

日本標準商品分類番号	
パッチ 2.25mg、4.5mg	871169、87119
パッチ 9mg、13.5mg、18mg	871169

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

劇薬 処方箋医薬品	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 2.25^{mg}
		ニュープロ® パッチ 4.5^{mg}
劇薬 処方箋医薬品	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 9^{mg}
		ニュープロ® パッチ 13.5^{mg}
		ニュープロ® パッチ 18^{mg}
		ロチゴチン経皮吸収型製剤 Neupro® patches

剤形	経皮吸収型製剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	ニュープロ パッチ 2.25 mg : 1 枚中ロチゴチン 2.25 mg ニュープロ パッチ 4.5 mg : 1 枚中ロチゴチン 4.5 mg ニュープロ パッチ 9 mg : 1 枚中ロチゴチン 9 mg ニュープロ パッチ 13.5 mg : 1 枚中ロチゴチン 13.5 mg ニュープロ パッチ 18 mg : 1 枚中ロチゴチン 18 mg
一般名	和名：ロチゴチン（JAN） 洋名：Rotigotine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：ニュープロ パッチ 2.25 mg・4.5 mg・9 mg・13.5 mg : 2012 年 12 月 25 日 ニュープロ パッチ 18 mg : 2016 年 3 月 22 日 薬価基準収載年月日：ニュープロ パッチ 2.25 mg・4.5 mg・9 mg・13.5 mg : 2013 年 2 月 22 日 ニュープロ パッチ 18 mg : 2016 年 5 月 25 日 発売年月日：ニュープロ パッチ 2.25 mg・4.5 mg・9 mg・13.5 mg : 2013 年 2 月 26 日 ニュープロ パッチ 18 mg : 2016 年 6 月 1 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本 I F は 2021 年 9 月の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………24
2. 薬理作用……………24

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………28
2. 薬物速度論的パラメータ……………31
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………31
4. 吸収……………31
5. 分布……………32
6. 代謝……………35
7. 排泄……………36
8. トランスポーターに関する情報……………36
9. 透析等による除去率……………36
10. 特定の背景を有する患者……………36
11. その他……………36

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………37
2. 禁忌内容とその理由……………37
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………37
5. 重要な基本的注意とその理由……………38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………40
7. 相互作用……………42
8. 副作用……………42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………50
10. 過量投与……………50
11. 適用上の注意……………51
12. その他の注意……………52

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………54
2. 毒性試験……………55

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………58
2. 有効期間……………58
3. 包装状態での貯法……………58
4. 取扱い上の注意……………58
5. 患者向け資材……………58
6. 同一成分・同効薬……………58
7. 国際誕生年月日……………58
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………58

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	59
11. 再審査期間	59
12. 投薬期間制限に関する情報	59
13. 各種コード	59
14. 保険給付上の注意	59

XI. 文献

1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	61

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	62
2. 海外における臨床支援情報	65

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	68
2. その他の関連資料	69

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ニュープロ パッチ（一般名：ロチゴチン）は、ドイツの Schwarz Pharma 社（現 UCB 社）で開発された、非麦角系構造を有するドパミン受容体作動薬の経皮吸収型製剤（貼付剤）であり、1日1回貼付することで効果を示します。

パーキンソン病は、中脳黒質線条体のドパミン神経が変性・脱落することにより、無動や振戦などの運動症状を呈する疾患です。パーキンソン病治療の分野では、神経変性による嚥下障害を随伴すること、服用する薬剤が多く患者にとって服薬の負担が大きいこと、及びドパミン受容体の間歇的刺激により不随意運動が発現することから、経皮吸収によって血中濃度を一定に保つ薬剤が望まれていました。ロチゴチンは、消化管や肝初回通過効果による影響を受け易く経口剤としての開発は困難でしたが、皮膚からの吸収効率が高く経皮投与に適していたことから貼付剤のパーキンソン病治療薬として開発されました。

レストレスレッグス症候群の発症原因はまだ十分に解明されていませんが、視床下部後部のドパミン作動性細胞群（A11）の機能低下が症状発現に関与していると考えられており、ドパミン受容体刺激薬による治療が行われています。一方で、レストレスレッグス症候群治療の分野では、長期間の間歇的なドパミン受容体の過剰刺激が原因と考えられる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ます。本剤は 24 時間安定した血中濃度を示すことから、Augmentation 発現リスクの軽減と、夜間のみならず日中の症状改善を期待しレストレスレッグス症候群治療薬としても開発されました。

ニュープロ パッチは、パーキンソン病に対する治療薬として 2006 年 2 月に欧州連合（EU）で、2007 年 5 月に米国で承認されました。また、特発性レストレスレッグス症候群治療薬としては 2008 年 8 月に EU で、2012 年 4 月に米国で承認されました。2016 年 1 月現在、パーキンソン病を適応症として 70 カ国以上で、特発性レストレスレッグス症候群を適応症として 35 カ国以上で承認されています。

国内においては、大塚製薬株式会社が国内臨床試験を実施し、本剤のパーキンソン病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（下肢静止不能症候群）に対する有効性及び安全性を確認し、2012 年 12 月に製造販売承認を得ました。また、ニュープロ パッチ 18 mg は、2016 年 3 月に製造販売承認を取得しました。

2. 製品の治療学的特性

- ① 早期及び進行期のパーキンソン病患者において、運動能力及び日常生活動作を改善し、進行期のオフ時間を短縮します。（16～18、20～22 頁参照）
- ② パーキンソン病患者において、早朝の運動能力及びパーキンソン病に伴う睡眠障害を改善します。
- ③ 特発性レストレスレッグス症候群患者において、下肢の異常感覚等さまざまな症状を長期にわたり改善します。（19、20、22 頁参照）
- ④ 特発性レストレスレッグス症候群*患者において、夜間の症状に加え、日中の症状をも改善します。
- ⑤ 1日1回貼付の経皮吸収型製剤（貼付剤）であり、24 時間安定した血中濃度を維持します。
- ⑥ ドパミン D₂ 受容体をはじめとするすべてのドパミン受容体（D₁～D₅）への高い結合親和性とアゴニスト活性を有する非麦角系ドパミン受容体作動薬です（*in vitro*）。（24、25 頁参照）
- ⑦ 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（739 例）における副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現頻度は、のべ 1,003 例（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 264 例を含む）中 838 例（83.5%）でした（承認時）。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%）等でした。

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（411 例）における副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現頻度は、のべ 546 例（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 135 例を含む）中 399 例（73.1%）でした（承認時）。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%）等でした。

重大な副作用として、突発的睡眠、幻覚、妄想、せん妄、錯乱、悪性症候群、肝機能障害があらわれることがあります。（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」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）

3. 製品の製剤学的特性

1 日 1 回貼付の経皮吸収型製剤（貼付剤）です。

- ① 食事の有無及び食事時間に配慮する必要がなく、本剤の投与タイミングは他の併用薬剤の服薬時間による制約を受けません。
- ② 本剤投与により重大な副作用が認められた場合、貼付した製剤を除去することで容易に投与を中止でき、副作用のさらなる重症化又は重篤化を回避することができます。
- ③ 嚥下困難を有する場合、消化管機能障害を有する場合等、経口剤で治療が困難な患者に対しても治療を容易にします。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

なし

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当資料なし

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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
 ニュープロ パッチ 18 mg

(2) 洋名

Neupro patches 2.25 mg
 Neupro patches 4.5 mg
 Neupro patches 9 mg
 Neupro patches 13.5 mg
 Neupro patches 18 mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ロチゴチン（JAN）

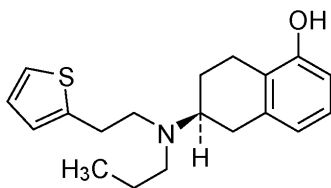
(2) 洋名（命名法）

Rotigotine（JAN）

(3) ステム（stem）

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₅NOS

分子量：315.47

5. 化学名（命名法）又は本質

(6*S*)-6-{Propyl[2-(thiophen-2-yl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SPM 962

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡褐色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

溶媒	溶解度 (mg/mL)
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	≥ 578.7
エタノール (99.5)	63.7
水	< 0.001

(3) 吸湿性

動的水蒸気吸着測定装置により、25℃で相対湿度を 0～98% RH まで連続的に変化させたとき、98% RH におけるロチゴチンの吸湿は 0.1%未満であった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：94.0～100.0℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa 1 = 10.77 (酸性フェノール性水酸基)

pKa 2 = 8.93 (塩基性アミノ基)

(6) 分配係数

溶媒系	分配係数
1-オクタノール／リン酸緩衝液 (pH 4.5)	0.85
1-オクタノール／リン酸緩衝液 (pH 6.4)	2.51
1-オクタノール／リン酸緩衝液 (pH 7.4)	3.49
1-オクタノール／PBS 緩衝液 (pH 7.4) *	3.48
1-オクタノール／リン酸緩衝液 (pH 9.0)	4.70

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -39 ～ -43° (96%エタノール)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	アルミラミネート袋 ／ファイバードラム	36 箇月	変化なし
	25℃ 60%RH		36 箇月	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH		6 箇月	変化なし
強制劣化試験	温度	ガラス容器 (開放)	4 週	分解物の増加が認められた。
	湿度		8 週	
	光		— a)	

測定項目：性状、類縁物質、光学純度、水分、含量 (強制劣化試験では分解物のみ測定) 等

a) 総照度：1200 万 lx・h

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

(1) 赤外吸収スペクトル

日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法 (1) 臭化カリウム錠剤法」

ロチゴチン標準物質から得られるスペクトルと比較

(2) 液体クロマトグラフィー

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」

ロチゴチン塩酸塩標準物質の保持時間と比較

〔定量法〕

液体クロマトグラフィー


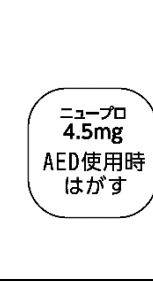
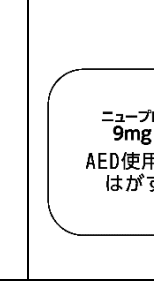
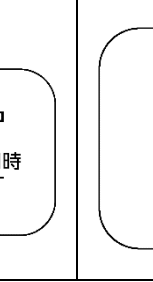
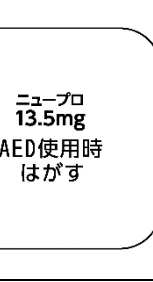
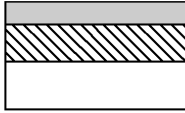
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

貼付剤

(2) 製剤の外観及び性状

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	ニュープロ パッチ 18 mg
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	5 cm ²	10 cm ²	20 cm ²	30 cm ²	40 cm ²

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

日局一般試験法 含量均一性試験により試験を行うとき、これに適合する。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加物
ニュープロ パッチ 2.25 mg	1 枚中ロチゴチン 2.25 mg	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） 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 4.5 mg	1 枚中ロチゴチン 4.5 mg	
ニュープロ パッチ 9 mg	1 枚中ロチゴチン 9 mg	
ニュープロ パッチ 13.5 mg	1 枚中ロチゴチン 13.5 mg	
ニュープロ パッチ 18 mg	1 枚中ロチゴチン 18 mg	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶液の組成及び容量

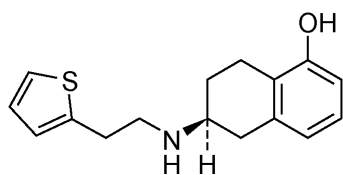
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

無包装で 60 万 lx・h 照射した結果、脱プロピルロチゴチンが 0.58%まで増加した (2.25 mg パッチ)。



脱プロピルロチゴチン

6. 製剤の各種条件下における安定性

〔ニュープロ パッチ 2.25 mg・パッチ 4.5 mg・パッチ 9 mg・パッチ 13.5 mg・パッチ 18 mg の安定性〕

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	パウチ a)	36 箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH		6 箇月	変化なし
苛酷試験	温度 b)	50℃		7 日	変化なし
	湿度 b)	30℃ 75%RH	無包装	7 日	変化なし
	光 b)	ID65 ランプ		60 万 lx・h c)	類縁物質の増加

測定項目：性状、類縁物質、放出性、含量等

ニュープロ パッチ 2.25 mg・パッチ 4.5 mg・パッチ 9 mg・パッチ 13.5 mg の旧製品の結果と処方変更品 (2016 年 3 月 15 日一変承認) の安定性試験結果は同様であった。

a) パウチ (紙/ポリエチレン/アルミ) 包装、遮光

b) 本剤は、単位面積あたりの成分量は同一でパッチサイズのみが異なる製剤であるため、最小サイズのパッチ 2.25 mg 及び最大サイズのパッチ 18 mg についてのみ実施した。

c) 品質に影響が認められた時点を保存期間として示した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ニュープロ パッチ 2.25 mg : 28 枚 (1 枚×28)、70 枚 (1 枚×70)

ニュープロ パッチ 4.5 mg : 28 枚 (1 枚×28)、70 枚 (1 枚×70)

ニュープロ パッチ 9 mg : 28 枚 (1 枚×28)、70 枚 (1 枚×70)

ニュープロ パッチ 13.5 mg : 35 枚 (1 枚×35)

ニュープロ パッチ 18 mg : 35 枚 (1 枚×35)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装：紙／ポリエチレン／アルミ
ライナー：ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

①皮膚刺激性¹⁾

健康成人男女 30 名を対象に、ロチゴチン 1.125mg を同一部位にあるいはローテーションで 21 日間反復貼付時の皮膚刺激性を評価した。同一部位投与での皮膚反応スコア (0-7 の 8 段階) の 1 日平均はプラセボで 0.843、ロチゴチンで 1.786、陰性対照 (塩化ナトリウム 0.9%溶液) で 0.067、陽性対照 (ラウリル硫酸ナトリウム 0.1%溶液) で 2.527 であった。本剤の刺激性はプラセボより大きかったが、陽性対照より小さかった。本試験では皮膚反応スコア 3 (紅斑及び丘疹) 以上に達した時に投与中止とした。ロチゴチンの同一部位投与で投与中止スコアに達した被験者は 24 例 (80.0%) で、投与中止までの時間の中央値は 15 日 (9~21 日) であった。陽性対照では、すべての被験者が投与中止スコアに達し、投与中止までの時間の中央値は 8 日 (4~10 日) であった。陰性対照又はプラセボの投与により、投与中止スコアに達した被験者はいなかった。

ロチゴチンのローテーション投与での皮膚反応スコア (0-7 の 8 段階) の 1 日平均は 0.340 であり、投与中止スコアに達した被験者はいなかった。

②皮膚感作性¹⁾

健康成人男女 221 名を対象に、ロチゴチン 1.125mg の皮膚感作性を、感作期 (3 週間) 及び休薬期 (2 週間) 後、誘発期に 1 回 48 時間投与し、プラセボと比較検討した。ロチゴチン及びプラセボ貼付剤のいずれの投与部位についても、皮膚感作性スコア 3 (強い陽性反応：紅斑、浸潤、丘疹、小水疱) 以上の反応は認められず、誘発期終了時 (治験薬除去 72 時間後) に皮膚感作性が認められると判定された被験者はなかった。

V. 治療に関する項目

1. 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、同パッチ 18 mg〉

○ パーキンソン病

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）

本剤の効能又は効果である「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）」に関する注意事項です。レストレスレッグス症候群（Restless legs Syndrome : RLS）とは、一般的に「むずむず脚症候群」とも呼ばれています。レストレスレッグス症候群は、特に下肢に生じる、不快な異常感覚に伴って、下肢を動かしたくなる衝動を特徴とする症候群です。このレストレスレッグス症候群の診断は、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診断いただき、基準を満たす場合にのみ投与してください。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

〈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 4.5 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）〉

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。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

①パーキンソン病

L-dopa 非併用早期パーキンソン病を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象とした後期第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、初回用量、増量幅及び増量間隔、標準的維持量の下限及び上限を設定し、上記(1)の用法及び用量とした。

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）

レストレスレッグス症候群を対象とした後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の結果を踏まえ、初回用量、増量幅及び増量間隔、標準的維持用量を設定し、上記(1)の用法及び用量とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

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 9 mg～36mg）まで増量すること。[8.2、9.1.1、9.1.3、11.1.2 参照]

(解説)

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ります。

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、血圧等の患者の状態を十分に観察し、慎重に維持量（標準 1 日量 9mg～36mg）まで増量してください。

〈パーキンソン病〉

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。[8.3、11.1.3 参照]

(解説)

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ります。

また、一般にドパミンアゴニストの急激な減量は悪性症候群を誘発する可能性が示唆されています。

本剤の投与を中止する場合は、悪性症候群の症状（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）等の患者の状態を十分に観察し、悪性症候群の発現を避けるために、投与量を徐々に減量してください。原則として、1 日おきに 1 日量として 4.5 mg ずつを目安に減量してください。

なお、パーキンソン病患者を対象とした国内外の臨床試験において、本剤の投与終了時又は中止時に減量する際には、その減量幅は 4.5mg ずつと規定しています。また、国内外の主要な臨床試験において、他の減量幅を規定した試験はありません。

〈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。[8.3、11.1.3 参照]

(解説)

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ります。

また、一般的にドパミンアゴニストの急激な減量は悪性症候群を誘発する可能性が示唆されています。

本剤の投与を中止する場合は、悪性症候群の症状（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）等の患者の状態を十分に観察し、悪性症候群の発現を避けるために、投与量を徐々に減量してください。原則として、1 日おきに 1 日量として 2.25 mg ずつを目安に減量してください。

なお、レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内外の臨床試験において、本剤の投与終了時又は中止時に減量する際には、その減量幅は 2.25mg ずつと規定しています。また、国内外の主要な臨床試験において、他の減量幅を規定した試験はありません。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の種類 (実施地域)	対象 (投与例数)	概要	評価◎ 参考○	引用文献 番号
第 I 相試験 (海外)	健康成人男女 (50 例)	単回貼付時の薬物動態試験 (4.5 mg)	◎	2
	健康成人男女 (26 例)	反復貼付時の薬物動態試験 (2.25mg、4.5 mg、9.0 mg)	◎	4
臨床薬理試験：特殊集団 (海外)	肝障害患者 (17 例)	薬物動態	○	24
	腎障害患者 (32 例)	薬物動態	○	25
臨床薬理試験：特殊集団 (日本)		パーキンソン病患者を対象とした母集団薬物動態解析	◎	21
		レストレスレッグス症候群患者を対象とした母集団薬物動態解析	◎	22
臨床薬理試験：相互作用 (海外)	健康成人男性 (54 例)	オメプラゾールとの相互作用	○	26
	健康成人男性 (12 例)	シメチジンとの相互作用	○	27
	健康成人男性 (16 例)	ドンペリドンとの相互作用	○	28
	健康成人女性 (40 例)	経口ホルモン避妊薬との相互作用	○	30
	レストレスレッグス症候群患者 (24 例)	L-dopa 配合剤 (レボドパ/カルビドパ) との相互作用	○	29
臨床薬理試験：その他 (海外)	健康成人男性 (6 例)	ロチゴチン (¹⁴ C-ロチゴチン) 単回経皮投与時のロチゴチンの吸収、排泄及びマスバランスの検討	○	39
	健康成人男性 (6 例)	ロチゴチン (¹⁴ C-ロチゴチン) の吸収、代謝及び排泄の検討	○	31
	L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者 (70 例)	ロチゴチンの異なる貼付部位での薬物動態試験	○	23
	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者 (130 例)	QT/QTc 評価試験	◎	6
探索的試験 (国内)	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者 (64 例)	前期第 II 相、安全性、有効性 (4.5mg~36.0mg)	◎	3
検証的試験 (国内)	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者 (174 例)	後期第 II 相、有効性、安全性 (4.5mg~36.0mg)	◎	14
	レストレスレッグス症候群 (230 例)	後期第 II 相、3 用量の有効性、安全性、推奨用量の検討 (2.25mg、4.5mg、6.75mg)	◎	5
	L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者 (180 例)	第 II/III 相、有効性、安全性 (4.5mg~36.0mg)	◎	8
	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者 (420 例)	第 III 相、有効性、安全性 (4.5mg~36.0mg)	◎	10
	レストレスレッグス症候群 (284 例)	第 III 相、有効性、安全性 (4.5mg、6.75mg)	◎	12
長期投与試験 (国内)	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者 (130 例)	後期第 II 相試験からの継続長期投与試験、長期投与時の安全性、有効性	◎	7
	L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者 (143 例)	第 II/III 相試験からの継続長期投与試験、長期投与時の安全性、有効性	◎	9
	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者 (321 例)	第 III 相試験からの継続長期投与試験、長期投与時の安全性、有効性	◎	11
	レストレスレッグス症候群 (185 例)	後期第 II 相試験からの継続長期投与試験、長期投与時の安全性、有効性	◎	13

