

添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

**ガバペン<sup>®</sup>錠200mg**

**ガバペン<sup>®</sup>錠300mg**

**ガバペン<sup>®</sup>錠400mg**

**添 付 文 書 （案）**

ファイザー株式会社

添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

2006年●●月作成（新様式第1版）

日本標準商品分類番号

871139

抗てんかん剤

指定医薬品

処方せん医薬品：

注意－医師等の処方せん  
により使用すること

**ガバペン<sup>®</sup>錠200mg**

**ガバペン<sup>®</sup>錠300mg**

**ガバペン<sup>®</sup>錠400mg**

**GABAPEN<sup>®</sup> Tablets**

**ガバベンチン錠**

貯 法：室温保存（高温での保存を避け  
ること）

（【取扱い上の注意】の項参照）

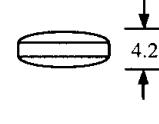
使用期限：外箱に記載

	錠200 mg	錠300 mg	錠400 mg
承認番号	●●●●	●●●●	●●●●
葉価収載	●●●●年●●月	●●●●年●●月	●●●●年●●月
販売開始	●●●●年●●月	●●●●年●●月	●●●●年●●月
国際誕生	1993年2月		

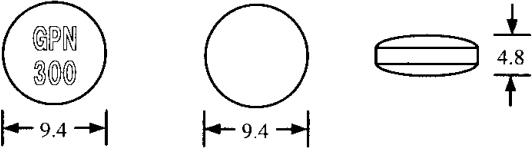
【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

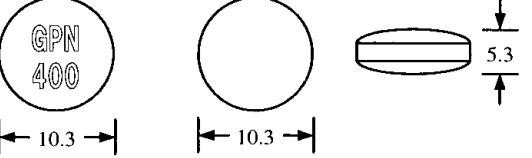
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販 売 名	ガバペン錠200mg		
成分・分量 [1錠中]	ガバベンチン 200 mg		
外形・大きさ (mm)	  		
色／剤形／識別コード	白色／フィルムコート錠／GPN200		
添 加 物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム		

**添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。**

販売名	ガバペン錠300mg
成分・分量 [1錠中]	ガバベンチン 300 mg
外形・大きさ (mm)	
色／剤形／識別コード	白色／フィルムコート錠／GPN300
添加物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム

販売名	ガバペン錠400mg
成分・分量 [1錠中]	ガバベンチン 400 mg
外形・大きさ (mm)	
色／剤形／識別コード	白色／フィルムコート錠／GPN400
添加物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム

**【 効能・効果 】**

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

**【 用法・用量 】**

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

## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

### 【用法・用量に関する使用上の注意】

1. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。 [国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。]
2. 投与初期に眠気、ふらつき等の症状が現れることがあるので、投与初期においては眠気、ふらつき等の発現に十分注意しながら用量を調節すること。
3. 1日 3回投与の場合に、各投与間隔は12時間を超えないものとする。
4. 本剤の投与を中止する場合には、最低1週間かけて徐々に減量すること。 [症状が悪化するおそれがある。 (「2. 重要な基本的注意」の項参照)]
5. 腎機能障害のある患者に対する本剤の投与

腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくもので、あくまでも目安であるので、各患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。 [「薬物動態 7. 腎機能障害患者」の項参照]

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

6. 血液透析を受けている患者に対する本剤の投与

血液透析を受けている患者に本剤を投与する際、クレアチニクリアランスが5 mL/min以上の場合には、上記の投与量に加え、血液透析を実施した後に本剤200 mgを追加投与する。また、クレアチニクリアランスが5 mL/min未満の場合には、初日に200 mgを単回投与したのち、血液透析を実施した後に本剤1回200、300又は400 mgを追加投与する（それぞれクレアチニクリアランス60 mL/min以上の患者における1回400、600又は800 mg 1日3回投与に相当）。なお、ここで示している用法・用量は、48時間ごとに4時間血液透析した場合のシミュレーション結果に基づくもので、あくまでも目安であるので、各患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。 [「薬物動態 8. 血液透析患者」の項参照]

## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

### 【 使用上の注意 】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関する使用上の注意」、「薬物動態 7. 腎機能障害患者」及び「薬物動態 8. 血液透析患者」の項参照〕
- (2) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」及び「薬物動態 9. 高齢者」の項参照〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、最低1週間をかけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (2) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徵候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
- (3) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (4) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるので、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「10. その他の注意」の項参照〕

#### 3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）〔「薬物動態」の項参照〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 (水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム)	同時に投与することにより、ガバベンチンの最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) が17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が20%低下した <sup>1)</sup> 。制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。	機序不明
モルヒネ	ガバベンチンの $C_{max}$ が24%、AUC が44%それぞれ増加したとの報告がある <sup>2)</sup> 。傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより、消化管運動が抑制され本剤の吸収が増加したと考えられる。

#### 4. 副作用

承認時までの国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験において、本剤が投与された総症例397例中235例（59.2%）に副作用が、387例中78例（20.2%）に臨床検査値異常変動が認められた。

主な副作用は、傾眠（33.5%）、浮動性めまい（15.9%）、頭痛（8.6%）、複視（5.0%）、倦怠感（3.8%）等であった。副作用のはほとんどは、軽度又は中等度であった。主な臨床検査値異常変動は、CK (CPK) 増加（5.2%）、サイロキシン減少（4.4%）、抗核因子陽性（3.4%）、

## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

白血球数減少（3.1%）等であった。

### （1）重大な副作用

- 1) 急性腎不全（頻度不明\*）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明\*）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明\*）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### （2）その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

頻度種類	頻度不明*	3%以上	3%未満
精神・神経系	運動障害、幻覚	傾眠、浮動性めまい、頭痛	痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安
眼	弱視、視覚異常	複視	眼振、眼の異常感、霧視
皮膚	多形紅斑		脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒
消化器			恶心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多
血液		白血球数減少	白血球数增加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数增加、単球数增加、好酸球数增加、血小板数減少
泌尿・生殖器			尿失禁、尿蛋白增加、勃起機能不全
肝臓			AST(GOT)增加、ALT(GPT)增加、ALP増加、 $\gamma$ -GTP增加
その他	血管浮腫、瞼炎	倦怠感、CK(CPK)增加、サイロキシン減少、抗核因子陽性	関節痛、胸痛、発熱、無力症、顔面浮腫、回転性めまい、呼吸困難、背部痛、体重増加、鼻炎、動悸、耳鳴、異常歩行、LDH増加、尿酸減少、血糖増加、血糖減少

\*自発報告のため頻度不明

## 5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」9. の項参照〕

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- （1）妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験で、胎児・出生児に骨化遅延（マウス）、尿管拡張・

## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

腎孟拡張（ラット）、着床後胚死亡率の増加（ウサギ）が報告されている。]

- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが認められている<sup>3)</sup>]

### 7. 小児等への投与

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

### 8. 過量投与

#### (1) 症状

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

#### (2) 処置

対症療法を行う。これまでの例では血液透析を実施することなく回復した症例も報告されているが、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。また、重度の腎障害患者に対しても、血液透析の実施を考慮すること。[「薬物動態」8. の項参照]

### 9. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤はPTP シートから取り出して服用するよう指導すること。  
[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存するよう指導すること。

### 10. その他の注意

- (1) 外国において、本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。突然死の頻度は、てんかん患者における推定値の範囲内であった。
- (2) 非臨床薬物動態試験において、本薬はラット、マウス、サルの水晶体に投与後10～12時間以上にわたって分布したが、投与120時間後に水晶体から消失することがラットで確認され（マウス、サルでは消失時間を検討しなかった）、ラットおよびサルの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より有意に高く、12週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では3.7%に対し、本剤1200 mg/日群で11.6%、1800 mg/日群で7.3%、長期投与では5.7%であり、12週間投与の外国臨床試験のプラセボ群では6.2%に対し、本剤600 mg/日から1800 mg/日投与群で9.5%から29.6%、長期投与では17.3%であった。
- (3) がん原性試験（2年間経口投与）において、ラットの雄のみに2000 mg/kg/日（最大臨床用量2400 mg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の11倍に相当）で脾臓腺房細胞腫瘍の発生

## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は1000 mg/kg/日（最大臨床用量2400 mg/日におけるヒト全身曝露量の7倍に相当）で発生の増加は認められず、また、雌のラット及び雌雄マウスでは発がん性は認められなかった。

(4) 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。

### 【 薬物動態 】

#### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与<sup>4)</sup>

健康成人に、ガバペンチン200、400、600及び800 mg（各投与量6例）を空腹時に単回経口投与した時、投与後約3時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は6～7時間であった。

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
200	2.48 (21.4)	22.64 (10.3)	3.0 (30.0)	6.47 (43.0)
400	2.94 (30.8)	27.20 (27.8)	3.1 (35.5)	6.67 (27.3)
600	4.31 (16.3)	44.12 (14.4)	3.0 (20.0)	6.13 (21.9)
800	5.23 (16.6)	52.33 (17.5)	3.3 (30.3)	6.99 (25.8)

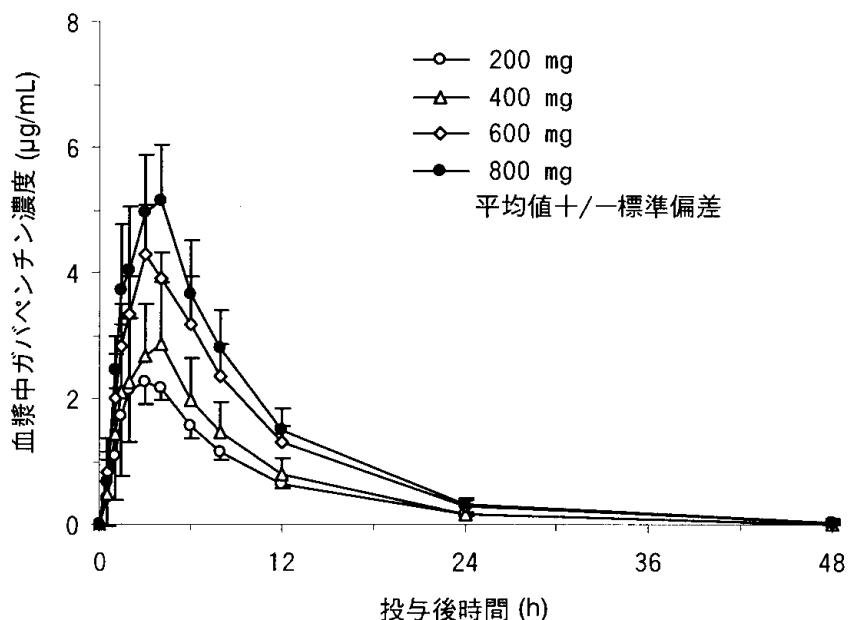
各投与量6例、平均値（変動係数%）

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

AUC<sub>0-∞</sub>：血漿中濃度－時間曲線下面積

T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

T<sub>1/2</sub>：血漿中濃度半減期



##### (2) 反復投与<sup>5, 6)</sup>

健康成人（各投与量6例）にガバペンチンを1回600及び800 mg 1日3回6日間反復経口投与した時、投与後2日までに定常状態に達し、最終投与後の消失半減期の平均値（変動係数%）はそれぞれ5.38時間（11.9）及び5.87時間（12.3）であった。

## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

### 2. 食事の影響<sup>7)</sup>

健康成人19例において、絶食時及び食後にガバペンチンを400 mg単回経口投与した時のC<sub>max</sub>はそれぞれ3.650及び3.800 µg/mL、AUC<sub>0-48</sub>は35.41及び35.27 µg·h/mLであった。絶食時及び食後投与後の薬物動態に差は認められなかった。

### 3. 分布

健康成人（外国人）12例を対象にガバペンチン150 mgを静脈内単回投与した時の分布容積の平均値（変動係数%）は、57.7 L（10.9）であり、ほぼ体水分量と一致した<sup>8)</sup>。ガバペンチンは血球にも移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.83であった<sup>9)</sup>。

てんかん患者（外国人）において、定常状態の投与前値（トラフ値）ではガバペンチンの脳脊髄液中濃度/血漿中濃度比が約20%であった<sup>10)</sup>。

ガバペンチンの血漿蛋白結合率は、2.0～10.0 µg/mLの血漿中濃度範囲において3%未満であった（*in vitro* 試験）<sup>11)</sup>。

### 4. 代謝

ガバペンチンは、ほとんど代謝を受けない<sup>8, 9)</sup>。ガバペンチンは、薬物代謝酵素を誘導しない<sup>12)</sup>。

*in vitro* 試験において、ガバペンチン171 µg/mL（1 mM、3600 mg/日投与時の定常状態のC<sub>max</sub>の約16倍）でCYP2A6にわずかな阻害（14～30%）が認められた。CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対する阻害は認められなかった<sup>13)</sup>。

### 5. 排泄

健康成人（外国人）12例を対象に、ガバペンチン150 mgを静脈内単回投与した時の全身クリアランスの平均値（変動係数%）は、116.2 mL/min（9.9）で、糸球体ろ過速度と一致した。この時の未変化体の尿中排泄率はほぼ100%であった<sup>8)</sup>。

健康成人（各投与量6例）にガバペンチンを空腹時に単回経口投与した時の尿中排泄率の平均値（変動係数%）は、投与量200、400、600及び800 mgで、それぞれ70.1（11.0）、42.1（30.2）、46.4（14.7）及び41.2%（15.5）であった<sup>4)</sup>。

健康成人（各投与量6例）に、ガバペンチンを1回600及び800 mg 1日3回反復経口投与したところ、累積尿中排泄率は投与後2日までにはほぼ一定となった<sup>5, 6)</sup>。

### 6. 相互作用（外国人データ）

#### （1）制酸剤<sup>11)</sup>

健康成人16例を対象に制酸剤（水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウムを含有）及びガバペンチン（400 mg）を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ17及び20%減少した。ガバペンチンを制酸剤投与前2時間に投与した時のガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ12及び19%減少した。ガバペンチンを制酸剤投与後2時間に投与した時のガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ5及び11%減少した。

#### （2）フェニトイン<sup>14)</sup>

## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

フェニトイントン単剤療法中のてんかん患者8例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400 mg 1日3回投与）した時、ガバペンチンはフェニトイントンの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またフェニトイントンもガバペンチンの薬物動態に影響を与えたなかった。

### (3) カルバマゼピン<sup>15)</sup>

カルバマゼピン単剤療法中のてんかん患者12例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400 mg 1日3回投与）した時、ガバペンチンはカルバマゼピン及びその代謝物（10, 11-エポキシド体）の血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またカルバマゼピンもガバペンチンの薬物動態に影響を与えたなかった。

### (4) バルプロ酸<sup>16)</sup>

バルプロ酸単剤療法中のてんかん患者14例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400 mg 1日3回投与）した時、ガバペンチンはバルプロ酸の血清中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またバルプロ酸もガバペンチンの薬物動態に影響を与えたなかった。

### (5) フェノバルビタール<sup>17)</sup>

健康成人14例を対象にフェノバルビタール（90 mg/日）及びガバペンチン（1回300 mg 1日3回投与）を反復経口投与した時、ガバペンチンはフェノバルビタールの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またフェノバルビタールもガバペンチンの薬物動態に影響を与えたなかった。

### (6) モルヒネ<sup>2)</sup>

健康成人12例を対象に、モルヒネ（徐放性カプセル60 mg単回投与）をガバペンチン投与（600 mg単回投与）の2時間前に投与した時、ガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUCは、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ24%及び44%増加したとの文献報告がある。モルヒネの薬物動態パラメータは、モルヒネ投与の2時間後にガバペンチンを投与しても影響を受けなかった。

### (7) プロベネシド<sup>18)</sup>

健康成人12例を対象に、プロベネシド（1000 mg単回投与）をガバペンチン投与（200 mg単回投与）の1時間前に投与した時、ガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ9.2%及び12.7%増加し、プロベネシドはガバペンチンの薬物動態に影響を与えたなかった。

