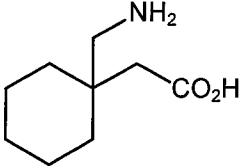


1.7 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として、デパケン R 錠／デパケン錠／デパケン細粒／デパケンシロップ，エクセグラン錠／エクセグラン散，マイスタン錠／マイスタン細粒，ラミクタール錠小児用／ラミクタール錠，アレビアチン錠／アレビアチン散，フェノバル原末／フェノバル散／フェノバル錠／フェノバルエリキシル，プリミドン錠／プリミドン細粒，クランポール末／クランポール錠の情報を表 1～9 に示す。

表 1 同種・同効品一覧（ガバペン錠／ガバペンシロップ）

| | |
|--------|---|
| 一般的名称 | ガバペンチン |
| 販売名 | ガバペン [®] 錠 200 mg, ガバペン [®] 錠 300 mg, ガバペン [®] 錠 400 mg ガバペン [®] シロップ 5% |
| 会社名 | ファイザー株式会社 |
| 承認年月日 | ガバペン錠 200 mg, ガバペン錠 300 mg, ガバペン錠 400 mg : 2006 年 7 月 26 日 |
| 再審査年月日 | — |
| 再評価年月日 | — |
| 規制区分 | 処方せん医薬品 |
| 化学構造式 |  |
| 剤形・含量 | フィルムコート錠 (1 錠中ガバペンチン 200.00 mg, 300.00 mg, 400.00 mg) シロップ剤 (1mL 中ガバペンチン 50 mg) |
| 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 | <p>通常, 成人及び 13 歳以上の小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 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。</p> <p>通常, 3~12 歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 10 mg/kg, 2 日目 1 日量 20 mg/kg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は維持量として, 3~4 歳の幼児には 1 日量 40 mg/kg, 5~12 歳の幼児及び小児には 1 日量 25~35 mg/kg を 3 回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが, 1 日最高投与量は 50 mg/kg までとする。なお, いずれの時期における投与量についても, 成人及び 13 歳以上の小児での投与量を超えないこととする。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 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あらわ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。]（「重要な基本的注意」の項参照）] |

| <p>一般的名称</p> | <p>ガバペンチン</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|-----------------------|--------------------|--------------------|---|------|--------------|----------|----------|---------|---------|-----|----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---|-------|--------------------|--------------------|--------------------|---|
| | <p>5. 腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与 腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。 〔「薬物動態」の項参照〕</p> <table border="1" data-bbox="375 421 1393 965"> <thead> <tr> <th>クレアチニンクリアランス (mL/min)</th> <th>≥60</th> <th>30~59</th> <th>15~29</th> <th>5~14</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1日投与量 (mg/日)</td> <td>600~2400</td> <td>400~1000</td> <td>200~500</td> <td>100~200</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">投与量</td> <td>初日</td> <td>1回 200 mg 1日 3回</td> <td>1回 200 mg 1日 2回</td> <td>1回 200 mg 1日 1回</td> <td>1回 200 mg 1日 1回</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">維持量</td> <td>1回 400 mg 1日 3回</td> <td>1回 300 mg 1日 2回</td> <td>1回 300 mg 1日 1回</td> <td>1回 300 mg 2日 1回</td> </tr> <tr> <td>1回 600 mg 1日 3回</td> <td>1回 400 mg 1日 2回</td> <td>1回 400 mg 1日 1回</td> <td>(クレアチニンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 200 mg 2日に1回を考慮する)¹⁾</td> </tr> <tr> <td>最高投与量</td> <td>1回 800 mg 1日 3回</td> <td>1回 500 mg 1日 2回</td> <td>1回 500 mg 1日 1回</td> <td>1回 200 mg 1日 1回 (クレアチニンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 300 mg 2日に1回を考慮する)²⁾</td> </tr> </tbody> </table> <p>(シロップ剤)</p> <p>*1: シロップ剤では、1回 150 mg 1日 1回 (クレアチニンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 75 mg 1日 1回を考慮する) の投与も考慮できる。</p> <p>*2: シロップ剤では、クレアチニンクリアランスが 5 mL/min に近い患者において、1回 150 mg 1日 1回投与も考慮できる。</p> <p>6. 血液透析を受けている成人患者に対する本剤の投与 血液透析を受けている成人患者に本剤を投与する際、クレアチニンクリアランスが 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、クレアチニンクリアランスが 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ンクリアランス 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成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。 〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>7. 腎機能障害のある小児の患者及び透析を受けている小児の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験はない。〕</p> | クレアチニンクリアランス (mL/min) | ≥60 | 30~59 | 15~29 | 5~14 | 1日投与量 (mg/日) | 600~2400 | 400~1000 | 200~500 | 100~200 | 投与量 | 初日 | 1回 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 | 1回 600 mg 1日 3回 | 1回 400 mg 1日 2回 | 1回 400 mg 1日 1回 | (クレアチニンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 200 mg 2日に1回を考慮する) ¹⁾ | 最高投与量 | 1回 800 mg 1日 3回 | 1回 500 mg 1日 2回 | 1回 500 mg 1日 1回 | 1回 200 mg 1日 1回 (クレアチニンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 300 mg 2日に1回を考慮する) ²⁾ |
| クレアチニンクリアランス (mL/min) | ≥60 | 30~59 | 15~29 | 5~14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1日投与量 (mg/日) | 600~2400 | 400~1000 | 200~500 | 100~200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量 | 初日 | 1回 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 1回 600 mg 1日 3回 | 1回 400 mg 1日 2回 | 1回 400 mg 1日 1回 | (クレアチニンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 200 mg 2日に1回を考慮する) ¹⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 最高投与量 | 1回 800 mg 1日 3回 | 1回 500 mg 1日 2回 | 1回 500 mg 1日 1回 | 1回 200 mg 1日 1回 (クレアチニンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 300 mg 2日に1回を考慮する) ²⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>禁忌</p> | <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>慎重投与</p> | <p>(1) 腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照〕 (2) 高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>重要な基本的注意</p> | <p>(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、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。 (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ため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「その他の注意」の項参照〕</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|--------|---|---|-----------------|
| 一般的名称 | ガバペンチン | | |
| 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、ガバペンチンの最高血漿中濃度（C _{max} ）が17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が20%低下した。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 | ガバペンチンのC _{max} が24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある。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。 | |
| 副作用 | <p>成人：承認時までに国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験において 257 例に本剤が投与された。うち 140 例は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ 397 例であった。のべ 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。</p> <p>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%）、白血球数減少（3.1%）等であった。</p> <p>小児：承認時までに国内第Ⅲ相試験において 89 例に本剤が投与された。うち 65 例は国内第Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ 154 例であった。3～15歳の幼児及び小児患者のべ 154 例中 60 例（39.0%）に副作用が、154 例中 3 例（1.9%）に臨床検査値異常変動が認められた。主な副作用は、傾眠（27.3%）、痙攣（2.6%）、食欲亢進（1.9%）、流涎過多（1.9%）、発疹（1.9%）等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。臨床検査値異常変動は、Al-P 増加（1.3%）、白血球数増加（0.6%）であった。</p> | | |
| | <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p> | | |
| | | | |
| | 3%以上 | 3%未満 | 頻度不明* |
| 精神・神経系 | 傾眠、浮動性めまい、頭痛 | 痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック | 運動障害、幻覚、ミオクローヌス |
| 眼 | 複視 | 眼振、眼の異常感、霧視 | 弱視、視覚異常 |
| 皮膚 | | 脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒 | 多形紅斑 |
| 消化器 | | 悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進 | |

