

新光藥訊

治療巴金森氏症貼片劑型 新藥：Rotigotine (Neupro)

胡敏秀 柯榮川

一、前言

巴金森氏症(Parkinson disease)的病理特徵是腦部基底核(basal ganglia)及黑質(substantial nigra)組織內的多巴胺(dopamine)細胞退化死亡，為一種進展性的神經退化疾病。疾病的典型特徵包括震顫(tremor)、肌肉僵硬(muscle rigidity)、運動遲緩(bradykinesia)、運動不能(akinesia)及步態不穩(postural disturbance)等。主要的治療藥物包括 levodopa、MAO-B inhibitors、COMT inhibitors、anticholinergic agents、amantadine 與 dopamine agonists，而藥物治療方法無法延緩疾病本質的

102年10月第125期

**本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報**

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

進展，但能改善疾病伴隨的身體功能障礙及活動能力。

目前巴金森氏症治療藥物多為口服或注射劑型，而rotigotine貼片為一非麥角類的多巴胺致效劑(non-ergot dopamine agonist)，是第一個被美國食品藥物管理局 (FDA)核准用於治療早期巴金森氏症的持續釋放貼片劑型，在貼片劑型中藉由均質分散方式(matrix type)將rotigotine輸送進入體內，其優點包括能保持穩定的血中濃度，不受攝食或空腹的影響，讓無法吞嚥的病患容易使用，為病患提供了一種全新的治療方法。

本期要目

治療巴金森氏症貼片劑型
新藥：Rotigotine (Neupro)

胡敏秀藥師 P1

淺談糖尿病酮酸血症 (Diabetic ketoacidosis)之治療

劉亭君藥師 P7

檢驗降鈣素原(Procalcitonin)引導使用

抗生素治療呼吸道感染的臨床預後

陳俊之藥師 P12

新光吳火獅紀念醫院102年8、9月藥品異動總覽

編輯室 P17

藥物不良反應相關公告 編輯室 P18

二、作用機轉

Rotigotine 是一種非麥角類的多巴胺致效劑(non-ergot dopamine agonist)，對D1-,D2-, D3- dopamine receptors具有活性，目前rotigotine用於治療巴金森氏症的確切作用機轉仍未明確，一般認為rotigotine藉由刺激位於腦中尾狀核(caudate-putamen)

的黑質內突觸後D2-dopamine receptors的能力有關，可以改善dopamine在基底神經節運動區域的傳輸。在巴金森氏症的動物試驗模式中，rotigotine以經皮吸收的方式給藥顯示可改善運動功能不足(motor deficits)的情形。

三、臨床療效研究結果

在多項的臨床試驗證實rotigotine貼片在治療早期及晚期的巴金森氏症是有效且有良好耐受性。

◆ 早期Parkinson disease研究

在一項由Watts R.L.等人進行多中心的隨機對照、雙盲的臨床試驗中，273位顯現早期不明病因的巴金森氏症患者，隨機分配至治療組(n=177)或使用安慰劑的對照組(n=96)，治療組使用rotigotine貼片的起始劑量為2 mg/24小時，每週增加劑量2mg/24小時、3週後達到最高劑量6 mg/24小時，每位患者連續使用6個月。試驗結果評估標準為巴金森氏症等級量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)的第二部份(Parts 2)日常生活能力(如自行進食、穿衣等)加上第三部份(Parts 3)運動症狀(震顫、僵硬、運動遲緩等)的分數總和，分數愈高代表疾病症狀嚴重程度愈高；此外反應率(responder rate)也一併評估，反應率定義為患者的UPDRS評分比初期降低

20%者，即認定為有反應。研究結果顯示，兩項分數總和在治療組比安慰組低了5.28分($P<0.0001$)，此外試驗組有48%的患者對藥物具反應性，而安慰組只有19% ($P<0.0001$)。