### (8) シメチジン<sup>19)</sup>

健康成人12例を対象にシメチジン（1回300 mg 1日4回投与）及びガバペンチン（400 mg）を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ6%減少及び17%増加したが、この差は臨床上問題となる差ではないと考えられた。

### (9) 経口避妊薬（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの合剤）<sup>20)</sup>

健康成人女性13例を対象に経口避妊薬（ノルエチステロン2.5 mg及びエチニルエストラジオール50 μgの合剤 1日1回投与）とガバペンチン（1回400 mg 1日3回投与）を同時に経口投与した時、ガバペンチン併用時のノルエチステロンのC<sub>max</sub> 及びAUC<sub>0-24</sub>は、ガバペンチン非併用時と比較してそれぞれ13%及び3%増加し、ガバペンチンはノルエチステロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ガバペンチン併用時のエチニルエストラジオールのC<sub>max</sub> 及びAUC<sub>0-24</sub>は、ガバペンチン非併用時と比較してそれぞれ9%及び6%増加し、ガバペンチンはエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

### (10) ナプロキセン<sup>21)</sup>

健康成人18例を対象に、ナプロキセン（250 mg）及びガバペンチン（125 mg）を同時に単回経

## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

口投与した時、ナプロキセンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はナプロキセン単独投与と比較してそれぞれ1%増加及び1.9%減少し、ガバペンチンはナプロキセンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ナプロキセン併用時のガバペンチンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ14%及び12%増加し、この差は臨床上問題となる差ではないと考えられた。

### 7. 腎機能障害患者

- (1) 腎機能の異なる被験者20例（外国人）を対象に、ガバペンチン400 mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に従って消失半減期が延長し $AUC_{0-\infty}$ が増加した<sup>22)</sup>。

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

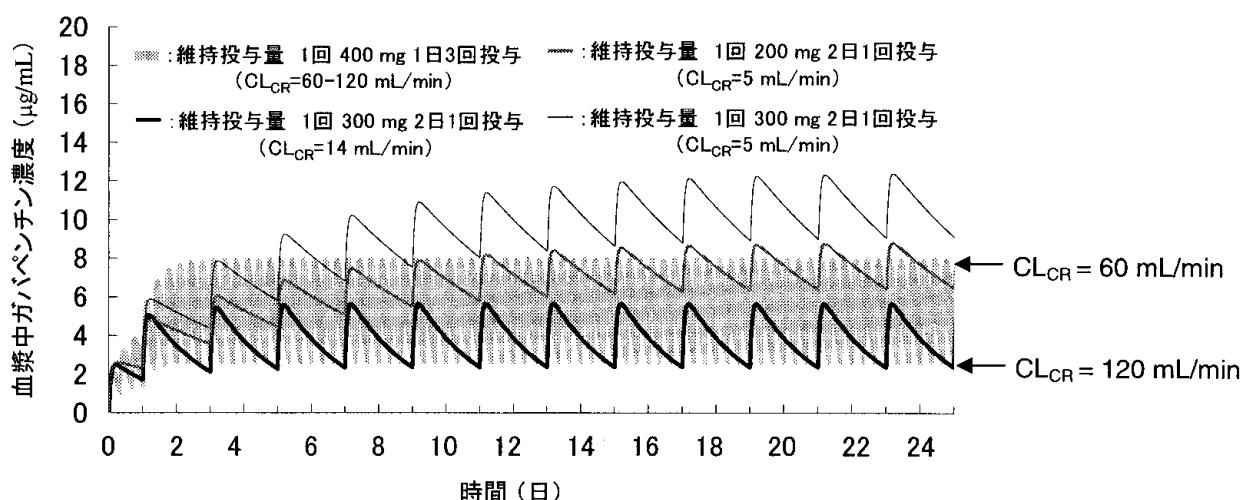
投与量： 400 mg (単回)、平均値 (変動係数%)

$CL_r$ ：腎クリアランス

- (2) クレアチニンクリアランスが5～14 mL/minの患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果

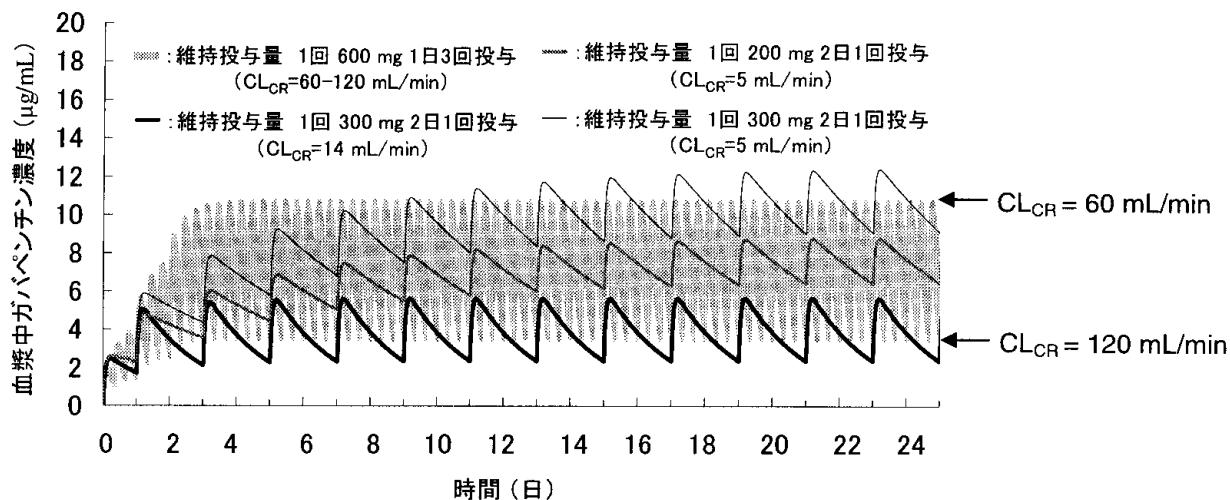
被験者838例（うち日本人146例）から構築した母集団薬物動態モデル<sup>23)</sup>より算出した腎機能障害患者における推定血漿中ガバペンチン濃度推移\*（平均値）は以下の通りである（\*:腎機能のみを変動要因としたシミュレーション）

