptomatic treatment of moderate to severe idiopathic Restless Legs Syndrome in adults.

Parkinson's disease

Neupro is indicated for the treatment of the signs and symptoms of early-stage idiopathic Parkinson's disease as monotherapy (i.e. without levodopa) or in combination with levodopa, i.e. over the course of the disease, through to late stages when the effect of levodopa wears off or becomes inconsistent and fluctuations of the therapeutic effect occur (end of dose or 'on-off' fluctuations).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Neupro is applied once a day. The patch should be applied at approximately the same time every day. The patch remains on the skin for 24 hours and will then be replaced by a new one at a different site of application.

If the patient forgets to apply the patch at the usual time of the day or if the patch becomes detached, another patch should be applied for the remainder of the day.

Dose

The dose recommendations made are in nominal dose.

Restless Legs Syndrome

A single daily dose should be initiated at 1 mg/24 h. Depending on the individual patient response, the dose may be increased in weekly increments of 1 mg/24 h to a maximal dose of 3 mg/24 h. The need for treatment continuation should be reconsidered every 6 months.

Parkinson's disease

Dosing in patients with early-stage Parkinson's disease:

A single daily dose should be initiated at 2 mg/24 h and then increased in weekly increments of 2 mg/24 h to an effective dose up to a maximal dose of 8 mg/24 h.

4 mg/24 h may be an effective dose in some patients. For most patients an effective dose is reached within 3 or 4 weeks at doses of 6 mg/24 h or 8 mg/24 h, respectively.
The maximal dose is 8 mg/24 h.

Dosing in patients with advanced stage Parkinson's disease with fluctuations:

A single daily dose should be initiated at 4 mg/24 h and then increased in weekly increments of 2 mg/24 h to an effective dose up to a maximal dose of 16 mg/24 h.

4 mg/24 h or 6 mg/24 h may be effective doses in some patients. For most patients an effective dose is reached within 3 to 7 weeks at doses of 8 mg/24 h up to a maximum dose of 16 mg/24 h.

For doses higher than 8 mg/24 h multiple patches may be used to achieve the final dose e.g.

10 mg/24 h may be reached by combination of a 6 mg/24 h and a 4 mg/24 h patch.

Treatment discontinuation

Restless Legs Syndrome

Neupro should be discontinued gradually. The daily dose should be reduced in steps of 1 mg/24 h with a dose reduction preferably every other day, until complete withdrawal of Neupro (see section 4.4).

Following this procedure, rebound (worsening of symptoms beyond initial intensity after discontinuation of treatment) was not observed.

Parkinson's disease

Neupro should be discontinued gradually. The daily dose should be reduced in steps of 2 mg/24 h with a dose reduction preferably every other day, until complete withdrawal of Neupro (see section 4.4).

Special populations

Hepatic and renal impairment: Adjustment of the dose is not necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment or in patients with mild to severe renal impairment, including those requiring dialysis. Caution is advised when treating patients with severe hepatic impairment, which may result in lower rotigotine clearance. Rotigotine has not been investigated in this patient group. A dose reduction might be needed in case of worsening of the hepatic impairment. Unexpected accumulation of rotigotine levels may also occur at acute worsening of renal function (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of rotigotine in the paediatric population have not yet been established. No data are available.

Method of administration

The patch should be applied to clean, dry, intact healthy skin on the abdomen, thigh, hip, flank, shoulder, or upper arm. Reapplication to the same site within 14 days should be avoided. Neupro should not be placed on skin that is red, irritated or damaged. (see section 4.4)

Use and handling:

Each patch is packed in a sachet and should be applied directly after the sachet has been opened. One half of the protective liner should be removed and the sticky side should be applied and pressed firmly to the skin. Then, the patch is fold back and the second part of the release liner is removed. The sticky side of the patch should not be touched. The patch should be pressed down firmly with the palm of the hand for about 20 to 30 seconds, so that it sticks well.

In the event that a patch should fall off, a new patch should be applied for the remainder of the 24 hour dosing interval.

The patch should not be cut into pieces.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Magnetic resonance imaging or cardioversion (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

If a Parkinson's disease patient is insufficiently controlled while on treatment with rotigotine switching to another dopamine agonist might provide additional benefit (see section 5.1)

Magnetic resonance imaging and cardioversion

The backing layer of Neupro contains aluminium. To avoid skin burns, Neupro should be removed if the patient has to undergo magnetic resonance imaging (MRI) or cardioversion.

Orthostatic hypotension

Dopamine agonists are known to impair the systemic regulation of the blood pressure resulting in postural/orthostatic hypotension. These events were also observed during treatment with rotigotine, however the incidence was similar to that in placebo-treated patients.

Syncope was observed in association with rotigotine, but also at a similar rate in patients treated with placebo.

It is recommended to monitor blood pressure, especially at the beginning of treatment, due to the general risk of orthostatic hypotension associated with dopaminergic therapy.

Sudden onset of sleep and somnolence

Rotigotine has been associated with somnolence and episodes of sudden sleep onset. Sudden onset of sleep during daily activities, in some cases without awareness of any warning signs, has been reported. Prescribers should continually reassess patients for drowsiness or sleepiness, as patients may not acknowledge drowsiness or sleepiness until directly questioned. A reduction of dosage or termination of therapy should be carefully considered.

Impulse control disorders

Pathologic gambling, increased libido and hypersexuality have been reported in patients treated with dopamine agonists, including rotigotine.

Neuroleptic malignant syndrome

Symptoms suggestive of neuroleptic malignant syndrome have been reported with abrupt withdrawal of dopaminergic therapy. Therefore it is recommended to taper treatment (see section 4.2).

Hallucinations

Hallucinations have been reported and patients should be informed that hallucinations can occur.

Fibrotic complications

Fibrotic complications: Cases of retroperitoneal fibrosis, pulmonary infiltrates, pleural effusion, pleural thickening, pericarditis and cardiac valvulopathy have been reported in some patients treated with ergot-derived dopaminergic agents. While these complications may resolve when treatment is discontinued, complete resolution does not always occur.

Although these adverse reactions are believed to be related to the ergoline structure of these compounds, whether other, nonergot derived dopamine agonists can cause them is unknown.

Neuroleptics

Neuroleptics given as antiemetic should not be given to patients taking dopamine agonists (see also section 4.5).

Ophthalmologic monitoring

Ophthalmologic monitoring is recommended at regular intervals or if vision abnormalities occur.

Augmentation

Augmentation may occur in Restless Legs Syndrome patients. Augmentation refers to the earlier onset of symptoms in the evening (or even the afternoon), increase in severity of symptoms, and spread of symptoms to involve other body parts. Based on two open-label follow-up studies with one year duration, symptoms reflecting clinically relevant and not relevant augmentation may be as high as

9.4%. However, based on two 6-month, double-blind, placebo-controlled studies, clinically relevant augmentation was observed in 1.5% of rotigotine-treated patients versus 0.5% of placebo treated patients. In two open-label, follow-up studies over a subsequent 12 months, the rate of clinically relevant augmentation was 2.9%. None of these patients discontinued therapy because of augmentation. Analysis of a 5-year open-label treatment study showed that augmentation occurred in 11.9% of patients treated with the approved dosages for RLS (1-3 mg/24 h), and that 5.1% were considered clinically significant. The majority of augmentation episodes occurred in the first and second years of treatment. This study also allowed 4 mg/24 h dosing, which showed higher rates of augmentation. The 4 mg/24 h dosage is not approved for the treatment of RLS (see Section 4.2).

Heat application

External heat (excessive sunlight, heating pads and other sources of heat such as sauna, hot bath) should not be applied to the area of the patch.

Application site reactions

Application site skin reactions may occur and are usually mild or moderate in intensity. It is recommended that the application site should be rotated on a daily basis (e.g. from the right side to the left side and from the upper body to the lower body). The same site should not be used within 14 days. If application site reactions occur which last for more than a few days or are persistent, if there is an increase in severity, or if the skin reaction spreads outside the application site, an assessment of the risk/benefit balance for the individual patient should be conducted.

If there is a skin rash or irritation from the transdermal system, direct sunlight on the area should be avoided until the skin heals. Exposure could lead to changes in the skin color.

If a generalised skin reaction (e.g. allergic rash, including erythematous, macular, papular rash or pruritus) associated with the use of Neupro is observed, Neupro should be discontinued.

Dopaminergic adverse events

The incidence of some dopaminergic adverse events, such as hallucinations, dyskinesia, and peripheral oedema generally is higher when given in combination with L-dopa in Parkinson's patients. This should be considered when prescribing rotigotine.

Peripheral edema

In clinical studies in Parkinson's patients, the 6 month-specific rates of peripheral edema remained at about 4% through the entire observation period up to 36 months.

Sulphite sensitivity

Neupro contains sodium metabisulphite, a sulphite that may cause allergic-type reactions including anaphylactic symptoms and life threatening or less severe asthmatic episodes in certain susceptible people.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Because rotigotine is a dopamine agonist, it is assumed that dopamine antagonists, such as neuroleptics (e.g. phenothiazines, butyrophenones, thioxanthenes) or metoclopramide, may diminish the effectiveness of Neupro, and co-administration should be avoided. Because of possible additive effects, caution should be advised when patients are taking sedating medicinal products or other CNS (central nervous system) depressants (e.g. benzodiazepines, antipsychotics, antidepressants) or alcohol in combination with rotigotine.

Co-administration of L-dopa and carbidopa with rotigotine had no effect on the pharmacokinetics of rotigotine, and rotigotine had no effect on the pharmacokinetics of L-dopa and carbidopa.

Co-administration of domperidone with rotigotine had no effect on the pharmacokinetics of rotigotine.

Co-administration of omeprazole (inhibitor of CYP2C19), in doses of 40 mg/day, had no effect on the pharmacokinetics and metabolism of rotigotine in healthy volunteers.

Neupro may potentiate the dopaminergic adverse reaction of L-dopa and may cause and/or exacerbate pre-existing dyskinesia, as described with other dopamine agonists.

Co-administration of rotigotine (3 mg/24 h) did not affect the pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral contraceptives (0.03 mg ethinylestradiol, 0.15 mg levonorgestrel). Interactions with other forms of hormonal contraception have not been investigated.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of rotigotine in pregnant women. Animal studies do not indicate any teratogenic effects in rats and rabbits, but embryo-toxicity was observed in rats and mice at materno-toxic doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Rotigotine should not be used during pregnancy.

Breast-feeding

Because rotigotine decreases prolactin secretion in humans, inhibition of lactation is expected. Studies in rats have shown that rotigotine and/or its metabolite(s) is excreted in breast milk. In the absence of human data, breast-feeding should be discontinued.

Fertility

For information on fertility studies, please see section 5.3.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Rotigotine may have major influence on the ability to drive and use machines.

Patients being treated with rotigotine and presenting with somnolence and/or sudden sleep episodes must be informed not to drive or engage in activities (e.g. operating machines) where impaired alertness may put themselves or others at risk of serious injury or death until such recurrent episodes and somnolence have resolved (see also sections 4.4 and 4.5).

4.8 Undesirable effects

Restless Legs Syndrome

Based on the analysis of pooled placebo-controlled clinical trials comprising a total of 748 Neupro- and 214 placebo-treated patients, 65.2% of the patients on Neupro and 33.2% of patients on placebo reported at least one adverse reaction.

At the beginning of therapy dopaminergic adverse reactions such as nausea and vomiting may occur. These are usually mild or moderate in intensity and transient even if treatment is continued.

Adverse drug reactions (ADRs) reported in more than 10% of patients treated with Neupro are nausea, application site reactions, asthenic conditions and headache.

In trials where the application sites were rotated as reflected in the instructions provided in the SmPC and package leaflet, 34.2% of 748 patients using Neupro, experienced application site reactions. The majority of these reactions were mild or moderate in intensity, limited to the application areas and resulted in discontinuation of Neupro in 7.2% of subjects.

The following table covers adverse drug reactions from all studies in patients with Restless Legs Syndrome. Within the system organ classes, adverse reactions are listed under headings of frequency (number of patients expected to experience the reaction), using the following categories: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System/organ classes acc. to MedDRA	Very common	Common	Uncommon
Immune system disorders		Hypersensitivity	
Psychiatric disorders		Sleep attacks/sudden onset of sleep, sexual desire disorders ^a (incl. hypersexuality, libido increased), insomnia, sleep disorder, abnormal dreams	Impulse control disorder ^a (incl. pathological gambling, punding), obsessive compulsive disorder
Nervous system disorders	Headache	Somnolence	
Vascular disorders		Hypertension	Orthostatic hypotension
Gastrointestinal disorders	Nausea	Vomiting, dyspepsia	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus	
General disorders and administration site conditions	Application and instillation site reactions ^a (incl. erythema, pruritus, irritation, rash, dermatitis, vesicles, pain, eczema, inflammation, swelling, discolouration, papules, excoriation, urticaria, hypersensitivity), asthenic conditions ^a (incl. fatigue, asthenia, malaise)	Irritability	

^a High Level Term

Discontinuation rate

The discontinuation rate was studied in 3 clinical trials ranging up to 3 years in duration. The percentage of subjects discontinuing was 25-38% over the first year, 10% in the second year, and 11% in the third year. Periodic assessment of efficacy should be performed, along with evaluation of safety, including augmentation.

Parkinson's disease

Based on the analysis of pooled placebo-controlled clinical trials comprising a total of 1,307 Neupro- and 607 placebo-treated patients, 72.3% of the patients on Neupro and 57.8% of patients on placebo reported at least one adverse reaction.

At the beginning of therapy dopaminergic adverse reactions such as nausea and vomiting may occur. These are usually mild or moderate in intensity and transient even if treatment is continued.

Adverse drug reactions (ADRs) reported in more than 10% of patients treated with Neupro transdermal patch are nausea, vomiting, application site reactions, somnolence, dizziness and headache.

In trials where the application sites were rotated as reflected in the instructions provided in SmPC and package leaflet, 35.7% of 830 patients using the Neupro transdermal patch, experienced application site reactions. The majority of these reactions were mild or moderate in intensity, limited to the application areas and resulted in discontinuation of treatment with Neupro in only 4.3% of all subjects receiving Neupro.

The following table covers adverse drug reactions from all studies in patients with Parkinson's disease. Within the system organ classes, adverse reactions are listed under headings of frequency (number of patients expected to experience the reaction), using the following categories: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System/organ classes acc. to MedDRA	Very common	Common	Uncommon	Rare
Immune system disorders			Hypersensitivity	
Psychiatric disorders		Perception disturbances ^a (incl. hallucination, hallucination visual, hallucination auditory, illusion), insomnia, sleep disorder, nightmare, abnormal dreams	Sleep attacks/sudden onset of sleep, paranoia, sexual desire disorders ^a (incl. hypersexuality, libido increased), impulse control disorder ^a (incl. pathological gambling, punding), confusional state	Psychotic disorder, obsessive-compulsive disorder
Nervous system disorders	Somnolence, dizziness, headache	Disturbances in consciousness NEC ^a (incl. syncope, syncope vasovagal, loss of consciousness), dyskinesia, dizziness postural, lethargy		Convulsion
Eye disorders			Vision blurred, visual disturbance, photopsia	
Ear and labyrinth disorders		Vertigo		
Cardiac disorders		Palpitations	Atrial fibrillation	Supraventricular tachycardia
Vascular disorders		Orthostatic hypotension, hypertension	Hypotension	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Hiccups		
Gastrointestinal disorders	Nausea, vomiting	Constipation, dry mouth, dyspepsia	Abdominal pain	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Erythema, hyperhidrosis, pruritus	Pruritus generalised, skin irritation, dermatitis contact	Rash generalised

Reproductive system and breast disorder			Erectile dysfunction	
General disorders and administration site conditions	Application and instillation site reactions ^a (incl. erythema, pruritus, irritation, rash, dermatitis, vesicles, pain, eczema, inflammation, swelling, discolouration, papules, excoriation, urticaria, hypersensitivity)	Oedema peripheral, asthenic conditions ^a (incl. fatigue, asthenia, malaise)		Irritability
Investigations		Weight decreased,	Hepatic enzyme increased (incl. AST, ALT, GGT), weight increased, heart rate increased	
Injury, poisoning and procedural complications		Fall		

^a High Level Term

Both indications

Description of selected adverse reactions

Sudden onset of sleep and somnolence

Rotigotine has been associated with somnolence including excessive daytime somnolence and sudden sleep onset episodes. In isolated cases “sudden onset of sleep” occurred while driving and resulted in motor vehicle accidents. See also section 4.4 and 4.7

Impulse control disorders

Patients treated with dopamine agonists including rotigotine, have been reported as exhibiting signs of pathological gambling, increased libido and hypersexuality, generally reversible upon reduction of the dose or treatment discontinuation.

4.9 Overdose

The most likely adverse reactions would be those related to the pharmacodynamic profile of a dopamine agonist, including nausea, vomiting, hypotension, involuntary movements, hallucinations, confusion, convulsions and other signs of central dopaminergic stimulation.

There is no known antidote for overdose of dopamine agonists. In case of suspected overdose, the patch(es) should immediately be removed from the patient. Levels of rotigotine decrease after patch removal. Before stopping use of rotigotine completely see section 4.2.

The patient should be monitored closely, including heart rate, heart rhythm and blood pressure. Because rotigotine is over 90% protein bound, dialysis would not be expected to be beneficial. Treatment of overdose may require general supportive measures to maintain the vital signs.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-parkinson drugs, dopamine agonists; ATC code: N04BC09

Rotigotine is a non-ergolinic D₃/D₂/D₁ dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. It is believed to elicit its beneficial effect by activation of the D₃, D₂ and D₁ receptors of the caudate-putamen in the brain.

Rotigotine alleviates signs and symptoms of idiopathic Parkinson's disease.

Clinical studies:

Clinical studies in Restless Legs Syndrome

The efficacy of rotigotine was evaluated in 5 placebo-controlled trials with more than 1,400 patients with idiopathic Restless Legs Syndrome (RLS). Efficacy was demonstrated in controlled trials in patients treated for up to 29 weeks. The effect was maintained over a 6 months period.

The changes from baseline in the International RLS Rating Scale (IRLS) and CGI-item 1 (severity of illness) were primary efficacy parameters. For both primary endpoints statistically significant differences have been observed for the doses 1 mg/24 h, 2 mg/24 h and 3 mg/24 h in comparison to placebo. After 6 months of maintenance treatment in patients with moderate to severe RLS, the baseline IRLS score improved from 30.7 to 20.7 for placebo and from 30.2 to 13.8 for rotigotine. The adjusted mean difference was -6.5 points (CI_{95%} -8.7; -4.4, p <0.0001). CGI-I responder rates (much improved, very much improved) were 43.0% and 67.5% for placebo and rotigotine respectively (difference 24.5% CI_{95%}: 14.2%; 34.8%, p<0.0001).

In a placebo-controlled, 7-week trial polysomnographic parameters were investigated. Rotigotine significantly reduced the periodic limb movement index (PLMI) from 50.9 to 7.7 *versus* 37.4 to 32.7 for placebo (p<0.0001).

Clinical studies in Parkinson's disease

The effectiveness of rotigotine in the treatment of the signs and symptoms of idiopathic Parkinson's disease was evaluated in a multinational drug development program consisting of four pivotal, parallel, randomized, double-blind placebo controlled studies.

Two trials investigating the effectiveness of rotigotine in the treatment of the signs and symptoms of idiopathic Parkinson's disease were conducted in patients who were not receiving concomitant dopamine agonist therapy and were either L-dopa naïve or previous L-dopa treatment was ≤ 6 months. The primary outcome assessment was the score for the Activities of Daily Living (ADL) component (Part II) plus the Motor Examination component (Part III) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

Efficacy was determined by the subject's response to therapy in terms of responder and absolute points improvement in the scores of ADL and Motor Examination combined (UPDRS part II+III). In one double blind study, 177 patients received rotigotine and 96 patients received placebo. The patients were titrated to their optimal dose of rotigotine or placebo in weekly increments of 2 mg/24 h starting at 2 mg/24 h to a maximum dose of 6 mg/24 h. Patients in each treatment group were maintained at their optimal dose for 6 months.

At the end of the maintenance treatment in 91% of the subjects in the rotigotine arm, the optimal dose was the maximal dose allowed i.e. 6 mg/24 h. An improvement of 20% was seen in 48% of the subjects receiving rotigotine and in 19% of the subjects receiving placebo (Difference 29% CI_{95%} 18%; 39%, p<0.0001). With rotigotine, the mean improvement in the UPDRS score (Parts II + III) was -3.98 points (baseline 29.9 point) whereas in the placebo-treated arm a worsening of 1.31 points was observed (baseline 30.0 points) The difference was 5.28 points and statistically significant (p<0.0001).

In a second double-blind study, 213 patients received rotigotine, 227 received ropinirole and 117 patients received placebo. The patients were titrated to their optimal dose of rotigotine in weekly increments of 2 mg/24 h starting at 2 mg/24 h to a maximum dose of 8 mg/24 h over 4 weeks. In the ropinirole group, patients were titrated to their optimal dose up to a maximum of 24 mg/day over 13 weeks. Patients in each treatment group were maintained for 6 months.

At the end of the maintenance treatment in 92% of the subjects in the rotigotine arm, the optimal dose was the maximal dose allowed i.e. 8 mg/24 h. An improvement of 20% was seen in 52% of the subjects receiving rotigotine, 68% of the subjects receiving ropinirole and 30% of the subjects receiving placebo (Difference rotigotine *versus* placebo 21.7%; CI_{95%} 11.1% ; 32.4% , difference ropinirole *versus* placebo 38.4% CI_{95%} 28.1% ; 48.6% , difference ropinirole *versus* rotigotine 16.6%; CI_{95%} 7.6% ; 25.7%). The mean improvement in the UPDRS score (Parts II + III) was 6.83 points (baseline 33.2 points) in the rotigotine arm, 10.78 point in the ropinirole arm (baseline 32.2 points) and 2.33 points in the placebo arm (baseline 31.3 points). All differences between the active treatments and placebo were statistically significant. The difference in effect between ropinirole and rotigotine was also statistically significant in favour of ropinirole.

Two additional trials were conducted in patients who were receiving concomitant levodopa therapy. The primary outcome assessment was the reduction in “off” time (hours). Efficacy was determined by the subject’s response to therapy in terms of responder and absolute improvement in the time spent “off”.

In one double blind study, 113 patients received rotigotine up to a maximum dose of 8 mg/24 h, 109 patients received rotigotine up to a maximum dose of 12 mg/24 h and 119 patients received placebo. The patients were titrated to their optimal doses of rotigotine or placebo in weekly increments of 2 mg/24 h starting at 4 mg/24 h. Patients in each treatment group were maintained at their optimal dose for 6 months. At the end of the maintenance treatment an improvement of at least 30% was seen in 57% and 55% of the subjects receiving rotigotine 8 mg/24 h and 12 mg/24 h, respectively and in 34% of the subjects receiving placebo (Differences 22% and 21%, respectively CI_{95%} 10%; 35% and 8%; 33%, respectively, p<0.001 for both rotigotine groups). With rotigotine, the mean reductions in “off” time were 2.7 and 2.1 hours, respectively whereas in the placebo-treated arm a reduction of 0.9 hours was observed. The differences were statistically significant (p<0.001 and p=0.003, respectively).

In a second double-blind study, 201 patients received rotigotine, 200 received pramipexole and 100 patients received placebo. The patients were titrated to their optimal dose of rotigotine in weekly increments of 2 mg/24 h starting at 4 mg/24 h to a maximum dose of 16 mg/24 h. In the pramipexole group, patients received 0,375 mg in the first week, 0.75 mg in the second week and were titrated further in weekly increments of 0.75 mg to their optimal dose up to a maximum of 4.5 mg/day. Patients in each treatment group were maintained for 4 months.

At the end of the maintenance treatment an improvement of at least 30% was seen in 60% of the subjects receiving rotigotine, 67% of the subjects receiving pramipexole and 35% of the subjects receiving placebo (Difference rotigotine *versus* placebo 25%; CI_{95%} 13%; 36% , difference pramipexole *versus* placebo 32% CI_{95%} 21% ; 43% , difference pramipexole *versus* rotigotine 7%; CI_{95%} -2% ; 17%). The mean reduction in the “off” time was 2.5 hours in the rotigotine arm, 2.8 hours in the pramipexole arm and 0.9 hours in the placebo arm. All differences between the active treatments and placebo were statistically significant.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following application, rotigotine is continuously released from the transdermal patch and absorbed through the skin. Steady-state concentrations are reached after one to two days of patch application and are maintained at a stable level by once daily application in which the patch is worn for 24 hours. Rotigotine plasma concentrations increase dose-proportionally over a dose range of 1 mg/24 h to 24 mg/24 h.

Approximately 45% of the active substance within the patch is released to the skin in 24 hours. The absolute bioavailability after transdermal application is approximately 37%.

Rotating the site of patch application may result in day-to-day differences in plasma levels. Differences in bioavailability of rotigotine ranged from 2% (upper arm *versus* flank) to 46% (shoulder *versus* thigh). However, there is no indication of a relevant impact on the clinical outcome.

Distribution

The *in vitro* binding of rotigotine to plasma proteins is approximately 92%.
The apparent volume of distribution in humans is approximately 84 l/kg.

Metabolism

Rotigotine is metabolised to a great extent. Rotigotine is metabolised by N-dealkylation as well as direct and secondary conjugation. *In vitro* results indicate that different CYP isoforms are able to catalyse the N-dealkylation of rotigotine. Main metabolites are sulfates and glucuronide conjugates of the parent compound as well as N-desalkyl-metabolites, which are biologically inactive.

The information on metabolites is incomplete.

Elimination

Approximately 71% of the rotigotine dose is excreted in urine and a smaller part of about 23% is excreted in faeces.

The clearance of rotigotine after transdermal administration is approximately 10 l/min and its elimination half-life is 5 to 7 hours.

Because the patch is administered transdermally, no effect of food and gastrointestinal conditions is expected.

Special patient groups

Because therapy with Neupro is initiated at a low dose and gradually titrated according to clinical tolerability to obtain the optimum therapeutic effect, adjustment of the dose based on gender, weight, or age is not necessary.

In subjects with moderate hepatic impairment or mild to severe renal impairment, no relevant increases of rotigotine plasma levels were observed. Neupro was not investigated in patients with severe hepatic impairment.

Plasma levels of conjugates of rotigotine and its desalkyl metabolites increase with impaired renal function. However, a contribution of these metabolites to clinical effects is unlikely.

5.3 Preclinical safety data

In repeated dose and long-term toxicity studies, the major effects were associated with the dopamine agonist related pharmacodynamic effects and the consequent decrease of prolactin secretion.

After a single dose of rotigotine, binding to melanin-containing tissues (i.e., eyes) in the pigmented rat and monkey was evident, but was slowly cleared over the 14-day observation period.

Retinal degeneration was observed by transmission microscopy at a dose equivalent to 2.8 times the maximum recommended human dose on a mg/m² basis in a 3-month study in albino rats. The effects were more pronounced in female rats. Additional studies to further evaluate the specific pathology have not been performed. Retinal degeneration was not observed during the routine histopathological evaluation of the eyes in any of the toxicology studies in any species used. The relevance of these findings to humans is not known.

In a carcinogenicity study, male rats developed Leydig cell tumours and hyperplasia. Malignant tumours were noted predominantly in the uterus of mid- and high-dose females. These changes are well-known effects of dopamine agonists in rats after life-long therapy and assessed as not relevant to man.

The effects of rotigotine on reproduction have been investigated in rats, rabbits and mice. Rotigotine was not teratogenic in all three species, but was embryotoxic in rats and mice at materno-toxic doses. Rotigotine did not influence male fertility in rats, but clearly reduced female fertility in rats and mice, because of the effects on prolactin levels which are particularly significant in rodents.

Rotigotine did not induce gene mutations in the Ames test, but did show effects in the *in vitro* Mouse Lymphoma Assay with metabolic activation and weaker effects without metabolic activation. This mutagenic effect could be attributed to a clastogenic effect of rotigotine. This effect was not confirmed *in vivo* in the Mouse Micronucleus Test in the rat Unscheduled DNA Synthesis (UDS) test. Since it ran more or less parallel with a decreased relative total growth of the cells, it may be related to a cytotoxic effect of the compound. Therefore, the relevance of the one positive *in vitro* mutagenicity test is not known.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Backing layer:

Polyester film, siliconized, aluminized, colour coated with a pigment (titanium dioxide (E171), pigment yellow 95, pigment red 166) layer and imprinted (pigment red 144, pigment yellow 95, pigment black 7).

Self adhesive matrix layer:

Poly(dimethylsiloxane, trimethylsilyl silicate)-copolymerisate, Povidone K90, sodium metabisulphite (E223), ascorbyl palmitate (E304) and DL- α -tocopherol (E307).

Protective liner:

Transparent fluoropolymer coated polyester film.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

18 months.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

6.5 Nature and contents of container

Peel off sachet in a cardboard carton: One side is composed of an ethylene copolymer (innermost layer), an aluminium foil, low density polyethylene film and paper; the other side is composed of polyethylene (innermost layer), aluminium, ethylene copolymer and paper.

The carton contains 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84 (2x42), 90 or 100 (2x50) transdermal patches, individually sealed in sachets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precaution for disposal

After use the patch still contains active substance. After removal, the used patch should be folded in half, adhesive side inwards so that the matrix layer is not exposed, placed in the original sachet and then discarded out of the reach of children. Any used or unused patches should be disposed of in accordance with local requirements or returned to the pharmacy.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

SCHWARZ PHARMA Ltd.
Shannon, Industrial Estate,
Co.Clare, Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/331/001 - 003

EU/1/05/331/014 - 019

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 February 2006

Date of latest renewal: 29 November 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>.

Neupro 2 mg/24h transdermal patch

欧州添付文書
和訳

注：Neupro 1 mg/24h, 2 mg/24h, 3 mg/24h, 4 mg/24h, 6 mg/24h, 8 mg/24h経皮貼付剤の6製剤が欧州で販売されており、そのうちNeupro 2 mg/24 h経皮貼付剤のSummary of Product Characteristicsの和訳である。

欧州では平均的な吸収量を基にして用量が表示されており、Neupro 2 mg/24 経皮貼付剤は日本の治験で使用されているNeupro 4.5 mg貼付剤と同製剤である。

1. 製品名

Neupro 2 mg/24 h 経皮貼付剤

2. 組成・成分

各貼付剤は 24 時間に 2 mg のロチゴチンを放出する。10 cm² の貼付剤は 4.5 mg のロチゴチンを含有している。

添加剤の全一覧に関しては、6.1 項を参照。

3. 医薬品の形態

経皮貼付剤

3 層構造の薄いマトリックスタイプで形状は角の丸い正方形。バックリングフィルムの外側は黄褐色で、Neupro 2 mg /24h と印字されている。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

レストレス・レッグス症候群(RLS)

Neupro は、成人の中等度から高度の特発性 RLS の対症療法として適応される。

パーキンソン病

Neupro は、早期特発性パーキンソン病の徴候及び症状に対して単剤療法として（L-dopa 非併用）、もしくは、後期までの全ての病期において、L-dopa の効果の減弱や治療効果の変動（end of dose or ‘on-off’ 変動）が認められた時に、L-dopa と併用して適応される。

4.2 用法・用量

Neupro は 1 日 1 回貼付する。貼付剤は毎日ほぼ同時刻に貼付すること。貼付剤は 24 時間皮膚に貼付する。その後、別の部位に新しい貼付剤を貼付する。

患者が通常の投与時間に貼付剤を貼り忘れていたり、貼付剤が剥がれたりした場合には、次の貼り換えまでの残り時間、新しい貼付剤を貼付すること。

用量

推奨用量は名目上の用量である。

レストレス・レッグス症候群患者

1 日 1 回 1 mg/24h から投与を開始する。患者個々の薬剤反応に応じて、1 週毎に 1 mg/24h ずつ増量し、最大用量である 3 mg/24h まで増量する。投与継続の必要性は 6 ヶ月毎に再考する。

パーキンソン病患者

早期パーキンソン病患者における用量

1日1回2 mg/24hから開始し、1週毎に2 mg/24 hずつ増量し、最大用量である8 mg/24hまでの効果用量に達するまで増量する。

4 mg/24hが効果用量となる患者もいる。ほとんどの患者は投与開始3、4週間以内に効果用量に達し、それぞれ6 mg/24h又は8 mg/24hになる。

最大用量は8 mg/24hである。

日内変動が認められる進行期パーキンソン病患者における用量

1日1回4 mg/24 hから投与を開始し、1週毎に2 mg/24 hずつ増量し、最大用量である16 mg/24hまでの効果用量に達するまで増量する。

4 mg/24 hもしくは6 mg/24 hが効果用量となる患者もいる。ほとんどの患者の効果用量は3から7週間以内で8 mg/24hから最大用量の16 mg/24hになる。

8 mg/24hを超える用量では最終用量に到達する際には複数の貼付剤が必要な場合がある。例えば、10 mg/24hでは6 mg/24h貼付剤1枚と4 mg/24h貼付剤1枚の組み合わせになる。

治療の中止

レストレス・レッグス症候群

Neuproの投与は段階的に減薬すること。1日量は、できれば1日おきに1 mg/24hずつ減量し、Neuproを完全に退薬するまで減量すること（4.4項参照）。

この手順に従った結果、リバウンド（治療中止後に、症状が治療前よりも悪化すること）は認められなかった。

パーキンソン病

Neuproの投与は段階的に減薬すること。1日量は、できれば1日おきに2 mg/24hずつ減量し、Neuproを完全に退薬するまで減量すること（4.4項参照）。

特殊な集団への投与

肝障害及び腎障害：軽度～中等度の肝障害患者、又は透析が必要な患者も含めた軽度～高度の腎障害患者では、用量を調整する必要はない。高度の肝障害患者を治療する際には、ロチゴチンのクリアランスが低下する場合がありますので注意すること。高度の肝障害患者を対象にNeuproの検討は行われていない。肝障害が悪化した場合には、減量を要する場合がある。腎機能の急性増悪により、予想外にロチゴチンの濃度が蓄積される場合もある（5.2項参照）。

小児及び青少年への投与

安全性及び有効性について証明されていないため、データは存在しない。

投与方法

貼付剤は、腹部、大腿部、臀部、側腹部、肩又は上腕部の清潔で乾燥した、無傷、健康な皮膚に投与すること。14日以内の同一部位への再投与は避けること。Neuproは、発赤、炎症、傷のある皮膚には投与しないこと（4.4項参照）。

使用及び取り扱い：

貼付剤は1枚ずつ小袋に包装されており、開封後すぐに投与すること。保護ライナーを半分剥がし、粘着面を皮膚に貼り、強く押し付ける。次に、貼付剤を折り曲げ、片方の保護ライナーを剥がす。粘着面には触れないこと。手掌により20～30秒、上から強く押し付けて完全に貼付する。

貼付剤が剥がれた場合には、次の貼り換え（24時間後）までの残り時間、新しい貼付剤を貼付すること。

貼付剤は小さく切崩さないこと。

4.3 禁忌

有効成分又は添加物のいずれかに対する過敏症のある患者。
磁気共鳴映像法（MRI）又は電氣的除細動（4.4 項参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

ロチゴチンを使用し、パーキンソン病患者の症状が十分にコントロールされない場合には、他のドパミン受容体作動薬に切り替えると、さらに効果が認められることがある（5.1 項参照）。

磁気共鳴映像法（MRI）及び電氣的除細動

Neupro のバッキングフィルムにはアルミニウムが含有されている。皮膚熱傷を避けるため、患者が MRI 又は電氣的除細動を受ける場合には、Neupro は剥がすこと。

起立性低血圧

ドパミン受容体作動薬は全身の血圧調節作用を害し、体位性/起立性低血圧を発現させることが知られている。これらの事象はロチゴチンでの治療中にも認められたが、発現率はプラセボ投与被験者における発現率と同等であった。

ロチゴチンと関連する失神が認められたが、これもプラセボ投与被験者と同程度の発現率であった。一般的にドパミンの治療により起立性低血圧が発現するリスクがあるので、特に治療開始時は、血圧を観察することが望ましい。

突発的睡眠及び傾眠

ロチゴチンは、傾眠及び突発的睡眠を発現させる。日常生活において徴候に気付かず発現した複数の突発的睡眠の症例も報告されている。患者は直接質問されるまで傾眠状態や眠気を認識しないこともあるので、処方者は絶えず患者に傾眠や眠気の徴候について確認する必要がある。減量や治療の中止は慎重に考慮すること。

衝動制御障害

ロチゴチンを含むドパミン受容体作動薬による治療を受けている患者において、病的賭博、リビドー亢進及び性行動過剰が報告されている。

悪性症候群

突然のドパミン受容体作動薬の投与中止による悪性症候群を示唆する症状が報告されている。したがって、用量を漸減させることが望ましい（4.2 項参照）。

幻覚

幻覚が報告されているので、患者に幻覚が発現する可能性があることを知らせること。

線維性合併症

線維性合併症：麦角由来のドパミン受容体作動薬を投与された患者の中で、後腹膜線維症、肺浸潤、胸水、胸膜肥厚、心膜炎、心弁膜症などの症例が報告されている。薬の投与が中断されればこれらの合併症は消退することもあるが、完全に消退するとは限らない。これらの有害事象は、化合物の麦角構造に関係すると考えられているが、他の非麦角系ドパミン受容体作動薬が上記の有害事象を惹起させるかどうかは分っていない。

神経遮断薬

制吐剤として使用する神経遮断薬はドパミン受容体作動薬を服用している患者には投与しないこと（4.5 項も参照）。

眼検査

定期的に眼検査を実施すること。もしくは視覚障害が発現した場合には眼検査を実施すること。

Augmentation

レストレス・レッグス症候群患者において augmentation が発現する可能性がある。Augmentation とは夕方（又は午後）に症状が早く発現し、重症度が上がり、他の部位に症状が広がることを意味する。1年間にわたる 2本の非盲検継続試験によると、臨床的に意味のある及び意味のない augmentation の発現率は 9.4%と考えられる。しかしながら、2本の 6ヶ月間の二重盲検、プラセボ対照試験では臨床的に関連のある augmentation の発現率はロチゴチン群及びプラセボ群でそれぞれ 1.5%と 0.5%であった。これら 2本の試験の 12ヶ月間の非盲検継続試験では、臨床的に意味のある augmentation の発現率は 2.9%であった。Augmentation のために試験を中止する患者は認められなかった。5年間の非盲検試験の解析によると augmentation は RLS 治療で承認されている用量（1-3 mg/24h）で治療を受けた患者の 11.9%に発現した。そのうち 5.1%が臨床的に意味のある augmentation と考えられた。augmentation の大半は治療開始 1年目と 2年目に発現した。当該試験において 4 mg/24h が他の用量と比較して、高い augmentation の発現率を示した。4 mg/24h は RLS 治療において承認されていない(4.2項参照)。

熱への曝露

適用部位を外部熱（過度の直射日光、あんか、サウナや高温の風呂などのその他の熱源）に曝露させないこと。

投与部位反応

投与部位反応が発現することがあるが、通常は軽度から中等度である。適用部位は毎日（右側と左側、上半身と下半身というように）変更することが望ましい。貼付後 14日以内の同一部位への投与は避けること。投与部位反応が数日以上持続する又は長引く場合、重症度が上がる、もしくは適用部位外への皮膚反応が広がる場合は、患者個々に対し本剤の治療についてリスクベネフィットの評価をすること。

経皮システムによる皮疹や炎症が現れた場合は、完治するまで発現部位を直射日光に曝露させないこと。日光に曝露すると皮膚が変色することがある。

Neupro の使用に関連する全身性皮膚反応（紅斑性、斑状、丘疹状皮疹、又はそう痒症などのアレルギー性皮疹）が認められた場合には、Neupro の使用を中止すること。

ドパミン作動性有害事象

ドパミン作動性の有害事象には、幻覚、ジスキネジー、末梢性浮腫などパーキンソン病患者が L-dopa と併用した場合に発現率が高くなるものがある。この点についてロチゴチンを処方する際に考慮すること。

末梢性浮腫

パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において、全観察期間 36ヶ月間中の 6ヶ月間の末梢性浮腫の発現率は、約 4%であった。

亜硫酸塩に対する感受性

Neupro はメタ重亜硫酸ナトリウムを含有するため、感受性の高い患者層において亜硫酸塩がアナフィラキシー症状、生命を脅かすような、もしくはそれほど高度ではない喘息症状を含むアレルギー反応を惹起させる可能性がある。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ロチゴチンはドパミン受容体作動薬であり、神経遮断薬（フェノチアジン、ブチロフェノン、チオキサテンなど）又はメトクロプラミドなどのドパミン受容体拮抗薬は Neupro の効果を減弱させる場合があることが推測されるため、併用は避けること。相互作用が発現する可能性が

あるので、鎮静剤又は他の CNS（中枢神経性）抑制薬（ベンゾジアゼピン、抗精神病薬、抗うつ剤など）又はアルコールをロチゴチンと併用することについて警告する必要がある。

ロチゴチンと L-dopa やカルビドパの併用に関しては、ロチゴチンの薬物動態には影響がなく、ロチゴチンは L-dopa やカルビドパの薬物動態に影響を及ぼさない。

ロチゴチンとドンペリドンを併用しても、ロチゴチンの薬物動態に影響はない。

オメプラゾール（CYP2C19 阻害剤）40 mg/日と併用しても健康被験者においてロチゴチンの薬物動態及び代謝に影響はなかった。

他のドパミン受容体作動薬で示されているように、Neupro は L-dopa のドパミン作動性副作用を増強させたり、既存のジスキネジーを惹起及び/又は悪化させたりすることがある。

ロチゴチン（3 mg/24h）を併用しても、経口避妊薬（0.03 mg ethinylestradiol, 0.15 mg levonorgestrel）の薬物力学と薬物動態に影響は認められなかった。

その他の剤型のホルモン避妊薬との相互作用は検討されていない。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊娠

妊婦へのロチゴチン投与に関する十分なデータは得られていない。動物実験ではラットやウサギへの催奇形性は示されなかったが、胎児毒性がラット及びマウスにおいて母性毒性用量で観察された（5.3 項参照）。ヒトへの潜在的リスクは不明である。ロチゴチンは妊娠中には使用しないこと。

授乳

ロチゴチンはヒトにおいてプロラクチン分泌を減少させるので、授乳を禁止するのが望ましい。ラット試験においてロチゴチン及び/又はその代謝物が母乳中に分泌されることが示されている。ヒトでのデータがないので、授乳は中止すべきである。

受胎能

受胎能試験に関する情報については 5.3 項を参照すること。

4.7 運転及び機械操作への影響

ロチゴチンは運転及び機械操作に主要な影響を及ぼす可能性がある。

ロチゴチンの投与中に傾眠及び/又は突発的睡眠発作が発現する患者には、患者自身や他者を重傷または死亡にいたらしめるようなリスクにさらすことがあるので、再発症状及び傾眠が回復するまで運転や作業（機械操作など）に従事しないように注意喚起すること（4.4 項及び 4.5 項も参照）。

4.8 副作用

レストレス・レッグス症候群

Neupro の投与を受けた計 748 例の被験者と 214 例のプラセボ投与被験者から成る複数のプラセボ対照比較試験を解析すると、Neupro 投与被験者の 65.2%及びプラセボ投与被験者の 33.2%で少なくとも一件の副作用が認められた。

治療開始時には悪心[nausea]/嘔吐[vomiting]などのドパミン作動性の副作用が発現することがある。これらは通常、軽度～中等度で、治療が継続された場合でも一過性のものである。

Neupro で治療された患者の 10%以上に認められた副作用(ADR)は、悪心[nausea]、適用部位反応[application site reaction]、無力症[asthenic conditions]及び頭痛[headache]である。

製品概要 (SmPC) 及び添付文書内の使用説明書に示されたように、適用部位を変更した複数の試験において、Neupro 経皮貼付剤を使用している被験者 748 例の内 34.2%が適用部位反応を発現した。これらの反応のほとんどは軽度から中等度で適用部位に限られており、Neupro を使用していた全被験者のうち治療を中止したのは7.2%であった。

下記の表は、レストレス・レッグス症候群患者を対象とした全試験で認められた副作用を示す。器官別分類で、副作用が頻度別に提示されている(副作用を経験したと見込まれる患者数)。以下の分類をしている。非常に一般的($\geq 1/10$)、一般的($\geq 1/100$ から $< 1/10$)、一般的でない($\geq 1/1000$ から $< 1/100$)、珍しい($\geq 1/10,000$ から $< 1/1000$)、非常に珍しい($< 1/10000$)、不明(既存のデータから推定不可)各頻度別分類のグループに好ましくない影響を重症度順に記載している。

MedDRAによる 器官別分類	非常に一般的	一般的	一般的でない
免疫系障害		過敏症[hypersensitivity]	
精神障害		睡眠発作/突発的睡眠 [Sleep attacks/sudden onset of sleep], 性的欲求障害 (性欲過剰, リビドー亢進を含む [sexual desire disorders ^a (incl. hypersexuality, libido increased)]), 不眠[insomnia], 睡眠障害[sleep disorder], 異常な夢 [abnormal dreams]	衝動制御障害 (病的賭博, 反復常同行動を含む [Impulse control disorder ^a (incl. pathological gambling, punning)] 強迫性障害 [obsessive compulsive disorder]
神経系障害	頭痛[headache]	傾眠[somnolence]	
血管障害		高血圧[hypertension]	起立性低血圧[orthostatic hypertension]
胃腸障害	悪心[nausea]	嘔吐[vomiting], 消化不良 [dyspepsia]	
皮膚および皮下組織障害		掻痒[pruritus]	
全身障害および投与局所 様態	適用および滴下投与部位 反応 [Application and instillation site reactions ^a](incl. 紅斑 [erythema], 掻痒 [pruritus], 刺激[irritation], 発疹[rash], 皮膚炎[dermatitis], 小水疱 [vesicles], 疼痛[pain], 湿疹 [eczema], 炎症 [inflammation], 腫張 [swelling], 変色 [discolouration], 丘疹 [papules], 擦過傷 [excoriation], 蕁麻疹 [urticaria], 過敏症 [hypersensitivity]), 無力状態[asthenic conditions ^a] (疲労, 無力症, 倦怠感を含む)(incl. fatigue, asthenia, malaise)	易刺激性[Irritability]	

a) 高位語

中止率

試験期間最長 3 年間の 3 本の臨床試験から中止率が検討された。中止した被験者の割合は初年度 25-38%, 2 年目 10%, 3 年目 11%であった。Augmentation を含む安全性の評価と共に有効性の定期的な評価が必要である。

パーキンソン病

Neupro の投与を受けた計 1307 例の被験者と 607 例のプラセボ投与被験者から成る複数のプラセボ対照比較試験を解析すると、Neupro 投与被験者の 72.3%及びプラセボ投与被験者の 57.8%で少なくとも一件の副作用が認められた。

治療開始時には悪心 [nausea] /嘔吐 [vomiting] などのドパミン作動性の副作用が発現することがある。これらは通常、軽度～中等度で、治療が継続された場合でも一過性のものである。

Neupro 経皮貼付剤で治療された患者の 10%以上に認められた副作用 (ADR) は、悪心[nausea], 嘔吐[vomiting], 適用部位反応 [application site reactions], 傾眠 [somnolence] 浮動性めまい [dizziness] 及び頭痛[headache]がある。

製品概要 (SmPC) 及び添付文書内の使用説明書に示されたように適用部位を変更した複数の試験において、Neupro 経皮貼付剤を使用している被験者 830 例の内 35.7%が適用部位反応を発現した。これらの反応のほとんどは軽度から中等度で適用部位に限られており、Neupro を使用していた全被験者のうち治療を中止したのは 4.3%だけであった。

下記の表は、パーキンソン病患者を対象とした全試験で認められた副作用を示す。器官別分類で、副作用が頻度別に提示されている (副作用を経験したと見込まれる患者数)。以下の分類をしている。非常に一般的(>1/10), 一般的(>1/100 から<1/10), 一般的でない(>1/1000 から<1/100), 珍しい(>1/10,000 から<1/1000), 非常に珍しい(<1/10000), 不明(既存のデータから推定不可) 各頻度別分類のグループに好ましくない影響を重症度順に記載している。

MedDRA による器 官別分類	非常に一般的	一般的	一般的でない	珍しい
免疫系障害			過敏症 [hypersensitivity]	
精神障害		知覚障害[perception disturbances] ^a (幻覚 [hallucination], 幻視 [hallucination visual] 幻聴 [hallucination auditory] 錯覚[illusion]を含 む), 不眠症 [insomnia], 睡眠障害 [sleep disorder], 悪夢 [nightmare], 異常な夢 [abnormal dreams] ^a	睡眠発作/突発的睡眠 [sleep attacks/sudden onset of sleep] , 妄想症 [paranoia], 性的欲求 障害 [sexual desire disorders ^a], (性行 動 亢 進 [hypersexuality] , リ ビドー亢進[increased libido]を含む), 衝 動制御障害 [impulse control disorder ^a](病 的賭博 [pathological gambling], 反復常同 行動 [punding] を含 む) 錯乱状態[confusional state]	精神病性障害 [psychotic disorder], 強迫性 障害 [obsessive compulsive disorder]
神経系障害	傾眠[somnolence], 浮 動性めまい [dizziness], 頭痛 [headache]	意識障害[disturbances in consciousness NEC ^a] (失神[syncope], 血管迷走神経性失神 [syncope vasovagal, 意 識 消 失 [loss of consciousness]), ジスキネジー [dyskinesia], 体位性めまい [dizziness postural] 嗜眠[lethargy]		痙攣[convulsion]
眼障害			霧視[vision blurred], 視覚障害 [visual disturbance]光 視症[photopsia]	
耳および 迷路障害		回転性めまい [vertigo]		
心臓障害		動悸[palpitations]	心房細動[atrial fibrillation]	上室性頻脈 [supraventricular tachycardia]
血管障害		起立性低血圧 [orthostatic hypotension], 高血圧 [hypertension]	低血圧[hypotension]	
呼吸器, 胸部 および縦隔障害		しゃっくり[hiccups]		
胃腸障害	悪心[nausea], 嘔吐 [vomiting]	便秘[constipation], 口渇[dry mouth], 消 化不良[dyspepsia]	腹痛[abdominal pain]	
皮膚および 皮下組織障害		紅斑[erythema], 多汗 [hyperhidrosis], そう 痒症 [pruritus]	全身性そう痒症 [pruritus generalized], 皮膚刺 激[skin irritation], 接触性皮膚炎 [dermatitis contact]	全身性発疹[rash generalized]

生殖系および乳房障害			勃起障害[erectile dysfunction]	
全身障害および投与局所様態	適用部位及び摘下部位反応[application and instillation site reactions] ^a (紅斑[erythema], そう痒症[pruritus], 刺激[irritation], 発疹[rash], 皮膚炎[dermatitis], 小水疱[vesicle], 疼痛[pain], 湿疹[eczema], 炎症[inflammation], 腫張[swelling], 変色[discolouration], 丘疹[papules], 擦過傷[excoriation], 蕁麻疹[urticaria], 過敏反応[hypersensitivity]を含む)	末梢性浮腫[oedema peripheral], 無力状態 ^a (疲労, 無力症, 倦怠感を含む) [asthenic conditions (incl. fatigue, asthenia, malaise)]		易刺激性[irritability]
臨床検査		体重減少[weight decreased]	肝酵素上昇[hepatic enzyme increased] (AST, ALT, GGTを含む), 体重増加[weight increased], 心拍数増加[heart rate increased]	
傷害, 中毒および処置合併症		転倒[fall]		

^a 高位語

レストレス・レッグス症候群及びパーキンソン病 特定の副作用について

突発的睡眠及び傾眠

ロチゴチンは、日中の過剰な傾眠や突発的睡眠発作の発現を含む傾眠と関連している。極端な例では、運転中に「突発的睡眠[sudden onset of sleep]」が起これり、自動車事故につながったことがある。4.4 項及び 4.7 項も参照。

衝動制御障害

ロチゴチンを含むドパミン受容体作動薬による治療を受けている患者において、病的賭博、リビドー亢進及び性行動過剰が報告されており、減量又は治療を中止すると通常元の状態に戻る。

4.9 過量投与

最も起こり得る副作用は、悪心、嘔吐、低血圧、不随意運動、幻覚、錯乱、痙攣、及びドパミンの中枢神経刺激などのその他の徴候など、ドパミン受容体作動薬の薬力学的プロファイルに関連するものと思われる。

ドパミン受容体作動薬の過量投与に対する既知の処置はない。過量投与が疑われる場合には、直ちに患者から貼付剤を除去すること。血漿中ロチゴチン濃度は貼付剤除去後に減少する。ロチゴチンの使用を完全に中止する前に、4.2 項を参照のこと。

患者の心拍数、心調律、血圧などを厳重にモニタリングすること。ロチゴチンのタンパク結合率は 90%を超えるので、透析は有益ではないと考えられる。

過量投与した場合は、バイタルサインを維持する一般的な支持治療を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗パーキンソン病薬，ドパミン受容体作動薬；ATCコード：N04BC09

ロチゴチンはパーキンソン病治療を対象とする非麦角系 D₃/D₂/D₁ ドパミン受容体作動薬である。脳の尾状核被殻の D₃、D₂ 及び D₁ 受容体を活性化することで薬効を発現させると考えられている。ロチゴチンは特発性パーキンソン病の徴候及び症状を軽減する。

臨床試験

レストレス・レッグス症候群を対象とした臨床試験

特発性レストレス・レッグス症候群 (RLS)を罹患している 1400 を超える患者を対象とした 5 本のプラセボ対照試験でロチゴチンの有効性が評価された。有効性は、プラセボ対照試験において 29 週まで示された。効果は 6 ヶ月間持続した。

主要有効性評価項目は、IRLS 及び CGI-item 1(重症度) の投与開始前からの変化量である。何れの主要評価項目においてプラセボと比較して統計学的有意差が 1 mg/24h, 2 mg/24h, 3 mg/24h に認められた。中等度、高度の RLS 患者が 6 ヶ月間の維持治療期間を終了した時の IRLS スコアは投与開始前からプラセボ群では 30.7 から 20.7, Neupro では 30.2 から 13.8 に変化した。プラセボとの平均差 (adjusted mean difference)は、-6.5 ポイント (95%信頼区間： -8.7;-4.4, p<0.0001) であった。CGI-1 のレスポンス率 (中程度の改善, 大幅な改善) はプラセボ群とロチゴチン群でそれぞれ 43.0%と 67.5%であった (プラセボとの差 24.5%、95%信頼区間： 14.2%;34.8%, p<0.0001)。

プラセボ対照試験において 7 週間の試験期間中に睡眠ポリグラフを使用して検討した。ロチゴチン群は有意に PLMI(periodic limb movement index)が 50.9 から 7.7 まで減少し、対してプラセボ群は 37.4 から 32.7 まで減少した(p<0.0001)。

パーキンソン病を対象とした臨床試験

特発性パーキンソン病の徴候及び症状の治療におけるロチゴチンの有効性が、4 つの主要な並行群間無作為化二重盲検プラセボ対照試験から成る多国籍間の臨床開発プログラムで評価された。これらの試験のうち 2 試験は、ドパミン受容体作動薬による併用療法を受けておらず、L-dopa の治療歴がない、又は過去の L-dopa 治療が 6 ヶ月以内であった患者を対象に実施された。

主要評価項目は、パーキンソン病評価尺度 (UPDRS) の日常生活動作 (ADL) (Part II) +運動能力 (Part III) のスコアによるものであった。

有効性は、ADL 及び運動能力検査を合わせた (UPDRS Part II+III) スコアのレスポンス及びスコアの変化における被験者の治療への反応によって判断された。1 本目の二重盲検試験において、177 例の被験者がロチゴチンを、96 例の被験者がプラセボを投与された。2 mg/24h から始めて最大用量の 6 mg/24h まで、1 週間に 2 mg/24h ずつ増量し、ロチゴチン又はプラセボのそれぞれの至適用量まで漸増された。各投与群の被験者に 6 ヶ月間、それぞれの至適用量が維持された。

維持期間終了時の、ロチゴチン群の 91%の被験者で、至適用量は最大用量 (6 mg/24h) であった。ロチゴチン群の 48%、プラセボ群の 19%に UPDRS スコアにおいて 20%の変化量が認められた (差 29% 信頼区間_{95%} 18% ; 39%, p<0.0001)。ロチゴチン群では、UPDRS スコア (Part II+III) の平均変化量は-3.98 (投与前値 29.9) であり、一方、プラセボ投与群では 1.31 の悪化が見られた (投与前値 30.0)。差は 5.28 で、統計的に有意であった (p<0.0001)。

二本目の二重盲検試験において、213 例の被験者がロチゴチン、227 例がロピニロール、117

例がプラセボを投与された。2 mg/24h から開始して 4 週間で最大用量の 8 mg/24h まで、1 週間に 2 mg/24h ずつの増量でロチゴチンのそれぞれの至適用量まで漸増された。ロピニロール群では、13 週間で最大 24 mg/日まで、それぞれの至適用量に漸増された。各投与群の被験者は 6 ヶ月間至適用量が維持された。

維持期間終了時の、ロチゴチン群の92%の被験者で、至適用量は最大用量 (8 mg/24h) であった。UPDRSスコアにおいて20%の変化量が、ロチゴチン群の52%、ロピニロール群の68%、プラセボ群の30%に見られた (ロチゴチン対プラセボの差 21.7% ; 信頼区間_{95%} 11.1% ; 32.4%, ロピニロール対プラセボの差 38.4% 信頼区間_{95%} 28.1% ; 48.6%, ロピニロール対ロチゴチンの差 16.6% ; 信頼区間_{95%} 7.6% ; 25.7%)。UPDRSスコア (Part II+III) の平均変化量は、ロチゴチン群で6.83 (投与前値33.2) , ロピニロール群で10.78 (投与前値32.2) , プラセボ群では2.33 (投与前値31.3) であった。実薬とプラセボ間のすべての差は統計的に有意であった。ロピニロールとロチゴチン間の実質的な差もまた統計的に有意で、ロピニロールが優位であった。

L-dopa を併用している患者を対象とした 2 つの追加試験を実施した。主要評価項目はオフ時間の変化量とした。有効性は、オフ時間のレスポンス及びオフ時間の改善における被験者の治療への反応によって評価された。

一つめの二重盲検試験において、113 例の被験者がロチゴチン 8 mg/24h を最大用量として、109 例の被験者がロチゴチン 12 mg/24h を最大用量として、119 例の被験者がプラセボを投与された。4 mg/24h から始めて、1 週間に 2 mg/24h ずつ増量し、ロチゴチン又はプラセボのそれぞれの至適用量まで漸増された。各投与群の被験者に 6 ヶ月間、それぞれの至適用量が維持された。

維持期間終了時、オフ時間において 30%以上の改善が、ロチゴチン 8 mg/24h 群及び 12 mg/24h 群でそれぞれ 57%及び 55%、プラセボ群の 34%に見られた (差はそれぞれ 22% , 21% , 信頼区間_{95%} 10% ; 35% , 8% ; 33% , 両群とも p<0.001) 。ロチゴチン群では、オフ時間の平均変化時間はそれぞれ 2.7 及び 2.1 時間であり、一方、プラセボ群では 0.9 時間であった。その差は統計的に有意であった (それぞれ p<0.001, p=0.003) 。

二つめの二重盲検試験において、201 例の被験者がロチゴチン、200 例の被験者がプラミペキソール、100 例の被験者がプラセボを投与された。4 mg/24h から開始して最大用量の 16 mg/24h まで、1 週間に 2 mg/24h ずつの増量でロチゴチンのそれぞれの至適用量まで漸増された。プラミペキソール群では、1 週目に 0.375 mg, 2 週目に 0.75 mg 投与された後、最大用量の 4.5 mg まで、1 週間に 0.75 mg ずつの増量でそれぞれの至適用量まで漸増された。各投与群の被験者は 4 ヶ月間維持された。

維持期間終了時、オフ時間において30%以上の改善が、ロチゴチン群で60%、プラミペキソール群で67%、プラセボ群の35%に見られた (ロチゴチン対プラセボの差 25% ; 信頼区間_{95%} 13% ; 36% , プラミペキソール対プラセボの差 32% ; 信頼区間_{95%} 21% ; 43% , プラミペキソール対ロチゴチンの差7% ; 信頼区間_{95%} -2% ; 17%) 。オフ時間の平均変化時間は、ロチゴチン群で2.5時間、プラミペキソール群で2.8時間、プラセボ群で0.9時間であった。実薬とプラセボ間のすべての差は統計的に有意であった。

5.2 薬物動態

吸収

投与後、ロチゴチンは持続的に経皮貼付剤から放出され皮膚を通して吸収される。貼付剤投与後1, 2日 で定常状態に達し、1日1回/24時間の貼付剤の投与で安定した血漿中濃度が維持される。血漿中ロチゴチン濃度は1 mg/24hから24 mg/24hの用量範囲で用量比例的に増加する。

貼付剤中の有効成分の約45%が24時間で皮膚に放出される。経皮投与後の絶対的バイオアベイラビリティは約37%である。

貼付剤適用部位を変更することにより血漿中濃度に日差が生じることがある。ロチゴチンのバイオアベイラビリティの差は2%（上腕部対腹部）から46%（肩部対大腿部）までに及んでいる。しかしながら、臨床成績に関連する影響は示されていない。

分布

ロチゴチンのin-vitroにおける血漿タンパク結合率は約92%である。
ヒトにおける見かけの分布容積は約84 l/kgである。

代謝

ロチゴチンの大部分は代謝される。ロチゴチンはN-脱アルキル化、直接抱合化及びN-脱アルキル化後の二次抱合化により代謝される。In vitro試験の結果から、異なるCYPアイソフォームがロチゴチンのN-脱アルキルを触媒できることが示された。主な代謝物は親化合物及びN-脱アルキル化体の硫酸及びグルクロン酸抱合体であり、それらは生物学的に不活性である。

代謝物に関する情報は不完全である。

排泄

ロチゴチン投与量の約71%は尿中に、約23%が糞中に排泄される。
経皮投与後のロチゴチンのクリアランスは約10 l/minであり、消失半減期は5～7時間である。

貼付剤は経皮的に投与されるので、食事や胃腸状態の影響は考えられない。

特別な患者群

最適な治療効果を得るため、Neuproの開始用量は低用量とし、忍容性に依りて漸増するため、性別、体重、年齢による用量の調節は必要ない。

中等度の肝障害又は軽度から高度の腎障害患者において、それに関連する血漿中ロチゴチン濃度の増加は観察されなかった。Neuproは高度肝障害患者を対象に検討されていない。

ロチゴチン及び脱アルキル体の抱合体の血漿中濃度は腎機能障害に比例して増加する。しかしながら、これらの代謝物が臨床効果に寄与するとは考えられない。

5.3 前臨床安全性データ

反復投与及び長期毒性試験において、主な作用は、ドパミン受容体作動薬に認められる薬力学的作用及び結果として生じるプロラクチン分泌の減少に関連していた。

ロチゴチン単回投与後、有色ラットやサルにおけるメラニン含有組織（例えば、眼）への結合は明らかであったが、14日間の観察期間中に徐々に消退した。

網膜変性が、アルビノラットでの3ヶ月の試験において、mg/m²単位で最大ヒト推奨用量の2.8倍に相当する用量で、透過型電子顕微鏡検査によって観察された。より顕著な変化が雌性ラットにおいて認められた。この病理病変をさらに評価する追加試験は行われていない。毒性試験のどの使用動物種にも、通常組織病理学検査において、網膜変性は認められなかった。これらの所見のヒトへの関連性は不明である。

発癌性試験において、雄性ラットがライディッチ細胞腫瘍及び過形成を示した。悪性腫瘍は主に中用量及び高用量を投与した雌の子宮に認められた。これらの変化はラットにドパミン受容体作動薬を生涯にわたる期間投与した場合の影響であることが知られており、ヒトへの関連はないと評価された。

ロチゴチンの生殖毒性試験をラット、ウサギ及びマウスにおいて検討した。ロチゴチンは3種すべてにおいて催奇形性を示さなかったが、母性毒性用量でラット及びマウスにおいて胎児毒性を示した。ロチゴチンはラットにおいて雄の生殖能に影響を与えなかったが、特に齧歯類における有意なプロラクチン値への影響を示したために、ラット及びマウスにおいて明らかに雌の妊孕性を低下させた。

ロチゴチンはAmes試験において遺伝子突然変異を誘発しなかったが、in-vitroマウスリンフォ

ーマ試験において、代謝活性化を伴う条件下で影響を、代謝活性化を伴わない条件下で弱い影響を示した。この変異作用はロチゴチンの染色体異常誘発作用によって起こることがある。この影響は*in vivo*のマウス小核試験及びラット不定期DNA合成（UDS）試験において*in-vivo*で確認されなかった。それは多かれ少なかれ細胞毒性と対応しているため、化合物の細胞傷害作用と関連していることが考えられる。したがって、*in-vitro*突然変異原性試験における1件の陽性結果の妥当性は不明である。

6. 医薬品の詳細

6.1 添加物一覧

バックリングフィルム：

ポリエステルフィルム、シリコン処理、アルミメッキ、色素（二酸化チタン（E171）、黄色素95、赤色素166）層でのカラーコーティング及び刻印（赤色素144、黄色素95、黒色素7）。

粘着マトリックス層：

ポリ（ジメチルシロキサン、ケイ酸トリメチルシリル）共重合体、ポビドンK90、メタ重亜硫酸ナトリウム（E223）、アスコルビン酸パルミテート（E304）及びDL- α -トコフェロール（E307）。

保護ライナー：

透明フッ素重合体コーティングポリエステルフィルム。

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

18ヶ月。

6.4 保存上の特別な注意

冷蔵庫（2°C-8°C）で保存すること。

6.5 包装の性質及び内容

紙製箱にピールオフ式（剥離式）小袋を梱包：一面はエチレン共重合体（最内層）、アルミホイル、低密度ポリエチレンフィルム及び紙で構成され、もう一面はポリエチレン（最内層）、アルミニウム、エチレン共重合体及び紙で構成されている。

7、20、28、30、56、60、84、90又は100枚の経皮貼付剤が小袋に1枚ずつ密封され、箱に梱包されている。

全ての包装サイズが市販されているとは限らない。

6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

貼付剤は使用後も有効成分を含有している。除去後、使用済み貼付剤はマトリックス層が露

出さないように粘着面を中折りにし、元の小袋に入れ、小児の手の届かない所に廃棄すること。使用済み若しくは未使用の貼付剤はすべてその地域の規則に従って廃棄するか薬局に返却すること。

7. 販売承認取得者

SCHWARZ PHARMA Ltd.
Shannon, Industrial Estate,
Co.Clare, Ireland

8. 販売承認番号

EU/1/05/331/001-003
EU/1/05//331/014-019

9. 最初の承認取得年月日・承認更新日

最初の承認日：2006年2月15日
承認更新日：2010年11月29日

10. 本文書の改訂年月日

MM/YYYY

当該製品に関する詳細情報は欧州医薬品局のウェブサイトに投稿されています。
<http://www.ema.europa.eu>.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use NEUPRO safely and effectively. See full prescribing information for NEUPRO.

Neupro (Rotigotine Transdermal System)

Initial U.S. Approval: 2007

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Parkinson's Disease (1.1)

04/2012

Indications and Usage, Restless Legs Syndrome (1.2)

04/2012

Dosage and Administration, Advanced-Stage Parkinson's Disease (2.1)

04/2012

Dosage and Administration, Restless Legs Syndrome (2.2)

04/2012

Warnings and Precautions (5)

4/2012

INDICATIONS AND USAGE

Neupro is a dopamine agonist indicated for the treatment of:

- Signs and symptoms of Parkinson's disease (1.1)
- Moderate-to-severe primary Restless Legs Syndrome (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Apply once a day to the skin; press firmly in place for 30 seconds, making good contact. Do not place Neupro on oily, irritated, or damaged skin, or where it will be rubbed by tight clothing. Do not use the same site more than once every 14 days. The prescribed dose may be achieved using single or multiple patches. (2)

- **Parkinson's disease:** Initially, 2 mg/24 hours for early-stage disease or 4 mg/24 hours for advanced-stage disease. The dose may be increased as needed by 2 mg/24 hours at weekly intervals, up to 6 mg/24 hours for early-stage disease and up to 8 mg/24 hours for advanced-stage disease. (2.1)
- **Restless Legs Syndrome:** Initially, 1 mg/24 hours, increased as needed by 1 mg/24 hours at weekly intervals, up to 3 mg/24 hours. (2.2)

To discontinue treatment, reduce the dose gradually until complete withdrawal of Neupro. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Transdermal System: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg and 8 mg rotigotine per 24 hours. (3)

CONTRAINDICATIONS

History of hypersensitivity to rotigotine or components of the transdermal patch. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Contains sodium metabisulfite that may cause allergic-type reactions in those with sulfite sensitivity. (5.1)
- Falling asleep during activities of daily living, including the operation of motor vehicles and somnolence may occur. (5.2)
- Hallucinations/psychotic-like behavior and dyskinesia may occur. (5.3, 5.9)
- Symptomatic postural hypotension and syncope may occur, especially during dose escalation. (5.4, 5.5)
- Application site reactions can occur, and may be severe. (5.10)
- Elevation of blood pressure and heart rate may occur. (5.7)
- Intense urges may cause impulse control and compulsive behaviors. (5.6)
- Monitor patients for these adverse reactions. If these adverse reactions occur, lowering the dose or discontinuing Neupro may be beneficial. (5)

ADVERSE REACTIONS

- Most common adverse reactions ($\geq 5\%$ greater than placebo) for the highest recommended doses of Neupro for treatment of Parkinson's disease were nausea, vomiting, somnolence, application site reactions, dizziness, anorexia, hyperhidrosis, insomnia, peripheral edema, and dyskinesia. (6.1)
- Most common adverse reactions ($\geq 5\%$ greater than placebo) for the highest recommended dose of Neupro for Restless Legs Syndrome were application site reactions, nausea, somnolence, and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact UCB, Inc. at 866-822-0068 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA approved patient labeling.

