

本項では、ガバペンチンについて A 項に、新規添加剤として市販用錠剤に用いられる<sup>■</sup>剤コポリピドン、および<sup>■</sup>剤ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコールについて、それぞれ B 項および C 項に記載した。

## A. ガバペンチン

### 5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

#### (1) てんかんの概念

てんかんは、“種々の成因によって起こる慢性の脳障害で、大脳ニューロンの過剰発射の結果起こる反復性発作（てんかん発作）を主徴とし、これに種々の臨床症状および検査所見を伴うもの”であると定義される<sup>参考文献1)</sup>。ILAE（International League Against Epilepsy）による国際分類は疾患としての「てんかん」の分類<sup>参考文献2)</sup>とその症状である「てんかん発作」の分類<sup>参考文献3)</sup>の2系統からなり、日本を含め世界の医療現場で広く使用されている。申請に用いた臨床試験において、てんかん、およびてんかん発作の分類は ILAE による国際分類に準拠した。

この分類によると、てんかんは「局在関連性てんかん」と「全般てんかん」とに大別され、次いで、それぞれを成因によって、器質的な基礎疾患をもたない「特発性」、中枢神経系の器質的異常を有する「症候性」、症候性と推定されるがその病因が明らかではない「潜因性」に分類される。

てんかん発作は、発作が大脳皮質の一部から起始する「部分発作」、発作起始に局在がなく大脳皮質全体から同時に始まる「全般発作」、および「これらに含まれないてんかん発作」の3つに大別される。部分発作と全般発作の間には遺伝的素因、臨床・脳波の特徴、抗てんかん薬の選択、予後などの点で大きな違いがあり、発作の発現機構も全く異なると考えられている。てんかんの薬物療法は基本的には個々の発作に対する治療であり、発作型の確定が重要である。本薬はこのうちの「部分発作」に対する適応を申請する。

部分発作には、単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作が含まれる。単純部分発作は、脳の一部に発生した神経細胞の電気的活動の異常によってその部位が調節している感覚、運動あるいは感情に変化を起す発作で、患者自身の意識が保たれるため発作の自覚がある。複雑部分発作は、神経細胞の電気的活動異常が脳の一部で発生し意識の保持に関係した部位が発作に巻き込まれるため、意識障害を伴う。また二次性全般化発作は電気的活動の異常が脳全体に拡がり全般発作を引き起こすものである。

部分発作の発現機序は概ね次のように考えられている。大脳皮質や海馬など発作感受性の高い脳部位の錐体細胞はグルタミン酸など興奮性アミノ酸を主な興奮性神経伝達物質とし、抑制性介在細胞によって GABA（ $\gamma$ -アミノ酪酸）を神経伝達物質としたフィードバック型の抑制を受けている。何らかの要因で、シナプス後興奮性アミノ酸受容体の過剰な賦活やシナプス後 GABA<sub>A</sub>受容体の抑制が起きて興奮-抑制のバランスに破綻をきたし発作の原因となるとされている。

## (2) てんかんの疫学

厚生労働省の患者調査（1999年）によれば、日本のてんかん患者は23.5万人と報告されている<sup>参考文献4)</sup>。患者の年齢分布をみると、15歳未満が20%、15～64歳が66%、65歳以上が14%を占め、多くの患者は15～65歳に分布し、男性が女性に比べてわずかに多いとされる。てんかんの発症率は3歳以下あるいは高齢者に高いが、有病者は全年齢層に分布する慢性疾患である。

てんかん患者の7～8割は、既存の抗てんかん薬で発作を適切に抑制することが可能であるが、2～3割の患者は、既存の抗てんかん薬による適切な治療を受けても発作の抑制が困難な、いわゆる“難治てんかん”<sup>参考文献5,注1)</sup>であるとされる。本薬の適応として申請するのは、部分発作を呈する局在関連性てんかん（全てんかん患者の約50～60%<sup>参考文献6)</sup>）の約2～3割と推定される難治てんかんである。

アメリカでは、てんかん患者は230万人と推定され<sup>参考文献7)</sup>、また、疫学調査を実施したアメリカ、イギリス、インドなどの国々の有病率はおおむね0.5～0.8%に分布する<sup>参考文献8)</sup>。これは、前述の厚生労働省の調査結果より高い値であるが、岡山大学の疫学調査（1975年）では有病率は0.82%<sup>参考文献9)</sup>、日本神経学会てんかん治療ガイドラインでは0.5～1%<sup>参考文献10)</sup>と報告され、有病率は日本と外国とで類似すると考える立場もある<sup>参考文献11)注2)</sup>。

## (3) てんかん治療の現状

てんかん治療の主たる目的はてんかん発作を抑制することにある。発作の抑制は、直接的には日常生活の質を保ち、発作を繰り返すことによる二次的な脳損傷を防ぐとともに、発作の難治化を防いでてんかんの自然経過をよい方向に導くと考えられている<sup>参考文献12)</sup>。てんかん治療の主体は抗てんかん薬による薬物療法であるが、抗てんかん薬により発作が抑制できない一部の局在関連性てんかんは外科的治療の適応となることがある。ただし、この適応は脳内の発作原因部位が特定でき、かつ、人格や脳機能に大きな影響を与えず安全に原因部位を切除・離断できる患者に限られ手術件数も多いものではない。