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

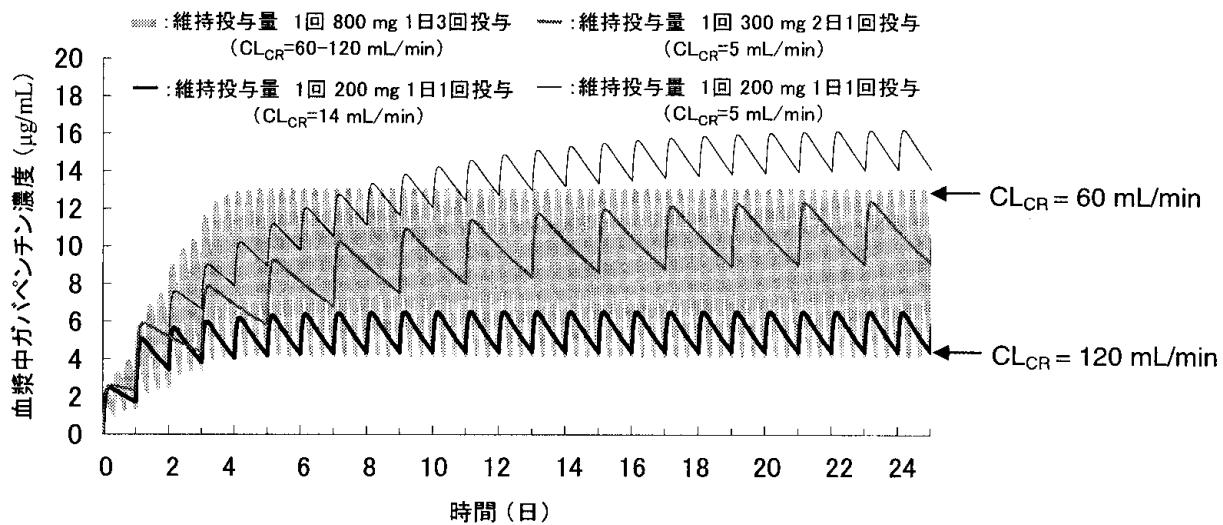


## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

- 2) クレアチニンクリアランス ( $CL_{CR}$ ) が60~120 mL/minの被験者に1日1800 mg (1回600 mg 1日3回) を投与した場合との比較



- 3) クレアチニンクリアランス ( $CL_{CR}$ ) が60~120 mL/minの被験者に1日2400 mg (1回800 mg 1日3回) を投与した場合との比較



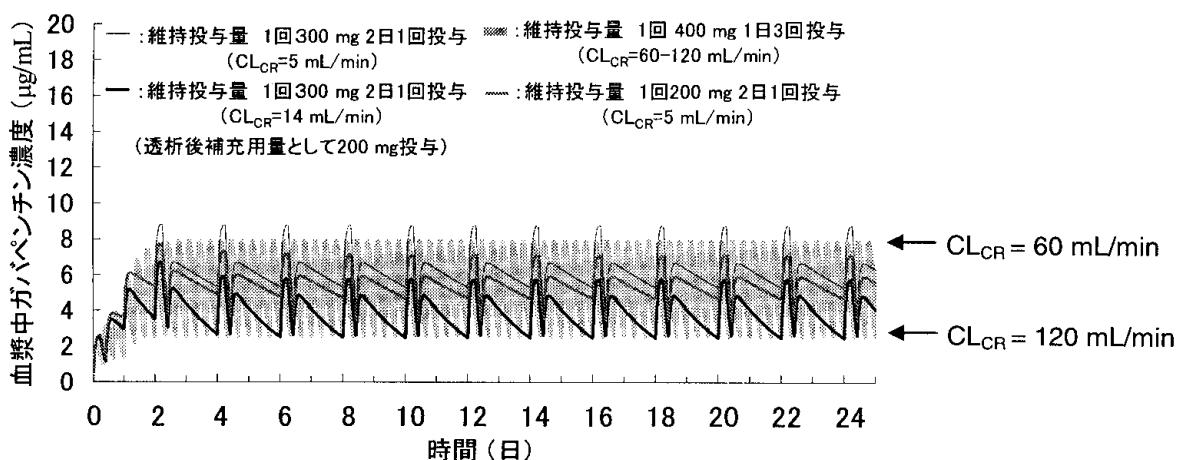
## 8. 血液透析患者

- (1) 無尿症患者11例（外国人）にガバペンチン400 mgを単回経口投与した時、3時間の血液透析により血漿中ガバペンチン濃度は約39%減少した。その時の透析クリアランスは142 mL/minであった<sup>24)</sup>。
- (2) 被験者838例（うち日本人146例）から構築した母集団薬物動態モデル<sup>23)</sup>および透析クリアランス（142 mL/min）より算出した透析患者における推定血漿中ガバペンチン濃度推移は以下の通りである。

