

# 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2013に準拠して作成

抗痙縮剤

劇薬、処方箋医薬品

**ギャバロン<sup>®</sup> 髄注0.005%** 1 mL  
**ギャバロン<sup>®</sup> 髄注0.05%** 20 mL  
**ギャバロン<sup>®</sup> 髄注0.2%** 5 mL

GABALON<sup>®</sup> INTRATHECAL INJECTION

バクロフェン髄注

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ギャバロン髄注0.005%：1アンプル中にバクロフェン(日局)0.05mg/1mL(0.005w/v%)を含有 ギャバロン髄注0.05%：1アンプル中にバクロフェン(日局)10mg/20mL(0.05w/v%)を含有 ギャバロン髄注0.2%：1アンプル中にバクロフェン(日局)10mg/5mL(0.2w/v%)を含有
一般名	和名：バクロフェン（JAN） 洋名：Baclofen（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2005年4月11日 薬価基準収載年月日：2005年9月16日 製造販売承認事項一部変更承認年月日：2007年1月26日（用法・用量の変更による） 発売年月日：2005年12月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社 提携先：メドトロニック社（米国）
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL:0120-189-132 FAX:03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>

本IFは2019年10月改訂（第10版）の添付文書の記載に基づき改訂した。  
 最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和 63 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「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にす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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF 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。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる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。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	8
II. 名称に関する項目	3	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
1. 販売名	3	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
(1) 和 名	3	14. その他	8
(2) 洋 名	3	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	3	2. 用法及び用量	9
(1) 和 名 (命名法)	3	3. 臨床成績	12
(2) 洋 名 (命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ	12
(3) ステム	3	(2) 臨床効果	12
3. 構造式又は示性式	3	(3) 臨床薬理試験	13
4. 分子式及び分子量	3	(4) 探索的試験	14
5. 化学名 (命名法)	3	(5) 検証的試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	14
7. CAS登録番号	4	2) 比較試験	14
III. 有効成分に関する項目	5	3) 安全性試験	14
1. 物理化学的性質	5	4) 患者・病態別試験	14
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	14
(2) 溶解性	5	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)	14
(3) 吸湿性	5	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	16
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	VI. 薬効薬理に関する項目	17
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
(6) 分配係数	5	2. 薬理作用	17
(7) その他の主な示性値	5	(1) 作用部位・作用機序	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
3. 有効成分の確認試験法	6	(3) 作用発現時間・持続時間	24
4. 有効成分の定量法	6	VII. 薬物動態に関する項目	25
IV. 製剤に関する項目	7	1. 血中濃度の推移・測定法	25
1. 剤 形	7	(1) 治療上有効な血中(髄液中)濃度	25
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(2) 最高血中(髄液中)濃度到達時間	25
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	7	(3) 臨床試験で確認された血中(髄液中)濃度	25
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	7	(4) 中毒域	28
2. 製剤の組成	7	(5) 食事・併用薬の影響	28
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	28
(2) 添加物	7	2. 薬物速度論的パラメータ	28
(3) 電解質の濃度	7	(1) 解析方法	28
(4) 添付溶解液の組成及び容量	7	(2) 吸収速度定数	28
(5) その他	7	(3) バイオアベイラビリティ	28
3. 注射剤の調製法	7	(4) 消失速度定数	28
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(5) クリアランス	28
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	(6) 分布容積	28
6. 溶解後の安定性	8		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
8. 生物学的試験法	8		

(7) 血漿蛋白結合率 .....	29	13. 過量投与 .....	47
3. 吸 収 .....	29	14. 適用上の注意 .....	48
4. 分 布 .....	29	15. その他の注意 .....	49
(1) 血液－脳関門通過性 .....	29	16. その他 .....	50
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	29		
(3) 乳汁への移行性 .....	30	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>51</b>
(4) 髄液への移行性 .....	30	1. 薬理試験 .....	51
(5) その他の組織への移行性 .....	30	(1) 薬効薬理試験 .....	51
5. 代 謝 .....	31	(2) 副次的薬理試験 .....	51
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	31	(3) 安全性薬理試験 .....	51
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 .....	31	(4) その他の薬理試験 .....	52
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	31	2. 毒性試験 .....	52
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	31	(1) 単回投与毒性試験 .....	52
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	31	(2) 反復投与毒性試験 .....	53
6. 排 泄 .....	31	(3) 生殖発生毒性試験 .....	54
(1) 排泄部位及び経路 .....	31	(4) その他の特殊毒性 .....	54
(2) 排泄率 .....	31		
(3) 排泄速度 .....	33	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>56</b>
7. トランスポーターに関する情報 .....	33	1. 規制区分 .....	56
8. 透析等による除去率 .....	33	2. 有効期間又は使用期限 .....	56
		3. 貯法・保存条件 .....	56
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>34</b>	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	56
1. 警告内容とその理由 .....	34	5. 承認条件等 .....	56
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	34	6. 包 装 .....	56
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	35	7. 容器の材質 .....	56
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	35	8. 同一成分・同効薬 .....	56
5. 慎重投与と内容とその理由 .....	35	9. 国際誕生年月日 .....	56
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	36	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	57
7. 相互作用 .....	39	11. 薬価基準収載年月日 .....	57
(1) 併用禁忌とその理由 .....	39	12. 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 .....	57
(2) 併用注意とその理由 .....	39	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	57
8. 副作用 .....	40	14. 再審査期間 .....	57
(1) 副作用の概要 .....	40	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	57
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	41	16. 各種コード .....	57
(3) その他の副作用 .....	41	17. 保険給付上の注意 .....	57
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	42		
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度 .....	44	<b>XI. 文 献</b> .....	<b>58</b>
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	45	1. 引用文献 .....	58
9. 高齢者への投与 .....	45	2. その他の参考文献 .....	59
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	46	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>60</b>
11. 小児等への投与 .....	46	1. 主な外国での発売状況 .....	60
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	46	2. 海外における臨床支援情報 .....	67
		<b>XIII. 備 考</b> .....	<b>71</b>
		その他の関連資料 .....	71

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

バクロフェンはγ-アミノ酪酸（GABA）誘導体で、本邦においては経口薬（ギャバロン錠）として1979年に第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）が各種疾患による痙性麻痺治療薬として承認を取得し、臨床的に用いられている。

髄腔内への持続的投与方法は、標的部位への到達と有効濃度の持続、個々の患者ごとの至適用量調節が可能であり、有効率が高く、介護負担の軽減も期待できる。安全性面でも、ポンプシステムの植込み手術及びポンプシステムの作動性に関するものに留意する必要があるが、薬剤に起因する重篤な副作用は少ない。これらのことから、第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）は本治療法を本邦に導入することの医療上の意義は高いと考え、ギャバロン髄注の臨床開発に際し、重度の痙性麻痺に対する希少疾病用医薬品指定申請を行い、同指定を受けた（2001年4月）。

その後、本剤の開発を進め、製剤は米国で承認されているものをメドトロニック社より導入し、治験に使用した。国内治験の実施にあたっては、専用のポンプシステムを開発する日本メドトロニック株式会社と共同で行った。本治療法は適切な治療がない重度の痙性麻痺患者に対して新規な治療機会を提供するものであり、満足する十分な有効性が認められること及び適切な安全性確保方策を講じることが可能と判断され、2005年4月承認された。さらに、小児に対する適応の妥当性を検討した結果、2007年1月に小児に対する適応が承認された。

また、2015年7月に再審査申請を行った結果、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号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を2018年3月に得た。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### (1)有効性：

- 1) 既存治療で効果不十分な重度の痙性麻痺に対して、優れた痙縮改善効果を示す（「V.治療に関する項目」参照）。
- 2) 本剤専用のポンプシステムを用いて作用部位である脊髄（GABA<sub>B</sub>受容体）へ直接投与することにより、長期間にわたり痙縮改善効果を持続する（「V.治療に関する項目」参照）。
- 3) 痙縮の改善に伴い、疼痛、締め付け感を軽減し、日常生活動作（ADL）を改善する。
- 4) 通常2～3ヵ月に1回薬液を補充することで作用が持続し、体外からプログラムを用いることで容易に用量調節することが可能。

#### (2)安全性：

臨床試験時のスクリーニング試験〔脊髄由来痙性麻痺患者21例、脳由来痙性麻痺患者9例（小児脳性麻痺患者5例を含む）〕：単回投与での副作用発現割合は43.3%（30例中13例）であった。副作用として、頭痛及び血圧低下が各13.3%（各4例）、脱力感及び感覚減退が各10.0%（各3例）、悪心、異常感、発熱、排尿困難及び尿失禁が各6.7%（各2例）、腹部膨満感、疼痛、悪寒、鼻咽頭炎、CRP上昇、尿閉、性機能障害、そう痒症、ほてり及び冷感が各3.3%（各1例）に認められた。

長期持続投与試験〔脊髄由来痙性麻痺患者16例、脳由来痙性麻痺患者9例（小児脳性麻痺患者5例を含む）〕：ポンプシステム植込み後6ヵ月間の副作用発現割合は56.0%（25例中14例）であった。副作用として、頭痛12.0%（3例）、便秘及びCK（CPK）上昇が各8.0%（各2例）、耳管開放、腹部膨満感、下痢、悪心、胃部不快感、排便障害、脱力感、歩行困難、浮腫、LDH上昇、血圧低下、頸部痛、筋緊張、感覚減退、錯感覚、傾眠、情緒不安定、呼吸困難、そう痒症、高血圧及び冷感が各4.0%（各1例）に認められた。

長期安全性試験〔脊髄由来痙性麻痺患者15例、脳由来痙性麻痺患者9例（小児脳性麻痺患者5例を含む）〕：

ポンプシステム植込み後 6 ヶ月以降平均 32 ヶ月、最大 36 ヶ月の副作用発現割合は 54.2% (24 例中 13 例) であった。副作用として、便秘、嘔吐、倦怠感、CK (CPK) 上昇、頭痛、感覚減退、そう痒症及び冷感が各 8.3% (各 2 例)、期外収縮、悪心、脱力感、胸部不快感、疼痛、四肢重感、カテーテル留置部位異常感覚、前立腺特異性抗原増加、筋力低下、排尿困難、尿失禁、尿閉、副睾丸炎、前立腺炎及び発疹が各 4.2% (各 1 例) に認められた。

死亡例、離脱症状及び過量投与は認められなかった。

[用法・用量追加承認時]

全例調査方式の使用成績調査 [脳脊髄疾患由来の重度の痙性麻痺患者] : 臨床検査値異常を含む副作用発現割合は 12.2% (安全性解析対象の 1,475 例中 180 例) であった。その主なものは、スクリーニング期で、頭痛 0.9% (13 例)、筋力低下 0.6% (9 例)、排尿困難 0.5% (8 例)、発熱 0.5% (7 例)、悪心 0.4% (6 例)、無力症 0.3% (5 例)、血圧低下 0.3% (5 例)、長期持続投与期で、傾眠 1.9% (14 例)、過量投与 1.9% (14 例)、便秘 1.1% (8 例)、尿閉 1.1% (8 例)、頭痛 0.8% (6 例)、悪心 0.8% (6 例)、嘔吐 0.8% (6 例) であった。

[再審査終了時]

なお、重大な副作用として、頻度不明であるが依存性が報告されている (「VIII.安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)。

- (3)本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、本剤を納入する前に予め講習 (ポンプシステムに関する事項を含む) を実施する等の適切な措置を講じることが求められている (「X.管理的事項に関する項目」参照)。

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1)和名

ギャバロン®髄注 0.005%

ギャバロン®髄注 0.05%

ギャバロン®髄注 0.2%

## (2)洋名

GABALON® INTRATHECAL INJECTION 0.005%

GABALON® INTRATHECAL INJECTION 0.05%

GABALON® INTRATHECAL INJECTION 0.2%

## (3)名称の由来

γ-アミノ酪酸 (GABA) の誘導体であることから命名した。

## 2. 一般名

## (1)和名 (命名法)

バクロフェン (JAN)

## (2)洋名 (命名法)

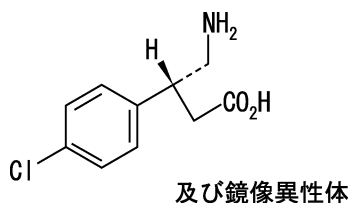
Baclofen (JAN)

baclofen (INN)

## (3)ステム

不明

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{10}H_{12}ClNO_2$ 

分子量 : 213.66

## 5. 化学名 (命名法)

(3*R*)-4-Amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic acid (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DL-404



## II. 名称に関する項目

---

### 7. CAS 登録番号

1134-47-0

## 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

酢酸 (100) に溶けやすく、水に溶けにくく、メタノール又はエタノール (95) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

## (3) 吸湿性

ほとんど吸湿性はない。

## (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

約 200°C (分解)

## (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub> : 3.9 (帰属 : -COOH) (測定法 : 滴定法)

pKa<sub>2</sub> : 9.6 (帰属 : -NH<sub>2</sub>) (測定法 : 滴定法)

## (6) 分配係数

該当資料なし

## (7) その他の主な示性値

## 1) 紫外吸収スペクトル

溶 媒	吸収極大波長 (ε)
水溶液	λ <sub>max</sub> 259nm、265.5nm、274nm

## 2) 旋光性

旋光性を有しない (ラセミ体)。

## 3) pH

6.0～7.0 (水、1→500)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

## (1) 各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	室温	36 ヶ月	褐色ガラス瓶・密栓	変化なし
苛酷試験	30°C、75%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶・栓なし	
	30°C、92%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶・栓なし	
	室内散光	3 ヶ月	無色透明アンプル	
	キセノンランプ	48 時間	無色透明アンプル	

## 水溶液中における安定性

pH3～11 (Britton Robinson 緩衝液で調整) 中及び水溶液中における安定性を室温及び 40°C で 3 日、1 週間、2 週間保存して、外観、含量、類縁物質及び紫外吸収スペクトルについて試験した。その結果、pH5～7 において変化は認められなかった。他の条件ではやや不安定であった。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### (2)強制分解による生成物

加速試験による主な生成物として  $\beta$ -(*p*-chlorophenyl)- $\gamma$ -aminobutyric acid-lactam が認められた。

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「バクロフェン」による

#### 4. 有効成分の定量法

日局「バクロフェン」による

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：注射剤

外観及び性状：

販売名	有効成分	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外 観
ギャバロン 髄注 0.005%	バクロフェン (日局) 0.05mg/1mL (0.005 <sup>w/v</sup> %)	5.0~7.0	約 1	無色澄明の液
ギャバロン 髄注 0.05%	バクロフェン (日局) 10mg/20mL (0.05 <sup>w/v</sup> %)	5.5~7.0		
ギャバロン 髄注 0.2%	バクロフェン (日局) 10mg/5mL (0.2 <sup>w/v</sup> %)			

## (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

上記「IV.1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

## (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

## (2) 添加物

塩化ナトリウム

## (3) 電解質の濃度

ギャバロン髄注 0.005% : 1 アンプル (1mL) 中 9mgNaCl 154mM

ギャバロン髄注 0.05% : 1 アンプル (20mL) 中 180mgNaCl 154mM

ギャバロン髄注 0.2% : 1 アンプル (5mL) 中 45mgNaCl 154mM

## (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## (5) その他

該当しない

## 3. 注射剤の調製法

該当しない

## 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 5. 製剤の各種条件下における安定性

試 験	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	25°C/60%RH	36 ヶ月	無色ガラスアンプル/紙箱	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	無色ガラスアンプル/紙箱	規格内
苛酷試験	50°C	3 ヶ月	無色ガラスアンプル/紙箱	規格内
	60°C	2 ヶ月	無色ガラスアンプル/紙箱	規格内
	D65 ランプ	120 万 lx・hr	無色ガラスアンプル	規格内

試験項目：性状、浸透圧（比）、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、実容量、不溶性物異物、不溶性微粒子、無菌試験、含量

##### 6. 溶解後の安定性

該当しない

##### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

##### 8. 生物学的試験法

該当しない

##### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

##### 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

##### 11. 力 価

該当しない

##### 12. 混入する可能性のある夾雑物

$\beta$ -(*p*-クロロフェニル)-グルタルイミド、 $\beta$ -(*p*-クロロフェニル)- $\gamma$ -アミノ酪酸ラクタム

##### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

##### 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺（既存治療で効果不十分な場合に限る）

### 2. 用法及び用量

#### スクリーニング [効果の確認]

本剤専用のポンプシステムを植込む前に本剤の効果を確認するため、スクリーニングを実施する。スクリーニングには髄注 0.005% (0.05mg/1mL) を用いる。

通常、成人にはバクロフェンとして 1 日 1 回 50 $\mu$ g [髄注 0.005% を 1mL (1 管)] をバルボタージ法（ポンピング）により髄腔内投与し、抗痙縮効果を 1～8 時間後に確認する。期待した効果が認められない場合、初回投与から 24 時間以降に 75 $\mu$ g [髄注 0.005% を 1.5mL (1.5 管)] に増量の上同様に髄腔内投与して 1～8 時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、2 回目の投与から 24 時間以降に 100 $\mu$ g [髄注 0.005% を 2mL (2 管)] に増量の上同様に髄腔内投与して 1～8 時間後に効果を確認する。100 $\mu$ g でも効果が認められない場合、本剤の治療対象とはならない。

通常、小児にはバクロフェンとして 1 日 1 回 25 $\mu$ g [髄注 0.005% を 0.5mL (0.5 管)] をバルボタージ法（ポンピング）により髄腔内投与し、抗痙縮効果を 1～8 時間後に確認する。ただし、体格、症状などを考慮して増量することができるが、初回投与量の上限は 50 $\mu$ g [髄注 0.005% を 1mL (1 管)] とする。期待した効果が認められない場合、初回投与量が 50 $\mu$ g 未満である場合は 50 $\mu$ g、50 $\mu$ g である場合は 75 $\mu$ g に増量の上、髄腔内投与して 1～8 時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、成人の用法・用量に準じて増量の上、同様に髄腔内投与して 1～8 時間後に効果を確認する。100 $\mu$ g でも効果が認められない場合、本剤の治療対象とはならない。

#### 適正用量の設定

本剤専用のポンプシステム植込み後の適正用量の設定には、髄注 0.05% (10mg/20mL) 又は髄注 0.2% (10mg/5mL) を用いる。髄注 0.2% は 0.05～0.2% の範囲内で日局生理食塩液にて希釈して使用することができる。

#### <参考>

ギャバロン髄注 0.2% は 0.05～0.2% の範囲内で日局生理食塩液にて希釈して使用することができる。プログラミング（用量及び投与モードの設定・変更）時には薬液濃度（mL 当たりの薬液の濃度）をプログラムに入力する必要がある。希釈した場合の薬液濃度を以下に示す。

ギャバロン髄注 0.2%	日局生理食塩液	薬液濃度
5mL (1 アンプル)	0mL (希釈なし)	2000 $\mu$ g/mL
5mL (1 アンプル)	5mL (2 倍希釈)	1000 $\mu$ g/mL
5mL (1 アンプル)	15mL (4 倍希釈)	500 $\mu$ g/mL

#### (1) 用量設定期（滴定期） [ポンプシステム植込み後 60 日まで]

スクリーニングのいずれかの用量で期待した抗痙縮効果が認められた患者には、その用量を初回 1 日用量とし、本剤専用の植込み型ポンプシステムを用い 24 時間かけて髄腔内投与する。

## V. 治療に関する項目

通常、成人には1日用量が50～250 $\mu$ gとなる範囲で患者の症状に応じ適宜増減する。用量の調整は通常1日に1回、次のとおりとする。なお、1日用量の上限は600 $\mu$ gとする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）	30%以内の範囲	20%以内の範囲
脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）	15%以内の範囲	20%以内の範囲

通常、小児には1日用量が25～150 $\mu$ gとなる範囲で患者の症状に応じ適宜増減する。用量の調整は通常1日に1回、次のとおりとする。なお、1日用量の上限は400 $\mu$ gとする。

	増量時	減量時
小児	15%以内の範囲	20%以内の範囲

### (2)維持期〔ポンプシステム植込み後61日以降〕

通常、成人では標準1日用量として50～250 $\mu$ gであるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、症状に応じて適宜増減する。用量の調整は通常1日に1回、次のとおりとする。なお、1日用量の上限は600 $\mu$ gとする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）	40%以内の範囲	20%以内の範囲
脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）	20%以内の範囲	20%以内の範囲

通常、小児では標準1日用量として25～150 $\mu$ gであるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、症状に応じて適宜増減する。用量の調整は通常1日に1回、次のとおりとする。なお、1日用量の上限は400 $\mu$ gとする。

	増量時	減量時
小児	20%以内の範囲	20%以内の範囲

### <参考>

用量設定期及び維持期において使用が推奨される製剤（1日用量別）は次のとおり。

1日用量	使用が推奨される製剤
200 $\mu$ g未満	髄注0.05%
200 $\mu$ g以上、300 $\mu$ g未満	髄注0.05%又は髄注0.2%
300 $\mu$ g以上、600 $\mu$ g以下	髄注0.2%

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. バクロフェンの髄腔内及び経口以外の投与経路におけるヒトでの薬物動態、有効性及び安全性は国内においては確認されていないため、静脈内、筋肉内、皮下又は硬膜外への投与は行わないこと。
2. 髄注0.005%は、スクリーニング専用の製剤であり、適正用量の設定には用いないこと。髄注0.05%及び髄注0.2%は、専用のポンプシステムと組み合わせて適正用量の設定に使用する製剤であり、スクリーニングには使用しないこと。
3. 用量を調整する際には、用法・用量に従うこと。適切な手順に従わなかったり、使用する薬液濃度を誤った場合、離脱症状や過量投与が発現するおそれがあるため、注意すること（「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照）。
4. 本剤の中止に際しては、1日用量の20%以内の範囲で2日ごとに減量し、患者の状態を慎重に観察しながらポンプシステム植込み時の初回1日用量まで減量すること。なお、本剤の投与再開に際しては、用量設定期における初回投与量から開始し、用量の増減については用量設定期の用法・用量に従うこと。

5. 臨床試験では、カテーテル先端を第 10 胸椎 (T10) 以下に設置して本剤が投与されており、より高位に留置した場合には、呼吸抑制等の重篤な副作用が発現するおそれがあるので注意すること。
6. 体躯が極端に小さい患者の場合には、通常よりも低用量からスクリーニング試験を開始することを考慮すること。
7. スクリーニング実施時及びポンプシステム植込み直後の用量設定期には、過量投与など重篤な副作用発現に備え、注意深く観察するとともに蘇生設備を確保しておくこと。
8. 突然大量に増量する必要が生じた場合、ポンプ又はカテーテルの不具合（移動、外れ、中折れなど）が疑われるので、ポンプ内の薬液残量検査、X 線検査等により確認すること。また、耐薬性発現（「その他の注意」の項参照）との判別を行うこと。
9. 用量の調整には、痙縮が循環器系機能の維持及び深部静脈血栓症を予防している可能性のあることも考慮し、立位、歩行のバランス維持など日常生活動作を適切に保持するために、ある程度の痙縮を残すことも検討すること。