| | | | |
|------------------|---|-----------------------------|---|
| 一般的名称 | ガバペンチン | | |
| | 血液 | | 白血球数減少, 白血球数増加, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少, 好中球数減少, 好塩基球数増加, 単球数増加, 好酸球数増加, 血小板数減少 |
| | 循環器 | | 高血圧, 動悸 |
| | 泌尿・生殖器 | | 尿失禁, 尿蛋白増加, 勃起機能不全 |
| | 肝臓 | | AST(GOT)増加, ALT(GPT)増加, Al-P 増加, γ -GTP 増加 |
| | その他 | CK(CPK)増加, サイロキシン減少, 抗核因子陽性 | 倦怠感, 関節痛, 胸痛, 発熱, 無力症, 顔面浮腫, 回転性めまい, 呼吸困難, 背部痛, 体重増加, 鼻炎, 耳鳴, 異常歩行, LDH 増加, 尿酸減少, 血糖増加, 血糖減少, 転倒・転落, 鼻咽頭炎 |
| | *自発報告のため頻度不明 | | |
| 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」の項参照] | | |
| 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 | (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験で, 胎児・出生児に骨化遅延(マウス), 尿管拡張・腎盂拡張(ラット), 着床後胚死亡率の増加(ウサギ)が報告されている。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが認められている。] | | |
| 小児等への投与 | 低出生体重児, 新生児, 乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内臨床試験において使用経験はない)。なお, 外国で実施された3~12歳の幼児及び小児患者を対象とした臨床試験では, 本剤投与時の感情不安定, 敵意, 運動過多及び思考障害の発現率がプラセボ群と比較して, 有意に高かったと報告されている。 | | |
| 過量投与 | (1) 症状 外国においてガバペンチンを49gまで経口投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は, 浮動性めまい, 複視, 不明瞭発語, 傾眠状態, 嗜眠, 軽度の下痢である。 (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」の項参照] | | |
| 適用上の注意 | (フィルムコート錠) (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。 (シロップ剤) 本剤を開封後は2~8°Cで保存し, 90日以内に使用すること。 | | |
| その他の注意 | (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における, てんかん, 精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において, 自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが, 抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%, プラセボ群:0.24%), 抗てんかん薬の服用群では, プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9)。また, てんかん患者のサブグループでは, プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。 (2) 外国において, 本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。突然死の頻度は, てんかん患者における推定値の範囲内であった。 (3) 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時間以上わたって分布したが, 投与120時間後に水晶体から消失することがラットで確認され(マウス, サルでは消失時間を検討しなかった), ラット及びサルの52週間反復投与毒性試 | | |

| | |
|---------|--|
| 一般的名称 | ガバペンチン |
| | <p>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。</p> <p>(4) 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）で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は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。</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 幼若ラットの7週間投与試験において、雄の2000 mg/kg/日で前立腺、雌の1000 mg/kg/日以上で副腎の発育抑制が認められた。</p> |
| 作成・改訂年月 | |
| 備考 | |

