

貯法：室温保存
有効期間：36箇月

劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注)注意—医師等の処方箋により
使用すること

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
ロチゴチン経皮吸収型製剤

ニュープロ® パッチ 2.25mg
ニュープロ® パッチ 4.5mg
Neupro® patches 2.25mg・4.5mg

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤
ロチゴチン経皮吸収型製剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注)注意—医師等の処方箋により
使用すること

ニュープロ® パッチ 9mg
ニュープロ® パッチ 13.5mg
ニュープロ® パッチ 18mg
Neupro® patches 9mg・13.5mg・18mg

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 871169(パッチ2.25mg, 4.5mg, 9mg, 13.5mg, 18mg) |
| 87119(パッチ2.25mg, 4.5mg) |

| | 承認番号 | 販売開始 |
|-----------|---------------|---------|
| パッチ2.25mg | 22400AMX01492 | 2013年2月 |
| パッチ4.5mg | 22400AMX01493 | |
| パッチ9mg | 22400AMX01494 | |
| パッチ13.5mg | 22400AMX01495 | 2016年6月 |
| パッチ18mg | 22800AMX00365 | |

TD103X2B19

1. 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。[8.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)





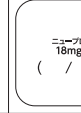
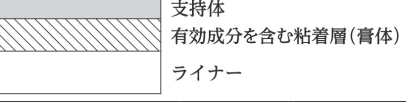
- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | 有効成分 | 添加剤 |
|----------------|----------------|--|
| ニュープロパッチ2.25mg | 1枚中ロチゴチン2.25mg | ポピドン、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 | ポリエチレンテレフタレートフィルム(支持体) |
| 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 | |
| ニュープロパッチ18mg | 1枚中ロチゴチン18mg | |

3.2 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 | ニュープロパッチ18mg |
|-----|---|---|---|---|---|
| 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 |  | | | | |
| 面積 | 5cm ² | 10cm ² | 20cm ² | 30cm ² | 40cm ² |

4. 効能又は効果

〈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、同パッチ18mg〉

○パーキンソン病

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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)〉

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。

6. 用法及び用量

〈パーキンソン病〉

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)〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈パーキンソン病〉

7.1 本剤の投与は、「用法及び用量」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。[8.2、9.1.1、9.1.3、11.1.2 参照]

7.2 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。漸減の日安は、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。[8.3、11.1.3 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)〉

7.3 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。漸減の日安は、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。[8.3、11.1.3 参照]

8. 重要な基本的注意 (効能共通)

- 8.1 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。[1.、11.1.1 参照]
- 8.2 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。[7.1、9.1.3 参照]
- 8.3 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、悪性症候群を誘発することがある。また、ドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により、薬剤離脱症候群(無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等の症状を特徴とする)があらわれることがある。[7.2、7.3、11.1.3 参照]
- 8.4 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、強迫性購買、暴食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。また、患者及び介護者等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。
- 8.5 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は、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。[14.2.2 参照]
- 8.6 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。

〈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)〉

8.7 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[7.1、11.1.2 参照]

9.1.2 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。

9.1.3 低血圧症の患者

症状が悪化することがある。[7.1、8.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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、重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類C)を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で以下のことが報告されている。[2.1 参照]

- ・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⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。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⁾。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⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|------------------------------|---------------------------------------|
| 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。 |

11. 副作用

次の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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。[1.、8.1 参照]

11.1.2 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。[7.1、9.1.1 参照]

11.1.3 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。[7.2、7.3、8.3 参照]

11.1.4 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、Al-P、 γ -GTP上昇等の肝機能障害があらわれることがある。

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------|--------------|---------------------|---|--|
| 精神神経系 | 傾眠、ジスキネジア | 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、焦燥、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、暴食等)、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、ドパミン調節障害症候群 | 嗜眠、異常な夢、痙攣、失見当識、激越、薬剤離脱症候群 ^{注1)} (無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等) |
| 消化器 | 悪心(22.5%)、嘔吐 | 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、赤血球数減少 | |
| 泌尿器 | | | 尿潜血、排尿困難 | |
| ** 過敏症 | | 発疹 | そう痒、蕁麻疹、紅斑 | 血管性浮腫(顔面浮腫、眼瞼浮腫等) |
| 眼 | | | 視覚異常、眼のチカチカ | 霧視 |
| 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 | |