(2) 臨床薬理試験

①日本人及び白人の健康人を対象とした単回経皮投与試験 (SP717 試験)²⁾ 及び反復経皮投与試験 (SP718 試験)³⁾

日本人及び白人の健康人を対象とした単回経皮投与試験 (SP717 試験) では、ロチゴチン 4.5 mg/日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。また、日本人及び白人の健康人を対象とした反復経皮投与試験 (SP718 試験) では、ロチゴチン 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。単回経皮投与試験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。

反復経皮投与試験では、ロチゴチン 2.25~9.0 mg/日を 24 時間投与時のロチゴチンの AUC 及び

C_{max} 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。最も高頻度に見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、睡眠障害であった。

Cawello, W., et al. : Clin. Drug Investig., **34**(2), 95-105, 2014

Port, A. : 社内資料 (反復経皮投与試験), 2004

②Thorough QT/QTc 試験⁴⁾

L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象として、18.0 mg/日から 54.0 mg/日までの用量範囲におけるロチゴチンの QTc 間隔に及ぼす影響を評価した試験 (SP864 試験) では、ロチゴチンを 54.0 mg/日まで投与しても QTc に対する作用は認められなかった。また、血漿中ロチゴチン濃度と QTc 変化量との相関も認められなかった。

Malik, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **84**(5), 595-603, 2008

注意 :

- ・本剤のパーキンソン病に対して承認されている用法及び用量は「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。」です。
- ・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に対して承認されている用法及び用量は「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。」です。

(3) 用量反応探索試験

① パーキンソン病

【パーキンソン病 前期第Ⅱ相試験】⁵⁾

目的	パーキンソン病患者を対象として、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する。また、安全性に留意して患者個々に設定した維持用量の範囲内における有効性を探索的に評価し、更に、薬物動態と安全性及び有効性との関連についても検討する。
治験デザイン	多施設、非盲検、非対照試験
対象	パーキンソン病患者
主な登録基準	1) L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者 a) パーキンソン病と診断された患者 b) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 3 度以下の患者 c) L-dopa を服用していない患者 2) L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者 a) パーキンソン病と診断された患者 b) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 2~4 度の患者 c) L-dopa を用量を変えずに服用中の患者 d) L-dopa を服用中で、L-dopa の治療に基づく問題症状を有している患者、等
主な除外基準	1) 錯乱、幻覚、妄想、興奮、せん妄、異常行動などの精神症状を有する患者 2) 起立性低血圧のある患者 3) てんかん及び痙攣などの既往のある患者 4) 重篤な心疾患の合併症及び既往歴がある患者 5) 肝機能異常、腎機能異常のある患者 6) 貼付剤などの外用剤に対してアレルギーの既往がある患者 7) 淡蒼球手術、視床手術、深部脳刺激、胎児組織移植の既往のある患者 8) 認知症が認められる患者、等

試験方法	1日1回(24時間)投与し、4.5 mg/日から投与開始し、最大維持用量である36.0 mg/日に至るまで1週ごとに4.5 mg ずつ増量した。 検討用量の上限である36.0 mg/日に到達した場合、次の規定来院日から用量維持期へ移行することとした。36.0 mg/日に至る以前に、増量できないと判断された場合は、その時点の段階の用量、1段階前の用量(4.5 mg 減量)若しくは2段階前の用量(9.0 mg 減量)を維持用量とし、用量維持期へ移行することとした。 治験薬投与期間：用量漸増期間標準8週間、用量維持期間4週間、用量漸減期間
評価項目	【主要評価項目】 維持用量 【安全性評価項目】 有害事象、臨床検査、投与部位反応、血圧・脈拍、12誘導心電図 【副次的評価項目】 <L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者> UPDRS Part II 合計スコアと Part III 合計スコアの和のベースラインから最終評価時への変化量 <L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者> UPDRS Part 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 等

【結果】

維持用量は主に13.5～36.0 mg/日に分布し、L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者では18.0～36.0 mg/日に、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/日に分布していた。

<副次的評価項目>

- ・ L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者
UPDRS Part II + 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-8.4 ± 11.2 でその95%信頼区間は-13.5～-3.3であった。

〔UPDRS Part II + III 合計スコアの変化量 (FAS、LOCF)〕

例数	ベースライン ^a	最終評価時 ^a	変化量 ^a (95%信頼区間)
21	23.2 ± 11.2	14.8 ± 11.2	-8.4 ± 11.2 (-13.5 ~ -3.3)

^a 平均値 ± 標準偏差

- ・ L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者
UPDRS Part 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-11.7 ± 10.1 で、その95%信頼区間は-14.8～-8.5であった。

〔UPDRS Part III 合計スコアの変化量 (FAS、LOCF)〕

例数	ベースライン ^a	最終評価時 ^a	変化量 ^a (95%信頼区間)
42	24.1 ± 13.3	11.9 ± 9.6	-11.7 ± 10.1 (-14.8 ~ -8.5)

^a 平均値 ± 標準偏差

<安全性>

本剤の副作用は85.94% (55/64例)にみられ、主な副作用は、投与部位反応、悪心、傾眠、嘔吐、不眠症、食欲不振であった。

池田 純司：社内資料 (パーキンソン病患者 前期第II相試験), 2011

② 特発性レストレスレッグス症候群

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・無作為化並行用量反応試験

① パーキンソン病

〔L-dopa 併用進行期パーキンソン病 後期第Ⅱ相試験〕⁶⁾

目的	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象として、ロチゴチン 4.5～36.0 mg 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）の有効性及び安全性を多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験により検討することを目的とする。また、維持用量の分布及び累積反応率より、推奨維持用量幅を検討する。
治験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者
主な登録基準	1) パーキンソン病と診断された患者 2) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 2～4 度の患者 3) L-dopa を用量を変えずに服用中の患者 4) L-dopa を服用中で、L-dopa の治療に基づく問題症状を有している患者、等
主な除外基準	1) 錯乱、幻覚、妄想、興奮、せん妄、異常行動などの精神症状を有する患者 2) 起立性低血圧のある患者 3) てんかん及び痙攣などの既往のある患者 4) 重篤な心疾患の合併症及び既往歴がある患者 5) 肝機能異常、腎機能異常のある患者 6) 貼付剤などの外用剤に対してアレルギーの既往がある患者 7) 淡蒼球手術、視床手術、深部脳刺激、胎児組織移植の既往のある患者 8) 認知症が認められる患者、等
試験方法	1 日 1 回（24 時間）投与し、4.5 mg/日から投与開始し、最大維持用量である 36.0 mg/日に至るまで 1 週ごとに 4.5 mg ずつ増量した。 治験薬投与期間：用量漸増・維持期標準 12 週間、用量漸減期最大 2 週間 なお、31.5 mg/日の漸増時に 9.0 mg 減量（4.5 mg の減量後、更に 4.5 mg の減量）した場合、又は 36.0 mg/日の漸増時に 4.5 mg 以上の減量を行った場合は、用量漸増・維持期間を 14 週間とした。
評価項目	【主要評価項目】 UPDRS PartⅢ（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 【副次的評価項目】 1) UPDRS PartⅡ（オン時とオフ時の平均）合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量 2) オフ時間のベースラインから最終評価時への変化量 等 【安全性評価項目】 有害事象、臨床検査、適用部位反応、血圧・脈拍、12 誘導心電図

【結果】

< 主要評価項目 >

主要評価項目である UPDRS PartⅢ（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、変化量の群間差は -5.7（95%信頼区間 -8.2～-3.2）であり、有意な差が認められ（ $p < 0.001$ ）、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。

〔UPDRS PartⅢ（オン時）合計スコアの変化量（FAS、LOCF）〕

投与群	例数	UPDRS PartⅢの合計スコア ^a			優越性 プラセボに対する差 (95%信頼区間)
		ベースライン	最終評価時	変化量	
ロチゴチン	86	28.1 ± 12.2	18.0 ± 12.9	-10.1 ± 9.0	-5.7 (-8.2 ~ -3.2) p<0.001 ^b
プラセボ	86	26.2 ± 10.4	21.8 ± 12.4	-4.4 ± 7.4	

a: 平均値 ± 標準偏差

b: 両側有意水準 0.05 の t 検定

< 安全性 >

本剤の副作用は 90.8%（79/87 例）にみられ、主な副作用は、適用部位反応、悪心、ジスキネジー、傾眠であった。

池田 純司：社内資料（L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者 後期第Ⅱ相試験），2009

② 特発性レストレスレッグス症候群

〔レストレスレッグス症候群 後期第Ⅱ相試験〕⁷⁾

目的	RLS患者を対象として、ロチゴチン2.25、4.5、6.75 mg/日の用量における有効性及び安全性を多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験により主要評価項目であるIRLS合計スコアの変化量における用量反応の線形性及びロチゴチンの推奨用量を検討する。																														
治験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行4群間比較試験																														
対象	特発性RLS患者 (Idiopathic Restless Legs Syndrome)																														
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満で、同意能力のある患者 2) IRLSSG/NIH criteriaによる4項目の診断基準をすべて満たすことにより、RLSと診断された患者 3) 投与開始前のIRLS合計スコアが15以上で、RLS症状の発現頻度が1週間に2回以上 (IRLS質問7においてスコア2以上) である患者 4) 投与開始前のCGI重症度スコアが4以上である患者 																														
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 二次性RLS患者 2) 中枢神経系疾患を合併している患者 3) 錯乱、幻覚、妄想、興奮、せん妄、異常行動などの精神症状を有する患者 4) 起立性低血圧のある患者 5) てんかん及び痙攣などの既往のある患者 6) 重篤な心疾患の合併症及び既往歴のある患者 7) 肝機能異常、腎機能異常のある患者 8) 貼付剤などの外用剤に対してアレルギーの既往がある患者、等 																														
試験方法	<p>1日1回(24時間)投与し、以下のような漸増方法で割り付けられた用量まで増量した。</p> <p>【漸増方法】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th colspan="2">投与1週目</th> <th colspan="3">投与2週目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.25 mg/日群</td> <td>2.25 mg +プラセボ</td> <td>■ □</td> <td>2.25 mg +プラセボ</td> <td>■ □ □</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4.5 mg/日群</td> <td>4.5 mg</td> <td>■ ■</td> <td>4.5 mg +プラセボ</td> <td>■ ■ □</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6.75 mg/日群</td> <td>4.5 mg</td> <td>■ ■</td> <td>6.75 mg</td> <td>■ ■ ■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>プラセボ</td> <td>□ □</td> <td>プラセボ</td> <td>□ □ □</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;"> ロチゴチン 2.25 mg プラセボ </p> <p>治験薬投与期間：用量漸増・維持期6週間、用量漸減期最大1週間</p>	投与群	投与1週目		投与2週目			2.25 mg/日群	2.25 mg +プラセボ	■ □	2.25 mg +プラセボ	■ □ □		4.5 mg/日群	4.5 mg	■ ■	4.5 mg +プラセボ	■ ■ □		6.75 mg/日群	4.5 mg	■ ■	6.75 mg	■ ■ ■		プラセボ群	プラセボ	□ □	プラセボ	□ □ □	
投与群	投与1週目		投与2週目																												
2.25 mg/日群	2.25 mg +プラセボ	■ □	2.25 mg +プラセボ	■ □ □																											
4.5 mg/日群	4.5 mg	■ ■	4.5 mg +プラセボ	■ ■ □																											
6.75 mg/日群	4.5 mg	■ ■	6.75 mg	■ ■ ■																											
プラセボ群	プラセボ	□ □	プラセボ	□ □ □																											
評価項目	<p>【主要評価項目】 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</p> <p>【副次的評価項目】 CGI重症度、PGI改善度、PSQI、SF-36、IRLS各項目</p> <p>【安全性評価項目】 有害事象、臨床検査、適用部位反応、血圧・脈拍、12誘導心電図、JESS、CES-D、身体的検査及び神経学的検査、性機能検査</p>																														

【結果】

＜主要評価項目＞

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(平均値 ± 標準偏差)は、ロチゴチン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 、プラセボ群で -9.8 ± 7.2 であった。プラセボ群との変化量の群間差はロチゴチン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、線形対比検定により有意な用量線形性が示された($p < 0.001$)。さらにロチゴチン6.75 mg/日群及び4.5 mg/日群はプラセボ群に対する優越性が示された。

〔IRLS 合計スコアの変化量 (FAS、LOCF)〕

投与群	例数	IRLS の合計スコア ^a			プラセボ に対する差 (95%信頼区間) p=0.537 ^b	線形対比検定 ^c	
		ベースライン	最終評価時	変化量		統計量	p 値
2.25mg/日	55	23.1 ± 5.6	12.4 ± 6.7	-10.7 ± 6.3	-0.9 (-3.6~1.9) p=0.537 ^b	-3.67	<0.001
4.5 mg/日	56	23.0 ± 4.4	8.6 ± 7.3	-14.4 ± 7.2	-4.6 (-7.3~-1.8) p=0.001 ^b		
6.75 mg/日	51	23.3 ± 6.1	9.2 ± 7.4	-14.1 ± 8.8	-4.3 (-7.1~-1.5) p=0.003 ^b		
プラセボ	57	22.8 ± 5.1	13.0 ± 7.9	-9.8 ± 7.2	—		

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との比較)

c: 両側有意水準 0.05 の線形性の検定 [分散分析でプラセボ, 2.25 mg/日, 4.5 mg/日, 6.75 mg/日に対して (-3, -1, 1, 3) の線形対比を用いた検定]

<安全性>

本剤の副作用は、2.25 mg/日群で 57.9% (33/57 例)、4.5 mg/日群で 79.3% (46/58 例) に、6.75 mg/日群で 71.9% (41/57 例) にみられ、主な副作用は、悪心、傾眠、嘔吐、適用部位そう痒感、頭痛、適用部位反応、適用部位紅斑であった。

藤田 英志：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), 2011

注意：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に対して承認されている用法及び用量は「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。」です。

・比較試験

① パーキンソン病

〔L-dopa 非併用早期パーキンソン病 第Ⅱ/Ⅲ相試験〕⁸⁾

目的	L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象として、ロチゴチン 4.5~36.0 mg 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多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験により検討する。
試験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者
主な登録基準	1) パーキンソン病と診断された患者 2) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1~3 度の患者 3) スクリーニング検査において UPDRS Part II 合計スコアと Part III 合計スコアの和が 10 以上の患者、等
主な除外基準	1) 錯乱、幻覚、妄想、興奮、せん妄、異常行動などの精神症状を有する患者 2) 起立性低血圧のある患者 3) てんかん及び痙攣などの既往のある患者 4) 重篤な心疾患の合併症及び既往歴がある患者 5) 肝機能異常、腎機能異常のある患者 6) 貼付剤などの外用剤に対してアレルギーの既往がある患者 7) 淡蒼球手術、視床手術、深部脳刺激、胎児組織移植の既往のある患者 8) 認知症が認められる患者 9) L-dopa、ドパミン受容体作動薬などの併用禁止薬を服薬している患者、等
試験方法	1 日 1 回 (24 時間) 投与し、4.5 mg/日から投与開始し、最大維持用量である 36.0 mg/日に至るまで 1 週ごとに 4.5 mg ずつ増量した。 試験薬投与期間：用量漸増・維持期標準 12 週間、用量漸減期最大 2 週間 なお、31.5 mg/日の漸増時に 9.0 mg 減量 (4.5 mg の減量後、更に 4.5 mg の減量) した場合、又は 36.0 mg/日の漸増時に 4.5 mg 以上の減量を行った場合は、用量漸増・維持期間を 14 週間とした。

評価項目	【主要評価項目】 UPDRS Part II 合計スコアと Part III 合計スコアの和のベースラインから最終評価時への変化量 【副次的評価項目】 1) UPDRS Part II 合計スコア 2) UPDRS Part III 合計スコア 等 【安全性評価項目】 有害事象、臨床検査、適用部位反応、血圧・脈拍、12 誘導心電図、プロラクチン検査
------	---

【結果】

< 主要評価項目 >

主要評価項目である UPDRS Part II + 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 であった。変化量の群間差は -4.3 （95%信頼区間 $-7.0 \sim -1.7$ ）で、有意な差が認められ（ $p = 0.002$ ）、プラセボに対する優越性が検証された。

【UPDRS Part II + Part III 合計スコアの変化量（FAS、LOCF）】

投与群	例数	UPDRS Part II + III 合計スコア ^a			優越性 プラセボに対する差 (95%信頼区間)
		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)
プラセボ	88	28.2 ± 12.2	24.2 ± 14.4	-4.1 ± 8.2	p=0.002 ^b

a : 平均値 ± 標準偏差

b : 両側有意水準 0.05 の t 検定

< 安全性 >

本剤の副作用は 77.8%（70/90 例）にみられ、主な副作用は、適用部位反応、悪心、傾眠、嘔吐、便秘であった。

Mizuno, Y. et al. : Mov. Disord., 28(10), 1447-1450, 2013

【L-dopa 併用進行期パーキンソン病 第Ⅲ相試験⁹⁾】

目的	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象として、ロチゴチン 4.5~36.0 mg 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）の有効性及び安全性について、プラセボ及びロピニロールを対照として、多施設共同二重盲検 3 群間比較試験により検討する。有効性についてはプラセボに対する優越性を検証し、更にロチゴチンの臨床的位置付けを確認するために対照薬であるロピニロールに対する非劣性を検証する。
試験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ダブルダミー、3 群間比較試験
対象	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者
主な登録基準	1) パーキンソン病と診断された患者 2) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 2~4 度の患者 3) スクリーニング検査において UPDRS Part III（オン時）合計スコアが 10 以上の患者 4) L-dopa の用量を変えずに服用中の患者 5) L-dopa を服用中で、L-dopa の治療に基づく問題症状を有している患者、等
主な除外基準	1) 錯乱、幻覚、妄想、興奮、せん妄、異常行動などの精神症状を有する患者 2) 起立性低血圧のある患者 3) てんかん及び痙攣などの既往のある患者 4) 重篤な心疾患の合併症及び既往歴がある患者 5) 肝機能異常、腎機能異常のある患者 6) 貼付剤などの外用剤に対してアレルギーの既往がある患者 7) 淡蒼球手術、視床手術、深部脳刺激、胎児組織移植の既往のある患者 8) 認知症が認められる患者、等
試験方法	ロチゴチン（もしくはプラセボ貼付剤）は 1 日 1 回（24 時間）投与し、4.5 mg/日から投与開始し、最大維持用量である 36.0 mg/日に至るまで 1 週ごとに 4.5 mg ずつ増量した。ロピニロール（もしくはプラセボ錠）は 1 日 3 回毎食後に投与し、0.75 mg/日から投与開始し、最大維持用量である 15.0 mg/日に至るまで増量した。1 週目から 4 週目は 1 週ごとに 0.75 mg ずつ、5 週目以降は 1 週ごとに 1.5 mg ずつ増量した。 試験薬投与期間：用量漸増・維持期 16 週間、用量漸減期最大 4 週間