てんかんは、無治療で治癒する良性の病態や、いずれ抗てんかん薬が不要になる場合を含め抗てんかん薬の単剤投与等の治療で発作が十分抑制される病態などが全患者の7～8割を占め、こ

注1) 現在、世界に広く受け入れられる難治てんかんの定義はないが、「ある程度の期間、適切な診断と薬物治療が行われたにもかかわらず、十分な発作のコントロールがされていないこと」と概念的に論じられることが多い。

注2) 日本におけるてんかん患者数は、厚生労働省の患者調査（1999年）では23.5万人、岡山大学の10歳未満の小児を対象とした疫学調査（1975年）を基に、ある前提をおいた推計では約97万人とされている。この差異に関連して、日本てんかん協会から患者数の実態を明確にしてほしい旨の要望が出され日本てんかん学会で議論されている。厚生労働省の患者調査（1999年）では、全国12,364医療機関（病院6463、診療所5901）において指定されたある1日の受診者から外来患者を、1ヶ月の退院者から入院患者を集計して推計患者数を求め、平均診療間隔と調整係数を乗じて総患者数を求めた。岡山大学の調査（1975年）は10歳未満の県内全小児289,650人を対象とした疫学調査で、得られた有病率は0.82%であった。てんかんは慢性疾患であることからこの有病率を全年齢層に適用できると仮定し、97万人と概算された。現在、かなりの差異ある患者数が二通り唱えられている背景にはこれら2種の調査がある。

これらのてんかん発作は重篤でないとされる。ただし、いつ発作が起きるか予測できないという不安、毎日、薬を飲み続けなければならないという QOL の面から患者の負担は大きい。一方、残り 2~3 割の患者は複数の抗てんかん薬でも発作を十分抑制できないいわゆる難治てんかんで、適切に治療できずにいる。難治てんかん患者が抱える問題には、①繰り返される発作によって神経細胞に不可逆的に障害が強まるという医学的側面、②発作によって日常生活に支障をきたし、結婚、就労など通常の社会生活に大きな制約が課されるという社会的側面、③いつ発作が起こるか予測できないという不安や、危険が常に身に迫っていると感ずる恐怖感のような心理的側面などがある<sup>参考文献13)</sup>。難治てんかんは重積発作のような重篤な発作によって直接死亡につながるだけでなく、原因不明の突然死を起こし、あるいは、発作時の状況によっては事故死（交通事故、入浴中の溺死、転落など）に至る疾患である。また、心理社会的負担により自殺に至るケースもあって、難治てんかんは死につながる病であり、日常生活に著しい影響を及ぼす重篤な疾患といえることができる。その治療は QOL の観点を含む広い立場から行われるべきで、新しい抗てんかん薬はその一端を担うことが期待される。

抗てんかん薬の有効性とてんかん発作型の間密接な関係があるため、てんかんの薬物療法ではてんかん発作型の診断が重要となり医療現場では発作型に応じて薬剤が選択される（表 1）。

表 1 発作型からみた推奨される抗てんかん薬

発作型		第一選択薬	第二選択薬
部分発作	単純部分発作	カルバマゼピン、フェニトイン	バルプロ酸ナトリウム、ゾニサミド、クロバザム、クロナゼパム、フェノバルビタール
	複雑部分発作		
	二次性全般化		
全般発作	強直間代発作	バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン	カルバマゼピン、ゾニサミド、クロバザム、クロナゼパム、フェノバルビタール
	欠伸発作	バルプロ酸ナトリウム、エトスクシミド	—
	ミオクローニー発作	バルプロ酸ナトリウム	フェノバルビタール、クロナゼパム、クロバザム

参考文献14より引用（一部改変）

薬物療法においては、抗てんかん薬の副作用、抗てんかん薬の併用時における薬物相互作用が与える有効性、安全性への影響などの要因が重なり合うため、様々な点に留意する必要がある（表 2）。個体の感受性が異なるため、服用初期の副作用を避ける目的で一般に、服用開始時、あるいは増量時、必要な用量を即座に投与することを避けて低用量から段階的に増量することが推奨される。この間、通常数週間は、適切に発作を抑制できないことがある。例えば、ゾニサミドでは、1日 100~200 mg から投与を開始し、以後 1~2 週ごとに増量し 200~400 mg まで漸増することとされる。

部分発作を呈するてんかん患者でみると、その 30%は単剤治療で適切に発作が抑制されないが、2 剤併用ではその 30%のうち 10%で、さらに 3 剤の併用で残り 20%のうち 5%で発作が抑制されるという<sup>参考文献15)</sup>。発作が抑制されないこれらの難治てんかん患者には複数の抗てんかん薬が投与されることが多いため、個々の薬剤の副作用だけでなく薬物相互作用を介した副作用も考慮する必要があり、用量調節が難しくなる。したがって、併用療法を受けている患者では特に、薬物相互作用のため服用量からだけでは好ましい血中濃度が得られているか予測しにくく血中濃度モニタリングが推奨される。たとえば、カルバマゼピンは CYP1A2, 2C8, 3A4 の基質で CYP2C9 の誘導剤であり、フェニトインは CYP2C8, 2C9, 2C19 の基質で CYP1A2, 2B, 3A4 の誘導剤であり、バルプロ酸ナトリウムは CYP2A6, 2C9, 2C19 の基質である<sup>参考文献16)</sup>。これらの薬物相互作用として、カルバマゼピンの血中濃度はフェニトイン、フェノバルビタール存在下で低下すること、フェノバルビタール服用中にバルプロ酸ナトリウムやフェニトインを併用するとフェノバルビタールの血中濃度が上昇し眠気やふらつきを生じること<sup>参考文献 12)</sup>などがよく知られた例である。