Revised: 04/2012

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Parkinson's Disease (PD)
- 1.2 Restless Legs Syndrome (RLS)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Parkinson's Disease
- 2.2 Restless Legs Syndrome
- 2.3 Discontinuation of Treatment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Sulfite Sensitivity
- 5.2 Falling Asleep During Activities of Daily Living and Somnolence
- 5.3 Hallucinations / Psychotic-Like Behavior
- 5.4 Symptomatic Hypotension
- 5.5 Syncope
- 5.6 Impulse Control / Compulsive Behaviors
- 5.7 Elevation of Blood Pressure and Heart Rate
- 5.8 Weight Gain and Fluid Retention
- 5.9 Dyskinesia
- 5.10 Application Site Reactions
- 5.11 Melanoma
- 5.12 Augmentation and Rebound in RLS
- 5.13 Magnetic Resonance Imaging and Cardioversion
- 5.14 Heat Application
- 5.15 Withdrawal-Emergent-Hyperpyrexia and Confusion
- 5.16 Fibrotic Complications
- 5.17 Binding to Melanin

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Laboratory Changes

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Dopamine Antagonists

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

10.1 Overdose Symptoms

10.2 Overdose Management

11 DESCRIPTION

11.1 System Components and Structure

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

12.6 Pharmacokinetics in Special Populations

12.7 Adhesion

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Parkinson's Disease

14.2 Restless Legs Syndrome

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Sulfite Sensitivity

17.2 Falling Asleep During Activities of Daily Living and Somnolence

17.3 Hallucinations / Psychotic-Like Behavior

17.4 Symptomatic Hypotension

17.5 Syncope

17.6 Impulse Control / Compulsive Behaviors

17.7 Elevation of Blood Pressure and Heart Rate

17.8 Weight Gain and Fluid Retention

17.9 Dyskinesias
17.10 Application Site Reactions
17.11 Melanoma
17.12 Augmentation and Rebound in RLS

17.13 Magnetic Resonance Imaging and Cardioversion
17.14 Heat Application
17.15 Nausea, Vomiting, and Dyspepsia
17.16 Instructions for Use

*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Parkinson's Disease (PD)

Neupro (Rotigotine Transdermal System) is indicated for the treatment of the signs and symptoms of idiopathic Parkinson's disease.

The effectiveness of Neupro was demonstrated in randomized, controlled trials in patients with early-stage Parkinson's disease who were not receiving concomitant levodopa therapy as well as in patients with advanced-stage Parkinson's disease on concomitant levodopa.

1.2 Restless Legs Syndrome (RLS)

Neupro (Rotigotine Transdermal System) is indicated for the treatment of moderate-to-severe primary restless legs syndrome.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Neupro is applied once a day. The adhesive side of the transdermal system should be applied to clean, dry, intact healthy skin on the front of the abdomen, thigh, hip, flank, shoulder, or upper arm. The transdermal system should be applied at approximately the same time every day, at a convenient time for the patient. Because Neupro is administered transdermally, food is not expected to affect absorption and it can be applied irrespective of the timing of meals. No dosage adjustment is necessary for patients who have moderate impairment of hepatic function or mild to severe impairment of renal function. The application site for Neupro should be moved on a daily basis (for example, from the right side to the left side and from the upper body to the lower body). Neupro should not be applied to the same application site more than once every 14 days and should not be placed on skin that is oily, irritated, or damaged, or where it will be rubbed by tight clothing. If it is necessary to apply Neupro to a hairy area, the area should be shaved at least 3 days prior to Neupro application. The system should be applied immediately after opening the pouch and removing the protective liner. The system should be pressed firmly in place for 30 seconds, making sure there is good contact, especially around the edges. If the patient forgets to replace Neupro, or if the transdermal system becomes dislodged, another transdermal system should be applied for the remainder of the day. The prescribed dose may be achieved using single or multiple patches. [*Refer Patients to Instructions for Use in the Patient Information Section at the end of the Full Prescribing Information*].

2.1 Parkinson's Disease

Early-Stage Parkinson's Disease

Neupro should be started at 2 mg/24 hours for patients with early-stage Parkinson's disease. Based upon individual patient clinical response and tolerability, Neupro dosage may be increased weekly by 2 mg/24 hours if tolerated and if additional therapeutic effect is needed. The lowest effective dose was 4 mg/24 hours. The highest recommended dose for early-stage Parkinson's disease is 6 mg/24 hours.

Advanced-Stage Parkinson's Disease

Patients with advanced-stage Parkinson's disease may be initiated at 4 mg/24 hours. Based upon individual patient clinical response and tolerability, Neupro dosage may be increased weekly by 2 mg/24 hours. The recommended dose for advanced-stage Parkinson's disease is 8 mg/24 hours.

2.2 Restless Legs Syndrome

Neupro should be started at 1 mg/24 hours. Based upon individual patient clinical response and tolerability, Neupro dosage may be increased weekly by 1 mg/24 hours if tolerated and if additional therapeutic effect is needed. The lowest effective dose was 1 mg/24 hours. The highest recommended dose is 3 mg/24 hours.

2.3 Discontinuation of Treatment

For patients with Parkinson's disease, the daily dose should be reduced by a maximum of 2 mg/24 hours with a dose reduction preferably every other day, until complete withdrawal of Neupro is achieved.

For patients with RLS, the daily dose should be reduced by 1 mg/24 hours preferably every other day, until complete withdrawal of Neupro is achieved.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Transdermal System: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg and 8 mg rotigotine per 24 hours.

4 CONTRAINDICATIONS

Neupro is contraindicated in patients who have demonstrated hypersensitivity to rotigotine or the components of the transdermal system.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

Patients should be monitored for developing adverse reactions described in this section. If any of these adverse reactions develop, lowering or discontinuing the dose of Neupro may be beneficial.

5.1 Sulfite Sensitivity

Neupro contains sodium metabisulfite, a sulfite that may cause allergic-type reactions including anaphylactic symptoms and life threatening or less severe asthmatic episodes in certain susceptible people. The overall prevalence of sulfite sensitivity in the general population is unknown. Sulfite sensitivity is seen more frequently in asthmatic than in nonasthmatic people.

5.2 Falling Asleep During Activities of Daily Living and Somnolence

Patients with early and advanced Parkinson's disease and with Restless Legs Syndrome treated with Neupro have reported falling asleep while engaged in activities of daily living, including the operation of motor vehicles, which sometimes resulted in accidents. Although many of these patients reported somnolence while on Neupro, some did not perceive warning signs, such as excessive drowsiness, and believed that they were alert immediately prior to the event. Some of these events have been reported as late as one year after initiation of treatment. In trials of Restless Legs Syndrome, 2 % of patients treated with the highest recommended Neupro dose (3 mg/24 hours) reported sleep attacks vs 0 % of placebo patients.

Many clinical experts believe that falling asleep while engaged in activities of daily living always occurs in a setting of pre-existing somnolence, although patients may not give such a history. For this reason, prescribers should continually reassess patients for drowsiness or sleepiness especially since some of the events occur well after the start of treatment.

Somnolence is a common occurrence in patients receiving Neupro. For the highest recommended Neupro dose, the treatment different incidence (Neupro % - Placebo %) for somnolence was 16% for early Parkinson's disease, 4 % for advanced Parkinson's disease, and 6 % for Restless Legs Syndrome. Prescribers should also be aware that patients may not acknowledge drowsiness or sleepiness until directly questioned about drowsiness or sleepiness during specific activities. Patients should be advised to exercise caution while driving, operating machines, or working at heights during treatment with Neupro. Patients who have already experienced somnolence and/or an episode of sudden sleep onset should not participate in these activities during treatment with Neupro.

Before initiating treatment with Neupro, patients should be advised of the potential to develop drowsiness and specifically asked about factors that may increase this risk with Neupro such as concomitant sedating medications and the presence of sleep disorders. If a patient develops daytime sleepiness or episodes of falling asleep during activities that require active participation (e.g., conversations, eating, etc.), Neupro should ordinarily be discontinued [see *Dosage and Administration* (2.3)]

If a decision is made to continue Neupro, patients should be advised not to drive and to avoid other potentially dangerous activities. There is insufficient information to establish whether dose reduction will eliminate episodes of falling asleep while engaged in activities of daily living.

5.3 Hallucinations / Psychotic-Like Behavior

There was an increased risk for hallucinations in patients with advanced-stage Parkinson's disease treated with Neupro. For the highest recommended Neupro dose, the incidence of the treatment difference (Neupro % - Placebo %) for hallucinations was 4% for patients with advanced-stage Parkinson's disease, and this difference increased with increasing dose. Hallucinations were of sufficient severity to cause discontinuation of treatment (mainly during the dose escalation/titration period) in 3% of advanced-stage Parkinson's disease patients treated with the highest recommended dose of Neupro

compared with 1 % of placebo treated patients. Hallucinations have also been reported in post-marketing reports.

Post-marketing reports indicate that patients may experience new or worsening mental status and behavioral changes, which may be severe, including psychotic-like behavior during Neupro treatment or after starting or increasing the dose of Neupro. Other drugs prescribed to improve the symptoms of Parkinson's disease can have similar effects on thinking and behavior. This abnormal thinking and behavior can consist of one or more of a variety of manifestations including paranoid ideation, delusions, hallucinations, confusion, psychotic-like behavior, disorientation, aggressive behavior, agitation, and delirium. These various manifestations of psychotic-like behavior were also observed during the clinical development of Neupro for early and advanced-stage Parkinson's disease and Restless Legs Syndrome.

Patients with a major psychotic disorder should ordinarily not be treated with Neupro because of the risk of exacerbating psychosis. In addition, certain medications used to treat psychosis may exacerbate the symptoms of Parkinson's disease and may decrease the effectiveness of Neupro [see *Drug Interactions (7.1)*].

5.4 Symptomatic Hypotension

Dopaminergic agonists, in clinical studies and clinical experience, appear to impair the systemic regulation of blood pressure, resulting in postural/orthostatic hypotension, especially during dose escalation. Parkinson's disease patients, in addition, appear to have an impaired capacity to respond to a postural challenge. For these reasons, both Parkinson's and RLS patients being treated with dopaminergic agonists ordinarily (1) require careful monitoring for signs and symptoms of postural hypotension, especially during dose escalation, and (2) should be informed of this risk.

Mild-moderate decreases in systolic blood pressure (≥ 20 mm Hg) and in diastolic blood pressure (≥ 10 mm Hg) occurred more frequently (Neupro % ≥ 5 % greater than placebo %) in all patients (i.e., early and advanced-stage Parkinson's disease and Restless Legs Syndrome) with the highest recommended Neupro dose. These decreases in systolic and diastolic blood pressure were observed when supine, standing, and changing from supine to standing position. More severe decreases in systolic blood pressure (> 40 mm Hg) and in diastolic blood pressure (≥ 20 mm Hg) also occurred more frequently (Neupro % ≥ 2 % greater than placebo %) in patients with early and advanced-stage Parkinson's disease during measurements when supine, standing and/or changing from supine to standing position. Some threshold decreases in blood pressure described earlier appeared to be dependent on the dose of Neupro and were also observed at the final study visit.

An analysis using a variety of adverse reaction terms suggestive of orthostatic hypotension, including dizziness/postural dizziness and others, showed an increased risk for all patients treated with Neupro. For the highest recommended Neupro dose, the treatment different incidence (Neupro % - Placebo %) for adverse reactions suggestive of hypotension/orthostatic hypotension was 18 % for early Parkinson's disease, 4 % for advanced Parkinson's disease, and 1 % for Restless Legs Syndrome.

This increased risk for symptomatic hypotension and decreases in blood pressure was observed in a setting in which patients were very carefully titrated, and patients with clinically relevant cardiovascular disease or symptomatic orthostatic hypotension at baseline had been excluded from this study. The increased risk for significant decreases in blood pressure or orthostatic hypotension occurred especially in the dose escalation/titration period.

5.5 Syncope

Syncope has been reported in patients using dopamine agonists, and for this reason patients should be alerted to the possibility of syncope. Because the studies of Neupro excluded patients with clinically relevant cardiovascular disease, patients with severe cardiovascular disease should be treated with caution.

5.6 Impulse Control / Compulsive Behaviors

Case reports suggest that patients can experience intense urges to gamble, increased sexual urges, intense urges to spend money, binge eating, and/or other intense urges, and the inability to control these urges while taking one or more of the medications, including Neupro, that increase central dopaminergic tone and that are generally used for the treatment of Parkinson's disease. In some cases, although not all, these urges were reported to have stopped when the dose was reduced or the medication was discontinued. Because patients may not recognize these behaviors as abnormal, it is important for prescribers to specifically ask patients or their caregivers about the development of new or increased gambling urges, sexual urges, uncontrolled spending or other urges while being treated with Neupro. Physicians should consider dose reduction or stopping the medication if a patient develops such urges while taking Neupro [see *Patient Counseling Information (17.6)*].

5.7 Elevation of Blood Pressure and Heart Rate

Some patients treated with Neupro exhibited moderately severe increases in systolic blood pressure (> 180 mm Hg) and/or in diastolic blood pressure (> 105 mm Hg) while supine and/or standing. In patients with advanced-stage Parkinson's disease, there was an increased risk (treatment difference = highest recommended Neupro dose % - placebo %) of 2 % for systolic blood pressure > 180 mm Hg and of 4 % for diastolic blood pressure > 105 mm Hg. In patients with Restless Legs Syndrome, there was an increased risk (treatment difference = highest recommended Neupro dose % - placebo %) of 4 % for diastolic blood pressure > 105 mm Hg.

Mild-moderate increases in systolic blood pressure (≥ 20 mm Hg) and in diastolic blood pressure (≥ 10 mm Hg) occurred more frequently (Neupro % ≥ 5 % greater than placebo %) in all patients (i.e., early and advanced-stage Parkinson's disease and Restless Legs Syndrome) with the highest recommended Neupro dose. These increases in systolic and diastolic blood pressure were observed when supine, standing, and changing from supine to standing position. More severe increases in systolic blood pressure (> 40 mm Hg) and in diastolic blood pressure (≥ 20 mm Hg) also occurred more frequently (Neupro % ≥ 2 % greater than placebo %) in patients with early and advanced-stage Parkinson's disease and with Restless Legs Syndrome during measurements when supine, standing and/or changing from supine to standing position. Some threshold increases in blood pressure described earlier appeared to be dependent on the dose of Neupro and were also observed at the final study visit.

In the placebo-controlled trials, there was an increased risk for hypertension as an adverse reaction with the highest recommended dose for advanced-stage Parkinson's disease (Neupro 3 % vs placebo 0 %) and for Restless Legs Syndrome (Neupro 4 % vs placebo 0 %).

Some patients treated with Neupro exhibited moderately increased pulse (> 100 beats per minute) while supine and/or standing. In patients with advanced-stage Parkinson's disease, there was an increased risk (treatment difference = highest recommended Neupro dose % - placebo %) of 2 % for increased pulse. In patients with Restless Legs Syndrome, there was an increased risk (treatment difference = highest recommended Neupro dose % - placebo %) of 5 % for increased pulse.

These findings of blood pressure and heart rate elevations should be considered when treating patients with cardiovascular disease.

5.8 Weight Gain and Fluid Retention

Patients taking the highest recommended Neupro dose for early-stage Parkinson's disease had a higher incidence (2 %) of substantial weight gain (more than 10% of baseline weight) than subjects taking placebo (0 %). In advanced-stage Parkinson's disease, the incidence of weight gain more than 10 % of baseline weight was 9 % Neupro (for highest recommended dose) and 1 % placebo. This weight gain was frequently associated with the development of peripheral edema in patients with Parkinson's disease, suggesting that Neupro may cause substantial fluid retention in some Parkinson's patients. Although the weight gain was usually well-tolerated in subjects observed in the Parkinson's clinical studies, it could cause greater difficulty in patients who may be especially vulnerable to negative clinical consequences from fluid retention such as those with significant congestive heart failure or renal insufficiency.

For the highest recommended Neupro dose, the treatment different incidence (Neupro % - Placebo %) for peripheral edema was 1% for early Parkinson's disease, and 8% for advanced Parkinson's disease. These treatment differences increased further with treatment at Neupro dosing above the highest recommended doses.

5.9 Dyskinesia

Neupro may potentiate the dopaminergic side effects of levodopa and may cause and/or exacerbate pre-existing dyskinesia. For the highest recommended Neupro dose, the treatment different incidence (Neupro % - Placebo %) for dyskinesia was 7 % for patients with advanced-stage Parkinson's disease, and this incidence increased with increasing dose. There was also an increased risk (Neupro 3 % vs placebo 0 %) for discontinuation from the study because of dyskinesia for the highest recommended Neupro dose in these same patients.

5.10 Application Site Reactions

Application site reactions (ASRs) were reported at a greater frequency in the Neupro-treated patients than in placebo patients in the double-blind, placebo-controlled dose-response studies with Neupro. For the highest recommended Neupro dose, the treatment different incidence (Neupro % - Placebo %) for various ASRs was 15 % for early-stage Parkinson's disease, 23% for advanced-stage Parkinson's disease, and 39 % for Restless Legs Syndrome. ASRs exhibited a dose-dependent relationship for all doses for patients with early and advanced-stage Parkinson's disease and Restless Legs Syndrome ASRs

were also of sufficient severity to cause study discontinuation for patients with early-stage Parkinson's disease (Neupro 3 % vs placebo 0 %), advanced-stage Parkinson's disease (Neupro 2 % vs placebo 0 %, and Restless Legs Syndrome (Neupro 12 % vs placebo 0 %) who were treated with the highest recommended Neupro dose.

Of ASRs in Neupro-treated patients, most were mild or moderate in intensity. The signs and symptoms of these reactions generally were localized erythema, edema, or pruritus limited to the patch area and usually did not lead to dose reduction. Generalized skin reactions (e.g., allergic rash, including erythematous, macular-papular rash, or pruritus), have been reported at lower rates than ASRs during the development of Neupro.

In a clinical study designed to investigate the cumulative skin irritation of Neupro, daily rotation of Neupro application sites has been shown to reduce the incidence of ASRs in comparison to repetitive application to the same site. In a clinical study investigating the skin sensitizing potential of Neupro in 221 healthy subjects, no case of contact sensitization was observed. Localized sensitization reactions were observed in a study with healthy subjects by continuously rotating a 0.5 mg/24 hours transdermal system, after induction of maximal irritational stress was achieved by repetitive transdermal system application to the same site. If a patient reports a persistent application site reaction (of more than a few days), reports an increase in severity, or reports a skin reaction spreading outside the application site, an assessment of the risk and benefits for the individual patient should be conducted. If a generalized skin reaction associated with the use of Neupro is observed, Neupro should be discontinued.

5.11 Melanoma

Epidemiological studies have shown that patients with Parkinson's disease have a higher risk (approximately 6-fold higher) of developing melanoma than the general population. Whether the increased risk observed was due to Parkinson's disease or other factors, such as drugs used to treat Parkinson's disease, is unclear.

For the reasons stated above, patients and providers are advised to monitor for melanomas frequently and on a regular basis when using Neupro for *any* indication. Ideally, periodic skin examinations should be performed by appropriately qualified individuals (e.g., dermatologists).

5.12 Augmentation and Rebound in RLS

Augmentation is a worsening of RLS symptoms during treatment, leading to an increase in overall symptom severity or earlier time of symptom onset each day compared to before initiation of treatment. Dopaminergic medicinal products, including rotigotine, may result in augmentation.

Rebound, an exacerbation of RLS symptoms, is considered to be an end of dose effect, related to the half-life of the therapeutic agent. Reports in the published literature indicate discontinuation or wearing off of dopaminergic medications can result in rebound.

5.13 Magnetic Resonance Imaging and Cardioversion

The backing layer of Neupro contains aluminum. To avoid skin burns, Neupro should be removed prior to magnetic resonance imaging or cardioversion.

5.14 Heat Application

The effect of application of heat to the transdermal system has not been studied. However, heat application has been shown to increase absorption several fold with other transdermal products. Patients should be advised to avoid exposing the Neupro application site to external sources of direct heat, such as heating pads or electric blankets, heat lamps, saunas, hot tubs, heated water beds, and prolonged direct sunlight.

5.15 Withdrawal-Emergent-Hyperpyrexia and Confusion

A symptom complex resembling the neuroleptic malignant syndrome (characterized by elevated temperature, muscular rigidity, altered consciousness, rhabdomyolysis, and/or autonomic instability), with no other obvious etiology, has been reported in association with rapid dose reduction, withdrawal of, or changes in anti-Parkinsonian therapy. Therefore it is recommended that the dose be tapered at the end of Neupro treatment as a prophylactic measure [*see Dosage and Administration (2.3)*]

5.16 Fibrotic Complications

Cases of retroperitoneal fibrosis, pulmonary infiltrates, pleural effusion, pleural thickening, pericarditis and cardiac valvulopathy have been reported in some patients treated with ergot-derived dopaminergic agents. While these complications may resolve when the drug is discontinued, complete resolution does not always occur.

Although these adverse events are believed to be related to the ergoline structure of these compounds, whether other, nonergot derived dopamine agonists can cause them is unknown.

5.17 Binding to Melanin

As has been reported with other dopamine agonists, binding to melanin-containing tissues (i.e., eyes) in the pigmented rat and monkey was evident after a single dose of rotigotine, but was slowly cleared over the 14-day observation period.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in more detail in the Warnings and Precautions section of labeling.

- Sulfite Sensitivity [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Falling Asleep During Activities of Daily Living and Somnolence [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Hallucinations / Other Psychiatric Disorders [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Symptomatic Hypotension [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Syncope [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Impulse Control / Compulsive Behaviors [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Elevation of Blood Pressure and Heart Rate [see Warnings and Precautions (5.7)]
- Weight Gain and Fluid Retention [see Warnings and Precautions (5.8)]
- Dyskinesia [see Warnings and Precautions (5.9)]
- Application Site Reactions [see Warnings and Precautions (5.10)]
- Melanoma [see Warnings and Precautions (5.11)]
- Augmentation and Rebound in RLS [see Warnings and Precautions (5.12)]
- Heat Application [see Warnings and Precautions (5.14)]
- Withdrawal-Emergent-Hyperpyrexia and Confusion [see Warnings and Precautions (5.15)]
- Fibrotic Complications [see Warnings and Precautions (5.16)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the incidence of adverse reactions (number of unique patients experiencing an adverse reaction associated with treatment / total number of patients treated) observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to incidence of adverse reactions in the clinical trials of another drug and may not reflect the incidence of adverse reactions observed in practice.

Adverse Reactions Incidence in Controlled Clinical Studies in Early-Stage Parkinson's Disease

The safety of Neupro was evaluated in a total of 649 early-stage Parkinson's disease patients who participated in three double-blind, placebo-controlled studies with durations of 3 to 9 months. Additional safety information was collected in short term studies, and two open-label extension studies in patients with early-stage Parkinson's disease.

The incidence of adverse reactions in a randomized, double-blinded, placebo-controlled, fixed-dose trial is shown in Table 1. Incidences for the non-recommended 8 mg/24 hour dose are also shown.

In the double-blind, placebo-controlled, Dose-Response study in patients with early-stage Parkinson's disease, the most commonly observed adverse reactions ($\geq 5\%$ greater than placebo) for the highest recommended dose of Neupro (6 mg/24 hours) were nausea, vomiting, somnolence, application site reactions, dizziness, anorexia, hyperhidrosis, and insomnia.

In this trial, 12% of patients treated with the highest, recommended Neupro dose (6 mg/24 hours) discontinued treatment because of adverse reactions, compared with 6% of patients who received placebo.

Table 1 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Reactions in Placebo-Controlled, Trial of Patients with Early-Stage Parkinson's Disease (Dose-Response Study) Where Incidence Was $\geq 2\%$ in 6 mg/24 hours Neupro Group and Greater Than the Incidence in Placebo-Treated Patients

Adverse Reactions	Placebo N=64 %	Neupro dose			
		2 mg/24h N=67 %	4 mg/24h N=64 %	6 mg/24h N=65 %	8 mg/24h N=70 %
Ear and labyrinth disorders					
Tinnitus	0	0	2	3	0
Gastrointestinal disorders					
Nausea*	13	34	38	48	41
Vomiting*	3	10	16	20	11
Anorexia	0	0	2	8	4
Dyspepsia	0	2	2	3	0
General disorders and administration site conditions					
Application and instillation site reactions	19	24	21	34	46
Fatigue	3	8	18	6	13
Oedema peripheral*	2	2	3	3	4
Infections and infestations					
Upper respiratory tract infection	0	3	5	2	0
Sinusitis	0	2	0	2	1
Injury, poisoning and procedural complications					
Contusion*	0	2	0	2	4
Investigations					
White blood cells urine positive	2	3	3	3	1
Electrocardiogram T wave abnormal	0	0	2	3	0
Weight decreased*	0	0	0	2	3
Metabolism and nutrition disorders					
Anorexia	0	2	2	6	1
Decreased appetite*	0	0	0	3	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders					
Muscle spasms*	2	3	2	3	4
Nervous system disorders					
Dizziness	11	21	14	22	20
Dizziness postural	0	2	2	2	1
Somnolence*	3	12	14	19	20
Lethargy	0	2	2	2	1
Balance disorder	0	0	2	3	0
Psychiatric disorders					
Insomnia	6	5	10	11	7
Early morning awakening*	0	0	0	2	3
Abnormal dreams*	0	2	5	3	7
Depression	0	5	3	2	0
Reproductive system and breast disorders					
Erectile dysfunction*	0	0	0	2	3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					

Pharyngolaryngeal pain	0	2	2	2	0
Hiccups*	0	2	2	2	3
Skin and subcutaneous tissue disorders					
Hyperhidrosis	3	3	3	11	3
Erythema*	3	3	6	5	6
Rash pruritic*	0	0	0	2	3

*Dose-related

HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAEs=treatment-emergent adverse events

The incidence of certain adverse reactions with Neupro treatment was notably increased compared to placebo treatment (i.e., Neupro % - placebo % = ≥ 5 %) in either the titration or maintenance phases of the Dose-Response trial. During the titration phase, an increased incidence (in descending order of % treatment difference) was observed for nausea, somnolence, vomiting, application site reactions (ASRs), dizziness, sweating increased, anorexia and vision abnormal. During the maintenance phase, an increased incidence was observed for nausea, and ASRs. Some adverse reactions developing in the titration phase persisted (≥ 7 days) into the maintenance phase. These “persistent” adverse reactions included ASRs, anorexia, somnolence, nausea, and vision abnormal.

Adverse Reactions Incidence in Controlled Clinical Studies in Advanced-Stage Parkinson’s Disease

The safety evaluation of Neupro was based on a total of 672 Neupro-treated subjects with advanced-stage Parkinson’s disease who participated in 3 double-blind, placebo-controlled studies (2 fixed-dose trials and one flexible dose trial) with durations of 3 to 7 months. Patients received concomitant levodopa in these studies. Additional safety information was collected in earlier short-term studies, and 2 open-label extension studies in subjects with advanced-stage Parkinson’s disease.

The incidence of adverse reactions in a randomized, double-blinded, placebo-controlled, fixed-dose trial is shown in Table 2. Incidences for the non-recommended 12 mg/24 hour dose are also shown.

In the Dose-Response, placebo controlled trial for advanced-stage Parkinson's disease, the most common adverse reactions (≥ 5 % greater than placebo) for the highest recommended dose of Neupro (8 mg) were application site reactions, nausea, somnolence, and headache.

In this trial, approximately 15 % of patients treated with the highest, recommended Neupro dose (8 mg/24 hours) discontinued treatment because of adverse reactions, compared with 9 % of patients who received placebo.

Table 2 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Reactions in Placebo-Controlled, Trial of Patients with Advanced-Stage Parkinson's Disease (Dose-Response Study) Where Incidence Was ≥ 2 % in 8 mg/24 hours Neupro Group and Greater Than the Incidence in Placebo-Treated Patients

Adverse Reaction	Placebo N=120 %	Neupro dose	
		8 mg/24h N=118 %	12 mg/24h N=111 %
Gastrointestinal disorders			
Nausea	19	28	22
Vomiting	6	10	8
Constipation	6	9	5
Diarrhea	5	7	5
General disorders and administration site conditions			
Application and instillation site reactions ^{a*}	13	36	46
Edema peripheral*	1	9	14
Asthenia	3	4	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Musculoskeletal pain	1	2	2
Arthralgia	7	11	8

Nervous system disorders			
Somnolence	28	32	32
Dizziness	15	23	14
Dyskinesia*	7	14	17
Headache	8	10	8
Paraesthesias/Dysesthesias*	3	5	6
Tremor	3	4	3
Psychiatric disorders			
Disturbances in initiating and maintaining sleep ^a *	6	9	14
Hallucinations *	3	7	14
Nightmare*	2	3	5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Cough	1	3	3
Nasal congestion	0	3	3
Sinus congestion	0	3	2
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Hyperhidrosis	0	3	1
Erythema	1	3	2
Vascular disorders			
Hypertension*	0	3	5

*Dose-related

HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAEs=treatment-emergent adverse events

^a The following selected HLTs were considered and included, if applicable: application and instillation site reactions, asthenic conditions, and disturbances in initiating and maintaining sleep

The incidence of certain adverse reactions with Neupro treatment was notably increased compared to placebo treatment (i.e., Neupro % - placebo % = ≥ 5 %) in either the titration or maintenance phases of the Dose-Response trial. During the titration phase, an increased incidence (in descending order of % treatment difference) was observed for nausea, hallucinations, constipation, dyskinesia, dizziness. During the maintenance phase, an increased incidence was observed for ASRs, peripheral edema, and dyskinesia. Some adverse reactions developing in the titration phase persisted (≥ 7 days) into the maintenance phase. A notably “persistent” adverse reaction was ASRs.

Adverse Reactions Incidence in Controlled Clinical Studies in Restless Legs Syndrome

The safety evaluation of rotigotine was based on a total of 745 Neupro-treated subjects with RLS who participated in 2 double-blind, placebo-controlled studies with maintenance durations of 6 months. Additional safety information was collected in earlier short term studies, and 3 open-label extension studies in subjects with RLS.

The incidence of adverse reactions in two randomized, double-blinded, placebo-controlled, fixed-dose trials are shown in Table 3.

In the two randomized, double-blinded, placebo-controlled, fixed-dose trials for RLS, the most common adverse reactions (≥ 5 % greater than placebo) for the highest recommended dose of Neupro (3 mg) were application site reactions, nausea, somnolence, and headache.

In the two Dose-Response, placebo controlled trials, 24 % of Neupro-treated patients treated with the highest recommended dose (3 mg) discontinued treatment because of adverse reactions, compared with 3 % of patients who received placebo.

Table 3 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Reactions in Placebo-Controlled, Trial of Patients with Restless Legs Syndrome (North American and Foreign Multinational Studies) Where Incidence Was ≥ 2 % in 2 mg or 3 mg/24 hours Neupro Groups and Greater Than the Incidence in Placebo-Treated Patients

Adverse Reaction	Placebo N=217	Neupro Dose
------------------	------------------	-------------

		0.5 mg/24h N=99 %	1 mg/24h N=215 %	2 mg/24h N=211 %	3 mg/24h N=220 %
Ear and labyrinth disorders					
Vertigo	1	0	4	3	1
Gastrointestinal disorders					
Nausea	10	18	15	23	21
Dry mouth*	4	3	3	3	7
Constipation	3	6	3	2	5
Vomiting*	1	2	2	4	4
Dyspepsia*	1	2	1	2	3
General disorders and administration site conditions					
Application and instillation site reactions ^{a*}	4	23	27	38	43
Asthenic conditions ^{a*}	8	11	7	14	12
Infections and infestations					
Nasopharyngitis	7	5	10	7	8
Sinusitis*	1	2	1	2	3
Investigations					
Serum ferritin decreased*	1	2	1	1	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders					
Muscle spasms	1	3	1	4	1
Nervous system disorders					
Headache	11	21	15	18	16
Somnolence*	4	8	5	8	10
Dizziness	6	7	5	9	6
Psychiatric disorders					
Disturbances in initiating and/or maintaining sleep ^{a*}	3	2	4	3	10
Sleep disorder*	1	0	2	3	3
Abnormal dreams*	0	2	1	2	3
Sleep attacks*	0	0	1	0	2
Skin and subcutaneous tissue disorders					
Pruritus	3	9	4	3	7
Hyperhidrosis*	2	1	3	5	3
Erythema*	1	1	1	0	2
Vascular disorders					
Hypertension*	0	3	1	1	4
Hot flush	1	4	1	3	0

*Dose-related

HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class

^a The following selected HLTs were considered and included, if applicable: application and instillation site reactions, asthenic conditions (i.e., asthenia, malaise, fatigue), and disturbances in initiating and maintaining sleep.

The incidence of certain adverse reactions with Neupo treatment was notably increased compared to placebo treatment (i.e., Neupo % - placebo % = ≥ 5 %) in either the titration or maintenance phases of the Dose-Response trial. During the titration phase, an increased incidence (in descending order of % treatment difference) was observed for ASRs, and disturbances in initiating and/or maintaining sleep. During the maintenance phase, an increased incidence was observed for ASRs. Some

adverse reactions developing in the titration phase persisted (≥ 7 days) into the maintenance phase. These “persistent” adverse reactions were ASRs, nausea, and disturbances in initiating and/or maintaining sleep.

6.2 Laboratory Changes

Some clinical laboratory analytes were abnormal for patients treated with the highest recommended Neupro dose in the dose-response trials for patients with early-stage and advanced-stage Parkinson's disease and with RLS.

There was a treatment difference (Neupro % - placebo %) of 6 % for decreased hemoglobin (below the normal reference range) and of 3 % for decreased hematocrit (below the normal reference range) in patients with early-stage Parkinson's disease. There was a treatment difference of 4 % for a decreased hemoglobin (below the normal reference range) and of 3 % for decreased hematocrit (below the normal reference range) in patients with advanced-stage Parkinson's disease. There was a treatment difference of 3 % for a decreased hemoglobin (below the normal reference range) in patients with RLS. There was also a treatment difference of 2 % for markedly decreased hemoglobin and hematocrit in patients with advanced Parkinson's disease and of 1 % for markedly decreased hematocrit in patients with RLS.

There was a treatment difference of 9 % for increased serum BUN (above the normal reference range) in patients with early-stage Parkinson's disease. There was a treatment difference of 1 % for markedly increased serum BUN in patients with advanced-stage Parkinson's disease.

There was a treatment difference of 9 % for decreased serum glucose (below the normal reference range) in patients with early-stage Parkinson's disease and of 3 % in patients with advanced-stage Parkinson's disease. There was a treatment difference of 1 % for markedly decreased serum glucose in patients with advanced-stage Parkinson's disease.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Dopamine Antagonists

It is possible that dopamine antagonists, such as antipsychotics or metoclopramide, could diminish the effectiveness of rotigotine.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. In studies conducted in mice, rats, and rabbits, rotigotine was shown to have adverse effects on embryo-fetal development when administered during pregnancy at doses similar to or lower than those used clinically. Neupro should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Rotigotine administered subcutaneously (10, 30, or 90 mg/kg/day) to pregnant mice during organogenesis (gestation days 6 through 15) resulted in increased incidences of delayed skeletal ossification and decreased fetal body weights at the two highest doses and an increase in embryo-fetal death at the high dose. The no-effect dose for embryo-fetal developmental toxicity in mice is approximately 6 times the maximum recommended human dose (MRHD) for Parkinson's disease (8 mg/24 hours) on a body surface area (mg/m^2) basis. Rotigotine administered subcutaneously (0.5, 1.5, or 5 mg/kg/day) to pregnant rats during organogenesis (gestation days 6 through 17) resulted in increased embryo-fetal death at all doses. The lowest effect dose is less than the MRHD on a mg/m^2 basis. This effect in rats is thought to be due to the prolactin-lowering effect of rotigotine. When rotigotine was administered subcutaneously (5, 10, or 30 mg/kg/day) to pregnant rabbits during organogenesis (gestation days 7 through 19), an increase in embryo-fetal death occurred at the two highest doses tested. The no-effect dose is 12 times the MRHD on a mg/m^2 basis.

In a study in which rotigotine was administered subcutaneously (0.1, 0.3, or 1 mg/kg/day) to rats throughout pregnancy and lactation (gestation day 6 through postnatal day 21), impaired growth and development during lactation and long-term neurobehavioral abnormalities were observed in the offspring at the highest dose tested; when those offspring were mated, growth and survival of the next generation were adversely affected. The no-effect dose for pre- and postnatal developmental toxicity (0.3 mg/kg/day) is less than the MRHD on a mg/m^2 basis.

8.3 Nursing Mothers

Rotigotine decreases prolactin secretion in humans and could potentially inhibit lactation.

Studies have shown that rotigotine and/or its metabolite(s) are excreted in rat milk. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when NEUPRO is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients for any indication have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of subjects treated with Neupro in clinical studies for the treatment of Parkinson's disease, approximately 50% were 65 years old and over, and approximately 11% were 75 and over. Among subjects treated with Neupro in clinical studies for the treatment of RLS, 26% were 65 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

No overall differences in plasma levels of rotigotine were observed between patients who were 65 to 80 years old compared with younger patients receiving the same rotigotine doses.

8.6 Renal Impairment

The effect of renal function on rotigotine pharmacokinetics has been studied in subjects with mild to severe impairment of renal function including subjects requiring dialysis compared to healthy subjects. There were no relevant changes in rotigotine plasma concentrations. In subjects with severe renal impairment not on dialysis, (i.e., creatinine clearance 15 to <30 ml/min), exposure to rotigotine conjugates was doubled. No dosage adjustment is recommended.

8.7 Hepatic Impairment

The effect of impaired hepatic function on the pharmacokinetics of rotigotine has been studied in subjects with moderate impairment of hepatic function (Child Pugh classification – Grade B). There were no relevant changes in rotigotine plasma concentrations. No dose adjustment is necessary in subjects with moderate impairment of hepatic function. No information is available on subjects with severe impairment of hepatic function.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

Rotigotine is not a controlled substance

9.3 Dependence

Animal studies and human clinical trials with rotigotine did not reveal potential for drug-seeking behavior or physical dependence.

10 OVERDOSAGE

Since Neupro is a transdermal system, overdosing is not likely to occur in clinical practice unless patients forget to remove the previous day's transdermal system; patients should be advised regarding this possibility.

10.1 Overdose Symptoms

The most likely symptoms of overdose would be those related to the pharmacodynamic profile of a dopamine agonist, including nausea, vomiting, hypotension, involuntary movements, hallucinations, confusion, convulsions, and other signs of excessive dopaminergic stimulation.

10.2 Overdose Management

There is no known antidote for overdosage of dopamine agonists. In case of suspected overdose, the excess transdermal system(s) should immediately be removed from the patient. Concentrations of rotigotine decrease after patch removal. The terminal half-life of rotigotine is 5 to 7 hours. The pharmacokinetic profile showed a biphasic elimination with an initial half-

life of 3 hours. If it is necessary to discontinue use of rotigotine after overdose, it should be discontinued gradually to prevent neuroleptic malignant syndrome [see *Warnings and Precautions (5.14)*]. The daily dose should be reduced by 2 mg/24 hours for Parkinson's disease patients and 1 mg/24 hours for RLS patients with a dose reduction preferably every other day, until complete withdrawal of rotigotine is achieved. Before completely stopping use of Neupro in the event of an overdose [see *Dosage and Administration (2.3)*].

The patient should be monitored closely, including heart rate, heart rhythm, and blood pressure. As shown in a study of renally impaired patients, dialysis is not expected to be beneficial. Treatment of overdose may require general supportive measures to maintain vital signs.

11 DESCRIPTION

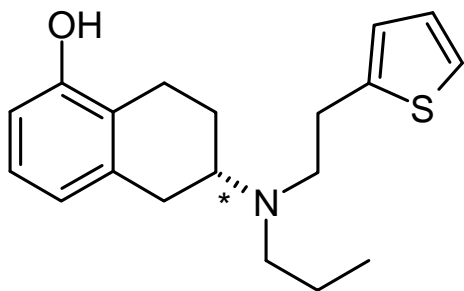
Neupro is a transdermal system that provides continuous delivery of rotigotine, a non-ergoline dopamine agonist, for 24 hours following application to intact skin.

Neupro is available in six strengths as shown in Table 4.

Table 4 Nominal Dose, Drug Content, and Transdermal System Size

Neupro Nominal Dose	Rotigotine Content per System	Neupro System Size
1 mg/24 hours	2.25 mg	5 cm ²
2 mg/24 hours	4.5 mg	10 cm ²
3 mg/24 hours	6.75 mg	15 cm ²
4 mg/24 hours	9 mg	20 cm ²
6 mg/24 hours	13.5 mg	30 cm ²
8 mg/24 hours	18 mg	40 cm ²

The chemical name of rotigotine is (6S)-6- {propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenol. The empirical formula is C₁₉H₂₅NOS. The molecular weight is 315.48. The structural formula for rotigotine is:



The asterisk designates the chiral center.

11.1 System Components and Structure

Neupro is a thin, matrix-type transdermal system composed of three layers as shown in Figure 1:



Figure 1: System Schematic

1. A flexible, tan-colored backing film, consisting of an aluminized polyester film coated with a pigment-layer on the outer side. The backing provides structural support and protection of the drug-loaded adhesive layer from the environment.
2. A self-adhesive drug matrix layer, consisting of the active component rotigotine and the following inactive components: ascorbyl palmitate, povidone, silicone adhesive, sodium metabisulfite, and dl-alpha-tocopherol.
3. A protective liner, consisting of a transparent fluoropolymer-coated polyester film. This liner protects the adhesive layer during storage and is removed just prior to application.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Rotigotine is a non-ergoline dopamine agonist. The precise mechanism of action of rotigotine as a treatment for Parkinson's disease is unknown, although it is thought to be related to its ability to stimulate dopamine receptors within the caudate-putamen in the brain. The precise mechanism of action of rotigotine as a treatment for Restless Legs Syndrome is unknown but is thought to be related to its ability to stimulate dopamine receptors.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

There is no indication of a QT/QTc prolonging effect of Neupro in doses up to 24 mg/24 hours. The effects of Neupro at doses up to 24 mg/24 hours (supratherapeutic doses) on the QT/QTc interval was evaluated in a double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled (moxifloxacin 400 mg IV, single dose) parallel-group trial with an overall treatment period of 52 days in male and female patients with advanced-stage Parkinson's disease. Assay sensitivity was confirmed by significant QTc prolongation by moxifloxacin.

12.3 Pharmacokinetics

On average, approximately 45% of the rotigotine from the patch is released within 24 hours (0.2 mg/cm^2). Rotigotine is primarily eliminated in the urine as inactive conjugates. After removal of the patch, plasma levels decreased with a terminal half-life of 5 to 7 hours. The pharmacokinetic profile showed a biphasic elimination with an initial half-life of 3 hours.

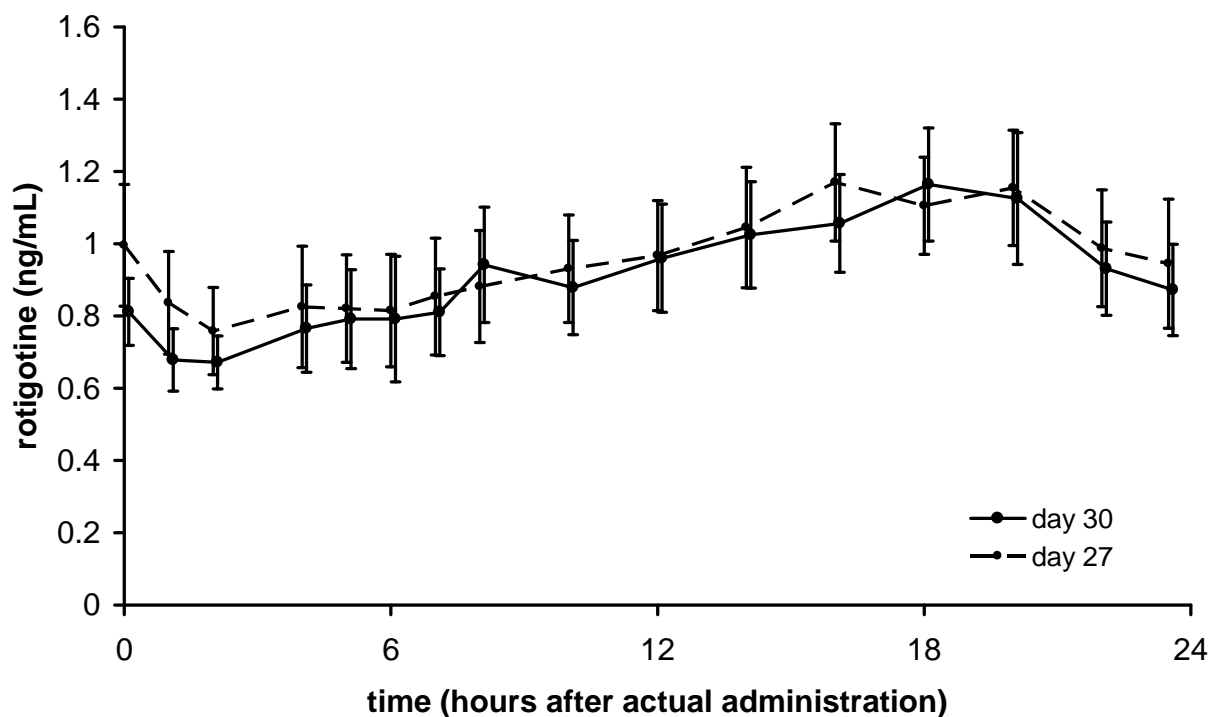
Absorption and Bioavailability

When single doses of 8 mg/24 hours are applied to the trunk, there is an average lag time of approximately 3 hours until drug is detected in plasma (range 1 to 8 hours). T_{max} typically occurs between 15 to 18 hours post dose but can occur from 4 to 27 hours post dose. However, there is no characteristic peak concentration observed. Rotigotine displays dose-proportionality over a daily dose range of 1 mg/24 hours to 24 mg/24 hours. In the clinical studies of rotigotine effectiveness, the transdermal system application site was rotated from day to day (abdomen, thigh, hip, flank, shoulder, or upper arm) and the mean measured plasma concentrations of rotigotine were stable over the six months of maintenance treatment. Relative bioavailability for the different application sites at steady-state was evaluated in subjects with Parkinson's disease. In a single trial conducted in patients with early-stage Parkinson's disease differences in bioavailability ranged from less than 1% (abdomen vs hip) to 46% (shoulder vs thigh) with shoulder application showing higher bioavailability.

Because rotigotine is administered transdermally, food should not affect absorption, and the product may be administered without regard to the timing of meals.

In a 14-day clinical study with rotigotine administered to healthy subjects, steady-state plasma concentrations were achieved within 2 to 3 days of daily dosing.

Figure 2 Average ($\pm 95\%$ CI) Neupro Plasma Concentrations in Patients with Early-stage Parkinson's Disease After Application of 8 mg/24 hours to 1 of 6 Application Sites (shoulder, upper arm, flank, hip, abdomen, or thigh) on 2 Different Days During the Maintenance Phase



Distribution

The weight normalized apparent volume of distribution, (V_d/F), in humans is approximately 84 L/kg after repeated dose administration.

The binding of rotigotine to human plasma proteins is approximately 92% *in vitro* and 89.5% *in vivo*.

Metabolism and Elimination

Rotigotine is extensively metabolized by conjugation and N-dealkylation. After intravenous dosing the predominant metabolites in human plasma are sulfate conjugates of rotigotine, glucuronide conjugates of rotigotine, sulfate conjugates of the N-despropyl-rotigotine and conjugates of N-desethienylethyl-rotigotine. Multiple CYP isoenzymes, sulfotransferases and two UDP-glucuronosyltransferases catalyze the metabolism of rotigotine.

After removal of the patch, plasma levels decreased with a terminal half-life of 5 to 7 hours. The pharmacokinetic profile showed a biphasic elimination with an initial half-life of 3 hours.

Rotigotine is primarily excreted in urine (~71%) as inactive conjugates of the parent compound and N-desalkyl metabolites. A smaller proportion is excreted in feces (~23%). The major metabolites found in urine were rotigotine sulfate (16% to 22% of the absorbed dose), rotigotine glucuronide (11% to 15%), and N-despropyl-rotigotine sulfate metabolite (14% to 20%) and N-desethienylethyl-rotigotine sulfate metabolite (10% to 21%). Approximately 11% is renally eliminated as other metabolites. A small amount of unconjugated rotigotine is renally eliminated (<1% of the absorbed dose).

Drug Interaction Studies

CYP Interactions

In vitro studies indicate that multiple CYP-isoforms are capable of catalyzing the metabolism of rotigotine. In human liver microsomes, no extensive inhibition of the metabolism of rotigotine was observed when co-incubated with CYP isoform specific inhibitors. If an individual CYP isoform is inhibited, other isoforms can catalyze rotigotine metabolism.

Rotigotine, the 5-O-glucuronide and its desalkyl and monohydroxy metabolites were analyzed for interactions with the human CYP isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 in vitro. Based on these results, no risk for inhibition of CYP1A2, CYP2C9 and CYP3A4 catalyzed metabolism of other drugs is predicted at therapeutic rotigotine concentrations. There is a low risk of inhibition of CYP2C19 and CYP2D6 catalyzed metabolism of other drugs at therapeutic concentrations.

In human hepatocytes in vitro, there was no indication for induction of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4.

Rotigotine is metabolized by multiple sulfotransferases and two UDP-glucuronosyltransferases (UGT1A9 and UGT2B15). These multiple pathways make it unlikely that inhibition of any one pathway would alter rotigotine concentrations significantly.

Protein Displacement, Warfarin

In vitro, no potential for displacement of warfarin by rotigotine (and vice versa) from their respective human serum albumin binding sites was detected.

Digoxin

The effect of rotigotine on the pharmacokinetics of digoxin has been investigated in vitro in Caco-2 cells. Rotigotine did not influence the P-glycoprotein-mediated transport of digoxin. Therefore, rotigotine would not be expected to affect the pharmacokinetics of digoxin.

Cimetidine

Co-administration of rotigotine (up to 4 mg/24 hours) with cimetidine (400 mg b.i.d.), an inhibitor of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4, did not alter the steady-state pharmacokinetics of rotigotine in healthy subjects.

Levodopa/Carbidopa

Co-administration of levodopa/carbidopa (100/25 mg b.i.d.) with rotigotine (4 mg/24 hours) had no effect on the steady-state pharmacokinetics of rotigotine; rotigotine had no effect on the pharmacokinetics of L-levodopa/carbidopa.

Oral Contraception

Co-administration of rotigotine (3 mg/24 hours) did not affect the pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral contraceptives (0.03 mg ethinylestradiol, 0.15 mg levonorgestrel).

Omeprazole

Co-administration of the CYP2C19 selective inhibitor omeprazole (40 mg/day) had no effect on the steady-state pharmacokinetics of rotigotine (4 mg/24 hours).

12.6 Pharmacokinetics in Special Populations

Hepatic Insufficiency

There were no relevant changes in rotigotine plasma concentrations in subjects with moderate hepatic impairment (Child Pugh classification – Grade B). No information is available on subjects with severe impairment of hepatic function.

Renal Insufficiency

There were no relevant changes in rotigotine plasma concentrations (up to end stage renal disease requiring hemodialysis). In subjects with severe renal impairment not on dialysis, (i.e., creatinine clearance 15 to <30 ml/min), exposure to conjugated rotigotine metabolites was doubled.

Gender

Female and male subjects and patients had similar plasma concentrations (body weight normalized).

Geriatric Patients

Plasma concentrations of rotigotine in patients 65 to 80 years of age were similar to those in younger patients, approximately 40 to 64 years of age. Although not studied, exposures in older subjects (>80 years) may be higher due to skin changes with aging.

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of rotigotine in subjects below the age of 18 years has not been established.

Race

The pharmacokinetic profile was similar in Caucasians, Blacks, and Japanese. No dose adjustment is necessary based on ethnicity.

12.7 Adhesion

Adhesion was examined in subjects with Parkinson's disease when patches were applied to rotating sites. Similar results were observed for the 4 mg/24 hours (20 cm²), 6 mg/24 hours (30 cm²), and 8 mg/24 hours (40 cm²) patches. An adherence of $\geq 90\%$ of the patch surface was observed in 71% to 82% of cases. A partial detachment of >10% was observed in 15% to 24% of cases. A complete detachment of the patch was observed in 3% to 5% of cases.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Two-year carcinogenicity studies of rotigotine were conducted in mice at doses of 0, 3, 10, and 30 mg/kg and in rats at doses of 0, 0.3, 1, and 3 mg/kg; in both studies rotigotine was administered subcutaneously once every 48 hours. No significant increases in tumors occurred in mice at doses up to 9 times the maximum recommended human dose (MRHD) in Parkinson's disease (8 mg/24 hours).

In rats, there were increases in Leydig cell tumors and in uterine tumors (adenocarcinomas, squamous cell carcinomas) at all doses. The endocrine mechanisms believed to be involved in the production of these tumors in rats are not considered relevant to humans. Therefore, there were no tumor findings considered relevant to humans at plasma exposures (AUC) up to 4-6 times that in humans at the MRHD.

Mutagenesis

Rotigotine was negative in the *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) and in the *in vivo* micronucleus assays. Rotigotine was mutagenic and clastogenic in the *in vivo* mouse lymphoma *tk* assay.

Infertility

When rotigotine was administered subcutaneously (1.5, 5, or 15 mg/kg/day) to female rats prior to and during mating and continuing through gestation day 7, an absence of implantation was observed at all doses. The lowest dose tested is 2 times the MRHD on a mg/m² basis. In male rats treated from 70 days prior to and during mating, there was no effect on fertility; however, a decrease in epididymal sperm motility was observed at the highest dose tested. The no-effect dose (5 mg/kg/day) is 6 times the MRHD on a mg/m² basis. When rotigotine was administered subcutaneously to female mice at doses of 10, 30, and 90 mg/kg/day from 2 weeks until 4 days before mating and then at a dose of 6 mg/kg/day (all groups) (approximately 4 times the MRHD on a mg/m² basis) from 3 days before mating until gestation day 7, a markedly reduced (low dose) or complete absence of implantation (mid and high doses) was observed. The effects on implantation in rodents are thought to be due to the prolactin-lowering effect of rotigotine. In humans, chorionic gonadotropin, not prolactin, is essential for implantation.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Retinal Pathology: Albino rats: Retinal degeneration was observed in albino rats in a 6-month toxicity study at the highest dose of rotigotine (plasma exposure [AUC] at least 15 times that in humans at the MRHD). Retinal degeneration was not observed in the 2-year carcinogenicity studies in albino rat (plasma AUCs up to 4-6 times that in humans at the MRHD) or albino mouse, or in monkeys treated for 1 year. The potential significance of this effect in humans has not been established, but cannot be disregarded because disruption of a mechanism that is universally present in vertebrates (i.e., disk shedding) may be involved.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Parkinson's Disease

The effectiveness of Neupro in the treatment of the signs and symptoms of idiopathic Parkinson's disease was established in five parallel group, randomized, double-blind placebo-controlled trials conducted in the U.S. and abroad. Three of these five trials enrolled patients with early-stage Parkinson's disease (not receiving levodopa), and two enrolled patients with advanced-stage Parkinson's disease who were receiving levodopa. Depending on trial design, patients underwent a weekly titration of Neupro in 2 mg/24 hours increments to either the randomized dose or optimal dose. Back titrations by 2 mg/24 hours decrement of Neupro were permitted for intolerable adverse events. Patch application sites were changed on a daily basis.

Change from baseline in the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), parts II + III, served as the primary outcome assessment measure in the early-stage studies. The UPDRS is a four-part multi-item rating scale intended to evaluate mentation (part I), Activities of Daily Living (ADL) (part II), motor performance (part III), and complications of therapy (part IV). Part II of the UPDRS contains 13 questions relating to ADL, which are scored from 0 (normal) to 4 (maximal severity) for a maximum (worst) score of 52. Part III of the UPDRS contains 27 questions (for 14 items) and is scored as described for part II. Part III is designed to assess the severity of the cardinal motor findings in patients with Parkinson's disease (e.g., tremor, rigidity, bradykinesia, postural instability, etc.), scored for different body regions, and has a maximum (worst) score of 108.

Change from baseline in time spent "off" (hours) based on daily diaries was the primary outcome assessment in the two trials of advanced-stage Parkinson's disease (with levodopa).

Studies in Patients with Early-Stage Parkinson's Disease

Patients (N=649) in the three trials of early-stage Parkinson's disease had limited or no prior exposure to levodopa (off levodopa for at least 28 days prior to baseline or levodopa use for no more than 6 months). Patients were excluded from the studies if they had a history of pallidotomy, thalamotomy, deep brain stimulation, or fetal tissue transplant. Patients receiving selegiline, anticholinergic agents, or amantadine must have been on a stable dose and able to maintain that dose for the duration of the study.

PD-1

This trial was a multicenter, multinational dose-response study in which 316 early-stage Parkinson's disease patients were titrated over 4 weeks to their randomized treatment with either placebo or one of four fixed doses of Neupro (2 mg/24 hours, 4 mg/24 hours, 6 mg/24 hours, or 8 mg/24 hours). The patches were applied to the upper abdomen and the sites of application were rotated on a daily basis.

Patients underwent a weekly titration (increasing the number of 2 mg/24 hours patches or placebo patches at weekly intervals) over 4 weeks such that the target doses of Neupro were achieved for all groups by the end of 3 weeks and were administered over the fourth week of the titration phase. Patients then continued on treatment for a 7 week maintenance phase followed by a down titration during the last week. Two back titrations by a single patch (i.e. 2 mg/24 hours decrement of Neupro or placebo) at a time were permitted for intolerable adverse events. The mean age of patients was approximately 60 years (range 33 to 83 years; approximately 36% were \geq 65 years) and the study enrolled more men (62%) than women (39%). Most patients (85%) were Caucasian and most randomized patients (\geq 88%) completed the full treatment period.

Mean baseline combined UPDRS (Parts II + III) scores were similar among all treatment groups, between 27.1 and 28.5 for all groups. The mean change from baseline and difference from placebo for each treatment group is shown in Table 5. Statistically significant mean changes reflecting dose-related improvement were observed at the three highest doses, and the 6 mg/24 hours and 8 mg/24 hours doses had a similar effect.

Table 5 PD-1: Mean Change in UPDRS (Parts II + III) from Baseline at End of Treatment for Intent-to-Treat Population

Treatment	Mean Change from Baseline	Difference from placebo
Placebo	-1.4	NA
2 mg/24 hours	-3.5	-2.1
4 mg/24 hours	-4.5	-3.1
6 mg/24 hours	-6.3	-4.9
8 mg/24 hours	-6.3	-5.0

PD-2

This trial was a randomized, double-blind, multinational, flexible Neupro dose (2 mg/24 hours, 4 mg/24 hours, or 6 mg/24 hours), parallel group study in which 277 early-stage Parkinson's disease patients were assigned (2: 1 ratio) to treatment with Neupro or placebo for a period up to about 28 weeks. This trial was conducted in 47 sites in North America (U.S. and Canada). Patches were applied to different body parts including upper or lower abdomen, thigh, hip, flank, shoulder, and/ or upper arm and patch application sites were to be rotated on a daily basis. Patients underwent a weekly titration (consisting of 2 mg/24 hours increments at weekly intervals) over 3 weeks to a maximal dose of 6 mg/24 hours depending on efficacy and tolerability, and then received treatment over a 24 week maintenance phase followed by a de-escalation over a period up to 4 days. Back/down titration by a single patch (i.e. 2 mg/24 hours decrement of Neupro or placebo) was permitted during the titration phase for intolerable adverse events but was not permitted during the maintenance phase (i.e., patients with intolerable adverse events had to leave the study). Primary efficacy data were collected after a treatment period of up to approximately 27 weeks.

The mean age of patients was approximately 63 years (range 32 to 86 years; approximately 45% were ≥ 65 years), approximately two-thirds of all patients were men, and nearly all patients were Caucasian. Approximately 90% of patients randomized to Neupro achieved a maximal daily dose of 6 mg/24 hours; 70% maintained this dose for most (>20 weeks) of the maintenance phase. Most enrolled patients (≥ 81 %) completed the full treatment period.

Mean baseline combined UPDRS (Parts II + III) was similar in both groups (29.9 Neupro group, 30.0 placebo). Neupro-treated patients experienced a mean change in the combined UPDRS (Parts II + III) from baseline to end of treatment (end of treatment week 27 or last visit for patients discontinuing early) of -4.0 (Table 6), and the difference from placebo was statistically significant.

Table 6 PD-2: Mean Change in UPDRS (Parts II + III) from Baseline at End of Treatment for Intent-to-Treat Population

Treatment	Mean Change from Baseline	Difference from placebo
Placebo	+1.3	NA
Neupro up to 6 mg/24 hours	-4.0	-5.3

PD-3

This study was a randomized, double-blind multinational, flexible Neupro dose (2 mg/24 hours, 4 mg/24 hours, 6 mg/24 hours, or 8 mg/24 hours), three-arm, parallel-group study using a double-dummy treatment in which 561 early-stage Parkinson's disease patients were assigned to treatment with either placebo or Neupro or active oral comparator in a ratio of 1: 2: 2 for a period up to about 39 weeks. This study was conducted in up to 81 sites in many countries outside of North America. Patches were applied to different body parts including upper or lower abdomen, thigh, hip, flank, shoulder, and/ or upper arm and patch application sites were to be rotated on a daily basis. Treatment with a patch and placebo was given to all patients in a double-blinded manner such that no one would know the actual treatment (i.e. Neupro, comparator, or placebo).

Patients underwent a weekly dose escalation/titration of patch (consisting of 2 mg/24 hours increments of Neupro or placebo) and a dose escalation of capsules of comparator or placebo over 13 weeks (13 week titration was planned for the comparator treatment) up to a maximal dose of 8 mg/24 hours of Neupro depending on achieving optimal efficacy or intolerability at a lower dose. Patients randomized to Neupro achieved the maximal dose of 8 mg/24 hours after a 4 week titration if maximal efficacy and intolerability had not occurred over a 4 week titration period. Patients then received treatment over a 24 week maintenance phase followed by a de-escalation over a period up to 12 days. A single back titration by a single patch (i.e. 2 mg/24 hours decrement of Neupro or placebo) or capsule was permitted during the titration phase for intolerable adverse events but was not permitted during the maintenance phase (i.e. patients with intolerable adverse events had to discontinue from this study). Primary efficacy data were collected after a treatment period of up to approximately 37 weeks of randomized treatment.

The mean age of patients was approximately 61 years (range 30 -86 years; approximately 41% were ≥ 65 years), nearly 60% of all patients were men, and nearly all patients were Caucasian. About 73% of patients completed the full treatment period. The mean daily dose of Neupro was just less than 8 mg/24 hours and approximately 90% of patients achieved the maximal daily dose of 8 mg/24 hours.

Mean baseline combined UPDRS (Parts II + III) was similar across all groups (33.2 Neupro, 31.3 placebo, 32.2 comparator). Neupro-treated patients experienced a mean change in the combined UPDRS (Parts II + III) from baseline to end of treatment (end of treatment week 37 or last visit for patients discontinuing early) of -6.8 (Table 11), and the difference from placebo treated patients showed a mean change from baseline of -2.3 (see Table 7), a difference that was statistically significant.

Table 7 PD-3: Mean Change in UPDRS (Parts II + III) from Baseline at End of Treatment for Intent-to-Treat Population

Treatment	Mean change from baseline	Difference from placebo
Placebo	-2.3	NA
Neupro up to 8 mg/24 hours	-6.8	-4.5

Advanced-Stage Parkinson’s Disease

Patients (N=658) in the three trials of Neupro in advanced-stage Parkinson’s disease had to be experiencing “on-off” periods at baseline, despite treatment with optimal doses of levodopa. Patients continued concomitant levodopa during the trial; however, reductions in the dosage of levodopa were allowed if patients experienced adverse events that the investigator considered related to dopaminergic therapy. Patients were excluded from the studies if they had a history of pallidotomy, thalamotomy, deep brain stimulation, or fetal tissue transplant. Patients receiving selegiline, anticholinergic agents, or amantadine must have been on a stable dose and able to maintain that dose for the duration of the study. In the North American trial, COMT-inhibitors were not permitted.

PD-4 This trial was a multinational, three-arm, parallel group study in which 351 advanced-stage Parkinson’s disease patients were titrated over 5 weeks to treatment with either placebo or Neupro (8 mg/24 hours or 12 mg/24 hours) and maintained treatment for 24 weeks followed by a down titration over the last week. This study was conducted in 55 sites in North America (U.S. and Canada).

Mean baseline “off” times were similar among all treatment groups (6.4, 6.8, and 6.3 hours for the placebo, Neupro 8 mg/24 hours and 12 mg/24 hours treatment groups, respectively). Neupro-treated patients experienced a mean change in “off” time from baseline to end of treatment of -2.7 hours for the 8 mg/24 hours treatment arm and -2.1 hours for the 12 mg/24 hours treatment arm (Table 8), and the difference from placebo was statistically significant for both Neupro doses (8 mg/24 hours, 12 mg/24 hours). Onset of treatment benefit began as early as the first week of treatment.

Table 8 PD-4: Mean Change in “off” time (hours) from Baseline at End of Treatment for Intent-to-Treat Population

Treatment	Mean Change From Baseline	Difference from placebo
Placebo	-0.9	NA
8 mg/24 hours	-2.7	-1.8
12 mg/24 hours	-2.1	-1.2

PD-5

This trial was a multinational, flexible dose, three-arm, parallel-group study using a double-dummy treatment in which 506 advanced-stage Parkinson's disease patients were titrated over 7 weeks to treatment with either Neupro from a minimum dose of 4 mg/24 hours up to an optimal dose not exceeding 16 mg/24 hours, active oral comparator, or placebo and maintained treatment for 16 weeks followed by a down titration over 6 days. This study was conducted in 77 sites in many countries outside of North America.

Mean baseline "off" times were similar among all treatment groups (6.6, 6.2, and 6.0 hours for the placebo, Neupro, and comparator treatment groups, respectively). Neupro-treated patients experienced a mean 2.5 hour decrease change in "off" time from baseline to end of treatment (Table 9), and the difference from placebo was statistically significant. Onset of treatment benefit began as early as the first week of treatment. The optimal Neupro dose was established as 4 mg/24 hours for 2% of patients, 6 mg/24 hours for 6%, 8mg/24 hours for 8%, 10 mg/24 hours for 9%, 12 mg/24 hours for 16%, 14mg/24 hours for 11% and 16mg/24 hours for 44%.

Table 9 PD-5: Mean Change in "off" time (hours) from Baseline at End of Treatment for Intent-to-Treat Population

Treatment	Mean Change From Baseline	Difference from placebo
Placebo	-0.9	NA
Up to 16 mg/24 hours	-2.5	-1.6

14.2 Restless Legs Syndrome

The clinical program included 1309 patients with moderate to severe RLS. The efficacy of Neupro in the treatment of Restless Legs Syndrome (RLS) was primarily evaluated in 2 fixed-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trials with maintenance periods of 6 months duration. Patients received Neupro doses ranging from 0.5 mg/24 hours to 3 mg/24 hours or placebo once daily. In these 2 trials, the mean duration of RLS was 2.1 to 3.1 years, mean age was approximately 55 years (range of 19 to 78 years), approximately 68 % were women, and 97% were Caucasian. In both trials, patches were applied to different application sites including the abdomen, thigh, hip, flank, shoulder, and/or upper arm and patch application sites were rotated on a daily basis.

