

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

抗てんかん剤

ガバペン錠 200mg
300mg
400mg

GABAPEN® Tablets ガバペンチン錠

ガバペンシロップ5%
GABAPEN® Syrup ガバペンチンシロップ

剤 形	フィルムコート錠・シロップ剤		
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規 格 ・ 含 量	ガバペン錠 200mg：1 錠中ガバペンチン 200.00mg 含有 ガバペン錠 300mg：1 錠中ガバペンチン 300.00mg 含有 ガバペン錠 400mg：1 錠中ガバペンチン 400.00mg 含有 ガバペンシロップ 5%：1mL 中ガバペンチン 50mg 含有		
一 般 名	和名：ガバペンチン（JAN） 洋名：Gabapentin（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		ガバペン錠	ガバペンシロップ
	製造販売承認年月日	2006 年 7 月 26 日	2011 年 7 月 1 日
	薬価基準収載年月日	2006 年 9 月 15 日	2011 年 9 月 12 日
	発売年月日	2006 年 9 月 25 日	2011 年 10 月 5 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社		
医薬情報担当者連絡先	担当者氏名： 所 属： 連 絡 先：		
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：076-478-0032、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9：00～17：00、 土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.fujipharma.jp/		

本 IF は、2019 年 10 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページでご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF 記載要領 2008 以降、IF は紙媒体の冊子としての提供方式から PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ

（<http://www.PMDA.go.jp/PMDASearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF 記載要領 2018」として公表された。

2. IF とは

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

IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

目次

略語表	1	8. トランスポーターに関する情報	72
I. 概要に関する項目	2	9. 透析等による除去率	72
1. 開発の経緯	2	10. 特定の背景を有する患者	73
2. 製品の治療学的特性	2	11. その他	79
3. 製品の製剤学的特性	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	80
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	1. 警告内容とその理由	80
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	2. 禁忌内容とその理由	80
6. RMP の概要	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	80
II. 名称に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	80
1. 販売名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	80
2. 一般名	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	82
3. 構造式又は示性式	4	7. 相互作用	84
4. 分子式及び分子量	4	8. 副作用	85
5. 化学名（命名法）または本質	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	89
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 過量投与	90
III. 有効成分に関する項目	5	11. 適用上の注意	90
1. 物理化学的性質	5	12. その他の注意	91
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	IX. 非臨床試験に関する項目	94
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 薬理試験	94
IV. 製剤に関する項目	6	2. 毒性試験	96
1. 剤形	6	X. 管理的事項に関する項目	101
2. 製剤の組成	6	1. 規制区分	101
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	2. 有効期間又は使用期限	101
4. 力価	6	3. 貯法・保存条件	101
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	4. 取扱い上の注意点	101
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	5. 患者向け資材	101
7. 調整法及び溶解後の安定性	8	6. 同一成分・同効薬	101
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	7. 国際誕生年月日	101
9. 溶出性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	102
10. 容器・包装	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	102
11. 別途提供される資材類	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	102
12. その他	9	11. 再審査期間	102
V. 治療に関する項目	10	12. 投薬期間制限に関する情報	102
1. 効能又は効果	10	13. 各種コード	102
2. 効能又は効果に関連する注意	10	14. 保険給付上の注意	102
3. 用法及び用量	10	XI. 文献	103
4. 用法及び用量に関連する注意	16	1. 引用文献	103
5. 臨床成績	19	2. その他の参考文献	105
VI. 薬効薬理に関する項目	40	XII. 参考資料	105
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	40	1. 主な外国での発売状況	105
2. 薬理作用	40	2. 海外における臨床支援情報	106
VII. 薬物動態に関する項目	49	XIII. 備考	109
1. 血中濃度の推移・測定法	49	その他の関連資料	109
2. 薬物速度論的パラメータ	65		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	66		
4. 吸収	67		
5. 分布	68		
6. 代謝	71		
7. 排泄	72		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
Ae	urinary excretion rate	尿中排泄率
Ae ₂₄	urinary excretion rate to 24 hours	投与後 24 時間までの尿中排泄率
ALT (GPT)	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acidtransaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST (GOT)	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC ₀₋₄₈	area under the plasma concentration-time curve up to 48 hours	投与後 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CL _{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance after oral administration	見かけの全身クリアランス
CL _r	renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
ED ₅₀	effective dose 50%	50%有効量
EEG	electroencephalogram	脳波
GABA	γ-aminobutyric acid	γ アミノ酪酸
ITT	intent to treat	-
k _{e1}	elimination rate constant	消失速度定数
MITT	modified intent to treat	-
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
R Ratio	response ratio	対称化変化率
T _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
T _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Vd/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ガバペン（一般名ガバペンチン）は 1973 年にドイツで合成された抗てんかん薬である。既存の抗てんかん薬の作用部位である GABA 及びベンゾジアゼピン受容体に対する活性がなく、さらに電位依存性ナトリウムチャンネルにも結合しないことが確認されており、新たな作用機序を有する抗てんかん薬として開発が着手された。

ガバペンチンの作用機序は未だ確定していないが、 $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合を介した電位依存性カルシウムチャンネルの抑制と、脳内 GABA 量増加及び GABA トランスポーターの活性化により、抗けいれん作用を発現すると考えられている。

1993 年に英国及び米国で成人におけるてんかん部分発作に対する併用療法として承認され、1999 年以降、欧州主要各国及び米国で小児の適応を取得、現在アジアを含め世界の 97 の国と地域で抗てんかん薬として広く使用されている（2016 年 4 月現在）。

本邦においては 1993 年より第 I 相試験が開始された。国内外の臨床試験の結果、既存の抗てんかん薬では発作の抑制が不十分な患者において有用性が認められ、2006 年 7 月、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」を効能・効果として承認された。1194 例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2017 年 3 月薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

さらに、2011 年 7 月、既存の適応に対する 3 歳以上の小児の用法・用量が承認された。また、用量調節に適した剤形としてシロップ剤が開発され、剤形追加が行われた。

2019 年 10 月より、富士製薬工業株式会社が製造販売承認を承継し、販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- 既存の抗てんかん薬とは異なる新しい作用機序をもつ抗てんかん薬である。

ガバペンの作用機序は未だ明確になっていないが、既存の抗てんかん薬とは異なり、 $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合を介した電位依存性カルシウムチャンネルの抑制と、脳内 GABA 量の増加及び GABA トランスポーターの活性化により抗けいれん作用を発現すると考えられている。（「VI. 薬効薬理に関する項目 40 ページ参照」参照）

- 既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められていない部分発作を有するてんかん患者において、成人と同様に小児（3～15 歳）においても併用による発作抑制効果が認められた（「V. 治療に関する項目 10 ページ参照」参照）。

既存の抗てんかん薬では十分に発作が抑制されなかったてんかん患者に、ガバペンを併用したところ、ガバペン群ではプラセボ群と比べ有意に発作頻度が減少した（「V. 治療に関する項目 10 ページ参照」参照）。

- 薬物動態プロファイルや併用薬の血中濃度に影響を及ぼさないことから他の抗てんかん薬[※]との相互作用を起こしにくいと考えられている。

※フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタール

ガバペンは体内でほとんど代謝されず、肝薬物代謝酵素の誘導・阻害作用をもたないという薬物動態プロファイルから相互作用を起こしにくいと考えられている。海外の臨床試験において、既存の抗てんかん薬にガバペンを併用した際の薬物動態を検討したところ、ガバペンは併用抗てんかん薬の薬物動態に影響を及ぼさず、又、併用抗てんかん薬もガバペンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 80 ページ参照）参照）。

- 重大な副作用として急性腎不全、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群、肝炎、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、アナフィラキシーが報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 80 ページ参照）参照）

3. 製品の製剤学的特性

- シロップ剤が追加されたことによって、錠剤の服用が困難な患者への薬物治療の選択肢を増やし、厳密な用量調節が可能になった。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適応上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

- 該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名 : ガバペン錠 200 mg
ガバペン錠 300 mg
ガバペン錠 400 mg
ガバペンシロップ 5%

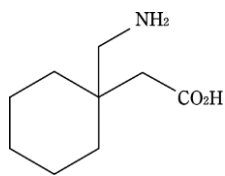
(2) 洋 名 : GABAPEN Tablets
GABAPEN Syrup

(3) 名称の由来：一般名ガバペンチンに由来する。

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)：ガバペンチン (JAN)
(2) 洋 名 (命名法)：Gabapentin (JAN)
(3) ステム：gab：gabamimetic agents (GABA 模倣物質)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₁₇NO₂
分子量：171.24

5. 化学名 (命名法) または本質

(1-Aminomethylcyclohexyl)acetic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号、記号番号：特になし
治験番号：CI-945

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
- (2) 溶解性：水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性：吸湿性は認められない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：融点：171℃付近（分解）
- (5) 酸塩基解離定数：pKa₁=3.68、pKa₂=10.70
- (6) 分配係数：0.066（1-オクタノール/水系溶媒、pH4.0）
- (7) その他の主な示性値：ガバペンチンの水溶液（1→50）のpHは7.3であった。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

過酷試験では、温度（60℃、3ヵ月）及び湿度（25℃/85%RH及び50℃/85%RH、それぞれ3ヵ月）に対する安定性において、いずれの試験項目においても変化は認められず安定であった。光に対する安定性では、白色蛍光灯照射下及びキセノンランプ照射下で保存した結果、いずれの試験項目にも変化は認められず、アルミ箔で覆い遮光したものとの差異は示さなかった。長期保存試験（25℃/60%RH、36ヵ月）及び加速試験（40℃/75%RH、6ヵ月）においても、いずれの試験項目にも変化は認められず安定であった。

原薬の安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
過酷試験	温度	60℃	ガラスバイアル（開栓）	3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃/85%RH	ガラスバイアル（開栓）	3ヵ月	変化なし
		50℃/85%RH	ガラスバイアル（開栓）	3ヵ月	変化なし
	光	白色蛍光灯及びキセノンランプ	シャーレ（曝光） シャーレ（遮光） ^{a)}	120万lx・hr、 200W・hr/m ²	変化なし
長期保存試験		25℃/60%RH	ポリエチレン袋 ^{b)}	36ヵ月	変化なし
加速試験		40℃/75%RH	ポリエチレン袋 ^{b)}	6ヵ月	変化なし

測定項目：外観、類縁物質、水分、含量

a) アルミ箔で覆った。

b) 二重のポリエチレン袋、プラスチックタイ止め、ファイバードラムに保存した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

ガバペン錠：フィルムコート錠

ガバペンシロップ 5%：シロップ剤

(2) 製剤の外観及び性状：下記表参照

販売名	ガバペン錠 200 mg	ガバペン錠 300 mg	ガバペン錠 400 mg
有効成分	1 錠中ガバペンチン 200.00 mg	1 錠中ガバペンチン 300.00 mg	1 錠中ガバペンチン 400.00 mg
添加物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム		
色/剤形	白色/フィルムコート錠	白色/フィルムコート錠	白色/フィルムコート錠
外形・ 大きさ (mm)			
重量 (mg)	233.9	350.8	467.8
識別 コード	GPN200	GPN300	GPN400

販売名	ガバペンシロップ 5%
成分・分量 [1mL 中]	ガバペンチン 50 mg
添加物	濃グリセリン、キシリトール、香料※
剤形	シロップ剤
外観/におい	無色～微黄色澄明の液/芳香を有する
pH	5.8～7.8

※香料：香料（ストロベリー）

(3) 識別コード：上記表参照

(4) 製剤の物性：上記表参照

(5) その他：該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物：上記表参照

(2) 電解質等の濃度：該当しない

(3) 熱量：該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

錠剤及びシロップ剤：

有効成分の製造工程及び製剤の安定性において混入する可能性のある夾雑物は分解生成物（ラクタム体）である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

錠剤

長期保存試験（25℃/60%RH、36 ヶ月）及び加速試験（40℃/75%RH、6 ヶ月）において、分解生成物（ラクタム体）の経時的な増加が認められたが、品質に影響を与える変化ではなかった。その他の試験項目に変化は認められなかった。

過酷試験では、白色蛍光灯照射下及びキセノンランプ照射下で保存した結果、いずれの試験項目にも変化は認められなかった。

ガバペン錠 200、300 及び 400 mg の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
過酷試験 (光)	白色蛍光灯及び キセノンランプ	シャーレ（曝光）	120 万 lx・hr、 200W・hr/m ²	変化なし
		シャーレ（遮光） ^{a)}		変化なし
長期保存 試験	25℃/60%RH	最終包装形態 (PTP または ポリエチレン瓶)	36 ヶ月	分解生成物の増加が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。
加速試験	40℃/75%RH	最終包装形態 (PTP または ポリエチレン瓶)	6 ヶ月	分解生成物の増加が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。

測定項目：外観、分解生成物、水分、溶出試験、含量

a) アルミ箔で覆った。

シロップ剤

長期保存試験（5℃、36 ヶ月）及び加速試験（25℃/60%RH、6 ヶ月）において、いずれの測定項目においても明確な品質の変化は認められず、安定であった。

過酷試験では、本剤を 5℃に 2 日間保存後、25℃/60%RH に 2 日間保存するサイクルを 3 回繰り返し、温度変動に対する安定性を評価した結果、いずれの測定項目においても明確な変化は認められなかった。また、白色蛍光灯照射下及び近紫外蛍光灯照射下で保存した結果、いずれの試験項目にも変化は認められなかった。

ガバペンシロップの安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	5℃	36 ヶ月	最終包装形態	分解生成物の増加が認められたが、品質に影響を与える変化ではなかった。その他の試験項目に変化は認められなかった。
加速試験	25℃/60%RH	6 ヶ月	最終包装形態	分解生成物の増加が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。
過酷試験 (温度)	5℃に 2 日間保存後、25℃/60%RH に 2 日間保存するサイクルを 3 回繰り返し		褐色ガラス瓶包装 (ポリプロピレン製キャップ付)	変化は認められなかった。
過酷試験 (光)	白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯 ：120 万 lx・hr 及び 200W・hr/m ²		褐色ガラス瓶包装 (ポリプロピレン製キャップ付)	変化は認められなかった。

測定項目：性状（外観）、類縁物質、含量、pH、微生物限度（長期保存試験のみ実施）、保存効力（長期保存試験のみ実施）

開封後（多回使用時）の安定性

長期保存試験にて 5℃で 36 ヶ月間保存した試料を用いて開封後模擬的に 90 日間多回使用した時の安定性を性状（外観）、類縁物質、微生物限度、含量、pH、保存効力にて評価した結果、全ての測定項目において明確な変化は認められず安定であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

錠剤：試験法：日局一般試験法溶出試験法 第 2 法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

ガバペン錠 200mg：10 錠（PTP）×10、500 錠（瓶）

ガバペン錠 300mg：10 錠（PTP）×10

ガバペン錠 400mg：10 錠（PTP）×10

ガバペンシロップ 5%：470mL（ガラス瓶入り）×1 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

錠剤：PTP 包装：ポリ塩化ビニル/アルミ箔

瓶包装：ポリエチレン瓶/ポリエチレンキャップ

シロップ剤：ガラス瓶/ポリプロピレンキャップ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び容量

通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600mg、2日目1日量1200mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200mg～1800mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400mgまでとする。通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10mg/kg、2日目1日量20mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

<解説>

投与初期に傾眠、浮動性めまいが多く発現することが認められたため、投与初期においては傾眠、ふらつき等の発現に十分注意しながら用量を調節することと設定した。（「V. 4. 用法及び容量に関する注意」の項を参照）

本剤200～800mgを空腹時に単回経口投与したときの $T_{1/2}$ は、6～7時間であることから¹⁾、1日3回分割投与が適切であると考えられた。（「VII. 1. (2) 1) 単回投与」の項を参照）

また、本剤の薬物動態は食事の影響を受けないため、食前、食間、食後のいずれの投与も可能であることが確認されている²⁾。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項を参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

【成人患者に対する初期用量及び増量方法について】

国内第Ⅱ相試験では既存の抗てんかん薬では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者を対象に本剤600mg/日から投与を開始し、600mgずつ順次増量して1800mg/日までの用量域で至適用量を投与（他の抗てんかん薬3剤までとの併用）したところ、忍容性に臨床上的大きな問題は認められなかった³⁾。そこで国内第Ⅲ相試験では外国臨床試験と同様に短期間に増量する投与方法とし、1200mg/日群では投与開始1日目に600mg/日、2日目に1200mg/日、1800mg/日群ではさらに3日目に1800mg/日に増量した。その結果、副作用の発現率及び程度を第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験で比較するとほぼ同様であった。また、投与初期の傾眠及び浮動性めまいの発現率を検討したところ、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験ともに投与初期に発現率が高い傾向が認められたが、第Ⅲ相試験において1200mg/日、1800mg/日へ増量した2日目あるいは3日目の発現率は必ずしも高くはなかった。以上より、維持用量とした1200mg/日あるいは1800mg/日への増量を短期間に行っても臨床的に大きな問題はなかったため、投与量を600mg/日から開始し、2日目あるいは3日目に維持用量に至る用量調節方法とした。

【成人患者に対する維持用量について】

国内第Ⅱ相試験において、本剤 600mg/日から投与を開始し、有効性及び安全性を勘案しながら 600mg ずつ順次増量し、1800mg/日までの用量域で至適用量の検討が行われた。その結果、維持用量期（4～12 週）において投与前に比べ発作頻度の減少が認められた。最高投与量別の R Ratio は、600mg/日 で 0.004、1200mg/日 で-0.228、1800mg/日 で-0.191 であり、1200mg/日 及び 1800mg/日 における有効性が示唆された。副作用発現率は 61.0%（36/59 例）で、主な副作用は、傾眠、浮動性めまい、複視及び倦怠感であり、これらの多くは軽度又は中等度であり、重度の副作用発現率は 3.4%（2/59 例）であった。³⁾

国内第Ⅲ相試験において、プラセボを対照とし、本剤 1200mg/日 及び 1800mg/日 の有効性と安全性を検討した。その結果、プラセボ群と比較し本剤群において、有意な発作抑制効果が認められた。副作用発現率は、1200mg/日 群で 64.0%（55/86 例）、1800mg/日 群で 65.9%（27/41 例）、プラセボ群で 46.3%（38/82 例）であった。主な副作用は、傾眠、浮動性めまい、頭痛及び複視であり、これらの多くは軽度又は中等度であった。重度の副作用発現率は、1200mg/日 群で 2.3%（2/86 例）、1800mg/日 群で 2.4%（1/41 例）であったが、臨床的に特に問題となるものは認められなかった。⁴⁾ 以上の結果から、有効性及び忍容性の認められた 1200～1800mg/日を臨床推奨（維持）用量に設定した。

国内第Ⅱ相試験における R Ratio

	維持用量期全体 (600～1800mg/日)	最高投与量別		
		600mg/日	1200mg/日	1800mg/日
有効性評価対象例数（PPS）	29	4	7	18
R Ratio（平均値）	-0.173	0.004	-0.228	-0.191
てんかん発作頻度減少率 ^{a)}	-29.5%	0.8%	-37.1%	-32.1%

a) R Ratio の平均値から算出したてんかん発作頻度減少率 $[=200 \times R \text{ Ratio} / (1 - R \text{ Ratio})]$

国内第Ⅲ相試験における R Ratio

	プラセボ	最高投与量別	
		1200mg/日	1800mg/日
有効性評価対象例数（PPS）	75	80	35
R Ratio（平均値）	-0.037	-0.144	-0.160
てんかん発作頻度減少率 ^{a)}	-7.1%	-25.2%	-27.6%
プラセボとの比較 ^{b)}	—	p=0.0032	p=0.0049

a) R Ratio の平均値から算出したてんかん発作頻度減少率 $[=200 \times R \text{ Ratio} / (1 - R \text{ Ratio})]$

b) 分散分析による

【成人患者に対する最高投与量について】

国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では最高投与量を 1800mg/日までとしたが、国内長期投与試験では、忍容性及び有効性を勘案しながら 2400mg/日まで増量できるとし、最高投与量を検討した。この臨床試験で 2400mg/日を経験した症例は、185 例中 86 例であった。その結果、2400mg/日未満の投与例と同様に発作頻度の減少が認められ、2400mg/日投与における効果が認められた。また、副作用発現率は 30.2% (26/86 例) であり、1800mg/日以下の用量における 44.3% (81/183 例) と比較し高くなることはなく、これらの多くは軽度又は中等度で、重度の副作用は認められなかった。以上の結果から臨床推奨用量を超えて 2400mg/日まで増量することは有用であると考えられ、最高投与量として設定した。⁵⁾

<参考>

*R Ratio について

R Ratio (Response Ratio) は次の式で定義される。

$$R \text{ Ratio} = \frac{T-B}{T+B}$$

ここで、T は治験薬投与中 (treatment) の発作頻度を、B は治験薬投与前 (baseline) の発作頻度とする。

一般的に頻用される発作頻度変化率あるいは発作頻度減少率は次の式で定義される。

$$\text{発作頻度変化 (減少) 率 (\%)} = \frac{T-B}{B} \times 100$$

R Ratio、発作頻度変化 (減少) 率は、いずれも、

- ①負の値は発作頻度が減少したことを、
- ②正の値は発作頻度が増加したことを、
- ③0 は発作頻度に変化がないことを示す。

また、R Ratio、発作頻度変化 (減少) 率の取る値の範囲は、

- ①R Ratio は、-1~+1 の範囲の値をとる。発作の完全消失 (T=0) で-1 をとり、発作頻度の増加に伴って、+1 に収束する。
- ②発作頻度変化 (減少) 率は、-100~∞の値をとる。発作の完全消失 (T=0) で-100 をとり、発作頻度の増加に伴って無限大に発散する。特に、B の小さい (始めから発作頻度の少ない) 患者では発作頻度の増加によって、極端に大きな値をとる。

以下、発作頻度変化 (減少) 率と R Ratio (対称化変化率) の違いを表に、二つのパラメータの分布を図に示した。図より R Ratio は発作頻度変化 (減少) 率と比較して、対称な分布となることから、「対称化変化率」とも呼ばれ、統計学的に扱いやすいパラメータである。⁶⁾

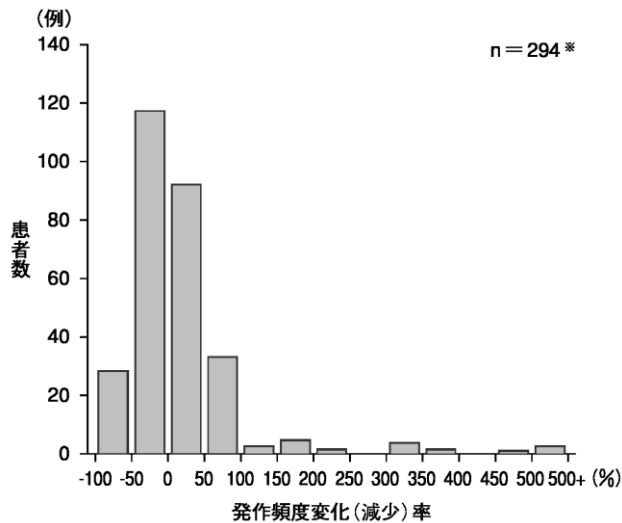
一方、発作頻度変化 (減少) 率は治験薬投与後の発作頻度が極端に増加 (悪化) する場合、大きな値となって歪みが大きくなり統計学的に扱いにくくなる。

また、R Ratio の値は直観的にわかりにくいですが、発作頻度変化 (減少) 率に換算でき、臨床的な意味を解釈することができる。

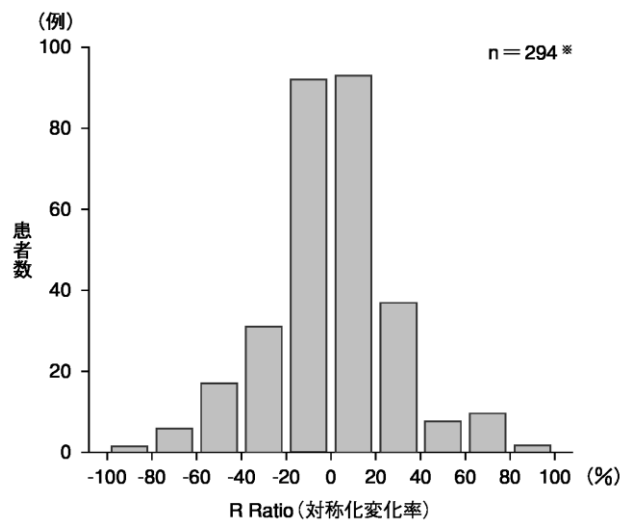
発作頻度変化（減少）率と R Ratio（対称化変化率）の違い

	発作頻度変化（減少）率	R Ratio（対称化変化率）
定義	発作頻度変化（減少）率(%) = $\frac{T-B}{B} \times 100$	R Ratio = $\frac{T-B}{T+B}$
発作頻度が半分になった場合の例	-50% (50%の減少率と表現することもある)	-0.333
特徴	・発作頻度が低く、治験薬投与後に発作頻度が増加（悪化）すると極端に大きな値となる ・その結果、分布が歪み、精度の高い解析が難しくなる場合がある ・直観的にわかりやすい	・-1～+1 の範囲の値をとる ・その結果、分布の歪みが少なく統計解析上扱いやすい ・なじみがうすいため、値をみても意味がわかりにくい ・次の関係が成立する： $\text{発作頻度変化（減少）率(％)} = \frac{200 \times \text{R Ratio}}{1 - \text{R Ratio}}$ ・R Ratio の値を知って意味のわかりやすい発作頻度変化（減少）率に換算して解釈することができる

発作頻度変化（減少）率の患者分布



発作頻度の R Ratio（対称化変化率％）の患者分布



※海外における3つの臨床試験のプラセボ群の合計

【小児患者に対する初期用量及び増量方法について】

国内第Ⅲ相試験では、米国の承認用量に基づき、年齢に応じて2～3日間の漸増期を設定した。

国内第Ⅲ相試験における漸増スケジュール

年齢	3～4 歳	5～12 歳	13～15 歳
1 日目	10mg/kg/日 ^{a)}	10mg/kg/日 ^{a)}	600mg/日
2 日目	20mg/kg/日 ^{b)}	20mg/kg/日 ^{b)}	1200mg/日
3 日目以降（維持量）	40mg/kg/日 ^{c)}	25～35mg/kg/日 ^{c)}	1200 又は 1800mg/日

a) 投与量は、1 日量として 600mg を超えないこと

b) 投与量は、1 日量として 1200mg を超えないこと

c) 投与量は、1 日量として 1800mg を超えないこと

漸増期における副作用発現率は 27.0%（24/89 例）であり、主な副作用は傾眠で 21.3%であった。これらはいずれも軽度又は中等度であり、重篤な副作用による中止例は認められなかった。以上の結果から、投与開始 3 日間の漸増方法は安全性及び忍容性に問題はないと判断した。

【小児患者に対する維持用量について】

国内第Ⅲ相試験の維持量は、米国承認用量に基づいて 3～4 歳の幼児に対しては 40mg/kg/日、5～12 歳の小児に対しては 25～35mg/kg/日、13 歳以上の小児は成人と同様の投与量で 1200mg/日又は 1800mg/日として、それぞれ 3 回に分割経口投与した。

その結果、MITT（Modified Intent To Treat：治験薬が 28 日以上投与され、かつベースライン期及び治療期において有効性評価に用いるてんかん発作が 28 日以上測定されている被験者集団）集団 86 例（平均年齢：8.7 歳、性別：男性 54.7%、女性 45.3%）における主要評価項目「R Ratio の平均 [95%信頼区間]」は -0.158 [-0.221～-0.096] であり、95%信頼区間の上限（-0.096）が、外国第Ⅲ相試験におけるプラセボ群の調整平均 -0.072 を下回ったことから、国内においても外国第Ⅲ相試験と同様の有効性が示された。

また、副作用発現率は、52.8%（47/89 例）であり、発現率が 5%以上の副作用は傾眠のみで 39.3%（35/89 例）、いずれも軽度又は中等度であった。副作用による投与中止は発疹 1 例、痙攣 1 例、食欲亢進及び気分変化 1 例によるもので、中止率は 3.4%（3/89 例）であった。

国内長期試験において維持量を投与した時の副作用発現率は、12.3%（8/65 例）11 件であり、発現率が 5%以上の副作用は傾眠 6.2%（4/65 例）のみで、すべて軽度又は中等度であった。副作用による中止例は、軽度の攻撃性を発現した 1 例（1.5%）で、中止後症状は消失しており、その他の重篤な副作用は認められなかった。

【小児患者に対する最高投与量について】⁷⁾

国内第Ⅲ相試験の投与量は、3～4歳：40mg/kg/日（投与量上限：1日量1800mg）、5～12歳：35mg/kg/日（投与量上限：1日量1800mg）、13～15歳：1800mg/日までとした。しかし、国内長期試験では、安全性及び有効性を勘案しながら、外国長期試験と同様に、維持量を超えて投与できることとし、最高投与量を3～12歳では50mg/kg/日（投与量上限：1日量2400mg）、13～15歳では2400mg/日と規定した。

その結果、維持量を超えて最高投与量未満あるいは最高投与量を投与された患者は、治験開始後8週で21.5%（14/65例）、7.7%（5/65例）、16週で19.7%（12/61例）、19.7%（12/61例）、24週で15.5%（9/58例）、27.6%（16/58例）、36週で15.1%（8/53例）、30.2%（16/53例）及び52週で14.9%（7/47例）、29.8%（14/47例）であった。

最高投与量における有効性を検討するため、投与期間が37～52週（5期）にまで至った5期部分集団47例について、5期における投与量に基づき維持量、維持量を超えて最高投与量未満の用量、最高投与量の3群に分け、それぞれのR Ratioを算出した。

その結果、最高投与量を投与した患者におけるR Ratioは、-0.284～-0.194で推移し、最高投与量に達していない群と同様に、治験期間を通して発作の減少が認められた。

国内長期試験における投与量別のR Ratio

	8週（1期）	16週（2期）	24週（3期）	36週（4期）	52週（5期）
有効性評価対象例数	65	60	58	54	47
R Ratio	-0.263	-0.256	-0.300	-0.280	-0.327
5期部分集団（47例）	-0.296	-0.298	-0.319	-0.320	-0.327
維持量 ^{a)} ：26例	-0.327	-0.355	-0.370	-0.384	-0.434
維持量を超えて最高投与量未満の用量 ^{b)} ：7例	-0.291	-0.246	-0.199	-0.243	-0.198
最高投与量 ^{c)} ：14例	-0.241	-0.218	-0.284	-0.239	-0.194

a) 3～4歳：40mg/kg/日、5～12歳：25～35mg/kg/日、13歳～：～1800mg/日

b) 3～4歳：41～49mg/kg/日、5～12歳：36～49mg/kg/日、13歳～：1800<～<2400mg/日

c) 3～4歳：50mg/kg/日、5～12歳：50mg/kg/日、13歳～：2400mg/日

国内長期試験において維持量を超えた用量の投与時における有害事象、発現率、重症度及び中止率は、維持量投与の患者と比較して増加は認められなかった。

また、外国長期試験においても最高投与量の安全性及び忍容性が確認されている。

以上より、維持量を超えて最高投与量まで増量した部分発作を有する小児てんかん患者において効果が認められ、安全性及び忍容性に問題ないことが確認されたことから、維持量を超えて50mg/kg/日（3～12歳、投与量上限：1日量2400mg）まで、あるいは2400mg/日（13～15歳）まで増量することに問題がないと考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。

<解説>

承認時までの国内臨床試験において、本剤は他の抗てんかん薬との併用で使用されており、本剤単独での使用経験はなく、その有効性及び安全性は確立していない。

7.2 投与初期に傾眠、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、投与初期においては傾眠、ふらつき等の発現に十分注意しながら用量を調節すること。

<解説>

成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において傾眠及び浮動性めまいの発現状況を検討したところ、本剤 1200mg/日群では、86 例中 44 例に傾眠が、16 例に浮動性めまいが認められた。これらの有害事象の発現時期をみると、傾眠が認められた 44 例のうち 36 例が、浮動性めまいが認められた 16 例のうち 13 例が投与開始後 1 週間以内に発現していた。また、本剤 1800mg/日群においても、41 例中 18 例に傾眠が、8 例に浮動性めまいが認められ、そのうちの傾眠は 15 例が、浮動性めまいは 4 例が投与開始後 1 週間以内に発現していた。

以上より、投与初期に傾眠、浮動性めまいが多く発現することが認められたため、投与初期においては傾眠、ふらつき等の発現に十分注意しながら用量を調節することと設定した。

7.3 1 日 3 回投与の場合に、各投与感覚は 12 時間を超えないものとする。

<解説>

健康成人男性 19 例を対象として、ガバペン錠として 400mg を単回経口投与し、食事が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討したところ、絶食時投与に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{0-48} の平均値の比は、1.041 及び 0.996 で本剤の薬物動態は食事の影響を受けず、食前、食間、食後のいずれの投与も可能であることが確認されている²⁾。また、本剤 200～800mg を空腹時に単回経口投与したときの $T_{1/2}$ は、6～7 時間であることから¹⁾、1 日 3 回分割投与が適切であると考えられた。さらに、本剤の血中濃度の低下により発作抑制効果が維持されない状況が起こらないように注意喚起すべきと考え、投与間隔の限界については、国内外の臨床試験における最大投与間隔に基づき 12 時間とした。以上より、本剤を 1 日 3 回投与する場合は、投与間隔が 12 時間を超えないものとする事と設定した。