表 2 既存の抗てんかん薬の使用上の留意点

	留 意 点
用量調節	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 短期間の増量を行うと急性中毒症状がやすいため段階的に増量することが望ましい。</li> <li>・ 段階的に増量している間は発作の抑制が十分でない。</li> </ul>
断薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 抗てんかん薬を中止する場合は、発作が再発するリスクを考慮し、寛解状態が長期に及んでも慎重に考慮すべきである。</li> <li>・ 中止時には、時間をかけて用量を漸減することが重要である。</li> </ul>
血中濃度モニタリング (Therapeutic drug monitoring: TDM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発作抑制効果を現す最小血中濃度を維持し、かつ、急性中毒症状を惹起する血中濃度に至っていないことを確認するため、多くの抗てんかん薬で TDM が必要である。</li> <li>・ 以下の状況では TDM の必要性が高い。 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1)治療幅の狭い抗てんかん薬を服用中の場合（フェニトインでは必要性が最も高い）</li> <li>(2)多剤併用療法で副作用があったり、発作が抑制されず用量調整が必要な場合</li> <li>(3)知的障害があり、副作用の評価がむずかしい場合</li> <li>(4)腎疾患や肝疾患のある場合や妊娠中の女性（血漿蛋白非結合薬物の濃度測定も必要な場合がある）</li> <li>(5)服薬不履行が疑われる場合</li> </ol> </li> </ul>
複数の抗てんかん薬の併用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多剤併用治療の短所は以下のようである。 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1)抗てんかん薬による慢性毒性が起こりやすい</li> <li>(2)薬物相互作用を起す</li> <li>(3)個々の薬物の評価が困難</li> <li>(4)時に発作を悪化させることがある</li> </ol> </li> </ul>

参考文献 12 より引用（一部改変）

抗てんかん薬の一般的な副作用は通常、服用量と関係があつて、多くは可逆的である。服用開始初期の眠気、めまい、悪心、頭痛は多くの抗てんかん薬に共通した可逆的な副作用である。ま

た別に、個体特異的な副作用<sup>注)</sup>があって比較的まれに発現し、ほとんどの場合服薬量に関連しない。これらの副作用は可逆的、非特異的なことが多いが、時に非常に重篤な場合がある(表3)。抗てんかん薬が併用され互いに薬物相互作用を及ぼしうる状況では、血中濃度モニタリングを行い細心の注意を払う必要がある。このように抗てんかん薬による治療では、副作用を避けるため適切な用量の選択が難しく、また、予測できない個体特異的な副作用のために、医師、患者ともに不安を抱いて処方、服薬を続けなければならないなど、臨床上的制約がある<sup>参考文献17)</sup>。

てんかん患者には、既存の抗てんかん薬によって発作を十分抑制できる患者、あるいは抗てんかん薬を中止できる患者がいる反面、難治てんかん患者の治療において治療効果、安全性に問題をかかえているのが現状である。

表3 主要な抗てんかん薬の重要な副作用

薬剤	副作用	
	用量依存性	個体特異性
カルバマゼピン	複視、めまい感、頭痛、悪心、傾眠、好中球減少、低ナトリウム血症	麻疹様発疹、無顆粒球症、再生不良性貧血、肝毒性、Stevens-Johnson 症候群、催奇形性
フェニトイン	眼振、運動失調、悪心、嘔吐、歯肉増生、抑うつ、傾眠、逆説的な発作増加、巨赤芽球性貧血	ざ瘡、顔貌の悪化、多毛症、血液疾患、SLE 様症状、発疹、Stevens-Johnson 症候群、Dupuytren 拘縮、肝毒性、催奇形性
バルプロ酸	振戦、体重増加、消化不良、悪心、嘔吐、脱毛、末梢の浮腫	急性膵炎、肝毒性、血小板減少症、脳症、催奇形性
フェノバルビタール	倦怠感、不安、抑うつ、不眠(小児)、注意転化(小児)、多動(小児)、被刺激性(小児)	麻疹様発疹、表皮剥離、中毒性皮膚壊死、肝毒性、関節炎症状、Dupuytren 拘縮、催奇形性
プリミドン	倦怠感、不安、抑うつ、精神病、性欲低下、陰萎	発疹、無顆粒球症、血小板減少症、SLE 様症状、催奇形性

参考文献18より引用(一部改変)

#### (4) 新たな薬剤の必要性

既存の抗てんかん薬で発作を十分抑制できない患者がいること、薬物相互作用あるいは安全性の問題により適切な有効用量の投与が困難な場合があること、時に予測の困難な個体特異的な副作用が認められ、これらが複合して患者の QOL が著しく損なわれていることなどを考慮すると、現在のてんかんの治療では、十分に医療上の必要性が満たされているとは言えない。薬物治療の現状をふまえて今日求められる抗てんかん薬の特徴を以下のように考えた。

- 難治てんかんに有効であること
- 安全性および忍容性が高いこと、特に重篤な個体特異性の副作用が少ないこと

注) 比較的まれに発現する副作用であるが、ほとんどの場合、投与量に関係せず発現の予測が困難である。アレルギー反応や免疫反応による副作用も含まれ、カルバマゼピンやフェニトインなどによる皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)や、バルプロ酸による致死性肝機能障害のように、重篤な状況に至る副作用が臨床上的問題点の一つにあげられる。