The two outcome measures used to assess the effect of treatment as co-primary efficacy endpoints were the International RLS Rating Scale (IRLS Scale) and a Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I) assessment. The IRLS Scale contains 10 items designed to assess the severity of sensory and motor symptoms, sleep disturbance, daytime somnolence, and impact on activities of daily living and mood associated with RLS. The range of scores is 0 to 40, with 0 being absence of RLS symptoms and 40 the most severe symptoms. The CGI-I is designed to assess clinical progress (global improvement) on a 7-point scale.

RLS-1

This trial was a multicenter, 5-arm, parallel-group, fixed-dose trial of Neupro in subjects with moderate-to-severe RLS. A total of 505 subjects were randomized in this trial, participating at approximately 50 sites in the US. Subjects received placebo or Neupro (0.5 mg/24 hours, 1 mg/24 hours, 2 mg/24 hours, 3 mg/24 hours). Subjects began treatment at a daily dosage of 0.5 mg/24 hours Neupro and were titrated over a 4 week period to their assigned daily dose followed by a 6 month maintenance period and 7 day down titration period.

Mean baseline IRLS sum score were similar among all treatment groups (23.5, 23.1, 23.2, 23.3, and 23.6 for the placebo, Neupro 0.5 mg/24 hours, 1 mg/24 hours, 2 mg/24 hours, and 3 mg/24 hours groups, respectively). Patients experienced a mean change in the IRLS sum score from baseline to the end of treatment for each of the 4 Neupro dose groups. The mean changes from baseline and differences from placebo in IRLS sum score and CGI Item 1 are shown for each treatment group in Table 10. The difference between the 2 highest treatment groups (2 mg/24 hours and 3 mg/24 hours) and placebo were statistically significant. Of the Neupro-treated patients, 23% had an IRLS score of 0 compared to 9.1% of placebo patients at the end of the maintenance period. Onset of treatment benefit was seen with the 1 mg/24 hours dose.

Table 10 RLS-1: ANCOVA Results for Co-primary Endpoints: Change from Baseline to End of Maintenance Period for Intent-to-Treat Population

Variable	Treatment	Mean Change From Baseline	Difference from placebo
IRLS sum score	Placebo	-9.0	NA
	0.5 mg/24 hours	-11.1	-2.2
	1 mg/24 hours	-11.2	-2.3
	2 mg/24 hours	-13.5	-4.5
	3 mg/24 hours	-14.2	-5.2
CGI Item 1	Placebo	-1.4	NA
	0.5 mg/24 hours	-1.8	-0.35
	1 mg/24 hours	-1.7	-0.32
	2 mg/24 hours	-2.1	-0.65
	3 mg/24 hours	-2.3	-0.90

RLS-2

This trial was a multicenter, 4-arm, parallel-group trial of Neupro in subjects with moderate-to-severe RLS. A total of 458 subjects were randomized in this trial, participating at approximately 50 sites in 8 European countries. Patients received placebo or Neupro (1 mg/24 hours, 2 mg/24 hours, 3 mg/24 hours). Patients began treatment at a daily dosage of 1 mg/24 hours Neupro and were titrated over a 3 week period to their assigned daily dose followed by a 6 month maintenance period and 7 day down-titration period.

Mean baseline IRLS sum score were similar among all treatment groups (28.1, 28.1, 28.2, and 28.0 for the placebo, Neupro 1 mg/24 hours, 2 mg/24 hours, and 3 mg/24 hours groups, respectively). Patients experienced a mean change in the IRLS sum score from baseline to the end of treatment for each of the 3 Neupro dose groups. The mean changes from baseline and differences from placebo in IRLS sum score and CGI Item 1 are shown for each treatment group in Table 11. The difference between all 3 treatment groups (1 mg/24 hours, 2 mg/24 hours, and 3 mg/24 hours) and placebo were statistically significant. Of the Neupro-treated patients, 24% had an IRLS score of 0 compared to 12% of placebo patients at the end of the maintenance period. Onset of treatment benefit was seen with the 1 mg/24 hours dose.

Table 11 RLS-2: ANCOVA Results for Co-primary Endpoints: Change from Baseline to End of Maintenance Period for Intent-to-Treat Population

Variable	Treatment	Mean Change From Baseline	Difference from placebo
IRLS sum score	Placebo	-8.6	NA
	1 mg/24 hours	-13.7	-5.1
	2 mg/24 hours	-16.2	-7.5
	3 mg/24 hours	-16.8	-8.2
CGI Item 1	Placebo	-1.3	NA
	1 mg/24 hours	-2.0	-0.76
	2 mg/24 hours	-2.4	-1.07
	3 mg/24 hours	-2.5	-1.21

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each transdermal system is packaged in a separate pouch.

Each strength is available in cartons of 30 transdermal systems.

1 mg/24 hours	30 transdermal systems	NDC #50474-801-03
2 mg/24 hours	30 transdermal systems	NDC #50474-802-03
3 mg/24 hours	30 transdermal systems	NDC #50474-803-03
4 mg/24 hours	30 transdermal systems	NDC #50474-804-03
6 mg/24 hours	30 transdermal systems	NDC #50474-805-03
8 mg/24 hours	30 transdermal systems	NDC #50474-806-03

Store at 20° - 25°C (68° - 77°F); excursions permitted between 15° - 30°C (59° - 86°F). [See USP Controlled Room Temperature]

Neupro should be stored in the original pouch. Do not store outside of pouch.

Apply the transdermal system immediately upon removal from the pouch. Discard used systems in household trash in a manner that prevents accidental application or ingestion by children, pets or others.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information)

17.1 Sulfite Sensitivity

Advise patients about potential for sulfite sensitivity. Neupro contains sodium metabisulfite, which may cause allergic-type reactions including anaphylactic symptoms and life threatening or less severe asthmatic episodes in certain susceptible people. An allergy to sulfites is not the same as an allergy to sulfa.

17.2 Falling Asleep During Activities of Daily Living and Somnolence

Advise and alert patients about the potential for sedating effects associated with Neupro, including somnolence and particularly to the possibility of falling asleep while engaged in activities of daily living. Because somnolence can be a frequent adverse reaction with potentially serious consequences, patients should neither drive a car nor engage in other potentially dangerous activities until they have gained sufficient experience with Neupro to gauge whether or not it affects

their mental and/or motor performance adversely. Patients should be advised that if increased somnolence or new episodes of falling asleep during activities of daily living (e.g., watching television, passenger in a car, etc.) are experienced at any time during treatment, they should not drive or participate in potentially dangerous activities until they have contacted their physician. Patients should not drive, operate machinery, or work at heights during treatment if they have previously experienced somnolence and/or have fallen asleep without warning prior to use of Neupro.

Because of the possible additive effects, caution should also be used when patients are taking alcohol, sedating medications, or other CNS depressants (e.g., benzodiazepines, antipsychotics, antidepressants, etc.) in combination with Neupro.

17.3 Hallucinations / Psychotic-Like Behavior

Inform patients that hallucinations and other psychotic-like behavior can occur while taking Neupro and that the elderly are at a higher risk than younger patients with Parkinson's disease.

17.4 Symptomatic Hypotension

Advise patients that they may develop symptomatic (or asymptomatic) hypotension while taking Neupro. Hypotension may occur more frequently during initial therapy. Accordingly, caution patients against rising rapidly after sitting or lying down, especially if they have been doing so for prolonged periods and especially at the initiation of treatment with Neupro.

17.5 Syncope

Advise patients about the potential for syncope in patients using dopamine agonists. For this reason, patients should be alerted to the possibility of syncope while taking Neupro.

17.6 Impulse Control / Compulsive Behaviors

Advise patients that they may experience impulse control and/or compulsive behaviors while taking one or more of the medications generally used for the treatment of Parkinson's disease, including Neupro. Although it is not proven that the medications caused these events, these urges were reported to have stopped in some cases when the dose was reduced or the medication was stopped. Prescribers should ask patients about the development of new or increased gambling urges, sexual urges or other urges while being treated with Neupro. Patients should inform their physician if they experience new or increased gambling urges, increased sexual urges or other intense urges while taking Neupro. Physicians should consider dose reduction or stopping the medication if a patient develops such urges while taking Neupro.

17.7 Elevation of Blood Pressure and Heart Rate

Advise patients that Neupro can increase blood pressure and heart rate,

17.8 Weight Gain and Fluid Retention

Advise patients that Neupro can cause increased weight and fluid retention manifesting itself as peripheral edema.

17.9 Dyskinesias

Inform patients that Neupro may cause and/or exacerbate pre-existing dyskinesias.

17.10 Application Site Reactions

Inform patients that application site reactions can occur and that the Neupro transdermal system application site should be rotated on a daily basis. Neupro should not be applied to the same application site more than once every 14 days. Patients should report persistent application site reaction (of more than a few days), increases in severity, or skin reactions that spread outside the application site

If there is a skin rash or irritation from the transdermal system, direct sunlight on the area should be avoided until the skin heals. Exposure could lead to changes in the skin color.

17.11 Melanoma

Advise patients with Parkinson's disease that they have a higher risk of developing melanoma. Advise patients to monitor for melanomas frequently and on a regular basis when using Neupro for any indication.

17.12 Augmentation and Rebound in RLS

Inform patients that Neupro may cause RLS symptoms to have an earlier onset during the day or become worse.

17.13 Magnetic Resonance Imaging and Cardioversion

Inform patients to remove Neupro before undergoing magnetic resonance imaging (MRI) or cardioversion. These procedures could cause a burn to the site where Neupro is applied.

17.14 Heat Application

Advise patients about the potential for heat application to increase drug absorption. Because applying external heat (e.g., a heating pad, sauna, or hot bath) to the transdermal system may increase the amount of drug absorbed, patients should be instructed not to apply heating pads or other sources of heat to the area of the transdermal system. Direct sun exposure of the transdermal system should be avoided.

17.15 Nausea, Vomiting, and Dyspepsia

Inform patients that Neupro causes nausea, vomiting, and general gastrointestinal distress (i.e., dyspepsia/abdominal discomfort). Nausea and vomiting may occur more frequently during initial therapy and may require dose adjustment.

17.16 Instructions for Use

Instruct patients to wear Neupro continuously for 24 hours. After 24 hours, the patch should be removed and a new one applied immediately. Patients can choose the most convenient time of day or night to apply Neupro but should be advised to apply the patch at approximately the same time each day. If a patient forgets to change a patch, a new patch should be applied as soon as possible and replaced at the usual time the following day.

The application site for Neupro should be moved on a daily basis (for example, from the right side to the left side and from the upper body to the lower body). Neupro should not be applied to the same application site more than once every 14 days.

Neupro should be applied immediately after opening the pouch and removing the protective liner. The system should be pressed firmly in place for 30 seconds, making sure there is good contact, especially around the edges.

Neupro should be applied once daily to clean, dry, and intact skin on the abdomen, thigh, hip, flank, shoulder, or upper arm. Shave hairy areas at least 3 days prior to applying the patch. Do not apply to areas that could be rubbed by tight clothing, or under a waistband, to skin folds, or to skin that is red or irritated. Creams, lotions, ointments, oils, and powders should not be applied to the skin area where Neupro will be placed. Patients should wash their hands to remove any drug and should be careful not to touch their eyes or any objects.

Instruct patients not to cut or damage Neupro.

Care should be used to avoid dislodging the patch while showering, bathing or during physical activity. If the edges of the patch lift, Neupro may be taped down with bandage tape. If the patch detaches, a new one may be applied immediately to a different site. The patient should then change the patch according to their regular schedule.

Removal of the patch: Neupro should always be removed slowly and carefully to avoid irritation. After removal the patch should be folded over so that it sticks to itself and should be discarded so that children and pets cannot reach it. Wash the site with soap and water to remove any drug or adhesive. Baby or mineral oil may be used to remove any excess residue. Alcohol and other solvents (such as nail polish remover) may cause skin irritation and should not be used.

Manufactured for:
UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080
Made in Germany
1E

PATIENT INFORMATION
NEUPRO® [NU pro]
(Rotigotine Transdermal System)

If you have Parkinson's disease, read this side. If you have Restless Legs Syndrome (also known as Willis-Ekbom disease), read the other side.

Rx Only

IMPORTANT: NEUPRO is for use on the skin only.

Read this Patient Information leaflet before you start using NEUPRO and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or your treatment.

What is NEUPRO?

NEUPRO is a prescription medicine used to treat signs and symptoms of idiopathic Parkinson's disease (PD). Neupro is a patch worn on the skin.

It is not known if NEUPRO is safe and effective in children.

Who should not use NEUPRO?

Do not use NEUPRO if you are allergic to rotigotine or any of the ingredients in NEUPRO. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in NEUPRO.

What should I tell my doctor before using NEUPRO?

Before you start using NEUPRO, tell your doctor if you:

- have breathing problems including asthma.
- have daytime sleepiness from a sleep disorder or have unexpected or unpredictable sleepiness or periods of sleep.
- have mental problems such as schizophrenia, bipolar disorder or psychosis.
- feel dizzy, nauseated, sweaty, or faint when you stand up from sitting or lying down.
- drink alcoholic beverages. This may increase your chances of becoming drowsy or sleepy while using NEUPRO.
- have high or low blood pressure.
- have or have had heart problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if NEUPRO will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if NEUPRO passes into your breastmilk. You and your doctor should decide if you will use NEUPRO or breast feed. You should not do both.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins and herbal supplements.

NEUPRO and other medicines may affect each other causing side effects. NEUPRO may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how NEUPRO works.

Especially tell your doctor if you take other medicines that can make you sleepy such as sleep medicines, antidepressants, or antipsychotics.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use NEUPRO for Parkinson's disease?

- Use NEUPRO exactly as your doctor tells you to use it.
- NEUPRO comes in 4 different size (dose) patches for Parkinson's disease. Your doctor should start you on a low dose of NEUPRO. Your doctor will change the dose weekly until you are taking the right amount of medicine to control your symptoms. It may take several weeks before you reach the dose that controls your symptoms best.
- Apply NEUPRO 1 time each day at the same time each day.
- You may bathe, shower, or swim while wearing a NEUPRO patch. Water may loosen your NEUPRO patch.
- If the edges of the patch lift, you may tape them down with bandaging tape.
- If your NEUPRO patch falls off, apply a new NEUPRO patch for the rest of the day. The next day, apply a new patch at your regular time.
- If you miss a dose or forget to change your NEUPRO patch, apply a new NEUPRO patch as soon as you remember. Replace the NEUPRO patch at your normal time the next day.
- Talk to your doctor often about your condition. **Do not** stop or change your treatment with NEUPRO without talking to your doctor.
- Read the Instructions for Use at the end of this leaflet for specific information about the right way to apply the NEUPRO patch.

What should I avoid while using NEUPRO?

- **Do not** drive, operate machinery, or do other dangerous activities until you know how NEUPRO affects you.
- Avoid exposing the site where you have applied your NEUPRO patch to heating pads, electric blankets, heat lamps, saunas, hot tubs, heated water beds, and direct sunlight. Too much medicine could be absorbed into your body.
- **Do not** use NEUPRO during certain procedures called magnetic resonance imaging (MRI) or cardioversion. Using NEUPRO during these procedures could cause a burn to the site where you applied your NEUPRO patch.
- Avoid direct sunlight if you get a skin rash or irritation from NEUPRO until your skin heals. Sun exposure could lead to skin color changes.

What are the possible side effects of NEUPRO?

NEUPRO can cause serious side effects, including:

- **severe allergic reactions.** NEUPRO contains a sulfite called sodium metabisulfite. Sulfites can cause severe allergic reactions that are life threatening to some people who are sensitive to sulfites. An allergy to sulfites is not the same as an allergy to sulfa. People with asthma are more likely to be allergic to sulfites. Remove your NEUPRO patch right away and call your doctor if you have swelling of the lips or tongue, chest pain, trouble breathing or swallowing.
- **falling asleep during normal activities.** You may fall asleep while doing normal activities such as driving a car, doing physical tasks, or using hazardous machinery while taking NEUPRO. You may suddenly fall asleep without being drowsy or without warning. This may result in having accidents. Your chances of falling asleep while doing normal activities while using NEUPRO are greater if you take other medicines that cause drowsiness. Tell your doctor right away if this happens. Before starting NEUPRO, be sure to tell your doctor if you take any medicines that make you drowsy.
- **hallucinations and other psychotic-like behavior.** NEUPRO can cause or worsen psychotic-like behavior including hallucinations (seeing or hearing things that are not real), confusion, excessive suspicion, aggressive behavior, agitation, delusional beliefs (believing things that are not real), and disorganized thinking. The chances of having hallucinations or these other psychotic-like changes are higher in people with Parkinson's disease who are elderly, taking NEUPRO, or taking higher doses of NEUPRO. If you have hallucinations or any of these other psychotic-like changes, talk with your doctor.
- **changes in blood pressure.** NEUPRO can decrease or increase your blood pressure. Lowering of your blood pressure is of special concern. If you faint or feel dizzy, nauseated, or sweaty when you stand up from sitting or lying down, this may mean that your blood pressure is decreased. If you notice this, you should contact your doctor. Also, when changing position from lying down or sitting to standing up, you should do it carefully and slowly. Lowering of your blood pressure can happen, especially when you start taking NEUPRO or when your dose is increased.
- **fainting.** Fainting can occur, and sometimes your heart rate may be decreased. This can happen especially when you start using NEUPRO or your dose is increased. Tell your doctor if you faint or feel dizzy.
- **unusual urges.** Some patients using NEUPRO get urges to behave in a way unusual for them. Examples of this are an unusual urge to gamble or increased sexual urges and behaviors. If you notice or your family notices that you are developing any unusual behaviors, talk to your doctor.
- **changes in heart rate.** NEUPRO can increase your heart rate.

- **increased weight and fluid retention** can occur in patients using NEUPRO. NEUPRO can cause your body to keep extra fluid which leads to swelling and weight gain. Tell your doctor if you have swelling or fluid retention, especially in the ankles or legs or have an unusually fast increase in weight.
- **uncontrolled sudden movements.** NEUPRO may cause uncontrolled sudden movements or make such movements you already have worse or more frequent. Tell your doctor if this happens. The doses of your anti-Parkinson's medicine may need to be changed.
- **skin site reactions.** Skin reactions may occur at the site where you apply NEUPRO. Tell your doctor if you get a rash, redness, swelling, or itching that will not go away at the skin site where you have applied NEUPRO.
- **skin cancer.** Some people with Parkinson's disease may have an increased chance of getting a skin cancer called melanoma. People with Parkinson's disease should have a doctor check their skin for skin cancer regularly.

The most common side effects of NEUPRO for Parkinson's disease are application site reactions, nausea, vomiting, sleepiness, dizziness, loss of appetite, increased sweating, difficulty sleeping, leg swelling, and uncontrolled, sudden movements of arms or legs.

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of NEUPRO. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store NEUPRO?

- Store NEUPRO at 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store NEUPRO in its original sealed pouch until use. **Do not** store NEUPRO outside of the pouch.

Keep NEUPRO and all medicines out of reach of children and away from pets.

General information about the safe and effective use of NEUPRO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use NEUPRO for a condition for which it was not prescribed. Do not give NEUPRO to other people even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about NEUPRO. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about NEUPRO that was written for healthcare professionals.

For more information, go to www.neupro.com or call 1-866-822-0068.

What are the ingredients in NEUPRO?

Active ingredient: rotigotine

Inactive ingredients: ascorbyl palmitate, povidone, silicone adhesive, sodium metabisulfite, and dl-alpha-tocopherol.

INSTRUCTIONS FOR USE NEUPRO® [NU pro] (Rotigotine Transdermal System)

Read the Instructions for Use that come with your NEUPRO before you start using it and each time you get a refill. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or treatment.

When to apply NEUPRO:

Each NEUPRO patch is sealed in a pouch that protects it until you are ready to apply it. **See Figure A.**



Figure A

- NEUPRO should be applied right away after removing it from the protective pouch. **Do not** damage or cut your NEUPRO patch into smaller pieces.
- Choose the time of day or night that works best for you to apply your NEUPRO patch. Apply your NEUPRO patch at the same time each day.
- Wear your NEUPRO patch for 24 hours.
- After 24 hours, remove your NEUPRO patch and apply a new one right away to a different area of your skin.

Where to apply NEUPRO:

- Choose an area of clean, dry, and healthy skin on the stomach, thigh, hip, side of the body between the ribs and the pelvis (flank), shoulder, or upper arm. **See Figure B.**

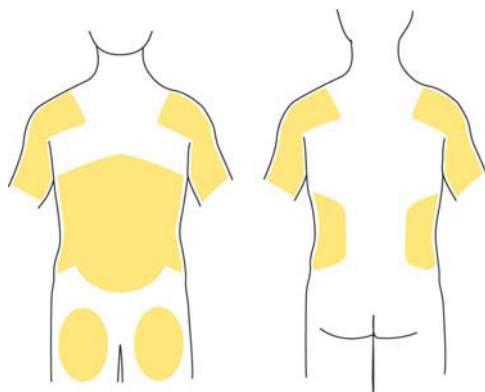


Figure B

- Apply your NEUPRO patch to a different place on your skin each day, for example, from the right side to the left side and from the upper body to the lower body. Your NEUPRO patch should not be applied to the same area of your skin more than 1 time every 14 days. Apply

NEUPRO to a different area of skin (*only one of the shaded areas in Figure B*) each day to reduce the chance of getting skin irritation.

- If you need to apply your NEUPRO patch to a hairy area, the area should be shaved at least 3 days before applying the patch.
- Avoid applying your NEUPRO patch to areas where it could be rubbed by tight clothing or under a waistband.
- Avoid applying your NEUPRO patch on skin folds.
- **Do not** apply your NEUPRO patch to skin that is red, irritated, or injured.
- Avoid applying creams, lotions, ointments, oils, and powders to the skin area where your NEUPRO patch will be placed.

How to apply NEUPRO:

Step 1. Grasp the two sides of the pouch and pull apart. **See Figures C and D.**

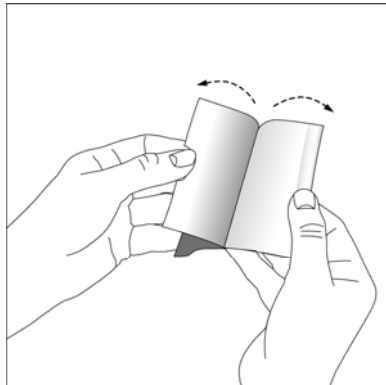


Figure C

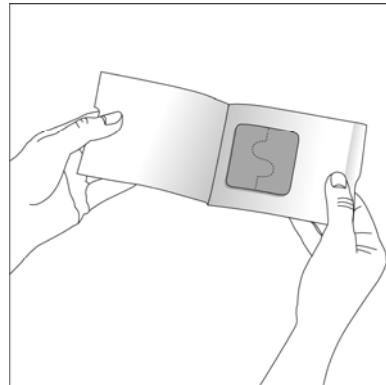


Figure D

Step 2. Remove your NEUPRO patch from the pouch. **See Figure E.**

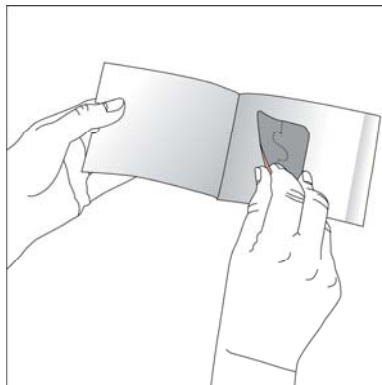


Figure E

Step 3. Hold your NEUPRO patch with both hands, with the protective liner on top. **See Figure F.**

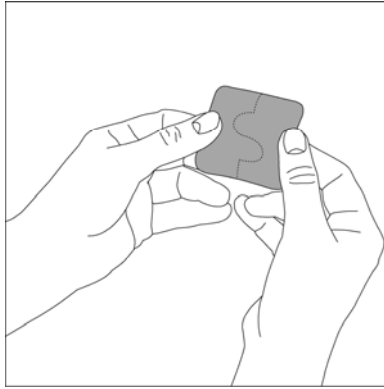


Figure F

Step 4. Bend the edges of your NEUPRO patch away from you so that the S-shaped cut in the liner opens up. **See Figure G.**

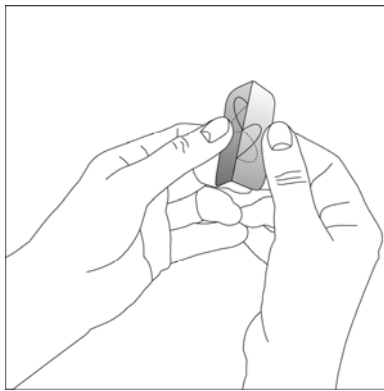


Figure G

Step 5. Peel off one half of the protective liner. **Do not** touch the sticky surface of your NEUPRO patch because the medicine could come off on your fingers. **See Figure H.**

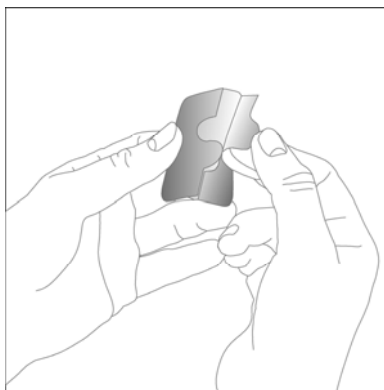


Figure H

Step 6. Apply the sticky half of your NEUPRO patch to a clean area of your skin and remove the remaining liner. **See Figures I and J.**

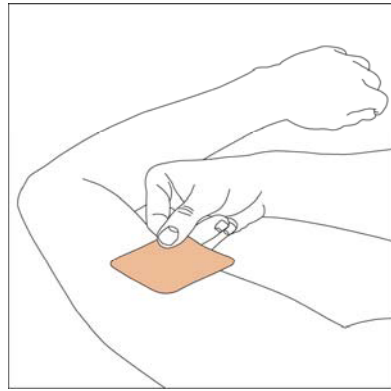


Figure I

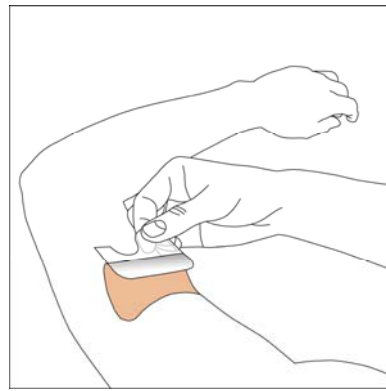


Figure J

Step 7. Press your NEUPRO patch firmly with the palm of your hand for **30** seconds to make sure there is good contact with your skin, especially around the edges. The warmth of your hand helps the adhesive on the patch to stick to your skin. Make sure that your NEUPRO patch is flat against your skin. There should be no bumps or folds in your NEUPRO patch. **See Figure K.**

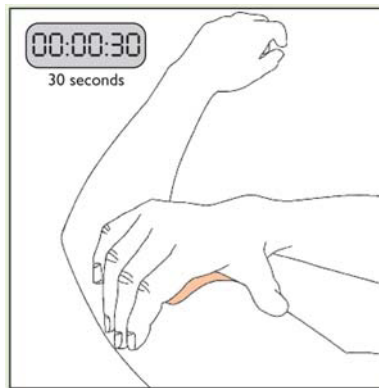


Figure K

Step 8. Wash your hands with soap and water right after handling your NEUPRO patch to remove any medicine that may have gotten on them. **Do not** touch your eyes until after you have washed your hands.

How to Remove NEUPRO:

- Slowly and carefully peel off your used NEUPRO patch. Carefully fold it in half (sticky sides together) and throw away the folded patch so that children and pets cannot reach it. Your NEUPRO patch still contains some medicine and could harm a child or pet.
- Gently wash the area with warm water and mild soap to remove any sticky material (adhesive) that stays on your skin.
- Baby or mineral oil may also be used to remove any adhesive. Avoid using alcohol or other solvents, such as nail polish remover. They may cause your skin to become irritated.
- Wash your hands with soap and water.
- You may see mild redness at the site when a patch is removed like when you remove an adhesive bandage. This redness should go away over time. If irritation or itchiness continues, tell your doctor.

This Patient Package Insert and Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Distributed by:

UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080

Rev. 1E 04/2012

PATIENT INFORMATION
NEUPRO® [NU pro]
(Rotigotine Transdermal System)

If you have Restless Legs Syndrome (also known as Willis-Ekbom disease), read this side. If you have Parkinson's disease, read the other side.

Rx Only

IMPORTANT: NEUPRO is for use on the skin only.

Read this Patient Information leaflet before you start using NEUPRO and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or your treatment.

What is NEUPRO?

NEUPRO is a prescription medicine used to treat moderate to severe primary Restless Legs Syndrome (RLS). Neupro is a patch worn on the skin.

It is not known if NEUPRO is safe and effective in children.

Who should not use NEUPRO?

Do not use NEUPRO if you are allergic to rotigotine or any of the ingredients in NEUPRO. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in NEUPRO.

What should I tell my doctor before using NEUPRO?

Before you start using NEUPRO tell your doctor if you:

- have breathing problems including asthma.
- have daytime sleepiness from a sleep disorder or have unexpected or unpredictable sleepiness or periods of sleep.
- have mental problems such as schizophrenia, bipolar disorder or psychosis.
- feel dizzy, nauseated, sweaty or faint when you stand up from sitting or lying down.
- drink alcoholic beverages. This may increase your chances of becoming drowsy or sleepy while using NEUPRO.
- have high or low blood pressure.
- have or have had heart problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if NEUPRO will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if NEUPRO passes into your breastmilk. You and your doctor should decide if you will use NEUPRO or breast feed. You should not do both.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins and herbal supplements.

NEUPRO and other medicines may affect each other causing side effects. NEUPRO may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how NEUPRO works.

Especially tell your doctor if you take other medicines that can make you sleepy such as sleep medicines, antidepressants, or antipsychotics.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use NEUPRO for RLS?

- Use NEUPRO exactly as your doctor tells you to use it.
- NEUPRO comes in 3 different size (dose) patches for RLS. Your doctor should start you on the lowest dose of NEUPRO. Your doctor may change the dose weekly until you are taking the right amount of medicine to control your symptoms. It may take several weeks before you reach the dose that controls your symptoms best.
- Apply NEUPRO 1 time each day at the same time each day.
- You may bathe, shower, or swim while wearing a NEUPRO patch. Water may loosen your NEUPRO patch.
- If the edges of the patch lift, you may tape them down with bandaging tape.
- If your NEUPRO patch falls off, apply a new NEUPRO patch for the rest of the day. The next day, apply a new patch at your regular time.
- If you miss a dose or forget to change your NEUPRO patch, apply a new NEUPRO patch as soon as you remember. Replace the NEUPRO patch at your normal time the next day.
- Talk to your doctor often about your condition. **Do not** stop or change your treatment with NEUPRO without talking to your doctor.
- Read the Instructions for Use at the end of this leaflet for specific information about the right way to apply the NEUPRO patch.

What should I avoid while using NEUPRO?

- **Do not** drive, operate machinery, or do other dangerous activities until you know how NEUPRO affects you.
- Avoid exposing the site where you have applied your NEUPRO patch to heating pads, electric blankets, heat lamps, saunas, hot tubs, heated water beds, and direct sunlight. Too much medicine could be absorbed into your body.
- **Do not** use NEUPRO during certain medical procedures called magnetic resonance imaging (MRI) or cardioversion. Using NEUPRO during these procedures could cause a burn to the site where you applied your NEUPRO patch.
- Avoid direct sunlight if you get a skin rash or irritation from NEUPRO until your skin heals. Sun exposure could lead to skin color changes.

What are the possible side effects of NEUPRO?

NEUPRO can cause serious side effects including:

- **severe allergic reactions.** NEUPRO contains a sulfite called sodium metabisulfite. Sulfites can cause severe allergic reactions that are life threatening to some people who are sensitive to sulfites. An allergy to sulfites is not the same as an allergy to sulfa. People with asthma are more likely to be allergic to sulfites. Remove your NEUPRO patch right away and call your doctor if you have swelling of the lips or tongue, chest pain, trouble breathing or swallowing.
- **falling asleep during normal activities.** You may fall asleep while doing normal activities such as driving a car, doing physical tasks, or using hazardous machinery while taking

NEUPRO. You may suddenly fall asleep without being drowsy or without warning. This may result in having accidents. Your chances of falling asleep while doing normal activities while using NEUPRO are greater if you take other medicines that cause drowsiness. Tell your doctor right away if this happens. Before starting NEUPRO, be sure to tell your doctor if you take any medicines that make you drowsy.

- **changes in blood pressure.** NEUPRO can decrease or increase your blood pressure. Lowering of your blood pressure is of special concern. If you faint or feel dizzy, nauseated, or sweaty when you stand up from sitting or lying down, this may mean that your blood pressure is decreased. If you notice this, you should contact your doctor. Also, when changing position from lying down or sitting to standing up, you should do it carefully and slowly. Lowering of your blood pressure can happen, especially when you start taking NEUPRO or when your dose is increased.
- **fainting.** Fainting can occur, and sometimes your heart rate may be decreased. This can happen especially when you start using NEUPRO or your dose is increased. Tell your doctor if you faint or feel dizzy.
- **changes in heart rate.** NEUPRO can increase your heart rate.
- **skin site reactions.** Skin reactions may occur at the site where you apply NEUPRO. Tell your doctor if you get a rash, redness, swelling, or itching that will not go away at the skin site where you have applied NEUPRO.
- **changes in Restless Legs Syndrome symptoms.** NEUPRO may cause Restless Legs Syndrome symptoms to come back (rebound), or become worse or start earlier in the day.

The most common side effects of NEUPRO for Restless Legs Syndrome (RLS) are application site reactions, nausea, sleepiness, and headache.

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of NEUPRO. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store NEUPRO?

- Store NEUPRO at 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store NEUPRO in its original sealed pouch until use. **Do not** store NEUPRO outside of the pouch.

Keep NEUPRO and all medicines out of reach of children and away from pets.

General information about the safe and effective use of NEUPRO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use NEUPRO for a condition for which it was not prescribed. Do not give NEUPRO to other people even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about NEUPRO. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about NEUPRO that was written for healthcare professionals.

For more information, go to www.neupro.com or call 1-866-822-0068.

What are the ingredients in NEUPRO?

Active ingredient: rotigotine

Inactive ingredients: ascorbyl palmitate, povidone, silicone adhesive, sodium metabisulfite, and dl-alpha-tocopherol.

INSTRUCTIONS FOR USE NEUPRO® [NU pro] (Rotigotine Transdermal System)

Read the Instructions for Use that come with your NEUPRO before you start using it and each time you get a refill. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or treatment.

When to apply NEUPRO:

Each NEUPRO patch is sealed in a pouch that protects it until you are ready to apply it. **See Figure A.**



Figure A

- NEUPRO should be applied right away after removing it from the protective pouch. **Do not** damage or cut your Neupro patch into smaller pieces.
- Choose the time of day or night that works best for you to apply your NEUPRO patch. Apply your NEUPRO patch at the same time each day.
- Wear your NEUPRO patch for 24 hours.
- After 24 hours, remove your NEUPRO patch and apply a new one right away to a different area of your skin.

Where to Apply NEUPRO:

- Choose an area of clean, dry, and healthy skin on the stomach, thigh, hip, side of the body between the ribs and the pelvis (flank), shoulder, or upper arm. **See Figure B.**

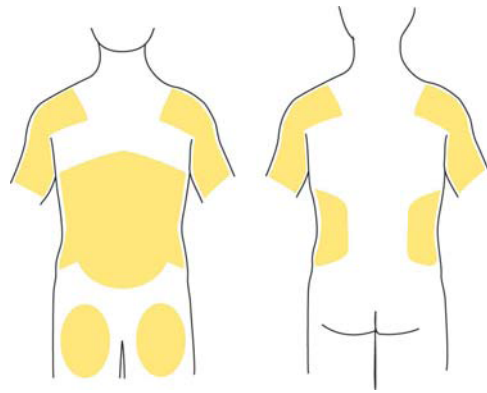


Figure B

- Apply your NEUPRO patch to a different place on your skin each day, for example, from the right side to the left side and from the upper body to the lower body. Your NEUPRO patch should not be applied to the same area of your skin more than 1 time every 14 days. Apply NEUPRO to a different area of skin (*only one of the shaded areas in Figure B*) each day to reduce the chance of getting skin irritation.
- If you need to apply your NEUPRO patch to a hairy area, the area should be shaved at least 3 days before applying the patch.
- Avoid applying your NEUPRO patch to areas where it could be rubbed by tight clothing or under a waistband.
- Avoid applying your NEUPRO patch on skin folds.
- **Do not** apply your NEUPRO patch to skin that is red, irritated, or injured.
- Avoid applying creams, lotions, ointments, oils, and powders to the skin area where your NEUPRO patch will be placed.

How to apply NEUPRO:

Step 1. Grasp the two sides of the pouch and pull apart. **See Figures C and D.**

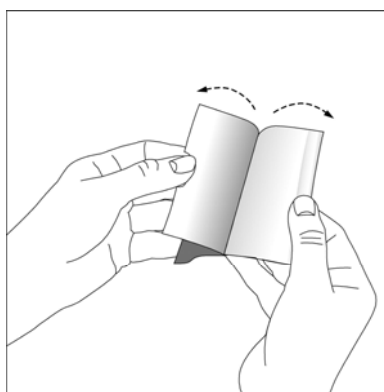


Figure C

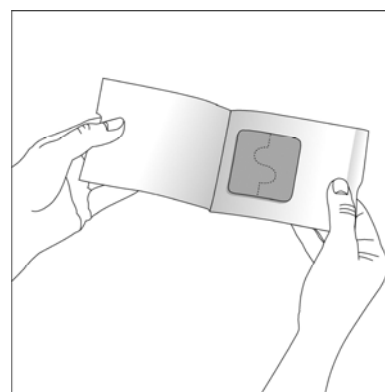


Figure D

Step 2. Remove your NEUPRO patch from the pouch. **See Figure E.**

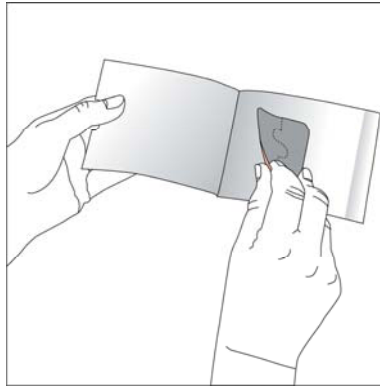


Figure E

Step 3. Hold your NEUPRO patch with both hands, with the protective liner on top. **See Figure F.**

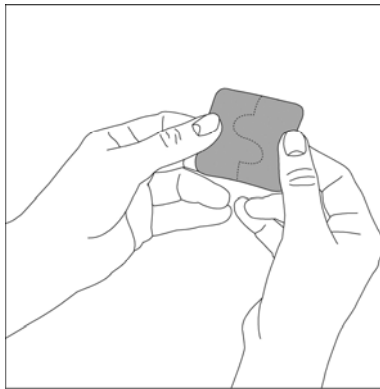


Figure F

Step 4. Bend the edges of your NEUPRO patch away from you so that the S-shaped cut in the liner opens up. **See Figure G.**

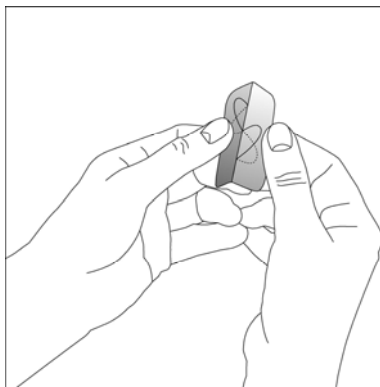


Figure G

Step 5. Peel off one half of the protective liner. **Do not** touch the sticky surface of your NEUPRO patch because the medicine could come off on your fingers. **See Figure H.**

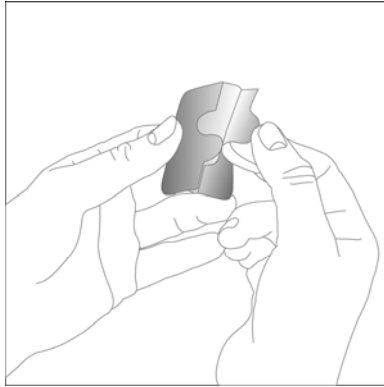


Figure H

Step 6. Apply the sticky half of your NEUPRO patch to a clean area of your skin and remove the remaining liner. **See Figures I and J.**

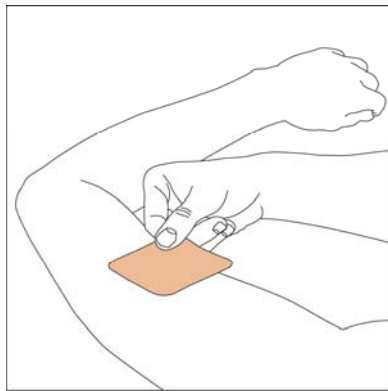


Figure I

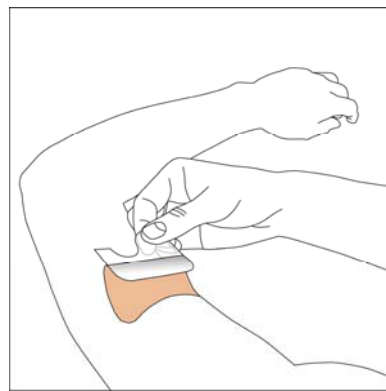


Figure J

Step 7. Press your NEUPRO patch firmly with the palm of your hand for **30** seconds to make sure there is good contact with your skin, especially around the edges. The warmth of your hand helps the adhesive on the patch to stick to your skin. Make sure that your NEUPRO patch is flat against your skin. There should be no bumps or folds in your NEUPRO patch. **See Figure K**

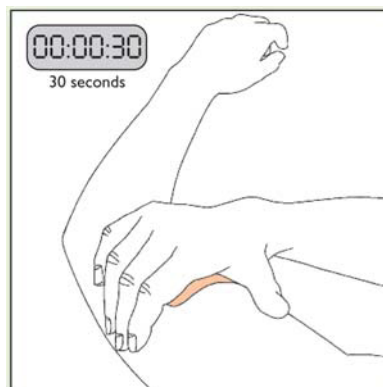


Figure K

Step 8. Wash your hands with soap and water right after handling your NEUPRO patch to remove any medicine that may have gotten on them. **Do not** touch your eyes until after you have washed your hands.

How to Remove NEUPRO:

- Slowly and carefully peel off your used NEUPRO patch. Carefully fold it in half (sticky sides together) and throw away the folded patch so that children and pets cannot reach it. Your NEUPRO patch still contains some medicine and could harm a child or pet.
- Gently wash the area with warm water and mild soap to remove any sticky material (adhesive) that stays on your skin.
- Baby or mineral oil may also be used to remove any adhesive. Avoid using alcohol or other solvents, such as nail polish remover. They may cause your skin to become irritated.
- Wash your hands with soap and water.
- You may see mild redness at the site when a patch is removed like when you remove an adhesive bandage. This redness should go away over time. If irritation or itchiness continues, tell your doctor.

This Patient Package Insert and Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Distributed by:
UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080

Rev. 1E 04/2012

This is a representation of an electronic record that was signed electronically and this page is the manifestation of the electronic signature.

/s/

RUSSELL G KATZ
04/02/2012

全処方情報

1 適応症及び使用法

1.1 パーキンソン病 (PD)

Neupro (ロチゴチン貼付剤) は、特発性パーキンソン病の徴候及び症状の治療に適応される。

Neupro の有効性は、早期パーキンソン病患者 (レボドパ非併用) 及び進行期パーキンソン病患者 (レボドパ併用) を対象とした無作為化比較試験で証明されている。

1.2 レストレスレッグス症候群 (RLS)

Neupro (ロチゴチン貼付剤) は、中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群 (特発性 RLS) の治療に適応される。

2 用法・用量

Neupro は 1 日 1 回貼付する。貼付剤の粘着面を、腹部、大腿部、臀部、側腹部、肩部及び上腕部の清潔で乾燥した正常な皮膚に貼付する。貼付剤は、患者の都合の良い時間に、毎日ほぼ同じ時間に貼付する。Neupro は貼付剤であるため、本剤の吸収に対する食事の影響はなく、食事時間に関係なく投与できる。中等度の肝障害患者及び軽度から高度の腎障害患者では、用量を調節する必要はない。貼付部位は毎日変更すること (右半身の次は左半身、上半身の次は下半身など)。同一部位に 14 日以内に貼付してはならない。また、脂性の皮膚、刺激感や創傷がみられる皮膚、きつい衣服でこすれる部位への貼付は避けること。体毛のある部位に貼付する必要がある場合は、3 日前までに毛を剃っておくこと。貼付剤は、小袋を開封して保護ライナーを剥がしたら、直ちに貼付する。貼付後は 30 秒間押し付けて皮膚にしっかり接着させる (特に、縁がしっかり接着していることを確認する)。貼り替えを忘れた場合や剥がれた場合は、次の貼り替え時間まで新しい貼付剤を貼付すること。処方用量を達成するために、1 枚又は複数枚の貼付剤を貼付する [全処方情報の最終項目の「患者向け情報、適用上の注意」の項参照]。

2.1 パーキンソン病

早期パーキンソン病

早期パーキンソン病患者では、2 mg/24 h から開始する。忍容性があり、さらなる治療効果を要する場合は、有効性及び忍容性に応じて、1 週ごとに 2 mg/24 h ずつ増量する。最低効果用量は 4 mg/24 h である。早期パーキンソン病患者に対する最大推奨用量は 6 mg/24 h である。

進行期パーキンソン病

進行期パーキンソン病では、4 mg/24 h から開始することができる。有効性及び忍容性に応じて、1 週ごとに 2 mg/24 h ずつ増量する。進行期パーキンソン病患者に対する推奨用量は 8 mg/24 h である。

2.2 レストレスレッグス症候群

1 mg/24 h から開始する。忍容性があり、さらなる治療効果を要する場合は、有効性及び忍容性に応じて、1 週ごとに 1 mg/24 h ずつ増量する。最低効果用量は 1 mg/24 h であり、最大推奨用量は 3 mg/24 h である。

2.3 投与中止

Neupro を中止する際は、パーキンソン病患者では隔日に 1 日用量を最大 2 mg/24 h ずつ減量することが望ましい。

また、RLS 患者では隔日に 1 日用量を 1 mg/24 h ずつ減量することが望ましい。

3 剤形及び含量

貼付剤：ロチゴチン 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h

4 禁忌

ロチゴチン及び添加物に対し過敏症の既往歴のある患者

5 警告及び使用上の注意

本項に記載する副作用の発現についてモニタリングすること。これらの副作用が発現した場合は、Neupro の減量又は中止が有用な場合がある。

5.1 亜硫酸塩に対する感受性

Neupro は亜硫酸塩であるメタ重亜硫酸ナトリウムを含有するため、感受性の高い患者に対してアレルギー反応（アナフィラキシー症状、生命を脅かす又はこれより軽度の喘息症状など）を誘発する可能性がある。一般集団における亜硫酸塩に対する感受性の有病率は不明である。亜硫酸塩に対する感受性は非喘息患者より喘息患者で高率に認められる。

5.2 日常生活動作中の突発的睡眠及び傾眠

Neupro を投与した早期及び進行期パーキンソン病、並びに RLS 患者において、日常生活動作中の突発的睡眠が認められており、自動車の運転中などに発現するなど、事故に至った例もある。このような患者の多くは本剤の投与中に傾眠が認められていたが、強い眠気などの前兆を認識し

ておらず、事象の発現直前まで覚醒していたとする症例も報告されている。また、本剤の投与開始から 1 年後に報告された症例もあった。RLS 患者を対象とした試験では、Neupro を最大推奨用量 (3 mg/24 h) で投与した患者の 2% で睡眠発作が認められたが、プラセボを投与した患者では認められなかった。

傾眠を既往していない患者もいるが、臨床専門医の多くは、日常生活動作中の突発的睡眠症例では傾眠が必ず先行すると考えている。したがって、本剤の投与開始から相当期間経過後に発現する例があることを特に考慮して、傾眠状態や眠気について継続的に確認すること。

傾眠は Neupro 投与患者で多く認められる。Neupro を最大推奨用量で投与した患者とプラセボを投与した患者における傾眠の発現率の差 [Neupro 群 (%) - プラセボ群 (%)] は、早期パーキンソン病 16%、進行期パーキンソン病 4%、RLS 6% であった。患者は直接質問されるまで特定の活動中の傾眠状態や眠気を認識しないことがあるので注意すること。Neupro を投与中に自動車の運転、機械の操作、高所作業に従事する場合は注意するよう患者に指導すること。傾眠や突発的睡眠を既往している患者では、Neupro の投与中にこれらの作業に従事させないこと。

Neupro の投与を開始する前に、傾眠状態となる可能性があることを患者に説明し、鎮静剤の併用や睡眠障害の既往歴など、Neupro による突発性睡眠のリスクを上昇させる要因について特に確認する必要がある。日中に眠気を発現した患者や積極的な参加を要する活動中 (会話や食事中など) に突発的睡眠エピソードを発現した患者では通常、Neupro を中止する [「用法・用量」(2.3) の項参照]。

Neupro の投与を継続する場合は、自動車の運転などの危険を伴う作業に従事しないよう指導すること。Neupro を減量することで日常生活動作中の突発的睡眠エピソードを予防できるかどうかについては十分な情報がない。

5.3 幻覚/精神病様行動

Neupro を投与した進行期パーキンソン病患者は幻覚を発現する可能性が高かった。進行期パーキンソン病患者において、Neupro を最大推奨用量で投与した患者とプラセボを投与した患者における幻覚の発現率の差 [Neupro 群 (%) - プラセボ群 (%)] は 4% であり、この差は用量の増量に伴い拡大した。幻覚により投与を中止 (主に用量漸増期間中) した進行期パーキンソン病患者は、Neupro を最大推奨用量で投与した患者の 3%、プラセボを投与した患者の 1% であった。幻覚は市販後にも報告されている。

市販後報告により、Neupro の投与中、あるいは投与開始又は増量後に、精神病様行動を含む高度の精神状態・行動変化が新たに発現又は悪化することが示された。その他のパーキンソン病治療薬も思考や行動に同様の影響を及ぼす可能性がある。このような異常思考及び異常行動を発現した場合は、妄想性念慮、妄想、幻覚、錯乱、精神病様行動、失見当識、攻撃的行動、激越、譫妄といった多様な症状のうち、1 つ又は複数の症状が認められる。精神病様行動のこれらの多様

な症状は、早期及び進行期パーキンソン病、並びに RLS 患者を対象とした臨床開発中にも認められた。

精神病を悪化させる可能性があるため、重度の精神病性障害患者には通常 Neupro を投与しない。また、一部の抗精神病薬はパーキンソン病の症状を悪化させ、Neupro の効果を減弱させる可能性がある [薬物相互作用 (7.1) の項参照]。

5.4 症候性低血圧

臨床試験及び臨床経験において、ドパミン受容体作動薬は全身性の血圧調節を障害し、特に漸増期間中に体位性/起立性低血圧を引き起こすことが示されている。さらに、パーキンソン病患者では体位変換に対する反応性が低下している。したがって、ドパミン受容体作動薬を投与中のパーキンソン病患者及び RLS 患者では通常、(1) 体位性低血圧の徴候及び症状を慎重にモニタリングし (特に漸増期間)、(2) このリスクについて患者に説明する必要がある。

軽度から中等度の収縮期血圧 (20 mmHg 以上) 及び拡張期血圧 (10 mmHg 以上) の低下は、Neupro を最大推奨用量で投与した全患者 (早期及び進行期パーキンソン病、並びに RLS 患者) で高率に認められ、Neupro 群 (%) とプラセボ群 (%) の差は 5%以上であった。このような収縮期血圧及び拡張期血圧の低下は、仰臥位、立位、及び仰臥位から立位への体位変換時に認められた。高度の収縮期血圧 (40 mmHg 超) 及び拡張期血圧 (20 mmHg 以上) の低下も、早期及び進行期パーキンソン病患者で高率に認められ、Neupro 群 (%) とプラセボ群 (%) の差は 2%以上であった。このような収縮期血圧及び拡張期血圧の低下は、仰臥位、立位、及び仰臥位から立位への体位変換時に認められた。先に述べた血圧の閾値低下は用量依存的にみえ、また最終来院時にも認められることがあった。

浮動性めまい、体位性めまいなどの起立性低血圧を示唆する有害事象用語を用いた解析では、Neupro を投与した全患者でリスクの上昇が示された。Neupro を最大推奨用量で投与した患者とプラセボを投与した患者における低血圧又は起立性低血圧を示唆する有害事象の発現率の差 [Neupro 群 (%) - プラセボ群 (%)] は、早期パーキンソン病 18%、進行期パーキンソン病 4%、RLS 1%であった。

投与開始前に臨床的に重大な心血管疾患又は症候性起立性低血圧を有する患者を除外して、本剤を慎重に増量した場合でも、症候性低血圧及び血圧低下を発現するリスクは上昇した。顕著な血圧低下及び起立性低血圧を発現するリスクは、特に用量漸増期に上昇した。

5.5 失神

ドパミン受容体作動薬を投与中の患者で失神が認められていることから、失神を発現する可能性に注意するよう患者に指導すること。Neupro 試験では臨床的に重大な心血管疾患を有する患者を除外しているため、高度の心血管疾患患者に対する本剤の投与は慎重に行うこと。

5.6 衝動制御障害/強迫行動

症例報告により、一般的なパーキンソン病治療薬である中枢ドパミン受容体作動薬（Neupro を含む）を単剤又は併用投与中に、強い賭博衝動、性欲亢進、浪費、過食などの強い衝動が生じ、制御不能となることが示されている。一部の症例では、これらの衝動は薬剤の減量又は中止で消失することが報告されている。患者はこのような行動を異常と認識していない場合があるため、Neupro 投与中に賭博衝動、性欲亢進、浪費などの衝動が新たに出現又は亢進していないかを、患者又は介護者に特に確認することが重要である。Neupro の投与中にこのような衝動が生じた場合は、本剤の減量又は中止を検討すること〔「患者向け情報」(17.6)の項参照〕。

5.7 血圧上昇及び心拍数増加

一部の Neupro 投与患者では、仰臥位や立位時に中等度の収縮期血圧（180 mmHg 超）及び/又は拡張期血圧（105 mmHg 超）の上昇が認められた。進行期パーキンソン病患者では、収縮期血圧が 180 mmHg を超えるリスク〔投与群間差＝最大推奨用量の Neupro 群（%）－プラセボ群（%）〕が 2%上昇し、拡張期血圧が 105 mmHg を超えるリスクが 4%上昇した。RLS 患者では、拡張期血圧が 105 mmHg を超えるリスク〔投与群間差＝最大推奨用量の Neupro 群（%）－プラセボ群（%）〕が 4%上昇した。

軽度から中等度の収縮期血圧（20 mmHg 以上）及び拡張期血圧（10 mmHg 以上）の上昇は、Neupro を最大推奨用量で投与した全患者（早期及び進行期パーキンソン病、並びに RLS 患者）で高率に認められ、Neupro 群（%）とプラセボ群（%）の差は 5%以上であった。このような収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇は、仰臥位、立位、及び仰臥位から立位への体位変換時に認められた。高度な収縮期血圧（40 mmHg 超）及び拡張期血圧（20 mmHg 以上）の上昇も、早期及び進行期パーキンソン病、並びに RLS 患者で高率に認められ、Neupro 群（%）とプラセボ群（%）の差は 2%以上であった。このような収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇は、仰臥位、立位、及び仰臥位から立位への体位変換時に認められた。先に述べた血圧の閾値低下は用量依存的にみえ、また最終来院時にも認められることがあった。

プラセボ対照試験では、進行期パーキンソン病患者（Neupro 群 3%対プラセボ群 0%）及び RLS 患者（Neupro 群 4%対プラセボ群 0%）において、Neupro の最大推奨用量での投与により副作用の高血圧を発現するリスクが上昇した。

一部の Neupro 投与患者では、仰臥位や立位時に中等度の心拍数増加（100 拍/分超）が認められた。心拍数増加リスク〔投与群間差＝最大推奨用量の Neupro 群（%）－プラセボ群（%）〕は、進行期パーキンソン病患者では 2%上昇し、RLS 患者では 5%上昇した。

本剤を心血管疾患患者に投与する際は、これらの血圧上昇及び心拍数増加の所見を考慮すること。

5.8 体重増加及び体液貯留

早期パーキンソン病では、顕著な体重増加（投与開始前の 10%を超える増加）の発現率は Neupro を最大推奨用量で投与した患者の方が高く、Neupro 群 2%に対し、プラセボ群 0%であった。進行期パーキンソン病では、Neupro 群（最大推奨用量）9%、プラセボ群 1%であった。パーキンソン病患者では、体重増加に末梢性浮腫を伴う場合が多く、一部の患者で Neupro 投与が顕著な体液貯留を引き起こすことが示唆された。パーキンソン病患者を対象とした臨床試験では、体重が増加した患者の大半で良好な忍容性が示された。しかし、重大なうっ血性心不全や腎障害などを有する患者では、体液貯留による臨床的悪影響を特に受けやすいため、重大な問題が生じる可能性がある。

Neupro を最大推奨用量で投与した患者とプラセボを投与した患者における末梢性浮腫の発現率の差 [Neupro 群 (%) - プラセボ群 (%)] は、早期パーキンソン病 1%、進行期パーキンソン病 8%であった。これらの投与群間差は、最大推奨用量を上回る用量で Neupro を投与した場合にさらに拡大した。

5.9 ジスキネジー

Neupro はレボドパのドパミン作動性の副作用を増強させて、ジスキネジーを誘発及び/又は悪化させる可能性がある。進行期パーキンソン病患者において、Neupro を最大推奨用量で投与した患者とプラセボを投与した患者におけるジスキネジーの発現率の差 [Neupro 群 (%) - プラセボ群 (%)] は 7%であり、この発現率の差は用量の増量に伴い拡大した。Neupro を最大推奨用量で投与した同一患者集団では、ジスキネジーにより試験を中止するリスクも上昇した (Neupro 群 3%対プラセボ群 0%)。

5.10 適用部位反応

Neupro の二重盲検プラセボ対照用量反応試験において、適用部位反応 (ASR) はプラセボ投与患者より Neupro 投与患者で高率に認められた。Neupro を最大推奨用量で投与した患者とプラセボを投与した患者における各種 ASR の発現率の差 [Neupro 群 (%) - プラセボ群 (%)] は、早期パーキンソン病 15%、進行期パーキンソン病 23%、RLS 39%であった。早期及び進行期パーキンソン病、並びに RLS 患者において、ASR はすべての用量にわたり用量依存性を示した。ASR による投与中止は、Neupro を最大推奨用量で投与した早期パーキンソン病患者 (Neupro 群 3%対プラセボ群 0%)、進行期パーキンソン病患者 (Neupro 群 2%対プラセボ群 0%)、及び RLS 患者 (Neupro 群 12%対プラセボ群 0%) で認められた。

Neupro 投与患者で発現した ASR の大半は軽度から中等度であった。ASR の徴候及び症状として、限局性紅斑、浮腫、又はそう痒症が一般的であったが、反応は貼付部に限局しており、通常は減量する必要はなかった。Neupro の開発期間中、全身性皮膚反応 (紅斑性皮疹、斑状丘疹性皮疹、そう痒症などのアレルギー性皮疹) の発現率は ASR より低かった。

Neupro の累積的な皮膚刺激を評価した臨床試験の結果、Neupro の貼付部位を毎日変更した場合の ASR の発現率は、同一部位に連続して貼付した場合より低いことが示された。健康被験者 221 例を対象に Neupro の皮膚感作作用を検討した臨床試験では、接触感作は認められなかった。健康被験者を対象とした試験で、貼付剤を同一部位に連続適用して最高刺激濃度での感作誘導した後に貼付剤 0.5 mg/24 h で貼付部位を変更して継続適用したところ、局所感作反応が認められた。適用部位反応が数日以上持続する場合、程度が悪化した場合、皮膚反応が貼付部位の外側まで広がった場合は、本剤のリスクとベネフィットを評価すること。Neupro に関連する全身性皮膚反応が認められた場合は投与を中止すること。

5.11 黒色腫

疫学研究により、パーキンソン病患者は一般集団より黒色腫を発症するリスクが高い（約 6 倍）ことが示されている。このリスク上昇がパーキンソン病によるものか、パーキンソン病治療薬などの要因によるものかは不明である。

そのため、いずれの適応症でも Neupro を投与する際は黒色腫を頻回・定期的にモニタリングする必要がある。皮膚科専門医などの適切な有資格者による定期的な皮膚検診を実施することが望ましい。

5.12 レストレスレッグス症候群の Augmentation 及び反跳現象

Augmentation（増悪）とは、治療中の RLS 症状の悪化を意味する。Augmentation が起きると、全般的症状が治療開始前より重症化し、1 日の中の症状発現時刻が前進する。ロチゴチンを含むドパミン受容体作動薬は Augmentation を誘発する可能性がある。

反跳現象とは、治療薬の効果消失により生じる RLS 症状の悪化を意味する。反跳現象は治療薬の半減期と関連する。また、反跳現象はドパミン受容体作動薬の投与中止及び効果減弱により生じる可能性があることが公表文献で報告されている。

5.13 磁気共鳴映像法（MRI）及び電氣的除細動

Neupro のバックリングフィルムはアルミニウムを含有する。皮膚熱傷を防ぐため、磁気共鳴映像法（MRI）又は電氣的除細動を実施する前に本剤を剥がすこと。

5.14 熱への曝露

Neupro の熱への曝露の影響は検討されていない。しかし、他の貼付剤は熱へ曝露することで体内吸収量が数倍増加することが示されている。Neupro を貼付した部位を外部の直接熱源（あんか、電気毛布、加熱ランプ、サウナ、高温の風呂、温水ウォーターベッド、長時間の直射日光など）に曝露させないよう患者に指導すること。

5.15 投与中止に伴う異常高熱及び錯乱

パーキンソン病治療薬の急激な減量、中止又は変更の他に明らかな原因がない、神経遮断薬悪性症候群（発熱、筋固縮、意識変容、横紋筋融解及び/又は自律神経不安定を特徴とする）に類似した症候群が報告されている。これらを予防するため、Neupro の中止は用量を徐々に減量して行うことが推奨される [「用法・用量」(2.3) の項参照]。

5.16 線維性合併症

麦角系ドパミン受容体作動薬を投与した患者で、後腹膜線維症、肺浸潤、胸水、胸膜肥厚、心膜炎、心弁膜症などが認められている。これらの合併症は薬剤の中止により回復することもあるが、完全に回復するとは限らない。

これらの有害事象は薬剤の麦角構造と関連すると考えられている。非麦角系ドパミン受容体作動薬がこれらの有害事象を引き起こすかどうかは不明である。

5.17 メラニンとの結合

他のドパミン受容体作動薬で報告されているとおり、有色ラット及びビサルにおいてロチゴチン単回投与後にロチゴチンとメラニン含有組織である眼組織との結合が示された。この結合は 14 日間の観察期間中に徐々に消退した。

6 副作用

以下の副作用は、本添付文書の「警告及び使用上の注意」の項に詳述する。

- 亜硫酸塩に対する感受性 [「警告及び使用上の注意」(5.1) の項参照]
- 日常生活動作中の突発的睡眠、及び傾眠 [「警告及び使用上の注意」(5.2) の項参照]
- 幻覚/その他の精神障害 [「警告及び使用上の注意」(5.3) の項参照]
- 症候性低血圧 [「警告及び使用上の注意」(5.4) の項参照]
- 失神 [「警告及び使用上の注意」(5.5) の項参照]
- 衝動制御障害/強迫行動 [「警告及び使用上の注意」(5.6) の項参照]
- 血圧上昇及び心拍数増加 [「警告及び使用上の注意」(5.7) の項参照]
- 体重増加及び体液貯留 [「警告及び使用上の注意」(5.8) の項参照]
- ジスキネジー [「警告及び使用上の注意」(5.9) の項参照]
- 適用部位反応 [「警告及び使用上の注意」(5.10) の項参照]
- 黒色腫 [「警告及び使用上の注意」(5.11) の項参照]
- RLS の Augmentation 及び反跳現象 [「警告及び使用上の注意」(5.12) の項参照]
- 熱への曝露 [「警告及び使用上の注意」(5.14) の項参照]
- 投与中止に伴う異常高熱及び錯乱 [「警告及び使用上の注意」(5.15) の項参照]
- 線維性合併症 [「警告及び使用上の注意」(5.16) の項参照]

6.1 臨床試験成績

臨床試験の条件は試験によって大きく異なるため、ある薬剤の臨床試験での副作用の発現率（試験薬に関連する副作用を発現した患者数/試験薬を投与した総患者数）を別の薬剤の臨床試験での副作用の発現率と直接比較することはできない。また、臨床試験での副作用の発現率は日常診療での副作用の発現率を反映しない場合がある。

早期パーキンソン病患者を対象とした比較対照試験における副作用の発現率

二重盲検プラセボ対照試験 3 試験（3～9 ヶ月間）に参加した早期パーキンソン病患者計 649 例を対象に Neupro の安全性を評価した。さらに、早期パーキンソン病患者を対象とした短期試験、及び非盲検継続投与試験 2 試験から安全性に関する補足情報を収集した。

無作為化二重盲検プラセボ対照固定用量試験における副作用の発現率を表 1 に示す。非推奨用量である 8 mg/24 h での副作用の発現率も示す。

早期パーキンソン病患者を対象とした二重盲検プラセボ対照用量反応試験において、Neupro の最大推奨用量（6 mg/24 h）で最も多く認められた副作用（発現率がプラセボより 5%以上高い副作用）は、悪心、嘔吐、傾眠、適用部位反応、浮動性めまい、食欲不振、多汗症、不眠症であった。

本試験で副作用により投与を中止した患者は、Neupro を最大推奨用量（6 mg/24 h）で投与した患者では 12%、プラセボを投与した患者では 6%であった。

表1 早期パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照試験（用量反応試験）において治療下に発現した副作用の発現率（Neupro 6 mg/24 h 群の2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ群より高い副作用）

副作用	プラセボ N=64 %	Neupro 用量			
		2 mg/24 h N=67 %	4 mg/24 h N=64 %	6 mg/24 h N=65 %	8 mg/24 h N=70 %
耳および迷路障害					
耳鳴	0	0	2	3	0
胃腸障害					
悪心*	13	34	38	48	41
嘔吐*	3	10	16	20	11
食欲不振	0	0	2	8	4
消化不良	0	2	2	3	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
適用および滴下投与部位 反応	19	24	21	34	46
疲労	3	8	18	6	13
末梢性浮腫*	2	2	3	3	4
感染症および寄生虫症					
上気道感染	0	3	5	2	0
副鼻腔炎	0	2	0	2	1
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷*	0	2	0	2	4
臨床検査					
尿中白血球陽性	2	3	3	3	1
心電図異常T波	0	0	2	3	0
体重減少*	0	0	0	2	3
代謝および栄養障害					
食欲不振	0	2	2	6	1
食欲減退*	0	0	0	3	3
筋骨格系および結合組織障害					
筋痙縮*	2	3	2	3	4
神経系障害					
浮動性めまい	11	21	14	22	20
体位性めまい	0	2	2	2	1
傾眠*	3	12	14	19	20
嗜眠	0	2	2	2	1
平衡障害	0	0	2	3	0
精神障害					
不眠症	6	5	10	11	7
早朝覚醒*	0	0	0	2	3
異常な夢*	0	2	5	3	7
うつ病	0	5	3	2	0

生殖系および乳房障害					
勃起不全*	0	0	0	2	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咽喉頭疼痛	0	2	2	2	0
しゃっくり*	0	2	2	2	3
皮膚および皮下組織障害					
多汗症	3	3	3	11	3
紅斑*	3	3	6	5	6
そう痒性皮疹*	0	0	0	2	3

*用量依存的な副作用

HLT＝高位用語，MedDRA＝Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集），PT＝基本語，SOC＝器官別大分類，TEAE＝治療下に発現した有害事象

一部の副作用の発現率 [Neupro 群 (%)－プラセボ群 (%)＝5%以上] は、用量反応試験の漸増期間又は維持期間において、Neupro 群はプラセボ群より顕著に高かった。漸増期間中に高頻度に認められた副作用は、発現率の投与群間差が大きいものから順に、悪心、傾眠、嘔吐、ASR、浮動性めまい、多汗、食欲不振、視覚異常であった。維持期間中に高頻度に認められた副作用は悪心及び ASR であった。漸増期間に発現した副作用の一部は維持期間まで持続した（7日間以上）。これらの「持続性」副作用は ASR、食欲不振、傾眠、悪心、視覚異常であった。