7.4 腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与

腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるので、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。[9.2.1、16.6.1 参照]

クレアチニン クリアランス (mL/min)		≥60	30～59	15～29	5～14
1 日投与量 (mg/日)		600～2400	400～1000	200～500	100～200
投 与 量	初 日	1 回 200mg 1 日 3 回	1 回 200mg 1 日 2 回	1 回 200mg 1 日 1 回	1 回 200mg 1 日 1 回
	維 持 量	1 回 400mg 1 日 3 回	1 回 300mg 1 日 2 回	1 回 300mg 1 日 1 回	1 回 300mg 2 日 1 回 (クレアチニンクリア ランスが 5mL/min に近い 患者では、1 回 200mg 2 日に 1 回を考慮する)
		1 回 600mg 1 日 3 回	1 回 400mg 1 日 2 回	1 回 400mg 1 日 1 回	
	最 高 投 与 量	1 回 800mg 1 日 3 回	1 回 500mg 1 日 2 回	1 回 500mg 1 日 1 回	1 回 200mg 1 日 1 回 (クレアチニンクリア ランスが 5mL/min に近い 患者では、1 回 300mg 2 日に 1 回を考慮する)

<解説>

外国の臨床試験において、腎機能の異なる患者 20 例をクレアチニンクリアランス (CL_{CR}) により 3 群 (CL_{CR} : >60mL/min、 CL_{CR} : 30～60mL/min、 CL_{CR} : <30mL/min) に分け、本剤 400mg を単回経口投与し、腎機能の低下がガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響を非盲検で検討した。その結果、 CL_{CR} の低下に伴い C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は増加し、 T_{max} 及び $T_{1/2}$ は延長した⁸⁾。そのため、腎機能障害のある患者に投与する際には、上表に示す CL_{CR} 値を参考に、本剤の投与量、投与間隔を調節することと設定した。ただし、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくもので、あくまでも目安であるので、患者ごとに慎重に観察しながら調節することとした。

なお、腎機能障害のある患者に本剤を投与した時のシミュレーション結果は、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項を参照。

7.5 血液透析を受けている成人患者に対する本剤の投与

血液透析を受けている成人患者に本剤を投与する際、クレアチニンクリアランスが 5mL/min 以上の場合には、7.4 の表の投与量に加え、血液透析を実施した後に本剤 200mg を追加投与する。また、クレアチニンクリアランスが 5mL/min 未満の場合には、初日に 200mg を単回投与したのち、血液透析を実施した後に本剤 1 回 200、300 又は 400mg を追加投与する（それぞれクレアチニンクリアランス 60mL/min 以上の患者における 1 回 400、600 又は 800mg 1 日 3 回投与に相当）。なお、ここで示している用法・用量は、48 時間ごとに 4 時間血液透析した場合の成人でのシミュレーション結果に基づくものであるので、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。[9.2.2、16.6.2 参照]

<解説>

外国の臨床薬理試験において慢性透析療法中の無尿症患者 11 例に、本剤 400mg を単回経口投与し、透析が本剤の薬物動態に及ぼす影響を非盲検で検討した。透析は、本剤投与 2、4 及び 7 日後に各 3 時間実施した。その結果、3 時間の透析により血漿中ガバペンチン濃度は約 39% 減少し、その時の透析クリアランスは 142mL/min であった⁹⁾。これらより、無尿症患者に本剤を投与した場合、透析により除去されることが示唆された。そのため、血液透析を受けている患者には、透析実施後、本剤を追加投与することと設定した。ただし、ここで示している用法・用量は、48 時間ごとに 4 時間血液透析した場合のシミュレーション結果に基づくもので、あくまでも目安であるので、患者ごとに慎重に観察しながら調節することとした。

なお、血液透析患者に本剤を投与したときのシミュレーション結果は、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項を参照。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

①ガバペン錠の承認申請時に用いた臨床試験の構成を以下に示す。

承認申請に用いた臨床試験の構成：第Ⅰ相試験

治験の種類			ガバペンチンの投与量	治験 No.	薬物動態	安全性	評／参
試験	国内	単回投与、食事の影響	200、400、600、800、1000、1200mg	945-1J	○	○	評
		単回投与	1500、1800mg	945-3J	○	○	
		反復投与	1800mg/日 (1回 600mg 1日3回)	945-2J	○	○	
			2400mg/日 (1回 800mg 1日3回)	945-06J	○	○	
			3600mg/日 (1回 1200mg 1日3回)	945-10J	○	○	
		単回投与	1200mg	A9451029 ^{a)}			参
	外国	反復投与	1800、2400、3600、4800mg/日 (それぞれ1回 600mg、800mg、1200mg、1600mg 1日3回)	945-57		○	

a) 本被験者はいずれの試験においても有害事象を認めなかったことから、薬物動態及び安全性の評価対象とせず、参考資料として添付するに留めた。

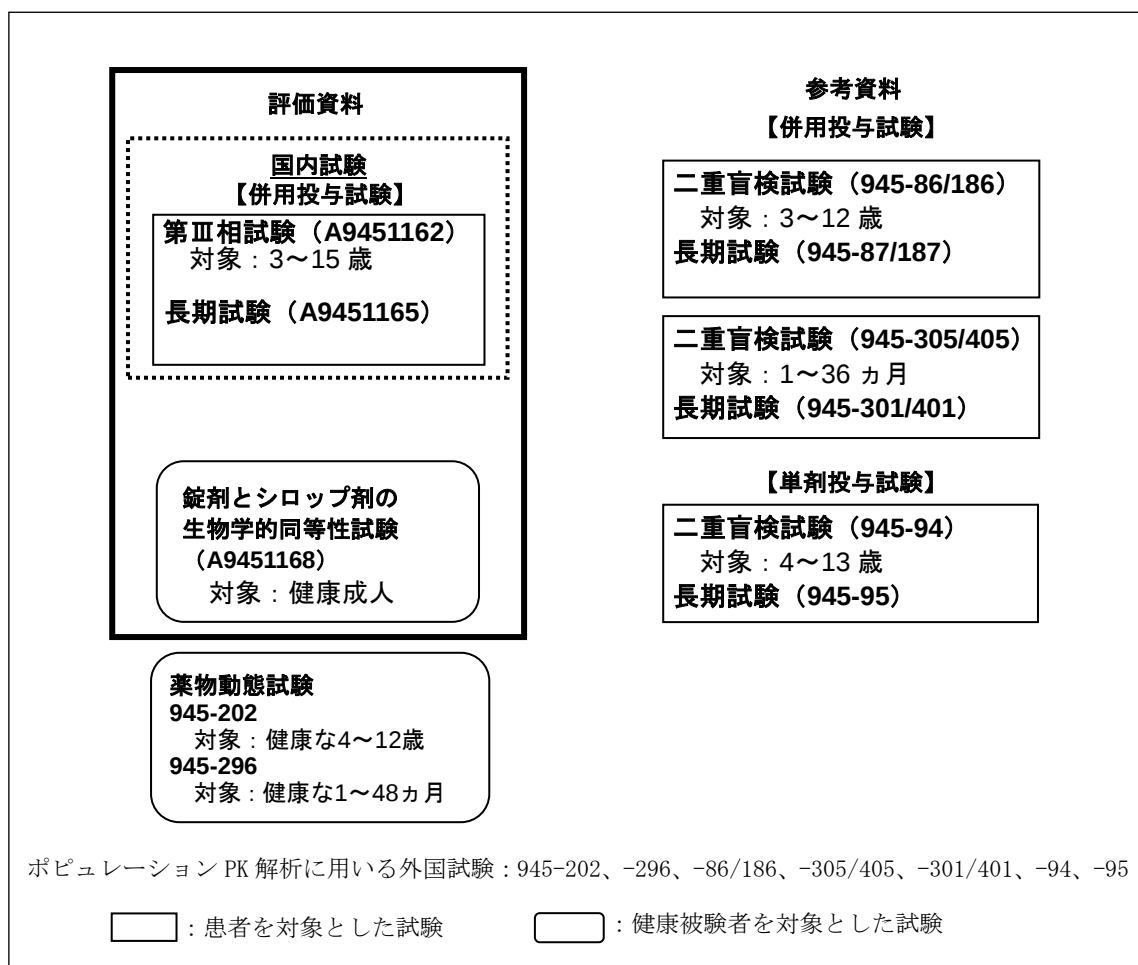
承認申請に用いた臨床試験の構成：第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験

治験の種類			ガバペンチンの投与量 (1日用量、1日3回投与)	治験 No.	有効性	安全性	評／参
第Ⅱ・Ⅲ試験	国内	非盲検	600～1800mg	945-04J	○	○	評
		二重盲検、プラセボ対照、用量反応	プラセボ、1200、1800mg	945-08J	○	○	
	外国	二重盲検、プラセボ対照	プラセボ、1200mg	877-210P	○	○	参
			プラセボ、600、1200、1800mg	945-5	○	○	
			プラセボ、900、1200mg	945-6	○	○	
		二重盲検、プラセボ対照、用量反応	プラセボ、900、1200mg	945-9/10 ^{a)}	○	○	
長期投与試験	国内	非盲検、最長 200 週投与 (945-04J からの移行)	600～1800mg	945-05J	○	○	評
		非盲検、最長 192 週投与 (945-08J からの移行)	600～2400mg	945-09J	○	○	
		非盲検、継続投与 (945-05J、945-09J からの移行)	600～2400mg	945-12J ^{b)}		○	
	外国	非盲検、最長 60 週投与 (877-210P からの移行)	600～1200mg	877-210PX	○	○	参
		非盲検、最長 96 週投与 (945-5、945-5X からの移行)	600～2400mg	945-13	○	○	
		非盲検、最長 120 週投与 (945-6、945-6X、945-9、945-9X、945-10、945-10X、880-130、880-130X からの移行)	600～2400mg	945-14	○	○	

a) 有効性、安全性と併せて、脳脊髄液移行を検討した。

b) 人道的配慮による継続投与試験であるため有効性を評価しない。

②本剤の小児適用及びシロップ剤追加のための臨床データパッケージの各試験の位置付けを下図に示す。



国内で実施した、2 つの臨床試験を評価資料とした。その内訳は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相試験（No. A9451162）と、その延長試験である長期試験（No. A9451165）である。また、シロップ剤と錠剤の生物学的不等性を検討する目的で、日本人を含むアジア人を対象としてシンガポールにて実施した臨床薬理試験（No. A9451168）を評価資料とした。

さらに、外国試験のうち、本剤の薬物動態、有効性、安全性を評価するうえで重要と判断した 8 試験（薬物動態試験：2 試験、第Ⅲ相試験：3 試験、長期試験：3 試験）を参考資料とした。

薬物動態については、国内試験（No. A9451162、A9451165）と外国試験（No. 945-202、945-296、945-86/186、945-305/405、945-301/401、945-94 及び 945-95）を用いてポピュレーション PK 解析により比較した。

国内試験

試験の種類		治験 No.	対象集団	ガバペンチンの投与量	投与期間	評価対象例
併用投与	非盲検	A9451162	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児 (3～15 歳)	3～4 歳：40mg/kg/日 5～12 歳：25～35mg/kg/日 13～15 歳：1200 又は 1800mg/日 剤形：シロップ剤 (3～12 歳) 錠剤 (13～15 歳)	12 週間	GBP ^{a)} ：89 例
	長期投与	A9451165	A9451162 の延長試験	3～4 歳：40～50mg/kg/日 5～12 歳：25～50mg/kg/日 13～15 歳：1200、1800、2400mg/日 剤形：シロップ剤 (3～12 歳) 錠剤 (13～15 歳)	52 週間	GBP ^{a)} ：65 例

a) GBP：ガバペンチン群

外国試験

試験の種類		治験 No.	対象集団	ガバペンチンの投与量	投与期間	評価対象例
併用投与	プラセボ対照	945-86/186	難治性部分発作を有する小児 (3～12 歳)	23～35mg/kg/日 剤形：カプセル	12 週間	PBO ^{a)} ：128 例 GBP ^{b)} ：119 例
		945-305/405	難治性部分発作を有する小児 (1～36 カ月)	40mg/kg/日 剤形：シロップ剤	3 日間	PBO ^{a)} ：38 例 GBP ^{b)} ：38 例
	長期投与	945-87/187	945-86/186 の延長試験	23～60mg/kg/日 剤形：カプセル	最長 26 週間	GBP ^{b)} ：237 例
		945-301/401	945-305/405 の延長試験	40～60mg/kg/日 剤形：シロップ剤	最長 104 週間	GBP ^{b)} ：198 例
単剤投与	プラセボ対照	945-94	中心・側頭葉に棘波をもつ良性小児てんかん (BECTS) 患者 (4～13 歳)	30mg/kg/日 剤形：カプセル	36 週間	PBO ^{a)} ：112 例 GBP ^{b)} ：113 例
	長期投与	945-95	945-94 の延長試験	15～60mg/kg/日 剤形：カプセル	最長 96 週間	GBP ^{b)} ：191 例

a) PBO：プラセボ群

b) GBP：ガバペンチン群

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 単回投与試験

成人

健康成人男性 287 例を対象に、本剤 200、300、400、600、800、1000、1200、1500、1800mg 又はプラセボを単回投与した結果、本剤群における主な有害事象は、傾眠 25.3% (68/269 例)、集中力障害及びめまいがそれぞれ 8.6% (23/269 例)、頭痛、倦怠(感)及び無力症がそれぞれ 6.7% (18/269 例)であった。心拍数・心リズム障害については、AV ブロック 0.4% (1/269 例)、徐脈 2.6% (7/269 例)、心悸亢進 0.7% (2/269 例)、頻脈 0.7% (2/269 例) 及び期外収縮 0.4% (1/269 例) が認められたが、プラセボ群においても徐脈 27.8% (5/18 例) 及び頻脈 11.1% (2/18 例) が認められた。本剤 1000mg 以上の投与例において、有害事象を理由に次の臨床試験に移行しなかった例は認められなかった。¹⁰⁾

小児 (参考：外国人データ)^{11)、12)}

健康な 4～12 歳の小児 24 例を対象として、ガバペンカプセル*200mg を 7 例、300mg を 8 例、400mg を 9 例に単回投与した結果、2 例に 3 件の有害事象 (いずれも軽度) が認められ、本剤の単回投与との因果関係があるかもしれないと判定された。1 例には嘔吐、他の 1 例にはめまい及び疲労が認められた。

*本邦未発売

また、月齢 1～48 ヶ月の健康な乳幼児及び児童 24 例に、ガバペンチンシロップ 50mg/mL を 10mg/kg 単回経口投与したところ、3 例に 4 件の有害事象が認められ、治験薬との因果関係は「たぶんあり」又は「あるかもしれない」と判定された。因果関係を否定できない有害事象は、傾眠 (2 例)、運動失調 (1 例)、嘔吐 (1 例) であったが、いずれも軽度又は中等度であり、処置なく消失した。

2) 反復投与試験^{※)}

健康成人男性 27 例を対象に、本剤 1800、2400、3600mg/日又はプラセボを 6 日間反復投与した結果、本剤群における主な有害事象として、傾眠 65.0% (13/20 例)、めまい 50.0% (10/20 例)、集中力障害 35.0% (7/20 例)、酩酊感 30.0% (6/20 例) が認められたが、投与量に依存して頻度が増加した有害事象は認められなかった。脳波検査において、EEG 異常が 2 例認められたが、いずれも境界域であり、臨床的に問題ないと判断された。

以上より、健康成人男性を対象とした反復投与試験において、有害事象及び臨床検査値異常による中止例がなかったことより、本剤 3600mg/日まで忍容性上問題がないことが確認された。

注)国内における本剤の用法・用量:通常、成人及び 13 歳以上の小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 600mg、2 日目 1 日量 1200mg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は、維持量として 1 日量 1200mg～1800mg を 3 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2400mg までとする。通常、3～12 歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 10mg/kg、2 日目 1 日量 20mg/kg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は維持量として、3～4 歳の幼児には 1 日量 40mg/kg、5～12 歳の幼児及び小児には 1 日量 25～35mg/kg を 3 回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 50mg/kg までとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び 13 歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

(3) 用量反応探索試験³⁾

国内第Ⅱ相試験において、既存の抗てんかん薬では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者 59 例を対象に、本剤 600～1800mg/日を投与（他の抗てんかん薬との併用）したときの有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	15 歳以上 64 歳以下で既存の抗てんかん薬治療に抵抗性を示す部分発作を有する難治てんかん患者。
主な登録基準	(1) 年齢：15 歳以上 64 歳以下 (2) 性別：問わない (3) てんかん発作型が部分発作（単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作）であるもの (4) 服用前観察期 8 週間にてんかん発作が少なくとも 2 回以上みられ、その期間、服用している抗てんかん薬の種類や用量の変更を行わなかったもの (5) 併用する抗てんかん薬が下記に示す 7 種類のうち 3 剤以下のもの バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン、フェノバルビタール、クロナゼパム、ゾニサミド (6) 入院・外来：問わない (7) 既往療歴及び他の抗てんかん薬への反応性が判明しており、てんかん発作の確認が可能なもの
主な除外基準	(1) 症状の把握が困難な知的障害や精神症状を有するもので、かつ代諾者等が病状を正確に把握できないもの (2) てんかん発作重積状態のもの (3) 治験参加に不適当と判断される血液、心、腎、肝疾患を合併しているもの (4) 精神病や進行性の神経疾患を合併しており、その症状が治験期間中に変動すると思われるもの (5) 薬物過敏症のもの (6) 妊婦、治験期間中妊娠の可能性のある婦人及び授乳婦 (7) 過去 3 ヶ月以内に他の治験薬による臨床試験に参加したもの (8) 未承認の抗てんかん薬の治験外供給を受けているもの (9) その他、治験責任医師が不適当と判断したもの
試験方法	8 週間の観察期終了後、ガバペンチン 600mg/日（1 日 3 回）から服用を開始し、被験者ごとに徐々に増量（最高 1800mg/日）したうえ、維持用量を決定した（用量調節期：最長 12 週間）。維持用量期（4～12 週間）は用量調節期にて検索された維持用量を投与した。また、維持用量期終了後はそのまま長期投与試験（No. 945-05J）に移行するか、もしくは減量期（1～6 週間）にて適宜減量した後、治験を終了することとした。
主要評価項目	てんかん発作頻度、R Ratio（Response Ratio）、てんかん発作頻度減少率、てんかん発作最長間隔、精神症状、自覚症状・他覚所見、改善度の評価（てんかん発作頻度改善度、てんかん発作の強さ・長さに対する改善度、精神症状改善度、脳波所見改善度）、最終全般改善度
結果	維持用量期において投与前に比べ発作頻度の減少が認められた。副作用発現率は 61.0%であった。主な副作用は、傾眠、浮動性めまい、複視及び倦怠感であり、これらのほとんどは軽度又は中等度であった。

注)国内における本剤の用法・用量:通常、成人及び 13 歳以上の小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 600mg、2 日目 1 日量 1200mg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は、維持量として 1 日量 1200mg～1800mg を 3 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2400mg までとする。通常、3～12 歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 10mg/kg、2 日目 1 日量 20mg/kg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は維持量として、3～4 歳の幼児には 1 日量 40mg/kg、5～12 歳の幼児及び小児には 1 日量 25～35mg/kg を 3 回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 50mg/kg までとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び 13 歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

成人

①第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験⁴⁾

既存の抗てんかん薬では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者 209 例を対象に、本剤 1200mg/日、1800mg/日又はプラセボを 12 週間投与（他の抗てんかん薬 2 剤までとの併用）し、有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、並行群間、二重盲検比較試験
対象	既存の抗てんかん薬治療ではてんかん発作の抑制が不十分な難治てんかん患者
主な登録基準	(1) 年齢：服用前観察期開始時の年齢が 16 歳以上の患者 (2) 性別：問わない (3) てんかん発作型が部分発作〔国際抗てんかん連盟による分類〕である患者。診断は患者の既往、家族歴及び脳波検査の結果（治験開始前 2 年以内）により確定されたもので、Focus on-set epilepsy の診断と矛盾しないこと (4) 服用前観察期 12 週間にてんかん発作が少なくとも 8 回以上の頻度でみられ、その期間、服用している抗てんかん薬の種類や用量の変更を行わなかった患者 (5) 併用する抗てんかん薬数が 2 剤以下の患者。ただし、連日又は隔日に継続使用されるベンゾジアゼピン系薬剤は 1 剤と数える。 (6) 入院・外来：問わない (7) 体重：服用前観察期開始時の体重が 40kg～110kg の患者 (8) 治験に協力的であり、医師の指示に従うことが可能で、適切と医師が判断できる経過連絡カード（被験者日誌）を提出できる患者
主な除外基準	(1) 過去に進行性の中樞神経系病変又は進行性脳症の既往のある患者 (2) 過去 2 年以内に実施された頭部 MRI 又は CT スキャンで進行性の組織病変のあることが確認された患者 (3) 重度（GOT、GPT、総ビリルビンのいずれかが基準値上限の 2 倍以上）の肝機能障害の患者 (4) 重度（BUN、クレアチニンのいずれかが基準値上限の 2 倍以上）の腎機能障害の患者 (5) 服用前観察期の測定で白血球数が 3000/mm ³ 未満の患者 (6) 服用前観察期の測定で好中球数が 1500/mm ³ 未満の患者 (7) 服用前観察期開始時、過去 3 年以内に慢性アルコール中毒又は薬物乱用の既往のある患者 (8) 妊婦、治験期間中に妊娠を希望する女性患者及び授乳中の女性患者 (9) 服用前観察期開始時、過去 3 ヶ月以内に治験薬を服用した患者、又は過去 1 年以内に 2 種以上の治験薬を服用した患者
試験方法	12 週間の観察期終了後、ガバペンチン 1200mg/日、1800mg/日又はプラセボに無作為に割付け（割付け比 2:1:2）、治験薬を投与した（1 日 3 回）。ガバペンチン群では投与初日 600mg/日、2 日目 1200mg/日とし、3 日目より 1200mg/日又は 1800mg/日を投与した。投与期間は 12 週間とした。投与終了後には移行期（最長 4 週間）にて用量調節後に長期投与試験（治験 No. 945-09J）に移行するか、もしくは減量期（最長 4 週間）にて適宜減量した後、治験を終了することとした。
主要評価項目	R Ratio (Response Ratio)

結果

R Ratio の平均[対応するてんかん発作頻度減少率]は、主解析対象集団 PPS において、プラセボ群 $-0.037[-7.1\%]$ 、1200mg/日群 $-0.144[-25.2\%]$ であり、プラセボ群に対する優越性が検証された ($p=0.0032$)。また、1800mg/日群では $-0.160[-27.6\%]$ であり、1800mg/日群においてもプラセボ群に対して統計的に有意な差が認められた ($p=0.0049$)。加えて、プラセボ群、1200mg/日群、1800mg/日群の間で統計的に有意な用量反応性が認められ ($p=0.0008$)、用量の増加に伴う発作頻度の減少が認められた。

副作用発現率は、プラセボ群 46.3% (38/82 例)、1200mg/日群 64.0% (55/86 例)、1800mg/日群 65.9% (27/41 例) であり、プラセボ群に比べ本剤群で発現率が高かった。主な副作用は、傾眠、浮動性めまい、頭痛及び複視であり、臨床上特に問題となるようなものはなかった。

以上の結果から、本剤の維持量は 1200~1800mg/日、増量方法については、初日 600mg/日から開始し、2 日目あるいは 3 日目に維持量に至る方法が適当と判断された。

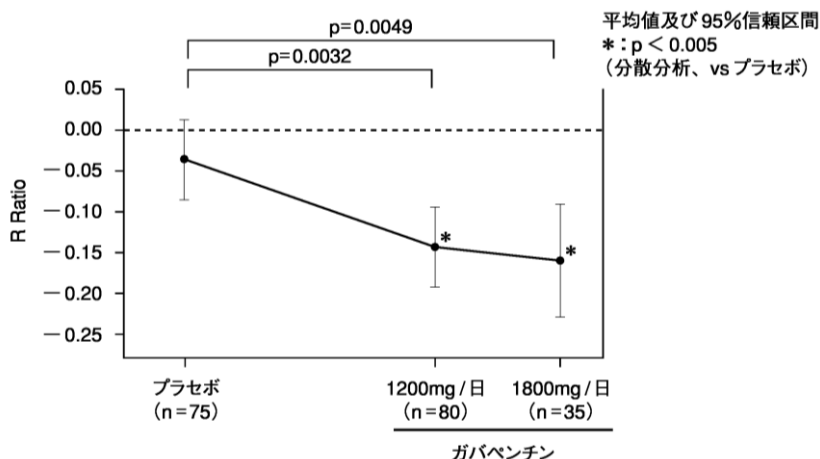
主要評価項目	Response Ratio ^{*1}		
	プラセボ群	ガバペンチン群	
		1200mg/日群	1800mg/日群
有効性評価例数	75	80	35
Response Ratio ^{*1} の平均値	-0.037	-0.144	-0.160
95%信頼区間	$[-0.086, 0.012]$	$[-0.195, -0.093]$	$[-0.230, -0.090]$
プラセボ群との比較 (ANCOVA)		$p=0.0032$	$p=0.0049$
てんかん発作頻度 減少率 ^{*2}	-7.1%	-25.2%	-27.6%

*1 : Response Ratio は、本剤の投与前 28 日あたりの発作頻度を「B」、投与後 28 日あたりの発作頻度を「T」とし、 $(T-B) / (T+B)$ で算出した。その値は、 -1 から $+1$ になり、 0 は発作頻度に変化がないこと、 -1 は発作が完全に消失したことを示し、正の値は発作頻度が増加したことを示す。なお、Response Ratio : -0.333 は、発作頻度が 50%減少したことに相当する。

*2 : Response Ratio の平均値から算出したてんかん発作頻度減少率 (%)

$$[=200 \times \text{Response Ratio} / (1 - \text{Response Ratio})]$$

国内第Ⅲ相試験における R Ratio



②第Ⅱ相/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (参考：外国人データ)¹⁴⁾

既存の抗てんかん薬では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者 792 例を対象に、プラセボ対照二重盲検群間比較試験を実施した。本剤 600~1800mg/日又はプラセボを 12 週間投与 (他の抗てんかん薬と併用) した結果、R Ratio はプラセボ群、本剤 600mg/日群、900mg/日群、1200mg/日群及び 1800mg/日群でそれぞれ -0.037 、 -0.126 、 -0.137 、 -0.167 及び -0.228 とプ

ラセボ群と比較して本剤群における R Ratio は小さく、発作頻度の減少が認められた。また、用量の増加に伴い発作頻度の減少程度が大きくなることが示唆された。

投与群	評価例数	主要評価項目 R Ratio		p 値 ^{a)}
		平均	95%信頼区間	
プラセボ	277	-0.037	[-0.062, -0.012]	—
ガバペンチン				
600mg/日	46	-0.126	[-0.206, -0.045]	0.0087
900mg/日	128	-0.137	[-0.180, -0.093]	0.0016
1200mg/日	206	-0.167	[-0.206, -0.128]	p<0.0001
1800mg/日	48	-0.228	[-0.301, -0.156]	p<0.0001

a) 分散分析によるガバペンチンとプラセボの比較

— 該当せず

注) 国内における本剤の用法・用量: 通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600mg、2日目1日量1200mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200mg～1800mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400mgまでとする。通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10mg/kg、2日目1日量20mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

小児

③第Ⅲ相非盲検試験⁷⁾

目的：他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者を対象として、ガバペンチンを12週間投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者
主な登録基準	てんかん発作が部分発作（国際抗てんかん連盟で定義されたもので、二次性全般化発作を含む）の3～15歳の患者で、抗てんかん薬による十分な発作のコントロールが得られていない、スクリーニング来院時に1～3剤の抗てんかん薬を服用している患者。そしてベースライン来院時の過去6週間に少なくとも4回の発作があり、かつ2週間毎に少なくとも1回以上の発作がある患者。
主な除外基準	薬剤関連発作、急性期疾患を有する者
試験方法	6週間のベースライン期の後、ガバペンチン（3～4歳：40mg/kg/日、5～12歳：25～35mg/kg/日、13～15歳：1200又は1800mg/日）を12週間投与した。なお、治験期間中は他の抗てんかん薬の投与を用法・用量を変更せずに継続することとした。治療期終了後は投与を終了するか、長期試験（No. A9451165）に移行しガバペンチンの投与を継続した。
主要評価項目	Response Ratio（R Ratio）を主要評価項目として以下のように算出した。 $R \text{ Ratio} = (T - B) / (T + B)$ T＝治療期12週間の総発作回数を28日あたりの発作頻度に換算（発作回数/28日） B＝ベースライン期6週間の総発作回数を28日あたりの発作頻度に換算（発作回数/28日） 有効性については、R Ratio（平均）の95%信頼区間の上限が外国試験（治験No. 945-86/186）のプラセボ群のR Ratio（調整平均）を下回ることを確認することとした。
副次評価項目	(1) Responder Rate（治療期12週間の28日あたりの発作頻度がベースライン期6週間の28日あたりの発作頻度よりも50%以上減少した者をResponderとする） (2) てんかん発作頻度減少率 てんかん発作頻度減少率＝ $100 (T - B) / B$ (3) 個々の部分発作型におけるR Ratioとてんかん発作頻度減少率

結果	・ 89 例が治験薬を服用し、80 例が治験を完了した。治験を中止した 9 例の中止理由の内訳は、有害事象が 4 例、効果不十分が 4 例、除外基準に抵触が 1 例であった。 ・ 有効性：MITT 集団における R Ratio の平均値は -0.158 であり、投与前に比べ発作の減少が認められた。また、95%信頼区間は $-0.221 \sim -0.096$ であり、95%信頼区間の上限は外国第Ⅲ相試験（治験 No. 945-86/186）におけるプラセボ群の R Ratio の調整平均（-0.072）を下回ることが確認された。 Responder Rate は 19.8%（17/86 例）であり、発作頻度減少率の中央値は 24.4%であった。 ・ 安全性：治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、52.8%（47/89 例）に認められ、その主なもの（5%以上に発現）は、傾眠（39.3%）であった。重篤な有害事象は 3 例に認められた。このうち 2 例は治験薬投与前又は後観察期終了後（最終投与 22 日後）に認められたものであり、治療期に発現した 1 例（咽頭炎）については、治験薬との因果関係は否定され、治験薬を減量・中止することなく回復した。有害事象による中止例は 4 例（発疹、注意欠陥多動性障害、痙攣、食欲亢進・気分変化、いずれも各 1 例）であり、注意欠陥多動性障害の 1 例を除き、治験薬との因果関係を否定できないと判定された。
----	--

④海外臨床試験¹⁵⁾ (参考：外国人データ)

目的：薬物治療でコントロールできない部分発作を有する小児患者を対象に、ガバペンチンを併用投与したときの安全性及び有効性を二重盲検、プラセボ対照試験で評価する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、比較試験
対象	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する 12 歳以下の小児てんかん患者
主な登録基準	難治性部分発作を有する 12 歳以下の男女で、体重 17～72kg (37.5～158.9 ポンド)、カプセルを嚥下でき、標準的な抗てんかん薬を 1～3 剤服用中の小児患者を組み入れた。6 週間のベースライン期において、各 2 週間に少なくとも 1 回、計 4 回以上の発作の発現が認められた被験者が継続して二重盲検期に参加できることとした。
主な除外基準	薬剤関連発作、急性期疾患を有する者
試験方法	ガバペンチン；目標用量の 23.2～35.3mg/kg/日になるよう、ガバペンチン 600、900、1200 又は mg/日を経口投与 (1 日 3 回) プラセボ；カプセルを経口投与 (1 日 3 回) 投与期間：12 週間
評価基準及び評価方法	有効性；ガバペンチンの有効性を検証するための主要基準は、ベースラインと比較した部分発作頻度の減少とした。有効性の主要評価項目は Response Ratio (R Ratio) とし、以下のように定義した。 $R \text{ Ratio} = (T - B) / (T + B)$ T＝二重盲検期における 28 日あたりの発作頻度 B＝ベースライン期における 28 日あたりの発作頻度 ベースラインと比較して投与後の発作頻度が 50% 以上減少した小児患者の割合を Responder Rate と定義し、これを用いて補足的に評価した。有効性の副次評価項目は、部分発作の発作頻度減少率、発作型別の R Ratio と発作頻度減少率、治験責任医師と小児患者の親又は保護者による健康状態と発作頻度に関する全般的評価とした。 安全性；有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止、臨床検査、身体的検査、神経学的検査所見に基づいて評価した。
結果	・ 計 272 例がベースライン期に組み入れられたが、25 例が脱落したため、二重盲検期に入った 3～12 歳の被験者は 247 例であった。このうち 119 例 (男児 59 例、女児 60 例、年齢：平均値±SD 8.5±2.4 歳) がガバペンチン群に、128 例 (男児 75 例、女児 53 例、年齢：平均値±SD 8.4±2.7 歳) がプラセボ群に無作為に割り付けられた。 ・ 有効性；MITT 集団において、有効性の主要評価項目である部分発作の R Ratio は、ガバペンチン群がプラセボ群に比べて有意に小さかった (分散分析、調整平均：ガバペンチン群－0.161、プラセボ群－0.072、p=0.0407)。ITT 集団 (補足解析) では両投与群間で有意な差は認められなかった (p=0.1246)。データの分布について非正規性が確認されたことから、順位変換したデータを用いて追加解析を実施した。この解析の結果、R Ratio における投与群間の有意な差が MITT 集団 (p=0.0103) と ITT 集団 (p=0.0299) の両方で認められた。

