

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-514376

(P2008-514376A)

(43) 公表日 平成20年5月8日(2008.5.8)

(51) Int.Cl.

A61M 35/00
A61J 1/00(2006.01)
(2006.01)

F 1

A 61 M 35/00
A 61 M 35/00
A 61 J 1/00Z
370C

テーマコード(参考)

4 C 047
4 C 167

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁)

(21) 出願番号 特願2007-534813 (P2007-534813)
 (86) (22) 出願日 平成17年9月29日 (2005.9.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年3月29日 (2007.3.29)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2005/035257
 (87) 國際公開番号 WO2006/039532
 (87) 國際公開日 平成18年4月13日 (2006.4.13)
 (31) 優先権主張番号 60/613,760
 (32) 優先日 平成16年9月29日 (2004.9.29)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/613,761
 (32) 優先日 平成16年9月29日 (2004.9.29)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 507101565
 シュウォーツ ファーマ インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53
 092-4467 メクオン ウエスト
 エグゼクティヴ ドライヴ 6140
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

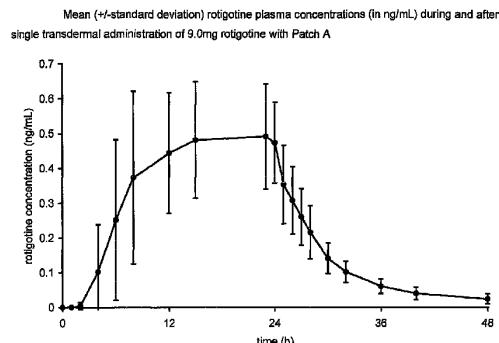
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】パーキンソン病のための経皮治療システム

(57) 【要約】

本発明は、有効成分としてロチゴチニンを含有する経皮治療システム(TTS)を提供する。TTSは、ロチゴチニン血漿レベルが高く安定である薬物動態学的プロファイルを誘発することからパーキンソン病の治療に有効である。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、パーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度を得ることができるロチゴチン製剤を患者に投与することを含み、 C_{max} が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLであり、曲線下の平均面積(AUC_{0-t})が約3.3ng/mL^{*}h～約32.2ng/mL^{*}hである、前記方法。

【請求項 2】

ロチゴチンが経皮投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

C_{max} が約0.20ng/mL～約1.30ng/mLである、請求項1記載の方法。 10

【請求項 4】

C_{max} が約0.30ng/mL～約1.20ng/mLである、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

C_{max} が約0.14ng/mL～約0.48ng/mLである、請求項1記載の方法。

【請求項 6】

C_{max} が約0.37ng/mL～約0.75ng/mLである、請求項1記載の方法。

【請求項 7】

C_{max} が約0.84ng/mL～約1.54ng/mLである、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

C_{max} が約0.31ng/mLである、請求項1記載の方法。 20

【請求項 9】

C_{max} が約0.56ng/mLである、請求項1記載の方法。

【請求項 10】

C_{max} が約1.19ng/mLである、請求項1記載の方法。

【請求項 11】

AUC_{0-t} が約4.0ng/mL^{*}h～約30.0ng/mL^{*}hである、請求項1記載の方法。

【請求項 12】

AUC_{0-t} が約5.0ng/mL^{*}h～約25.0ng/mL^{*}hである、請求項1記載の方法。

【請求項 13】

AUC_{0-t} が約3.3ng/mL^{*}h～約8.9ng/mL^{*}hである、請求項1記載の方法。 30

【請求項 14】

AUC_{0-t} が約7ng/mL^{*}h～約15.2ng/mL^{*}hである、請求項1記載の方法。

【請求項 15】

AUC_{0-t} が約15.2ng/mL^{*}h～約32.2ng/mL^{*}hである、請求項1記載の方法。

【請求項 16】

AUC_{0-t} が約6.1ng/mL^{*}hである、請求項1記載の方法。

【請求項 17】

AUC_{0-t} が約11.1ng/mL^{*}hである、請求項1記載の方法。

【請求項 18】

AUC_{0-t} が約23.7ng/mL^{*}hである、請求項1記載の方法。 40

【請求項 19】

前記方法によって、ロチゴチンがヒト患者の身体に投与される場所にかかわらずパーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度が得られる、請求項1記載の方法。

【請求項 20】

ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、パーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度を維持することができるロチゴチン製剤を患者に投与することを含み、 C_{max} が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLのレベルで維持され、曲線下の平均面積(AUC_{0-t})が約3.3ng/mL^{*}h～約32.2ng/mL^{*}hである、前記方法。

【請求項 21】

ロチゴチンが経皮投与される、請求項20記載の方法。 50

【請求項 2 2】

C_{max} が約0.20ng/mL～約1.30ng/mLである、請求項20記載の方法。

【請求項 2 3】

C_{max} が約0.30ng/mL～約1.20ng/mLである、請求項20記載の方法。

【請求項 2 4】

C_{max} が約0.14ng/mL～約0.48ng/mLである、請求項20記載の方法。

【請求項 2 5】

C_{max} が約0.37ng/mL～約0.75ng/mLである、請求項20記載の方法。

【請求項 2 6】

C_{max} が約0.84ng/mL～約1.54ng/mLである、請求項20記載の方法。

10

【請求項 2 7】

C_{max} が約0.31ng/mLである、請求項20記載の方法。

【請求項 2 8】

C_{max} が約0.56ng/mLである、請求項20記載の方法。

【請求項 2 9】

C_{max} が約1.19ng/mLである、請求項20記載の方法。

【請求項 3 0】

AUC_{0-t} が約4.0ng/mL^{*}h～約30.0ng/mL^{*}hである、請求項20記載の方法。

【請求項 3 1】

AUC_{0-t} が約5.0ng/mL^{*}h～約25.0ng/mL^{*}hである、請求項20記載の方法。

20

【請求項 3 2】

AUC_{0-t} が約3.3ng/mL^{*}h～約8.9ng/mL^{*}hである、請求項20記載の方法。

【請求項 3 3】

AUC_{0-t} が約7ng/mL^{*}h～約15.2ng/mL^{*}hである、請求項20記載の方法。

【請求項 3 4】

AUC_{0-t} が約15.2ng/mL^{*}h～約32.2ng/mL^{*}hである、請求項20記載の方法。

【請求項 3 5】

AUC_{0-t} が約6.1ng/mL^{*}hである、請求項20記載の方法。

【請求項 3 6】

AUC_{0-t} が約11.1ng/mL^{*}hである、請求項20記載の方法。

30

【請求項 3 7】

AUC_{0-t} が約23.7ng/mL^{*}hである、請求項20記載の方法。

【請求項 3 8】

前記方法によって、ロチゴチンがヒト患者の身体に投与される場所にかかわらずパーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度が得られる、請求項20記載の方法。

【請求項 3 9】

ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、ロチゴチンを含む経皮治療システム(TTS)を適用することを含み、TTSがパーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度を得ることができ、 C_{max} が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLであり、曲線下の平均面積(AUC_{0-t})が約3.3ng/mL^{*}h～約32.2ng/mL^{*}hである、前記方法。

40

【請求項 4 0】

C_{max} が約0.20ng/mL～約1.30ng/mLである、請求項39記載の方法。

【請求項 4 1】

C_{max} が約0.30ng/mL～約1.20ng/mLである、請求項39記載の方法。

【請求項 4 2】

C_{max} が約0.14ng/mL～約0.48ng/mLである、請求項39記載の方法。

【請求項 4 3】

C_{max} が約0.37ng/mL～約0.75ng/mLである、請求項39記載の方法。

【請求項 4 4】

C_{max} が約0.84ng/mL～約1.54ng/mLである、請求項39記載の方法。

50

【請求項 4 5】

C_{max} が約0.31ng/mLである、請求項39記載の方法。

【請求項 4 6】

C_{max} が約0.56ng/mLである、請求項39記載の方法。

【請求項 4 7】

C_{max} が約1.19ng/mLである、請求項39記載の方法。

【請求項 4 8】

AUC_{0-t} が約4.0ng/mL^{*}h ~ 約30.0ng/mL^{*}hである、請求項39記載の方法。

【請求項 4 9】

AUC_{0-t} が約5.0ng/mL^{*}h ~ 約25.0ng/mL^{*}hである、請求項39記載の方法。

10

【請求項 5 0】

AUC_{0-t} が約3.3ng/mL^{*}h ~ 約8.9ng/mL^{*}hである、請求項39記載の方法。

【請求項 5 1】

AUC_{0-t} が約7ng/mL^{*}h ~ 約15.2ng/mL^{*}hである、請求項39記載の方法。

【請求項 5 2】

AUC_{0-t} が約15.2ng/mL^{*}h ~ 約32.2ng/mL^{*}hである、請求項39記載の方法。

20

【請求項 5 3】

AUC_{0-t} が約6.1ng/mL^{*}hである、請求項39記載の方法。

【請求項 5 4】

AUC_{0-t} が約11.1ng/mL^{*}hである、請求項39記載の方法。

【請求項 5 5】

AUC_{0-t} が約23.7ng/mL^{*}hである、請求項39記載の方法。

【請求項 5 6】

前記方法によって、ロチゴチンがヒト患者の身体に投与される場所にかかわらずパーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度が得られる、請求項39記載の方法。

【請求項 5 7】

ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、パーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度を得ることができるロチゴチン製剤を24時間にわたって患者に投与することを含み、 C_{max} が約0.14ng/mL ~ 約1.54ng/mLであり、 AUC_{0-t} が約3.3ng/mL^{*}h ~ 約32.2ng/mL^{*}hである、前記方法。

30

【請求項 5 8】

ロチゴチンが経皮投与される、請求項57記載の方法。

【請求項 5 9】

C_{max} が約0.20ng/mL ~ 約1.30ng/mLである、請求項57記載の方法。

【請求項 6 0】

C_{max} が約0.30ng/mL ~ 約1.20ng/mLである、請求項57記載の方法。

【請求項 6 1】

C_{max} が約0.14ng/mL ~ 約0.48ng/mLである、請求項57記載の方法。

【請求項 6 2】

C_{max} が約0.37ng/mL ~ 約0.75ng/mLである、請求項57記載の方法。

40

【請求項 6 3】

C_{max} が約0.84ng/mL ~ 約1.54ng/mLである、請求項57記載の方法。

【請求項 6 4】

C_{max} が約0.31ng/mLである、請求項57記載の方法。

【請求項 6 5】

C_{max} が約0.56ng/mLである、請求項57記載の方法。

【請求項 6 6】

C_{max} が約1.19ng/mLである、請求項57記載の方法。

【請求項 6 7】

AUC_{0-t} が約4.0ng/mL^{*}h ~ 約30.0ng/mL^{*}hである、請求項57記載の方法。

50

【請求項 6 8】

AUC_{0-t} が約5.0ng/mL *h ~ 約25.0ng/mL *hである、請求項57記載の方法。

【請求項 6 9】

AUC_{0-t} が約3.3ng/mL *h ~ 約8.9ng/mL *hである、請求項57記載の方法。

【請求項 7 0】

AUC_{0-t} が約7ng/mL *h ~ 約15.2ng/mL *hである、請求項57記載の方法。

【請求項 7 1】

AUC_{0-t} が約15.2ng/mL *h ~ 約32.2ng/mL *hである、請求項57記載の方法。

【請求項 7 2】

AUC_{0-t} が約6.1ng/mL *hである、請求項57記載の方法。

10

【請求項 7 3】

AUC_{0-t} が約11.1ng/mL *hである、請求項57記載の方法。

【請求項 7 4】

AUC_{0-t} が約23.7ng/mL *hである、請求項57記載の方法。

【請求項 7 5】

前記方法によって、ロチゴチンがヒト患者の身体に投与される場所にかかわらずパーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度が得られる、請求項57記載の方法。

【請求項 7 6】

ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、ヒト患者においてパーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度を得る量のロチゴチン4mg ~ 20mgを含む1つ以上の経皮貼付剤を適用することを含み、 C_{max} が約0.14ng/mL ~ 約1.54ng/mLのレベルで維持され、患者における曲線下の平均面積(AUC_{0-t})が約3.3ng/mL *h ~ 約32.2ng/mL *hである、前記方法。

20

【請求項 7 7】

C_{max} が約0.20ng/mL ~ 約1.30ng/mLである、請求項76記載の方法。

【請求項 7 8】

C_{max} が約0.30ng/mL ~ 約1.20ng/mLである、請求項76記載の方法。

【請求項 7 9】

C_{max} が約0.14ng/mL ~ 約0.48ng/mLである、請求項76記載の方法。。

30

【請求項 8 0】

C_{max} が約0.37ng/mL ~ 約0.75ng/mLである、請求項76記載の方法。

【請求項 8 1】

C_{max} が約0.84ng/mL ~ 約1.54ng/mLである、請求項76記載の方法。

【請求項 8 2】

C_{max} が約0.31ng/mLである、請求項76記載の方法。

【請求項 8 3】

C_{max} が約0.56ng/mLである、請求項76記載の方法。

【請求項 8 4】

C_{max} が約1.19ng/mLである、請求項76記載の方法。

40

【請求項 8 5】

AUC_{0-t} が約4.0ng/mL *h ~ 約30.0ng/mL *hである、請求項76記載の方法。

【請求項 8 6】

AUC_{0-t} が約5.0ng/mL *h ~ 約25.0ng/mL *hである、請求項76記載の方法。

【請求項 8 7】

AUC_{0-t} が約3.3ng/mL *h ~ 約8.9ng/mL *hである、請求項76記載の方法。

【請求項 8 8】

AUC_{0-t} が約7ng/mL *h ~ 約15.2ng/mL *hである、請求項76記載の方法。

【請求項 8 9】

AUC_{0-t} が約15.2ng/mL *h ~ 約32.2ng/mL *hである、請求項76記載の方法。

50

【請求項 9 0】

AUC_{0-t} が約 $6.1\text{ng/mL} \cdot \text{h}$ である、請求項76記載の方法。

【請求項 9 1】

AUC_{0-t} が約 $11.1\text{ng/mL} \cdot \text{h}$ である、請求項76記載の方法。

【請求項 9 2】

AUC_{0-t} が約 $23.7\text{ng/mL} \cdot \text{h}$ である、請求項76記載の方法。

【請求項 9 3】

前記方法によって、ロチゴチンがヒト患者の身体に投与される場所にかかわらずパーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度が得られる、請求項76記載の方法。

【請求項 9 4】

ヒト患者においてパークリソソン病を治療するための方法であって、

- a) 4mg ~ 20mgの量のロチゴチンを含む1つ以上の経皮貼付剤を患者に適用する段階；
- b) 段階a)の1つ又は複数の貼付剤を除去すると共に患者においてパークリソソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度を得る間隔で4mg ~ 20mgの量のロチゴチンを含む他の1つ又は複数の貼付剤を患者に適用する段階；及び
- c) ヒト患者においてパークリソソン病の症状を改善するのに有効なレベルで C_{max} を維持するのに必要とされる段階b)を繰り返す段階

を含み、 C_{max} が約 0.14ng/mL ~ 約 1.54ng/mL のレベルで維持される、前記方法。

【請求項 9 5】

C_{max} が約 0.20ng/mL ~ 約 1.30ng/mL である、請求項94記載の方法。

【請求項 9 6】

C_{max} が約 0.30ng/mL ~ 約 1.20ng/mL である、請求項94記載の方法。

【請求項 9 7】

C_{max} が約 0.14ng/mL ~ 約 0.48ng/mL である、請求項94記載の方法。

【請求項 9 8】

C_{max} が約 0.37ng/mL ~ 約 0.75ng/mL である、請求項94記載の方法。

【請求項 9 9】

C_{max} が約 0.84ng/mL ~ 約 1.54ng/mL である、請求項94記載の方法。

【請求項 1 0 0】

C_{max} が約 0.31ng/mL である、請求項94記載の方法。

【請求項 1 0 1】

C_{max} が約 0.56ng/mL である、請求項94記載の方法。

【請求項 1 0 2】

C_{max} が約 1.19ng/mL である、請求項94記載の方法。

【請求項 1 0 3】

C_{max} が、ヒト患者においてパークリソソン病の症状を改善するのに有効なレベルで1日 ~ 7日間維持される、請求項94記載の方法。

【請求項 1 0 4】

C_{max} が、ヒト患者においてパークリソソン病の症状を改善するのに有効なレベルで1週 ~ 6週間維持される、請求項94記載の方法。

【請求項 1 0 5】

C_{max} が、ヒト患者においてパークリソソン病の症状を改善するのに有効なレベルで7週間維持される、請求項94記載の方法。

【請求項 1 0 6】

C_{max} が、ヒト患者においてパークリソソン病の症状を改善するのに有効なレベルで8週間 ~ 28週間維持される、請求項94記載の方法。

【請求項 1 0 7】

前記方法によって、貼付剤がヒト患者の身体に適用される場所にかかわらずパークリソソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度が得られる、請求項94記載の方法。

【請求項 1 0 8】

1つ又は複数の貼付剤が毎日取り替えられる、請求項94記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 109】

C_{max} が、ヒト患者においてパーキンソン病の症状を改善するのに有効なレベルで1日～2週間維持される、請求項94記載の方法。

【請求項 110】

ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、パーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度を得ることができるロチゴチン製剤を24時間にわたって投与することを含み、ロチゴチンがヒト患者の身体に投与される場所にかかわらず、 C_{max} が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLであり、 AUC_{0-t} が約3.3ng/mL[·]h～約32.2ng/mL[·]hである、前記方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】**【0001】**

本出願は、いずれも2004年9月29日出願の米国仮出願第60/613,760号及び同第60/613,761号、及び2002年3月12日出願の米国仮出願第60/363,638号の恩典を主張する2002年5月7日出願の米国出願第10/139,894号、及び2002年3月12日出願の米国仮出願第60/363,655号の恩典を主張する2002年5月7日出願の米国出願第10/140,096号の恩典を主張する。これらの出願の全ての内容は、本願明細書に含まれるものとする。

発明の内容をより充分に記載するために種々の参考文献が本出願を通して引用されている。これらの参考文献は、全体で本願明細書に含まれるものとする。

発明の分野

20

本発明は、パーキンソン病又は下肢静止不能症候群の症状を治療又は改善するのに充分な量のロチゴチンを充分な速度で送達する皮膚貼付剤(経皮治療システム(TTS)としても知られる)に関する。

【背景技術】**【0002】**

ドーパミン作動系は、神経伝達物質としてドーパミンを用い、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、統合失調症を含む多くの疾患の病因に重要な役割を果たしている(Seigel, G., et al., Basic Neurochemistry, 4th Ed., 1989, pp 815-822 and 864-866)。ドーパミン作動系は、また、うつ病(Dougherty, D., et al., J. Clin. Psychiatry, 1998; 59, Suppl 5:60-63)、下肢静止不能症候群(RLS) (Trenkwalder, C., et al. Lancet Neurol. 2005 Aug;4(8): 465-75.)、睡眠時周期的脚運動 PLMS (O'Brien, C., CNI Review Medical Journal, Spring 1999, Volume 10, No. 1)についても関係がある。

30

【0003】

パーキンソン病は、主に中年以降の疾患であり、男性と女性双方が罹患する。パーキンソン病発症の最も多い割合は70歳を超える年齢層であり、パーキンソン病がその集団の1.5～2.5%に存在する。発症の平均年齢は58～62歳であり、ほとんどの患者が50～79歳でパーキンソン病を発症する。米国だけで約800,000人がパーキンソン病に罹っている。

パーキンソン病は、黒質におけるドーパミン作動性ニューロンの変性によって引き起こされると考えられる。要するに、これにより、緊張性ドーパミン分泌の低下と尾状核におけるニューロン活性のドーパミン関連の変調、従って、或る脳領域におけるドーパミンの不足が生じる。神経伝達物質アセチルコリンとドーパミンから生じた平衡異常により、最終的に、疾患が関連した症状になる。通常運動系疾患とみなされるが、パーキンソン病は、現在、運動系と非運動系双方を含むより複雑な疾患であると考えられている。この衰弱性疾患は、震動、運動緩慢、硬直、運動障害、歩行障害及び言語障害を含む主要な臨床的特徴が確認される。ある患者において、これらの症状に痴呆が伴うことがある。自律神経系の関係は、起立性低血圧症、発作の潮紅、温度調節による問題、便秘、膀胱や括約筋制御の低下を生じることがある。意欲喪失やうつ病のような心理的疾患もパーキンソン病に伴うことがある。

40

【0004】

パーキンソン病の初期の運動障害は、黒質ドーパミン放出細胞の初期の変性に由来する

50

ことがある。このニューロンの変性は、黒質を線条体に連結するドーパミン作動性経路の欠損を生じる。疾患が進行するにつれて、治療不応の運動性の異常、自律神経の異常、精神的異常が生じることがあり、これは線条体の受容体機序の進行性変性があることを意味する。

パーキンソン病の臨床診断は、特徴的な身体的徵候、例えば、震動、骨格筋の硬直、運動緩慢、姿勢反射障害、歩行障害の存在に基づく。疾患は、発症が段階的で、遅い進行性で、臨床症状が可変であることが知られている。症状が起こる前の年齢を適合させた制御に見られるレベルより線条体のドーパミン含量が20%まで減少する証拠が示されている。