- ▶ 薬物相互作用が少ないこと
- ▶ 短期間の用量調節期間に必要な用量を投与できること
- ▶ 血中濃度モニタリング (TDM) の必要性が低く用量調節が容易であること

## (5) 開発の経緯

### 1) 創薬および非臨床開発の経緯

ガバペンチンは、1995年 ワーナーランバート・ドイツにて合成された  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 誘導体である (図 1)。構造上 GABA に類似するが、GABA<sub>A</sub>、GABA<sub>B</sub>、ベンゾジアゼピン受容体に対する活性がなく、GABA の代謝や、通常の条件下では脳組織の GABA 取り込みへの直接作用はない。さらに、放射活性リガンドを用いてグルタミン酸、NMDA、AMPA、カイニン酸、グリシン受容体などの各種受容体ならびに電位依存性カルシウムチャネル<sup>注)</sup>、ナトリウムチャネル、クロライドチャネル、カリウムチャネルにも結合しないことが確認され、新規の抗てんかん薬として期待された。



図 1 ガバペンチンの化学構造

本剤の作用機序に種々の仮説が提唱されているが、未だ確定していない。しかし、上述のように既存の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有し、抗てんかん薬の従来の薬理学的分類に属さない。最近、新規な作用機序として、前シナプスにおける (1)  $\alpha_2\delta$  サブユニット結合を介した電位依存性カルシウムチャネルの阻害 (グルタミン酸などを神経伝達物質とする興奮性神経系の抑制) および (2) 脳内 GABA 量の増加と GABA トランスポーターの活性化 (抑制神経である GABA 神経系機能の維持/増強) が推察された。(図 2, 2.4.2.2 作用機序 参照)。

抗てんかん薬の作用機序を基に、奏効する発作型を予測できるまでに研究は進んでいないものの、本薬は新規な作用機序を有し、他剤無効例に奏効する可能性が期待できる。

注) Brenner O, Dooley DJ. Effects of Gö3450 (CI-945, gabapentin), Gö4942 (CI-946, ralitoline), and Gö4947 on *in vitro* <sup>3</sup>H-PN200-110 binding to the dihydropyridine binding site of rat neocortical membranes (4.3 参考文献 RR 4188-0528) ガバペンチンは電位依存性カルシウムチャネルのリガンドである <sup>3</sup>H-PN200-110 結合に対して作用を示さなかったが、PN200-110 自身およびニモジピンの  $K_i$  値はそれぞれ 0.17 および 0.1 nmol/L であった。また、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬のカルシウムチャネルへの結合部位は  $\alpha_1$  サブユニットであることが報告されている。

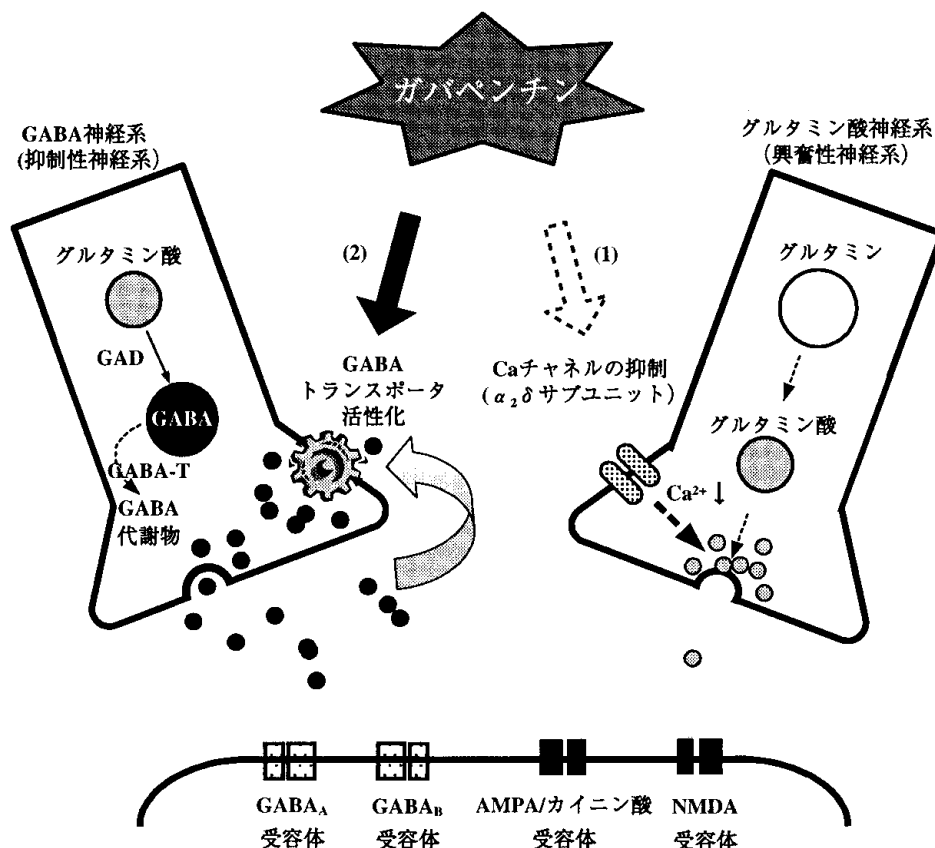


図 2 ガバペンチンの作用機序の推察 (2.4.2.2作用機序 より再掲)