表2 同種・同効品一覧（デパケンR錠／デパケン錠／デパケン細粒／デパケンシロップ）

| | |
|------------------|---|
| 一般的名称 | バルプロ酸ナトリウム |
| 販売名 | デパケン [®] 錠 100、デパケン [®] 錠 200 デパケン [®] 細粒 20%、デパケン [®] 細粒 40% デパケン [®] シロップ 5% デパケン [®] R錠 100、デパケン [®] R錠 200 |
| 会社名 | 協和発酵キリン株式会社 |
| 承認年月日 | デパケン錠 100 : 1981年1月14日 デパケン錠 200 : 2003年2月27日（デパケン錠として1974年5月24日） デパケン細粒 20% : 2005年11月30日（デパケン細粒 200として1986年4月17日） デパケン細粒 40% : 2005年11月30日（デパケン細粒 400として1984年2月7日） デパケンシロップ 5% : 2007年8月27日（デパケンシロップとして1974年5月24日） デパケンR錠 100・200 : 1990年9月28日 |
| 再審査年月日 再評価年月日 | 1996年12月12日（デパケンR錠 100、デパケンR錠 200） 1989年12月20日 （デパケン錠 100、デパケン錠 200（デパケン錠として）、デパケン細粒 20%（デパケン細粒 200として）、デパケン細粒 40%（デパケン細粒 400として）、デパケンシロップ 5%（デパケンシロップとして）） |
| 規制区分 | 処方せん医薬品 |
| 化学構造式 | |
| 剤形・含量 | 錠剤（非徐放錠）（1錠中日局バルプロ酸ナトリウム 100mg、200mg） 細粒剤（1g 中日局バルプロ酸ナトリウム 200mg、400mg） シロップ剤（1mL 中日局バルプロ酸ナトリウム 50mg） 錠剤（徐放錠）（1錠中日局バルプロ酸ナトリウム 100mg、200mg） |
| 効能・効果 | 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療。 躁病および躁うつ病の躁状態の治療。 |
| 用法・用量 | （非徐放錠・細粒剤・シロップ剤） 通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1200mgを1日2～3回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。 （徐放錠） 通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1200mgを1日1～2回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。 |
| 禁忌 | 1) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。〕 2) 本剤投与中はカルバペネム系抗生物質（パニペネム・ベタミプロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ピアペネム、ドリペネム水和物、デビペネム ピボキシル）を併用しないこと。〔「相互作用」の項参照〕 3) 尿素サイクル異常症の患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。〕 |
| 原則禁忌 | 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 |
| 慎重投与 | 1) 肝機能障害又はその既往歴のある患者〔肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。〕 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者 3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。〕 （1）原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者 （2）尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者 |
| 重要な基本的注 | 1) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること 2) 重篤な肝障害（投与初期6ヵ月以内に多い。）があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、肝障害とともに急激な意識障害があらわれることがあるので、このような症状があら |

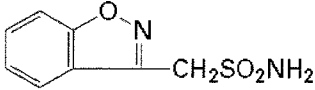
| <p>一般的名称</p> | <p>バルプロ酸ナトリウム</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|-----------|---------|---|------------------------------------|---|-------------------|-------------------------------------|--|---------------------------------|--------------------|------------------|-------|----------------------|----------------------------|--------|----------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|----------------------|---|--------|---------------------------------|-----------|--|--|
| | <p> われた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 3) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。 4) 尿素サイクル異常症が疑われる患者においては、本剤投与前にアミノ酸分析等の検査を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。 5) 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。 (徐放錠) 6) 本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要がある。従って重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性があるので注意すること。 7) 他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度の変動することがあるので注意すること。 </p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>相互作用</p> | <p>1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン (カルベニン) メロペネム水和物 (メロペン) イミペネム水和物・シラスタチン ナトリウム (チエナム) ピアペネム (オメガシン) ドリペネム水和物 (フィニボックス) テビペネム ピボキシル (オラペネム)</td> <td>てんかんの発作が再発することがある。</td> <td>バルプロ酸の血中濃度が低下する。</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン (カルベニン) メロペネム水和物 (メロペン) イミペネム水和物・シラスタチン ナトリウム (チエナム) ピアペネム (オメガシン) ドリペネム水和物 (フィニボックス) テビペネム ピボキシル (オラペネム) | てんかんの発作が再発することがある。 | バルプロ酸の血中濃度が低下する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン (カルベニン) メロペネム水和物 (メロペン) イミペネム水和物・シラスタチン ナトリウム (チエナム) ピアペネム (オメガシン) ドリペネム水和物 (フィニボックス) テビペネム ピボキシル (オラペネム) | てんかんの発作が再発することがある。 | バルプロ酸の血中濃度が低下する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルビツール酸剤 フェノバルビタール等</td> <td>バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。</td> <td>バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。</td> </tr> <tr> <td>フェニトイン カルバマゼピン</td> <td>バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。</td> <td>バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。</td> </tr> <tr> <td>エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン</td> <td>左記薬剤の作用が増強することがある。</td> <td>左記薬剤の血中濃度を上昇させる。</td> </tr> <tr> <td>クロバザム</td> <td>バルプロ酸の作用が増強されることがある。</td> <td>機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。</td> </tr> <tr> <td>ラモトリギン</td> <td>左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。</td> <td>肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸系薬剤 アスピリン等</td> <td>バルプロ酸の作用が増強されることがある。</td> <td>遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。</td> </tr> <tr> <td>ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカリウム</td> <td>左記薬剤の作用が増強することがある。</td> <td>遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。</td> </tr> <tr> <td>エリスロマイシン シメチジン</td> <td>バルプロ酸の作用が増強されることがある。</td> <td>左記薬剤が肝チトクローム P-450 による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。</td> </tr> <tr> <td>クロナゼパム</td> <td>アブサンス重積 (欠神発作重積) があらわれたとの報告がある。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | バルビツール酸剤 フェノバルビタール等 | バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。 | バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。 | フェニトイン カルバマゼピン | バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。 | バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。 | エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン | 左記薬剤の作用が増強することがある。 | 左記薬剤の血中濃度を上昇させる。 | クロバザム | バルプロ酸の作用が増強されることがある。 | 機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。 | ラモトリギン | 左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。 | 肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。 | サリチル酸系薬剤 アスピリン等 | バルプロ酸の作用が増強されることがある。 | 遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。 | ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカリウム | 左記薬剤の作用が増強することがある。 | 遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。 | エリスロマイシン シメチジン | バルプロ酸の作用が増強されることがある。 | 左記薬剤が肝チトクローム P-450 による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。 | クロナゼパム | アブサンス重積 (欠神発作重積) があらわれたとの報告がある。 | 機序は不明である。 | | |
| 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バルビツール酸剤 フェノバルビタール等 | バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。 | バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| フェニトイン カルバマゼピン | バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。 | バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン | 左記薬剤の作用が増強することがある。 | 左記薬剤の血中濃度を上昇させる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| クロバザム | バルプロ酸の作用が増強されることがある。 | 機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラモトリギン | 左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。 | 肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| サリチル酸系薬剤 アスピリン等 | バルプロ酸の作用が増強されることがある。 | 遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカリウム | 左記薬剤の作用が増強することがある。 | 遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エリスロマイシン シメチジン | バルプロ酸の作用が増強されることがある。 | 左記薬剤が肝チトクローム P-450 による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| クロナゼパム | アブサンス重積 (欠神発作重積) があらわれたとの報告がある。 | 機序は不明である。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--------------|---|
| <p>一般的名称</p> | <p>バルプロ酸ナトリウム</p> |
| <p>副作用</p> | <p>(非徐放錠・細粒剤・シロップ剤)</p> <p>○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害 錠(200mg)、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、2,141件であった。 主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調・ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身倦怠感73件(0.7%)等であった。 (徐放錠)</p> <p>○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害 承認時及び使用成績調査において、3,919例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は254例(発現率6.5%)で、341件であった。 主な副作用は高アンモニア血症35件(0.9%)、傾眠・眠気34件(0.9%)、悪心・嘔吐29件(0.7%)、ALP上昇14件(0.4%)、白血球減少・好中球減少17件(0.4%)、血小板減少11件(0.3%)、好酸球増多11件(0.3%)、体重増加・肥満11件(0.3%)、失調10件(0.3%)等であった。(再審査終了時)</p> <p>(4剤共通)</p> <p>○躁病および躁うつ病の躁状態 本剤の躁病および躁うつ病の躁状態に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号・医薬審第104号)」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。</p> <p>1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 高アンモニア血症を伴う意識障害があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、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) 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (4) 急性膵炎があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (5) 間質性腎炎、ファンコニー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (6) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (7) 過敏症症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 (8) 脳の萎縮、認知症様症状(健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、パーキンソン様症状(静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1-2ヵ月で回復している。 (9) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等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。 (10) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。 <p>2) その他の副作用 下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。</p> |

