

再審査報告書

令和4年5月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ニュープロパッチ 2.25 mg ② ニュープロパッチ 4.5 mg ③ ニュープロパッチ 9 mg ④ ニュープロパッチ 13.5 mg ⑤ ニュープロパッチ 18 mg
有 効 成 分 名	ロチゴチン
申 請 者 名	大塚製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病 (①②③④⑤) ・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) (①②)
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p><パーキンソン病></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>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>
承 認 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> 1. ①~④ 平成24年12月25日 2. ⑤ 平成28年3月22日 (剤形追加)
再 審 査 期 間	<ol style="list-style-type: none"> 1. 8年 2. 1.の残余期間 (平成28年3月22日~令和2年12月24日)
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した (別紙参照)。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

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 及び同パッチ 18 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1、表 2 及び表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査Ⅰの概要

特定使用成績調査（長期）－パーキンソン病－	
目的	本剤のパーキンソン病に対する使用実態下における長期投与時（1年間）の安全性及び有効性に関する以下の疑問点等を把握すること。 <ul style="list-style-type: none"> ・未知の副作用 ・本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握 ・安全性に影響を与えると考えられる要因 ・有効性に影響を与えると考えられる要因
調査方法	中央登録方式
対象患者	パーキンソン病に対して本剤を新たに投与開始する患者
実施期間	平成 25 年 9 月～平成 28 年 11 月 ^{*1}
目標症例数	600 例
観察期間	1 年間
実施施設数	109 施設
収集症例数	607 例
安全性解析対象症例数	603 例
有効性解析対象症例数	599 例
備考	^{*1} 収集したすべての調査票の固定日

表 2 特定使用成績調査Ⅱの概要

特定使用成績調査（運動症状の日内変動）－パーキンソン病－	
目的	レボドパ併用進行期パーキンソン病患者における運動症状の日内変動に与える本剤の影響を使用実態下で検討すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	レボドパ投与中で wearing off 現象や on-off 現象等のオフ時間が認められる、本剤を新たに投与開始するパーキンソン病患者
実施期間	平成 25 年 9 月～平成 28 年 6 月 ^{*1}
目標症例数	80 例
観察期間	3 カ月間
実施施設数	20 施設
収集症例数	103 例
安全性解析対象症例数	100 例
有効性解析対象症例数	100 例
備考	^{*1} 収集したすべての調査票の固定日

表 3 特定使用成績調査Ⅲの概要

特定使用成績調査（長期）－レストレスレッグス症候群－	
目的	本剤の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）に対する使用実態下における長期使用時（最長 1 年間）の安全性及び有効性に関する以下の疑問点等を把握すること。 <ul style="list-style-type: none"> ・未知の副作用 ・本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握 ・安全性に影響を与えると考えられる要因 ・有効性に影響を与えると考えられる要因

調査方法	中央登録方式
対象患者	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）に対して新たに本剤を投与開始する患者
実施期間	平成 25 年 9 月～平成 30 年 3 月 ^{*1}
目標症例数	700 例
観察期間	1 年間
実施施設数	119 施設
収集症例数	704 例
安全性解析対象症例数	658 例
有効性解析対象症例数	647 例
備考	^{*1} 収集したすべての調査票の固定日

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査 I

安全性解析対象 603 例のうち 207 例に 305 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 5 例以上）は表 4 のとおりであった。副作用発現割合は 34.3%（207/603 例）であり、承認時までの国内臨床試験（パーキンソン病患者を対象とした 7 試験の併合解析）における副作用発現割合 83.5%（838/1,003 例）より高くなかった。

表 4 特定使用成績調査 I における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
精神障害	33 (5.5)
幻覚	10 (1.7)
幻視	11 (1.8)
神経系障害	33 (5.5)
ジスキネジア	13 (2.2)
傾眠	11 (1.8)
胃腸障害	12 (2.0)
悪心	9 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	133 (22.1)
適用部位皮膚炎	34 (5.6)
適用部位紅斑	47 (7.8)
適用部位そう痒感	62 (10.3)
適用部位発疹	11 (1.8)
末梢性浮腫	6 (1.0)

MedDRA/J version 19.1

4.2. 特定使用成績調査 II

安全性解析対象 100 例のうち 39 例に 53 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 39.0%（39/100 例）であった。発現した副作用は、適用部位そう痒感 15 件、適用部位紅斑 12 件、幻視 5 件等であった。