進行期パーキンソン病患者を対象とした比較対照試験における副作用の発現率

二重盲検プラセボ対照試験 3 試験（固定用量試験 2 試験，可変用量試験 1 試験，3～7 ヶ月間）に参加した進行期パーキンソン病患者計 672 例を対象に Neupro の安全性を評価した。これらの試験ではレボドパを併用した。さらに、進行期パーキンソン病患者を対象とした初期の短期試験，及び非盲検継続投与試験 2 試験から安全性に関する補足情報を収集した。

無作為化二重盲検プラセボ対照固定用量試験における副作用の発現率を表 2 に示す。非推奨用量である 12 mg/24 h での副作用の発現率も示す。

進行期パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照用量反応試験において、Neupro の最大推奨用量（8 mg/24 h）で最も多く認められた副作用（発現率がプラセボより 5%以上高い副作用）は、ASR、悪心、傾眠、頭痛であった。

本試験で副作用により投与を中止した患者は、Neupro を最大推奨用量（8 mg/24 h）で投与した患者では 15%、プラセボを投与した患者では 9%であった。

表2 進行期パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照試験（用量反応試験）において治療下に発現した副作用の発現率（Neupro 8 mg/24 h 群の2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ群より高い副作用）

副作用	プラセボ N=120 %	Neupro 用量	
		8 mg/24 h N=118 %	12 mg/24 h N=111 %
胃腸障害			
悪心	19	28	22
嘔吐	6	10	8
便秘	6	9	5
下痢	5	7	5
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用および滴下投与部位反応 ^{a*}	13	36	46
末梢性浮腫*	1	9	14
無力症	3	4	3
筋骨格系および結合組織障害			
筋骨格痛	1	2	2
関節痛	7	11	8
神経系障害			
傾眠	28	32	32
浮動性めまい	15	23	14
ジスキネジー*	7	14	17
頭痛	8	10	8
錯感覚/異常感覚*	3	5	6
振戦	3	4	3
精神障害			
入眠および睡眠維持障害 ^{a*}	6	9	14
幻覚*	3	7	14
悪夢*	2	3	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	1	3	3
鼻閉	0	3	3
副鼻腔うっ血	0	3	2
皮膚および皮下組織障害			
多汗症	0	3	1
紅斑	1	3	2
血管障害			
高血圧*	0	3	5

*用量依存的な副作用

HLT=高位用語, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities (医薬品規制用語集), PT=基本語, SOC=器官別大分類, TEAE=治療下に発現した有害事象

^a 該当する場合, 選択した次の HLT を考慮して含めた。「適用および滴下投与部位反応」, 「無力症」, 「入眠および睡眠維持障害」。

一部の副作用の発現率 [Neupro 群 (%) - プラセボ群 (%) = 5%以上] は、用量反応試験の漸増期間又は維持期間において、Neupro 群はプラセボ群より顕著に高かった。漸増期間中に高頻度に認められた副作用は、発現率の投与群間差が大きいものから順に、悪心、幻覚、便秘、ジスキネジー、浮動性めまいであった。維持期間中に高頻度に認められた副作用は ASR、末梢性浮腫、ジスキネジーであった。漸増期間に発現した副作用の一部は維持期間まで持続した (7 日間以上)。これらの「持続性」副作用は ASR であった。

レストレスレッグス症候群患者を対象とした比較対照試験における副作用の発現率

二重盲検プラセボ対照試験 2 試験 (維持期間 6 ヶ月間) に参加した RLS 患者計 745 例を対象に Neupro の安全性を評価した。さらに、RLS 患者を対象とした初期の短期試験、及び非盲検継続投与試験 3 試験から安全性に関する補足情報を収集した。

無作為化二重盲検プラセボ対照固定用量試験 2 試験における副作用の発現率を表 3 に示す。

RLS 患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照固定用量試験 2 試験において、Neupro の最大推奨用量 (3 mg/24 h) で最も多く認められた副作用 (発現率がプラセボより 5%以上高い副作用) は、ASR、悪心、傾眠、頭痛であった。

プラセボ対照用量反応試験 2 試験で副作用により投与を中止した患者は、Neupro を最大推奨用量 (3 mg/24 h) で投与した患者では 24%、プラセボを投与した患者では 3%であった。

表 3 RLS 患者を対象としたプラセボ対照試験 (北米及び国際共同試験) において治療下に発現した副作用の発現率 (Neupro 2 mg/24 h 群又は 3 mg/24 h 群の 2%以上で発現し、かつ発現率がプラセボ群より高い副作用)

副作用	プラセボ N=217 %	Neupro 用量			
		0.5 mg/24 h N=99 %	1 mg/24 h N=215 %	2 mg/24 h N=211 %	3 mg/24 h N=220 %
耳および迷路障害					
回転性めまい	1	0	4	3	1
胃腸障害					
悪心	10	18	15	23	21
口内乾燥*	4	3	3	3	7
便秘	3	6	3	2	5
嘔吐*	1	2	2	4	4
消化不良*	1	2	1	2	3
一般・全身障害および投与部位の状態					
適用および滴下投与部位反応 ^{a*}	4	23	27	38	43
無力症 ^{a*}	8	11	7	14	12
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	7	5	10	7	8

副鼻腔炎*	1	2	1	2	3
臨床検査					
血清フェリチン減少*	1	2	1	1	2
筋骨格系および結合組織障害					
筋痙縮	1	3	1	4	1
神経系障害					
頭痛	11	21	15	18	16
傾眠*	4	8	5	8	10
浮動性めまい	6	7	5	9	6
精神障害					
入眠および睡眠維持障害 ^{a*}	3	2	4	3	10
睡眠障害*	1	0	2	3	3
異常な夢*	0	2	1	2	3
睡眠発作*	0	0	1	0	2
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	3	9	4	3	7
多汗症*	2	1	3	5	3
紅斑*	1	1	1	0	2
血管障害					
高血圧*	0	3	1	1	4
ほてり	1	4	1	3	0

*用量依存的な副作用

HLT=高位用語, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities (医薬品規制用語集), PT=基本語, SOC=器官別大分類

^a 該当する場合, 選択した次の HLT を考慮して含めた。「適用および滴下投与部位反応」, 「無力症」(無力症, 倦怠感, 疲労), 「入眠および睡眠維持障害」。

一部の副作用の発現率 [Neupro 群 (%) - プラセボ群 (%) = 5%以上] は, 用量反応試験の漸増期間又は維持期間において, Neupro 群はプラセボ群より顕著に高かった。漸増期間中に高頻度に認められた副作用は, 発現率の投与群間差が大きいものから順に, ASR 及び「入眠および睡眠維持障害」であった。維持期間中に高頻度に認められた副作用は ASR であった。漸増期間に発現した副作用の一部は維持期間まで持続した (7 日間以上)。これらの「持続性」副作用は ASR, 悪心, 「入眠および睡眠維持障害」であった。

6.2 臨床検査値の変化

早期及び進行期パーキンソン病, 並びに RLS 患者を対象とした用量反応試験において, Neupro を最大推奨用量で投与した患者で臨床検査値異常が認められた。

投与群間差 [Neupro 群 (%) - プラセボ群 (%)] は, 早期パーキンソン病患者では, ヘモグロビン減少 (基準値下限未満) 6%, ヘマトクリット減少 (基準値下限未満) 3%であった。進行期パーキンソン病患者では, ヘモグロビン減少 (基準値下限未満) 4%, ヘマトクリット減少 (基準値下限未満) 3%であった。RLS 患者では, ヘモグロビン減少 (基準値下限未満) 3%であった。また, 進行期パーキンソン病患者では顕著なヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少の投

与群間差はそれぞれ 2%であり、RLS 患者では顕著なヘモグロビン減少の投与群間差は 1%であった。

早期パーキンソン病患者では、血清尿素窒素増加（基準値上限超）の投与群間差は 9%であった。進行期パーキンソン病患者では、顕著な血清尿素窒素増加の投与群間差は 1%であった。

早期パーキンソン病患者では血清ブドウ糖減少（基準値下限未満）の投与群間差は 9%であり、進行期パーキンソン病患者では 3%であった。また、進行期パーキンソン病患者では顕著な血清ブドウ糖減少の投与群間差は 1%であった。

7 薬物相互作用

7.1 ドパミン受容体拮抗薬

抗精神病薬やメトクロプラミドなどのドパミン受容体拮抗薬はロチゴチンの効果を減弱させる可能性がある。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

薬剤胎児危険度分類基準 C

妊婦に Neupro を投与する適切かつ十分に管理された試験は実施していない。マウス、ラット、及びウサギを用いて実施した試験において、ロチゴチンを臨床用量と同量以下で妊娠中の動物に投与したところ、ロチゴチンは胚/胎児発生に有害な影響を及ぼした。妊婦に対する Neupro の投与は、治療のベネフィットが胎児に対する潜在的なリスクを上回ると判断された場合にのみ行うこと。

ロチゴチン（10, 30 又は 90 mg/kg/day）を器官形成期（妊娠 6～15 日目）に皮下投与した妊娠マウスでは、30 及び 90 mg/kg/day で骨化遅延及び胎児体重減少の発現率が上昇し、90 mg/kg/day で胚・胎児死亡率が上昇した。マウスを用いた胚・胎児発生毒性試験で確認された無作用量は、パーキンソン病に対する最大ヒト推奨用量（MRHD）（8 mg/24 h）の約 6 倍であった [体表面積（mg/m²）で換算]。ロチゴチン（0.5, 1.5 又は 5 mg/kg/day）を器官形成期（妊娠 6～17 日目）に皮下投与した妊娠ラットでは、すべての用量で胚・胎児死亡率が上昇した。最小作用量は MRHD を下回った（mg/m² 換算）。ラットに対するこの影響は、ロチゴチンのプロラクチン低下作用に起因すると考えられる。ロチゴチン（5, 10 又は 30 mg/kg/day）を器官形成期（妊娠 7～19 日目）に皮下投与した妊娠ウサギでは、10 及び 30 mg/kg/day で胚・胎児死亡率が上昇した。無作用量は MRHD の 12 倍であった（mg/m² 換算）。

ロチゴチン（0.1, 0.3 又は 1 mg/kg/day）を妊娠期及び授乳期（妊娠 6 日目から出生後 21 日目）に皮下投与したラットでは、1 mg/kg/day で出生仔（仔ラット）に、授乳期の発育・発達の抑制

及び長期の神経行動学的異常が認められた。また、仔ラットの交配時には、その仔（孫ラット）の発育及び生存に有害な影響が認められた。出生前及び出生後発生毒性試験で確認された無作用量（0.3 mg/kg/day）はMRHDを下回った（mg/m²換算）。

8.3 授乳婦

ロチゴチンはヒトのプロラクチン分泌を抑制することから、母乳の分泌を抑制する可能性がある。

ラットを用いた試験でロチゴチン及び/又はその代謝物が母乳中に移行することが示されている。ロチゴチンのヒトの母乳中への移行性は不明であるが、薬剤の多くは母乳中に移行することから、本剤の授乳婦に対する投与は慎重に行うこと。

8.4 小児

小児患者に対する安全性及び有効性はいずれの適応症についても確立していない。

8.5 高齢者

パーキンソン病患者を対象とした臨床試験では、Neupro 投与患者の約 50%は 65 歳以上であり、約 11%は 75 歳以上であった。RLS 患者を対象とした臨床試験では、Neupro 投与患者の 26%が 65 歳以上であった。高齢患者の安全性及び有効性は若年患者と全般的な差は認められなかった。その他の臨床経験でも、高齢患者の有効性は若年患者と差は認められなかった。ただし、一部の高齢患者では本剤の感受性が亢進している可能性がある。

ロチゴチンの血漿中濃度についても、同用量を投与した高齢患者（65～80 歳）と若年患者で全般的な差は認められなかった。

8.6 腎障害患者

軽度から高度の腎障害患者（透析患者を含む）と健康被験者を比較して、腎障害がロチゴチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。腎障害患者の血漿中ロチゴチン濃度に顕著な変化は認められなかった。透析を受けていない高度の腎障害患者（クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）では、ロチゴチン抱合体の曝露量は 2 倍に増加した。腎障害患者では用量を調節する必要はない。

8.7 肝障害患者

中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類グレード B）を対象に、肝障害がロチゴチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。肝障害患者の血漿中ロチゴチン濃度に顕著な変化は認められなかった。中等度の肝障害患者では用量を調節する必要はない。高度の肝障害患者に関する情報は得られていない。

9 薬物乱用及び薬物依存

9.1 規制物質

ロチゴチンは規制物質に該当しない。

9.3 依存性

ロチゴチンを用いた動物試験及び臨床試験の結果、薬物探索行動や身体依存を発現する可能性は示されなかった。

10 過量投与

Neupro は貼付剤であるため、患者が前日の貼付剤を剥がし忘れない限り、日常診療で過量投与が発生する可能性は低い。貼付剤を剥がし忘れないよう患者に指導すること。

10.1 過量投与で認められる症状

Neupro の過量投与で認められる可能性の高い症状は、ドパミン受容体作動薬の薬理プロファイルに関連するものが考えられ、悪心、嘔吐、低血圧、不随意運動、幻覚、錯乱、痙攣などの過剰なドパミン作動性刺激に伴う徴候が挙げられる。

10.2 過量投与に対する処置

ドパミン受容体作動薬の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が疑われる場合は、直ちに貼付剤を剥がすこと。貼付剤の剥離後にロチゴチン濃度は低下する。ロチゴチンの消失半減期は 5~7 時間である。薬物動態プロファイルは二相性の消失を示し、初期相の半減期は 3 時間であった。過量投与後に本剤を中止する必要がある場合は、悪性症候群を予防するため徐々に減量して中止すること [「警告及び使用上の注意」(5.14) の項参照]。1 日用量は、パーキンソン病患者では隔日に 2 mg/24 h ずつ、RLS 患者では隔日に 1 mg/24 h ずつ完全に退薬するまで減量することが望ましい。過量投与により Neupro を中止する際は、「用法・用量」(2.3) の項を参照すること。

心拍数、心調律、血圧などを厳格にモニタリングすること。腎障害患者を対象とした試験で示されたとおり、透析は有用でないと考えられる。過量投与の処置では、バイタルサインを安定化させるために、一般的な支持療法が必要な場合もある。

11 理化学的知見

Neupro は貼付剤であり、正常皮膚に貼付後 24 時間にわたり、非麦角系ドパミン受容体作動薬であるロチゴチンを持続的に送達する。

Neupro は表 4 に示す 6 剤形がある。

表 4 名目用量, 有効成分含量, 貼付剤のサイズ

名目用量	貼付剤 1 枚中のロチゴチン含量	貼付剤のサイズ
1 mg/24 h	2.25 mg	5 cm ²
2 mg/24 h	4.5 mg	10 cm ²
3 mg/24 h	6.75 mg	15 cm ²
4 mg/24 h	9 mg	20 cm ²
6 mg/24 h	13.5 mg	30 cm ²
8 mg/24 h	18 mg	40 cm ²

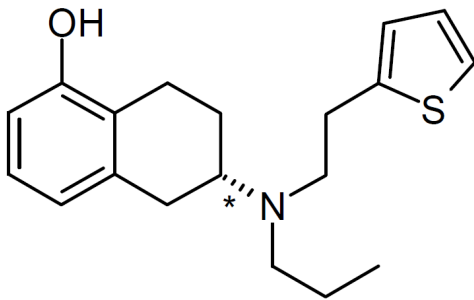
ロチゴチンの化学名

(6S)-6-{propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenol

分子式 C₁₉H₂₅NOS

分子量 315.48

ロチゴチンの構造式



星印はキラル中心を示す。

11.1 貼付剤の組成及び構造

Neupro は, 図 1 に示すとおり, 3 層構造の薄いマトリックス型貼付剤である。

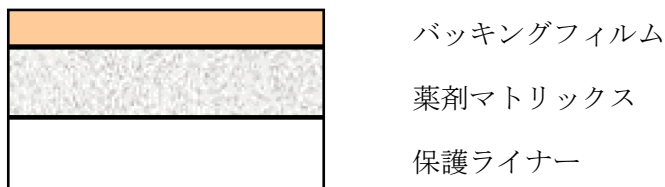


図 1 : 貼付剤の断面図

1. バックニングフィルムは, アルミを蒸着したポリエステルフィルムの外側を有色層で被覆した, 柔軟な肌色のフィルムである。この層は支持体であり, 薬剤を含有する粘着層を保護する。

2. 薬剤マトリックスの層は、粘着性であり、有効成分（ロチゴチン）及び添加物（パルミチン酸アスコルビル、ポビドン、シリコン接着剤、メタ重亜硫酸ナトリウム、DL- α -トコフェロール）を含有する。
3. 保護ライナーは、ポリエステルフィルムをフッ素ポリマーで被覆した、透明なフィルムである。このライナーは保管時に粘着層を保護し、貼付直前に剥離する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ロチゴチンは非麦角系ドパミン受容体作動薬である。パーキンソン病に対する作用機序の詳細は不明であるが、脳の尾状核被殻内のドパミン受容体を刺激することにより治療効果を発現すると考えられている。RLS に対する作用機序の詳細も不明であるが、ドパミン受容体を刺激することにより治療効果を発現すると考えられている。

12.2 薬理作用

心臓電気生理

Neupro は 24 mg/24 h の用量まで QT/QTc 延長作用を示さない。男女の進行期パーキンソン病患者を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照陽性対照（モキシフロキサシン 400 mg 単回静脈内投与）並行群間試験（総投与期間 52 日間）を実施して、Neupro [最大 24 mg/24 h（治療用量を上回る用量）] が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。本解析の感度は、モキシフロキサシンによる顕著な QTc 延長で確認された。

12.3 薬物動態

貼付剤に含有されるロチゴチンの平均約 45%が 24 時間以内に放出される (0.2 mg/cm^2)。ロチゴチンは主として不活性な抱合体として尿中に排泄される。貼付剤の剥離後に血漿中濃度は低下し、消失半減期は 5~7 時間であった。薬物動態プロファイルは、二相性の消失を示し、初期相の半減期は 3 時間であった。

吸収及びバイオアベイラビリティ

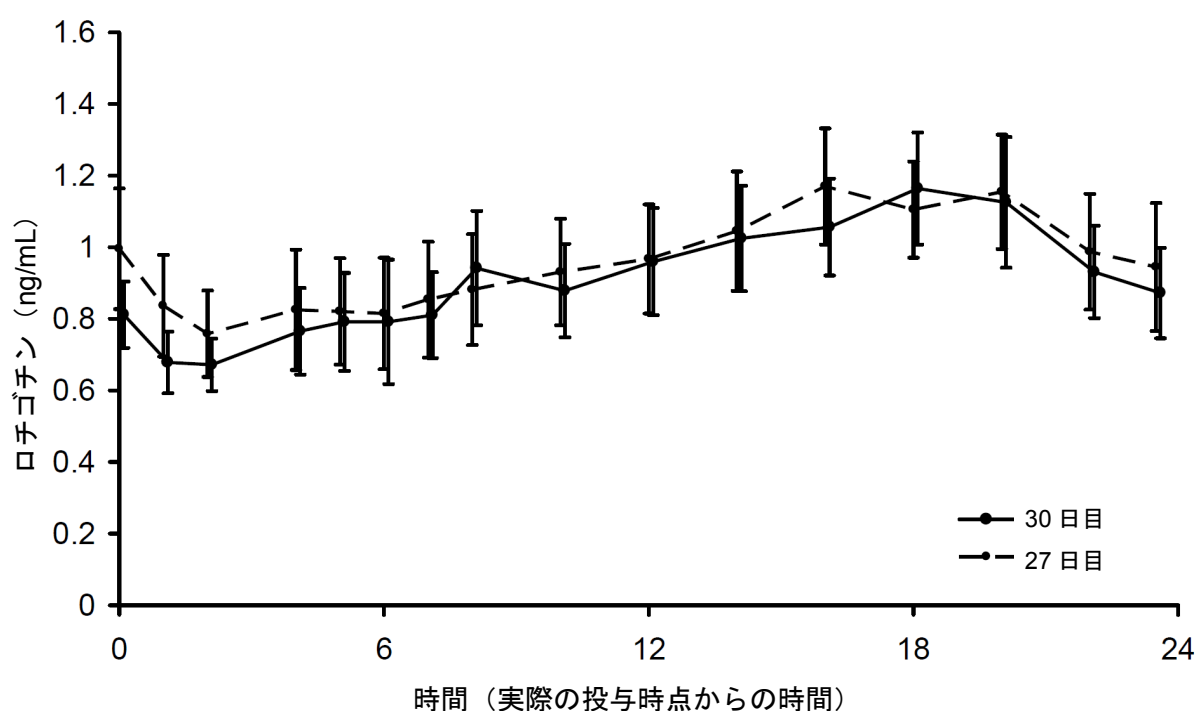
Neupro 8 mg/24 h を体幹に単回適用時、ロチゴチンが血漿中に検出されるまでの平均ラグタイムは約 3 時間（範囲 1~8 時間）である。T_{max} は、通常は投与から 15~18 時間後であるが、投与から 4~27 時間後の場合もある。ただし、特徴のあるピーク濃度は認められない。ロチゴチン濃度は 1 mg/24 h~24 mg/24 h の用量範囲で用量比例的に上昇する。ロチゴチンの有効性を検討した臨床試験では、Neupro の貼付部位を毎日変更しても（腹部、大腿部、臀部、側腹部、肩部又は上腕部）、ロチゴチンの平均血漿中濃度は維持期間の 6 ヶ月間にわたり一定であった。パーキンソン病患者を対象に定常状態の相対バイオアベイラビリティを本剤の貼付部位別に評価した。早期

パーキンソン病患者を対象とした 1 試験では、バイオアベイラビリティの差は 1%未満（腹部対臀部）から 46%（肩部対大腿部）であり、肩部に貼付時のバイオアベイラビリティが高かった。

ロチゴチンは貼付剤であるため、本剤の吸収に対する食事の影響はなく、食事時間に関係なく投与できる。

健康被験者にロチゴチンを 14 日間連日投与した臨床試験では、血漿中濃度は投与開始から 2~3 日以内に定常状態に到達した。

図 2 早期パーキンソン病患者を対象に維持期間中の 2 日間に適用部位 6 箇所（肩部，上腕部，側腹部，臀部，腹部，大腿部）中 1 箇所 Neupro 8 mg/24 h を貼付後の平均血漿中濃度（±95%CI）



分布

ヒトに反復投与後の見かけの分布容積 (Vd/F) (体重で補正後) は約 84 L/kg である。

ロチゴチンのヒト血漿蛋白結合率は、in vitro では約 92%、in vivo では 89.5%である。

代謝及び排泄

ロチゴチンの大半は抱合及び N-脱アルキル化によって代謝される。ロチゴチンを静脈内投与後にヒト血漿中に検出される主要代謝物は、ロチゴチンの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体、N-脱プロピル-ロチゴチンの硫酸抱合体、並びに N-脱チエニルエチル-ロチゴチンの抱合体である。

ロチゴチンの代謝には、複数の CYP アイソザイム、スルホトランスフェラーゼ、及び 2 種類の UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼが関与する。

貼付剤の剥離後に血漿中濃度は低下し、消失半減期は 5～7 時間であった。薬物動態プロファイルは二相性の消失を示し、初期相の半減期は 3 時間であった。

ロチゴチンは主に不活性な抱合体（親化合物の抱合体及び N-脱アルキル代謝物の抱合体）として尿中に排泄される（投与量の約 71%）。糞中への排泄はこれより少ない（約 23%）。尿中に検出される主要代謝物は、ロチゴチン硫酸抱合体（吸収量の 16～22%）、ロチゴチングルクロン酸抱合体（11～15%）、N-脱プロピル-ロチゴチン硫酸抱合体（14～20%）、N-脱チエニルエチル-ロチゴチン硫酸抱合体（10～21%）である。約 11%はその他の代謝物として尿中に排泄される。また、少量の非抱合ロチゴチン（吸収量の 1%未満）が尿中に排泄される。

薬物相互作用

CYP との相互作用

in vitro 試験で、複数の CYP アイソザイムがロチゴチンの代謝に関与することが示されている。ヒト肝ミクロソームを用いてロチゴチンと CYP アイソザイム特異的阻害剤と一緒にインキュベートしたが、ロチゴチン代謝の顕著な阻害は認められなかった。すなわち、特定の CYP アイソザイムが阻害されても、別の CYP アイソザイムによりロチゴチンが代謝されると考えられる。

ロチゴチン、その 5-O-グルクロン酸抱合体、脱アルキル代謝物及びモノヒドロキシ代謝物とヒト CYP アイソザイム CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 との相互作用を in vitro で評価した。その結果、治療濃度のロチゴチンは、CYP1A2, CYP2C9 及び CYP3A4 による他の薬剤の代謝を阻害せず、CYP2C19 及び CYP2D6 による他の薬剤の代謝を阻害する可能性も低かった。

ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験の結果、ロチゴチンは CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4 を誘導しなかった。

ロチゴチンは複数のスルホトランスフェラーゼ及び 2 種類の UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT1A9 及び UGT2B15）により代謝される。このようにロチゴチンは複数の経路で代謝されることから、いずれか 1 経路の阻害によりロチゴチン濃度が顕著に変化する可能性は低い。

蛋白結合部位でのワルファリンとの置換

in vitro において、ヒト血清アルブミン結合部位でワルファリンがロチゴチンに置換される、又はロチゴチンがワルファリンに置換される可能性は示されなかった。

ジゴキシン

Caco-2 細胞を用いた in vitro 試験で、ロチゴチンがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。ロチゴチンは P-糖蛋白を介するジゴキシン排出に影響を及ぼさなかった。したがって、ロチゴチンはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。

シメチジン

健康被験者にロチゴチン（最大 4 mg/24 h）と CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害剤であるシメチジン（400 mg 1 日 2 回）を併用した結果、シメチジンはロチゴチンの定常状態の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

レボドパ/カルビドパ

レボドパ/カルビドパ（100/25 mg 1 日 2 回）とロチゴチン（4 mg/24 h）を併用した結果、レボドパ/カルビドパはロチゴチンの定常状態の薬物動態に影響を及ぼさず、ロチゴチンもレボドパ/カルビドパの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

経口避妊薬

ロチゴチン（3 mg/24 h）の併用は、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03 mg, レボノルゲストレル 0.15 mg）の薬理作用及び薬物動態に影響を及ぼさなかった。

オメプラゾール

CYP2C19 の選択的阻害剤であるオメプラゾール（40 mg/day）の併用は、ロチゴチン（4 mg/24 h）の定常状態の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

12.6 特別な患者集団における薬物動態

肝障害患者

中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類グレード B）では、ロチゴチンの血漿中濃度に顕著な変化は認められなかった。高度の肝障害患者に関する情報は得られていない。

腎障害患者

腎障害患者（血液透析を必要とする末期の腎障害患者を含む）では、ロチゴチンの血漿中濃度に顕著な変化は認められなかった。透析を受けていない高度の腎障害患者（クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）では、ロチゴチン抱合体の曝露量は 2 倍に増加した。

性差

健康被験者及び患者の血漿中濃度（体重で補正）は男女で同程度であった。

高齢患者

高齢患者（65～80歳）の血漿中ロチゴチン濃度は若年患者（約40～64歳）と同程度であった。試験は実施していないが、さらに高齢（80歳超）の患者では、加齢に伴う皮膚の変化により曝露量が増加する可能性がある。

小児患者

18歳未満の小児におけるロチゴチンの薬物動態は検討していない。

人種

白人、黒人及び日本人の薬物動態プロファイルは類似した。したがって、人種により用量を調節する必要はない。

12.7 粘着性

パーキンソン病患者を対象に、貼付剤の貼付部位を変更して粘着性を評価した。貼付剤4 mg/24 h (20 cm²)、6 mg/24 h (30 cm²) 及び8 mg/24 h (40 cm²) の結果に差は認められなかった。貼付剤表面の90%以上の粘着は71～82%の患者で認められた。貼付剤表面の10%を超える部分的な剥離は15～24%の患者で認められた。貼付剤の完全な剥離は3～5%の患者で認められた。

13 非臨床毒性試験

13.1 発癌性、突然変異原性及び生殖能障害

発癌性

マウス及びラットを用いて2年間のロチゴチン発癌性試験を実施した。マウスに0, 3, 10及び30 mg/kg, ラットに0, 0.3, 1及び3 mg/kgを48時間ごとに皮下投与した。マウスでは、パーキンソン病に対する最大ヒト推奨用量 (MRHD) 8 mg/24 hの9倍の用量まで腫瘍の発現率に有意な上昇は認められなかった。

ラットでは、ライディッヒ細胞腫瘍及び子宮腫瘍（腺癌、扁平上皮癌）の発現率の有意な上昇がすべての用量で認められた。これらの腫瘍の発生は、ラットでは内分泌機構が関与しているとされるが、ヒトでは関与していないと考えられる。したがって、ヒトと関連すると考えられる腫瘍所見は、MRHD 8 mg/24 hでのヒト血漿中曝露量 (AUC) の4～6倍のAUCまで認められなかった。

変異原性

ロチゴチンは、in vitro 細菌復帰突然変異試験（Ames 試験）及び in vivo 小核試験では陰性結果を示したが、in vivo マウスリンパ腫 TK 試験では突然変異原性及び染色体異常誘発性を示した。

生殖能障害

交配前及び交配中から妊娠 7 日目までロチゴチン（1.5, 5 又は 15 mg/kg/day）を皮下投与した雌ラットでは、着床はすべての用量で認められなかった。試験した最小用量（1.5 mg/kg/day）は MRHD の 2 倍であった（mg/m² 換算）。交配前 70 日から交配中にロチゴチンを投与した雄ラットでは、生殖能には影響がなかったが、試験した最大用量（15 mg/kg/day）で精巣上体精子の運動能が低下した。無作用量（5 mg/kg/day）は MRHD の 6 倍であった（mg/m² 換算）。交配の 2 週間前から 4 日前まではロチゴチン 10, 30 又は 90 mg/kg/day を投与し、交配の 3 日前から妊娠 7 日目までは全群に 6 mg/kg/day（mg/m² 換算で MRHD の約 4 倍）を投与した雌マウスでは、着床は顕著に減少するか（低用量）、あるいは全く認められなかった（中用量及び高用量）。げっ歯類で認められた着床に対する影響は、ロチゴチンのプロラクチン低下作用に起因すると考えられる。ヒトでは、着床に必須のホルモンはプロラクチンではなく絨毛性ゴナドトロピンである。

13.2 動物での毒性試験及び/又は薬理試験

網膜病理：アルビノラット：網膜変性は、ロチゴチンを最大用量 [MRHD でのヒト血漿中曝露量 (AUC) の 15 倍以上の血漿中 AUC] で 6 ヶ月間投与（毒性試験）したアルビノラットで認められた。一方、ロチゴチンを 2 年間投与（発癌性試験）したアルビノラット（MRHD でのヒト血漿中 AUC の最大 4~6 倍の血漿中 AUC）及びアルビノマウス、並びに 1 年間投与したサルでは認められなかった。この影響のヒトに対する潜在的な意義は明らかにされていないが、脊椎動物に共通する機構の変性（視神経乳頭の脱落）が関与している可能性があるため否定することはできない。

14 臨床試験

14.1 パーキンソン病

特発性パーキンソン病の徴候及び症状の治療における Neupro の有効性は、米国及び海外で実施した並行群間無作為化二重盲検プラセボ対照試験 5 試験で確立された。5 試験のうち、3 試験は早期パーキンソン病患者（レボドパ非併用）、2 試験は進行期パーキンソン病患者（レボドパ併用）を対象とした試験である。Neupro の用量は、試験デザインに応じて、1 週ごとに 2 mg/24 h ずつ無作為割付け用量又は至適用量まで増量した。忍容できない有害事象が発現した場合は、Neupro を 2 mg/24 h ずつ減量することが許可された。貼付部位は毎日変更した。

早期パーキンソン病患者を対象とした試験では、パーキンソン病評価尺度（UPDRS）の Part II と Part III の合計スコアの投与開始前からの変化量を主要評価項目とした。UPDRS は 4 つのパー

トから構成される複数評価項目尺度であり、精神状態 (Part I)、日常生活動作 (ADL) (Part II)、運動能力 (Part III)、治療による併発症 (part IV) を評価する。Part II は ADL に関する 13 の質問で構成され、0 (正常) ~4 (最も高度な障害) の 5 段階で採点し、最高 (最も重症) スコアは 52 である。Part III はパーキンソン病患者の主要運動症状 (振戦、固縮、運動緩慢、姿勢反射障害など) の重症度を身体部位別に評価するようデザインされており、27 の質問 (14 項目) で構成されている。Part II と同様に 0~4 の 5 段階で採点し、最高 (最も重症) スコアは 108 である。

進行期パーキンソン病患者 (レボドパ併用) を対象とした 2 試験では、患者日誌から算出した「オフ」時間の投与開始前からの変化量を主要評価項目とした。

早期パーキンソン病患者を対象とした試験

早期パーキンソン病患者を対象とした 3 試験では、患者 (649 例) はレボドパを限定的にしか投与されていない (投与開始前 28 日以内に投与されておらず、かつ過去の投与期間が 6 ヶ月以下)、又はレボドパを投与されたことがなかった。淡蒼球切除、視床破壊、深部脳刺激、又は胎児組織移植の治療歴を有する患者は除外した。セレギリン、抗コリン作用薬、又はアマンタジン投与されている患者は、安定用量が投与されており、かつ試験期間中に当該用量を継続する必要があった。

PD-1

本試験は多施設国際共同用量反応試験であり、早期パーキンソン病患者 316 例をプラセボ又は Neupro 固定用量 4 用量 (2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h) 中 1 用量に無作為に割り付けて、4 週間かけて漸増した。貼付剤は上腹部に貼付し、貼付部位は毎日変更した。

Neupro は 1 週ごとに漸増し (Neupro 貼付剤 2 mg/24 h 又はプラセボ貼付剤の枚数を増やす)、全群が漸増期間の 3 週目終了時まで割付け用量に到達し、4 週目に割付け用量の投与を受けた。その後、7 週間の維持期間と続く 1 週間の漸減期間を設けて投与を継続した。忍容できない有害事象が発現した場合は、貼付剤 (Neupro 貼付剤 2 mg/24 h 又はプラセボ貼付剤) を 1 回 1 枚ずつ 2 回減量することが許可された。患者の平均年齢は約 60 歳 (範囲 33~83 歳、約 36%は 65 歳以上) で、男性 (62%) が女性 (39%) より多かった。大半の患者 (85%) が白人で、大半の無作為化患者 (88%以上) が全投与期間を終了した。

投与開始前の平均 UPDRS Part II+III スコアは全投与群で同程度であった (27.1~28.5)。各投与群の平均 UPDRS Part II+III スコアの投与開始前からの平均変化量、並びにプラセボとの差を表 5 に示す。統計学的に有意な平均変化量は 4, 6 及び 8 mg/24 h で認められ、用量依存的な改善を示した。6 mg/24 h と 8 mg/24 h の効果は同程度であった。

表 5 PD-1 : Intent-to-Treat 解析対象集団における投与終了時の UPDRS Part II+III スコアの
投与開始前からの平均変化量

投与群	投与開始前からの 平均変化量	プラセボ群との差
プラセボ	-1.4	該当なし
2 mg/24 h	-3.5	-2.1
4 mg/24 h	-4.5	-3.1
6 mg/24 h	-6.3	-4.9
8 mg/24 h	-6.3	-5.0

PD-2

本試験は無作為化二重盲検国際共同 Neupro 可変用量（2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h）並行群間試験であり，早期パーキンソン病患者 277 例を Neupro 又はプラセボに 2:1 の割合で割り付け，最長で約 28 週間投与した。本試験は北米（米国及びカナダ）の 47 施設で実施した。貼付剤は上腹部，下腹部，大腿部，臀部，側腹部，肩部，上腕部を含む体の部位に貼付し，貼付部位は毎日変更した。Neupro は 1 週ごとに 2 mg/24 h ずつ漸増し，有効性及び忍容性に応じて，3 週間かけて最大用量 6 mg/24 h まで漸増した。続いて，24 週間の維持期間の後に，最長 4 日間かけて漸減した。忍容できない有害事象が発現した場合は，漸増期間中は貼付剤 1 枚（Neupro 貼付剤 2 mg/24 h 又はプラセボ貼付剤）の減量が許可されたが，維持期間中は許可されなかった（忍容できない有害事象を発現した患者は試験を中止する）。主要有効性評価項目に関するデータは，最長で約 27 週間の投与期間後に収集した。

患者の平均年齢は約 63 歳（範囲 32～86 歳，約 45%は 65 歳以上）で，約 2/3 が男性，大半が白人であった。Neupro に無作為割付けされた患者の約 90%は最大用量の 6 mg/24 h に到達し，70%は大半の維持期間中（20 週超）に当該用量を継続した。大半の登録患者（81%以上）が全投与期間を終了した。

投与開始前の平均 UPDRS Part II+III スコアは両群で同程度であった（Neupro 群 29.9，プラセボ群 30.0）。Neupro 群の投与終了時（27 週間の投与終了時，又は早期中止患者での最終来院時）の UPDRS Part II+III スコアの投与開始前からの平均変化量は-4.0 であり，プラセボ群との差は統計学的に有意であった（表 6）。

表 6 PD-2 : Intent-to-Treat 解析対象集団における投与終了時の UPDRS Part II+III スコアの
投与開始前からの平均変化量

投与群	投与開始前からの 平均変化量	プラセボ群との差
プラセボ	+1.3	該当なし
Neupro 最大 6 mg/24 h	-4.0	-5.3

PD-3

本試験は無作為化二重盲検国際共同 Neupro 可変用量 (2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h) 3 群並行群間ダブルダミー試験であり, 早期パーキンソン病患者 561 例をプラセボ, Neupro, 又は実薬対照 (経口製剤) に 1:2:2 の割合で割り付け, 最長で約 39 週間投与した。本試験は北米以外の複数国の最大 81 施設で実施した。貼付剤は上腹部, 下腹部, 大腿部, 臀部, 側腹部, 肩部, 上腕部を含む体の部位に貼付し, 貼付部位は毎日変更した。二重盲検法 [いずれの試験薬 (Neupro, 実薬対照又はプラセボ) が投与されているか分からないようにする] で, 全患者に貼付剤及びプラセボを投与した。貼付剤 (Neupro 貼付剤 2 mg/24 h 又はプラセボ貼付剤) の 1 週ごとの漸増, 並びに実薬対照又はプラセボのカプセル剤の増量を 13 週間かけて行った (13 週間の漸増期間は実薬対照用に設けた)。Neupro は 8 mg/24 h を最大用量として至適効果が得られる用量又は忍容できる用量まで漸増した。Neupro に無作為割付けされた患者は, 4 週間の漸増期間中に最大効果に到達せず, かつ不忍容とならなければ, 4 週間の漸増期間後に最大用量である 8 mg/24 h に到達した。続いて, 24 週間の維持期間の後に, 最長 12 日間かけて漸減した。忍容できない有害事象が発現した場合は, 漸増期間中は貼付剤 1 枚 (Neupro 貼付剤 2 mg/24 h 又はプラセボ貼付剤) 又はカプセル剤の減量が 1 回許可されたが, 維持期間中は許可されなかった (忍容できない有害事象を発現した患者は試験を中止する)。主要有効性評価項目に関するデータは, 最長で約 37 週間の無作為化投与期間後に収集した。

患者の平均年齢は約 61 歳 (範囲 30~86 歳, 約 41%は 65 歳以上) で, 約 60%が男性, 大半が白人であった。患者の約 73%が全投与期間を終了した。Neupro の平均 1 日用量は 8 mg/24 h よりわずかに少ない程度であり, 患者の約 90%は最大用量の 8 mg/24 h に到達した。

投与開始前の平均 UPDRS Part II+III スコアは全群で同程度であった (Neupro 群 33.2, プラセボ群 31.3, 実薬対照群 32.2)。投与終了時 (37 週間の投与終了時, 又は早期中止患者での最終来院時) の UPDRS Part II+III スコアの投与開始前からの平均変化量は Neupro 群-6.8, プラセボ群 -2.3 であり, Neupro 群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった (表 7)。

表 7 PD-3 : Intent-to-Treat 解析対象集団における投与終了時の UPDRS Part II+III スコアの投与開始前からの平均変化量

投与群	投与開始前からの平均変化量	プラセボ群との差
プラセボ	-2.3	該当なし
Neupro 最大 8 mg/24 h	-6.8	-4.5

進行期パーキンソン病

進行期パーキンソン病患者（658 例）を対象とした 3 試験では、患者は投与開始前に至適用量のレボドパ投与中に「オン-オフ」時間を有している必要があった。患者は試験期間中に併用薬のレボドパを継続した。ただし、治験責任医師がドパミン受容体作動薬に関連すると判定した有害事象を発現した場合は、レボドパの用量を減量することが許可された。淡蒼球切裁、視床破壊、深部脳刺激、又は胎児組織移植の治療歴を有する患者は除外した。セレギリン、抗コリン作用薬、又はアマンタジンを投与されている患者は、安定用量が投与されており、かつ試験期間中に当該用量を継続する必要があった。北米で実施した試験では、COMT 阻害剤の併用は禁止された。

PD-4

本試験は国際共同 3 群並行群間試験であり、進行期パーキンソン病患者 351 例にプラセボ又は Neupro（8 mg/24 h 又は 12 mg/24 h）を 5 週間かけて漸増投与し、続いて 24 週間の維持投与後に 1 週間かけて漸減した。本試験は北米（米国及びカナダ）の 55 施設で実施した。

投与開始前の平均「オフ」時間は全群で同程度であった（プラセボ群 6.4 時間、Neupro 8 mg/24 h 群 6.8 時間、Neupro 12 mg/24 h 群 6.3 時間）。Neupro 投与患者の投与終了時の「オフ」時間の投与開始前からの平均変化量は 8 mg/24 h 群-2.7 時間、12 mg/24 h 群-2.1 時間であり、プラセボ群との差は両用量群（8 mg/24 h 群、12 mg/24 h 群）とも統計学的に有意であった（表 8）。治療効果は早期（投与 1 週目）から認められた。

表 8 PD-4 : Intent-to-Treat 解析対象集団における投与終了時の「オフ」時間の投与開始前からの平均変化量

投与群	投与開始前からの平均変化量	プラセボ群との差
プラセボ	-0.9	該当なし
8 mg/24 h	-2.7	-1.8
12 mg/24 h	-2.1	-1.2

PD-5

本試験は国際共同可変用量 3 群並行群間ダブルダミー試験であり、進行期パーキンソン病患者 506 例に Neupro（最小用量である 4 mg/24 h から開始して、16 mg/24 h を最大用量として至適用量まで漸増）、実薬対照（経口製剤）、又はプラセボを 7 週間かけて漸増投与し、続いて 16 週間の維持投与後に 6 日間かけて漸減した。本試験は北米以外の複数国の 77 施設で実施した。

投与開始前の平均「オフ」時間は全群で同程度であった（プラセボ群 6.6 時間、Neupro 群 6.2 時間、実薬対照群 6.0 時間）。Neupro 群の投与終了時の「オフ」時間の投与開始前からの平均変化量は -2.5 時間であり、プラセボ群との差は統計学的に有意であった（表 9）。治療効果は早期（投与 1 週目）から認められた。Neupro の至適用量は、4, 6, 8, 10, 12, 14 及び 16 mg/24 h がそれぞれ患者の 2%, 6%, 8%, 9%, 16%, 11% 及び 44% で確立した。

表 9 PD-5 : Intent-to-Treat 解析対象集団における投与終了時の「オフ」時間の投与開始前からの平均変化量

投与群	投与開始前からの平均変化量	プラセボ群との差
プラセボ	-0.9	該当なし
Neupro 最大 16 mg/24 h	-2.5	-1.6

14.2 レストレスレッグス症候群

中等度から高度の RLS 患者 1309 例を臨床プログラムに組み入れた。RLS 患者を対象として Neupro の有効性を評価した主要試験は、固定用量無作為化二重盲検プラセボ対照試験 2 試験（維持期間 6 ヶ月間）であった。Neupro 0.5 mg/24 h ~ 3 mg/24 h 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。これらの 2 試験において、RLS の平均罹患期間は 2.1 ~ 3.1 年であり、患者の平均年齢は約 55 歳（範囲 19 ~ 78 歳）で、約 68% が女性、97% が白人であった。両試験とも、貼付剤は腹部、大腿部、臀部、側腹部、肩部、上腕部を含む体の部位に貼付し、貼付部位は毎日変更した。

Neupro の治療効果を複合主要有効性評価項目として評価するために用いた 2 種類の評価方法は、国際レストレスレッグス症候群評価尺度（IRLS 評価尺度）及び臨床全般印象尺度 - 改善度（CGI-I）である。IRLS 評価尺度は 10 項目で構成され、RLS に関連する、知覚症状、運動症状、睡眠障害、昼間の眠気、並びに日常生活動作及び気分に対する影響の程度を評価する。スコアは 0（症状なし） ~ 40（最も重症）である。CGI-I は 7 点尺度の評価尺度であり、患者の状態（全般的な改善）を評価する。

RLS-1

本試験は、中等度から高度の RLS 患者を対象とした多施設共同 5 群並行群間 Neupro 固定用量試験である。計 505 例を本試験に無作為割付けした。本試験は米国の約 50 施設で実施した。患者

にプラセボ又は Neupro (0.5 mg/24 h, 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h) を投与した。Neupro は 1 日用量 0.5 mg/24 h で開始し, 4 週間かけて割付け 1 日用量に漸増した。続いて, 6 ヶ月間の維持期間の後に, 7 日間の漸減期間を設けた。

投与開始前の平均 IRLS 合計スコアは全群で同程度であった (プラセボ, Neupro 0.5 mg/24 h, 1 mg/24 h, 2 mg/24 h 及び 3 mg/24 h 群でそれぞれ 23.5, 23.1, 23.2, 23.3 及び 23.6)。Neupro の全 4 用量群で, 投与終了時の IRLS 合計スコア (平均値) は投与開始前と比較して低下した。IRLS 合計スコア及び CGI 項目 1 の投与開始前からの平均変化量, 並びにプラセボ群との差を投与群別に表 10 に示す。Neupro 2 mg/24 h 群及び 3 mg/24 h 群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった。維持期間終了時の IRLS スコアが 0 であった患者は, Neupro 投与患者では 23%, プラセボ投与患者では 9.1%であった。治療効果は 1 mg/24 h の用量から認められた。

表 10 RLS-1 : 複合主要評価項目の共分散分析—Intent-to-Treat 解析対象集団における維持期間終了時の投与開始前からの変化量

評価項目	投与群	投与開始前からの平均変化量	プラセボ群との差
IRLS 合計スコア	プラセボ	-9.0	該当なし
	0.5 mg/24 h	-11.1	-2.2
	1 mg/24 h	-11.2	-2.3
	2 mg/24 h	-13.5	-4.5
	3 mg/24 h	-14.2	-5.2
CGI 項目 1	プラセボ	-1.4	該当なし
	0.5 mg/24 h	-1.8	-0.35
	1 mg/24 h	-1.7	-0.32
	2 mg/24 h	-2.1	-0.65
	3 mg/24 h	-2.3	-0.90

RLS-2

本試験は, 中等度から高度の RLS 患者を対象とした多施設共同 4 群並行群間試験である。計 458 例を本試験に無作為割付けした。本試験は欧州 8 ヶ国の約 50 施設で実施した。患者にプラセボ又は Neupro (1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h) を投与した。Neupro は 1 日用量 1 mg/24 h で開始し, 3 週間かけて割付け 1 日用量に漸増した。続いて, 6 ヶ月間の維持期間の後に, 7 日間の漸減期間を設けた。

投与開始前の平均 IRLS 合計スコアは全群で同程度であった (プラセボ, Neupro 1 mg/24 h, 2 mg/24 h 及び 3 mg/24 h 群でそれぞれ 28.1, 28.1, 28.2 及び 28.0)。Neupro の全 3 用量群で, 投与終了時の IRLS 合計スコア (平均値) は投与開始前と比較して低下した。IRLS 合計スコア及び CGI 項目 1 の投与開始前からの平均変化量, 並びにプラセボ群との差を投与群別に表 11 に示

す。Neupro 全3用量群（1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h）とプラセボ群との差は統計学的に有意であった。維持期間終了時の IRLS スコアが 0 であった患者は、Neupro 投与患者では 24%、プラセボ投与患者では 12%であった。治療効果は 1 mg/24 h の用量から認められた。

表 11 RLS-2：複合主要評価項目の共分散分析—Intent-to-Treat 解析対象集団における維持期間終了時の投与開始前からの変化量

評価項目	投与群	投与開始前からの平均変化量	プラセボ群との差
IRLS 合計スコア	プラセボ	-8.6	該当なし
	1 mg/24 h	-13.7	-5.1
	2 mg/24 h	-16.2	-7.5
	3 mg/24 h	-16.8	-8.2
CGI 項目 1	プラセボ	-1.3	該当なし
	1 mg/24 h	-2.0	-0.76
	2 mg/24 h	-2.4	-1.07
	3 mg/24 h	-2.5	-1.21

16 包装/貯法及び取扱い上の注意

貼付剤は小袋に個包装されている。

各含量の貼付剤 30 枚が箱に梱包されている。

1 mg/24 h 貼付剤	30 枚入り	NDC #50474-801-03
2 mg/24 h 貼付剤	30 枚入り	NDC #50474-802-03
3 mg/24 h 貼付剤	30 枚入り	NDC #50474-803-03
4 mg/24 h 貼付剤	30 枚入り	NDC #50474-804-03
6 mg/24 h 貼付剤	30 枚入り	NDC #50474-805-03
8 mg/24 h 貼付剤	30 枚入り	NDC #50474-806-03

20～25°C（68～77°F）で保管すること。許容範囲は 15～30°C（59～86°F）である [USP の室温の調整の項参照]。

Neupro は開封せずに小袋のまま保管すること。小袋から出して保管してはならない。

貼付剤を開封後は速やかに貼付すること。使用済みの貼付剤はゴミ箱に廃棄し、小児やペットなどが誤って身体に貼り付けたり、口に入れたりしないようにすること。

17 患者向け情報

FDA 承認済の患者向け添付文書（患者向け情報）を参照すること。

17.1 亜硫酸塩に対する感受性

亜硫酸塩に対する感受性の可能性について患者に説明すること。Neupro はメタ亜硫酸ナトリウムを含有するため、感受性の高い患者に対してアレルギー反応（アナフィラキシー症状、生命を脅かす又はこれより軽度の喘息症状など）を誘発する可能性がある。亜硫酸塩に対するアレルギーはサルファ剤に対するアレルギーとは異なる。

17.2 日常生活動作中の突発的睡眠、及び傾眠

Neupro による鎮静作用（傾眠、特に日常生活動作中の突発的睡眠など）の可能性を患者に説明し、注意するよう指導すること。傾眠は多く認められる副作用で重大な結果をもたらす可能性があるため、Neupro が精神機能や運動能力に悪影響を及ぼすかどうかを判断できる十分な使用経験が得られるまでは、自動車の運転などの危険を伴う作業に従事しないこと。Neupro の投与中に傾眠の増加や日常生活動作中（テレビの視聴中、自動車に同乗中など）の新たな突発的睡眠エピソードが認められた場合は、医師の診察を受けるまで自動車の運転などの危険を伴う作業に従事しないこと。また、Neupro の投与前に傾眠、又は前兆のない突発的睡眠の既往歴を有する患者は、本剤の投与中に自動車の運転、機械の操作、高所作業に従事しないこと。

Neupro を投与中の飲酒や、鎮静剤などの中枢神経系抑制薬（ベンゾジアゼピン系薬物、抗精神病薬、抗うつ薬など）との併用は、これらの作用を相加的に増強する可能性があるため注意が必要である。

17.3 幻覚/精神病様行動

Neupro の投与中に幻覚及びその他の精神病様行動が発現する可能性があり、特にパーキンソン病患者の高齢者では非高齢者よりリスクが高いことを患者に説明すること。

17.4 症候性低血圧

Neupro の投与中に症候性（又は無症候性）低血圧を発現する可能性があることを患者に説明すること。低血圧は投与初期に生じる場合が多い。座っている状態や横になっている状態から急に起き上がらないよう注意すること。特に、座っている状態や横になっている状態を長時間続けている場合、並びに Neupro の投与初期では注意が必要である。

17.5 失神

ドパミン受容体作動薬の投与中に失神を起こす可能性があることから、Neupro の投与中も注意するよう患者に指導すること。

17.6 衝動制御障害/強迫行動

一般的なパーキンソン病治療薬（Neupro を含む）の単剤又は併用投与により、衝動制御障害や強迫行動が生じる可能性があることを患者に説明すること。薬剤とこれらの事象の因果関係は証明されていないが、薬剤の減量又は中止により衝動が消失した症例も報告されている。Neupro 投与中の賭博衝動、性欲亢進などの衝動が新たに出現又は亢進していないかを医師は患者に確認し、患者もこれらの衝動が出現又は亢進した場合は医師に報告すること。Neupro の投与中にこのような衝動が出現した場合は、本剤の減量又は中止を検討すること。

17.7 血圧上昇及び心拍数増加

Neupro は血圧上昇及び心拍数増加を引き起こす可能性があることを患者に説明すること。

17.8 体重増加及び体液貯留

末梢性浮腫の悪化症状として体重増加及び体液貯留が生じる可能性があることを患者に説明すること。

17.9 ジスキネジー

Neupro はジスキネジーを誘発及び/又は悪化させる可能性があることを患者に説明すること。

17.10 適用部位反応

Neupro 貼付剤により ASR が生じる可能性があるため、貼付部位を毎日変更する必要があることを患者に説明すること。同一部位に 14 日以内に貼付してはならない。ASR が数日間以上持続する場合、程度が悪化した場合、皮膚反応が貼付部位の外側まで広がった場合は、患者は医師に報告すること。

貼付剤による皮疹や刺激感が発現した場合は、治癒するまで病変部を直射日光に曝露してはならない。日光に曝露すると皮膚が変色することがある。

17.11 黒色腫

黒色腫を発症するリスクが上昇することをパーキンソン病患者に説明すること。また、Neupro を投与する際は、適応症を問わず、黒色腫を頻回・定期的にモニタリングする必要があることを患者に説明すること。

17.12 レストレスレッグス症候群の Augmentation（増悪）及び反跳現象

RLS 症状が 1 日の中でより早期に発現する場合や悪化する場合があることを患者に説明すること。

17.13 磁気共鳴映像法（MRI）及び電氣的除細動

磁気共鳴映像法（MRI）又は電氣的除細動は Neupro 貼付部位に熱傷を引き起こす可能性があるため、これらの処置を実施する前に本剤を剥がすよう患者に指導すること。

17.14 熱への曝露

貼付剤に熱を与えることで薬剤の吸収が亢進する可能性があることを患者に説明すること。貼付剤は外部から熱（あなか、サウナ、高温の風呂など）を与えることで薬剤の体内吸収量が増加することがあるため、本剤の貼付部位にあなかなどの熱源が当たらないよう患者に指導すること。また、直射日光への曝露も避けるよう指導すること。

17.15 悪心、嘔吐及び消化不良

Neupro の投与中に悪心、嘔吐、一般的な胃腸障害（消化不良、腹部不快感）が発現する可能性があることを患者に説明すること。悪心及び嘔吐は特に投与初期に発現する可能性が高く、用量調節が必要な場合もある。

17.16 適用上の注意

Neupro は 24 時間継続して皮膚に貼付するよう患者に指導すること。24 時間後に貼付剤を剥がして、新しい貼付剤を直ちに貼付する。患者は日中又は夜間の都合の良い時刻を決めて、毎日ほぼ同じ時間に貼付する。予定時刻に貼り替え忘れた場合は、できるだけ早く新しい貼付剤を貼付し、翌日は予定時刻に貼り替える。

貼付部位は毎日変更すること（右半身の次は左半身、上半身の次は下半身など）。同一部位に 14 日以内に貼付してはならない。

貼付剤は、小袋を開封して保護ライナーを剥がしたら、直ちに貼付する。貼付後は 30 秒間押し付けて皮膚にしっかり接着させる（特に、縁がしっかり接着していることを確認する）。

Neupro は 1 日 1 回貼付する。貼付部位は、腹部、大腿部、臀部、側腹部、肩部及び上腕部の清潔で乾燥した正常な皮膚とする。体毛のある部位に貼付する場合は、3 日前までに毛を剃っておく。きつい衣服でこすれる部位、ベルトが当たる部位、しわのある皮膚、発赤や刺激感のある皮膚には貼付しないこと。貼付部位にクリーム、ローション、軟膏、オイル、パウダーなどを塗布しないこと。貼付後は手を洗って手に付着した薬剤を洗い流すこと。また、手を洗う前に眼などを触らないよう注意すること。

Neupro は切って使用しないこと。また、破損した貼付剤は使用しないこと。

シャワー中や入浴中，運動中に貼付剤が剥がれないように注意すること。貼付剤の端がめくれた場合は絆創膏などのテープで固定する。貼付剤が剥がれた場合は，直ちに他の部位に新しい貼付剤を貼付し，次の予定時刻に貼付剤を貼り替える。

貼付剤の剥離：Neupro を剥がすときは，刺激を避けるため，ゆっくりと丁寧に行うこと。使用済みの貼付剤は，粘着面を内側に半分に折って貼り合わせ，小児及びペットの手の届かない場所に廃棄すること。貼付部位は石鹸で洗い，薬剤と粘着剤を洗い流す。薬剤や粘着剤が残存する場合は，ベビーオイルやミネラルオイルでふき取る。アルコールなどの溶剤（マニキュア除光液など）は皮膚刺激の原因となることがあるので使用してはならない。

製造業者：

UCB, Inc.

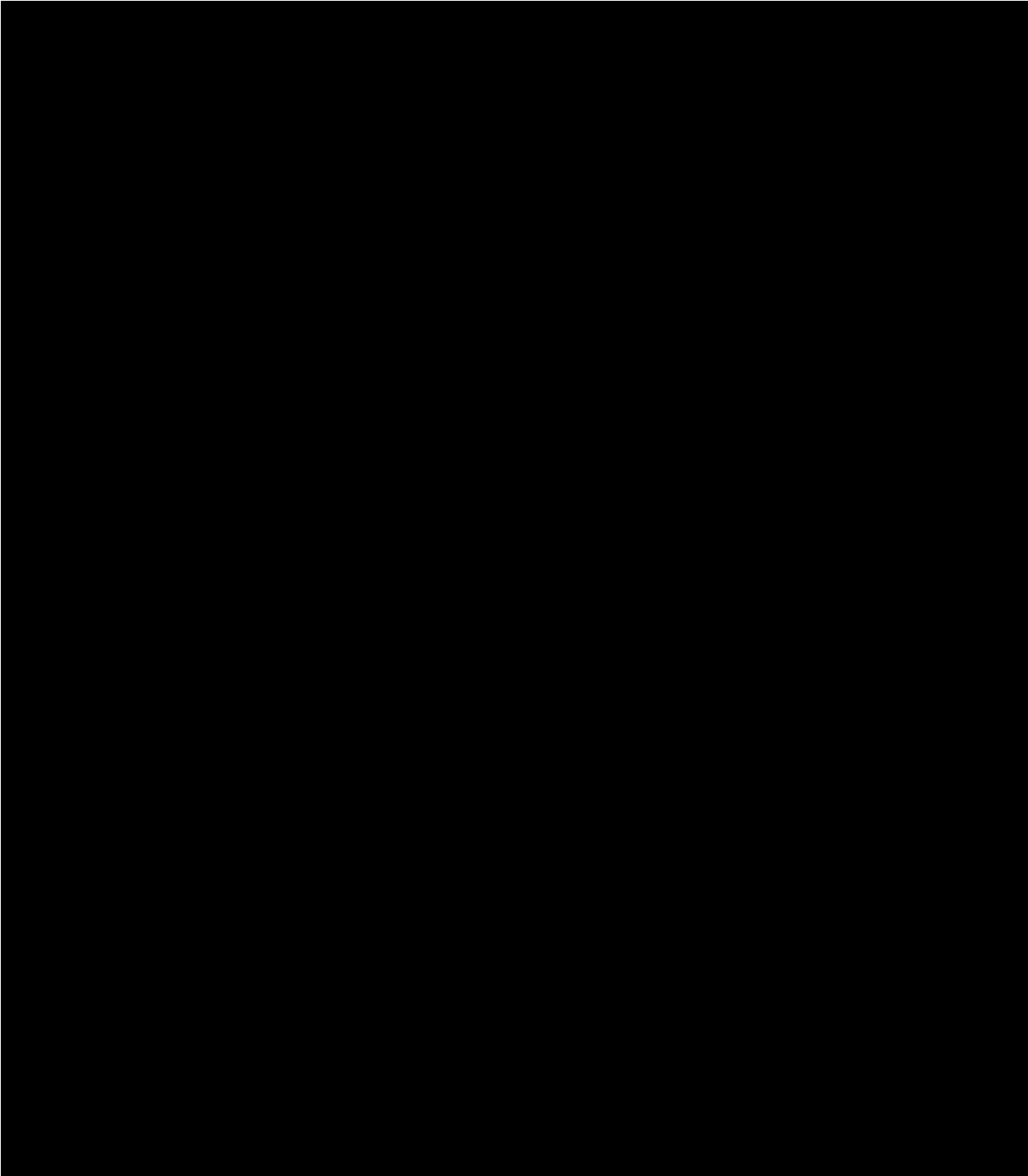
Smyrna, GA 30080

ドイツ製

1E

Approved: 20

**Company Core Data Sheet
Rotigotine**



2ページから14ページは省略

1.7 同種同効品一覧表

パーキンソン病又はパーキンソン症候群の効能・効果を有するドパミン受容体刺激薬として、プラミペキソール塩酸塩、タリペキソール塩酸塩、ロピニロール塩酸塩、カベルゴリン、ペルゴリドメシル酸塩、ブロモクリプチンメシル酸塩がある。また、レストレスレッグス症候群の効能・効果を有する同種同効品としてプラミペキソール塩酸塩（ビ・シフロール錠）、ガバペンチン エナカルビル（レグナイト錠）がある。

同種同効品としてプラミペキソール塩酸塩（ビ・シフロール錠，表 1.7-1），プラミペキソール塩酸塩（ミラペックス LA 錠，表 1.7-2），タリペキソール塩酸塩（表 1.7-2），ロピニロール塩酸塩（レキップ錠，表 1.7-3），カベルゴリン（表 1.7-3），ペルゴリドメシル酸塩（表 1.7-4），ブロモクリプチンメシル酸塩（表 1.7-4），ロピニロール塩酸塩（レキップ CR 錠，表 1.7-5），ガバペンチン エナカルビル（レグナイト錠，表 1.7-5）をロチゴチン（表 1.7-1）と比較して示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1)

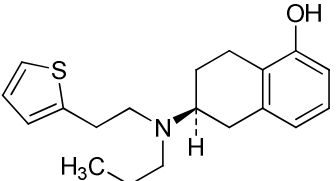
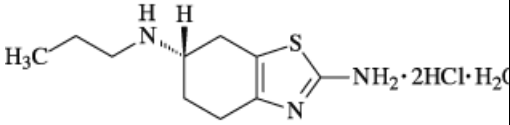
一般的名称	ロチゴチン	プラミペキソール塩酸塩水和物
販売名	ニュープロパッチ 2.25mg ニュープロパッチ 4.5mg ニュープロパッチ 9mg ニュープロパッチ 13.5mg	ビ・シフロール錠 0.125mg ビ・シフロール錠 0.5mg
会社名	大塚製薬株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日		パーキンソン病：2003年10月16日 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）：2010年1月20日
再評価年月		
再審査年月		
規制区分	劇薬	劇薬 処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	経皮吸収型製剤 ニュープロパッチ 2.25mg：ロチゴチン 2.25mg ニュープロパッチ 4.5mg：ロチゴチン 4.5mg ニュープロパッチ 9mg：ロチゴチン 9mg ニュープロパッチ 13.5mg：ロチゴチン 13.5mg	素錠 ビ・シフロール錠 0.125mg：プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.125mg ビ・シフロール錠 0.5mg：プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.5mg
効能又は効果	ニュープロパッチ 2.25 mg, 同パッチ 4.5 mg ・パーキンソン病 ・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群） ニュープロパッチ 9 mg, 同パッチ 13.5 mg ・パーキンソン病	パーキンソン病 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）
効能又は効果に関連する使用上の注意	レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。	レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	ロチゴチン	プラミペキソール塩酸塩水和物
<p>用法及び用量</p>	<p>・パーキンソン病 〔ニュープロパッチ 2.25 mg, 同パッチ 4.5 mg, 同パッチ 9 mg, 同パッチ 13.5 mg〕 通常, 成人にはロチゴチンとして 1 日 1 回 4.5 mg/日からはじめ, 以後経過を観察しながら 1 週間毎に 1 日量として 4.5 mg ずつ増量し維持量 (標準 1 日量 9 mg~36 mg) を定める。なお, 年齢, 症状により適宜増減できるが, 1 日量は 36 mg を超えないこと。 本剤は肩, 上腕部, 腹部, 側腹部, 臀部, 大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し, 24 時間毎に貼り替える。</p> <p>・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群 (下肢静止不能症候群) 〔ニュープロパッチ 2.25 mg, 同パッチ 4.5 mg〕 通常, 成人にはロチゴチンとして 1 日 1 回 2.25 mg/日からはじめ, 以後経過を観察しながら 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 2.25 mg ずつ増量し維持量 (標準 1 日量 4.5 mg~6.75 mg) を定める。なお, 年齢, 症状により適宜増減できるが, 1 日量は 6.75 mg を超えないこと。 本剤は肩, 上腕部, 腹部, 側腹部, 臀部, 大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し, 24 時間毎に貼り替える。</p>	<p>1. パーキンソン病 通常, 成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.25mg からはじめ, 2 週目に 1 日量を 0.5mg とし, 以後経過を観察しながら, 1 週間毎に 1 日量として 0.5mg ずつ増量し, 維持量 (標準 1 日量 1.5~4.5mg) を定める。1 日量がプラミペキソール塩酸塩水和物として 1.5mg 未満の場合は 2 回に分割して朝夕食後に, 1.5mg 以上の場合は 3 回に分割して毎食後経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減ができるが, 1 日量は 4.5mg を超えないこと。</p> <p>2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群 (下肢静止不能症候群) 通常, 成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 0.25mg を 1 日 1 回就寝 2~3 時間前に経口投与する。投与は 1 日 0.125mg より開始し, 症状に応じて 1 日 0.75mg を超えない範囲で適宜増減するが, 増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	ロチゴチン	プラミペキソール塩酸塩水和物																	
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p>	<p>●全効能共通</p> <p>(1) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所は毎回変更すること。(「2. 重要な基本的注意 (7)」の項参照)</p> <p>(2) 貼付後、20～30 秒間手のひらでしっかり押し付けて、本剤が皮膚面に完全に接着するようにすること。</p> <p>●パーキンソン病</p> <p>(1) 本剤の投与は、「用法・用量」に従い少量から開始し、幻覚、妄想等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量(標準1日量9mg～36mg)まで増量すること。(「1. 慎重投与 (1) (3)」の項、「2. 重要な基本的注意 (2) (3)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 (2) 幻覚、妄想、せん妄、錯乱」の項参照)</p> <p>(2) 本剤の投与を中止する場合は、患者の状態を十分に観察しながら、徐々に減量すること。漸減の目安は、原則として1日おきに1日量として4.5mg ずつ減量すること。(「2. 重要な基本的注意 (4)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 (3) 悪性症候群」の項参照)</p> <p>●中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)</p> <p>本剤の投与を中止する場合は、患者の状態を十分に観察しながら、徐々に減量すること。漸減の目安は、原則として1日おきに1日量として2.25mg ずつ減量すること。(「2. 重要な基本的注意 (4)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 (3) 悪性症候群」の項参照)</p>	<p>1. パーキンソン病</p> <p>(1) 本剤の投与は、少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量(標準1日量1.5～4.5mg)まで増量すること。[「慎重投与」, 「重要な基本的注意」, 「副作用」の項参照]</p> <p>(2) 腎機能障害患者に対する投与方法</p> <p>本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される。腎機能障害患者(クレアチニンクリアランスが50mL/min未満)に本剤を投与すると、腎クリアランスの低下により本剤の消失半減期が延長するため、次のような投与方法を目安に投与回数を調節し腎機能に注意しながら慎重に漸増すること。なお、腎機能障害患者に対する最大1日量及び最大1回量は下表のとおりとする。また、透析患者あるいは非常に高度な腎機能障害患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。[「慎重投与」, 「高齢者への投与」, 「薬物動態」の項参照]</p> <table border="1" data-bbox="884 936 1390 1435"> <thead> <tr> <th>CCr (mL/min)</th> <th>投与方法</th> <th>初回1日投与量</th> <th>最大1日量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">CCr≥50</td> <td>1日量として1.5mg未満:1日2回投与</td> <td rowspan="2">0.125mg×2回</td> <td rowspan="2">4.5mg (1.5mg×3回)</td> </tr> <tr> <td>1日量として1.5mg以上:1日3回投与</td> </tr> <tr> <td>50>CCr≥20</td> <td>1日2回投与</td> <td>0.125mg×2回</td> <td>2.25mg (1.125mg×2回)</td> </tr> <tr> <td>CCr<20</td> <td>1日1回投与</td> <td>0.125mg×1回</td> <td>1.5mg (1.5mg×1回)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CCr:クレアチニンクリアランス</p> <p>2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)</p> <p>特発性レストレスレッグス症候群における1日最大投与量(0.75mg)は、パーキンソン病患者よりも低いため、クレアチニンクリアランスが20mL/min以上の腎機能障害患者では減量の必要はないが、透析中あるいはクレアチニンクリアランスが20mL/min未満の高度な腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対する本剤の投与については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。[「慎重投与」, 「高齢者への投与」, 「薬物動態」の項参照]</p>	CCr (mL/min)	投与方法	初回1日投与量	最大1日量	CCr≥50	1日量として1.5mg未満:1日2回投与	0.125mg×2回	4.5mg (1.5mg×3回)	1日量として1.5mg以上:1日3回投与	50>CCr≥20	1日2回投与	0.125mg×2回	2.25mg (1.125mg×2回)	CCr<20	1日1回投与	0.125mg×1回	1.5mg (1.5mg×1回)
	CCr (mL/min)	投与方法	初回1日投与量	最大1日量															
CCr≥50	1日量として1.5mg未満:1日2回投与	0.125mg×2回	4.5mg (1.5mg×3回)																
	1日量として1.5mg以上:1日3回投与																		
50>CCr≥20	1日2回投与	0.125mg×2回	2.25mg (1.125mg×2回)																
CCr<20	1日1回投与	0.125mg×1回	1.5mg (1.5mg×1回)																