| | | | | |
|------------------------------------|--|---------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 一般的名称 | バルプロ酸ナトリウム | | | |
| | (非徐放錠・細粒剤・シロップ剤) | | | |
| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1% 未満 | 頻度不明 ^{注)} |
| 血液 | | | 白血球減少 | 貧血、好酸球増多、血小板凝集能低下低フィブリノーゲン血症 |
| 精神神経系 | 傾眠 | 失調、頭痛、不眠、不穩、視覚異常 | 感覚変化 | 振戦、めまい抑うつ |
| 消化器 | | 悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘 | 口内炎、下痢 | 食欲亢進、腹痛 |
| 肝臓 | | | | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇 AI-P 上昇 |
| 皮膚 | | | 脱毛 | |
| 過敏症 | | 発疹 | | |
| その他 | | 倦怠感、夜尿・頻尿、鼻血 | 口渇、浮腫、月経異常 (月経不順、無月経)、発熱 | 血尿、高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、尿失禁 |
| 注) 「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。 | | | | |
| | (徐放錠) | | | |
| | 0.1 ~ 5% 未満 | 0.1% 未満 | 頻度不明 ^{注)} | |
| 血液 | 貧血、白血球減少、好酸球増多 | 低フィブリノーゲン血症 | 血小板凝集能低下 | |
| 精神神経系 | 傾眠、失調、めまい、頭痛 | 不眠、不穩、感覚変化、振戦 | 視覚異常、抑うつ | |
| 消化器 | 悪心・嘔吐、食欲不振 | 胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進 | 口内炎、便秘 | |
| 肝臓 | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AI-P 上昇 | | | |
| 皮膚 | | 脱毛 | | |
| 過敏症 | 発疹 | | | |
| その他 | 倦怠感、高アンモニア血症、体重増加 | 血尿、夜尿・頻尿、鼻血、口渇、浮腫 | 月経異常 (月経不順、無月経)、歯肉肥厚、尿失禁、発熱 | |
| 注) 「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。 | | | | |
| 高齢者への投与 | 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。 | | | |

| | |
|----------------|---|
| 一般的名称 | バルプロ酸ナトリウム |
| 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | <p>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。〔二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌（前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等）を有する児を出産したとする報告がみられる。〕</p> <p>2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。〔他の抗てんかん剤（特にカルバマゼピン）と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単剤投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕</p> <p>3) 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。</p> <p>4) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候（神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐）があらわれるとの報告がある。</p> <p>5) 動物実験（マウス）で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある。</p> <p>6) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕</p> |
| 小児等への投与 | 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 |
| 過量投与 | <p>（非徐放錠・細粒剤・シロップ剤） 症状：誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害（傾眠、昏睡）、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。</p> <p>（徐放錠） 症状：誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害（傾眠、昏睡）、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。 徐放性製剤の場合、症状が遅れてあらわれることがある。</p> <p>（4剤共通） 処置：意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。</p> |
| 適用上の注意 | <p>（徐放錠）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は噛み砕かずに、水とともに服薬させること。 2) 本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。 3) 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。〕 <p>（非徐放錠） 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。〕</p> |
| その他の注意 | 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。 |
| 作成・改訂年月 | <p>（細粒剤） 2010年10月改訂〈第15版〉 （非徐放錠、シロップ剤） 2010年10月改訂〈第16版〉 （徐放錠） 2010年10月改訂〈第13版〉</p> |
| 備考 | |