パーキンソン病の治療は、なかでも、L-ドーパによって試みられており、これはなおパーキンソン病の治療の標準的なものである。L-ドーパは、ドーパミンの前駆物質として血液脳関門を通過し、その後、脳においてドーパミンに変換される化合物である。L-ドーパは、パーキンソン病の症状を改善するが、重い副作用を引き起こすことがある。その上、薬剤は、治療の最初の2~3年後にその有効性を失う傾向がある。5~6年後には、L-ドーパ治療による患者の25%~50%しか改善を維持しない。

【0005】

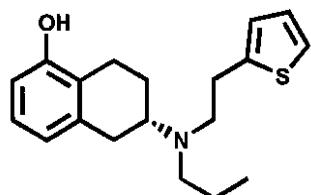
更に、パーキンソン病の現在用いられている治療の主要な欠点は、“変動症候群”の最終的な徵候であり、運動障害による運動性の“オン”的期間と運動機能減少症又は運動不能症による“オフ”的期間が交互になることを特徴とする“全か無か”的症状が生じる。経口抗パーキンソン治療により予測できない又は一定しない“オン-オフ”現象を示す患者は、L-ドーパや他のドーパミン作用薬の静脈内投与に予測できる有益な応答を有し、薬剤の血漿濃度の変動が“オン-オフ”現象に関与することを示している。“オン-オフ”変動の頻度もまた、ドーパミン受容体作用薬アボモルフィンやリスリドの点滴によって改善されてきた。しかしながら、投与方法は不便である。それ故、より安定な血漿レベルを与える他の投与方法も有益である。

上述したように、パーキンソン病の1つの治療方法は、ドーパミン受容体作用薬を含む。ドーパミン作用薬としばしば呼ばれるドーパミン受容体作用薬は、ドーパミンと構造的に異なるが、ドーパミン受容体に結合し且つドーパミンのそれに匹敵する作用の引き金となる。副作用が減少したことにより、物質が既知のドーパミン受容体サブタイプの1つ又はサブセットに選択的に結合又は相互作用する場合に有利である。現在、数種類の同定されたドーパミン受容体サブタイプがあり、D1、D2、D3受容体が最も良く確認されている。

パーキンソン病の症状を治療するために用いられてきた1つのドーパミン受容体作用薬は、ロチゴチン呼ばれる化合物である。ロチゴチンは、下記構造を有する(6S)-6-{プロピル[2-(2-チエニル)エチル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレノール(CAS No. 99-755-59-6)である。

【0006】

【化1】



【0007】

今まで、ロチゴチン投与のための種々のTTSが記載されている。公開されたPCT国際出願第94/07468号には、本質的には、外相として疎水性ポリマーと、その中に含有し且つ主に薬剤と水和シリカを含有する分散親水相で形成されている、2相マトリックスにおける活性物質として塩酸ロチゴチンを含有する経皮治療システムが開示されている。シリカは、親水性塩によるTTSの可能な最大の充填を増大させる。その上、国際出願94/07468において開示される製剤は、通常、追加の疎水性溶媒、透過促進物質、分散剤及び特に、親油性ポリマー相における有効成分の水溶液を乳化するのに必要とされる乳化剤を含有する。

10

20

30

40

50

このようなシステムを用いて調製されるTTSは、健康な被検者とパーキンソン患者において試験された。このシステムを用いて得られる平均薬剤血漿レベルは、10mgの塩酸ロチゴチンを含有する20cm² 貼付剤において約0.15ng/mLであった。このレベルは、パーキンソン病に関連した症状の真に有効な治療又は改善を達成するには低すぎると考えられる。

【0008】

種々の経皮治療システムは、更に、公開されたPCT国際出願第99/49852号に記載されている。この特許出願に用いられるTTSは、マトリックスの成分について不活性な裏打層、ロチゴチン又は塩酸ロチゴチンの有効量を含有する粘着マトリックス層及び使用前に除去される保護膜を備えている。マトリックスシステムは、ロチゴチンの溶解度が少なくとも5%の、アクリレート又はシリコーンに基づく、非水ポリマー粘着剤系から構成される。
マトリックス系は、無機ケイ酸塩粒子を本質的に含まない。国際出願第99/49852号の実施例1及び2と図1において、2つの経皮治療システムが比較されている。これらは、アクリレート又はシリコーン粘着剤に基づくものである。国際出願第99/49852号の図1は、シリコーン貼付剤がアクリレート貼付剤とほぼ同じ量の有効成分を皮膚を通して放出することを示している。このことは、使われる粘着剤試験系から独立している、試験管内のモデルにおけるほぼ同一の薬剤流出速度によって証明されている。それ故、ヒト皮膚による同一の流出速度が予想された。

国際出願第99/49852号に用いられるシリコーン貼付剤の薬剤含量はアクリレート貼付剤に用いられる薬剤含量より少なかったことは留意すべきである。しかしながら、このことは、公開されたPCT出願の実施例1及び2に用いられるそれぞれのポリマーシリコーン粘着剤とアクリレート粘着剤における単に薬剤放出容量の差を反映するだけである。アクリレート系はシリコーン系より薬剤を溶解することができるが、シリコーンは薬剤をより速く皮膚に放出させることができる。これらの2つの作用は相互に補償するので、国際出願第99/49852号に用いられるアクリレートとシリコーン系は、得られる薬剤血漿レベルにおいて、それ故、治療効力においてほとんど等価である。

【0009】

国際出願第94/07468号に開示されるシリコーン製剤の欠点は、国際出願第99/49852号の実施例1のアクリレートベースのTTSのみの臨床試験(安全性と薬物動態学の実験)にもたらされた。このTTSの試験管内ヒト皮膚全体の安定した平均流出速度は、15.3 μg/cm²/hになった。しかしながら、アクリレートベースのTTSさえ、パーキンソン病の実際に有効な治療を可能にするには低すぎるロチゴチンの不十分な血漿レベルを示した。30mg(20cm²)の貼付剤だけが0.12ng/mLの平均最大血漿濃度を得たが、7.5mgを含有する5cm² 貼付剤は0.068ng/mLの平均最大血漿濃度を得た。更にまた、このような値は、パーキンソン病の治療において真の治療の進行を得るには低すぎる。要するに、国際出願第94/07468号に開示される20cm² シリコーン貼付剤も国際出願第99/49852号に開示される20cm² アクリレート貼付剤もパーキンソン病の治療に満足な治療有効性を示すのに充分な薬剤血漿レベルを示さなかつた。

【0010】

下肢静止不能症候群(RLS)は、強い運動衝動に付隨した脚における仮性感覚としてそれ自体を表す神經系疾患である。RLSの症状には、刺痛、引っ張り、痛み、痒み、熱傷、痙攣又は疼痛が含まれ、動くための抑えられない衝動に関与する人において引き起こされる。この疾患は、関与する人が静止しているときに最もしばしば起こる。その付隨する運動衝動を有するこの感覚障害により不穏状態や睡眠妨害が生じるのは特に夜の睡眠の間である。RLSはあらゆる年齢で起こり得るが、人が歳をとるにつれて頻度が増大する。一般的な集団の約10%が罹患する。症状の性質から、RLSは睡眠障害の最も一般的な原因の1つである。20-40歳において、RLSは睡眠・覚醒問題が5%を占め、40-60歳においては20%を占め、60歳を超える人においては35%を占める。睡眠の質、従って患者の生活の質がRLSのためにますます悪化するか又は患者が昼間傾眠を起こすと、治療の必要性が示される。このような治療の必要性は、通常40-50歳で始まる(米国特許出願公開公報第2004/0048779号、段落0002~0005)。

10

20

30

40

50

【0011】

治療試験は、ドーパデカルボキシラーゼ阻害剤と組合わせたドーパミン作用薬、アヘン剤、ベンゾジアゼピン、カルバマゼピン、クロニジン又はレボドパ(L-DOPA)による単独療法の治療において得られる多様な結果を示した。RLSを治療するためのL-DOPAの使用は、特に多数の論文の課題であった。L-DOPA長期治療により睡眠や生活の質が改善された障害が明らかに軽減される。しかしながら、L-DOPA治療の欠点は、多数の患者においてその有効性は次第に弱くなり及び/又はRLSの問題が午前中の方へ移動する(元に戻る)か又は障害が日中にさえ起こっていた問題を悪化させる(増加させる)という事実にある(米国特許出願公開公報第2004/0048779号、段落0006)。

ロチゴチンの投与によって、RLS症状が抑制及び減少することがわかる(米国特許出願公開公報第2004/0048779号、段落0012)。

10

【発明の開示】

【0012】

健康な被検者と初期段階のパーキンソン患者の双方を含むヒト臨床試験の結果に基づいて、本発明者らは、シリコーンマトリックスと遊離塩基の形のロチゴチンを含む経皮治療システム(TTS)が予想外に高い血漿レベルのロチゴチンによるロチゴチン薬物動態学的プロファイル、放出制御、実質的に安定な経時ロチゴチン血漿レベル、及び貼付剤が種々の皮膚部位に配置されたときの実質的に均一なロチゴチン血漿レベルを生じることを見出した。例えば、本発明者らは、遊離塩基の形のロチゴチンを含有するシリコーンベースのTTSが9mgのロチゴチンを含有する20cm²シリコーン貼付剤についてほぼ0.5ng/mLの範囲の平均最大薬剤血漿レベルを示すことを証明した。

20

このように、本発明は、パーキンソン病の症状を改善するのに有効な定常状態血漿濃度を達成する毎日投与の反復を可能にする治療用法を企図する。特に、本発明の方法は、連続ロチゴチン血漿レベルを生じ、これはパルス血漿レベルを生じる用法より有効な治療であり得る。

20

【0013】

本発明は、ロチゴチンの実質的に制御された放出を示し且つそれを必要としているヒト患者において24時間にわたって実質的に定常状態のロチゴチン薬物動態学的プロファイルを誘発するための方法であって、ロチゴチンのC_{max}が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLであり、AUC_{0-t}が約3.3ng/mL·h～約32.2ng/mL·hであり、前記ヒト患者にロチゴチンを投与することを含む前記方法に関する。他の態様においては、ロチゴチンの実質的に制御された放出を示し且つ他のより長い時間にわたって実質的に定常状態のロチゴチン薬物動態学的プロファイルを誘発するための方法であって、ヒト患者が、パーキンソン病、下肢静止不能症候群又はドーパミン作動系と関連がある他の疾患に罹患している、前記方法に関する。本発明は、また、ロチゴチン貼付剤の多回投与のための方法、及びロチゴチンの実質的に制御された放出を示し且つ種々の皮膚部位にロチゴチン皮膚貼付剤を配置することによって実質的に定常状態のロチゴチン薬物動態学的プロファイルを誘発するための方法に関する。本発明の方法は、約0.14ng/mL～約1.54ng/mLのレベルのC_{max}及び約3.3ng/mL·h～約32.2ng/mL·hのレベルの曲線(AUC_{0-t})下の平均領域を維持するのに有効な種々の間隔でロチゴチン投与を包含する。本発明は、また、毎日経皮性適用部位を回転させることを含む方法であって、薬物動態学的プロファイルが不变のままである、前記方法に関する。

30

【0014】

他の態様においては、本発明は、約4～約20mgのロチゴチンを含む、ヒト患者に経皮投与するためのロチゴチン放出制御製剤であって、前記製剤が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLのロチゴチンの平均最大血漿濃度(C_{max})及び約3.3ng/mL·h～約32.2ng/mL·hの最後の定量化可能な濃度(AUC_{0-t})までの曲線下の平均面積を示す前記製剤に関する。

40

本発明の他の好ましい態様においては、製剤によって誘発されるロチゴチンのC_{max}は、約0.20ng/mL～約1.30ng/mL；約0.30ng/mL～約1.20ng/mL；約0.14ng/mL～約0.48ng/mL；約0.37ng/mL～約0.75ng/mL；又は約0.84ng/mL～約1.54ng/mLである。本発明の更に他の好ましい態様においては、誘発されたC_{max}は、約0.31ng/mL；約0.56ng/mL；又は約1.19ng/mL

50

である。

【0015】

本発明の他の態様においては、時間“ t ”にわたる薬物動態学的プロファイルの誘発された曲線下の面積(“ AUC_{0-t} ”)は、約4.0ng/mL[·]h～約30.0ng/mL[·]h; 約5.0ng/mL[·]h～約25.0ng/mL[·]h; 約3.3ng/mL[·]h～約8.9ng/mL[·]h; 約7ng/mL[·]h～約15.2ng/mL[·]h; 又は約15.2ng/mL[·]h～約32.2ng/mL[·]hである。他の態様においては、誘発された AUC_{0-t} は、約6.1ng/mL[·]h; 約11.1ng/mL[·]h; 又は約23.7ng/mL[·]hである。

本発明の他の態様においては、ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、投与時に、約0.14ng/mL～約1.54ng/mLの C_{max} が得られ、 AUC_{0-t} が約3.3ng/mL[·]h～約32.2ng/mL[·]hである、ロチゴチンを投与することを含む、前記方法が提供される。

【0016】

本発明の他の態様においては、ヒト患者において下肢静止不能症候群を治療するための方法であって、投与時に、約0.14ng/mL～約1.54ng/mL C_{max} が得られ、 AUC_{0-t} が約3.3ng/mL[·]h～約32.2ng/mL[·]hである、ロチゴチンを投与することを含む、前記方法が提供される。

一実施態様においては、本発明は、ヒト患者に経皮投与のための放出制御ロチゴチン製剤であって、前記ヒト患者の身体に適用される場所にかかわらず前記製剤が同じ薬物動態学的プロファイルを示す、前記製剤に関する。好適実施形態においては、患者は、パーキンソン病を罹患している。他の好ましい実施態様においては、患者は、下肢静止不能症候群を罹患している。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

I. 経皮治療システム

本発明の経皮治療システム(TTS)は、当該技術において既知である方法を用いて又は公開された米国特許出願第2003/0026830号、同第2003/0027793号及び米国特許第6,884,434号に記載されるように調製することができ、TTSの調製に関する開示は、本願明細書に全体で含まれるものとする。

実施態様においては、本発明のTTSは、1以上の層から構成されるレザバー又はマトリックス型経皮システムである。実施態様においては、更に、TTSには、裏打層及び使用前に除去されるライナ層が含まれる。

【0018】

好ましい実施態様においては、本発明のTTSは、下記3つの層から構成される薄いマトリックス型経皮システムである。

(1) その内側が好ましくはシリコン処理され且つ外側又は透明なポリエステルフィルム上に顔料層で被覆されたアルミニウムを施したポリエステルホイルからなる可撓性の裏打ち；及び

(2) 活性成分ロチゴチン、アスコルビルパルミテート、dl-トコフェロール、シリコン粘着剤、ポビドン、及びメタ重亜硫酸ナトリウムを含む粘着性薬剤マトリックス層；及び

(3) 透明なフルオロポリマー被覆ポリエステルフィルムを含む保護ライナ、ライナは適用前に除去される。

【0019】

TTSを製造するため的好ましい方法は、米国特許出願公開公報第2003/0026830号の段落3-42及び米国特許出願公開公報第2003/0027793号の段落37-41に記載され、これらの明細書の記載は本願明細書に含まれるものとする。

本発明の好ましいTTSは、約4～約20mgのロチゴチン遊離塩基を含有することができる。好ましい実施態様においては、TTSは、約4.5mgのロチゴチン遊離塩基、約9mgのロチゴチン遊離塩基、約13.5mgのロチゴチン遊離塩基、又は約18mgのロチゴチン遊離塩基を含有する。他の好ましい実施態様においては、TTSは、5-25% (w/w) ロチゴチンを含有する。

本発明の好ましい実施態様においては、TTSは貼付剤の形である。貼付剤の放出表面積は、約10cm²～約40cm²であってもよい。本発明の好ましい実施態様においては、貼付剤の

10

20

30

40

50

放出表面積は、約10cm²、約20cm²、約30cm²又は約40cm²である。

本発明の好ましい実施態様は、以下の1つ以上：薬学的に許容しうる担体(例えば、ポリビニルピロリドン)、重亜硫酸ナトリウム、アスコルビルパルミテート、DL-α-トコフェロール、アミン抵抗性高粘着性シリコーン粘着剤(例えば、BIO-PSA(登録商標) Q7-4301; Dow Corning)、アミン抵抗性中程度粘着性シリコーン粘着剤(例えば、BIO-PSA(登録商標) Q7-4201、Dow Corning)を含有するTTSを用いる。例えば、好ましい120cm²貼付剤TTSは、表1に記載される量で成分を含有する。

【0020】

表1

成分	量(mg)
ロチゴチン遊離塩基	9.00
ポリビニルピロリドン	2.00
シリコーンBIO-PSA(登録商標)Q7-4301	44.47
シリコーンBIO-PSA(登録商標)Q7-4201	44.46
アスコルビルパルミテート	0.02
DL-α-トコフェロール	0.05
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.0006

10

20

30

40

50

【0021】

特に好ましい実施態様においては、TTSは、ロチゴチン遊離塩基を含有する粘着マトリックス層をパーキンソン病又は下肢静止不能症候群(RLS)の症状の治療に有効な量で含み、ここで、マトリックスは、ロチゴチン遊離塩基が分散するシリコーンベースのポリマー粘着性システム；マトリックス層の成分に不活性の裏打層；及び使用前に除去されるマトリックス層を覆っている保護ホイル又はシートに基づいている。TTSは、また、凝着、例えば、ポリビニルピロリドンを改善するために不活性充填剤を更に含むことができる。TTSは、また、親水性ポリマー(例えば、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドンと酢酸ビニルのコポリマー、エチレンと酢酸ビニルのコポリマー)の形でロチゴチン粒子の均一な分散液を促進する添加剤を更に含むことができる。

上述の親水性ポリマーがポリビニルピロリドンである場合、ポリビニルピロリドンは不溶性粒子の形で活性物質含有マトリックス層に1.5 - 5%(w/w)の濃度で存在する。

好ましい一実施態様においては、本発明のTTSはパーキンソン病又は下肢静止不能症候群(RLS)を治療するために用いられる。本明細書に用いられる用語“治療”は、完全な治癒に至る真の原因となる治療より、パーキンソン病又はRLSの症状の治療又は改善を示すことを意味する。

【0022】

II. ロチゴチン薬物動態及びTTS

A. 薬物動態

本発明の実施態様においては、製剤によって誘発されるロチゴチンのC_{max}は、約0.20ng/mL ~ 約1.30ng/mL; 約0.30ng/mL ~ 約1.20ng/mL; 約0.14ng/mL ~ 約0.48ng/mL; 約0.37ng/mL ~ 約0.75ng/mL; 又は約0.84ng/mL ~ 約1.54ng/mLである。本発明の更に他の好ましい態様においては、誘発されたC_{max}は、約0.31ng/mL; 約0.56ng/mL; 又は約1.19ng/mLである。

他の本発明の態様においては、時間“t”にわたる薬物動態学的プロファイルの誘発された曲線下の面積(“AUC_{0-t}”)は、約4.0ng/mL^{*}h ~ 約30.0ng/mL^{*}h; 約5.0ng/mL^{*}h ~ 約25.0ng/mL^{*}h; 約3.3ng/mL^{*}h ~ 約8.9ng/mL^{*}h; 又は約15.2ng/mL^{*}h ~ 約32.2ng/mL^{*}hである。他の態様においては、誘発されたAUC_{0-t}は、約6.1ng/mL^{*}h; 約11.1ng/mL^{*}h; 又は約23.7ng/mL^{*}hである。

他の好ましい実施態様においては、TTSは、ヒトにおいてパーキンソン病を治療するための方法であって、投与時に、約0.14ng/mL ~ 約1.54ng/mLのC_{max}を示し且つAUC_{0-t}が約3.3ng/mL^{*}h ~ 約32.2ng/mL^{*}hであるロチゴチンを投与することを含む、前記方法に用いられる。

【 0 0 2 3 】

本発明は、24時間にわたって0.5mg～20mgのロチゴチンを投与するために用いられるTTSを企図する。

好みの実施態様においては、本発明のTTSは、24時間にわたって2、4、6、又は8mgのロチゴチンを投与するために用いられる。ある種の実施態様においては、上述の用量を送達するために用いられるTTSは、適用時に、それぞれ4.5、9、13.5又は18mgのロチゴチンを含有する。

1日1回適用される場合、本発明のTTSは、持続し且つ相対的に安定なロチゴチン血漿レベルを生じる。図1-図2は、好みの貼付剤(実施例1に記載される)の単回投与後の24時間にわたって持続し且つ相対的に安定なロチゴチン血漿レベルを示すグラフである。Chase, T.N., Drugs 55 Suppl. 1: 1 - 9 (1998); Stocchi, F. and Olanow, C.W., Neurology 62 (1 Suppl. 1): S56 - S63 (2004).