(1)の作用機序：ガバペンチンはカルシウムチャネルの  $\alpha_2\delta$  サブユニットに結合し、結果的にグルタミン酸などの興奮性伝達物質の遊離を抑制して興奮性神経系を抑制する。(2)の作用機序：ガバペンチンは脳内 GABA 量を増加させ、また、ガバペンチンに比較的長時間曝露されることにより GABA トランスポーターが活性化し、結果的に前シナプスの GABA 量を増加することによって、抑制神経である GABA 神経系の機能が維持あるいは増強される。

## 2) 臨床開発の経緯

西独において 19[ ]年より第 I 相試験に着手し、19[ ]年英国でてんかんの部分発作を対象に二重盲検比較試験 (治験 No.877-210P：プラセボ, 1200 mg/日) を実施した。19[ ]年から 19[ ]年にかけて、てんかんの部分発作を対象に第 III 相比較試験 (治験 No.945-5：プラセボ, 600, 1200, 1800 mg/日, 治験 No.945-6：プラセボ, 900, 1200 mg/日, 治験 No.945-9 および 945-10：プラセボ, 900, 1200 mg/日) を欧米その他の地域で実施し、継続して長期投与試験に移行した。一方、19[ ]年から 19[ ]年にかけて [ ]年, [ ]年, [ ]年などの [ ]を対象とした試験を実施したが、有効性を十分確認するまでに至らなかった。

1992 年英国, 米国において、成人におけるてんかんの部分発作に対する併用療法の適応を申請し、1993 年 2 月 5 日に英国で、12 月 30 日に米国で承認を得た。その後、米国において 2000

年に小児におけるてんかんの部分発作に対する併用療法の適応を追加承認された。また、フランス、ドイツのように成人におけるてんかんの部分発作に対する単独療法として承認されている国もある。(1.6 外国における使用状況等に関する資料 参照)

#### (a) 国内で実施した第 I 相試験

英国、米国での承認申請以後、部分発作を呈するてんかんの適応をめざし日本で第 I 相試験に着手した。19 年 月より健康成人男性を対象として、200, 400, 600, 800, 1000, 1200 mg の単回投与試験 (治験 No.945-1J) を、1994 年 7 月より 1500, 1800 mg の単回投与試験 (治験 No.945-3J) をそれぞれ行い、薬物動態を検討した。19 年 月、19 年 月、20 年 月より、それぞれ 1800, 2400, 3600 mg/日 (1 日 3 回) 6 日間反復投与時の薬物動態を検討した (治験 No.945-2J, 945-06J, 945-10J)。なお、3600 mg/日の反復投与試験を実施した目的は、神経因性疼痛の開発を考慮したためである。

さらに、本薬の薬物動態におよぼす食事の影響 (治験 No.945-1J)、各種製剤間あるいは同種製剤の含量間の生物学的同等性を検討した。後者として、国内開発用カプセルと国内開発用錠剤の生物学的同等性、国内開発用錠剤における含量間の生物学的同等性 (治験 No.945-07J)、開発用錠剤および市販用錠剤 400 mg の生物学的同等性、および市販用錠剤の薬物動態におよぼす食事 (高脂肪食) の影響を検討した (治験 No.9451032)。

なお、市販用錠剤は 剤としてコポリビドン (薬添規)、および 剤としてポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール (薬添規) を含む。前者では投与量が国内における使用前例を超え、後者では 剤の使用前例はあっても 剤に使用された実績がないため、新規添加剤に該当する。

#### (b) 国内で実施した第 II 相試験

外国試験において有効性の示された難治てんかん (部分発作) を対象とし、第 II 相試験 (治験 No.945-04J) を 19 年 月より実施した。すでに投与されていた既存の抗てんかん薬 (最大 3 剤まで) の用法・用量を変えずに本薬を併用投与し、有効性および安全性を検討することを目的とした。最長 12 週間の用量調節期に 600 mg/日から 1200 mg/日、1800 mg/日へと順次漸増して確認した症例ごとの至適用量を 12 週間 (維持用量期) 投与し、おおよその臨床用量幅を検討した。また、試験終了後、適切な被験者は長期投与試験 (治験 No.945-05J) に移行できることとした。

その結果、600 mg/日では増量の必要性が高く、1200 mg/日および 1800 mg/日では有効性が示唆された。また、安全性は特に問題なく、次相に移行する前に治験相談を行った。

#### (c) 治験相談 (19 年 月 日 : 相談)

国内で主要な , および が終了した段階で、以下の論点に助言を求めて治験相談を行った。

- することの妥当性



**(e) 国内で実施した長期投与試験およびその他の試験**

第 II 相試験（治験 No.945-04J）および第 III 相試験（治験 No.945-08J）から継続して長期投与試験（それぞれ、治験 No.945-05J, 945-09J）に移行し、日本人における長期投与の評価を試みた。治験 No.945-05J では最長 200 週まで投与量 600~1800 mg/日を、治験 No.945-09J では最長 192 週まで投与量 600~2400 mg/日を投与して安全性と有効性を検討した。