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---------------------|---------------|----------------|--|------|
| 筋・骨格系 | | CK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2)} | 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 | |
| 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1)異常が認められた場合には、投与再開又は減量前の投与量に戻すなど、適切な処置を行うこと。

注2)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。

13. 過量投与

13.1 処置

過量投与が疑われる場合には、速やかに本剤を除去すること。なお、血液透析は有用でないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用するまでは小袋内で保管すること。

14.1.2 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。

14.2 薬剤貼付時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。[8.5 参照]

14.2.3 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。

14.2.4 創傷面に使用しないこと。

14.2.5 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。

14.2.6 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。

14.2.7 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。

14.2.8 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 外国人パーキンソン病患者に本剤54mgを経皮投与したQT/QTc評価試験では、QT間隔の延長はみられなかった³⁾。[15.2.2 参照]

** 15.1.3 本剤は添加剤として亜硫酸塩を含有している。喘息患者では非喘息患者よりも亜硫酸塩に対する過敏症が多く認められるとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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⁾。

15.2.2 *In vitro*安全性薬理試験において、イヌプルキンエ線維の活動電位持続時間に対して弱い延長作用を示し、また急速活性化遅延整流カリウム電流(hERGによりエンコードされる)を濃度依存的に阻害した⁴⁾。
[15.1.2 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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16-1に、血漿中薬物動態パラメータを表16-1に示した。ロチゴチンの血漿中濃度は投与8時間後に定常状態に達し、24時間後に貼付剤を除去するまで持続した⁵⁾。

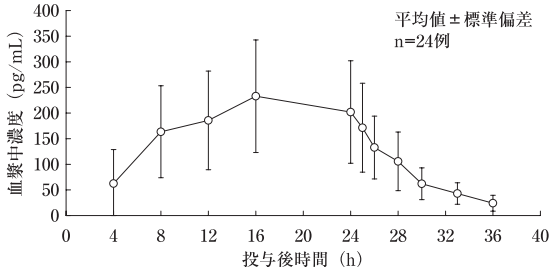


図16-1 ロチゴチン4.5mg単回投与時(24時間貼付)のロチゴチンの血漿中濃度推移

表16-1 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)

16.1.2 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16-2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⁶⁾。

表16-2 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 _{24,ss} ^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)

(パーキンソン病)

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16-2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⁷⁾。

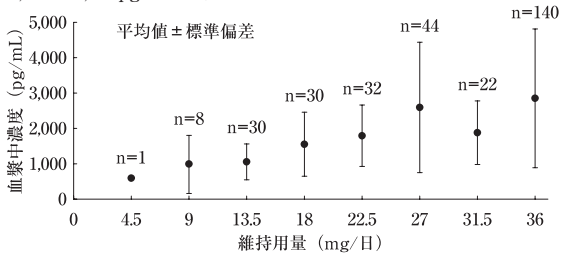


図16-2 パーキンソン病患者における維持用量ごとの血漿中ロチゴチン濃度

(中等度から高度の特異性ストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群))

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16-3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±239pg/mLであった⁷⁾。

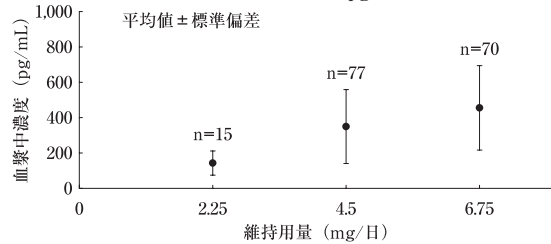


図16-3 レストレスレッグス症候群患者における維持用量ごとの血漿中ロチゴチン濃度

16.2 吸収

16.2.1 貼付部位

ロチゴチン(18mg/日)を6カ所の貼付部位(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AUC_{t,ss}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⁸⁾(外国人データ)。

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

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⁹⁾(外国人データ)。

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は、91.6%であった¹⁰⁾(*in vitro*、平衡透析法)。

16.4 代謝

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^{11,12)}。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¹³⁾(*in vitro*)。

16.5 排泄

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%であり、投与放射能の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¹⁴⁾。