10

【 0 0 2 4 】

ロチゴチンは、本発明のTTSを皮膚に適用後に制御された速度で放出される。TTSのロチゴチン含量の約45%は、24時間以内に放出される。定常状態のロチゴチン血漿濃度は、TTSは患者が24時間着けている場合、経皮投与の1～2日後に達し、TTSの一日一回の適用によって維持される。neuproTMを用いたロチゴチン有効性の臨床試験において、ロチゴチンの平均トラフ血漿濃度は、治療維持の6ヶ月にわたって安定であった。ロチゴチンのバイオアベイラビリティは、全ての適用部位全体に同様であった。図9は、本発明のTTSが腰、肩、上腕、大腿、腹部又は脇腹に投与されるにしても、例えば、 AUC_{0-t} と C_{max} が匹敵することを示すグラフである。

20

ロチゴチン血漿レベルは、複合していない血液試料又は複合した血液試料において求めた。

健康な被検者とパーキンソン病患者における本発明のTTSの毎日の適用からロチゴチンにさらされることにより、一貫した曝露プロファイルが示された。毎日の投与の反復により、安定な血漿レベルが得られた。TTSの除去後、血漿レベルは、5～7時間の排出半減期によって低下する。

健康な被検者に本発明の好みのTTSの単回又は多回適用した後の薬物動態パラメータ実験を表2にまとめる。

30

【 0 0 2 5 】

表2

(n) 用量/24時間(TTS次元) (n)	設計	$C_{max}^{#1}$	$AUC_{0-t}^{#1}$ (ng/mL*h)	$CL^{#1}$ (L/min)
4.5 mg (10 cm ²) (n = 29)	MD ^{#2}	0.31 ± 0.17	6.1 ± 2.8	8.1 ± 5.3
9 mg (20 cm ²) (n = 13)	SD ^{#3}	0.56 ± 0.19	11.1 ± 4.1	8.0 ± 2.2
18 mg (2*20 cm ²) (n = 11)	SD ^{#3}	1.19 ± 0.35	23.7 ± 8.5	7.5 ± 2.0

#1 平均±SD
#2 多回投与、実施例2を参照のこと
#3 単回投与、実施例1を参照のこと
 C_{max} は、平均最大血漿濃度である。
 AUC_{0-t} は、最後の定量化可能な濃度までの曲線下の平均面積である。
 CL は、クリアランスである。

10

20

30

40

40

50

【0026】

B. 好ましい実施態様

本発明の好ましい実施態様においては、TTSは、約4～約20mgのロチゴチンを含む、ヒト患者に対する経皮投与のための放出制御ロチゴチン製剤を含有し、前記製剤により約0.14 ng/mL～約1.54ng/mLのロチゴチンの平均最大血漿濃度(C_{max})と約3.3ng/mL*h～約32.2ng/mL*hの最後の定量化可能な濃度までの曲線下の平均面積(AUC_{0-t})が得られる。

本発明の好ましい実施態様においては、TTSは、約4.5～約18mgのロチゴチンを含む、ヒト患者に対する経皮投与のための放出制御ロチゴチン製剤を含有し、前記製剤により約0.14ng/mL～約1.54ng/mLのロチゴチンの平均最大血漿濃度(C_{max})と約3.3ng/mL*h～約32.2ng/mL*hの最後の定量化可能な濃度までの曲線下の平均面積(AUC_{0-t})が得られる。

なお他の好ましい実施態様においては、TTSは、パーキンソン病に罹っているヒト患者において24時間にわたる定常状態のロチゴチン薬物動態学的プロファイルを誘発するための方法に用いられ、ここで、ロチゴチンの C_{max} は、約0.14ng/mL～約1.54ng/mLであり、 AUC_{0-t} は、約3.3ng/mL*h～約32.2ng/mL*hであり、前記方法はロチゴチンを前記ヒト患者に投与することを含んでいる。

【0027】

一実施態様においては、本発明は、ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、パーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度を得ることができるロチゴチン製剤を患者に投与することを含み、 C_{max} が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLであり、曲線下の平均面積(AUC_{0-t})が約3.3ng/mL*h～約32.3ng/mL*hである、前記方法に関する。或る実施態様においては、製剤は、24時間間隔で毎日投与される。

他の実施態様においては、本発明は、ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、患者にパーキンソン病の症状を改善するのに有効血漿濃度を維持することができるロチゴチン製剤を投与することを含み、 C_{max} が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLのレベルで維持され、曲線下の平均面積(AUC_{0-t})が約3.3ng/mL*h～約32.3ng/mL*hである、前記方法に関する。

更に他の実施態様においては、本発明は、ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、ロチゴチンを含む経皮治療システム(TTS)を適用することを含み、TTSがパーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度を得ることができ、 C_{max} が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLであり、曲線下の平均面積(AUC_{0-t})が約3.3ng/mL*h～約32.2ng/mL*hである。

*hである、前記方法に関する。

【0028】

実施態様においては、更に、本発明は、ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、ヒト患者においてパーキンソン病の症状を改善するのに有効なロチゴチンの平均最大血漿濃度(C_{max})をヒト患者において生じる量のロチゴチン4mg～20mgを含む1つ以上の経皮貼付剤をヒト患者に適用することを含み、患者におけるロチゴチンの C_{max} が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLのレベルで持続され、患者におけるロチゴチンの最後の定量化可能な濃度(AUC_{0-t})が約3.3ng/mL *h～約32.2ng/mL *hのレベルで維持される、前記方法に関する。

【0029】

実施態様においては、更に、本発明は、ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、

a) ヒト患者に4mg～20mgの量のロチゴチンを含む1つ以上の経皮貼付剤を適用する段階；
b) 段階a)の1つ又は複数の貼付剤を除去すると共にヒト患者においてパーキンソン病の症状を改善するのに有効なロチゴチンの平均最大血漿濃度(C_{max})をヒト患者において生じる間隔で4mg～20mgの量のロチゴチンを含む他の1つ又は複数の貼付剤をヒト患者に適用する段階；及び

c) ヒト患者においてパーキンソン病の症状を改善するのに有効レベルでヒト患者においてロチゴチンの C_{max} を維持するのに必要とされる段階b)を繰り返す段階を含み、ロチゴチンの C_{max} が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLのレベルで維持される、前記方法に関する。

【0030】

本発明の好ましい実施態様においては、ヒト患者におけるロチゴチンの C_{max} は、3日間～28週間、1～7日間、1～6週間、7週間、8～28週間又は28週間持続する。

本発明の他の好ましい実施態様においては、1つ又は複数の貼付剤が除去され、他の1つ又は複数の貼付剤が毎日、一日2回、毎週、一週2回、毎月又は一月2回適用される。

本発明の他の好ましい態様においては、ヒト患者におけるロチゴチンの C_{max} は、約0.20ng/mL～約1.30ng/mL；約0.30ng/mL～約1.20ng/mL；約0.14ng/mL～約0.48ng/mL；約0.37ng/mL～約0.75ng/mL；又は約0.84ng/mL～約1.54ng/mLのレベルで持続する。本発明の更に他の好ましい態様においては、誘発された C_{max} は、約0.31ng/mL；約0.56ng/mL；又は約1.19ng/mLである。

【0031】

一実施態様においては、本発明は、ヒト患者に経皮投与するための放出制御ロチゴチン製剤であって、前記ヒト患者の身体に適用される場所にかかわらず前記製剤がパーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度を示すことができる、前記製剤に関する。好ましい実施態様においては、患者は、パーキンソン病を罹患している。他の好ましい実施態様においては、患者は、下肢静止不能症候群を罹患している。なお他の実施態様においては、患者は、ドーパミン作動系に関連した疾患に罹患している。

他の実施態様においては、本発明は、それを必要としているヒト患者において24時間にわたって定常状態のロチゴチン薬物動態学的プロファイルを誘発するための方法であって、前記ヒト患者にロチゴチンを投与することを含み、ここで、ロチゴチンの C_{max} が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLであり、 AUC_{0-t} が約3.3ng/mL *h～約32.2ng/mL *hであり、前記方法により、ロチゴチンがヒト患者の身体に投与される場所にかかわらず同様の C_{max} と AUC_{0-t} が得られる、前記方法に関する。

他の実施態様においては、本発明は、ヒト患者のパーキンソン病を治療するための方法であって、パーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度を得ることができるロチゴチン製剤を24時間にわたって患者に投与することを含み、 C_{max} が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLであり、 AUC_{0-t} が約3.3ng/mL *h～約32.2ng/mL *hである、前記方法に関する。

他の実施態様においては、本発明は、ロチゴチンがヒト患者の身体に投与される場所にかかわらずパーキンソン病の症状を改善するのに有効な同様の血漿濃度を示す方法に関する

10

20

30

40

50

る。

【0032】

更に他の実施態様においては、本発明は、ヒト患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、ヒト患者においてパーキンソン病の症状を改善するのに有効な血漿濃度を得る患者に4mg～20mgの量のロチゴニンを含む1つ以上の経皮貼付剤を適用することを含み、 C_{max} が約0.14ng/mL～約1.54ng/mLのレベルで維持され、患者におけるロチゴニンの曲線下の平均面積(AUC_{0-t})が約3.3ng/mL[·]h～約32.2ng/mL[·]hである、前記方法に関する。

本発明の実施態様においては、単回の1日量のロチゴニンが開始されなければならず、その後、有効量まで増加分で増加されなければならない。他の実施態様においては、用量は経皮治療システム(TTS)によって投与される。更に他の実施態様においては、TTSは、一日一回適用される。実施態様においては、更に、TTSは、同時に毎日適用されなければならない。他の実施態様においては、TTSの適用部位は、毎日、例えば、右側から左側へ、上体から下の方へ移動させなければならない。

或る実施態様においては、経皮システムは、48時間毎に、好ましくは24時間毎に置き換えられる。適用部位は、薬物動態学的プロファイルに影響しない。限定されない例においては、TTSは、腹部、大腿、腰、脇腹、肩又は上腕の正面に適用する。好ましくは、TTSは毎日、例えば、右側から左側へ、上体から下の方へ移動させる。好ましくは、TTSは、同じ部位に7日毎に、10日毎に、14日毎に、17日毎に又は21日毎に2回以上適用されない。

本発明の範囲を制限せずに、以下の実施例によって本発明を示す。

【0033】

略語

本明細書の上で及び他で用いられる以下の用語及び略語は下で定義される意味を有する。

AUC_{0-t} : ゼロから最後の定量化可能な濃度までの曲線下の面積

$AUC(0-48)$: ゼロから投与後48時間まで曲線下の面積

$AUC_{0-\infty}$: ゼロから最初の24時間後の曲線下の面積(AUC_{0-24})を用い、 $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-24} + 24\text{時間}/k_{el}$ の血漿濃度のような無限に外挿して算出した無限までの曲線下の面積

$C_{through}$: 測定トラフ血漿濃度

CL: 全身クリアランス

C_{max} : 最大測定血漿濃度

$C_{max, \Delta t}$: 用量間隔 Δt の間の最大測定血漿濃度

C_{min} : 最少測定血漿濃度

$C_{min, \Delta t}$: 用量間隔 Δt の間の最小測定血漿濃度

CV: 変動係数

k_{el} : 放出の速度定数

LLQ: 定量化の下限

std: 標準偏差

swing: $(C_{max} - C_{min}) / (0.5 * C_{max} + 0.5 * C_{min}) * 100\%$ によって算出された血漿濃度の変動

t_{lag} : 遅れ時間；吸収の開始までの所要時間

t_{max} : C_{max} の時間

t_{min} : C_{min} の時間。

(投与部位:H=腰、S=肩、UA=上腕、T=大腿、AB=腹部、F=脇腹)

【実施例】

【0034】

実施例1

試験設計及び被検者集団

单一施設の、非盲検の、単回投与の、3方向重複の臨床試験を行って、シリコーン経皮貼付剤とアクリル経皮貼付剤からロチゴニンの血中濃度と比較バイオアベイラビリティを評価した。アクリル経皮貼付剤は、国際出願第99/49852号の教示に従って製造した。シ

10

20

30

40

50

リコーン経皮貼付剤は、米国特許出願公開公報第2003/0026830号の段落38-42、米国特許出願公開公報第2003/0027793号の段落37-41、米国特許第6,884,434号、第5-6欄、実施例2の教示に従って製造し、以下の成分が含まれた。

【0035】

貼付剤A

成分名	mg/20 cm ² 貼付剤
ロチゴチン	9.00
シリコーン粘着剤4301	44.47
シリコーン粘着剤4201	44.46
プロビドン	2.00
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.0009
アスコルビルパルミテート	0.02
ビタミンE(DL- α -トコフェロール)	0.05
Scotchpak 1109(裏打フィルム)	20 cm ²

10

20

【0036】

貼付剤B

成分名	mg/20 cm ² 貼付剤
ロチゴチンHC1	33.48
三ケイ酸ナトリウム	19.2
オレイルアルコール	12
酢酸ビニル-アクリレートコポリマー	44.26
Eudragit E 100	11.06
ポリエステル(分離フィルム)	20 cm ²
シリコーン粘着剤4301(上に置く)	174.6
シリコーン油Q7 9120(上に置く)	5.4
Hostaphan RN 15裏打フィルム	30 cm ²

30

40

【0037】

最初の期間において、単一のシリコーン貼付剤を14人の健康な男性被検者(白色人種、18-50歳)の各々に24時間投与した。6日目洗い流した後、同じ被検者に単一のアクリル貼付剤Bを第2の期間において24時間無作為順序で投与し、続いて更に6日目に洗い流し、その後、2つのシリコーン貼付剤Aを第3期間において24時間投与するか又は2つのシリコーン貼付剤Aを第2期間において24時間投与し、続いて更に6日目に洗い流し、その後、単一のアクリル貼付剤Bを第3期間において24時間投与した。シリコーン貼付剤は、9mg/20 cm²のロチゴチン含量を有し、アクリル貼付剤は、33.48mg/20 cm²のロチゴチン含量を有した。

各々の試験期間の間にロチゴチンの分析のための血液試料を貼付剤適用前と、初回の貼付剤適用の1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、12時間後、15時間後、23時間後、24時間後、25時間後、26時間後、27時間後、28時間後、30時間後、32時間後、36時

50

間後、40時間後、48時間後に採取した。

【0038】

健康な志願者においてロチゴチン貼付剤の投与後にロチゴチンの薬物動態を確認するために、最大血漿濃度(C_{max})と対応する時点(t_{max})を用い、データを製剤(及び用量)で分けた。血漿濃度の各配列に対して台形公式を用いてAUCを算出した。AUC_(0-t)は、貼付剤投与から最後の定量化可能な血漿濃度までのAUC(例えば、濃度が48時間未満で定量化可能なレベル未満に落ちた場合)を示すが、AUC₍₀₋₄₈₎は、貼付剤投与から最後の試料採取、投与開始の48時間後までのAUCを示す。全身クリアランスは、個々の見掛け用量と対応するAUCから算出した。AUCは、無限まで外挿される濃度時間曲線下の個々の面積である: $AUC = AUC(0-t) + C(t)/kel$ 、ここで、C(t)は最後の定量化可能な血漿濃度である。

10

【0039】

ロチゴチンの血漿濃度

シリコーン貼付剤に対するこの臨床試験の間に測定したロチゴチン血漿濃度と薬物動態パラメータのためのデータを表3、4、5、6に示す。アクリル貼付剤に対するロチゴチン血漿濃度のためのデータを表7と表8に示す。図1及び図2は、シリコーン貼付剤の単回投与のためのロチゴチン血漿濃度の算術平均を示すグラフである。図3は、アクリル貼付剤の単回投与のためのロチゴチン血漿濃度の算術平均を示す。

20

【0040】

表3: 貼付剤Aによる9.0mgのロチゴチンの単回経皮投与中と投与後の個々のロチゴチン血漿濃度(ng/mL) (n.s. = 試料なし)。

sub.j.		時間 [h]										
no.	0	1	2	4	6	8	12	15	23	24		
1	0	0	0	0	0.0783	0.166	0.297	0.381	0.456	0.406		
2	0	0	0	0.119	0.211	0.467	0.5	0.537	0.606	0.459		
3	0	0	0	0.0107	0.06	0.162	0.293	0.34	0.367	0.42		
4	0	0	0	0.0675	0.462	0.648	0.685	0.831	0.671	0.645		
5	0	0	0	0.0717	0.241	0.348	0.496	0.526	0.721	0.612		
6	0	0	0	0.0616	0.156	0.334	0.446	0.478	0.586	0.564		
7	0	0	0	0.0223	0.0845	0.172	0.239	0.306	0.318	0.319		
8	0	0	0	0.017	0.126	0.223	0.278	0.323	0.449	0.441		10
9	0	0	0.0265	0.156	0.304	0.374	0.461	0.434	0.511	0.466		
10	0	0	0	0.0396	0.139	0.202	0.379	0.311	0.235	0.295		
11	0	0	0.178	0.862	1.07	1.04	0.945	0.764	0.194	n. s.		
12	0	0	0	0	0.0743	0.165	0.352	0.433	0.357	0.379		
15	0	0	0.0238	0.376	0.867	0.985	0.849	0.748	0.668	0.647		
23	0	0	0.0103	0.4	0.472	0.602	0.492	0.608	0.434	0.493		

sub.j.		時間 [h]										
no.	25	26	27	28	30	32	36	40	48			
1	0.289	0.245	0.228	0.168	0.15	0.103	0.0799	0.0376	0.0179			20
2	0.325	0.312	0.287	0.235	0.16	0.119	0.053	0.0476	0.0289			
3	0.285	0.296	0.182	0.14	0.0798	0.0608	0.04	0.028	0.0137			
4	0.489	0.426	0.335	0.277	0.168	0.143	0.0884	0.0521	0.035			
5	0.513	0.422	0.382	0.361	0.23	0.149	0.0927	0.0682	0.0535			
6	0.382	0.317	0.292	0.275	0.18	0.125	0.0826	0.0664	0.0355			
7	0.255	0.229	0.218	0.186	0.132	0.0914	0.0467	0.0281	0.0103			
8	0.282	0.281	0.237	0.193	0.145	0.0981	0.0569	0.0386	0.0187			
9	0.389	0.297	0.258	0.217	0.129	0.0974	0.0544	0.0257	0.0187			
10	0.186	0.162	0.13	0.107	0.0582	0.0386	0.024	0.0163	0			
11	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.			30
12	0.306	0.267	0.236	0.178	0.131	0.103	0.0617	0.0288	0.0151			
15	0.58	0.516	0.413	0.328	0.166	0.109	0.0752	0.0593	0.0464			
23	0.311	0.215	0.177	0.146	0.107	0.0868	0.0379	0.0182	0.0162			

次元濃度=[ng/mL]

【0041】

表4: 貼付剤Aによる9.0mgのロチゴチンの単回経皮投与中と投与後のロチゴチンのモデルに依存しない薬物動態のパラメータ

sub.j.	C _{max}	t _{max}	AUC(0- 48)	AUC(0-t)	t
1	0.456	23	8.4874	8.4874	48
2	0.606	23	12.5172	12.5172	48
3	0.42	24	7.2922	7.2922	48
4	0.831	15	16.8722	16.8722	48
5	0.721	23	13.9144	13.9144	48
6	0.586	23	11.8375	11.8375	48
7	0.319	24	6.9149	6.9149	48
8	0.449	23	8.3738	8.3738	48
9	0.511	23	11.11405	11.11405	48
10	0.379	12	6.4172	6.352	40
12	0.433	15	8.3696	8.3696	48
15	0.985	8	19.7174	19.7174	48
23	0.608	15	12.79945	12.79945	48
Min	0.319	8	6.4172	6.352	40
Max	0.985	24	19.7174	19.7174	48
Med	0.511	23	11.11405	11.11405	48
平均	0.562	19.308	11.125	11.12	47.385
SD	0.191	5.498	4.048	4.054	2.219

10

20

次元: C_{max}[ng/mL] t_{max}, t[h] AUC[ng/mL h]

30

40

【 0 0 4 2 】

表5: 貼付剤A×2による18.0mgのロチゴチンの単回経皮投与と投与後の個々のロチゴチン血漿濃度(ng/mL)

50

sub.j. no.	0	時間 [h]								
		1	2	4	6	8	12	15	23	24
1	0	0	0	0.0474	0.228	0.48	0.845	1.11	0.992	0.814
2	0	0	0.0185	0.348	0.976	1.21	1.53	1.35	1.26	1.19
4	0	0	0.0165	0.345	0.955	1.71	1.7	1.56	1.54	1.19
5	0	0	0	0.111	0.413	0.805	1.07	1.19	1.25	1.36
6	0	0	0	0.228	0.54	1.13	1.34	1.55	1.54	1.34
7	0	0	0	0.169	0.438	0.772	0.841	0.819	0.801	0.614
8	0	0	0	0.01	0.0761	0.193	0.31	0.46	0.681	0.501
9	0	0	0.011	0.377	0.806	1.22	1.2	1.33	1.15	1.2
10	0	0	0.0277	0.321	0.565	0.864	0.705	0.678	0.593	0.732
12	0	0	0	0	0.0939	0.17	0.39	0.683	0.655	0.803
23	0	0.0116	0	0.356	1.2	1.28	0.929	1.11	0.866	0.717

sub.j. no.	時間 [h]								
	25	26	27	28	30	32	36	40	48
1	0.613	0.567	0.447	0.448	0.289	0.228	0.112	0.0843	0.0432
2	1.09	1.03	0.684	0.494	0.354	0.235	0.127	0.0992	0.0755
4	1.16	0.687	0.558	0.45	0.323	0.205	0.13	0.0847	0.0592
5	1.35	0.89	0.603	0.518	0.358	0.277	0.166	0.113	0.0702
6	1.03	1.05	0.832	0.578	0.304	0.254	0.14	0.091	0.0725
7	0.625	0.616	0.45	0.344	0.208	0.141	0.0809	0.0428	0.0238
8	0.38	0.366	0.266	0.254	0.156	0.112	0.0554	0.0519	0.0304
9	0.808	0.567	0.462	0.402	0.205	0.181	0.112	0.0552	0.0368
10	0.496	0.377	0.285	0.196	0.136	0.0804	0.0407	0.0218	0.0235
12	0.468	0.367	0.325	0.302	0.19	0.155	0.0715	0.04	0.021
23	0.598	0.405	0.334	0.287	0.225	0.165	0.0724	0.0452	0.0419