両試験ともに、てんかん発作頻度改善度で発作の増悪を認め投与中止した例があったものの、概ね、発作抑制効果が維持され、長期投与時の効果減弱と遅発性の有害事象のないことを確認した。治験 No.945-09J では、初めて日本人の患者に 2400 mg/日までの用量が投与され、この用量の奏効する患者層が存在し、忍容性が良好であったことが示された。

さらに、本薬は難治てんかん患者を対象としたため、本薬が有効であった症例の中には既存の抗てんかん薬への切り替えが困難で長期投与試験（治験 No.945-05J, 945-09J）終了後、被験者本人および治験担当医から本薬の継続投与を強く望まれることが多かった。この要望を踏まえ人道的配慮から本薬が承認されるまで継続提供するため新たな治験（治験 No.945-12J）を実施中である。この治験での評価は安全性に関わるものに限定して幅広く治験担当医の医学的裁量を認めた。

**(f) 小児を対象とする開発**

小児を対象とした開発は、成人を適応とした今回の申請の審査をふまえ、XXXXXXXXXX 予定することとした。

## (6) 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

国内の承認申請に用いた臨床試験の構成を以下に示した。

## 1) 第 I 相試験

国内で実施した単回投与試験 2 試験（治験 No.945-1J, 945-3J：200～1800 mg）および反復投与試験 3 試験（治験 No.945-2J, 945-06J, 945-10J：1800～3600 mg/日）を評価資料とした。

また、国内第 I 相試験よりさらに高用量の安全性を検討した外国反復投与試験（治験 No.945-57：1800～4800 mg/日）を参考資料とした（表 4）。

表 4 承認申請に用いた臨床試験の構成：第 I 相試験

試験の種類		ガバペンチンの投与量	試験 No. (CTD No.)	薬物動態	安全性	評／参	
第 I 試験	国内	単回投与, 食事の影響	200, 400, 600, 800, 1000, 1200 mg	945-1J (5.3.1.1.1)	○	○	評
		単回投与	1500, 1800 mg	945-3J (5.3.1.1.2)	○	○	
		反復投与	1800 mg/日 (1 回 600 mg 1 日 3 回)	945-2J (5.3.3.1.3)	○	○	
			2400 mg/日 (1 回 800 mg 1 日 3 回)	945-06J (5.3.3.1.4)	○	○	
			3600 mg/日 (1 回 1200 mg 1 日 3 回)	945-10J (5.3.3.1.5)	○	○	
		単回投与	1200 mg	A9451029 <sup>a)</sup> (5.3.3.1.10)	△	△	
	外国	反復投与	1800, 2400, 3600, 4800 mg/日 (それぞれ 1 回 600 mg, 800 mg, 1200 mg, 1600 mg 1 日 3 回)	945-57 (5.3.5.4.5)	△	○	

a) 治験 No.945-10J の 1 例において血中および尿中よりガバペンチンが検出されなかったため、当該被験者を対象に本薬を再度単回投与した。その結果、ガバペンチンは検出され、治験 No.945-10J では治験薬を服用していなかったことを確認した。本被験者はいずれの試験においても有害事象を認めなかったことから、薬物動態および安全性の評価対象とせず、治験 A9451029 の総括報告書を参考資料として第 5 部に添付するに留めた。

## 2) 第 II/III 相試験および長期投与試験

国内で実施した第 II 相試験（治験 No.945-04J）、第 III 相試験（治験 No.945-08J）、長期投与試験 2 試験（治験 No.945-05J, 945-09J）および人道的配慮による長期投与試験 1 試験（治験 No.945-12J<sup>注)</sup>）を評価資料とした。

また、国内第 III 相試験および国内長期投与試験と同様の試験デザインで実施された外国第 II/III 相試験 5 試験（治験 No.877-210P, 945-5, 945-6, 945-9/10）および外国長期投与試験 3 試験（治験 No.877-210PX, 945-13, 945-14）を参考資料とした（表 5）。

なお、承認申請に際し臨床試験の構成を再検討した結果、国内第 II/III 相試験および長期投与試験成績より本薬の有効性および安全性を評価することができたため、外国第 II/III 相試験および長期投与試験を外挿せず、国内試験成績を中心に臨床データパッケージを構成した。

注) 人道的配慮による継続投与試験であり有効性を評価しなかったため、安全性のみを評価資料とした。

表 5 承認申請に用いた臨床試験の構成：第 II/III 相試験および長期投与試験

試験の種類		ガバペンチンの投与量 (1日用量, 1日3回投与)	試験 No. (CTD No.)	有効性	安全性	評/参	
第 II・III 試験	国内	非盲検	600~1800 mg	945-04J (5.3.5.2.1)	○	○	評
		二重盲検, プラセボ対照, 用量反応	プラセボ, 1200, 1800 mg	945-08J (5.3.5.1.1)	○	○	
	外国	二重盲検, プラセボ対照	プラセボ, 1200 mg	877-210P (5.3.5.1.2)	○	○	参
		二重盲検, プラセボ対照, 用量反応	プラセボ, 600, 1200, 1800 mg	945-5 (5.3.5.1.3)	○	○	
			プラセボ, 900, 1200 mg	945-6 (5.3.5.1.4)	○	○	
			プラセボ, 900, 1200 mg	945-9/10 <sup>a)</sup> (5.3.5.1.5)	○	○	
長期投与試験	国内	非盲検, 最長 200 週投与 (945-04J からの移行)	600~1800 mg	945-05J (5.3.5.2.2)	○	○	評
		非盲検, 最長 192 週投与 (945-08J からの移行)	600~2400 mg	945-09J (5.3.5.2.7)	○	○	
		非盲検, 継続投与 (945-05J, 945-09J からの移行)	600~2400 mg	945-12J <sup>b)</sup> (5.3.5.2.9)	△	○ <sup>c)</sup>	
	外国	非盲検, 最長 60 週投与 (877-210P からの移行)	600~1200 mg	877-210PX (5.3.5.2.4)	○	○	参
		非盲検, 最長 96 週投与 (945-5, 945-5X からの移行)	600~2400 mg	945-13 (5.3.5.2.5)	○	○	
		非盲検, 最長 120 週投与 (945-6, 945-6X, 945-9, 945-9X, 945-10, 945-10X, 880-130, 880-130X からの移行)	600~2400 mg	945-14 (5.3.5.2.6)	○	○	