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⁹⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康成人8例(クレアチニンクリアランス \geq 80mL/min)、中等度腎機能障害被験者7例(50mL/min $>$ クレアチニンクリアランス \geq 30mL/min)、重度腎機能障害被験者8例(クレアチニンクリアランス $<$ 30mL/min、非透析者)及び末期腎機能障害被験者8例(クレアチニンクリアランス $<$ 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、重度及び末期腎機能障害被験者の血漿中ロチゴチンのAUC_t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¹⁵⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人8例及び中等度の肝機能障害被験者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、中等度肝機能障害被験者の血漿中ロチゴチンのAUC_{24,ss}及びC_{max,ss}は健康成人の0.90倍及び0.94倍であった¹⁶⁾(外国人データ)。^[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

- 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¹⁷⁾(外国人データ)。
- 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¹⁸⁾(外国人データ)。
- 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¹⁹⁾(外国人データ)。
- 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²⁰⁾(外国人データ)。
- 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²¹⁾(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験 (パーキンソン病)

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

L-dopa非併用早期パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(12週間投与、180例)において、本剤4.5mg 1日1回から投与を開始し、最大36mgまで漸増した。本剤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17-1)²²⁾。

表17-1 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

副作用発現頻度は、90例中70例(77.8%)であった。主な副作用は、適用部位反応42例(46.7%)、悪心21例(23.3%)、傾眠13例(14.4%)、嘔吐12例(13.3%)及び便秘10例(11.1%)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

L-dopa併用進行期パーキンソン病患者を対象としたプラセボ及びロビニロール対照二重盲検比較試験(16週間投与、420例)において、本剤4.5mg 1日1回から投与を開始し、最大36mgまで漸増した。本剤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ビニロール塩酸塩錠(最大15mg/日)に比較し劣らないことが示された(表17-2)²³⁾。

表17-2 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 ロビニロール 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 | | |
| ロビニロール | 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ビニロール群との比較)

c: 非劣性マージン2.5

副作用発現頻度は、168例中131例(78.0%)であった。主な副作用は、適用部位反応89例(53.0%)、ジスキネジア26例(15.5%)、悪心24例(14.3%)、幻視13例(7.7%)及び傾眠11例(6.5%)であった。

17.1.3 国内長期投与試験

(1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を完了したL-dopa非併用早期パーキンソン病患者を対象とした52週間(用量漸増・維持期:12週間、維持治療期:40週間)継続長期投与試験(143例)において、本剤(4.5mg~36mg)を1日1回投与した。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²⁴⁾。

副作用発現頻度は、143例中122例(85.3%)であった。主な副作用は、適用部位反応96例(67.1%)、悪心45例(31.5%)、嘔吐19例(13.3%)、傾眠14例(9.8%)及び末梢性浮腫6例(4.2%)であった。

(2) 国内第Ⅲ相試験を完了したL-dopa併用進行期パーキンソン病患者を対象とした52週間(用量漸増・維持期:12週間、維持治療期:40週間)継続長期投与試験(321例)において、本剤(4.5mg~36mg)を1日1回投与した。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²⁵⁾。副作用発現頻度は、321例中269例(83.8%)であった。主な副作用は、適用部位反応198例(61.7%)、ジスキネジア48例(15.0%)、幻視33例(10.3%)及び悪心24例(7.5%)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)〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

特発性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二重盲検比較試験(13週間投与、284例)において、本剤2.25mg 1日1回から投与を開始し、漸増しながら維持用量として4.5mg又は6.75mgを投与した。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17-3)²⁶⁾。

表17-3 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)

副作用発現頻度は、4.5mg群で95例中67例(70.5%)、6.75mg群で94例中73例(77.7%)であった。主な副作用は、4.5mg群では適用部位反応40例(42.1%)、悪心30例(31.6%)、傾眠10例(10.5%)及び便秘3例(3.2%)、6.75mg群で適用部位反応47例(50.0%)、悪心39例(41.5%)、傾眠13例(13.8%)及び嘔吐8例(8.5%)であった。

17.1.5 国内長期投与試験

国内後期第Ⅱ相試験を完了した特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした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(185例)において、本剤2.25mg 1日1回から投与を開始し、最大6.75mgまで漸増した。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²⁷⁾。

副作用発現頻度は、185例中139例(75.1%)であった。主な副作用は、適用部位反応85例(45.9%)、悪心49例(26.5%)、傾眠28例(15.1%)、頭痛19例(10.3%)及び適用部位そう痒感12例(6.5%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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す²⁸⁾。