次元濃度=[ng/mL]

30

【 0 0 4 3 】

表6: 貼付剤A×2による18.0mgのロチゴチンの単回経皮投与と投与後のロチゴチンのモデルに依存しない薬物動態のパラメータ

50

40

sub.j.	C _{max}	t _{max}	AUC(0~48)	AUC(0~t)	t
1	1.11	15	21.0189	21.0189	48
2	1.53	12	32.30895	32.30895	48
4	1.71	8	36.01075	36.01075	48
5	1.36	24	27.5278	27.5278	48
6	1.55	15	32.956	32.956	48
7	0.841	12	18.9181	18.9181	48
8	0.681	23	10.6273	10.6273	48
9	1.33	15	28.2519	28.2519	48
10	0.864	8	16.35535	16.35535	48
12	0.803	24	12.6378	12.6378	48
23	1.28	8	24.375	24.375	48
Min	0.681	8	10.6273	10.6273	48
Max	1.71	24	36.01075	36.01075	48
Med	1.28	15	24.375	24.375	48
平均	1.187	14.909	23.726	23.726	48
SD	0.349	6.252	8.511	8.511	0

次元: C_{max}[ng/mL] t_{max}, t[h] AUC[ng/mL h]

10

20

30

40

【 0 0 4 4 】

表7: 貼付剤Bによる33.48mgのロチゴチンの単回経皮投与中と投与後の個々のロチゴチンの血漿濃度(ng/mL)

50

sub.j. no.	0	時間 [h]								
		1	2	4	6	8	12	15	23	24
1	0	0	0	0	0.0215	0.0612	0.13	0.143	0.158	0.161
2	0	0	0	0.0111	0.0292	0.0491	0.165	0.233	0.281	0.29
4	0	0	0	0.043	0.197	0.326	0.418	0.437	0.348	0.264
5	0	0	0	0	0.0243	0.0617	0.181	0.237	0.274	0.277
6	0	0	0	0.0137	0.0421	0.109	0.221	0.267	0.366	0.341
7	0	0	0	0	0.0185	0.0403	0.0946	0.114	0.114	0.117
8	0	0	0	0	0	0.0139	0.0391	0.0494	0.159	0.193
9	0	0	0	0.0107	0.0241	0.0504	0.0797	0.109	0.137	0.157
10	0	0	0	0.0117	0.0302	0.0821	0.081	0.126	0.096	0.0919
12	0	0	0	0	0	0.0116	0.0299	0.0443	0.112	0.12
15	0	0	0	0.0715	0.143	0.248	0.339	0.298	0.23	0.205
23	0	0	0	0.043	0.0889	0.149	0.142	0.156	0.143	0.147

sub.j. no.	時間 [h]								
	25	26	27	28	30	32	36	40	48
1	0.128	0.111	0.11	0.0942	0.0628	0.0459	0.0337	0.0978	0.0126
2	0.192	0.189	0.169	0.163	0.0805	0.059	0.0336	0.0246	0.021
4	0.172	0.145	0.123	0.12	0.07	0.0439	0.0228	0.0162	0.0107
5	0.234	0.184	0.179	0.177	0.0887	0.0691	0.0425	0.022	0.0145
6	0.312	0.287	0.222	0.171	0.105	0.0734	0.0559	0.0296	0.0231
7	0.112	0.108	0.0921	0.083	0.05	0.033	0.017	0.0104	0
8	0.119	0.0849	0.0789	0.0615	0.0462	0.0311	0.0188	0.0103	0.0116
9	0.139	0.0911	0.0842	0.0679	0.0445	0.0421	0.0182	0	0
10	0.0587	0.0662	0.0673	0.0441	0.0232	0.021	0	0	0
12	0.1	0.0757	0.0768	0.0619	0.0553	0.0317	0.0134	0	0
15	0.171	0.152	0.164	0.117	0.0687	0.0445	0.021	0.0171	0.0129
23	0.115	0.104	0.0961	0.0608	0.0296	0.0163	0	0	0

次元濃度=[ng/mL]

10

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

表8： 貼付剤Bによる33.48mgのロチゴチンの単回経皮投与中と投与後のロチゴチンのモデルに依存しない薬物動態のパラメータ

sub.j.	C _{max}	t _{max}	AUC(0- 48)	AUC(0-t)	t
1	0.161	24	3.8657	3.8657	48
2	0.29	24	5.1399	5.1399	48
4	0.437	15	8.2774	8.2774	48
5	0.277	24	5.2879	5.2879	48
6	0.366	23	6.6699	6.6699	48
7	0.117	24	2.512	2.4704	40
8	0.193	24	2.1029	2.1029	48
9	0.157	24	2.577	2.5406	36
10	0.126	15	2.19825	2.15625	32
12	0.12	24	1.61175	1.58495	36
15	0.339	12	6.4101	6.4101	48
23	0.156	15	3.3707	3.3381	32
Min	0.117	12	1.61175	1.58495	32
Max	0.437	24	8.2774	8.2774	48
Med	0.177	24	3.6182	3.6019	48
平均	0.228	20.667	4.169	4.154	42.667
SD	0.109	4.812	2.154	2.167	6.893

10

20

次元: C_{max}[ng/mL] t_{max}, t[h] AUC[ng/mL h]

【0 0 4 6】

実施例2

試験設計及び被検者集団

単一施設の、非盲検の、多回投与の臨床試験を行って、30人の健康な男性志願者に1日1回の貼付剤投与の14日間の間のロチゴチン経皮貼付剤の薬物動態を評価した。被検者を、プラセボ貼付剤で2日間、その後14日間(即ち、13-16日間)プラセボか又はロチゴチン貼付剤で治療した。シリコーン経皮貼付剤は、米国特許出願公報第2003/0026830号の段落38-42、米国特許出願公報第2003/0027793号の段落37-41、米国特許第6,884,434号、第5-6欄、実施例2の教示に従って製造し、以下の層と成分が含まれた。

30

【0 0 4 7】

貼付剤C

成分名	mg/10 cm ² 貼付剤
ロチゴチン	4.50
シリコーン粘着剤4301	22.24
シリコーン粘着剤4201	22.23
プロビドン	1.00
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.00045
アスコルビルパルミテート	0.010
ビタミンE(DL- α -トコフェロール)	0.025
Scotchpak 1109 (裏打フィルム)	10 cm ²

40

【0 0 4 8】

シリコーン貼付剤は、4.5mg/10cm²のロチゴチン含量を有した。

試験の間、ロチゴチンの分析のための血液試料を貼付剤投与前と最初の貼付剤投与の1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、12時間後、24時間後、48時間後、72時間後、96時間後、120時間後、144時間後、168時間後、192時間後、216時間後、240時間後、264時間後、288時間後、312時間後、316時間後、320時間後、324時間後、336時間後、337時間後、338時間後、339時間後、340時間後、342時間後、344時間後、350時間後、360時間後、372時間後、384時間後に採取した。

50

健康な志願者においてロチゴチン貼付剤の投与後にロチゴチンの薬物動態を確認するために、最大血漿濃度(C_{max})と対応する時点(t_{max})を用い、データを被検者で分けた。血漿濃度の各時間配列に対して台形公式を用いてAUCを算出した。AUC₍₃₁₂₋₃₃₆₎は、定常状態の投与による24時間の用量間隔の範囲のAUCを示す。

【0049】

ロチゴチンの血漿濃度

この臨床試験の間に測定したロチゴチン血漿濃度と薬物動態パラメータのためのデータを表9と表10に示す。図4及び図5は、多回貼付剤投与中及びその後のロチゴチン血漿濃度の算術平均を示すグラフである。

【0050】

表9：貼付剤Cによる4.5mgのロチゴチンの多回経皮投与中と投与後の個々のロチゴチン血漿濃度(ng/mL)

subj.	時間[h]	0	1	2	4	6	12	24	48	72	
no.											
01	0	0	0	0	.0474	.066	.151	.155	.191	.153	
02	0	0	0	.111	.269	.383	.36	.335	.324		
03	0	0	0	.0577	.13	.184	.206	.237	.2		
04	0	0	0	.0404	.0586	.0993	.145	.212	.101		
05	0	0	0	.0398	.134	.122	.26	.181	.273		
06	0	0	0	0	.0186	.0855	.118	.0998	.0986		20
07	.0135	0	.0519	.149	.174	.221	.194	.18	.158		
08	0	0	0	.0829	.222	.29	.566	.372	.302		
09	0	0	0	.0683	.157	.24	.252	.214	.184		
10	0	0	0	.0985	.17	.217	.25	.184	.252		
11	.0179	0	0	.0135	.0255	.0411	.0437	.0619	.0662		
12	0	0	0	.208	.305	.375	.22	.0421	.338		
13	0	0	0	.0128	.0516	.0842	.144	.152	.114		
14	0	0	0	.0229	.0662	.113	.0873	.0927	.0821		
15	0	0	.0117	.108	.164	.226	.184	.209	.185		
16	0	0	0	0	.0307	.106	.131	.27	.112		30
17	0	0	0	.0152	.0451	.132	.16	.25	.241		
18	0	0	0	.0205	.0729	.147	.135	.163	.129		
19	0	0	0	.0153	.0799	.124	.159	.197	.198		
20	0	0	0	.043	.118	.154	.141	.199	.213		
21	0	0	0	0	0	.0363	.045	.0596	.0512		
22	0	0	0	.0521	.0827	.123	.127	.169	.199		
23	0	0	0	.0591	.0853	.164	.164	.201	.185		
24	0	0	.0159	.124	.16	.142	.161	.185	.154		
25	0	0	0	.0235	.0641	.125	.13	.211	.204		
26	0	0	.0265	.0823	.115	.159	.171	.165	.239		40
27	0	0	0	.0286	.0618	.0766	.109	.192	.153		
28	0	0	0	.0276	.0929	.167	.209	.2	.174		
29	0	0	0	.0439	.0887	1.28	.183	.239	.248		
30	0	0	0	0	.0169	.0648	.0876	.114	.151		

【0051】

表9 つづき

subj. no.	時間[h]							
	96	120	144	168	192	216	240	264
01	.154	.175	n. s.					
02	.414	.297	.333	.234	.36	.264	.269	.279
03	.241	.204	.233	.27	.212	.196	.208	.241
04	.203	.153	.171	.155	.179	.129	.159	.12
05	.271	.265	.226	.218	.143	.126	.194	.191
06	.111	.197	.116	.129	.146	.141	.132	.144
07	.139	.174	.183	.146	.157	.184	.179	.151
08	.363	.279	.338	.362	.281	.309	.42	.254
09	.297	.237	.247	.265	.28	.247	.294	.323
10	.208	.296	.198	.244	.214	.288	.348	.269
11	.146	.0586	.0995	.046	.0716	.076	.0705	.132
12	.175	.214	.387	.256	.152	.386	.123	.11
13	.156	.199	.256	.301	.284	.242	.168	.191
14	.0873	.141	.105	.151	.126	.121	.168	.139
15	.339	.338	.291	.266	.312	.196	.275	.226
16	.267	.297	.256	.218	.239	.151	.337	.246
17	.291	.282	.246	.23	.179	.202	.325	.233
18	.202	.187	.208	.19	.192	.211	.166	.168
19	.227	.209	.23	.221	.313	.241	.28	.314
20	.241	.279	.22	.254	.229	.246	.248	.485
21	.0994	.0691	.0918	.0831	.0709	.0765	.0958	.0985
22	.256	.247	.222	.182	.253	.304	.289	.291
23	.234	.216	.316	.211	.249	.29	.272	.363
24	.206	.143	.351	.181	.174	.234	.155	.307
25	.234	.18	.252	.233	.252	.24	.228	.269
26	.215	.199	.303	.249	.379	.212	.203	.217
27	.13	.12	.204	.206	.149	.201	.183	.11
28	.204	.253	.299	.23	.304	.25	.236	.244
29	.286	.299	.396	.314	.267	.334	.299	.311
30	.132	.0937	.155	.129	.172	.107	.113	.142

10

20

30

40

50

subj. no.	時間 [h]							
	288	312	316	320	324	336	337	338
01	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
02	.307	.268	.291	.385	.357	.298	.284	.218
03	.205	.246	.175	.192	.196	.169	.17	.135
04	.15	.274	.152	.233	.164	.13	.134	.118
05	.363	.407	.355	.311	.335	.262	.184	.146
06	.205	.148	.12	.172	.168	.19	.147	.136
07	.199	.159	.343	.25	.234	.122	.097	.0773
08	.386	.399	.441	.479	.306	.405	.249	.194
09	.292	.398	.254	.342	.356	.334	.233	.177
10	.335	.287	.408	.513	.521	.296	.276	.232
11	.097	.0942	.108	.11	.105	.216	.123	.0932
12	.365	.293	.657	.814	.933	.156	.12	.0797
13	.233	.289	.148	.182	.159	.183	.161	.111
14	.15	.126	.0971	.124	.144	.0774	.112	.0809
15	.227	.274	.244	.244	.272	.229	.228	.189
16	.276	.304	.177	.232	.227	.266	.197	.146
17	.222	.301	.191	.167	.209	.227	.192	.188
18	.21	.231	.233	.283	.263	.226	.189	.182
19	.274	.161	.259	.28	.294	.263	.22	.178
20	.176	.184	.305	.396	.389	.268	.227	.162
21	.0996	.0992	.0675	.0664	.0756	.0669	.0801	.0733
22	.191	.183	.232	.216	.277	.239	.16	.136
23	.271	.173	.129	.128	.146	.169	.139	.109
24	.134	.153	.138	.131	.194	.163	.125	.119
25	.233	.157	.171	.207	.22	.221	.183	.144
26	.114	.221	.309	.223	.253	.169	.183	.128
27	.216	.146	.176	.206	.206	.296	.118	.125
28	.247	.266	.373	.394	.495	.233	.203	.201
29	.287	.36	.385	.46	.403	.447	.283	.207
30	.158	.157	.0911	.136	.113	.13	.111	.0887

10

20

30

40

50

subj. no.	時間 [h]							
	339	340	342	344	350	360	372	384
01	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
02	.207	.16	.111	.0841	.0327	.02	0	0
03	.148	.124	.0615	.0474	.0192	.0109	0	0
04	.094	.0795	.0514	.0279	.0164	0	0	0
05	.139	.0899	.051	.0303	.017	.0116	0	0
06	.145	.113	.0761	.0507	.0299	.0156	0	0
07	.06	.0537	.0212	.0145	0	0	0	0
08	.114	.128	.0873	.0627	.0303	.0114	0	.0129
09	.158	.139	.0986	.0387	.0369	.0159	.0109	0
10	.194	.159	.0893	.0706	.0402	.034	.0119	.0112
11	.084	.0816	.0595	.0453	.0268	.0226	0	.0114
12	.0847	.0702	.0535	.0425	.0235	.02	0	0
13	.108	.0833	.0647	.0419	.0222	.0133	0	0
14	.0693	.0452	.0257	.022	.0114	0	0	0
15	.187	.13	.0839	.0599	.0293	.0137	0	0
16	.134	.124	.107	.0572	.0386	.016	.0139	0
17	.178	.144	.0967	.0754	.0442	.0284	.0124	.0104
18	.154	.119	.0851	.0553	.0204	.0124	0	0
19	.156	.138	.0952	.0622	.0348	.0328	0	0
20	.122	.0984	.068	.0458	.0158	.0136	0	0
21	.0647	.0595	.0392	.0341	.0123	0	0	0
22	.109	.0782	.0539	.0426	.0198	.0134	0	0
23	.105	.117	.0618	.0588	.0312	.0289	.0127	.0155
24	.0806	.0759	.0487	.0402	.0102	0	0	.0131
25	.122	.106	.0683	.0488	.0219	.0111	0	0
26	.0972	.107	.0753	.0569	.0239	.0544	0	0
27	.121	.106	.0487	.0351	.018	0	0	0
28	.192	.137	.105	.0746	.0416	.0136	.0103	0
29	.201	.168	.119	.0889	.0452	.0239	.0143	0
30	.0853	.0708	.0461	.0309	.0182	.0118	0	.0385

次元濃度 [ng/mL]

【 0 0 5 4 】

表10: 貼付剤Cによる4.5mgのロチゴチンの多回経皮投与中と投与後のロチゴチンのモデル 50

に依存しない薬物動態のパラメータ

sub.j.	C _{max}	t _{max}	AUC(312- 336)
02	.385	320.0	7.884
03	.196	324.0	4.542
04	.233	320.0	4.18
05	.355	316.0	7.73
06	.19	336.0	3.948
07	.343	316.0	5.294
08	.479	320.0	9.356
09	.356	324.0	8.032
10	.521	324.0	10.202
11	.216	336.0	3.1964
12	.933	324.0	14.87
13	.183	336.0	4.268
14	.144	324.0	2.7528
15	.272	324.0	6.05
16	.266	336.0	5.656
17	.227	336.0	5.068
18	.283	320.0	5.986
19	.294	324.0	6.408
20	.396	320.0	7.892
21	.0756	324.0	1.7402
22	.277	324.0	5.808
23	.169	336.0	3.556
24	.194	324.0	3.912
25	.221	336.0	4.912
26	.309	316.0	5.608
27	.296	336.0	5.244
28	.495	324.0	8.958
29	.46	320.0	10.006
30	.136	320.0	2.9064
Min	.0756	316.0	1.7402
Max	.933	336.0	14.87
Med	.277	324.0	5.608
平均	.307	325.517	6.068
SD	.165	7.044	2.798

次元: C_{max}[ng/mL]; t_{max}, t[h]; AUC[ng/mL h]

【0055】

実施例3

試験設計及び被検者集団

单一施設の、非盲検の、単回投与の、無作為2方向重複の臨床試験を行って、30人の健康な男性被検者(白人、18-50歳)に2種類の異なるロチゴチン含有シリコーン貼付剤の生物学的同等性を評価した。第1シリコーン経皮貼付剤(貼付剤C)は、米国特許出願公報第2003/0026830号の段落38-42、米国特許出願公報第2003/0027793号の段落37-41、米国特許第6,884,434号、第5-6欄、実施例2の教示に従って製造し、以下の層と成分が含まれた。

【0056】

貼付剤C

40

50

成分名	mg/10 cm ² 貼付剤
ロチゴチン	4.50
シリコーン粘着剤4301	22.24
シリコーン粘着剤4201	22.23
プロビドン	1.00
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.00045
アスコルビルパルミテート	0.010
ビタミンE(DL- α -トコフェロール)	0.025
Scotchpak 1109 (フィルム)	10 cm ²

10

【0057】

第2シリコーン経皮貼付剤(貼付剤D)は、米国特許出願公報第2003/0026830号の段落38-42、米国特許出願公報第2003/0027793号の段落37-41の教示に従って製造し、以下の層と成分为含まれた。

【0058】

貼付剤D

成分名	mg/10 cm ² 貼付剤
ロチゴチン	4.50
シリコーン粘着剤4301	22.24
シリコーン粘着剤4201	22.23
プロビドン	1.00
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.00045
アスコルビルパルミテート	0.010
ビタミンE(DL- α -トコフェロール)	0.025
裏打ホイルPET、シリコーン処理アルミニウム処理、色被覆	10 cm ²
Ink Bargofor 70135-1-P	必要なだけ

20

【0059】

双方の貼付剤も4.5mgのロチゴチン/10 cm²を含有した。最初の期間において、貼付剤をの被検者に24時間一回で投与した。7日間洗い流した後、もう一方の貼付剤を24時間投与した。

試験の間、ロチゴチンの分析のための血液試料を貼付剤適用前と、最初の貼付剤適用の1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、10時間後、12時間後、15時間後、23時間後、24時間後、25時間後、26時間後、27時間後、28時間後、30時間後、36時間後、48時間後に採取した。試験は、36-48時間での採尿及び48時間の血液採取を除いて(通院に基づいて行った)入院状態の下で行った。

【0060】

ロチゴチンの血漿濃度

この臨床の間に測定したロチゴチン血漿濃度及び薬物動態パラメータのためのデータを表11、12、13、14、15に示す。図6及び図7は、単回貼付剤投与のためのロチゴチン血漿濃度の算術平均を示すグラフである。表15は、2つの貼付剤製剤が生物学的同等性であることを示すために統計的試験の結果をまとめたものである。

30

40

【0061】

表11：貼付剤Dによる4.5mgのロチゴチンの経皮投与中と投与後の平均ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)

50

時間 [h]	平均	std	最小	最大	中央値	n
0	0.000	0.000	0	0	0	30
1	0.000	0.000	0	0	0	30
2	0.015	0.043	0	177	0	30
4	0.109	0.152	0	622	66.4	30
6	0.137	0.148	0	761	106.8	30
8	0.199	0.150	15	685	170	30
10	0.228	0.169	38	762	185.5	30
12	0.186	0.112	69.2	525	157	30
15	0.194	0.108	48	505	164.5	30
23	0.243	0.163	73.8	766	190.5	30
24	0.221	0.117	95.9	556	197	28
25	0.184	0.081	56.1	378	159	30
26	0.136	0.056	42.3	264	132.5	28
27	0.123	0.059	39.3	259	113	29
28	0.101	0.046	23.1	207	94.35	30
30	0.076	0.040	31.3	200	62.85	30
36	0.032	0.015	10.3	61.4	30.65	30
48	0.009	0.009	0	28.3	11	30