#### 〔記載理由〕

- 1.~3. 誤用を防ぐために設定した。
4. 本剤を中止する際に急激に減量した場合、離脱症状が生じる可能性があるために設定した。国内臨床試験では、患者の状態を慎重に観察しながら 1 日投与量を 2 日ごとに 20% ずつ減量し、ポンプ植込み時の用量より少なくなるまで減量した上で投与を中止するよう規定した。その結果、離脱症状は発現していない。
5. カテーテル先端を第 10 胸椎 (T10) より高位に設置した場合の安全性確認が十分ではないため、設定した。カテーテルの先端位置と呼吸筋への影響に関する検証は行われていないが、呼吸筋の神経支配 [ 肋間筋 ( 胸髄 T1-11 ) 、横隔筋 ( 頸髄 C3-5 ) ] から考えると、カテーテル先端位置を高くすることによって、呼吸筋麻痺に伴う呼吸抑制のリスクが高くなる可能性が考えられる。
6. 脳性麻痺患者では発育が障害されているケースも散見され、成人であっても体躯が小さい患者が存在し、初回用量については慎重に考慮する必要がある。国内臨床試験では、体躯が極端に小さな患者 ( 体重 20kg 未満が目安 ) に対するスクリーニング試験として初回用量が 25 $\mu$ g に設定され、この用量が実際に低体重の成人患者 1 名 ( 18 歳、14.4kg ) に投与されている。
7. スクリーニング時及び植込み直後の用量設定期には、十分な設備及びスタッフが整った環境で、患者を注意深く観察する。呼吸抑制等の生命の危険を脅かす状態に備えて、蘇生機器等がすぐに使えるような状態にしておく。
8. 突然大量の増量や本剤の効果が減少した場合、カテーテル ( 閉塞や屈曲など ) やポンプの不具合などが疑われる。以下の確認方法により耐薬性との区別を行う必要がある。
  - (1) 実際の残存薬液量とプログラマーによって計算された残存薬液量を比較することにより、ポンプシステムにトラブルがないか確認する。
  - (2) カテーテルの屈曲又は閉塞の有無やカテーテル先端部の位置を造影等により確認し、本剤が髄腔内に投与されているか確認する。上記確認の結果、カテーテルやポンプの不具合が否定された場合で、個々の患者の至適用量で効果が減弱し、用量を十分に増量しても効果を維持できない場合、又は、効果維持のため 1 日量の上限である 600 $\mu$ g/日を超えるような増量が必要となった場合に耐薬性が発現したと考えられる。
9. 下肢の痙縮が低下することによって、深部静脈血栓症が生じる可能性が考えられる。また、上肢を支持する下肢の機能が低下し、立位、車椅子やベッドへの移乗が障害され、ADL ( activities of daily living : 日常生活動作 ) が低下する可能性がある。ある程度の痙縮を残すように検討する必要がある。用量を設定する際には下記の点に注意する。
  - (1) 痙縮の改善によるメリットとデメリットを事前に評価し、適応とすべきか判定する。適応とするときには、痙縮をある程度残すことを検討して用量の調節を行う。



(2) スクリーニング試験時に下肢の支持性低下による ADL 低下が認められた場合、ポンプ植込み後の用量調整により、ADL 低下の回避が可能か評価する。また、経過観察により植込み後に適切な用量調整が可能かどうか検討する（例えば、薬効のピークである投与 4～6 時間後で ADL 低下が認められたが、8 時間後や 12 時間後に痙縮改善と ADL 維持がバランスよく認められた場合、用量調整によるコントロールが可能と判定する）。

### 3. 臨床成績

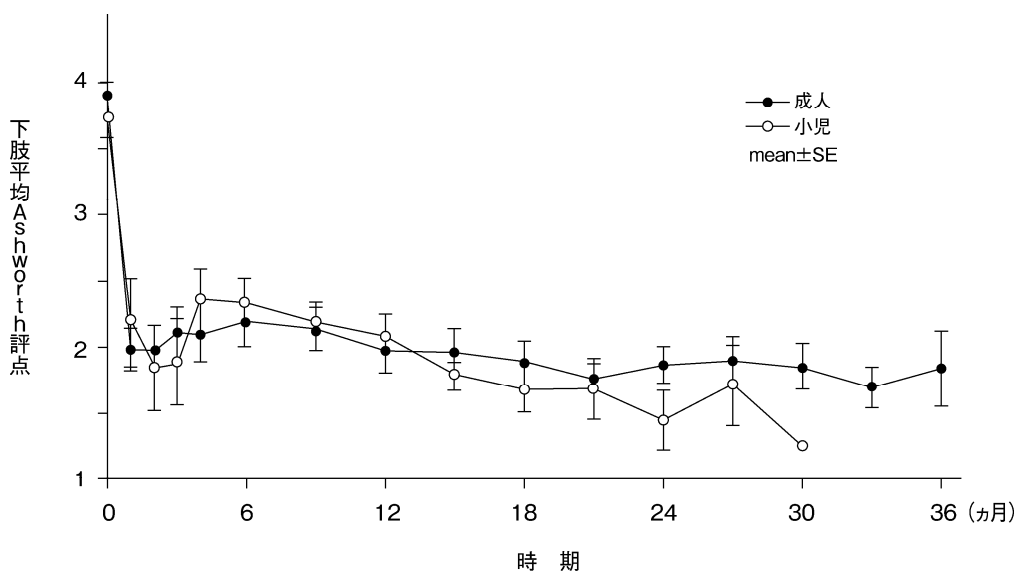
#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

##### [国内臨床試験] 1)

重度痙性麻痺患者 30 例 [脊髄損傷 12 例、脊髄小脳変性症 4 例、脊髄血管障害 3 例、後縦靭帯骨化症 1 例、頸部脊椎症 1 例、脳性麻痺 2 例、頭部外傷 2 例及び小児脳性麻痺 (7 歳以上) 5 例] を対象とした、本剤 25 $\mu$ g (4 例: 成人 1 例、小児 3 例)、50 $\mu$ g (25 例: 成人 23 例、小児 2 例) 又は 75 $\mu$ g (成人 1 例) の髄腔内単回投与によるスクリーニング試験の結果、主要評価項目である下肢平均 Ashworth 評点は投与前 3.79 から投与 4 時間後には 1.76 となり、有意な低下が認められた。「有効」例数の割合は 96.7% (30 例中 29 例) であった。さらに、スクリーニング試験における有効例を対象とした本剤専用ポンプシステム植込み後 6 ヶ月までの長期持続投与試験 (25 例: 成人 20 例、小児 5 例) ならびに 6 ヶ月以降長期フォローを行った長期安全性試験 (24 例: 成人 19 例、小児 5 例) の結果、主要評価項目の下肢平均 Ashworth 評点について成人患者では 36 ヶ月後まで、小児患者では 27 ヶ月後までの各評価時期で有意な低下が認められ、抗痙縮効果が長期間持続することが確認された。



ポンプシステム植込み後の Ashworth 評点の変化 (国内)

##### [国内使用成績調査] 2)

脳脊髄疾患由来の重度の痙性麻痺患者に対して、使用実態下における髄腔内単回投与によるスクリーニング及びシンクロメッドポンプを用いた長期持続投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした中央登録方式による全例調査を実施し、国内 218 施設から 1,478 例の症例を収集した。スクリーニング期及び長期持続投与期の有効性解析対象症例は各々 1,472 例、742 例であった。なお、原疾患の内訳は、スクリーニング期

で脊髄損傷 262 例、脊髄血管障害 48 例、後縦靭帯骨化症 24 例、頸部脊椎症 39 例、多発性硬化症 29 例、脊髄小脳変性症 223 例、痙性脳性麻痺 197 例、頭部外傷 94 例等であり、長期持続投与期で脊髄損傷 136 例、脊髄血管障害 22 例、後縦靭帯骨化症 10 例、頸部脊椎症 14 例、多発性硬化症 18 例、脊髄小脳変性症 105 例、痙性脳性麻痺 107 例、頭部外傷 52 例等であった。

スクリーニング期の下肢平均 Ashworth 評点は、投与前 2.95 から投与後 1.79 となり、有意な低下が認められた。また、上肢平均 Ashworth 評点は、投与前 2.50 から投与後 1.96 となり、有意な低下が認められた。スクリーニング期における「有効」例数の割合は、87.6% (1,472 例中 1,290 例) であった。

ポンプシステム植込み後 12 ヶ月間フォローを行った長期持続投与期の下肢平均及び上肢平均 Ashworth 評点は、いずれも各評価時期で有意な低下が認められ、抗痙縮効果が長期間持続することが確認された。

ポンプシステム植込み後の Ashworth 評点の変化

時点	下肢平均 Ashworth 評点			上肢平均 Ashworth 評点		
	例数	平均値 ±標準偏差	検定 <sup>注)</sup>	例数	平均値 ±標準偏差	検定 <sup>注)</sup>
投与前	724	3.11±0.91	—	470	2.59±0.94	—
1 ヶ月後	701	1.97±0.82	$P<0.0001$	450	1.95±0.81	$P<0.0001$
3 ヶ月後	660	1.93±0.79	$P<0.0001$	427	1.89±0.78	$P<0.0001$
6 ヶ月後	646	1.94±0.82	$P<0.0001$	414	1.90±0.79	$P<0.0001$
12 ヶ月後	629	1.91±0.82	$P<0.0001$	401	1.88±0.81	$P<0.0001$

注) Paired-t test (投与前と各時点の比較)

#### [海外]

脊髄損傷による重度痙性麻痺患者を対象とした 2 つのスクリーニング試験、脳性麻痺 (4 歳以上) による重度痙性麻痺患者を対象とした 2 つのスクリーニング試験及び外傷等の脳損傷による重度痙性麻痺患者を対象としたスクリーニング試験の結果、いずれの試験においても主要評価項目である下肢平均 Ashworth 評点の有意な低下がみられ、本剤による抗痙縮効果が確認された。また長期持続投与試験の結果、抗痙縮効果は 24 ヶ月以上にわたり持続することが確認された。

原疾患名		症例数	下肢平均 Ashworth 評点		
			投与前	4 時間後	検定 <sup>注 1)</sup>
脊髄由来	脊髄損傷 <sup>3)</sup>	31	3.80	1.56	$p<0.001$
	多発性硬化症 <sup>3)</sup>	12	3.78	1.51	$p<0.001$
	脊髄損傷 <sup>4)</sup>	15	3.8	1.1	$p<0.0001$
	多発性硬化症 <sup>4)</sup>	14	4.2	1.2	$p<0.0001$
脳由来 <sup>注 2)</sup>	脳性麻痺 <sup>5)</sup>	51	3.36	2.14	$p<0.001$
	(4~6 歳)	(14)	(3.29)	(2.14)	( $p<0.001$ )
	(7~16 歳)	(29)	(3.48)	(2.14)	( $p<0.001$ )
	(17 歳~)	(8)	(3.36)	(2.45)	( $p=0.02$ )
	脳性麻痺 <sup>6)</sup>	48	2.77	1.99	$p<0.001$
	(4~6 歳)	(7)	(2.82)	(1.83)	( $p=0.02$ )
	(7~16 歳)	(26)	(2.60)	(1.85)	( $p<0.01$ )
(17 歳~)	(15)	(2.99)	(2.22)	( $p<0.01$ )	
外傷等の脳損傷 <sup>7)</sup>	11	4.16	2.16	$p=0.001$	

注 1) Wilcoxon 符号付順位と検定 (投与前値と 4 時間後値の比較) 注 2) 50µg 投与の成績

#### (3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

<参考>

経口投与試験

①脊髄性筋痙縮患者における検討<sup>8)</sup>

主として脊髄部位に障害の原因をもつ痙性麻痺患者 113 例を対象として、トルペリゾン塩酸塩を対照に二重盲検群間比較試験を実施した。バクロフェンは 1、2 週は 1 日 5mg から 30mg まで漸増、3、4 週は 1 日 30mg 又は 45mg とし、トルペリゾン塩酸塩は 1、2 週は 1 日 300mg、3、4 週は 1 日 300mg 又は 450mg とする 4 週間投与とした。結果は、群間に有意差はなく、バクロフェンは他覚症状のうち、特に伸張反射の抑制において優れており有用性が認められた。

8) 津山直一ほか：新薬と臨床 1977;26(5):805-824

②脳性及び脊髄性痙性麻痺患者における検討<sup>9)</sup>

脳及び脊髄部位に障害をもつ痙性麻痺患者 194 例を対象として、トルペリゾン塩酸塩を対照に二重盲検群間比較試験を実施した。バクロフェンは 1、2 週は 1 日 5mg から 30mg まで漸増、3、4 週は 1 日 30mg 又は 40mg とし、トルペリゾン塩酸塩は 1、2 週は 1 日 300mg、3、4 週は 1 日 300mg 又は 400mg とする 4 週間投与とした。最終全般改善度、副作用の出現率、有用度では、群間に差は認められなかった。

9) 里吉宮二郎ほか：診断と治療 1977;65(7):1328-1336

3) 安全性試験

脊髄由来の痙性麻痺患者及び脳由来の痙性麻痺患者 19 例にポンプ植込み後 6 ヶ月以後平均 1 日投与量 195.10µg～326.90µg のバクロフェンを髄腔内投与し、9～30 ヶ月後に評価した。長期投与において効果は持続した。副作用は 52.6% (19 例中 10 例) に認められ、主なものは便秘、嘔吐、倦怠感、頭痛、感覚減退、そう痒感、末梢冷感が各 10.5% (各 2 例) であった。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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）

使用成績調査<sup>2)</sup>

既存治療で効果不十分な重度の痙性麻痺患者に対して、使用実態下におけるギャバロン髄注の髄腔内単回投与（スクリーニング）及びシンクロメッドポンプを用いたギャバロン髄注の髄腔内持続投与（長期持続投与。ポンプシステム植込みから 1 年間）の安全性及び有効性を検討することを目的として中央登録方式による全例調査を実施した。調査期間は 2005 年 12 月から 2015 年 4 月（但し、成人は 2013 年 8 月 17 日まで）で国内 218 施設から 1,478 例の症例が収集された。スクリーニング期の安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 1,472 例、長期持続投与期の安全性解析対象症例は 744 例、有効性解析対象症例は 742 例であった。

全体の安全性解析対象症例に対する有害事象発現率は 22.7% (335/1,475 例)、副作用発現率は 12.2%

(180/1,475 例) であり、スクリーニング期の副作用発現率は 6.3% (93/1,472 例)、長期持続投与期の副作用発現率は 13.4% (100/744 例) であり、承認時までの試験と比較して発現した副作用の種類や頻度に問題となる事項は認められなかった。また、スクリーニング期の重篤な副作用発現率は 0.4% (6/1,472 例) で、主なものは筋痙縮 2 件、頭痛、筋緊張亢進、感覚鈍麻、間代性痙攣、肝機能異常、筋力低下、横紋筋融解症、尿閉、疼痛、発熱、過量投与が各 1 件であった。長期持続投与期の重篤な副作用発現率は 4.6% (34/744 例) で、主なものは過量投与 5 件、離脱症候群、筋痙縮が各 3 件、肺炎、傾眠、深部静脈血栓症、腸閉塞、嘔吐、筋緊張、神経因性膀胱、呼吸数減少が各 2 件であった。

有効性に関して、下肢左右 8 部位の平均 Ashworth 評点 (抗痙縮効果) の平均値 (全体) は、スクリーニング期で投与前 2.95 から投与後 1.79、長期持続投与期で投与前 3.11 から投与 1 ヶ月後 1.97 へ有意に低下し、その後の各測定時点でも投与前と比較して有意な低下が認められた ( $p<0.0001$ )。なお、本調査において、承認時までの試験で十分検討されていなかった上肢痙縮を有する患者及び多発性硬化症患者に対する抗痙縮効果を検討した結果、上肢左右 8 部位の平均 Ashworth 評点 (抗痙縮効果) の平均値 (全体) は、スクリーニング期で投与前 2.50 から投与後 1.96、長期持続投与期の上肢左右 8 部位で投与前 2.59 から投与 1 ヶ月後 1.95 へ有意に低下し、その後の各測定時点でも投与前と比較して有意な低下が認められた ( $p<0.0001$ )。また、多発性硬化症患者に対する抗痙縮効果も確認された。

調査担当医師判定による有効率は、スクリーニング期では 87.6% (1,290 例/1,472 例)、長期持続投与期では 95.3% (644 例/676 例) であった。

以上の結果より、本剤の髄腔内単回投与及び長期持続投与における安全性及び有効性に問題点は認められず、承認時までの試験で十分な検討ができなかった多発性硬化症由来の痙性麻痺に対する安全性及び有効性、上肢痙縮に対する安全性及び有効性についても問題がないことが確認された。

#### 特定使用成績調査<sup>10)</sup>

使用成績調査における 1 年間の観察期間を終了した患者を対象に、その後 3 年間の経過を観察 (ポンプシステム植込み後から 4 年間) することにより、使用実態下における長期持続投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、調査期間 2006 年 12 月から 2013 年 12 月 (但し、小児のみ 2014 年 6 月まで) で中央登録方式にて実施した。その結果、117 施設より 329 例の登録が得られ、安全性解析対象 329 例、有効性解析対象 327 例について検討した。

安全性解析対象症例に対する副作用発現率は 21.6% (71/329 例) であり、承認時までの試験と比較して発現した副作用の種類や頻度に問題となる事項は認められなかった。また、植込み後 60 日以内が 10.9%、植込み後 61 から 120 日以内では 4.3% と低下し、長期持続投与に伴う副作用発現率の増加傾向は認められなかった。重篤な副作用発現率は 7.6% (25/329 例) で、主なものは筋痙縮 6 件、傾眠、過量投与が各 3 件、離脱症候群、死亡、歩行障害、薬物耐性が各 2 件であった。

有効性に関しては、下肢左右 8 部位の平均 Ashworth 評点の平均値 (全体) は、投与前の 3.11 からポンプシステム植込み 1 ヶ月後に 1.97 と有意に低下し ( $p<0.0001$ )、その後、48 ヶ月後まで同様の平均値で推移した。ポンプシステム植込み後の各測定時点の平均値は、投与前値と比較して有意な低下が認められた ( $p<0.0001$ )、承認時までの試験と同様に長期に亘る抗痙縮効果が確認された。また、承認時までの試験で十分検討されていなかった上肢痙縮を有する患者及び多発性硬化症患者に対する抗痙縮効果を検討した結果、上肢左右 8 部位の平均 Ashworth 評点の平均値 (全体) は、投与前 2.58 からポンプシステム植込み 1 ヶ月後 1.96 と低下し、その後、48 ヶ月後まで同様の平均値で推移した。ポンプシステム植込み後の各測定時点の平均値は、投与前値と比較して有意な低下が認められた ( $p<0.0001$ )。また、多発性硬化症患者に対する抗痙縮効果も確認された。

調査担当医師判定による有効率 (総合評価) は、ポンプシステム植込み手術後 48 ヶ月間の長期に亘り 90% 以上、多発性硬化症に対する有効率 (総合評価) も 48 ヶ月間の長期に亘り 80% 以上で推移した。

以上の結果より、本剤の長期使用における安全性及び有効性に問題点は認められず、承認時までの試験で十分な検討ができなかった多発性硬化症由来の痙性麻痺に対する安全性及び有効性、上肢痙縮に対する安全性及び有効性についても本剤の安全性及び有効性に問題がないことが確認された。

2) 山口広貴ほか：臨床医薬 2016;32(6):419-467

10) 山口広貴ほか：臨床医薬 2016;32(6):469-509

## 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

製造販売承認取得時（2005年4月11日）、小児に対する用法及び用量の追加承認取得時（2007年1月26日）に次の承認条件が付与された。

使用成績調査の概要は上記「V.3.(6)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）」参照

### 承認条件

- ①市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、全ての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること\*。
- ②本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、本剤を納入する前に予め講習（ポンプシステムに関する事項を含む）を実施する等の適切な措置を講じること。

\*：成人への対応については使用成績調査の中間解析結果に基づき事務連絡（2012年8月6日付）で承認条件①は解除された。また、小児への対応については使用成績調査の結果に基づき再審査結果通知日（2018年3月29日付）に承認条件①は解除された。

## 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

チザニジン塩酸塩、ダントロレンナトリウム水和物、エペリゾン塩酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

## 2. 薬理作用

## (1)作用部位・作用機序

1) 作用部位：主に脊髄、他に大脳皮質、視床下部、脳幹

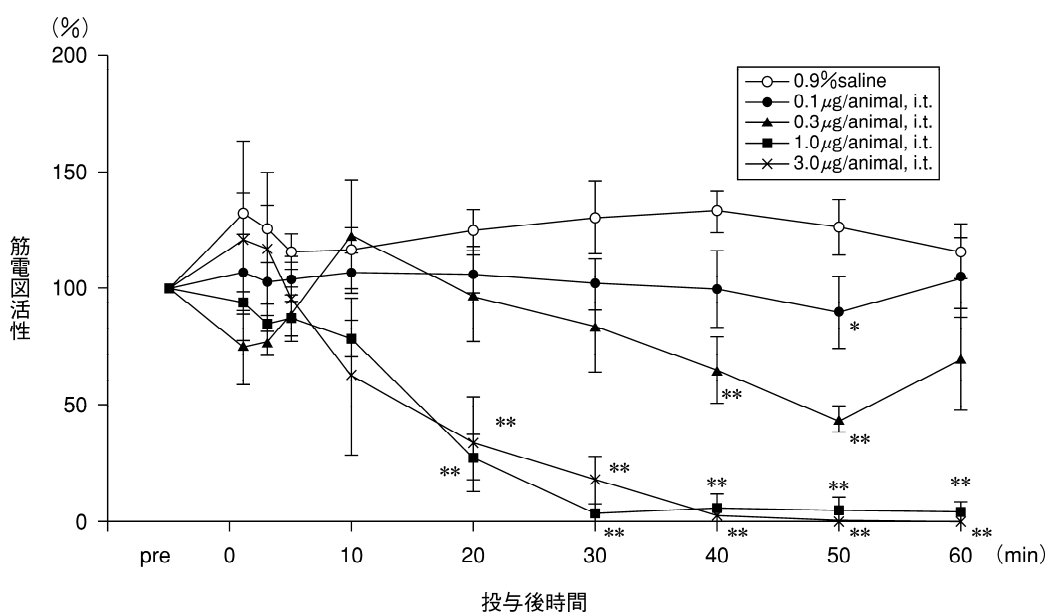
2) 作用機序：バクロフェンは $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) の誘導體で、脊髄の単シナプス及び多シナプス反射の両方を抑制し、 $\gamma$ -運動ニューロンの活性を低下させる抗痙縮剤である。また、痛覚の閾値を上昇させ鎮痛作用を示す。