結果

R Ratio ^{a)} (MITT)						
投与群	評価 例数	調整 平均	標準 誤差	投与群の比較 (ガバペンチンープラセ ボ)		
				差	95%信頼区間 ^{b)}	p値
プラセボ群	120	-0.072	0.031	-0.089	-0.174、-0.004	0.0407
ガバペンチン群	113	-0.161	0.031			

a) 分散分析、主効果モデル

b) 両側検定 (95%)

・安全性 ; 副作用はガバペンチン群で 33.6% (40/119 例)、プラセボ群で 20.3% (26/128 例) に認められた。

ガバペンチン群の主な副作用は傾眠 (7.6%)、敵意 (6.7%)、嘔気・嘔吐 (3.4%)、プラセボ群の主な副作用は傾眠 (4.7%)、敵意 (2.3%)、痙攣 (2.3%)、食欲不振 (2.3%) であった。ガバペンチン群の 6 例とプラセボ群の 3 例が有害事象により投与を中止したが、プラセボ群の 1 例 (白血球減少症) とガバペンチン群の 2 例 (痙攣、人格障害) を除いて回復が確認されている。重篤な有害事象はガバペンチン群の 9 例とプラセボ群の 3 例に認められているが、治療薬との因果関係が否定できなかったのはガバペンチン群の 2 例 (試験薬の過量投与、試験薬と他の抗てんかん薬 3 剤の過量投与による昏迷) のみであった。

2) 安全性試験

成人

① 国内長期投与試験^{16)、17)}

先に実施された国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において長期投与試験への移行が可能であった患者を対象に、本剤 600～2400mg/日を最長 200 週間投与し、長期投与における有効性と安全性を検討した。

	945-05J	945-09J
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験	
対象	既存の抗てんかん薬では抑制が不十分なてんかん部分発作（単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作）	
	27 例	185 例
主な登録基準	前期臨床第Ⅱ相試験におけるてんかん発作頻度改善度が「中等度改善（50%以上減少）」以上又は最終全般改善度が「中等度改善」以上で忍容性が良好であり、治験責任（分担）医師によりガバペンチンの長期服用が可能と判断されるもの 年齢：前期臨床第Ⅱ相試験開始時の年齢が 15 歳以上 64 歳以下のもの。	長期服用試験への移行を希望しかつ、本治験に先立って実施された二重盲検法による第Ⅲ相試験（No. 945-08J）において治験責任（分担）医師に忍容性良好で長期服用試験への移行が妥当と判断された被験者。
試験方法	長期服用期（最長 200 週間）：ガバペンチン 600～1800mg/日を 1 日 3 回服用 減量期（1～6 週間）：用法・用量は治験責任（分担）医師が調節し、徐々に減量したうえで服用を終了	服用期Ⅰ～Ⅲ（最長 192 週）：ガバペンチン 600～2400mg/日（1 回 200～800mg、1 日 3 回）とし、原則として 4 週毎に被験者の症状に応じて適宜増減することとした。 減量期（1～4 週間）：用量・用法は治験責任（分担）医師が調節し、1 週間以上をかけて徐々に減量し、服用を終了することとした。なお、中止・脱落症例についても可能な限り、減量期を設け服用を終了することとした。
主要評価項目	1. 有効性の評価項目： てんかん発作頻度、R Ratio（Response Ratio）、てんかん発作頻度減少率、てんかん発作最長間隔、精神症状、改善度の評価（てんかん発作頻度改善度、てんかん発作の強さ・長さに対する改善度、精神症状改善度）、最終全般改善度 2. 安全性の評価項目：有害事象、臨床検査、血圧、脈拍数、体重、脳波所見、概括安全度、最終全般改善度及び概括安全度から有用度を判定した。	1. 有効性の評価項目 てんかん発作頻度、R Ratio（Response Ratio）、Responder Rate、発作頻度減少率、発作頻度改善度、発作の強さ・長さ、全般改善度 2. 安全性の評価項目：血圧、脈拍数、体重、臨床検査、有害事象、脳波所見及び脳波所見改善度

結果 －有効性	PPSにおけるR Ratioの平均は服用期Ⅰ、Ⅱ、Ⅲでそれぞれ－0.294、－0.343、－0.330であり、服用前（No.945-04Jにおける服用前観察期）に比べ発作頻度の減少が認められた。Responder Rateは服用期Ⅰ、Ⅱ、Ⅲでそれぞれ35.0%（7/20例）、52.6%（10/19例）、62.5%（10/16例）、てんかん発作頻度減少率の中央値は同様にそれぞれ42.2%、51.5%、51.4%であった。てんかんの強さ・長さは服用期Ⅰ、Ⅱ、Ⅲでそれぞれ45.0%、36.8%、31.3%に改善が認められたが、てんかん発作の間隔、精神症状においては、ガバペンチンを長期服用しても変化は認められなかった。	PPSにおけるR Ratioの平均は48週（服用期Ⅰ）、96週（服用期Ⅱ）及び132週（服用期Ⅲの最終投与時）でそれぞれ－0.313、－0.358及び－0.795であり、治験期間を通して、服用前に比べ発作頻度が減少した。てんかん発作頻度減少率の中央値は同様にそれぞれ－46.1%、－49.1%及び－91.5%であり、50%以上発作が減少した症例の割合（Responder Rate）はそれぞれ45.5%、48.9%及び100%であった。てんかんの強さ・長さは132週までで33.3%～51.1%に改善が認められた。
結果 －安全性	因果関係を問わない有害事象：80.8%（21/26例）に75件 因果関係を否定できない有害事象：50.0%（13/26例）に23件 因果関係を否定できない主な有害事象は浮動性めまい、傾眠、無力症であった。 重度の有害事象は1例（熱傷）に認められたが、その他の症例に認められた有害事象のほとんどは、因果関係にかかわらず軽度（66/75件）であった。 重篤な有害事象は2例〔入院（発作）、熱傷〕に認められたが、いずれも因果関係は否定された。 因果関係を否定できない有害事象又は臨床検査値異常により治験を中止した症例は1例であった。	因果関係を問わない有害事象：92.4%（171/185例）に878件 因果関係を否定できない有害事象：56.2%（104/185例）に236件 因果関係を否定できない主な有害事象は傾眠、浮動性めまい、頭痛であった。 因果関係を否定できない重度の有害事象は2例（1例：気管支喘息、急性気管支炎、1例：ふらつきの悪化）に認められたが、その他の被験者に認められた有害事象のほとんどは、因果関係にかかわらず軽度（753/878件）であった。 重篤な有害事象は31例に認められ、そのうち因果関係を否定できないものは5例であった。 因果関係を否定できない有害事象又は臨床検査値異常により治験を中止した被験者は9例であった。

② 外国長期投与試験（参考：外国人データ）¹⁸⁾

外国臨床試験において長期投与試験への移行が可能であった患者532例を対象に、本剤600～2400mg/日を最長120週間投与し、長期投与における有効性と安全性を検討した。その結果、投与期間を通して、てんかん発作頻度の減少が認められた。また、副作用発現率は50.8%と、先行して実施された二重盲検試験における発現率と大きな差はなく、長期投与により副作用頻度が高くなることはなかった。

これらの成績から、本剤は既存の抗てんかん薬では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者に対して、有効性及び安全性の点から長期投与が可能な薬剤であることが確認された。

小児

③ 国内長期投与試験¹⁹⁾

国内第Ⅲ相試験（A9451162）の治療期を終了し、ガバペンチンの継続投与を希望する小児てんかん患者 65 例の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対してガバペンチンを 52 週間併用投与した際の安全性と有効性を評価した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験																
対象	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者																
主な登録基準	国内第Ⅲ相試験（A9451162）の治療期を終了し、ガバペンチンの継続投与を希望する小児てんかん患者で、両親又は法的保護者が同意文書に署名した治験に協力的な患者。妊娠の可能性のある女性については、ベースライン来院時の尿妊娠検査が陰性であること。																
主な除外基準	薬剤関連発作、急性期疾患を有する患者や、ベースライン来院時の測定で、AST、ALT、総ビリルビン、BUN、クレアチニンのいずれかが基準値上限の 2 倍以上あるいは白血球数が 3000/mm ³ 未満、又は好中球数が 1500/mm ³ 未満の患者																
試験方法	治療期 治験薬の投与期間は 52 週間とし、ガバペンチンを 1 日 3 回投与した（各投与間隔は、12 時間を超えないものとした）。投与量は、表に示した維持用量の範囲内で調整することとしたが、必要に応じて最高用量まで増量可能とした。ただし、その場合であっても一日量として 2400mg を超えないこととした。 <table><caption>年齢別のガバペンチン剤形と投与量</caption><tr><td>年齢</td><td>3、4 歳</td><td>5～12 歳</td><td>13～15 歳</td></tr><tr><td>剤型</td><td colspan="2">250mg/5mL 経口用液剤</td><td>200mg 錠剤</td></tr><tr><td>維持用量</td><td>40mg/kg/日^{a)}</td><td>25～35mg/kg/日^{a)}</td><td>1200mg 又は 1800mg/日</td></tr><tr><td>最高用量</td><td>50mg/kg/日^{b)}</td><td>50mg/kg/日^{b)}</td><td>2400mg/日</td></tr></table> a) 投与量は、1 日量として 1800mg を超えないこと。 b) 投与量は、1 日量として 2400mg を超えないこと。 後観察期 治療期を終了した被験者及び治験を中止した被験者は、後観察期に移行し 1 週間をかけて治験薬を徐々に減量し、治療期終了又は中止の 1 週間後に投与を終了した。 投与期間：52 週間（治療期）	年齢	3、4 歳	5～12 歳	13～15 歳	剤型	250mg/5mL 経口用液剤		200mg 錠剤	維持用量	40mg/kg/日 ^{a)}	25～35mg/kg/日 ^{a)}	1200mg 又は 1800mg/日	最高用量	50mg/kg/日 ^{b)}	50mg/kg/日 ^{b)}	2400mg/日
年齢	3、4 歳	5～12 歳	13～15 歳														
剤型	250mg/5mL 経口用液剤		200mg 錠剤														
維持用量	40mg/kg/日 ^{a)}	25～35mg/kg/日 ^{a)}	1200mg 又は 1800mg/日														
最高用量	50mg/kg/日 ^{b)}	50mg/kg/日 ^{b)}	2400mg/日														
主要評価項目 －安全性	安全性の評価（有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止、臨床検査、血圧、脈拍数、体重）																
副次評価項目 －有効性	Response Ratio（R Ratio）、Responder Rate 及びてんかん発作頻度減少率																

結果	65 例が本試験に移行し、44 例が治験を完了し、21 例が治験を中止し、中止理由の内訳は、効果不十分が 12 例、有害事象が 4 例、同意撤回が 1 例、選択・除外基準からの逸脱が 2 例、その他が 2 例（他の治療法の選択：1 例、予定スケジュールに来院できなかった：1 例）であった。 - 有効性：ITT 集団における R Ratio の平均値は$-0.327 \sim -0.256$で推移し、いずれの時点においても R Ratio は負の値であり、治験期間を通して発作の減少が認められた。Responder Rate は 35.4～46.8%、発作頻度減少率の中央値は$-49.2 \sim -33.0\%$で推移し、R Ratio と同様の傾向を示した。 - 安全性：治験薬との因果関係を問わない有害事象は 89.2%（58/65 例）に認められた。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、重度のものは同一被験者に認められた 2 件（脳症、てんかん重積状態）であった。 因果関係を問わない主な有害事象（5%以上に発現）は、鼻咽頭炎（43.1%）、傾眠（15.4%）、インフルエンザ（13.8%）、発熱（12.3%）、下痢（10.8%）、齲歯（7.7%）、転倒、咽頭炎、嘔吐、節足動物咬傷、上気道感染、気管支炎、湿疹（各 6.2%）であった。因果関係を否定できない有害事象は、20.0%（13/65 例）に認められた。その内訳は、傾眠（10.8%）、流涎過多、鼻咽頭炎、血中アルカリホスファターゼ増加、食欲減退、痙攣、攻撃性、激越、不眠症、チック、発疹（各 1.5%）であった。 重篤な有害事象は 2 例（脳症・てんかん重積状態、気管支肺炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。有害事象による中止例は 4 例（痙攣、脳症・てんかん重積状態^{注1)}、激越、攻撃性）であり、激越及び攻撃性は治験薬との因果関係を否定できないと判定されたが、いずれも投与中止後消失した。 注 1) 重度及び重篤な有害事象発現例と同一症例 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th><th>12 週 (開始時)</th><th>20 週</th><th>28 週</th><th>36 週</th><th>48 週</th><th>64 週</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td><td>65</td><td>65</td><td>60</td><td>58</td><td>54</td><td>47</td></tr> <tr> <td>Response Ratio の平均値</td><td>-0.211</td><td>-0.263</td><td>-0.256</td><td>-0.300</td><td>-0.280</td><td>-0.327</td></tr> <tr> <td>てんかん発作 頻度減少率^{a)}</td><td>-34.8%</td><td>-41.7%</td><td>-40.8%</td><td>-46.1%</td><td>-43.7%</td><td>-49.3%</td></tr> </tbody> </table> a) Response Ratio の平均値から算出							12 週 (開始時)	20 週	28 週	36 週	48 週	64 週	評価例数	65	65	60	58	54	47	Response Ratio の平均値	-0.211	-0.263	-0.256	-0.300	-0.280	-0.327	てんかん発作 頻度減少率 ^{a)}	-34.8%	-41.7%	-40.8%	-46.1%	-43.7%	-49.3%
	12 週 (開始時)	20 週	28 週	36 週	48 週	64 週																												
評価例数	65	65	60	58	54	47																												
Response Ratio の平均値	-0.211	-0.263	-0.256	-0.300	-0.280	-0.327																												
てんかん発作 頻度減少率 ^{a)}	-34.8%	-41.7%	-40.8%	-46.1%	-43.7%	-49.3%																												

注)国内における本剤の用法・用量:通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600mg、2日目1日量1200mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200mg～1800mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400mgまでとする。
通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10mg/kg、2日目1日量20mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

(5) 患者・病態別試験

成人

①男女別における臨床試験成績²⁰⁾

国内第Ⅲ相試験及び外国臨床試験における本剤の発作抑制効果を、男性と女性患者で比較検討した。その結果、主要評価項目である R Ratio は男性群と女性群で差はなく、本剤の発作抑制効果に性差は認められなかった。

性別の R Ratio

	プラセボ		ガバペンチン							
			600mg/日		900mg/日		1200mg/日		1800mg/日	
	例数	R Ratio	例数	R Ratio	例数	R Ratio	例数	R Ratio	例数	R Ratio
国内第Ⅲ相試験										
男性	38	-0.007	—	—	—	—	34	-0.162	20	-0.151
女性	37	-0.068	—	—	—	—	46	-0.131	15	-0.173
外国臨床試験（参考）										
男性	160	-0.041	30	-0.090	63	-0.114	113	-0.153	32	-0.172
女性	117	-0.031	16	-0.192	65	-0.158	93	-0.184	16	-0.341

②年齢別における臨床試験成績²¹⁾

国内第Ⅲ相試験及び外国臨床試験における本剤の発作抑制効果を、25歳未満、25～39歳、40～64歳、65歳以上の患者で比較検討した。その結果、主要評価項目である R Ratio は年齢による差はなく、本剤の発作抑制効果に年齢による影響は認められなかった。

年齢別の R Ratio

	プラセボ		ガバペンチン							
			600mg/日		900mg/日		1200mg/日		1800mg/日	
	例数	R Ratio	例数	R Ratio	例数	R Ratio	例数	R Ratio	例数	R Ratio
国内第Ⅲ相試験										
25歳未満	22	-0.055	—	—	—	—	24	-0.143	10	-0.209
25～39歳	33	-0.038	—	—	—	—	42	-0.138	17	-0.181
40～64歳	20	-0.015	—	—	—	—	13	-0.143	6	-0.053
65歳以上	0	—	—	—	—	—	1	—	2	—
外国臨床試験（参考）										
25歳未満	73	-0.020	8	0.098	34	-0.137	40	-0.211	7	-0.158
25～39歳	139	-0.014	25	-0.207	56	-0.136	106	-0.155	27	-0.265
40～64歳	61	-0.102	12	-0.126	37	-0.144	56	-0.165	12	-0.198
65歳以上	4	-0.143	1	—	1	—	4	-0.072	2	—

注) 国内における本剤の用法・用量: 通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600mg、2日目1日量1200mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200mg～1800mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400mgまでとする。通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10mg/kg、2日目1日量20mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

③発作型別における臨床試験成績²²⁾

国内第Ⅲ相試験及び外国臨床試験における本剤の発作抑制効果を、単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作の患者で比較検討した。その結果、主要評価項目である R Ratio は発作型による差はなく、本剤の発作抑制効果とてんかん発作型との関連性は認められなかった。

発作型別の R Ratio

	プラセボ		ガバペンチン							
			600mg/日		900mg/日		1200mg/日		1800mg/日	
	例数	R Ratio	例数	R Ratio	例数	R Ratio	例数	R Ratio	例数	R Ratio
国内第Ⅲ相試験										
単純部分発作	44	-0.071	—	—	—	—	44	-0.156	18	-0.165
複雑部分発作	67	-0.066	—	—	—	—	66	-0.182	30	-0.077
二次性全般化発作	25	-0.122	—	—	—	—	21	-0.223	13	-0.232
外国臨床試験（参考）										
単純部分発作	94	-0.040	21	-0.042	39	-0.222	86	-0.088	20	-0.148
複雑部分発作	248	-0.021	44	-0.135	116	-0.077	173	-0.204	46	-0.272
二次性全般化発作	117	0.104	19	-0.054	51	-0.284	85	-0.164	23	-0.367

発作型の重複例あり

④体重別における臨床試験成績²³⁾

国内第Ⅲ相試験及び外国臨床試験における本剤の発作抑制効果を、体重別に比較検討した結果、主要評価項目である R Ratio と体重との関連性は認められなかった。

⑤罹病期間別における臨床試験成績²⁴⁾

国内第Ⅲ相試験及び外国臨床試験における本剤の発作抑制効果を、罹病期間 10 年以下、10～20 年以下、20～30 年以下、30 年超の患者で比較検討した。その結果、主要評価項目である R Ratio は罹病期間による差はなく、患者の罹病期間は本剤の発作抑制効果に影響を与えないことが示唆された。

⑥ベースライン発作頻度別における臨床試験成績²⁵⁾

国内第Ⅲ相試験及び外国臨床試験における本剤の発作抑制効果を、ベースラインの発作頻度（28 日あたりの部分発作の合計）別に比較検討した。その結果、R Ratio は、国内第Ⅲ相試験ではベースラインの発作頻度による差はみられなかったが、外国臨床試験において、発作頻度が 8 回以下に比べて 8 回より多い場合に小さくなる傾向が認められた。

⑦併用抗てんかん薬剤数別における臨床試験成績²⁶⁾

国内第Ⅲ相試験及び外国臨床試験における本剤の発作抑制効果を、併用抗てんかん薬剤数別に比較検討した。他の抗てんかん薬を 2 剤まで併用可能としたが、1 剤併用例と 2 剤併用例において、R Ratio との関連性は認められなかった。併用された主な抗てんかん薬はカルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウムなどであった。

注)国内における本剤の用法・用量:通常、成人及び 13 歳以上の小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 600mg、2 日目 1 日量 1200mg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は、維持量として 1 日量 1200mg～1800mg を 3 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2400mg までとする。通常、3～12 歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 10mg/kg、2 日目 1 日量 20mg/kg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は維持量として、3～4 歳の幼児には 1 日量 40mg/kg、5～12 歳の幼児及び小児には 1 日量 25～35mg/kg を 3 回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 50mg/kg までとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び 13 歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

小児⁷⁾

国内第Ⅲ相試験において、性、年齢、罹病期間及びその他の要因について層別して検討を行った。性別の R Ratio は男児-0.155、女児-0.163 であり、男女のいずれについても R Ratio は負の値となり、発作の減少が認められた。

年齢別の R Ratio は 3～4 歳-0.155、5～12 歳-0.165、13～15 歳-0.134 であり、年齢による差は認められなかった。

3～12 歳はシロップ剤、13～15 歳は錠剤を用いたが、剤形による差は認められなかった。

その他、罹病期間、ベースラインの発作頻度、併用抗てんかん薬数、過去に投与を中止した抗てんかん薬数についても、いずれの部分集団でも R Ratio は負の値を示した。ただし、抗てんかん薬の併用が 1 剤の被験者及び過去に投与を中止した抗てんかん薬数が 5 剤以上の被験者については、R Ratio の値が他の集団に比べ大きかった。

以上のとおり、いずれの部分集団においても全体の解析と同様に R Ratio は負の値を示し、発作の減少が認められ、有効性評価に明らかな影響を及ぼす因子はないものと考えられた。

部分集団における結果の比較：国内第Ⅲ相試験（No. A9451162）

部分集団		ガバペンチン (N=86)	
		N	(R Ratioの平均値)
性別	男	47	-0.155
	女	39	-0.163
年齢	3～4歳	11	-0.155
	5～12歳	60	-0.165
	13～15歳	15	-0.134
罹病期間	5年未満	29	-0.187
	5年以上	57	-0.143
ベースラインの発作頻度（/28日）	28回未満	39	-0.165
	28回以上	47	-0.153
剤形	錠剤	17	-0.171
	シロップ剤	69	-0.155
併用抗てんかん薬数	1剤	10	-0.040
	2剤	36	-0.169
	3剤	40	-0.178
過去に投与を中止した抗てんかん薬数	0	5	-0.117
	1～2剤	25	-0.143
	3～4剤	21	-0.328
	5剤以上	35	-0.073

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

①使用成績調査（成人）（調査期間：2007年4月～2013年3月）

未知の副作用の把握、使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因の把握を目的として、成人を対象に使用成績調査を実施した。安全性解析対象症例 1164 例における副作用発現割合は 20.3%（236/1164 例、311 件）で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。主な副作用は、傾眠（11.5%）、浮動性めまい（3.3%）、痙攣（1.0%）、倦怠感（0.7%）、活動性低下及び悪心（各 0.6%）であり、承認時までの臨床試験に認められた副作用と同様であった。安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、対象疾患、重症度（てんかん部分発作単独）、妊娠、投与開始時の入院・外来の別、既往歴、合併症、肝機能障害、腎機能障害、CL_{CR}（投与前）、前治療薬、開始時併用抗てんかん薬数、併用薬、非薬物療法及び開始時 1 日投与量について検討したが、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

重点調査項目として、眼障害、膵臓機能異常、体重の病的変化、甲状腺機能異常、尿中電解質異常、自殺及び企図、中枢神経抑制作用（傾眠、失調等）、食欲及び活動性の病的変化、投与を急に中止した場合の離脱症状について検討したが、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

有効性解析対象症例 1063 例における有効率は 65.5%（645/984 例）*であった。有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討した項目から妊娠、投与開始時の入院・外来の別を除外し、投与開始時のてんかん発作回数（過去 4 週間）を追加した各項目について検討したが、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

*解析対象の 1063 例から判定不能と評価された 79 例が除外された。

②特定使用成績調査（小児）（調査期間：2011年10月～2013年12月）

未知の副作用の把握、使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因の把握、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の検討を目的として、小児を対象に特定使用成績調査を実施した。

安全性解析対象症例 82 例における副作用発現割合は 6.1%（5/82 例、5 件）で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。副作用は、発疹、尿失禁、嘔吐、感情不安定及び便秘（各 1.2%）であり、いずれも既知の副作用であった。安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、対象疾患、発作型、重症度（てんかん部分発作単独）、投与開始前のてんかん発作回数（過去 4 週間）、投与開始時の入院・外来の別、既往歴、合併症、肝機能障害、腎機能障害、CL_{CR}（投与前）、前治療薬、開始時併用抗てんかん薬数、剤形、併用薬、非薬物療法及び長期投与について検討したが、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

重点調査項目として、眼障害、膵臓機能異常、体重の病的変化、甲状腺機能異常、尿中電解質異常、自殺及び自殺企図、中枢神経抑制作用（傾眠、失調等）、食欲及び活動性の病的変化、投与を急に中止した場合の離脱症状及び反跳現象、他害行為（感情不安定、敵意等）、成長への影響（身長及び体重への影響、性機能発達への影響）について検討したが、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

有効性解析対象症例 77 例における有効率は 42.4%（28/66 例）*であった。有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討した項目から投与開始時の入院・外来の別を除外した各項目について検討したが、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

*解析対象の 77 例から判定不能と評価された 11 例が除外された。

③製造販売後臨床試験（成人）

難治てんかん患者に対する長期服用試験（945-12J 試験）

（調査期間：2002 年 8 月～2006 年 12 月）

長期服用した場合の安全性の検討を目的として、国内長期服用試験（945-05J 試験及び 945-09J 試験）に参加した患者を対象に、多施設共同非盲検非対照試験を実施した。本剤はカプセル剤として 600～2400mg/日を 1 日 3 回経口投与し、投与を中止する場合は 1 週間以上をかけて徐々に減量して中止した。

安全性解析対象症例 85 例における因果関係が否定できない有害事象は 44.7%（38/85 例）で、既知であり、長期服用により有害事象の発現割合の増加は認められなかった。主なものは、浮動性めまい（13 例）、傾眠（9 例）、頭痛（7 例）であった。因果関係が否定できない臨床検査値異常は 33.3%

（28/84 例）に認められ、主なものは、ALT（GPT）増加（8 例）、甲状腺ホルモン T4 減少（7 例）、白血球数減少、リンパ球増加及び ALP 増加（各 6 例）であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は不安、焦燥及び子宮内膜癌（各 1 例、重複あり）であった。

945-05J 試験及び 945-09J 試験は、「V-3（5）3）安全性試験①国内長期投与試験（成人）」の項参照。

※）再審査報告書

http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2017/P20170329003/671450000_21800AMZ10365_A100_1.pdf

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

(7) その他

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プレガバリン、ミロガバリン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ガバペンチンは、GABA 及びベンゾジアゼピンを含む各種神経伝達物質の受容体に対する活性を示さず、また、ナトリウムチャネルなどとも結合せず、既存の抗てんかん薬とは異なる機序で抗けいれん作用を発現することが示唆される。その作用機序は未だ確立していないが、次の 2 つの機序が推察される。

①ガバペンチンは、興奮性神経系の前シナプスにおいて電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合を介してカルシウムの流入を抑制することによりグルタミン酸などの神経伝達物質の遊離を抑制する。

②ガバペンチンは、脳内 GABA 量を増加させ、GABA トランスポーターを活性化することによって抑制性神経系である GABA 神経系機能を維持・増強する。

結果的に、ガバペンチンはこの 2 つの作用機序により中枢神経系を抑制して抗けいれん作用を発現すると考えられる。ガバペンチンは電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合する抗てんかん薬である。

1) ガバペンチン結合蛋白（電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニット）に対する作用（*in vitro*）

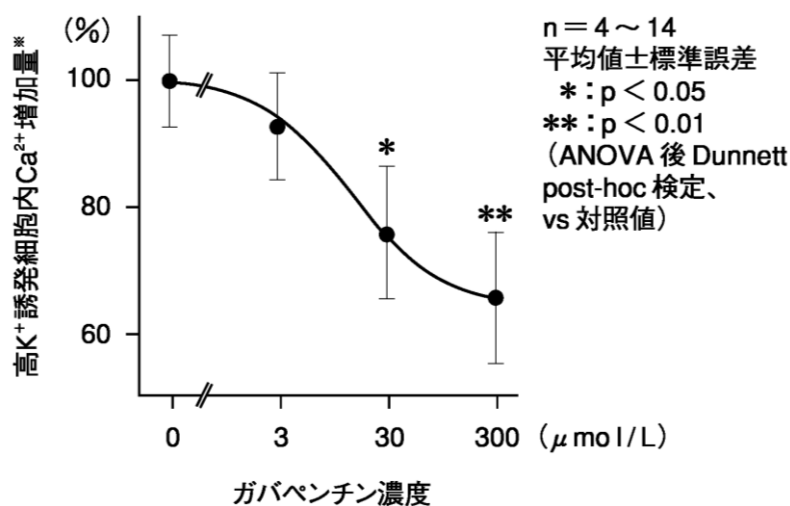
①ガバペンチン結合蛋白^{27)、28)}

ラット脳皮質のシナプス膜を用いた 3H-ガバペンチン結合試験において、3H-ガバペンチンは解離定数 (KD 値) が約 $0.1 \mu\text{mol/L}$ ($0.0171 \mu\text{g/mL}$)、最大結合力 (Bmax 値) が 9pmol/mg 蛋白以下の結合様式を示した。このガバペンチンが結合する蛋白が電位依存性のカルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットであることを同定した。

②カルシウム流入抑制^{29)、30)}

細胞質内のカルシウムイオン濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) は fura-2 を負荷したラット大脳新皮質のシナプトソームで測定した。なお、細胞内流入は高 K^+ 液 (30mmol/L) で惹起した。ガバペンチンは K^+ 誘発 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加を濃度依存的に抑制し、最大抑制率は 36% で、 IC_{50} 値は $14 \mu\text{mol/L}$ であった。また、ラット脳神経細胞（大脳新皮質）を用いた *in vitro* 電気生理学的試験で、ガバペンチンは電位依存性の高閾値活性化型 Ca^{2+} 電流を阻害し、 IC_{50} 値は $3.65 \mu\text{mol/L}$ ($0.625 \mu\text{g/mL}$) であった。

Fura-2 負荷ラット大脳新皮質シナプトソームにおける
高 K^+ 誘発細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇に対するガバペンチンの抑制作用

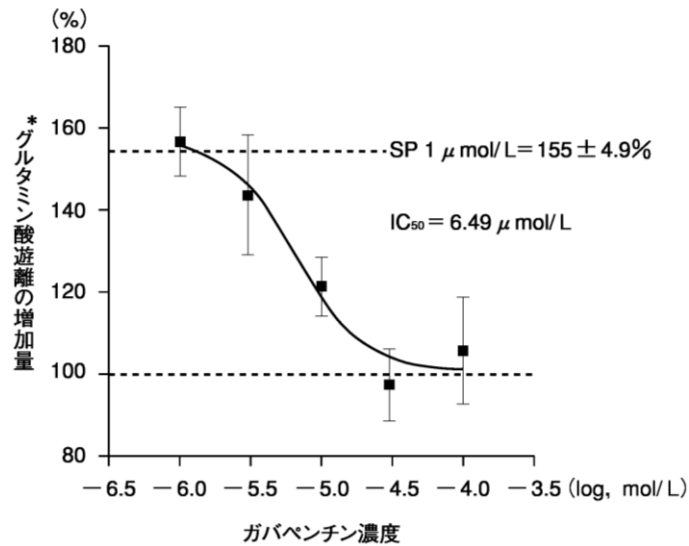


※対照値 (ガバペンチン $0 \mu\text{mol/L}$) の%として示す。

④ 興奮性伝達物質遊離抑制^{28)、29)}

ラットの大脳新皮質、線条体あるいは脳幹組織切片を用いて、高 K^+ 、サブスタンス P 又は電気刺激による神経伝達物質の遊離に対するガバペンチンの作用を *in vitro* で検討した。ガバペンチンは、 $100 \mu\text{mol/L}$ ($17.1 \mu\text{g/mL}$) 以下の濃度でノルエピネフリン、ドパミン、グルタミン酸 (K^+ +サブスタンス P 誘発：サブスタンス P 誘発部分のみ抑制、 IC_{50} 値= $6.49 \mu\text{mol/L}$ 、 $1.11 \mu\text{g/mL}$) 及びアスパラギン酸の遊離を部分的に減少させた。

脊髄三叉神経路核の尾側部亜核 Sp5C 切片からの
サブスタンス P 誘発グルタミン酸遊離に対するガバペンチンの抑制作用

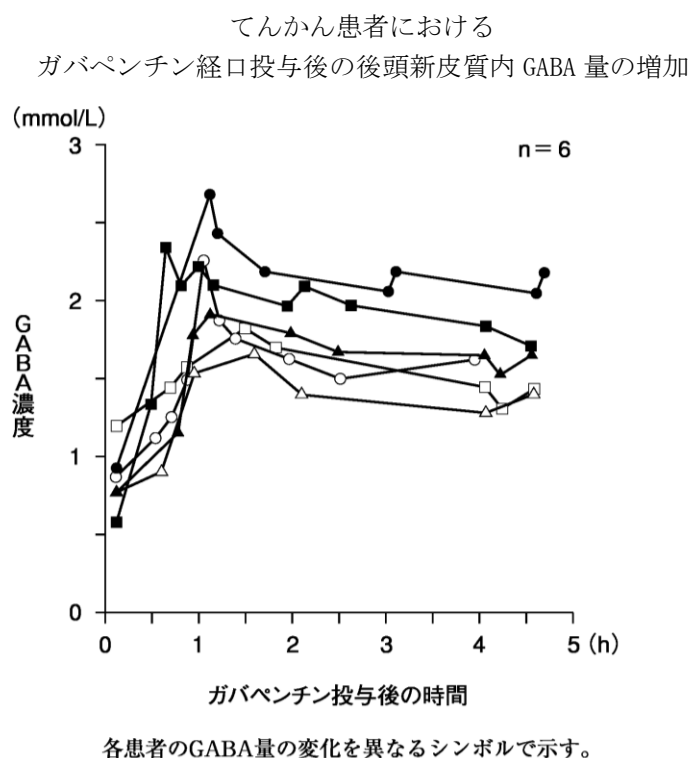


* 30mmol/L の K^+ で惹起される増加を 100% とする。
SP：サブスタンス P

2) 脳内 GABA 量の増加と GABA トランスポーターの活性化

①脳内 GABA 量の増加（参考：外国人データ）³¹⁾

核磁気共鳴分光分析法（NMR spectroscopy）により、てんかん患者において本剤経口投与後の後頭新皮質内 GABA 濃度を測定した。6 例の患者（女性 4 例）に本剤 1200mg を単回経口投与後、後頭新皮質内 GABA 量を連続的に測定した。6 例の患者の後頭新皮質内 GABA 濃度は投与後 1 時間以内に各々著明に増加し、5 時間以上維持した。