表 3 同種・同効品一覧（エクセグラン錠／エクセグラン散）

| | |
|------------------|---|
| 一般的名称 | ゾニサミド |
| 販売名 | エクセグラン [®] 錠 100mg エクセグラン [®] 散 20% |
| 会社名 | 大日本住友製薬株式会社 |
| 承認年月日 | エクセグラン錠 100mg : 1989年3月31日 エクセグラン散 20% : 2004年1月19日 |
| 再審査年月日 再評価年月日 | 1998年3月12日 — |
| 規制区分 | 劇薬 処方せん医薬品 |
| 化学構造式 |  |
| 剤形・含量 | フィルム錠 (1錠中ゾニサミド 100mg) 散剤 (1g 中ゾニサミド 200mg) |
| 効能・効果 | 部分てんかんおよび全般てんかんの下記発作型 部分発作 単純部分発作〔焦点発作(ジャクソン型を含む)、自律神経発作、精神運動発作〕 複雑部分発作〔精神運動発作、焦点発作〕 二次性全般化強直間代けいれん〔強直間代発作(大発作)〕 全般発作 強直間代発作〔強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)〕 強直発作〔全般けいれん発作〕 非定型欠伸発作〔異型小発作〕 混合発作〔混合発作〕 |
| 用法・用量 | ゾニサミドとして、通常、成人は最初1日 100~200mg を1~3回に分割経口投与する。以後1~2週ごとに増量して通常1日量 200~400mg まで漸増し、1~3回に分割経口投与する。 なお、最高1日量は 600mg までとする。 小児に対しては、通常、最初1日 2~4mg/kg を1~3回に分割経口投与する。以後1~2週ごとに増量して通常1日量 4~8mg/kg まで漸増し、1~3回に分割経口投与する。 なお、最高1日量は 12mg/kg までとする。 用法・用量に関連する使用上の注意 ゾニサミドをパーキンソン病(本剤の承認外効能・効果)の治療目的で投与する場合には、パーキンソン病の効能・効果を有する製剤(トレリーフ)を用法・用量どおりに投与すること。 |
| 禁忌 | 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 |
| 慎重投与 | 重篤な肝機能障害またはその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕 |
| 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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (2)連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (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など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)用量調整をより適切に行うためには本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。 (5)発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温の上昇することがあるので、本剤投与中は体温上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、減量または中止など適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」, 「小児等への投与」の項参照〕 (6)投与中止により悪性症候群(Syndrome malin)があらわれることがあるので注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 |
| 相互作用 | 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕 |

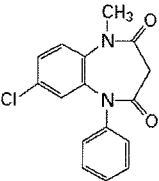
| | | | |
|--------------|---|---|---|
| <p>一般的名称</p> | <p>ゾニサミド</p> | | |
| | <p>併用注意(併用に注意すること)</p> | | |
| | <p>薬剤名</p> | <p>臨床症状・措置方法</p> | <p>機序・危険因子</p> |
| | <p>抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸等</p> | <p>併用中の他の抗てんかん剤を減量または中止する場合には、本剤の血中濃度が上昇することがある。</p> | <p>フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールではCYPが誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。</p> |
| | <p>フェニトイン</p> | <p>眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。</p> | <p>本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。</p> |
| | <p>三環系抗うつ剤 アミトリプチリン等</p> | <p>MAO-B 阻害作用を有するセレギリン(パーキンソン病治療薬)において、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化および筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。</p> | <p>相加・相乗作用によると考えられる。</p> |
| <p>副作用</p> | <p>＜てんかんの場合＞ 承認までの臨床試験 1,008 例および使用成績調査・特別調査 5,368 例の合計 6,376 例中 1,575 例(24.7%)に副作用がみられた。主なものは眠気(11.7%)、食欲不振(4.9%)、γ-GTP・ALP・ALT(GPT)・AST(GOT)の上昇等(2.1%)、無気力・自発性低下(3.8%)、運動失調(3.0%)、悪心・嘔吐(2.7%)、倦怠・脱力感(2.2%)、精神活動緩慢化(2.1%)等であった。(再審査終了時)</p> <p>＜パーキンソン病(承認外効能・効果、用法・用量)の場合＞ 承認までの臨床試験 613 例中 318 例(51.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気(10.4%)、食欲不振(8.6%)、悪心(6.2%)、気力低下(5.2%)、幻覚(5.2%)等であった。(承認時)</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(0.1%未満)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、紅皮症(剥脱性皮膚炎)(頻度不明) 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2)過敏症候群(頻度不明) 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>3)再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆(頻度不明)、血小板減少(0.1%未満) 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。</p> <p>4)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。</p> <p>5)間質性肺炎(頻度不明) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6)肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明) AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7)横紋筋融解症(1%未満^{注1)}) 観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK) 上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> | | |

| | | | | | |
|-------|---|--|---|--|---------------------------|
| 一般的名称 | ゾニサミド | | | | |
| | <p>8)腎・尿路結石(1%未満^{注1)}) 観察を十分に行い、腎疝痛、排尿痛、血尿、結晶尿、頻尿、残尿感、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>9)発汗減少に伴う熱中症(頻度不明) 発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、減量または中止し、体冷却など適切な処置を行うこと。 〔「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>10)悪性症候群(Syndrome malin)(1%未満^{注1)}) 投与中止により悪性症候群(Syndrome malin)があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。 なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。 〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>11)幻覚(5%以上^{注1)})、妄想(1%以上^{注1)})、錯乱(1%未満^{注1)})、せん妄(1%未満^{注1)})等の精神症状 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注1)パーキンソン病(承認外効能・効果、用法・用量)に使用した場合の頻度</p> <p>(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、投与中止等の適切な処置を行うこと。 <てんかんの場合></p> | | | | |
| | 分類 | 1%以上 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
| | 過敏症(注2) | 発疹、そう痒感 | | | |
| | 皮膚 | | | 多形紅斑、脱毛 | |
| | 精神神経系 | 眠気、無気力・自発性低下、精神活動緩慢化、易刺激性・焦躁、記銘・判断力低下、頭痛・頭重、運動失調 | 眩暈、意識障害、睡眠障害、抑うつ・不安・心気、幻覚・妄想状態、幻視・幻聴、精神病様症状、被害念慮、不随意運動・振戦、感覚異常、しびれ感、構音障害、平衡障害 | 不機嫌、離人症 | |
| | 眼 | 複視・視覚異常 | 眼振 | 眼痛 | |
| | 消化器 | 食欲不振、悪心・嘔吐 | 胃痛・腹痛、下痢、流涎、口渇 | 口内炎、しゃっくり、便秘 | |
| | 血液 | | 白血球減少、貧血、血小板減少 | | 好酸球増多 |
| | 腎・泌尿器 | | 排尿障害・失禁 | 蛋白尿、BUN上昇、クレアチニン上昇、血尿、結晶尿、頻尿 | |
| | その他 | 体重減少、倦怠・脱力感 | 発汗減少 ^{注3)} 、発熱、胸部圧迫感、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等) | 動悸、喘鳴、乳腺腫脹、抗核抗体の陽性例、血清カルシウム低下、高アンモニア血症 | 代謝性アシドーシス・尿細管性アシドーシス、味覚異常 |
| | | 注2)異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 | | | |
| | | 注3)「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照。 | | | |