## (2)薬効を裏付ける試験成績

髄腔内投与

1) 貧血性除脳固縮に対する作用<sup>1)</sup>

ラットの貧血性除脳固縮モデルにおいて、バクロフェン 0.1~3 $\mu$ g/animal の髄腔内投与(i.t.)はラットの筋電図活性を用量依存的に抑制した。筋電図活性を 50%抑制する用量 (ID<sub>50</sub> 値) は 0.31 $\mu$ g/animal (=0.0011~0.0013mg/kg) であった。



貧血性除脳固縮に対するバクロフェンの作用

mean $\pm$ SE (投与前値に対する%)

Dunnett's test : \* $P$ <0.05 ; \*\* $P$ <0.01 (0.9%saline との比較)

バクロフェン 0.1~10mg/kg の静脈内投与でも同様の作用が認められ、ID<sub>50</sub> 値は 0.43mg/kg であった。すなわち、バクロフェンの髄腔内投与は静脈内投与の 1/300 未満の用量で同等の筋電図活性抑制作用を示した。

2) 自発脳波に対する作用

ラットを用い、自発脳波（海馬及び新皮質知覚運動野）を指標として中枢作用を検討した。バクロフェン 30 $\mu$ g/animal/30min の髄腔内投与はラットの自発脳波に影響を及ぼさなかった。一方、バクロフェン 30mg/kg/30min の静脈内投与は全例に平坦脳波を誘発し、一部では鋭波あるいは棘波が認められた。異常脳波発現までの時間から異常脳波誘発用量は 11mg/kg、無影響量は 5mg/kg と算出された。貧血性除脳固縮における有効用量と脳波に対する無影響量の比から、髄腔内及び静脈内投与時における安全係数はそれぞれ 97 以上及び 12 と概算された。

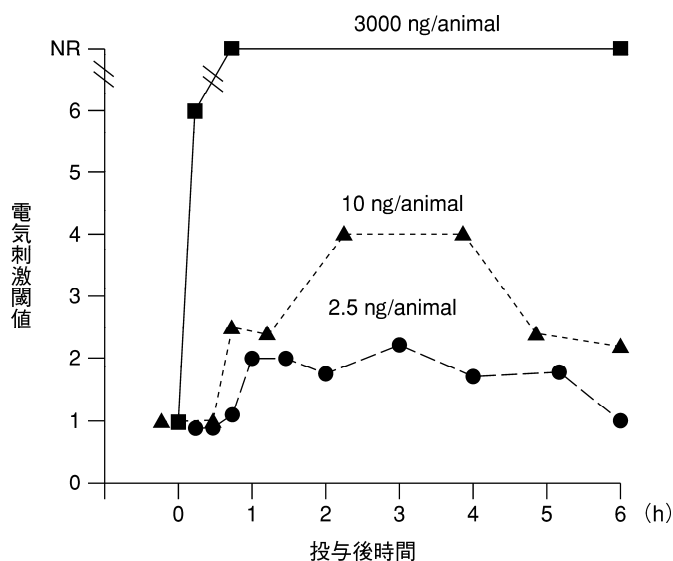
自発脳波に対するバクロフェンの作用

バクロフェン投与経路	異常脳波誘発用量	脳波に対する無影響用量 (NOEL)	貧血性除脳固縮モデルにおける有効用量 <sup>注1)</sup> (ID <sub>50</sub> )	安全係数 (NOEL/ID <sub>50</sub> )
髄腔内	> 30 $\mu$ g/animal	$\geq$ 30 $\mu$ g/animal	0.31 $\mu$ g/animal	$\geq$ 97
静脈内	11mg/kg	5mg/kg	0.43mg/kg	12

注1) (1)貧血性除脳固縮に対する作用の成績を引用

3) 多シナプス反射抑制作用<sup>12)</sup>

ウサギを用い、片側肢足底を電気刺激した時に得られる反対側肢の伸展反応（交差伸展反射）を指標として多シナプス反射抑制作用を検討した。バクロフェンの髄腔内投与は後肢交差伸展反射を用量依存的に抑制した。電気刺激閾値を有意に増加するために必要なバクロフェンの最小用量は 2.5~5ng/animal であった。



後肢交差伸展反射に対するバクロフェンの作用

電気刺激閾値は投与前値に対する倍率を示す  
NR：反応なし

4) 単シナプス及び多シナプス反射抑制作用<sup>13)</sup>

ラットを用い、Hoffmann 反射（単シナプス反射）は左脛骨神経の電気刺激により得られる同側後肢足底筋の筋電図を、屈筋反射（多シナプス反射）は左後肢の電気刺激により得られる同側脛骨筋の筋電図を指標に、バクロフェンの反射抑制作用を検討した。バクロフェン 2nmol/animal (=427ng/animal) の髄腔内投与は Hoffmann 反射（単シナプス反射）電位及び屈筋反射（多シナプス反射）電位を低下させた。

## Hoffmann 反射及び屈筋反射に対するバクロフェンの作用

	Hoffmann 反射電位	屈筋反射電位
生理食塩液	100±6	97±7
バクロフェン	28±5***	27±6***

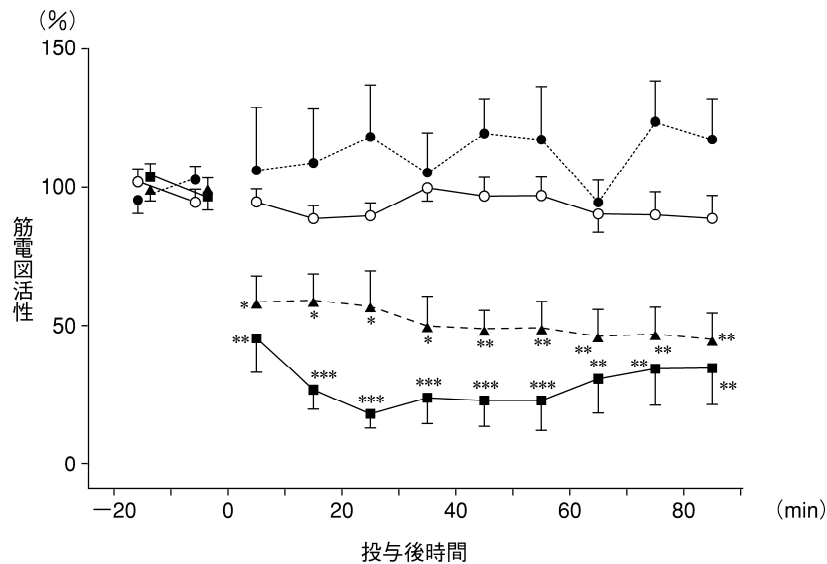
mean±SE (投与前値に対する%)

Student's t-test : \*\*\* $P$ <0.001

5) 遺伝性痙性ラットにおける筋弛緩作用<sup>13)</sup>

遺伝性痙性ラットの腓腹筋の筋電図を指標に、バクロフェンの筋弛緩作用を検討した。バクロフェン 1 及び 2nmol/animal (=214 及び 427ng/animal) の髄腔内投与は筋電図活性を用量依存的に低下させ、その作用は 4~6 時間持続した。

本作用は GABA<sub>B</sub> 受容体拮抗薬  $\delta$ -aminovalerate (500nmol/animal) の髄腔内投与によって抑制されたが、GABA<sub>A</sub> 受容体拮抗薬 bicuculline (1nmol/animal) の髄腔内投与によっては影響されなかった。なお、バクロフェン 5 及び 10mg/kg の腹腔内投与によっても用量依存的な筋電図活性低下作用が認められた。



## 遺伝性痙性ラットの筋電図活性に対するバクロフェンの作用

mean±SE (投与前値に対する%)

Student's t-test : \* $P$ <0.05 ; \*\* $P$ <0.01 ; \*\*\* $P$ <0.001 (生理食塩液との比較)

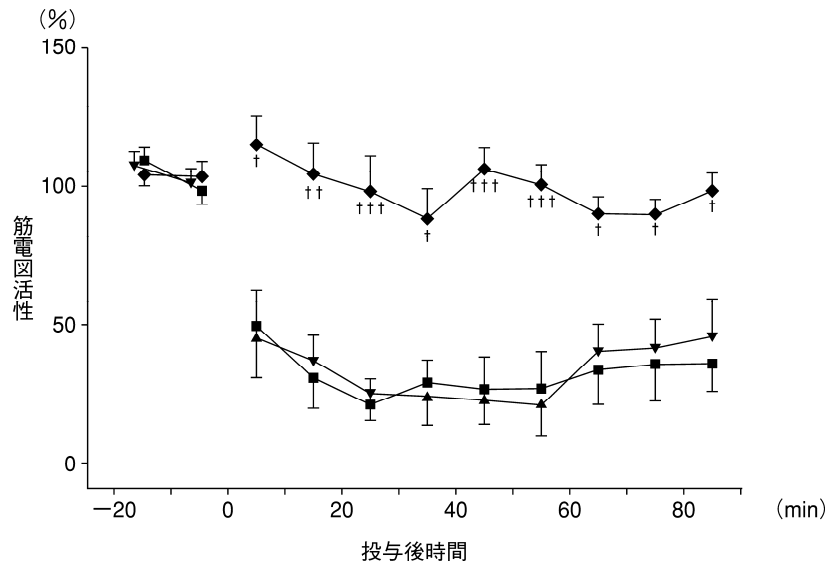
○ : 生理食塩液

● : バクロフェン 0.2nmol/animal、 i.t.

▲ : バクロフェン 1.0nmol/animal、 i.t.

■ : バクロフェン 2.0nmol/animal、 i.t.





遺伝性痙性ラットの筋電図活性に対するバクロフェンの作用  
(GABA 受容体拮抗薬による拮抗作用)

mean ± SE (投与前値に対する%)

Student's t-test : † $P < 0.05$  ; †† $P < 0.01$  ; ††† $P < 0.001$  (バクロフェン投与群との比較)

■ : バクロフェン 2.0nmol/animal, i.t.

▼ : バクロフェン 2.0nmol/animal, i.t. + Bicuculline 1 nmol/animal, i.t.

◆ : バクロフェン 2.0nmol/animal, i.t. +  $\delta$ -aminovalerate 500 nmol/animal, i.t.

6) 泌尿器に対する作用<sup>14)</sup>

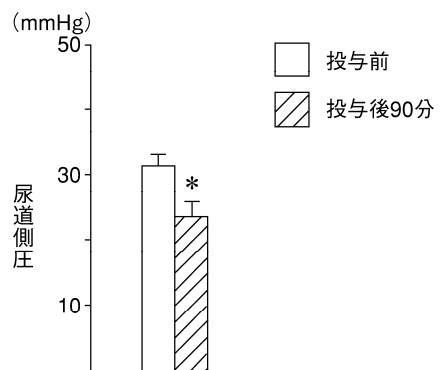
イヌを用い、膀胱内圧及び尿道側圧に及ぼす影響を検討した。バクロフェン 0.03mg/kg の髄腔内投与は膀胱内圧及び尿道側圧を低下させた。本作用は投与 30 分後に発現し、60 分後及び 90 分後ではさらに増強された。

膀胱内圧に対するバクロフェンの作用

投与後時間	最大選択容量における膀胱内圧 (mmHg)
投与前	17.5 ± 2.2
30 分	13.6 ± 1.8
60 分	11.1 ± 1.4**
90 分	10.4 ± 1.1**

mean ± SE

Wilcoxon matched pairs test : \*\* $P < 0.005$  (投与前値との比較)



尿道側圧に対するバクロフェンの作用

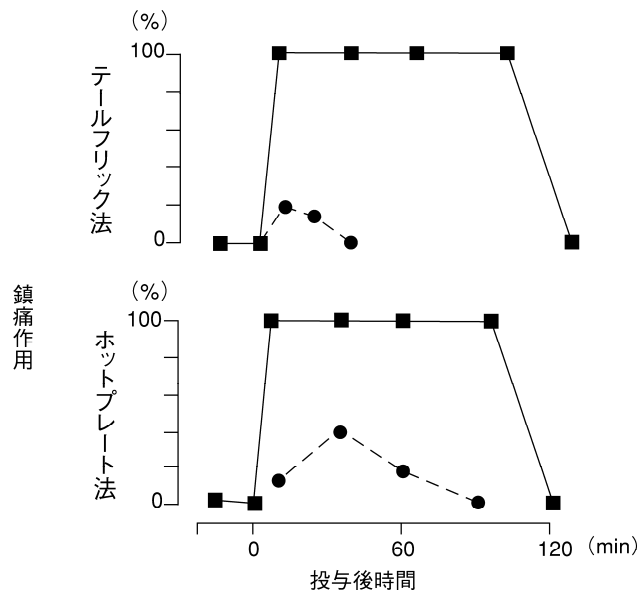
mean ± SE

Wilcoxon matched pairs test : \* $P < 0.025$  (投与前値との比較)

## 7) 鎮痛作用

①ラット<sup>15)</sup>

ラットを用い、テールフリック法（ランプ光照射）及びホットプレート法（ $55 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ）により鎮痛作用を検討した。*l*-バクロフェン 0.01~1 $\mu\text{g}/\text{animal}$  の髄腔内投与は用量依存的な鎮痛作用を示し、本作用はオピオイド受容体拮抗 naloxone (1mg/kg, i.p.) によって拮抗されなかった。運動機能障害は 0.01 及び 0.1 $\mu\text{g}/\text{animal}$  では認められず、1 $\mu\text{g}/\text{animal}$  で軽度認められた。なお、*d*-バクロフェンの鎮痛活性は*l*-バクロフェンの 1/100 以下であった。



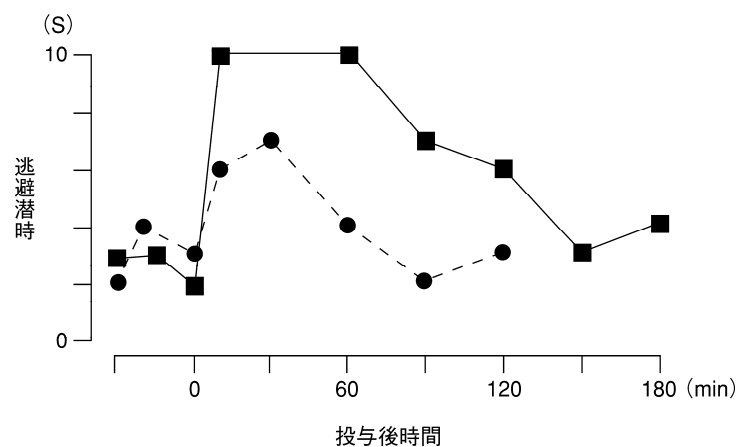
バクロフェンの鎮痛作用 (ラット)

● : *l*-バクロフェン 0.01 $\mu\text{g}/\text{animal}$ , i.t.  
 ■ : *l*-バクロフェン 0.1 $\mu\text{g}/\text{animal}$ , i.t.

②ネコ<sup>15)</sup>

ネコを用い、サーマルプローブ（ $70^\circ\text{C}$ ）尾押し付け法により鎮痛作用を検討した。

*l*-バクロフェン 4 及び 20 $\mu\text{g}/\text{animal}$  の髄腔内投与は用量依存的な鎮痛作用を示した。運動機能障害は認められなかった。

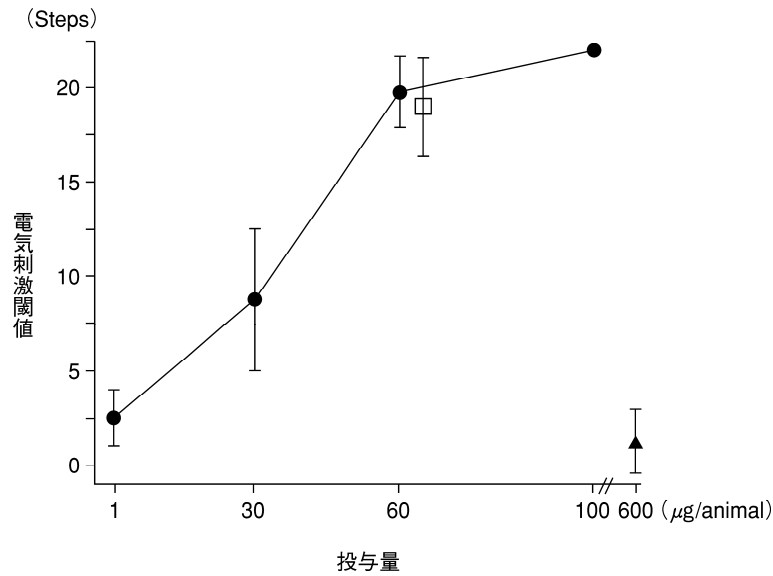


バクロフェンの鎮痛作用 (ネコ)

● : *l*-バクロフェン 4 $\mu\text{g}/\text{animal}$ , i.t.  
 ■ : *l*-バクロフェン 20 $\mu\text{g}/\text{animal}$ , i.t.

③サル<sup>16)</sup>

サルを用い、オペラントショック法により鎮痛作用を検討した。*l*-バクロフェン 1~100 $\mu$ g/animal の髄腔内投与は用量依存的な鎮痛作用を示し、本作用はオピオイド受容体拮抗薬 naloxone (1mg/kg, i.m.) によって拮抗されなかった。*l*-バクロフェン 60 $\mu$ g/animal では中程度の筋弛緩、100 $\mu$ g/animal では腱反射の消失及び筋力低下が認められたが、行動上の抑制は認められなかった。*d*-バクロフェン 600 $\mu$ g/animal の髄腔内投与及び*l*-バクロフェン 100 $\mu$ g/animal の筋肉内投与は鎮痛作用をほとんど示さなかった。



バクロフェンの鎮痛作用 (サル)

mean  $\pm$  SE

● : *l*-バクロフェン 1~100 $\mu$ g/animal, i.t.

▲ : *d*-バクロフェン 600 $\mu$ g/animal, i.t.

□ : *l*-バクロフェン 60 $\mu$ g/animal, i.t.+Naloxon 1mg/kg, i.m.

8) GABA<sub>B</sub> 受容体の Down-regulation<sup>17)</sup>

ラットの髄腔内にカテーテルを留置し、浸透圧ミニポンプを用いてバクロフェン 0.5 $\mu$ g/animal/h (後肢筋力に影響を及ぼさない最高用量) 又は生理食塩液を 4 週間持続投与した。投与終了後に脊髓腰部を摘出し、その切片を作成して GABA<sub>B</sub> 受容体をオートラジオグラフィにより測定した。バクロフェン投与群では生理食塩液投与群と比較して、膠様質 (脊髓において GABA<sub>B</sub> 結合部位の最も多い部分) における GABA<sub>B</sub> 受容体数が 36%減少していた。

9) 筋電図学的改善作用

癱性麻痺患者において他動的伸展反射及び誘発筋電図法による検討の結果、クローヌス等の減少<sup>18)</sup>及び H 波回復曲線の改善作用<sup>19,20)</sup>が認められている (いずれも経口投与)。