評価項目	<p>【主要評価項目】 UPDRS PartⅢ（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</p> <p>【副次的評価項目】 1) UPDRS PartⅡ（オン時とオフ時の平均）合計スコアの変化量・有効率 2) オフ時間の変化量・有効率 3) UPDRS PartⅢ（オン時）の有効率 等</p> <p>【安全性評価項目】 有害事象、臨床検査値、血圧・脈拍、12誘導心電図、適用部位反応、身体的検査及び神経学的検査、心エコー、依存性、強迫性障害・衝動制御障害</p>
------	---

【結果】

＜主要評価項目＞

主要評価項目である UPDRS PartⅢ（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 、ロピニロール群で -9.5 ± 8.7 であった。ロチゴチン群とプラセボ群との変化量の群間差は、 -6.4 (95%信頼区間 $-8.7 \sim -4.1$) で、有意な差が認められ ($p < 0.001$)、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。ロチゴチン群とロピニロール群との変化量の群間差は、 -1.4 (95%信頼区間 $-3.2 \sim 0.5$) で、95%信頼区間の上限があらかじめ設定した非劣性の限界値である 2.5 を下回ったことから、ロピニロール群に対するロチゴチン群の非劣性が検証された。

〔UPDRS PartⅢ（オン時）合計スコアの変化量（FAS、LOCF）〕

投与群	例数	UPDRS PartⅢ（オン時）合計スコア ^a			優越性プラセボに対する差 (95%信頼区間)	非劣性ロピニロールに対する差 (95%信頼区間)
		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又はロピニロールとの比較)

c : 非劣性マージン 2.5

＜安全性＞

本剤の副作用は 78.0% (131/168 例) にみられ、主な副作用は、適用部位反応、ジスキネジー、悪心、幻視、傾眠、嘔吐であった。

② 特発性レストレスレッグス症候群

〔レストレスレッグス症候群 第Ⅲ相試験〕¹⁰⁾

目的	RLS患者を対象として、ロチゴチン4.5及び6.75 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13週間）の有効性及び安全性を多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行3群間比較試験により検討する。主要評価項目であるIRLS合計スコアの変化量におけるプラセボに対する優越性を検証する。																													
治験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行3群間比較試験																													
対象	特発性RLS患者（Idiopathic Restless Legs Syndrome）																													
主な登録基準	1) 同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満で、同意能力のある患者 2) IRLSSG/NIH criteriaによる4項目の診断基準をすべて満たすことにより、RLSと診断された患者 3) 投与開始前のIRLS合計スコアが15以上かつ症状の発現頻度が1週間に2回以上 4) 投与開始前のCGI重症度スコアが4以上である患者																													
主な除外基準	1) 二次性RLS患者 2) 中枢神経系疾患を合併している患者 3) 錯乱、幻覚、妄想、興奮、せん妄、異常行動などの精神症状を有する患者 4) 起立性低血圧のある患者 5) てんかん及び痙攣などの既往のある患者 6) 重篤な心疾患の合併症及び既往歴のある患者 7) 肝機能異常、腎機能異常のある患者 8) 貼付剤などの外用剤に対してアレルギーの既往がある患者、等																													
試験方法	1日1回（24時間）投与し、以下のような漸増方法で割り付けられた用量まで増量する。 【漸増方法】 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th colspan="2">投与1週目</th> <th colspan="2">投与2～3週目</th> <th colspan="3">投与4～5週目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4.5 mg/日群</td> <td>2.25 mg</td> <td>■</td> <td>4.5 mg</td> <td>■ ■</td> <td>4.5 mg +プラセボ</td> <td>■ ■ □</td> </tr> <tr> <td>6.75 mg/日群</td> <td>2.25 mg</td> <td>■</td> <td>4.5 mg</td> <td>■ ■</td> <td>6.75 mg</td> <td>■ ■ ■</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>プラセボ</td> <td>□</td> <td>プラセボ</td> <td>□ □</td> <td>プラセボ</td> <td>□ □ □</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">■ ロチゴチン 2.25 mg □ プラセボ</p> <p>治験薬投与期間：用量漸増・維持期13週間（用量漸増期標準5週間、用量維持期標準8週間）、用量漸減期最大1週間</p>	投与群	投与1週目		投与2～3週目		投与4～5週目			4.5 mg/日群	2.25 mg	■	4.5 mg	■ ■	4.5 mg +プラセボ	■ ■ □	6.75 mg/日群	2.25 mg	■	4.5 mg	■ ■	6.75 mg	■ ■ ■	プラセボ群	プラセボ	□	プラセボ	□ □	プラセボ	□ □ □
投与群	投与1週目		投与2～3週目		投与4～5週目																									
4.5 mg/日群	2.25 mg	■	4.5 mg	■ ■	4.5 mg +プラセボ	■ ■ □																								
6.75 mg/日群	2.25 mg	■	4.5 mg	■ ■	6.75 mg	■ ■ ■																								
プラセボ群	プラセボ	□	プラセボ	□ □	プラセボ	□ □ □																								
評価項目	【主要評価項目】 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 【副次的評価項目】 CGI改善度、PGI改善度、PSQI、IRLS各項目 【安全性評価項目】 有害事象、臨床検査、適用部位反応、血圧・脈拍、12誘導心電図、JESS、CES-D、身体的検査及び神経学的検査、強迫性障害・衝動制御障害調査																													

【結果】

<主要評価項目>

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（平均値 ± 標準偏差）は、ロチゴチン4.5 mg/日群で-14.3 ± 8.9、6.75 mg/日群で-14.6 ± 9.0、プラセボ群で-11.6 ± 8.2であった。プラセボ群との変化量の群間差はロチゴチン4.5 mg/日群で-2.8（95%信頼区間-5.3～-0.3）、6.75 mg/日群で、-3.1（95%信頼区間-5.6～-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/日群の優越性が示された。

〔IRLS 合計スコアの変化量 (FAS、LOCF)〕

投与群	例数	IRLS の合計スコア ^a			優越性 プラセボに対する差 ^c (95%信頼区間)
		ベースライン	最終評価時	変化量	
4.5 mg/日	93	23.3 ± 5.3	9.0 ± 8.3	-14.3 ± 8.9	-2.8 (-5.3 ~ -0.3) p=0.030 ^b
6.75 mg/日	94	22.7 ± 5.1	8.1 ± 7.9	-14.6 ± 9.0	-3.1 (-5.6 ~ -0.6) p=0.016 ^b
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)

c: 最小二乗平均

＜安全性＞

本剤の副作用は、4.5 mg/日群で 70.5% (67/95 例)、6.75 mg/日群で 77.7% (73/94 例) にみられ、主な副作用は、適用部位反応、悪心、傾眠、嘔吐であった。

Inoue, Y. et al. : Sleep Med., 14(11), 1085-1091, 2013

2) 安全性試験

① パーキンソン病

〔L-dopa 非併用早期パーキンソン病 第Ⅱ/Ⅲ相試験からの継続長期投与試験〕¹¹⁾

目的	L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象として、ロチゴチン 4.5~36.0 mg 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) の安全性を多施設共同非盲検非対照試験により検討する。また、有効性についても探索的に検討する。
治験デザイン	多施設、非盲検、非対照試験
対象	L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者
主な登録基準	L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験の後観察を完了した患者
試験方法	1 日 1 回 (24 時間) 投与し、4.5 mg/日から投与開始し、最大維持用量である 36.0 mg/日に至るまで 1 週ごとに 4.5 mg ずつ増量した。 治験薬投与期間: 用量漸増・維持期終了後 12 週間、維持治療期 40 週間、用量漸減期最大 2 週間
評価項目	【安全性評価項目】 有害事象、臨床検査値、適用部位反応、血圧・脈拍、12 誘導心電図、体重 【主要評価項目】 UPDRS PartⅡ合計スコアと PartⅢ合計スコアの和 1) UPDRS PartⅡ合計スコア 2) UPDRS PartⅢ合計スコア 等

【結果】

＜主要評価項目＞

主要評価項目である UPDRS PartⅡ+Ⅲ合計スコア (LOCF) 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、-6.5 ± 10.1 (95%信頼区間-8.2~-4.8) であった。

〔UPDRS PartⅡ + PartⅢ合計スコアの変化量 (FAS、LOCF)〕

例数	ベースライン ^a	最終評価時 ^a	変化量 ^a (95%信頼区間)
140	27.4 ± 14.0	20.8 ± 14.8	-6.5 ± 10.1 (-8.2~-4.8)

a: 平均値 ± 標準偏差

＜安全性＞

本剤の副作用は 85.3% (122/143 例) にみられ、主な副作用は、適用部位反応、悪心、嘔吐、傾眠であった。

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

〔L-dopa 併用進行期パーキンソン病 後期第Ⅱ相試験からの継続長期投与試験〕¹²⁾

目的	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象として、ロチゴチン 4.5～36.0 mg 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）の安全性を多施設共同非盲検非対照試験により検討する。また、有効性についても探索的に検討する。
治験デザイン	多施設、非盲検、非対照試験
対象	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者
主な登録基準	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象とした後期第Ⅱ相試験の後観察を完了した患者
試験方法	1 日 1 回（24 時間）投与し、4.5 mg/日から投与開始し、最大維持用量である 36.0 mg/日に至るまで 1 週ごとに 4.5 mg ずつ増量した。
評価項目	【安全性評価項目】 有害事象、適用部位反応、血圧・脈拍、12 誘導心電図、臨床検査 【有効性評価項目】 1) UPDRS PartⅢ（オン時）合計スコア 2) UPDRS PartⅡ（オン時とオフ時の平均）合計スコア 3) オフ時間 等

【結果】

＜有効性＞

UPDRS PartⅢ（オン時）合計スコア（LOCF）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、 -8.3 ± 9.8 （95%信頼区間 $-10.0 \sim -6.6$ ）であった。

〔UPDRS PartⅢ（オン時）合計スコアの変化量（FAS、LOCF）〕

例数	ベースライン ^a	最終評価時 ^a	変化量 ^a (95%信頼区間)
128	25.1 ± 12.4	16.9 ± 11.8	-8.3 ± 9.8 ($-10.0 \sim -6.6$)

a：平均値 ± 標準偏差

＜安全性＞

本剤の副作用は 86.2%（112/130 例）にみられ、主な副作用は、適用部位反応、ジスキネジー、幻視、傾眠、悪心、嘔吐であった。

池田 純司：社内資料（L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者 後期第Ⅱ相試験の継続長期投与試験），2011

〔L-dopa 併用進行期パーキンソン病 第Ⅲ相試験からの継続長期投与試験〕¹³⁾

目的	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象として、ロチゴチン 4.5～36.0 mg の用量における 1 日 1 回反復経皮長期投与時（治験薬投与期間標準 54 週間）の安全性を多施設共同非盲検非対照試験により検討する。また、有効性についても探索的に検討する。
治験デザイン	多施設、非盲検、非対照試験
対象	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者
主な登録基準	L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者を対象とした第Ⅲ相試験の後観察を完了した患者
試験方法	1 日 1 回（24 時間）投与し、4.5 mg/日から投与開始し、最大維持用量である 36.0 mg/日に至るまで 1 週ごとに 4.5 mg ずつ増量した。
評価項目	【安全性評価項目】 有害事象、適用部位反応、血圧・脈拍、12 誘導心電図、臨床検査、身体的検査及び神経学的検査、心エコー検査、強迫性障害・衝動制御障害調査、体重 【有効性評価項目】 1) UPDRS PartⅢ（オン時）合計スコア 2) UPDRS PartⅡ（オン時とオフ時の平均）合計スコア 3) オフ時間 等

【結果】

＜有効性＞

UPDRS PartⅢ（オン時）合計スコア（LOCF）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、 -7.5 ± 8.6 （95%信頼区間 $-8.4 \sim -6.5$ ）であった。

〔UPDRS PartⅢ（オン時）合計スコアの変化量（FAS、LOCF）〕

例数	ベースライン ^a	最終評価時 ^a	変化量 ^a (95%信頼区間)
312	22.3 ± 11.2	14.7 ± 10.2	-7.5 ± 8.6 (-8.4~-6.5)

a：平均値 ± 標準偏差

＜安全性＞

本剤の副作用は 83.8%（269/321 例）にみられ、主な副作用は、適用部位反応、ジスキネジー、幻視、悪心であった。

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

② 特発性レストレスレッグス症候群

〔レストレスレッグス症候群 後期第Ⅱ相試験からの継続長期投与試験〕¹⁴⁾

目的	RLS 患者を対象として、ロチゴチン 2.25～6.75 mg の用量における 1 日 1 回経皮長期投与時（治験薬投与期間最大 53 週間）の安全性を多施設共同非盲検非対照試験により検討する。また、RLS の長期治療において問題となる augmentation について探索的に検討する。
治験デザイン	多施設、非盲検、非対照試験
対象	特発性 RLS 患者（Idiopathic Restless Legs Syndrome）
主な登録基準	RLS 患者を対象とした後期第Ⅱ相試験の後観察を完了した患者
試験方法	1 日 1 回（24 時間）投与し、2.25 mg/日から投与開始し、最大維持用量である 6.75 mg/日に至るまで 2 週ごとに 2.25 mg ずつ増量した。
評価項目	【安全性評価項目】 有害事象、臨床検査、適用部位反応、血圧・脈拍数、12 誘導心電図、JESS、CRS-D、身体的検査及び神経学的検査、性機能検査、体重、augmentation の評価 【有効性評価項目】 ASRS、IRLS 合計スコア、PSQI、SF-36

【結果】

＜有効性＞

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（平均値 ± 標準偏差）は、-10.4 ± 9.1 であった。

〔IRLS 合計スコアの変化量（FAS、LOCF）〕

例数	ベースライン ^a	最終評価時 ^a	変化量 ^a (95%信頼区間)
184	18.2 ± 7.8	7.8 ± 7.6	-10.4 ± 9.1 (-11.7~-9.1)

a：平均値 ± 標準偏差

＜安全性＞

本剤の副作用は 75.1%（139/185 例）にみられ、主な副作用は、適用部位反応、悪心、傾眠、頭痛、適用部位そう痒感であった。

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

(5) 患者・病態別試験

① パーキンソン病

該当資料なし

② 特発性レストレスレッグス症候群

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容）

① パーキンソン病

該当資料なし

② 特発性レストレスレッグス症候群

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

① パーキンソン病

該当資料なし

② 特発性レストレスレッグス症候群

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

非麦角系：プラミペキソール塩酸塩水和物、タリペキソール塩酸塩、ロピニロール塩酸塩、アポモルヒネ塩酸塩水和物

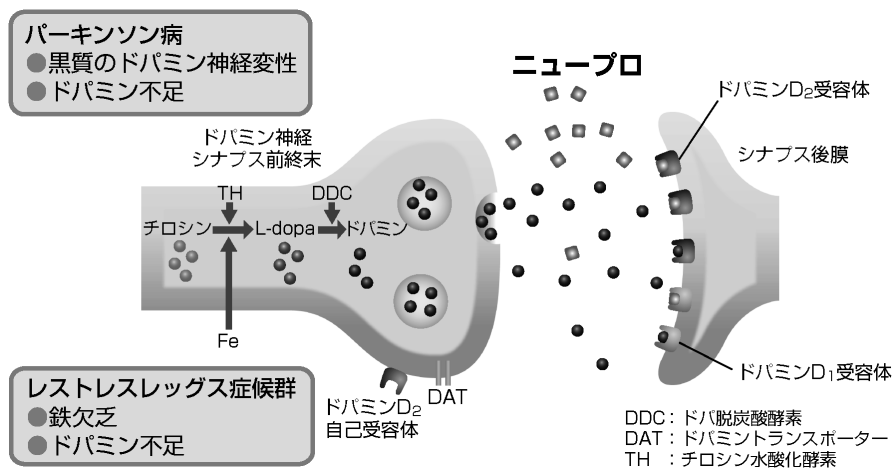
麦角系：プロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、カベルゴリン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ロチゴチンは、すべてのドパミン受容体（D₁～D₅）に対してアゴニスト活性を有する薬剤であり、黒質線条体ドパミン神経のシナプス後膜の D₂ 様受容体を刺激することにより、ドパミン神経系の伝達を活性化し、抗パーキンソン病作用を示す。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 受容体親和性¹⁵⁾

ロチゴチンは、ドパミン受容体発現細胞の膜表品を用いた結合親和性試験において、ドパミン D₁～D₅ 受容体のすべてに対して結合親和性を示した。

〔ロチゴチンのドパミン受容体サブタイプに対する結合親和性〕 (pK_i 値)

薬 剤	D ₂ Family			D ₁ Family	
	D ₂	D ₃	D ₄	D ₁	D ₅
ロチゴチン	10.2	9.9	8.5	9.2	7.8
ロピニロール	7.8	8.2	6.9	<5.0	<5.0
プラミペキソール	8.6	9.4	7.9	<5.0	<5.0
アポモルヒネ	9.3	8.3	8.9	8.8	7.9
ドパミン	8.5	8.7	8.2	9.0	8.2

② アゴニスト活性¹⁵⁾

ロチゴチンは、ドパミン受容体発現細胞を用いた各種アッセイにおいて、すべてのドパミン受容体に対してアゴニスト活性を示した。

〔ロチゴチンのドパミン受容体サブタイプに対するアゴニスト活性〕 (pEC₅₀ 値)

薬 剤	D ₂ Family			D ₁ Family	
	D ₂	D ₃	D ₄	D ₁	D ₅
ロチゴチン	10.4	8.2	7.7	9.6	7.7
ロピニロール	8.5	8.1	6.3	<5.0	<5.0
プラミペキソール	9.1	8.3	7.4	<5.0	<5.0
アポモルヒネ	9.5	8.1	8.3	9.1	7.9
ドパミン	8.6	8.3	7.5	9.0	8.2

〈アッセイ法〉

D₁、D₂、D₃ : 細胞誘電分光法、D₄ : [³⁵S] GTP γ S 結合法、D₅ : 細胞内カルシウム法

③ ドパミン受容体刺激作用 (ラット)¹⁶⁾

片側の黒質ドパミン神経を 6-hydroxydopamine (6-OHDA) の注入により破壊したラットを用いると、シナプス後部位ドパミン受容体作動薬の効力を傷害反対側への旋回運動という行動薬理学的指標によって評価することが可能である。ロチゴチンの腹腔内投与により顕著な傷害反対側への旋回運動が誘発され、その効力はアポモルヒネと同程度であった。

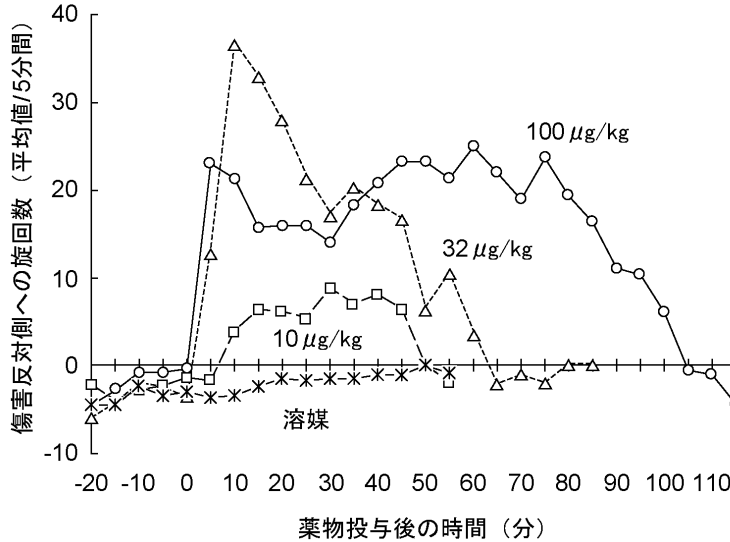
〔6-OHDA 誘発片側黒質破壊ラットにおけるロチゴチン及びアポモルヒネ誘発旋回運動〕