a) 有効性, 安全性と併せて, 脳脊髄液移行を検討した (表 6 に再出)。

b) 人道的配慮による継続投与試験であるため有効性を評価しない。

c) 実施中であり, 中間成績 (データカットオフ日 20██年██月██日) を提示した。

### 3) 臨床薬理試験

安全性評価において, 国内で実施された生物学的同等性試験 2 試験 (試験 No.945-07J, A9451032) を評価資料とした。さらに, 特別な集団を対象とした外国の試験として, 腎機能低下者における単回投与試験 (試験 No.945-38-0, 945-062-0, 945-064-0), 透析がガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した試験 (試験 No.945-063-0), 年齢がガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した試験 (試験 No.945-40), ガバペンチンの乳汁移行試験 (試験 No.945-196-0), 薬物相互作用試験としてガバペンチンと併用される可能性のある 11 薬剤を検討した 12 試験を評価資料とした。また, hydrocodone と併用し依存性の可能性を予備的に検討した試験 (試験 No.1035-003), モルヒネとの薬物相互作用試験を参考資料とした。

薬物動態の検討においては安全性を評価した試験に加えて, 外国で実施された生物学的同等性試験 3 試験 (試験 No.A9451034-1001, A945-1036-001, 945-201), 外国健康成人を対象にガバペンチンを静脈内投与した薬物動態試験 (試験 No.877-072), 放射性同位体標識化合物 (<sup>14</sup>C-ガバペンチン) を用いた吸収, 代謝, 排泄を検討した試験 (試験 No.104-005), 消化管における吸収部位 (試験 No.945-035) を評価した試験, およびガバペンチンの組織内移行を検討するため, て

んかん患者の髄液中濃度と血漿中濃度を測定した外国第 III 相試験（治験 No.945-9, 945-10）を評価資料とした。また、社外の臨床研究者より報告されたガバペンチンの脳内移行および脳内 GABA 量を測定した試験を参考資料とした（表 6）。

表 6 承認申請に用いた臨床試験の構成：臨床薬理試験

治験の種類		ガバペンチンの投与量	治験 No. (CTD No.)	薬物動態	安全性	評／参		
生物学的同等性	国内	生物学的同等性, 単回投与	200, 300, 400, 600 mg	945-07J (5.3.1.2.1)	○	○	評	
		生物学的同等性, 単回投与, 食事の影響	400 mg	A9451032 (5.3.1.2.2)	○	○		
	生物学的同等性, 単回投与	100 mg	A9451034-1001 (5.3.1.2.3)	○	△	参		
		900 mg	A945-1036-001 (5.3.1.2.4)	○	△			
		300 mg	945-201 (5.3.1.2.5)	○	△			
		300 mg	A9451028 <sup>c)</sup> (5.3.1.2.6)	○	△			
吸収・分布など	外国	静脈内投与, 単回投与	150 mg (静脈内), 300 mg (経口)	877-072 (5.3.1.1.3)	○	△	評	
		放射性標識物, 単回投与	200 mg	104-005 (5.3.3.1.8)	○	△		
		吸収部位, 単回投与	400 mg	945-035 (5.3.3.1.7)	○	△		
	脳脊髄液移行	900, 1200 mg/日	945-9-01/02 <sup>d)</sup> (5.3.3.2.1)	○	△	参		
		600, 1200 単回, 900, 1200 mg/日	945-10-01/02 <sup>d)</sup> (5.3.3.2.2)	○	△			
	脳内移行	—	— <sup>e)</sup>	○	△			
	脳内 GABA 量, 単回投与	1200 mg	— <sup>e)</sup>	○	△			
徐放性製剤の検討	600 mg (徐放性製剤), 400 mg (水溶液)	877-076(5.3.1.2.7)	○	△				
特別な集団	外国	腎機能低下, 単回投与	400 mg	945-38-0 (5.3.3.3.1)	○	○	評	
			400 mg	945-062-0 (5.3.3.3.2)	○	○		
			400 mg	945-064-0 (5.3.3.3.3)	○	○		
		透析患者, 単回投与	400 mg	945-063-0 (5.3.3.3.4)	○	○		
		乳汁移行, 単回投与	400 mg	945-196-0 (5.3.3.1.9)	○	○		
		年齢, 単回投与	400 mg	945-40-0 (5.3.3.3.5)	○	○		
薬物相互作用試験	外国	酵素誘導 (アンチピリン)	1 回 400 mg 1 日 3 回	945-3-0 (5.3.3.4.12)	○	○	評	
		フェニトイン (てんかん患者)	400 mg 単回→1 回 400 mg 1 日 3 回	945-01 (5.3.3.4.1)	○	○		
		カルバマゼピン (てんかん患者)	400 mg 単回→1 回 400 mg 1 日 3 回	945-45-0 (5.3.3.4.3)	○	○		
		バルプロ酸 (健康成人)	1 回 400 mg 1 日 3 回	945-39 (5.3.3.4.4)	○	○		
		バルプロ酸 (てんかん患者)	400 mg 単回→1 回 400 mg 1 日 3 回	945-44-0 (5.3.3.4.5)	○	○		
		フェノバルビタール (健康成人)	300 mg 単回→1 回 300 mg 1 日 3 回	945-7-0 (5.3.3.4.6)	○	○		
		プロベネシド	200 mg 単回	945-048-0 (5.3.3.4.2)	○	○		
		シメチジン	400 mg 単回	945-058-0 (5.3.3.4.7)	○	○		
		制酸剤 <sup>a)</sup>	400 mg 単回	945-047-0 (5.3.3.4.8)	○	○		
		経口避妊薬 <sup>b)</sup>	1 回 400 mg 1 日 3 回	945-59 (5.3.3.4.11)	○	○		
		ナプロキセン	125 mg 単回	1032-015-0 (5.3.3.4.9)	○	○		
		Hydrocodone	125, 250, 500 mg 単回	1035-001 (5.3.3.4.10)	○	○		
		Hydrocodone (モルヒネ乱用者)	125, 250, 500, 1000 mg 単回	1035-003 (5.3.5.4.4)	△	○		参
		モルヒネ	600 mg 単回	— (5.3.3.4.13) <sup>e)</sup>	○	○		