②GABA トランスポーターの活性化（*in vitro*）³²⁾

ガバペンチンを培養ラット海馬神経細胞とともに、通常を取り込み試験と比較して長時間（60 分以上）プレインキュベーションしたとき、GABA トランスポーター蛋白（GAT1）は細胞質内のプールから細胞膜に再現性よく移行した。120 分間のプレインキュベーションでは、ガバペンチンは 3H-GABA 取り込みを増加させ、その EC_{50} 値は $22 \mu\text{mol/L}$ ($3.77 \mu\text{g/mL}$) であった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績³³⁾

ガバペンチンはラットの最大電撃けいれん発作に対して、対照の抗てんかん薬よりも少ないか、あるいは同程度の投与量で発作を抑制し、ペンチレンテトラゾール (PTZ) 誘発閾値間代性けいれん、各種薬物誘発強直性伸展けいれんも抑制した。また、部分発作モデルの海馬キンドリングラットのけいれん及び全般発作モデルであるマウス聴原発作、スナネズミ反射性てんかんを抑制した。一方、全般発作モデルのラット欠伸発作及びヒヒ光原性ミオクロニー発作には無効であった。これらの薬効試験結果から、ガバペンチンは全般発作を必ずしも抑制しないことが示唆された。

1) 電撃けいれんモデルにおける抗けいれん作用 (ラット)

各種抗てんかん薬のラットにおける最大電撃けいれんに対する抗けいれん作用を検討した。ラットに各種抗てんかん薬を経口投与し、両眼角膜を介して最大電撃 (60Hz、150mA、0.2 秒) を与え、後肢の強直性伸展けいれん発現の有無を測定した。ガバペンチンは、ラットにおいて最大電撃による強直性伸展けいれんを用量依存的に抑制し、ED₅₀ 値は 9.13mg/kg であった。

ラットにおける最大電撃誘発強直性けいれんに対するガバペンチンの作用

抗てんかん薬	ED ₅₀ 値 (95%信頼限界値) (mg/kg, p. o.)
ガバペンチン	9.13 (4.83–14.41)
フェニトイン	29.82 (21.92–38.91)
フェノバルビタール	9.14 (7.58–11.86)
エトスクシミド	>1200
バルプロ酸ナトリウム	489.54 (351.14–728.37)

ED₅₀ 及び 95%信頼限界値は Probit 法によって算出した。

n=8

2) 薬物誘発モデルにおける抗けいれん作用 (マウス)

①ペンチレンテトラゾール (PTZ)、ビククリン及びピクロトキシン誘発閾値間代性けいれん発作に対する抗けいれん作用 (マウス)

各種抗てんかん薬の PTZ、ビククリン及びピクロトキシンにより誘発される閾値間代性けいれん発作に対する効果を検討した。抗てんかん薬をマウスに腹腔内投与し、次いで、けいれんを誘発する用量の PTZ、ビククリン又はピクロトキシンを、抗けいれん作用が最大となるように抗てんかん薬投与 15、30、60 及び 120 分後に皮下投与し、間代性けいれん発現の有無を測定した。ガバペンチンは PTZ 誘発けいれんを抑制し、ED₅₀ 値は 47.47mg/kg であったが、ビククリン及びピクロトキシン誘発けいれんを抑制しなかった。

マウスにおける薬物誘発閾値間代性けいれんに対するガバペンチンの作用

抗てんかん薬	ED ₅₀ 値 (mg/kg, i. p.)		
	PTZ 85mg/kg, s. c.	ビククリン 2.70mg/kg, s. c.	ピクロトキシン 3.15mg/kg, s. c.
ガバペンチン	47.47	>500	>500
フェニトイン	>300	>100	>100
フェノバルビタール	13.17	37.72	27.51
エトスクシミド	130.35	459.01	242.69
バルプロ酸ナトリウム	148.59	359.95	387.21

ガバペンチン以外の抗てんかん薬は、ほぼ最大有効量まで使用した。

n=7~8

ED₅₀ 値は Probit 法によって算出した。

②ペンチレンテトラゾール (PTZ)、ビククリン、ピクロトキシン及びストリキニーネ誘発強直性伸展けいれん発作に対する抗けいれん作用 (マウス) 各種けいれん誘発薬による強直性伸展けいれん発作に対するガバペンチンの効果を検討した。ガバペンチンをマウスに経口投与し、その後 PTZ、ピクロトキシンあるいはストリキニーネの場合は 60 分後に、ビククリンの場合は 90 分後に、チオセミカルバジドの場合は 30 分後に皮下投与し、後肢の強直性伸展けいれん発作の有無を測定した。その結果、ガバペンチンは、PTZ、ビククリン、ピクロトキシン及びストリキニーネ誘発強直性伸展けいれん発作を抑制し、ED₅₀ 値は 32~56mg/kg だった。また、GABA 合成阻害剤であるチオセミカルバジド誘発発作を、他のけいれん誘発薬による発作と比べより強く抑制したことから (ED₅₀ 値 5.5mg/kg)、ガバペンチンは GABA 神経系を亢進させることが示唆された。

マウスにおける薬物誘発強直性伸展けいれんに対するガバペンチンの作用

けいれん誘発薬 (用量)	ED ₅₀ 値 (95%信頼限界値) (mg/kg, p. o.)
PTZ (140mg/kg, s. c.)	52.0 (29.8-74.9)
ビククリン (3mg/kg, s. c.)	31.9 (12.6-53.1)
ピクロトキシン (15mg/kg, s. c.)	56.2 (39.5-78.2)
ストリキニーネ (1.1mg/kg, s. c.)	34.7 (0.55-68.9)
チオセミカルバジド (1000mg/kg, s. c.)	5.53 (3.55-8.30)

ED₅₀ 及び 95%信頼限界値は Probit 法によって算出した。

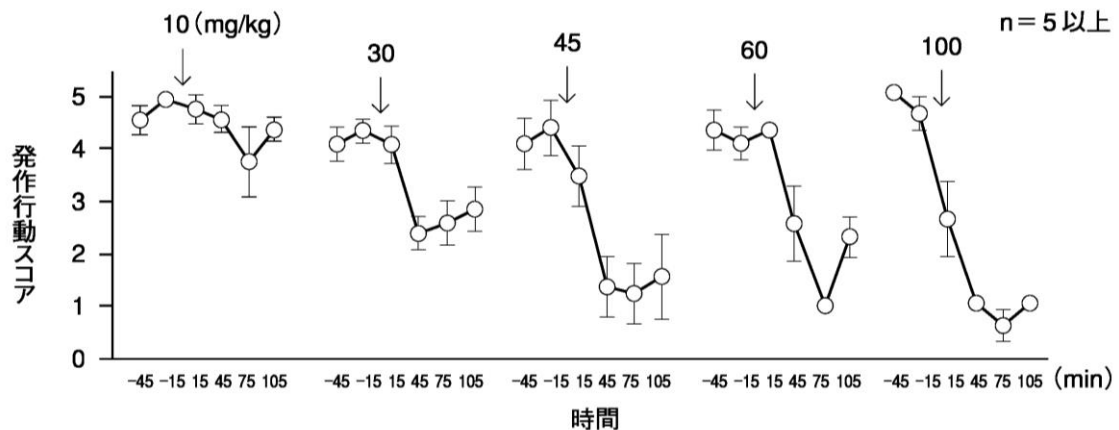
n=10

3) キンドリングモデルにおける抗けいれん作用（ラット）

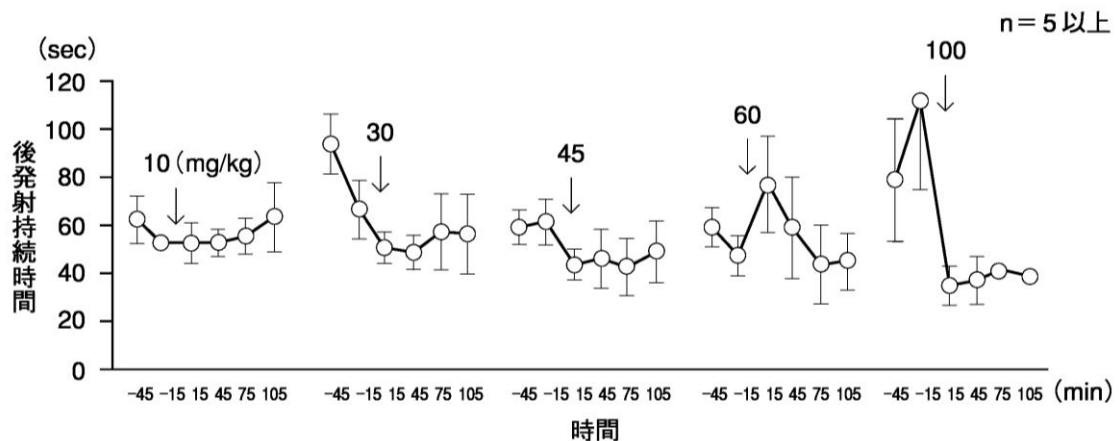
キンドリング時の部分発作は全般化することから、ヒトの部分発作起始に類似していると考えられている。

ラットの海馬に電極を植え込み、電気刺激によりけいれんが誘発され、キンドリングが形成されたことを確認した後、ガバペンチンの効果を検討した。電気刺激は30分間隔で実施し、第2番目の刺激15分後に10～100mg/kgのガバペンチンを腹腔内投与した。ガバペンチン投与後105分まで30分間隔で電気刺激を実施し、電気刺激後の後発射持続時間及び発作行動スコアを観察した。その結果、ガバペンチン10mg/kg腹腔内投与では発作行動スコア及び後発射持続時間に影響はみられなかったが、30～100mg/kgでは、投与後45～105分以上にわたって発作行動スコアが減少した。100mg/kgでは、前肢のクローヌス、カンガルー様姿勢、転倒発作は認められず、海馬の後発射持続時間もおよそ50%減少した。以上より、ガバペンチンは部分発作に有効であると考えられる。

キンドリングラットにおける海馬刺激誘発発作に対するガバペンチンの作用



発作行動スコア：0 なし、1 顔面けいれん、2 點頭けいれん、3 前肢のクローヌス、
4 カンガルー様姿勢、5 カンガルー様姿勢-転倒発作



4) 遺伝動物における抗けいれん作用

①聴原発作に対する抗けいれん作用（マウス）

マウスに強直性伸展けいれん発作が誘発されるまで音刺激を与えたときのガバペンチンの効果を検討した。マウスを騒音（10.9kHz、110dB、30 秒間）に曝露してけいれんを誘発させ、音刺激後の強直性伸展けいれん発作の有無を測定した。ガバペンチンは音刺激の 30 分あるいは 60 分前に 4～100mg/kg 経口投与した。

その結果、ガバペンチンはマウスの音刺激誘発強直性伸展けいれん発作を用量依存的に抑制し、ED₅₀ 値は前投与 30 分で 17.5mg/kg、前投与 60 分で 2.5mg/kg であった。

②反射性てんかん発作に対する抗けいれん作用（スナネズミ）

各種抗てんかん薬のスナネズミにおける反射性てんかん発作に対する効果を検討した。スナネズミを自動振盪機（振盪頻度 2Hz）に置き、最長 30 秒間振盪してけいれんを惹起し、発作の重症度をスコアで評価した。各種抗てんかん薬は、振盪刺激 30、60、90 及び 120 分前に経口投与し、強直間代性発作（スコア：4～5）、大発作（スコア：3～5）及び全けいれん発作（スコア：1～5）に対する ED₅₀ 値を算出した。

その結果、ガバペンチンはカルバマゼピン及びフェノバルビタールと同様に強直間代性発作、大発作及び全けいれん発作の全てを抑制し、それぞれの ED₅₀ 値は 15.1、18.5 及び 33.4mg/kg であった。

スナネズミにおける反射性てんかんに対するガバペンチンの作用

抗てんかん薬	ED ₅₀ 値（95%信頼限界値）（mg/kg、p. o.）		
	強直間代性発作 （スコア：4～5）	大発作 （スコア：3～5）	全けいれん発作 （スコア：1～5）
ガバペンチン	15.1（8.3－21.9）	18.5（11.3－25.8）	33.4（1.7－122）
フェニトイン	29.4（26.5－32.1）	N. A.	N. A.
カルバマゼピン	11.8（8.6－13.9）	35.6 ^{a)}	38.0（18.4－109）
バルプロ酸ナトリウム	231（165－321）	296（220－422）	457 ^{a)}
フェノバルビタール	7.1（5.4－8.5）	8.6（1.1－14.7）	15.7（11.3－23.4）

n=15～24

発作の重症度は Loskota ら³⁴⁾ による 7 ポイントのスケール法に従ったスコアで評価した。

ED₅₀ 及び 95%信頼限界値は Probit 法によって算出した。

N. A.：作用が弱いため ED₅₀ 及び信頼限界値は計算できなかった。

a) 直線性がないため、信頼限界値は算出できなかった。

③欠伸発作に対する抗けいれん作用（ラット）

ラット自発性小発作（欠伸発作）モデルにおいて、25～100mg/kg のガバペンチン腹腔内投与は棘徐波を用量依存的に延長し、抗けいれん効果は認められなかった。

④光原性ミオクロニー発作に対する抗けいれん作用（ヒヒ）

ヒヒの光原性ミオクロニーモデルにおいて、1～240mg/kg のガバペンチン静脈内投与は、240mg/kg で発現したけいれん症状の悪化以外、閃光刺激に対するミオクロヌス反応を有意に変化させなかった。

5) 他の抗てんかん薬とガバペンチンの併用投与の有効性（マウス）

マウス最大電撃けいれんモデルにおいて、既知の標準抗てんかん薬とともにガバペンチンを経口併用投与したときのガバペンチンの有効性を検討した。ガバペンチンを併用投与した結果、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウムの ED₅₀ 値はいずれも減少した。プリミドンは単独で無効であったが、ガバペンチンとの併用によって抗けいれん作用が発現した。

マウス最大電撃けいれんモデルにおけるガバペンチンと抗てんかん薬の併用作用

抗てんかん薬	ガバペンチン併用時の ED ₅₀ 値 (95%信頼限界値) (mg/kg, p. o.)		
	0mg/kg	100mg/kg	500mg/kg
フェニトイン	9.2 (4-22)	6.1 (2-8)	0.4 (0.1-1)
カルバマゼピン	10.1 (8-12)	4.1 (2-6)	2.0 (0.3-4)
バルプロ酸ナトリウム	250 (188-324)	191 (142-236)	88 (0.4-146)
Ralitoline [※]	4.0 (3-6)	1.5 (0.4-2)	1.1 (0.2-2)
プリミドン	>80	7.1 (4-10)	2.2 (0.1-5)

ED₅₀ 及び 95%信頼限界値は Probit 法によって算出した。

n=10

※本邦未承認

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：該当資料なし

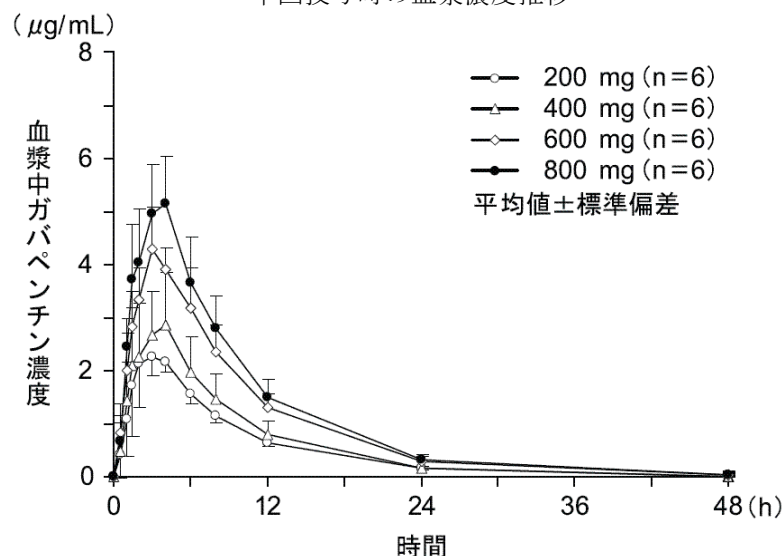
(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与¹⁾

成人

健康成人に本剤 200、400、600 及び 800mg（各投与量 6 例）を空腹時に単回経口投与し、本剤の薬物動態を検討した。各投与量における C_{max} は、それぞれ 2.48、2.94、4.31 及び 5.23 $\mu\text{g/mL}$ で、 $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 22.64、27.20、44.12 及び 52.33 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、投与量の増加に伴い増加した。 $T_{1/2}$ は 6～7 時間であった。

単回投与時の血漿濃度推移



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	$C_{max}^a)$ ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}^a)$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)	CL_r (mL/min)
200mg	6	2.48 (21.4)	3.0 (30.0)	22.64 (10.3)	6.47 (43.0)	102.03 (12.2)
400mg	6	2.94 (30.8)	3.1 (35.5)	27.20 (27.8)	6.67 (27.3)	99.96 (17.9)
600mg	6	4.31 (16.3)	3.0 (20.0)	44.12 (14.4)	6.13 (21.9)	103.56 (9.3)
800mg	6	5.23 (16.6)	3.3 (30.3)	52.33 (17.5)	6.99 (25.8)	105.49 (17.1)

a) 幾何平均値

平均値（変動係数%）

注) 国内における本剤の用法・用量: 通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600mg、2日目1日量1200mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200mg～1800mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400mgまでとする。
通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10mg/kg、2日目1日量20mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

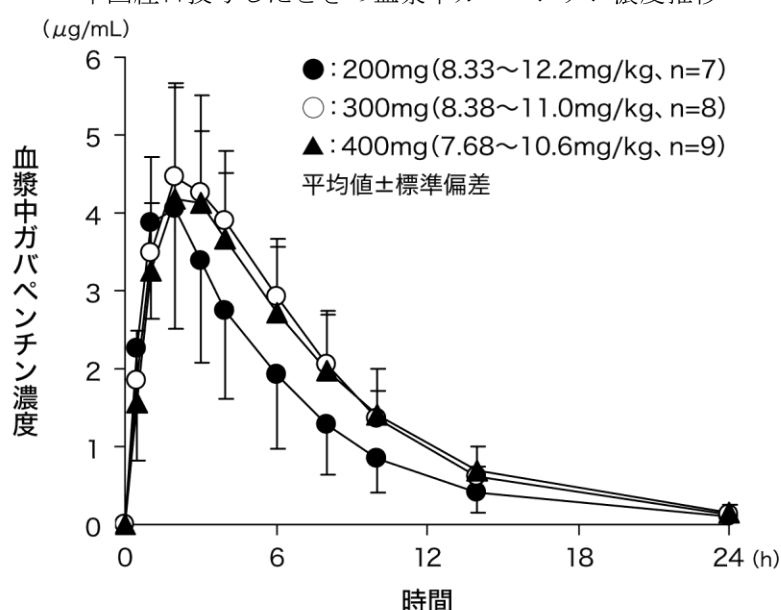
小児（参考：外国人データ）

① 単回経口投与試験（対象：4～12 歳、投与量：200、300 及び 400mg）¹¹⁾

外国人の健康小児 24 例（4～12 歳、男性 17 例、女性 7 例）を対象に、ガバペンチンの薬物動態を非盲検試験で検討した。この試験では、被験者を体重別に 16～25kg、26～36kg、37～50kg の 3 群に分け、8 時間絶食後、第 1 日の午前中にそれぞれ 200mg（体重あたりの投与量：8.33～12.2mg/kg）、300mg（体重あたりの投与量：8.38～11.0mg/kg）及び 400mg（体重あたりの投与量：7.68～10.6mg/kg）を単回経口投与した。

その結果、200mg 群では、300mg 群及び 400mg 群と比較して平均血漿中ガバペンチン濃度推移は低く、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値は低値を示した。 $AUC_{0-\infty}$ の散布図を図に示す。200mg 群には 4 歳の被験者が 3 例含まれており、その 3 例のうち 2 例の $AUC_{0-\infty}$ は、300mg 群及び 400mg 群で観察された $AUC_{0-\infty}$ の範囲を下回った。300mg 群、400mg 群と比べて 200mg 群での平均血漿中ガバペンチン濃度推移は低く、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値が低値を示したのは、200mg 群では 4 歳の被験者が含まれていたためと考えられた。

外国人の健康小児に絶食時ガバペンチン 200、300 又は 400mg を
単回経口投与したときの血漿中ガバペンチン濃度推移



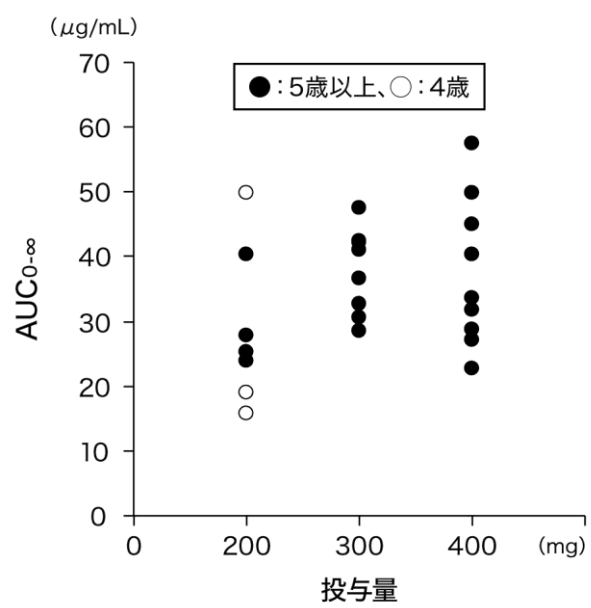
外国人の健康小児に絶食時ガバペンチン200、300又は400mgを
単回経口投与したときのガバペンチンの薬物動態パラメータ

パラメータ	投与量		
	200mg	300mg	400mg
例数	7	8	9
年齢の範囲(歳)	4～6	7～12	8～12
体重(kg)	20.5±2.7 (13.2)	33.2±3.1 (9.3)	44.5±4.9 (11.0)
投与量(mg/kg) ^{a)}	9.8±1.3 (13.3)	9.1±0.9 (9.9)	9.1±1.0 (11.0)
C_{max} (µg/mL)	4.35±1.37 (31.5)	4.55±1.18 (25.9)	4.48±1.23 (27.5)
t_{max} (h)	1.4±0.5 (35.7)	2.9±0.6 (20.7)	2.7±1.0 (37.0)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	28.8±12.1 (42.0)	37.7±6.7 (17.8)	37.4±11.5 (30.7)
尿中排泄率(%)	30.7±8.1 (26.4)	48.9±15.6 (31.9)	37.0±10.5 (28.4)

平均値±標準偏差（変動係数%）

a) 被験者の実際の体重あたりの投与量

ガバペンチン単回投与後の $AUC_{0-\infty}$



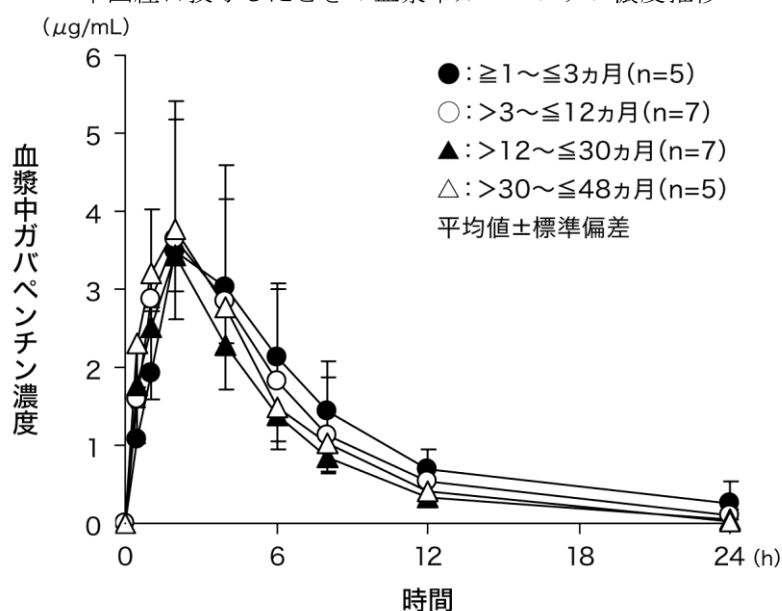
② 単回経口投与試験（対象：1～48 ヲ月齡、投与量：10mg/kg、参考資料）¹²⁾

外国人の健康小児24例^{注1)}（月齡：1～47ヵ月、男性12例、女性12例）を対象に、ガバペンチンの薬物動態を非盲検試験で検討した。この試験では、4つの月齡群（ $\geq 1 \sim \leq 3$ ヵ月、 $> 3 \sim \leq 12$ ヵ月、 $> 12 \sim \leq 30$ ヵ月及び $> 30 \sim \leq 48$ ヵ月）を設定して各群に健康な小児を組み入れ、2時間絶食後にいずれの群も10mg/kgを単回経口投与した。

本剤を10mg/kg投与したとき、本剤の曝露量（ C_{max} 及びAUC値）は、いずれの群（月齡1～48ヵ月の小児）においてもほぼ同じであった。消失半減期は、月齡のより低い群でわずかに延長した。

注1) 組み入れられた26例中24例が本治験を完了し、2例が治験を中止した。中止理由は、1例は有害事象（嘔吐）、他の1例は静脈カテーテルを使うことができなかったことであった。

外国人健康小児（月齡：1～48ヵ月）にガバペンチン10mg/kgを
単回経口投与したときの血漿中ガバペンチン濃度推移



外国人健康小児（月齡：1～48ヵ月）にガバペンチン10mg/kgを
単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	月齡群ごとの平均値±標準偏差（変動係数%）			
	$\geq 1 \sim \leq 3$ ヲ月 (n=5)	$> 3 \sim \leq 12$ ヲ月 (n=7)	$> 12 \sim \leq 30$ ヲ月 (n=7)	$> 30 \sim \leq 48$ ヲ月 (n=5)
月齡（ヵ月）	1.20 (37.3)	7.00 (46.7)	18.4 (32.7)	36.0 (19.5)
体重(kg)	4.92 (22.0)	7.81 (19.5)	11.3 (12.9)	13.9 (13.4)
CLcr (mL/min)	13.6 (35.8)	27.2 (27.4)	42.7 (20.2)	51.1 (38.8)
C_{max} (μg/mL)	3.56 (45.1)	3.93 (44.7)	3.43 (23.7)	3.87 (17.8)
T_{max} (h)	2.80 (39.1)	1.95 (51.6)	2.00 (0)	2.42 (36.4)
AUC_{last} (μg・h/mL)	27.1 (33.4)	25.1 (54.8)	20.0 (20.3)	22.9 (20.2)
$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	31.1 (30.6)	26.5 (52.9)	20.9 (20.4)	23.8 (19.0)
$T_{1/2}$ (h)	5.15 (27.1)	4.75 (46.7)	3.39 (22.2)	2.92 (23.9)
CL/F (mL/min)	28.5 (39.2)	57.0 (36.2)	93.3 (21.2)	101 (25.1)
CL/F (mL/min/kg)	5.73 (27.2)	7.45 (37.3)	8.33 (24.3)	7.24 (21.8)

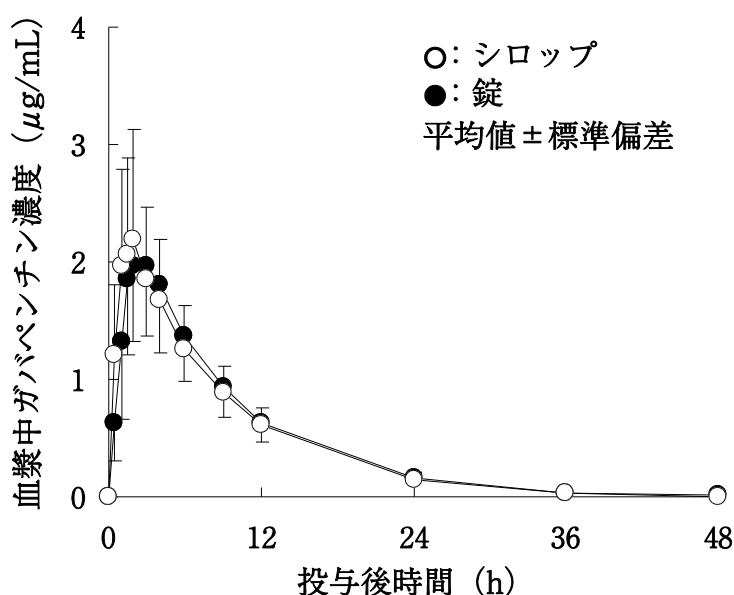
生物学的同等性³⁵⁾

ガバペン錠 200mg とガバペンシロップ剤の生物学的同等性試験

健康成人男性 26 例（アジア人 26 例：日本人 1 例を含む）に、絶食時にガバペン錠 200mg 1 錠及びガバペンシロップ剤（50mg/mL）4mL を単回経口投与し、血漿中ガバペンチン濃度を測定し、両製剤の生物学的同等性を検討した。本試験は、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験として実施し、各期の間には 6 日以上 of 休薬期間を設けた。

C_{max} 及び AUC_{0-48} に関して、ガバペン錠 200mg 1 錠投与後に対するガバペンシロップ剤（50mg/mL）4mL 投与後の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 109.18%（97.66～122.07%）及び 98.32%（90.57～106.73%）で、比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲内であった。したがって、ガバペン錠 200mg 及びガバペンシロップ剤の生物学的同等性が確認された。

国内市販用シロップ剤と市販用錠剤の血漿中濃度推移



国内市販用シロップ剤と市販用錠剤の生物学的同等性

薬物動態パラメータ	国内市販用シロップ剤	ガバペン錠	平均値の比 (%)	90%信頼区間 (%)
C_{max} (μg/mL)	2.33 ^{a)}	2.13 ^{a)}	109.18	97.66～122.07
AUC_{0-48} (μg・h/mL)	20.80 ^{a)}	21.15 ^{a)}	98.32	90.57～106.73
T_{max} (h)	2.15 (57) ^{b)}	2.58 (47) ^{b)}	NC	NC

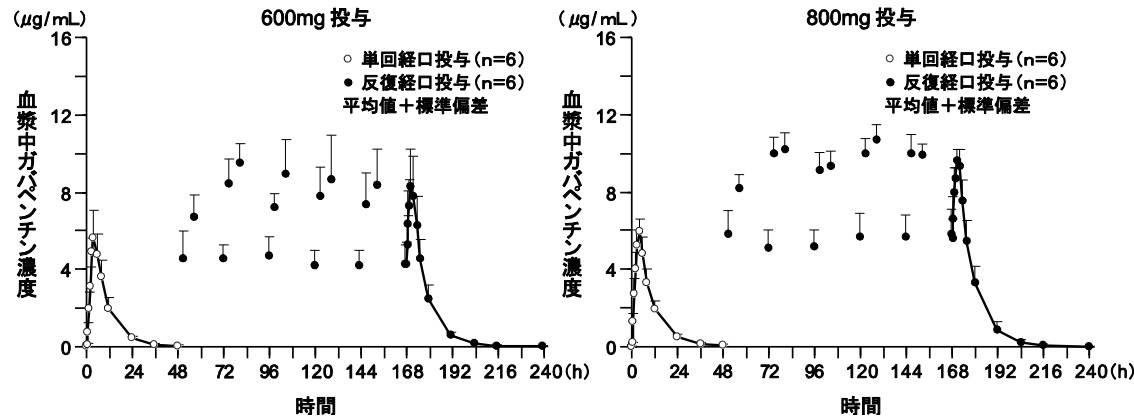
n=26、a) 調整済み幾何平均値、b) 算術平均値（変動係数%）、NC：算出せず

注) 国内における本剤の用法・用量：通常、成人及び 13 歳以上の小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 600mg、2 日目 1 日量 1200mg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は、維持量として 1 日量 1200mg～1800mg を 3 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2400mg までとする。通常、3～12 歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 10mg/kg、2 日目 1 日量 20mg/kg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は維持量として、3～4 歳の幼児には 1 日量 40mg/kg、5～12 歳の幼児及び小児には 1 日量 25～35mg/kg を 3 回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 50mg/kg までとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び 13 歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

2) 反復投与^{36)、37)}

健康成人男性 12 例に本剤 1 回 600 又は 800mg を単回及び 1 日 3 回 6 日間反復経口投与し、血漿中濃度の経時推移を検討した。その結果、血漿中ガバペンチン濃度、累積尿中排泄率は、反復投与 2 日目以降にほぼ一定となり、投与後 2 日目までに定常状態に達することが確認された。反復投与 6 日目の $T_{1/2}$ は、600mg 群で 5.38 時間、800mg 群で 5.87 時間であった。