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	ロチゴチン	プラミペキソール塩酸塩水和物
警告	<p>〔警告〕</p> <p>前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤貼付中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。（「2. 重要な基本的注意 (1)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 突発的睡眠」の項参照）</p>	<p>警告</p> <p>前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。〔「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕</p>
禁忌（次の患者には投与しないこと）	<p>〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕</p> <p>1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）〕</p> <p>(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者〔症状が増悪又は発現しやすくなることがある。〕（「2. 重要な基本的注意 (3)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 2) 幻覚、妄想、せん妄、錯乱」の項参照）</p> <p>(2) 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者〔心疾患が増悪又は再発することがある。〕</p> <p>(3) 低血圧症の患者〔症状が悪化することがある。（「2. 重要な基本的注意 (2)」の項参照）〕</p> <p>(4) 重度の肝障害のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。〕</p> <p>(5) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後 1 年以上経過した後初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。（〔警告〕の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 突発的睡眠」の項参照）</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者〔症状が増悪又は発現しやすくなることがある（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）〕</p> <p>(2) 腎機能障害のある患者〔副作用が発現しやすくなるおそれがあり、また、本剤は主に尿中に未変化体として排泄される（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3) 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者〔副作用が発現しやすくなるおそれがある（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）〕</p> <p>(4) 低血圧症の患者〔症状が悪化することがある（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）〕</p> <p>(5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後 1 年以上経過した後初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。〔「警告」、「副作用」の項参照〕</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	ロチゴチン	プラミペキソール塩酸塩水和物
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(2) 本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により起立性低血圧がみられることがある。本剤の投与は少量から開始し、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の兆候や症状が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 本剤を他の抗パーキンソン剤と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、妄想、錯乱等の副作用が発現しやすくなる可能性があるため、これらの副作用があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「4. 副作用 (1) 重大な副作用 2) 幻覚、妄想、せん妄、錯乱」の項参照)</p> <p>(4) 本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるため、減量・中止が必要な場合は漸減すること。(「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 悪性症候群」の項参照)</p> <p>(5) 本剤を含めた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)、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されている。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>(6) レストレスレッグス症候群患者において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により Augmentation (症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の部位への症状拡大) が認められることがある。このような症状が認められた場合には、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>(7) 本剤の貼付により皮膚症状が発現した場合には、必要に応じてステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、あるいは本剤の使用を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。また、小水疱を含む適用部位反応が発現した場合、あるいは適用部位以外に及ぶ広範な皮膚炎が認められた場合には本剤の使用を速やかに中止すること。なお、適用部位に発疹や刺激反応等が認められた場合には、日光により発現部位の皮膚が変色するおそれがあるので、回復するまで発現部位への直射日光は避けること。</p> <p>(8) 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇するため、貼り替えの際は先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及び介護者等に指導すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(2) 特に投与初期には、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、血圧等の観察を十分に行うこと。また、これらの症状が発現した場合には、症状の程度に応じて、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。[「副作用」の項参照]</p> <p>(3) 臨床試験において、本剤を他の抗パーキンソン剤(レボドパ、抗コリン剤、アマタジン塩酸塩、ドロキシドパ)と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすことが認められている。これらの副作用があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮すること。[「相互作用」、 「副作用」の項参照]</p> <p>(4) パーキンソン病患者において、本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるので、減量・中止が必要な場合は漸減すること。[「副作用」の項参照]</p> <p>なお、特発性レストレスレッグス症候群患者においては、パーキンソン病患者よりも用量が低いため、漸減しなくてもよい。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>(5) 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>(6) レストレスレッグス症候群患者において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により Augmentation (夜間の症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の四肢への症状拡大) が認められることがあるため、このような症状が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な措置を講じること。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	ロチゴチン	プラミペキソール塩酸塩水和物																								
使用上の注意	<p>3. 相互作用 本剤は主に抱合酵素(硫酸抱合酵素及びグルクロン酸抱合酵素)とCYP(CYP2C19, CYP1A2等)で代謝される。(〔薬物動態〕の項参照) 併用注意(併用に注意すること)</p>	<p>3. 相互作用 本剤は、肝薬物代謝酵素 P-450 による代謝をほとんど受けず、主に尿中に未変化体のまま排泄される。 併用注意(併用に注意すること)</p>																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 461 544 510">薬剤名等</th> <th data-bbox="544 461 683 510">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="683 461 860 510">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 510 544 656">ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤, プチロフェノン系薬剤, メトクロプラミド等</td> <td data-bbox="544 510 683 656">本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td data-bbox="683 510 860 656">本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 656 544 898">抗パーキンソン剤 レボドパ, 抗コリン剤, アマンタジン塩酸塩, ドロキシドパ, エンタカボン, セレギリン塩酸塩, ゾニサミド等</td> <td data-bbox="544 656 683 898">ジスキネジア, 幻覚, 錯乱等の副作用が増強することがある。</td> <td data-bbox="683 656 860 898">相互に作用が増強することがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤, プチロフェノン系薬剤, メトクロプラミド等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。	抗パーキンソン剤 レボドパ, 抗コリン剤, アマンタジン塩酸塩, ドロキシドパ, エンタカボン, セレギリン塩酸塩, ゾニサミド等	ジスキネジア, 幻覚, 錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="880 461 1067 510">薬剤名等</th> <th data-bbox="1067 461 1206 510">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1206 461 1383 510">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="880 510 1067 797">カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン, アマンタジン塩酸塩</td> <td data-bbox="1067 510 1206 797">ジスキネジア, 幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。</td> <td data-bbox="1206 510 1383 797">カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。 [「薬物動態」の項参照]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="880 797 1067 943">鎮静剤 アルコール</td> <td data-bbox="1067 797 1206 943">作用が増強するおそれがある。</td> <td data-bbox="1206 797 1383 943">機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="880 943 1067 1133">ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤, プチロフェノン系薬剤, メトクロプラミド, ドンペリドン</td> <td data-bbox="1067 943 1206 1133">本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td data-bbox="1206 943 1383 1133">本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="880 1133 1067 1290">抗パーキンソン剤 レボドパ, 抗コリン剤, アマンタジン塩酸塩, ドロキシドパ</td> <td data-bbox="1067 1133 1206 1290">ジスキネジア, 幻覚, 錯乱等の副作用が増強することがある。</td> <td data-bbox="1206 1133 1383 1290">相互に作用が増強することがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン, アマンタジン塩酸塩	ジスキネジア, 幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。 [「薬物動態」の項参照]	鎮静剤 アルコール	作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。	ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤, プチロフェノン系薬剤, メトクロプラミド, ドンペリドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。	抗パーキンソン剤 レボドパ, 抗コリン剤, アマンタジン塩酸塩, ドロキシドパ	ジスキネジア, 幻覚, 錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
	ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤, プチロフェノン系薬剤, メトクロプラミド等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。																							
	抗パーキンソン剤 レボドパ, 抗コリン剤, アマンタジン塩酸塩, ドロキシドパ, エンタカボン, セレギリン塩酸塩, ゾニサミド等	ジスキネジア, 幻覚, 錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン, アマンタジン塩酸塩	ジスキネジア, 幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。 [「薬物動態」の項参照]																								
鎮静剤 アルコール	作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。																								
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤, プチロフェノン系薬剤, メトクロプラミド, ドンペリドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。																								
抗パーキンソン剤 レボドパ, 抗コリン剤, アマンタジン塩酸塩, ドロキシドパ	ジスキネジア, 幻覚, 錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。																								

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	ロチゴチン	プラミペキソール塩酸塩水和物
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用</p> <p>・パーキンソン病 パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験において 739 例に本剤が投与された。うち 264 例は第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ 1,003 例であった。のべ 1,003 例中 838 例 (83.5%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、適用部位反応 572 例 (57.0%)、悪心 160 例 (16.0%)、幻覚 117 例 (11.7%)、ジスキネジア 116 例 (11.6%)、傾眠 90 例 (9.0%)、嘔吐 76 例 (7.6%) 等であった。</p> <p>・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群 (下肢静止不能症候群) 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験において、411 例に本剤が投与された。うち 135 例は第Ⅱ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ 546 例であった。のべ 546 例中 399 例 (73.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、適用部位反応 193 例 (35.3%)、悪心 189 例 (34.6%)、傾眠 78 例 (14.3%)、適用部位そう痒 41 例 (7.5%)、頭痛 40 例 (7.3%)、嘔吐 40 例 (7.3%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 突発的睡眠 (1%未満) : 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。(〔警告〕の項及び「2. 重要な基本的注意 (1)」の項参照)</p> <p>2) 幻覚 (7.6%)、妄想 (1%未満)、せん妄 (1%未満)、錯乱 (頻度不明*) : 幻覚 (主に幻視)、妄想、せん妄、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意 (3)」の項参照)</p> <p>3) 悪性症候群 (1%未満) : 本剤の急激な減量又は中止、あるいは非定型抗精神病薬の併用により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK (CPK) の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意 (4)」の項参照)</p>	<p>4. 副作用</p> <p>パーキンソン病患者を対象とした国内の臨床試験において、総症例 337 例中 242 例 (71.8%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、ジスキネジア 59 例 (17.5%)、傾眠 57 例 (16.9%)、嘔気 57 例 (16.9%)、消化不良 55 例 (16.3%)、幻覚 52 例 (15.4%) 等であった。臨床検査の特定の項目において、異常変動が偏ることはなかった。(承認時)</p> <p>特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内の臨床試験において、総症例 174 例中 102 例 (58.6%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、悪心 52 例 (29.9%)、傾眠 29 例 (16.7%)、頭痛 13 例 (7.5%)、胃不快感 12 例 (6.9%) 等であった。臨床検査の特定の項目において、異常変動が偏ることはなかった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 突発的睡眠 (0.1~5%未満) : 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。</p> <p>2) 幻覚 (15.4%)、妄想、せん妄、激越 (0.1~5%未満)、錯乱 (頻度不明^注) : 幻覚 (主に幻視)、妄想、せん妄、激越、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 悪性症候群 (頻度不明^注) : パーキンソン病患者において、本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK (CPK) の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。</p> <p>注) 海外添付文書に記載されたものであるため頻度不明 (国内の臨床試験では認められなかった副作用)。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	ロチゴチン					プラミペキソール塩酸塩水和物				
使用上の注意	(2) その他の副作用					(2) その他の副作用				
	種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*	以下のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				
	精神神経系	傾眠 (10.8%)、ジスキネジア (7.5%)	頭痛、浮腫、めまい、体位性めまい、不眠	浮腫、めまい、幻聴、パーキンソン症状 (寸歩行等)、振戦、意識障害 (意識消失、意識レベルの低下等)、悪夢、うつ病、睡眠障害、失神、焦躁、レストレスレッグス症候群、不安、衝動制御障害 (病的賭博、強迫性購買等)、多汗、味覚異常、感覚鈍麻、錯覚、病的性欲亢進、精神症状、強迫性障害	嗜眠、異常な夢、痙攣		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
	消化器	悪心 (22.5%)、嘔吐 (7.5%)	便秘、食欲不振、腹部不快感、口渇	腹痛、下痢、消化不良、胃潰瘍、胃炎、胃腸炎、口内炎、口腔内不快感、口内乾燥、逆流性食道炎			過敏症皮膚	多汗、蕁麻疹、網状皮斑		過敏症状、そう痒症、発疹
	循環器		起立性低血圧	動悸、心房細動、上室性頻脈、高血圧、低血圧		筋・骨格系	CK (CPK) 上昇 (7.5%)	背部痛、腰痛		
	呼吸器			呼吸困難、咽喉頭障害 (疼痛、不快感等)、咳、しゃっくり		中枢・末梢神経系	ジスキネジア (17.5%)、傾眠 (16.8%)、めまい (12.5%)、頭痛 (5.5%)	ジストニア、緊張亢進、舌麻痺、運動過多、ミオクローヌス、声が出にくい、異常感覚、知覚減退、パーキンソニズムの増悪、浮動性めまい	失神	
	血液			貧血、白血球数減少、白血球数増多、赤血球数減少		自律神経系	口内乾燥 (8.3%)	起立性低血圧、高血圧、唾液増加		
	泌尿器			尿潜血、排尿困難		感覚器		苦味、眼のちらつき、複視、羞明		霧視、視力低下
	過敏症		発疹	そう痒、蕁麻疹、紅斑		精神神経系	食欲不振 (12.2%)、不眠 (6.5%)	不安、神経過敏、気分高揚感、悪夢、早朝覚醒、ねぼけ様症状、異夢、徘徊		病的性欲亢進、性欲減退、過食 (体重増加)、病的賭博、強迫性購買、健忘、不穏
	眼			視覚異常、眼のチカチカ	霧視	消化管	悪心 (29.9%)、嘔吐 (16.9%)、消化不良 (11.9%)、便秘 (9.0%)、胃不快感 (6.9%)、嘔吐 (5.9%)	腹痛、胃潰瘍、口内炎、胃炎、気鼓腸放屁、イレウス、上腹部痛		体重減少
	肝臓			AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP の上昇等の肝機能障害		肝臓		肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇等)		
	腎臓			BUN 上昇、尿糖		内分泌		プロラクチン低下、成長ホルモン上昇		
	代謝			血糖上昇、低カリウム血症、低ナトリウム血症		代謝		血糖値上昇		
	筋・骨格系		CK (CPK) 上昇	姿勢異常、斜頸、筋骨格硬直、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、頸部痛、筋痙攣、関節痛		循環器		心悸亢進、低血圧、動悸		
	適用部位注)	適用部位反応 (49.4%)	適用部位そう痒、適用部位紅斑	適用部位変色、適用部位水疱、適用部位刺激感、適用部位びらん、適用部位発疹、適用部位浮腫		泌尿器系		排尿頻回、尿蛋白陽性		
	その他		倦怠感、末梢性浮腫、体重減少	疲労、無力症、発熱、熱感、ほてり、冷汗、転倒、耳鳴、耳痛、不正出血、不規則月経、勃起障害、鼻炎、皮膚色素脱失	体重増加	一般的全身障害		末梢性浮腫、胸痛、けん怠感、疲労感、脱力感、手がピリピリする、転倒、口渇		
	注) このような場合には貼付部位を変えるなど適切な処置を行うこと。									
	*: 海外のみで認められている副作用のため頻度不明。									
						呼吸器				
						呼吸困難				
					肺炎、しゃっくり					

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	ロチゴチン	プラミペキソール塩酸塩水和物
使用上の注意	<p>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、患者の状態を観察しながら慎重に投与す ること。</p>	<p>5. 高齢者への投与 (1) パーキンソン病患者を対象とした臨床試験 において65歳以上の高齢者で非高齢者に比し、 幻覚等の精神症状の発現率が高い傾向が認め られているので、患者の状態を観察しながら慎 重に投与すること。幻覚等の精神症状があらわ れた場合には、減量又は投与を中止するととも に、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの 適切な処置を行うこと。 (2) 本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄され るが、高齢者では腎機能が低下していることが 多いので、少量(1日1回0.125mg)から投与 を開始するなど患者の状態を観察しながら慎 重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p>
	<p>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。〔妊娠中の婦人に対す る使用経験がなく、安全性は確立していない。 なお、生殖発生毒性試験で次のことが報告さ れている。〕 1) マウス及びラットの受胎能試験において、 血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した雌 受胎能の低下がみられた。 2) マウス及びラットの胚・胎児発生試験にお いて、血漿中プロラクチン濃度の低下に関連し た早期吸収胚の増加がみられた。 3) ラットの出生前及び出生後試験において、 血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した授 乳障害による出生児の生存性、発育及び機能の 低下がみられた。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ま しいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避 けさせること。〔臨床試験で本剤投与後に血 漿中プロラクチン濃度の低下が認められたた め、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)で乳汁中への移行が 報告されている。〕</p>	<p>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。〔妊娠中の婦人に対す る使用経験がなく、安全性は確立していない。 なお、動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験 で、次のことが認められている。〕 1) 受胎能及び一般生殖能試験 (Seg.I) (2.5mg/kg) で、血清プロラクチン濃度の低下 に基づく妊娠率の低下が認められている。 2) 器官形成期投与試験 (Seg.II) (1.5mg/kg) で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく生存 胎児数の減少が認められている。 3) 周産期及び授乳期投与試験 (Seg.III) (0.5mg/kg 以上) で、血清プロラクチン濃度の 低下に基づく出生児体重の低下が認められて いる。 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、や むを得ず投与する場合には授乳を中止させる こと。〔ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制 することが報告されており、乳汁分泌を抑制す る可能性がある。なお、動物実験(ラット)で 乳汁中へ移行することが認められている。〕</p>
	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児 に対する安全性は確立していない。(使用経 験がない)</p>	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児 に対する安全性は確立していない。(使用経 験がない)</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (10)

一般的名称	ロチゴチン	プラミペキソール塩酸塩水和物
<p>使用上の注意</p>	<p>8. 過量投与 徴候, 症状: 本剤の過量投与により, 悪心, 嘔吐, 不随意運動, 錯乱等のドパミン受容体刺激作用に関連する症状の発現が予想される。 処置: 過量投与が疑われる場合には, 速やかに本剤をすべて除去すること。 精神症状が見られた場合には, 抗精神病薬の投与を考慮する。また, 輸液の点滴静注, 心電図モニター, 血圧測定等の適切な処置とともに, 一般的な支持療法も考慮すること。なお, 血液透析は有用でないと考えられる。</p>	<p>8. 過量投与 (1) 症状 本剤の過量投与により, 悪心, 嘔吐, 過度の鎮静, 運動過多, 幻覚, 激越, 低血圧等の症状の発現が予想される。 (2) 処置 精神症状が見られた場合には, 抗精神病薬の投与を考慮する。また, 胃洗浄, 活性炭の使用, 輸液の点滴静注, 心電図モニター等の適切な処置とともに, 一般的な支持療法も考慮すること。なお, 血液透析による除去は期待できない。[「薬物動態」の項参照]</p>
	<p>9. 適用上の注意 使用時: (1) 貼付部位の皮膚を拭い, 清潔にしてから本剤を貼付すること。なお, 貼付する部位にクリーム, ローション又はパウダーを塗布しないこと。 (2) 皮膚刺激を避けるため, 毎回貼付部位を変えること。 (3) 創傷面に使用しないこと。 (4) 適用部位を外部熱 (過度の直射日光, あんか, サウナなどのその他の熱源) に曝露させないこと。[貼付部位の温度が上昇すると本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。] (5) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。 [ハサミ等で裁断すると本剤の有効成分が析出し, 血中濃度が低下するおそれがある。] (6) 本剤を扱った後は, 手に付着した薬剤を除去するため, 手を洗うこと。手洗い前に目に触れないこと。 (7) 貼付 24 時間後も本剤の成分が残っているので, 使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ, 小児の手及び目の届かないところに安全に廃棄すること。</p>	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時 (1) 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, 更には穿孔を起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。] (2) 本剤は光に対して不安定なため, 服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (11)

一般的名称	ロチゴチン	プラミペキソール塩酸塩水和物
<p>使用上の注意</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 以下の療法を行うときには、前もって本剤を除去すること。</p> <p>1) 電氣的除細動 (DC 細動除去等) [自動体外式除細動器 (AED) 等と接触した場合、本剤の支持体にアルミニウムが含まれるため、本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。]</p> <p>2) MRI (核磁気共鳴画像法) [本剤の支持体にアルミニウムが含まれるため、本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。]</p> <p>3) ジアテルミー (高周波療法) [本剤の温度が上昇するおそれがある。]</p> <p>(2) 麦角系ドパミン受容体作動薬の投与中に、後腹膜線維症、肺浸潤、胸水、胸膜肥厚、心膜炎、心弁膜症等の線維性合併症が報告されている。</p> <p>(3) アルビノラットに 13 週間反復皮下投与した試験において、網膜変性が報告されている。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>ラットのがん原性試験 (24 ヶ月間混餌投与) において、2mg/kg/日以上以上の投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいて本剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が報告されている。</p>
<p>備考</p>	<p>添付文書 (案) 2012 年 11 月作成</p>	<p>添付文書 2011 年 4 月改訂 (第 9 版)</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (1)

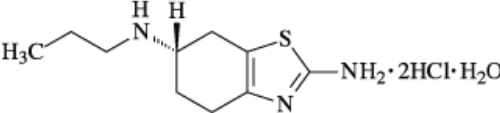
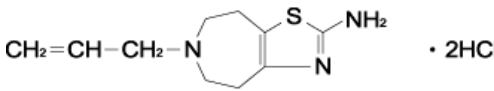
一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	タリペキソール塩酸塩
販売名	ミラペックス LA 錠 0.375mg ミラペックス LA 錠 1.5mg	ドミン錠 0.4
会社名	日本バーリンガーインゲルハイム株式会社	日本バーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	2011年4月22日	1996年4月16日
再評価年月		
再審査年月		2008年6月
規制区分	劇薬 処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	素錠 ミラペックス LA 錠 0.375mg : プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg ミラペックス LA 錠 1.5mg : プラミペキソール塩酸塩水和物として 1.5mg	素錠 ドミン錠 0.4 : タリペキソール塩酸塩として 0.4mg
効能又は効果	パーキンソン病	パーキンソン病
効能又は効果に関連する使用上の注意		
用法及び用量	通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として1日量0.375mg1日1回食後経口投与からはじめ、2週目に1日量を0.75mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.75mgずつ増量し、維持量(標準1日量1.5~4.5mg1日1回食後経口投与)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1日量は4.5mgを超えないこと。	通常、成人にはタリペキソール塩酸塩として1日1回0.2mg又は0.4mgを夕食後に経口投与から始め、経過を観察しながら1週間毎に1日量として0.4mgずつ漸増し、維持量(標準1日1.2mg~3.6mg)を定める。1日量がタリペキソール塩酸塩として0.8mgの場合は2回に分けて朝食後及び夕食後に、1.2mg以上の場合は3回に分けて毎食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	タリペキソール塩酸塩												
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p>	<p>(1) 本剤の投与は、少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量（標準1日量1.5～4.5mg）まで増量すること。[「慎重投与」、 「重要な基本的注意」、 「副作用」の項参照]</p> <p>(2) 腎機能障害患者に対する投与方法 腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30-50mL/min）には、治療開始1週間は本剤0.375mgを隔日投与し、増量が必要な場合には患者の状態（精神症状、消化器症状、血圧等）や腎機能に注意しながら慎重に1週間毎に0.375mgずつ漸増すること。なお、最大1日量は2.25mgとする。また、透析患者を含む高度な腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）に対しては状態を観察しながら速放錠である「ビ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」を慎重に投与すること。 [「禁忌」、 「慎重投与」、 「高齢者への投与」、 「薬物動態」の項参照]</p> <table border="1" data-bbox="359 898 860 1122"> <thead> <tr> <th>CCr (mL/min)</th> <th>投与方法</th> <th>初回1日投与量</th> <th>最大1日投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CCr ≥50</td> <td>1日1回投与</td> <td>0.325mg×1回/日</td> <td>4.5mg (4.5mg×1回)</td> </tr> <tr> <td>CCr ≥30</td> <td>1日1回投与</td> <td>0.125mg×1回</td> <td>2.25mg (2.25mg×1回)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CCr：クレアチニンクリアランス</p> <p>(3) 本剤の1日1回投与は、できるだけ同じ時間帯に服用すること。</p>	CCr (mL/min)	投与方法	初回1日投与量	最大1日投与量	CCr ≥50	1日1回投与	0.325mg×1回/日	4.5mg (4.5mg×1回)	CCr ≥30	1日1回投与	0.125mg×1回	2.25mg (2.25mg×1回)	
CCr (mL/min)	投与方法	初回1日投与量	最大1日投与量											
CCr ≥50	1日1回投与	0.325mg×1回/日	4.5mg (4.5mg×1回)											
CCr ≥30	1日1回投与	0.125mg×1回	2.25mg (2.25mg×1回)											
<p>警告</p>	<p>警告 前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。[「重要な基本的注意」、 「副作用」の項参照]</p>													
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）]</p> <p>(2) 透析患者を含む高度な腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者 [副作用が発現しやすくなるおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、 「慎重投与」の項参照）]</p> <p>(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験で、出生児体重の低下及び胎児体重の低下が認められている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）]</p> <p>(2) 本剤の成分又はクロニジン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者</p>												

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	タリペキソール塩酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 幻覚, 妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者 [症状が増悪又は発現しやすくなることがある (「重要な基本的注意」, 「副作用」の項参照)]</p> <p>(2) 腎機能障害のある患者 [副作用が発現しやすくなるおそれがあり, また, 本剤は主に尿中に未変化体として排泄される (「禁忌」, 「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「副作用」, 「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(3) 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者 [副作用が発現しやすくなるおそれがある (「重要な基本的注意」, 「副作用」の項参照)]</p> <p>(4) 低血圧症の患者 [症状が悪化することがある (「重要な基本的注意」, 「副作用」の項参照)]</p> <p>(5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 低血圧症の患者 [血圧低下がみられることがある。]</p> <p>(2) てんかん又はその既往歴のある患者 [発作を誘発又は悪化させるおそれがある。]</p> <p>(3) アルコール依存又はその既往歴のある患者 [アルコールとの相互作用で鎮静作用が増強されるおそれがある。]</p> <p>(4) 薬物依存又はその既往歴のある患者 [依存性薬物の作用を増強するおそれがある。]</p> <p>(5) レイノー病の患者 [末しょう血管障害を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(6) 幻覚, 妄想, せん妄, 興奮, イライラ感, 不安, 悪夢 (以下, 幻覚, 妄想等) の精神症状又はそれらの既往歴のある患者 [幻覚, 妄想等が増悪又は発現し易くなることがある。臨床試験における発現率: 37.1% (23例/62例)]</p> <p>(7) 重篤な心疾患, 腎疾患, 肝疾患, 肺疾患及び内分泌機能障害又はそれらの既往歴のある患者 [副作用が発現し易くなるおそれがある。]</p> <p>(8) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(9) Yahr 重症度が高い患者 (IV 度以上) [Yahr 重症度が高くなるに従い, 他の抗パーキンソン剤を併用することが多くなるため, 幻覚, 妄想等の副作用が発現し易くなることがある。臨床試験における発現率: 19.5% (23例/118例)]</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	タリペキソール塩酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後 1 年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 特に投与初期には、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、血圧等の観察を十分に行うこと。また、これらの症状が発現した場合には、症状の程度に応じて、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 本剤を他の抗パーキンソン剤（レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド）と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすいことが認められている。これらの副作用があらわれた場合には、他の抗パーキンソン病剤又は本剤を減量又は投与を中止するとともに、精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮すること。〔「相互作用」、 「副作用」の項参照〕</p> <p>(4) 本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群（Syndrome malin）を誘発することがあるので、減量・中止が必要な場合は漸減すること。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(5) 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>(6) 本剤の有効成分は、速放錠である「ピ・シフロール錠 0.125mg, 同 0.5mg」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。また、「ピ・シフロール錠 0.125mg, 同 0.5mg」から本剤へ切り替える場合には、翌日から切り替え可能であるが、十分に患者の状態を観察すること。〔「臨床成績」の項参照〕</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与は、少量（1日 0.2mg 又は 0.4mg）から開始し、観察を十分に行い、特に幻覚、妄想等の精神神経系の副作用（「副作用」の項参照）に注意し、慎重に維持量（標準1日 1.2mg～3.6mg）まで増量すること。</p> <p>(2) 臨床試験においては、幻覚、妄想等の副作用が発現し易いことが認められている（「副作用」の項参照）。また、以下の患者では幻覚、妄想等の副作用の発現率が高い傾向にあるので、投与に際しては十分注意すること。</p> <p>1) 幻覚、妄想等の既往歴のある患者（「慎重投与」の項参照）</p> <p>2) 高齢者（「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>3) Yahr 重症度が高い患者（IV 度以上）（「慎重投与」の項参照）</p> <p>4) 他の抗パーキンソン剤（レボドパ、抗コリン剤、塩酸アマンタジン、ドロキシドパ）を使用している患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>(3) 幻覚、妄想等の副作用（「副作用」の項参照）があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じ抗精神病薬を使用する等適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 本剤の減量・中止が必要な場合は、漸減すること。〔急激な減量又は中止により、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK（CPK）の上昇等を症状とする Syndrome malin（悪性症候群）があらわれることがある。〕</p> <p>(5) 前兆のない突発的睡眠、傾眠、注意力・集中力・反射機能等の低下、ふらつき、めまい及び起立性低血圧がみられることがあり、突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例が報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。</p> <p>(6) 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>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	タリペキソール塩酸塩																														
<p>使用上の注意</p>	<p>3. 相互作用 本剤は、肝薬物代謝酵素 P-450 による代謝をほとんど受けず、主に尿中に未変化体のまま排泄される。 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="359 454 860 1330"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマンタジン塩酸塩</td> <td>ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。</td> <td>カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。</td> </tr> <tr> <td>鎮静剤 アルコール</td> <td>作用が増強するおそれがある。</td> <td>機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。</td> </tr> <tr> <td>ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド、ドンペリドン</td> <td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパエンタカボン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド</td> <td>ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。</td> <td>相互に作用が増強することがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマンタジン塩酸塩	ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。	鎮静剤 アルコール	作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。	ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド、ドンペリドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。	抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパエンタカボン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。	<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="882 358 1388 947"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>降圧作用を有する薬剤</td> <td>血圧低下がみられることがある。</td> <td>機序は明らかではないが、本剤との併用により降圧作用増強の可能性が考えられる。</td> </tr> <tr> <td>アルコール</td> <td>鎮静作用が増強するおそれがある。</td> <td>機序は明らかではないが、本剤との併用により鎮静作用増強の可能性が考えられる。</td> </tr> <tr> <td>フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤</td> <td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>本剤との併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>抗パーキンソン剤（レボドパ、抗コリン剤、塩酸アマンタジン、ドロキシドパ）</td> <td>ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。</td> <td>臨床試験における発現率は 16.8% (66 例/392 例) であった。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	降圧作用を有する薬剤	血圧低下がみられることがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により降圧作用増強の可能性が考えられる。	アルコール	鎮静作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により鎮静作用増強の可能性が考えられる。	フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤との併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。	抗パーキンソン剤（レボドパ、抗コリン剤、塩酸アマンタジン、ドロキシドパ）	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	臨床試験における発現率は 16.8% (66 例/392 例) であった。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマンタジン塩酸塩	ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。																													
	鎮静剤 アルコール	作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。																													
	ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド、ドンペリドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。																													
	抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパエンタカボン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。																													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																														
降圧作用を有する薬剤	血圧低下がみられることがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により降圧作用増強の可能性が考えられる。																														
アルコール	鎮静作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により鎮静作用増強の可能性が考えられる。																														
フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤との併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。																														
抗パーキンソン剤（レボドパ、抗コリン剤、塩酸アマンタジン、ドロキシドパ）	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	臨床試験における発現率は 16.8% (66 例/392 例) であった。																														

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	タリペキソール塩酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用 レボドパ非併用パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験（日本人 83 例を含む総症例 539 例）において、223 例に本剤が投与された。223 例中、副作用が報告された症例は 141 例（63.2%）であった。主な副作用は、傾眠 76 例（34.1%）、悪心 42 例（18.8%）、浮動性めまい 18 例（8.1%）、便秘 15 例（6.7%）、口内乾燥 12 例（5.4%）であった。また、日本人集団では、35 例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は 21 例（60.0%）であった。主な副作用は、傾眠 15 例（42.9%）、悪心 7 例（20.0%）、便秘 4 例（11.4%）であった。レボドパ併用パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験（総症例 112 例）では、56 例に本剤が投与された。56 例中、副作用が報告された症例は 34 例（60.7%）であった。主な副作用は、傾眠 13 例（23.2%）、ジスキネジア 6 例（10.7%）、幻視 6 例（10.7%）、悪心 6 例（10.7%）、食欲不振 3 例（5.4%）、浮動性めまい 3 例（5.4%）、起立性低血圧 3 例（5.4%）であった。（承認申請時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 突発的睡眠 (0.1～5%未満)：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。</p> <p>2) 幻覚 (7.2%)、妄想、せん妄、錯乱 (0.1～5%未満)、激越 (頻度不明^{註)})：幻覚（主に幻視）、妄想、せん妄、錯乱、激越があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 悪性症候群 (頻度不明^{註)})：本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK (CPK) の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>4. 副作用 臨床試験：調査症例 490 例中、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が報告されたのは 257 例（52.45%）であった。主な副作用は傾眠 96 例（19.59%）、幻覚 58 例（11.84%）、悪心 48 例（9.80%）、胃部不快感 41 例（8.37%）等であった。 使用成績調査：調査症例 3,212 例中、副作用が報告されたのは 1,041 例（32.41%）であった。主な副作用は傾眠 468 例（14.57%）、悪心 150 例（4.67%）、幻覚 136 例（4.23%）、嘔吐 73 例（2.27%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 突発的睡眠 (0.1%未満)：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。</p> <p>2) Syndrome malin (悪性症候群) (0.1%未満)：本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK (CPK) の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 幻覚 (5%以上)、妄想 (0.1～5%未満)、せん妄 (0.1～5%未満)：幻覚、妄想、せん妄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、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じ抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物				タリペキソール塩酸塩				
使用上の注意	(2) その他の副作用 以下のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				(2) その他の副作用 以下のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				
		5%以上	0.1~5%	頻度不明		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
	過敏症			過敏症状	消化器	悪心	食欲不振、胃部不快感、嘔吐、口渇、便秘、心窩部痛、胸やけ	口内炎	
	皮膚		脱毛症、アレルギー一性皮膚炎、そう痒症、発疹、多汗	蕁麻疹、網状皮斑	精神神経系 ^{注)}	傾眠	興奮、不安、イライラ感、悪夢、ジスキネジア、不眠、けん怠感、疲労感、頭痛、頭重感、ぼんやり、下肢の異常感覚	四肢倦怠感	病的性欲亢進
	筋・骨格系		筋肉疲労、筋痙縮、筋力低下、筋骨格硬直	CK (CPK) 上昇、背部痛、腰痛	循環器		ふらつき、めまい、起立性低血圧、ほてり、胸部不快感、動悸、立ちくらみ	指先冷感、顔面蒼白	
	中枢・末梢神経系	傾眠 (31.9%)、浮動性めまい (7.5%)	味覚消失、平衡障害、注意力障害、頭痛、過眠症、嗜眠、記憶障害、錯覚、鎮静、振戦、多、ミオクロジスキネジア、オンオフ現象、回転性めまい、体位性めまい、パーキンソンニズムの増悪	めまい、ジスキネジア、緊張亢進、舌麻痺、運動過多、ミオクロジスキネジア、オンオフ現象、回出にくい、異常感覚、知覚減退、失神	肝臓		GOT 上昇、GPT 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇		
	自律神経系		口内乾燥、唾液増加、起立性低血圧	高血圧	腎臓			クレアチニン上昇	
	感覚器		羞明、霧視、視覚障害、眼精疲労	苦味、眼のちらつき、複視、視力低下	血液		赤血球数減少	白血球数減少、血色素量減少	
	精神神経系		不眠、異夢、悪夢、病的性欲亢進、性欲減退、不穏、攻撃性、不安、強迫性購買、抑うつ気動、パニック発作、病的賭博、自殺念慮、失見識、食欲亢進、食欲不振	神経過敏、気分高揚感、早朝覚醒、ねばりけ症状、徘徊、過食(体重増加)、健忘	皮膚		発疹	発赤、網状皮斑	
	消化管	悪心 (17.2%)、便秘 (6.1%)	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、消化不良、おくび、胃炎、口内炎、嘔吐、体重減少、上腹部痛、胃不快感	嘔気、胃潰瘍、鼓腸、イレウス	その他		プロラクチン分泌抑制、成長ホルモン分泌異常、浮腫、CK (CPK) 上昇、冷汗、視力異常、四肢のふるえ	寒気、眼瞼痙攣、目の乾燥感、背痛、舌がヒリヒリする	
	肝臓		γ-GTP 上昇	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇等)					
	内分泌			プロラクチン低下、成長ホルモン上昇					
	代謝		脱水	血糖値上昇					
	循環器		動悸、房室性期外収縮、心室性期外収縮、心拍不整	心悸亢進、低血圧					
	泌尿器系		尿閉、排尿頻回、勃起不全	尿蛋白陽性					
一般的全身障害		末梢性浮腫、倦怠感、疲労感、脱力感、不快感、易刺激性、転倒、ほてり、口渇	胸痛、手がビリビリする						
呼吸器			呼吸困難、肺炎、しゃっくり						
	注) 海外添付文書及びビビ・シフロール錠 0.125mg、0.5mg 添付文書に記載されたものであるため頻度不明。				注) 興奮、不安、イライラ感、悪夢が発現した場合には、減量又は投与を中止する等適切な処置を行なうこと。				

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	タリペキソール塩酸塩
使用上の注意	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>(1) 65 歳以上の高齢者で非高齢者に比し、幻覚等の精神症状の発現率が高くなることがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。幻覚等の精神症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>臨床試験において高齢者に幻覚、妄想等の副作用の発現が高い傾向が認められているので（臨床試験における発現率:20.5% (42例/205例)）、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、これらの副作用があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用する等適切な処置を行うこと。</p>
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。〔妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、次のことが認められている。〕</p> <p>1) 受胎能及び一般生殖能試験（Seg.I）（2.5mg/kg）で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下が認められている。</p> <p>2) 器官形成期投与試験（Seg.II）（1.5mg/kg）で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく生存胎児数の減少が認められている。</p> <p>3) 周産期及び授乳期投与試験（Seg.III）（0.5mg/kg 以上）で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく出生児体重の低下が認められている。</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制することが報告されており、乳汁分泌を抑制する可能性がある。なお、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。〔妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、次のことが認められている。〕</p> <p>1) 受胎能及び一般生殖能試験（Seg.I）（0.5mg/kg）で、出生児体重の低下が認められている。</p> <p>2) 器官形成期投与試験（Seg.II）（0.3mg/kg）で、胎児体重の低下が認められている。</p> <p>3) 周産期及び授乳期投与試験（Seg.III）（0.5mg/kg）で、出生児体重の低下が認められている。</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p>
	<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 症状 本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、過度の鎮静、運動過多、幻覚、激越、低血圧等の症状の発現が予想される。</p> <p>(2) 処置 精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。また、胃洗浄、活性炭の使用、輸液の点滴静注、心電図モニター等の適切な処置とともに、一般的な支持療法も考慮すること。なお、血液透析による除去は期待できない。</p>	

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	タリペキソール塩酸塩
使用上の注意	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時 (1) 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたりしないで、そのまま嚙まずに服用するよう指導すること。〔本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。〕 (2) 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、更には穿孔を起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。〕 (3) 本剤は湿度の影響を受けやすいため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。</p>	<p>8. 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、更には穿孔を起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。〕</p>
	<p>10. その他の注意 ラットのがん原性試験 (24 ヶ月間混餌投与) において、2mg/kg/日以上の投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいて本剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が報告されている。</p>	
備考	添付文書 2011 年 4 月改訂 (第 1 版)	添付文書 2008 年 9 月改訂 (第 7 版)

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (1)

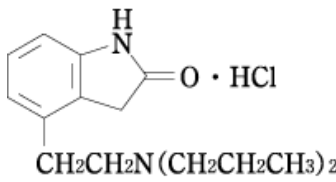
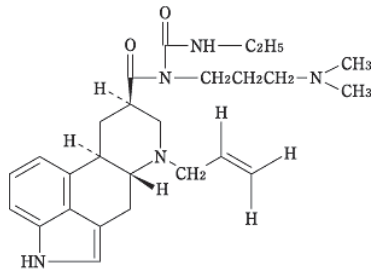
一般的名称	ロピニロール塩酸塩	カベルゴリン
販売名	レキップ錠 0.25 mg, レキップ錠 1 mg, レキップ錠 2 mg	カバサール錠 0.25 mg, カバサール錠 1.0 mg
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	2006年10月20日	パーキンソン病：1999年6月16日
再評価年月		
再審査年月		パーキンソン病：2009年9月
規制区分	劇薬 処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	フィルムコート錠 レキップ錠 0.25 mg : 1錠中にロピニロール塩酸塩 0.285mg (ロピニロールとして 0.25mg) レキップ錠 1 mg : 1錠中にロピニロール塩酸塩 1.14mg (ロピニロールとして 1mg) レキップ錠 2 mg : 1錠中にロピニロール塩酸塩 2.28mg (ロピニロールとして 2mg)	素錠 カバサール錠 0.25 mg : 1錠中にカベルゴリン 0.25 mg カバサール錠 1.0 mg : 1錠中にカベルゴリン 1.0 mg
効能又は効果	パーキンソン病	パーキンソン病 乳汁漏出症 高プロラクチン血性排卵障害 高プロラクチン血性下垂体腺腫 (外科的処置を必要としない場合に限る) 産褥性乳汁分泌抑制
効能又は効果に関連する使用上の注意		パーキンソン病治療において、非麦角製剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる患者のみに投与すること。[「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照]
用法及び用量	通常、成人にはロピニロールとして1回0.25mg、1日3回(1日量0.75mg)から始め、1週毎に1日量として0.75mgずつ増量し、4週目に1日量を3mgとする。以後経過観察しながら、必要に応じ、1日量として1.5mgずつ1週間以上の間隔で増量し、維持量(標準1日量3~9mg)を定める。いずれの投与量の場合も1日3回に分け、経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして1日量15mgを超えないこととする。	<u>パーキンソン病</u> 通常、成人にはカベルゴリンとして1日量0.25mgから始め、2週目には1日量を0.5mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.5mgずつ増量し、維持量を定めるが、最高用量は1日3mgとする。いずれの投与量の場合も1日1回朝食後経口投与する。 <u>乳汁漏出症</u> <u>高プロラクチン血性排卵障害</u> <u>高プロラクチン血性下垂体腺腫 (外科的処置を必要としない場合に限る)</u> 通常、成人には1週1回(同一曜日)就寝前経口投与とし、カベルゴリンとして1回量0.25mgから始め、以後臨床症状を観察しながら、少なくとも2週間以上の間隔で1回量を0.25mgずつ増量し、維持量(標準1回量0.25~0.75mg)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回量の上限は1.0mgとする。 <u>産褥性乳汁分泌抑制</u> 通常、成人にはカベルゴリンとして1.0mgを胎児娩出後に1回のみ食後に経口投与する。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	ロピニロール塩酸塩	カベルゴリン
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p>	<p>(1) 本剤の投与は「用法・用量」に従い少量から始め、消化器症状（悪心、嘔吐等）、血圧等の観察を十分に行い、忍容性をみながら慎重に増量し患者ごとに適切な維持量を定めること。また、本剤投与中止後再投与する場合にも少量から開始することを考慮すること。</p> <p>(2) 一般に空腹時投与において悪心、嘔吐等の消化器症状が多く発現する可能性があるため、食後投与が望ましい。</p>	<p>(1) 本剤投与は、少量から開始し、消化器症状（悪心、嘔吐等）、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量まで増量すること。</p> <p>(2) パーキンソン病治療において、本剤の減量・中止が必要な場合は、漸減すること。〔本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群（Syndrome malin）があらわれることがある（「副作用」の項参照）。〕</p> <p>(3) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、胎児娩出後4時間以内の投与は避け、呼吸、脈拍、血圧等が安定した後、投与すること。また、胎児娩出後2日以内に投与することが望ましい。投与後（特に投与当日）は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔類薬において血圧上昇、頭痛、中枢神経症状等があらわれたとの報告がある。〕</p>
<p>警告</p>	<p>警告 前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）</p>	
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 麦角製剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(3) 妊娠中毒症の患者〔産褥期に痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するおそれがある。〕</p> <p>(4) 産褥期高血圧の患者〔産褥期に痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するおそれがある。〕</p>

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	ロピニロール塩酸塩	カベルゴリン
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 幻覚, 妄想等の精神症状又はそれらの既往のある患者 [症状が増悪又は発現しやすくなることもある。]</p> <p>(2) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者 [本剤は薬理作用から心拍数低下を起こす可能性がある。]</p> <p>(3) 低血圧症の患者 [症状が悪化することがある。]</p> <p>(4) 重度の腎障害 (クレアチニンクリアランス 30mL/分未満) のある患者 [本剤は主として腎臓で排泄される。また, これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。なお, 血液透析を受けている患者に対して, 透析による用量調節の必要性はない。]</p> <p>(5) 肝障害のある患者 [本剤は主として肝臓で代謝される。また, これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。]</p> <p>(6) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 高度の肝機能障害又はその既往のある患者 [外国で重度の肝不全患者で本剤の血中 AUC が上昇することが明らかにされている。]</p> <p>(2) 胸膜炎, 胸水, 胸膜線維症, 肺線維症, 心膜炎, 心嚢液貯留, 後腹膜線維症又はその既往歴のある患者 [これらを悪化させるおそれがある (「副作用」の項参照)。]</p> <p>(3) 消化性潰瘍や消化管出血又はその既往歴のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(4) レイノー病の患者 [末梢血管障害を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(5) 精神病又はその既往歴のある患者 [ドパミン受容体作動性のため統合失調症の症状である幻覚, 妄想などを悪化させる可能性がある。]</p> <p>(6) 低血圧症患者 [血圧低下がみられることがある。]</p> <p>(7) 重篤な心血管障害又はその既往歴のある患者 [外国で狭心症の報告がある。]</p> <p>(8) 下垂体腫瘍がトルコ鞍外に進展し, 視力障害などの著明な患者 [外科的な処置を必要とする下垂体腺腫の場合, 類薬の使用により残存腺腫の線維化及び易出血性の変化が起こり, 手術の際に腺腫の摘出に支障を来すことや, 髄液鼻漏を来すことが報告されている。]</p> <p>(9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。ただし, パーキンソン病の患者に対しては投与しないことが望ましい。 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(10) 授乳婦 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(11) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p>

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	ロピニロール塩酸塩	カベルゴリン
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されていることから、患者には突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。なお、海外において突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後 1 年以上経過した後初めて発現した例も報告されている。（「副作用」の項参照）</p> <p>(2) 起立性低血圧がみられることがあるので、本剤の投与は少量から始め、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の兆候や症状が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 本剤を他の抗パーキンソン剤と併用した場合、ジスキネジー、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすくなる可能性があるため、これらの副作用があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。〔急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等の悪性症候群があらわれることがある。（「副作用」の項参照）〕</p> <p>(5) 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>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多いので、パーキンソン病に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を開始するとともに、投与継続中はリスクとベネフィットを考慮すること。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 本剤の長期投与において心臓弁膜症があらわれることがあるので、投与前・投与中に以下の検査を行い、十分な観察を行うこと。なお、投与中止により改善がみられたとの報告例もある。</p> <p>1) 本剤投与開始に際しては、聴診等の身体所見の観察、心エコー検査により潜在する心臓弁膜症の有無を確認すること。</p> <p>2) 本剤投与中は、投与開始後 3～6 ヶ月以内に、それ以降は少なくとも 6～12 ヶ月毎に心エコー検査を行うこと。心エコー検査等により心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。また、十分な観察（聴診等の身体所見、胸部 X 線、CT 等）を定期的に行うこと。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 間質性肺炎、胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心嚢液貯留、後腹膜線維症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、患者に対し、本剤の投与中に発熱、咳嗽、胸痛、息切れ、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに連絡するよう指導すること。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(4) 前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧がみられることがあるので、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業には従事させないよう注意すること。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(5) 本剤を長期連用する場合には、プロラクチン分泌が抑制され、婦人科的異常が起こる可能性があるため、定期的に一般的な婦人科検査を実施すること。〔「その他の注意」(2)の項参照〕</p> <p>(6) 妊娠を望まない患者には避妊の方法を指導すること。</p> <p>(7) 妊娠を希望する患者に本剤を投与する場合には、妊娠を早期に確認するため定期的に妊娠反応等の検査を実施すること。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>(8) 乳汁漏出症や高プロラクチン血症性排卵障害では、投与開始前にトルコ鞍の検査を行うこと。</p> <p>(9) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、場合により氷電法等の補助的方法を併用すること。</p> <p>(10) 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>

同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	ロピニロール塩酸塩	カベルゴリン																		
使用上の注意	<p>3. 相互作用 本剤は主に CYP1A2 により代謝される。 併用注意 (併用に注意すること)</p>	<p>3. 相互作用 本剤の代謝には CYP3A4 が関与している。[「薬物動態」の項参照] CYP3A4 活性を阻害する薬剤又は CYP3A4 によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。 併用注意 (併用に注意すること)</p>																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 389 507 450">薬剤名等</th> <th data-bbox="507 389 699 450">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="699 389 858 450">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 450 507 640">ドパミン拮抗剤 (抗精神病薬, メトクロプラミド, スルピリド等)</td> <td data-bbox="507 450 699 640">本剤の作用が減弱することがある。</td> <td data-bbox="699 450 858 640">本剤はドパミン作動薬であり, 併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ドパミン拮抗剤 (抗精神病薬, メトクロプラミド, スルピリド等)	本剤の作用が減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり, 併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="884 389 1075 450">薬剤名等</th> <th data-bbox="1075 389 1225 450">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1225 389 1385 450">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="884 450 1075 640">血圧降下剤</td> <td data-bbox="1075 450 1225 640">血圧降下作用を増強することがある。</td> <td data-bbox="1225 450 1385 640">作用機序は異なるが, 本剤と血圧降下剤の相乗・相加作用による。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 640 1075 1088">ドパミン拮抗剤 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) メトクロプラミド等</td> <td data-bbox="1075 640 1225 1088">相互に作用を減弱するおそれがある。</td> <td data-bbox="1225 640 1385 1088">本剤はドパミン作動薬であり, これらの薬剤とドパミン受容体において競合的に拮抗する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 1088 1075 1312">マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン)</td> <td data-bbox="1075 1088 1225 1312">本剤の副作用が増強する可能性がある。</td> <td data-bbox="1225 1088 1385 1312">マクロライド系抗生物質は CYP3A4 を阻害するので, 併用により本剤の代謝が阻害される可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	血圧降下剤	血圧降下作用を増強することがある。	作用機序は異なるが, 本剤と血圧降下剤の相乗・相加作用による。	ドパミン拮抗剤 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) メトクロプラミド等	相互に作用を減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり, これらの薬剤とドパミン受容体において競合的に拮抗する。	マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン)	本剤の副作用が増強する可能性がある。	マクロライド系抗生物質は CYP3A4 を阻害するので, 併用により本剤の代謝が阻害される可能性がある。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
	ドパミン拮抗剤 (抗精神病薬, メトクロプラミド, スルピリド等)	本剤の作用が減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり, 併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。																	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
血圧降下剤	血圧降下作用を増強することがある。	作用機序は異なるが, 本剤と血圧降下剤の相乗・相加作用による。																		
ドパミン拮抗剤 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) メトクロプラミド等	相互に作用を減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり, これらの薬剤とドパミン受容体において競合的に拮抗する。																		
マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン)	本剤の副作用が増強する可能性がある。	マクロライド系抗生物質は CYP3A4 を阻害するので, 併用により本剤の代謝が阻害される可能性がある。																		
<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 640 507 1055">CYP1A2 阻害作用を有する薬剤 (シプロフロキサシン, エノキサシン, フルボキサミン等)</td> <td data-bbox="507 640 699 1055">シプロフロキサシンとの併用により Cmax 及び AUC がそれぞれ約 60% 及び 84% 増加したことが報告されている。本剤投与中にこれらの薬剤を投与開始又は中止する場合は, 必要に応じて本剤の用量を調整すること。</td> <td data-bbox="699 640 858 1055">これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により, 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	CYP1A2 阻害作用を有する薬剤 (シプロフロキサシン, エノキサシン, フルボキサミン等)	シプロフロキサシンとの併用により Cmax 及び AUC がそれぞれ約 60% 及び 84% 増加したことが報告されている。本剤投与中にこれらの薬剤を投与開始又は中止する場合は, 必要に応じて本剤の用量を調整すること。	これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により, 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。																	
CYP1A2 阻害作用を有する薬剤 (シプロフロキサシン, エノキサシン, フルボキサミン等)	シプロフロキサシンとの併用により Cmax 及び AUC がそれぞれ約 60% 及び 84% 増加したことが報告されている。本剤投与中にこれらの薬剤を投与開始又は中止する場合は, 必要に応じて本剤の用量を調整すること。	これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により, 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。																		
<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 1055 507 1447">エストロゲン含有製剤</td> <td data-bbox="507 1055 699 1447">高用量のエストロゲンを投与した患者で本剤の血中濃度上昇がみられたとの報告があるので, 本剤投与中に高用量のエストロゲンを投与開始又は中止する場合は, 必要に応じて本剤の用量を調整すること。</td> <td data-bbox="699 1055 858 1447">機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	エストロゲン含有製剤	高用量のエストロゲンを投与した患者で本剤の血中濃度上昇がみられたとの報告があるので, 本剤投与中に高用量のエストロゲンを投与開始又は中止する場合は, 必要に応じて本剤の用量を調整すること。	機序不明																	
エストロゲン含有製剤	高用量のエストロゲンを投与した患者で本剤の血中濃度上昇がみられたとの報告があるので, 本剤投与中に高用量のエストロゲンを投与開始又は中止する場合は, 必要に応じて本剤の用量を調整すること。	機序不明																		

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	ロピニロール塩酸塩	カベルゴリン
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用 承認時までの調査症例 723 例中 498 例 (68.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、悪心 139 例 (19.2%)、めまい 63 例 (8.7%)、CK (CPK) 増加 63 例 (8.7%)、幻覚 53 例 (7.3%) であった (承認時)。</p>	<p>4. 副作用 <パーキンソン病> 調査症例数 821 例中、副作用発現症例は 346 例 (42.1%) であり、副作用発現件数は延べ 723 件であった。その主なものは、消化器症状で嘔気 114 件 (13.9%)、食欲不振 75 件 (9.1%)、胃部不快感 75 件 (9.1%)、口渇 37 件 (4.5%)、嘔吐 21 件 (2.6%)、便秘 20 件 (2.4%)、精神症状で幻覚 45 件 (5.5%)、妄想 15 件 (1.8%)、興奮 11 件 (1.3%)、眠気 10 件 (1.2%)、神経症状でふらつき 31 件 (3.8%)、めまい 25 件 (3.0%)、頭重感 17 件 (2.1%)、循環器系で起立性低血圧 24 件 (2.9%) 等であった。 臨床検査成績の異常変動は、主に血色素量減少 6.4% (48/748 件)、ヘマトクリット値減少 6.3% (47/748 件)、赤血球数減少 5.1% (38/748 件)、白血球数減少 2.5% (19/748 件)、CK (CPK) 上昇 10.2% (65/638 件)、LDH 上昇 7.5% (56/744 件)、ALT (GPT) 上昇 4.8% (36/757 件)、AST (GOT) 上昇 3.7% (28/757 件)、総コレステロール上昇 1.6% (12/738 件)、Al-P 上昇 2.3% (17/742 件) であった。(承認時までの調査の集計) 市販後の使用成績調査 3,179 例中、副作用発現症例は 625 例 (19.7%) であり、副作用発現件数は延べ 905 件であった。その主なものは、嘔気・悪心 112 件 (3.5%)、幻覚 63 件 (2.0%) であった。(再審査終了時) <乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫> 調査症例数 335 例中、副作用発現症例は 82 例 (24.5%) であり、副作用発現件数は延べ 196 件であった。その主なものは、消化器症状で嘔気・悪心 48 件 (14.3%)、嘔吐、便秘各 13 件 (3.9%)、精神・神経症状で頭痛 37 件 (11.0%)、めまい 12 件 (3.6%)、ふらつき 8 件 (2.4%) 等であった。 臨床検査成績の異常変動は、主にトリグリセライドの上昇 2.4% (7/292 件) であった。(承認時までの調査の集計) 市販後の特定使用成績調査 110 例中、副作用発現症例は 9 例 (8.2%) であり、副作用発現件数は延べ 12 件であった。その主なものは、嘔気・悪心 3 件 (2.7%)、眠気 2 件 (1.8%) であった。(再審査終了時) <産褥性乳汁分泌抑制> 調査症例数 347 例中、副作用発現症例は 13 例 (3.7%) であり、副作用発現件数は延べ 18 件であった。その主なものは、頭痛 4 件 (1.2%) であった。 臨床検査成績の異常変動は、主に ALT (GPT) 上昇 3.2% (10/310 件)、AST (GOT) 上昇 2.9% (9/310 件)、血小板数増加 1.8% (5/271 件)、総コレステロール上昇 1.6% (5/305 件) であった。(承認時までの調査の集計) 市販後の特定使用成績調査 220 例中、副作用発現症例は 7 例 (3.2%) であり、副作用発現件数は延べ 8 件であった。その主なものは、頭痛 2 件 (0.9%) であった。(再審査終了時)</p>

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	ロピニロール塩酸塩	カベルゴリン
<p>使用上の注意</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 突発的睡眠, 極度の傾眠: 前兆のない突発的睡眠(頻度不明注), 極度の傾眠(0.3%)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, 休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>2) 幻覚, 妄想, 興奮, 錯乱, 譫妄: 幻覚(7.3%), 妄想(3.0%), 興奮(1.4%), 錯乱(1.2%), 譫妄(0.6%)等の精神症状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, 休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 悪性症候群(頻度不明^{注)}): 本剤の投与後、減量後又は中止後に、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、投与開始初期の場合は中止し、また、継続投与中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの投与量に戻した後慎重に漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、投与継続中にも同様の症状があらわれることがある。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 幻覚(2.0%), 妄想(0.6%), 失神(0.1%未満), せん妄(0.1%), 錯乱(0.1%未満): 幻覚, 妄想, 失神, せん妄, 錯乱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。</p> <p>2) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%未満): パーキンソン病治療において、本剤の急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、血清CK(CPK)上昇等があらわれることがある。このような場合には、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、投与継続中に同様の症状があらわれることがある。</p> <p>3) 間質性肺炎(0.1%未満): 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査を実施し、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>4) 胸膜炎(頻度不明^{注)}、胸水(0.1%未満)、胸膜線維症(頻度不明^{注)}、肺線維症(頻度不明^{注)}、心膜炎(頻度不明^{注)}、心嚢液貯留(頻度不明^注): 胸膜炎、胸水、心嚢液貯留があらわれることがある。また、本剤の長期投与又はドパミン受容体刺激作用を有する麦角製剤の治療歴のある患者に本剤を投与した場合、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎があらわれることがある。本剤の投与中に胸痛、浮腫、呼吸器症状等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査を実施し、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>5) 心臓弁膜症(頻度不明^注): 十分な観察(聴診等の身体所見、胸部X線、CT等)を定期的に行い、心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査、心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変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>6) 後腹膜線維症(頻度不明^注): 後腹膜線維症が報告されているので、観察を十分に行い、背部痛、下肢浮腫、腎機能障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 突発的睡眠(0.1%未満): 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。</p> <p>8) 肝機能障害(0.9%), 黄疸(頻度不明^注): AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。</p> <p>9) 狭心症(頻度不明^注)、肢端紅痛症(頻度不明^注): 狭心症、肢端紅痛症があらわれたとの報告がある。</p> <p>注) 国内又は海外での自発報告のため頻度不明</p>

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	ロピニロール塩酸塩	カベルゴリン																																																																
<p>使用上の注意</p>	<p>(2) その他の副作用 次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="359 421 858 958"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明^(注)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹</td> <td>蕁麻疹, 血管浮腫, そう痒等</td> </tr> <tr> <td>精神系</td> <td></td> <td></td> <td>リビドー亢進</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>めまい (8.7%), 傾眠 (6.2%), ジスキネジア (5.5%)</td> <td></td> <td>失神</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>起立性低血圧, 低血圧</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心 (19.2%)</td> <td>消化不良, 腹痛, 嘔吐, 便秘</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>末梢性浮腫</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p>		5%以上	5%未満	頻度不明 ^(注)	過敏症		発疹	蕁麻疹, 血管浮腫, そう痒等	精神系			リビドー亢進	神経系	めまい (8.7%), 傾眠 (6.2%), ジスキネジア (5.5%)		失神	血管障害		起立性低血圧, 低血圧		胃腸障害	悪心 (19.2%)	消化不良, 腹痛, 嘔吐, 便秘		その他		末梢性浮腫		<p>(2) その他の副作用 副作用が認められた場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 <パーキンソン病></p> <table border="1" data-bbox="880 421 1388 1541"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^(注)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔気・悪心, 食欲不振, 胃部不快感, 口渇, 嘔吐</td> <td>便秘, 下痢, 胃のもたれ感, 口内炎, 腹痛, 胃痛, 胸やけ, 胃炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>ふらつき, 傾眠</td> <td>興奮, 不眠, 不安, 抑うつ, 徘徊等の精神症状, めまい, 頭重感, 頭痛, ジスキネジア, 睡眠時ミオクローヌス等の神経症状, 攻撃性</td> <td>病的性欲亢進, 病的賭博</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>起立性低血圧, 血圧低下, 立ちくらみ, 動悸, 浮腫, 高血圧, 胸部不快感, 胸痛</td> <td>指の血管攣縮</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>息苦しさ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>赤血球数減少, 血色素量減少, ヘマトクリット値減少, 血小板数減少, 白血球数減少, 白血球数増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹, 顔のほてり, そう痒, 紅斑, 顔面浮腫, 蕁麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td>排尿障害, 尿失禁</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>CK (CPK) 上昇, 倦怠感, 総コレステロール上昇, 筋肉痛, 発汗, 脱毛, 下肢の痙攣, 無力症</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	1%未満	頻度不明 ^(注)	消化器	嘔気・悪心, 食欲不振, 胃部不快感, 口渇, 嘔吐	便秘, 下痢, 胃のもたれ感, 口内炎, 腹痛, 胃痛, 胸やけ, 胃炎		精神神経系	ふらつき, 傾眠	興奮, 不眠, 不安, 抑うつ, 徘徊等の精神症状, めまい, 頭重感, 頭痛, ジスキネジア, 睡眠時ミオクローヌス等の神経症状, 攻撃性	病的性欲亢進, 病的賭博	循環器		起立性低血圧, 血圧低下, 立ちくらみ, 動悸, 浮腫, 高血圧, 胸部不快感, 胸痛	指の血管攣縮	呼吸器		息苦しさ		血液		赤血球数減少, 血色素量減少, ヘマトクリット値減少, 血小板数減少, 白血球数減少, 白血球数増加		過敏症		発疹, 顔のほてり, そう痒, 紅斑, 顔面浮腫, 蕁麻疹		泌尿器		排尿障害, 尿失禁		その他		CK (CPK) 上昇, 倦怠感, 総コレステロール上昇, 筋肉痛, 発汗, 脱毛, 下肢の痙攣, 無力症	
		5%以上	5%未満	頻度不明 ^(注)																																																														
	過敏症		発疹	蕁麻疹, 血管浮腫, そう痒等																																																														
	精神系			リビドー亢進																																																														
	神経系	めまい (8.7%), 傾眠 (6.2%), ジスキネジア (5.5%)		失神																																																														
	血管障害		起立性低血圧, 低血圧																																																															
	胃腸障害	悪心 (19.2%)	消化不良, 腹痛, 嘔吐, 便秘																																																															
	その他		末梢性浮腫																																																															
		1%以上	1%未満	頻度不明 ^(注)																																																														
	消化器	嘔気・悪心, 食欲不振, 胃部不快感, 口渇, 嘔吐	便秘, 下痢, 胃のもたれ感, 口内炎, 腹痛, 胃痛, 胸やけ, 胃炎																																																															
精神神経系	ふらつき, 傾眠	興奮, 不眠, 不安, 抑うつ, 徘徊等の精神症状, めまい, 頭重感, 頭痛, ジスキネジア, 睡眠時ミオクローヌス等の神経症状, 攻撃性	病的性欲亢進, 病的賭博																																																															
循環器		起立性低血圧, 血圧低下, 立ちくらみ, 動悸, 浮腫, 高血圧, 胸部不快感, 胸痛	指の血管攣縮																																																															
呼吸器		息苦しさ																																																																
血液		赤血球数減少, 血色素量減少, ヘマトクリット値減少, 血小板数減少, 白血球数減少, 白血球数増加																																																																
過敏症		発疹, 顔のほてり, そう痒, 紅斑, 顔面浮腫, 蕁麻疹																																																																
泌尿器		排尿障害, 尿失禁																																																																
その他		CK (CPK) 上昇, 倦怠感, 総コレステロール上昇, 筋肉痛, 発汗, 脱毛, 下肢の痙攣, 無力症																																																																

表 1.7-3

同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	ロピニロール塩酸塩	カベルゴリン			
使用上の注意		<乳汁漏出症, 高プロラクチン血性排卵障害, 高プロラクチン血性下垂体腺腫>			
			1%以上	1%未満	頻度不明 <small>注)</small>
		消化器	嘔気・悪心, 便秘, 嘔吐	下痢, 腹痛, むかつき, 胃部不快感, 胃炎, 胃痛, 胸やけ	
		精神神経系	頭痛, めまい, 眠気, ふらつき	いらいら感	うつ病, 異常感覚, 攻撃性, 病的性欲亢進, 病的賭博
		循環器		立ちくらみ, 動悸, 血圧低下, 浮腫	指の血管攣縮
		呼吸器			息苦しさ
		血液		血小板数減少, 白血球数減少	血色素量減少
		過敏症		ほてり, 発疹	紅斑, 顔面浮腫, 蕁麻疹, そう痒
		その他	トリグリセライド上昇	ざ瘡, 倦怠感, 脱毛	乳房痛, 下肢の痙攣, 無力症, CK (CPK) 上昇
		<産褥性乳汁分泌抑制>			
			1%以上	1%未満	頻度不明 <small>注)</small>
		消化器		嘔気・悪心, 胃痛	嘔吐, 腹痛, 胃部不快感
		精神神経系	頭痛	ふらつき, 頭重感	傾眠, 一過性半盲, 攻撃性, 病的性欲亢進, 病的賭博
		循環器		立ちくらみ, ほてり, 浮腫	指の血管攣縮, 動悸
		呼吸器			息苦しさ
血液		血小板数増加, 白血球数減少			
過敏症		蕁麻疹, そう痒	発疹, 紅斑, 顔面浮腫		
その他		総コレステロール上昇, トリグリセライド上昇, 倦怠感	鼻血, 下肢の痙攣, 脱毛, 無力症, CK (CPK) 上昇		
注) 国内又は海外での自発報告のため頻度不明					