| | | | |
|------------------|---|--|---|
| 一般的名称 | ゾニサミド | | |
| | ＜パーキンソン病(承認外効能・効果, 用法・用量)の場合＞ | | |
| | 分類 | 1%以上 | 1%未満 |
| | 過敏症 (注4) | | 発疹, 湿疹, そう痒感 |
| | 精神神経系 | 眠気(10%以上), 気力低下(5%以上), ジスキネジア ^{注4)} , 抑うつ, めまい・ふらつき, 睡眠障害, 頭痛・頭重, 精神活動緩慢化, 不安・不穏, 幻視・幻聴 | 無気力・自発性低下, 興奮, しびれ感, 異常な夢, 異常感 |
| | 循環器 | 血圧低下, 動悸 | 起立性低血圧, 血圧上昇, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮 |
| | 消化器 | 食欲不振(5%以上), 悪心(5%以上), 口渇, 胃不快感, 便秘 | 胸やけ, 嘔吐, 下痢, 腹部不快感, 腹部膨満感, 胃炎, 胃痛, 味覚異常, 流涎, 口内炎, 嚥下障害 |
| | 血液 | ヘモグロビン減少, 赤血球減少, ヘマトクリット減少, 白血球減少 | 貧血, 白血球増加, 血小板減少 |
| | 肝臓 | AST(GOT), ALT(GPT), ALP, LDH, γ -GTP 上昇 | 肝機能異常 |
| | 腎・泌尿器 | BUN 上昇, 排尿障害, 頻尿 | クレアチニン上昇, 尿失禁, 尿中蛋白陽性 |
| | その他 | 体重減少, 立ちくらみ, CK(CPK)上昇, 浮腫, 倦怠感, 脱力感, 発熱 | 視覚障害, 脱水, 呼吸困難, 四肢痛, 転倒, 打撲, 骨折, 腰痛, 汗疹, 顔面潮紅, トリグリセリド上昇, 血中コレステロール上昇, 血中尿酸上昇, 血糖上昇, 血中カリウム減少 |
| 高齢者への投与 | 少量から投与を開始するなど用量に留意すること。〔高齢者では, 生理機能(肝機能, 腎機能)が低下していることが多い。〕 なお, 投与を中止する場合には, 徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 | | |
| 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 | (1)妊婦また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。〔妊娠中に本剤を投与された患者が奇形(心室中隔欠損, 心房中隔欠損等)を有する児を出産したとの報告があり, 動物実験(マウス, ラット, イヌ, サル)で流産, 催奇形作用(口蓋裂, 心室中隔欠損等)が報告されている。また, 妊娠中に本剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。〕 (2)授乳婦に投与する場合には, 授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕 | | |
| 小児等への投与 | (1)1歳未満の乳児への投与に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕 (2)発汗減少があらわれることがある。〔小児での報告が多い。〔「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照〕 | | |
| 過量投与 | 症状 昏睡状態, ミオクローヌス, 眼振等の症状があらわれる。 処置 特異的解毒剤は知られていないので, 胃洗浄, 輸液, 酸素吸入など適切な処置を行うこと。 | | |
| 適用上の注意 | 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, 更には穿孔を起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。〕 | | |
| その他の注意 | (1)ゾニサミド製剤による治療中, 原因不明の突然死が報告されている。 (2)血清免疫グロブリン(IgA, IgG 等)の異常があらわれることがある。 (3)海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における, てんかん, 精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において, 自殺念慮および自殺企図の発現のリスクが, 抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%, プラセボ群: 0.24%), 抗てんかん薬の服用群では, プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6 ~ 3.9)。また, てんかん患者のサブグループでは, プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。なお, 海外臨床試験における本剤の自殺念慮および自殺企図の発現率は 0.45%であり, プラセボ群では 0.23%であった。 | | |
| 作成・改訂年月 | 2009 年 8 月改訂(第 13 版) | | |

| | |
|-------|-------|
| 一般的名称 | ゾニサミド |
| 備考 | |

表 4 同種・同効品一覧（マイスタン錠／マイスタン細粒）

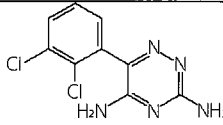
| | |
|----------|--|
| 一般的名称 | クロバザム |
| 販売名 | マイスタン [®] 錠 5mg マイスタン [®] 錠 10mg マイスタン [®] 細粒 1% |
| 会社名 | 大日本住友製薬株式会社 |
| 承認年月日 | マイスタン錠 5mg/錠 10mg：2000年3月10日 マイスタン細粒 1%：2003年2月14日 |
| 再審査年月日 | 2009年3月30日 |
| 再評価年月日 | — |
| 規制区分 | 向精神薬 習慣性医薬品 処方せん医薬品 |
| 化学構造式 |  |
| 剤形・含量 | 素錠（1錠中クロバザム 5mg、10mg） 散剤（細粒）（1g中クロバザム 10mg） |
| 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の下記発作型における抗てんかん薬との併用 部分発作 単純部分発作，複雑部分発作，二次性全般化強直間代発作 全般発作 強直間代発作，強直発作，非定型欠伸発作，ミオクロニー発作，脱力発作 |
| 用法・用量 | 通常，成人にはクロバザムとして1日10mgの経口投与より開始し，症状に応じて徐々に増量する．維持量は1日10～30mgを1～3回に分割経口投与する． なお，症状により適宜増減する(最高1日量は40mgまでとする)． 小児に対しては，通常クロバザムとして1日0.2mg/kgの経口投与より開始し，症状に応じて徐々に増量する．維持量は1日0.2～0.8mg/kgを1～3回に分割経口投与する． なお，症状により適宜増減する(最高1日量は1.0mg/kgまでとする)． 用法・用量に関連する使用上の注意 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること．〔本剤単独での使用経験が少ない．〕 |
| 禁忌 | (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)急性狭隅角緑内障の患者〔眼圧を上昇させるおそれがある．〕 (3)重症筋無力症の患者〔重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある．〕 |
| 慎重投与 | (1)心障害のある患者〔心障害が悪化するおそれがある．〕 (2)肝障害，腎障害のある患者〔肝障害，腎障害のある患者では一般に排泄が遅延する傾向があるので，薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること．「薬物動態」の項参照〕 (3)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くなる．〕 (4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (5)衰弱患者〔作用が強くなる．〕 (6)呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制作用が増強されることがある．「副作用」の項参照〕 |
| 重要な基本的注意 | (1)投与初期に眠気，ふらつき等の症状があらわれることがあるので，本剤の投与は少量から開始し，慎重に維持量まで漸増すること． (2)連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により，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，徐々に減量するなど慎重に行うこと． (3)本剤の投与により発作が悪化または誘発されることがあるので，このような場合には，適切な処置を行うこと． (4)長期投与により抗けいれん作用の減弱が認められることがあるので，耐性の発現に十分注意すること． (5)本剤の投与に際しては，併用抗てんかん薬との相互作用に注意すること．〔「相互作用」の項参照〕 |