在Parkinson Study Group進行的一項多中心隨機對照、雙盲的臨床試驗中，242位未接受任何藥物治療的早期巴金森氏症患者，隨機分配至rotigotine貼片治療組或安慰劑對照組，前者接受rotigotine劑量分別為4.5、9.0、13.5或18.0 mg/day，經過11週後研究結果顯示，各劑量組在UPDRS Parts 2及Parts 3的兩項分數總合相對於基線的變化分別降低1.4分、2.6分、5.1分及5.2分($P<0.001$)，在接受rotigotine13.5和18.0 mg兩組患者的UPDRS分數呈現與劑量相關的顯著改善；各劑量組患者其UPDRS評分獲得30%以上改善的百分比分別為12%、24%、40%及44%，而安慰劑對照組為18%。

◆ 晚期Parkinson disease研究

在一項由Poewe W.等人進行的多中心隨機對照、雙盲的第三期臨床試驗中，以pramipexole與安慰劑作為對照組，506位晚期巴金森氏症患者，隨機分配至rotigotine貼片治療組(n=204)、pramipexole組(n=201)或安慰劑組(n=101)，rotigotine起始劑量自4mg/24小時開始，以每週遞增2mg/24小時至其最佳劑量，最多不超過16mg/24小時劑量；在pramipexole組患者第1週接受0.375mg/day，第2週接受0.75mg/day，以每週遞增0.75mg至其最佳劑量，最多不超過4.5mg/day，受試患者在

各自治療組內維持該最佳劑量達4個月。其主要療效評估方法為UPDRS評分“off”(失能)狀態減少時數。相較於安慰劑組，接受rotigotine與pramipexole治療的兩組其失能狀態時數有明顯縮短，分別是2.5小時與2.8小時，安慰劑組為0.9小時(P<0.001)。此外在減少失能狀態時數的反應率獲得30%以上改善的百分比在rotigotine、pramipexole與安慰劑組分別為67%、59%與35%，研究結果顯示rotigotine及pramipexole兩組在失能期時間的縮短量遠高於安慰劑組。

四、適應症

Rotigotine貼片被FDA核准用於治療原發性巴金森氏症與中度至嚴重不寧腿症狀群(restless legs syndrome)；在國內衛生署核准的適應症為用於治療原發性巴金森氏

症，目前國內健保給付規定，每日限用一片，且不得併用其他口服dopamine agonists藥品，包括bromocriptine, pramipexole, ropinirole及apomorphine。

五、藥物動力學

藥物吸收與分布：rotigotine是以經皮吸收的方式給藥，食物不會影響到藥物的吸收，投與rotigotine(0.2mg/cm²)後平均24小時內會由貼片釋出約45%的rotigotine，由於經皮運輸系統持續釋放藥物，因此觀察不到顯著高峰濃度，當給藥面積為40cm²時，Tmin約為0-7小時，Tmax約為15-18小時，但也可能會發生在給藥後的4-27

小時。達平均穩定狀態的全血分佈體積(Vd)為84公升，血漿蛋白結合率為89.4%。

藥物代謝與排除：rotigotine代謝主要是經共軛結合作用(conjugation)和去烷基作用(N-dealkylation)代謝成非活性代謝物排除至尿液中(71%)，少部分是經由糞便排除(23%)，在移除貼片後血漿濃度降低，最終半衰期為5-7小時。

六、使用劑量及用法

對於早期的帕金森氏症，建議起始劑量為2mg/24hr，依據臨床反應和耐受性，劑量調整可以每週遞增2mg/24hr，直到最佳有效劑量，最高建議劑量為6mg/24hr。對於晚期的帕金森氏症，建議起始劑量為4mg/24hr，依據臨床反應和耐受性，劑量調整可以每週遞增2mg/24hr，最高建議劑量為8mg/24hr。

若病患要停止使用時，不建議立即停藥，應以每隔一天2mg/24hr的劑量遞減，直到完全停藥。

有輕度到重度腎功能不全或輕度到中度肝功能不全的病患均無需調整劑量；使用於老年人劑量與一般成年人劑量相同，對於青少年和兒童安臨床全性與有效性尚未確立，因此不建議青少年和兒童使用。

Rotigotine懷孕用藥分級為C，除非考量治療效益大於對胎兒的可能風險，建議婦女在懷孕期應避免使用。Rotigotine會降低泌乳激素分泌，可能會抑制乳汁分泌。目前尚未知rotigotine是否會分泌於人體乳汁中，因此婦女在接受治療期間不建議授乳。