10) 薬効薬理データ（静脈内・腹腔内投与、*in vitro*）<sup>21,22,23)</sup>

## 脊髄機能への作用

試験項目	使用動物	投与量・経路	試験成績
単シナプス及び多シナプス反射	ラット 脊髄ラット	0.5～4mg/kg i.v.	単シナプス及び多シナプス反射を用量依存的に抑制
	麻酔ネコ 中枢部除脳ネコ 脊髄ネコ	1、2、3mg/kg i.v.	2mg/kg で単シナプス及び多シナプス脊髄反射を約 50%抑制
精髄反射（交叉性伸展反射）に対する作用	ヒヨコ	1.25～20mg/kg i.v.	1.25～10mg/kg i.v.の範囲で交叉性伸展反射を用量依存性に抑制 10mg/kg i.v では投与約 20 分後に約 100%抑制 20mg/kg i.v では投与約 10 分後にほぼ完全な抑制
	カエル	10 <sup>-6</sup> ～10 <sup>-5</sup> M <i>in vitro</i>	摘出灌流脊髄の前根から得られた自発反射は 10 <sup>-6</sup> ～10 <sup>-5</sup> M で用量依存性に抑制 前根反射電位のうち、第一スパイク電位を強く抑制した（10 <sup>-5</sup> ～10 <sup>-4</sup> M）が、それに続く多シナプス性反射電位にはほとんど抑制作用を示さない
Renshaw 細胞活性	除脳ネコ 除脳脊髄ネコ 麻酔ネコ 麻酔除脳ネコ 麻酔脊髄ネコ	1、10mg/kg i.v.	発射閾値を低下 自発発射を増加 運動ニューロン逆行性刺激による Renshaw 細胞活性上昇を増強
γ-運動ニューロン	ラット	0.5、1、2mg/kg i.v.	0.5mg/kg から自発発射を抑制 1mg/kg から耳介の機械的刺激により誘発される発射を抑制
	中枢部除脳ネコ	0.8mg/kg i.v.	自発性あるいは腓腹筋-ヒラメ筋-足底筋群の伸長によるニューロン発射を約 50%抑制

i.v. : 静脈内投与

## 除脳固縮への作用

試験項目	使用動物	投与量・経路	試験成績
上丘-下丘間除脳固縮（γ-固縮）	ラット	1.25、2.5、5mg/kg i.v.	用量依存的な抑制
	ネコ	0.3、1、3mg/kg i.v.	用量依存的な抑制 1mg/kg で 87～100%抑制
貧血性除脳固縮（α-固縮）	ラット	1.25、2.5、5mg/kg i.v.	用量依存的な抑制
	ネコ	0.3、1、3mg/kg i.v.	用量依存的な抑制 1mg/kg で 75～87%抑制 3mg/kg で完全に抑制

i.v. : 静脈内投与

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 末梢作用

試験項目	使用動物	投与量・経路	試験成績
Head-drop 試験	ウサギ	4mg/mL を 0.1mL/ 15s で i.v.連続注入	8mg/kg で前枝の弛緩 17mg/kg で全身性弛緩 明瞭な Head-drop は認めず
神経筋接合部 (神経筋伝達)	マウス	50mg/kg i.v.	50mg/kg でわずかに収縮力の増大した例も散見されたが注目すべき作用なし (前脛骨筋)
	ネコ	10mg/kg まで i.v.	作用なし (腓腹筋-ヒラメ筋-足底筋群標本)
筋紡錘 (求心性発射)	ラット	10mg/kg i.v.	筋紡錘発射頻度に影響なし

i.v. : 静脈内投与

### 鎮痛作用

試験項目	使用動物	投与量・経路	試験成績
鎮痛試験 (加圧による刺激)	マウス	5、10、20mg/kg i.p.	5mg/kg で痛覚閾値は約 3 倍に上昇 10、20mg/kg で痛覚閾値は用量依存性に増大
	ラット	10mg/kg i.p. (対照薬：塩酸モルヒネ 10mg/kg i.p.)	約 60 分後に作用は最大値に達し (痛覚発現閾値を約 3.5 倍に上昇)、約 3 時間後にほぼ消失 対照薬のモルヒネは 30 分後に最大作用に達し (痛覚発現閾値を約 4 倍に上昇)、約 3 時間後に消失

i.p. : 腹腔内投与

### (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（髄液中）濃度

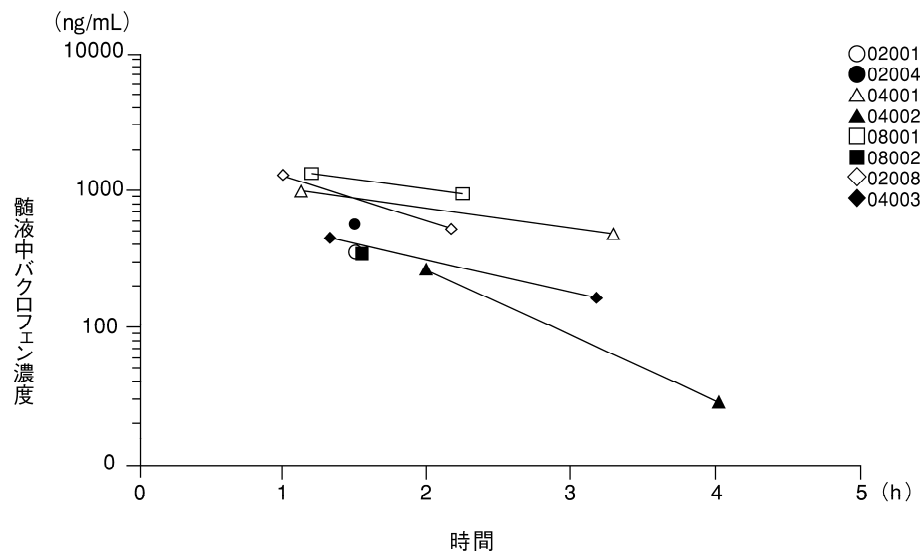
該当資料なし

## (2)最高血中（髄液中）濃度到達時間

該当しない

(3)臨床試験で確認された血中（髄液中）濃度<sup>24)</sup>

国内試験 25 例中髄液及び血液採取に同意した重度痙性麻痺患者（8 例）を対象に本剤 50 $\mu$ g を髄腔内単回投与後の髄液中及び血漿中バクロフェン濃度の動態を検討した。その結果、投与 2 時間後までに測定された髄液中バクロフェン濃度は 350～1320ng/mL、投与 2～4 時間後（4.02 時間を含む）では 29～950ng/mL であり、患者間に大きな変動が認められた。バクロフェンを内服していた 4 例をのぞいた患者の血漿中バクロフェン濃度は投与 1～4 時間後で 0.4～0.6ng/mL であり、髄液中バクロフェン濃度の 1/60～1/3000 程度であった。



個々の被験者における髄液中バクロフェン濃度の推移 (国内)

## &lt;参考&gt;

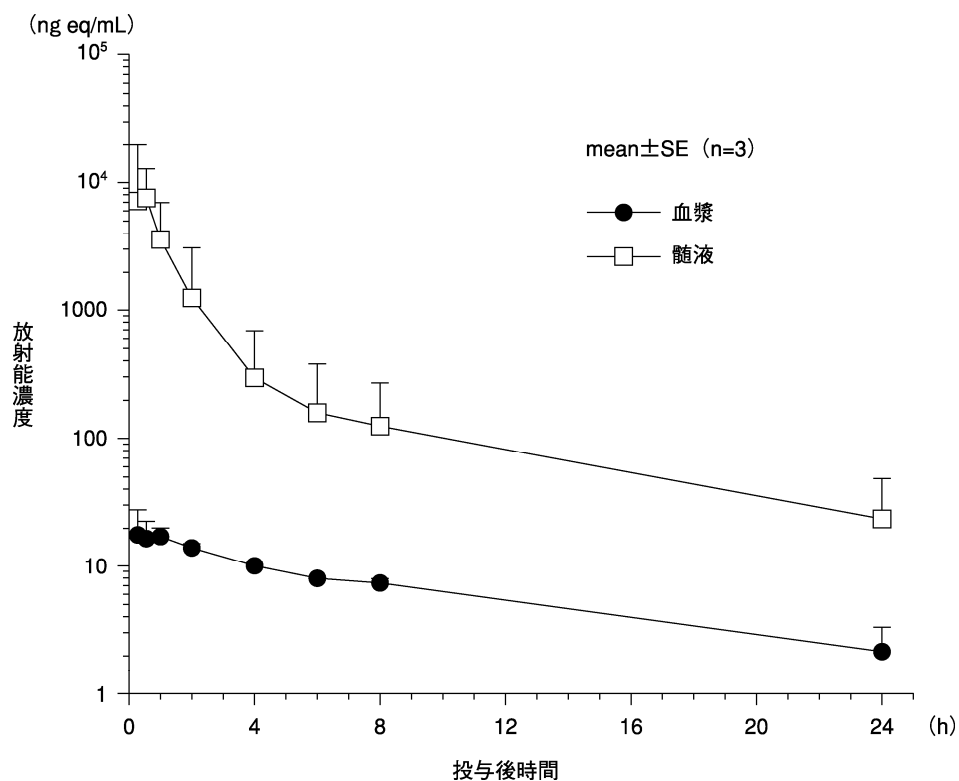
## 1) 外国人データ（髄腔内単回投与）

髄腔内単回投与（50 及び 100 $\mu$ g 投与、スクリーニング試験、n=7）後の患者の髄液中の薬物動態は、時間の経過とともに速やかに減衰したが、1 時間後は 260～1830ng/mL、2 時間後は 170～690ng/mL、3 時間後は 90～340ng/mL、4 時間後は 180～250ng/mL であった。バクロフェンの髄液中における生物学的半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 1.51 時間、クリアランスは 32.1mL/h、分布容積は 73.8mL であった。

髄腔内持続投与时（長期持続投与試験、n=10）では、バクロフェン 3.96～24.90 $\mu$ g/h（95～598 $\mu$ g/日）を髄腔内持続投与した時の髄液中バクロフェン濃度は、腰部では 76～1240ng/mL、脳槽部では 39～410ng/mL であり、脳槽部での髄液中バクロフェン濃度は腰部と比較して約 1/4 の濃度であった。また、腰部での髄液中バクロフェン濃度から算出したクリアランスは 29.9mL/h であった。

2) 動物データ（髄腔内単回投与）<sup>25)</sup>

雄性イヌに <sup>14</sup>C-バクロフェン 250 $\mu$ g（約 0.019mg/kg）を髄腔内単回投与した場合、髄液中放射能濃度は投与後 0.58 時間で最高濃度（ $C_{max}$ 、11263.7ng/mL）に達し、生物学的半減期は 0.54 時間（投与 2 又は 4 時間後まで）及び 8.2 時間（投与 4 又は 6 時間後以降）であった。髄液中放射能濃度の  $AUC_{0-inf}$  は 11900ng/mL であった。血漿中放射能濃度は髄腔内投与 0.50 時間後で  $C_{max}$ （20.5ng/mL）に達し、生物学的半減期は 8.0 時間であった。髄腔内投与時の血漿中濃度の  $AUC_{0-inf}$  は 196ng/mL であった。



イヌにおける髄腔内単回投与時の髄液中及び血漿中濃度推移

3) 動物データ（髄腔内及び経口単回投与時の髄液中、血漿中濃度の比較）

イヌに <sup>14</sup>C-バクロフェン 1mg/kg の用量で経口単回投与した時、血漿中放射能濃度は投与後 0.38 時間に  $C_{max}$ （1541.7ng eq./mL）に達し、 $AUC_{0-inf}$  は 8370ng eq.·h/mL であった。また、髄液中濃度は、経口投与後 2.4 時間に  $C_{max}$ （325.5ng eq./mL）に達した。

髄腔内投与及び経口投与時の成績より髄液中放射能濃度/血漿中放射能濃度比を算出したところ、髄液と血漿の最高濃度比  $C_{max-CSF}/C_{max-Plasma}$  は髄腔内投与時及び経口投与時でそれぞれ 549 及び 0.21 であった。

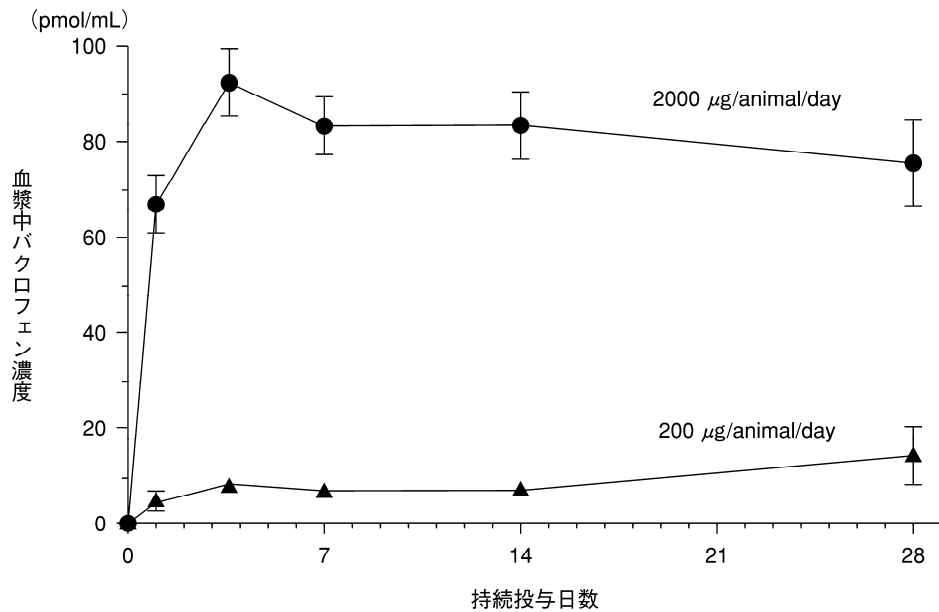
イヌにおける <sup>14</sup>C-バクロフェン髄腔内又は経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量/パラメータ	髄腔内投与	経口投与
投与量 (mg/kg)	0.019 <sup>注1)</sup>	1
最高血漿中濃度： $C_{max-Plasma}$ (ng eq./mL)	20.5	1541.7
最高髄液中濃度： $C_{max-CSF}$ (ng eq./mL)	11263.7	325.5
髄液中濃度/血漿中濃度比： $C_{max-CSF}/C_{max-Plasma}$	549	0.21
血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-inf}$ , ng eq.·h/mL)	196	8370

注 1) 使用したイヌの平均体重 (13kg) から換算：0.25 (mg/animal) ÷ 13 = 0.019 (mg/kg)

## 4) 動物データ (髄腔内持続投与)

イヌに 200 あるいは 2000 $\mu\text{g/animal/day}$  の用量で植込みポンプを用い 28 日間髄腔内持続投与した場合の血漿中濃度は投与開始後 3~7 日でほぼ一定となった。

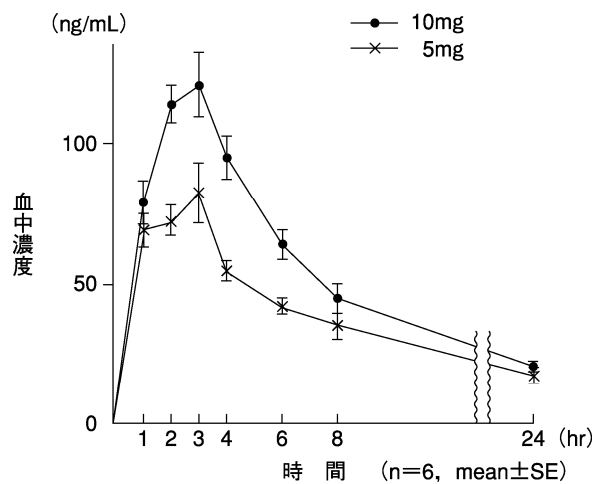


イヌにおける髄腔内反復投与時の血漿中濃度

mean  $\pm$  SE, n=4

## 5) 単回経口投与

健康成人にバクロフェン 5mg、10mg を食直後経口投与した場合、投与後 3 時間で最高血中濃度 (それぞれ 82.8ng/mL、121.8ng/mL) に達した<sup>26)</sup>。



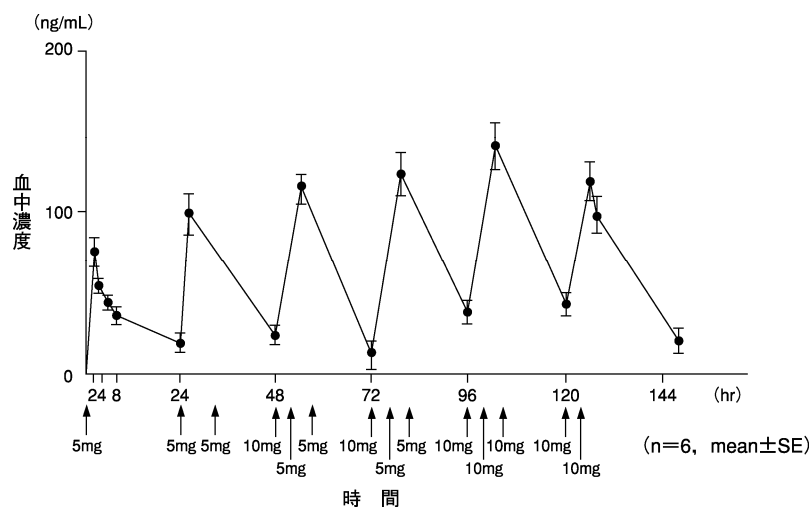
生物学的半減期 10mg投与：3.6時間  
5mg投与：4.5時間

バクロフェン (5mg、10mg) 単回経口投与後の血中濃度



6) 連続経口投与

連続経口投与により 5 日間で 5mg/日から 30mg/日へ漸増した場合、1～5 日では投与量の増加に伴い血中濃度が上昇する傾向を示したが、6 日目に一定になる傾向が認められた<sup>26)</sup>。



バクロフェン連続投与後の血中濃度

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当しない

(3)バイオアベイラビリティ

該当しない

(4)消失速度定数

該当資料なし

<参考：外国人データ>

生物学的半減期 ( $t_{1/2}$ ) : 1.51 時間 (50 あるいは 100 $\mu$ g 髄腔内単回投与)

(5)クリアランス

該当資料なし

<参考：外国人データ>

バクロフェンの髄液中におけるクリアランスは 32.1mL/h (50 あるいは 100 $\mu$ g 髄腔内単回投与)

(6)分布容積

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

バクロフェンの髄液中における分布容積は 73.8mL (50 あるいは 100 $\mu$ g 髄腔内単回投与)

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

＜参考：動物データ＞<sup>27)</sup>

血漿蛋白結合率は低い。

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞<sup>28)</sup>

血液－脳関門を通過する。

ラットに <sup>14</sup>C-バクロフェン 10mg/kg を静脈内投与し、末梢神経、脳内及び血中濃度の経時的変化を検討した。脳内分布濃度は血中、末梢神経内濃度に比して低濃度であり、消失速度は遅延傾向を示した。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞<sup>29)</sup>

妊娠ラットに <sup>14</sup>C-バクロフェン 6.3mg/kg の用量で 12 日間反復静脈内投与した時、投与後 24 時間の放射能濃度は一部の組織で反復投与によりわずかに増大したが、著明な増大は認められなかった。

<sup>14</sup>C-バクロフェンを妊娠ラットに 6.3mg/kg の用量で 1 日 1 回  
12 日間静脈内反復投与した時の組織中放射能濃度

組 織	バクロフェン当量濃度 ( $\mu$ g eq./mL or g)		
	投与 2 日	投与 5 日	投与 12 日
	24 時間	24 時間	24 時間
母体血液	0.057 (n=2)	0.060 (n=3)	0.066 (n=2)
母体大脳皮質	0.052 (n=2)	0.063 (n=3)	0.058 (n=2)
母体肝臓	0.109 (n=2)	0.123 (n=3)	0.151 (n=2)
母体坐骨神経	0.278 (n=2)	0.354 (n=3)	0.222 (n=2)
胎盤	0.075 (n=2)	0.097 (n=3)	0.064 (n=2)
胎児血液	0.065 (n=2)	0.073 (n=3)	0.070 (n=2)
胎児全脳	0.045 (n=2)	0.055 (n=3)	0.057 (n=2)
胎児肝臓	0.093 (n=2)	0.113 (n=3)	0.094 (n=2)
羊水	0.257 (n=2)	0.309 (n=3)	0.195 (n=2)

数値は平均値を示す。

括弧内の n は動物数を示す。

妊娠第 20～21 日目のラットに <sup>14</sup>C-バクロフェン 6.3mg/kg の用量で静脈内投与後、経時的に母体血液、羊水、胎児血液、胎児肝臓及び胎盤中の放射能を測定した。投与後 6 時間までの胎児血液、胎児肝臓及び胎盤中の濃度は母体血液中濃度に比して低かった。胎盤、胎児血液及び羊水中濃度の  $t_{max}$  はそれぞれ 15 分、30 分及

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

び 6 時間であり、以降減衰した。これら臓器中の放射能濃度の減衰は母体血中からの減衰に比べて緩慢であった。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ><sup>29)</sup>

分娩後の授乳中ラットで、乳汁中へは投与後 24 時間までに投与量の 0.0062%が移行した。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

「Ⅶ. 4. (5)その他の組織への移行性」参照

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

ラットに <sup>14</sup>C-バクロフェン 0.3mg/kg の用量で髄腔内又は静脈内に単回投与し、ラジオリミノグラフィ法により組織中濃度を測定して、投与経路による分布の相違を比較した。

髄腔内投与後の放射能は、多くの組織で投与後 3 時間に最高濃度に達した。

<sup>14</sup>C-バクロフェンをラットに 0.3mg/kg の用量で髄腔内又は静脈内単回投与時の組織中放射能濃度

組 織	放射能濃度 (ng eq./mL or g)							
	髄腔内投与				静脈内投与			
	15 分	1 時間	3 時間	24 時間	15 分	1 時間	3 時間	24 時間
血液	385.12	181.55	185.02	95.81	283.82	112.96	25.70	N.D.
大脳	N.D.	29.97	36.99	19.84	18.33	(9.17)	(8.73)	N.D.
小脳	13.08	(8.82)	78.93	24.37	23.21	(9.97)	(8.91)	N.D.
眼球	N.D.	N.D.	N.D.	(9.35)	N.D.	(9.17)	N.D.	N.D.
心臓	72.62	42.41	101.23	92.34	181.46	114.65	28.46	N.D.
肺	166.34	82.30	168.67	78.98	352.85	72.77	15.39	N.D.
肝臓	122.64	89.77	216.21	138.72	563.98	142.72	28.37	N.D.
腎臓	1311.87	674.70	1304.41	881.55	4883.21	841.48	145.21	(8.73)
脾臓	104.43	45.52	134.28	93.68	347.98	103.01	18.59	N.D.
膵臓	70.57	39.03	99.54	91.99	301.77	139.70	20.81	N.D.
白色脂肪	28.92	N.D.	N.D.	N.D.	41.65	18.40	N.D.	N.D.
睾丸	17.70	(9.00)	26.15	39.56	65.60	34.59	19.30	N.D.
骨格筋	29.97	22.77	61.24	80.26	154.90	120.33	26.06	N.D.
脊髄頸部*	392.05	1297.66	4586.52	218.87	(10.69)	12.02	(10.69)	N.D.
脊髄胸部*	11742.60	72234.19	67128.61	1811.32	(8.38)	(11.04)	(11.40)	N.D.
脳室	527.37	724.01	1221.24	44.72	23.57	13.00	(10.69)	N.D.
横静脈洞	140.77	145.03	239.66	59.82	322.74	98.30	17.35	N.D.