10

20

30

40

【0062】

表12: 貼付剤Cによる4.5mgのロチゴチンの経皮投与と投与後の平均ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)

時間 [h]	平均	std	最小	最大	中央値	n
0	0.000	0.000	0	0	0	30
1	0.000	0.000	0	0	0	30
2	0.010	0.032	0	159	0	30
4	0.080	0.109	0	448	34.55	30
6	0.103	0.099	0	457	65.75	30
8	0.150	0.109	20.1	453	121	30
10	0.191	0.117	23	520	151	30
12	0.195	0.118	35.2	511	150.5	30
15	0.232	0.161	74.9	737	182	30
23	0.240	0.106	98.1	589	243	29
24	0.208	0.101	60.2	505	186.5	30
25	0.193	0.093	48	508	177	30
26	0.159	0.082	66.2	371	149	29
27	0.131	0.063	65.1	307	120	29
28	0.099	0.035	29.2	179	100	30
30	0.074	0.034	26.6	156	70.6	29
36	0.034	0.014	0	59.2	32.5	30
48	0.010	0.012	0	33.6	5.2	30

【0063】

表13: 貼付剤Dによる4.5mgのロチゴチンの投与によるロチゴチンのモデルに依存しない薬

50

物動態のパラメータ

パラメータ	N	平均	Std	最小	最大	%CV
AUC(0-tz)	27	5646.9	3031.1	2083.9	13379	53.7
AUC(0-inf)	23	5736.1	2975.7	2251.9	13589	51.9
Cmax	27	323.2	180.8	109	766	56.0
Tmax	27	17.1	6.8	4	27	39.5
k	23	0.1216	0.0383	0.0575	0.2083	31.5
t1/2	23	6.2856	2.0848	3.3275	12.058	33.2

【0064】

10

表14: 貼付剤Cによる4.5mgのロチゴチンの投与によるロチゴチンのモデルに依存しない薬物動態のパラメータ

パラメータ	N	平均	Std	最小	最大	%CV
AUC(0-tz)	30	5307.2	2571.4	2134.3	12583	48.5
AUC(0-inf)	23	5734.7	2553.8	2355.9	13070	44.5
Cmax	30	307.6	152.3	98.1	737	49.5
Tmax	30	17.5	6.5	4	26	37.3
k	23	0.1113	0.0500	0.0646	0.2598	44.9
t1/2	23	7.1416	2.3062	2.6684	10.729	32.3

20

【0065】

表15: 貼付剤C及びDの投与後のロチゴチンの相対するバイオアベイラビリティの結果

パラメータ	AUC _(0-t) (n=27)	AUC _(0-t) (n=30)	AUC _{0-inf}	C _{max}	T _{1/2}	t _{max}
単位	h*ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	ng/mL	h	h
平均*試験	5.0117	4.7526	4.9491	0.2841	6.0598	15.0
平均*対照	4.8262	4.7863	5.2203	0.2766	6.5673	15.0
差	0.0377	-0.007	-0.053	0.0267	-0.08	.
差のSE	0.0567	0.0602	0.0722	0.0836	0.1093	.
比率	103.85%	99.30%	94.81%	102.70%	92.27%	96.67%
90% CI 下限	94.26%	89.63%	83.52%	89.04%	76.18%	83.33%
90% CI 上限	114.39%	110.00%	107.60%	118.46%	111.76%	113.34%

30

* = 最小二乗平均、 SE = 標準誤差、 CI = 信頼区間、 差 = ログスケールによる差

【0066】

実施例4

試験設計及び被検者集団

70人の被検者の皮膚に適用されるロチゴチン貼付剤の1日量による非盲検の複数部位の無作為試験を行って、貼付剤を異なる身体部位に配置する安全性、許容性、及び有効性を評価した。試験は、また、貼付剤投与ロチゴチンの心電図の影響を評価した。毎日、新しい貼付剤を、新しい皮膚部位(腹部、脇腹、上腕、肩、大腿、腰)の回転順序で配置した。シリコーン経皮貼付剤を、米国特許出願公報第2003/0026830号の段落38-42、米国特許出願公報第2003/0027793号の段落37-41、米国特許第6,884,434号、第5-6欄、実施例2の教示に従って製造し、以下の層と成分が含まれた。

40

【0067】

貼付剤D、E、F

50

成分名	貼付剤D (mg/10 cm ² 貼付剤)	貼付剤E (mg/20 cm ² 貼付剤)	貼付剤F (mg/30 cm ² 貼付剤)
ロチゴチン	4.50	9.00	13.50
シリコーン粘着剤4301	22.24	44.47	66.71
シリコーン粘着剤4201	22.23	44.46	66.70
プロビドン	1.00	2.00	3.00
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.00045	0.0009	0.00135
アスコルビルパルミテート	0.010	0.02	0.03
ビタミンE(DL- α -トコフェロール)	0.025	0.05	0.075
裏打ホイルPET、シリコーン処理されたアルミニウム処理、色被覆	10 cm ²	20 cm ²	30 cm ²
Ink Bargofor 70135-1-P	必要なだけ	必要なだけ	必要なだけ

10

20

30

【0068】

ロチゴチン用量には、4.5mg/日(貼付剤D)、9.0mg/日(貼付剤E)、13.5mg/日(貼付剤F)、18.0mg/日(貼付剤E)が含まれた。試験は、適格性評価(EA)、24日目の滴定相(4.5～18.0mg/日用量；6日毎の4.5mg/日の増分增加)、6日目の維持相(18.0mg/日用量)、6日目の段階的縮小相(13.5/9.0/4.5mg/日が2日毎に減少する用量)、最後の用量後の通院2日間の安全性の追跡調査からなった。合計70人の被検者を登録し無作為にした。63人の被検者について、一次薬物動態学的(PK)変数を分析し、58人の被検者について、一次薬力学的変数を分析した。

【0069】

この試験の目的には、以下：1)初期段階のパーキンソン病をもつ患者において貼付剤適用の皮膚部位を回転させた24時間間隔の間のロチゴチンの薬物動態学的プロファイルを確認すること、2)初期段階のパーキンソン病をもつ患者において予想された最大治療曝露下で24時間にわたるロチゴチンの心電図の影響を調べること、及び3)予想された最大治療曝露下でロチゴチン経皮貼付剤の安全性と局所的許容性を調べることが含まれている。

試験には、10cm²、20cm²、0cm²のロチゴチン経皮パッチを貼付剤が用いられ、それぞれ4.5mg、9.0mg、13.5mgのロチゴチンに対応する。シリコーン経皮貼付剤を米国特許出願公報第2003/0026830号の段落38-42、米国特許出願公報第2003/0027793号の段落37-41の教示に従って製造し、上で開示した以下の層と成分が含まれた。18.0mg/日用量には、2×20 cm² 貼付剤が用いられた。初回量は、4.5mg/日で、18.0mg/日の最大標的用量まで4.5mg/日を毎週の増加させた。

表16に示される貼付剤投与の前と日数と時間に血液試料を集めた。

【0070】

ロチゴチンの血漿濃度

27日目と30日目の合計データを用いて6つの適用部位について平均血漿濃度と時間を図8に示す。

複合していないロチゴチンの平均血漿濃度は、6つの適用部位間で同様であった。約1ng/mLの時間0(貼付剤除去の前、C_{trough})での血漿濃度から始まって、濃度が2時間以内に0.2ng/mLだけ低下し、続いてトラフ血漿濃度のレベルまで増加した。図9は、全ての貼付剤適用部位に対する経時血漿濃度を示すグラフである。

表16は、投与日、実際の投与後の試料採取の時間及び貼付剤投与の部位によって分けられた複合していないロチゴチンの血漿濃度の記述統計の結果を示すものである。

【0071】

表16：初期段階のパーキンソン病患者における多回投与下のロチゴチン血漿濃度(ng/mL)

50

のパラメータの記述統計

適用部位=腰

日	時間	n	>LOQ	#Obs.			幾何					
				平均	SD	CV (%)	平均	幾何SD	中央値	Min	Max	
25日目	0H	10	10	0.9598	0.89990	93.8	0.7010	2.20222	0.5265	0.271	2.980	
	4H	10	10	0.8993	0.67741	75.3	0.6929	2.16680	0.8040	0.256	2.400	
	8H	10	10	0.8447	0.78229	92.6	0.5629	2.78343	0.6550	0.114	2.750	
	12H	10	10	0.9776	0.79679	81.5	0.6434	2.94450	0.7255	0.094	2.330	
26日目	0H	11	11	0.7716	0.39609	51.3	0.6542	1.93335	0.7250	0.187	1.260	
	4H	11	11	0.5491	0.27813	50.7	0.4660	1.94460	0.5250	0.111	0.912	
	8H	11	11	0.8153	0.44074	54.1	0.6802	1.98291	0.7620	0.230	1.370	
	12H	11	11	0.9108	0.62860	69.0	0.6841	2.43929	0.9420	0.102	2.300	
27日目	0H	10	10	1.3040	1.11784	85.7	1.0111	2.05974	0.8805	0.375	4.150	
	1H	10	10	1.2353	1.05886	85.7	0.9845	1.92688	0.9300	0.450	3.980	
	2H	10	10	0.9798	0.95288	97.3	0.7477	2.03439	0.7055	0.292	3.550	
	4H	10	10	1.0117	1.26502	125.0	0.6774	2.27514	0.5055	0.314	4.440	
	5H	10	10	0.8224	0.62891	76.5	0.6431	2.09471	0.6425	0.232	1.970	
	6H	10	10	0.7661	0.45889	59.9	0.6546	1.80767	0.5935	0.283	1.560	
	7H	10	10	0.8542	0.45527	53.3	0.7356	1.85188	0.7095	0.203	1.730	
	8H	10	10	0.8676	0.43667	50.3	0.7580	1.78669	0.7310	0.236	1.520	
	10H	10	10	0.9860	0.47824	48.5	0.8971	1.57901	0.8460	0.371	2.130	
	12H	10	10	1.0611	0.55365	52.2	0.9429	1.67691	0.8825	0.380	2.280	
	14H	10	10	1.0745	0.55728	51.9	0.9609	1.63250	0.9115	0.485	2.080	
	16H	10	10	1.3677	0.79763	58.3	1.2073	1.65233	1.0500	0.634	3.090	
	18H	10	10	1.1769	0.54621	46.4	1.0728	1.57672	0.9900	0.457	2.140	
	20H	10	10	1.2121	0.51482	42.5	1.1143	1.54847	1.0650	0.593	1.970	
	22H	10	10	0.9248	0.45066	48.7	0.8350	1.61184	0.8890	0.379	1.920	
	23.5H	10	10	0.9600	0.38736	40.4	0.8745	1.64926	0.9570	0.261	1.750	
	28日目	4H	11	11	0.7955	0.46452	58.4	0.6786	1.82902	0.5510	0.218	1.570
		8H	11	11	1.1237	0.75207	66.9	0.8577	2.34277	1.0500	0.178	2.300
		12H	11	11	1.0759	0.65385	60.8	0.8227	2.44476	1.0000	0.158	2.130

29日目	0H	11	11	0.6160	0.28338	46.0	0.5494	1.69457	0.6300	0.209	1.070
	4H	11	11	0.4802	0.28770	59.9	0.4018	1.91554	0.3910	0.131	0.974
	8H	11	11	0.5221	0.26648	51.0	0.4468	1.88281	0.6020	0.133	0.900
	12H	11	11	0.5715	0.29201	51.1	0.5056	1.70189	0.4600	0.180	1.140
30日目	0H	10	10	1.0048	0.46928	46.7	0.9083	1.61927	0.8680	0.398	1.930
	1H	10	10	0.8518	0.36378	42.7	0.7819	1.56060	0.7840	0.393	1.500
	2H	10	10	0.6981	0.24795	35.5	0.6594	1.42980	0.6430	0.397	1.100
	4H	10	10	0.7967	0.68299	85.7	0.6487	1.85828	0.5950	0.236	2.670
	5H	10	10	0.8458	0.63315	74.9	0.6787	2.01882	0.7460	0.194	2.420
	6H	10	10	1.0816	1.52030	140.6	0.6542	2.61354	0.5810	0.140	5.310
	7H	10	10	0.7566	0.47940	63.4	0.6270	1.94917	0.6825	0.217	1.800
	8H	10	10	0.9441	0.99194	105.1	0.6780	2.25518	0.7225	0.214	3.640
	10H	10	10	0.7786	0.56988	73.2	0.6330	1.96963	0.6990	0.235	2.220
	12H	10	10	0.9966	0.64950	65.2	0.8291	1.91705	0.8425	0.317	2.510
	14H	10	10	0.8877	0.48873	55.1	0.7835	1.67757	0.7380	0.428	1.860
	16H	10	10	1.2098	0.66582	55.0	1.0564	1.74629	1.2200	0.424	2.670
	18H	10	10	1.2131	0.63776	52.6	1.0663	1.71951	1.0250	0.473	2.220
	20H	10	10	1.2665	0.70594	55.7	1.1060	1.72835	1.0255	0.504	2.600
	22H	10	10	1.0856	0.71368	65.7	0.9142	1.84220	0.9330	0.380	2.770
	23.5H	10	10	0.8204	0.34090	41.6	0.7585	1.51856	0.6915	0.461	1.350

27日間

と30日

間の合

計

0H	20	20	1.1544	0.84839	73.5	0.9583	1.82270	0.8730	0.375	4.150
1H	20	20	1.0436	0.79528	76.2	0.8774	1.74752	0.8405	0.393	3.980
2H	20	20	0.8390	0.69289	82.6	0.7021	1.73502	0.6575	0.292	3.550
4H	20	20	0.9042	0.99557	110.1	0.6629	2.03165	0.5520	0.236	4.440
5H	20	20	0.8341	0.61432	73.7	0.6607	2.01882	0.6425	0.194	2.420
6H	20	20	0.9239	1.10489	119.6	0.6544	2.17423	0.5905	0.140	5.310
7H	20	20	0.8054	0.45777	56.8	0.6791	1.87859	0.6980	0.203	1.800
8H	20	20	0.9059	0.74695	82.5	0.7169	1.99371	0.7225	0.214	3.640
10H	20	20	0.8823	0.52297	59.3	0.7536	1.80455	0.7605	0.235	2.220
12H	20	20	1.0289	0.58831	57.2	0.8842	1.77857	0.8675	0.317	2.510
14H	20	20	0.9811	0.51907	52.9	0.8677	1.65125	0.8370	0.428	2.080
16H	20	20	1.2888	0.71967	55.8	1.1294	1.68360	1.1500	0.424	3.090
18H	20	20	1.1950	0.57821	48.4	1.0695	1.62781	1.0250	0.457	2.220
20H	20	20	1.2393	0.60198	48.6	1.1101	1.61944	1.0650	0.504	2.600
22H	20	20	1.0052	0.58675	58.4	0.8737	1.70855	0.9280	0.379	2.770
23.5H	20	20	0.8902	0.36229	40.7	0.8144	1.57540	0.8700	0.261	1.750

【0073】

適用部位=肩

50

日	時間	n	>LOQ	#obs.			幾何				
				平均	SD	CV (%)	平均	幾何SD	中央値	Min	Max
25日目	0H	11	11	0.8450	0.39342	46.6	0.7595	1.66491	0.7700	0.243	1.720
	4H	11	11	1.4656	1.18532	80.9	1.0877	2.29840	1.1300	0.276	4.130
	8H	11	11	1.5562	0.89190	57.3	1.2839	2.01651	1.2700	0.390	2.750
	12H	11	11	1.4674	0.87603	59.7	1.2450	1.84120	1.4900	0.534	3.390
26日目	0H	11	11	0.9283	0.80108	86.3	0.7068	2.15694	0.7510	0.170	3.020
	4H	11	11	0.8209	0.43510	53.0	0.7038	1.85972	0.9000	0.212	1.600
	8H	11	11	1.0675	0.51786	48.5	0.9399	1.74736	1.1800	0.338	2.020
	12H	11	11	1.1026	0.41510	37.6	1.0094	1.61600	1.2600	0.373	1.700
27日目	0H	11	11	0.7905	0.58843	74.4	0.6131	2.13333	0.5090	0.188	1.880
	1H	11	11	0.7317	0.46938	64.1	0.6025	1.93539	0.6100	0.239	1.470
	2H	11	11	0.7235	0.38012	52.5	0.6190	1.86084	0.6960	0.223	1.360
	4H	11	11	0.7431	0.44194	59.5	0.6375	1.78507	0.6880	0.283	1.700
	5H	11	11	0.7521	0.56646	75.3	0.6188	1.86218	0.5000	0.293	2.250
	6H	11	11	0.7916	0.63449	80.1	0.6556	1.80693	0.6020	0.287	2.580
	7H	11	11	0.7798	0.44581	57.2	0.6828	1.71130	0.6450	0.258	1.830
	8H	11	11	0.8102	0.59484	73.4	0.6695	1.86679	0.5890	0.253	2.370
	10H	11	11	0.8745	0.42362	48.4	0.7815	1.67369	0.8150	0.290	1.790
	12H	11	11	0.8646	0.43447	50.2	0.7759	1.63179	0.7820	0.339	1.810
	14H	10	10	0.9155	0.37149	40.6	0.8388	1.58945	0.9210	0.357	1.530
	16H	11	11	1.0633	0.57402	54.0	0.9311	1.72241	0.8600	0.412	2.250
	18H	11	11	1.1540	0.58214	50.4	1.0212	1.69632	1.0400	0.431	2.230
	20H	11	11	1.0924	0.45924	42.0	0.9953	1.61217	1.0400	0.372	2.000
	22H	11	11	0.9357	0.41007	43.8	0.8398	1.68826	0.9560	0.289	1.670
	23.5H	11	11	0.9075	0.52690	58.1	0.7901	1.71665	0.7130	0.387	1.980

30

40

【0074】

つづき

28日目	4H	9	9	1.0613	0.84706	79.8	0.8260	2.08735	0.6080	0.323	2.940	
	8H	9	9	1.1016	1.07009	97.1	0.7720	2.46350	0.8690	0.199	3.710	
	12H	9	9	1.0689	0.84181	78.8	0.8423	2.10124	0.9110	0.214	3.100	
29日目	0H	10	10	0.8564	0.37266	43.5	0.7862	1.55758	0.8040	0.347	1.650	
	4H	10	10	1.0285	0.50781	49.4	0.8838	1.89291	0.9695	0.238	1.640	
	8H	10	10	1.1192	0.82177	73.4	0.8413	2.34757	0.8730	0.163	2.560	
	12H	10	10	1.0289	0.81504	79.2	0.7421	2.45889	0.7160	0.163	2.620	
30日目	0H	11	11	0.6888	0.32132	46.6	0.6271	1.57060	0.6710	0.316	1.330	
	1H	11	11	0.4812	0.17361	36.1	0.4525	1.45073	0.4390	0.239	0.745	10
	2H	11	11	0.6484	0.31245	48.2	0.5870	1.59214	0.6530	0.334	1.360	
	4H	11	11	1.0701	0.65380	61.1	0.9207	1.77194	0.9420	0.380	2.720	
	5H	11	11	1.1798	0.86047	72.9	0.9713	1.88398	0.9560	0.360	3.330	
	6H	11	11	0.9113	0.38029	41.7	0.8369	1.56205	0.8190	0.364	1.530	
	7H	11	11	1.0807	0.45844	42.4	0.9932	1.55158	1.0800	0.438	1.870	
	8H	11	11	1.2537	0.84729	67.6	1.0561	1.82857	1.0200	0.372	3.410	
	10H	11	11	1.1660	0.55622	47.7	1.0307	1.73365	1.0800	0.369	1.980	
	12H	11	11	1.1693	0.54122	46.3	1.0404	1.70227	1.0500	0.401	1.890	
	14H	11	11	1.2580	0.58500	46.5	1.1460	1.57295	1.2100	0.580	2.590	
	16H	11	11	1.2787	0.66304	51.9	1.1479	1.60896	1.0600	0.600	2.530	20
	18H	11	11	1.3215	0.77932	59.0	1.1604	1.67705	1.1700	0.577	3.250	
	20H	11	11	1.3956	1.19600	85.7	1.1356	1.84877	1.0400	0.427	4.810	
	22H	10	10	0.9039	0.43904	48.6	0.8153	1.61217	0.7335	0.398	1.770	
	23.5H	11	11	1.0242	0.75976	74.2	0.8511	1.82764	0.8480	0.405	3.010	
27日と 30日の合計	0H	22	22	0.7397	0.46557	62.9	0.6201	1.83811	0.5915	0.188	1.880	
	1H	22	22	0.6065	0.36838	60.7	0.5222	1.72140	0.4560	0.239	1.470	30
	2H	22	22	0.6859	0.34171	49.8	0.6028	1.70931	0.6910	0.223	1.360	
	4H	22	22	0.9066	0.56971	62.8	0.7661	1.80861	0.7855	0.283	2.720	
	5H	22	22	0.9660	0.74384	77.0	0.7753	1.92416	0.8045	0.293	3.330	
	6H	22	22	0.8515	0.51412	60.4	0.7407	1.69270	0.7555	0.287	2.580	
	7H	22	22	0.9303	0.46737	50.2	0.8235	1.67509	0.7655	0.258	1.870	
	8H	22	22	1.0320	0.74958	72.6	0.8409	1.90210	0.9045	0.253	3.410	
	10H	22	22	1.0203	0.50500	49.5	0.8975	1.71434	0.9450	0.290	1.980	
	12H	22	22	1.0170	0.50366	49.5	0.8985	1.68374	0.8870	0.339	1.890	
	14H	21	21	1.0949	0.51375	46.9	0.9878	1.60647	1.0700	0.357	2.590	
	16H	22	22	1.1710	0.61515	52.5	1.0338	1.66506	1.0170	0.412	2.530	
	18H	22	22	1.2378	0.67671	54.7	1.0886	1.67256	1.1350	0.431	3.250	40
	20H	22	22	1.2440	0.89759	72.2	1.0632	1.71821	1.0400	0.372	4.810	
	22H	21	21	0.9206	0.41362	44.9	0.8280	1.63214	0.8480	0.289	1.770	
	23.5H	22	22	0.9659	0.64081	66.3	0.8201	1.75077	0.7995	0.387	3.010	