化合物	ラット (数)	用量 (μ mol/kg)	傷害反対側への旋回数 (平均値 \pm 標準誤差)
生理食塩水	4	0	0 \pm 4
ロチゴチン	5	1	278 \pm 39
ロチゴチン	5	10	201 \pm 25
アポモルヒネ	10	1	240 \pm 22

30 分間の傷害反対側への正味の旋回数を示した。

④ ドパミン受容体刺激作用 (サル)¹⁷⁾

サルに 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) を静脈内投与すると、ヒトパーキンソン病と同様の神経症状 (姿勢固縮、動作緩慢、無動、振戦、歯車動作) を呈する。MPTP 静脈内投与は全般的な衰弱を伴うが、片側頸動脈内への注入はその注入反対側で明らかなパーキンソン病様症状を発現し、シナプス後部位ドパミン受容体刺激作用によって傷害反対側への巡回運動を引き起こす。このモデルにおいて、ロチゴチンの筋肉内投与は用量依存的な巡回数の増加及び作用持続時間の延長を認めた。



〔MPTP 誘発片側パーキンソン様症状サルにおけるロチゴチン誘発巡回運動〕

ロチゴチンを筋肉内投与した時の 5 分間毎の傷害反対側への巡回数を投与 2 時間後まで測定した (各投与群 3 匹の平均値)。負の値は傷害側への巡回数を意味する。溶媒は 5%デキストロース水溶液。

⑤ 経皮投与によるドパミン受容体刺激作用 (サル)¹⁸⁾

ロチゴチン含有濃度の異なる 2 種類のシリコーン貼付剤を用いて、ロチゴチンの経皮投与による効果を MPTP 右側内頸動脈注入サルにおける傷害反対側への巡回運動を指標に検討した。貼付剤#1 では、7.1~115.6 mg/kg の用量で 27 時間以上の持続的な傷害反対側への巡回運動が認められた。貼付剤#2 では使用最大用量 (23 mg/kg) で 48 時間以上の持続的な傷害反対側への巡回運動が認められた。これらのことから、ロチゴチンの経皮投与はドパミン神経傷害サルモデルにおいて明らかな効力を発揮すること、また、貼付剤による経皮投与に持続性があることが示された。

〔ロチゴチンの経皮投与による MPTP 誘発片側パーキンソン様症状サルの巡回運動〕

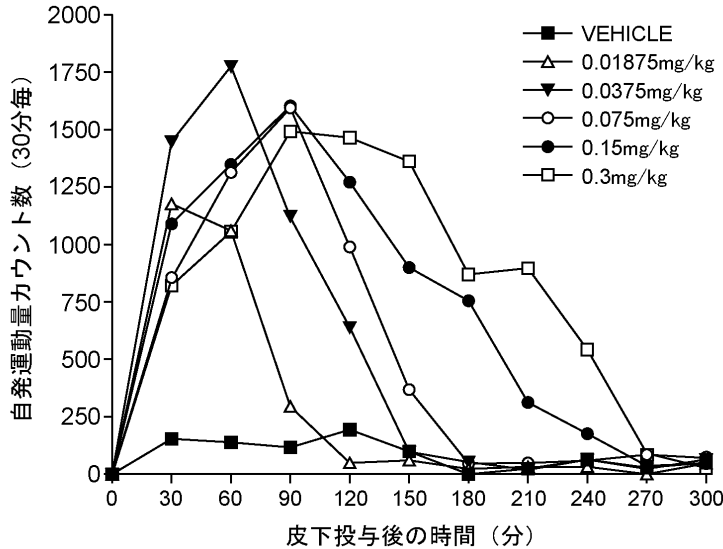
溶剤	用量 ^a mg/kg	面積 ^b (cm ²)	サル 識別番号	最高 巡回数 ^c	最高巡回回数 到達時間 ^d (h)	持続 時間(h)	発現 時間(h)	総旋 回数
シリコーン	115.6	132.2	M1959	31	3.2	≈ 48	1.8	1622
貼付剤#1 ^e (5 mg/cm ²)	114.5	139.2	M1960	8	26.3	≈ 48	2.0	340
	44.7	60.8	M1956	14	2.9	≈ 48	2.2	446
	46.2	47.6	M1961	8	3.8	45.3	3.4	423
	15.6	21.2	M1956	13	4.2	27.0	1.2	402
	7.1	7.3	M1961	22	22.9	> 28	2.3	704
シリコーン	23	47.8	M1956	31	5.9	> 48	2.0	1739
貼付剤#2 ^e (2.5 mg/cm ²)	23	52.5	M1959	22	45.3	> 48	0.3	1296
	22.6	44.4	M1960	10	30.2	32	3.9	247
	22.8	45.6	Flash	47	3.5	> 48	0.4	1638
	12	22.5	M1961	4	9.1	6	1.0	-145
	11.3	22	M1960	5	21.6	0.5	4.6	-10
	7.5	15	Tibet	14	6.7	30	2.6	-61
	7.2	15	Joy	11	4.3	> 48	1.0	497
	3.8	7.5	Flash	2	3.8	3	-	-20
	1.4	3	M1956	2	1.3	0	-	-285
1.25	2.9	M1959	2	0.2	0	-	-38	

^a; 用量は貼付剤に含有された薬物量を kg 体重あたりで算出した。^b; 薬物投与領域。^c; 5 分間あたりの巡回数の最高値。

^d; 最高巡回数に達するまでの時間。^e; ロチゴチン遊離塩基。

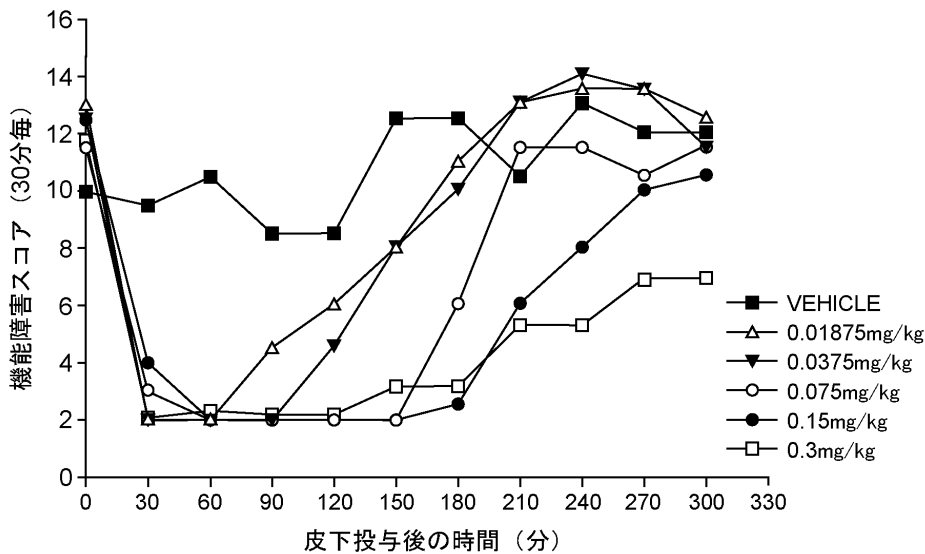
⑥ パーキンソン病サルモデル症状改善作用¹⁹⁾

MPTP 処置サルモデルにおいて、ロチゴチン (0.01875~0.3 mg/kg) を皮下投与した時の自発運動量に対する作用及び運動機能障害改善作用を検討した。ロチゴチン皮下投与により MPTP 処置サルの自発運動量は顕著な増加を示し、その作用持続時間は用量依存的に持続した。また、運動機能障害スコアを指標とした場合、ロチゴチンは全ての用量で改善作用を示し、その効力は用量依存的に持続した。



〔MPTP 処置コモンマーマセットの自発運動量に対するロチゴチンの作用〕

ロチゴチン皮下投与後 30 分毎の自発運動量を投与後 5 時間測定した (各投与群 4 例の中央値)。溶媒 (VEHICLE) は蒸留水。



〔MPTP 処置コモンマーマセットにおけるロチゴチンの運動機能障害改善作用〕

ロチゴチン皮下投与後 30 分毎に最後の 10 分間の機能障害スコアを投与後 5 時間測定した (各投与群 4 例の中央値)。溶媒 (VEHICLE) は蒸留水。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

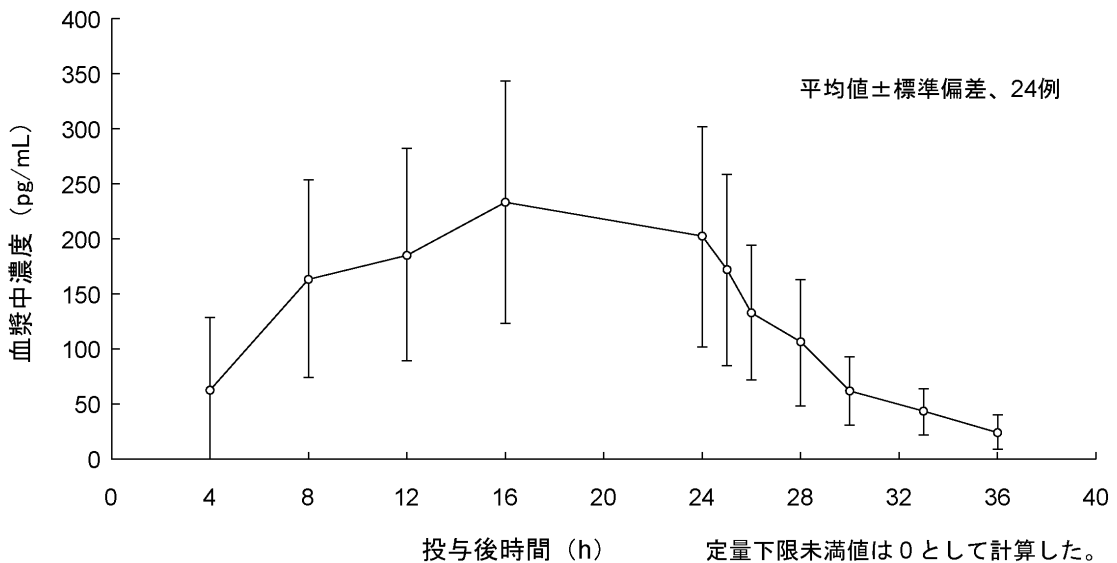
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与 <日本人 24 例>

健康成人に本剤 4.5 mg 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に、血漿中薬物動態パラメータを表に示した。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²⁾。



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

〔ロチゴチン 4.5 mg 単回投与時 (24 時間貼付) のロチゴチンの薬物動態パラメータ〕

投与量	AUC _t ^a (pg·h/mL)	C _{max} ^a (pg/mL)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} ^c (h)
4.5 mg/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 <日本人 12 例>

健康成人に本剤 2.25 mg/日、4.5 mg/日及び 9.0 mg/日をそれぞれ 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。ロチゴチンの AUC_{24,ss} 及び C_{max,ss} には、2.25 ~9.0 mg/日の範囲内で用量比例性が認められた³⁾。

〔ロチゴチン 2.25 mg、4.5 mg 及び 9.0 mg 反復投与時 (1 日 1 回 24 時間貼付) のロチゴチンの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)
2.25 mg/日	2,277.2 (37.9)	127.00 (38.8)	10.0 (0-16)	—
4.5 mg/日	4,216.9 (30.1)	224.89 (32.0)	16.0 (0-24)	—
9 mg/日	12,008.9 (38.7)	668.24 (43.2)	8.0 (4-24)	6.357 (1.250)

例数：12 例

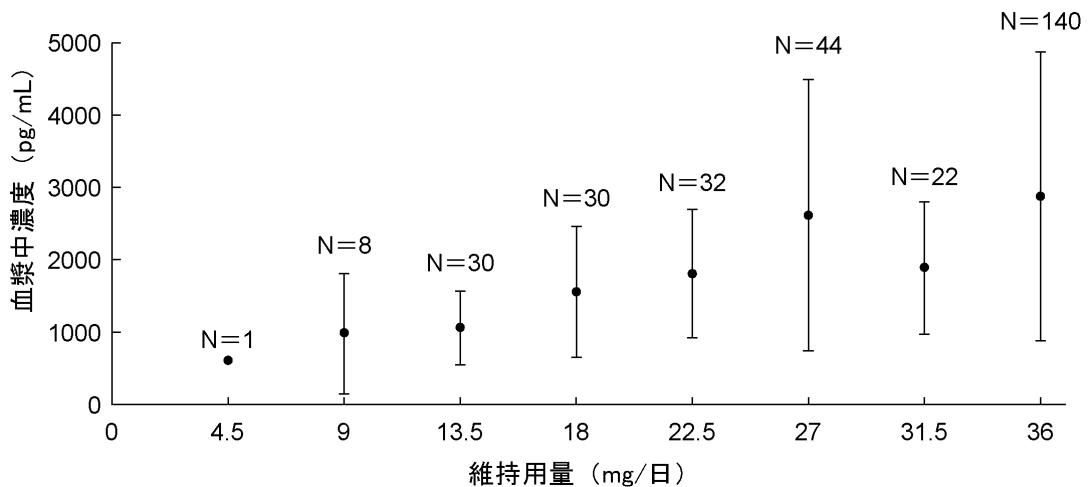
a：幾何平均値 (%CV)、b：中央値 (範囲)、c：算術平均値 (標準偏差)

注意：

- ・本剤のパーキンソン病に対して承認されている用法及び用量は「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。」です。
- ・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に対して承認されている用法及び用量は「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。」です。

③ パーキンソン病患者

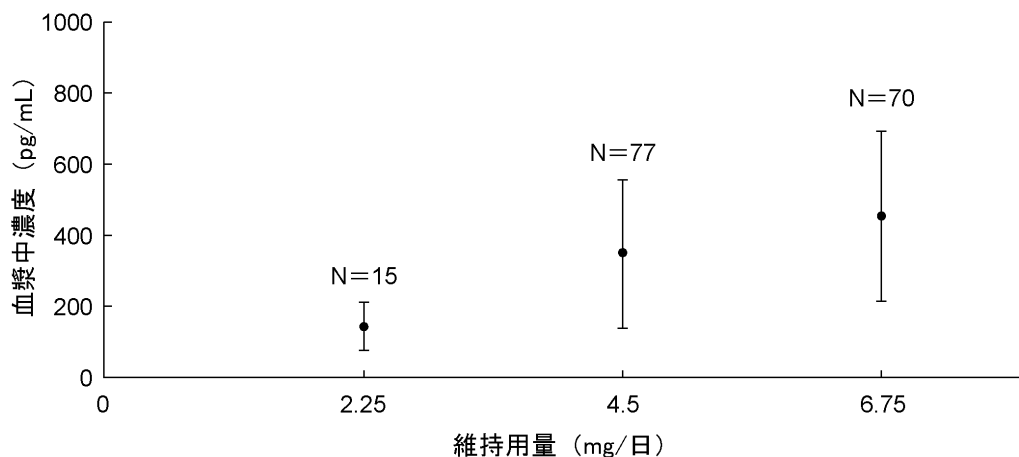
パーキンソン病患者を対象とした臨床試験より得られた各維持用量における定常状態時の血漿中ロチゴチン濃度を図に示した。ロチゴチンの血漿中濃度は概ね36 mg/日まで用量に依存して増加していた。なお、最高維持用量である36 mg/日を投与した際のロチゴチンの血漿中濃度（平均値±標準偏差）は2,877 ± 1,992 pg/mLであった²⁰⁾。



[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（平均値±標準偏差）]

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に示した。ロチゴチンの血漿中濃度は2.25 mg/日から6.75 mg/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6.75 mg/日を投与した際のロチゴチンの血漿中濃度（平均値±標準偏差）は456 ± 239 pg/mLであった²⁰⁾。



[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（平均値±標準偏差）]

⑤ 高齢者

パーキンソン病患者又はレストレスレッグス症候群患者を対象とした母集団薬物動態解析結果から 65 歳未満及び 65 歳以上の両年齢群間、又は、75 歳未満及び 75 歳以上の両年齢群間の差は認められなかった^{21, 22)}。

<外国人データ>

L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象とした異なる貼付部位での薬物動態試験において、ロチゴチンの $AUC_{t,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ は、65 歳未満及び 65 歳以上の両年齢群間で類似していた²³⁾。

注意：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してください。

⑥ 肝機能障害

<外国人データ>

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 4.5 mg 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 $AUC_{24, ss}$ 及び $C_{max, ss}$ は健康成人の 0.90 倍及び 0.94 倍であった (幾何平均値の比)。なお、高度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 C) における本剤の薬物動態については検討していない²⁴⁾。

注意：本剤は、主として肝臓で代謝されるので、重度の肝障害のある患者には慎重に投与してください。

⑦ 腎機能障害

<外国人データ>

健康成人 8 例 ($CL_{Cr} \geq 80 \text{ mL/min}$)、中等度腎機能障害者 7 例 ($50 \text{ mL/min} > CL_{Cr} \geq 30 \text{ mL/min}$)、高度腎機能障害者 8 例 ($CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$ 、非透析者) 及び末期腎機能障害者 8 例 ($CL_{Cr} < 15 \text{ mL/min}$ 、透析者) に本剤 4.5 mg 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健康成人に対する血漿中ロチゴチンの AUC_t はそれぞれ 0.88 倍、1.14 倍及び 1.05 倍、 C_{max} はそれぞれ 0.93 倍、1.18 倍及び 1.25 倍であった (幾何平均値の比)²⁵⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響

該当資料なし

本剤は貼付剤であることから、食事の有無及び食事時間に配慮する必要はない。

② 併用薬の影響

<外国人データ>

- ・健康成人において、オメプラゾール (40 mg/日 6 日間投与) の併用投与はロチゴチン (9 mg/日) の薬物動態に影響を与えなかった²⁶⁾。
- ・健康成人において、シメチジン (800 mg/日 7 日間投与) の併用投与はロチゴチン (9 mg/日) の薬物動態に影響を与えなかった²⁷⁾。
- ・健康成人において、ドンペリドン (30 mg/日 5 日間投与) の併用投与はロチゴチン (4.5 mg/日) の薬物動態に影響を与えなかった²⁸⁾。
- ・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 100 mg/カルビドパ 25 mg) (1 日 2 回投与) とロチゴチン (9 mg/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²⁹⁾。
- ・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 0.03 mg /レボノルゲストレル 0.15 mg 製剤) とロチゴチン (6.75 mg/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³⁰⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

健康成人男女 12 例に本剤 2.25 mg～9 mg を反復投与（24 時間貼付）した時のロチゴチンのクリアランスは 8.8759～10.6068L/h/kg であった³⁾。

母集団薬物動態解析にて推定されたパーキンソン病患者におけるロチゴチンのクリアランスは 591.495L/h、その個体間変動が 46.5%、個体内変動が 39.7%であった²¹⁾。

母集団薬物動態解析にて推定されたレストレスレッグス症候群患者におけるロチゴチンのクリアランスは 629.840L/h、その個体間変動が 42.1%、個体内変動が 39.7%であった²²⁾。