反復投与時の血漿中濃度推移



反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数		$C_{\max}^a)$ (μg/mL)	$T_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}^a) 、 b)$ (μg · h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL_r (mL/min)
600mg/回	6	単回投与	5.50 (23.9)	3.83 (10.7)	58.10 (20.1)	7.02 (20.8)	100.78 (23.0)
		反復投与 6 日目	8.13 (22.9)	3.17 (23.7)	53.54 (31.4)	5.38 (11.9)	112.23 (18.5)
800mg/回	6	単回投与	5.99 (9.3)	3.83 (10.7)	63.43 (15.1)	10.21 (28.3)	101.42 (8.2)
		反復投与 6 日目	9.82 (5.3)	3.08 (29.9)	62.70 (12.2)	5.87 (12.3)	109.73 (13.8)

- a) 幾何平均値
平均値 (変動係数%)
- b) 単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ は投与後無限大時間までの AUC
反復投与 6 日目の $AUC_{0-\infty}$ は最終投与後無限大時間までの AUC から最終投与前日までの投与の影響を差し引いた AUC

3. 薬物動態モデルからの推定値と実測値の比較

現在確立している母集団薬物動態モデルを用いて、母集団平均値からの推定濃度を算出し、本試験の実測値と比較した。その結果、ポピュレーション PK モデルの予測に関して実測値は母集団平均値からの推定濃度より大きかったが、概ねその 99%信頼区間に収まった。この結果から、本試験より得られた血漿中濃度は予想の範囲内と考えられた。

3) クレアチニンクリアランスが 5～14mL/min の患者に本剤を投与した時の血漿中濃度シミュレーション結果

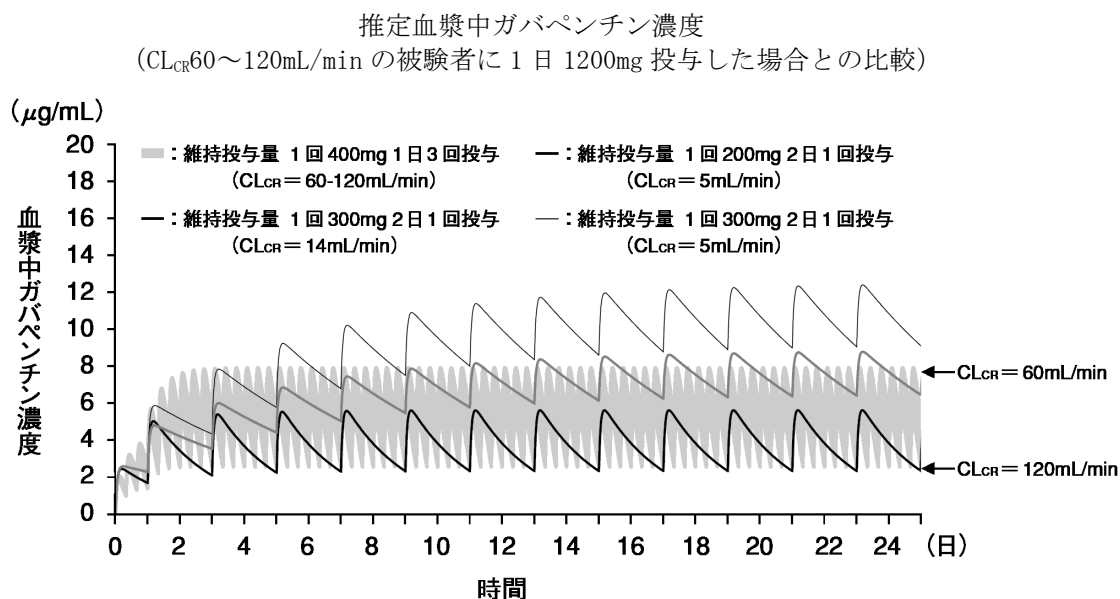
被験者 838 例（うち日本人 146 例）から構築した母集団薬物動態モデル³⁸⁾を用いると、血清クレアチニン値から Cockcroft and Gault の式※によって算出されたクレアチニンクリアランス、体重、年齢より、本剤の血漿中濃度をシミュレーションすることができる。この方法により腎機能の低下した患者（クレアチニンクリアランスが 5～14mL/min）の用法・用量の調節（「V. 治療に関する項目」の項を参照）を決定した。

$$\text{※男性 : CL}_{\text{CR}} \text{ (mL/min)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

$$\text{※女性 : CL}_{\text{CR}} \text{ (mL/min)} = 0.85 \times \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

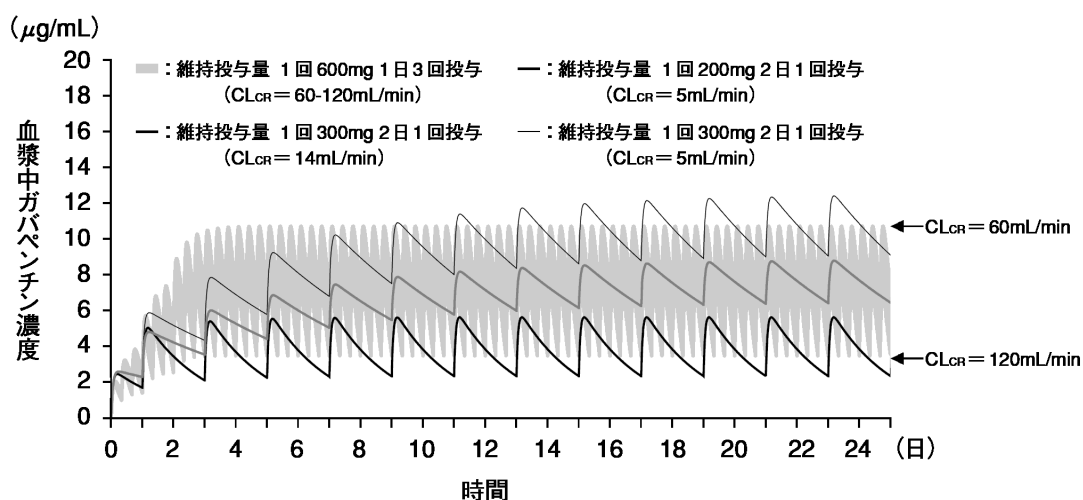
●クレアチニンクリアランスが 60～120mL/min の被験者に 1 日 1200mg（1 回 400mg 1 日 3 回）を投与した場合との比較

クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が 60～120mL/min の被験者に本剤 1 回 400mg を 1 日 3 回投与した場合の血漿中濃度シミュレーション（陰影部）を比較の対照として、 CL_{CR} が 5～14mL/min の被験者に本剤 1 回 300mg を 2 日に 1 回又は 1 回 200mg を 2 日に 1 回投与した場合の血漿中濃度シミュレーションを示した。用法・用量を調節（「V. 治療に関する項目」の項を参照）すると CL_{CR} が 5～14mL/min の被験者の推定血漿中ガバペンチン濃度の範囲は、 CL_{CR} が 60～120mL/min の被験者に 1 回 400mg を 1 日 3 回投与したときの推定血漿中ガバペンチン濃度とほぼ一致した。また、 CL_{CR} が 5mL/min に近い被験者では、本剤 1 回 200mg を 2 日に 1 回投与することによって、血漿中濃度が陰影部を超えて高濃度になることを避けられると考えられた。



●クレアチニンクリアランスが 60～120mL/min の被験者に 1 日 1800mg（1 回 600mg 1 日 3 回）を投与した場合との比較 CL_{CR} が 60～120mL/min の被験者に本剤 1 回 600mg を 1 日 3 回投与した場合の血漿中濃度シミュレーション（陰影部）を比較の対照として、 CL_{CR} が 5～14mL/min の被験者に本剤 1 回 300mg を 2 日に 1 回、又は 1 回 200mg を 2 日に 1 回投与した場合の血漿中濃度シミュレーションを示した。用法・用量を調節（「V. 治療に関する項目」の項を参照）すると CL_{CR} が 5～14mL/min の被験者の推定血漿中ガバペンチン濃度の範囲は、 CL_{CR} が 60～120mL/min の被験者に 1 回 600mg を 1 日 3 回投与したときの推定血漿中ガバペンチン濃度とほぼ一致した。また、 CL_{CR} が 5mL/min に近い被験者では、本剤 1 回 200mg を 2 日に 1 回投与することによって、血漿中濃度が陰影部を超えて高濃度になることを避けられると考えられた。

推定血漿中ガバペンチン濃度
(CL_{CR} 60～120mL/min の被験者に 1 日 1800mg 投与した場合との比較)

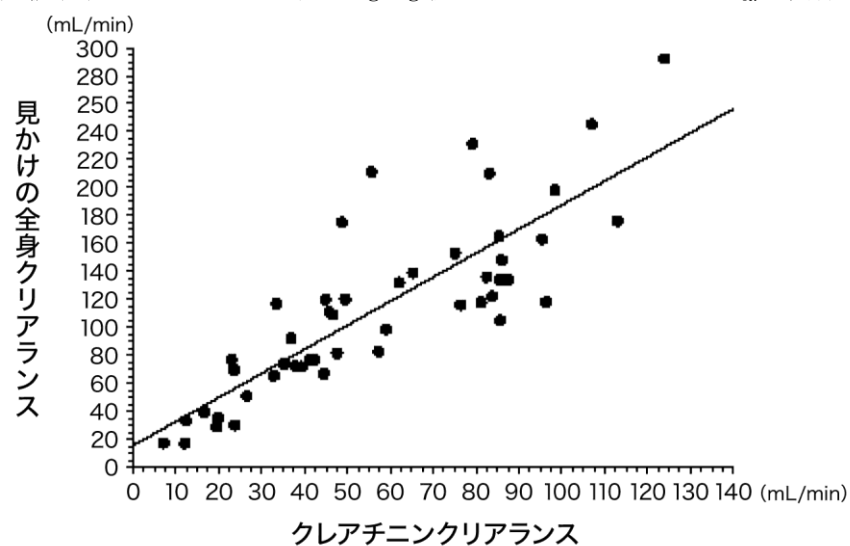


4) 小児における腎機能と薬物動態の関係³⁹⁾

小児において腎機能がガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、小児被験者にガバペンチン約 10mg/kg 投与したときの CL/F と CL_{CR} の関係を解析した結果、 CL/F と CL_{CR} には比例関係が確認された。

また、Y 切片が 0 と有意な差が確認されず、ガバペンチンの排泄に関して腎以外の寄与はないと考えられた。

小児被験者にガバペンチン約 10mg/kg 投与したときの CL/F と CL_{CR} の関係



5) 成人における液剤での腎機能低下者に対する用量調節⁴⁰⁾

シロップ剤の開発に伴い、錠剤における2日1回投与の条件を服薬遵守の観点からシロップ剤では1日1回投与の条件へ変更することを血漿中ガバペンチン濃度をシミュレーションすることにより検討した。シロップ剤での腎機能による投与量調整を図に示す。錠剤での腎機能による投与量調整から変更した点を灰色で示した。

シロップ剤での腎機能による投与量調整

クレアチニンクリアランス (mL/min)		≥60	30～59	15～29	5～14
1日投与量 (mg/日)		600～2400	400～1000	200～500	100～200
投与量	初日	1回 200mg 1日 3回	1回 200mg 1日 2回	1回 200mg 1日 1回	1回 200mg 1日 1回
	維持量	1回 400mg 1日 3回	1回 300mg 1日 2回	1回 300mg 1日 1回	1回 300mg 2日 1回 (クレアチニン クリアランスが 5mL/min に近い患 者では、1回 200mg 2日に1回を考慮 する) *1
		1回 600mg 1日 3回	1回 400mg 1日 2回	1回 400mg 1日 1回	
	最高投与量	1回 800mg 1日 3回	1回 500mg 1日 2回	1回 500mg 1日 1回	1回 200mg 1日 1回 (クレアチニン クリアランスが 5mL/min に近い患 者では、1回 300mg 2日に1回を考慮 する) *2

*1：シロップ剤では、1回 150mg1日1回（クレアチニンクリアランスが5mL/minに近い患者では、1回 75mg1日1回を考慮する）の投与も考慮できる。

*2：シロップ剤では、クレアチニンクリアランスが5mL/minに近い患者において、1回 150mg1日1回投与も考慮できる。

6) 透析患者

①血液透析患者における薬物動態（外国人データ）⁹⁾

週3回の血液透析を受けている無尿症患者11例に、本剤400mgを単回経口投与し、透析が本剤の薬物動態に及ぼす影響を非盲検法で検討した。透析は、本剤投与2、4及び7日後に各3時間実施した。その結果、3時間の透析により血漿中ガバペンチン濃度は約39%減少し、その時の透析クリアランスは142mL/minであった。これらより、無尿症患者に本剤を投与した場合、透析により除去できることが示唆された。

血液透析患者における薬物動態パラメータ

	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	k _{el} (h ⁻¹)	T _{1/2} ^{a)} (h)	除去量 (mg)	透析クリアランス (mL/min)
非透析時	5.99 (40.2)	4.7 (43.4)	0.00524 (62.6)	132	139 (34.2)	142 (18.4)
透析中			0.183 (18.7)	3.8		
全体			0.0136 (25.8)	51.1		

a) 調和平均値

平均値（変動係数%）、n=11

③腎機能が低下した日本人てんかん患者の薬物動態⁴¹⁾

〔試験目的〕

腎機能の低下した日本人てんかん患者を対象として本剤投与時の血中動態を確認し、腎機能低下者の投与量調整の根拠としたポピュレーションPKモデルによるシミュレーションと血漿中濃度実測値との乖離がないか検討する。また、試験期間を通して安全性を評価する。

〔試験デザイン〕

腎機能が低下した、あるいは血液透析を受けているてんかん患者を対象とした多施設共同、非盲検製造販売後臨床試験。観察日は既に本剤を服用している場合は、スクリーニング時より15日間、本剤をはじめて服用する場合は、スクリーニング時より28日間とし、さらに本試験をもって本剤の投与を終了あるいは中止する場合は、試験終了あるいは中止7日後も観察日とした。

〔試験結果〕

週3回の血液透析を受けている日本人てんかん患者1例（CL_{CR}=7.49mL/min）にガバペンチンを1回300mg1日2回投与*したときの血漿中薬物濃度はスクリーニング後8日目で38.4μg/mL、15日目で44.64μg/mLであった。8日目及び15日目における実測血漿中濃度は、母集団平均値より推定される血漿中濃度のそれぞれ2.16及び2.59倍、個別推定値のそれぞれ1.15及び1.37倍であった。実測値は、母集団平均値及び個別推定値から算出される血漿中濃度より高い値を示した。有害事象は発現しておらず、臨床検査値等の安全性評価において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

* 1回300mg1日2回で治療を受けている患者を試験に組み入れたため、この投与量となっているが、1回300mg1日2回投与は、血液透析患者に推奨されている用法・用量ではない。

④ 成人における血液透析患者に対するシロップ剤の用量調節⁴⁰⁾

シロップ剤において CL_{CR} が 5～14mL/min の患者における投与量調整を錠剤の投与量調整から一部変更した。そのため、シロップ剤において変更した投与量調整で血液透析時の補充用量 (200mg) を投与したときの血漿中濃度推移を確認した。血漿中濃度の推定には、成人でのポピュレーション PK 解析から得られたモデルを用いた。

透析は、4 時間の透析を 48 時間ごとにガバペンチン投与後 6 時間に受けるものと仮定し、透析クリアランスは、142mL/min を用いた。なお、体重及び年齢は国内第Ⅲ相試験に参加した被験者の平均値 (体重：59.9kg、年齢：31.8 歳) を用いた。

その結果、血液透析を受けている CL_{CR} が 5 及び 14mL/min の被験者の血漿中濃度は、補充用量として錠剤と同様に 200mg を投与したとき、おおむね腎機能が正常 (CL_{CR} ：60～120mL/min) 患者に維持量及び最高投与量を投与したときにおける推定濃度の範囲内であった。

したがって、シロップ剤において血液透析患者の補充用量を変更する必要はないと考えられた。

(3) 中毒域：該当資料なし

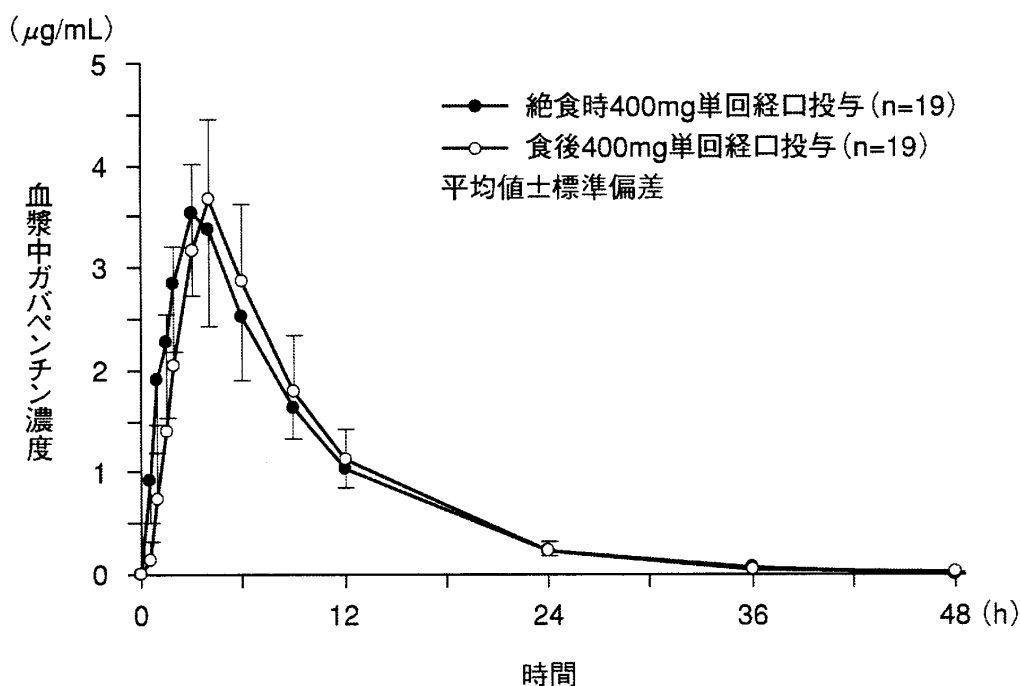
(4) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響²⁾

錠剤

健康成人男性 19 例に本剤 400mg を絶食時及び食後に単回経口投与し、食事が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。絶食時及び食後経口投与の C_{max} はそれぞれ 3.650 及び 3.800 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-48} は 35.41 及び 35.27 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 T_{max} は 3.4 及び 3.6 時間と差はみられなかったことから C_{max} の幾何平均値の比は 1.041、その 90%信頼区間 0.934~1.161、 AUC_{0-48} の幾何平均値の比は 0.996、その 90%信頼区間は 0.931~1.066 で本剤の薬物動態は食事の影響を受けないことが示唆された。

絶食時及び食後の血漿中濃度推移



絶食時及び食後の薬物動態パラメータ

	食後	絶食時	平均値の比 ^{a)}	90%信頼区間
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3.800 ^{b)}	3.650 ^{b)}	1.041	0.934~1.161
AUC_{0-48} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	35.27 ^{b)}	35.41 ^{b)}	0.996	0.931~1.066
T_{max} (h)	3.6 (26.7) ^{c)}	3.4 (32.4) ^{c)}	NC	NC

NC：算出せず

n=19

a) C_{max} 及び AUC_{0-48} ：平均値の比（食後投与/絶食時投与）

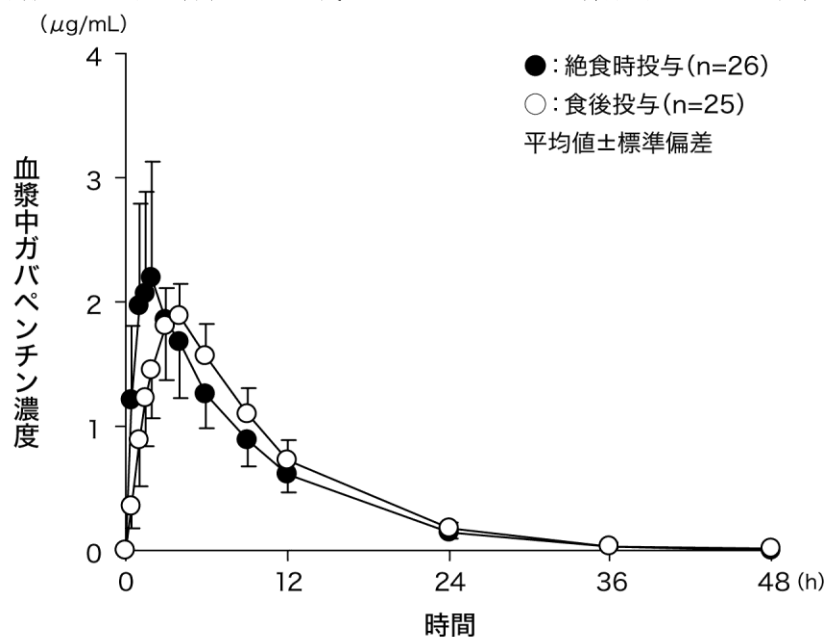
b) 調整済み幾何平均値

c) 算術平均値（変動係数%）

シロップ剤³⁵⁾

アジア人健康成人男性に、ガバペンチン（国内市販用シロップ剤 50mg/mL）を 200mg（4mL）単回経口投与し、食事（高脂肪食：総エネルギー約 900～1000kcal、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合 56～60%）がガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。 C_{max} 及び AUC_{0-48} に関して、絶食時投与に対する摂食直後投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 83.96%（75.81～92.99%）及び 105.50%（97.64～113.99%）であった。 C_{max} に関しては、比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲内から外れたが、その程度は小さく、また、 AUC_{0-48} に関しては、比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲内であったことから、国内市販用シロップ剤投与時のガバペンチンの薬物動態は食事の影響を受けにくいものと考えられる。

国内市販用シロップ剤服用時の食事がガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響



国内市販用シロップ剤服用時における食事（高脂肪食）がガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響

薬物動態パラメータ	食後 (n=25)	絶食時 (n=26)	平均値の比 (%) ^{a)}	90%信頼区間 (%)
C_{max} (μg/mL)	1.95 ^{b)}	2.33 ^{b)}	83.96	75.81～92.99
AUC_{0-48} (μg・h/mL)	21.94 ^{b)}	20.80 ^{b)}	105.50	97.64～113.99
T_{max} (h)	3.68 (20) ^{c)}	2.15 (57) ^{c)}	NC	NC

NC：算出せず

a) C_{max} 及び AUC_{0-48} ：平均値の比（食後投与/絶食時投与）

b) 調整済み幾何平均値、c) 算術平均値（変動係数%）

2) 併用薬の影響

本剤と各種薬剤との薬物相互作用を検討するために、併用薬剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響及び本剤が併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

その結果、本剤と制酸剤との併用において、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、単独投与と比較して、制酸剤と同時に投与の場合では 17%及び 20%減少し、制酸剤投与前 2 時間に投与した場合では 12%及び 19%減少し、制酸剤投与後 2 時間に投与した場合では 5%及び 11%減少した。また、本剤とモルヒネの併用において、本剤の C_{max} 及び AUC は、単独投与と比較して、24%及び 44%増加した。これらの結果から、制酸剤及びモルヒネは、本剤と「併用注意」の薬剤として設定された。

その他の薬剤との薬物相互作用については、以下の表の通りであるが、制酸剤及びモルヒネ以外に、本剤との併用により臨床的に問題となるような薬物動態の変化は認められなかった。

併用薬剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響及び本剤が併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響

併用薬剤	併用薬剤 投与量	本剤投与量	対象	本剤の薬物動態に 及ぼす影響	併用薬剤の薬物動態に 及ぼす影響
制酸剤 ⁴²⁾ (水酸化マ グネシウ ム・水酸化ア ルミニウム 含有製剤)	30mL 単回	400mg単回 (同時投与、 制酸剤投与 前2時間に投 与及び制酸 剤投与後2時 間に投与)	健康 成人 16例	同時投与：本剤単独投与と比較し て C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は17%及び20%減 少 制酸剤投与前2時間に本剤投与：本 剤単独投与と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は12%及び19%減少 制酸剤投与後2時間に本剤投与：本 剤単独投与と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は5%及び11%減少	—
モルヒネ ⁴³⁾	60mg 単回	600mg単回 (モルヒネ 投与の2時間 後に投与)	健康 成人 12例	本剤単独投与と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は24%及び44%増加	本剤非併用時と比較して C_{max} 及 び AUC_{0-25} は3%及び6%増加
フェニトイン ⁴⁴⁾	維持投与	1回400mg 1日3回 反復投与	てん かん 患者 8例	本剤単独投与時及びフェニトイン 併用時の C_{max} は3.63及び3.52 μ g/mL で、 $AUC_{0-\infty}$ は33.7及び34.3 μ g・h/mL であった。	本剤併用前、併用中、併用後の 血漿中総濃度は17.6、16.4、 17.7 μ g/mLであった。
カルバマゼ ピン ⁴⁵⁾	維持投与	1回400mg 1日3回 反復投与	てん かん 患者 12例	本剤単独投与時及びカルバマゼピ ン併用時の C_{max} は5.50及び 5.43 μ g/mLで、 AUC_{τ} は33.3及び 36.4 μ g・h/mLであった。	カルバマゼピン：本剤併用前及 び併用中（反復投与4日目）の血 漿中濃度は7.66及び7.26 μ g/mL であった。 代謝物（10、11-エポキシド体）： 本剤併用前及び併用中（反復投 与4日目）の血漿中濃度は1.57及 び1.44 μ g/mLであった。
バルプロ酸 ナトリウム ⁴⁶⁾	維持投与	1回400mg 1日3回 反復投与	てん かん 患者 14例	本剤単独投与時及びバルプロ酸ナ トリウム併用時の C_{max} は5.50及び 5.81 μ g/mLで、 AUC_{τ} は33.3及び 36.5 μ g・h/mLであった。	本剤併用前、併用中、併用後の 血清中トラフ濃度は79.7、82.4、 85.5 μ g/mLであった。
フェノバル ビタール ⁴⁷⁾	90mg/日	1回300mg 1日3回	健康 成人 14例	本剤単独投与と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は10.2%及び7.5%減少	本剤併用前、併用時（単回投与 後）、併用時（反復投与後）の 血漿中トラフ濃度は15.1、14.4、 13.9 μ g/mLであった。
プロベネシ ド ⁴⁸⁾	1000mg 単回	200mg単回 (プロベネ シドの1時間 後に投与)	健康 成人 12例	本剤単独投与と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は9.2%及び12.7%増加	—
シメチジン ⁴⁹⁾	1回 300mg 1日4回	400mg 単回	健康 成人 12例	本剤単独投与と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は6%減少及び17%増加	—
経口避妊薬 ⁵⁰⁾ (ノルエチ ステロン 2.5mg及びエ チニルエス トラジオール 50 μ gの合 剤)	1錠 1日1回	1回400mg 1日3回	健康 成人 女性 13例	—	ノルエチステロン：本剤非併用 時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-24} は 13%及び3%増加 エチニルエストラジオール： C_{max} 及び AUC_{0-24} は9%及び6%増加
ナプロキセ ン ⁵¹⁾	250mg 単回	125mg 単回	健康 成人 18例	本剤単独投与と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は14%及び12%増加	本剤非併用時と比較して C_{max} 及 び $AUC_{0-\infty}$ は1%増加及び1.9%減 少

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

健康成人被験者、腎機能低下者及びてんかん患者、ならびに健康小児被験者及び小児てんかん患者におけるガバペンチン薬物動態及び薬物動態に及ぼす内的要因（性、年齢、体重、人種及び腎機能）を検討する目的でポピュレーション PK 解析を実施した。ガバペンチンの薬物動態は、一次吸収を含む 1-コンパートメントモデル（ラグタイムあり）で記述した。^{52)、53)}

(2) 吸収速度定数：該当資料なし

(3) 消失速度定数

経口投与、投与量 200～1200mg
 k_{el} ＝約 0.1h^{-1} （平均値）

(4) クリアランス

（外国人データ）⁵⁴⁾

健康成人 12 例を対象本剤 150mg を静脈内単回投与したときの全身クリアランスの平均値（変動係数％）は、116.2mL/min（9.9％）で、ほぼ糸球体ろ過速度と一致した。

(5) 分布容積

分布容積（外国人データ）⁵⁴⁾

健康成人 12 例を対象に本剤 150mg を静脈内単回投与したときの分布容積の平均値（変動係数％）は、57.7L（10.9％）であり、ほぼ体水分量と一致した。

(6) その他

該当資料なし

注)国内における本剤の用法・用量:通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600mg、2日目1日量1200mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200mg～1800mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400mgまでとする。
通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10mg/kg、2日目1日量20mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：一次吸収を含む1-コンパートメントモデル（ラグタイムあり）

(2) パラメータ変動要因：

小児⁵³⁾

変動要因として、見かけの全身クリアランス（CL/F）ではクレアチニンクリアランス、黒人及び年齢が、見かけの分布容積（Vd/F）に関しては、体重、てんかん患者／健康成人が選択された。

このうち、個別の黒人のCL/Fは、その他の人種におけるCL/Fの範囲内であり、黒人で観察された差は臨床的に意味のある差ではないと考えられた。また、てんかん患者／健康成人については、試験デザインの違い、有効性の評価を目的とした試験において服薬の不遵守や、不正確な記録などの可能性があるため、健康成人とてんかん患者で本質的な差はないと考えられた。

年齢については、個々の年齢の被験者/患者の体重あたりのCL/Fをプロットして検討したところ、5歳未満の体重あたりのCL/Fは、5歳以上と比較して大きな値を示した。

最終モデル構築後、CL/F及びVd/Fに関して、外国人（CL/Fに関しては黒人以外の外国人）に対する日本人の比（95%信頼区間）を算出したところ、それぞれ96.2%（88.6%～104%）及び96.7%（74.6%～119%）であった。

4. 吸収

(1) 吸収部位（外国人データ）⁵⁵⁾

健康成人男性 6 例に本剤 400mg（溶液）を十二指腸－空腸、回腸及び盲腸にカテーテルを用いて投与し、血漿中及び尿中ガバペンチン濃度を測定して各部位からの吸収を検討した。本剤は十二指腸から結腸にかけて吸収され、十二指腸－空腸で最もよく吸収されることが示唆された。

(2) 吸収率（外国人データ）⁵⁴⁾

健康成人 12 例に本剤 150mg を静脈内単回投与したとき、投与量のほぼ 100%が未変化体として尿中に排泄されることから、吸収率はバイオアベイラビリティにほぼ等しいものと考えられる。

(3) バイオアベイラビリティ⁵⁵⁾

健康成人に本剤 200、400、600 及び 800mg（各投与量 6 例）を空腹時に単回経口投与し、本剤の薬物動態を検討した。本剤は体内で代謝されないため尿中排泄率が絶対バイオアベイラビリティを示すことになるが、各投与量での絶対バイオアベイラビリティは、それぞれ 70.1、42.1、46.4 及び 41.2%であった。

経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C _{max} ^{a)} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} ^{a)} (µg・h/mL)	Ae (%)
200mg	6	2.48 (21.4)	3.0 (30.0)	22.64 (10.3)	70.1 (11.0)
400mg	6	2.94 (30.8)	3.1 (35.5)	27.20 (27.8)	42.1 (30.2)
600mg	6	4.31 (16.3)	3.0 (20.0)	44.12 (14.4)	46.4 (14.7)
800mg	6	5.23 (16.6)	3.3 (30.3)	52.33 (17.5)	41.2 (15.5)

a) 幾何平均値

平均値（変動係数%）

注) 国内における本剤の用法・用量: 通常、成人及び 13 歳以上の小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 600mg、2 日目 1 日量 1200mg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は、維持量として 1 日量 1200mg～1800mg を 3 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2400mg までとする。通常、3～12 歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 10mg/kg、2 日目 1 日量 20mg/kg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は維持量として、3～4 歳の幼児には 1 日量 40mg/kg、5～12 歳の幼児及び小児には 1 日量 25～35mg/kg を 3 回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 50mg/kg までとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び 13 歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

(4) 腸肝循環（ラット）⁵⁶⁾

胆管カニュレーション及び幽門結紮を施したラットに ¹⁴C-ガバペンチン 50mg/kg を静脈内投与したところ、胆汁中への放射能の排泄は低かったことから、胆汁排泄は無視できる程度であると考えられ、腸肝循環はほとんどないものと考えられる。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

(外国人データ)⁵⁷⁾

長期に本剤及びフェニトインを投与され、右側頭葉切除術を受けた患者（1例）における脳切除時の血清中及び大脳皮質中のガバペンチン濃度は、それぞれ $6.75 \mu\text{g/mL}$ 及び $5.40 \mu\text{g/g}$ で、ガバペンチン濃度比（大脳皮質/血清）は 0.80 であった。

(マウス、ラット及びサル)^{58)、59)、60)}

マウス、ラット及びサルに ^{14}C -ガバペンチンを単回経口投与したとき、放射能は脳内に分布することが示された。ガバペンチンの脳輸送にシステム L 輸送体が関与することが報告されており⁶¹⁾、脳脊髄液/血漿中濃度比が低いことを考慮すると、ガバペンチンはシステム L によって血液－脳関門を通過して中枢神経系に移行するものと考えられる。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