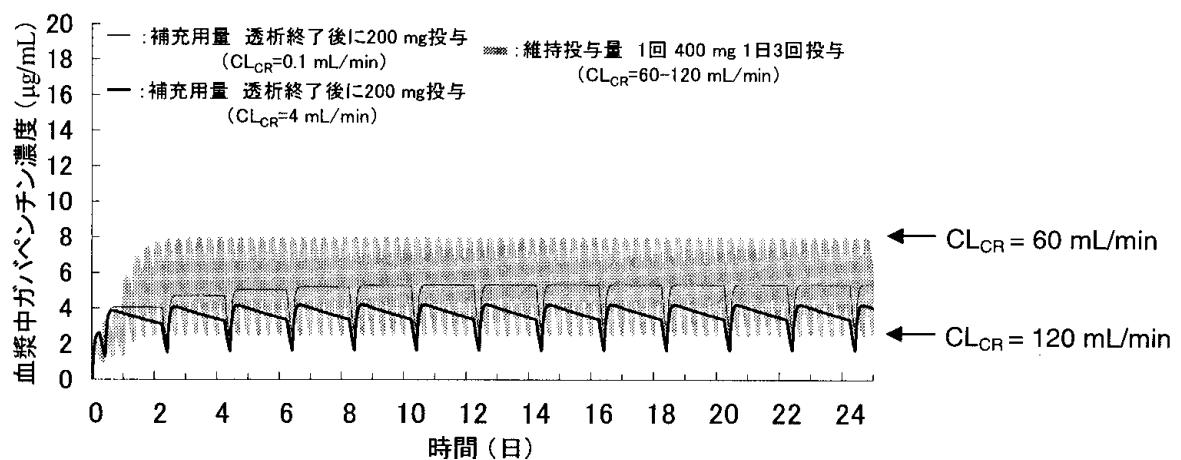
## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

- 1) クレアチニンクリアランス ( $CL_{CR}$ ) が $60\sim120$  mL/minの被験者に1日1200 mg (1回400 mg 1日3回) を投与した場合との比較