日	時間	n	>LOQ	#Obs.			幾何				
				平均	SD	CV (%)	平均	幾何SD	中央値	Min	Max
25日目	0H	10	10	0.8531	0.49953	58.6	0.7157	1.93040	0.7455	0.219	1.770
	4H	10	10	0.6055	0.25103	41.5	0.5603	1.51365	0.5080	0.366	1.000
	8H	10	10	0.7649	0.36745	48.0	0.6892	1.61891	0.6225	0.354	1.420
	12H	10	10	0.9058	0.38785	42.8	0.8191	1.65583	0.8865	0.283	1.540
26日目	0H	9	9	0.6452	0.26690	41.4	0.5823	1.69184	0.6370	0.192	1.080
	4H	9	9	0.9841	1.16480	118.4	0.6514	2.38356	0.4370	0.290	3.860
	8H	9	9	0.8018	0.58759	73.3	0.6614	1.88172	0.6230	0.292	2.170
	12H	9	9	0.9626	0.60654	63.0	0.8223	1.78312	0.6170	0.413	2.170
27日目	0H	10	10	1.1664	0.63917	54.8	0.8981	2.62949	1.0750	0.076	2.060
	1H	10	10	0.7850	0.39998	51.0	0.6288	2.42290	0.7060	0.062	1.400
	2H	10	10	0.7760	0.36374	46.9	0.6493	2.16745	0.6835	0.086	1.360
	4H	10	10	0.8503	0.46010	54.1	0.7529	1.67989	0.8085	0.358	1.920
	5H	10	10	1.0106	0.65776	65.1	0.8303	1.95398	0.8270	0.348	2.120
	6H	10	10	0.9577	0.62292	65.0	0.6714	3.17479	0.9535	0.036	2.160
	7H	10	10	0.8950	0.53831	60.1	0.6804	2.57511	0.9335	0.071	1.840
	8H	10	10	0.9987	0.55599	55.7	0.8537	1.84479	0.8595	0.383	2.030
	10H	10	10	0.9798	0.51868	52.9	0.8616	1.71881	0.8135	0.365	1.930
	12H	10	10	1.1466	0.63722	55.6	0.9701	1.92584	1.0255	0.253	2.290
	14H	10	10	1.0699	0.58804	55.0	0.8976	1.97808	0.9335	0.213	2.020
	16H	10	10	1.1540	0.58531	50.7	0.9705	2.03045	1.1030	0.187	1.910
	18H	10	10	1.1039	0.60875	55.1	0.9215	2.02065	0.9330	0.194	2.030
	20H	10	10	1.1564	0.75476	65.3	0.9511	1.99892	0.9700	0.228	2.870
	22H	10	10	1.0020	0.62301	62.2	0.8046	2.13992	0.8670	0.190	2.160
	23.5H	10	10	0.9361	0.55459	59.2	0.7423	2.26567	0.9385	0.129	1.880
28日目	4H	12	12	0.7681	0.51159	66.6	0.6211	1.99127	0.5480	0.251	1.720
	8H	12	12	1.0700	0.66177	61.8	0.8703	2.08162	1.0000	0.178	2.650
	12H	12	12	0.9082	0.46115	50.8	0.7892	1.79669	0.9415	0.249	1.740
29日目	0H	11	11	1.0746	0.72989	67.9	0.8627	2.10510	0.9570	0.180	2.870
	4H	11	11	0.8639	0.70262	81.3	0.6623	2.15445	0.6130	0.192	2.650
	8H	11	11	1.1498	0.67779	58.9	0.9496	1.99607	1.1600	0.306	2.470
	12H	11	11	1.2128	0.71743	59.2	1.0161	1.91241	1.1000	0.377	2.490

30日目	0H	11	11	0.7028	0.23782	33.8	0.6599	1.47979	0.6920	0.314	0.981	
	1H	11	11	0.6353	0.31713	49.9	0.5665	1.65855	0.5710	0.269	1.230	
	2H	11	11	0.5860	0.16988	29.0	0.5653	1.32079	0.5710	0.375	0.945	
	4H	11	11	0.6831	0.30322	44.4	0.6218	1.59139	0.6410	0.278	1.260	
	5H	11	11	0.7822	0.38194	48.8	0.6938	1.69794	0.8190	0.314	1.440	
	6H	11	11	0.8920	0.45884	51.4	0.7891	1.69564	0.9590	0.381	1.910	
	7H	11	11	0.7893	0.37701	47.8	0.7130	1.61065	0.8100	0.358	1.650	
	8H	11	11	0.9771	0.39344	40.3	0.9046	1.52119	0.9690	0.449	1.770	
	10H	11	11	1.0650	0.63744	59.9	0.9417	1.63598	0.9940	0.562	2.760	
	12H	11	11	1.1607	0.69159	59.6	1.0052	1.74277	1.0600	0.475	2.830	10
	14H	11	11	1.0294	0.37927	36.8	0.9606	1.49647	1.0400	0.488	1.590	
	16H	11	11	0.9613	0.45864	47.7	0.8572	1.68573	0.9020	0.312	1.720	
	18H	11	11	1.1474	0.46970	40.9	1.0444	1.62876	1.2400	0.351	1.990	
	20H	11	11	1.1207	0.59545	53.1	0.9702	1.80101	1.1300	0.354	2.230	
	22H	11	11	1.0576	0.41511	39.2	0.9806	1.52585	0.9800	0.415	1.850	
	23.5H	11	11	0.9245	0.41698	45.1	0.8333	1.64525	0.8990	0.347	1.670	
27日と												
30日の合計	0H	21	21	0.9236	0.51808	56.1	0.7642	2.05994	0.8560	0.076	2.060	20
	1H	21	21	0.7066	0.35798	50.7	0.5954	2.00405	0.6330	0.062	1.400	
	2H	21	21	0.6765	0.28882	42.7	0.6038	1.74974	0.6510	0.086	1.360	
	4H	21	21	0.7627	0.38543	50.5	0.6811	1.62982	0.7560	0.278	1.920	
	5H	21	21	0.8910	0.53037	59.5	0.7557	1.80767	0.8190	0.314	2.120	
	6H	21	21	0.9233	0.53011	57.4	0.7307	2.37307	0.9590	0.036	2.160	
	7H	21	21	0.8396	0.45210	53.8	0.6973	2.05213	0.8830	0.071	1.840	
	8H	21	21	0.9874	0.46543	47.1	0.8800	1.66122	0.9540	0.383	2.030	
	10H	21	21	1.0244	0.57108	55.7	0.9026	1.65733	0.8810	0.365	2.760	
	12H	21	21	1.1540	0.64955	56.3	0.9884	1.80366	1.0600	0.253	2.830	
	14H	21	21	1.0487	0.47745	45.5	0.9301	1.71638	1.0400	0.213	2.020	30
	16H	21	21	1.0530	0.51872	49.3	0.9094	1.83140	0.9160	0.187	1.910	
	18H	21	21	1.1267	0.52684	46.8	0.9840	1.80039	1.1600	0.194	2.030	
	20H	21	21	1.1377	0.65876	57.9	0.9610	1.86589	1.0600	0.228	2.870	
	22H	21	21	1.0311	0.51150	49.6	0.8924	1.82207	0.9360	0.190	2.160	
	23.5H	21	21	0.9300	0.47474	51.0	0.7887	1.92430	0.8990	0.129	1.880	

日	時間	n	#Obs.	幾何								
				>LOQ	平均	SD	CV(%)	平均	幾何SD	中央値	Min	Max
25日目	0H	11	11	0.5459	0.31177	57.1	0.4575	1.99998	0.5360	0.087	1.300	
	4H	11	11	0.3757	0.18016	47.9	0.3262	1.89010	0.3440	0.062	0.709	
	8H	11	11	0.4448	0.25511	57.4	0.3661	2.04796	0.4200	0.087	0.864	
	12H	11	11	0.5095	0.30534	59.9	0.4246	1.96224	0.4230	0.105	1.160	
26日目	0H	11	11	0.8664	0.48505	56.0	0.7679	1.64271	0.6140	0.398	1.950	
	4H	11	11	0.5822	0.24421	41.9	0.5363	1.53465	0.4920	0.299	0.961	10
	8H	11	11	0.8017	0.50124	62.5	0.6800	1.81246	0.5910	0.280	1.850	
	12H	11	11	0.8817	0.32211	36.5	0.8316	1.43050	0.8790	0.466	1.550	
27日目	0H	9	9	0.7659	0.22662	29.6	0.7316	1.39657	0.8240	0.429	1.010	
	1H	9	9	0.6961	0.22690	32.6	0.6580	1.45179	0.7110	0.337	0.998	
	2H	9	9	0.6704	0.22674	33.8	0.6336	1.44547	0.6660	0.326	1.040	
	4H	9	9	0.7407	0.55140	74.4	0.6006	1.95373	0.5670	0.234	1.970	
	5H	9	9	0.6593	0.40489	61.4	0.5593	1.84149	0.4930	0.238	1.450	
	6H	9	9	0.6381	0.59883	93.8	0.4821	2.10452	0.3660	0.215	2.120	
	7H	9	9	0.6203	0.40515	65.3	0.5063	1.98142	0.4170	0.239	1.290	
	8H	9	9	0.6990	0.50385	72.1	0.5434	2.14173	0.3970	0.244	1.440	20
	10H	9	9	0.6318	0.52626	83.3	0.4670	2.30320	0.4510	0.149	1.780	
	12H	9	9	0.7850	0.51311	65.4	0.6231	2.13741	0.8430	0.220	1.690	
	14H	9	9	0.8909	0.60851	68.3	0.7309	1.94514	0.7750	0.297	2.080	
	16H	9	9	1.0051	0.49241	49.0	0.8930	1.69568	1.0200	0.441	1.690	
	18H	9	9	0.9699	0.45472	46.9	0.8590	1.73615	1.1100	0.357	1.540	
	20H	9	9	0.9627	0.52371	54.4	0.8240	1.87126	1.0600	0.273	1.940	
	22H	9	9	0.7457	0.41963	56.3	0.6414	1.81633	0.6860	0.271	1.450	
	23.5H	9	9	0.6751	0.30935	45.8	0.6187	1.54714	0.5870	0.374	1.260	
28日目	4H	9	9	0.6501	0.33546	51.6	0.5898	1.57382	0.6110	0.306	1.450	30
	8H	9	9	0.9154	0.50750	55.4	0.7880	1.83625	0.8720	0.285	1.940	
	12H	9	9	0.9857	0.53062	53.8	0.8741	1.67978	0.9300	0.398	2.140	
29日目	0H	12	12	0.8323	0.49058	58.9	0.6904	1.98820	0.7905	0.185	1.930	
	4H	12	12	0.5280	0.23157	43.9	0.4816	1.57708	0.4215	0.206	0.892	
	8H	12	12	0.6492	0.37254	57.4	0.5579	1.79230	0.5430	0.200	1.340	
	12H	12	12	0.7147	0.33321	46.6	0.6404	1.65449	0.6585	0.295	1.240	

30日目	0H	11	11	0.8924	0.30631	34.3	0.8464	1.40745	0.8610	0.495	1.520	
	1H	11	11	0.7264	0.35752	49.2	0.6565	1.59424	0.6090	0.348	1.530	
	2H	11	11	0.6491	0.21364	32.9	0.6178	1.39147	0.6190	0.390	0.974	
	4H	11	11	0.6865	0.33996	49.5	0.6107	1.67154	0.6760	0.307	1.210	
	5H	11	11	0.7082	0.40994	57.9	0.6160	1.72547	0.5880	0.297	1.600	
	6H	11	11	0.6519	0.33980	52.1	0.5638	1.80838	0.6090	0.212	1.250	
	7H	11	11	0.7899	0.51478	65.2	0.6252	2.13852	0.7930	0.207	1.730	
	8H	11	11	0.9367	0.58856	62.8	0.7401	2.17202	0.8650	0.233	1.780	
	10H	11	11	0.7395	0.50770	68.7	0.5829	2.11814	0.6200	0.189	1.770	
	12H	11	11	0.8881	0.77808	87.6	0.6636	2.20837	0.6830	0.218	2.900	10
	14H	11	11	1.0653	0.92586	86.9	0.8037	2.17880	0.8560	0.258	3.450	
	16H	11	11	0.9864	0.51673	52.4	0.8481	1.85590	0.9840	0.245	2.040	
	18H	11	11	1.1151	0.65786	59.0	0.9251	2.00820	1.0400	0.207	2.620	
	20H	11	11	1.1024	0.60757	55.1	0.9228	1.99273	1.1800	0.211	2.380	
	22H	11	11	0.9143	0.60935	66.6	0.7273	2.11695	0.7180	0.177	2.040	
	23.5H	11	11	0.7845	0.43513	55.5	0.6564	1.98755	0.6800	0.152	1.590	
27日と												
30日の合計	0H	20	20	0.8355	0.27418	32.8	0.7927	1.40162	0.8425	0.429	1.520	20
	1H	20	20	0.7128	0.29865	41.9	0.6572	1.51580	0.6775	0.337	1.530	
	2H	20	20	0.6587	0.21398	32.5	0.6249	1.40321	0.6350	0.326	1.040	
	4H	20	20	0.7109	0.43544	61.3	0.6061	1.77284	0.6215	0.234	1.970	
	5H	20	20	0.6862	0.39761	57.9	0.5898	1.75445	0.5405	0.238	1.600	
	6H	20	20	0.6457	0.46023	71.3	0.5254	1.91808	0.5745	0.212	2.120	
	7H	20	20	0.7136	0.46484	65.1	0.5686	2.04611	0.6965	0.207	1.730	
	8H	20	20	0.8298	0.55130	66.4	0.6440	2.14976	0.7915	0.233	1.780	
	10H	20	20	0.6910	0.50527	73.1	0.5275	2.17303	0.5420	0.149	1.780	
	12H	20	20	0.8417	0.65746	78.1	0.6451	2.13366	0.6960	0.218	2.900	
	14H	20	20	0.9868	0.78422	79.5	0.7701	2.03948	0.8180	0.258	3.450	30
	16H	20	20	0.9948	0.49266	49.5	0.8681	1.75967	0.9970	0.245	2.040	
	18H	20	20	1.0498	0.56598	53.9	0.8947	1.86048	1.0750	0.207	2.620	
	20H	20	20	1.0395	0.56111	54.0	0.8769	1.91021	1.1200	0.211	2.380	
	22H	20	20	0.8384	0.52628	62.8	0.6873	1.95602	0.7020	0.177	2.040	
	23.5H	20	20	0.7353	0.37824	51.4	0.6392	1.77529	0.6685	0.152	1.590	

日	時間	n	>LOQ	#obs.		幾何					
				平均	SD	CV (%)	平均	幾何SD	中央値	Min	Max
25日目	0H	12	12	0.8559	0.38007	44.4	0.7614	1.72897	0.7580	0.224	1.340
	4H	12	12	0.5725	0.33593	58.7	0.4801	1.94032	0.5070	0.109	1.340
	8H	12	12	0.6619	0.49938	75.4	0.5231	2.02481	0.4540	0.180	1.810
	12H	11	11	0.7678	0.59324	77.3	0.5923	2.15139	0.6440	0.208	2.210
26日目	0H	11	11	1.0170	0.65848	64.7	0.8238	2.04230	1.0900	0.223	2.470
	4H	11	11	0.9453	0.61240	64.8	0.7860	1.90388	0.7580	0.267	2.300
	8H	11	11	0.9732	0.64445	66.2	0.7493	2.27998	0.9140	0.151	1.980
	12H	11	11	1.0673	0.66268	62.1	0.8841	1.97633	0.8750	0.209	2.580
27日目	0H	11	11	0.9265	0.51511	55.6	0.8158	1.67838	0.7240	0.432	1.960
	1H	11	11	0.6864	0.28320	41.3	0.6332	1.53213	0.6280	0.333	1.200
	2H	11	11	0.6846	0.34457	50.3	0.6064	1.69019	0.5580	0.275	1.270
	4H	11	11	0.9067	0.66590	73.4	0.7424	1.89613	0.7080	0.338	2.570
	5H	11	11	0.8715	0.69574	79.8	0.7018	1.94180	0.7360	0.286	2.750
	6H	11	11	0.8515	0.60073	70.5	0.7041	1.87712	0.6780	0.283	2.340
	7H	11	11	0.9251	0.85810	92.8	0.7189	1.98763	0.6800	0.304	3.350
	8H	11	11	0.8564	0.52352	61.1	0.7264	1.88449	0.8360	0.173	2.210
	10H	11	11	0.9087	0.47489	52.3	0.8157	1.60445	0.7660	0.468	1.900
	12H	11	11	0.9115	0.39041	42.8	0.8482	1.47127	0.7630	0.498	1.820
	14H	11	11	0.9315	0.49896	53.6	0.8403	1.58290	0.8160	0.388	2.260
	16H	11	11	1.0727	0.42625	39.7	1.0035	1.45818	0.9040	0.613	1.960
	18H	11	11	1.0615	0.35591	33.5	1.0055	1.42014	1.0800	0.606	1.620
	20H	11	11	1.0844	0.41945	38.7	1.0182	1.44293	0.9620	0.584	1.980
	22H	11	11	1.0067	0.48036	47.7	0.9105	1.59773	0.8040	0.463	1.880
	23.5H	11	11	0.9287	0.59391	63.9	0.8065	1.69713	0.7200	0.421	2.500
28日目	4H	10	10	0.6127	0.25358	41.4	0.5715	1.47709	0.5975	0.284	1.220
	8H	10	10	0.6547	0.35608	54.4	0.5802	1.65843	0.4790	0.332	1.350
	12H	10	10	0.8782	0.45510	51.8	0.7665	1.76318	0.9055	0.366	1.670
29日目	0H	10	10	1.0294	0.43246	42.0	0.9445	1.56797	0.9940	0.423	1.780
	4H	10	10	0.6672	0.38443	57.6	0.5958	1.60208	0.5485	0.356	1.620
	8H	10	10	0.8180	0.42471	51.9	0.7379	1.59032	0.6350	0.373	1.780
	12H	10	10	0.9772	0.62645	64.1	0.8403	1.73878	0.7780	0.458	2.380

30日目	0H	9	9	0.6223	0.35642	57.3	0.5340	1.83375	0.4960	0.170	1.220	
	1H	9	9	0.5937	0.41692	70.2	0.4753	2.04532	0.4740	0.165	1.300	
	2H	9	9	0.5682	0.35033	61.7	0.4613	2.05524	0.4990	0.182	1.090	
	4H	9	9	0.5613	0.36307	64.7	0.4531	2.06279	0.5990	0.158	1.190	
	5H	9	9	0.5039	0.26008	51.6	0.4307	1.89151	0.5850	0.151	0.794	
	6H	9	9	0.4732	0.25628	54.2	0.4137	1.74385	0.3460	0.178	0.851	
	7H	9	9	0.5576	0.23738	42.6	0.5042	1.66077	0.5430	0.199	0.899	
	8H	9	9	0.6087	0.21507	35.3	0.5734	1.45199	0.5930	0.326	0.880	
	10H	9	9	0.5918	0.18376	31.1	0.5631	1.41664	0.6020	0.285	0.847	
	12H	9	9	0.5992	0.24044	40.1	0.5619	1.44860	0.5450	0.353	1.020	10
	14H	9	9	0.6353	0.22602	35.6	0.6032	1.40225	0.6200	0.347	1.120	
	16H	9	9	0.7680	0.27706	36.1	0.7242	1.44498	0.6800	0.370	1.290	
	18H	9	9	0.7886	0.30936	39.2	0.7428	1.42577	0.6800	0.495	1.320	
	20H	9	9	0.6752	0.18458	27.3	0.6532	1.31491	0.6320	0.435	0.971	
	22H	9	9	0.6586	0.27135	41.2	0.6128	1.49041	0.5530	0.365	1.190	
	23.5H	9	9	0.6134	0.32518	53.0	0.5450	1.66356	0.4150	0.282	1.210	