(ラット)⁶²⁾

妊娠 19 日目のラットに ^{14}C -ガバペンチン 10mg/kg を単回経口投与し、投与後 2、4、8、12 及び 24 時間における母体及び胎児の放射能濃度を測定した。放射能は母動物の組織に広範に分布し、臍臓、腎臓及び胎盤で高値を示した。胎児の放射能濃度は、母動物の組織と比較して高かったが、投与後 2～12 時間から算出した消失半減期は 1.8 時間であり、母動物の血液中放射能の消失半減期と一致した。

(3) 乳汁への移行性：

授乳期にある健康成人女性 6 例に本剤 400mg を単回経口投与し、本剤の乳汁移行を検討した。 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ に関して、血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比はそれぞれ 0.60 及び 0.73 であり、本剤は血漿中濃度と同等又はわずかに低い濃度で乳汁中に分泌されることが示唆された（Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目の項を参照）。⁶³⁾

血漿中及び乳汁中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

	例数 ^{a)}	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)	回収率 (%)
血漿	5	2.92 (39.3)	3.6 (15.2)	30.2 (32.9)	9.4 (47.9)	59.4 ^{b)} (58.8)
乳汁	5	1.74 (42.5)	4.8 (34.2)	22.2 (35.5)	8.1 (40.9)	0.061 ^{c)} (119)
比（乳汁/血漿）	—	0.60 (20.1)	NC	0.73 (14.9)	NC	NC

NC：算出せず

平均値（変動係数%）

a) 1 例の被験者において試験期間中乳汁を採取することができなかったため、薬物動態解析には含めなかった。

b) 尿中回収率を示す。

c) 乳汁中回収率を示す。

(4) 髄液への移行性：

(参考：外国人データ) ⁶⁴⁾

てんかん患者において本剤の脳脊髄液への移行を検討した。てんかん患者 13 例に本剤 900 及び 1200mg/日を反復経口投与したとき、血漿中ガバペンチン濃度に対する脳脊髄液中ガバペンチン濃度の比の平均値（範囲）は、20.2%（14.6～28.1%）であった。

(サル) ⁶⁵⁾

サルに ¹⁴C-ガバペンチン 25mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度に対する脳脊髄液（CSF）中濃度を検討した結果、CSF/血漿中濃度比は 0.21 以下であった。

(5) その他の組織への移行性

血球への移行

(外国人データ) ⁶⁶⁾

健康成人において本剤の血球への移行性を検討したところ、全血中 $AUC_{0-\infty}$ /血漿中 $AUC_{0-\infty}$ は 0.83 であった。

(サル) ⁶⁷⁾

雌雄サルに ¹⁴C-ガバペンチン 25mg/kg を単回経口投与及び単回静脈内投与したところ、血球中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 77～85%であった。

臓器・組織内濃度

(参考：サル)⁶⁰⁾

雌雄サルに ¹⁴C-ガバペンチン 25mg/kg を単回経口投与し、投与後 4 及び 10 時間の組織内放射能濃度を検討した。

放射能は排泄器官である腎臓に高濃度に分布し、脾臓と血液中濃度とはほぼ同程度であった。

雌雄サルに ¹⁴C-ガバペンチン 25mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織内分布

組織/器官	放射能濃度 (µg eq. /g)			
	4 時間		10 時間	
	雄性	雌性	雄性	雌性
血液	3.56	3.61	1.83	0.61
脳	1.41	1.26	1.25	0.53
灰白質	1.87	1.74	1.66	0.82
白質	0.94	1.03	1.00	0.44
小脳	1.35	1.44	1.48	0.67
骨髄	2.31	1.96	0.92	0.34
下垂体	2.25	2.86	1.88	0.93
水晶体	0.70	0.79	0.96	1.13
唾液腺	3.44	2.93	2.05	0.75
甲状腺	1.60	1.35	0.70	0.35
胸腺	4.16	3.39	2.09	0.80
心臓	4.42	4.37	2.67	1.28
肺	3.97	2.83	1.26	0.45
肝臓	5.33	4.02	2.18	0.92
脾臓	3.90	3.33	1.64	0.66
脾臓	4.68	3.53	2.09	0.75
腎臓	9.48	6.90	5.67	2.30
副腎	4.00	3.43	2.13	0.65
リンパ節	4.44	2.48	1.70	0.79
精巣	5.85	NA	3.75	NA
筋肉	4.22	3.32	1.97	0.79

NA：該当せず

n=1 (各性/時点)

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)⁶⁸⁾

ヒト血漿を用い血漿中濃度範囲 2.0～10.0 µg/mL で平衡透析法により検討したところ、ガバペンチンの血漿蛋白結合率は 3%未満であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)^{55)、66)}

健康成人 12 例にガバペンチン 150mg を静脈内単回投与したとき、投与されたガバペンチンのほとんどが未変化体として尿中に排泄された。

また、健康成人 3 例に ¹⁴C-ガバペンチン 200mg を単回経口投与したとき、尿中から代謝物は検出されなかったことから、本剤は代謝を受けず、尿中排泄率は絶対バイオアベイラビリティを意味することが示唆された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当しない

<参考>

薬物代謝酵素に対する作用

①薬物代謝酵素に対する誘導作用 (外国人データ)⁶⁹⁾

健康成人 12 例に本剤 1 回 400mg を 1 日 3 回 14 日間反復経口投与し、本剤がアンチピリンの薬物動態に及ぼす影響をチトクロム P450 誘導薬のフェニトインと比較したところ、本剤の反復投与によりアンチピリンの薬物動態は変化せず、本剤はチトクロム P450 を誘導しないことが示唆された。

②薬物代謝酵素に対する阻害作用 (*in vitro*)⁷⁰⁾

ヒト肝ミクロソームを用いて薬物代謝酵素に対する阻害作用を検討したところ、ガバペンチン 171 μ g/mL (1mM、3600mg/日投与時の定常状態の C_{max} の約 16 倍) で CYP2A6 にわずかな阻害 (14~30%) が認められたが、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する阻害は認められなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝されないため該当しない

注)国内における本剤の用法・用量:通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600mg、2日目1日量1200mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200mg~1800mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400mgまでとする。通常、3~12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10mg/kg、2日目1日量20mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3~4歳の幼児には1日量40mg/kg、5~12歳の幼児及び小児には1日量25~35mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中

(2) 排泄率

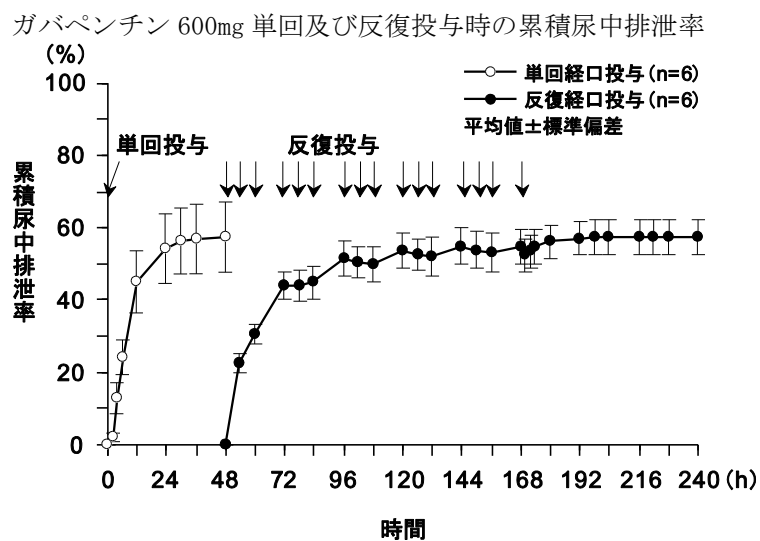
1) 単回投与（外国人データ）^{1)、55)}

外国人健康成人 12 例に本剤 150mg を静脈内単回投与したところ、未変化体の尿中排泄率はほぼ 100% であった。

健康成人に本剤 200、400、600 及び 800mg（各投与量 6 例）を空腹時に単回経口投与したところ、尿中排泄率の平均値（変動係数%）は、それぞれ 70.1%（11.0%）、42.1%（30.2%）、46.4%（14.7%）及び 41.2%（15.5%）であった。

2) 反復投与^{36)、37)}

健康成人に本剤 1 回 600 及び 800mg（各投与量 6 例）を単回及び 1 日 3 回 6 日間反復経口投与したところ、累積尿中排泄率は投与後 2 日までにほぼ一定となった。



(3) 排泄速度：該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

システム L 等アミノ酸輸送系⁶¹⁾

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析：該当資料なし

(2) 血液透析（外国人データ）⁹⁾

週 3 回の血液透析を受けている無尿症患者 11 例に、本剤 400mg を単回経口投与したところ、3 時間の透析により血漿中ガバペンチン濃度は約 39% 減少し、3 回の透析により体内から除去されたガバペンチン量の平均値（変動係数%）は 139mg（34.2%）であった。

(3) 直接血液灌流：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

16.6.1 腎機能障害患者（成人）

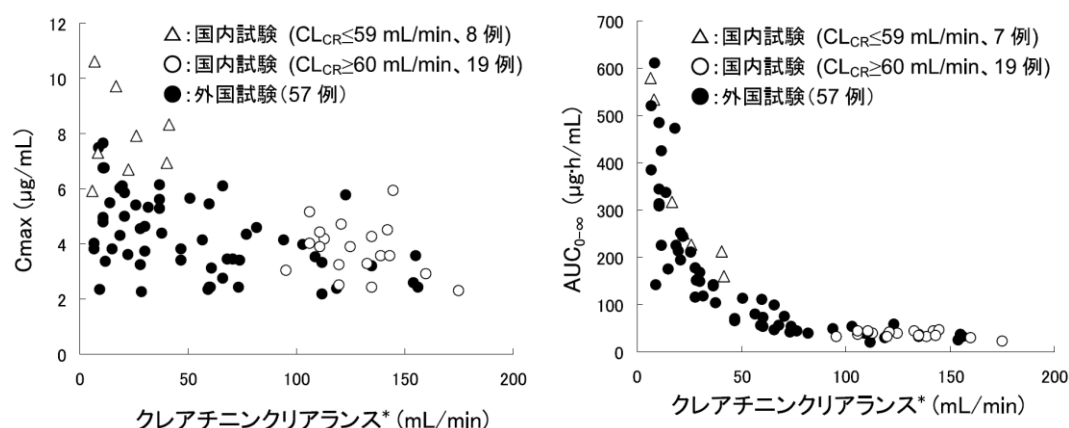
(1) 腎機能の異なる被験者 20 例を対象に、ガバペンチン 400mg を単回経口投与した時、腎機能の低下に従って消失半減期が延長し $AUC_{0-\infty}$ が増加した⁸⁾（外国人データ）。

クレアチニン クリアランス	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL_r (mL/min)
>60 mL/min (n=6)	3.17 (28.4)	37.8 (27.4)	4.5 (18.9)	6.5	81.7 (32.4)
30-60 mL/min (n=6)	3.52 (32.2)	73.5 (31.9)	5.1 (47.1)	12.8	44.7 (19.7)
<30 mL/min (n=8)	4.93 (40.5)	551 (103)	7.1 (45.6)	52.0	9.0 (46.9)

投与量：400 mg（単回）、平均値（変動係数%）

CL_r ：腎クリアランス

(2) 腎機能の異なる被験者 8 例（クレアチニンクリアランス：5.50～41.4 mL/min ）を対象に、ガバペンチン 400mg を単回経口投与し、国内健康成人男性被験者（クレアチニンクリアランス $\geq 60\text{mL/min}$ ）を対象とした薬物動態試験（19 例）及び外国における腎機能の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験の結果（クレアチニンクリアランス $\geq 5\text{mL/min}$ 、57 例）と合わせて評価した。国内試験における腎機能低下者（クレアチニンクリアランス $\leq 59\text{mL/min}$ ）の C_{max} は、外国試験と比較して高い傾向を示したが、 $AUC_{0-\infty}$ は外国試験と類似した。



CL_{CR} ：クレアチニンクリアランス

*) クレアチニンクリアランスは、24 時間クレアチニンクリアランスを用いた。ただし国内健康成人男性被験者（クレアチニンクリアランス $\geq 60\text{mL/min}$ ）を対象とした薬物動態試験のデータに関しては、Cockcroft and Gault の換算式を用いた。）

(3) 腎機能障害のある患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果

被験者838例（うち日本人146例）から構築した母集団薬物動態モデルより算出した腎機能障害患者（ CL_{CR} ：5～59mL/min）に「7. 用法及び用量に関連する注意」に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移（腎機能のみを変動要因としたシミュレーション）は、 CL_{CR} が5mL/minの被験者では CL_{CR} 60～120mL/minの被験者に投与した時よりも高い傾向が認められたが、それ以外の腎機能障害の患者では CL_{CR} が60～120mL/minの被験者に投与した時とほぼ一致した。

〔7. 4、9. 2. 1参照〕

<解説>

(2) 日本人腎機能低下者におけるガバペンチンの薬物動態を確認し、外国試験の結果と比較し、米国添付文書の投与量調節が日本人においても適応可能であることを確認するため、腎機能が異なる被験者8例（クレアチニンクリアランス：5.50～41.4mL/min）を対象に、ガバペンチン400mgを単回経口投与したときの薬物動態の評価を行った。

本試験におけるガバペンチンの薬物動態パラメータは以下の通りであり、クレアチニンクリアランスの減少に伴い $AUC_{0-\infty}$ 及び $T_{1/2}$ の増加が認められた。

ガバペンチン 400mg を単回経口投与後の薬物動態パラメータ

症例 番号	CL_{CR} ※ (mL/min)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (µg・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	CL_R (mL/min)	Ae_{24} (%)
1	41.4	8.33	6	158	159	9.21	41.9	36.2	63.6
2	40.3	6.95	8	211	211	13.5	31.6	27.4	51.8
3	26.2	7.90	8	226	227	15.5	29.4	17.3	34.5
4	22.4	6.68	4	248	249	22.2	26.8	14.2	25.2
5	16.5	9.72	8	315	317	17.3	21.0	11.8	30.2
6	8.14	7.32	8	525	534	47.7	12.5	5.69	13.0
7	6.73	10.6	8	575	579	35.7	11.5	5.68	17.0
8	5.50	5.93	12	245**	/	/	/	1.60	2.90

Ae_{24} ：投与後24時間までの尿中排泄率

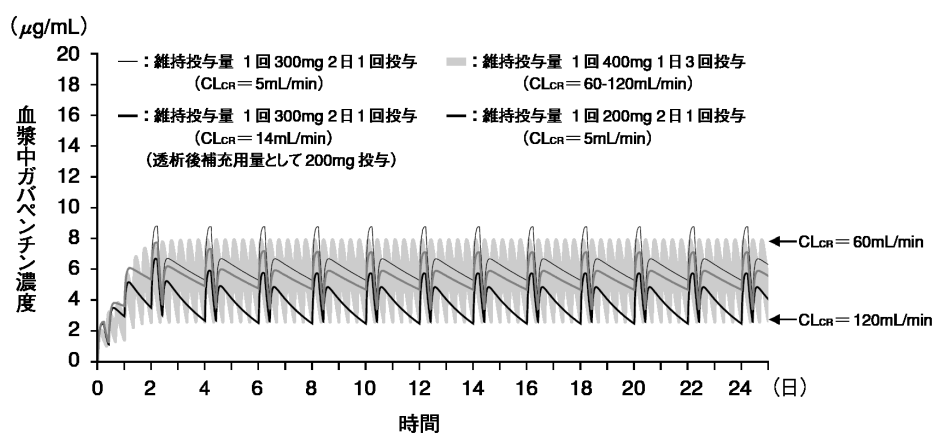
※24時間蓄尿から算出した CL_{CR} 、**投与後48時間までの採血から算出

(3) 被験者838例（うち日本人146例）から構築した母集団薬物動態モデル³⁸⁾を用いると、血清クレアチニン値から Cockcroft and Gault の式によって算出されたクレアチニンクリアランス、体重、年齢及び透析クリアランス（142mL/min）より、本剤の血漿中濃度をシミュレーションすることができる。この方法により血液透析を受けている患者の用法・用量の調節（「V. 治療に関する項目」の項を参照）を決定した。血液透析患者は、クレアチニンクリアランス（ CL_{CR} ）5mL/min以上（5～14mL/min）及び5mL/min未満（0.1～4mL/min）の2群に分けた。血液透析は、48時間ごとに4時間の血液透析を受けるものと仮定した。

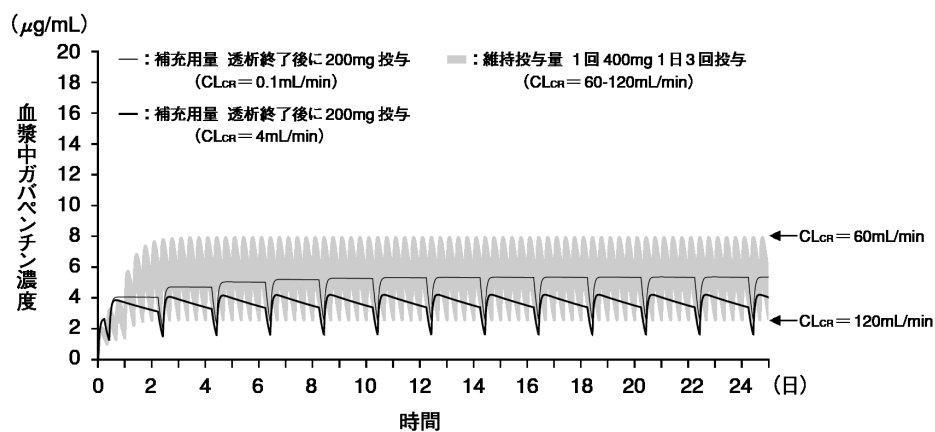
●クレアチニンクリアランスが 60～120mL/min の被験者に 1 日 1200mg (1 回 400mg 1 日 3 回) を投与した場合との比較 CL_{CR} が 60～120mL/min の被験者に本剤 1 回 400mg を 1 日 3 回投与した場合の血漿中濃度シミュレーション (陰影部) を比較の対照として、 CL_{CR} が 5mL/min 以上の血液透析を受けている被験者に 1 日目、本剤 200mg を単回投与し、2 日目以降は 2 日に 1 回 300mg、又は 2 日に 1 回 200mg を投与し、血液透析終了ごとに補充投与として本剤 200mg を投与した場合の血漿中濃度シミュレーションを示した。また、 CL_{CR} が 5mL/min 未満の血液透析を受けている被験者に、初回、本剤 200mg を単回投与し、血液透析終了ごとに補充投与として本剤 200mg を投与した場合の血漿中濃度シミュレーションを示した。用法・用量を調節 (「V. 治療に関する項目」の項を参照) すると血液透析患者の推定血漿中ガバペンチン濃度の範囲は、 CL_{CR} が 60～120mL/min の被験者に 1 回 400mg を 1 日 3 回投与したときの推定血漿中ガバペンチン濃度とほぼ一致した。⁷¹⁾

推定血漿中ガバペンチン濃度
(CL_{CR} 60～120mL/min の被験者に 1 日 1200mg 投与した場合との比較)

CL_{CR} : 5mL/min 以上



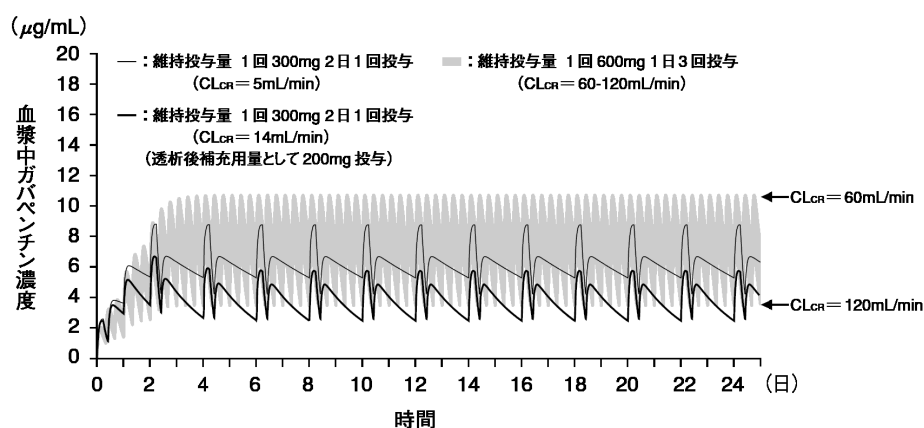
CL_{CR} : 5mL/min 未満



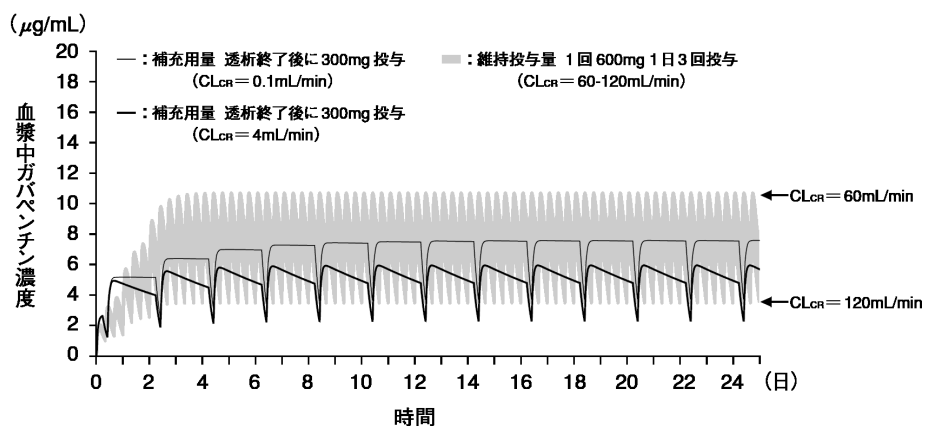
●クレアチニンクリアランスが 60～120mL/min の被験者に 1 日 1800mg (1 回 600mg 1 日 3 回) を投与した場合との比較 CL_{CR} が 60～120mL/min の被験者に本剤 1 回 600mg を 1 日 3 回投与した場合の血漿中濃度シミュレーション (陰影部) を比較の対照として、 CL_{CR} が 5mL/min 以上の血液透析を受けている被験者に、1 日目、本剤 200mg を単回投与し、2 日目以降は 2 日に 1 回 300mg を投与し、血液透析終了ごとに補充投与として本剤 200mg を投与した場合の血漿中濃度シミュレーションを示した。また、 CL_{CR} が 5mL/min 未満の血液透析を受けている被験者に、初回、本剤 200mg を単回投与し、血液透析終了ごとに補充投与として本剤 300mg を投与した場合の血漿中濃度シミュレーションを示した。用法・用量を調節 (「V. 治療に関する項目」の項を参照) すると血液透析患者の推定血漿中ガバペンチン濃度の範囲は、 CL_{CR} が 60～120mL/min の被験者に 1 回 600mg を 1 日 3 回投与したときの推定血漿中ガバペンチン濃度とほぼ一致した。

推定血漿中ガバペンチン濃度
(CL_{CR} 60～120mL/min の被験者に 1 日 1800mg 投与した場合との比較)

CL_{CR} : 5mL/min 以上



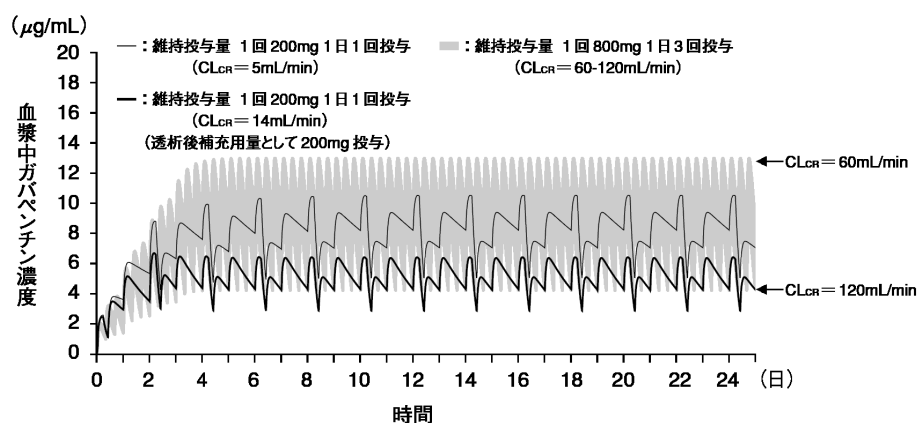
CL_{CR} : 5mL/min 未満



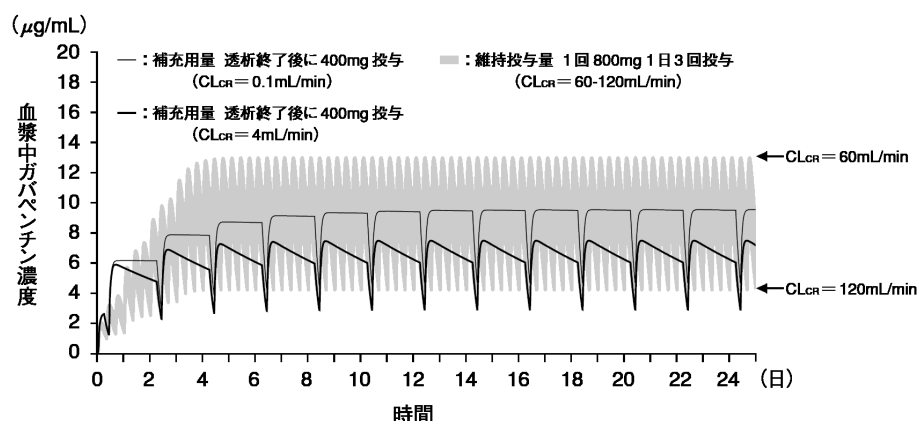
●クレアチニンクリアランスが 60～120mL/min の被験者に 1 日 2400mg（1 回 800mg 1 日 3 回）を投与した場合との比較 CL_{CR} が 60～120mL/min の被験者に本剤 1 回 800mg を 1 日 3 回投与した場合の血漿中濃度シミュレーション（陰影部）を比較の対照として、 CL_{CR} が 5mL/min 以上の血液透析を受けている被験者に、本剤 1 回 200mg を 1 日 1 回投与し、血液透析終了ごとに補充投与として本剤 200mg を投与した場合の血漿中濃度シミュレーションを示した。また、 CL_{CR} が 5mL/min 未満の血液透析を受けている被験者に、初回、本剤 200mg を単回投与し、血液透析終了ごとに補充投与として本剤 400mg を投与した場合の血漿中濃度シミュレーションを示した。用法・用量を調節（「V. 治療に関する項目」の項を参照）すると血液透析患者の推定血漿中ガバペンチン濃度の範囲は、 CL_{CR} が 60～120mL/min の被験者に 1 回 800mg を 1 日 3 回投与したときの推定血漿中ガバペンチン濃度とほぼ一致した。

推定血漿中ガバペンチン濃度
（ CL_{CR} 60～120mL/min の被験者に 1 日 2400mg 投与した場合との比較）

CL_{CR} : 5mL/min 以上



CL_{CR} : 5mL/min 未満



16.6.2 血液透析患者（成人）

(1) 無尿症患者 11 例にガバペンチン 400mg を単回経口投与した時、3 時間の血液透析により血漿中ガバペンチン濃度は約 39%減少した。その時の透析クリアランスは 142mL/min であった⁹⁾（外国人データ）。

(2) 週 3 回の血液透析を受けている日本人てんかん患者 1 例（CL_{CR}=7.49mL/min）にガバペンチンを 1 回 300mg 1 日 2 回投与したときの血漿中ガバペンチン濃度の実測値は、母集団薬物動態モデルより算出した予測値と比較して高かった⁴¹⁾。

(3) **血液透析を受けている患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果**
被験者 838 例（うち日本人 146 例）から構築した母集団薬物動態モデル¹⁶⁾ 及び透析クリアランス（142mL/min）より算出した透析患者に [7. 用法及び用量に関連する注意] に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移（腎機能のみを変動要因としたシミュレーション）は、CL_{CR} が 60～120mL/min の被験者に投与した時とほぼ一致した。[7.5、9.2.2、13.2 参照]

小児⁷²⁾

16.6.3 小児

1 ヶ月～12 歳の健康な小児に、ガバペンチン約 10mg/kg を単回経口投与した時、5 歳未満の小児における AUC_{0-∞} は 5 歳以上と比較して約 30%低かった（外国人データ）。

	5 歳未満 27 例	5 歳以上 21 例
C _{max} (μg/mL)	3.74 (33.5)	4.52 (26.5)
AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	25.6 (40.4)	36.0 (26.1)
T _{max} (h)	2.1 (40.6)	2.5 (36.8)
T _{1/2} (h)	4.3 (39.2)	4.7 (12.9)

平均値（変動係数%）

C_{max}：最高血漿中濃度

AUC_{0-∞}：血漿中濃度－時間曲線下面積

T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

T_{1/2}：血漿中濃度半減期

高齢者

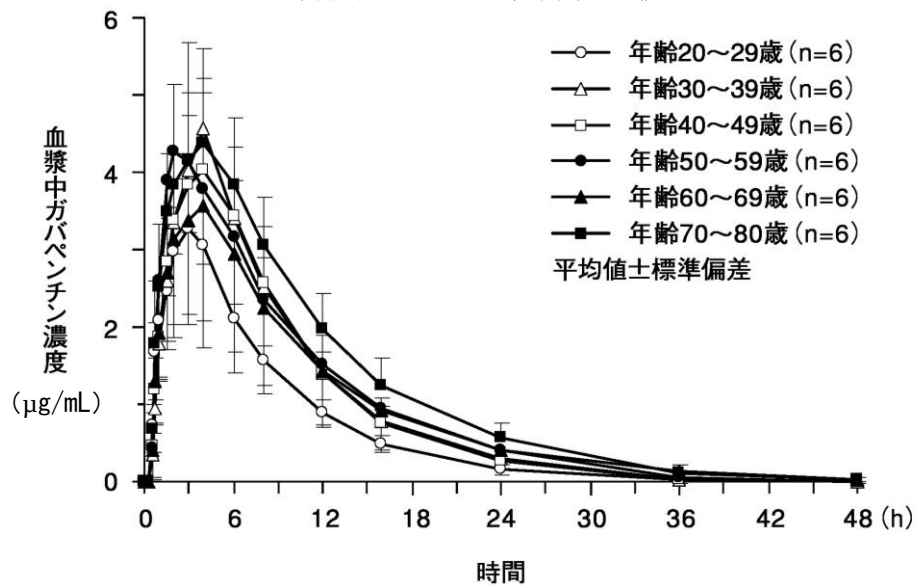
16.6.4 高齢者

年齢が20～80歳の健康被験者36例にガバペンチン400mgを単回経口投与した時のクリアランスは、加齢とともに低下した。加齢に伴うクリアランスの低下は腎機能の低下によるものと考えられた⁷³⁾ (外国人データ)。^[9.8 参照]

<解説>

20～80歳の健康成人36例を20～29歳、30～39歳、40～49歳、50～59歳、60～69歳及び70～80歳の6つの群に分け、本剤400mgを単回投与し、年齢が本剤の薬物動態に及ぼす影響を非盲検で検討した。 C_{max} 、 T_{max} 及び尿中排泄率については年齢による違いはみられなかった。これに対して、加齢に伴い $AUC_{0-\infty}$ は増加し、 CL/F 、 k_{el} 及び CL_R は減少した。これらは加齢に伴う腎機能の低下によるものと考えられた。

各年齢群における血漿中濃度推移



各年齢群における薬物動態パラメータ

年齢	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	k_{el} (h^{-1})	$T_{1/2}^{a)}$ (h)	CL/F (mL/min)	CL_R (mL/min)	Ae (%)	CL_{CR} (mL/min)
20～ 29歳	3.41 (33)	3.2 (24)	30.2 (17)	0.133 (24)	5.2 (24)	227 (18)	111 (31)	49.2 (26)	98.4 (19)
30～ 39歳	4.60 (15)	3.8 (11)	43.2 (12)	0.136 (18)	5.1 (17)	156 (11)	106 (9)	69.0 (19)	90.1 (23)
40～ 49歳	4.30 (21)	4.0 (27)	41.8 (26)	0.147 (11)	4.7 (11)	167 (22)	88.5 (14)	55.2 (25)	93.5 (17)
50～ 59歳	4.49 (24)	3.0 (52)	46.3 (29)	0.115 (13)	6.0 (12)	155 (30)	79.7 (18)	54.2 (23)	78.3 (26)
60～ 69歳	3.72 (47)	3.0 (30)	43.7 (50)	0.0965 (24)	7.2 (24)	178 (38)	78.5 (34)	46.8 (29)	74.3 (29)
70～ 80歳	4.49 (27)	3.5 (39)	56.1 (23)	0.109 (15)	6.3 (16)	124 (20)	74.3 (19)	60.8 (15)	64.8 (25)

a) 調和平均値

平均値 (変動係数%)、各年齢群 n=6

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

一般的な注意事項として設定した。

本剤に対して過敏症の既往のある患者では、再投与により過敏症状が発現する可能性が高いと考えられる。したがって、本剤の投与に際しては問診を行い、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のあることが判明した場合には、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、最低 1 週間をかけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

＜解説＞

一般に服用中の抗てんかん薬を急激に減量又は中止すると、本来の発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがある。