(5) 分布容積

健康成人男女 12 例に本剤 2.25 mg～9mg を反復投与（24 時間貼付）した時のロチゴチンの分布容積は 81.4339L/kg であった¹⁴⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

日本人パーキンソン病患者及び日本人レストレスレッグス症候群患者を対象とした試験の血漿中濃度データを用い、それぞれマルチプル・トラフ・スクリーン法を用いた母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。

(2) パラメータ変動要因

- ・ 日本人 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患者を対象として実施された第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（投与量範囲：4.5 ～36.0 mg/日）にて得られた計 409 例の各時期の貼り替え直前の血漿中ロチゴチン濃度 1382 点に基づいて、マルチプル・トラフ・スクリーン法を用いた母集団薬物動態解析を行い、本剤の母集団薬物動態パラメータ（CL/F）及びその個体間変動、個体内変動を推定し、CL/F に与える共変量の影響を検討した。検討した共変量は、患者、年齢、性別、体重、BMI、eGFR、総ビリルビン、アルブミンであったが、いずれも本剤のクリアランスに影響を及ぼさなかった²¹⁾。
- ・ 日本人レストレスレッグス症候群患者を対象として実施された第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（投与量範囲：2.25～6.75 mg/日）にて得られた計 186 例の各時期の貼り替え直前の血漿中ロチゴチン濃度 691 点に基づいて、マルチプル・トラフ・スクリーン法を用いた母集団薬物動態解析を行い、本剤の母集団薬物動態パラメータ（CL/F）及びその個体間変動、個体内変動を推定し、CL/F に与える共変量の影響を検討した。検討した共変量は、年齢、性別、体重、BMI、eGFR、総ビリルビン、アルブミンであったが、いずれも本剤のクリアランスに影響を及ぼさなかった²²⁾。

4. 吸収

- ・ 吸収部位：皮膚

ラグタイム：貼付後 2～4 時間²⁾

L-dopa 非併用早期パーキンソン病患者を対象とし、本剤 18.0 mg/日を 6 ヲ所の貼付部位（肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部）に投与した場合の定常状態のロチゴチンの血漿中濃度推移は類似していた。側腹部貼付時を基準とした相対的バイオアベイラビリティ（AUCt,ss）は、79.4%（腹部）、80.8%

(大腿部)、101.4% (上腕部)、103.8% (肩) 及び 108.7% (臀部) であり、貼付部位による明らかな差は認められなかった。なお、ロチゴチンの $AUC_{t,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、年齢 (65 歳以上 vs 65 歳未満) 別又は性別のサブグループで大きな差は認められなかった²³⁾。(外国人データ)

- ・吸収率：健康成人を対象とした ^{14}C -ロチゴチン含有貼付剤 4.5 mg/日の投与後 24 時間における投与量に対する吸収率 (平均値 \pm 標準偏差) は、46.1 \pm 10.6%であった³¹⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<ラット³²⁾>

^{14}C -ロチゴチン塩酸塩を雄の SD ラットに 1.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、組織内放射能濃度を測定したところ、放射能は血液-脳関門を通過し、標的部位である脳への移行性は良好であった。

[^{14}C -ロチゴチン塩酸塩を 1.5 mg/kg の用量で雄ラットに単回静脈内投与した時の組織内放射能濃度]

組織	組織内放射能濃度 (ng eq./g)			
	5 分	0.5 時間	6 時間	24 時間
血液	ns	270	88.7	13.9
脳	1459	915	7.88	blq

n=1、blq：定量下限未満、ns：no sample

<参考：サル³³⁾>

^{14}C -ロチゴチン塩酸塩を雌雄のカニクイザルに 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、組織内放射能濃度を測定したところ、放射能は血液-脳関門を通過して速やかに標的部位である脳に広く分布した。

[^{14}C -ロチゴチン塩酸塩を 1mg/kg の用量で雌雄サルに単回静脈内投与した時の組織内放射能濃度]

組織	組織内放射能濃度 (ng eq./g)			
	0 分 (雄)*	0.5 時間 (雌)	2 時間 (雄)	12 時間 (雌)
血液	369	249	50.4	16.7
脳	360	201	49.9	3.58

n=1、*：持続点滴終了時

(2) 血液-胎盤関門通過性

<ラット³²⁾>

^{14}C -ロチゴチン塩酸塩を妊娠 15 日目の雌の SD ラットに 1.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、組織内放射能濃度を測定したところ、放射能は胎盤を通過し、胎児全身、胎児の肝臓、胎盤及び漿尿膜胎盤に高い放射能が認められた。

(3) 乳汁への移行性

<ラット³⁴⁾>

^{14}C -ロチゴチン塩酸塩を分娩後 14 日の雌の SD ラットに 1.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、放射能の乳汁排泄について検討した結果、乳汁中に放射能の排泄が認められた。乳汁中の放射能濃度は投与後 24 時間にわたり血漿より高い濃度を示し、放射能濃度の乳汁/血漿比は 1.12~7.10 であった。

(4) 髄液への移行性

<サル³⁵⁾>

^{14}C -ロチゴチン塩酸塩を雌雄のカニクイザルに 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、脳脊髄液中の放射能濃度を測定したところ、脳脊髄液中に放射能の移行が認められた。

[^{14}C -ロチゴチン塩酸塩を 1mg/kg の用量で雌雄サルに単回静脈内投与した時の血漿及び脳脊髄液中放射能濃度]

組織	組織内放射能濃度 (ng eq./g)			
	0.25 時間 (雄)	0.5 時間 (雄)	0.5 時間 (雌)	0.75 時間 (雌)
血漿	838	408	823	461
脳脊髄液	29.1	15.7	14.0	18.0

n=1

(5) その他の組織への移行性

<ラット³²⁾>

¹⁴C-ロチゴチン塩酸塩を雄のSDラットに1.5 mg/kgの用量で単回静脈内投与し、組織内放射能濃度を測定したところ、多くの組織で血液よりも高い放射能が認められ、特に副腎、腎臓及びハーダー腺の放射能は高かった。組織からの放射能の消失は速やかであった。

[¹⁴C-ロチゴチン塩酸塩を1.5 mg/kgの用量で雄ラットに単回静脈内投与した時の組織内放射能濃度]

組織	組織内放射能濃度 (ng eq./g)			
	5分	0.5時間	6時間	24時間
血液	ns	270	88.7	13.9
脳	1,459	915	7.88	blq
副腎皮質	8,489	3,996	831	123
副腎髄質	4,909	2,138	319	19.6
骨髄	894	1,915	blq	blq
骨	90.4	72.6	blq	blq
脳	1,459	915	7.88	blq
褐色脂肪	2,029	3,124	32.5	blq
盲腸内容物	5.69	17.6	6,394	1001
盲腸	389	218	641	60.6
心臓血	390	330	blq	blq
心筋	1,547	776	blq	blq
精巣上体	351	705	10.4	blq
毛	25.5	76.1	8.16	32.9
ハーダー腺	1,092	3,770	258	54.9
腎皮質	3,642	2,991	170	123
腎髄質	1,564	3,853	200	71.2
大腸内容物	blq	26.8	1,334	2,039
大腸	blq	393	blq	92.1
肝臓	903	1,633	102	115
肺	1,469	1,040	17.6	blq
鼻粘膜	1,828	962	5.02	blq
膵臓	2,489	2,947	125	blq
包皮腺	3,471	4,208	154	132
精囊	57.9	239	5.31	blq
骨格筋	970	599	6.12	blq
小腸内容物	7,440	148,331	6,021	1,203
小腸	439	1,020	202	41.4
脊髄	1,466	1,012	blq	blq
脾臓	1,143	1,273	17.7	21.4
胃内容物	10.2	185	144	20.8
胃	3,500	7,254	14.1	blq
顎下腺	1,022	1,931	46.5	blq
精巣	425	957	25.7	blq
胸腺	600	1,047	blq	blq
甲状腺	1,398	1,546	blq	blq
尿	blq	39,233	35.2	blq
白色脂肪	66.4	1,038	149	47.8
眼球	14.2	41.8	4.03	blq

n=1、blq：定量下限未満、ns：no sample

<サル³³⁾>

¹⁴C-ロチゴチン塩酸塩を雌雄カニクイザルに 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、組織内放射能濃度を測定したところ、前立腺、眼球、肝臓、腎臓及び肺に血液よりも高い放射能が認められた。組織からの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。

[¹⁴C-ロチゴチン塩酸塩を 1 mg/kg の用量で雌雄サルに単回静脈内投与した時の組織内放射能濃度]

組織	組織内放射能濃度 (ng eq./g)			
	0 分 (雄)*	0.5 時間 (雌)	2 時間 (雄)	12 時間 (雌)
血液	369	249	50.4	16.7
血漿	641	424	75.8	20.8
副腎	665	636	572	42.8
骨髄	293	278	97.6	76.3
骨質	43.5	104	28.2	13.5
脳	360	201	49.9	3.58
眼球	16,288	210	250	307
脂肪	268	426	478	22.7
心臓	309	248	98.7#	16.2
腎臓	12,993	2,676	405	196
大腸	402	357	1093	3,878
大腸内容物	49.5	37.2	195	14,311
肝臓	6,759	12,011	5,743#	963
肺	4,047	2,335	697	38.6
筋肉	234	94.5	37.7	14.9
卵巣	n/a	250	n/a	blq
耳下腺	756	179	46.8	12.2
前立腺	37,723	n/a	344#	n/a
皮膚	208	216	111	53.4
小腸	5,757	6,142	4,972	535
小腸内容物	48,818	23,831	43,861	6,044
脾臓	398	312	318#	59.3
胃	548	3,547	242	31.0
胃内容物	2,240	3,163	961	104
精巣	210	n/a	66.4	n/a
甲状腺	216	134	56.3	14.1
子宮	n/a	256	n/a	24.1
死体	146	177	28.0	16.5

n=1、*：持続点滴終了時、n/a：非適用、blq：定量下限未満、#：1回測定値

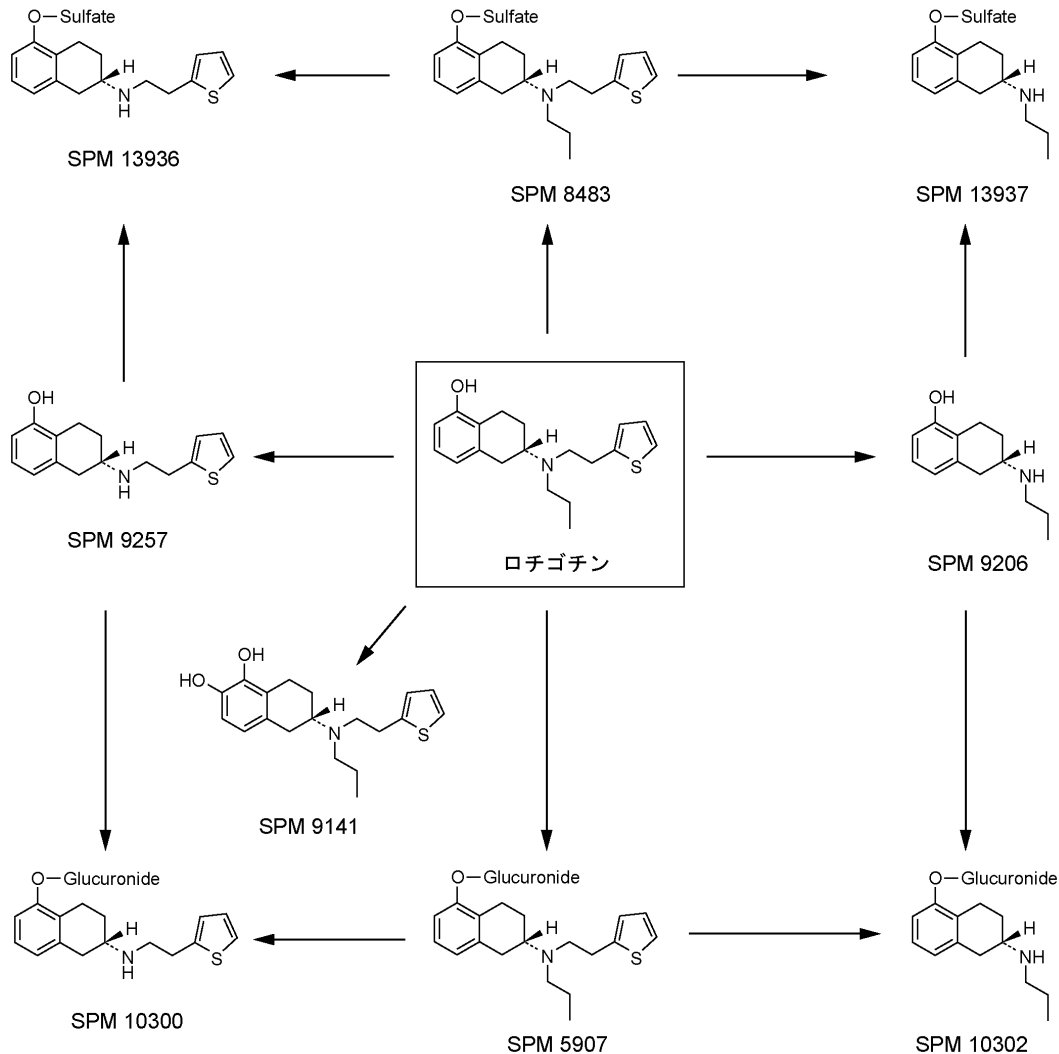
(6) 血漿蛋白結合率

平衡透析法により測定したロチゴチンのヒト血漿蛋白結合率は 91.6%であった (*in vitro*)³⁶⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト肝ミクロソーム³⁷⁾及びヒト肝細胞³⁸⁾を用いた *in vitro* 代謝、及びヒト血漿中の代謝物³⁹⁾ について検討した結果、ロチゴチンは主に肝で抱合代謝(硫酸抱合及びグルクロン酸抱合)と酸化代謝(脱アルキル化及び水酸化)を受け、両代謝系の組み合わせで種々の代謝物が生成された。



〔ロチゴチンの推定代謝経路〕

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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^{40,41)}。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⁴²⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において検出されたロチゴチンの代謝物 (SPM 9141、SPM 9257、SPM 9206) はドパミン D₂ 及び D₃ 受容体に対して結合親和性を示した⁴³⁾。しかし、これらの代謝物はヒト血漿中において検出されていない若しくは定量下限未満であった³⁹⁾。また、SPM 8483 はヒト血漿中でロチゴチン (8.8%) よりも多く認められているが (25.4%)、SPM 8483 のドパミン D₂ 受容体に対する結合親和性及びアゴニスト活性はロチゴチンよりも約 80 倍及び約 8 倍弱かった^{15,39,44,45)}。以上のことから、これら代謝物の治療効果への関与は低いと考えられた。

7. 排泄

- ・排泄部位及び経路

<外国人データ>

主に尿中、糞中に排泄される^{39,31)}。

- ・排泄率

<外国人データ>

健康成人に¹⁴C-ロチゴチン 4.5 mg を単回投与（24 時間貼付）した時の投与された放射能は、投与後 96 時間まで、尿中へ 30.4%、糞中へ 10.2%が排泄された。吸収量（投与量の 46.14%）に対する放射能の尿中及び糞中累積排泄率の合計は 87.4%であった³¹⁾。

健康成人に¹⁴C-ロチゴチン 1.2mg を 12 時間静脈内投与した時、投与後 216 時間まで、尿中に 71.3%、糞中に 23.4%排泄され、放射能の尿中及び糞中累積排泄率の合計は投与量の 94.7%であった。尿中には主にロチゴチンの硫酸抱合体（13.1%）、ロチゴチンのグルクロン酸抱合体（8.7%）、ロチゴチンの脱プロピル体の硫酸抱合体（7.6%）、ロチゴチンの脱プロピル体のグルクロン酸抱合体（1%未満）が排泄された。未変化体は尿中にほとんど排泄されなかった³⁹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

本剤は P 糖蛋白の基質ではなく、また、P 糖蛋白への阻害作用も認められなかった⁴⁶⁾。

9. 透析等による除去率

腎機能障害の影響を検討した試験にて、末期腎機能障害者 8 例（CLcr < 15 mL/min、透析者）に本剤 4.5 mg を単回投与（24 時間貼付）した時、治験薬投与 22 時間後に体外血液透析を約 4 時間受けたが、ロチゴチンの血漿中濃度の顕著な低下はみられず、ロチゴチンは透析されなかったことが示唆された。ロチゴチンは透析液から検出されなかった²⁵⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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]

(解説)

外国において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により突発的睡眠等により自動車事故を起こした症例が報告されています。

また、承認時までの国内臨床試験で、副作用として「突発的睡眠」13/1,549例(0.8%)、「傾眠」168/1,549例(10.8%)が報告されています。

突発的睡眠は、1年投与の国内臨床試験では多くが25週目以降にみられました。

患者に本剤による突発的睡眠及び傾眠等の発現について十分に説明し、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してください。

2. 禁忌内容とその理由

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]

(解説)

本剤はヒトにおいて、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験はありません。

動物実験において、生殖発生毒性試験で、以下の結果が報告されていますので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤の投与を避けてください。

- 1) 受胎能試験（マウス、ラット）で、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⁴⁷⁾。
- 2) 胚・胎児発生試験（マウス、ラット）で、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⁴⁷⁾。
- 3) 出生前及び出生後試験（ラット）で、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⁴⁷⁾。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられます。本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者には本剤の投与を避けてください。

なお、本剤は有効成分としてロチゴチン、添加物として、膏体にはポビドン、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、支持体にはポリエチレンテレフタレート/アルミニウムフィルム、ライナーにはポリエチレンテレフタレートフィルムを含有しています。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

(解説)

本剤を含むドパミン受容体作動薬共通の注意事項です。

外国において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により突発的睡眠等により自動車事故を起こした症例が報告されています。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症例、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症例も報告されています。患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等について十分に説明し、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してください。

なお、承認時までの国内臨床試験で、副作用として「突発的睡眠」13/1,549例（0.8%）、「傾眠」168/1,549例（10.8%）が報告されています。

また、突発的睡眠は、1年投与の国内臨床試験では多くが25週目以降にみられています。

〈効能共通〉

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]

(解説)

本剤を含むドパミン受容体作動薬共通の注意事項です。

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ため、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ってください。

なお、承認時までの国内臨床試験で、副作用として「浮動性めまい」39/1,549例（2.5%）、「体位性めまい」18/1,549例（1.2%）、「起立性低血圧」21/1,549例（1.4%）等が報告されています。

〈効能共通〉

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]

(解説)

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ります。

本剤投与中は、患者の観察を十分に行い、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可能性があるので、減量又は中止が必要な場合には、悪性症候群の発現を避けるために、投与量を漸減してください。

なお、承認時までの国内臨床試験で、副作用として「悪性症候群」2/1,549例（0.1%）が報告されています。

また、本剤を含むドパミン受容体作動薬共通の注意事項として、ドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により、薬剤離脱症候群があらわれることがあります。本剤投与中は、患者の観察を十分に行い、無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛などの症状が現れた場合には、薬剤離脱症候群の可能性があるので、減量又は中止が必要な場合には、投与量を漸減してください。

〈効能共通〉

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。

(解説)

本剤を含むドパミン受容体作動薬共通の注意事項です。

外国において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博、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ます。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など、適切な処置を行ってください。また、患者及び介護者等にもこのような症状について説明し、注意喚起してください。

なお、承認時までの国内臨床試験で、副作用として「衝動制御障害」2/1,549例（0.1%）、「性的興奮障害」1/1,549例（0.1%）、「強迫性購買」1/1,549例（0.1%）等が報告されています。