27日と3

0日の合計	0H	20	20	0.7896	0.46609	59.0	0.6742	1.79574	0.6340	0.170	1.960	20
	1H	20	20	0.6446	0.34299	53.2	0.5565	1.78054	0.5870	0.165	1.300	
	2H	20	20	0.6323	0.34307	54.3	0.5362	1.85679	0.5390	0.182	1.270	
	4H	20	20	0.7513	0.56565	75.3	0.5945	2.02775	0.6065	0.158	2.570	
	5H	20	20	0.7061	0.56431	79.9	0.5634	1.97759	0.6785	0.151	2.750	
	6H	20	20	0.6813	0.50486	74.1	0.5543	1.90097	0.5005	0.178	2.340	
	7H	20	20	0.7597	0.66818	88.0	0.6129	1.86655	0.6615	0.199	3.350	
	8H	20	20	0.7449	0.42392	56.9	0.6531	1.70461	0.7465	0.173	2.210	
	10H	20	20	0.7661	0.39885	52.1	0.6904	1.57175	0.7060	0.285	1.900	
	12H	20	20	0.7710	0.36052	46.8	0.7048	1.52931	0.6750	0.353	1.820	
	14H	20	20	0.7983	0.41881	52.5	0.7238	1.54236	0.6715	0.347	2.260	30
	16H	20	20	0.9356	0.39005	41.7	0.8665	1.49115	0.8085	0.370	1.960	
	18H	20	20	0.9387	0.35548	37.9	0.8774	1.45693	0.7955	0.495	1.620	
	20H	20	20	0.9003	0.38801	43.1	0.8338	1.47996	0.7910	0.435	1.980	
	22H	20	20	0.8501	0.42899	50.5	0.7619	1.60433	0.7700	0.365	1.880	
	23.5H	20	20	0.7869	0.50603	64.3	0.6761	1.72350	0.6775	0.282	2.500	

日	時間	n	>LOQ	#obs.			幾何				
				平均	SD	CV (%)	平均	幾何SD	中央値	Min	Max
25日目	0H	9	9	0.6722	0.29287	43.6	0.6120	1.61551	0.6290	0.238	1.170
	4H	9	9	0.7684	0.52305	68.1	0.6275	2.02705	0.7370	0.159	1.980
	8H	9	9	1.0453	0.73978	70.8	0.8723	1.85081	0.7130	0.376	2.780
	12H	9	9	1.1301	0.57397	50.8	1.0344	1.52769	0.9720	0.565	2.530
26日目	0H	10	10	0.5991	0.51432	85.8	0.4750	1.92537	0.4065	0.239	1.810
	4H	10	10	0.7246	0.66163	91.3	0.5297	2.21190	0.3775	0.232	2.050
	8H	10	10	0.8006	0.65923	82.3	0.5965	2.24353	0.5675	0.219	2.120
	12H	10	10	0.8713	0.55705	63.9	0.6991	2.11591	0.7015	0.167	1.860
27日目	0H	12	12	1.0206	0.59848	58.6	0.8713	1.81989	0.9135	0.339	2.190
	1H	12	12	0.8854	0.48531	54.8	0.7686	1.76217	0.8550	0.321	1.900
	2H	12	12	0.7239	0.32666	45.1	0.6551	1.61715	0.6995	0.272	1.320
	4H	12	12	0.7117	0.41155	57.8	0.6366	1.59337	0.6350	0.335	1.890
	5H	12	12	0.7970	0.61097	76.7	0.6506	1.88533	0.5595	0.276	2.460
	6H	12	12	0.8569	0.81012	94.5	0.5915	2.51432	0.7135	0.145	3.070
	7H	12	12	0.9963	0.92756	93.1	0.6780	2.54736	0.6695	0.170	3.350
	8H	12	12	1.0207	0.95022	93.1	0.7304	2.34634	0.7845	0.177	3.600
	10H	12	12	1.1392	0.92575	81.3	0.8959	2.02851	1.0305	0.333	3.700
	12H	12	12	1.0202	0.94429	92.6	0.7286	2.34821	0.6125	0.173	3.530
	14H	12	12	1.3253	1.05047	79.3	0.9441	2.56498	0.9325	0.123	3.630
	16H	12	12	1.3274	0.89040	67.1	1.0127	2.32638	1.2750	0.185	2.830
	18H	12	12	1.1423	0.67794	59.4	0.8945	2.30262	1.1350	0.194	2.500
	20H	12	12	1.3704	0.96508	70.4	1.0214	2.41068	1.2950	0.198	3.380
	22H	12	12	1.2376	1.10689	89.4	0.9098	2.23945	0.9500	0.339	4.180
	23.5H	12	12	1.1897	1.30093	109.4	0.7457	2.70731	0.6040	0.170	4.610
28日目	4H	12	12	0.9311	1.07976	116.0	0.6766	2.05352	0.5450	0.323	4.230
	8H	12	12	0.9149	0.90740	99.2	0.6574	2.30859	0.6595	0.143	3.540
29日目	12H	12	12	0.8508	0.60145	70.7	0.7159	1.81436	0.8040	0.274	2.580
	0H	9	9	0.7540	0.35840	47.5	0.6774	1.64381	0.6460	0.386	1.290
	4H	9	9	0.5993	0.24232	40.4	0.5506	1.58457	0.6230	0.224	1.010
	8H	9	9	0.6587	0.31488	47.8	0.5870	1.69309	0.5640	0.245	1.090
	12H	9	9	0.8814	0.36184	41.1	0.8202	1.50138	0.8640	0.383	1.680

30日目	0H	11	11	0.9399	0.40036	42.6	0.8191	1.89480	1.0100	0.166	1.380	
	1H	11	11	0.7815	0.34249	43.8	0.6955	1.73588	0.8460	0.208	1.270	
	2H	11	11	0.8638	0.37218	43.1	0.7512	1.89862	0.9500	0.162	1.410	
	4H	11	11	0.7585	0.33664	44.4	0.6662	1.80852	0.8520	0.191	1.280	
	5H	11	11	0.6801	0.29523	43.4	0.6189	1.59817	0.7060	0.300	1.140	
	6H	11	11	0.7087	0.34400	48.5	0.6279	1.71641	0.6490	0.256	1.350	
	7H	11	11	0.8363	0.62511	74.7	0.6834	1.91810	0.6000	0.210	2.470	
	8H	11	11	0.8677	0.36331	41.9	0.7956	1.56690	0.8140	0.386	1.370	
	10H	11	11	0.8692	0.36211	41.7	0.8047	1.50878	0.8050	0.435	1.600	
	12H	11	11	0.8829	0.40916	46.3	0.8109	1.52540	0.7310	0.461	1.860	10
	14H	11	11	1.1887	0.52014	43.8	1.0588	1.73139	1.2000	0.332	2.030	
	16H	11	11	1.0951	0.48695	44.5	0.9871	1.64244	0.9930	0.447	1.750	
	18H	11	11	1.3349	0.70412	52.7	1.1748	1.71481	1.2700	0.491	2.660	
	20H	11	11	1.1201	0.57443	51.3	0.9911	1.70965	1.0400	0.340	2.470	
	22H	11	11	0.9278	0.48847	52.6	0.8199	1.69467	0.7730	0.334	2.020	
	23.5H	11	11	1.0127	0.55687	55.0	0.8877	1.73559	1.0000	0.283	2.370	
27日と3 0日の合	0H	23	23	0.9820	0.50364	51.3	0.8460	1.83111	1.0000	0.166	2.190	20
計												
	1H	23	23	0.8357	0.41702	49.9	0.7327	1.73144	0.8460	0.208	1.900	
	2H	23	23	0.7908	0.34845	44.1	0.6994	1.74072	0.8080	0.162	1.410	
	4H	23	23	0.7341	0.36982	50.4	0.6506	1.67916	0.7390	0.191	1.890	
	5H	23	23	0.7411	0.47940	64.7	0.6352	1.73186	0.6050	0.276	2.460	
	6H	23	23	0.7860	0.62263	79.2	0.6087	2.11154	0.6490	0.145	3.070	
	7H	23	23	0.9197	0.78389	85.2	0.6806	2.21165	0.6000	0.170	3.350	
	8H	23	23	0.9475	0.71942	75.9	0.7609	1.96642	0.8140	0.177	3.600	
	10H	23	23	1.0100	0.71213	70.5	0.8511	1.77622	0.9110	0.333	3.700	
	12H	23	23	0.9545	0.72584	76.0	0.7669	1.95351	0.7170	0.173	3.530	
	14H	23	23	1.2600	0.82437	65.4	0.9973	2.14732	1.1700	0.123	3.630	30
	16H	23	23	1.2163	0.71991	59.2	1.0004	1.98274	1.1900	0.185	2.830	
	18H	23	23	1.2344	0.68179	55.2	1.0190	2.02726	1.1900	0.194	2.660	
	20H	23	23	1.2507	0.79500	63.6	1.0068	2.05398	1.2400	0.198	3.380	
	22H	23	23	1.0894	0.86377	79.3	0.8656	1.96211	0.7730	0.334	4.180	
	23.5H	23	23	1.1050	0.99766	90.3	0.8105	2.22842	0.7140	0.170	4.610	

【0083】

27日目と30日目の分離データを用いた各々の貼付剤適用部位に対する複合していないロチゴチンのAUC_{0-t,ss}及びC_{max,ss}の要約統計を表17に示す。

【0084】

表17: 初期段階のパーキンソン病患者における多回投与下のロチゴチンの薬物動態のパラメータの記述統計(H=腰、S=肩、UA=上腕、T=大腿、AB=腹部、F=脇腹)

日 パラメータ	部位	n	平均			幾何 平均			幾何 中央値			Min	Max
			SD	CV(%)	SD	SD	中央値						
27日目													
AUC 0-t, ssH (ng*h/mL)		10	24.714	12.1148	49.0	22.284	1.6080	18.704	11.27	45.38			
S		11	21.147	9.9209	46.9	19.167	1.6046	17.603	7.51	43.51			
UA		10	23.846	12.6658	53.1	20.347	1.9076	20.963	5.13	46.50			
T		9	18.464	10.0154	54.2	15.994	1.7917	17.649	7.06	34.06			
AB		11	21.868	9.9971	45.7	20.228	1.4849	16.608	13.72	45.82			
F		12	25.438	17.4836	68.7	20.817	1.9421	20.727	6.73	68.64			10
AUC 0-t, ssH 標準化 (ng*h*kg/m L/mg)		10	263.38	132.896	50.5	239.15	1.567	231.03	125.6	581.9			
S		11	238.37	75.596	31.7	225.55	1.444	262.41	106.6	354.1			
UA		10	322.54	99.970	31.0	308.16	1.384	298.42	165.4	497.0			
T		9	222.62	84.993	38.2	207.97	1.488	227.07	118.7	372.0			
AB		11	316.61	233.860	73.9	262.54	1.859	232.01	89.3	952.1			
F		12	258.09	132.295	51.3	233.42	1.575	218.30	104.3	578.1			20
最大濃度 (ng/mL)	H	10	1.8159	1.19253	65.7	1.5354	1.80840	1.2250	0.679	4.440			
S		11	1.3583	0.57413	42.3	1.2418	1.59520	1.1900	0.431	2.580			
UA		10	1.4986	0.71726	47.9	1.3274	1.74189	1.4000	0.403	2.870			
T		9	1.1772	0.61214	52.0	1.0354	1.73314	1.1800	0.469	2.120			
AB		11	1.5598	0.81231	52.1	1.3953	1.62515	1.2100	0.775	3.350			
F		12	1.9218	1.10854	57.7	1.6674	1.74328	1.6500	0.683	4.610			

27日目

最大濃度 H 10 19.784 15.6559 79.1 16.478 1.7821 13.943 9.46 61.31
 標準化
 (ng*kg/mL/
 mg)

S	11	15.493	5.0158	32.4	14.613	1.4647	15.873	6.12	22.37
UA	10	21.552	8.7051	40.4	20.103	1.4770	19.225	11.16	39.01
T	9	14.217	4.9198	34.6	13.464	1.4247	14.659	7.69	23.15
AB	11	21.413	12.9134	60.3	18.110	1.8837	20.181	4.96	52.52
F	12	20.022	8.2775	41.3	18.697	1.4562	16.847	10.58	38.83

平均濃度 H 10 1.0516 0.51553 49.0 0.9483 1.60805 0.7959 0.479 1.931
 (ng/mL)

S	11	0.8999	0.42217	46.9	0.8156	1.60465	0.7491	0.319	1.852
UA	10	1.0147	0.53897	53.1	0.8658	1.90761	0.8920	0.218	1.979
T	9	0.7857	0.42619	54.2	0.6806	1.79171	0.7510	0.300	1.449
AB	11	0.9306	0.42541	45.7	0.8608	1.48493	0.7067	0.584	1.950
F	12	1.0825	0.74398	68.7	0.8858	1.94211	0.8820	0.286	2.921

最大濃度まで
 の時間
 (時間) H 10 13.50 7.382 54.7 13.42 1.758 16.00 0.0 22.0

S	11	13.45	7.699	57.2	15.65	1.456	18.00	0.0	20.0
UA	10	9.60	9.324	97.1	14.97	1.520	9.00	0.0	22.0
T	9	12.00	7.874	65.6	14.57	1.503	16.00	0.0	20.0
AB	11	12.95	8.020	61.9	11.82	2.124	16.00	0.0	23.5
F	12	13.71	8.516	62.1	11.65	2.478	16.00	0.0	23.5

30

40

27日目

ピーク- トラフ変動 (%)	H	10	114.3	43.18	37.8	107.3	1.45	104.2	61	198
----------------------	---	----	-------	-------	------	-------	------	-------	----	-----

S	11	99.6	21.06	21.2	97.6	1.24	102.9	72	136
UA	10	94.5	34.06	36.1	89.3	1.43	87.1	51	168
T	9	95.0	24.11	25.4	92.0	1.32	105.9	57	124
AB	11	116.6	70.07	60.1	104.7	1.56	88.3	60	314
F	12	148.1	36.34	24.5	144.1	1.28	137.9	100	200

10

半値 持続 時間(時間)	H	10	16.39	6.414	39.1	14.87	1.670	17.67	4.9	23.5
-----------------	---	----	-------	-------	------	-------	-------	-------	-----	------

S	11	18.35	4.227	23.0	17.86	1.287	19.61	11.7	23.0
UA	10	19.34	3.802	19.7	18.98	1.230	19.83	13.1	23.5
T	9	18.42	3.690	20.0	18.10	1.217	16.05	14.7	23.5
AB	11	17.93	6.295	35.1	15.05	2.339	20.45	1.2	23.5
F	12	11.42	4.479	39.2	10.57	1.530	10.84	4.5	18.3

20

ロチゴチン の見掛けの 用量(mg)	H	10	6.861	2.0513	29.9	6.590	1.3500	6.305	4.12	10.33
--------------------------	---	----	-------	--------	------	-------	--------	-------	------	-------

S	11	6.474	2.0421	31.5	6.155	1.4096	6.500	3.53	9.68
UA	10	5.619	2.7460	48.9	4.824	1.9268	5.535	1.06	10.10
T	9	6.438	2.9351	45.6	5.912	1.5345	5.130	3.48	11.57
AB	11	6.369	2.4858	39.0	5.773	1.6789	7.090	1.61	9.38
F	12	7.258	2.6769	36.9	6.883	1.3880	6.170	4.83	13.52

30

40

30日目

AUC 0-t, ss (H ng*h/mL)

S	11	26.442	13.8860	52.5	23.741	1.6054	22.634	12.33	57.77
UA	11	22.333	8.9481	40.1	20.795	1.4861	21.025	11.85	39.68
T	11	20.713	11.8144	57.0	17.832	1.7938	18.354	7.37	46.16
AB	9	14.776	5.2155	35.3	13.964	1.4308	14.797	8.85	23.22
F	11	22.577	8.9371	39.6	20.789	1.5642	25.736	9.14	39.98

AUC 0-t, ss H 10 272.01 119.459 43.9 251.27 1.510 229.22 143.0 489.0

標準化

(ng*h*kg/mL
/mg)

S	11	239.26	102.668	42.9	219.73	1.553	206.37	93.3	421.7
UA	11	218.21	50.674	23.2	212.44	1.284	218.78	121.8	299.8
T	11	275.09	158.016	57.4	248.30	1.551	235.76	129.6	717.8
AB	9	224.48	49.363	22.0	219.75	1.245	232.90	152.7	319.7
F	11	255.07	110.435	43.3	233.60	1.561	218.91	118.3	439.1

最大濃度 (H ng/mL) 10 1.7803 1.40713 79.0 1.4347 1.94153 1.3150 0.598 5.310

S	11	1.8044	1.20853	67.0	1.5544	1.70345	1.3900	0.874	4.810
UA	11	1.4595	0.63351	43.4	1.3509	1.49873	1.2900	0.747	2.830
T	11	1.4849	0.78230	52.7	1.3303	1.62641	1.2500	0.555	3.450
AB	9	0.9682	0.31038	32.1	0.9190	1.42608	1.0100	0.502	1.320
F	11	1.5509	0.71145	45.9	1.3920	1.66366	1.4300	0.583	2.660

30日目

最大濃度、標準 H 10 20.128 11.2346 55.8 18.063 1.5895 15.754 10.08 47.61
 準化(ng*kg/
 mL/mg)

S	11	16.303	8.9019	54.6	14.386	1.6858	14.201	5.60	35.11
UA	11	14.249	3.5763	25.1	13.801	1.3154	14.711	7.68	19.46
T	11	20.719	12.0527	58.2	18.523	1.5976	16.694	8.59	53.65
AB	9	14.874	4.0113	27.0	14.462	1.2751	13.548	11.17	23.78
F	11	17.834	9.3068	52.2	15.642	1.7272	16.666	7.25	35.23

10

平均濃度 (H) 10 0.9752 0.57087 58.5 0.8493 1.73518 0.8491 0.361 2.321
 ng/mL)

S	11	1.1252	0.59089	52.5	1.0102	1.60542	0.9631	0.525	2.458
UA	11	0.9503	0.38077	40.1	0.8849	1.48608	0.8947	0.504	1.688
T	11	0.8814	0.50274	57.0	0.7588	1.79383	0.7810	0.314	1.964
AB	9	0.6287	0.22194	35.3	0.5942	1.43075	0.6296	0.377	0.988
F	11	0.9607	0.38030	39.6	0.8846	1.56423	1.0951	0.389	1.701

10

最大濃度
 までの時間
 (時間) H 10 14.75 9.145 62.0 17.28 1.553 18.00 0.0 23.5

20

S	11	12.36	6.281	50.8	10.86	1.731	12.00	5.0	22.0
UA	11	15.55	5.087	32.7	14.54	1.525	16.00	5.0	22.0
T	11	13.82	7.872	57.0	16.26	1.366	16.00	0.0	22.0
AB	9	13.44	7.468	55.6	9.54	3.054	16.00	1.0	22.0
F	11	16.41	5.324	32.4	15.43	1.485	18.00	7.0	23.5

30

40

30日目

ピーチー H 10 120.5 45.13 37.4 113.3 1.45 102.4 65 185
 トラフ変動 (%)

S	11	110.8	30.52	27.5	107.3	1.30	101.6	78	171
UA	11	101.4	24.49	24.2	98.7	1.28	104.6	66	144
T	11	127.6	78.15	61.2	111.7	1.67	90.7	60	312
AB	9	100.7	34.78	34.6	95.5	1.41	86.2	59	154
F	11	103.9	44.17	42.5	95.5	1.55	89.8	43	195

10

半値 持続 H 10 15.06 6.103 40.5 13.50 1.740 15.43 3.8 23.5
 時間(時間)

S	11	18.34	4.563	24.9	17.72	1.339	20.36	9.6	22.8
UA	11	18.14	3.700	20.4	17.76	1.252	18.46	10.8	23.2
T	11	16.03	7.689	48.0	12.71	2.410	19.52	2.0	23.5
AB	9	18.49	4.616	25.0	17.92	1.317	20.20	10.7	23.5
F	11	16.71	6.323	37.8	15.37	1.584	18.78	5.7	23.5

ロチゴチン H 10 6.230 2.1042 33.8 5.886 1.4409 6.555 3.36 9.30
 の見掛け
用量 (mg)

20

S	11	8.157	1.9871	24.4	7.948	1.2679	7.480	5.91	11.20
UA	11	7.034	1.5860	22.5	6.875	1.2508	6.920	4.92	10.21
T	11	5.521	1.7372	31.5	5.232	1.4356	5.460	2.55	7.78
AB	9	4.802	1.4404	30.0	4.623	1.3356	4.350	3.22	7.22
F	11	7.555	2.0697	27.4	7.291	1.3270	8.300	4.63	11.19

30

40

27日と30日

の合計

AUC 0-t, ss (ng*h/mL)	H 20	23.815	12.4750	52.4	21.089	1.6552	19.491	8.49	54.54
--------------------------	------	--------	---------	------	--------	--------	--------	------	-------

S 22	23.794	12.0843	50.8	21.332	1.6073	21.304	7.51	57.77
------	--------	---------	------	--------	--------	--------	------	-------

UA 21	23.053	10.6219	46.1	20.580	1.6754	21.025	5.13	46.50
-------	--------	---------	------	--------	--------	--------	------	-------

T 20	19.701	10.8174	54.9	16.980	1.7700	18.002	7.06	46.16
------	--------	---------	------	--------	--------	--------	------	-------