\*髄液も含まれる

n=1

N.D. : オートラジオグラム上で検出できず

括弧内の数字は定量限界以下の測定値 (定量限界=11.57ng eq./g)

## 5. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

## &lt;参考：経口投与&gt;

投与量の約 15%が肝臓において代謝され、残りは未変化体として排泄される。

## (2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

主代謝物の生成に CYP 分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4）は関与しない。

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

## (4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

## &lt;参考：経口投与&gt;

バクロフェンを経口投与した場合、大部分が未変化体として存在する。一部は酸化的脱アミノ化されて 4-hydroxy-3-(4-chlorophenyl) butyric acid に代謝される<sup>28)</sup>。

代謝物にはわずかに活性が認められる。

## (5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

## (1)排泄部位及び経路

主として腎臓から（尿中に）排泄される。（髄腔内に投与されたバクロフェンは、髄液の循環血中への流出にともなって髄腔から消失すると推定された。）

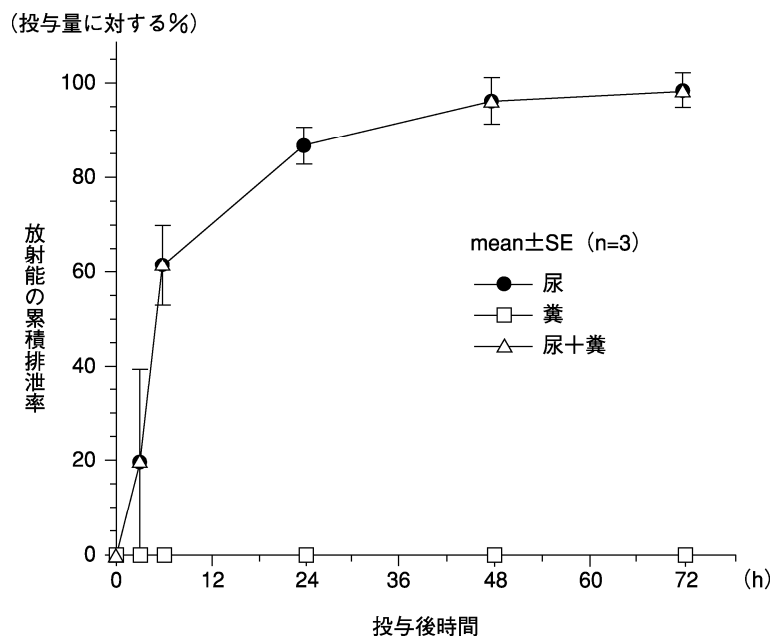
## (2)排泄率

## 髄腔内投与時の排泄

該当資料なし

## &lt;参考：動物データ&gt;

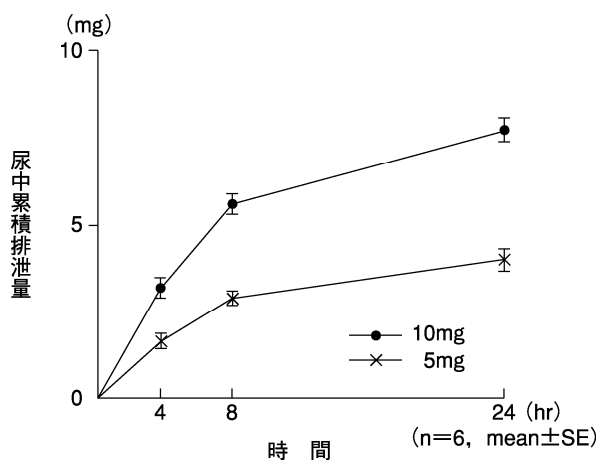
雄性イヌに <sup>14</sup>C-バクロフェンを 250 $\mu$ g（約 0.019mg/kg）を髄腔内単回投与した場合、投与後 6 時間までに投与量の 61.3%が尿中に排泄された。また投与後 48 時間までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ投与量の 96.3%、0.0%で、合計 96.3%であった。投与後 72 時間までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ投与量の 98.5%、0.1%であった<sup>25)</sup>。



イヌにおける髄腔内単回投与時の尿中及び糞中累積排泄率

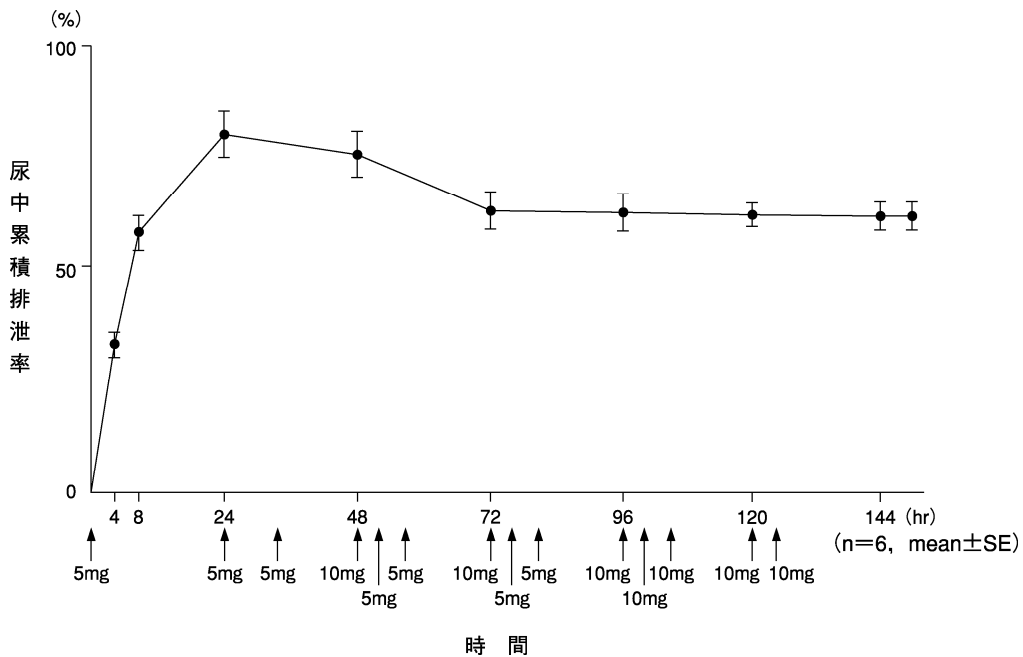
<参考：経口投与><sup>26)</sup>

- 健康成人にバクロフェン 5mg、10mg を単回経口投与した場合、尿中排泄率は下図のように投与後 24 時間でそれぞれ投与量の約 81%、79%であった。



バクロフェン単回経口投与後の尿中累積排泄量

- 2) 健康成人に漸増法により連続経口投与した場合、累積投与量に対して尿中排泄率は1日目80.8%、2日目75.8%であり、3日目以降は62~63%と一定であった。



バクロフェン連続経口投与後の尿中累積排泄率

<参考：動物（経口）データ>

- 1) イヌに  $^{14}\text{C}$ -バクロフェンを  $1\text{mg}/\text{animal}$  の用量で経口単回投与後 48 時間までの尿中、糞中への放射能の累積排泄率はそれぞれ投与量の 91.3%、1.7%で、合計 93.0%であった。イヌにおける経口投与時の尿中排泄速度は髄腔内投与のそれとほぼ同様であった。
- 2) ラットに  $^{14}\text{C}$ -バクロフェン  $6.3\text{mg}/\text{kg}$  を単回経口投与したところ、尿中には 12 時間、24 時間後でそれぞれ投与量の 66.3%、77.2%が排泄され、糞中、胆汁中には 48 時間までにそれぞれ投与量の 0.99%、3.47%が排泄された<sup>27)</sup>。

(3)排泄速度

該当資料なし

<参考>

「VII.6.(2)排泄率」参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【 警 告 】

1. 本剤の長期持続投与は、本剤の髄腔内持続投与用に承認された専用のポンプシステムと組み合わせて行うため、ポンプシステムの植込み手術ならびに専用機器による用量の調節を伴う。したがって、本剤の長期持続投与は、当該手技及び専用機器の取り扱いに関する講習を受けた上で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師のみが行うこと。
2. 本剤の長期連用中に投与が突然中断されると離脱症状（高熱、精神状態の変化、強いリバウンド痙縮、筋硬直、横紋筋融解症等）が発現し、死亡に至る例も報告されているので、「使用上の注意」に十分留意し、離脱症状が発現しないよう適切な措置を講じるとともに、患者に対し離脱症状発現の可能性について十分説明すること（「重要な基本的注意」の項参照）。
3. 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の危険性、本剤の投与が長期にわたる可能性があること、ならびに長期持続投与時には専用のポンプシステムと組み合わせて使用する必要があり、ポンプシステムに由来する危険性があることを十分に説明し、文書による同意を得た上で投与を開始すること。

解説：本剤により発現する重篤な有害事象として離脱症状と過量投与がある。いずれもポンプシステムの不具合や手技に起因して発現する。本剤の過量投与、離脱症状を回避し、適切に対応するためには、本剤及びポンプシステムに関して医師が十分理解をした上で使用されなければならない。また、異常が起きた場合にすぐに来院していただくために、患者に対して本剤及びポンプシステムに関する危険性を十分に説明しておく必要がある。

1. 講習を受け本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師のみが本剤の長期持続投与を行うことができる。
2. 国内臨床試験では離脱症状が発現した症例はなかったが、海外では離脱症状による死亡例が報告されている（「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」参照）。
3. 本剤が安全に用いられるためには患者自身及び患者と共に生活する家族や介護者も本剤の安全性と有効性に関する知識を身に付けておく必要がある。特に、離脱症状、過量投与等が発現した場合の初期症状に関する具体的な知識は、重症化防止のために非常に重要である。患者用教育資材及び同意説明文書を用いて、患者、家族、介護者等へも十分な説明が必要である。

### 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）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ポンプシステム植込み前に感染症に罹患している患者〔感染症に罹患している患者では、術後の合併症のリスクが高まるため。〕

解説：1. ギャバロン錠 5mg・錠 10mg と共通する注意事項として設定している。一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再投与すると、重篤な過敏症を引き起こすおそれがある。

2. 感染症に罹患している患者では、ポンプ植込み術後の合併症のリスクが高まるといわれている。

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」参照

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) てんかん患者及びその既往歴のある患者〔症状を誘発するおそれがある。〕
- (2) 精神障害のある患者〔精神症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 消化性潰瘍のある患者〔腹痛等の消化器系の副作用が報告されており、症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 腎機能低下のある患者〔本剤は大部分が未変化体のまま尿中に排泄されるため、このような患者は血中濃度が上昇するおそれがあるので用量の調節に注意すること。〕
- (5) 肝障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) 呼吸不全のある患者〔本剤の筋弛緩作用により呼吸抑制があらわれるおそれがある。〕
- (7) 自律神経反射異常の既往歴を有する患者〔侵害受容刺激あるいは本剤の突然の中止により、自律神経系反射異常発作が起こるおそれがある。〕
- (8) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (9) 小児等（「小児等への投与」の項参照）
- (10) 低体重の患者〔低体重の患者に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。〕

解説：(1) ギャバロン錠 5mg・錠 10mg と共通する注意事項として設定している。バクロフェン投与により、てんかん症状を誘発するおそれがある。

(2) ギャバロン錠 5mg・錠 10mg と共通する注意事項として設定している。精神病性障害、統合失調症、あるいは錯乱状態を有する患者で、バクロフェンの経口投与により症状の悪化が観察されている。

(3) ギャバロン錠 5mg・錠 10mg と共通する注意事項として設定している。髄注でも海外で嚥下障害、消化不良、胃腸炎、胃腸管出血などが認められたとの報告がある。

(4) バクロフェンは、経口投与及び髄腔内投与のいずれでも、代謝をほとんど受けず大部分が未変化体のまま尿中に排泄される。したがって、腎機能低下のある患者では血中バクロフェン濃度が上昇するおそれがある。バクロフェン髄腔内単回投与後の血漿中バクロフェン濃度は経口投与時の 1/100 以下のレベルだが、長期持続投与時のリスクに配慮し、腎機能低下のある患者に対して慎重な投与や用量の調節が必要と考えられる。なお、腎機能患者を対象とした臨床試験は国内外において実施されていないため、データはない。

(5) ギャバロン錠 5mg・錠 10mg と共通する注意事項として設定している。

(6) ギャバロン錠 5mg・錠 10mg と共通する注意事項として設定している。バクロフェンの筋弛緩作用により、呼吸抑制が発現することがある。

(7) 自律神経過反射は T6 以上の脊髄損傷患者の多くにみられる合併症で、膀胱、腸の充満等の痛み刺激が原因となるのが一般的であるといわれている。自律神経過反射既往がある患者において、本剤の投与を突然中断すると、離脱症状により強い痙縮等が発現し、侵害受容刺激（痛み刺激）により自律神経過反射が発現するおそれがある。

(8) 「VIII.9.高齢者への投与」参照

(9) 「VIII.11.小児等への投与」参照



(10) 低体重患者での使用経験が限られているため、低体重の患者においては慎重に投与する必要がある。

国内臨床試験における成人患者の体重分布

体 重	症例数
10kg～	1*
20kg～	0
30kg～	1
40kg～	3
50kg～	10
60kg～	7
70kg～	1
80kg～	2
計	25

\*25 $\mu$ g 投与（18歳、身長 122.0cm、体重 14.4kg）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 2. 重要な基本的注意

(1) 離脱症状：本剤の長期連用中に投与が突然中止・中断されると、高熱、精神状態の変化（幻覚、錯乱、興奮状態等）、痙攣発作、リバウンド症状としての痙縮の増強、筋硬直などの症状が発現し、まれに横紋筋融解症、多臓器不全、及び死に至ることもあるとの報告があるので、投与を中止する場合は、用量を徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔海外の市販後 12 年間の調査で 82 例（死亡に至った 17 例を含む）の離脱症状が報告されている。〕通常、離脱症状は本剤の投与中止・中断後数時間から数日以内に発現している。また、離脱症状の臨床的特徴は、自律神経反射異常、感染症（敗血症）、悪性高体温症、神経遮断性悪性症候群、あるいは代謝亢進状態や広範な横紋筋融解症等に類似することもあるので鑑別に注意すること。

#### 〔一般的な原因〕

本剤における離脱症状は、カテーテルのトラブル（特に外れ）、ポンプ内の薬液不足、ポンプの電池切れ、又は誤った用量設定等が原因で、発現するおそれがある。ポンプ、カテーテル及びプログラマ（専用の用量調整用の体外プログラミング機器）の説明書を熟読の上、ポンプシステムのプログラミング及びモニタリング、薬液の補充スケジュール及びその手順、ならびにポンプのアラームに十分注意すること。患者及び介護者には薬液補充のための受診の重要性及び離脱症状の初期症状（投与により改善していた痙縮の増悪、そう痒症、血圧低下及び感覚異常）について十分説明し、異常がみられた場合には直ちに受診するよう指導すること。

#### 〔処置〕

離脱症状に対する治療として、投与中止・中断前の用量あるいはそれに近い用量での本剤の投与再開が推奨される。投与再開が遅れる場合は、バクロフェンの経口投与、ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム等）の経口、経腸、又は静脈内投与により症状の重篤化を予防できることがある。

- (2) 眠気等を催すことがあるので、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は従事させないよう注意すること。
- (3) 本剤の投与に際しては、離脱症状、過量投与等による副作用が発現するおそれがあり、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、これらの初期症状について十分に説明し、異常を感じた場合には、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。

- (4) 本剤による治療は、原因療法ではなく対症療法であることに留意し、リハビリテーション等の導入について十分に考慮すること。
- (5) 本剤の投与に際しては、投与部位からの感染に十分注意し、異常が認められた場合には髄液検査を実施するなど、適切な処置を行うこと。（海外において感染による髄膜炎が報告されている。）また、髄液漏による頭痛が発現することがあるので、髄液漏に十分注意し、発現が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (6) 感染症を有する患者では、効果判定が妨げられる場合があるため、スクリーニング時に感染症に罹患していないことを確認すること。また、感染症により手術に伴う合併症のリスクが高まるため、ポンプシステム植込み前にも患者が感染症に罹患していないことを確認すること。ポンプシステム植込み後に感染症に罹患した場合には、用量調整が困難になることがあるので注意すること。
- (7) 投薬中の経口抗痙縮薬は、患者の状態を慎重に観察しながら、本剤による治療開始前又は治療開始後の適切な時期に減量又は漸次中止を試みること。ただし、急激な減量又は中止を避けること。
- (8) 髄液の循環異常を示す患者では、本剤の循環が正常でないため本剤の作用が変化する可能性があるため、注意すること。

**解説：**(1) 国内臨床試験では離脱症状を呈した患者は認めなかったが、海外においてバクロフェンの髄腔内持続投与時の離脱症状が市販後に報告されている。離脱症状の契機としては、[一般的な原因]に記載のあるような人為的なミスが何らかの要因となっている。従って、施術者には離脱症状を予防するための配慮及び発現した際の対処法に関する十分な知識が必要である。

Coffey ら<sup>30)</sup>によれば、バクロフェン髄腔内投与時に生じる離脱症状は予防可能、かつ適切な治療が施されれば回復可能である。離脱症状に関する正しい知識をもつことによってリスクを有する患者の診断、指導、緊急時の対応が可能になる。また悪性高体温症、神経遮断性悪性症候群や自律神経の反射異常との鑑別診断は可能であるが、適切な処置が遅れた場合、24 時間から 72 時間にかけて症状は進展し、クレアチンキナーゼ、トランスアミナーゼの上昇を伴う横紋筋融解症、肝・腎の障害、播種性血管内凝固症候群を併発し、死亡に至ることがあるとしている。処置として、バクロフェン髄腔内投与の再開、高用量ベンゾジアゼピン系薬剤の投与が有効である。

なお、海外で報告された離脱症状の症例を以下に紹介する。

#### <症例紹介><sup>31)</sup>

24 歳男性、脳性麻痺、痙性四肢不全麻痺患者、発生国：アメリカ

バクロフェン髄腔内投与開始から 3 年後、数回の見当識の消失及び筋緊張亢進が認められた。近医受診し、経口バクロフェンが処方され、ポンプを至急検査するように勧められた。翌日、経口バクロフェン服用後も筋緊張亢進は増加した。さらに 24 時間以内に呼吸困難、多発性に痙攣が発現したため、入院。挿管され ICU に移送された。体温は 40.3 度、脈拍は 127bpm、血圧は 85/45mmHg、自発呼吸数は 18bpm であった。意識不明 (GCS : 6) で、角膜反射及び咽頭反射も消失していた。四肢に極度の痙性が認められた。敗血症性ショック、髄膜炎、悪性症候群及び悪性高体温との鑑別診断が行われた (検査値以下参照)。翌日、ポンプを調査し、プログラミングミスによってポンプが止まっていることが判明したため、以前の処方 (260µg/day) で再投与された。入院 3 日目、尿量は減少し (< 400mL/day)、クレアチニンは上昇して Cre : 5~6 [mg/dL] であった。その後、急性腎不全となり入院中に何回か透析療法を行った。心エコーより左心室駆出分画は 20~25% であり、重大な機能不全にあることが明らかになった。ショック肝、腎不全、呼吸不全、DIC、心筋抑制などによる多臓器不全を起こしたが、ICU での集中治療により、3 週後、人工呼吸器から離脱し、多臓器不全は回復した。

検査項目	基準値	入院 1 日目	入院 3 日目
CPK (U/L)	25~235	5250	15878
CPK-MB (U/L)	0.5~6.3	12.1	3.4
Na (mmol/L)		142	
K (mmol/L)		5.1	
Cl (mmol/L)		120	
Cre (mg/dL)		2.1	5~6
WBC (/μL)		12200	
Hb (g/dL)		16.5	
Pt (/μL)	13~40 万	9000	
AST(GOT) (U/L)		1128	2566
ALT(GPT) (U/L)		1140	2993
ALP (U/L)		90	
T-Bil (mg/dL)		1.2	
PT (sec)	10~12.5	20.2	
INR	0.9~1.1	2	

- (2) バクロフェンの薬理作用（中枢神経抑制作用）により、バクロフェン髄腔内投与時は危険を伴う機械の操作への影響や支障を来す可能性がある。

国内臨床試験及び米国臨床試験において、神経系障害（感覚減退、半盲、錯感覚、傾眠等）、精神障害（不安障害）、筋骨格系及び結合組織障害（筋硬直、筋緊張等）等の、危険を伴う機械の操作に支障をきたす可能性のある有害事象が認められている。

- (3) 「Ⅷ.1.警告内容とその理由」参照

- (4) 本剤は疾患そのものを治療するものではなく、必要に応じリハビリテーション療法を併用することが望まれる。本剤投与により重度痙縮が改善し、肢位自由度の改善が見込まれることから、関節可動域のリハビリテーションが可能になる。また、随意筋力強化のためのリハビリテーションが必要となる。本治療開始後は、担当医とリハビリテーション担当者が連携し、痙縮の程度に合わせた本剤の用量調節や、リハビリテーションを実施する必要がある。なお、リハビリテーションをする際は、カテーテルの折れ曲がり、ねじれ、はずれなどが生じないように注意しながら実施する。

- (5) 海外において感染による髄膜炎が報告されている。また、国内臨床試験から髄液漏による一過性の頭痛が報告されている。

- (6) 感染症に関して、以下の3点に注意すること。

スクリーニング時

感染症により、痙縮の悪化が認められたり、痙縮のコントロールが困難になることがある。従って、正確な効果判定のためには、スクリーニング時に感染症に罹患していないことを確認する必要がある。

ポンプ植込み前

感染症により手術に伴う合併症のリスクが高まるため、ポンプ植込み前には、患者が感染症に罹患していないことを確認すること（「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」参照）。

ポンプシステム植込み後

ポンプシステム植込み後に感染症に罹患した場合には、用量調節が困難になることがあるので注意が必要である。

- (7) 本剤の適応は、既存治療で十分な効果が得られない重度の痙性麻痺となっている。効果が不十分な他の抗痙縮薬の投与は、患者の状態を十分に観察の上、中止を試みる。過量投与や薬物相互作用を避けるために必要と考えられる。また、その際は急激に減量、中止しないようにすること。バクロフ

エン錠の場合は、投与を急に中止すると、幻覚、錯乱、興奮状態、痙攣発作等が発現したとの報告がある。投与を中止する場合は用量を徐々に減量するなど慎重に行うこと。

- (8) 本剤は髄液中に拡散された後に全身循環へ移行するため、髄液の循環異常を示す患者では、本剤の動態に影響を与える可能性がある。

## 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

3. 相互作用		
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
降圧薬	降圧作用を増強するおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられている。
中枢神経抑制薬 催眠鎮静薬、 抗不安薬、 麻酔薬等 アルコール	中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。	
オピオイド系鎮痛剤 モルヒネ等	低血圧あるいは呼吸困難等の副作用を増強するおそれがある。	

#### 解説：降圧薬

ギャバロン錠の国内臨床で血圧低下の副作用がみられていることから、降圧薬を併用した場合、急激な血圧効果を起こすことが考えられる。また、循環器系への作用をみた動物実験（ウサギ）で本剤 1mg/kg の静脈内投与により一過性の血圧低下が、3mg/kg の静脈内投与により持続性の血圧低下が認められている。

#### 中枢神経抑制薬、アルコール

動物実験で、バクロフェンと中枢神経抑制薬（フェノバルビタールナトリウム、ジアゼパム）の相互作用から、バクロフェンの中枢抑制作用（意識・運動活性、筋緊張度の低下等）及び最大痙攣抑制作用等が増強することが認められている。また、急性脳波実験でジアゼパムとの併用で相加的な増強作用が、フェノバルビタールナトリウムとの併用で軽度の中枢抑制作用の増強が認められている。

よって、本剤はアルコールや中枢神経抑制作用をもつ薬剤等の併用により、中枢神経抑制作用が増強される可能性が考えられる。特に催眠鎮静薬、抗不安薬、麻酔薬等との併用では、これらの作用の増強により、麻酔からの覚醒遅延、過剰な鎮静、四肢の脱力悪化、徐脈、低血圧等が生じることが考えられる。

#### オピオイド系鎮痛剤

バクロフェン髄注と硬膜外モルヒネとの併用により、低血圧、呼吸困難等の副作用が起こることが知られている。投与経路に係らず、モルヒネを含むオピオイド系鎮痛剤との併用について注意が必要であると考えられる。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用

〔国内〕

臨床試験時のスクリーニング試験〔脊髄由来痙性麻痺患者 21 例、脳由来痙性麻痺患者 9 例（小児脳性麻痺患者 5 例を含む）〕：単回投与での副作用発現割合は 43.3%（30 例中 13 例）であった。副作用として、頭痛及び血圧低下が各 13.3%（各 4 例）、脱力感及び感覚減退が各 10.0%（各 3 例）、悪心、異常感、発熱、排尿困難及び尿失禁が各 6.7%（各 2 例）、腹部膨満感、疼痛、悪寒、鼻咽頭炎、CRP 上昇、尿閉、性機能障害、そう痒症、ほてり及び冷感が各 3.3%（各 1 例）に認められた。