本剤の海外における市販後安全性成績によると、てんかん治療のために本剤を服用した 0.6%

（15/2,312 例）において、有害事象として離脱症状又は反跳症状が報告されている。一方、国内臨床試験において、本剤の投与終了時に設定された「減量期（1～6 週間）」及び「服用後観察期（28 日間）」に認められた有害事象を検討したところ、本剤の投与中止に際し、発作の悪化、離脱症状及び反跳症状は認められなかった。以上のことから、本剤の投与を中止する際には、最低 1 週間をかけて徐々に減量するなど慎重に行うことが必要である。

8.2 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。

<解説>

国内臨床試験での体重変化量の平均値（投与前～投与終了後）は第Ⅱ相試験では0.61kg、第Ⅲ相試験では本剤1200mg/日群で1.27kg、1800mg/日群で2.31kg、プラセボ群で0.29kg、長期投与試験では3.10kg（本剤600～1800mg/日）、2.00kg（本剤600～2400mg/日）の体重増加が認められた。本剤投与による体重増加の原因について、食欲の変動、心・腎・肝機能不全による体液貯留、その他の浮腫、甲状腺機能低下、併用抗てんかん薬の影響、糖代謝異常を考察した結果、いずれの要因でも国内臨床試験で認められた体重増加は説明できず、これらの要因による体重増加とは考えられなかった。したがって、体重増加が認められるものの、他の疾患の併発あるいは悪化を意味するものではないと考えられる。以上のことから、本剤投与中の患者には肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うことが必要である。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重測定を実施することが必要である。

8.3 傾眠、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

<解説>

一般に抗てんかん薬は、中枢神経抑制作用、運動機能抑制作用等を有するため、その投与により、傾眠、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が現れることがある。また、国内第Ⅲ相試験で2剤以下の既存の抗てんかん薬との併用において、本剤群はプラセボ群と比較して、傾眠、浮動性めまいなどの神経系及び精神系に関する副作用の発現率が高かったと報告されている。したがって、本剤投与中の患者には既存の抗てんかん薬と同様に、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意することが必要である。

国内第Ⅲ相試験における主な中枢神経系副作用の発現率

	例数	傾眠	浮動性めまい
プラセボ	82	20.7%	4.9%
ガバペンチン 1200mg/日群	86	51.2%	18.6%
1800mg/日群	41	43.9%	19.5%

8.4 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[15.2.1 参照]

<解説>

国内及び外国の臨床試験において、プラセボ群に比べ本剤群の弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼に関する副作用発現率が高かったため設定した。

国内第Ⅲ相試験において眼に関連する副作用発現率は、プラセボ群3.7%、本剤1200mg/日群11.6%、1800mg/日群7.3%であり、プラセボ群に比べ本剤群の発現率は高く、長期投与試験では5.7%であった。

また、12週間投与の外国の臨床試験において眼に関する副作用発現率は、プラセボ群6.2%、本剤600～1800mg/日群では9.5～29.6%であり、国内臨床試験と同様にプラセボ群に比べ本剤群の発現率が高く、長期投与試験では17.3%であった。

したがって、本剤投与中の患者には、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には本剤の投与量を減量するなど適切な処置を行うことが必要である。非臨床薬物動態試験における水晶体への影響については「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目12.その他の注意」の項を参照。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者
設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害患者

[7.4、16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析患者

[7.5、16.6.2 参照]

<解説>

本剤は腎を経て尿中に排泄されるため、腎機能障害患者における本剤の薬物動態を検討したところ、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加、 $T_{1/2}$ の延長が認められた。したがって、腎機能障害のある患者に本剤を投与する際は、排泄が遅延するおそれがあるため、クレアチニンクリアランスに応じ投与量を調節し、観察を十分行うなど、慎重に投与すること。

「V. 治療に関する項目」、「VII. 薬物動態に関する項目」の項を参照。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する患者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で、胎児・出生児に骨化遅延（マウス）、尿管拡張・腎盂拡張（ラット）、着床後胚死亡率の増加（ウサギ）が報告されている。

<解説>

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。本剤を妊娠動物に投与した試験において、胎児・出生児に骨化遅延（マウス）、腎臓の変異（尿管拡張及び腎盂拡張）の発生頻度の増加（ラット）、着床後胚死亡率の増加（ウサギ）が認められた。しかし、いずれの妊娠動物においても奇形の発生は認められなかった。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に本剤を投与する際には、治療上の有益性等を考慮し、慎重に投与することが必要である。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中へ移行することが認められている⁶³⁾。

＜解説＞

外国人健康成人女性 6 例に本剤 400mg を単回経口投与し、本剤の乳汁中への移行性を検討した。その結果、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は、それぞれ 0.60 及び 0.73 であり、本剤は血漿中濃度と同等又はわずかに低い濃度で乳汁中に分泌されることが確認された。

この結果から、授乳中の女性に本剤 4800mg/日（日本の最大用量の 2 倍）を投与したとき授乳により乳児が曝露される投与量を推定すると、およそ 1.2mg/kg/日（米国における小児の臨床用量の 3/100 に相当）に相当した。

以上のことから、ヒト母乳中に本剤が移行することが認められているため、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (3) 乳汁中への移行性」の項を参照）。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は 3 歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。なお、外国で実施された 3～12 歳の幼児及び小児患者を対象とした臨床試験では、本剤投与時の感情不安定、敵意、運動過多及び思考障害の発現率がプラセボ群と比較して、有意に高かったと報告されている。

＜解説＞

低出生体重児、新生児、乳児又は 3 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。

外国では、英国及び米国において、13 歳以上のてんかん患者における部分発作、あるいは二次性全般化を伴う部分発作に対する併用療法として承認されている。また、英国では、有益性が危険性を上回ると判断された場合、6～12 歳のてんかん患者における部分発作に、米国では 3～12 歳の部分発作に、それぞれ併用療法として承認されている。

ただし、外国で実施された 3～12 歳の小児患者を対象とした臨床試験では、本剤投与時の感情不安定、敵意、運動過多及び思考障害の発現率がプラセボ群と比較して、有意に高かったと報告されている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。高齢者では腎機能が低下していることが多い。[16.6.4 参照]

＜解説＞

外国の臨床薬理試験において、本剤の薬物動態に対する加齢の影響を検討した結果、クリアランスの低下が認められた。これは加齢に伴う腎機能の低下によるものと考えられるため、高齢者へ本剤を投与する際は、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与することが必要である（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項を参照）。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 （水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム） [16.7.1 参照]	同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度（ C_{max} ）が17%及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）が20%低下した ⁴²⁾ 。制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。	機序不明

<解説>

外国人健康成人 16 例を対象に、水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウムを含有する制酸剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。投与条件として、本剤を単独投与、制酸剤と同時に投与、制酸剤投与前 2 時間に投与、制酸剤投与後 2 時間に投与の 4 つが設定され、投与量は本剤 400mg、制酸剤 30mL とした。その結果、単独投与時と比較して、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、制酸剤と同時に投与の場合ではそれぞれ 17% 及び 20% 減少し、制酸剤投与前 2 時間に投与した場合ではそれぞれ 12% 及び 19% 減少し、制酸剤投与後 2 時間に投与した場合ではそれぞれ 5% 及び 11% 減少した。以上の結果から、制酸剤併用時の本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の変化は小さく、臨床的に問題となる変化ではないものの、制酸剤と本剤を併用する場合には、制酸剤の服用後少なくとも 2 時間以降に本剤を服用することが望ましいと考えられた。

併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド系鎮痛剤 モルヒネ [16.7.6 参照]	傾眠、鎮静、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状に注意すること。 必要に応じて本剤又はオピオイド系鎮痛剤の用量を減量すること。 モルヒネとの併用により、ガバペンチンの C_{max} が 24%、AUC が 44% それぞれ増加したとの報告がある ⁴³⁾ 。	機序不明

<解説>

外国人健康成人 12 例を対象に、モルヒネ 60mg 及びモルヒネ投与 2 時間後に本剤 600mg を単回経口投与し、本剤がモルヒネの薬物動態に及ぼす影響及びモルヒネが本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、本剤はモルヒネの薬物動態に影響を及ぼさなかったが、モルヒネ併用時の本剤の C_{max} 及び AUC は、非併用時と比較して、それぞれ 24 及び 44% 増加した³¹⁾。本剤とオピオイド系鎮痛剤を併用投与の際には傾眠、鎮静、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はオピオイド系鎮痛剤の用量を減量することが必要である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性腎障害（頻度不明）

<解説>

承認時までの国内臨床試験における副作用として、急性腎不全は報告されていない。しかしながら、外国で実施された市販後調査において急性腎不全が報告されていることから、注意を喚起するため設定した。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うことが必要である。

11.1.2 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

<解説>

承認時までの国内臨床試験における副作用として、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は報告されていない。しかしながら、外国で実施された市販後調査において皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が報告されていることから、注意を喚起するため設定した。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うことが必要である。

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害等の臓器障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

<解説>

承認時までの国内臨床試験における副作用として、薬剤性過敏症症候群は報告されていない。しかしながら、外国で実施された市販後調査において薬剤性過敏症症候群が報告されていることから、注意を喚起するため設定した。

11.1.4 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

<解説>

承認時までの国内臨床試験における副作用として、肝炎、肝機能障害及び黄疸は報告されていない。しかしながら、外国で実施された市販後調査において肝炎、肝機能障害及び黄疸が報告されていることから、注意を喚起するため設定した。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うことが必要である。

薬剤性肝障害は、一般的に原因薬剤の中止により症状は改善されることが多く、安静と食事療法で十分に回復するが、補助的に薬物療法として肝底護剤が用いられることもある。

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

<解説>

CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）との整合性、及び横紋筋融解症と関連事象である CK（CPK）増加を含む国内の症例報告の集積状況に基づき、「重大な副作用」に追記し、注意喚起を行うこととした。CCDS：安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザーが作成する文書

11.1.6 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（血管性浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。

<解説>

CCDS との整合性に基づき、「重大な副作用」に追記し、注意喚起を行うこととした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	3%以上	3%未満	頻度不明
精神・神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック	運動障害、幻覚、ミオクロームス、意識消失
眼	複視	眼振、眼の異常感、霧視	弱視、視覚異常
皮膚		脱毛、発疹、湿疹、じん麻疹、そう痒	多形紅斑
消化器		悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進	
血液		白血球数減少、白血球数増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数増加、単球数増加、好酸球数増加、血小板数減少	
循環器		高血圧、動悸	
泌尿・生殖器		尿失禁、尿蛋白増加、勃起機能不全	性欲変化、射精障害、無オルガズム症
肝臓		AST 増加、ALT 増加、Al-P 増加、 γ -GTP 増加	
その他	CK 増加、サイロキシン減少、抗核因子陽性	倦怠感、関節痛、胸痛、発熱、無力症、顔面浮腫、回転性めまい、呼吸困難、背部痛、体重増加、鼻炎、耳鳴、異常歩行、LDH 増加、尿酸減少、血糖増加、血糖減少、転倒・転落、鼻咽頭炎	血管浮腫、浮腫、肺炎、低ナトリウム血症

副作用発現状況及び臨床検査値異常一覧（成人）

	承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	合計		承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	合計
調査症例数	397	1164	1561	*失語症	1 (0.25)	-	1 (0.06)
副作用等の発現症例数	265	236	501	*小脳性運動失調	1 (0.25)	-	1 (0.06)
副作用等の発現件数	647	311	958	振戦	7 (1.76)	1 (0.09)	8 (0.51)
副作用等の発現症例率 (%)	66.75	20.27	32.09	体位性めまい	5 (1.26)	-	5 (0.32)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率(%)			注意力障害	1 (0.25)	1 (0.09)	2 (0.13)
感染症および寄生虫症	5 (1.26)	2 (0.17)	7 (0.45)	頭痛	34 (8.56)	6 (0.52)	40 (2.56)
*気管支炎	1 (0.25)	1 (0.09)	2 (0.13)	*頭部不快感	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*足部白癬	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*突発的睡眠	-	1 (0.09)	1 (0.06)
*爪囲炎	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*浮動性めまい	3 (0.76)	-	3 (0.19)
*肺炎	-	1 (0.09)	1 (0.06)	浮動性めまい	60 (15.11)	38 (3.26)	98 (6.28)
鼻炎	1 (0.25)	-	1 (0.06)	複雑部分発作	-	1 (0.09)	1 (0.06)
*毛包炎	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*味覚異常	2 (0.50)	-	2 (0.13)
血液およびリンパ系障 害	2 (0.50)	1 (0.09)	3 (0.19)	*味覚減退	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*鉄欠乏性貧血	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*痙攣	1 (0.25)	2 (0.17)	3 (0.19)
*汎血球減少症	-	1 (0.09)	1 (0.06)	痙攣	-	10 (0.86)	10 (0.64)
*貧血	1 (0.25)	-	1 (0.06)	眼障害	32 (8.06)	6 (0.52)	38 (2.43)
代謝および栄養障害	9 (2.27)	6 (0.52)	15 (0.96)	*眼そう痒症	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*食欲減退	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*眼精疲労	1 (0.25)	-	1 (0.06)
食欲減退	8 (2.02)	5 (0.43)	13 (0.83)	*眼痛	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*電解質失調	-	1 (0.09)	1 (0.06)	*眼瞼機能障害	-	1 (0.09)	1 (0.06)
精神障害	17 (4.28)	15 (1.29)	32 (2.05)	*眼瞼痙攣	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*うつ病	-	1 (0.09)	1 (0.06)	*結膜炎	-	1 (0.09)	1 (0.06)
*異常な夢	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*結膜充血	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*解離性障害	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*光視症	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*活動性低下	1 (0.25)	7 (0.60)	8 (0.51)	視力障害	2 (0.50)	-	2 (0.13)
激越	2 (0.50)	-	2 (0.13)	*注視麻痺	1 (0.25)	-	1 (0.06)
幻覚	-	2 (0.17)	2 (0.13)	*調節障害	-	1 (0.09)	1 (0.06)
神経過敏	3 (0.76)	1 (0.09)	4 (0.26)	複視	20 (5.04)	3 (0.26)	23 (1.47)
*人格変化	-	1 (0.09)	1 (0.06)	霧視	6 (1.51)	-	6 (0.38)
睡眠障害	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*老視	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*精神症状	1 (0.25)	-	1 (0.06)	耳および迷路障害	5 (1.26)	4 (0.34)	9 (0.58)
*精神病的障害	1 (0.25)	-	1 (0.06)	回転性めまい	1 (0.25)	4 (0.34)	5 (0.32)
*適応障害	1 (0.25)	-	1 (0.06)	耳鳴	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*怒り	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*耳漏	1 (0.25)	-	1 (0.06)
不安	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*難聴	2 (0.50)	-	2 (0.13)
*不快気分	-	2 (0.17)	2 (0.13)	心臓障害	1 (0.25)	-	1 (0.06)
不眠症	1 (0.25)	-	1 (0.06)	動悸	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*無為	2 (0.50)	-	2 (0.13)	血管障害	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*無感情	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*末梢冷感	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*離脱症候群	-	1 (0.09)	1 (0.06)	呼吸器、胸郭および縦 隔障害	4 (1.01)	3 (0.26)	7 (0.45)
*譫妄	-	1 (0.09)	1 (0.06)	*気管支分泌増加	-	1 (0.09)	1 (0.06)
神経系障害	194 (48.87)	184 (15.81)	378 (24.22)	*呼吸異常	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*てんかん	1 (0.25)	1 (0.09)	2 (0.13)	呼吸困難	1 (0.25)	-	1 (0.06)
てんかん	3 (0.76)	3 (0.26)	6 (0.38)	*誤嚥性肺炎	-	2 (0.17)	2 (0.13)
ミオクロヌス	-	2 (0.17)	2 (0.13)	*口腔咽頭痛	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*意識変容状態	-	1 (0.09)	1 (0.06)	*喘息	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*異常感覚	1 (0.25)	-	1 (0.06)	胃腸障害	29 (7.30)	11 (0.95)	40 (2.56)
*運動失調	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*アフタ性口内炎	1 (0.25)	-	1 (0.06)
運動失調	-	5 (0.43)	5 (0.32)	悪心	11 (2.77)	7 (0.60)	18 (1.15)
運動低下	-	1 (0.09)	1 (0.06)	*胃腸障害	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*過眠症	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*下腹部痛	1 (0.25)	-	1 (0.06)
会話障害	1 (0.25)	-	1 (0.06)	下痢	1 (0.25)	-	1 (0.06)
*概日リズム睡眠障害	1 (0.25)	-	1 (0.06)	口の感覚鈍麻	2 (0.50)	-	2 (0.13)
*感覚障害	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*口唇炎	1 (0.25)	-	1 (0.06)
感覚鈍麻	4 (1.01)	1 (0.09)	5 (0.32)	*口内炎	2 (0.50)	-	2 (0.13)
*眼振	1 (0.25)	-	1 (0.06)	*歯痛	2 (0.50)	-	2 (0.13)
眼振	5 (1.26)	1 (0.09)	6 (0.38)	*歯肉腫脹	1 (0.25)	-	1 (0.06)
記憶障害	3 (0.76)	2 (0.17)	5 (0.32)	*歯肉出血	1 (0.25)	-	1 (0.06)
傾眠	133 (33.50)	134 (11.51)	267 (17.10)	*歯肉痛	2 (0.50)	-	2 (0.13)
*固定姿勢保持困難	1 (0.25)	-	1 (0.06)	消化不良	2 (0.50)	-	2 (0.13)
構語障害	3 (0.76)	-	3 (0.19)	上腹部痛	3 (0.76)	-	3 (0.19)
				*腹部不快感	2 (0.50)	-	2 (0.13)

副作用発現状況及び臨床検査値異常一覧（成人）（続き）

	承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	合計		承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	合計
* 便秘切迫	-	1 (0.09)	1 (0.06)	臨床検査	82 (20.65)	11 (0.95)	93 (5.96)
* 便失禁	1 (0.25)	-	1 (0.06)	アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	5 (1.26)	1 (0.09)	6 (0.38)
便秘	1 (0.25)	2 (0.17)	3 (0.19)	アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ増加	6 (1.51)	2 (0.17)	8 (0.51)
流涎過多	3 (0.76)	2 (0.17)	5 (0.32)	サイロキシン減少	17 (4.28)	-	17 (1.09)
嘔吐	2 (0.50)	-	2 (0.13)	* トリヨードチロニン減少	2 (0.50)	-	2 (0.13)
肝胆道系障害	1 (0.25)	2 (0.17)	3 (0.19)	ヘマトクリット減少	3 (0.76)	-	3 (0.19)
肝機能異常	-	2 (0.17)	2 (0.13)	ヘモグロビン減少	3 (0.76)	-	3 (0.19)
* 胆嚢炎	1 (0.25)	-	1 (0.06)	* リンパ球形態異常	1 (0.25)	-	1 (0.06)
皮膚および皮下組織障害	18 (4.53)	9 (0.77)	27 (1.73)	* リンパ球数減少	1 (0.25)	-	1 (0.06)
そう痒症	2 (0.50)	1 (0.09)	3 (0.19)	γ-グルタミルトラ ンスフェラーゼ増加	1 (0.25)	3 (0.26)	4 (0.26)
黄色皮膚	-	1 (0.09)	1 (0.06)	* 眼圧上昇	1 (0.25)	-	1 (0.06)
湿疹	3 (0.76)	-	3 (0.19)	血小板数減少	1 (0.25)	1 (0.09)	2 (0.13)
* 手皮膚炎	1 (0.25)	-	1 (0.06)	* 血小板数増加	1 (0.25)	-	1 (0.06)
脱毛症	6 (1.51)	2 (0.17)	8 (0.51)	血中アルカリホス ファターゼ増加	3 (0.76)	-	3 (0.19)
中毒性皮疹	-	1 (0.09)	1 (0.06)	* 血中アルブミン減少	1 (0.25)	-	1 (0.06)
発疹	6 (1.51)	2 (0.17)	8 (0.51)	* 血中アルブミン増加	1 (0.25)	-	1 (0.06)
皮膚炎	-	1 (0.09)	1 (0.06)	* 血中カリウム減少	1 (0.25)	-	1 (0.06)
薬疹	-	2 (0.17)	2 (0.13)	* 血中カリウム増加	2 (0.50)	-	2 (0.13)
蕁麻疹	1 (0.25)	-	1 (0.06)	* 血中カルシウム減少	2 (0.50)	-	2 (0.13)
筋骨格系および結合組 織障害	12 (3.02)	-	12 (0.77)	* 血中カルシウム増加	1 (0.25)	-	1 (0.06)
* 顎関節症候群	1 (0.25)	-	1 (0.06)	血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	20 (5.04)	-	20 (1.28)
関節痛	3 (0.76)	-	3 (0.19)	* 血中クロール減少	1 (0.25)	-	1 (0.06)
* 筋骨格硬直	1 (0.25)	-	1 (0.06)	* 血中ナトリウム減少	2 (0.50)	-	2 (0.13)
* 筋骨格痛	1 (0.25)	-	1 (0.06)	血中ブドウ糖減少	1 (0.25)	-	1 (0.06)
筋力低下	4 (1.01)	-	4 (0.26)	血中ブドウ糖増加	3 (0.76)	-	3 (0.19)
筋攣縮	1 (0.25)	-	1 (0.06)	* 血中リン減少	2 (0.50)	-	2 (0.13)
* 頸部痛	1 (0.25)	-	1 (0.06)	* 血中乳酸脱水素酵素 減少	2 (0.50)	-	2 (0.13)
背部痛	1 (0.25)	-	1 (0.06)	血中乳酸脱水素酵素 増加	7 (1.76)	-	7 (0.45)
腎および尿路障害	5 (1.26)	2 (0.17)	7 (0.45)	血中尿酸減少	4 (1.01)	-	4 (0.26)
* 遺尿	-	1 (0.09)	1 (0.06)	* 血中尿酸増加	1 (0.25)	-	1 (0.06)
急性腎不全	-	1 (0.09)	1 (0.06)	* 血中尿素減少	1 (0.25)	-	1 (0.06)
* 血尿	1 (0.25)	-	1 (0.06)	好塩基球数増加	5 (1.26)	-	5 (0.32)
* 腎結石症	1 (0.25)	-	1 (0.06)	* 好酸球数減少	1 (0.25)	-	1 (0.06)
* 尿管結石	1 (0.25)	-	1 (0.06)	好酸球数増加	7 (1.76)	-	7 (0.45)
尿失禁	3 (0.76)	-	3 (0.19)	好中球数減少	3 (0.76)	-	3 (0.19)
* 排尿困難	1 (0.25)	-	1 (0.06)	* 好中球数増加	1 (0.25)	-	1 (0.06)
* 頻尿	1 (0.25)	-	1 (0.06)	抗核抗体増加	2 (0.50)	-	2 (0.13)
生殖系および乳房障害	3 (0.76)	-	3 (0.19)	* 抗痙攣剤濃度増加	1 (0.25)	1 (0.09)	2 (0.13)
* 不規則月経	1 (0.25)	-	1 (0.06)	* 赤血球数減少	2 (0.50)	-	2 (0.13)
* 不正子宮出血	1 (0.25)	-	1 (0.06)	* 総蛋白減少	2 (0.50)	-	2 (0.13)
勃起不全	1 (0.25)	-	1 (0.06)	* 総蛋白増加	1 (0.25)	-	1 (0.06)
一般・全身障害および 投与部位の状態	40 (10.08)	22 (1.89)	62 (3.97)	* 体重減少	1 (0.25)	-	1 (0.06)
易刺激性	3 (0.76)	4 (0.34)	7 (0.45)	体重増加	1 (0.25)	3 (0.26)	4 (0.26)
* 異常感	8 (2.02)	1 (0.09)	9 (0.58)	単球数増加	6 (1.51)	-	6 (0.38)
顔面浮腫	2 (0.50)	1 (0.09)	3 (0.19)	* 尿中ブドウ糖陽性	2 (0.50)	-	2 (0.13)
* 胸痛	1 (0.25)	-	1 (0.06)	尿中蛋白陽性	5 (1.26)	-	5 (0.32)
胸痛	3 (0.76)	-	3 (0.19)	白血球数減少	12 (3.02)	1 (0.09)	13 (0.83)
倦怠感	15 (3.78)	8 (0.69)	23 (1.47)	白血球数増加	4 (1.01)	-	4 (0.26)
* 口渇	1 (0.25)	-	1 (0.06)	杆状核好中球数減少	1 (0.25)	-	1 (0.06)
* 足のもつれ	1 (0.25)	-	1 (0.06)	傷害、中毒および処置合併症	4 (1.01)	1 (0.09)	5 (0.32)
* 発熱	1 (0.25)	-	1 (0.06)	* 挫傷	1 (0.25)	-	1 (0.06)
発熱	3 (0.76)	1 (0.09)	4 (0.26)	* 損傷	1 (0.25)	-	1 (0.06)
疲労	-	1 (0.09)	1 (0.06)	転倒	2 (0.50)	1 (0.09)	3 (0.19)
浮腫	-	2 (0.17)	2 (0.13)				
歩行障害	3 (0.76)	2 (0.17)	5 (0.32)				
末梢性浮腫	-	1 (0.09)	1 (0.06)				
無力症	6 (1.51)	1 (0.09)	7 (0.45)				
* 薬剤離脱症候群	-	1 (0.09)	1 (0.06)				

*:添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（2013年3月改訂の添付文書に基づく）
MedDRA/J16.1のPTで集計した。

副作用発現状況及び臨床検査値異常一覧（小児）

	承認時迄の 状況	特定使用成績調 査の累計	合計		承認時迄 の状況	特定使用成績調 査の累計	合計
調査症例数	154	82	236	浮動性めまい	1 (0.65)	-	1 (0.42)
副作用等の発現症例数	60	5	65	痙攣	4 (2.60)	-	4 (1.69)
副作用等の発現件数	90	5	95	眼障害	1 (0.65)	-	1 (0.42)
副作用等の発現症例率 (%)	38.96	6.10	27.54	複視	1 (0.65)	-	1 (0.42)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率 (%)			血管障害	1 (0.65)	-	1 (0.42)
感染症および寄生虫症	2 (1.30)	-	2 (0.85)	高血圧	1 (0.65)	-	1 (0.42)
鼻咽頭炎	2 (1.30)	-	2 (0.85)	胃腸障害	7 (4.55)	2 (2.44)	9 (3.81)
鼻炎	1 (0.65)	-	1 (0.42)	悪心	2 (1.30)	-	2 (0.85)
代謝および栄養障害	4 (2.60)	-	4 (1.69)	下痢	1 (0.65)	-	1 (0.42)
食欲減退	1 (0.65)	-	1 (0.42)	便秘	1 (0.65)	1 (1.22)	2 (0.85)
食欲亢進	3 (1.95)	-	3 (1.27)	流涎過多	3 (1.95)	-	3 (1.27)
精神障害	11 (7.14)	1 (1.22)	12 (5.08)	嘔吐	-	1 (1.22)	1 (0.42)
チック	1 (0.65)	-	1 (0.42)	皮膚および皮下組織 障害	4 (2.60)	1 (1.22)	5 (2.12)
易刺激性	1 (0.65)	-	1 (0.42)	円形脱毛症	1 (0.65)	-	1 (0.42)
* 異常行動	1 (0.65)	-	1 (0.42)	発疹	3 (1.95)	1 (1.22)	4 (1.69)
感情不安定	2 (1.30)	1 (1.22)	3 (1.27)	腎および尿路障害	1 (0.65)	1 (1.22)	2 (0.85)
* 気分変化	2 (1.30)	-	2 (0.85)	* 失禁	1 (0.65)	-	1 (0.42)
激越	1 (0.65)	-	1 (0.42)	尿失禁	-	1 (1.22)	1 (0.42)
攻撃性	1 (0.65)	-	1 (0.42)	臨床検査	4 (2.60)	-	4 (1.69)
* 注意欠陥多動性障害	1 (0.65)	-	1 (0.42)	血中アルカリホス ファターゼ増加	2 (1.30)	-	2 (0.85)
不眠症	2 (1.30)	-	2 (0.85)	体重増加	2 (1.30)	-	2 (0.85)
神経系障害	48 (31.17)	-	48 (20.34)	白血球数増加	1 (0.65)	-	1 (0.42)
運動失調	2 (1.30)	-	2 (0.85)	傷害、中毒および処置 合併症	1 (0.65)	-	1 (0.42)
傾眠	42 (27.27)	-	42 (17.80)	転倒	1 (0.65)	-	1 (0.42)
注意力障害	1 (0.65)	-	1 (0.42)				
頭痛	1 (0.65)	-	1 (0.42)				

*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（2013年3月改訂の添付文書に基づく）
MedDRA/J17.1のPTで集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国においてガバペンチンを 49g まで経口投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は、浮動性めまい、複視、不明瞭発語、傾眠状態、嗜眠、軽度の下痢である。

13.2 処置

これまでの例では血液透析を実施することなく回復した症例も報告されているが、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。また、重度の腎障害患者に対しても、血液透析の実施を考慮すること。[16.6.2 参照]

<解説>

承認時までの国内臨床試験における最高投与量は、第Ⅰ相及び臨床薬理試験では 3600mg/日、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では 1800mg/日、長期投与試験では 2400mg/日であり、いずれの試験においても治験実施計画書で規定された投与量を超えた症例はなかった。

外国において、本剤を 49g まで経口投与した過量投与例では、浮動性めまい、複視、不明瞭発語、傾眠状態、嗜眠、軽度の下痢が認められたが、すべて対症療法により回復した。報告された過量投与例には血液透析を実施しなかった例も含まれるが、本剤は血液透析により除去できることが明らかにされているため、重度の腎障害患者に対し、又は発現している臨床症状に応じて、血液透析の実施を考慮することが必要である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に基づき設定した。

14.1.2 本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存するよう指導すること。

<解説>

ガバペン錠の品質は熱の影響を受けると考えられるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存するよう指導を行うことが必要である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

<解説>

米国にて、てんかん、精神疾患等を対象としたガバペンチンを含む 11 の抗てんかん薬とプラセボとの 199 の無作為化比較試験における、自殺関連行為（自殺既遂、自殺企図、自殺準備）及び自殺念慮に関連する報告を解析した結果、抗てんかん薬を服用している患者における自殺関連行為のリスクがプラセボ群に比して統計的に有意に高いことを示唆する結果が得られ、添付文書において自殺念慮及び自殺企図の発現リスクに関する記載が追記された。米国における措置を踏まえ、その他の注意に抗てんかん薬における自殺念慮及び自殺企図の発現リスクに関する記載を追記した。

15.1.2 外国において、本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。突然死の頻度は、てんかん患者における推定値の範囲内であった。

<解説>

てんかん患者における突然死発生率は、一般的母集団では 0.0005、臨床試験母集団では 0.003、難治てんかん患者では 0.005 と報告されている^{74)、75)、76)、77)}。

外国の臨床試験において本剤投与中に発現した突然死は 8 例で、患者の本剤曝露が約 2,100 人・年であったことから、突然死発生率は 0.0038 となる。この値は、てんかん患者における突然死発生率の推定値の範囲内であった。

15.1.3 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。

<解説>

ガバペンチンは、薬物乱用に関連するオピオイド、ドパミン及びベンゾジアゼピンのいずれの受容体にも直接作用を有していない。また、鎮痛及び抗不安作用を有するが、モルヒネ様の作用ではないことがラットを用いた条件づけ場所嗜好性試験で示されている。さらに、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において休薬後の異常行動及び退薬症状は認められなかった。したがって、本剤には薬物乱用の危険性がないことが示唆されたことから、薬物依存性試験を実施しなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬物動態試験において、本薬はラット、マウス、サルの水晶体に投与後 10～12 時間以上にわたって分布したが、投与 120 時間後に水晶体から消失することがラットで確認され（マウス、サルでは消失時間を検討しなかった）、ラット及びサルの 52 週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より有意に高く、12 週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では 3.7%に対し、本剤 1200mg/日群で 11.6%、1800mg/日群で 7.3%、長期投与では 5.7%であり、12 週間投与の外国臨床試験のプラセボ群では 6.2%に対し、本剤 600mg/日から 1800mg/日投与群で 9.5%から 29.6%、長期投与では 17.3%であった。[8.4 参照]

<解説>

ラット、マウス及びサルを用いて本薬の薬物動態を検討したところ、本薬は水晶体に投与後 10～12 時間以上にわたって分布することが認められたものの、雄性ラットで投与 120 時間後に消失することが確認された。また、ラット及びサルを用いた 52 週間反復投与毒性試験において、眼科学的検査及び眼球の病理組織学的検査で水晶体に変化はなく、52 週間の曝露においても眼に毒性学的所見は認められなかった。

また、国内第Ⅲ相試験において弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼に関連する副作用発現率は、プラセボ群 3.7%、本剤 1200mg/日群 11.6%、1800mg/日群 7.3%であり、プラセボ群に比べ本剤群の発現率は高く、長期投与試験では 5.7%であった。12 週間投与の外国の臨床試験において眼に関する副作用発現率は、プラセボ群 6.2%、本剤 600～1800mg/日群では 9.5～29.6%であり、国内臨床試験と同様にプラセボ群に比べ本剤群の発現率が高く、長期投与試験では 17.3%であった。

したがって、本剤投与中の患者には、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うことが必要である（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（4）」の項を参照）。