Rotigotine貼片每日使用一次，使用時將貼片黏貼於潔淨、乾燥、毛髮少且未受損的完整皮膚，如腹部、大腿、臀部、側腹、肩部或上臂部位，先去掉一半保護膜黏貼於皮膚上，再去掉另一半保護膜，以手按壓30秒，特別是邊緣部份，貼片應平坦貼於皮膚不可有隆起。每日於相同時間更換新貼片，須換不同黏貼部位，14天內不宜重覆黏貼同一部位，以減低對皮膚的刺激反應。

七、藥物不良反應

Rotigotine貼片最常見的副作用為引起黏貼部位皮膚過敏反應(21-46%)，其他常見(發生率 10%)的副作用包括噁心、

嘔吐、嗜睡、頭暈、頭痛、嗜睡、失眠，暈厥，幻覺，運動障礙，姿態性低血、壓高血壓，心悸或周邊水腫等情形。

八、藥物交互作用

併用抗精神病藥物或metoclopramide之類的多巴胺拮抗劑(dopamine antagonists)會削減rotigotine的藥效；若併

用一些抑制中樞神經的藥物，如抗憂鬱藥、鎮靜劑、安眠藥等則會增強rotigotine的藥效，併用時須特別注意。

九、注意事項

使用時須注意貼片不能裁剪使用，不宜貼在有皺折、發紅、發炎或受損的皮膚上，如果貼在有毛髮的區域，應在使用貼片的至少3天前將該區域毛髮刮除。應於固定時間更換貼片，貼上貼片後應以肥皂及清水洗手以去除可能沾附的殘留藥物，未洗手前勿觸摸眼睛或其他身體部位，撕除貼片時應小心緩慢以避免刺激皮膚，如果發現有與使用相關的全身性皮膚反應，則應中斷使用。

在沐浴或運動時應小心避免貼片移位，如果貼片脫落，可立刻更換另一貼片黏貼於不同皮膚部位；若忘記於固定時間更換貼片，應先移除身上的貼片，於不同

的皮膚部位貼上新貼片，再於隔日原先的固定時間更換新貼片。

由於可能導致頭暈、突發性昏睡或姿態性低血壓，應告知患者使用時避免開車、操作機器、站立於高處或進行其他危險活動。

熱源可能會使過多藥物從貼片中釋出，因此使用中要避免接觸熱源，如泡熱水澡、洗三溫暖、在黏貼處使用加熱墊或直曬日光。由於貼片中含有金屬鋁，若接受核磁共振造影(MRI)或心臟電擊前必須移除貼片，避免電流通過產生熱力灼傷皮膚，貼片應存放於原包裝袋內，保持冷藏於2-8°C中以維持藥品穩定不變質。

十、結語

許多臨床試驗證實rotigotine穿皮貼片對早期及晚期的巴金森氏症是安全有效且具良好耐受性的治療，使用方便且不受進食或空腹的影響，貼片治療給藥方式特別適用於口服困難的病患，為巴金森氏症

病患提供更多治療上的便利與選擇，但仍然有許多相關的研究值得努力，包括與不同作用機轉藥物合併治療機制、療效及安全性，都須進一步探究與確認。

十、參考資料

1. Mark Sanford and Lesley J. Scott. Spotlight on rotigotine transdermal patch in Parkinson's disease. *Drugs Aging*; 2011 Dec 1;28(12):1015-1017.
2. Watts R.L., Jankovic J., Waters C., et al. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68:272–276.
3. Poewe W., Luessi F.. Clinical studies with transdermal rotigotine in early Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 65(Suppl) :S11-S14.
4. Peter A. LeWitt, Kelly E. et al. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system. *Neurology* 2007; 68:1262–1267.
5. Poewe W, Giladin, et al. Rotigotine transdermal patch in patients with Parkinson's disease and motor fluctuation 24h symptom control in a placebo and pramipexole controlled, randomized, double dummy trial. *Eur J Neurol* 2006; 13(Supp2) :S74-S17.
6. UpToDate 2013: Pharmacologic treatment of Parkinson disease.
Rotigotine: Drug information.
7. Micromedex® Healthcare Series 2013.
8. Neupro transdermal patch drug package insert.