長期持続投与試験〔脊髄由来痙性麻痺患者 16 例、脳由来痙性麻痺患者 9 例（小児脳性麻痺患者 5 例を含む）〕：ポンプシステム植込み後 6 ヶ月間の副作用発現割合は、56.0%（25 例中 14 例）であった。副作用として、頭痛 12.0%（3 例）、便秘及び CK（CPK）上昇が各 8.0%（各 2 例）、耳管開放、腹部膨満感、下痢、悪心、胃部不快感、排便障害、脱力感、歩行困難、浮腫、LDH 上昇、血圧低下、頸部痛、筋緊張、感覚減退、錯感覚、傾眠、情緒不安定、呼吸困難、そう痒症、高血圧及び冷感が各 4.0%（各 1 例）に認められた。

長期安全性試験〔脊髄由来痙性麻痺患者 15 例、脳由来痙性麻痺患者 9 例（小児脳性麻痺患者 5 例を含む）〕：ポンプシステム植込み後 6 ヶ月以降平均 32 ヶ月、最大 36 ヶ月の副作用発現割合は 54.2%（24 例中 13 例）であった。副作用として、便秘、嘔吐、倦怠感、CK（CPK）上昇、頭痛、感覚減退、そう痒症及び冷感が各 8.3%（各 2 例）、期外収縮、悪心、脱力感、胸部不快感、疼痛、四肢重感、カテーテル留置部位異常感覚、前立腺特異性抗原増加、筋力低下、排尿困難、尿失禁、尿閉、副睾丸炎、前立腺炎及び発疹が各 4.2%（各 1 例）に認められた。

死亡例、離脱症状及び過量投与は認められなかった。

〔用法・用量追加承認時〕

全例調査方式の使用成績調査〔脳脊髄疾患由来の重度の痙性麻痺患者〕：臨床検査値異常を含む副作用発現割合は 12.2%（安全性解析対象の 1,475 例中 180 例）であった。その主なものは、スクリーニング期で、頭痛 0.9%（13 例）、筋力低下 0.6%（9 例）、排尿困難 0.5%（8 例）、発熱 0.5%（7 例）、悪心 0.4%（6 例）、無力症 0.3%（5 例）、血圧低下 0.3%（5 例）、長期持続投与期で、傾眠 1.9%（14 例）、過量投与 1.9%（14 例）、便秘 1.1%（8 例）、尿閉 1.1%（8 例）、頭痛 0.8%（6 例）、悪心 0.8%（6 例）、嘔吐 0.8%（6 例）であった。

〔再審査終了時〕

〔海外〕

本剤の米国臨床試験で報告された脊髄由来痙性麻痺患者での単回投与及びポンプシステム植込み後平均 21.0 ヶ月、最大 101.5 ヶ月の副作用発現割合は 55.9%（576 例中 322 例）であった。主な副作用として、脱力感 25.9%（149 件）、傾眠 20.1%（116 件）、筋緊張低下 9.5%（55 件）、めまい（ふらつき）9.2%（53 件）、嘔気（嘔吐）7.6%（44 件）、頭痛 7.3%（42 件）、しびれ 6.1%（35 件）、便秘 5.2%（30 件）、痙攣発作 5.0%（29 件）が認められた。

脳由来痙性麻痺患者での単回投与及びポンプシステム植込み後平均 23.8 ヶ月、最大 89.5 ヶ月の副作用発現割合は 54.8%（252 例中 138 例）であった。主な副作用として、嘔気（嘔吐）36.5%（92 件）、筋緊張低下 32.9%（83 件）、傾眠 27.8%（70 件）、頭痛 17.9%（45 件）、尿閉 10.7%（27 件）、痙攣発作 9.5%（24 件）、めまい（ふらつき）9.1%（23 件）が認められた。

〔承認時〕

副作用の発現頻度は、全例調査方式で行った国内使用成績調査の結果に基づき算出した。

## (2)重大な副作用と初期症状

## 4. 副作用

## (1)重大な副作用

**依存性**（頻度不明<sup>注1)</sup>：バクロフェンの経口投与により幻覚・錯乱等が発現したという報告があり、精神依存形成につながるおそれがあるので観察を十分に行い慎重に投与すること。

注1) 使用成績調査で報告のない副作用を頻度不明とした。

## (3)その他の副作用

## 4. 副作用

## (2)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～3%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
精神神経系	頭痛、傾眠、痙攣発作、筋緊張低下、しびれ、嗜眠、昏睡、歩行困難、筋緊張（亢進）	幻覚、情緒不安定、うつ状態、会話障害	感覚減退、錯感覚、見当識障害、思考異常、アジテーション、重圧感、不眠症、言語機能障害、反応性遅延、無力症、頸部痛、背部痛、振戦、視神経調節障害
循環器	血圧低下		徐脈 <sup>注2)</sup> 期外収縮、高血圧
呼吸器	肺炎	呼吸困難、低換気	鼻咽頭炎、呼吸抑制
消化器	悪心、嘔気（嘔吐）、腹部膨満感、便秘、下痢（便失禁）	胃部不快感、排便障害、	口内乾燥、唾液分泌亢進
泌尿器・生殖器	排尿困難、尿失禁、尿閉	性機能障害	頻尿、副睾丸炎、前立腺炎、前立腺特異性抗原増加
過敏症	発疹等	そう痒症	
全身症状	発熱、脱力感、異常感、めまい（ふらつき）、疼痛、筋力低下	悪寒、倦怠感	ほてり、灼熱感
その他		冷感、CK（CPK）上昇、胸部不快感	浮腫、耳管開放、皮膚潰瘍、転倒、CRP 上昇、LDH 上昇、カテーテル留置部位異常感覚、四肢重感

注1) 使用成績調査で報告のない副作用を頻度不明とした。

注2) 海外での集積状況に基づき記載した副作用のため頻度不明とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況（承認時までの臨床試験）

<スクリーニング試験>

		全 体			小 児			成 人		
調 査 症 例 数		30 例			5 例			25 例		
副 作 用 発 現 例 数		13 例			2 例			11 例		
副 作 用 発 現 件 数		34 件			2 件			32 件		
副 作 用 発 現 症 例 率		43.3%			40.0%			44.0%		

副作用の種類		全 体			小 児			成 人		
		発現件数	発現例数	発現例数(%)	発現件数	発現例数	発現例数(%)	発現件数	発現例数	発現例数(%)
胃腸障害	腹部膨満感	1	1	3.3				1	1	4.0
	悪心	2	2	6.7				2	2	8.0
全身障害及び投与局所 様態	脱力感	3	3	10.0				3	3	12.0
	異常感	2	2	6.7				2	2	8.0
	疼痛	1	1	3.3				1	1	4.0
	発熱	2	2	6.7				2	2	8.0
	悪寒	1	1	3.3				1	1	4.0
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	1	1	3.3				1	1	4.0
臨床検査	血圧低下	4	4	13.3	1	1	20.0	3	3	12.0
	CRP 上昇	1	1	3.3	1	1	20.0			
神経系障害	頭痛	4	4	13.3				4	4	16.0
	感覚減退	3	3	10.0				3	3	12.0
腎及び尿路障害	排尿困難	2	2	6.7				2	2	8.0
	尿失禁	2	2	6.7				2	2	8.0
	尿閉	1	1	3.3				1	1	4.0
生殖系及び乳房障害	性機能障害	1	1	3.3				1	1	4.0
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	1	1	3.3				1	1	4.0
血管障害	ほてり	1	1	3.3				1	1	4.0
	冷感	1	1	3.3				1	1	4.0

<長期持続投与試験>

		全 体			小 児			成 人		
調 査 症 例 数		25 例			5 例			20 例		
副 作 用 発 現 例 数		14 例			3 例			11 例		
副 作 用 発 現 件 数		33 件			5 件			28 件		
副 作 用 発 現 症 例 率		56.0%			60.0%			55.0%		

副作用の種類		全 体			小 児			成 人		
		発現件数	発現例数	発現例数(%)	発現件数	発現例数	発現例数(%)	発現件数	発現例数	発現例数(%)
耳及び迷路障害	耳管開放	1	1	4.0				1	1	5.0
胃腸障害	腹部膨満感	1	1	4.0				1	1	5.0
	便秘	2	2	8.0				2	2	10.0
	下痢	1	1	4.0				1	1	5.0
	悪心	1	1	4.0				1	1	5.0
	胃部不快感	1	1	4.0				1	1	5.0
	排便障害	1	1	4.0				1	1	5.0
全身障害及び投与局所 様態	脱力感	2	1	4.0				2	1	5.0
	歩行困難	1	1	4.0				1	1	5.0
	浮腫	1	1	4.0				1	1	5.0
臨床検査	CK (CPK) 上昇	2	2	8.0	2	2	40.0			
	LDH 上昇	1	1	4.0	1	1	20.0			
	血圧低下	2	1	4.0	2	1	20.0			
筋骨格系及び結合組織 障害	頸部痛	1	1	4.0				1	1	5.0
	筋緊張	1	1	4.0				1	1	5.0
神経系障害	頭痛	4	3	12.0				4	3	15.0
	感覚減退	2	1	4.0				2	1	5.0
	錯感覚	1	1	4.0				1	1	5.0
	傾眠	1	1	4.0				1	1	5.0
精神障害	情緒不安定	1	1	4.0				1	1	5.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	1	1	4.0				1	1	5.0
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	1	1	4.0				1	1	5.0
血管障害	高血圧	1	1	4.0				1	1	5.0
	冷感	2	1	4.0				2	1	5.0

## &lt;長期安全性試験&gt;

	全 体	小 児	成 人
調 査 症 例 数	24 例	5 例	19 例
副 作 用 発 現 例 数	13 例	0 例	13 例
副 作 用 発 現 件 数	37 件	0 件	37 件
副 作 用 発 現 症 例 率	54.2%	0.0%	68.4%

副作用の種類		全 体			小 児			成 人		
		発現件数	発現例数	発現例数(%)	発現件数	発現例数	発現例数(%)	発現件数	発現例数	発現例数(%)
心臓障害	期外収縮	1	1	4.2				1	1	5.3
胃腸障害	便秘	3	2	8.3				3	2	10.5
	悪心	2	1	4.2				2	1	5.3
	嘔吐	2	2	8.3				2	2	10.5
全身障害及び投与局所 様態	脱力感	1	1	4.2				1	1	5.3
	胸部不快感	1	1	4.2				1	1	5.3
	けん怠感	2	2	8.3				2	2	10.5
傷害、中毒及び 処置合併症	カテーテル留置 部位異常感覚	1	1	4.2				1	1	5.3
臨床検査	CK(CPK)上昇	2	2	8.3				2	2	10.5
	前立腺特異抗原増加	1	1	4.2				1	1	5.3
筋骨格系及び結合組織 障害	疼痛	1	1	4.2				1	1	5.3
	四肢重感	1	1	4.2				1	1	5.3
	筋力低下	1	1	4.2				1	1	5.3
神経系障害	頭痛	3	2	8.3				3	2	10.5
	感覚減退	2	2	8.3				2	2	10.5
腎及び尿路障害	排尿困難	2	1	4.2				2	1	5.3
	尿失禁	1	1	4.2				1	1	5.3
	尿閉	2	1	4.2				2	1	5.3
生殖系及び乳房障害	副睾丸炎	1	1	4.2				1	1	5.3
	前立腺炎	1	1	4.2				1	1	5.3
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	3	2	8.3				3	2	10.5
	発疹	1	1	4.2				1	1	5.3
血管障害	冷感	2	2	8.3				2	2	10.5



(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 投与量別

投与量別有害事象発現例数：国内試験

投与量 (µg/日)	全体			小児			成人		
	例数	発現例数 (%)	発現件数	例数	発現例数 (%)	発現件数	例数	発現例数 (%)	発現件数
1～100 未満	25	24 ( 96.0)	359	5	5 (100.0)	135	20	19 ( 95.0)	224
100～200 未満	21	18 ( 85.7)	266	4	3 ( 75.0)	91	17	15 ( 88.2)	175
200～300 未満	12	9 ( 75.0)	51	1	1 (100.0)	1	11	8 ( 72.7)	50
300～400 未満	6	4 ( 66.7)	11	0	0 ( 0.0)	0	6	4 ( 66.7)	11
400～500 未満	4	2 ( 50.0)	31	0	0 ( 0.0)	0	4	2 ( 50.0)	31
500～600 未満	4	3 ( 75.0)	27	0	0 ( 0.0)	0	4	3 ( 75.0)	27
600～800 未満	3	3 (100.0)	23	0	0 ( 0.0)	0	3	3 (100.0)	23
800～1000 未満	1	1 (100.0)	5	0	0 ( 0.0)	0	1	1 (100.0)	5

投与量別副作用発現例数：国内試験

投与量 (µg/日)	全体			小児			成人		
	例数	発現例数 (%)	発現件数	例数	発現例数 (%)	発現件数	例数	発現例数 (%)	発現件数
1～100 未満	25	11 ( 44.0)	24	5	2 ( 40.0)	3	20	9 ( 45.0)	21
100～200 未満	21	7 ( 33.3)	12	4	1 ( 25.0)	2	17	6 ( 35.3)	10
200～300 未満	12	4 ( 33.3)	7	1	0 ( 0.0)	0	11	4 ( 36.4)	7
300～400 未満	6	2 ( 33.3)	4	0	0 ( 0.0)	0	6	2 ( 33.3)	4
400～500 未満	4	2 ( 50.0)	6	0	0 ( 0.0)	0	4	2 ( 50.0)	6
500～600 未満	4	3 ( 75.0)	9	0	0 ( 0.0)	0	4	3 ( 75.0)	9
600～800 未満	3	2 ( 66.7)	6	0	0 ( 0.0)	0	3	2 ( 66.7)	6
800～1000 未満	1	1 (100.0)	2	0	0 ( 0.0)	0	1	1 (100.0)	2

2) 時期別

時期別有害事象発現例数：国内試験

時期	全体			小児			成人		
	例数	発現例数 (%)	発現件数	例数	発現例数 (%)	発現件数	例数	発現例数 (%)	発現件数
スクリーニング	30	23 ( 76.7)	70	5	4 ( 80.0)	11	25	19 ( 76.0)	59
ポンプ植込み～30日	25	25 (100.0)	161	5	5 (100.0)	32	20	20 (100.0)	129
31日～60日	25	11 ( 44.0)	30	5	4 ( 80.0)	11	20	7 ( 35.0)	19
61日～90日	25	11 ( 44.0)	32	5	3 ( 60.0)	13	20	8 ( 40.0)	19
91日～120日	24	12 ( 50.0)	23	5	3 ( 60.0)	7	19	9 ( 47.4)	16
121日～180日	24	15 ( 62.5)	41	5	4 ( 80.0)	19	19	11 ( 57.9)	22
181日～270日*1	24	18 ( 75.0)	65	5	4 ( 80.0)	21	19	14 ( 73.7)	44
271日～360日*1	24	15 ( 62.5)	45	5	5 (100.0)	13	19	10 ( 52.6)	32
361日～450日*1	24	14 ( 58.3)	53	5	4 ( 80.0)	21	19	10 ( 52.6)	32
451日～540日*1	24	14 ( 58.3)	66	5	4 ( 80.0)	24	19	10 ( 52.6)	42
541日～630日*1	24	13 ( 54.2)	48	5	4 ( 80.0)	15	19	9 ( 47.4)	33
631日～720日*1	22	11 ( 50.0)	45	3	3 (100.0)	20	19	8 ( 42.1)	25
721日～810日*1	22	18 ( 81.8)	44	3	2 ( 66.7)	10	19	16 ( 84.2)	34
811日～900日*1	20	14 ( 70.0)	44	3	3 (100.0)	18	17	11 ( 64.2)	26
901日～990日*1	18	11 ( 61.1)	36	1	1 (100.0)	3	17	10 ( 58.8)	33
991日～1080日*1	10	9 ( 90.0)	31	—	—	—	10	9 ( 90.0)	31
1081日～1170日*1	5	5 (100.0)	9	—	—	—	5	5 (100.0)	9

\*1 国内長期安全性試験

## 時期別副作用発現例数：国内試験

時期	全体			小児			成人		
	例数	発現例数 (%)	発現件数	例数	発現例数 (%)	発現件数	例数	発現例数 (%)	発現件数
スクリーニング	30	13 (43.3)	34	5	2 (40.0)	2	25	11 (44.0)	32
ポンプ植込み～30日	25	11 (44.0)	25	5	2 (40.0)	3	20	9 (45.0)	22
31日～60日	25	2 (8.0)	4	5	0 (0.0)	0	20	2 (10.0)	4
61日～90日	25	1 (4.0)	1	5	0 (0.0)	0	20	1 (5.0)	1
91日～120日	24	1 (4.2)	1	5	1 (20.0)	1	19	0 (0.0)	0
121日～180日	24	2 (8.3)	2	5	1 (20.0)	1	19	1 (5.3)	1
181日～270日*1	24	2 (8.3)	2	5	0 (0.0)	0	19	2 (10.5)	2
271日～360日*1	24	3 (12.5)	4	5	0 (0.0)	0	19	3 (15.8)	4
361日～450日*1	24	3 (12.5)	5	5	0 (0.0)	0	19	3 (15.8)	5
451日～540日*1	24	4 (16.7)	7	5	0 (0.0)	0	19	4 (21.1)	7
541日～630日*1	24	3 (12.5)	6	5	0 (0.0)	0	19	3 (15.8)	6
631日～720日*1	22	2 (9.1)	4	3	0 (0.0)	0	19	2 (10.5)	4
721日～810日*1	22	3 (13.6)	4	3	0 (0.0)	0	19	3 (15.8)	4
811日～900日*1	20	1 (5.0)	1	3	0 (0.0)	0	17	1 (5.9)	1
901日～990日*1	18	3 (16.7)	3	1	0 (0.0)	0	17	3 (17.6)	3
991日～1080日*1	10	1 (10.0)	1	—	—	—	10	1 (10.0)	1
1081日～1170日*1	5	0 (0.0)	0	—	—	—	5	0 (0.0)	0

\*1 国内長期安全性試験

## (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

## 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 4. 副作用

## (2)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～3%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症	発疹等	そう痒症	

注1) 使用成績調査で報告のない副作用を頻度不明とした。

## 9. 高齢者への投与

## 5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、比較的低用量で筋力低下、倦怠感等があらわれることがあるので、低用量（25 $\mu$ g）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

解説：国内臨床試験では、登録された患者の年齢範囲は18歳～61歳であり、高齢者への投与は行われなかった。高齢者では肝、腎機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、比較的低用量で筋力低下、倦怠感等があらわれることがある。高齢者に投与するときは、低用量から投与開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。国内臨床試験では、体躯の小さい患者に対して50 $\mu$ gより低い用量として25 $\mu$ gが用いられた。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔動物実験（妊娠ラット静脈内投与試験）で胎盤を通過することが報告されている。〕
- (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。〔動物実験（分娩後ラット静脈内投与試験）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

解説：<sup>14</sup>C-バクロフェンの妊娠ラット静脈内投与試験及び分娩後ラット静脈内投与試験の結果、羊水、胎児血液、胎児肝臓、胎盤中及び乳汁中への移行が認められている。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ投与すること。授乳婦には本剤投与中の授乳は避けさせること。

#### <参考：海外報告>

海外における妊娠時の使用

バクロフェン髄腔内投与治療の場合、経口バクロフェンに比べて血中濃度が低く、殆ど検出されないレベルであるため、妊娠中の胎児に対する薬剤の影響は経口よりも極めて少ない。そのため、海外ではバクロフェン髄腔内投与治療中の妊婦の出産例が報告されている<sup>32,33,34</sup>。妊娠後に痙縮が増悪したため、ポンプの植込みを行いバクロフェン髄腔内投与治療を開始した症例も報告されている<sup>33</sup>。

## 11. 小児等への投与

### 7. 小児等への投与

- (1) 小児においては、ポンプ植込みに十分な体格であることを考慮すること（本剤専用のポンプの添付文書を参照すること）。
- (2) 小児等には慎重に投与すること。〔特にてんかん及びその既往歴のある患者では発作を誘発するおそれがある。なお、3歳未満の患者における長期持続投与による使用経験は得られていない。〕

解説：(1) 腹部にポンプを植込むスペースが必要なために設定した。

(2) 海外の臨床試験において、成人に比べて小児の痙攣発作の発現率が高く、脳性麻痺の患者の小児においてはてんかんの合併率が高いことから設定した。また、市販後に行った全例調査方式の使用成績調査では3歳未満の患者における長期持続投与による使用経験はない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

## 8. 過量投与

カテーテルの開存性又は位置を確認する際、カテーテル内の薬液を不注意に送達することにより過量投与が生じることがある。また、ポンプシステムのプログラミングミス、極端に急激な増量、経口バクロフェンとの併用、あるいはポンプの機能異常等が原因で発現することがある。

## 徴候・症状：

特徴的な症状は傾眠、意識障害、呼吸抑制、昏睡等の中枢神経抑制症状である。また、痙攣、錯乱、幻覚、全身筋緊張低下、反射低下・消失、血圧低下、徐脈、低体温等があらわれることがある。

## 処置：

速やかにポンプを停止させる（プログラマが無い場合には、ポンプ内の残存薬液をすべて抜き取ることで薬液注入は停止する）。呼吸抑制がみられる場合、人工呼吸あるいは必要に応じて挿管するとともに心血管系の機能保持のための処置を行う。本剤は主として腎から排泄されるため、水分の供給を十分に行い、可能ならば利尿薬を併用する。腎機能が低下している場合には血液透析等を考慮する。痙攣が発現した場合にはジアゼパムを慎重に静脈内注射する。症状の発現直後であれば、髄液中バクロフェン濃度を低下させるために、腰椎穿刺又はポンプアクセスポートより 30～40mL の髄液を抜き取ることも有効である。ただし、その場合、低髄圧症状、ヘルニア等の発現に注意しながら急激には抜き取らないこと。なお、過量投与による症状が改善した後もポンプを停止させたままで放置した場合には、離脱症状が発現する可能性があるため、症状が改善した後は、患者の痙縮の状態を十分観察しながら、過量投与を起こす前の用量あるいはそれに近い用量で本剤の投与を再開すること。