a) クレアチニンクリアランス : 5 mL/min以上



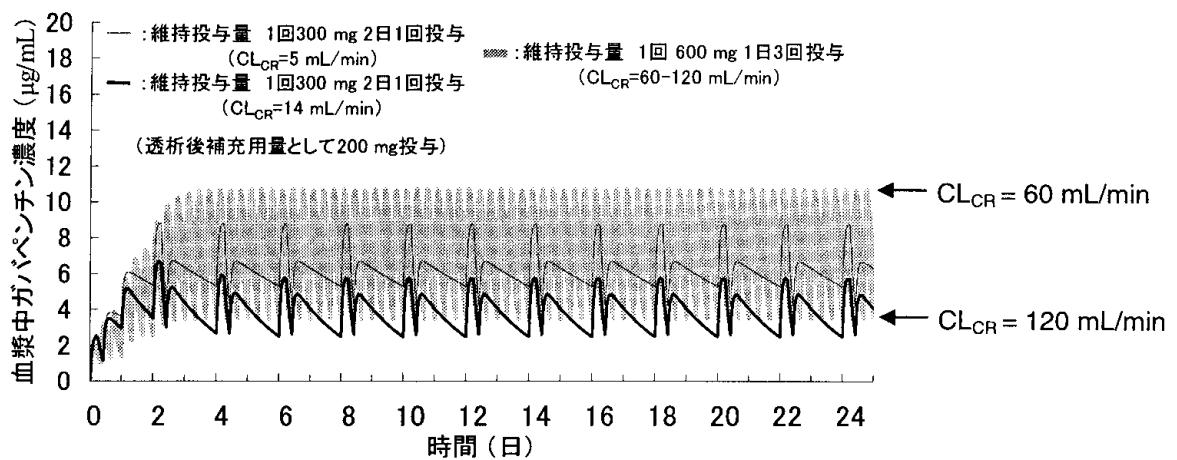
b) クレアチニンクリアランス : 5 mL/min未満



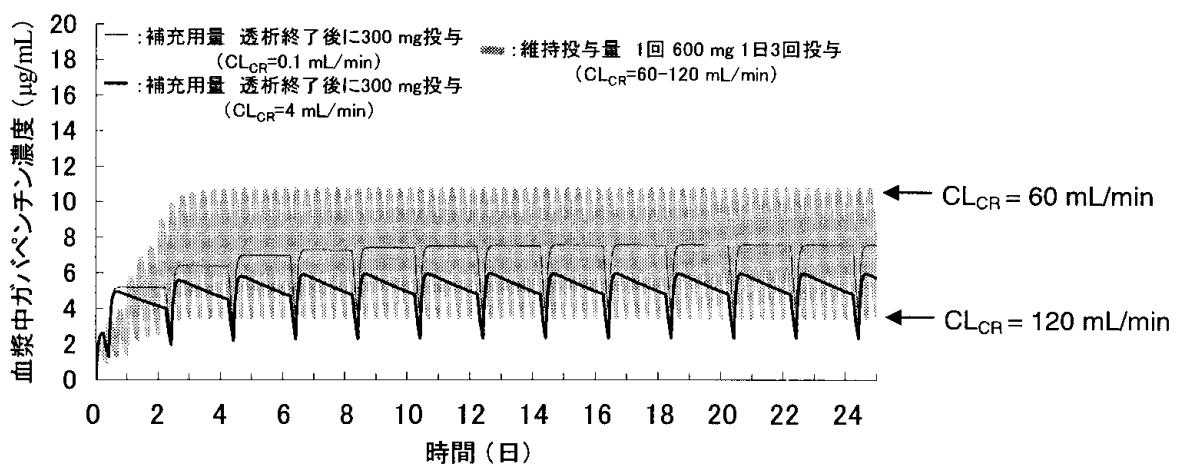
**添付文書（案） 最新の添付文書を参照すること。**

2) クレアチニンクリアランス ( $CL_{CR}$ ) が60～120 mL/minの被験者に1日1800 mg (1回600 mg 1日3回) を投与した場合との比較

a) クレアチニンクリアランス : 5 mL/min以上



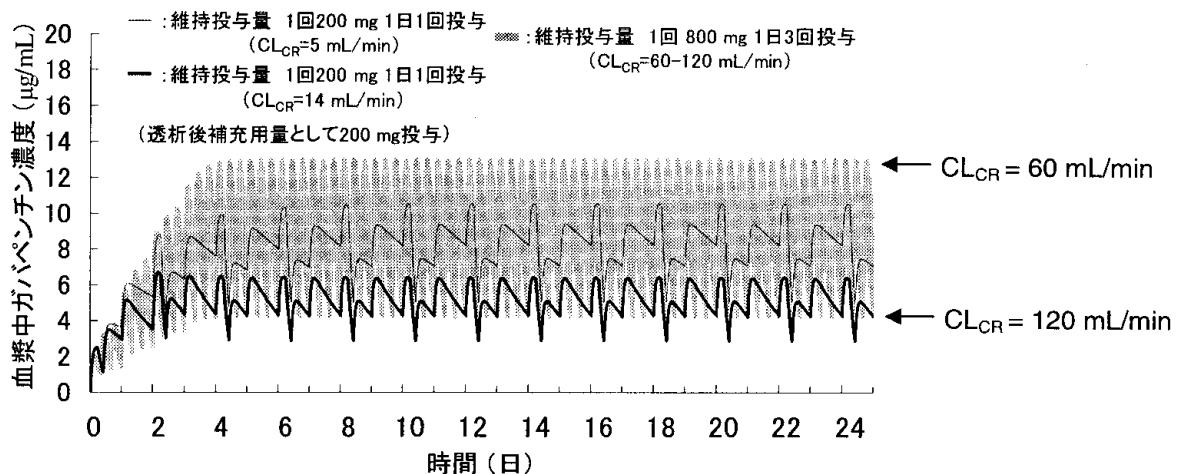
b) クレアチニンクリアランス : 5 mL/min未満



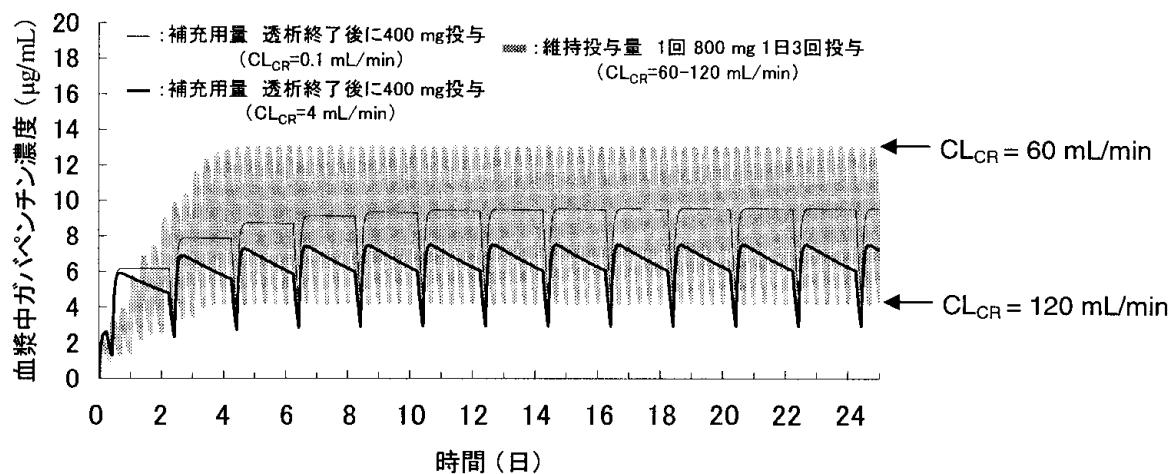
## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

3) クレアチニンクリアランス ( $CL_{CR}$ ) が60～120 mL/minの被験者に1日2400 mg (1回800 mg 1日3回) を投与した場合との比較

a) クレアチニンクリアランス : 5 mL/min以上



b) クレアチニンクリアランス : 5 mL/min未満



### 9. 高齢者（外国人データ）<sup>25)</sup>

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

## 【 臨床成績 】

### 臨床効果

#### 1. 第III相試験<sup>26)</sup>

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者209例を対象として、二重盲検比較試験を実施した。ガバペンチン1200mg/日、1800mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、主要評価項目であるResponse Ratio<sup>\*1</sup>の

## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

評価において、いずれのガバペンチン群もプラセボ群と比較して統計的に有意な発作頻度の減少が認められた。

主要評価項目 Response Ratio<sup>\*1</sup>

プラセボ群	ガバペンチン群	
	1200mg/日群	1800mg/日群
有効性評価例数	75	80
Response Ratio <sup>*1</sup> の平均値	- 0.037	- 0.144
95%信頼区間	[ - 0.086, 0.012 ]	[ - 0.195, - 0.093 ]
プラセボ群との比較 (ANOVA)		p = 0.0032
てんかん発作頻度減少率 <sup>*2</sup>	- 7.1%	- 25.2%
		- 27.6%

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

\*2：Response Ratioの平均値から算出したてんかん発作頻度減少率 (%)  
[=200×Response Ratio/ (1 - Response Ratio) ]

## 2. 長期投与試験<sup>27, 28)</sup>

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者211例を対象として、長期投与試験（最長200週）を実施した。評価例数は24週で170例、48週で129例、96週で55例であり、96週のガバペンチン投与において、Response Ratioの平均は - 0.389～ - 0.221 (Response Ratioから算出したてんかん発作頻度減少率 : - 56.0～ - 36.2 %) で推移した。

### 【 薬効薬理 】

#### 1. 電撃けいれんモデルにおける抗けいれん作用<sup>29)</sup>

ガバペンチンは、マウス及びラットにおける最大電撃による強直性伸展けいれんを用量依存的に抑制した。また、ガバペンチンはフェニトイン、カルバマゼピン及びバルプロ酸のマウスにおける最大電撃けいれん抑制作用のED<sub>50</sub>値を減少させた。

#### 2. 薬物誘発モデルにおける抗けいれん作用<sup>29)</sup>

ガバペンチンは、ペンチレンテトラゾール、ビククリン、ピクロトキシン、ストリキニーネ及びチオセミカルバジド誘発強直性伸展けいれんを抑制した。また、ペンチレンテトラゾール誘発間代性けいれんも抑制したが、ビククリン及びピクロトキシン誘発間代性けいれんを抑制しなかった。

#### 3. キンドリングモデルにおける抗けいれん作用<sup>29)</sup>

ガバペンチンは、海馬キンドリングラットにおいて、けいれん発作行動を改善し、後発射持続時間を短縮した。

#### 4. 遺伝動物モデルにおける抗けいれん作用<sup>29)</sup>

ガバペンチンは、マウスの聴原発作及びスナネズミの反射性てんかんを抑制した。一方、ラット欠神発作（小発作）及びヒヒ光原性ミオクロニー発作には効果を示さなかった。

## 添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。

### 5. 作用機序

ガバペンチンの抗けいれん作用の作用機序は不明であるが、ガバペンチンはGABA関連受容体を含めて各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合せず、既存のてんかん薬とは異なる機序で抗けいれん作用を発現することが示唆されている。電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニット<sup>30)</sup>に結合して前シナプスでカルシウムの流入を抑制し<sup>31)</sup>、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制すること<sup>31)</sup>、が寄与しているものと考えられている。また、脳内GABA量を増加させること<sup>32)</sup>が認められたが、その寄与は不明である。

### 【 有効成分に関する理化学的知見 】

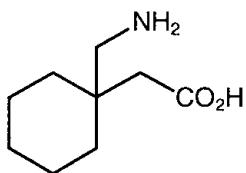
一般名：ガバペンチン (Gabapentin)

化学名：(1-Aminomethylcyclohexyl)acetic acid

分子式： $C_9H_{17}NO_2$

分子量：171.24

構造式：



分配係数 ( $\log P$ ) : -1.18 (pH 4.0、1-オクタノール／水系溶媒)

性状：ガバペンチンは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

### 【 取扱い上の注意 】

本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存すること（本剤を30度で24ヶ月、40度で6ヶ月保存した結果、明確な品質の変化が認められた）。

### 【 包装 】

200mg錠：10錠（PTP）×10、500錠（瓶）

300mg錠：10錠（PTP）×10

400mg錠：10錠（PTP）×10

### 【 主要文献 】

- 1) 社内資料
- 2) Eckhardt, K. et al. : Anesth. Analg. 91(1) : 185, 2000
- 3) 社内資料
- 4) 社内資料
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) 社内資料

**添付文書（案）最新の添付文書を参照すること。**

- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) 社内資料
- 11) 社内資料
- 12) 社内資料
- 13) 社内資料
- 14) 社内資料
- 15) 社内資料
- 16) 社内資料
- 17) 社内資料
- 18) 社内資料
- 19) 社内資料
- 20) 社内資料
- 21) 社内資料
- 22) 社内資料
- 23) 社内資料
- 24) 社内資料
- 25) 社内資料
- 26) 社内資料
- 27) 社内資料
- 28) 社内資料
- 29) 社内資料
- 30) Gee, N.S. et al. : J. Biol. Chem. 271(10) : 5768, 1996
- 31) Fink, K. et al. : Br. J. Pharmacol. 130(4) : 900, 2000
- 32) Petroff, O.A.C. et al. : Epilepsia 41(6) : 675, 2000

**【 文献請求先・製品情報お問い合わせ先 】**

ファイザー株式会社 お客様相談室

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

フリーダイヤル 0120-664-467

FAX 03 (3379)3053

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第99号（平成14年3月18日付）に基づき、平成●年●月末日までは投薬は1回14日分を限度とされている。

**【 製造販売 】**  
ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7