〈効能共通〉

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、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。[14.3.2 参照]

(解説)

本剤は経皮吸収型の貼付剤であるため、適用部位に皮膚症状があらわれる可能性が高く、承認時までの国内臨床試験（1,549例）で、以下の副作用が報告されています。

副作用名	例数	%
適用部位反応	765	(49.4)
適用部位そう痒感	65	(4.2)
適用部位紅斑	50	(3.2)
適用部位変色	13	(0.8)
適用部位小水疱	8	(0.5)
適用部位刺激感	3	(0.2)
適用部位びらん	3	(0.2)
適用部位皮膚炎	1	(0.1)

副作用名	例数	%
適用部位浮腫	2	(0.1)
適用部位発疹	1	(0.1)
適用部位知覚過敏	1	(0.1)
適用部位光線過敏反応	1	(0.1)
適用部位疼痛	1	(0.1)
適用部位丘疹	1	(0.1)
適用部位湿疹	1	(0.1)
適用部位痂皮	1	(0.1)

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、患者の症状に応じて、適切な処置を行ってください。

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してください。

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てください。

〈効能共通〉

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、貼り替えの際に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。

(解説)

本剤は、貼付 24 時間後も、本剤の成分が残っています。

本剤の貼り替えの際、先に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し、過量投与になる可能性があります。

本剤の貼り替えの際は、必ず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してください。

〈中等度から高度の特異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。

(解説)

レストレスレッグス症候群に対するドパミン受容体作動薬投与により、Augmentation の発現が報告されています。患者には Augmentation について十分に説明し、用法及び用量を遵守するよう指導してください。

Augmentation 症状により患者が苦痛を訴えていない場合は、治療法を変更せずに経過を観察してください。経過観察中に症状の更なる重症化が認められた場合や、Augmentation 症状により患者が苦痛を訴える場合には、本剤を減量してください。なお、減量しても症状の改善がみられない場合には、本剤の使用を中止し、他の治療法に切り替える等、適切な処置を行ってください。

52 週間の長期投与試験では、Augmentation 評価委員会によるレトロスペクティブな評価の結果、5.9% (11/185 例) の被験者が Augmentation と評価されています。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

(解説)

承認時までの国内臨床試験で、副作用として「幻視」85/1,549 例 (5.5%)、「幻覚」39/1,549 例 (2.5%)、「妄想」8/1,549 例 (0.5%)、「譫妄 (せんもう)」5/1,549 例 (0.3%) 等の精神症状が報告されています。幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者に投与した場合、症状が増悪又は発現しやすくなるがあるので、慎重に投与してください。

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。

(解説)

承認時までの国内臨床試験で、副作用として「動悸」7/1,549 例 (0.5%)、「心房細動」1/1,549 例 (0.1%)、「洞性不整脈」1/1,549 例 (0.1%)、「上室性期外収縮」1/1,549 例 (0.1%)、「上室性頻脈」1/1,549 例 (0.1%)、「狭心症」1/1,549 例 (0.1%)、「心室性期外収縮」1/1,549 例 (0.1%) 等の心臓障害が報告されています。重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者に投与した場合、心疾患が増悪又は再発することがあるので、慎重に投与してください。

9.1.3 低血圧症の患者

症状が悪化することがある。[8.2 参照]

(解説)

承認時までの国内臨床試験で、副作用として「起立性低血圧」21/1,549 例 (1.4%)、「低血圧」2/1,549 例 (0.1%)、血圧低下 2/1,549 例 (0.1%) が報告されています。

低血圧症の患者に投与した場合、症状が悪化することがあるので、慎重に投与してください。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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]

(解説)

本剤は主として肝臓で代謝されます。

重度の肝障害のある患者においては、本薬の使用経験はないため、安全性が確立されていません。重度の肝障害のある患者に本剤を投与した場合、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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⁴⁷⁾。
- ・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⁴⁷⁾。

(解説)

本剤はヒトにおいて、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験はありませんので、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

動物実験において、生殖発生毒性試験の結果が報告されていますので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤の投与を避けてください。

(6) 授乳婦

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⁴⁷⁾。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³⁴⁾。

(解説)

承認時までの国内臨床試験で、副作用として「血中プロラクチン低下」の報告はありませんが、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ています。また、動物実験（ラット）で乳汁中にロチゴチンが移行することが報告されていますので、授乳中の女性には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してください。

(7) 小児等

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。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした国内臨床試験は実施しておらず、小児等に対する安全性は確立しておりません。

(8) 高齢者

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。

(解説)

一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性があります。高齢者では減量するなど、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。

(解説)

本剤はドパミン受容体刺激作用を有しているため、ドパミン拮抗剤との併用により、本剤のドパミン作動作用が減弱する可能性がありますので、併用にあたっては注意してください。

本剤とドパミン拮抗剤との薬物相互作用について検討したデータはありません。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

本剤はドパミン受容体刺激作用を有しているため、抗パーキンソン剤との併用により、ドパミン作動作用が増強し、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が発現する可能性がありますので、併用にあたっては注意してください。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

(解説)

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が報告されており、本剤においても承認時までの国内臨床試験で、副作用として「突発的睡眠」13/1,549例（0.8%）、「睡眠発作」2/1,549例（0.1%）が報告されています。

突発的睡眠があらわれた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

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]

（解説）

本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により幻覚、妄想、せん妄、錯乱が報告されており、本剤においても承認時までの国内臨床試験で、副作用として「幻視」85/1,549例（5.5%）、「幻覚」39/1,549例（2.5%）、「妄想」8/1,549例（0.5%）、「譫妄（せんもう）」5/1,549例（0.3%）が報告されています。

幻覚（主に幻視）、妄想、せん妄、錯乱があらわれた場合には、本剤を減量又は投与中止し、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ってください。

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]

（解説）

本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により悪性症候群が報告されており、本剤においても承認時までの国内臨床試験で、副作用として「悪性症候群」2/1,549例（0.1%）が報告されています。悪性症候群は、発熱（38℃以上）、意識障害、錐体外路症状（筋強剛、振戦）、自律神経症状（発汗、頻脈、血圧異常、尿閉）等を呈する症候群です。合併症としては、肺炎や腎不全等があります。発症機序は、ドパミンD₂受容体遮断により起こるとされていますが、詳細は未だ不明です。発症早期の治療が重要ですので、投与中に上記のような症状が発現した場合、状態によっては、投与を中止し、輸液、抗生物質、ダントロレンナトリウム水和物（骨格筋弛緩剤）の投与等の適切な処置を行ってください。また、全身の冷却や酸素吸入（呼吸不全のある場合）のほかドパミン作動薬が用いられることがあります。

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。

（解説）

国内市販後において、AST、ALT、Al-P、 γ -GTP などの上昇を伴う重篤な肝機能障害が報告されています。

なお、承認までの国内治験においては、パーキンソン病、レストレスレッグス症候群の合計 1,549例のうち、Al-P 増加 3/1,549例（0.2%）、 γ -GTP 増加 2/1,549例（0.1%）、肝機能異常 1/1,549例（0.1%）、肝障害 2/1,549例（0.1%）が報告されています。

本剤投与で肝機能障害が疑われる検査値異常等がみられた場合は、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行ってください。

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。

（解説）

国内市販後において、横紋筋融解症が報告されています。発症時の自覚症状としては、筋痛・しびれ・腫脹が生じ、筋壊死の結果として脱力・赤褐色尿（ミオグロビン尿）が生じ、腎不全症状が加

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

わると無尿・乏尿・浮腫などがあり、検査所見としては CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められています。

なお、承認までの国内治験においては、パーキンソン病、レストレスレッグス症候群の合計 1,549 例のうち、筋力低下 1/1,549 例 (0.1%)、筋肉痛 1/1,549 例 (0.1%)、CK 上昇 21/1,549 例 (1.4%)、横紋筋融解症 1/1,549 例 (0.1%) が報告されています。

横紋筋融解症による急性腎障害が併発するおそれがあるので、軽症のうちの治療が重要です。本剤投与中に上記のような症状が発現した場合、本剤投与を速やかに中止し、適切な処置を行ってください。

(2) その他の副作用

11.2 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、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**（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	
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、筋痙攣、関節痛	
適用部位 ^{注1)}	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。

(解説)

「その他の副作用」の項は、パーキンソン病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の承認時までの国内臨床試験における副作用及び臨床検査値異常の発現状況、「企業中核データシート（CCDS）」、ドパミン受容体作動薬共通の注意喚起に基づいて記載しています。

◆副作用頻度一覧表等

本剤の副作用は、パーキンソン病の国内第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験において評価の対象となったのべ1,003例中、臨床検査値の異常を含む副作用が838例（83.5%）に認められている。

また、中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群の国内第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験において評価の対象となったのべ546例中、臨床検査値の異常を含む副作用が399例（73.1%）に認められている。

	パーキンソン病		レストレスレッグス症候群		全体	
調査症例数	1,003		546		1,549	
副作用発現症例数	838		399		1,237	
副作用発現症例率（%）	83.5		73.1		79.9	
副作用名	副作用発現数（%）					
血液およびリンパ系障害						
貧血	8	(0.8)	—	—	8	(0.5)
鉄欠乏性貧血	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
心臓障害						
動悸	2	(0.2)	5	(0.9)	7	(0.5)
心房細動	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
洞性不整脈	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
上室性期外収縮	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
上室性頻脈	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
狭心症	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
心室性期外収縮	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
耳および迷路障害						
回転性めまい	6	(0.6)	3	(0.5)	9	(0.6)
耳鳴	2	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.3)
頭位性回転性めまい	1	(0.1)	2	(0.4)	3	(0.2)
耳痛	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
突発難聴	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
眼障害						
視力障害	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
光視症	—	—	3	(0.5)	3	(0.2)
眼精疲労	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
瞼裂狭小	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
眼瞼痙攣	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
白内障	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
羞明	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
結膜炎	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
胃腸障害						
悪心	160	(16.0)	189	(34.6)	349	(22.5)
嘔吐	76	(7.6)	40	(7.3)	116	(7.5)
便秘	37	(3.7)	13	(2.4)	50	(3.2)
腹部不快感	10	(1.0)	9	(1.6)	19	(1.2)
下痢	9	(0.9)	5	(0.9)	14	(0.9)
上腹部痛	4	(0.4)	8	(1.5)	12	(0.8)
胃炎	9	(0.9)	2	(0.4)	11	(0.7)
消化不良	3	(0.3)	5	(0.9)	8	(0.5)
口内炎	5	(0.5)	2	(0.4)	7	(0.5)
胃潰瘍	6	(0.6)	—	—	6	(0.4)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	パーキンソン病		レストレスレッグス症候群		全体	
胃腸障害（つづき）						
口腔内不快感	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
逆流性食道炎	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
腹痛	—	—	2	(0.4)	2	(0.1)
口内乾燥	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
嚥下障害	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
出血性胃潰瘍	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
びらん性胃炎	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
舌炎	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
食道潰瘍	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
口腔内痛	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
流涎過多	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
下腹部痛	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
歯肉腫脹	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位反応	572	(57.0)	193	(35.3)	765	(49.4)
適用部位そう痒感	24	(2.4)	41	(7.5)	65	(4.2)
適用部位紅斑	26	(2.6)	24	(4.4)	50	(3.2)
末梢性浮腫	25	(2.5)	2	(0.4)	27	(1.7)
倦怠感	4	(0.4)	16	(2.9)	20	(1.3)
異常感	13	(1.3)	7	(1.3)	20	(1.3)
口渇	11	(1.1)	5	(0.9)	16	(1.0)
適用部位変色	7	(0.7)	6	(1.1)	13	(0.8)
適用部位小水疱	6	(0.6)	2	(0.4)	8	(0.5)
胸部不快感	1	(0.1)	5	(0.9)	6	(0.4)
発熱	1	(0.1)	4	(0.7)	5	(0.3)
適用部位刺激感	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
易刺激性	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
適用部位びらん	1	(0.1)	2	(0.4)	3	(0.2)
疲労	—	—	3	(0.5)	3	(0.2)
熱感	—	—	3	(0.5)	3	(0.2)
適用部位皮膚炎	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
適用部位浮腫	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
適用部位発疹	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
胸痛	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
浮腫	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
突然死	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
適用部位知覚過敏	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
適用部位光線過敏反応	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
適用部位疼痛	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
無力症	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
悪寒	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
状態悪化	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
不快感	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
適用部位丘疹	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
適用部位湿疹	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
適用部位痂皮	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	パーキンソン病		レストレスレッグス症候群		全体	
肝胆道系障害						
肝障害	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
胆石症	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
肝機能異常	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症						
鼻炎	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
胃腸炎	—	—	2	(0.4)	2	(0.1)
鼻咽頭炎	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
中耳炎	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	5	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
凍瘡	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
脊椎圧迫骨折	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
歯牙損傷	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
臨床検査						
体重減少	16	(1.6)	1	(0.2)	17	(1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17	(1.7)	4	(0.7)	21	(1.4)
血圧上昇	2	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.3)
尿中血陽性	4	(0.4)	—	—	4	(0.3)
血中ブドウ糖増加	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
血中尿素増加	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
白血球数減少	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
白血球数増加	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
尿中ブドウ糖陽性	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	—	2	(0.4)	2	(0.1)
肝機能検査異常	—	—	2	(0.4)	2	(0.1)
赤血球数減少	—	—	2	(0.4)	2	(0.1)
血中アルブミン減少	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
血中ビリルビン増加	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
血圧低下	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
血中プロラクチン増加	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
ヘモグロビン減少	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
総蛋白減少	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
尿中蛋白陽性	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
血中ブドウ糖減少	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
血清フェリチン減少	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
代謝および栄養障害						
食欲減退	36	(3.6)	7	(1.3)	43	(2.8)
低カリウム血症	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
低ナトリウム血症	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
糖尿病	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
高カリウム血症	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
栄養障害	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	4	(0.4)	—	—	4	(0.3)
斜頸	4	(0.4)	—	—	4	(0.3)
筋骨格硬直	2	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	パーキンソン病		レストレスレッグス症候群		全体	
筋骨格系および結合組織障害（つづき）						
四肢痛	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
頸部痛	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)
関節痛	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
筋痙縮	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
関節炎	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
骨痛	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
滑液包炎	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
側腹部痛	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
筋力低下	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
筋肉痛	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
筋緊張	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
脊柱変形	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
筋骨格痛	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
横紋筋融解症	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
筋骨格不快感	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
神経系障害						
ジスキネジー	116	(11.6)	—	—	116	(7.5)
頭痛	16	(1.6)	39	(7.1)	55	(3.6)
浮動性めまい	24	(2.4)	15	(2.7)	39	(2.5)
体位性めまい	14	(1.4)	4	(0.7)	18	(1.2)
突発的睡眠	12	(1.2)	1	(0.2)	13	(0.8)
ジストニー	10	(1.0)	—	—	10	(0.6)
姿勢異常	10	(1.0)	—	—	10	(0.6)
すくみ現象	4	(0.4)	—	—	4	(0.3)
振戦	3	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.3)
側反弓	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
失神	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
味覚異常	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
パーキンソン歩行	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
パーキンソン病	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
意識レベルの低下	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
感覚鈍麻	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
悪性症候群	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
下肢静止不能症候群	—	—	2	(0.4)	2	(0.1)
無動	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
意識変容状態	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
自律神経失調	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
異常感覚	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
意識消失	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
嗅覚錯誤	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
一過性全健忘	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
認知障害	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
体幹前屈症	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
片頭痛	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
筋痙直	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
緊張性頭痛	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	パーキンソン病		レストレスレッグス症候群		全体	
精神障害						
傾眠	90	(9.0)	78	(14.3)	168	(10.8)
幻視	85	(8.5)	—	—	85	(5.5)
幻覚	39	(3.9)	—	—	39	(2.5)
不眠症	23	(2.3)	6	(1.1)	29	(1.9)
幻聴	12	(1.2)	—	—	12	(0.8)
妄想	8	(0.8)	—	—	8	(0.5)
譫妄	5	(0.5)	—	—	5	(0.3)
悪夢	4	(0.4)	—	—	4	(0.3)
うつ病	3	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.3)
睡眠障害	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
不安	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)
錯覚	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
衝動制御障害	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
中期不眠症	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
不快気分	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
幻嗅	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
過食	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
躁病	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
レム睡眠異常	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
常同症	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
睡眠発作	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
性的興奮障害	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
異常行動	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
精神症状	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
強迫性購買	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
多幸気分	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
強迫性障害	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
ドーパミン調節障害症候群	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
腎および尿路障害						
排尿困難	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
緊張性膀胱	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
夜間頻尿	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
尿閉	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害						
不規則月経	—	—	4	(0.7)	4	(0.3)
勃起増強	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
前立腺結石	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
性器出血	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
不正子宮出血	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
前立腺炎	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
性機能不全	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	パーキンソン病		レストレスレッグス症候群		全体	
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
呼吸困難	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
しゃっくり	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
誤嚥性肺炎	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
鼻漏	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
痰貯留	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
喘息	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
息詰まり感	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
喀痰増加	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
咽頭障害	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
口腔咽頭不快感	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
口腔咽頭痛	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害						
湿疹	1	(0.1)	5	(0.9)	6	(0.4)
発疹	4	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.3)
皮膚炎	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)
蕁麻疹	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)
多汗症	—	—	3	(0.5)	3	(0.2)
薬疹	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
紅斑	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
全身性そう痒症	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
冷汗	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
そう痒症	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
皮下出血	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
紅色汗疹	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
扁平苔癬	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
皮膚色素脱失	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
皮膚乾燥	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
ひび・あかぎれ	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
血管障害						
起立性低血圧	21	(2.1)	—	—	21	(1.4)
ほてり	2	(0.2)	2	(0.4)	4	(0.3)
低血圧	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
レイノー現象	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
高血圧	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)
末梢冷感	—	—	1	(0.2)	1	(0.1)

副作用発現数（％）は、（副作用発現数/調査症例数）×100で算出した。

MedDRA基本語による集計（MedDRA Ver 14.0）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

(解説)

本剤を過量投与した場合には、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があらわれる可能性が考えられます。

本剤の過量投与の治療に関する特別な情報はありますが、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してください。

精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮してください。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してください。

11. 適用上の注意

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。

14.1.3 以下の療法を行う時には、前もって本剤を除去すること。

- ・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。

- ・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。

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 使適用部位を外熱（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。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。

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。

(解説)

14.1

本剤の支持体にはアルミニウムが含まれています。火傷を避けるため、電気的除細動又は MRI（核磁気共鳴画像法）を受ける場合には、必ず本剤を除去してください。また、本剤の温度が上昇するおそれがあるので、ジアテルミー（高周波療法）を受ける場合には、必ず本剤を除去してください。

14.2.1

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ります。貼付前に、貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付してください。なお、本剤の粘着性が低下することを防ぐため、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でください。

14.2.2

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 時間毎に貼り替えてください。

本剤を同一箇所貼付した場合、貼付による皮膚刺激により皮膚障害が発現する可能性が高いと考えられます。本剤の貼付による皮膚刺激を避けるために、貼付箇所は毎回変更し、同一箇所への貼付は避けてください。

承認時までの国内臨床試験（1,549例）で、以下の副作用が報告されています。

副作用名	例数	%	副作用名	例数	%
適用部位反応	765	(49.4)	適用部位浮腫	2	(0.1)
適用部位そう痒感	65	(4.2)	適用部位発疹	1	(0.1)
適用部位紅斑	50	(3.2)	適用部位知覚過敏	1	(0.1)
適用部位変色	13	(0.8)	適用部位光線過敏反応	1	(0.1)
適用部位小水疱	8	(0.5)	適用部位疼痛	1	(0.1)
適用部位刺激感	3	(0.2)	適用部位丘疹	1	(0.1)
適用部位びらん	3	(0.2)	適用部位湿疹	1	(0.1)
適用部位皮膚炎	1	(0.1)	適用部位痂皮	1	(0.1)