| | | | |
|-------|--|--|---|
| 一般的名称 | クロバザム | | |
| | <p>(6)連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。</p> <p>(7)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など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。</p> <p>(8)特に小児や高齢者で、喘鳴、喀痰増加、気道分泌過多、唾液分泌過多、嚥下障害があらわれ、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。</p> | | |
| 相互作用 | <p>本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、本剤の代謝物 N-脱メチルクロバザムは主として CYP2C19 で代謝される。〔薬物動態〕の項参照</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> | | |
| | 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| | <p>中枢抑制薬 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 モノアミン酸化酵素阻害剤等</p> | <p>相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。</p> | <p>本剤およびこれらの薬剤の中 枢神経抑制作用による。</p> |
| | アルコール | 併用により本剤の血中濃度の上昇がみられ、相互に作用が増強したとの報告がある。 | 中枢神経抑制作用による。 |
| | フェニトイン | 本剤の血中未変化体濃度が低下することがある。また、フェニトインの血中濃度を上昇させることがあるので、眼振等が認められた場合には、フェニトインを減量するなど適切な処置を行うこと。 | 本剤の血中未変化体濃度の低下は、フェニトインが CYP3A4 を誘導することによると考えられる。フェニトインの血中濃度上昇の機序は不明である。 |
| | フェノバルビタール カルバマゼピン | 本剤の血中未変化体濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 | 本剤の血中未変化体濃度の低下は、これらの薬剤が CYP3A4 を誘導することによると考えられる。これらの薬剤の血中濃度上昇の機序は不明である。 |
| | バルプロ酸 | 本剤の血中未変化体濃度が低下することがある。また、バルプロ酸の血中濃度を上昇させることがある。 | バルプロ酸により、本剤の血漿蛋白結合率が低下することによると考えられる。バルプロ酸の血中濃度上昇の機序は不明である。 |
| | シメチジン | 併用により本剤の血中消失半減期が遅延し、AUC が増大することがある。 | シメチジンが本剤の肝薬物代謝酵素を阻害することによると考えられる。 |
| | CYP3A4 を阻害する薬剤 リトナビル等 | 本剤の血中濃度が上昇することが予測される。 | これらの薬剤が CYP3A4 による薬物代謝を抑制し、本剤の血中濃度が上昇することが予測される。 |
| | 主に CYP3A4 によって代謝される薬剤 | 主に CYP3A4 によって代謝される薬剤および本剤の血中濃度が上昇することが予測される。 | 本剤は in vitro 試験で主に CYP3A4 で代謝され、これらの薬剤との間で互いに代謝を競合的に阻害することが予測される。 |
| 副作用 | <p>承認時までの臨床試験では 350 例中、副作用発現例数は 171 例(48.9%)、のべ 287 件であった。主な副作用は、眠気 135 件(38.6%)、ふらつき・めまい 38 件(10.9%)、唾液増加 9 件(2.6%)、複視 8 件(2.3%)、食欲不振 7 件(2.0%)等であった。(承認時)</p> <p>市販後の使用成績調査・特別調査では 2,060 例中、副作用発現例数は 378 例(18.3%)であった。主な副作用は、眠気・傾眠 167 件(8.1%)、AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・ALP の上昇等の肝機能検査値異常 70 件(3.4%)、ふらつき・めまい 64 件(3.1%)、唾液分泌過多 15 件(0.7%)等であった。(再審査終了時)</p> <p>(1)重大な副作用</p> | | |

