



劇薬、処方箋医薬品
 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

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
 ニュープロ® パッチ 18mg

ロチゴチン経皮吸収型製剤

Neupro® patch

貯 法：室温保存
 [取扱上の注意]の項参照
 使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号	
87 1169(パッチ2.25mg, 4.5mg, 9mg, 13.5mg, 18mg)	
87 119(パッチ2.25mg, 4.5mg)	

	承認番号	薬価収載	販売開始	国際誕生
2.25mg	22400AMX 01492	2013年2月	2013年2月	2006年2月
4.5mg	22400AMX 01493	2013年2月	2013年2月	
9mg	22400AMX 01494	2013年2月	2013年2月	
13.5mg	22400AMX 01495	2013年2月	2013年2月	
18mg	22800AMX 00365	2016年5月	2016年6月	



劇薬、処方箋医薬品
 注意—医師等の処方箋によ
 り使用すること

TD103X2B15

【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、 バ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/アルミニウムフィルム(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	

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	支持体 有効成分を含む粘着層(膏体) ライナー				
面積	5cm ²	10cm ²	20cm ²	30cm ²	40cm 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、同パッチ18mg

●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、同パッチ18mg]

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可能性がある。〕（「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）
- (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。（「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、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。
- (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）
- 4) 肝機能障害（頻度不明*）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP上昇等の肝機能障害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。

5) 横紋筋融解症(頻度不明*)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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ので、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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

(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***(無感情、不安、うつ、疲労感、発汗...疼痛等)
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、赤血球数減少	
泌尿器			尿潜血、排尿困難	
過敏症		発疹	癢痒、蕁麻疹、紅斑	血管浮腫(顔面浮腫、眼瞼浮腫等)
眼			視覚異常、眼のチカチカ	霧視
腎臓代謝			BUN上昇、尿酸	
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。
*：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。
**：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。

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。]

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¹⁾。

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：

(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)適用部位を外熱(過度の直射日光、あなか、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

(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。

1) 電気的除細動(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。]

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。]

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。]

(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。

(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¹⁾。

(4)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³⁾。なお、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⁴⁾。

※※〔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。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⁾。

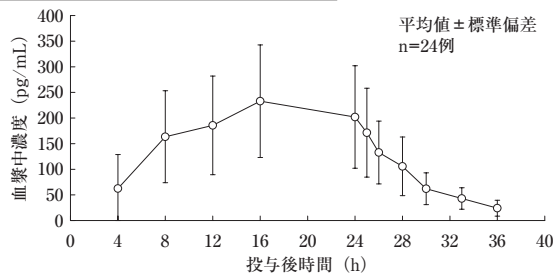


図1 ロチゴチン4.5mg単回投与時(24時間貼付)のロチゴチンの血漿中濃度推移

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,ss} ^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⁶⁾。

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 _{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)

(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⁷⁾。

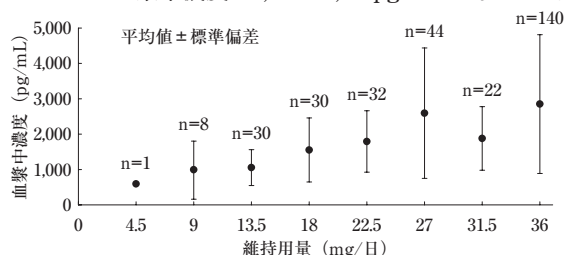


図2 パーキンソン病患者における維持用量ごとの血漿中ロチゴチン濃度

(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⁷⁾。

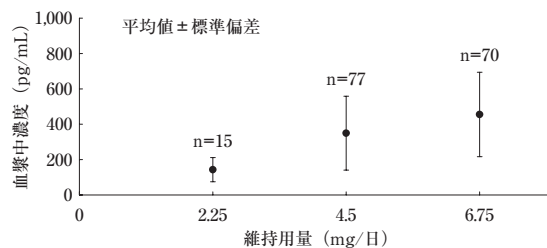


図3 レストレスレッグス症候群患者における維持用量ごとの血漿中ロチゴチン濃度

(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⁸⁾。

(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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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^{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⁾。

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⁾。

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¹⁵⁾。
- 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¹⁶⁾。
- 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¹⁷⁾。
- 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¹⁸⁾。
- 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¹⁹⁾。

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AUC₀₋₂₄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²⁰⁾。

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²¹⁾。

〔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）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（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²³⁾。

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）²⁴⁾。

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²⁵⁾。

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ス症候群

特発性レストレスレッグス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）²⁶⁾。

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²⁷⁾。

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²⁸⁾。

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²⁹⁾。

(2) ドパミン受容体刺激作用

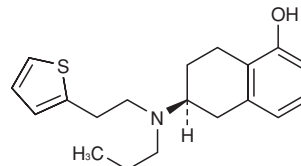
筋肉内投与により、MPTP片側内頸動脈注入サルモデル（ブタオザル）において、傷害反対側への旋回運動を誘発した³⁰⁾。更に、同モデルにおいて貼付剤を用いた経皮投与により、その効力は長時間持続した³¹⁾。

〔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よう指導すること。

〔包装〕

ニュープロ パッチ2.25mg：28枚（1枚×28）、70枚（1枚×70）

ニュープロ パッチ4.5mg：28枚（1枚×28）、70枚（1枚×70）

ニュープロ パッチ9mg：28枚（1枚×28）、70枚（1枚×70）

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）

〔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) 細木英司：社内資料（安全性薬理試験），2004
- 4) Malik, M. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., **84**(5), 595-603, 2008
- 5) Port, A.：社内資料（単回経皮投与試験），2004
- 6) Port, A.：社内資料（反復経皮投与試験），2004
- 7) 金 盛烈：社内資料（薬物動態関連の統合解析），2012
- 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
- 9) Cawello, W. et al.：Drug Metab. Dispos., **37**(10), 2055-2060, 2009
- 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

- 11) Hansen, K. : 社内資料(ヒトSULT分子種同定試験), 2005
- 12) Hansen, K. : 社内資料(ヒトUGT分子種同定試験), 2005
- 13) Eagling, V.A. : 社内資料(ヒトCYP分子種同定試験), 2001
- 14) Cawello, W. et al. : Clin. Pharmacokinet., **46**(10), 851-857, 2007
- 15) Botha, F. : 社内資料(オメプラゾールとの相互作用), 2007
- 16) Waitzinger, J. : 社内資料(シメチジンとの相互作用), 2003
- 17) Braun, M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **67**(2), 209-215, 2009
- 18) Braun, M. et al. : J. Clin. Pharmacol., **49**(9), 1047-1055, 2009
- 19) Braun, M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **68**(3), 386-394, 2009
- 20) Cawello, W. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **73**(1), 46-54, 2012
- 21) Cawello, W. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., **39**(3), 155-163, 2014
- 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
- 23) 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
- 24) 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
- 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
- 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
- 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
- 28) Rose, S. et al. : Behav. Pharmacol., **18**(2), 155-160, 2007
- 29) Wood, M. et al. : Br. J. Pharmacol., **172**(4), 1124-1135, 2015
- 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1), 1988
- 31) 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

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