14.2.3

本剤が簡単にはがれないようにするために、貼付後、20～30秒間手のひらでしっかり押し付けて、本剤を皮膚に十分になじませて接着させてください。

14.2.4

本剤の皮膚刺激により、皮膚の創傷を悪化させるおそれがあるので、創傷面に使用しないでください。

14.2.5

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ります。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）に暴露させた場合、外部熱により、製剤内の温度が上昇し、吸収量が増大する可能性があるため、適用部位を外部熱に暴露させないように注意してください。

14.2.6

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ります。絶対に本剤をハサミ等で切って使用しないでください。

14.3.7

本剤を扱った後は、手に付着した薬剤を除去するため、手を洗ってください。また、手洗い前に目に触れないでください。

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、接着面に触れないよう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してください。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

麦角系ドパミン受容体作動薬共通の注意事項です。

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ます。麦角系ドパミン受容体作動薬には、ブロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、カベルゴリン等があります。

なお、本剤は非麦角系ドパミン受容体作動薬です。

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⁴⁾。[15.2.2 参照]

(解説)

外国人パーキンソン病患者に本剤 54 mg を経皮投与した QT/QTc 評価試験では、QT 間隔の延長はみら

れませんでした。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

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⁴⁷⁾。

(解説)

アルビノラットを用いた L-dopa 及びカルビドパとの 13 週間反復併用皮下投与毒性試験において、ロチゴチンの併用により L-dopa 及びカルビドパの血漿中濃度に明らかな変化はみられませんでした。他のドパミン受容体作動薬のラットにおけるがん原性試験において、網膜変性がみられていることから、網膜の電子顕微鏡検査を実施したところ、ロチゴチン単独群に網膜変性が認められました。

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⁴⁸⁾。[15.1.2 参照]

(解説)

心血管系への影響を評価した *in vitro* 安全性薬理試験において、摘出イヌプルキンエ線維では、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で活動電位持続時間の軽度延長がみられました。また、hERG 発現 HEK293 細胞及び CHO 細胞では、濃度依存的に hERG 電流の阻害がみられ、 IC_{50} 値はそれぞれ 0.15 及び 0.5 $\mu\text{mol/L}$ でした。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(3) その他の薬理試験

① ドパミン神経保護作用（マウス）⁴⁹⁾

1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 誘発ドパミン神経変性マウスモデルにおいて、ロチゴチンは 0.3~3 mg/kg の皮下投与で MPTP 処置により減少する線条体組織のドパミントランスポーター密度を用量依存的に改善した。更に同じマウスモデルにおいて、最高 3 mg/kg の皮下投与で MPTP 処置による中脳ドパミン神経変性細胞数を減少させた。

② 抗うつ様作用（ラット）⁵⁰⁾

Wistar ラットを用いた行動絶望試験及び学習性無力試験の評価系において、ロチゴチンは最高 5 mg/kg の皮下投与で抗うつ様作用を示した。更に SD ラット嗅球摘出モデルにおいて、0.3 mg/kg/2 日の 14 日間反復皮下投与で嗅球摘出動物の運動量の亢進を抑制し、イミプラミンと同程度の有意な抗うつ様作用を示した。

(2) 安全性薬理試験⁴⁸⁾

① 中枢神経系に及ぼす影響

CD-1 マウスにおける一般症状及び行動に対して、0.5 mg/kg の皮下投与で不穏、警戒性の低下及び呼吸数の減少を、最高 1 mg/kg では更に振戦を示した。カニクイザルにおける行動に対して、0.1 mg/kg の静脈内投与で軽度な興奮、口唇の舐め行動及び咀嚼行動を、0.3~3 mg/kg では更に典型的なドパミン受容体の過剰刺激時にみられる行動（著しい興奮、発声、瞬き、攣縮又は沈静）を示した。マウスにおける自発運動量に対して、0.1~1 mg/kg の皮下投与で運動量を増加させた。Wistar ラットにおける協調運動に対して、最高 10 mg/kg までの皮下投与で抑制作用を示さなかった。マウスにおいて、0.5 及び 1 mg/kg の皮下投与で鎮痛作用を示し、1 mg/kg の皮下投与でレセルピンにより下降した体温を更に下降させた。マウスにおける最小電撃痙攣に対して、0.1~1 mg/kg の皮下投与で増強作用を示した。一方、最高 1 mg/kg までの皮下投与でペンテトラゾール痙攣に対する抗痙攣作用及びヘキソバルビタールによる麻酔時間に対する作用を検討したが、いずれにも影響を及ぼさなかった。

② 呼吸及び心血管系に及ぼす影響

PBW モルモット摘出心室乳頭筋の活動電位持続時間を最高 0.1 µg/mL (0.28 µmol/L) で、ビーグル犬摘出プルキンエ線維の活動電位持続時間を 0.1 及び 1 µmol/L で延長した。ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子 (hERG) チャネル発現細胞のカリウム電流に対して抑制作用を示した [50%抑制濃度 (IC₅₀) 値 : 0.15 µmol/L (HEK293 細胞)、0.5 µmol/L (CHO 細胞)]。SCN5A チャネル発現 CHO 細胞のナトリウム電流及び Dunkin-Hartley モルモット単離心室筋細胞の L 型カルシウム電流に対しては各々 1~100 µmol/L 及び最高 10 µmol/L で抑制作用を示した。無麻酔カニクイザルに最高 3 mg/kg を静脈内投与したところ、0.03 mg/kg 以上で血圧の一過性の上昇とそれに続く持続的な下降作用を示したが、心拍数及び心電図に対しては明らかな影響を及ぼさなかった。麻酔カニクイザルに最高 4 mg/kg を静脈内投与したところ、呼吸数及び呼吸量、並びに心血管系項目に影響を及ぼさなかった。

③ 腎/泌尿器系に及ぼす影響

SD ラットに最高 1 mg/kg を皮下投与して尿量及び尿中電解質排泄に及ぼす影響を検討したところ、0.1 mg/kg 以上で尿量の減少を、0.5 mg/kg ではナトリウム、カリウム及びクロール排泄量の減少を示したが、1 mg/kg では明らかな作用は認められなかった。

④ 胃腸管系に及ぼす影響

Dunkin-Hartley モルモット摘出回腸標本のアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニンによる収縮を非特異的に抑制し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.35、0.14、31 及び 24 µg/mL であった。CD-1 マウスにおける消化管輸送能に対しては最高 1 mg/kg までの皮下投与で影響を及ぼさ

なかった。

2. 毒性試験⁴⁷⁾

(1) 単回投与毒性試験

雌雄のSDラットに0、250、500及び1,000 mg/kg、カニクイザルには60及び120 mg/kgを単回皮下投与したところ、概略の致死量は雌雄ともにラットで500 mg/kg、サルで120 mg/kg以上であった。

(2) 反復投与毒性試験

雌雄のCD-1マウスに0、3、10、30及び60（8週目以降は90に増量）mg/kgを2日に1回、13週間反復皮下投与して、SDラットに0、0.5、2.5及び12.5 mg/kgを2日に1回、26週間反復皮下投与して、カニクイザルに0、0.25、1及び4（15週目以降は5～16に増量）mg/kgを1日に1回、52週間反復皮下投与して、その毒性を評価した。その結果、ロチゴチン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ロチゴチン投与群に認められた変化は、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/日と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いた復帰突然変異試験では生育阻害のみられる333 µg/plateまで検討したが、遺伝子突然変異は誘発されなかった。一方、哺乳類培養細胞（マウスリンパ腫細胞）を用いた前進突然変異試験において、ロチゴチン遊離塩基として4.4 µg/mL以上の用量で染色体損傷と関連すると推察される遺伝子突然変異が誘発された。しかし、マウスを用いた骨髄小核試験では静脈内投与による最大耐量15 mg/kgまで、及び皮下投与による最大耐量200 mg/kgまで投与した条件においても小核は誘発されなかった。また、ラットを用いた肝不定期DNA合成（UDS）試験では静脈内投与による最大耐量12.5 mg/kgまで投与した条件においても不定期DNA合成は誘発されなかった。

(4) がん原性試験

雌雄のCD-1マウスに0、3、10及び30 mg/kgを2日に1回、104週間反復皮下投与して評価したところ、がん原性は認められなかった。

雌雄のSDラットに0、0.3、1及び3 mg/kgを2日に1回、104週間反復皮下投与して評価したところ、精巣ライディッヒ細胞腺腫の発生増加が0.3 mg/kg/2日以上で、子宮の腺癌及び扁平上皮癌の発生増加傾向、下垂体及び乳腺における腫瘍の発生減少が1 mg/kg/2日以上で認められたが、投与部位を含む他の組織に発生頻度の増加した腫瘍はみられなかった。精巣及び子宮における腫瘍の誘発は、他のドパミン受容体作動薬でも報告されており、血中プロラクチン濃度の低下に関連したラットに特異的な現象と考えられた。

雌のCD-1マウスを用いて発がんイニシエーターである7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセンを背部皮膚に単回塗布し、その7日後から0、0.12、0.36、1.2及び3.6 mg/bodyを毎日1回、背部皮膚の同一部位に19週間反復塗布する中期皮膚発がん性試験を実施したところ、塗布部位皮膚において腫瘍の発生頻度の増加は認められず、皮膚発がんプロモーション作用はないことが確認された。

(5) 生殖発生毒性試験

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CD-1マウスを用いた受胎能及び初期胚発生試験では、雌に交配2週間前から交配4日前までは0、10、30及び90 mg/kg/日、交配3日前から妊娠7日までは全群6 mg/kg/日を反復皮下投与し、無処置の雄と交配して検討した。その結果、交尾率に影響は認められなかったが、最低用量10/6 mg/kgで20例中1例が妊娠した以外に妊娠を確認できなかった。無毒性量については、雌動物

の一般毒性学的影響に関しては 10 mg/kg/日未満、生殖及び雌動物を介した初期胚発生に関しては 10/6 mg/kg/日未満と推定された。

SD ラットを用いた受胎能及び初期胚発生試験では、雌雄に 0、1.5、5 及び 15 mg/kg/日を反復皮下投与し、投与群の雌を無処置の雄と、投与群の雄を無処置の雌と交配して検討した。その結果、雌雄いずれも交尾率に影響は認められなかったが、投与群の雌では最低用量 1.5 mg/kg/日を含むすべての用量群で妊娠を確認できなかった。投与群の雄では 15 mg/kg/日群の 1 例が死亡したが、受胎能及び初期胚発生に影響は認められなかった。無毒性量については、雌動物の一般毒性学的影響及び生殖に及ぼす影響、並びに雌動物を介した初期胚発生及び雄動物の一般毒性学的影響に関しては 1.5 mg/kg/日未満、雄動物の生殖及び雄動物を介した初期胚発生に及ぼす影響に関しては 15 mg/kg/日と推定された。

② 胚・胎児発生に関する試験

CD-1 マウスを用いた胚・胎児発生試験では、妊娠マウスに 0、10、30 及び 90 mg/kg/日を反復皮下投与して検討した。30 mg/kg/日以上群で胎児体重の減少及び胎盤重量の増加、90 mg/kg/日群で胎児の骨化遅延がみられたが、胎児の形態に影響は認められなかった。胎児体重の減少及び骨化遅延は母動物の体重減少による影響と考えられた。無毒性量については、母動物の一般毒性学的影響に関しては 10 mg/kg/日未満、母動物の生殖及び胚・胎児発生に関しては各々 90 mg/kg/日と推定された。

SD ラットを用いた胚・胎児発生試験では、妊娠ラットに 0、0.5、1.5 及び 5 mg/kg/日を反復皮下投与して検討した。0.5 mg/kg 以上の群で着床後死亡率（主に早期吸収胚）の増加、生存胎児数の減少、1.5 mg/kg 以上の群では着床数の減少もみられたが、胎児の成長及び形態に影響は認められなかった。着床数の減少及び着床後死亡の増加は血中プロラクチン濃度低下によるげっ歯類特有の妊娠維持機構が障害されたためと考えられた。無毒性量については、母動物の一般毒性学的影響及び生殖、並びに胚・胎児発生に関して各々 0.5 mg/kg/日未満と推定された。

NZW ウサギを用いた胚・胎児発生試験では、妊娠ウサギに 0、5、10 及び 30 mg/kg/日を反復皮下投与して検討した。胚・胎児発生に影響は認められなかった。無毒性量については、母動物の一般毒性学的影響及び生殖に関しては 5 mg/kg/日未満、胚・胎児発生に関しては 30 mg/kg/日と推定された。

③ 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

SD ラットを用いた出生前及び出生後発生試験では、妊娠及び授乳ラットに 0、0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日を反復皮下投与して検討した。1 mg/kg/日群では胃内に乳汁を認めない F₁ 出生児がみられ、授乳障害によると考えられる出生児の生存性低下、発育遅延及び機能異常がみられた。F₁ の生殖能力、F₂ の生存性、形態、体重に影響は認められなかった。無毒性量については、母動物の一般毒性学的影響及び生殖に関しては 0.3 mg/kg/日、F₁ 発生・発達（胚・胎児及び出生児）に関しては 0.3 mg/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験

雌の Himalayan ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、正常皮膚及び有傷皮膚ともプラセボ及び 4.5 mg 貼付剤の剥離直後に極軽度の紅斑がみられたが、剥離後 48 時間までに消失した。雌雄の Himalayan ウサギを用いた 4 週間皮膚累積刺激性試験において、プラセボ及び 4.5 mg 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炎症及び表皮の増生がみられたが、両剤間で適用部位の組織学的変化の差はなかった。

(7) その他の特殊毒性

① 不純物の毒性試験

不純物を添加したロチゴチンの細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験を実施したところ、不純物に起因する遺伝毒性は認められなかった。

不純物は代謝物でもあることから、一般毒性についてはラット反復投与毒性試験における曝露量と毒性発現用量から評価できていると考えられた。

② 皮膚感作性試験

雄の Dunkin-Hartley モルモットの背部にプラセボ及び 4.5 mg 貼付剤を週 1 回、計 3 回貼付して感作を行い、最終感作 2 週間後に再度貼付して誘発する Buehler 法により検討した結果、皮膚

感作性は認められなかった。

③ 皮膚光感作性試験

雌の Dunkin-Hartley モルモットの背部にプラセボ及び 4.5 mg 貼付製剤を貼付し、剥離後にフロインド完全アジュバントの注射とともに紫外線を照射して感作を行い、最終感作 2 週間後に再度貼付し、剥離後に紫外線を照射して誘発した結果、皮膚光感作性は認められなかった。

④ 皮膚光毒性試験

雄の Dunkin-Hartley モルモットの背部にプラセボ及び 4.5 mg 貼付製剤を貼付し、剥離後に紫外線を照射して検討した結果、光毒性は認められなかった。

⑤ 免疫毒性試験

雌雄の SD ラットに 0、3、10 及び 30 mg/kg を 2 日に 1 回、4 週間反復皮下投与して溶血斑形成細胞試験を実施したところ、T 細胞依存性抗原に対する抗体産生に影響は認められなかった。

⑥ 依存性試験

雄の SD ラット及びリスザルを用いたコカイン弁別試験を実施したところ、ロチゴチンは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。また、雄のアカゲザルを用いたコカイン自己投与試験を実施したところ、軽度なコカイン自己摂取の抑制を示したが、用量相関はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ニュープロ パッチ 2.25 mg・パッチ 4.5 mg・パッチ 9 mg・パッチ 13.5 mg・パッチ 18 mg
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

有効成分：ロチゴチン 劇薬

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：使用説明書（「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ガバペンチン エナカルビル、プラミペキソール塩酸塩水和物、タリペキソール塩酸塩、ロピニロール塩酸塩、アポモルヒネ塩酸塩水和物、カベルゴリン、ペルゴリドメシル酸塩、プロモクリプチンメシル酸塩

7. 国際誕生年月日

2006年2月15日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ニュープロ パッチ 2.25 mg	2012年12月25日	22400AMX01492000	2013年2月22日	2013年2月26日
ニュープロ パッチ 4.5 mg	2012年12月25日	22400AMX01493000	2013年2月22日	2013年2月26日
ニュープロ パッチ 9 mg	2012年12月25日	22400AMX01494000	2013年2月22日	2013年2月26日
ニュープロ パッチ 13.5 mg	2012年12月25日	22400AMX01495000	2013年2月22日	2013年2月26日
ニュープロ パッチ 18 mg	2016年3月22日	22800AMX00365000	2016年5月25日	2016年6月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間（2012年12月25日～2020年12月24日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ニュープロ パッチ 2.25 mg	1169700S1025	1169700S1025	121635601	622163501
ニュープロ パッチ 4.5 mg	1169700S2021	1169700S2021	121636301	622163601
ニュープロ パッチ 9 mg	1169700S3028	1169700S3028	121637001	622163701
ニュープロ パッチ 13.5 mg	1169700S4024	1169700S4024	121638701	622163801
ニュープロ パッチ 18 mg	1169700S5020	1169700S5020	124783101	622478301

14. 保険給付上の注意

パーキンソン病は特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、その対象範囲は「Hoehn & Yahr 重症度 3 度以上で、かつ日常生活、通院に部分又は全面介助を要する生活機能障害度 2～3 度の者」とされている。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Willers, C.P. et al. : 社内資料 (皮膚刺激性試験、皮膚感作性試験) , 2004. (2012年12月25日承認、CTD5.3.5.4)
- 2) Cawello, W., et al. : Clin. Drug Investig. 2014; 34(2): 95-105. (PMID: 24178238)
- 3) 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)
- 4) Malik, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 84(5): 595-603. (PMID: 18650802)
- 5) 池田 純司 : 社内資料 (パーキンソン病患者 前期第II相試験) . 2011. (2012年12月25日承認、CTD2.7.6.4)
- 6) 池田 純司 : 社内資料 (L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者 後期第II相試験) . 2009. (2012年12月25日承認、CTD2.7.6.4)
- 7) 藤田 英志 : 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) . 2011. (2012年12月25日承認、CTD2.7.6.5)
- 8) Mizuno, Y. et al. : Mov. Disord. 2013; 28(10): 1447-1450. (PMID: 23801585)
- 9) Mizuno, Y. et al. : Parkinsonism Relat. Disord. 2014; 20(12): 1388-1393. (PMID: 25455692)
- 10) Inoue, Y. et al. : Sleep Med. 2013; 14(11): 1085-1091. (PMID: 24055212)
- 11) 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)
- 12) 池田 純司 : 社内資料 (L-dopa 併用進行期パーキンソン病患者 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、CTD2.7.6.4)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) Wood, M. et al. : Br. J. Pharmacol. 2015; 172(4): 1124-1135. (PMID: 25339241)
- 16) Van der Weide, J. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1988; 146(2): 319-326. (PMID: 2836210)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) Rose, S. et al. : Behav. Pharmacol. 2007; 18(2): 155-160. (PMID: 17351422)
- 20) 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)
- 21) 金 誠実 : 社内資料 (日本人パーキンソン病患者を対象とした母集団薬物動態解析) . 2011. (2012年12月25日承認、CTD2.7.2.3)
- 22) 金 誠実 : 社内資料 (日本人レストレスレッグス症候群患者を対象とした母集団薬物動態解析) . 2012. (2012年12月25日承認、CTD2.7.2.3)
- 23) 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)
- 24) Cawello, W. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2014; 39(3): 155-163. (PMID: 24052490)
- 25) Cawello, W. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2012; 73(1): 46-54. (PMID: 21707699)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) Braun, M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2009; 67(2): 209-215. (PMID: 19094160)
- 29) Braun, M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2009; 49(9): 1047-1055. (PMID: 19628729)
- 30) Braun, M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2009; 68(3): 386-394. (PMID: 19740396)
- 31) Cawello, W. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2007; 46(10): 851-857. (PMID: 17854234)
- 32) Muir, J. : 社内資料 (ラット組織内放射能分布試験) . 2002. (2012年12月25日承認、CTD2.6.4.4)
- 33) Muir, J. : 社内資料 (サル組織内放射能分布試験) . 2002. (2012年12月25日承認、CTD2.6.5.5)