a) Maalox TC<sup>®</sup> (マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤)

b) ████████ (ノルエチステロン・エチニルエストラジオールの合剤)

c) 市販用錠剤の処方検討のために実施された治験

d) 有効性および安全性の検討では治験 No.945-9 および 945-10 は併合し解析されたが、脳脊髄液移行の検討結果は試験ごとに報告書が作成された (RR-MEMO 4192-00409, RR-MEMO 4192-00418)

e) 社外の臨床研究者による公表論文

#### 4) 評価対象とした臨床試験

##### (a) 薬物動態

国内で実施した第 I 相試験（治験 No.A9451029 を除く）、臨床薬理試験、および外国で実施した臨床薬理試験（特別な集団、薬物相互作用、生物学的同等性、吸収・分布などを検討した試験）を薬物動態の評価資料とした。

##### (b) 有効性評価

国内で実施した第 II 相試験（治験 No.945-04J）、第 III 相試験（治験 No.945-08J）を評価資料とし、同様のデザインで実施された外国のプラセボ対照二重盲検比較試験（治験 No.877-210P, 945-5, 945-6, 945-9/10）を参考資料とした。さらに、2つの国内長期投与試験（治験 No.945-05J, 945-09J）を評価資料に、外国のプラセボ対照二重盲検比較試験から延長した3つの長期投与試験（治験 No.877-210PX, 945-13, 945-14）を参考資料とした。

##### (c) 安全性評価

第 I 相試験、臨床薬理試験における有害事象（AE）および検査値：健康成人男性を対象とした国内の第 I 相試験（治験 No.945-1J, 945-2J, 945-3J, 945-06J, 945-10J；評価資料）、生物学的同等性試験（治験 No.945-07J, A9451032；評価資料）で報告された AE および反復投与試験（治験 No.945-2J, 945-06J, 945-10J；評価資料）の検査値を提示した。外国の第 I 相試験として、反復投与試験（治験 No.945-57；参考資料）、臨床薬理試験（特別な集団、薬物相互作用；評価資料）で報告された AE を提示した。

第 II/III 相試験における有害事象（AE）および検査値：部分発作を呈するてんかん患者を対象とした国内の第 II 相試験（治験 No.945-04J；評価資料）、第 III 相試験（治験 No.945-08J；評価資料）、および外国のプラセボ対照二重盲検比較試験（治験 No.877-210P, 945-5, 945-6, 945-9/10；参考資料）で報告された AE と検査値を提示した。

長期投与試験における有害事象（AE）および検査値：部分発作を呈するてんかん患者を対象とした国内の長期投与試験（治験 No.945-05J, 945-09J；評価資料）、および外国の長期投与試験（治験 No. 877-210PX, 945-13, 945-14；参考資料）で報告された AE と検査値を提示した。治験 No.945-05J および 945-09J に組み入れられた日本人 211 例（うち 24 週曝露例 172 例、うち 48 週曝露例 111 例）、治験 No.877-210PX, 945-13, 945-14 に組み入れられた外国人 532 例（うち 24 週曝露例 430 例、うち 48 週曝露例 319 例）によって長期投与時の安全性のデータを構成した。さらに、国内で本薬が承認されるまで人道的配慮によって継続される治験 No.945-12J（実施中）に組み入れられた日本人 85 例（うち 24 週曝露例 84 例、うち 48 週曝露例 81 例）の安全性成績<sup>注)</sup>を補足した。

死亡を含む重篤な有害事象（SAE）：前述の表 4～表 6 に示した国内外のすべての臨床試験に加えて、1993 年、成人におけるてんかん（部分発作）の適応で米国 FDA から承認を受けた時点

注) データカットオフ日 20■■年■■月■■日