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (10)

一般的名称	ロピニロール塩酸塩	カベルゴリン
使用上の注意	<p>5. 高齢者のへ投与 臨床試験において高齢者に幻覚等の精神症状が多くみられたので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>5. 高齢者のへ投与 本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>
	<p>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。〔動物実験(ラット)で胎児毒性(体重減少、死亡数増加及び指の奇形)が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔臨床試験で本剤投与後に血漿中プロラクチン濃度の低下が認められたため、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)で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p>	<p>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<パーキンソン病> 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。生殖発生毒性試験(サル)においてパーキンソン病の臨床用量上限までの安全性は確認されていない。〕 <乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫> 本剤投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。なお、下垂体腺腫のある患者では本剤の投与中止により妊娠中に下垂体腺腫の拡大が起こることがあるので、本剤中止後も観察を十分に行い、腺腫の拡大を示す症状(頭痛、視野狭窄等)に注意すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳婦 1) 授乳を望む母親には本剤を投与しないこと。〔本剤は乳汁分泌を抑制する。〕 2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。〔ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、ラットではカベルゴリン及び代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。さらに乳児における安全性は確立していない。〕</p>
	<p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>	<p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>
	<p>8. 過量投与 徴候・症状: 本剤の過量投与によりドパミン作用に関連する症状の発現が予想される。 処置: 適宜、胃洗浄等を行い、必要に応じて、適切な対症療法を行うこと。ドパミン拮抗薬(抗精神病薬、メトクロプラミド等)投与により症状が軽減することがある。なお、血液透析による除去の効果については不明である。</p>	<p>8. 過量投与 ヒトで過量投与した経験はないが、ドパミン受容体の過剰刺激に伴う症状が発現すると予想される。すなわち、悪心、嘔吐、胃部不快感、幻覚、妄想、頭重感、めまい、起立性低血圧がおこることがある。必要に応じて血圧を維持するための支持療法、又は著しい幻覚などに対してはドパミン拮抗薬の投与等を行うこと。</p>
	<p>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、更には穿孔を起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。〕</p>	<p>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。〕</p>

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (11)

一般的名称	ロピニロール塩酸塩	カベルゴリン
使用上の注意	<p>10. その他の注意</p> <p>動物実験（ラット）で 1.5～50mg/kg/日の 2 年間投与により、精巣 Leydig 細胞の過形成、腺腫の発生頻度が用量依存的に増加したとの報告がある。なお、マウスではがん原性は認められていない。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 類薬をプロラクチン産生下垂体腺腫が高度に浸潤した患者に投与し、腺腫の縮小により髄液鼻漏がみられたとの報告がある。</p> <p>(2) 類薬の動物実験（ラット）で、長期大量投与により、子宮腫瘍がみられた例があるとの報告がある。</p>
備考	添付文書 2012 年 6 月改訂（第 7 版）	添付文書 2012 年 4 月改訂（第 16 版）

表 1.7-4 同種同効品一覧表 (1)

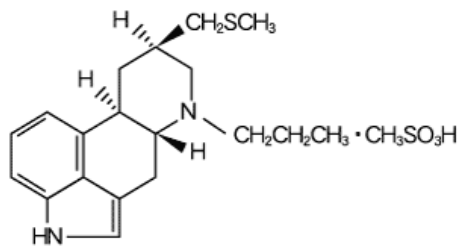
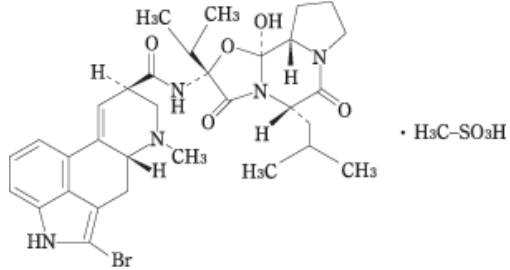
一般的名称	ペルゴリドメシル酸塩	ブロモクリプチンメシル酸塩
販売名	ペルマックス錠 50 µg, ペルマックス錠 250 µg	パーロデル錠 2.5 mg
会社名	協和発酵キリン株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	1994年7月1日	パーキンソン症候群：1985年4月16日
再評価年月		
再審査年月	2005年3月	パーキンソン症候群：1991年3月
規制区分	劇薬 処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	錠剤 ペルマックス錠 50 µg : 1錠中にペルゴリドとして 50 µg ペルマックス錠 250 µg : 1錠中にペルゴリドとして 250 µg	素錠 パーロデル錠 2.5 mg : 1錠中にブロモクリプチンとして 2.5 mg
効能又は効果	パーキンソン病	末端肥大症 下垂体性巨人症 乳汁漏出症 産褥性乳汁分泌抑制 高プロラクチン血症性排卵障害 高プロラクチン血症性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る） パーキンソン症候群
効能又は効果に関連する使用上の注意	非麦角製剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる患者のみに投与すること。 [「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照]	

表 1.7-4 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	ペルゴリドメシル酸塩	プロモクリプチンメシル酸塩
用法及び用量	<p>本剤は通常、L-dopa 製剤と併用する。</p> <p>通常、ペルゴリドとして 1 日 1 回 50μg を夕食直後 2 日間投与する。以後、2 ないし 3 日ごと、1 日用量として 50μg ずつ増量し、第 1 週末には 1 日用量として 150μg を投与する。</p> <p>第 2 週目は 1 日用量として 300μg より開始し、2 ないし 3 日ごと 1 日用量として 150μg ずつ増量する。第 2 週末には 1 日用量として 600μg を投与する。1 日用量 100μg の場合は朝食及び夕食直後に、1 日用量 150μg 以上の場合は毎食直後に分けて経口投与する。</p> <p>第 3 週目は 1 日用量 750μg より開始し、以後有効性及び安全性を考慮しつつ増量し、維持量（標準 1 日 750~1250μg）を定める。</p> <p>なお、上に定める投与量増量速度は随伴症状、年齢等により適宜増減する。</p>	<p>末端肥大症、下垂体性巨人症</p> <p>通常、プロモクリプチンとして 1 日 2.5mg~7.5mg を 2~3 回に分けて食直後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。</p> <p>乳汁漏出症</p> <p>産褥性乳汁分泌抑制</p> <p>高プロラクチン血性排卵障害</p> <p>高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）</p> <p>通常、プロモクリプチンとして 1 日 1 回 2.5mg を夕食直後に経口投与し、効果をみながら 1 日 5.0~7.5mg まで漸増し、2~3 回に分けて食直後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。</p> <p>パーキンソン症候群</p> <p>通常、プロモクリプチンとして 1 日 1 回 1.25mg 又は 2.5mg を朝食直後に経口投与から始め、1 又は 2 週毎に 1 日量として 2.5mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日 15.0~22.5mg）を定める。1 日量はプロモクリプチンとして 5.0mg の場合は朝食及び夕食直後に、7.5mg 以上の場合は毎食直後に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
用法及び用量に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の投与は、少量から開始し、消化器症状（悪心、嘔吐等）、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量まで増量すること。 2. 本剤の服用中に幻覚があらわれることがある。また、本剤を長期にわたり服用している患者で、投与を突然中止すると幻覚を誘発するおそれがあるので、中止する際には漸減すること。 	
警告		
禁忌（次の患者には投与しないこと）	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 既往に麦角製剤に対する過敏症を有する患者 (2) 心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分又は麦角アルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊娠高血圧症候群の患者〔産褥期における痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するリスクが高い。〕 (3) 産褥期高血圧の患者（(2) の項参照） (4) 心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

表 1.7-4 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	ペルゴリドメシル酸塩	プロモクリプチンメシル酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 精神病又はその既往のある患者〔ドパミン受容体作動性のため統合失調症の症状である幻覚、妄想等を悪化させる可能性がある。〕</p> <p>(2) 不整脈又はその既往のある患者〔心房性期外収縮、洞性頻脈発症例の増加が報告されている。〕</p> <p>(3) 胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心膜滲出液、後腹膜線維症又はその既往のある患者（特に、麦角製剤投与中にこれらの疾患・症状を発現したことのある患者）〔これらを悪化させる可能性がある。〕</p> <p>(4) 肝障害又はその既往のある患者〔安全性についての十分なデータがない。〕</p> <p>(5) 腎障害又はその既往のある患者〔腎障害等の症状が悪化することがある。〕</p> <p>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(7) レイノー病の患者〔末梢血管障害を悪化させるおそれがある。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 下垂体腫瘍がトルコ鞍外に進展し、視力障害等の著明な末端肥大症（先端巨大症）及び下垂体性巨人症の患者〔この様な患者では手術療法が第一選択となる。〕</p> <p>(2) 下垂体腫瘍がトルコ鞍外に進展し、視力障害等の著明な高プロラクチン血性下垂体腺腫の患者〔長期投与により腺腫の線維化が起こることがある。また、腫瘍の縮小にともない、髄液鼻漏があらわれたり視野障害が再発することがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(4) 肝障害、又はその既往歴のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝される。また、肝機能障害が報告されている。〕</p> <p>(5) 消化性潰瘍、又はその既往歴のある患者〔胃・十二指腸潰瘍の悪化がみられたとの報告がある。〕</p> <p>(6) レイノー病の患者〔レイノー症状の悪化がみられたとの報告がある。〕</p> <p>(7) 精神病、又はその既往歴のある患者〔精神症状の悪化がみられたとの報告がある。〕</p> <p>(8) 重篤な心血管障害、又はその既往歴のある患者〔外国において心臓発作、脳血管障害等があらわれたとの報告がある。〕</p> <p>(9) 腎疾患、又はその既往歴のある患者〔急激な血圧低下があらわれた場合、腎血流量が低下するおそれがある。〕</p>

表 1.7-4 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	ペルゴリドメシル酸塩	ブロモクリプチンメシル酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多いので、パーキンソン病に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を開始するとともに、投与継続中はリスクとベネフィットを考慮すること。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 本剤の長期投与において心臓弁膜症があらわれることがあるので、投与前・投与中に以下の検査を行い、十分な観察を行うこと。なお、投与中止により改善がみられたとの報告例もある。</p> <p>1) 本剤投与開始に際しては、聴診等の身体所見の観察、心エコー検査により潜在する心臓弁膜症の有無を確認すること。</p> <p>2) 本剤投与中は、投与開始後3～6ヵ月以内に、それ以降は少なくとも6～12ヵ月毎に心エコー検査を行うこと。心エコー検査等により心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。また、十分な観察(聴診等の身体所見、胸部X線、CT等)を定期的に行うこと。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 線維症があらわれることがあるので、本剤投与中は十分な観察(身体所見、X線、心エコー、CT等)を適宜行うこと。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(4) 間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、患者に対し、本剤の投与中に発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに連絡するよう指導すること。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(5) 体位性ないし持続性の低血圧がみられることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、血圧等の観察を十分に行い、慎重に投与すること。</p> <p>(6) 前兆のない突発的睡眠、傾眠がみられることがあるので、自動車の運転、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。</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>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 著しい血圧下降、前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがあるので、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。</p> <p>(2) 本剤投与は、少量から開始し、血圧、血液学的検査等の観察を十分に行い慎重に維持量まで増量すること。</p> <p>(3) 乳汁漏出症や高プロラクチン血症性排卵障害では、投与開始前に、トルコ鞍の検査を行うこと。</p> <p>トルコ鞍底を破壊するように発育したプロラクチン産生下垂体腺腫の患者において、本剤投与により腺腫の著明な縮小がみられた場合、それに伴い髄液鼻漏があらわれることがあるので、このような場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 視野障害のみられるプロラクチン産生下垂体腺腫の患者に投与する際には、本剤投与により腺腫の縮小がみられ、一旦、視野障害が改善した後、トルコ鞍の空洞化により視交叉部が鞍内に陥入することによって、再び視野障害があらわれることがある。定期的に視野検査を行い、異常が認められた場合には、減量等による腫瘍再増大の危険性を考慮しつつ、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、場合により氷菴法等の補助的方法を併用すること。</p> <p>(6) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、分娩後、呼吸、脈拍、血圧等が安定した後、投与すること。また、投与中(特に投与初日)は観察を十分に行い、血圧上昇、頭痛、中枢神経症状等があらわれた場合には、直ちに投与を中止すること。</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>

表 1.7-4 同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	ペルゴリドメシル酸塩	ブロモクリプチンメシル酸塩																																	
使用上の注意	<p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="363 360 858 920"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状</th> <th>機序</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>降圧作用を有する薬剤</td> <td>血圧低下がみられることがある。</td> <td>本剤は降圧作用を有するため、血圧降下剤の作用を増強する可能性が考えられる。</td> </tr> <tr> <td>ドパミン拮抗剤 (フェノチアジン系薬剤, プチロフェノン系薬剤, メトクロプラミド等)</td> <td>本剤の作用が減弱することがある。</td> <td>本剤はドパミン作動薬である。</td> </tr> <tr> <td>蛋白結合に影響することが判明している薬剤</td> <td>本剤の作用が増強されることがある。</td> <td>本剤は90%以上が血漿蛋白と結合するため、非結合型の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状	機序	降圧作用を有する薬剤	血圧低下がみられることがある。	本剤は降圧作用を有するため、血圧降下剤の作用を増強する可能性が考えられる。	ドパミン拮抗剤 (フェノチアジン系薬剤, プチロフェノン系薬剤, メトクロプラミド等)	本剤の作用が減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬である。	蛋白結合に影響することが判明している薬剤	本剤の作用が増強されることがある。	本剤は90%以上が血漿蛋白と結合するため、非結合型の血中濃度が上昇する可能性がある。	<p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <p>本剤は、肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、またこれを阻害するので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。</p> <table border="1" data-bbox="890 488 1385 2040"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>交感神経刺激剤 アドレナリン等 子宮収縮剤 エルゴメトリン, メチルエルゴメトリン</td> <td>血圧上昇, 頭痛, 痙攣等があらわれるおそれがある。特に産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には分娩後, 呼吸, 脈拍, 血圧等が安定した後, 用量に注意して投与すること。</td> <td>機序は明確ではないが, 本剤はこれらの薬剤の血管収縮作用, 血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられる。</td> </tr> <tr> <td>降圧作用を有する薬剤</td> <td>降圧作用が強くあらわれることがある。服用開始初期には特に注意すること。</td> <td>本剤は末梢交感神経終末のノルアドレナリン遊離を抑制する。</td> </tr> <tr> <td>アルコール</td> <td>胃腸系の副作用やアルコール不耐性を起こすことがある。</td> <td>相互に作用が増強されるため。</td> </tr> <tr> <td>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 プチロフェノン系薬剤 ハロペリドール, スピペロン等 イミノジベンジル系薬剤 カルピプラミン等 非定型抗精神病薬 ペロスピロン プロナンセリン等 メトクロプラミド ドンペリドン</td> <td>相互に作用を減弱することがある。</td> <td>本剤はドパミン作動薬であり, これらの薬剤とドパミン受容体において競合的に拮抗する。</td> </tr> <tr> <td>抗パーキンソン剤 レボドパ, チオキサテン系薬剤等</td> <td>精神神経系の副作用が増強されることがある。</td> <td>相互に作用が増強されるため。</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン タクロリムス</td> <td>これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。</td> <td>CYP3A に対する競合的阻害によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	交感神経刺激剤 アドレナリン等 子宮収縮剤 エルゴメトリン, メチルエルゴメトリン	血圧上昇, 頭痛, 痙攣等があらわれるおそれがある。特に産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には分娩後, 呼吸, 脈拍, 血圧等が安定した後, 用量に注意して投与すること。	機序は明確ではないが, 本剤はこれらの薬剤の血管収縮作用, 血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられる。	降圧作用を有する薬剤	降圧作用が強くあらわれることがある。服用開始初期には特に注意すること。	本剤は末梢交感神経終末のノルアドレナリン遊離を抑制する。	アルコール	胃腸系の副作用やアルコール不耐性を起こすことがある。	相互に作用が増強されるため。	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 プチロフェノン系薬剤 ハロペリドール, スピペロン等 イミノジベンジル系薬剤 カルピプラミン等 非定型抗精神病薬 ペロスピロン プロナンセリン等 メトクロプラミド ドンペリドン	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり, これらの薬剤とドパミン受容体において競合的に拮抗する。	抗パーキンソン剤 レボドパ, チオキサテン系薬剤等	精神神経系の副作用が増強されることがある。	相互に作用が増強されるため。	シクロスポリン タクロリムス	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	CYP3A に対する競合的阻害によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
	薬剤名等	臨床症状	機序																																
	降圧作用を有する薬剤	血圧低下がみられることがある。	本剤は降圧作用を有するため、血圧降下剤の作用を増強する可能性が考えられる。																																
	ドパミン拮抗剤 (フェノチアジン系薬剤, プチロフェノン系薬剤, メトクロプラミド等)	本剤の作用が減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬である。																																
	蛋白結合に影響することが判明している薬剤	本剤の作用が増強されることがある。	本剤は90%以上が血漿蛋白と結合するため、非結合型の血中濃度が上昇する可能性がある。																																
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
	交感神経刺激剤 アドレナリン等 子宮収縮剤 エルゴメトリン, メチルエルゴメトリン	血圧上昇, 頭痛, 痙攣等があらわれるおそれがある。特に産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には分娩後, 呼吸, 脈拍, 血圧等が安定した後, 用量に注意して投与すること。	機序は明確ではないが, 本剤はこれらの薬剤の血管収縮作用, 血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられる。																																
	降圧作用を有する薬剤	降圧作用が強くあらわれることがある。服用開始初期には特に注意すること。	本剤は末梢交感神経終末のノルアドレナリン遊離を抑制する。																																
	アルコール	胃腸系の副作用やアルコール不耐性を起こすことがある。	相互に作用が増強されるため。																																
	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 プチロフェノン系薬剤 ハロペリドール, スピペロン等 イミノジベンジル系薬剤 カルピプラミン等 非定型抗精神病薬 ペロスピロン プロナンセリン等 メトクロプラミド ドンペリドン	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり, これらの薬剤とドパミン受容体において競合的に拮抗する。																																
抗パーキンソン剤 レボドパ, チオキサテン系薬剤等	精神神経系の副作用が増強されることがある。	相互に作用が増強されるため。																																	
シクロスポリン タクロリムス	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	CYP3A に対する競合的阻害によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。																																	

表 1.7-4 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	ペルゴリドメシル酸塩	プロモクリプチンメシル酸塩		
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン, ジョサマイシン等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル, サキナビル等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	本剤の作用が増強されるおそれがある。	CYP3A に対する競合的阻害により本剤の代謝が阻害される。
		オクトレオチド	本剤の AUC が上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
使用上の注意	<p>4. 副作用 承認時迄に国内で行われた初期並びに後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験 (二重盲検試験) 参加総計 595 例中 278 例 (46.7%) に認められた主な副作用は, 悪心 (17.8%), 胃部不快感・胸やけ (14.3%), 食欲不振 (9.6%), 幻覚 (5.9%), 嘔吐 (5.4%), ジスキネジア (5.4%), めまい・ふらつき (4.9%) 等であった。</p> <p>長期試験においては, 参加総計 376 例中 185 例 (49.2%) に, 短期試験で認められた副作用に加え, すくみ足 (0.8%), 排尿障害 (0.8%), 口中しびれ感・異和感 (0.5%), 呼吸困難・息切れ (0.5%), 貧血 (0.5%), 熱感 (0.5%), 摂食異常 (0.5%), 腰痛・肩こり (0.5%), 肝機能障害 (0.5%) 等が認められた。</p> <p>臨床検査値異常としては, 初期並びに後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験 (二重盲検試験) の L-dopa 併用群 446 例において AI-P (3.3%), AST (GOT) (1.6%), ALT (GPT) (2.7%), LDH (2.2%) 各々の上昇, ヘモグロビン低下 (2.2%), 白血球減少 (2.2%), 尿潜血 (2.1%) 等が認められた。</p> <p>また, 使用成績調査 (再審査終了時) においては 3014 例中 1082 例 (35.9%) に副作用が認められた。主な副作用は嘔気 (15.0%), 嘔吐 (5.6%), 食欲不振 (4.2%), 胃不快感 (3.9%), 幻覚 (3.3%) であった。</p> <p>長期使用に関する特別調査 (再審査終了時) においては 158 例中 66 例 (41.8%) に副作用が認められた。主な副作用は嘔気 (19.0%), 幻覚 (8.2%), 食欲不振 (7.6%), 胃不快感 (6.3%), 嘔吐 (5.7%), 浮腫 (3.2%) であった。</p>	<p>4. 副作用 産褥性乳汁分泌の抑制, 乳汁漏出症, 排卵障害及び下垂体腺腫 3,418 件のうち, 何らかの副作用がみられたのは 578 件 (16.9%) であった。主なものは悪心・嘔気 411 件 (12.0%), 嘔吐 159 件 (4.7%), 便秘 86 件 (2.5%) 等の胃腸症状, めまい 88 件 (2.6%), 頭痛・頭重感 45 件 (1.3%) 等の精神神経症状及びけん怠感 56 件 (1.6%) 等であった。</p> <p>末端肥大症 (先端巨大症) 及び下垂体性巨人症 534 件のうち何らかの副作用がみられたのは 164 件 (30.7%) であった。主なものは嘔気・嘔吐 52 件 (9.7%), 便秘 44 件 (8.2%), 悪心 17 件 (3.2%), 胃部不快感 12 件 (2.2%), 食欲不振 10 件 (1.9%) 等の胃腸症状, めまい・ふらつき 12 件 (2.2%), 頭痛 10 件 (1.9%) 等の精神神経症状であった。</p> <p>パーキンソン症候群 5,212 件のうち何らかの副作用がみられたのは 978 件 (18.8%) であった。主なものは悪心・嘔気・嘔吐 433 件 (8.3%), 食欲不振 128 件 (2.5%), 胃部不快感 57 件 (1.1%), 便秘 39 件 (0.7%), 口渴 31 件 (0.6%) 等の胃腸症状, 幻覚・妄想 145 件 (2.8%), ジスキネジア 106 件 (2.0%), めまい・ふらつき 60 件 (1.2%), 頭痛・頭重感 57 件 (1.1%) 等の精神神経症状, 立ちくらみ 36 件 (0.7%) 等の循環器症状であった。</p>		

表 1.7-4 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	ペルゴリドメシル酸塩	プロモクリプチンメシル酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>(1) 重大な副作用 以下の重大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、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。なお、中止する際には、悪性症候群 (Syndrome malin) が発現するおそれがあるので、留意すること。</p> <p>1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明) : 高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、血清 CK (CPK) の上昇等があらわれることがある。投与開始初期の場合は中止し、また、継続投与中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの投与量に戻した後慎重に漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 間質性肺炎 (0.1%未満) : 発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常 (捻髪音) 等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心膜滲出液 (頻度不明) : 胸痛、呼吸器症状等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査を実施し、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>4) 心臓弁膜症 (頻度不明) : 十分な観察 (聴診等の身体所見、胸部 X 線、CT 等) を定期的に行い、心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査、心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変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>5) 後腹膜線維症 (頻度不明) : 後腹膜線維症が報告されているので、観察を十分に行い、背部痛、下肢浮腫、腎機能障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 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ので、このような場合には、投与を中止あるいは減量し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 幻覚、妄想 (5%以上)、せん妄 (0.1~5%未満)</p> <p>8) 腸閉塞 (0.1~5%未満)</p> <p>9) 意識障害、失神 (0.1%未満) : 過度の血圧低下を起こし、一過性の意識障害、失神があらわれることがある。</p> <p>10) 肝機能障害、黄疸 (0.1%未満) : AST (GOT)、ALT (GPT)、γGTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。</p> <p>11) 血小板減少 (0.1~5%未満)</p>	<p>(1) 重大な副作用 (頻度不明) 1) ショック、急激な血圧低下、起立性低血圧 : 急激な血圧低下、起立性低血圧により悪心・嘔吐、顔面蒼白、冷汗、失神等のショック症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、昇圧等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 悪性症候群 (Syndrome malin) : 発熱、意識障害、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK (CPK) の上昇等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、投与開始初期の場合は中止し、また、継続投与中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの投与量に戻した後慎重に漸減し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症 : 胸水、心膜液、胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症があらわれることがあるので、胸痛、呼吸器症状等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査を実施し、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。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。</p> <p>4) 心臓弁膜症 : 心臓弁膜症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査、心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変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。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。</p> <p>5) 後腹膜線維症 : 後腹膜線維症が報告されているので、観察を十分に行い、背部痛、下肢浮腫、腎機能障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。</p> <p>6) 幻覚・妄想、せん妄、錯乱 : 幻覚・妄想、せん妄、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 胃腸出血、胃・十二指腸潰瘍 : 胃腸出血、胃・十二指腸潰瘍の発現又は胃・十二指腸潰瘍の悪化がみられることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧 : 痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧等が報告されているので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 突発的睡眠 : 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。</p>

表 1.7-4 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	ペルゴリドメシル酸塩				プロモクリプチンメシル酸塩				
使用上の注意	(3) その他の副作用				(3) その他の副作用				
		5%以上又は頻度不明 (頻度不明には*)	0.1~5%未満	0.1%未満		頻度不明	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
	過敏症 ^{注1}		発疹, 紅斑等		過敏症 ^{注1)}			発疹	
	精神神経系 ^{注2}	不安・興奮・焦燥感, ジスキネジア, めまい・ふらつき, 強剛*	傾眠・ねむけ, 頭がボーッとする, 不眠, 徘徊, 夜間驚愕・夜間発声, うつ状態, 性欲亢進等の精神症状, 頭痛・頭重感, 口内異和感, 四肢のしびれ, すくみ足, 振戦, 無動, ジストニア, 味覚障害, 眼瞼痙攣, 硬直感等の神経症状	錯乱	精神神経系	傾眠, 錯感覚		興奮, 不安感, 不眠, 頭痛, ジスキネジア ^{注2)} , 口渇, 鼻閉	気力低下状態, 病的性欲亢進, 耳鳴
	眼				眼			視覚異常 ^{注2)}	霧視
	肝臓				肝臓			AST (GOT), ALT (GPT)の上昇	ALPの上昇
	循環器				循環器	夜間に脚の痙攣及び寒冷による可逆性の指趾の蒼白, 頻脈, 徐脈, 不整脈		めまい, 立ちくらみ, 動悸, 血圧低下, 起立性低血圧, 胸部不快感, 浮腫	顔面潮紅
	消化器	悪心, 嘔吐, 胃部不快感・胸やけ, 食欲不振	便秘, 口渇, 胃痛・心窩部痛, 腹部膨満感, 口内炎・口中のあれ, 下痢等	消化性潰瘍	消化器		悪心	嘔吐, 便秘, 食欲不振, 胃痛・腹痛, 胃部不快感, 胸やけ, 腹部膨満感, 下痢	口内乾燥
	肝臓 ^{注2}		肝機能異常 (AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, γ-GTP, LDH, ビルルビン)		泌尿器				尿失禁
	循環器	レイノー現象*	立ちくらみ・起立性低血圧, 動悸, 不整脈, 徐脈, 前胸部圧迫感, 血圧上昇, 血圧低下		その他			貧血, けん怠感	頭髮の脱毛, 帯下の増加, しびれ感, 呼吸困難, 疲労
	呼吸器	しゃっくり*	呼吸困難感・息切れ, 鼻閉						
	血液 ^{注2}		白血球減少, 血小板減少, 貧血						
	腎臓 ^{注2}	BUN上昇*, クレアチニン上昇*	浮腫, 尿蛋白, 尿潜血						
	泌尿器		排尿障害	尿閉, 尿失禁					
	その他	嚥下性肺炎*, 発熱*, CK (CPK) 上昇*, 疼痛*, *紅痛症 (四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ)*	全身けん怠感, 脱力感, 熱感, 発汗・冷汗, 月経停止, 摂食異常, 耳痛, 脱毛	視覚異常					
<p>注1: 症状 (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。</p> <p>注2: 症状 (異常) が認められた場合には, 必要に応じ投与を中止あるいは減量し, 適切な処置を行うこと。なお, 中止あるいは減量する際には, 悪性症候群 (Syndrome malin) が発現するおそれがあるので, 慎重に漸減することが望ましい。</p>									

表 1.7-4 同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	ペルゴリドメシル酸塩	プロモクリプチンメシル酸塩
使用上の注意	<p>5. 高齢者のへ投与 本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>5. 高齢者のへ投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。</p>
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 外国で本剤の投与を受けた女性の一部が妊娠し、33 妊娠例で健児を出産したが、6 妊娠例では先天異常（重度 3 例、軽度 3 例）が認められたとの報告があるので、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。 (2) ヒト乳汁移行の有無は不明であるが、薬理作用より乳汁分泌を抑制する可能性がある。また、乳児における安全性は確立していないので、本剤を必要とする婦人は授乳してはならない。</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 婦人への投与 1) 本剤を長期連用する場合には、プロラクチン分泌が抑制され、婦人科的異常が起こる可能性があるため、定期的に一般的な婦人科検査を実施すること（「その他の注意」の 2 項参照）。 2) 妊娠を望まない患者には避妊の方法を指導すること。 3) 妊娠希望の患者に本剤投与中は、妊娠を早期に発見するため定期的に妊娠反応等の検査を実施すること。 4) 高プロラクチン血性排卵障害で本剤の投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止すること。なお、下垂体腺腫のある患者では妊娠中に下垂体腺腫の拡大が起こることがあるので、本剤中止後も観察を十分に行い、腺腫の拡大を示す症状（頭痛、視野狭窄等）に注意すること。 (2) 妊婦への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (3) 授乳婦への投与 1) 授乳を望む母親には本剤を投与しないこと。〔本剤は乳汁分泌を抑制する。〕 2) 本剤は母乳中へ移行することは認められていない。</p>
	<p>7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p>	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p>
	<p>8. 過量投与 徴候、症状：1 回量 60mg を故意に服用した患者で嘔吐、低血圧、興奮が、また、処方量 1 日当たり 7mg のかわりに 1 日当たり 19mg を誤って 3 日間服用した患者では、重篤な幻覚が、更に、処方量 0.7mg のかわりに不注意で 7mg を投与された患者では動悸、低血圧、心室性期外収縮が認められている。 処置：呼吸、循環器のモニターとともに一般的な支持療法を行い、活性炭の使用も考慮する。多くの例において催吐、胃洗浄よりも有効である。抗不整脈剤、フェノチアジン、ブチロフェノン系の抗精神病薬の投与も必要に応じ考慮する。透析、血液灌流の効果は確立されていない。</p>	<p>8. 過量投与 徴候、症状：悪心、嘔吐、めまい、低血圧、起立性低血圧、頻脈、傾眠、嗜眠、昏睡、幻覚、発熱等。 処置：一般的処置法（催吐、胃洗浄、活性炭、塩類下剤等）及び対症療法、嘔吐や幻覚の治療にはメトクロプラミド等が用いられる。</p>

表 1.7-4 同種同効品一覧表 (10)

一般的名称	ペルゴリドメシル酸塩	プロモクリプチンメシル酸塩
使用上の注意	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 本薬の動物試験で眼刺激性及び吸入毒性が認められており、また、本剤の粉碎時に眼刺激、異臭、頭重感等が認められたとの報告がある。このため、</p> <p>1) 粉碎は避けること。</p> <p>2) 本剤は服薬直前に包装より取り出すこと。</p> <p>(2) 薬剤交付時</p> <p>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、更には穿孔を起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。]</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：</p> <p>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、更には穿孔を起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)。</p>
	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 動物実験 (ラット) で 1.5~50mg/kg/日の 2 年間投与により、精巢 Leydig 細胞の過形成、腺腫の発生頻度が用量依存的に増加したとの報告がある。なお、マウスではがん原性は認められていない。動物実験 (ラット及びマウス) で、長期大量投与により、子宮内膜腫瘍が低率で発生したとの報告がある。</p> <p>(2) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。</p> <p>(3) 外国の研究において、1 日 3000µg より多い投与量では、線維化による心臓弁膜症のリスクが高いとの報告がある。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 動物実験 (ラット) で、長期大量投与により、子宮腫瘍を起こした例があるとの報告がある。</p> <p>(2) 末端肥大症 (先端巨大症)、下垂体性巨人症、高プロラクチン血症性下垂体腺腫の診断・治療については、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考にすること。</p>
備考	添付文書 2011 年 4 月改訂 (第 14 版)	添付文書 2012 年 5 月改訂 (第 11 版)

表 1.7-5 同種同効品一覧表 (1)

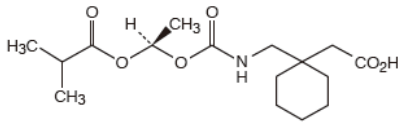
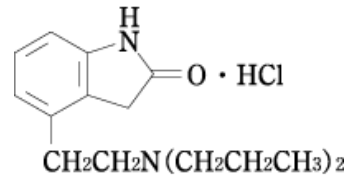
一般的名称	ガバペンチン エナカルビル	ロピニロール塩酸塩
販売名	レグナイト錠 300mg	レキップ CR 錠 2mg レキップ CR 錠 8mg
会社名	アステラス製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	2012年1月18日	2012年6月29日
再評価年月		
再審査年月		
規制区分	処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品
化学構造式	 <p>及び鏡像異性体</p>	 <p>$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$</p>
剤型・含量	素錠（徐放錠） レグナイト錠 300mg：ガバペンチン エナカルビルとして 300mg	フィルムコーティング錠 レキップ CR 錠 2mg：1錠中にロピニロール塩酸塩として 2.28mg（ロピニロールとして 2mg） レキップ CR 錠 8mg：1錠中にロピニロール塩酸塩として 9.12mg（ロピニロールとして 8mg）
効能又は効果	中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）	パーキンソン病
効能又は効果に関連する使用上の注意	レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。	
用法及び用量	通常、成人にはガバペンチン エナカルビルとして 1日1回 600mg を夕食後に経口投与する。	通常、成人にはロピニロールとして 1日1回 2mg から始め、2週目に 4mg/日とする。以後経過観察しながら、必要に応じ、2mg/日ずつ1週間以上の間隔で増量する。いずれの投与量の場合も 1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして 1日量 16mg を超えないこととする。
用法及び用量に関連する使用上の注意	中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 60mL/min 未満）には 1日1回 300mg を投与する。軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 60mL/min 以上 90mL/min 未満）への投与は 1日1回 300mg とし、最大用量は 1日1回 600mg とするが、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）	(1) 本剤の投与は「用法・用量」に従い少量から始め、消化器症状（悪心、嘔吐等）、血圧等の観察を十分に行い、忍容性をみながら慎重に増量し患者ごとに適切な維持量を定めること。また、本剤投与中止後再投与する場合にも少量から開始することを考慮すること。 (2) 一般に空腹時投与において悪心、嘔吐等の消化器症状が多く発現する可能性があるため、食後投与が望ましい。 (3) 本剤はできるだけ同じ時間帯に服用するよう指導すること。
警告		前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）

表 1.7-5 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	ガバペンチン エナカルビル	ロピニロール塩酸塩
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	(1) 本剤の成分又はガバペンチンに対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 高度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満) [活性代謝物であるガバペンチンの排泄が遅延し、血漿中濃度が上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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) 軽度から中等度の腎機能障害患者 (〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「薬物動態」の項参照) (2) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往のある患者 [症状が増悪又は発現しやすくなる可能性がある。] (2) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者 [本剤は薬理作用から心拍数低下を起こす可能性がある。] (3) 低血圧症の患者 [症状が悪化することがある。] (4) 重度の腎障害 (クレアチニンクリアランス 30mL/分未満) のある患者 [本剤は主として腎臓で排泄される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。なお、血液透析を受けている患者に対して、透析による用量調節の必要性はない。] (5) 肝障害のある患者 [本剤は主として肝臓で代謝される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。重度の肝障害のある患者では、維持用量が決定するまではより低用量の用量調節が可能な速放錠である「レキップ錠 0.25mg、同 1 mg、同 2 mg」を用いることも考慮すること。] (6) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

表 1.7-5 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	ガバペンチン エナカルビル	ロピニロール塩酸塩
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。</p> <p>(2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力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従事させないよう注意すること。</p> <p>(3) 本剤の投与により、霧視、調節障害等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照）</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されていることから、患者には突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。なお、海外において突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後 1 年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。（「副作用」の項参照）</p> <p>(2) 起立性低血圧がみられることがあるので、本剤の投与は少量から始め、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の徴候や症状が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 本剤を他の抗パーキンソン剤と併用した場合、ジスキネジー、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすくなる可能性があるため、これらの副作用があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。[急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等の悪性症候群があらわれることがある。（「副作用」の項参照）]</p> <p>(5) 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>(6) 本剤は 24 時間かけて有効成分を放出し、溶解するよう設計されているので、腸切除の既往、人工肛門造設術、下痢等の影響で、本剤の消化管内滞留時間が短くなったと考えられる場合、又は糞便中に本剤の残留物が確認された場合には、本剤の効果が十分に得られないおそれがある。</p> <p>(7) 本剤の有効成分は速放錠である「レキップ錠 0.25mg、同 1 mg、同 2 mg」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。また、レキップ錠（速放錠）から本剤へ切り替える場合には、翌日から切り替え可能であるが、十分に患者の状態を観察すること。切り替えに際しては、「臨床成績」の項を参考に用量を選択すること。</p>

表 1.7-5 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	ガバペンチン エナカルビル			ロピニロール塩酸塩		
使用上の注意	3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)			3. 相互作用 本剤は主に CYP1A2 により代謝される。 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	モルヒネ	本剤の活性代謝物であるガバペンチンの併用によりガバペンチンの Cmax が 24%、AUC が 44% それぞ増加したとの報告がある。本剤併用時にもガバペンチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので、傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより消化管運動が抑制され、本剤の吸収が増加する可能性がある。	ドパミン拮抗剤 抗精神病薬 メトクロプラミド スルピリド等	本剤の作用が减弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。
				CYP1A2 阻害作用を有する薬剤 シプロフロキサシン エノキサシン フルボキサミン等	ロピニロール速放錠とシプロフロキサシンとの併用によりロピニロールの Cmax 及び AUC がそれぞれ約 60% 及び 84% 増加したことが報告されている。本剤投与中にこれらの薬剤を投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。	これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
				エストロゲン含有製剤	高用量のエストロゲンを投与した患者でロピニロールの血中濃度上昇がみられたとの報告があるので、本剤投与中に高用量のエストロゲンを投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。	機序不明

表 1.7-5 同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	ガバペンチン エナカルビル	ロピニロール塩酸塩																												
<p>用上の注意</p>	<p>4. 副作用 国内臨床試験のうち、安全性評価症例数 120 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 68 例 (56.7%) であり、主なものは浮動性めまい 30 例 (25.0%)、傾眠 23 例 (19.2%)、悪心 6 例 (5.0%) であった。また、海外臨床試験のうち、安全性評価症例数 736 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 401 例 (54.5%) であり、主なものは傾眠 142 例 (19.3%)、浮動性めまい 81 例 (11.0%) であった。(承認時：2012 年 1 月)</p> <p>(1) 重大な副作用 (類薬) 本剤の活性代謝物であるガバペンチンで以下の重大な副作用が報告されている。</p> <p>1) 急性腎不全：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) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)：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>3) 薬剤性過敏症症候群：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害等の臓器障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>4) 肝炎、肝機能障害、黄疸：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>4. 副作用 国内臨床試験において、本剤が投与された 336 例中 194 例 (57.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、傾眠 51 例 (15.2%)、幻覚 46 例 (13.7%)、悪心 40 例 (11.9%) であった (承認時)。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 突発的睡眠、極度の傾眠：前兆のない突発的睡眠 (1.8%)、極度の傾眠 (頻度不明^注) 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、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>2) 幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄：幻覚 (13.7%)、妄想、興奮、錯乱 (頻度不明^注)、譫妄 (0.6%) 等の精神症状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、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 悪性症候群 (0.3%)：本剤の投与後、減量後又は中止後に、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、投与開始初期の場合には中止し、また、継続投与中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの投与量に戻した後慎重に漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、投与継続中にも同様の症状があらわれることがある。</p> <p>(2) その他の副作用 次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="884 1326 1399 1693"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明^注</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹、痒痒</td> <td>蕁麻疹、血管浮腫等</td> </tr> <tr> <td>精神系</td> <td></td> <td>リビドー亢進</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>傾眠、ジスキネジー</td> <td>めまい</td> <td>失神</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>起立性低血圧</td> <td>低血圧</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心、便秘</td> <td>腹痛、嘔吐、消化不良</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>末梢性浮腫</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p>		5%以上	5%未満	頻度不明 ^注	過敏症		発疹、痒痒	蕁麻疹、血管浮腫等	精神系		リビドー亢進		神経系	傾眠、ジスキネジー	めまい	失神	血管障害		起立性低血圧	低血圧	胃腸障害	悪心、便秘	腹痛、嘔吐、消化不良		その他		末梢性浮腫	
		5%以上	5%未満	頻度不明 ^注																										
過敏症		発疹、痒痒	蕁麻疹、血管浮腫等																											
精神系		リビドー亢進																												
神経系	傾眠、ジスキネジー	めまい	失神																											
血管障害		起立性低血圧	低血圧																											
胃腸障害	悪心、便秘	腹痛、嘔吐、消化不良																												
その他		末梢性浮腫																												

表 1.7-5 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	ガバペンチン エナカルビル			ロピニロール塩酸塩
使用上の注意	(2) その他の副作用			
		5%以上	1~5%未満	1%未満
	血液及びリンパ系障害			好酸球数増加、血小板数増加
	心臓障害			動悸
	耳及び迷路障害		回転性めまい	
	眼障害			霧視
	胃腸障害		悪心、口内乾燥、下痢、便秘	鼓腸、消化不良、腹部不快感、嘔吐、上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患
	全身障害及び投与局所様態		疲労、易刺激性、体重増加	異常感、酩酊感、末梢性浮腫、倦怠感、無力症、体重減少
	肝胆道系障害			ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、AST (GOT) 上昇
	代謝及び栄養障害		CK (CPK) 上昇	食欲亢進、尿酸上昇
	筋骨格系及び結合組織障害			四肢痛、筋肉痛、筋痙縮、関節痛、背部痛
	神経系障害	傾眠 (19.3%)、浮動性めまい (13.0%)	頭痛、鎮静、平衡障害	注意力障害、錯感覚、振戦、嗜眠、味覚異常、構語障害、運動失調
	精神障害		失見当識、うつ病、不眠症、不安、リビド一減退	異常な夢
	腎及び尿路障害			BUN 上昇
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症	
血管障害			高血圧	

表 1.7-5 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	ガバペンチン エナカルビル	ロピニロール塩酸塩
使用上の注意	<p>5. 高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチンクリアランス値を参考に投与量を調節するなど慎重に投与すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)</p>	<p>5. 高齢者への投与 臨床試験において高齢者に幻覚等の精神症状が多くみられたので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットで胎盤及び胎児へ移行することが報告されている。さらに、妊娠ラット及び妊娠ウサギに投与した際に母動物に体重減少等がみられ、非妊娠動物に投与した場合と比較して毒性が増強する可能性が報告されている。また、早産あるいは流産(ウサギ)、胎児の低体重(ラット及びウサギ)、新生児の生存率低下及び低体重(ラット)が認められている。] (2) 授乳婦：授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p>	<p>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。[動物実験(ラット)で胎児毒性(体重減少、死亡数増加及び指の奇形)が報告されている。] (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[臨床試験で本剤投与後に血漿中プロラクチン濃度の低下が認められたため、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)で乳汁中に移行することが報告されている。]</p>
	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)</p>	<p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>
	<p>8. 過量投与 症状：外国において本剤を6gまで投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は、精神運動制止遅滞、回転性めまい、鎮静及び傾眠である。 処置：対症療法を行う。本剤の活性代謝物であるガバペンチンは血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)</p>	<p>8. 過量投与 徴候・症状：本剤の過量投与によりドパミン作用に関連する症状の発現が予想される。 処置：適宜、胃洗浄等を行い、必要に応じて、適切な対症療法を行うこと。ドパミン拮抗薬(抗精神病薬、メトクロプラミド等)投与により症状が軽減することがある。 なお、血液透析による除去の効果については不明である。</p>
	<p>9. 適用上の注意 (1) 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、更には穿孔を起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。] (2) 服用時：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用するよう指導すること。 [割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われるおそれがある。] (3) 保存時：本品の品質は熱・湿気の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しい場所で保存すること。また、内袋開封後は乾燥剤が封入された専用の保管袋に入れ、高温・湿気を避け、涼しい場所で保存すること。</p>	<p>9. 適用上の注意 (1) 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、更には穿孔を起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。] (2) 服用時：本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたりせずにそのまま服用するよう指導すること。</p>

表 1.7-5 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	ガバペンチン エナカルビル	ロピニロール塩酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 海外で実施された本剤の活性代謝物であるガバペンチンを含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている（注）。</p> <p>（注）本剤の効能・効果は「中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）」である。</p> <p>(2) 非臨床薬物動態試験において、本薬はラットの眼球に投与後24時間以上にわたって分布したが、投与後72時間に眼球から消失することが確認された。また、マウス3カ月間、ラット6カ月間及びサル9カ月間反復投与毒性試験において眼球の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率は、12週間投与の国内臨床試験ではプラセボ群3.4%に対し、本剤600mg/日群では認められず、900mg/日群で1.7%、1,200mg/日群で1.8%、長期投与では3.3%であり、12週間投与の海外臨床試験では、プラセボ群で認められなかったのに対し、本剤600mg/日群で0.6%、1,200mg/日群で4.1%、1,800mg/日群で2.6%、2,400mg/日群で8.9%、長期投与では1.4%であった。</p> <p>（注）本剤の承認された1日用量は600mgである。</p> <p>(3) ラットのがん原性試験（2年間強制経口投与）において発がん性が認められている。</p> <p>5,000mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の90倍相当）の用量で膵臓腺房細胞腫瘍（腺腫あるいは腺癌）の発生が雌雄ともに増加し、その数は雌よりも雄に多かった。</p> <p>2,000mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の40倍相当）の用量では雄においてこの膵臓腺房細胞腫瘍が増加していた。</p> <p>500mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の10倍相当）では影響は認められなかった。マウスでは雌雄ともに発がん性は認められなかった。本剤の活性代謝物であるガバペンチンでも雄ラットに2,000mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の40倍相当）を投与した際に同様の膵臓腺房細胞腫瘍の発生が報告されている。1,000mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の30倍相当）ではこの腫瘍の増加は報告されていない。</p> <p>(4) 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>動物実験(ラット)で1.5~50mg/kg/日の2年間投与により、精巣 Leydig 細胞の過形成、腺腫の発生頻度が用量依存的に増加したとの報告がある。なお、マウスではがん原性は認められていない。</p>
<p>備考</p>	<p>添付文書 2012 年 4 月改訂（第 2 版）</p>	<p>添付文書 2012 年 8 月改訂（第 2 版）</p>

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤
レストレスレッグス症候群治療剤

日本標準商品分類番号
87 1169(パッチ2.25mg, 4.5mg, 9mg, 13.5mg)
87 119(パッチ2.25mg, 4.5mg)

劇薬

ニュープロ® パッチ 2.25mg
ニュープロ® パッチ 4.5mg

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤

ニュープロ® パッチ 9mg
ニュープロ® パッチ 13.5mg

ロチゴチン経皮吸収型製剤

Neupro® patch

貯 法：室温保存
使用期限：製造後2年(外箱等に表示)

TD103X2B01

	パッチ 2.25mg	パッチ 4.5mg	パッチ 9mg	パッチ 13.5mg
承認番号				
薬価収載				
販売開始				
国際誕生	2006年 2月			

〔警告〕

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤貼付中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。(「2. 重要な基本的注意(1)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 1) 突発的睡眠」の項参照)

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕



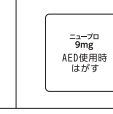
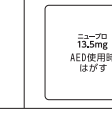
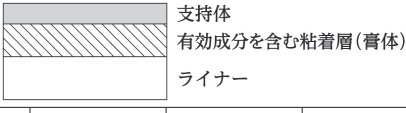
1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
ニュープロ パッチ2.25mg	1枚中ロチゴチン 2.25mg	ポビドン、ピロ亜硫酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビン酸、トコフェロール、その他2成分(膏体)
ニュープロ パッチ4.5mg	1枚中ロチゴチン 4.5mg	
ニュープロ パッチ9mg	1枚中ロチゴチン 9mg	ポリエチレンテレフタレート/アルミニウムフィルム(支持体) ポリエチレンテレフタレートフィルム(ライナー)
ニュープロ パッチ13.5mg	1枚中ロチゴチン 13.5mg	

2. 製剤の性状

販売名	ニュープロ パッチ2.25mg	ニュープロ パッチ4.5mg	ニュープロ パッチ9mg	ニュープロ パッチ13.5mg
性状	無色～微黄色の半透明の膏体を支持体に展延した四隅が丸い正方形の貼付剤で、膏体面は無色透明のライナーで覆われている。			
外形				
断面図	 <p>支持体 有効成分を含む粘着層(膏体) ライナー</p>			
面積	5cm ²	10cm ²	20cm ²	30cm ²

〔効能・効果〕

ニュープロパッチ2.25mg、同パッチ4.5mg

- パーキンソン病
- 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)

ニュープロパッチ9mg、同パッチ13.5mg

- パーキンソン病

《効能・効果に関連する使用上の注意》

レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

〔用法・用量〕

●パーキンソン病

〔ニュープロパッチ2.25mg、同パッチ4.5mg、同パッチ9mg、同パッチ13.5mg〕

通常、成人にはロチゴチンとして1日1回4.5mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間毎に1日量として4.5mgずつ増量し維持量(標準1日量9mg～36mg)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は36mgを超えないこと。

本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

●中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)

〔ニュープロパッチ2.25mg、同パッチ4.5mg〕

通常、成人にはロチゴチンとして1日1回2.25mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間以上の間隔をあけて1日量として2.25mgずつ増量し維持量(標準1日量4.5mg～6.75mg)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は6.75mgを超えないこと。本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

●全効能共通

(1)本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所は毎回変更すること。(「2. 重要な基本的注意(7)」の項参照)

(2)貼付後、20～30秒間手のひらでしっかり押し付けて、本剤が皮膚面に完全に接着するようにすること。

●パーキンソン病

(1)本剤の投与は、「用法・用量」に従い少量から開始し、幻覚、妄想等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量(標準1日量9mg～36mg)まで増量すること。(「1. 慎重投与(1)、(3)」の項、「2. 重要な基本的注意(2)、(3)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 2) 幻覚、妄想、せん妄、錯乱」の項参照)

(2)本剤の投与を中止する場合は、患者の状態を十分に観察しながら、徐々に減量すること。漸減の目安は、原則として1日おきに1日量として4.5mgずつ減量すること。(「2. 重要な基本的注意(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 3) 悪性症候群」の項参照)

●中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)

本剤の投与を中止する場合は、患者の状態を十分に観察しながら、徐々に減量すること。漸減の目安は、原則として1日おきに1日量として2.25mgずつ減量すること。(「2. 重要な基本的注意(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 3) 悪性症候群」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)幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者〔症状が増悪又は発現しやすくなることがある。〕(「2. 重要な基本的注意(3)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 2)幻覚、妄想、せん妄、錯乱」の項参照)
- (2)重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者〔心疾患が増悪又は再発することがある。〕
- (3)低血圧症の患者〔症状が悪化することがある。(「2. 重要な基本的注意(2)」の項参照)〕
- (4)重度の肝障害のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。〕
- (5)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。(「警告」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 1)突発的睡眠」の項参照)
- (2)本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により起立性低血圧がみられることがある。本剤の投与は少量から開始し、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の兆候や症状が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (3)本剤を他の抗パーキンソン剤と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、妄想、錯乱等の副作用が発現しやすくなる可能性があるため、これらの副作用があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「4. 副作用(1)重大な副作用 2)幻覚、妄想、せん妄、錯乱」の項参照)
- (4)本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるため、減量・中止が必要な場合は漸減すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用 3)悪性症候群」の項参照)
- (5)本剤を含めた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)、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されている。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。
- (6)レストレスレッグス症候群患者において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与によりAugmentation(症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の部位への症状拡大)が認められることがある。このような症状が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (7)本剤の貼付により皮膚症状が発現した場合には、必要に応じてステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、あるいは本剤の使用を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。また、小水疱を含む適用部位反応が発現した場合、あるいは適用部位以外に及ぶ広範な皮膚炎が認められた場合には本剤の使用を速やかに中止すること。なお、適用部位に発疹や刺激反応等が認められた場合には、日光により発現部位の皮膚が変色するおそれがあるので、回復するまで発現部位への直射日光は避けること。
- (8)本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇するため、貼り替えの際は先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及び介護者等に指導すること。

3. 相互作用

本剤は主に抱合酵素(硫酸抱合酵素及びグルクロン酸抱合酵素)とCYP(CYP2C19、CYP1A2等)で代謝される。〔薬物動態〕の項参照)

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
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。
抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド等	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。

4. 副作用

●パーキンソン病

パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験において739例に本剤が投与された。うち264例は第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ1,003例であった。のべ1,003例中838例(83.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、適用部位反応572例(57.0%)、悪心160例(16.0%)、幻覚117例(11.7%)、ジスキネジア116例(11.6%)、傾眠90例(9.0%)、嘔吐76例(7.6%)等であった。

●中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)

中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験において、411例に本剤が投与された。うち135例は第Ⅱ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ546例であった。のべ546例中399例(73.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、適用部位反応193例(35.3%)、悪心189例(34.6%)、傾眠78例(14.3%)、適用部位癢痒41例(7.5%)、頭痛40例(7.3%)、嘔吐40例(7.3%)等であった。

(1)重大な副作用

- 1) 突発的睡眠(1%未満)：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。(「警告」の項及び「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照)
- 2) 幻覚(7.6%)、妄想(1%未満)、せん妄(1%未満)、錯乱(頻度不明*)：幻覚(主に幻視)、妄想、せん妄、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照)
- 3) 悪性症候群(1%未満)：本剤の急激な減量又は中止、あるいは非定型抗精神病薬の併用により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(4)」の項参照)

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	傾眠(10.8%)、ジスキネジア(7.5%)	頭痛、浮動性めまい、体位性めまい、不眠	浮遊感、ジストニア、回転性めまい、幻聴、パーキンソン症状(すくみ足、パーキンソン歩行等)、振戦、意識障害(意識消失、意識レベルの低下等)、悪夢、うつ病、睡眠障害、失神、焦躁、レストレスレッグス症候群、不安、衝動制御障害(病的賭博、強迫性購買等)、多汗、味覚異常、感覚鈍麻、錯覚、病的性欲亢進、精神症状、強迫性障害	嗜眠、異常な夢、痙攣
消化器	悪心(22.5%)、嘔吐(7.5%)	便秘、食欲不振、腹部不快感、口渇	腹痛、下痢、消化不良、胃潰瘍、胃炎、胃腸炎、口内炎、口腔内不快感、口内乾燥、逆流性食道炎	
循環器		起立性低血圧	動悸、心房細動、上室性頻脈、高血圧、低血圧	
呼吸器			呼吸困難、咽喉頭障害(疼痛、不快感等)、咳、しゃっくり	
血液			貧血、白血球数減少、白血球数増多、赤白血球数減少	
泌尿器			尿潜血、排尿困難	
過敏症		発疹	癢疹、蕁麻疹、紅斑	
眼			視覚異常、眼のチカチカ	霧視
肝臓			AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTPの上昇等の肝機能障害	
腎臓			BUN上昇、尿糖	
代謝			血糖上昇、低カリウム血症、低ナトリウム血症	
筋・骨格系		CK(CPK)上昇	姿勢異常、斜頸、筋骨格硬直、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、頸部痛、筋痙攣、関節痛	
適用部位 ¹⁾	適用部位反応(49.4%)	適用部位癢疹、適用部位紅斑	適用部位変色、適用部位水疱、適用部位刺激感、適用部位びらん、適用部位発疹、適用部位浮腫	
その他		倦怠感、末梢性浮腫、体重減少	疲労、無力症、発熱、熱感、ほてり、冷汗、転倒、耳鳴、耳痛、不正出血、不規則月経、勃起障害、鼻炎、皮膚色素脱失	体重増加

注)このような場合には貼付部位を変えるなど適切な処置を行うこと。
*：海外のみで認められている副作用のため頻度不明。

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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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。〔妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験で次のことが報告されている。〕

- マウス及びラットの受胎能試験において、血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した雌受胎能の低下がみられた¹⁾。
- マウス及びラットの胚・胎児発生試験において、血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した早期吸収胚の増加がみられた¹⁾。

3)ラットの出生前及び出生後試験において、血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した授乳障害による出生児の生存性、発育及び機能の低下がみられた¹⁾。

(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔臨床試験で本剤投与後に血漿中プロラクチン濃度の低下が認められたため、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)で乳汁中への移行が報告されている²⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

徴候、症状：

本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、不随意運動、錯乱、痙攣等のドパミン受容体刺激作用に関連する症状の発現が予想される。

処置：

過量投与が疑われる場合には、速やかに本剤をすべて除去すること。

精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。また、輸液の点滴静注、心電図モニター、血圧測定等の適切な処置とともに、一般的な支持療法も考慮すること。なお、血液透析は有用でないと考えられる。

9. 適用上の注意

使用時：

- 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。なお、貼付する部位にクリーム、ローション又はパウダーを塗布しないこと。
- 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。
- 創傷面に使用しないこと。
- 適用部位を外熱(過度の直射日光、あんか、サウナなどのその他の熱源)に曝露させないこと。〔貼付部位の温度が上昇すると本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。〔ハサミ等で裁断すると本剤の有効成分が析出し、血中濃度が低下するおそれがある。〕
- 本剤を扱った後は、手に付着した薬剤を除去するため、手を洗うこと。手洗い前に目に触れないこと。
- 貼付24時間後も本剤の成分が残っているため、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かないところに安全に廃棄すること。

10. その他の注意

- 以下の療法を行うときには、前もって本剤を除去すること。
 - 電氣的除細動(DC細動除去等)〔自動体外式除細動器(AED)等と接触した場合、本剤の支持体にアルミニウムが含まれるため、本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。〕
 - MRI(核磁気共鳴画像法)〔本剤の支持体にアルミニウムが含まれるため、本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。〕
 - ジアテルミー(高周波療法)〔本剤の温度が上昇するおそれがある。〕
- 麦角系ドパミン受容体作動薬の投与中に、後腹膜線維症、肺浸潤、胸水、胸膜肥厚、心膜炎、心弁膜症等の線維性合併症が報告されている。
- アルビノラットに13週間反復皮下投与した試験において、網膜変性が報告されている¹⁾。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に本剤4.5mgを単回投与(24時間貼付)した時のロチゴチンの血漿中濃度推移を図1に、血漿中薬物動態パラメータを表1に示した³⁾。

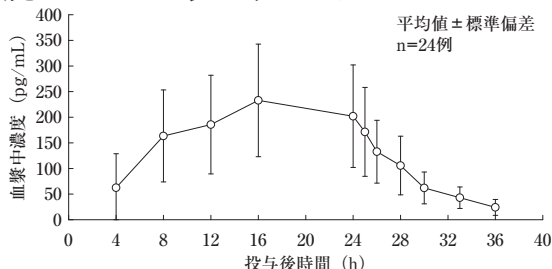


図1 ロチゴチン4.5mg単回投与時(24時間貼付)のロチゴチンの血漿中濃度推移

表1 ロチゴチン4.5mg単回投与時(24時間貼付)のロチゴチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	AUC ₀₋₂₄ ^a (pg・h/mL)	C _{max} ^a (pg/mL)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} ^c (h)
4.5mg/日	4,382.12(55.3)	224.92(55.8)	16.0(12-25)	5.332(2.448)

例数: 24例

a: 幾何平均値(%CV), b: 中央値(範囲), c: 算術平均値(標準偏差)

(2) 反復投与

健康成人に本剤2.25mg、4.5mg及び9mgをそれぞれ3日間計9日間反復投与(1日1回24時間貼付)した時の定常状態(3回目の投与時)でのロチゴチンの血漿中薬物動態パラメータを表2に示した。ロチゴチンの血漿中濃度は新しい貼付剤を貼付後2時間はわずかに減少した。その後、貼付後7~17時間で最大値まで上昇した⁴⁾。

表2 ロチゴチン2.25mg、4.5mg及び9mg反復投与時(1日1回24時間貼付)のロチゴチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	AUC ₀₋₂₄ ^a (pg・h/mL)	C _{max,ss} ^a (pg/mL)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} ^c (h)
2.25mg/日	2,277.2(37.9)	127.00(38.8)	10.0(0-16)	-
4.5mg/日	4,216.9(30.1)	224.89(32.0)	16.0(0-24)	-
9mg/日	12,008.9(38.7)	668.24(43.2)	8.0(4-24)	6.357(1.250)

例数: 12例

a: 幾何平均値(%CV), b: 中央値(範囲), c: 算術平均値(標準偏差)

(3) パーキンソン病患者

パーキンソン病患者を対象とした臨床試験より得られた各維持用量における定常状態時の血漿中ロチゴチン濃度を図2に示した。ロチゴチンの血漿中濃度は概ね36mg/日まで用量に依存して増加していた。なお、最高維持用量である36mg/日を投与した際のロチゴチンの血漿中濃度は2,877±1,992pg/mLであった⁵⁾。

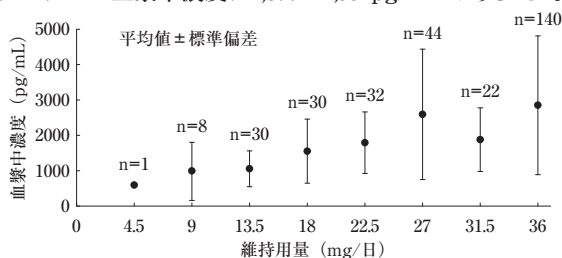


図2 パーキンソン病患者における維持用量ごとの血漿中ロチゴチン濃度

(4) レストレスレッグス症候群患者

レストレスレッグス症候群患者を対象とした臨床試験より得られた各維持用量における定常状態時の血漿中ロチゴチン濃度を図3に示した。ロチゴチンの血漿中濃度は2.25mg/日から6.75mg/日の範囲で用量に依存して増加していた。なお、最高維持用量である6.75mg/日を投与した際のロチゴチンの血漿中濃度は456±239 pg/mLであった⁵⁾。

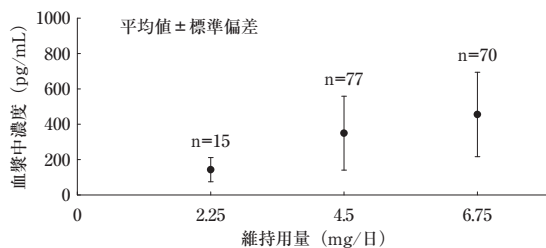


図3 レストレスレッグス症候群患者における維持用量ごとの血漿中ロチゴチン濃度

(5) 貼付部位(参考: 外国人による成績)

ロチゴチン(18mg/日)を6ヵ所の貼付部位(肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部)に投与した場合のロチゴチンの血漿中濃度推移は類似していた。C_{max,ss}及びAUC₀₋₂₄において、貼付部位による明らかな差は認められなかった⁶⁾。

(6) 絶対的バイオアベイラビリティ(参考: 外国人による成績)

健康成人における経皮投与でのロチゴチンの絶対的バイオアベイラビリティは36.9%であった⁷⁾。

2. 蛋白結合率

ロチゴチンのヒト血漿中での蛋白結合率は91.6%であった⁸⁾。

3. 代謝酵素

ロチゴチンの硫酸抱合反応にはSULT1A1、SULT1A2、SULT1A3及びSULT1Eが、グルクロン酸抱合反応にはUGT1A9及びUGT2B15が関与している^{9, 10)}。また、酸化反応にはCYP2C19、CYP1A2など複数のCYP分子種が関与している¹¹⁾。

4. 排泄(参考: 外国人による成績)

¹⁴C-ロチゴチンを4.5mg単回投与(24時間貼付)した時、ロチゴチンの吸収率は投与量の46.14%であった。投与された放射能のうち、30.43%及び10.21%がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された。吸収量に対する放射能の尿中及び糞中排泄率の合計は87.44%であった¹²⁾。

¹⁴C-ロチゴチンを1.2mg静脈内投与した時、尿中には主にロチゴチン硫酸抱合体、ロチゴチングルクロン酸抱合体、ロチゴチンの脱プロピル体の硫酸抱合体として排泄された。未変化体は尿中にほとんど排泄されなかった⁷⁾。

5. 相互作用(参考: 外国人による成績)

- ・健康成人において、オメプラゾール(40mg/日6日間投与)の併用投与はロチゴチン(9mg/日)の薬物動態に影響を与えなかった¹³⁾。
- ・健康成人において、シメチジン(800mg/日7日間投与)の併用投与はロチゴチン(9mg/日)の薬物動態に影響を与えなかった¹⁴⁾。
- ・健康成人において、ドンペリドン(30mg/日5日間投与)の併用投与はロチゴチン(4.5mg/日)の薬物動態に影響を与えなかった¹⁵⁾。
- ・レストレスレッグス症候群患者において、L-dopa配合剤(レボドパ100mg/カルビドパ25mg)(1日2回投与)とロチゴチン(9mg/日)の併用投与はそれぞれの薬物動態に影響を与えなかった¹⁶⁾。
- ・健康成人において、経口ホルモン避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg/レボノルゲストレル0.15mg製剤)とロチゴチン(6.75mg/日)の併用投与はそれぞれの薬物動態に影響を与えなかった。また、ロチゴチンは経口ホルモン避妊薬の排卵抑制作用に影響を与えなかった¹⁷⁾。

6. その他(外国人による成績)

腎障害: 健康成人8例(CL_{cr}≥80mL/min)、中等度腎機能障害者7例(50mL/min>CL_{cr}≥30mL/min)、高度腎機能障害者8例(CL_{cr}<30mL/min、非透析者)及び末期腎機能障害者8例(CL_{cr}<15mL/min、透析者)に本剤4.5mgを単回投与(24時間貼付)した時、中等度、高度及び末期腎機能障害者の血漿中ロチゴチンのAUCはそれぞれ健康成人の0.88倍、1.14倍、1.05倍であり、C_{max}はそれぞれ健康成人の0.93倍、1.18倍、1.25倍であった¹⁸⁾。

肝障害：健康成人8例及び中等度の肝機能障害者8例（Child-Pugh分類B）に本剤4.5mgを3日間投与（1日1回24時間貼付）した時、中等度肝機能障害者の血漿中ロチゴチンのAUC_{24ss}及びC_{max,ss}は健康成人の0.90倍及び0.94倍であった¹⁹。

〔臨床成績〕

1. パーキンソン病

L-dopa非併用早期パーキンソン病患者を対象とした二重盲検比較試験（12週間投与、176例）において、本剤（36mg/日）はプラセボと比較し、最終評価時（FAS、LOCF）においてUPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）Part II（日常生活動作）とPart III（運動能力検査）の合計スコアの和（UPDRS Part II+Part III合計スコア）を統計学的に有意に改善した（表3）²⁰。

52週間（用量漸増・維持期：12週間、維持治療期：40週間）の継続長期投与試験（140例）において、最終評価時のUPDRS Part II+III合計スコアは-6.5±10.1の低下（FAS、LOCF）が認められ、長期投与においても安定した改善が認められた²¹。

表3 UPDRS Part II+Part III合計スコアの変化量（FAS、LOCF）

投与群	例数	UPDRS Part II+Part III合計スコア ^a			優越性 プラセボに対する差 (95%CI)
		ベースライン	最終評価時	変化量	
ロチゴチン	88	27.0±11.8	18.6±12.2	-8.4±9.7	-4.3(-7.0~-1.7) p=0.002 ^b
プラセボ	88	28.2±12.2	24.2±14.4	-4.1±8.2	

a：平均値±標準偏差

b：両側有意水準0.05のt検定

L-dopa併用進行期パーキンソン病患者を対象とした二重盲検比較試験（16週間投与、412例）において、本剤（36mg/日）はプラセボと比較し、最終評価時（FAS、LOCF）においてUPDRS Part IIIの合計スコアを統計学的に有意に改善した。また、本剤のスコアの改善はロピニロール塩酸塩（15mg/日）に比較し劣らないことが示された（表4）²²。

52週間（用量漸増・維持期：12週間、維持治療期：40週間）の継続長期投与試験（312例）において、最終評価時のUPDRS Part III合計スコアは-7.5±8.6の低下（FAS、LOCF）が認められ、長期投与においても安定した改善が認められた²³。