解説：国内臨床試験では過量投与は認められなかったが、海外ではポンプシステムの誤操作が原因の過量投与が報告されている。

＜症例紹介＞<sup>35)</sup>

8歳 男性、発生国：アメリカ

患者は脳性麻痺による痙縮で1年間バクロフェン髄腔内投与中であつた。嘔吐を繰り返し、傾眠を呈したため地域の救急病院へ入院。12日前にポンプ薬液がリフィルされ、本剤は通常より10%多い623.9 $\mu$ g/日で投与されていた。その後三次医療施設へ転院となったが、その時点では音声刺激に無応答、痛み刺激にも最小限の応答しか示さず、さらに徐脈、低血圧、低体温（35 $^{\circ}$ C）、弛緩、足底反射消失が認められ、過量投与が疑われた。ポンプをすぐに停止できなかつたため、脳脊髄液（CSF）をカテーテルアクセスポートから抜き取ろうとしたが失敗し、腰椎穿刺でCSFを20mL抜き取った。数分後に回復の徴候が現れ徐々に回復、48時間後には退院できるまでになった。ポンプの残液量から過量投与が疑われた。

14. 適用上の注意

9. 適用上の注意

- (1) 本剤の長期持続投与は、本剤の髄腔内持続投与用に承認された専用の植込み型プログラマブルポンプを用いること。本ポンプは本剤を保存するリザーバを内蔵し、本剤の充填は、注射器に 0.22 $\mu$ m のフィルターを必ず装着し、ポンプの充填用薬剤注入口へ行う。本ポンプは、体外からの専用プログラマを使用し、用量の変更が可能である。本ポンプはいくつかの投与モードを内蔵しているが、臨床試験は主に単純連続モードで実施されており、単純連続モード以外のモードに関する有効性及び安全性は確立されていない。詳細に関しては、本ポンプの添付文書、説明書等を参照すること。
- (2) 離脱症状や過量投与は、一般にカテーテル及びポンプの障害、誤った用量設定等によって起こるおそれがあるので、ポンプ、カテーテル及びプログラマ等の説明書の指示及び注意に従い、ポンプ及びカテーテルの植込み、本剤の補充、用量の調節等を適切に行うこと。
- (3) 本剤は、いずれのアンプルも 1 回使い切りの製剤であり、未使用の残液は廃棄すること。
- (4) 薬液を補充する際は、ポンプ内の薬液を抜き取り、新しい薬液を補充すること。また、薬液の補充は、前回の充填から 3 ヶ月以内に行うこと。
- (5) 本剤のスクリーニングならびにポンプシステム植込み時に、頭痛、悪心、嘔吐等を発現することがある。意思表示をできない小児等の場合、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (6) **開封時**：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

解説：(1) 本剤のポンプ内への具体的注入法、プログラミング（用量及び投与モードの設定・変更）について説明している。

ギャバロン髄注 0.2% は 0.05～0.2% の範囲内で日局生理食塩液にて希釈して使用することができる。プログラミング（用量及び投与モードの設定・変更）時には薬液濃度（mL 当たりの薬液の濃度）をプログラマに入力する必要がある。希釈した場合の薬液濃度を以下に示す。

ギャバロン髄注 0.2%	日局生理食塩液	薬液濃度
5mL (1 アンプル)	0mL (希釈なし)	2000 $\mu$ g/mL
5mL (1 アンプル)	5mL (2 倍希釈)	1000 $\mu$ g/mL
5mL (1 アンプル)	15mL (4 倍希釈)	500 $\mu$ g/mL

- (2) 離脱症状や過量投与は主にカテーテルやポンプの障害、用量設定ミスなどによって生じているため、注意喚起のために設定した。
- (3) アンプルを開けた後の品質及び安全性は保証できない。未使用の残液は廃棄する。
- (4) 本剤のポンプ内での安定性を保証するために設定した。
- (5) 本剤のスクリーニングならびにポンプシステム植込み時には、腰椎穿刺に伴う髄腔内圧の低下が原因と考えられる頭痛、悪心等が発現している。また、本治療が適応となる重度痙性麻痺患者は知的障害を有する場合があります、自覚症状が訴えられないことが予想されることから、医療関係者や介助者が観察を十分に行う必要があるため設定した。

## 15. その他の注意

## 10. その他の注意

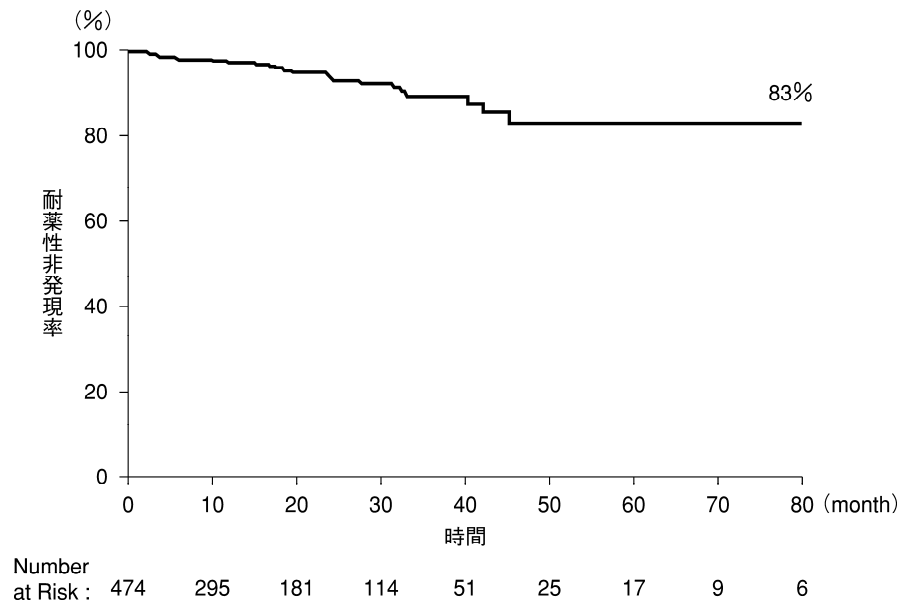
- (1) 本剤は錐体外路系疾患（パーキンソン症候群、アテトーシス等）の治療には適当でない。
- (2) 本剤使用中に本剤に対し耐薬性を生じ、効果が減弱することがある。〔米国の臨床試験中、662 例中 27 例（4.1%）に耐薬性が認められ本剤の休薬が行われている。〕ポンプ又はカテーテルの不具合（移動、外れ、中折れなど）によって、効果が減弱する場合もあるので、ポンプ内の薬液残量検査、X 線検査等によりポンプ又はカテーテルに不具合がないか確認すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。耐薬性が発現したと判断された場合には、本剤の投与を 2～4 週間休止する。休止にあたっては、本剤の急激な投与中断による離脱症状の発現に注意し、投与量を徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、本剤の投与再開は、用量設定期における初回投与量から始めること。

**解説：**(1) 本剤の経口剤と共通する注意事項として設定している。ギャバロン錠は錐体外路系疾患（パーキンソン症候群、アテトーシス等）の治療は対象としていない。ギャバロン髄注においても、錐体外路系疾患は治療の対象外とする。

- (2) 本剤の効果が減弱した場合は、ポンプ、カテーテルの不具合によるものか、耐薬性が生じたのかを鑑別する（「V.2.<用法・用量に関連する使用上の注意>」参照）。耐薬性が発現したと判断された場合には、本剤の投与を 2～4 週間休止する。休薬期間を設ける場合は徐々に減量するなど離脱症状の発現には十分注意する。また、投与再開する際には、用量設定の初回投与量から開始する（「V.2.<用法・用量に関連する使用上の注意>」参照）。

<参考：米国臨床試験データ>

- 1) 長期持続投与試験に移行した 662 例中 27 例（4.1%）に耐薬性が認められた。これら 27 例の初回耐薬性発現時の本剤投与量は平均 650 $\mu$ g/日（中央値：660 $\mu$ g/日、最小値、最大値：120 $\mu$ g/日、1184 $\mu$ g/日）、耐薬性発現までの期間はポンプ植込み後平均 19.0 ヶ月（中央値：17.7 ヶ月、最小値、最大値：0.7 ヶ月、45.3 ヶ月）、休薬期間は平均 47.8 日間であった。
- 2) 長期持続投与試験に移行した 474 例に関する初回耐薬性発現までの時間を Kaplan-Meier プロットで示す（図）。その結果、長期持続投与試験移行後、80 ヶ月までの耐薬性非発現率は 83%であった。なお、45.3 ヶ月以降で新たな耐薬性発現症例は認められなかった。



「耐薬性発現までの時間」に関する Kaplan-Meier プロット

16. その他

## 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)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

1) 髄腔内投与

[一般症状、呼吸及び心行動態に対する作用]

バクロフェン 1 $\mu$ g/animal の腰部髄腔内投与はラットの一般症状、体温、呼吸、血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかった。バクロフェン 10 $\mu$ g/animal の腰部髄腔内投与では前後肢の筋弛緩・麻痺、横臥姿勢、角膜反射の低下、尿量増加、血圧上昇及び心拍数増加が認められた。バクロフェン 100 $\mu$ g/animal の腰部髄腔内投与では前後肢の筋弛緩・麻痺、横臥姿勢、腹臥姿勢、角膜反射の低下・消失、体温低下及び心拍数増加が認められた。



## 2) 全身投与

## 一般薬理試験

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg 単回)	性別及び動物数/群	特記すべき所見
中枢神経系 一般症状	マウス 系統不明	強制経口	10、30、60	性別不明 n=不明	10mg/kg：軽度な運動失調、筋緊張低下 30、60mg/kg：運動活性低下、弛緩性麻痺、興奮、間代性又は強直性痙攣
	イヌ 系統不明	静脈内	1、3、6	性別不明 n=不明	1mg/kg：自発運動の消失 3mg/kg：筋緊張低下 6mg/kg：運動活性低下、弛緩性麻痺、興奮
中枢神経系 自発運動量 (回転カゴ法)	マウス ddY	強制経口	2.5、5、10、 20	雄性 n=10	2.5-10mg/kg：影響なし 20mg/kg：抑制
中枢神経系 協調運動 (回転棒法)	マウス 系統不明	皮下 強制経口	3 10	性別不明 n=6	影響なし
中枢神経系 握力	マウス ddY	腹腔内	10、20、40	雄性 n=5	10mg/kg：30%低下 20mg/kg：40%低下 40mg/kg：90%低下
中枢神経系 痛覚 (Tail-pinch)	マウス ICR	腹腔内	1、3、5、10、 15	雄性 n=8-24	1、3、5mg/kg：影響なし 10、15mg/kg：反応時間の延長 (ただし、筋弛緩あり)
中枢神経系 痛覚 (Hot-plate)	マウス ICR	腹腔内	5、10、15	雄性 n=7	5mg/kg：反応時間の延長 10、15mg/kg：morphine 5mg/kg s.c.にほぼ匹敵する反応時間の延長
中枢神経系 痛覚 (酢酸 writhing)	マウス ICR	腹腔内	3、5、10	雄性 n=5-18	用量依存的に writhing 数を抑制し、10mg/kg で完全に抑制
中枢神経系 体温	ラット Wistar	腹腔内	5、10	雄性 n=4	5mg/kg：最大 2℃低下 10mg/kg：最大 3℃低下
中枢神経系 自発脳波	ラット Wistar	静脈内	5、10、20	雄性 n=不明	5mg/kg：影響なし 10、20mg/kg：皮質及び海馬脳波の徐波化 (20mg/kg では作用が顕著化)
呼吸・循環器系  呼吸・循環動態 (麻酔下)	イヌ 雑種	静脈内	0.03 0.1、0.3、1	雌雄 n=5	0.03mg/kg：影響なし 0.1mg/kg：呼吸数増加、血圧の一過性の低下、左心室内圧及び LV dp/dt max の減少 0.3、1mg/kg：呼吸数の一過性上昇後減少、呼吸深度の増大、血圧の一過性低下後上昇、心拍数の軽度減少、左心室内圧及び LV dp/dt max の減少、大腿動脈血流量の一過性増加、心収縮力及び心電図には変化なし
自律神経系 摘出回腸	モルモット Hartley	<i>in vitro</i>	10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> (M)	雄性 n=不明	自動運動、静止時筋緊張及びアセチルコリン収縮に影響なし
消化器系 胃腸管輸送能	マウス ddY	強制経口	2、6、20、60	雄性 n=10	炭末と同時投与では影響なし 1時間前処置では、用量依存的に抑制
腎機能 尿量及び 尿中電解質排泄	ラット Wistar	強制経口	0.2、0.7、2	雄性 n=6	0.2、0.7mg/kg：尿量減少、Na <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄の減少 2mg/kg：尿量増加、Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄の増加

## (4)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

## 1) ラット髄腔内単回投与毒性試験

バクロフェン 0.125 及び 0.25mg/kg (対照群には生理食塩液 1mL/kg、各群 10 匹) をラット髄腔内に単回投与し、症状等を 15 日目 (投与日を 1 日目とする) まで観察した。0.25mg/kg 群で投与後 1 時間～2 時間 30 分に 4/8 例が死亡したが、0.125mg/kg 群では死亡はなく、概略の致死量は 0.125 と 0.25mg/kg の間にあった。投薬群では、対照群でもみられた側臥位、自発運動低下、歩行失調、泣鳴及び痙攣に加え、

呼吸深大、流涎、流涙、尿失禁、腹臥位及び赤色尿（0.25mg/kg 群のみ）が認められた。体重及び組織学的検査では投薬による影響はみられなかった。

## 2) イヌ髄腔内単回投与毒性試験

バクロフェン 2.0 及び 6.0mg/animal（対照群には生理食塩液 3mL/animal、各群 3 匹）をイヌの脊髄くも膜下腔内に単回 24 時間持続投与し、症状等を 14 日目（投与開始日を 1 日目とする）まで観察した。6.0mg/animal 群の 1 例で投与直後に流涎及び起立困難がみられたが、3 日目で降回復した。2.0mg/animal 群の 1 例で 5 日目まで、6.0mg/animal 群の 2 例で 2 日目に体重減少が認められた。バクロフェン投与群の白血球数が 2 日目に（2.0 及び 6.0mg/animal 群の各 1 例）及び 8 日目（2.0mg/animal 群の 2 例）に高値を示した。血清 AST（GOT）、CK（CPK）、総蛋白及びリン脂質の高値が 6.0mg/animal 群の 1 例で 2 日目に認められた。概略の致死量は 6.0mg/animal より大と判断された。

### <参考>

全身性投与における致死量は以下のとおりであった。

[LD <sub>50</sub> 値] <sup>36)</sup>		(mg/kg)			
投与経路	動物	マウス		ラット	
	性	雄	雌	雄	雌
経口		200	200	145	175
皮下		103	197	115	135
静脈内		45	31	78	106

## (2)反復投与毒性試験

### 1) ラット髄腔内反復投与

バクロフェン 0.5µg/h（12µg/animal/日）をラット髄腔内に 2 及び 4 週間持続投与し、一般症状等を観察した。なお、回復試験ではバクロフェン 1.0µg/h（24µg/animal/日）を 2 週間投与した後、1 週間無処置とした。その結果、バクロフェンの薬効に基づく運動機能障害（回復性）が発現したが、脊髄、神経根及び周辺組織に投与に起因する病理組織学的変化は認められなかった。

### 2) イヌ髄腔内反復投与

バクロフェン 10µg/h（240µg/animal/日、イヌの髄液量はヒトの約 1/10 であるため臨床相当量の 10µg/h はイヌにおいては極めて高用量）をイヌ髄腔内に 2 及び 4 ヶ月間持続投与し、一般症状等を観察した。その結果、神経学的に異常な症状はみられず、脊髄及び周辺組織に投与に起因する病理組織学的変化は認められなかった。

### <参考：経口投与>

#### 1) 4 週間投与（ラット）、13 週間投与（イヌ）

ラットに 10、50、100 及び 150mg/kg/日を 30 日間経口投与、またビーグル犬に 2、3（7.5 まで漸増）及び 4（15 まで漸増）mg/kg/日を 13 週間経口投与し、一般状態、血液、臓器などを検査した結果、本剤の主作用又はストレスによると思われる筋弛緩、体重増加抑制、副腎の重量増加がみられた。その他の所見では特記すべき異常は認められなかった<sup>36)</sup>。

#### 2) 6 ヶ月間投与（ラット）、14 ヶ月間投与（イヌ）

ラットに 10、25、50、100mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与、またビーグル犬に 2、3、4mg/kg/日（それぞれ 4、8 及び 12mg/kg/日まで漸増）を 14 ヶ月間経口投与し、一般状態、血液、臓器などを検査した結果、筋弛緩、体重増加抑制、副腎の重量増加がみられた。その他の所見では特記すべき異常は認められなかった<sup>36)</sup>。

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考：経口投与>

1) 妊娠前・妊娠初期（ラット）

ラットに 5、20mg/kg/日を混餌投与した結果、20mg/kg を投与した雌で生存胎児数及び哺乳児の生存率の低下がみられたが、雌雄の授（受）精能力には影響は認められなかった。

2) 器官形成期（マウス、ラット、ウサギ）

マウス<sup>37)</sup>に 15mg/kg/日、ラット<sup>38)</sup>に 20mg/kg/日及びウサギ<sup>39)</sup>に 4.5mg/kg/日（いずれも最高用量）を経口投与した結果、催奇形性は認められなかった。

3) 周産期・授乳期（ラット）

ラットに 10mg/kg/日を経口投与した結果、哺乳児体重のわずかな低下がみられたがその他には影響は認められなかった。

(4)その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

該当資料なし

<参考：腹腔内投与・経口投与>

モルモットに Freund 完全アジュバントとともにバクロフェン 5mg/kg/日（腹腔内投与）又はバクロフェン 10mg/kg/日（経口投与）を 15 日間投与し、受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA）を行った結果、抗原性は認められなかった。

2) 依存性試験

該当資料なし

<参考：腹腔内投与・静脈内投与>

モルヒネ型身体依存性及びバルビツール型身体依存性の有無につきラットを用いて試験した結果（腹腔内投与）、モルヒネ型及びバルビツール型身体依存形成能はラットにおいて認められなかった<sup>40,41)</sup>。さらにヒヒを用いて精神依存性試験（静脈内投与）を行ったが、精神依存形成能は認められなかった。

3) がん原性試験

該当資料なし

<参考：経口投与>

ラットの経口反復投与毒性試験で 5、20（8 週から 160mg/kg/日に増加）及び 40（8 週から 500mg/kg/日に増加）mg/kg/日を 1 年間混餌投与した結果、肉眼的及び病理組織学的検査で本剤に起因すると思われる変化はなく、過形成病変の発生率の増加も観察されていない。

また、ラットに 5、25（27 週から 50mg/kg/日に増加）及び 50（27 週から 100mg/kg/日に増加）mg/kg/日を 2 年間混餌投与した結果、本剤に起因すると思われる肉眼的及び組織学的変化はなく、投与と関連した腫瘍発生率の増加も認められていない。

4) 遺伝毒性試験

① 復帰突然変異試験

代謝活性化の有無にかかわらず細菌を用いた突然変異誘発作用を示さなかった。

② 染色体異常試験

代謝活性化の有無にかかわらずチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常誘発作用を示さなかった。

③ 形質転換試験

BALB/3T3 A31-1-1 細胞を用いて評価した結果、プロモーション作用を示さず、濃度依存的に形質転

換巢数を減少させた。

④小核試験

ラットに2日間静脈内投与した結果、骨髄の多染性赤血球出現率を12.5mg/kg/日以上で低下させたが、小核誘発作用を示さなかった。

5) 局所刺激性

なお、髄腔内反復投与毒性試験において、髄腔内注入部近傍のラット及びイヌの脊髄組織に、局所刺激性を認めなかった（「IX.2.(2)反復投与毒性試験」参照）。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

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

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1)薬局での取扱い上の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

#### (2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.1.警告内容とその理由」及び「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）（2）（3）」参照  
くすりのしおり：有り

#### (3)調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、本剤を納入する前に予め講習（ポンプシステムに関する事項を含む）を実施する等の適切な措置を講じること。

### 6. 包 装

ギャバロン髄注 0.005%（1mL） 1 アンプル

ギャバロン髄注 0.05%（20mL） 1 アンプル

ギャバロン髄注 0.2%（5mL） 1 アンプル

### 7. 容器の材質

アンプル：ガラス（無色）

### 8. 同一成分・同効薬

同 一 成 分：ギャバロン錠 5mg、ギャバロン錠 10mg、リオレサル錠

同 効 薬：チザニジン塩酸塩、ダントロレンナトリウム水和物、エペリゾン塩酸塩 等

### 9. 国際誕生年月日

1970年9月（スイス）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2005年4月11日

承認番号：ギャバロン髄注 0.005%：21700AMY00174

ギャバロン髄注 0.05%：21700AMY00175

ギャバロン髄注 0.2%：21700AMY00176

## 11. 薬価基準収載年月日

2005年9月16日

## 12. 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

2007年1月26日 小児に対する用法及び用量の追加

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2018年3月29日

内容：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号イからハまでのいずれにも該当しない

## 14. 再審査期間

成人：10年（2005年4月11日～2015年4月10日：終了）

小児：成人に対する再審査期間の残余期間（2007年1月26日～2015年4月10日：終了）

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16. 各種コード

販売名	HOT（13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
ギャバロン髄注 0.005% 1mL	1170818020101	1249401A1022	620003110
ギャバロン髄注 0.05% 20mL	1170825020101	1249401A2029	620003111
ギャバロン髄注 0.2% 5mL	1170832020101	1249401A3025	620003112