4.3. 特定使用成績調査Ⅲ

安全性解析対象 658 例のうち 148 例に 187 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 5 例以上）は表 5 のとおりであった。副作用発現割合は 22.5%（148/658 例）であり、承認時までの国内臨床試験（レストレスレッグス症候群患者を対象とした 3 試験の併合解析）における副作用発現割合 73.1%（399/546 例）より高くなかった。

表 5 特定使用成績調査Ⅲにおける主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
神経系障害	28 (4.3)
浮動性めまい	5 (0.8)
傾眠	15 (2.3)
胃腸障害	11 (1.7)
悪心	8 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	109 (16.6)
適用部位皮膚炎	28 (4.3)
適用部位紅斑	28 (4.3)
適用部位そう痒感	49 (7.4)

MedDRA/J version 21.0

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 176 例 229 件、予測できない重篤な副作用は 76 例 88 件、予測できない非重篤な副作用は 313 例 360 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 6 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は不要と判断した。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	381	448	76	88	313	360
感染症および寄生虫症	16	16	5	5	11	11
上咽頭炎	5	5	0	0	5	5
代謝および栄養障害	13	13	1	1	12	12
食欲亢進	9	9	0	0	9	9
精神障害	44	46	9	9	35	37
攻撃性	6	6	2	2	4	4
異常行動	10	10	2	2	8	8
神経系障害	84	91	9	11	77	80
記憶障害	8	8	0	0	8	8
運動障害	24	24	1	1	23	23
錯感覚	10	10	0	0	10	10
起立障害	5	5	1	1	4	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	16	8	8	8	8
誤嚥性肺炎	5	5	5	5	0	0

胃腸障害	22	25	3	3	19	22
流涎過多	7	7	0	0	7	7
皮膚および皮下組織障害	51	55	3	3	48	52
皮膚乾燥	10	10	0	0	10	10
皮膚変色	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	67	70	8	9	59	61
状態悪化	8	8	0	0	8	8
浮腫	8	8	0	0	8	8

MedDRA/J version 23.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査 I

有効性解析対象症例における日本語版 UPDRS Part III (運動能力検査) 合計スコアとその変化量 (いずれも平均値±標準偏差) は表 7 のとおりであった。承認時までの臨床試験 (国内 L-dopa 併用継続長期投与試験 2 試験) における UPDRS Part III 合計スコアの変化量は -9.6 ± 8.1 及び -8.3 ± 7.1 (いずれも用量漸増・維持期 12 週目)、 -8.3 ± 9.8 及び -7.5 ± 8.6 (いずれも維持治療期 40 週目) であった。対象患者、本剤投与量、本剤投与前 UPDRS Part III 合計スコア等が異なることから直接比較は困難であるが、本調査 (レボドパ製剤の併用率 91.7%) においても、本剤投与前と比較して投与後のすべての評価時点においてベースラインからの改善が示されていたことから、本剤の有効性に特段の問題はないと考える。なお、レボドパ製剤の併用の有無別の投与開始時から最終評価時の変化量は、併用なしの集団 (44 例) で -4.8 ± 9.0 、併用ありの集団 (431 例) で -5.2 ± 11.5 であった。

表 7 UPDRS Part III 合計スコアとその変化量

評価時期	症例数	UPDRS Part III 合計スコア	
		測定値	変化量
本剤投与開始時	475	33.4 ± 17.2	—
投与 3 カ月後	385	28.3 ± 14.8	-4.9 ± 9.5
投与 6 カ月後	319	27.4 ± 14.5	-6.3 ± 11.8
投与 9 カ月後	249	27.2 ± 14.9	-6.7 ± 12.4
投与 12 カ月後	202	26.1 ± 15.5	-7.7 ± 13.5
最終評価時	475	28.2 ± 16.2	-5.2 ± 11.3

また、有効性解析対象の最終評価時点の全般改善度¹⁾ は、著明改善 3.5% (19/550 例)、中等度改善 17.5% (96/550 例)、軽度改善 36.9% (203/550 例)、不変 27.5% (151/550 例)、軽度悪化 8.0% (44/550 例)、中等度悪化 0.9% (5/550 例)、著明悪化 0.7% (4/550 例) 及び判定不能 5.1% (28/550 例) であった。著明改善、中等度改善及び軽度改善の合計の割合は不変から著明悪化までの合計の割合より高く、特段の問題はないと考える。

¹⁾ 全般改善度は、調査担当医師により、本剤投与開始前と本剤投与 6 カ月後及び 12 カ月後 (又は投与中止時) を比較し、8 段階 (著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化及び判定不能) で判定された。