- 34) 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)
- 35) Muir, J. : 社内資料 (サル脳内放射能分布試験) . 2004. (2012年12月25日承認、CTD2.6.4.4)
- 36) 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)
- 37) Herron, W. : 社内資料 (ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験) . 2001. (2012年12月25日承認、CTD2.6.4.5)
- 38) Cole, R. J. : 社内資料 (ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験) . 2004. (2012年12月25日承認、CTD2.6.4.5)
- 39) Cawello, W. et al. : *Drug Metab. Dispos.* 2009; 37(10): 2055-2060. (PMID: 19608695)
- 40) 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)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) Cheng, F.C. : 社内資料 (代謝物の各種受容体に対する結合親和性 1) . 2001. (2012年12月25日承認、CTD2.6.2.1)
- 44) Jolas, T. : 社内資料 (代謝物の各種受容体に対する結合親和性 2) . 2004. (2012年12月25日承認、CTD2.6.2.1)
- 45) Abts, H.F. : 社内資料 (代謝物の各種受容体に対するアゴニスト活性) . 2004. (2012年12月25日承認、CTD2.6.2.1)
- 46) 社内資料 : *P-gp* に対する基質性及び阻害作用 (2012年12月25日承認、CTD2.6.4.7)
- 47) 細木 英司 : 社内資料 (毒性試験) . 2012. (2012年12月25日承認、CTD2.6.6.6、2.6.6.8)
- 48) 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)
- 49) Scheller, D. et al. : *Neurosci. Lett.* 2008; 432(1): 30-34. (PMID: 18162314)
- 50) Bertaina-Anglade, V. et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 548(1-3): 106-114. (PMID: 16959244)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ロチゴチンは、英国、欧州連合（ドイツ、フランス、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、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、ラトビアリトアニア、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、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）、米国等で承認されている。主な外国での承認状況は以下のとおりである。

〔2021年9月現在〕

国又は地域	パーキンソン病	レストレスレッグス症候群
欧州	2006/02/15	2008/08/29
米国	2007/05/09	2012/04/02
アルゼンチン	2007/11/23	2018/01/29
オーストラリア	2007/11/22	2010/10/19
バーレーン	2008/07/02	
ブラジル	2014/08/04	
カナダ	2013/03/21	2013/03/21
チリ	2009/03/24	2018/12/27
コロンビア	2011/03/03	2016/08/26
中国	2018/06/08	
香港	2007/03/22	2017/02/27
アイスランド	2006/04/10	2011/02/17
クウェート	2008/04/08	2016/10/24
リヒテンシュタイン	2006//02/15	2008/08/20
メキシコ	2009/11/05	2021/03/12
ノルウェー	2006/03/17	2008/09/25
オマーン	2011/10/18	2021/08/05
ロシア	2012/02/08	
スイス	2006/09/27	2010/04/15
台湾	2008/12/09	2018/09/21
タイ	2010/01/22	
アラブ首長国連邦	2011/05/13	2021/09/01
サウジアラビア	2021/06/30	2019/07/31
ベトナム	2013/12/27	
レバノン	2014/02/07	

〔欧州及び米国における承認状況〕

	欧州	米国
販売名	Neupro 1 mg/24 h transdermal patch Neupro 3 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)	<u>Neupro 1 mg/24 h transdermal patch</u> Each patch releases 1 mg of rotigotine per 24 hours. Each patch of 5 cm ² contains 2.25 mg of rotigotine. <u>Neupro 3 mg/24 h transdermal patch</u> Each patch releases 3 mg of rotigotine per 24 hours. Each patch of 15 cm ² contains 6.75 mg of rotigotine.	Transdermal System: 1 mg/24 hours, 2 mg/24 hours, 3 mg/24 hours, 4 mg/24 hours, 6 mg/24 hours, and 8 mg/24 hours of rotigotine.
効能・効果	Neupro is indicated for the symptomatic treatment of moderate to severe idiopathic Restless Legs Syndrome (RLS) in adults.	NEUPRO is indicated for the treatment of Parkinson's disease. NEUPRO is indicated for the treatment of moderate-to-severe primary Restless Legs Syndrome.
用法・用量	<u>Posology</u> The dose recommendations made are in nominal dose. 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 maximum dose of 3 mg/24 h. The need for treatment continuation should be reconsidered every 6 months. 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. Treatment discontinuation 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) has not been observed.	Dosage in Parkinson's Disease <u>Early-Stage Parkinson's Disease</u> In patients with early-stage Parkinson's disease, the recommended starting dose for NEUPRO is 2 mg/24 hours. Based upon individual patient clinical response and tolerability, NEUPRO dosage may be increased weekly by 2 mg/24 hours if additional therapeutic effect is needed. The lowest effective dose is 4 mg/24 hours. The maximum recommended dose for early-stage Parkinson's disease is 6 mg/24 hours. <u>Advanced-Stage Parkinson's Disease</u> In patients with advanced-stage Parkinson's disease, the recommended starting dose for NEUPRO is 4 mg/24 hours. Based upon individual patient clinical response and tolerability, NEUPRO dosage may be increased weekly by 2 mg/24 hours if additional therapeutic effect is needed. The maximum recommended dose for advanced-stage Parkinson's disease is 8 mg/24 hours. Dosage in Restless Legs Syndrome In patients with Restless Legs Syndrome, the recommended starting dose for NEUPRO is 1 mg/24 hours. Based upon individual patient clinical response and tolerability, NEUPRO dosage may be increased weekly by 1 mg/24 hours if additional therapeutic effect is needed. The lowest effective dose is 1 mg/24 hours. The maximum recommended dose is 3 mg/24 hours.
	Treatment discontinuation 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) has not been observed.	Administration Information 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. 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

	欧州	米国
		<p>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 [see Patient Counseling Information (17)].</p> <p>Discontinuation of NEUPRO For discontinuation of NEUPRO in patients with Parkinson's disease, reduce the daily dose by a maximum of 2 mg every 24 hours preferably every other day, until complete withdrawal of NEUPRO is achieved. For discontinuation of NEUPRO in patients with Restless Legs Syndrome, reduce the daily dose by 1 mg every 24 hours preferably every other day, until complete withdrawal of NEUPRO is achieved.</p>
更新日	2021年3月2日	2021年7月12日

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。

2. 海外における臨床支援情報

妊産婦	米国 Prescribing Information (2021年7月12日)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of NEUPRO in pregnant women. In animal studies, rotigotine was shown to have adverse effects on embryofetal development when administered during pregnancy at doses similar to or lower than those used clinically [see Data]. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown.</p> <p><u>Data</u> Animal Data Rotigotine administered subcutaneously (0, 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 embryofetal death at the high dose. The no-effect dose for embryofetal 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/m²) basis. Rotigotine administered subcutaneously (0, 0.5, 1.5, or 5 mg/kg/day) to pregnant rats during organogenesis (gestation days 6 through 17) resulted in increased embryofetal death at all doses. The lowest effect dose is less than the MRHD on a mg/m² basis. This effect in rats is thought to be due to the prolactin-lowering effect of rotigotine. When rotigotine was administered subcutaneously (0, 5, 10, or 30 mg/kg/day) to pregnant rabbits during organogenesis (gestation days 7 through 19), an increase in embryofetal death occurred at the two highest doses tested. The no-effect dose is 12 times the MRHD on a mg/m² basis. In a study in which rotigotine was administered subcutaneously (0, 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/m² basis.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of rotigotine in human milk, the effects of rotigotine on the breastfed infant, or the effects of rotigotine on milk production. However, inhibition of lactation may occur because rotigotine decreases secretion of prolactin in humans. Studies have shown that rotigotine and/or its metabolite(s) are excreted in rat milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NEUPRO and any potential adverse effects on the breastfed infant from NEUPRO or from the underlying maternal condition.</p>
	欧州の SPC (2021年3月2日)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential, contraception in females</u> Women of childbearing potential should use effective contraception to prevent pregnancy during treatment with rotigotine.</p> <p><u>Pregnancy</u> 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.</p> <p><u>Breast-feeding</u> Because rotigotine decreases prolactin secretion in humans, inhibition of lactation is expected. Studies in rats have shown that rotigotine and/or its metabolite(s) are excreted in breast milk. In the absence of human data, breast-feeding should be discontinued.</p> <p><u>Fertility</u> For information on fertility studies, please see section 5.3.</p>

	<p>オーストラリアの分類 Product Information (2020年10月30日)</p>	<p>4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION Effects on fertility Subcutaneous administration of rotigotine to male rats prior to and through mating did not affect fertility, although epididymal sperm motility was reduced at a plasma rotigotine concentration 11-fold the clinical plasma C_{max} at the maximal recommended dose; the no effect dose was 4-fold the clinical C_{max}. In female mice and rats, rotigotine disrupted implantation and prevented pregnancy, probably due to hypoprolactinaemia. These effects are considered not clinically relevant because, in humans, chorionic gonadotropin rather than prolactin is essential for implantation.</p> <p>Use in pregnancy Category B3 There are no adequate data on the use of Neupro in pregnant women. Studies in rats have shown that rotigotine and/or its metabolites cross the placenta. There was no evidence of teratogenicity following subcutaneous administration of rotigotine to mice, rats and rabbits during the period of organogenesis; the exposure (plasma AUC) in rabbits was more than 100-fold the maximal clinical exposure. Maternotoxic doses were associated with embryofetal toxicity. Administration to rats from early gestation to weaning was associated with effects in offspring (impaired auditory startle reflex during lactation, delays in some developmental indices). The potential risk for humans is unknown. Rotigotine should not be used during pregnancy.</p> <p>Use in lactation 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. Subcutaneous administration to rats from early gestation to weaning was associated with adverse effects in offspring (see Use in pregnancy). In the absence of human data, breastfeeding should be discontinued.</p>
小児	<p>米国 Prescribing Information (2021年7月12日)</p>	<p>8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients for any indication have not been established.</p> <p>12.3 Pharmacokinetics <u>Pharmacokinetics in Special Populations</u> <i>Pediatric Patients</i> The pharmacokinetics of rotigotine in subjects below the age of 18 years has not been established.</p>
	<p>欧州の SPC (2021年3月2日)</p>	<p>Neupro 1 mg/24 h transdermal patch , Neupro 3 mg/24 h transdermal patch 4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of rotigotine in the paediatric population have not yet been established. Current available data are described in section 5.2 but no recommendation on the use of rotigotine in children with RLS can be made.</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties <u>Special patient groups</u> <i>Paediatric population</i> Limited pharmacokinetic data obtained in adolescent patients with RLS (13-17 years, n=24) following treatment with multiple doses of 0.5 to 3mg/24h showed that systemic exposure to rotigotine was similar to that observed in adults. Efficacy/safety data is insufficient to establish a relation between exposure and response (see also paediatric information in section 4.2).</p> <p>Neupro 2 mg/24 h transdermal patch 4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of rotigotine in the paediatric population have not yet been established. Current available data are described in section 5.2 but no recommendation on the use of rotigotine in children with RLS can be made. There is no relevant use of Neupro in the paediatric population in Parkinson's disease.</p>

		<p>Neupro 4 mg/24 h transdermal patch, Neupro 6 mg/24 h transdermal patch, Neupro 8 mg/24 h transdermal patch</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>There is no relevant use of Neupro in the paediatric population in Parkinson's disease</p>
	<p>オーストラリア Product Information (2020年10月30日)</p>	<p>Paediatric use</p> <p>Neupro is not recommended for use in children and adolescents due to a lack of data on safety and efficacy.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

この説明書は大切に保管してください。

ニュープロ® パッチ 2.25^{mg}/4.5^{mg}/ 9^{mg}/13.5^{mg}/18^{mg} 使用説明書

医師の指示に従って正しくお使いください。

【注意事項】

- お薬の使用中に突然眠り込んでしまったり（突発的睡眠）、強い眠気で頭がぼんやりすること（傾眠）があります。また、まれに一時的に意識を失うこと（失神）があります。自動車の運転、機械の操作、高所作業などの危険を伴う作業は避けてください。
- お薬の使用中に衝動が抑えられない症状（病的なギャンブル行為、買い物依存、性欲及び食欲の病的亢進）があらわれることがあります。これらの症状があらわれた場合には、ためらわず医師に相談してください。
- このお薬は処方された患者さん以外はお使いにならないようお願いいたします。

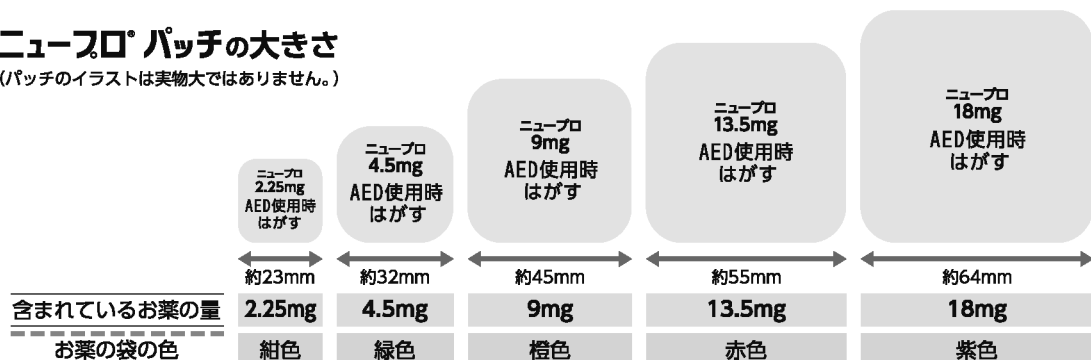
ニュープロ® パッチは、お薬の成分が皮膚から吸収されるタイプのお薬（貼り薬）です。このお薬によってパーキンソン病やレストレスレッグス症候群の諸症状が改善することが期待できます。

お薬の回数・種類

- このお薬は、1日に1回、毎日ほぼ同時刻に貼り替えるお薬です。
- このお薬には5種類の大きさがあります。サイズが大きくなるほど、含まれているお薬の量(2.25mg、4.5mg、9mg、13.5mg、18mg)が多くなります。1回に2枚以上必要になる場合もありますので、医師の指示に従ってお使いください。


ニュープロ® パッチの大きさ

(パッチのイラストは実物大ではありません。)

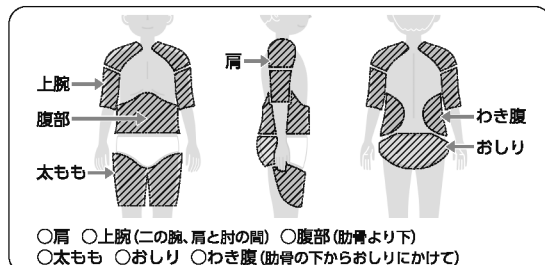


パーキンソン病/ニュープロ® パッチ2.25mg・4.5mg・9mg・13.5mg・18mg ※AED: Automated External Defibrillator (自動体外式除細動器)
レストレスレッグス症候群/ニュープロ® パッチ2.25mg・4.5mg

お薬の貼り方

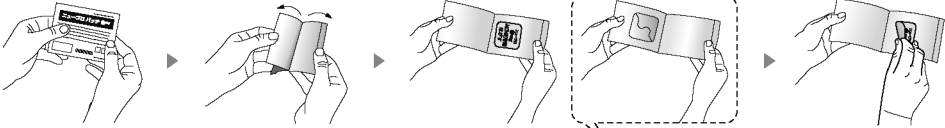
1 このお薬は、下の図で  の6箇所の場所に貼ることができます。

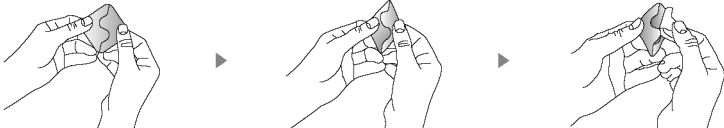


※  の場所以外には貼らないでください。




パッチを貼る前のポイント

- 新しいお薬を貼る前に、前日のお薬をはがしたことを確認してください。
- 前日に貼った場所とは違う場所に貼ってください。
- パッチを2枚以上貼る場合は、なるべく近いところに貼ってください。
- パッチがうまく貼れなくなりますので、お薬を貼る場所を清潔にしたあとは、クリーム、ローション又はパウダーを塗らないでください。

- 2** 貼る場所を清潔にし、水分を取り除きます。
(タオルなどでやさしくふいてください。)
- 3** 内部のパッチを傷つけないように、ゆっくりと袋を開封し、パッチを取り出します。


※パッチが袋にくっついて袋から取り出しにくい場合は、透明フィルムをはがさないように注意しながらパッチを袋から取り出してください。
- 4** 透明フィルム面を上にして切れ目にそって軽く折り曲げ、透明フィルムの片方だけをはがします。

- 5** 傷口や湿疹のあるところには貼らないでください。
- 6** 貼り付ける場所に透明フィルムをはがした接着面を押し当て、もう片方の透明フィルムもはがします。

- 7** 20～30秒間手のひらでパッチ全体をしっかりと押しつけて、皮膚に完全に密着するように貼り付けます。

- 8** パッチを触ったあとは石鹸で手を洗ってください。
そのままの手で目にふれないようにご注意ください。

お薬の貼り替え方

- 1** 前日貼った時刻と同じ時刻になったら、前日のパッチをゆっくりとはがしてください。
皮膚を傷つけないように丁寧にはがしてください。
- 2** はがしたパッチは、貼付面を内側にして半分に折りたたんで捨ててください。
小児の手及び目の届かない場所に捨ててください。
- 3** あらかじめ貼る場所の順番を決めておき、その順番を守って新しいパッチを貼ってください。
同じ場所には続けて貼らないでください。
- 

保管上の注意

- 高温にならない場所で保管してください。
- このお薬は1枚ごとに包装されています。袋は貼る直前まで開封しないでください。
- このお薬は小児の手及び目の届かない場所で保管、管理してください。

ご注意いただきたい点

- パッチがはがれてしまった場合は、新しいものを貼り直してください。
- お薬を貼った場所が、過度の直射日光、アンカ、カイロ、湯たんぽ、サウナなどで熱くならないようにしてください。
- パッチを貼ったままでもシャワーやお風呂に入れますが、水泳などはパッチがはがれやすくなる場合があります。
- 自動体外式除細動(AED)、MRI検査、ジアテルミー(高周波療法)を行う時は全てはがし、終了後、新しいものを貼り直してください。
- お薬をハサミ等で切って使用しないでください。
- 貼り替えるのを忘れたときは、気づいた時に貼り替えてください。ただし、次の貼り替えは、いつもの時刻に行ってください。貼り忘れた場合でも絶対に2回分を一度に貼らないでください。
- お薬を貼っていつもと違う症状があらわれたときは、医師または薬剤師にご相談ください。医師の指示なしに自分の判断で使用を止めないでください。

大塚製薬株式会社

TD103X2S05

この使用説明書は、カラーユニバーサルデザインに配慮し作成しています。