## 17. 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：国内臨床成績
- 2) 山口広貴ほか：臨床医薬 2016;32(6):419-467
- 3) 社内資料：海外臨床成績
- 4) 社内資料：海外臨床成績
- 5) Gilmartin R, et al. : J Child Neurol 2000;15(2):71-77
- 6) 社内資料：海外臨床成績
- 7) Meythaler JM, et al. : Arch Phys Med Rehabil 1996;77(5):461-466
- 8) 津山直一ほか：新薬と臨床 1977;26(5):805-824
- 9) 里吉宮二郎ほか：診断と治療 1977;65(7):1328-1336
- 10) 山口広貴ほか：臨床医薬 2016;32(6):469-509
- 11) Kuroiwa M, et al. : Pharmacol Res 2009;60(5):392-396
- 12) Kroin JS, et al. : Exp Brain Res 1984;54(1):191-194
- 13) Schwarz M, et al. : Local-spinal therapy of spasticity 1988:65-79, Springer-Verlag
- 14) Magora F, et al. : J Urol 1989;141(1):143-147
- 15) Wilson PR and Yaksh TL : Eur J Pharmacol 1978;51(4):323-330
- 16) Yaksh TL and Reddy SV : Anesthesiology 1981;54(6):451-467
- 17) Kroin JS, et al. : Abstr Soc Neurosci 1989;15(Part2):975
- 18) 津山直一ほか：薬理と治療 1976;4(4):959-970
- 19) 糸賀叡子、鬼頭昭三：診断と治療 1976;64(9):1772-1776
- 20) 玄番央恵ほか：臨床脳波 1977;19(6):395-399
- 21) 福田英臣ほか：応用薬理 1977;13(5):611-626
- 22) Fehr HU and Bein HJ : J Int Med Res 1974;2:36-47
- 23) Benecke R and Meyer-Lohmann J : Neuropharmacology 1974;13(10-11):1067-1075
- 24) 社内資料：髄腔内単回投与後の髄液中及び血漿中バクロフェン濃度推移の検討(成人患者)
- 25) 社内資料：髄腔内単回投与後の髄液中及び血漿中バクロフェン濃度推移の検討(雄性イヌ)
- 26) 高杉紀雄ほか：日本薬学会（第97年会）講演要旨集第Ⅲ分冊 1977:237
- 27) 山本博之ほか：応用薬理 1977;14(1):97-108
- 28) Faigle JW and Keberle H : Postgrad Med J 1972;48(Suppl 5):9-13
- 29) 山本博之ほか：応用薬理 1977;14(1):115-120
- 30) Coffey RJ, et al. : Arch Phys Med Rehabil 2002;83(6):735-741
- 31) Mohammed I and Hussain A : BMC Clin Pharmacol 2004;4, 6
- 32) Munoz FC, et al. : Ann Pharmacother 2000;34(7-8):956
- 33) Roberts AG, et al. : Neurology 2003;61(8):1156-1157
- 34) Delhaas EM and Verhagen J : Paraplegia 1992;30(7):527-528
- 35) Yeh RN, et al. : J Emerg Med 2004;26(2):163-167
- 36) 田所 規ほか：大阪大学医学雑誌 1976;28(9-12):265-291
- 37) 廣岡哲夫：大阪大学医学雑誌 1976;28(5-8):195-203
- 38) 廣岡哲夫：大阪大学医学雑誌 1976;28(5-8):181-194

- 39) 廣岡哲夫ほか：大阪大学医学雑誌 1976;28(9-12):257-264  
40) 山本博之ほか：応用薬理 1979;18(4):635-645  
41) 山本博之ほか：応用薬理 1977;14(1):15-25

## 2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店



## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

販売名	国名
Lioresal	オーストラリア
Lioresal	米国
Lioresal	英国

他、世界各国で広く発売されている。

(Martindale 39th ed.2017)

米国及び英国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection), Medtronic Neuromodulation, 2016年10月)	<p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>Refer to the manufacturer's manual for the implantable pump approved for intrathecal infusion for specific instructions and precautions for programming the pump and/or refilling the reservoir. There are various pumps with varying reservoir volumes and there are various refill kits available. It is important to be familiar with all of these products in order to select the appropriate refill kit for the particular pump in use.</b></p> <p><b>Screening Phase:</b> Prior to pump implantation and initiation of chronic infusion of LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection), patients must demonstrate a positive clinical response to a LIORESAL INTRATHECAL bolus dose administered intrathecally in a screening trial. The screening trial employs LIORESAL INTRATHECAL at a concentration of 50 mcg/mL. A 1 mL ampule (50 mcg/mL) is available for use in the screening trial. The screening procedure is as follows. An initial bolus containing 50 micrograms in a volume of 1 milliliter is administered into the intrathecal space by barbotage over a period of not less than one minute. The patient is observed over the ensuing 4 to 8 hours. A positive response consists of a significant decrease in muscle tone and/or frequency and/or severity of spasms. If the initial response is less than desired, a second bolus injection may be administered 24 hours after the first. The second screening bolus dose consists of 75 micrograms in 1.5 milliliters. Again, the patient should be observed for an interval of 4 to 8 hours. If the response is still inadequate, a final bolus screening dose of 100 micrograms in 2 milliliters may be administered 24 hours later.</p> <p><b>Pediatric Patients :</b> The starting screening dose for pediatric patients is the same as in adult patients, i.e., 50 mcg. However, for very small patients, a screening dose of 25 mcg may be tried first.</p> <p><b><u>Patients who do not respond to a 100 mcg intrathecal bolus should not be considered candidates for an implanted pump for chronic infusion.</u></b></p> <p><b>Post-Implant Dose Titration Period:</b> To determine the initial total daily dose of LIORESAL INTRATHECAL following implant, the</p>

screening dose that gave a positive effect should be doubled and administered over a 24-hour period, unless the efficacy of the bolus dose was maintained for more than 8 hours, in which case the starting daily dose should be the screening dose delivered over a 24-hour period. No dose increases should be given in the first 24 hours (i.e., until the steady state is achieved).

**Adult Patients with Spasticity of Spinal Cord Origin:** After the first 24 hours, for adult patients, the daily dosage should be increased slowly by 10-30% increments and only once every 24 hours, until the desired clinical effect is achieved.

**Adult Patients with Spasticity of Cerebral Origin:** After the first 24 hours, the daily dose should be increased slowly by 5-15% only once every 24 hours, until the desired clinical effect is achieved.

**Pediatric Patients :** After the first 24 hours, the daily dose should be increased slowly by 5-15% only once every 24 hours, until the desired clinical effect is achieved. If there is not a substantive clinical response to increases in the daily dose, check for proper pump function and catheter patency. Patients must be monitored closely in a fully equipped and staffed environment during the screening phase and dose-titration period immediately following implant. Resuscitative equipment should be immediately available for use in case of life-threatening or intolerable side effects.

#### **Maintenance Therapy:**

**Spasticity of Spinal Cord Origin Patients :** The clinical goal is to maintain muscle tone as close to normal as possible, and to minimize the frequency and severity of spasms to the extent possible, without inducing intolerable side effects. Very often, the maintenance dose needs to be adjusted during the first few months of therapy while patients adjust to changes in life style due to the alleviation of spasticity.

During periodic refills of the pump, the daily dose may be increased by 10-40%, but no more than 40%, to maintain adequate symptom control. The daily dose may be reduced by 10-20% if patients experience side effects. Most patients require gradual increases in dose over time to maintain optimal response during chronic therapy. A sudden large requirement for dose escalation suggests a catheter complication (i.e., catheter kink or dislodgement).

Maintenance dosage for long term continuous infusion of LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) has ranged from 12 mcg/day to 2003 mcg/day, with most patients adequately maintained on 300 micrograms to 800 micrograms per day. There is limited experience with daily doses greater than 1000 mcg/day. Determination of the optimal LIORESAL INTRATHECAL dose requires individual titration. The lowest dose with an optimal response should be used.

**Spasticity of Cerebral Origin Patients :** The clinical goal is to maintain muscle tone as close to normal as possible and to minimize the frequency and severity of spasms to the extent possible, without

	<p>inducing intolerable side effects, or to titrate the dose to the desired degree of muscle tone for optimal functions. Very often the maintenance dose needs to be adjusted during the first few months of therapy while patients adjust to changes in life style due to the alleviation of spasticity. <u>During periodic refills of the pump, the daily dose may be increased by 5-20%, but no more than 20%, to maintain adequate symptom control. The daily dose may be reduced by 10-20% if patients experience side effects. Many patients require gradual increases in dose over time to maintain optimal response during chronic therapy. A sudden large requirement for dose escalation suggests a catheter complication (i.e., catheter kink or dislodgement).</u></p> <p>Maintenance dosage for long term continuous infusion of LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection) has ranged from 22 mcg/day to 1400 mcg/day, with most patients adequately maintained on 90 micrograms to 703 micrograms per day. In clinical trials, only 3 of 150 patients required daily doses greater than 1000 mcg/day.</p> <p><b>Pediatric Patients :</b> Use same dosing recommendations for patients with spasticity of cerebral origin.</p> <p>Pediatric patients under 12 years seemed to require a lower daily dose in clinical trials. Average daily dose for patients under 12 years was 274 mcg/ day, with a range of 24 to 1199 mcg/day. Dosage requirement for pediatric patients over 12 years does not seem to be different from that of adult patients.</p> <p>Determination of the optimal LIORESAL INTRATHECAL dose requires individual titration. The lowest dose with an optimal response should be used.</p> <p><b>Potential need for dose adjustments in chronic use:</b> During long term treatment, approximately 5% (28/627) of patients become refractory to increasing doses. There is not sufficient experience to make firm recommendations for tolerance treatment; however, this "tolerance" has been treated on occasion, in hospital, by a "drug holiday" consisting of the gradual reduction of LIORESAL INTRATHECAL over a 2 to 4 week period and switching to alternative methods of spasticity management. After the "drug holiday," LIORESAL INTRATHECAL may be restarted at the initial continuous infusion dose.</p>
--	--

<p>英国の SPC (Lioresal Intrathecal, Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, 2017 年 6 月)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Lioresal Intrathecal is indicated in patients with severe chronic spasticity of spinal or cerebral origin (associated with injury, multiple sclerosis, cerebral palsy) who are unresponsive to oral baclofen or other orally administered antispastic agents and/or those patients who experience unacceptable side-effects at effective oral doses.</p> <p>In patients with spasticity due to head injury a delay of at least one year before treatment with Lioresal Intrathecal recommended, to allow the symptoms of spasticity to stabilise.</p> <p>Lioresal Intrathecal may be considered as an alternative to ablative neurosurgical procedures.</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Lioresal Intrathecal is indicated in patients aged 4 to &lt;18 years with severe chronic spasticity of cerebral origin or of spinal origin (associated with injury, multiple sclerosis, or other spinal cord diseases) who are unresponsive to orally administered antispastics (including oral baclofen) and/or who experience unacceptable side effects at effective oral doses.</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p>Intrathecal administration of Lioresal through an implanted delivery system should only be undertaken by physicians with the necessary knowledge and experience. Specific instructions for implantation, programming and/or refilling of the implantable pump are given by the pump manufacturers, and must be strictly adhered to.</p> <p>Lioresal Intrathecal 50 micrograms/1ml is intended for administration in single bolus test doses (via spinal catheter or lumbar puncture) and, for chronic use, in implantable pumps suitable for continuous administration of Lioresal Intrathecal 10mg/20ml and 10mg/5ml into the intrathecal space (EU certified pumps). Establishment of the optimum dose schedule requires that each patient undergoes an initial screening phase with intrathecal bolus, followed by a very careful individual dose titration prior to maintenance therapy.</p> <p>Respiratory function should be monitored and appropriate resuscitation facilities should be available during the introduction of treatment with Lioresal Intrathecal. Intrathecal administration using an implanted delivery system should only be undertaken by physicians with appropriate knowledge and experience. Specific instructions for using the implantable pump should be obtained from the pump manufacturers. Only pumps constructed of material known to be compatible with the product and incorporating an in-line bacterial retentive filter should be used.</p> <p><i>Adult Screening Phase</i></p>
--	--

	<p>Prior to initiation of a chronic infusion, the patient's response to intrathecal bolus doses administered via a catheter or lumbar puncture must be assessed. Low concentration ampoules containing 50 micrograms baclofen in 1ml are available for the purpose. Patients should be infection-free prior to screening, as the presence of a systemic infection may prevent an accurate assessment of the response.</p> <p>The usual initial test dose in adults is 25 or 50 micrograms, increasing step-wise by 25 microgram increments at intervals of not less than 24 hours until a response of approximately 4 to 8 hours duration is observed. Each dose should be given <b>slowly</b> (over at least one minute). In order to be considered a responder the patient must demonstrate a significant decrease in muscle tone and/or frequency and/or severity of muscle spasms.</p> <p>The variability in sensitivity to intrathecal baclofen between patients is emphasised. Signs of severe overdose (coma) have been observed in an adult after a single test dose of 25 micrograms. It is recommended that the initial test dose is administered with resuscitative equipment on hand.</p> <p>Patients who do not respond to a 100 micrograms test dose should not be given further dose increments or considered for continuous intrathecal infusion.</p> <p>Monitoring of respiratory and cardiac function is essential during this phase, especially in patients with cardiopulmonary disease and respiratory muscle weakness or those being treated with benzodiazepine-type preparations or opiates, who are at higher risk of respiratory depression.</p> <p><b>Paediatric population Screening Phase</b></p> <p>The initial lumbar puncture test dose for patients 4 to &lt;18 years of age should be 25-50 micrograms/day based upon age and size of the child. Patients who do not experience a response may receive a 25 microgram/day dose escalation every 24 hours. The maximum screening dose should not exceed 100 micrograms/day in paediatric patients.</p> <p><b>Dose-Titration Phase</b></p> <p>Once the patient's responsiveness to Lioresal Intrathecal has been established, an intrathecal infusion may be introduced. Lioresal Intrathecal is most often administered using an infusion pump which is implanted in the chest wall or abdominal wall tissues. Implantation of pumps should only be performed in experienced centres to minimise risks during the perioperative phase.</p> <p>Infection may increase the risk of surgical complications and complicate attempts to adjust the dose.</p> <p>The initial total daily infused dose is determined by doubling the bolus dose which gave a significant response in the initial screening phase and administering it over a 24 hour period.</p> <p>However, if a prolonged effect (i.e. lasting more than 12 hours) is</p>
--	---

observed during screening the starting dose should be the unchanged screening dose delivered over 24 hours. No dose increases should be attempted during the first 24 hours.

After the initial 24 hour period dosage should be adjusted slowly to achieve the desired clinical effect. If a programmable pump is used the dose should be increased only once every 24 hours; for non-programmable multi-dose reservoir pumps intervals of 48 hours between dose adjustments are recommended. In either case increments should be limited as follows to avoid possible overdosage:

Patients with spasticity of spinal origin: 10-30% of the previous daily dose

Patients with spasticity of cerebral origin: 5-15% of the previous daily dose.

If the dose has been significantly increased without apparent clinical effect pump function and catheter patency should be investigated.

There is limited clinical experience using doses greater than 1000 micrograms/day.

It is important that patients are monitored closely in an appropriately equipped and staffed environment during screening and immediately following pump implantation. Resuscitative equipment should be available for immediate use in case of life-threatening adverse reactions.

#### ***Adult Maintenance Therapy***

The clinical goal is to maintain as normal a muscle tone as possible, and to minimise the frequency and severity of spasms without inducing intolerable side effects. The lowest dose producing an adequate response should be used. The retention of some spasticity is desirable to avoid a sensation of "paralysis" on the part of the patient. In addition, a degree of muscle tone and occasional spasms may help support circulatory function and possibly prevent the formation of deep vein thrombosis.

In patients with spasticity of spinal origin maintenance dosing for long-term continuous infusions of intrathecal baclofen has been found to range from 12 to 2003 micrograms/day, with most patients being adequately maintained on 300 to 800 micrograms/day.

In patients with spasticity of cerebral origin maintenance dosage has been found to range from 22 to 1400 micrograms/day, with a mean daily dosage of 276 micrograms per day at 12 months and 307 micrograms per day at 24 months.

#### ***Paediatric population Maintenance Therapy***

In children aged 4 to <18 years with spasticity of cerebral and spinal origin, the initial maintenance dosage for long-term continuous infusion of Lioresal Intrathecal ranges from 25 to 200 micrograms/day (median dose: 100 micrograms/day).

	<p>The total daily dose tends to increase over the first year of therapy, therefore the maintenance dose needs to be adjusted based on individual clinical response. There is limited experience with doses greater than 1,000 micrograms/day.</p> <p>The safety and efficacy of Lioresal Intrathecal for the treatment of severe spasticity of cerebral or spinal origin in children younger than 4 years of age have not been established (also see section 4.4).</p> <p><b><i>Delivery specifications</i></b></p> <p>Lioresal Intrathecal ampoules of 20ml containing 500 micrograms/ml and 5ml containing 2mg (2000micrograms)/ml are intended for use with infusion pumps. The concentration to be used depends on the dose requirements and size of pump reservoir. Use of the more concentrated solution obviates the need for frequent re-filling in patients with high dosage requirements.</p> <p><b><i>Delivery regimen</i></b></p> <p>Lioresal Intrathecal is most often administered in a continuous infusion mode immediately following implant. After the patient has stabilised with regard to daily dose and functional status, and provided the pump allows it, a more complex mode of delivery may be started to optimise control of spasticity at different times of the day. For example, patients who have increased spasm at night may require a 20 % increase in their hourly infusion rate. Changes in flow rate should be programmed to start two hours before the desired onset of clinical effect.</p> <p>Most patients require gradual dose increases to maintain optimum response during chronic therapy due to decreased responsiveness or disease progression. In patients with spasticity of spinal origin the daily dose may be increased gradually by 10-30% to maintain adequate symptom control. Where the spasticity is of cerebral origin any increase in dose should be limited to 20% (range: 5-20%). In both cases the daily dose may also be reduced by 10-20% if patients suffer side effects.</p> <p>A sudden requirement for substantial dose escalation is indicative of a catheter complication (i.e. a kink or dislodgement) or pump malfunction.</p> <p>In order to prevent excessive weakness the dosage of Lioresal Intrathecal should be adjusted with caution whenever spasticity is required to maintain function.</p> <p>During long-term treatment approximately 5% of patients become refractory to increasing doses due to tolerance or drug delivery failure (see Section 4.4 – Special Warnings and Precautions for Use “Treatment Withdrawal” section). This “tolerance” may be treated by gradually reducing Lioresal Intrathecal dose over 2 to 4 week period and switching to alternative methods of spasticity management (e.g. Intrathecal preservative-free morphine sulphate). Lioresal Intrathecal should be resumed at the initial continuous infusion dose. Caution should be exercised when switching from</p>
--	---

	<p>Lioresal Intrathecal to morphine and vice versa (see section 4.5).</p> <p><b><i>Discontinuation</i></b></p> <p>Except in overdose-related emergencies, the treatment with Lioresal Intrathecal should always be gradually discontinued by successively reducing the dosage. Lioresal Intrathecal should not be discontinued suddenly (see section 4.4).</p> <p><b>Special populations</b></p> <p><b><i>Renal impairment</i></b></p> <p>No studies have been performed in patients with renal impairment receiving Lioresal Intrathecal therapy. Because baclofen is primarily excreted unchanged by the kidneys (see section 5.2) it should be given with special care and caution in patients with impaired renal function (see section 4.4).</p> <p><b><i>Hepatic impairment</i></b></p> <p>No studies have been performed in patients with hepatic impairment receiving Lioresal Intrathecal therapy. No dosage adjustment is recommended as the liver does not play any significant role in the metabolism of baclofen after intrathecal administration of Lioresal. Therefore, hepatic impairment is not expected to impact the drug systemic exposure (see section 5.2).</p> <p><b><i>Elderly population</i></b></p> <p>Several patients over the age of 65 years have been treated with Lioresal Intrathecal during the clinical trials without increased risks compared to younger patients. Problems specific to this age group are not expected as doses are individually titrated.</p>
--	--

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	B3 (LIORESAL INTRATHECAL (baclofen), NOVARTIS Pharmaceuticals Australia Pty Limited, 2017年11月)	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 shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

出典	記載内容
米国の添付文書 (LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection),	<b>PREGNANCY</b> There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. In animal studies, baclofen had adverse effects on



<p>Medtronic Neuromodulation, 2016年10月)</p>	<p>embryofetal development when administered orally to pregnant rats. LIORESAL INTRATHECAL should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Baclofen given orally increased the incidence of fetal structural abnormalities (omphaloceles) in rats. Reductions in food intake and body weight gain were observed in the dams. Fetal structural abnormalities were not observed in mice or rabbits.</p> <p><b>NURSING MOTHERS</b></p> <p>In mothers treated with oral LIORESAL (baclofen USP) in therapeutic doses, the active substance passes into the milk. It is not known whether detectable levels of drug are present in milk of nursing mothers receiving LIORESAL INTRATHECAL. As a general rule, nursing should be undertaken while a patient is receiving LIORESAL INTRATHECAL only if the potential benefit justifies the potential risks to the infant.</p>
<p>英国の SPC (Lioresal Intrathecal, Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, 2017年6月)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.6 Pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Lioresal Intrathecal should not be used during pregnancy unless the potential benefit is judged to outweigh the potential risk to the foetus. Baclofen crosses the placental barrier.</p> <p><u>Lactation</u></p> <p>In mothers taking oral Lioresal in therapeutic doses the active substance passes into the breast milk, but in quantities so small that no undesirable effects on the infant are to be expected. It is not known whether detectable levels of drug are present in the breast milk of nursing mothers receiving Lioresal Intrathecal.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「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（妊娠ラット静脈内投与試験）で胎盤を通過することが報告されている。〕
- (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。〔動物実験（分娩後ラット静脈内投与試験）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

## 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (LIORESAL INTRATHECAL (baclofen injection), Medtronic Neuromodulation, 2016年10月)	<p><b>PRECAUTIONS</b></p> <p>Children should be of sufficient body mass to accommodate the implantable pump for chronic infusion. Please consult pump manufacturer's manual for specific recommendations.</p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 4 have not been established.</p>
英国の SPC (Lioresal Intrathecal, Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, 2017年6月)	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><i>Paediatric population Screening Phase</i></p> <p>The initial lumbar puncture test dose for patients 4 to &lt;18 years of age should be 25-50 micrograms/day based upon age and size of the child. Patients who do not experience a response may receive a 25 microgram/day dose escalation every 24 hours. The maximum screening dose should not exceed 100 micrograms/day in paediatric patients.</p> <p><i>Paediatric population Maintenance Therapy</i></p> <p>In children aged 4 to &lt;18 years with spasticity of cerebral and spinal origin, the initial maintenance dosage for long term continuous infusion of Lioresal Intrathecal ranges from 25 to 200 micrograms/day (median dose: 100 micrograms/day). The total daily dose tends to increase over the first year of therapy, therefore the maintenance dose needs to be adjusted based on individual clinical response. There is limited experience with doses greater than 1,000 micrograms/day.</p> <p>The safety and efficacy of Lioresal Intrathecal for the treatment of severe spasticity of cerebral or spinal origin in children younger than 4 years of age have not been established (also see section 4.4).</p> <p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b></p> <p><i>Precautions in paediatric patients</i></p> <p>For patients with spasticity due to head injury, it is recommended not to proceed to long-term Lioresal Intrathecal therapy until the symptoms of spasticity are stable (i.e. at least one year after the injury).</p> <p>Children should be of sufficient body mass to accommodate the implantable pump for chronic infusion. Use of Lioresal Intrathecal in the paediatric population should be only prescribed by medical specialists with the necessary knowledge and experience. There is very limited clinical data regarding the safety and efficacy of the use of Lioresal Intrathecal in children under the age of four years.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】「小児等への投与」**

- (1) 小児においては、ポンプ植込みに十分な体格であることを考慮すること（本剤専用のポンプの添付文書を参照すること）。
- (2) 小児等には慎重に投与すること。〔特にてんかん及びその既往歴のある患者では発作を誘発するおそれがある。なお、3歳未満の患者における長期持続投与による使用経験は得られていない。〕

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132