15.2.2 がん原性試験（2 年間経口投与）において、ラットの雄のみに 2000mg/kg/日（最大臨床用量 2400mg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の 11 倍に相当）で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は 1000mg/kg/日（最大臨床用量 2400mg/日におけるヒト全身曝露量の 7 倍に相当）で発生の増加は認められず、また、雌のラット及び雌雄マウスでは発がん性は認められなかった。

<解説>

マウス及びラットを用いてがん原性試験を実施したところ、雌ラット及び雌雄マウスでは発がん性は認められなかったが、雄ラットのみに膵臓腺房細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ガバペンチンによる膵臓腺房細胞腫瘍の発生は雄ラット特異的であり、ヒトへの外挿性はないと考えられているが、必要な事項として設定した。

「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験（4）2）がん原性」の項を参照

15.2.3 幼若ラットの7週間投与試験において、雄の2000mg/kg/日で前立腺、雌の1000mg/kg/日以上で副腎の発育抑制が認められた。

<解説>

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、成熟ラットの反復投与毒性試験で認められなかった雄前立腺重量及び雌副腎重量の用量依存的な低値が認められた。いずれの所見についても、本薬の影響である可能性を否定できないと考えることから、前立腺及び副腎の発育抑制が認められた旨を記載し注意喚起を行うこととした。なお、小児を対象とした国内臨床試験及び国内外市販後報告では、性ホルモンの変動に関連した有害事象は軽度の思春期早発症(男性1例:国内長期投与試験)、思春期遅発症及び思春期早発症(男性各1例、国内外市販後報告)、不規則月経及び希発月経(女性各1例、国内外市販後報告)に認められている。副腎障害に関連する有害事象については、小児を対象とした国内臨床試験では認められず、国内外市販後報告において1例(クッシング様1例)のみが認められているが、いずれも非重篤であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験⁷⁸⁾

ガバペンチンの一般薬理作用として、中枢神経系、自律神経系、循環器系、消化器系及び泌尿器系に対する作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌを用いて検討した。その結果の概略を示す。

1) 一般症状・中枢神経系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	用量 (mg/kg) 及び試験成績
一般症状観察	多元観察法	ラット	経口	32 : ふらつき歩行 (1/10 例) 100 : 側臥姿勢 (8/10 例)、 自発運動の減少 (10/10 例)、 ふらつき歩行 (7/10 例) 320 : 側臥又は腹臥姿勢 (9/10 例)、 自発運動の減少 (10/10 例)、 ふらつき歩行 (10/10 例)
自発運動量に対する作用	Automex 法	マウス	経口	32 : 無作用 100 : 減少傾向 320 : 投与 120 分後で減少 (80%)
睡眠延長作用	ヘキソバル ビタール睡眠	マウス	経口	32 : 無作用 100 : 延長 (76%) 320 : 延長 (82%)
鎮痛作用	酢酸ライジン グ法	マウス	経口	32、100、320 : 無作用
体温に対する作用	直腸温測定	ウサギ	経口	32、100、320 : 無作用
条件づけ場所 嗜好性試験		ラット	経口	10、30、100 : 無作用
自発脳波に対する作用		ウサギ	静脈内	100 : 周期的な傾眠－覚醒パターンの消失及び持続的な傾眠パターン (高振幅徐波) の出現を伴う軽度の鎮静

2) 自律神経系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	用量及び試験成績
摘出回腸に対する作用	自動運動 アセチルコリン、 ヒスタミン及び バリウム収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} g/L で単独作用なし。 アセチルコリン、ヒスタミン及びバリウム収縮に対しても無作用。
摘出輸精管に対する作用	自動運動 ノルアドレナリン収縮	ラット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} g/L で単独作用なし。 ノルアドレナリン収縮に対しても無作用。
摘出胃底条片	自動運動 セロトニン収縮	ラット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} g/L で単独作用なし。 セロトニン収縮に対しても無作用。

3) 循環器系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	用量及び試験成績
摘出心臓に対する作用	Langendorff 法	モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} mol/L で心拍数及び平均冠状動脈流に影響を与えなかったが、左心室の収縮期圧（13 又は 12%）及び収縮力（ dP/dt_{max} : 21 又は 14%）を軽度到低下。
摘出心房に対する作用	収縮力、拍動数	モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} mol/L で無作用
プルキンエ線維活動電位に対する作用	活動電位試験	モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-6} ～ 10^{-4} mol/L で静止膜電位、活動電位振幅及び活動電位持続時間に影響を与えなかったが、 10^{-4} mol/L で活動電位立ち上がり速度（10～12%）を軽度到低下。
血圧、心拍数、左心室圧、心拍出量、血流量、心電図に対する作用	ペントバルビタール麻醉下測定	イヌ	累積静脈内	12.5、50、100mg/kg : 無作用 200mg/kg : 心拍数減少（12%）、 血圧低下（13%）
血圧、心拍数に対する作用	覚醒下測定	ラット	経口	32、100、320mg/kg : 無作用

4) 消化器系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	用量（mg/kg）及び試験成績
小腸輸送能に対する作用	炭末輸送	マウス	経口	32 : 無作用 100 : 抑制（30%） 320 : 抑制（43%）

5) 泌尿器系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	用量（mg/kg）及び試験成績
腎機能に対する作用	尿量、電解質排泄、尿中 pH	ラット	経口	3.2 : K^+ 排泄増加（47%） 10 : 無作用 32 : Na^+ 排泄減少（24%）、 K^+ 排泄減少（36%）、 Cl^- 排泄減少（20%） 100 : K^+ 排泄減少（43%） 320 : K^+ 排泄減少（27%）

6) その他

試験項目	方法	動物	投与経路	用量（mg/kg）及び試験成績
出血時間に対する作用		マウス	経口	32、100、320 : 無作用

(3) その他の薬理試験：該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：(マウス、ラット、サル)

1) マウス単回経口投与毒性試験⁷⁹⁾

動物種 (系統)	性 動物数	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な臨床徴候
マウス (NMRI)	♂10	5000 6050 7320 8053	>8053	死亡例なし ≥5000：運動失調、鎮静 ≥7320：眼瞼下垂、努力性呼吸
	♀10	250 500 2000 4000 8000	>8000	死亡例なし ≥500：運動失調 8000：努力性呼吸、鎮静、 眼瞼下垂
マウス (B6C3F1)	♂10 ♀10	5000	>5000	死亡例なし 臨床徴候なし、剖検に異常なし
	♂3 ♀5	0 5000	>5000	死亡例なし 活動性低下、下痢

2) ラット単回経口投与毒性試験⁸⁰⁾

動物種 (系統)	性 動物数	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な臨床徴候
ラット (♂：SIV50、♀：SD)	♂10 ♀10	2000 4000 8000	>8000	死亡例なし ≥2000：運動失調、努力性呼吸、 眼球突出、興奮
ラット (Wistar)	♂3 ♀5	0 5000	>5000	死亡例なし 5000：活動性低下、下痢、 運動失調、尿失禁

3) サル経口用量漸増投与毒性試験⁸¹⁾

カニクイザルにガバペンチン 50～1250mg/kg を用量漸増法により経口投与した結果、薬物投与に関連した一般状態、臨床検査値及び病理学的所見の変化は認められなかった。この結果より、単回投与毒性試験成績を推測すると、1250mg/kg の単回投与によって明らかな毒性症状は発現しないものと考えられた。

4) 幼若動物を用いた試験^{79)、80)}

6～7日齢のラットにおける単回経口投与において 2000mg/kg 以上で死亡例が認められたが、3週齢のマウス及びラットでは、単回経口投与で 8000mg/kg まで、静脈内投与で 2000mg/kg までの用量で死亡は認められなかった。一般状態の主な所見は、他の抗てんかん薬でも認められている運動失調、努力性呼吸、眼瞼下垂及び鎮静であった。また、3週齢のマウス及びラットでは 2000mg/kg 以上で下痢も認められた。

(2) 反復投与毒性試験：(マウス、ラット、イヌ、サル)

1) マウス混餌 13 週間毒性試験⁸²⁾

B6C3F1 マウス (雌雄) にガバペンチン 0 (対照)、100、500、1000、1500、2000mg/kg/日を 13 週間混餌投与した結果、薬物投与に関連した毒性徴候、臨床検査値の変化及び病理学的変化は認められなかったことから、無毒性量は 2000mg/kg/日と考えられた。

2) ラット混餌 13 週間毒性試験⁸³⁾

Wistar ラット (雌雄) にガバペンチン 0 (対照)、250、1000、2000、3000mg/kg/日を 13 週間混餌投与し、投与期間終了後、4 週間休薬して回復性を検討した。その結果、2000 及び 3000mg/kg/日群で軟便がみられ、未吸収薬物の存在によるものと推察された。1000mg/kg/日以上群 (雄) で腎臓重量の増加、3000mg/kg/日群で肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的所見では、すべての投与量群で雄のみに腎近位尿細管上皮の硝子滴沈着の増加が用量依存的に認められた。1000mg/kg/日群 (雄) で硝子滴沈着による腎臓重量の増加が認められたことから、無毒性量は 250mg/kg/日と推定された。

3) ラット混餌 52 週間毒性試験⁸⁴⁾

Wistar ラット (雌雄) にガバペンチン 0 (対照)、250、1000、2000mg/kg/日を 52 週間混餌投与し、投与期間終了後、4 週間休薬して回復性を検討した。その結果、対照群を含むすべての投与量群に死亡例がみられたが、明らかな用量との相関はみられず、臨床徴候の変化及び発現時期に一定の傾向は認められなかった。250、1000 及び 2000mg/kg/日群で軟便がみられたが、休薬により急速に消失し、胃腸管の障害は認められなかった。1000 及び 2000mg/kg/日群で体重増加抑制及び軽微な摂餌量の増加が認められた。2000mg/kg/日群では腎臓及び肝臓重量の増加が認められたが、休薬により回復傾向がみられた。病理組織学的変化は雄のみにみられ、1000 及び 2000mg/kg/日群で慢性腎症の重症化及び腎近位尿細管上皮の硝子滴沈着の用量依存的な増加が、さらに 2000mg/kg/日群では小葉中心性肝細胞肥大も認められた。1000mg/kg/日群で腎の硝子滴沈着及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は 250mg/kg/日と推定された。

4) イヌ経口 26 週間毒性試験⁸⁵⁾

ビーグル犬 (雌雄) にガバペンチン 0 (対照)、125、500、2000mg/kg/日を 26 週間経口投与し、投与期間終了後、4 週間休薬して回復性を検討した。500 及び 2000mg/kg/日群で薬物投与に関連した活動性低下、嘔吐及び流涎が認められた。2000mg/kg/日群で ALT 及び ALP の軽度な増加、肝臓重量の増加及び肝細胞肥大が認められたことから、ガバペンチンの大量投与によるイヌ肝臓への軽度な影響が示唆された。2000mg/kg/日群で肝臓重量の増加及び肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は 500mg/kg/日と推定された。

5) サル経口 52 週間毒性試験⁸⁶⁾

カニクイザル (雌雄) にガバペンチン 0 (対照)、100、250、500mg/kg/日を 52 週間経口投与した結果、500mg/kg/日群の全例で軟便・下痢が認められたのみであった。以上より、500mg/kg/日まで毒性学的に意義のある変化がみられなかったことから、無毒性量は 500mg/kg/日と推定された。

6) 幼若動物を用いた試験⁸⁴⁾

7～8日齢のWistarラットを用いた7週間反復経口投与毒性試験におけるガバペンチンの忍容性は、2000mg/kg/日の用量まで良好であった。死亡はいずれも薬物関連ではないと考えられた。2000mg/kgの雄における平均相対腎重量（脳重量比）の増加に伴って、腎臓の病理組織学的検査で近位尿細管上皮の硝子滴沈着が認められた。近位尿細管上皮の硝子滴沈着は、500及び1000mg/kgの雄でも認められたが、雄ラットに特異的であり、ヒトへの外挿性のない変化であると考えられた。また、前立腺の絶対重量及び相対重量（体重比）の減少が2000mg/kgの雄で、副腎の絶対重量又は相対重量（体重比）の減少が1000mg/kg以上の雌で認められたが、近位尿細管上皮の硝子滴沈着以外には薬物関連の病理組織学的変化は認められなかった。血漿中ガバペンチン濃度は動物間のばらつきが大きかったが、用量の増加に伴って上昇した。500、1000又は2000mg/kgにおける投与7週での平均血漿中濃度は、雄でそれぞれ4.13、7.55及び18.55 µg/mL、雌でそれぞれ1.17、1.77及び9.06 µg/mLであった。

(3) 遺伝毒性試験⁸⁷⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、げっ歯類を用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験を実施した結果、いずれも陰性であり、ガバペンチンに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験⁸⁷⁾

マウスに0（対照）、200、600、2000mg/kg/日、ラットに0（対照）、250、1000、2000mg/kg/日のガバペンチンを2年間混餌投与し、がん原性試験を実施した結果、雌雄マウス及び雌ラットでは発がん性は認められなかった。雄ラットの2000mg/kg/日群（最大臨床用量2400mg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の11倍に相当）で膵臓腺房細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたが、1000mg/kg/日群（最大臨床用量2400mg/日におけるヒト全身曝露量の7倍に相当）では、腫瘍発生頻度の増加はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける受胎能と一般的な生殖能力に関する試験⁸⁸⁾

SDラット（雌雄）にガバペンチン0（対照）、500、1000及び2000mg/kg/日を、雄には交配前の61日間、雌には交配前の15日間ならびに交配、妊娠及び哺育期間中にわたり混餌投与した。その結果、投与期間中、親動物に死亡例又は薬物投与に関連した臨床徴候は認められなかった。雄親動物では、2000mg/kg/日群で摂餌量が増加したにもかかわらず、1000及び2000mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。雌親動物の交配所要日数、妊娠率、妊娠期間及び哺育行動は、ガバペンチンによる影響はみられなかった。胎児では、2000mg/kg/日群で頸椎体及び前・後肢指（趾）節骨の骨化遅延が観察され、腎臓の変異（尿管拡張及び腎盂拡張）の発生頻度が増加したが、出生児の生後の成長、身体発達、行動及び受胎能への影響はみられなかった。次世代動物には薬物投与に関連した異常は認められなかった。本試験条件下では、ガバペンチンによる奇形発生は認められなかった。親動物における一般毒性に対する無毒性量は、雄で500mg/kg/日、雌で2000mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は、雌雄ともに2000mg/kg/日と推定された。胎児及び出生児の成長、身体発達、行動及び受胎能に対する無毒性量は、それぞれ1000mg/kg/日、2000mg/kg/日と推定された。また、次世代動物に対する無毒性量は、2000mg/kg/日と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①マウス催奇形性試験⁸⁹⁾

妊娠 CD-1 マウスにガバペンチン 0 (対照)、500、1000、3000mg/kg/日を妊娠 6～15 日に経口投与した。その結果、死亡例は認められず、いずれの投与量群でも母動物の体重、摂餌量及び剖検所見ならびに胎児に関する指標 (着床数、黄体数、死亡胚・胎児数、生存胎児数) について薬物投与に関連した影響は認められなかった。1000 及び 3000mg/kg/日群で、胸骨分節低形成の発生率の軽度な増加、踵骨及び後肢趾節骨の骨化遅延がみられたが、胎児の体重に影響は認められなかった。

本試験条件下では、ガバペンチンによる奇形発生は認められなかった。母動物における一般毒性及び生殖能に対する無毒性量はともに 3000mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 500mg/kg/日と推定された。

②ラットにおける妊娠動物及び胚・胎児発生への影響に関する試験⁹⁰⁾

妊娠 SD ラットにガバペンチン 0 (対照)、60、300、1500mg/kg/日を妊娠 6～15 日に経口投与した。その結果、母動物に死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、摂水量及び剖検所見に異常は認められなかった。また、胚・胎児発生についても薬物投与に関連した影響は認められなかった。1500mg/kg/日群で腎盂拡張の発生頻度が増加した。

本試験条件下では、ガバペンチンによる奇形発生は認められなかった。母動物における一般毒性及び生殖能に対する無毒性量はともに 1500mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 300mg/kg/日と推定された。

③ウサギにおける妊娠動物及び胚・胎児発生への影響に関する試験⁹¹⁾

妊娠 White Russian ウサギにガバペンチン 0 (対照)、60、300、1500mg/kg/日を妊娠 6～18 日に経口投与した。その結果、母動物の 1500mg/kg/日群で、死亡 (1 例) 及び流産 (4 例) が認められた。流産胎児の外形及び骨格の発達は妊娠日齢に相応するものであったが、体重に軽度な減少がみられた。300 及び 1500mg/kg/日群で着床後胚死亡率の増加が認められた。母動物の毒性量においてもガバペンチンによる奇形発生は認められなかった。母動物における一般毒性及び生殖能に対する無毒性量はともに 300mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 60mg/kg/日と推定された。

3) ラットにおける周産期及び生後試験⁹²⁾

妊娠 SD ラットにガバペンチン 0 (対照)、500、1000、2000mg/kg/日を妊娠 15 日～分娩後 21 日まで混餌投与した。その結果、母動物では一般状態、体重、摂餌量、剖検所見、妊娠期間及び分娩に投与に関連した影響はみられなかった。1000 及び 2000mg/kg/日群の出生児の雄では、出生時及び生後 4 日に低体重がみられたが、生後 21 日以降は対照群と差はみられなかった。また、投与量に依存した尿管拡張の発生頻度の増加が生後 21 日に認められたが、生後 10 週には認められなくなったことから、回復性の変化と考えられた。出生児の行動及び発達にはガバペンチンによる影響はみられなかった。母動物における一般毒性及び生殖能に対する無毒性量はともに 2000mg/kg/日、出生児における無毒性量は 500mg/kg/日と推定された。

4) 幼若動物を用いた試験^{69)、93)}

7日齢のWistarラットを用いた発生神経毒性試験を実施し、ガバペンチンを500、1000又は2000mg/kgの用量で1日1回7週間強制経口投与したときの中樞神経系の発生に及ぼす影響を検討した。薬物関連の死亡例は認められなかった。主として投与開始から3週間において2000mg/kgで軟便・糞量減少の発現頻度が一過性に増加した。体重増加抑制が、1000mg/kg及び2000mg/kgの雄ならびに2000mg/kgの雌で認められた。身体発達(性成熟)観察、機能観察総合評価法(FOB)による行動観察、聴覚性驚愕反応、活動性モニタリングパラメータ、学習及び記憶(シャトルボックスにおける能動回避行動又はMorris水迷路試験の成績)、剖検、脳重量及び脳の病理組織学的検査による神経毒性の観察・検査(投与終了の約1週間後から剖検までの約5週間実施)において、特記すべき所見は認められなかった。以上、ガバペンチンを幼若ラットに500、1000及び2000mg/kg/日の用量で7週間投与した結果、一般状態所見及び体重増加量への軽微な影響がみられたものの、発生神経毒性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁹⁴⁾

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応試験、モルモットを用いた同種受身皮膚アナフィラキシー反応試験及びマウ斯拉ットを用いた異種受身皮膚アナフィラキシー反応試験を実施した結果、いずれも陰性であり、ガバペンチンに抗原性は認められなかった。

2) 依存性⁹⁵⁾

ガバペンチンは、薬物乱用に関連するオピオイド、ドパミン及びベンゾジアゼピンのいずれの受容体にも直接作用を有していない。また、鎮痛及び抗不安作用を有するが、モルヒネ様の作用ではないことがラットを用いた条件づけ場所嗜好性試験で示されている。さらに、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において休薬後の異常行動及び退薬症状は認められなかった。したがって、ガバペンチンには薬物乱用の危険性がないことが示唆されたことから、薬物依存性試験を実施しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

2. 有効期間又は使用期限

錠剤：3 年
シロップ剤：3 年

3. 貯法・保存条件

錠剤：室温保存（高温での保存を避けること）
シロップ剤：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

錠剤

20. 取扱い上の注意

本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存すること。

「IV. 6 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有
その他の患者向け資材：

6. 同一成分・同効薬

＜同一成分薬＞：なし

＜同効薬＞：カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、クロバザム、プレガバリン、ミロガバリンなど

7. 国際誕生年月日

1993 年 2 月 5 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ガバペン錠 200 mg	2006 年 7 月 26 日	21800AMZ10365	2006 年 9 月 15 日	2006 年 9 月 25 日
ガバペン錠 300 mg	2006 年 7 月 26 日	21800AMZ10366	2006 年 9 月 15 日	2006 年 9 月 25 日
ガバペン錠 400 mg	2006 年 7 月 26 日	21800AMZ10367	2006 年 9 月 15 日	2006 年 9 月 25 日
ガバペンシロ ップ 5%	2011 年 7 月 1 日	22300AMX00608	2011 年 9 月 12 日	2011 年 10 月 5 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2011 年 7 月 1 日剤形追加（ガバペンシロップ 5%）及び小児用量の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2017 年 3 月 30 日

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

成人：8 年：2006 年 7 月 26 日～2014 年 7 月 25 日（終了）

小児：4 年：2011 年 7 月 1 日～2015 年 6 月 30 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

錠剤、シロップ：

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番 号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
ガバペン錠 200 mg	117666702	1139007F1022	620004350
ガバペン錠 300 mg	117667402	1139007F2029	620004351
ガバペン錠 400 mg	117668102	1139007F3025	620004352
ガバペンシロップ 5%	120858002	1139007Q1023	622085801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：健康成人における単回投与時の安全性と薬物体内動態
- 2) 社内資料：生物学的同等性ならびに食事の影響（錠剤）
- 3) 社内資料：前期臨床第Ⅱ相試験
- 4) 社内資料：成人における二重盲検法による難治てんかん（部分発作）に対する有効性及び安全性
- 5) 社内資料：最高投与量について
- 6) French, J. A. : *Epilepsy Res* 45 : 53, 2001
- 7) 社内資料：小児における非盲検法による難治てんかん（部分発作）に対する有効性及び安全性
- 8) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 9) 社内資料：血液透析患者における薬物動態
- 10) 社内資料：健康成人への単回投与における安全性評価
- 11) 社内資料：健康な小児を対象として薬物動態を検討する単回投与試験
- 12) 社内資料：健康な乳幼児および児童における薬物動態を検討する単回投与試験
- 13) 社内資料：健康成人への反復投与における安全性評価
- 14) 社内資料：全有効性試験の結果の比較検討
- 15) 社内資料：難治てんかん（部分発作）に対する有効性及び安全性（小児）
- 16) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅱ相試験からの移行症例）
- 17) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅲ相試験からの移行症例）
- 18) 社内資料：外国長期投与試験で認められた有害事象
- 19) 社内資料：小児における長期投与時の有効性及び安全性
- 20) 社内資料：男女別における臨床試験成績
- 21) 社内資料：年齢別における臨床試験成績
- 22) 社内資料：発作型別における臨床試験成績
- 23) 社内資料：体重別における臨床試験成績
- 24) 社内資料：罹病期間別における臨床試験成績
- 25) 社内資料：発作頻度別における臨床試験成績
- 26) 社内資料：併用てんかん薬別における臨床試験成績
- 27) Gee, N. S. et al. : *J Biol Chem* 271 (10) : 5768, 1996
- 28) 社内資料：ラット脳切片におけるモノアミンおよび興奮性アミノ酸遊離に対する抑制作用
- 29) Fink, K. et al. : *Br J Pharmacol* 130 (4) : 900, 2000
- 30) Stefani, A. et al. : *Neuropharmacology* 37 (1) : 83, 1998
- 31) Petroff, O. A. C. et al. : *Epilepsia* 41 (6) : 675, 2000
- 32) 社内資料：GABA トランスポーターの細胞内輸送に対するガバペンチンの作用
- 33) 社内資料：非臨床薬理
- 34) Loskota, W. J. et al. : *Epilepsia* 15 (1) : 109, 1974
- 35) 社内資料：生物学的同等性ならびに食事の影響（シロップ剤）
- 36) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態（1800mg/日）
- 37) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態（2400mg/日）
- 38) 社内資料：健康被験者、腎機能障害及びてんかん患者における母集団薬物動態
- 39) 社内資料：小児における腎機能と薬物動態の関係
- 40) 社内資料：成人における腎機能低下者及び血液透析患者に対する用量調節
- 41) 社内資料：腎機能低下患者における薬物動態
- 42) 社内資料：制酸剤との薬物相互作用
- 43) Eckhardt, K. et al. : *Anesth Analg* 91 (1) : 185, 2000
- 44) 社内資料：フェニトインとの薬物相互作用
- 45) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用
- 46) 社内資料：バルプロ酸との薬物相互作用
- 47) 社内資料：フェノバルビタールとの薬物相互作用

- 48) 社内資料：プロベネシドとの薬物相互作用
- 49) 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用
- 50) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用
- 51) 社内資料：ナプロキセンとの薬物相互作用
- 52) 社内資料：Hydrocodone との薬物動態
- 53) 社内資料：小児におけるポピュレーション PK 解析
- 54) 社内資料：吸収部位の検討
- 55) 社内資料：バイオアベイラビリティ
- 56) 社内資料：胆汁中排泄
- 57) Ojemann, L. M. et al. : *Epilepsia* 29 (5) : 694, 1988
- 58) 社内資料：組織内分布：マウス
- 59) 社内資料：組織内分布：ラット
- 60) 社内資料：組織内分布：サル
- 61) Thurlow, R. J. et al. : *Br J Pharmacol* 118 (3) : 449, 1996
- 62) 社内資料：胎盤通過性：ラット
- 63) 社内資料：授乳婦における薬物動態と乳汁移行
- 64) 社内資料：脳脊髄液移行及び薬物動態
- 65) 社内資料：脳脊髄液への移行：サル
- 66) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝
- 67) 社内資料：血球への移行：サル
- 68) 社内資料：蛋白結合
- 69) 社内資料：アンチピリンのクリアランスに対する作用（薬物代謝酵素誘導）
- 70) 社内資料：ヒト cytochrome P450 に対する阻害作用
- 71) 社内資料：透析を受けている患者に対する用量調節
- 72) 社内資料：小児における年齢と薬物動態の関係
- 73) 社内資料：高齢者における薬物動態
- 74) Nilsson, L. et al. : *Epilepsia* 38 (10) : 1062, 1997
- 75) Hauser, W. A. et al. : *Epilepsia* 21 (4) : 399, 1980
- 76) Cockerell, O. C. et al. : *Lancet* 344 (8927) : 918, 1994
- 77) Walczak, T. S. et al. : *Neurology* 56 (4) : 519, 2001
- 78) 社内資料：一般薬理試験
- 79) 社内資料：マウス単回投与毒性試験
- 80) 社内資料：ラット単回投与毒性試験
- 81) 社内資料：サル経口用量漸増投与毒性試験
- 82) 社内資料：マウス混餌 13 週間毒性試験
- 83) 社内資料：ラット混餌 13 週間毒性試験
- 84) 社内資料：ラット混餌 52 週間毒性試験
- 85) 社内資料：イヌ経口 26 週間毒性試験
- 86) 社内資料：サル経口 52 週間毒性試験
- 87) 社内資料：毒性試験
- 88) 社内資料：ラットにおける受胎能と一般的な生殖能力に関する試験
- 89) 社内資料：マウス催奇形性試験
- 90) 社内資料：ラットにおける妊娠動物および胚・胎児発生への影響に関する試験
- 91) 社内資料：ウサギにおける妊娠動物および胚・胎児発生への影響に関する試験
- 92) 社内資料：ラットにおける周産期および生後試験
- 93) 社内資料：生殖発生（幼若ラットを用いた発生神経毒性試験）
- 94) 社内資料：抗原性試験
- 95) 社内資料：依存性試験

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ガバペンチンは、1993年に英国及び米国で成人におけるてんかん部分発作に対する併用療法として承認され、2016年4月現在、てんかん部分発作、末梢神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛の治療薬としてアジアを含め世界97ヵ国で承認されている。小児てんかん部分発作への適用については、部分発作に対する併用療法として1999年以降、欧州主要各国及び米国で承認され、2011年1月現在、世界60ヵ国以上で承認を取得している。

欧州においては、国によって異なっていた承認内容が2006年8月に統一され、6歳以上の小児を適用としており、また、12歳以上を対象としては、単剤療法も承認されている。米国では、3歳以上の小児を適用として併用療法が承認されている。ガバペンチンのシロップ剤は、米国で販売されている。

【効能・効果】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

【用法・用量】

通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600mg、2日目1日量1200mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200mg～1800mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400mgまでとする。

通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10mg/kg、2日目1日量20mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリアの分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験で、胎児・出生児に骨化遅延（マウス）、尿管拡張・腎盂拡張（ラット）、着床後胚死亡率の増加（ウサギ）が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが認められている。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2017 年 3 月)
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B1 (2016 年 12 月)

<参考：分類の概要>

FDA : Pregnancy Category

C : RISK CANNOT BE RULED OUT

Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

オーストラリアの分類 : (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における効能・効果、用法・用量及び使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【効能・効果】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法

【用法・用量】

通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10mg/kg、2日目1日量20mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内臨床試験において使用経験はない）。なお、外国で実施された3～12歳の幼児及び小児患者を対象とした臨床試験では、本剤投与時の感情不安定、敵意、運動過多及び思考障害の発現率がプラセボ群と比較して、有意に高かったと報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年3月)	INDICATIONS AND USAGE Adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures, with and without secondary generalization, in adults and pediatric patients 3 years and older with epilepsy DOSAGE AND ADMINISTRATION <u>Patients 12 years of age and above</u> The starting dose is 300 mg three times a day. The recommended maintenance dose of NEURONTIN is 300 mg to 600 mg three times a day. Dosages up to 2400 mg/day have been well tolerated in long-term clinical studies. Doses of 3600 mg/day have also been administered to a small number of patients for a relatively short duration, and have been well tolerated. Administer NEURONTIN three times a day using 300 mg or 400 mg capsules, or 600 mg or 800 mg tablets. The maximum time between doses should not exceed 12 hours. <u>Pediatric Patients Age 3 to 11 years</u> The starting dose range is 10 mg/kg/day to 15 mg/kg/day, given in three divided doses, and the recommended maintenance dose reached by upward titration over a period of approximately 3 days. The recommended maintenance dose of NEURONTIN in patients 3 to 4 years of age is 40 mg/kg/day, given in three divided doses. The recommended maintenance dose of NEURONTIN in patients 5 to 11 years of age is 25 mg/kg/day to 35 mg/kg/day, given in three divided doses. NEURONTIN may be administered as the oral solution, capsule, or tablet, or using combinations of these formulations. Dosages up to 50 mg/kg/day have been well tolerated in a long-term clinical study. The maximum time interval between doses should not exceed 12 hours. Pediatric Use Safety and effectiveness of Neurontin in the management of postherpetic neuralgia in pediatric patients have not been established. Effectiveness as adjunctive therapy in the treatment of partial seizures in pediatric patients below the age of 3 years has not been established.

出典	記載内容									
英国のSPC (2017年4月)	Therapeutic indications									
	<u>Epilepsy</u>									
	Gabapentin is indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial seizures with and without secondary generalization in adults and children aged 6 years and above.									
	Gabapentin is indicated as monotherapy in the treatment of partial seizures with and without secondary generalization in adults and adolescents aged 12 years and above.									
	Posology and method of administration									
	<u>Posology</u>									
	For all indications a titration scheme for the initiation of therapy is described in Table 1, which is recommended for adults and adolescents aged 12 years and above. Dosing instructions for children under 12 years of age are provided under a separate sub-heading later in this section.									
	<table><tr><th colspan="3">Table 1 : DOSING CHART - INITIAL TITRATION</th></tr><tr><th>Day 1</th><th>Day 2</th><th>Day 3</th></tr><tr><td>300 mg once a day</td><td>300 mg two times a day</td><td>300 mg three times a day</td></tr></table>	Table 1 : DOSING CHART - INITIAL TITRATION			Day 1	Day 2	Day 3	300 mg once a day	300 mg two times a day	300 mg three times a day
	Table 1 : DOSING CHART - INITIAL TITRATION									
	Day 1	Day 2	Day 3							
300 mg once a day	300 mg two times a day	300 mg three times a day								
<u>Epilepsy</u>										
Adults and adolescents										

In clinical trials, the effective dosing range was 900 to 3600 mg/day. Therapy may be initiated by titrating the dose as described in Table 1 or by administering 300 mg three times a day (TID) on Day 1. Thereafter, based on individual patient response and tolerability, the dose can be further increased in 300 mg/day increments every 2-3 days up to a maximum dose of 3600 mg/day. Slower titration of gabapentin dosage may be appropriate for individual patients. The minimum time to reach a dose of 1800 mg/day is one week, to reach 2400 mg/day is a total of 2 weeks, and to reach 3600 mg/day is a total of 3 weeks. Dosages up to 4800 mg/day have been well tolerated in long-term open-label clinical studies. The total daily dose should be divided in three single doses, the maximum time interval between the doses should not exceed 12 hours to prevent breakthrough convulsions.
--

Children aged 6 years and above
The starting dose should range from 10 to 15 mg/kg/day and the effective dose is reached by upward titration over a period of approximately three days. The effective dose of gabapentin in children aged 6 years and older is 25 to 35 mg/kg/day. Dosages up to 50 mg/kg/day have been well tolerated in a long-term clinical study. The total daily dose should be divided in three single doses, the maximum time interval between doses should not exceed 12 hours.

Paediatric population
The effects of long-term (greater than 36 weeks) gabapentin therapy on learning, intelligence, and development in children and adolescents have not been adequately studied. The benefits of prolonged therapy must therefore be weighed against the potential risks of such therapy.

XⅢ. 備考

その他の関連資料