表4 UPDRS Part III合計スコアの変化量（FAS、LOCF）

投与群	例数	UPDRS Part III合計スコア ^a			優越性 プラセボに対する差 (95%CI)	非劣性 ロピニロール に対する差 (95%CI)
		ベースライン	最終評価時	変化量		
ロチゴチン	164	25.8±10.6	14.9±10.6	-10.9±8.1	-6.4 (-8.7~-4.1) p<0.001 ^b	-1.4 (-3.2~0.5) ^c p=0.156 ^b
プラセボ	83	25.6±10.4	21.1±14.0	-4.5±9.7		
ロピニロール	165	25.8±11.0	16.3±11.4	-9.5±8.7		

a：平均値±標準偏差

b：両側有意水準0.05のt検定（分散分析によるプラセボ群又はロピニロール群との比較）

c：非劣性マージン2.5

2. 特発性レストレスレッグズ症候群

特発性レストレスレッグズ症候群患者を対象とした二重盲検比較試験（13週間投与、282例）において、本剤はプラセボと比較し、最終評価時（FAS、LOCF）においてIRLS（International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale）合計スコアを統計学的に有意に改善した（表5）²⁴。

52週間（用量調節期：8週間、維持治療期：44週間）継続長期投与試験（184例）において、本剤投与により最終評価時におけるIRLS合計スコアの変化量は-10.4±9.1（FAS、LOCF）であり、安定した減少を示した²⁵。

表5 IRLS合計スコアの変化量（FAS、LOCF）

投与群	例数	IRLS合計スコア ^a			優越性 プラセボに対する差(95%CI)	
		ベースライン	最終評価時	変化量	4.5mg	6.75mg
4.5mg/日	93	23.3±5.3	9.0±8.3	-14.3±8.9	-2.8 (-5.3~-0.3) p=0.030 ^b	-3.1 (-5.6~-0.6) p=0.016 ^b
6.75mg/日	94	22.7±5.1	8.1±7.9	-14.6±9.0		
プラセボ	95	23.1±4.9	11.5±8.7	-11.6±8.2		

a：平均値±標準偏差

b：両側有意水準0.05のt検定（閉手順法を用いた分散分析によるプラセボ群との比較）

〔薬効薬理〕

1. パーキンソン病様動物モデルに対する作用

(1)MPTP誘発症状改善作用

皮下投与により、MPTP（1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine）処置コモンマウスにおいて低下した自発運動量の増加を示した。更に、運動機能障害に対して改善作用を示した。これらの効力は用量依存的であった²⁶。

2. 作用機序

(1)ドパミン受容体に対する作用

すべてのドパミン受容体サブタイプ（D₁～D₅）に対して高い結合親和性及びアゴニスト活性を示した²⁷。

(2)ドパミン受容体刺激作用

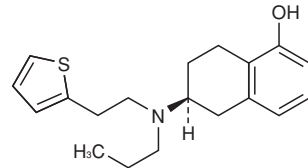
筋肉内投与により、MPTP片側内頸動脈注入サルモデル（ブタオザル）において、傷害反対側への旋回運動を誘発した²⁸。更に、同モデルにおいて貼付剤を用いた経皮投与により、その効力は長時間持続した²⁹。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ロチゴチン〔Rotigotine（JAN）〕

化学名：(6S)-6-[Propyl[2-(thiophen-2-yl)ethyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol

構造式：



分子式：C₁₉H₂₅NOS

分子量：315.47

性状：白色～淡褐色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融点：94.0～100.0℃

〔取扱い上の注意〕

- 1)使用するまでは小袋内で保管すること。
- 2)小児の手及び目の届かない、高温にならないところに保管すること。

〔包装〕

- ニュープロパッチ2.25mg：70枚（1枚×70）
- ニュープロパッチ4.5mg：70枚（1枚×70）
- ニュープロパッチ9mg：70枚（1枚×70）
- ニュープロパッチ13.5mg：35枚（1枚×35）

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1)細木英司：社内資料（毒性試験），2012
- 2)Bird, H.：社内資料（ラットにおける乳汁移行），2003
- 3)Port, A.：社内資料（単回経皮投与試験），2004
- 4)Port, A.：社内資料（反復経皮投与試験），2004
- 5)金盛烈：社内資料（薬物動態関連の統合解析），2011
- 6)Jacobus, J.D.T.：社内資料（異なる貼付部位における経皮投与試験），2004
- 7)Cawello, W. et al.：Drug Metab. Dispos., 37(10), 2055-2060, 2009
- 8)Schneider, A.：社内資料（各種動物血漿におけるたん白結合試験），2001
- 9)Hansen, K.：社内資料（ヒトSULT分子種同定試験），2005
- 10)Hansen, K.：社内資料（ヒトUGT分子種同定試験），2005
- 11)Eagling, V.A.：社内資料（ヒトCYP分子種同定試験），2001

- 12)Cawello, W. et al. : Clin. Pharmacokinet., **46**(10), 851-857, 2007
- 13)Botha, F. : 社内資料(オメプラゾールとの相互作用), 2007
- 14)Waitzinger, J. : 社内資料(シメチジンとの相互作用), 2003
- 15)Duvauchelle, T. : 社内資料(ドンペリドンとの相互作用), 2004
- 16)Waitzinger, J. : 社内資料(L-dopa配合剤との相互作用), 2003
- 17)McPherson, R. : 社内資料(経口ホルモン避妊薬との相互作用), 2006
- 18)Sulowicz, W. : 社内資料(腎機能障害の影響), 2004
- 19)Kupčová, M.V. et al. : 社内資料(肝機能障害の影響), 2004
- 20)桑原和男 : 社内資料(L-dopa非併用パーキンソン病患者 第Ⅱ/Ⅲ相試験), 2011
- 21)井藤健介 : 社内資料(L-dopa非併用パーキンソン病患者 第Ⅱ/Ⅲ相試験の継続長期投与試験), 2011
- 22)高橋昌義 : 社内資料(L-dopa併用進行期パーキンソン病患者 第Ⅲ相試験), 2011
- 23)井藤健介 : 社内資料(L-dopa併用進行期パーキンソン病患者 第Ⅲ相試験の継続長期投与試験), 2012
- 24)富島さやか : 社内資料(レストレスレッグス症候群患者 第Ⅲ相試験), 2011
- 25)高橋昌義 : 社内資料(レストレスレッグス症候群患者 後期第Ⅱ相試験の継続長期投与試験), 2011
- 26)Rose, S. et al. : Behav. Pharmacol., **18**(2), 155-160, 2007
- 27)Scheller, D. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., **379**(1), 73-86, 2009
- 28)Bulluzzi, J.D. : 社内資料(パーキンソン病サルモデルに関する試験1), 1988
- 29)Bulluzzi, J.D. : 社内資料(パーキンソン病サルモデルに関する試験2), 1990

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

ニュープロ パッチ 2.25 mg

ニュープロ パッチ 4.5 mg

ニュープロ パッチ 9 mg

ニュープロ パッチ 13.5 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報

1.8 「効能・効果」，「用法・用量」及び 「使用上の注意」設定根拠

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.8 「効能・効果」, 「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠	3
1.8.1 「効能・効果」の設定根拠	3
1.8.1.1 効能・効果	3
1.8.1.2 設定根拠	3
1.8.2 「用法・用量」の設定根拠	7
1.8.2.1 用法・用量	7
1.8.2.2 設定根拠	7
1.8.3 「使用上の注意」の設定根拠	16

1.8 「効能・効果」, 「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠

1.8.1 「効能・効果」の設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

パーキンソン病

中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

製剤毎の効能・効果を以下に記載する。

ニュープロパッチ 2.25 mg, 同パッチ 4.5 mg

- ・パーキンソン病
- ・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

ニュープロパッチ 9 mg, 同パッチ 13.5 mg

- ・パーキンソン病

1.8.1.2 設定根拠

1.8.1.2.1 パーキンソン病

ロチゴチンの有効性評価には、パーキンソン病患者を対象に国内で実施した用量探索試験 1 試験及び短期投与比較対照試験（16 週間以下の投与期間）3 試験及び短期投与比較対照試験からの継続長期投与試験（52 週間の投与期間）3 試験の計 7 試験を評価した。

L-dopa 非併用早期パーキンソン病における短期投与比較対照試験は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（243-■■■-001）1 試験で、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 2 群間比較試験として実施した。長期投与試験は、243-■■■-001 試験の継続長期投与試験（243-■■■-002）で、非盲検、非対照試験として実施した。L-dopa 併用進行期パーキンソン病の短期投与比較対照試験は 2 試験で、その内訳は後期第Ⅱ相試験（243-■■■-001）、第Ⅲ相試験（243-■■■-001）であった。243-■■■-001 試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照並行 2 群間比較試験、243-■■■-001 試験は無作為化、二重盲検、プラセボ及びロピニロールを対照とした並行 3 群間比較試験として実施した。長期投与試験は、243-■■■-001 試験の継続長期投与試験（243-■■■-001）及び 243-■■■-001 試験の継続長期投与試験（243-■■■-002）の 2 試験で、非盲検非対照試験として実施した。

243-■■■-001 試験のロチゴチン群及びプラセボ群の UPDRS PartⅡ+Ⅲ合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量及びプラセボ群との差（FAS, LOCF）を表 1.8.1.2.1-1 に示した。

UPDRS PartⅡ+Ⅲ合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量（平均値 ± 標準偏差）は、ロチゴチン群で -8.4 ± 9.7 、プラセボ群で -4.1 ± 8.2 、変化量の群間差（平均値 ± 標準誤差）は -4.3 ± 1.4 （95%信頼区間 $-7.0 \sim -1.7$ ）であり、プラセボ群に対するロチゴチン群の優越性が示された（ $p = 0.002$ ）。

表 1.8.1.2.1-1 UPDRS Part II + III 合計スコアの変化量及びプラセボ群との差 (FAS, LOCF, 243-001)

評価時期	投与群	測定値			ベースラインからの変化量			プラセボ群との差					
		例数	平均	標準偏差	例数	平均	標準偏差	平均	標準偏差	95%信頼区間 下限 上限		p値 ^a	
ベースライン	ロチゴチン	88	27.0	11.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	プラセボ	88	28.2	12.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
最終評価時	ロチゴチン	88	18.6	12.2	88	-8.4	9.7	-4.3	1.4	-7.0	-1.7	0.002	
	プラセボ	88	24.2	14.4	88	-4.1	8.2						

a 両側有意水準 0.05 の t 検定
 <資料番号 5.3.5.1-PD01 : 表 11.4-1>

243-001 試験の UPDRS Part III (オン時) 合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量及びプラセボ群との差 (FAS, LOCF) を表 1.8.1.2.1-2 に示した。

UPDRS Part III (オン時) 合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、ロチゴチン群で -10.1 ± 9.0 、プラセボ群で -4.4 ± 7.4 、変化量の群間差 (平均値 ± 標準誤差) は -5.7 ± 1.3 (95%信頼区間 $-8.2 \sim -3.2$) であり、プラセボ群に対するロチゴチン群の優越性が示された ($p < 0.001$)。

243-001 試験の UPDRS Part III (オン時) 合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量及びプラセボ群との差 (FAS, LOCF) を表 1.8.1.2.1-3 に示した。

UPDRS Part III (オン時) 合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、ロチゴチン群で -10.9 ± 8.1 、プラセボ群で -4.5 ± 9.7 であった。プラセボ群との変化量の群間差 (平均値 ± 標準誤差) は -6.4 ± 1.2 (95%信頼区間 $-8.7 \sim -4.1$) であり、プラセボ群に対するロチゴチン群の優越性が示された ($p < 0.001$)。

L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象とした継続長期投与試験 243-002 試験, L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象とした 243-001 試験及び 243-002 試験においても長期投与による有効性が確認され、耐性は生じなかった。

以上より、効能・効果をパーキンソン病と設定した。

表 1.8.1.2.1-2 UPDRS Part III (オン時) 合計スコアの変化量及びプラセボ群との差 (FAS, LOCF, 243-001)

評価時期	投与群	測定値			ベースラインからの変化量			プラセボ群との差				
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	平均値	標準誤差	95%信頼区間 下限 上限		p値 ^a
ベースライン	ロチゴチン	86	28.1	12.2	—	—	—	—	—	—	—	—
	プラセボ	86	26.2	10.4	—	—	—	—	—	—	—	—
最終評価時	ロチゴチン	86	18.0	12.9	86	-10.1	9.0	-5.7	1.3	-8.2	-3.2	<0.001
	プラセボ	86	21.8	12.4	86	-4.4	7.4					

a 両側有意水準 0.05 の t 検定
 <資料番号 5.3.5.1-PD05 : 表 11.4-1>

表 1.8.1.2.1-3 UPDRS PartⅢ（オン時）合計スコアの変化量及びプラセボ群との差（FAS, LOCF, 243-001）

評価時期	投与群	測定値			ベースラインからの変化量			プラセボ群との差				
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	平均値	標準誤差	95%信頼区間 下限 上限	p値 ^a	
ベースライン	ロチゴチン	164	25.8	10.6	—	—	—	—	—	—	—	—
	プラセボ	84	25.6	10.4	—	—	—	—	—	—	—	—
最終評価時	ロチゴチン	164	14.9	10.6	164	-10.9	8.1	-6.4	1.2	-8.7	-4.1	<0.001
	プラセボ	83	21.1	14.0	83	-4.5	9.7					

a 両側有意水準 0.05 の t 検定（分散分析で対比を用いたプラセボとの比較）

<資料番号 5.3.5.1-PD06 : 表 11.4-1>

1.8.1.2.2 レストレスレッグス症候群

RLS に対するロチゴチンの有効性は、中等度以上の特発性 RLS 患者を対象とした 243-003 試験及び 243-001 試験の成績に基づいて評価した。長期投与時の有効性については、243-003 試験の継続長期投与試験である 243-004 試験の成績を評価した。243-003 試験及び 243-001 試験の IRLS 合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量及びプラセボ群との差（FAS, LOCF）を表 1.8.1.2.2-1 に示した。

243-003 試験の主要評価項目である IRLS 合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量は、プラセボ群で -9.8 ± 7.2 （平均値 \pm 標準偏差，以下同様），2.25 mg/日群で -10.7 ± 6.3 ，4.5 mg/日群で -14.4 ± 7.2 ，6.75 mg/日群で -14.1 ± 8.8 で，線形対比検定により統計学的に有意な用量線形性が示された（ $p < 0.001$ ）。また，プラセボ群とロチゴチン各群との差は，2.25 mg/日群で -0.9 （95%信頼区間 $-3.6 \sim 1.9$ ），4.5 mg/日群で -4.6 （95%信頼区間 $-7.3 \sim -1.8$ ），6.75 mg/日群で -4.3 （95%信頼区間 $-7.1 \sim -1.5$ ）であり，プラセボ群に対するロチゴチン 4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群の優越性が示された。

243-001 試験の IRLS 合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量は，プラセボ群で -11.6 ± 8.2 ，4.5 mg/日群で -14.3 ± 8.9 ，6.75 mg/日群で -14.6 ± 9.0 であった。プラセボ群とロチゴチン各群との差は，4.5 mg/日群で -2.8 （95%信頼区間 $-5.3 \sim -0.3$ ），6.75 mg/日群で -3.1 （95%信頼区間 $-5.6 \sim -0.6$ ）であり，プラセボ群に対するロチゴチン 4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群の優越性が検証された。

RLS 患者を対象とした 243-004 試験においては長期投与による有効性が確認され，耐性は生じなかった。

以上より，効能・効果を中等度から高度のレストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）と設定した。

表 1.8.1.2.2-1 IRLS 合計スコアの変化量及びプラセボ群との差 (FAS, LOCF, 243-003 及び 243-001)

	プラセボ群	ロチゴチン群			
		1.125 mg/日	2.25 mg/日	4.5 mg/日	6.75 mg/日
243-003					
評価例数	57	55	56	51	
ベースライン	22.8 ± 5.1	23.1 ± 5.6	23.0 ± 4.4	23.3 ± 6.1	
最終評価時	13.0 ± 7.9	12.4 ± 6.7	8.6 ± 7.3	9.2 ± 7.4	
変化量	-9.8 ± 7.2	-10.7 ± 6.3	-14.4 ± 7.2	-14.1 ± 8.8	
プラセボ群との差 ^a	-	-0.9	-4.6	-4.3	
95%信頼区間 ^a	-	-3.6~1.9	-7.3~-1.8	-7.1~-1.5	
p値 ^a	-	0.537	0.001	0.003	
243-001					
評価例数	95		93	94	
ベースライン	23.1 ± 4.9		23.3 ± 5.3	22.7 ± 5.1	
最終評価時	11.5 ± 8.7		9.0 ± 8.3	8.1 ± 7.9	
変化量	-11.6 ± 8.2		-14.3 ± 8.9	-14.6 ± 9.0	
プラセボ群との差 ^a	-		-2.8	-3.1	
95%信頼区間 ^a	-		-5.3~-0.3	-5.6~-0.6	
p値 ^a	-		0.030	0.016	

a 両側有意水準 0.05 の t 検定 (分散分析で対比を用いたプラセボとの比較)
 <資料番号 5.3.5.3-RLS01 : 表 3-3-1, 5.3.5.3-PD06 : 表 1-1, 表 1-3 より作成>

1.8.2 「用法・用量」の設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

パーキンソン病

[ニュープロパッチ 2.25 mg, 同パッチ 4.5 mg, 同パッチ 9 mg, 同パッチ 13.5 mg]

通常、成人にはロチゴチンとして1日1回4.5 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間毎に1日量として4.5 mg ずつ増量し維持量(標準1日量9 mg~36 mg)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は36 mgを超えないこと。

本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)

[ニュープロパッチ 2.25 mg, 同パッチ 4.5 mg]

通常、成人にはロチゴチンとして1日1回2.25 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間以上の間隔をあけて1日量として2.25 mg ずつ増量し維持量(標準1日量4.5 mg~6.75 mg)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は6.75 mgを超えないこと。

本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 パーキンソン病

(1) 貼付回数

日本人及び白人健康成人男女を対象として実施された第I相試験(SP717)において、ロチゴチンの血漿中濃度は、ロチゴチン貼付2~4時間後に上昇し、8時間後にプラトーに到達した。プラトー平均濃度は約200 pg/mLで、24時間後に貼付剤を除去するまで持続した。このようなロチゴチンの薬物動態を考慮し、国内外で実施されたすべての臨床試験で、貼付回数は1日1回と設定し実施された。

(2) 貼付時間帯

ロチゴチンは24時間で貼付剤の約50%が放出されるように製剤設計されており、経皮投与により血漿中に移行するため、24時間血漿中濃度は維持される。このような薬物動態のプロファイルを考慮すると、貼付時間帯の特定は不要である。なお、国内臨床試験では生活パターン等を考慮し、被験者個々に貼付時間帯を定めて投与した。

(3) 貼付部位

白人 L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象に海外で実施された SP630 試験では、ロチ

ゴチン 18.0 mg/日投与時の定常状態における異なる投与部位での薬物動態の検討を行った。その結果、薬物動態評価日（投与 27 及び 30 日目）のデータを統合した場合、HVD（半値持続時間）の平均値の範囲は 13.95（側腹部）～18.71 h（上腕部）、PTF（ピーク・トラフ変動値）の範囲は 98.1（上腕部）～127.0%（側腹部）であり、ロチゴチンの血漿中濃度は 24 時間の投与時間中、比較的安定していたことが示された。SP630 試験の結果より、海外では第Ⅲ相試験、国内では後期第Ⅱ相試験（243-■■■-001）から、貼付部位は上腕部、肩、腹部、側腹部、臀部、大腿部の 6 カ所とした。

以上より、貼付部位を上腕部、肩、腹部、側腹部、臀部、大腿部に設定した。

(4) 初回用量

ドパミン受容体作動薬の投与早期に発現する悪心、嘔吐などの消化器系有害事象を最小限にするために、忍容性の高い初回用量を設定する必要があるが、243-■■■-001 試験では、初回用量 4.5 mg/日において有害事象による中止例は投与部位反応の 1 例であり、安全性に大きな問題はなかった。243-■■■-001 試験の結果を基に実施した L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象とした 243-■■■-001 試験及び L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象とした 243-■■■-001 試験でも初回用量は 4.5 mg/日とした漸増法を用い、初回用量としての安全性が確認された。

以上のことから、パーキンソン病における本剤の初回用量を 4.5 mg/日に設定した。

(5) 増量幅及び増量間隔

増量時の安全性を評価し、増量幅及び増量間隔を検討した。また、増量による有効性評価項目の変動を評価し、増量幅及び増量間隔を決定した。243-■■■-001 試験では、増量幅 4.5 mg、増量間隔 1 週間と設定した結果、増量による心拍数の僅かな増加は観察されたが、血圧、臨床検査値の変動並びに QT 間隔への影響は認められず、安全性上大きな問題はないと判断した。

L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象とした 243-■■■-001 試験及び L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象とした 243-■■■-001 試験では、有効性評価項目である UPDRS Part II、Part III、オフ時間（243-■■■-001 のみ）等は、用量漸増期において段階的に減少し、パーキンソン病症状を改善したことから、有効性の面からも増量幅 4.5 mg 及び増量間隔 1 週間は妥当と判断した。また、増量幅 4.5 mg、増量間隔 1 週間と設定すると、最大維持用量である 36.0 mg/日まで 8 週間で到達し、非麦角系ドパミン受容体作動薬であるプラミペキソール及びロピニロールの最大維持用量までの到達期間がそれぞれ 8 週間、12 週間であることを考慮しても、8 週間は妥当な漸増期間と判断した。

以上のことから、パーキンソン病における本剤の増量幅を 4.5 mg、増量間隔を 1 週間に設定した。

(6) 標準的維持用量

(a) L-dopa 非併用早期パーキンソン病における有効性

243-■■■-001 試験では、4.5～36.0 mg/日の用量範囲において一定の基準で被験者個々の維持用量を決定する漸増法により、主要評価項目の UPDRS Part II+III 合計スコアにおいてプラセボ群

に対する優越性が検証された。また、ロチゴチン群では9.0 mg/日に到達した投与後2週目より、UPDRS Part II+III合計スコアにおいてプラセボ群に対する差が認められた。初回反作用量を用いた累積初回反応率の検討では、9.0 mg/日と36.0 mg/日の累積初回反応率は、それぞれ27.6%と78.8%であり、9.0 mg/日で約20%以上の累積初回反応率が確認されたことから、標準的維持用量の下限は9.0 mg/日と考えられた。

個別反応プロファイルの検討、到達用量範囲ごとのUPDRS Part II+III合計スコアの変化量の推移より、用量漸増時は多くの被験者で増量とともにUPDRS Part II+III合計スコアの変化量及び変化率が減少し、また高用量範囲（31.5～36.0 mg/日）まで増量された被験者では、36.0 mg/日に至るまで一貫してUPDRS Part II+III合計スコアの減少を示した。さらに、27.0 mg/日を超えて増量することにより、初めて20%有効例となった被験者が少数例ではあるが認められたことから、27.0 mg/日以上用量へ増量することの臨床的意義が示唆された。また、国内外短期投与比較対照試験の部分集団解析では、最大維持用量を36.0 mg/日と設定した243-001試験では、SP512試験（最大維持用量13.5 mg/日）及びSP513試験（最大維持用量18.0 mg/日）と異なり、重症度の高い3度の被験者で変化量及びプラセボ群に対する差が大きかった。

以上のことから、L-dopa 非併用早期パーキンソン病におけるロチゴチンの標準的維持用量の上限用量は36.0 mg/日が妥当であると判断した。

(b) L-dopa 併用進行期パーキンソン病における有効性

243-001試験及び243-001試験では、いずれもロチゴチン4.5～36.0 mg/日の用量範囲において一定の基準で被験者個々の維持用量を決定する漸増法により、主要評価項目であるUPDRS Part III合計スコアの変化量においてプラセボ群に対する優越性が検証された。なお、243-001試験では、ロチゴチンと同様の非麦角系ドパミン受容体作動薬であるロピニロールの承認用量の上限である15.0 mg/日までの用量範囲とロチゴチン4.5～36.0 mg/日の用量範囲で非劣性が検証された。

243-001試験及び243-001試験のロチゴチン群では、9.0 mg/日に到達した投与後2週目より、UPDRS Part III合計スコアにおいてプラセボ群に対する差が認められた。初回反作用量を用いた累積初回反応率の検討では、9.0 mg/日と36.0 mg/日の累積初回反応率は、それぞれ、243-001試験で17.6%と71.5%、243-001試験で22.3%と77.8%であり、9.0 mg/日で約20%の累積初回反応率が確認された。

243-001試験及び243-001試験の個別反応プロファイルの検討、到達用量範囲ごとのUPDRS Part III合計スコアの変化量の推移より、用量漸増時は多くの被験者で増量とともにUPDRS Part III合計スコアの変化量及び変化率が減少し、また高用量範囲（31.5～36.0 mg/日）まで増量された被験者では、36.0 mg/日に至るまで一貫してUPDRS Part III合計スコアの減少を示した。また、27.0 mg/日を超えて増量することにより、初めて30%有効例となった被験者が認められたことから、27.0 mg/日以上用量へ増量することの臨床的意義が示唆された。

以上のことから、L-dopa 併用進行期パーキンソン病におけるロチゴチンの標準的維持用量は9.0 mg/日～36.0 mg/日と判断した。

(c) 安全性

L-dopa 非併用早期パーキンソン病及び L-dopa 併用進行期パーキンソン病の国内短期比較対照試験における有害事象を表 1.8.2.2.1-1 に示した。

L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象とした短期投与比較対照試験 (243-■■■-001) における有害事象の発現率は、ロチゴチン群で 86.7% (78/90 例) , プラセボ群で 72.2% (65/90 例) であった。ロチゴチン群で発現率が 2%以上かつプラセボ群に比較して 1%以上高かった有害事象は、発現率の高い順に、「適用および滴下投与部位反応」, 悪心, 嘔吐, 傾眠, 便秘, 「知覚障害」, 不眠症, 食欲減退, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 胃炎, 背部痛, 末梢性浮腫, 血中ブドウ糖増加, 尿中血陽性, 体重減少, 低カリウム血症, 頭痛及び咳嗽であった。このうち、ロチゴチン群でプラセボ群に比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は、「適用および滴下投与部位反応」, 悪心, 嘔吐, 傾眠, 便秘, 「知覚障害」, 食欲減退であった。

L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象とした短期投与比較対照試験の統合 (243-■■■-001 及び 243-■■■-001) における有害事象発現率は、ロチゴチン群で 90.6% (231/255 例) , プラセボ群で 79.1% (136/172 例) であった。ロチゴチン群で発現率が 2%以上かつプラセボ群に比較して 1%以上高かった有害事象は、発現率の高い順に、「適用および滴下投与部位反応」, 鼻咽頭炎, 悪心, ジスキネジー, 「知覚障害」, 傾眠, 嘔吐, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 食欲減退, 便秘, 浮動性めまい, 体位性めまい, 頭痛, 貧血, 腹部不快感, 胃潰瘍, 関節捻挫であった。このうち、ロチゴチン群でプラセボ群に比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は、「適用および滴下投与部位反応」, 悪心, ジスキネジー, 「知覚障害」, 傾眠, 嘔吐であった。ロチゴチン群とロピニロール群の比較では「適用および滴下投与部位反応」以外の有害事象で両群の発現率に大きな差はなかった。

L-dopa 非併用早期パーキンソン病及び L-dopa 併用進行期パーキンソン病の臨床試験における、臨床検査値, バイタルサインの検討において、投与前後の比較でその変動は小さかった。以上の結果より、安全性の観点からも最大維持用量は 36.0 mg/日と判断した。

表 1.8.2.2.1-1 L-dopa 非併用早期パーキンソン病及び L-dopa 併用進行期パーキンソン病の国内短期比較対照試験における有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver 14.0)	L-dopa非併用 早期パーキンソン病				L-dopa併用 進行期パーキンソン病			
	ロチゴチン (n = 90)		プラセボ (n = 90)		ロチゴチン (n = 255)		プラセボ (n = 172)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全事象	78	86.7	65	72.2	231	90.6	136	79.1
血液およびリンパ系障害								
貧血	1	1.1			5	2.0	1	0.6
胃腸障害								
悪心	21	23.3	5	5.6	42	16.5	12	7.0
嘔吐	14	15.6	1	1.1	20	7.8	3	1.7
便秘	12	13.3	5	5.6	11	4.3	3	1.7
胃炎	3	3.3			1	0.4	1	0.6
腹部不快感					5	2.0	1	0.6
胃潰瘍					5	2.0	1	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用および滴下投与部位反応 (高位語)	43	47.8	20	22.2	154	60.4	35	20.3
末梢性浮腫	2	2.2			2	0.8	4	2.3
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	11	12.2	15	16.7	46	18.0	26	15.1
傷害、中毒および処置合併症								
関節捻挫					5	2.0		
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4.4	2	2.2	12	4.7	4	2.3
体重減少	2	2.2			3	1.2		
尿中血陽性	2	2.2			2	0.8		
血中ブドウ糖増加	2	2.2	1	1.1	2	0.8	1	0.6
代謝および栄養障害								
食欲減退	5	5.6			12	4.7	3	1.7
低カリウム血症	2	2.2						
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	3	3.3	1	1.1	6	2.4	6	3.5
神経系障害								
ジスキネジー	1	1.1			39	15.3	8	4.7
浮動性めまい			4	4.4	11	4.3	3	1.7
頭痛	2	2.2			9	3.5	3	1.7
体位性めまい					9	3.5	1	0.6
精神障害								
知覚障害 (高位語)	7	7.8			28	11.0	9	5.2
傾眠	13	14.4	4	4.4	23	9.0	3	1.7
不眠症	6	6.7	2	2.2	6	2.4	4	2.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	2	2.2			1	0.4		

<5.3.5.3-PD02 : 表 2-2-10, 表 2-4-10 より作成>

1.8.2.2.2 レストレスレッグス症候群

(1) 貼付回数

パーキンソン病の貼付回数を参照 (1.8.2.2.1(1))。なお、RLS の治療薬として承認されている

ドパミン受容体作動薬（プラミペキソール）は、RLS 症状の入眠への影響を考慮して夜間投与が推奨されていることから、以下に本剤を 24 時間貼付することの意義について示す。

国内第Ⅲ相試験（243-■■■-001）では RLS 症状の発現率、RLS 症状の持続時間、夜間中途覚醒後の RLS 症状の有無を検討した結果、重症度の高い被験者のみならず、多くの被験者が夕方・夜間以外に RLS 症状を自覚していることを確認した。ベースラインにおける RLS 症状の平均持続時間は、プラセボ群で 7.7 時間、ロチゴチン 4.5 mg/日群で 7.3 時間、6.75 mg/日群で 6.2 時間であり、プラセボ群に比較して、ロチゴチン 4.5 mg/日群が 0.4 時間、6.75 mg/日群が 1.5 時間短かった。用量漸増・維持期 13 週目の平均持続時間は、プラセボ群が 3.6 時間、4.5 mg/日群が 2.8 時間、6.75 mg/日群が 1.7 時間であった。RLS 症状の平均持続時間のベースラインから用量漸増・維持期 13 週目への変化量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、プラセボ群で -4.1 ± 5.0 、ロチゴチン 4.5 mg/日群で -4.6 ± 4.8 、6.75 mg/日群で -4.5 ± 4.5 であり、すべての群でベースラインに比較して平均持続時間は短縮した。また、ロチゴチン各用量群ではプラセボ群に対して 0.5 時間及び 0.4 時間短縮した。上記の平均持続時間は、症状のない日を 0 時間として 7 日間の平均値を算出しているために、RLS 症状が発現している日のみを対象として平均持続時間を算出した。その結果、ベースラインから用量漸増・維持期 13 週目への変化量は、プラセボ群で -3.1 ± 4.7 時間、4.5 mg/日群で -3.7 ± 4.6 時間、6.75 mg/日群で -4.3 ± 4.4 時間であり、すべての投与群でベースラインに比較して平均持続時間は短縮した。また、4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群で、プラセボ群に対してそれぞれ 0.6 時間及び 1.2 時間短縮した。

以上より、ベースラインに比較して用量漸増・維持期 13 週目では、ロチゴチン各用量群はいずれもプラセボ群に比較して平均持続時間は短縮した。

ベースラインにおける夜間中途覚醒時に RLS 症状が発現していた日の割合は、プラセボ群で 33.5%、ロチゴチン 4.5 mg/日群で 22.6%、6.75 mg/日群で 28.3%であり、プラセボ群に比較して、4.5 mg/日群で 10.9%、6.75 mg/日群で 5.2%低かった。用量漸増・維持期 13 週目では、プラセボ群で 15.6%、4.5 mg/日群で 7.7%、6.75 mg/日群で 7.5%であり、すべての投与群でベースラインに比較して減少した。

ベースラインの IRLS 合計スコアが高い重症な被験者ほど RLS 症状の平均持続時間が長いことが示され、加えて重症例ではプラセボ群よりロチゴチン群の方が RLS 症状の平均持続時間の短縮が著しかった。

以上のことから、ロチゴチンの推奨用法は 1 日 1 回 24 時間連続貼付することが妥当と考えた。なお、RLS の治療合併症として最も重大な問題である augmentation は間歇的なドパミン受容体の刺激によりリスクが増大する可能性が指摘されていることから¹、augmentation を考慮しても 1 日 1 回 24 時間連続貼付することが妥当と考えた。

(2) 貼付時間帯

パーキンソン病の貼付時間帯を参照（1.8.2.2.1(2)）。なお、国内臨床試験では生活のスタイルなどを考慮し、被験者個々に最適な貼付時間帯を定めて投与した。その結果、国内第Ⅲ相試験（243-■■■001）では貼付時間の有効性及び安全性について探索的に検討したが、いずれも明らかな傾向は認められなかった。

(3) 貼付部位

パーキンソン病の貼付部位を参照（1.8.2.2.1(3)）。

(4) 初回用量

初回投与量の忍容性は、243-■■■-003 試験の各用量群の初回用量投与時（用量漸増・維持期 1 週目）の有害事象の発現率を評価した。243-■■■-003 試験の用量漸増・維持期 1 週目における各用量群の投与量は、2.25 mg/日群で 2.25 mg/日、4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群で 4.5 mg/日であった。有害事象の発現率は 2.25 mg/日群で 45.6%、4.5 mg/日群で 62.1%及び 6.75 mg/日群で 61.4%であり、初回用量が 2.25 mg/日であった 2.25 mg/日群に対して初回用量が 4.5 mg/日であった 4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群の有害事象の発現率は高かった。初回用量が 4.5 mg/日であった 4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群で、2.25 mg/日群に対して発現率が高かった有害事象は、悪心、嘔吐、適用部位紅斑、傾眠であった。

一方、243-■■■-001 試験ではいずれの用量群でも初回用量 2.25 mg/日と設定した。その結果、243-■■■-001 試験の 4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群における 2.25 mg/日投与時の有害事象の発現率は、それぞれ 46.3%及び 43.6%であり、243-■■■-003 試験における 2.25 mg/日投与時の有害事象の発現率と同様であった。

以上のことから、初回用量を 2.25 mg/日と設定することにより、初回に発現する有害事象の発現率が低下することが示唆され、忍容性の面から 2.25 mg/日を開始用量と設定することは妥当と判断した。

(5) 増量幅及び増量間隔

増量間隔については、初回用量と増量間隔が異なる 243-■■■-003 試験と 243-■■■-001 試験で比較検討した。243-■■■-001 試験では、消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）の軽減のため、243-■■■-003 試験と異なりいずれの投与群も初回用量を 2.25 mg/日とし、更に 4.5 mg/日から 6.75 mg/日への増量間隔を 2 週間と設定した。その結果、初回用量を 2.25 mg/日に設定したことにより、消化器系有害事象の発現及び中止は 243-■■■-003 試験と比較して明らかに低下した。一方、増量間隔については、Kaplan-Meier 推定により発現時期別有害事象を検討したところ、243-■■■-001 試験の投与開始 13 週目（用量維持期終了時）までの累積発現率は、243-■■■-003 試験の投与開始 6 週目（用量維持期終了時）の累積発現率より低く、特に 243-■■■-001 試験では初回用量を変更した投与開始 1 週目で 243-■■■-003 試験と比較して明らかに低かった。しかし、投与開始 1 週目以降の累積発現率の増加は 2 試験間で大きな違いは認められなかったことから、増量間隔を 2 週間としたことによる悪心及び嘔吐の発現に対する影響は少なく、243-■■■-001 試験で悪心及び嘔吐の発現率が低下した要因は初回用量を 2.25 mg/日としたことによると考えられた。

初回用量を 2.25 mg/日と設定した場合、プラセボに対して優越性を示した用量である 4.5 mg/日及び 6.75 mg/日の増量を考慮すると、増量幅は 2.25 mg が妥当と考えられた。

以上のことから、ロチゴチンの漸増における増量幅は 2.25 mg/日、増量間隔は 1 週間と設定することとした。

(6) 標準的維持用量

(a) 有効性

243-■■■-003 試験及び 243-■■■-001 試験のいずれにおいてもロチゴチン 4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群はIRLS 合計スコアの変化量においてプラセボに対する優越性が示され、ロチゴチン 4.5 mg/日及び 6.75 mg/日は有効用量であることを確認した。

4.5 mg/日及び 6.75 mg/日の用量間のプラセボに対する差を検討すると、243-■■■-003 試験の 4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群でそれぞれ-4.6 (95%信頼区間-7.3~-1.8) 及び-4.3 (95%信頼区間-7.1~-1.5) , 243-■■■-001 試験の 4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群でそれぞれ-2.8 (95%信頼区間-5.3~-0.3) 及び-3.1 (95%信頼区間-5.6~-0.6) であり、プラセボに対する差は 4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群で大きな差はなかった。一方、IRLS 合計スコアが 25 以上のサブグループでは、243-■■■-003 試験の 4.5 mg/日群と 6.75 mg/日群でそれぞれ-4.1 及び-6.5, 243-■■■-001 試験でそれぞれ-5.3 及び-7.5 であり、いずれの試験においても重症度の高い被験者におけるロチゴチン 6.75 mg/日の必要性が示された。

(b) 安全性

短期投与比較対照試験の統合 (243-■■■-003 及び 243-■■■-001) における有害事象を表 1.8.2.2.2-1 に示した。

有害事象の発現率は、ロチゴチン群で 81.4% (294/361 例) , プラセボ群で 54.9% (84/153 例) であり、ロチゴチン群で発現率が高かった。また、ロチゴチン 2.25 mg/日群で 70.2% (40/57 例) , 4.5 mg/日群で 83.0% (127/153 例) , 6.75 mg/日群で 84.1% (127/151 例) であり、2.25 mg/日群に比べて 4.5 mg/日群及び 6.75 mg/日群は 10%以上発現率が高かった。ロチゴチン群の合計の発現率が 2%以上でプラセボ群と比較して発現率が 1%以上高かった有害事象は、発現率の高い順に悪心、「適用および滴下投与部位反応」, 鼻咽頭炎, 傾眠, 嘔吐, 頭痛, 倦怠感, 便秘, 浮動性めまい, 上気道の炎症であった。これらの有害事象のうち、ロチゴチン群の発現率がプラセボ群と比較して 5%以上高かった有害事象は、悪心、「適用および滴下投与部位反応」, 傾眠, 嘔吐, 頭痛であった。また、用量の増加に伴い発現率が増加した事象は、悪心、「適用および滴下投与部位反応」, 傾眠, 上気道の炎症であった。安全性については、頻度の高い有害事象、重症度別有害事象及び発現時用量別有害事象の分析において、6.75 mg/日への増量における明らかなリスクの増大は認められなかった。

RLS 患者を対象とした臨床試験では、臨床検査値、バイタルサインの検討において、投与前後の比較でその変動は小さく、安全性の観点からもロチゴチンの標準的維持用量は 4.5 mg/日及び 6.75 mg/日とした。

表 1.8.2.2.2-1 RLS の国内短期比較対照試験における有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver 14.0)	ロチゴチン								プラセボ	
	合計 (n=361)		2.25mg/日 (n=57)		4.5mg/日 (n=153)		6.75mg/日 (n=151)		(n=153)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全事象	294	81.4	40	70.2	127	83.0	127	84.1	84	54.9
胃腸障害										
悪心	144	39.9	19	33.3	57	37.3	68	45.0	17	11.1
嘔吐	35	9.7	4	7.0	10	6.5	21	13.9	2	1.3
便秘	11	3.0	2	3.5	6	3.9	3	2.0		
一般・全身障害および投与部位の状態										
適用および滴下投与部位反応 (高位語)	143	39.6	15	26.3	63	41.2	65	43.0	16	10.5
倦怠感	13	3.6	2	3.5	4	2.6	7	4.6	3	2.0
感染症および寄生虫症										
鼻咽頭炎	69	19.1	12	21.1	27	17.6	30	19.9	26	17.0
神経系障害										
頭痛	26	7.2	3	5.3	16	10.5	7	4.6	1	0.7
浮動性めまい	11	3.0	2	3.5	6	3.9	3	2.0	3	2.0
精神障害										
傾眠	53	14.7	6	10.5	21	13.7	26	17.2	5	3.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
上気道の炎症	9	2.5			4	2.6	5	3.3	1	0.7

<5.3.5.3-RLS02 : 表 2-2-4, 表 2-4-4 より作成>

1.8.3 「使用上の注意」の設定根拠

本剤の非臨床試験成績，臨床試験成績に基づき，平成9年4月25日薬発第606号通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び平成9年4月25日薬発第607号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，下記のように設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>〔警告〕</p> <p>前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり，また突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されているので，患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し，本剤貼付中には，自動車の運転，機械の操作，高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。（「2. 重要な基本的注意 (1)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 突発的睡眠」の項参照）</p>	<p>本薬の副作用で突発的睡眠が認められたこと，海外において突発的睡眠により自動車事故を起こした例があること，並びに企業中核データシートの記載から設定した。</p>
<p>〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕</p> <p>1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>1. 安全性に対する一般的配慮並びに企業中核データシートの記載から設定した。</p> <p>2. 安全性に対する一般的配慮並びに企業中核データシートの記載から設定した。</p>
<p>《効能・効果に関連する使用上の注意》</p> <p>レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は，国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し，基準を満たす場合にのみ投与すること。</p>	<p>中等度から高度のレストレスレッグス症候群を適切に判断するために設定した。</p>
<p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <p>●全効能共通</p> <p>(1) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため，貼付箇所は毎回変更すること。（「2. 重要な基本的注意 (7)」の項参照）</p> <p>(2) 貼付後，20～30秒間手のひらでしっかり押し付けて，本剤が皮膚面に完全に接着するようにすること。</p> <p>●パーキンソン病</p> <p>(1) 本剤の投与は，「用法・用量」に従い少量から開始し，幻覚，妄想等の精神症状，消化器症状，血圧等の観察を十分に行い，慎重に維持量（標準1日量9mg～36mg）まで増量すること。（「1. 慎重投与 (1), (3)」の項，「2. 重要な基本的注意 (2), (3)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 2) 幻覚，妄想，せん妄，錯乱」の項参照）</p> <p>(2) 本剤の投与を中止する場合は，患者の状態を十分に観察しながら，徐々に減量すること。漸減の目安は，原則として1日おきに1日量として4.5mgずつ減量すること。（「2. 重要な基本的注意 (4)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 悪性症候群」の項参照）</p> <p>●中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不</p>	<p>(1) 本剤を同一箇所連続して貼付することにより皮膚障害が高い頻度で認められること及び企業中核データシートの記載から設定した。</p> <p>(2) 本剤の有効性を確実に発揮させるために設定した。</p> <p>(1) 本剤を高い用量から投与した場合，忍容性が低いことが海外臨床試験で認められていることから設定した。</p> <p>(2) 一般にドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により悪性症候群を誘発する可能性があることが報告されており，国内の臨床試験において，悪性症候群の報告が認められていることから設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>能症候群)</p> <p>本剤の投与を中止する場合は、患者の状態を十分に観察しながら、徐々に減量すること。漸減の目安は、原則として1日おきに1日量として2.25 mg ずつ減量すること。（「2. 重要な基本的注意 (4)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 悪性症候群」の項参照)</p>	<p>同上</p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者〔症状が増悪又は発現しやすくなることがある。〕（「2. 重要な基本的注意 (3)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 2) 幻覚、妄想、せん妄、錯乱」の項参照)</p> <p>(2) 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者〔心疾患が増悪又は再発することがある。〕</p> <p>(3) 低血圧症の患者〔症状が悪化することがある。（「2. 重要な基本的注意 (2)」の項参照）〕</p> <p>(4) 重度の肝障害のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。〕</p> <p>(5) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）</p>	<p>(1) 本剤の臨床試験において、幻覚、妄想等の副作用が発現することが認められており、症状が増悪または発現しやすくなることから設定した。</p> <p>(2) 類薬及び本剤の海外の臨床試験において、心血管系の重篤な有害事象が認められていることから設定した。</p> <p>(3) ドパミン D₂ 受容体作動薬では、薬理作用から血圧降下を起こす可能性があること、並びに類薬の記載を参考にして設定した。</p> <p>(4) 重度の肝障害患者への投与経験がないことから設定した。</p> <p>(5) 一般的な注意事項として設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。（「警告」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 突発的睡眠」の項参照）</p> <p>(2) 本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により起立性低血圧がみられることがある。本剤の投与は少量から開始し、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の兆候や症状が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 本剤を他の抗パーキンソン剤と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、妄想、錯乱等の副作用が発現しやすくなる可能性があるため、これらの副作用があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「4. 副作用 (1) 重大な副作用 2) 幻覚、妄想、せん妄、錯乱」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるため、減量・中止が必要な場合は漸減すること。（「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 悪性症候群」の項参照）</p> <p>(5) 本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により病的賭博（個</p>	<p>(1) 海外において突発的睡眠により自動車事故を起こした例があること、並びに類薬の記載を参考にして設定した。</p> <p>(2) ドパミン受容体作動薬は、特に治療開始時に起立性低血圧を発現させることが知られていることから設定した。</p> <p>(3) 企業中核データシート及び類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(4) 企業中核データシートを参考に設定した。</p> <p>(5) 企業中核データシートを参考に設定</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠									
<p>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。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>(6) レストレスレッグス症候群患者において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により Augmentation（症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の部位への症状拡大）が認められることがある。このような症状が認められた場合には、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>(7) 本剤の貼付により皮膚症状が発現した場合には、必要に応じてステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、あるいは本剤の使用を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。また、小水疱を含む適用部位反応が発現した場合、あるいは適用部位以外に及ぶ広範な皮膚炎が認められた場合には本剤の使用を速やかに中止すること。なお、適用部位に発疹や刺激反応等が認められた場合には、日光により発現部位の皮膚が変色するおそれがあるので、回復するまで発現部位への直射日光は避けること。</p> <p>(8) 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇するため、貼り替えの際は先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及び介護者等に指導すること。</p>	<p>した。</p> <p>(6) 企業中核データシート及び類薬の記載を参考に設定した。</p> <p>(7) 貼付剤による皮膚症状に対する一般的処置として設定した。</p> <p>(8) 貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇することから、剥がし忘れに対する注意喚起を行うため設定した。</p>									
<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主に抱合酵素（硫酸抱合酵素及びグルクロン酸抱合酵素）と CYP（CYP2C19, CYP1A2 等）で代謝される。（〔薬物動態〕の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="204 1234 911 1599"> <thead> <tr> <th data-bbox="204 1234 459 1263">薬剤名等</th> <th data-bbox="459 1234 703 1263">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="703 1234 911 1263">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="204 1263 459 1402">ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド等</td> <td data-bbox="459 1263 703 1402">本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td data-bbox="703 1263 911 1402">本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 1402 459 1599">抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカボン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド等</td> <td data-bbox="459 1402 703 1599">ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。</td> <td data-bbox="703 1402 911 1599">相互に作用が増強することがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。	抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカボン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド等	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。	<p>本剤の代謝酵素を記載した。</p> <p>ドパミン作動薬とドパミン拮抗薬の作用は拮抗するため設定した。</p> <p>他の抗パーキンソン剤の併用により作用が増強することがあるため設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。								
抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカボン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド等	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。								
<p>4. 副作用</p> <p>・パーキンソン病</p> <p>パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験において 739 例に本剤が投与された。うち 264 例は第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ 1,003 例であった。のべ 1,003 例中 838 例（83.5%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、適用部位反応 572 例（57.0%）、悪心 160 例（16.0%）、幻覚 117 例（11.7%）、ジスキネジア 116 例</p>	<p>パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験成績に基づき記載した。</p>									

使用上の注意（案）		設定の根拠																															
<p>(11.6%)，傾眠 90 例 (9.0%)，嘔吐 76 例 (7.6%) 等であった。</p> <p>・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）</p> <p>中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相，第Ⅲ相及び長期投与試験において，411 例に本剤が投与された。うち 135 例は第Ⅱ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり，評価例数はのべ 546 例であった。のべ 546 例中 399 例 (73.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は，適用部位反応 193 例 (35.3%)，悪心 189 例 (34.6%)，傾眠 78 例 (14.3%)，適用部位そう痒 41 例 (7.5%)，頭痛 40 例 (7.3%)，嘔吐 40 例 (7.3%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 突発的睡眠 (1%未満)：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。（【警告】の項及び「2. 重要な基本的注意 (1)」の項参照）</p> <p>2) 幻覚 (7.6%)，妄想 (1%未満)，せん妄 (1%未満)，錯乱 (頻度不明*)：幻覚 (主に幻視)，妄想，せん妄，錯乱があらわれることがあるので，このような場合には，減量又は投与を中止するとともに，必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意 (3)」の項参照）</p> <p>3) 悪性症候群 (1%未満)：本剤の急激な減量又は中止，あるいは非定型抗精神病薬の併用により，悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い，発熱，意識障害，無動無言，高度の筋硬直，不随意運動，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗，血清 CK (CPK) の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため，再投与後，漸減し，体冷却，水分補給等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意 (4)」の項参照）</p>		<p>中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内臨床試験成績に基づき記載した。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 本剤の副作用で突発的睡眠が認められたことから設定した。</p> <p>2) 本剤の副作用で幻覚 (主に幻視)，妄想，せん妄，錯乱が認められたことから設定した。</p> <p>3) 本剤の副作用で悪性症候群が認められたことから設定した。なお，国内臨床試験では非定型抗精神病薬との併用により悪性症候群が認められた。</p>																															
<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>傾眠 (10.8%)，ジスキネジア (7.5%)</td> <td>頭痛，浮動性めまい，体位性めまい，不眠</td> <td>浮遊感，ジストニア，回転性めまい，幻聴，パーキンソン症状 (すくみ足，パーキンソン歩行等)，振戦，意識障害 (意識消失，意識レベルの低下等)，悪夢，うつ病，睡眠障害，失神，焦躁，レストレスレッグス症候群，不安，衝動制御障害 (病的賭博，強迫性購買等)，多汗，味覚異常，感覚鈍麻，錯覚，病的性欲亢進，精神症状，強迫性障害</td> <td>嗜眠，異常な夢，消癢</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心 (22.5%)，嘔吐 (7.5%)</td> <td>便秘，食欲不振，振，腹部不快感，口渴</td> <td>腹痛，下痢，消化不良，胃潰瘍，胃炎，胃腸炎，口内炎，口腔内不快感，口内乾燥，逆流性食道炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>起立性低血圧</td> <td>動悸，心房細動，上室性頻脈，高血圧，低血圧</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>呼吸困難，咽喉頭障害 (疼痛，不快感等)，咳，しゃっくり</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>貧血，白血球数減少，白血球数増多，赤血球数減少</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*	精神神経系	傾眠 (10.8%)，ジスキネジア (7.5%)	頭痛，浮動性めまい，体位性めまい，不眠	浮遊感，ジストニア，回転性めまい，幻聴，パーキンソン症状 (すくみ足，パーキンソン歩行等)，振戦，意識障害 (意識消失，意識レベルの低下等)，悪夢，うつ病，睡眠障害，失神，焦躁，レストレスレッグス症候群，不安，衝動制御障害 (病的賭博，強迫性購買等)，多汗，味覚異常，感覚鈍麻，錯覚，病的性欲亢進，精神症状，強迫性障害	嗜眠，異常な夢，消癢	消化器	悪心 (22.5%)，嘔吐 (7.5%)	便秘，食欲不振，振，腹部不快感，口渴	腹痛，下痢，消化不良，胃潰瘍，胃炎，胃腸炎，口内炎，口腔内不快感，口内乾燥，逆流性食道炎		循環器		起立性低血圧	動悸，心房細動，上室性頻脈，高血圧，低血圧		呼吸器			呼吸困難，咽喉頭障害 (疼痛，不快感等)，咳，しゃっくり		血液			貧血，白血球数減少，白血球数増多，赤血球数減少		<p>(2) その他の副作用</p> <p>パーキンソン病患者及び中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内臨床試験成績，並びに海外安全性情報に基づき記載した。</p>	
種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*																													
精神神経系	傾眠 (10.8%)，ジスキネジア (7.5%)	頭痛，浮動性めまい，体位性めまい，不眠	浮遊感，ジストニア，回転性めまい，幻聴，パーキンソン症状 (すくみ足，パーキンソン歩行等)，振戦，意識障害 (意識消失，意識レベルの低下等)，悪夢，うつ病，睡眠障害，失神，焦躁，レストレスレッグス症候群，不安，衝動制御障害 (病的賭博，強迫性購買等)，多汗，味覚異常，感覚鈍麻，錯覚，病的性欲亢進，精神症状，強迫性障害	嗜眠，異常な夢，消癢																													
消化器	悪心 (22.5%)，嘔吐 (7.5%)	便秘，食欲不振，振，腹部不快感，口渴	腹痛，下痢，消化不良，胃潰瘍，胃炎，胃腸炎，口内炎，口腔内不快感，口内乾燥，逆流性食道炎																														
循環器		起立性低血圧	動悸，心房細動，上室性頻脈，高血圧，低血圧																														
呼吸器			呼吸困難，咽喉頭障害 (疼痛，不快感等)，咳，しゃっくり																														
血液			貧血，白血球数減少，白血球数増多，赤血球数減少																														

使用上の注意（案）				設定の根拠
泌尿器			尿潜血，排尿困難	
過敏症		発疹	そう痒，蕁麻疹，紅斑	
眼			視覚異常，眼のチカチカ	霧視
肝臓			AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P， γ -GTPの上昇等の肝機能障害	
腎臓			BUN上昇，尿糖	
代謝			血糖上昇，低カリウム血症，低ナトリウム血症	
筋・骨格系		CK（CPK）上昇	姿勢異常，斜頸，筋骨格硬直，筋骨格痛，背部痛，四肢痛，頸部痛，筋痙縮，関節痛	
適用部位 注)	適用部位反応（49.4%）	適用部位その痒，適用部位紅斑	適用部位変色，適用部位水疱，適用部位刺激感，適用部位びらん，適用部位発疹，適用部位浮腫	
その他		倦怠感，末梢性浮腫，体重減少	疲労，無力症，発熱，熱感，ほてり，冷汗，転倒，耳鳴，耳痛，不正出血，不規則月経，勃起障害，鼻炎，皮膚色素脱失	体重増加
注) このような場合には貼付部位を変えるなど適切な処置を行うこと。 *：海外のみで認められている副作用のため頻度不明。				
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ため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				高齢者の安全性に関する一般的配慮により設定した。
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。 [妊娠中の婦人に対する使用経験がなく，安全性は確立していない。なお，生殖発生毒性試験で次のことが報告されている。] 1) マウス及びラットの受胎能試験において，血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した雌受胎能の低下がみられた。 2) マウス及びラットの胚・胎児発生試験において，血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した早期吸収胚の増加がみられた。 3) ラットの出生前及び出生後試験において，血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した授乳障害による出生児の生存性，発育及び機能の低下がみられた。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[臨床試験で本剤投与後に血漿中プロラクチン濃度の低下が認められたため，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）で乳汁中への移行が報告されている。]				(1) 動物実験（マウス及びラット）で血漿中プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下，生存児数の減少及び出生児体重の減少が報告されていることから設定した。 (2) 動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されていることから設定した。
7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）				小児等を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>8. 過量投与</p> <p>徴候，症状： 本剤の過量投与により，悪心，嘔吐，不随意運動，錯乱，痙攣等のドパミン受容体刺激作用に関連する症状の発現が予想される。</p> <p>処置： 過量投与が疑われる場合には，速やかに本剤をすべて除去すること。 精神症状が見られた場合には，抗精神病薬の投与を考慮する。 また，輸液の点滴静注，心電図モニター，血圧測定等の適切な処置とともに，一般的な支持療法も考慮すること。なお，血液透析は有用でないと考えられる。</p>	<p>ドパミン受容体の過剰刺激により悪心，嘔吐，不随意運動，錯乱等の発現が予想されることから設定した。</p> <p>過量投与に対する一般的注意事項を記載した。本剤を除去することにより，血漿中からロチゴチンは速やかに消失する。また，ロチゴチンは血液透析により血漿中から除去されない旨を記載した。</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>使用時：</p> <p>(1) 貼付部位の皮膚を拭い，清潔にしてから本剤を貼付すること。 なお，貼付する部位にクリーム，ローション又はパウダーを塗布しないこと。</p> <p>(2) 皮膚刺激を避けるため，毎回貼付部位を変えること。</p> <p>(3) 創傷面に使用しないこと。</p> <p>(4) 適用部位を外部熱（過度の直射日光，あんか，サウナなどのその他の熱源）に曝露させないこと。〔他の貼付剤で貼付部位の温度が上昇すると本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕</p> <p>(5) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。〔ハサミ等で裁断すると本剤の有効成分が析出し，血中濃度が低下するおそれがある。〕</p> <p>(6) 本剤を扱った後は，手に付着した薬剤を除去するため，手を洗うこと。手洗い前に目に触れないこと。</p> <p>(7) 貼付 24 時間後も本剤の成分が残っているので，使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ，小児の手及び目の届かないところに安全に廃棄すること。</p>	<p>使用時：</p> <p>(1) 発汗や汚れなどのある皮膚では本剤の粘着性が低下するおそれがあることから設定した。クリーム，ローション又はパウダーを塗布した皮膚では本剤の粘着性が低下するのを防ぐため設定した。</p> <p>(2) 本剤には皮膚刺激性があることから設定した。</p> <p>(3) 本剤の皮膚刺激性から，皮膚の創傷を悪化させるおそれがあるため設定した。</p> <p>(4) 企業中核データシートを参考に設定した。</p> <p>(5) 本剤をハサミ等で切って長期間放置した場合，切断面から本剤の有効成分が析出し，薬剤の放出性が低下するおそれがあることから設定した。</p> <p>(6) 本剤の使用時の一般的注意事項として設定した。</p> <p>(7) 貼付 24 時間後も本剤の成分が残っているので，小児の事故につながらないように設定した。</p>
<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 以下の療法を行うときには，前もって本剤を除去すること。</p> <p>1) 電氣的除細動（DC 細動除去等）〔自動体外式除細動器（AED）等と接触した場合，本剤の支持体にアルミニウムが含まれるため，本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。〕</p> <p>2) MRI（核磁気共鳴画像法）〔本剤の支持体にアルミニウムが含まれるため，本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。〕</p> <p>3) ジアテルミー（高周波療法）〔本剤の温度が上昇するおそれがある。〕</p> <p>(2) 麦角系ドパミン受容体作動薬の投与中に，後腹膜線維症，肺浸</p>	<p>(1)</p> <p>1, 2) 企業中核データシートを参考に設定した。本剤の支持体にはアルミニウムが含まれている。</p> <p>3) 他の貼付剤の記載を参考に設定した。本剤の支持体にはアルミニウムが含まれている。</p> <p>(2) 企業中核データシートを参考に設定</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>潤，胸水，胸膜肥厚，心膜炎，心弁膜症等の線維性合併症が報告されている。</p> <p>(3) アルビノラットに 13 週間反復皮下投与した試験において，網膜変性が報告されている。</p>	<p>した。</p> <p>(3) SD（アルビノ）ラットを用いた 13 週間反復併用皮下投与毒性試験において，他のドパミン受容体作動薬でもみられる網膜変性が本薬単独群に認められていることから設定した。</p>

-
- 1 Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. Lancet Neurol 2006; 5: 878-86.