5.2. 特定使用成績調査Ⅱ

有効性解析対象症例におけるオフ時間とその変化量（いずれも平均値±標準偏差）は表 8 のとおりであり、本剤投与前と比較して投与後のすべての評価時点においてベースラインからの改善が示されていた。

表 8 オフ時間とその変化量

評価時期	症例数	オフ時間	
		測定値	変化量
本剤投与前	72	3.55±2.18	—
投与 1 カ月後	58	3.21±2.10	-0.53±1.08
投与 2 カ月後	53	3.05±2.24	-0.74±1.29
投与 3 カ月後	43	2.83±2.15	-0.76±1.19
最終評価時	72	2.97±2.23	-0.58±1.26

また、有効性解析対象の UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オン時、オフ時）とその変化量（いずれも平均値±標準偏差）は表 9 のとおりであり、オン時、オフ時のいずれにおいても本剤投与前と比較して投与後のすべての評価時点においてベースラインからの改善が示されていた。

表 9 UPDRS Part II 合計スコアとその変化量

評価時期	オン時			オフ時		
	症例数	測定値	変化量	症例数	測定値	変化量
本剤投与前	75	12.0±8.8	—	75	21.1±10.0	—
投与 1 カ月後	57	10.6±8.8	-0.8±3.2	59	19.0±9.7	-2.0±4.1
投与 2 カ月後	55	10.3±8.5	-1.6±2.4	51	19.6±10.2	-2.6±4.0
投与 3 カ月後	48	10.0±8.5	-1.6±3.3	47	18.5±10.2	-3.4±4.6
最終評価時	75	10.8±8.6	-1.1±2.9	75	18.7±10.0	-2.4±4.2

5.3. 特定使用成績調査Ⅲ

有効性解析対象症例におけるレストレスレッグス症候群重症度スケール（以下、「IRLS」）合計スコアとその変化量（いずれも平均値±標準偏差）は表 10 のとおりであった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ相継続長期投与試験）における本剤投与 52 週後の IRLS 合計スコアの変化量は-10.4±9.1 であった。対象患者、本剤投与量、本剤投与前 IRLS 合計スコア等が異なることから直接比較は困難であるが、本調査においても、本剤投与前と比較して投与後のすべての評価時点において IRLS 合計スコアは改善傾向を示しており、投与 12 カ月後の変化量も含め、承認時までの臨床試験と同様の傾向がみられており、本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

表 10 IRLS 合計スコアとその変化量

評価時期	症例数	IRLS 合計スコア	
		測定値	変化量
本剤投与開始時	534	24.82±7.27	—
投与 2 カ月後	389	14.38±8.49	-10.77±8.60
投与 4 カ月後	414	12.88±8.65	-12.21±8.95
投与 6 カ月後	453	12.10±8.41	-12.92±8.70
投与 8 カ月後	455	11.88±8.51	-13.13±8.95
投与 10 カ月後	456	11.56±8.44	-13.44±9.08
投与 12 カ月後	457	10.93±8.37	-14.08±9.47

また、有効性解析対象の最終評価時（投与開始後 360 日目に最も近い観察日）の全般改善度²⁾は、著明改善 33.1% (201/608 例)、中等度改善 28.5% (173/608 例)、軽度改善 15.6% (95/608 例)、不変 17.8% (108/608 例)、軽度悪化 1.5% (9/608 例)、中等度悪化 0.2% (1/608 例)、著明悪化 0.2% (1/608 例) 及び判定不能 3.3% (20/608 例) であった。最終評価時の著明改善、中等度改善及び軽度改善の割合は、不変、軽度悪化、中等度悪化及び著明悪化と比較して高く、特段の問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 4 件であり、研究報告はなかった（表 11）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① ドイツの規制当局（BfArM）が、衝動制御障害の発現リスク等について、レボドパ含有医薬品、ドパミンアゴニスト及びカテコール-<i>O</i>-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬の欧州製品概要を改訂するよう要請（平成 25 年 2 月） ② 欧州医薬品庁（EMA）のヒト用医薬品委員会（CHMP）が、血管浮腫、思考異常、異常行動等について本剤の欧州製品概要を改訂するよう勧告（平成 25 年 4 月） ③ 特定の代理店がイタリアからイギリスへの流通に関与した、本剤を含む医薬品について、正規の輸送及び保管状況が保証されないことから回収措置（2 件）
------	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上

²⁾ 全般改善度は、調査担当医師により、本剤投与開始前と本剤投与 6 カ月後及び 1 年後又は投与中止時を比較し、8 段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化及び判定不能）で判定された。