18.1.2 ドパミン受容体刺激作用

筋肉内投与により、MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)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²⁹⁾。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³⁰⁾。

18.2 MPTP誘発パーキンソン病様動物モデルに対する改善作用

皮下投与により、MPTP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³¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ロチゴチン[Rotigotine(JAN)]

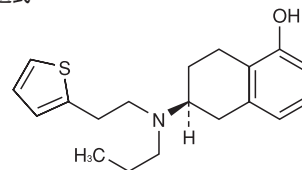
化学名: (6S)-6-[Propyl[2-(thiophen-2-yl)ethyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol

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。

化学構造式:



融点: 94.0~100.0°C

*22. 包装

〈ニュープロ パッチ2.25mg〉

28枚(1枚×28)

〈ニュープロ パッチ4.5mg〉

28枚(1枚×28)

〈ニュープロ パッチ9mg〉

28枚(1枚×28)

〈ニュープロ パッチ13.5mg〉

35枚(1枚×35)

〈ニュープロ パッチ18mg〉

35枚(1枚×35)

23. 主要文献


- 1) 細木英司：社内資料(毒性試験)．2012．(2012年12月25日承認、CTD2.6.6)
- 2) Bird, H.：社内資料(ラットにおける乳汁移行)．2003．(2012年12月25日承認、CTD2.6.4.6)
- 3) Malik, M. et al.：Clin Pharmacol Ther. 2008；84(5)：595-603.
- 4) 細木英司：社内資料(安全性薬理試験)．2004．(2012年12月25日承認、CTD2.6.2.4)
- 5) Port, A.：社内資料(単回経皮投与試験)．2004．(2012年12月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 6) Port, A.：社内資料(反復経皮投与試験)．2004．(2012年12月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 7) 金 盛烈：社内資料(薬物動態関連の統合解析)．2012．(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.3)
- 8) 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．(2012年12月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 9) Cawello, W. et al.：Drug Metab Dispos. 2009；37(10)：2055-2060.
- 10) Schneider, A.：社内資料(各種動物血漿におけるたん白結合試験)．2001．(2012年12月25日承認、CTD2.6.4.4)
- 11) Hansen, K.：社内資料(ヒトSULT分子種同定試験)．2005．(2012年12月25日承認、CTD2.6.4.5)
- 12) Hansen, K.：社内資料(ヒトUGT分子種同定試験)．2005．(2012年12月25日承認、CTD2.6.4.5)
- 13) Eagling, V. A.：社内資料(ヒトCYP分子種同定試験)．2001．(2012年12月25日承認、CTD2.6.4.5)
- 14) Cawello, W. et al.：Clin Pharmacokinet. 2007；46(10)：851-857.
- 15) Cawello, W. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2012；73(1)：46-54.
- 16) Cawello, W. et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2014；39(3)：155-163.
- 17) Botha, F.：社内資料(オメプラゾールとの相互作用)．2007．(2012年12月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 18) Waitzinger, J.：社内資料(シメチジンとの相互作用)．2003．(2012年12月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 19) Braun, M. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2009；67(2)：209-215.
- 20) Braun, M. et al.：J Clin Pharmacol. 2009；49(9)：1047-1055.
- 21) Braun, M. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2009；68(3)：386-394.
- 22) 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．(2012年12月25日承認、CTD2.7.6.4)
- 23) 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．(2012年12月25日承認、CTD2.7.6.4)
- 24) 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．(2012年12月25日承認、CTD2.7.6.4)
- 25) 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．(2012年12月25日承認、CTD2.7.6.4)
- 26) 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．(2012年12月25日承認、CTD2.7.6.5)
- 27) 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．(2012年12月25日承認、CTD2.7.6.5)
- 28) Wood, M. et al.：Br J Pharmacol. 2015；172(4)：1124-1135.
- 29) Belluzzi, 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．(2012年12月25日承認、CTD2.6.2.2)
- 30) Belluzzi, 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．(2012年12月25日承認、CTD2.6.2.2)
- 31) Rose, S. et al.：Behav Pharmacol. 2007；18(2)：155-160.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **大塚製薬株式会社**
東京都千代田区神田司町2-9