1.9 一般的名称に係る文書

[JAN]

平成 22 年 8 月 30 日付 薬食審査発 0830 第 1 号により通知された。

一般的名称：（日本名） ロチゴチン
（英 名） Rotigotine

化学名：

（日本名）

(6S)-6-{プロピル[2-(チオフェン-2-イル)エチル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタ
レン-1-オール

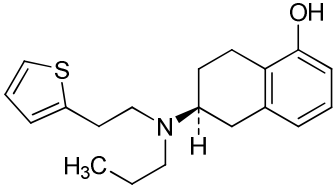
（英 名）

(6S)-6-{Propyl[2-(thiophen-2-yl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol

[INN]

rotigotine (r-INN List 45, WHO Drug Information, Vol. 15, No.1, 2001)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(6 <i>S</i>)-6-{Propyl[2-(thiophen-2-yl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol
構造式	
効能・効果	<p>ニュープロパッチ 2.25 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病 ・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群） <p>ニュープロパッチ 4.5 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病 ・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群） <p>ニュープロパッチ 9 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病 <p>ニュープロパッチ 13.5 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病
用法・用量	<p><u>パーキンソン病</u></p> <p>（ニュープロパッチ 2.25 mg, ニュープロパッチ 4.5 mg, ニュープロパッチ 9 mg, ニュープロパッチ 13.5 mg）</p> <p>通常、成人にはロチゴチンとして1日1回4.5 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間毎に1日量として4.5 mgずつ増量し維持量（標準1日量9 mg～36 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は36 mgを超えないこと。</p> <p>本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。</p> <p><u>中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）</u></p> <p>（ニュープロパッチ 2.25 mg, ニュープロパッチ 4.5 mg）</p> <p>通常、成人にはロチゴチンとして1日1回2.25 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間以上の間隔をあけて1日量として2.25 mgずつ増量し維持量（標準1日量4.5 mg～6.75 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は6.75 mgを超えないこと。</p> <p>本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。</p>
劇薬等の指定	

市販名及び有効成分・分量	ニュープロパッチ 2.25 mg (1 パッチ中にロチゴチン 2.25 mg 含有) ニュープロパッチ 4.5 mg (1 パッチ中にロチゴチン 4.5 mg 含有) ニュープロパッチ 9 mg (1 パッチ中にロチゴチン 9 mg 含有) ニュープロパッチ 13.5 mg (1 パッチ中にロチゴチン 13.5 mg 含有)						
毒 性	単回	概略致死量 (mg/kg)		皮下	静脈内		
		マウス		該当なし	♂ : 25		
		ラット		♂♀ : 500	該当なし		
		サル		♂♀ : 120<	該当なし		
	反復	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主 なる 所 見
	マウス	13 週間	皮下	0, 3, 10, 30, 60 mg/kg/2 日	雄 : <3 雌 : <3 mg/kg/2 日	雌雄の 3 mg/kg/2 日以上群で体重増加抑制が, 30 mg/kg/2 日以上群で粗毛, 自発運動の減少, 不穏がみられた。	
ラット	13 週間	皮下	0, 1, 3, 10, 30 mg/kg/2 日	雄 : <1 雌 : <1 mg/kg/2 日	雌雄の 1 mg/kg/2 日以上群で体重増加抑制が, 10 mg/kg/2 日以上群で不穏がみられた。雌の 3 mg/kg/2 日以上群で卵巣黄体数の増加と肥大が, 10 mg/kg/2 日以上群で子宮内膜の発達がみられた。		
	26 週間	皮下	0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg/2 日	雄 : 0.5 雌 : 0.5 mg/kg/2 日	12.5 mg/kg/2 日群の雄 1 例, 雌 1 例が死亡した。雌雄の 2.5 mg/kg/2 日以上群で不穏, 体重増加抑制がみられた。雌の 2.5 mg/kg/2 日以上群で卵巣の重量増加, 黄体数の増加と肥大が, 12.5 mg/kg/2 日群で子宮留水症がみられた。		
サル	13 週間	皮下	0, 0.25, 1, 4 mg/kg/日	雄 : 1 雌 : 1 mg/kg/日	雌雄の 4 mg/kg/日群で不穏, 運動失調, 自発運動の増加又は減少がみられた。		
	52 週間	皮下	0, 0.25, 1, 4→16 (段階的に増減) mg/kg/日	雄 : 1 雌 : 1 mg/kg/日	最高用量群の雄 2 例 (13 mg 投与時), 雌 1 例 (16 mg 投与時) が死亡した。同群の雌雄で投与部位の膨疹, 雄で体重減少傾向がみられた。		
副 作 用 (臨床検査値の異常を含む)	パーキンソン病			中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群			
	副作用発現率 830 例 / 1003 例 = 82.8%			副作用発現率 399 例 / 546 例 = 73.1%			
	副作用の種類	例 数		副作用の種類	例 数		
適用部位反応	568		適用部位反応	193			
悪心	160		悪心	189			
幻覚	116		傾眠	78			
ジスキネジア	114		適用部位そう痒	41			
傾眠	88		頭痛	40			
嘔吐	75 等		嘔吐	40 等			
会 社 名	大塚製薬株式会社 製剤 : 製造						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.2-01	Impurities	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.2-02	Forced Degradation Studies	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.1	Specification Raw Material	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-01	Analytical procedure - Appearance	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-02	Analytical procedure - IR-Spectrum	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-03	Analytical procedure - Specific Rotation	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-04	Analytical procedure - Melting Point DSC Determination	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-05	Analytical procedure - Heavy Metals	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-06	Analytical procedure - Residual Solvents	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
3.2.S.4.2-07	Analytical procedure - Chiral Purity	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-08	Analytical procedure - Water Content	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-09	Analytical procedure - Residue on Ignition	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-10	Analytical procedure - Purity and Assay	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-01	Validation Report - Assay and Purity	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-02	Validation Report - Residual Solvents	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-03	Validation Report - Chiral Purity	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.5-01	Justification of Specification-1	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.5-02	Justification of Specification-2	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.5-01	Primary Standard	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.5-02	Secondary Standard	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.3-01	Stability Data	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.3-02	Stability Data (Individual Values)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.1-01	Drug Substance	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
3.2.P.2.1-02	Excipients	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.2-01	Formulation Development	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.2-02	Overages	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.2-03	Physicochemical and Biological Properties	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2-01	Batch Formula	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2-02	Specification: Ethanol	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2-03	Specification: n-Heptane	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2-04	Analytical Procedures: Ethanol	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2-05	Analytical Procedures: n-Heptane	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.3-01	Description of Manufacturing Process	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.3-02	Process Controls	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.3-03	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4-01	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4-02	Intermediate Controls - Viscosity	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4-03	Intermediate Controls - Solids Content	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4	Compendial Excipients	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specification: Additive *	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures: Additive and *	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures: Additive and *	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specification: Additive and *	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specification: Additive *	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures: Additive and *	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures: Additive and *	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specification: Additive and *	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specification: Backing Foil	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures: Backing Foil	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures: Backing Foil	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specification: Backing Foil	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specification: Protective Foil	—	—	—	—	—	評価資料

* 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures: Protective Foil	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures: Protective Foil	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specification: Protective Foil	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.1	Specification of Rotigotine Patches	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-01	Analytical procedure - Properties	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-02	Analytical procedure - Identity	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-03	Analytical procedure - Peel Adhesion	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-04	Analytical procedure - Purity	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-05	Analytical procedure - Content Uniformity	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-06	Analytical procedure - Drug Release	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-07	Analytical procedure - Assay	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-08	Analytical procedure - Release Strength	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-09	Analytical procedure - Crystals	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-10	Analytical procedure - Residual Solvents	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-11	Analytical procedure - Tocopherol	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2-12	Analytical procedure - Tightness of the Pouches	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-01	Validation Report - Assay and Purity	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
3.2.P.5.3-02	Validation Report - Purity (re-validation of the intermediate precision)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-03	Validation Report - Assay (re-validation of the intermediate precision)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-04	Validation Report - Content Uniformity	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-05	Validation Report - Drug Release	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-06	Validation Report - Drug Release (re-validation of the intermediate precision)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-07	Validation Report - UV Identity	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-08	Validation Report - Assay All-Rac-Alphatocopherol	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.6-01	Justification of Specification-1	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.6-02	Justification of Specification-2	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.7	Container Closure System	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-01	Stability Data 2.25mg ██████████	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-02	Stability Data 2.25mg ██████████	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
3.2.P.8.3-03	Stability Data 2.25mg [REDACTED]	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-04	Stability Data - 2.25mg (Individual values)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-05	Stability Data 4.5mg [REDACTED]	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-06	Stability Data 4.5mg [REDACTED]	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-07	Stability Data 4.5mg [REDACTED]	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-08	Stability Data - 4.5mg (Individual values)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-09	Stability Data 9mg [REDACTED]	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-10	Stability Data 9mg [REDACTED]	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-11	Stability Data 9mg [REDACTED]	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-12	Stability Data - 9mg (Individual values)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-13	Stability Data 13.5mg [REDACTED]	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-14	Stability Data 13.5mg [REDACTED]	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-15	Stability Data 13.5mg [REDACTED]	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-16	Stability Data - 13.5mg (Individual values)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-17	Stability Data - Temperature Stress	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-18	Stability Data - Photostability	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-19	Stability Data - In-use Stability	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-20	Stability Data 2.25mg [REDACTED] (18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-21	Stability Data 2.25mg [REDACTED] (18 months)	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
3.2.P.8.3-22	Stability Data 2.25mg [REDACTED] (18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-23	Stability Data - 2.25mg (Individual values, 18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-24	Stability Data 4.5mg [REDACTED] (18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-25	Stability Data 4.5mg [REDACTED] (18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-26	Stability Data 4.5mg [REDACTED] (18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-27	Stability Data - 4.5mg (Individual values, 18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-28	Stability Data 9mg [REDACTED] (18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-29	Stability Data 9mg [REDACTED] (18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-30	Stability Data 9mg [REDACTED] (18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-31	Stability Data - 9mg (Individual values, 18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-32	Stability Data 13.5mg [REDACTED] (18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-33	Stability Data 13.5mg [REDACTED] (18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-34	Stability Data 13.5mg [REDACTED] (18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-35	Stability Data - 13.5mg (Individual values, 18 months)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.A.1	Facilities and Equipment	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.A.3	Excipients	—	—	—	—	—	評価資料
3.3-01	Rational Polymorph Screening for Rotigotine	[REDACTED]	報告日 20[REDACTED]	—	—	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
3.3-02	Summary Statement to the Antioxidant Mixture Used for Rotigotine Patch Production		報告日 20	—	—	—	—
4.2.1.1-01	SPM 962, SPM 9141, SPM 9257, SPM 9206: Pharmacology Data Report (PT1014684, PT1014685, PT1014686, PT1014687)		20 - 20		海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-02	In Vitro Pharmacology of SPM 962: Determination of the Interaction of the Compound with Various Receptors		20 20		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-03	Interaction of SPM 962(Rotigotine) with Cloned Human Dopamine Receptors: Determination of Agonistic/Antagonistic Activity (EC50)		20 - 20		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-04	Interaction of SPM 962 (Rotigotine) with Cloned Human Non-dopamine Receptors: Determination of Agonistic/Antagonistic Activity		20 - 20		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-05	The Effects of i.p., Oral, and Transdermal N-0923 and N-0924 at Presynaptic and Postsynaptic D2 Dopamine Receptors in CNS of Rats, Mice, and Rabbits		報告日 19		海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-06	Microdialysis and Striatal Dopamine Release: Stereoselective Actions of the Enantiomers of N-0437	Timmerman W	報告日 19		海外	European Journal of Pharmacology	参考資料
4.2.1.1-07	The Enantiomers of the D-2 Dopamine Receptor Agonist N-0437 Discriminate Between Pre- and Postsynaptic Dopamine Receptors	Van der Weide J	報告日 19		海外	European Journal of Pharmacology	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.1.1-08	Effects of Topical Administration of Dopamine Agonist N-0923 and N-0923 Base in Rat and Monkey Rotation Tests	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-09	Behavioral Effects of the Dopamine D ₂ Agonist N-0923 Formulated in a Transdermal Patch on Rat and Monkey Models of Parkinson's Disease	[REDACTED]	報告日19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-10	Behavioral Effects of Continuous Subcutaneous Administration of N-0923, a Dopamine D ₂ Agonist, in a Rat Model of Parkinson's Disease	[REDACTED]	19[REDACTED]-19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-11	Therapeutic and Neurologic Effects of N-0923, a Selective Stereospecific Dopamine D ₂ Receptor Agonist, on MPTP-induced Hemiparkinsonism in Monkeys	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-12	Behavioral Effects of i.m. Dopamine D ₂ Receptor Agonists N-0923, (+)-PHNO and Bromocriptine on MPTP-induced Hemiparkinsonism in Monkeys	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-13	Effects of Daily i.m. Administration of Dopamine D ₂ Receptor Agonist N-0923 on MPTP-induced Hemiparkinsonism in Monkeys	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-14	Final Report on the Actions of Rotigotine on Locomotor Activity and Disability Scores in MPTP Treated Common Marmosets Following Subcutaneous Administration	[REDACTED]	報告日 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.1.1-15	Dyskinesias in Rats: Pilot-study on the Potential Mechanism of L-dopa-induced Sensitization as a Model of Dyskinesia and the Potential Interaction by Rotigotine	■■■■	報告日 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-16	Dyskinesias In Rats: Study on the Potential Mechanism of L-Dopa-Induced Sensitization as a Model of Dyskinesia and The Potential Interaction by Rotigotine	■■■■	報告日 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-17	Pilot-study on the Risk of Inducing Dyskinesias by Repeated Administration of Either Pulsatile L-dopa or Rotigotine or by a Continuous Rotigotine Administration to Unilaterally 6-OHDA-lesioned Rats	■■■■	20■■■- 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-18	- In Vitro Pharmacology - - Study of Three Compounds -	■■■■	20■■■ 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-19	Part A: In Vitro Pharmacology: Study of SPM 9257 and SPM 9206 on Selected Receptors; Determination of Ki Values	■■■■	20■■■ 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-20	Interactions with Cloned Human Dopamine Receptors: Determination of Agonistic/Antagonistic Activity (EC50) for SPM 9206	■■■■	20■■■- 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-21	Part B: In Vitro Pharmacology: Study of SPM 9257 and SPM 9206 on Catecholamine Uptake and Release	■■■■	20■■■ 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-22	In Vitro Pharmacology -Study of SPM 5907 and SPM 8483-	■■■■	20■■■ 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.1.1-23	Interaction of SPM 8483 with Cloned Human D ₁ , D _{2L} , D ₃ , D _{4.4} and D ₅ Dopamine Receptors, Human alpha2B Adrenergic Receptors and Human 5HT _{1A} Serotonin Receptors. Interaction of SPM 5907 with Cloned Human D ₃ and D ₅ Dopamine Receptors. Determination of Agonistic and Antagonistic Activities of Both Compounds.	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2-01	Evaluation of the Neuroprotective Effects of Rotigotine in the Acute MPTP-lesioned Mouse Model of Parkinson's Disease	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2-02	Efficacy of Rotigotine in an Acute MPTP Mouse Model -Reduction of Cell Death and Increase of Tyrosine Hydroxylase Staining in Western Analysis	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2-03	Neuroprotective Effects of Rotigotine in the Acute MPTP-lesioned Mouse Model of Parkinson's Disease	Scheller D	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	Neuroscience Letters	参考資料
4.2.1.2-04	Evaluation of a Repeated Administration of SPM 962 on Spontaneous Motor Activity in the Rat: Dose Finding Study for the Learned Helplessness Test	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2-05	Antidepressant Properties of Rotigotine in Experimental Models of Depression	Bertaina-Anglade V	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	European Journal of Pharmacology	参考資料
4.2.1.2-06	Evaluation of SPM 962 in a Model of Learned Helplessness in the Rat	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
4.2.1.2-07	Evaluation of SPM 962 in the Olfactory Bulbectomized Rat Model of Depression	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2-08	SPM 962 (Rotigotine) Evaluation for Anxiolytic/Antidepressant Activity in the Rat (s.c. Administration)	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2-09	Evaluation of SPM 962 on the Sleep-wake Cycle in the Rat (Repeated s.c. Administration)	[REDACTED]	報告日 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2-10	In Vitro Pharmacology: Human 5-HT _{2B} (Agonist Site) Receptor Binding Assay - Study of SPM 962 and SPM 8483 -	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-01	Neuropharmacological Screening of Mice According to Irwin Following Subcutaneous Administration of SPM 962 (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-02	Examination of the Influence of SPM 962 on the Spontaneous Motility of Mice Following Subcutaneous Administration (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-03	SPM 962, SPM 9141, SPM 9206 and SPM 9257: Evaluation in the Rotarod Test in the Rat (S.C. Administration)	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.1.3-04	Examination of the Influence of SPM 962 on the Nociceptive Behaviour of Mice Following Subcutaneous Administration -Writhing Test- (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-05	Examination of the Influence of SPM 962 on Electroshock-induced Convulsions in Mice Following Subcutaneous Administration - Proconvulsive Activity- (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-06	Examination of the Influence of SPM 962 on Pentetrazol-induced Convulsions in Mice Following Subcutaneous Administration - Anticonvulsive Activity- (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-07	Examination of the Influence of SPM 962 on the Hexobarbital Sleeping Time in Mice Following Subcutaneous Administration (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-08	Examination of the Influence of SPM 962 on the Reserpine-reduced Body Temperature in Mice Following Subcutaneous Administration (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-09	Examination of SPM 962 on Electrophysiological Parameters in the Isolated Papillary Muscle of the Guinea-pig (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
4.2.1.3-10	SPM 962: Evaluation of Effect on Cardiac Action Potential in Isolated Canine Purkinje Fibres	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED])	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-11	Effect of SPM 962 on Cloned hERG Channels Expressed in Mammalian Cells	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-12	Electrophysiological Examination of Activity of SPM 962 on the hERG-potassium Channel Stably Expressed in CHO Cells	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-13	Electrophysiological Examination of Activity of SPM 962, SPM 10310 and SPM 10311 on the SCN5A-sodium Channel Expressed in CHO Cells	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-14	Examination of Rotigotine, SPM 10310, SPM 10311 on L-type Ca ²⁺ Inward Current in Isolated Ventricular Myocytes of the Guinea-pig (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-15	Cardiovascular Effects of Dopamine Agonists N-0923, N-0924, N-0437, Apomorphine and Bromocriptine in the Anesthetized Rat	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3-16	The Cardiovascular Effects of the Dopamine D ₂ Agonists N-0923, WRC-0012, WRC-0091, and Bromocriptine in Conscious Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3-17	Effects of N-0923, A Selective Dopamine D ₂ Agonist, on the Cardiovasculature, Behavior and Prolactin Release in the Conscious Pig-tailed Macaque Monkey	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.1.3-18	Cardiovascular Effects Following Intravenous Administration of Dopamine D ₂ Agonists N-0923, N-0924, N-0437 and Bromocriptine in Conscious Monkeys	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-19	Examination of the Influence of SPM 962 on Several Cardiovascular Parameters and the Respiration Following Subcutaneous Administration in Anaesthetised Cynomolgus Monkeys (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-20	Examination of the Influence of SPM 962 on the Diuresis and Saluresis in Rats Following Subcutaneous Administration (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-21	Examination of SPM 962 for Spasmolytic and Spasmogenic Properties in the Isolated Guinea Pig Ileum (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-22	Examination of the Influence of SPM 962 on Intestinal Motility Following Subcutaneous Administration (Charcoal Propulsion Test in the Mouse) (Safety Pharmacology Study)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-23	Electrophysiological Effects of a Test Item on the Current Mediated by the hERG-potassium Channel Stably Expressed in HEK 293 Cells (Test Item: SPM 8483)	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-01	Preparative Details of [tetraline(n)- ³ H]N-0923 [REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
4.2.2.1-02	Analytical Package [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 ([REDACTED])	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-03	Repurification Details of [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 ([REDACTED])	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-04	Repurification Details of [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 ([REDACTED])	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-05	Preparative Details of [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 ([REDACTED])	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-06	Purification Details of [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 ([REDACTED])	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-07	Preparative Details of [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 ([REDACTED])	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-08	Purification Details of [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 ([REDACTED])	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-09	Purification Details of [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 ([REDACTED])	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-10	Preparative Details of [¹⁴ C]Rotigotine ([REDACTED])	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-11	Preparative Details of [¹⁴ C]Rotigotine HCl Salt ([REDACTED])	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
4.2.2.1-12	Stability Trial Package [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-13	Stability Trial Package [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-14	Stability Trial Package [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-15	Stability Trial Package [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-16	Stability Trial Package [tetrahydronaphthalene-6- ¹⁴ C]SPM-962 [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-17	Determination of N-0923 in Mouse Plasma by LC/MS/MS	[REDACTED]	報告日: 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-18	Determination of Rotigotine (SPM 962) in Mouse Plasma by LC/MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-19	Determination of N-0923 in Rat Plasma	[REDACTED]	報告日: 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-20	Determination of Rotigotine (SPM 962) in Rat Plasma by LC/MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-21	Validation of an Analytical Assay for the Determination of SPM 962 in Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-22	Validation of an Analytical Assay for the Determination of SPM 8483, SPM 13936 and SPM 13937 in Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
4.2.2.1-23	Determination of N-0923 in Rabbit Plasma by LC/MS/MS		報告日: 19		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-24	Determination of N-0923 in Cynomolgus Monkey Plasma by LC/MS/MS		報告日: 19		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-25	Determination of Rotigotine in Cynomolgus Monkey Plasma by LC/MS/MS		20 - 20		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-26	Determination of Levodopa and Carbidopa in Rat Plasma by HPLC and EC Detection		20 - 20		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-27	Determination of Levodopa and Carbidopa in Monkey Plasma by HPLC and EC Detection		20 - 20		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-28	Revalidation of a Competitive Radioimmunoassay for the Determination of Prolactin in Rat Plasma in the Concentration Range of 0.8 - 50.0 ng/mL		19 - 19	Schwarz Pharma AG	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-29	Validation of a Competitive Radioimmunoassay for the Determination of Prolactin in Monkey Plasma in the Concentration Range of 5 - 200 ng/mL		19 - 19	Schwarz Pharma AG	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-30	Validation of LC-ESI-MS/MS Method for the Determination of Rotigotine in Mouse and Miniature Pig Plasma		20 - 20	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-31	Validation of LC-ESI-MS/MS Method for the Determination of Rotigotine in Mouse and Miniature Pig Skin Homogenate		20 - 20	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.2.2-01	7-Day Pharmacokinetics Study in Sprague-Dawley Rats to Compare the Bioavailability of Two Different SPM 962 Patches (10 cm ²)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-02	14-Day Toxicokinetics Study of SPM 962 Patch by Dermal Application to Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-03	Exploratory Comparative Pharmacokinetics of Rotigotine in the Male Sprague-Dawley Rat Following i) a Single Subcutaneous (3 mg/kg) or Dermal (4.5 mg/animal) Administration of Rotigotine Prepared as a Subcutaneous Oil Suspension or Dermal Patch, ii) a Single Intravenous Administration (3 mg/kg), iii) a Single and Repeated (Daily for 3 Days) Dermal Administration of Rotigotine Prepared as a Dermal Patch (2.5 cm ²)	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-04	Follow-Up Study to Evaluate the Pharmacokinetics and the Bioavailability of Several SPM 962 Non-Patch Formulations in Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-05	Pilot Study to Evaluate the Pharmacokinetics and the Bioavailability of Several SPM 962 Formulations in Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.2.2-06	The Disposition of Total Radioactivity in the Rat Following Single Subcutaneous and Single Intravenous Administration of [¹⁴ C] SPM 962	■■■■	20■■■- 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-07	7-Day Crossover Pharmacokinetics Study in Cynomolgus Monkeys to Compare the Bioavailability of Two Different SPM 962 Patches (2 x 20 cm ²)	■■■■	19■■■- 19■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-08	14-Day Toxicokinetics Study of SPM 962 Patch by Dermal Application to Cynomolgus Monkeys	■■■■	19■■■- 19■■■	■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2-09	The Disposition of Total Radioactivity in the Cynomolgus Monkey Following Single Subcutaneous and Single Intravenous Administration of [¹⁴ C] SPM 962	■■■■	20■■■- 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-10	Pharmacokinetics of Several SPM 962 Non-Patch Formulations in Cynomolgus Monkeys	■■■■	19■■■- 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-01	The Quantitative Tissue Distribution of Total Radioactivity in the Rat Following Single Intravenous Administration of [¹⁴ C] SPM 962	■■■■	20■■■- 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-02	The Disposition of Total Radioactivity in the Rat Following Single Subcutaneous and Single Intravenous Administration of [³ H]-SPM 962	■■■■	19■■■- 19■■■	■■■■	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.2.3-03	Brain Distribution and Metabolism Study in the Cynomolgus Monkey Following Intravenous Administration of [¹⁴ C] SPM 962	■■■■	20■■■- 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-04	SPM 962(Rotigotine): Exploratory Study - Penetration in the Skin and Exposure Following Repeated Dermal Patch Application (2.5 cm ²)	■■■■	20■■■- 20■■■	UCB Pharma SA	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.3-05	SPM 962 (Rotigotine): Comparison of the Local Tissue Distribution (all Dermal Strata) and Skin Exposure to Drug Related Material Following Repeated Subcutaneous Dose or Dermal Patch Application of [¹⁴ C]-SPM 962	■■■■	20■■■- 20■■■	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-06	SPM962 : Pilot study - Penetration in the Skin and Exposure Following Repeated 3 mg/kg Subcutaneous Dose	■■■■	20■■■- 20■■■	■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.3-07	Plasma Protein-Binding of SPM 962 in Human, Monkey, Rat and Mouse Plasma Samples	■■■■	20■■■- 20■■■	Schwarz Pharma AG	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-08	Plasma and Skin Concentrations of Rotigotine in Miniature Pigs After Repeated Application of Rotigotine Patch	■■■■	20■■■- 20■■■	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-01	Disposition and Metabolite Identification in the Rat and Cynomolgus Monkey Following Intravenous and Subcutaneous Administration of [¹⁴ C] SPM 962	■■■■	20■■■- 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-02	Identification of Unknown SPM 962 Metabolites by Mass Spectroscopy	■■■■	20■■■- 20■■■	■■■■	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.2.4-03	The Metabolite Profiling and Identification of Samples from Rat and Cynomolgus Monkey Studies with [¹⁴ C] SPM 962		20███- 20███		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-04	In Vitro Metabolism Studies of ¹⁴ C-SPM 962 with Freshly Isolated Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human Hepatocytes		20███- 20███		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-05	Metabolite Identification Study with ¹⁴ C-SPM 962 in Freshly Isolated Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human Hepatocytes		20███- 20███		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-06	Investigation of Human Sulfotransferases Involved in the Metabolism of Rotigotine		20███- 20███	Schwarz BioSciences GmbH	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-07	Investigation of Human UDP-Glucuronosyltransferases Involved in the Metabolism of Rotigotine		20███- 20███	Schwarz BioSciences GmbH	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-08	Investigation of the Human Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Metabolism of SPM 962		20███- 20███		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-09	Interaction of the Compounds SPM 962, SPM 5907, SPM 9257, SPM 9206 and SPM 9141 with the Cytochrome P450 Isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4		報告日: 20███	Schwarz BioSciences GmbH	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-10	Characterization of the Mechanism of the Cytochrome P450 2C19 and 2D6 Inhibition by SPM 962		報告日: 20███	Schwarz BioSciences GmbH	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-11	Determination of the Cytochrome P450 Induction Potential of Rotigotine in Human Hepatocytes		20███- 20███	Schwarz BioSciences GmbH	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
4.2.2.5-01	[¹⁴ C-propyl]N-0923 Pilot Excretion and Metabolite Profiling Studies in Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.5-02	[¹⁴ C-thienylethyl]N-0923 Pilot Excretion and Metabolite Profiling Studies in Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.5-03	Milk Secretion Study with [¹⁴ C]-SPM 962 Following Administration to Female Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6-01	Protein Binding Displacement Interaction of Rotigotine and Warfarin. In-Vitro Study in Human Plasma and Human Serum Albumin.	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	Schwarz BioSciences GmbH	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6-02	Transport of SPM 962 Across Caco-2 Monolayers: Investigation of P-Glycoprotein Involvement	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-01	Single Subcutaneous Toxicity Study of Rotigotine (SPM 962) Hydrochloride in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	大塚製薬株式会 社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.1-02	Single Subcutaneous Dose Toxicity Study of OPC-243 Hydrochloride in Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.1-03	An Investigation of the Effect of Nine Novel Compounds in the Irwin Dose-range Study in the Mouse	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.1-04	Preliminary Single Dose Subcutaneous Toxicity Study of Rotigotine (SPM 962) Hydrochloride in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	大塚製薬株式会 社	国内	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.3.2-01	3-Month MTD/DRF Study of SPM 962 by Subcutaneous Administration to CD-1 Mice	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-02	3-Month MTD/DRF Study of SPM 962 by Subcutaneous Administration to Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-03	6-Month Chronic Toxicity Study of SPM 962 by Subcutaneous Administration to Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-04	3-Month Toxicity Study of SPM 962 by Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-05	12-Month Chronic Toxicity Study of SPM 962 by Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	19[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-06	Dose-range-finding Study for a 3-Month MTD/DRF Study of SPM 962 by Subcutaneous Administration to CD-1 Mice	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
4.2.3.2-07	28-Day Dermal Toxicity Study in Rats; Test Article N-0923 TDS	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-08	A One-week Intravenous Toxicity Study in Rats of N0923 Dopamine Agonist	[REDACTED]	報告日 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-09	A Two-week Intravenous Toxicity Study in Rats of N0923 Dopamine Agonist	[REDACTED]	報告日 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-10	A Pilot Study to Determine the Intravenous Toxicity and to Establish a Suitable High Dose Level for Subsequent Studies of N-0923 in the Albino Rat	[REDACTED]	報告日 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-11	A 28-day Intravenous Toxicity Study of N-0923 in the Albino Rat	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-12	Effects of Dopamine D ₂ Receptor Agonist N-0923 on Body Weight and Food Intake in Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-13	Dose-range-finding Study for a 3-Month MTD/DRF Study of SPM 962 by Subcutaneous Administration to Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-14	N-0923 Preliminary 7-Day Intravenous Tolerance Study in Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-15	N-0923 Toxicity to Cynomolgus Monkeys by Repeated Intravenous Administration for 2 Weeks	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
4.2.3.2-16	N-0923 Toxicity to Cynomolgus Monkeys by Repeated Intravenous Administration for 2 Weeks	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-17	A 28-Day Intravenous Toxicity Study of N-0923 in the Cynomolgus Monkey, With a 28-Day Recovery Period	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-18	A Pilot Study to Determine the Intravenous Toxicity and to Establish a Suitable High Dose Level for Subsequent Studies of N-0923 in the Cynomolgus Monkey	[REDACTED]	報告日 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-19	Dose-range-finding Study for a 3-Month Toxicity Study of SPM 962 By Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-20	SPM 962: 3 Day Nasal Administration Feasibility Study in the Monkey	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-21	2-Week Subacute Local Tolerance Study of Rotigotine by Intranasal Administration to Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-22	SPM 962: 28 Day Nasal Administration Local Toxicity Study in the Monkey With a 2-Week Treatment-free Period	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.3.3.1-01	Ames/Salmonella-E.Coli Reverse Mutation Assay on N-0923	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-02	Mutation Assay at the TK Locus in L5178Y Mouse Lymphoma Cells Using a Microtiter Cloning Technique (Trifluorothymidine Resistance) With N-0923 (SPM 962) Free Base	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-01	In Vivo Micronucleus Test With N-0923 in Mouse Bone Marrow Erythropoietic Cells	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-02	In Vivo Micronucleus Test in Mouse Bone Marrow With N-0923 Re-reading of Slides 48-hour After Treatment (From Pharmakon Study Number: 0309FD15.001)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-03	Rotigotine-HCl: Induction of Micronuclei in the Bone Marrow of Treated Mice	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-04	Measurement of Unscheduled DNA Synthesis (UDS) in Rat Hepatocytes Using an In Vivo Procedure With N-0923 (SPM 962)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1-01	104-Week Carcinogenicity Study of SPM 962 by Subcutaneous Administration to CD-1 Mice	[REDACTED]	19[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.3.4.1-02	104-Week Carcinogenicity Study of SPM 962 by Subcutaneous Administration to Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.2-01	A Medium-term Skin Carcinogenicity Study of OPC-243 in Mice	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.4.2-02	Four-week Repeated Dermal Dose Toxicokinetics Study of Rotigotine in Female Mice	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.4.2-03	Four-week Repeated Dermal Dose Range-finding Study of OPC-243 in Mice	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.4.3-01	6-Month Study on Possible Preneoplastic Changes From SPM 962 Patch by Dermal Administration to Minipigs	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.4.3-02	6-Month Study on Potential Preneoplastic Changes From SPM 962 Patch by Dermal Administration to Minipigs	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.1-01	Examination of the Influence of SPM 962 on the Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of Mice by Subcutaneous Administration to the Female Animals of the F ₀ Generation -In Accordance With the ICH Guideline 4.1.1- -Segment I Study-	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.3.5.1-02	Examination of the Influence of SPM 962 on the Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of Sprague-Dawley Rats by Subcutaneous Administration to the Animals of the F ₀ -generation -Separate Male and Female Study- -In Accordance With ICH Guideline 386/95 (4.1.1)- -Segment I Study-	[REDACTED]	19[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-03	Dose-range-finding Study for a Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of CD-1 Mice With SPM 962 by Subcutaneous Administration	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.1-04	Supplementary Study to Determine the Safe Dose for SPM 962 to be Given by Subcutaneous Administration Between Pairing and Implantation in Mice -Segment I Study-	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-01	Study of Embryo-fetal Development in CD-1 Mice With SPM 962 by Subcutaneous Administration -In Accordance With the ICH Guideline 4.1.3- -Embryotoxicity Study/Segment II Study-	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-02	Rotigotine: Subcutaneous Study of Embryo-foetal Development in the Mouse	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-03	Study of Embryo-fetal Development in Rats With SPM 962 by Subcutaneous Administration -Segment II Study-	[REDACTED]	19[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.3.5.2-04	Study of Embryo-fetal Development in Rabbits With SPM 962 by Subcutaneous Administration -Segment II Study-	[REDACTED]	19[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-05	Rotigotine: Subcutaneous Study of Embryo-foetal Development in the Rabbit	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-06	Determination of Rotigotine by LC-MS/MS After Subcutaneous Administration of Rotigotine HCl or Placebo to Female Rabbits of the Covance Study No. 0699/062	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	Schwarz Biosciences GmbH	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-07	Dose-range-finding Study for a Study of Embryo-fetal Development in CD-1 Mice With SPM 962 by Subcutaneous Administration	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-08	Dose-range-finding Study for a Study of Embryo-fetal Development in Rats With SPM 962 by Subcutaneous Administration	[REDACTED]	19[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-09	Dose-range-finding Study for a Study of Embryo-fetal Development in Rabbits With SPM 962 by Subcutaneous Administration	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.3.5.3-01	Examination of SPM 962 for Effects on the Pre- and Postnatal Development (Including Maternal Function) Following Subcutaneous Administration to the Dams of Rats of the F ₀ -generation -In Accordance With the ICH Guideline 4.1.2- -Segment III Study-	[REDACTED]	19[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.6-01	Primary Skin Irritation Test (Patch Test) of SPM 962 Patch in Rabbits -24 h Patch Application- -Based on EC Guideline B.4. and OECD Guideline 404-	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.6-02	Local Tolerance Study of SPM 962 Patch by Epicutaneous Administration for 4 Weeks to Rabbits With Intact and Scarified Skin	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.6-03	Examination of SPM 962 Patch in a Skin Sensitisation Test in Guinea-pigs According to E. V. Buehler -According to EC Guideline B.6. and OECD Guideline 406-	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.6-04	Photosensitisation Test of SPM 962 Patch After Repeated Epicutaneous Application to Guinea-pigs	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.3.6-05	Phototoxicity Study of SPM 962 Patch After Repeated Epicutaneous Application to Guinea-pigs	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.6-06	Primary Dermal Irritation Study in Rabbits (Test Material: N-0923)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.6-07	Primary Dermal Irritation (Test Article: N-0923-TDS)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.6-08	Primary Skin Irritation (Test Article: N0923 TDS)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.6-09	7-Day Dermal Range Finding Study With SPM 962 in FVB/N Mice	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.6-10	A 3-Day Continuous Subcutaneous Infusion Study on N-0923 in Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.6-11	Examination of SPM 962 Free Base in the Skin Sensitisation Test in Guinea-pigs According to Magnusson and Kligman (Maximisation Test) -According to EC Guideline B.6. and OECD Guideline 406-	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.6-12	Dermal Sensitisation (Buehler Method - Modified) (Test Article: N0923 TDS)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
4.2.3.6-13	Acute Eye Irritation Study of C707 (SPM 962 HCl), C734, C736 by Instillation Into the Conjunctival Sac of Rabbits -According to EC Guideline B.5. and OECD Guideline 405-	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.2-01	28-Day Immunotoxicological Study of SPM 962 by Repeated Subcutaneous Administration to CD Rats -Plaque Forming Colony (PFC) Test-	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.4-01	Cocaine Discrimination in Rats: Evaluation of Whitby A	[REDACTED]	報告日19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.4-02	Cocaine Discrimination in Squirrel Monkeys: Evaluation of N0923	[REDACTED]	報告日19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.4-03	Effects of N0923 Pretreatment on I.V. Cocaine Self-administration in Rhesus Monkeys	[REDACTED]	報告日19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-01	Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay With Impurity *	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.6-02	Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes In Vitro With Impurity *	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.6-03	Impurity * Evaluation of Skin Irritation in SKH-1 Mice Following Repeated Topical Applications	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料

* 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
4.2.3.7.6-04	Impurity * In Vivo Skin Comet Assay in Mice After Transdermal Application		20███- 20███		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.6-05	Dose Range-finding Study in Rats for a Micronucleus Test (Test Article: PTEHA)		20███- 20███		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.6-06	PTEHA: Induction of Micronuclei in the Bone Marrow of Treated Rats (Test Article: PTEHA)		20███- 20███		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.6-07	Rotigotine (SPM962) Spiked With ███% and ███% Despropyl Rotigotine (SPM9257): Mutagenic Activity Study With <i>Salmonella typhimurim</i> TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 and TA 102		20███- 20███		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-08	Rotigotine (SPM962) Spiked With ███% and ███% Despropyl Rotigotine (SPM9257): Mouse Lymphoma Mutation Study		20███- 20███		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-01	Drug Interaction Study Between SPM 962 and a Combination of L-Dopa and Carbidopa in CD Rats		20███- 20███		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-02	Drug Interaction Study Between SPM 962 and a Combination of L-Dopa and Carbidopa in Cynomolgus Monkeys		20███- 20███		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-03	U.S.P Class V Extractables Study of Additive * Medical Grade Pressure Sensitive Adhesive		19███- 19███		海外	社内資料	評価資料

* 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
4.2.3.7.7-04	Acute Systemic Toxicity Study With Additive * in Mice	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-05	Ninety-day Implant Study of Additive * Medical Grade Pressure Sensitive Adhesive	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-06	Genetic Evaluation of Additive * in Bacterial Reverse Mutation Assays	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-07	Tissue Cell Culture Study of Additive * Medical Grade Pressure Sensitive Adhesive (44% in Freon PCA)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-08	Tissue Cell Culture Study of Additive * Medical Grade Pressure Sensitive Adhesive (99% Solids)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-09	Intracutaneous Irritation Test With Additive * in Rabbits	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-10	Pyrogen Test Study of Additive * Medical Grade Pressure Sensitive Adhesive	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-11	Bacterial Reverse Mutation Assay of Additive *	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-12	Guinea Pig Skin Sensitization Study of Additive *	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料

* 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
4.2.3.7.7-13	Feasibility Study in Sprague-Dawley Rats to Detect Drug Interactions Between SPM 962 and a Combination of Levodopa and Carbidopa	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-14	3-Month Toxicity Study Following Subcutaneous Application of SPM 962 in CD Rats -Light- and Electron Microscopic Investigation of the Eyes (Retina)-	[REDACTED]	報告日 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-15	Feasibility Study in Cynomolgus Monkeys to Detect Drug Interactions Between SPM 962 and a Combination of Levodopa and Carbidopa	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-16	3-Month Toxicity Study Following Subcutaneous Application of SPM 962 in Cynomolgus Monkeys - Light- and Electron Microscopic Investigation of the Eyes (Retina)-	[REDACTED]	報告日 20[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-17	14 Day Acute Intravenous Toxicity in Mice (Test Article: N-0437 HCl)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-18	Acute Exposure Oral Toxicity Study in Rats (Test Article: N-0437 HCl)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-19	6 Day Oral Range Finding Study in the Rat (Test Article: N-0437)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
4.2.3.7.7-20	28 Day Oral Toxicity Study in the Rat (Test Article: N-0437)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-21	14 Day Repeat Dose Intravenous Toxicity Study in Rats (Test Article: N-0437)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-22	Compound N-0437; Preliminary Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys (Single Dose Administration and Repeated Dosage for 7 or 8 Days)	[REDACTED]	報告日 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-23	Compound N-0437; Toxicity in Cynomolgus Monkeys by Repeated Oral Administration for 4 Weeks (28 Days)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-24	Acute Eye Toxicity Studies in Rabbits on Nelson Compound N-0437 HCl (With 0.5% Chlorobutanol)	[REDACTED]	19[REDACTED]- 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.3-01	Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction	Cheng YC, Prusoff WH	—	—	—	Biochem Pharmacol 1973;22:3099-108	—
4.3-02	Regulation of the activity of striatal cholinergic neurons by dopamine	Stoof JC, Drukarch B, de Boer P, Westerink BHC, Groenewegen HJ	—	—	—	Neuroscience. 1992;47:755-70	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
4.3-03	Differential activation by some 2-aminotetralin derivatives of the receptor mechanisms in the nucleus accumbens of rat which mediate hyperactivity and stereotyped biting	Costall B, Naylor RJ, Cannon JG, Lee T	—	—	—	Eur J Pharmacol. 1977;41:307-19	—
4.3-04	Biochemical aspects of dopamine agonists	Kehr W, Carlsson A, Lindqvist M	—	—	—	Adv Neurol. 1975;9:185-95	—
4.3-05	Experimental models of Parkinson's disease: Insights from many models	Tolwani RJ, Jakowec MW, Petzinger GM, Green S, Waggie K	—	—	—	Lab Anim Sci. 1999;49:363-71	—
4.3-06	Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis	Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I	—	—	—	Science. 1983;219:979-80	—
4.3-07	A primate model of parkinsonism: Selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ	—	—	—	Proc Natl Acad Sci USA. 1983;80:4546-50	—
4.3-08	Hemiparkinsonism in monkeys after unilateral internal carotid artery infusion of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine (MPTP)	Bankiewicz KS, Oldfield EH, Chiueh CC, Doppman JL, Jacobowitz DM, Kopin IJ	—	—	—	Life Sci. 1986;39:7-16	—
4.3-09	Stereoselective reversal of MPTP-induced parkinsonism in the marmoset after dermal application of N-0437	Löschmann P-A, Chong PN, Nomoto M, Tepper PG, Horn AS, Jenner P, et al	—	—	—	Eur J Pharmacol. 1989;166:373-80	—
4.3-10	Are dopamine receptor agonists neuroprotective in Parkinson's disease?	Le WD, Jankovic J	—	—	—	Drugs Aging. 2001;18:389-96	—
4.3-11	Neuroprotection and dopamine agonists	Schapira AHV	—	—	—	Neurology. 2002;58:S9-18	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
4.3-12	Dopamine receptors: from structure to function	Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG	—	—	—	Physiol Rev. 1998;78:189-225	—
4.3-13	Pharmacological profiles and clinical effects of ropinirole hydrochloride (ReQuip)	Arai H, Minami J	—	—	—	Nihon Yakurigaku Zasshi. 2007;130:313-9	—
4.3-14	Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease	Jenner P	—	—	—	Neurology. 2002;58:S1-8	—
4.3-15	ABT431: The diacetyl prodrug of A-86929, a potent and selective dopamine D ₁ receptor agonist: In vitro characterization and effects in animal models of Parkinson's disease	Shiosaki K, Jenner P, Asin KE, Britton DR, Lin CW, Michaelides M, et al	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1996;276:150-60	—
4.3-16	ABT-431, a D ₁ receptor agonist prodrug, has efficacy in Parkinson's disease	Rascol O, Blin O, Thalamas C, Descombes S, Soubrouillard C, Azulay P, et al	—	—	—	Ann Neurol. 1999;45:736-41	—
4.3-17	The dopamine D ₁ agonist SKF 81297 and the dopamine D ₂ agonist LY 171555 act synergistically to stimulate motor behavior of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned parkinsonian rhesus monkeys	Vermeulen RJ, Drukarch B, Sahadat MCR, Goosen C, Wolters EC, Stoof JC	—	—	—	Mov Disord. 1994;9:664-72	—
4.3-18	Functional potencies of new antiparkinsonian drugs at recombinant human dopamine D ₁ , D ₂ and D ₃ receptors	Perachon S, Schwartz J-C, Sokoloff P	—	—	—	Eur J Pharmacol. 1999;366:293-300	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
4.3-19	Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes	Millan MJ, Maiorini L, Cussac D, Audinot V, Boutin J-A, Newman-Tancredi A	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 2002;303:791-804	—
4.3-22	Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease	Olanow CW, Jenner P, Brooks D	—	—	—	Ann Neurol. 1998;44:S167-74	—
4.3-23	Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression	Parkinson Study Group	—	—	—	JAMA. 2002;287:1653-61	—
4.3-24	Rotigotine transdermal patch for the treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome	Borojerdi B, Wolff HM, Braun M, Scheller DKA	—	—	—	Drugs Today. 2010;46:483-505	—
4.3-25	The restless legs syndrome	Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS	—	—	—	Lancet Neurol. 2005;4:465-75	—
4.3-26	Pathophysiological concepts of restless legs syndrome	Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, de Weerd A	—	—	—	Mov Disord. 2007;22:1451-6	—
4.3-27	Critical review of ropinirole and pramipexole - putative dopamine D ₃ -receptor selective agonists - for the treatment of RLS	Varga LI, Ako-Agugua N, Colasante J, Hertweck L, Houser T, Smith J, et al	—	—	—	J Clin Pharm Ther. 2009;34:493-505	—
4.3-28	Summary Basis of Approval for Pramipexole Dihydrochloride	—	—	—	—	NDA No. 020667, 1997 (Approval)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
4.3-29	Summary Basis of Approval for Cabergoline	—	—	—	—	NDA No. 020664, 1996 (Approval)	—
4.3-30	Summary Basis of Approval for Ropinirole Hydrochloride	—	—	—	—	NDA No. 020658, 1997 (Approval).	—
4.3-31	Effects of dopamine D ₁ -like and D ₂ -like agonists in rats trained to discriminate cocaine from saline: influence of experimental history	Caine SB, Negus SS, Mello NK, Bergman J	—	—	—	Exp Clin Psychopharmacol. 2000;8:404-14	—
4.3-32	The role of dopamine in epilepsy.	Starr MS	—	—	—	Synapse. 1996;22:159-94.	—
4.3-33	The role of catecholamines in seizure susceptibility: new results using genetically engineered mice.	Weinshenker D, Szot P	—	—	—	Pharmacol Ther. 2002;94:213-33.	—
4.3-34	The D ₃ dopamine receptor: neurobiology and potential clinical relevance.	Levant B.	—	—	—	Pharmacol Rev. 1997;49:231-52.	—
4.3-35	Exploring the pharmacology of the pro-convulsant effects of α_2 -adrenoceptor antagonists in mice.	Jackson HC, Dickinson SL, Nutt DJ	—	—	—	Psychopharmacolog y. 1991;105:558-62.	—
4.3-36	Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995-2009).	Friedrich A, Olejniczak K	—	—	—	Regul Toxicol Pharmacol. 2011;60: 225-48.	—
4.3-37	Effects of hyper- and hypoprolactinemia on gonadotropin secretion, rat testicular luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors and testosterone production by isolated Leydig cells.	Waeber C, Reymond O, Reymond M, Lemarchand-Beraud T	—	—	—	Biol Reprod. 1983;28: 167-77.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
4.3-38	Leydig cell hyperplasia and adenoma formation: mechanisms and relevance to humans.	Clegg ED, Cook JC, Chapin RE, Foster PMD, Daston GP	—	—	—	Reprod Toxicol. 1997;11:107-21.	—
4.3-39	Localization of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and their receptors in human and rat testis using immunohistochemistry and radioreceptor assay.	Wahlström T, Huhtaniemi I, Hovatta O, Seppälä M	—	—	—	J Clin Endocrinol Metab. 1983;57:825-30.	—
4.3-40	Human relevance of rodent prolactin-induced non-genotoxic mammary carcinogenesis: prolactin involvement in human breast cancer and significance for toxicology risk assessments.	Harvey PW	—	—	—	J Appl Toxicol. 2005;25:179-83.	—
4.3-41	Reproductive toxicity of cabergoline in mice, rats, and rabbits.	Beltrame D, Longo M, Mazué G.	—	—	—	Reprod Toxicol. 1996;10:471-83.	—
5.3.1.2-01	SP581 Bioequivalence evaluation of SPM 962 from two different silicone patches in 30 healthy male volunteers	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	ドイツ	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-01	███ LC-MS/MSによるヒト血漿中ロチゴチン濃度測定法のバリデーション	大塚製薬株式会社	20██年██月██ 日(報告書完成)	███ ███	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-02	███ LC-MS/MSによるロチゴチン標準試料溶液の保存安定性	大塚製薬株式会社	20██年██月██ 日(報告書完成)	███ ███	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-03	███ LC-MS/MSによるヒト血漿中総ロチゴチン(未変化体及び抱合体)濃度測定法のバリデーション	大塚製薬株式会社	20██年██月██ 日(報告書完成)	███ ███	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
5.3.1.4-04	LC-MS/MSによるヒト血漿中総ロチゴチン(未変化体及び抱合体)の保存安定性	大塚製薬株式会社	20██年██月██日(報告書完成)	███	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-05	LC-MS/MSによるヒト血液中ロチゴチンの安定性	大塚製薬株式会社	20██年██月██日(報告書完成)	███	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-06	LC-MS/MSによるヒト血漿中総ロチゴチン(未変化体及び抱合体)の長期保存安定性	大塚製薬株式会社	20██年██月██日(報告書完成)	███	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-07	LC-MS/MSによるヒト血漿中総ロチゴチン(未変化体及び抱合体)濃度測定法の追加バリデーション	大塚製薬株式会社	20██年██月██日(報告書完成)	███	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-08	Determination of N-0923 in human plasma	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	19██年██月██日(報告書完成) 19██年██月██日(Addendum I) 19██年██月██日(Addendum II) 19██年██月██日(Addendum III) 20██年██月██日(Addenda IV, V)	███	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-09	Quantitative determination of SPM 962 (N-0923) in human plasma by LC-MS/MS	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	19██年██月██日(報告書完成)	███	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
5.3.1.4-10	Part I: Quantitative determination of SPM962 in humane urine by LC-MS/MS; Part II: Quantitative determination of total (conjugated) SPM 962 in human urine by LC/MS/MS	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20 年 月 日 (報告書完成)		海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-11	Simultaneous determination of despropyl- and desthienyl-SPM 962 in human urine by LC-MS/MS	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20 年 月 日 (報告書完成)		海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-12	Quantitative determination of total (free and conjugated) SPM 962 in human plasma by LC/MS/MS	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20 年 月 日 (報告書完成)		海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-13	Quantitative determination of total (conjugated) despropyl- and desthienyl-SPM 962 in human urine by LC-MS/MS	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20 年 月 日 (報告書完成)		海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-14	Set-up and validation of two LC-MS/MS methods for the determination of free SPM 962 and total (free and conjugated) SPM 962 in human plasma	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20 年 月 日 (報告書完成)		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-15	Simultaneous quantitative determination of despropyl- and desthienyl-SPM 962 in human plasma by LC-MS/MS	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20 年 月 日 (報告書完成)		海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-16	Determination of Rotigotine in human plasma by LC/MS/MS	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20 年 月 (報告書完成)		海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
5.3.1.4-17	■■■■■ Quantitative determination of free Despropyl-SPM 962 and free Desthienylethyl-SPM 962 in study samples	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■■月■■日 (報告書完成)	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-18	■■■■■ Quantitative determination of total Despropyl-SPM 962 and total Desthienylethyl-SPM 962 in study samples	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■■月■■日 (報告書完成)	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-19	■■■■■ Quantitative determination of SPM 962 (Rotigotine) in human plasma by LC-MS/MS	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■■月■■日 (報告書完成)	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-20	870 Partial validation of a method for the determination of Rotigotine in human plasma in the concentration range between 10 pg/mL and 2000 pg/mL using the LC-MS/MS system Quattro micro II	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■■月■■日 (報告書完成)	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-21	871 Partial validation of a method for the determination of Rotigotine in human plasma in the concentration range between 10 pg/mL and 2000 pg/mL using the LC-MS/MS system API 3200 II	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■■月■■日 (報告書完成)	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-22	■■■■■ Determination of SPM 927 and desmethyl-SPM 927 concentrations in human plasma and in human urine and determination of omeprazole concentrations in human plasma	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■■月■■日 (報告書完成)	■■■■■	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
5.3.1.4-23	■■■■ Determination of levodopa,3-O-methyldopa and carbidopa by HPLC-ECD in human plasma	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■■月■■日(報告書完成)	■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-24	■■■■ Determination of levodopa and carbidopa by HPLC-ECD in human plasma	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■■月■■日(報告書完成)	■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-25	■■■■ Identification of SPM 962 Metabolites in Human Urine, Plasma and Faeces by HPLC with Radiochemical and Mass Spectrometric Detection	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■■月■■日(報告書完成)	■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.1-01	SP717 Parallel group trial to evaluate the pharmacokinetics and safety/tolerability of single-dose treatment with rotigotine CDS (10cm ² /4.5mg) in Japanese and Caucasian healthy subjects	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■■月～ 20■■年■■月	ドイツ	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.1-02	SP718 Parallel-group trial to evaluate the pharmacokinetics and safety/tolerability of repeated dose treatment with rotigotine CDS in 3 different dosages (5cm ² /2.25mg, 10cm ² /4.5mg, 20cm ² /9mg) in Japanese and Caucasian healthy subjects	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■■月～ 20■■年■■月	ドイツ	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.1-03	SP606 Absorption and excretion of radioactivity after single dermal application of [¹⁴ C]-SPM962 in healthy human volunteers	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■■月～ 20■■年■■月	オランダ	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の参考資料
5.3.3.1-04	SP610 An open, randomized, two-way-cross-over study to evaluate absorption, metabolism and excretion of intravenously administered ¹⁴ C-SPM 962 and transdermally applied SPM 962 in healthy young subjects	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	チェコ共和国	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3-01	SP671 Open, group-comparison trial to evaluate the influence of liver impairment on the pharmacokinetics and safety/tolerability of multiple dose treatment with rotigotine in hepatic impaired patients	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	スロバキア, ハンガリー	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3-02	SP672 Open-label, group comparison investigation of pharmacokinetics, safety and tolerability of single dose transdermal treatment with rotigotine (10cm ² patch/4.5mg) in patients with impaired renal function including patients requiring dialysis compared to healthy subjects	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	ポーランド	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3-03	SP630 An open-label, multi-site, randomized trial of the pharmacokinetics and cardiac safety of rotigotine transdermal patch (18.0mg) in subjects with early-stage, idiopathic Parkinson's disease	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	米国, 南アフリカ	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-01	SP627 Influence of cimetidine comedication on the pharmacokinetics of SPM 962 in 12 healthy subjects	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	ドイツ	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
5.3.3.4-02	SP670 Open, randomized, two-fold crossover trial to evaluate the influence of domperidone on the pharmacokinetics and safety/tolerability of multiple dose treatment of rotigotine in young healthy male subjects	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	フランス	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-03	SP628 Open, parallel-group, drug-drug interaction trial to evaluate pharmacokinetics of rotigotine CDS and levodopa/carbidopa in patients with idiopathic Restless Legs Syndrome	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	ドイツ	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-04	SP861 Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, multiple-dose trial to investigate the influence of 6.75mg rotigotine on the suppression of ovulation by oral hormonal contraception in healthy female subjects	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	南アフリカ	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-05	SP862 Open-label, multiple dose trial to investigate the effects of omeprazole (40mg) on steady-state pharmacokinetics and safety and tolerability of rotigotine transdermal patch (9mg/20cm ²) in 40 healthy male subjects	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	南アフリカ	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.5-01	243-██-001 日本人パーキンソン病患者を対象としたロチゴチンの母集団薬物動態解析	大塚製薬株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.5-02	243-██-002 日本人レストレスレッグス症候群患者を対象としたロチゴチンの母集団薬物動態解析	大塚製薬株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
5.3.4.2-01	SP864 Double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled, parallel-group trial to assess the potential electrocardiographic effects of rotigotine transdermal system up to 120cm ² /54.0mg/day in subjects with advanced-stage idiopathic Parkinson's disease: a "thorough" QT/QTc trial	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	南アフリカ	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.1-PD01	243-██001 SPM962のL-dopa 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照試験(検証的試験)	大塚製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1-PD02	SP506 A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study to assess the efficacy, safety, and tolerability of escalating transdermal doses of rotigotine (SPM 962) in subjects with early-stage Parkinson's disease	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	19██年██月～ 20██年██月	カナダ, 欧州, インド, 南アフリカ, ウクライナ, 米国	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-PD03	SP512 A multi-center, multinational, phase III, randomized, double-blind, placebo controlled trial, of the efficacy and safety of the rotigotine patch in subjects with early-stage, idiopathic Parkinson's disease	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	カナダ, 米国	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-PD04	SP513 A multi-center, multinational, phase III, randomized, double-blind, double-dummy, 3-arm parallel group, placebo- and ropinirole-controlled trial of the efficacy and safety of the rotigotine CDS patch in subjects with early-stage idiopathic Parkinson's disease	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	欧州, イスラエル, ニュージーランド, 南アフリカ, オーストラリア	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
5.3.5.1-PD05	243-■■-001 SPM 962 のL-dopa 併用下のパーキンソン病患者を対象とした用量設定試験(用量反応試験)	大塚製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1-PD06	243-■■ 001 SPM 962 のL-dopa 併用下のパーキンソン病患者を対象としたプラセボ及びロピニロールを対照とした二重盲検3 群間比較試験(検証的試験)	大塚製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1-PD07	SP511 Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4-arm, parallel-group trial of SPM 962 TDS in subjects with advanced stage idiopathic Parkinson's disease	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	19■■年■月～ 20■■年■月	欧州, 南アフリカ	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-PD08	SP650 A multi-center, multinational, Phase 3, randomized, doubleblind, parallel group, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rotigotine CDS patch (2 target doses) in subjects with advanced-stage, idiopathic Parkinson's disease who are not well controlled on levodopa	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■月～ 20■■年■月	カナダ, 米国	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-PD09	SP515 A multi-center, multinational, phase III, randomized, double-blind, double-dummy, 3-arm parallel group, placebo- and pramipexole-controlled trial of the efficacy and safety of rotigotine patch in subjects with advanced-stage, idiopathic Parkinson's disease who are not well controlled on levodopa	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■月～ 20■■年■月	欧州, イスラエル, 南アフリカ, オーストラリア, ニュージーランド	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の
5.3.5.2-PD01	243-■■-001 SPM 962 のパーキンソン病患者を対象とした用量探索試験	大塚製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-PD02	243-■■ 002 SPM 962 のL-dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験(243-■■-001)の継続長期投与試験(長期投与試験)	大塚製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-PD03	SP533 A Single Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Does-Ranging Study to Assess The Safety and Tolerability Of Transdermal Doses of SPM962 (Rotigotine) in Subjects with Early-Stage Parkinson's Disease	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	19■■年■月～ 20■■年■月	米国	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2-PD04	SP591 Parallel, Open-Label, Dose-Escalation Trial to Assess the Individual Maximal Achievable Dose (MAD) with Two Titration Schemes for Transdermal Doses of Rotigotine in Subjects with Advanced-Stage, Idiopathic Parkinson's Disease	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■月～ 20■■年■月	英国, チェコ共和国, クロアチア	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2-PD05	SP512OL A multi-center, multinational, phase III, randomized, double-blind, placebo controlled trial, of the efficacy and safety of the rotigotine CDS patch in subjects with early stage, idiopathic Parkinson's disease (Part I), and an open-label extension to assess the safety of long-term treatment of rotigotine CDS (Part II)	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20■■年■月～ 20■■年■月	カナダ, 米国	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の
5.3.5.2-PD06	SP513OL A multi-centre, multinational, phase III, randomised, double blind, double-dummy, 3-arm parallel group, placebo-and ropinirole-controlled, trial of the efficacy and safety of the rotigotine CDS patch in subjects with early stage, idiopathic Parkinson's disease (Part I), and an open-label extension to assess the safety of long-term treatment of rotigotine CDS (Part II)	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	欧州, イスラエル, ニュージーランド, 南アフリカ, オーストラリア	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2-PD07	243-██-001 SPM 962 のL-dopa 併用下のパーキンソン病患者を対象とした243-██-001 試験の継続長期投与試験(長期投与試験)	大塚製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-PD08	SP650OL A multi-center, multinational, phase III, randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled trial of the efficacy and safety of rotigotine CDS patch (2 target doses) in subjects with advanced stage, idiopathic Parkinson's disease who are not well controlled on levodopa (Part I) and open-label extension to assess the safety of long-term treatment of rotigotine CDS (Part II)	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	カナダ, 米国	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2-PD09	SP516 A multi-center, multinational, Phase 3, open-label extension trial to assess the safety of long-term treatment of rotigotine patch in subjects with advanced-stage, idiopathic Parkinson's disease who are not well controlled on levodopa	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	欧州, オーストラリア, イスラエル, ニュージーランド, 南アフリカ	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
5.3.5.2-PD10	SP824 A Phase 3b, open-label, multicenter, multinational trial to assess the tolerability of switching subjects from ropinirole, pramipexole or cabergoline to the rotigotine transdermal system and its effect on symptoms in subjects with idiopathic parkinson's disease	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	米国, 英国	海外	社内資料	評価資料・ 参考資料の 参考資料
5.3.5.2-PD11	243-██002 SPM 962 のL-dopa 併用下のパーキンソン病患者を対象とした第Ⅲ相試験(243-██001)の継続長期投与試験(長期投与試験)	大塚製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-PD01	有効性統合解析報告書(パーキンソン病)	大塚製薬株式会社	—	—	国内, 海外	社内資料	評価資料
5.3.5.3-PD02	安全性統合解析報告書(パーキンソン病)	大塚製薬株式会社	—	—	国内, 海外	社内資料	評価資料
5.3.5.3-PD03	EU 2.7.4(早期パーキンソン病) Summary of Clinical Safety Early-stage Parkinson's	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月██日 (報告書完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.5.3-PD04	EU 2.7.4(進行期パーキンソン病) Summary of Clinical Safety Advanced Parkinson's	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月██日 (報告書完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.5.3-PD05	薬物動態関連の統合解析(国内)	大塚製薬株式会社	—	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-PD06	添付文書出力(パーキンソン病, レストレスレッグス症候群)	大塚製薬株式会社	—	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-PD07	有効性統合解析報告書(パーキンソン病)	大塚製薬株式会社	—	—	国内, 海外	社内資料	評価資料
5.3.5.3-PD08	安全性統合解析報告書(パーキンソン病)	大塚製薬株式会社	—	—	国内, 海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の
5.3.5.3-PD09	添付文書用出力(パーキンソン病, レストレスレッグス症候群)	大塚製薬株式会社	—	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.4-PD01	243-002 SPM 962 のL-dopa 併用下のパーキンソン病患者を対象とした第Ⅲ相試験(243-001)の継続長期投与試験(長期投与試験)(中間報告書)	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.4-PD02	SP629 Single-site, placebo-controlled investigation of cumulative skin irritation after repetitive administration of rotigotine transdermal patch (2.5cm ² /1.125mg) to the same skin site in comparison to multiple administration of rotigotine transdermal patch (2.5cm ² /1.125mg) to daily rotating skin sites in healthy subjects	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20 年 月 ~ 20 年 月	ドイツ	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4-PD03	SP673 Two-Site, placebo-controlled investigation of skin sensitization after repeated administration of rotigotine transdermal patch (2.5cm ² /1.125mg) in healthy subjects	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20 年 月 ~ 20 年 月	ドイツ	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4-PD04	SP534 part1 A Single Center, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose-ranging Study to Assess the Safety and Tolerability to Transdermal Doses of SPM 962 (Rotigotine) in Subjects with Early-stage Parkinson's Disease	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	19 年 月 ~ 19 年 月	米国	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
5.3.5.4-PD05	SP534 part2 A Single Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose-Ranging Study to Assess the Safety and Tolerability to Transdermal Doses of SPM 962 (Rotigotine) in Subjects with Early-Stage Parkinson's Disease	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	19[]年[]月～ 19[]年[]月	米国	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1- RLS01	243-[]003 SPM 962 のレストレス・レッグス症候群患者を対象としたプラセボ対照試験(用量反応試験)	大塚製薬株式会社	20[]年[]月～ 20[]年[]月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1- RLS02	243-[]001 レストレスレッグス症候群患者を対象としたSPM 962 4.5 及び6.75 mg/日のプラセボに対する優越性を検証する多施設共同, プラセボ対照, 二重盲検, 並行3 群間比較試験(第Ⅲ相試験)	大塚製薬株式会社	20[]年[]月～ 20[]年[]月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1- RLS03	SP709 Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, six-arm, parallel-group, dose-finding trial to determine efficacy, safety and tolerability of five different transdermal doses of rotigotine in subjects with idiopathic restless legs syndrome	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20[]年[]月～ 20[]年[]月	欧州	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1- RLS04	SP790 A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, four-arm parallel-group trial to investigate the efficacy and safety of three different transdermal doses of rotigotine in subjects with idiopathic restless legs syndrome	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20[]年[]月～ 20[]年[]月	欧州	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
5.3.5.1- RLS05	SP792 A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 5-arm parallel-group trial to investigate the efficacy and safety of 4 different transdermal doses of rotigotine in subjects with idiopathic Restless Legs Syndrome	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	米国	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1- RLS06	SP794 A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, two-arm, parallel-group, sleep lab trial to investigate the efficacy and safety of transdermal rotigotine in subjects with idiopathic restless legs syndrome	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	欧州	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2- RLS01	243-██004 SPM 962 のレストレスレッグス症候群患者を対象とした後期第Ⅱ相試験(243-██003)の継続長期投与試験(長期投与試験)	大塚製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2- RLS02	SP710 An open-label extension trial to determine safety and tolerability of long-term transdermal application of rotigotine in subjects with idiopathic restless legs syndrome	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	欧州	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2- RLS03	SP791 An open-label extension trial to investigate the safety and tolerability of long-term treatment with transdermal rotigotine in subjects with idiopathic Restless Legs Syndrome	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	欧州	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
5.3.5.2- RLS04	SP793 An open-label extension trial to investigate the safety and tolerability of long-term treatment with transdermal rotigotine in subjects with idiopathic Restless Legs	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月	米国	海外	社内資料	評価資料・ 参考資料の 参考資料
5.3.5.3- RLS01	有効性統合解析報告書(レストレスレッグス症候群)	大塚製薬株式会社	—	—	国内, 海外	社内資料	評価資料
5.3.5.3- RLS02	安全性統合解析報告書(レストレスレッグス症候群)	大塚製薬株式会社	—	—	国内, 海外	社内資料	評価資料
5.3.5.3- RLS03	EU 2.7.4(RLS) Summary of Clinical Safety RLS	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月██ 日(報告書完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.5.3- RLS04	有効性統合解析報告書(レストレスレッグス症候群)	大塚製薬株式会社	—	—	国内, 海外	社内資料	評価資料
5.3.5.3- RLS05	安全性統合解析報告書(レストレスレッグス症候群)	大塚製薬株式会社	—	—	国内, 海外	社内資料	評価資料
5.3.5.4- RLS01	Augmentation Assessment Report for Long-term Extension Trial from Late Phase II of SPM 962 in Patients with Restless Legs Syndrome	大塚製薬株式会社	20██年██月██ 日(報告書完成)	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.4- RLS02	AUGMENTATION OF RESTLESS LEGS SYNDROME IN A 5-YEAR OPEN-LABEL CLINICAL TRIAL (SP710): A RETROSPECTIVE ANALYSIS BY AUGMENTATION EXPERTS	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月██ 日(報告書完成)	海外	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4- RLS03	AUGMENTATION OF RESTLESS LEGS SYNDROME IN CLINICAL TRIALS SP791 AND SP793: A RETROSPECTIVE ANALYSIS BY AUGMENTATION EXPERTS	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月██ 日(報告書完成)	海外	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
5.3.5.4- RLS04	AUGMENTATION OF RESTLESS LEGS SYNDROME IN CLINICAL TRIALS SP790 AND SP792: A RETROSPECTIVE ANALYSIS BY AUGMENTATION EXPERTS	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月██日 (報告書完成)	海外	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-01	Serial number 01 PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR ROTIGOTINE	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月 (20██年██月██日完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.6-02	Serial number 02 PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR ROTIGOTINE	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月 (20██年██月██日完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.6-03	Serial number 03 PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR ROTIGOTINE	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月 (20██年██月██日完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.6-04	Serial number 04 PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR ROTIGOTINE	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月 (20██年██月██日完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.6-05	Serial number 05 PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR ROTIGOTINE	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月 (20██年██月██日完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.6-06	Periodic Safety Update Report Nr. 06	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月 (20██年██月██日完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.6-07	Periodic Safety Update Report Nr. 07	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月 (20██年██月██日完成)	—	海外	—	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 参考資料
5.3.6-08	Periodic Safety Update Report Nr. 08	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月 (20██年██月██日 完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.6-09	Periodic Safety Update Report Nr. 09	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月 (20██年██月██日 完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.6-10	Periodic Safety Update Report Nr. 10	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月 (20██年██月██日 完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.6-11	Periodic Safety Update Report Nr. 11	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月 (20██年██月██日 完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.6-12	Periodic Safety Update Report Nr. 12	Schwarz BioSciences GmbH/UCB	20██年██月～ 20██年██月 (20██年██月██日 完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.7.1-PD	有効性評価試験の症例一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.2-PD	副作用一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.3-PD	重篤な有害事象症例一覧表 (死亡例一覧表を含む)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.4-PD	臨床検査異常値一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.5-PD	臨床検査値の散布図	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.1-RLS	有効性評価試験の症例一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.2-RLS	副作用一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 評価資料
5.3.7.3-RLS	重篤な有害事象症例一覧表 (死亡例一覧表を含む)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.4-RLS	臨床検査異常値一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.5-RLS	臨床検査値の散布図	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.4.1-01	Potential of transdermal drug delivery in Parkinson's disease	Pfeiffer RF	—	—	—	Drugs Aging 2002; 19: 561-70.	—
5.4.1-02	Parkinson's disease first of two parts	Lang AE, Lozano AM	—	—	—	N Engl J Med 1998; 339: 1044-53.	—
5.4.1-03	平成20年厚生労働省患者調査(傷病別分類: パーキンソン病)	厚生労働省	—	—	—		—
5.4.1-04	EBMのコンセプトを取り入れたパーキンソン病ハンドブック	林 明人. 水野 美邦 編.	—	—	—	東京: 中外医学社; 2001. p. 5-9.	—
5.4.1-05	Aromatic amino acids and modification of parkinsonism	Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM.	—	—	—	N Engl J Med 1967; 276: 374-9.	—
5.4.1-06	Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature	Ahlskog JE, Muenter MD.	—	—	—	Mov Disord 2001; 16: 448-58.	—
5.4.1-07	"On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy	Marsden CD, Parkes JD.	—	—	—	Lancet 1976; 1: 292-6.	—
5.4.1-08	The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease	Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lara G, Rodriguez M, Olanow CW.	—	—	—	Neurology 2000; 55 Suppl 4: 13-20.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
5.4.1-09	Adverse effects of levodopa. In: Olanow CW, Lieberman AN, eds. The scientific basis for the treatment of Parkinson's disease	Fahn S.	—	—	—	Lancs, UK: Parthenon Publishing Group; 1992. p.89-112.	—
5.4.1-10	Levodopa motor complications in Parkinson's disease	Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG.	—	—	—	Trends Neurosci 2000; 23 Suppl: S2-7.	—
5.4.1-11	A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa	Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE.056 Study Group.	—	—	—	N Engl J Med 2000; 342: 1484-91.	—
5.4.1-12	Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial	Parkinson Study Group.	—	—	—	JAMA 2000; 284: 1931-8.	—
5.4.1-13	Adjuncts to levodopa therapy dopamine agonists	Poewe W.	—	—	—	Neurology 1998; 50 suppl 6: S23-6.	—
5.4.1-14	An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines	Olanow CW, Watts RL, Koller WC.	—	—	—	Neurology 2001; 56 Suppl 5: S1-88.	—
5.4.1-15	パーキンソン病の治療ガイドライン総論	水野 美邦, 金澤 章	—	—	—	パーキンソン病治療ガイドライン(マスターエディション). 東京: 医学書院; 2003. p. 310-21.	—
5.4.1-16	治療総論. In: パーキンソン病治療ガイドライン 2011	日本神経学会 監修, 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会 編.	—	—	—	東京: 医学書院; 2011. p. 52-100.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
5.4.1-17	The causes of Parkinson's disease are being unraveled and rational neuroprotective therapy is close to reality	Marsden CD, Olanow CW.	—	—	—	Ann Neurol 1998; 44 Suppl 1: S189-96	—
5.4.1-18	Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease	Olanow CW, Jenner P, Brooks D.	—	—	—	Ann Neurol 1998; 44 Suppl 1: S167-74.	—
5.4.1-19	A rationale for dopamine agonists as primary therapy for Parkinson's disease	Olanow CW.	—	—	—	Can J Neurol Sci 1992; 19 Suppl: 108-12.	—
5.4.1-20	Restless legs syndrome	Ekbom KA.	—	—	—	Neurology 1960; 10: 868-73.	—
5.4.1-21	Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates	Ondo W, Jankovic J.	—	—	—	Neurology 1996; 47: 1435-41.	—
5.4.1-22	Toward a better definition of the restless legs syndrome	The International Restless Legs Syndrome Study Group.	—	—	—	Mov Disord 1995; 10: 634-42.	—
5.4.1-23	Restless legs syndrome	Ondo WG.	—	—	—	Neurol Clin 2005; 23: 1165-85.	—
5.4.1-24	Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study	Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersock J, Keil U, Berger K.	—	—	—	Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. Neurology 2000; 54: 1064-8.	—
5.4.1-25	Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study	Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al.	—	—	—	Arch Intern Med 2005; 165: 1286-92.	—
5.4.1-26	Prevalence of restless legs syndrome in Japanese general population	Inoue Y, Oka Y, Nomura T, Nakashima K.	—	—	—	Sleep Med 2005; 6 Suppl 2: S70-1.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
5.4.1-27	Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly	Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J.	—	—	—	Psychiatry Clin Neurosci 2005; 59: 461-5.	—
5.4.1-28	An algorithm for the management of restless legs syndrome	Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al.	—	—	—	Mayo Clin Proc 2004; 79: 916-22.	—
5.4.1-29	An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder	Restless Legs Syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine.	—	—	—	Sleep 2004; 27: 560-83.	—
5.4.1-30	Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder	Chesson AL Jr, Wise M, Davila D, Johnson S, Littner M, Anderson WM, et al.	—	—	—	Sleep 1999; 22: 961-8.	—
5.4.1-31	Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute	The International Restless Legs Syndrome Study Group.	—	—	—	Sleep Med 2007; 5: 520-30.	—
5.4.1-32	Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice	Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al.	—	—	—	Mov Disord 2008; 23: 2267-302.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の
5.4.1-33	Less is more pathophysiology of dopaminergic therapy-related augmentation in restless legs syndrome	Paulus W, Trenkwalder C.	—	—	—	Lancet Neurol 2006; 5: 878-86.	—
5.4.1-34	Note for guidance on clinical investigation of medical products in the treatment of Parkinson's disease	CPMP	—	—	—	1-10,1998.	—
5.4.1-35	The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations	Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease.	—	—	—	Mov Disord 2003; 18: 738-50.	—
5.4.1-36	The reliability, validity and responsiveness of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale and subscales in a clinical-trial setting	Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Garcia-Borreguero D, Hening W, Walters AS, et al.	—	—	—	Sleep Med 2006; 7: 340-9.	—
5.4.1-37	Preliminary study on reliability and validity of the Japanese version of the International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (IRLS)	Oka Y, Inoue Y, Matsuda H, Kusunoki T, Kuroda K, Hirata K, et al.	—	—	—	2nd WASM World Congress, Bangkok, 4-8 February 2007/Sleep Medicine 2007; 8(Suppl. 1): S69-114. S70.	—

添付すべき資料がない項目一覧

第3部 3.2.R 各極の要求資料

第4部 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

第5部 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書