AB 20	18.677	8.7841	47.0	17.121	1.5141	16.233	8.85	45.82
-------	--------	--------	------	--------	--------	--------	------	-------

F 23	24.069	13.8303	57.5	20.803	1.7470	23.025	6.73	68.64
------	--------	---------	------	--------	--------	--------	------	-------

10

AUC 0-t, ss 標準化(ng*h*	H 20	267.69	123.066	46.0	245.13	1.522	229.22	125.6	581.9
--------------------------	------	--------	---------	------	--------	-------	--------	-------	-------

kg/mL/mg)

S 22	238.82	87.983	36.8	222.62	1.486	249.31	93.3	421.7
------	--------	--------	------	--------	-------	--------	------	-------

UA 21	267.89	92.907	34.7	253.61	1.403	244.24	121.8	497.0
-------	--------	--------	------	--------	-------	--------	-------	-------

T 20	251.48	130.002	51.7	229.27	1.521	232.36	118.7	717.8
------	--------	---------	------	--------	-------	--------	-------	-------

AB 20	275.15	178.946	65.0	242.34	1.617	232.46	89.3	952.1
-------	--------	---------	------	--------	-------	--------	------	-------

F 23	256.64	119.570	46.6	233.51	1.553	218.91	104.3	578.1
------	--------	---------	------	--------	-------	--------	-------	-------

20

最大濃度 (ng/mL)	H 20	1.7981	1.26959	70.6	1.4842	1.84629	1.3150	0.598	5.310
-----------------	------	--------	---------	------	--------	---------	--------	-------	-------

S 22	1.5813	0.95110	60.1	1.3893	1.65227	1.3250	0.431	4.810
------	--------	---------	------	--------	---------	--------	-------	-------

UA 21	1.4781	0.65771	44.5	1.3396	1.59938	1.2900	0.403	2.870
-------	--------	---------	------	--------	---------	--------	-------	-------

T 20	1.3465	0.71031	52.8	1.1884	1.67848	1.2100	0.469	3.450
------	--------	---------	------	--------	---------	--------	-------	-------

AB 20	1.2936	0.69212	53.5	1.1563	1.60286	1.0950	0.502	3.350
-------	--------	---------	------	--------	---------	--------	-------	-------

F 23	1.7444	0.93829	53.8	1.5295	1.69863	1.4300	0.583	4.610
------	--------	---------	------	--------	---------	--------	-------	-------

30

40

27日と30日

の合計

最大濃度 H 20 19.956 13.2635 66.5 17.253 1.6685 15.577 9.46 61.31
 標準化
 (ng*kg/mL/
 mg)

S	22	15.898	7.0630	44.4	14.499	1.5627	15.328	5.60	35.11	
UA	21	17.727	7.3798	41.6	16.508	1.4597	15.499	7.68	39.01	
T	20	17.793	9.8823	55.5	16.046	1.5548	15.506	7.69	53.65	
AB	20	18.470	10.2802	55.7	16.367	1.6473	14.906	4.96	52.52	10
F	23	18.976	8.6532	45.6	17.168	1.5894	16.666	7.25	38.83	

平均濃度 H 20 1.0134 0.53085 52.4 0.8974 1.65522 0.8294 0.361 2.321
 (ng/mL)

S	22	1.0125	0.51423	50.8	0.9077	1.60729	0.9065	0.319	2.458	
UA	21	0.9810	0.45199	46.1	0.8758	1.67538	0.8947	0.218	1.979	
T	20	0.8383	0.46031	54.9	0.7226	1.76997	0.7660	0.300	1.964	
AB	20	0.7947	0.37379	47.0	0.7286	1.51410	0.6908	0.377	1.950	
F	23	1.0242	0.58853	57.5	0.8853	1.74705	0.9798	0.286	2.921	20

最大濃度 H 20 14.13 8.114 57.4 15.12 1.666 17.00 0.0 23.5
 までの時間
 (時間)

S	22	12.91	6.879	53.3	12.80	1.653	15.00	0.0	22.0	
UA	21	12.71	7.830	61.6	14.69	1.504	14.00	0.0	22.0	
T	20	13.00	7.719	59.4	15.50	1.417	16.00	0.0	22.0	
AB	20	13.18	7.576	57.5	10.68	2.514	16.00	0.0	23.5	
F	23	15.00	7.145	47.6	13.40	2.010	16.00	0.0	23.5	

30

40

27日と30日

の合計

ピーク-
トラフ変動
(%)

H	20	117.4	43.10	36.7	110.3	1.44	102.5	61	198	
S	22	105.2	26.22	24.9	102.3	1.27	102.2	72	171	
UA	21	98.1	28.89	29.5	94.1	1.35	93.8	51	168	
T	20	112.9	61.12	54.1	102.4	1.53	98.5	57	312	
AB	20	109.4	56.21	51.4	100.4	1.48	88.0	59	314	
F	23	127.0	45.34	35.7	118.4	1.49	123.5	43	200	10

半値 持続 H 20 15.73 6.132 39.0 14.17 1.685 15.95 3.8 23.5
時間(時間)

S	22	18.35	4.292	23.4	17.79	1.305	20.33	9.6	23.0
UA	21	18.71	3.705	19.8	18.33	1.239	18.64	10.8	23.5
T	20	17.11	6.192	36.2	14.90	1.965	19.23	2.0	23.5
AB	20	18.18	5.469	30.1	16.28	1.912	20.33	1.2	23.5
F	23	13.95	5.959	42.7	12.64	1.604	12.47	4.5	23.5

ロチゴチン H 20 6.546 2.0483 31.3 6.228 1.3916 6.455 3.36 10.33 20
の見掛け
用量 (mg)

S	22	7.315	2.1468	29.3	6.994	1.3721	7.270	3.53	11.20
UA	21	6.360	2.2749	35.8	5.808	1.6512	6.360	1.06	10.21
T	20	5.934	2.3312	39.3	5.528	1.4728	5.245	2.55	11.57
AB	20	5.664	2.1830	38.5	5.223	1.5453	5.000	1.61	9.38
F	23	7.400	2.3565	31.8	7.075	1.3521	7.090	4.63	13.52

【0093】

30

表18は、27日目と30日目の各部位の合計データに対する複合していないロチゴチンのAU_{C_{0-t,ss}}及びC_{max,ss}の要約統計を示すものである。

40

【0094】

50

表18: 27日目と30日目の合計データを体重と見掛け用量について標準化した後の各貼付剤適用部位の複合していないロチゴチンの曲線下の面積(AUC_{0-t,ss, normalized})と最大血漿濃度(C_{max, normalized})の誘導されたPKパラメータの要約統計(PKS)

適用部位	n	平均(SD)	CV(%)	幾何平均(SD)	中央値	範囲
AUC _{0-t,ss, normalized} (ng*h*kg/mL/mg)						
腰	20	267.69 (123.066)	46.0	245.13 (1.522)	229.22	125.6-581.9
肩	22	238.82 (87.983)	36.8	222.62 (1.486)	249.31	93.3-421.7
上腕	21	267.89 (92.907)	34.7	253.61 (1.403)	244.24	121.8-497.0
大腿	20	251.48 (130.002)	51.7	229.27 (1.521)	232.36	118.7-717.8
腹部	20	275.15 (178.946)	65.0	242.34 (1.617)	232.46	89.3-952.1
脇腹	23	256.64 (119.570)	46.6	233.51 (1.553)	218.91	104.3-578.1
C _{max,ss, normalized} (ng/kg/mL/mg)						
腰	20	19.956 (13.2635)	66.5	17.253 (1.6685)	15.577	9.46-61.31
肩	22	15.898 (7.0630)	44.4	14.499 (1.5627)	15.328	5.60-35.11
上腕	21	17.727 (7.3798)	41.6	16.508 (1.4597)	15.499	7.68-39.01
大腿	20	17.793 (9.8823)	55.5	16.046 (1.5548)	15.506	7.69-53.65
腹部	20	18.470 (10.2802)	55.7	16.367 (1.6473)	14.906	4.96-52.52
脇腹	23	18.976 (8.6532)	45.6	17.168 (1.5894)	16.666	7.25-38.83

PKS =薬物動態学的設定; SD =標準偏差; CV =変動係数

10

20

30

40

【0095】

実施例5

多施設の、無作為の、二重盲検の、プラセボ制御の、2腕の同時グループの臨床試験を行って、初期段階の特発性パーキンソン病をもつ被検者におけるロチゴチン貼付剤の安全性と効力を評価した。シリコーン経皮貼付剤を、米国特許出願公報第2003/0026830号の段落38-42、米国特許出願公報第2003/0027793号の段落37-41、米国特許第6,884,434号、第5-6欄、実施例2の教示に従って製造し、以下の層と成分が含まれた。

【0096】

貼付剤D、E、F

成分名	貼付剤D (mg/ 10 cm ² 貼付剤)	貼付剤E (mg/ 20 cm ² 貼付剤)	貼付剤F (mg/ 30 cm ² 貼付剤)
ロチゴチン	4.50	9.00	13.50
シリコーン粘着剤4301	22.24	44.47	66.71
シリコーン粘着剤4201	22.23	44.46	66.70
プロビドン	1.00	2.00	3.00
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.00045	0.0009	0.00135
アスコルビルパルミテート	0.010	0.02	0.03
ビタミンE(DL- α -トコフェロール)	0.025	0.05	0.075
裏打ホイルPET、シリコーン処理されたアルミニウム処理色被覆	10 cm ²	20 cm ²	30 cm ²
Ink Bargofor 70135-1-P	必要なだけ	必要なだけ	必要なだけ

【0097】

用量は、4.5mg/日、9mg/日、13.5mg/日のロチゴチンを含んだ。試験期間は、36週の全持続期間に対して4週の治療前の(流失)期間、3週の用量増大期間、25週の用量維持期間、

50

4週の追跡期間からなる。

ロチゴチン濃度の測定用血漿試料は、56人の被験者において集めた。試料の全数は、1297であった。試験中、ロチゴチンの分析用血液試料は、貼付剤適用前と、最初の貼付剤適用後の1、2、3、11、19、28週に採取した。

表19は、血漿試料におけるロチゴチン濃度の記述統計の結果を示すものである。図10は、その結果を示すグラフである。この図は、試験の維持相にわたる安定な濃度を示すグラフである。

【0098】

表19：滴定と維持相の間のロチゴチン血漿濃度(ng/mL)の記述統計

日 期 間	用 量 (mg/日)	試 料 採 取	n	平 均	SD	中 心 値	Min	Max
8日目 TP	4.5	除去前	54	0.270	0.234	0.222	0.024	1.670
15日目 TP	9.0	除去前	51	0.508	0.272	0.435	0.053	1.580
1日目 MP	13.5	除去前	48	0.757	0.430	0.714	0.064	2.130
57日目 MP	13.5	除去前	45	0.824	0.459	0.702	0.103	2.070
113日目 MP	13.5	除去前	41	0.825	0.483	0.713	0.122	2.420
MPの終わり	13.5	除去前	39	0.788	0.382	0.729	0.282	1.800

Min=最小; Max=最大; MP=維持期間; SD=標準偏差

TP=滴定期間。

【図面の簡単な説明】

【0099】

【図1】貼付剤Aによる9.0mgのロチゴチンの単回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)。

【図2】貼付剤A×2による18.0mgのロチゴチンの単回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)。

【図3】貼付剤Bによる33.48mgのロチゴチン(状態)の単回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)。

【図4】貼付剤Cによる4.5mgのロチゴチンの多回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)。

【図5】貼付剤Cによる4.5mgのロチゴチンの最終回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)。

【図6】貼付剤Dによる4.5mgのロチゴチンの単回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)。

【図7】貼付剤Cによる4.5mgのロチゴチンの単回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)。

【図8】27日間と30日間のデータを併用した6つの適用部位の各々の平均血漿濃度と時間(体重と見掛け用量で標準化した)。

【図9】全貼付剤適用部位の経時血漿濃度(体重と見掛け用量で標準化した)。

【図10】滴定と維持相中のロチゴチン血漿濃度(ng/mL)の算術平均と標準偏差。

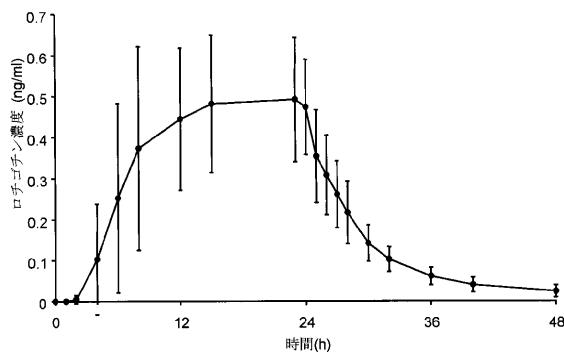
10

20

30

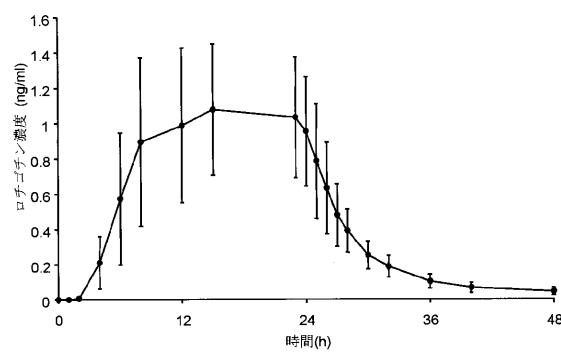
【図1】

図1: 貼付剤Aによる9.0mgのロチゴチンの単回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)



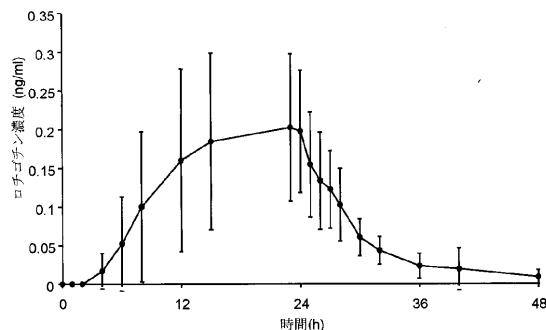
【図2】

図2: 貼付剤A×2による18.0mgのロチゴチンの単回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)



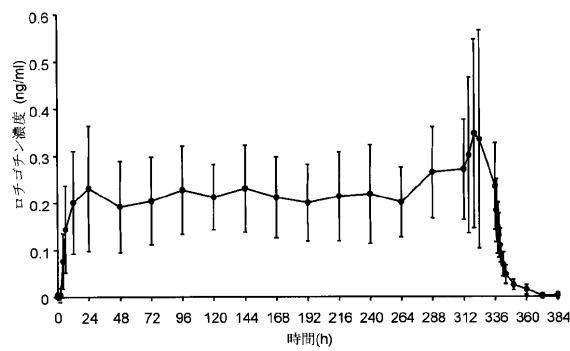
【図3】

図3: 貼付剤Bによる33.48mgのロチゴチン(状態)の単回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)



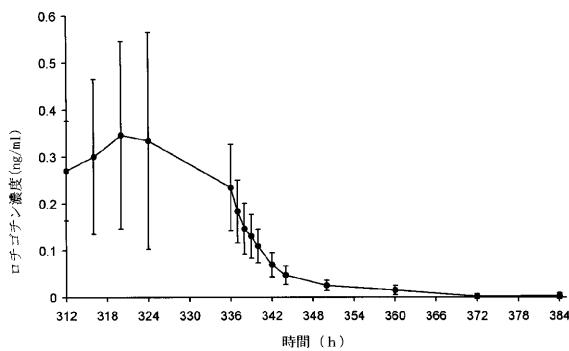
【図4】

図4: 貼付剤Cによる4.5mgのロチゴチンの多回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)



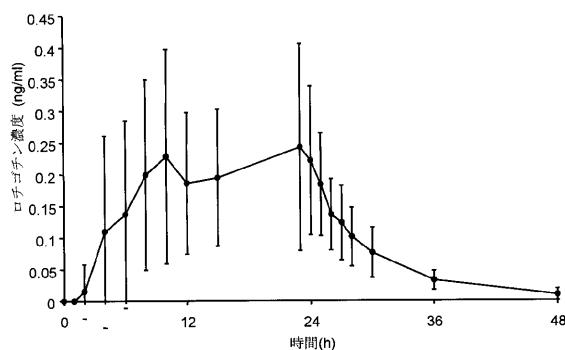
【図5】

図5: 貼付剤Cによる4.5mgのロチゴチンの最終回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)



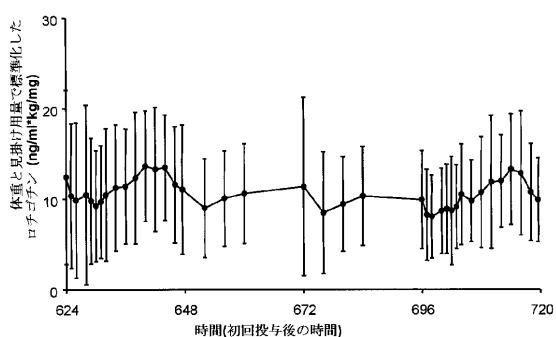
【図6】

図6: 貼付剤Dによる4.5mgのロチゴチンの単回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)



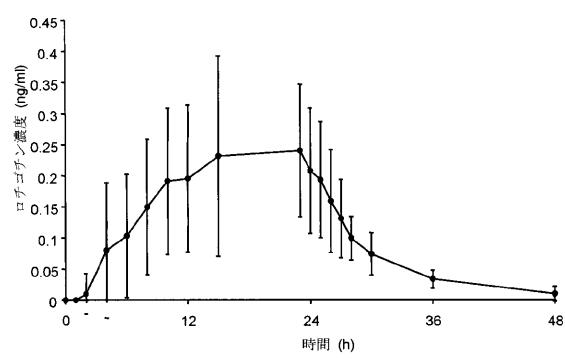
【図8】

図8: 27日間と30日間のデータを併用した6つの適用部位の各々の平均血漿濃度と時間(体重と見掛け用量で標準化した)



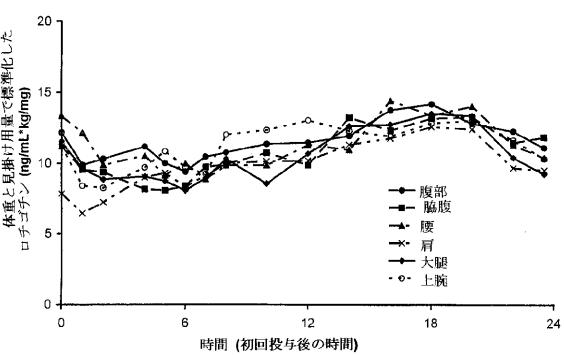
【図7】

図7: 貼付剤Cによる4.5mgのロチゴチンの単回経皮投与中と投与後の平均(+/-標準偏差)ロチゴチン血漿濃度(ng/mL)



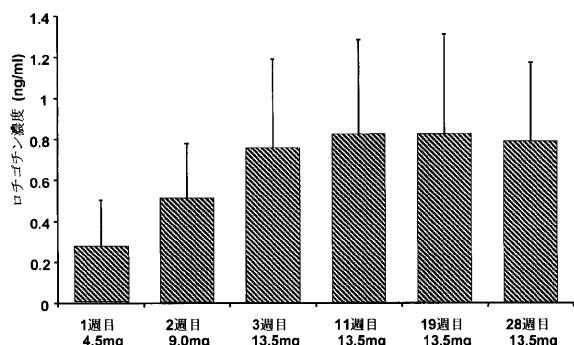
【図9】

図9: 全貼付剤適用部位の経時血漿濃度(体重と見掛け用量で標準化した)



【図10】

図10: 滴定と維持相中のロチゴチン血漿濃度(ng/mL)の算術平均と標準偏差



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/35257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: A61F 13/02(2006.01),13/00(2006.01);A61K 9/70(2006.01)

USPC: 424/448,449

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 424/448,449

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
east brs search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,885,308 A (HORN) 05 December 1989 (05.12.1989), column 7, line 10-35.	1-110
Y	US 5,840,336 A (HSU et al) 24 November 1998 (24.11.1998), examples 7,8 and 15; column 2, lin. 17.	1-110
Y	US 6,024,974 A (LI) 15 December 2000 (15.12.2000), column 6, line 15-45; column 5, line 27-29.	1-110

 Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search

14 February 2006 (14.02.2006)

Date of mailing of the international search report

17 APR 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
 Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Micah-Paul Young

Telephone No. 703-308-1234

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L,S,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ブラウン マリナ

ドイツ連邦共和国 40468 デュッセルドルフ ライハーヴェーク 47

(72)発明者 カヴェロ ヴィリー

ドイツ連邦共和国 40789 モンハイム ファザネンヴェーク 7

(72)発明者 フォスター エリック ビー

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27502 アペックス クレグラー ドライヴ 310
7

(72)発明者 ラウターバッハ トーマス

ドイツ連邦共和国 40595 デュッセルドルフ アム リッターズベルク 44

(72)発明者 ヴォルフ ハンス ミハエル

ドイツ連邦共和国 40789 モンハイム リハルト ワグナー シュトラーセ 2

F ターム(参考) 4C047 AA22 BB04 BB12 BB19 BB23 BB28 BB35 CC18 CC19

4C167 AA71 BB06 BB13 CC01 EE07 GG08 GG16 GG21