| <p>一般的名称</p> | <p>クロバザム</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--|---|------------------------------|----------|----|------|----------|--------|------|-------|-------|---|------------------------------|----|---|--|-------|----------|--|---------|--|-------------|----|--|-----|--|-------------------------------|----------------------|--|----|--|--------------------|--|--|----|--|---|--|--|----|--|--|------------------|--|----|--|----|--------|--|-----|--|-----------------------------|------------------------|----------|
| | <p>1)依存性(頻度不明) 大量連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。 また、大量投与または連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、けいれん発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。</p> <p>2)呼吸抑制(0.5%未満) 呼吸抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔「慎重投与」(6)の項参照〕</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="375 593 1401 1579"> <thead> <tr> <th>分類</th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気・傾眠</td> <td>ふらつき・めまい、構音障害、無気力、不機嫌、失調、ぼんやり感、情動不安、焦躁、筋緊張低下、行動異常、多動、精神活動減退、易刺激性、発揚状態、浮遊感、気分高揚、注意力低下、活動低下、不眠、意欲低下、意識障害、振戦、不随意運動</td> <td>頭重感、酩酊感、想起力低下、軽躁状態、幻覚、不穩、攻撃性</td> <td>妄想</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>複視、眼振</td> <td>眼のかすみ、眼痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器(注1)</td> <td></td> <td>喀痰増加、気道分泌過多</td> <td>喘鳴</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>唾液分泌過多(注1)、食欲不振、嘔気、嘔吐、便秘、胃腸障害</td> <td>胃部不快感、下痢、嚥下障害(注1)、腹痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>白血球減少、好酸球の増加、血小板減少</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・ALPの上昇等の肝機能検査値異常</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>BUNの上昇、クレアチニンの上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹</td> <td>かゆみ、湿疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>倦怠感、脱力感、体重増加、疲労感、尿失禁、転倒(注2)</td> <td>胸痛、肩の重圧感、心窩部痛、浮腫、脱毛、発熱</td> <td>尿閉、女性化乳房</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1:「重要な基本的注意」(8)の項参照。 注2:眠気、ふらつき・めまい、失調、意識障害等から転倒することがあるので注意すること。</p> | | | | 分類 | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 | 精神神経系 | 眠気・傾眠 | ふらつき・めまい、構音障害、無気力、不機嫌、失調、ぼんやり感、情動不安、焦躁、筋緊張低下、行動異常、多動、精神活動減退、易刺激性、発揚状態、浮遊感、気分高揚、注意力低下、活動低下、不眠、意欲低下、意識障害、振戦、不随意運動 | 頭重感、酩酊感、想起力低下、軽躁状態、幻覚、不穩、攻撃性 | 妄想 | 眼 | | 複視、眼振 | 眼のかすみ、眼痛 | | 呼吸器(注1) | | 喀痰増加、気道分泌過多 | 喘鳴 | | 消化器 | | 唾液分泌過多(注1)、食欲不振、嘔気、嘔吐、便秘、胃腸障害 | 胃部不快感、下痢、嚥下障害(注1)、腹痛 | | 血液 | | 白血球減少、好酸球の増加、血小板減少 | | | 肝臓 | | AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTP・ALPの上昇等の肝機能検査値異常 | | | 腎臓 | | | BUNの上昇、クレアチニンの上昇 | | 皮膚 | | 発疹 | かゆみ、湿疹 | | その他 | | 倦怠感、脱力感、体重増加、疲労感、尿失禁、転倒(注2) | 胸痛、肩の重圧感、心窩部痛、浮腫、脱毛、発熱 | 尿閉、女性化乳房 |
| 分類 | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | 眠気・傾眠 | ふらつき・めまい、構音障害、無気力、不機嫌、失調、ぼんやり感、情動不安、焦躁、筋緊張低下、行動異常、多動、精神活動減退、易刺激性、発揚状態、浮遊感、気分高揚、注意力低下、活動低下、不眠、意欲低下、意識障害、振戦、不随意運動 | 頭重感、酩酊感、想起力低下、軽躁状態、幻覚、不穩、攻撃性 | 妄想 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼 | | 複視、眼振 | 眼のかすみ、眼痛 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 呼吸器(注1) | | 喀痰増加、気道分泌過多 | 喘鳴 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | | 唾液分泌過多(注1)、食欲不振、嘔気、嘔吐、便秘、胃腸障害 | 胃部不快感、下痢、嚥下障害(注1)、腹痛 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | | 白血球減少、好酸球の増加、血小板減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTP・ALPの上昇等の肝機能検査値異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | | | BUNの上昇、クレアチニンの上昇 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | | 発疹 | かゆみ、湿疹 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他 | | 倦怠感、脱力感、体重増加、疲労感、尿失禁、転倒(注2) | 胸痛、肩の重圧感、心窩部痛、浮腫、脱毛、発熱 | 尿閉、女性化乳房 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>高齢者への投与</p> | <p>(1)少量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。〔高齢者では、本剤の消失半減期の延長が報告されている。「薬物動態」の項参照〕 (2)高齢者では、喘鳴、喀痰増加、気道分泌過多、唾液分泌過多、嚥下障害があらわれ、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」(8)の項参照〕</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> | <p>(1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体でのかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 1)妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与を受けた患者の中に、奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。 2)ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|---------|--|
| 一般的名称 | クロバザム |
| | <p>される場合もある。</p> <p>また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。</p> <p>3)分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。</p> <p>(2)本剤を妊娠動物へ投与した試験において、胎児死亡および死産が認められている。</p> <p>(3)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔本剤はヒト母乳中に移行することが報告されており、また、他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で新生児の黄疸を増強する可能性があることおよび新生児に無呼吸、嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。〕</p> |
| 小児等への投与 | <p>(1)新生児、乳児への投与に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕</p> <p>(2)小児等では、喘鳴、喀痰増加、気道分泌過多、唾液分泌過多、嚥下障害があらわれ、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」(8)の項参照〕</p> |
| 過量投与 | <p>(1)症状 嗜眠、錯乱、失調、呼吸抑制、血圧低下、昏睡等があらわれることがある。 処置 呼吸、脈拍、血圧等を監視しながら、胃洗浄、補液投与等の適切な処置を行うこと。強制利尿または血液透析は無効である。</p> <p>(2)本剤の過量投与が明白または疑われた場合の処置としてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。</p> <p>(3)他のベンゾジアゼピン系化合物(クロナゼパム)を長期間投与されているてんかん患者に、フルマゼニルを投与してはいれん発作を誘発したとの報告がある。</p> |
| 適用上の注意 | <p>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、更には穿孔を起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。〕</p> |
| その他の注意 | <p>(1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。</p> <p>(2)他のベンゾジアゼピン系化合物(クロナゼパム)で混合発作のある患者に投与すると、強直間代発作の誘発や回数を増加することが、また、レンノックス症候群の患者に投与すると induced microseizures (睡眠中の多呼吸発作等)を誘発することが報告されているので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(3)他のベンゾジアゼピン系化合物(クロナゼパム)で精神障害を合併している患者に投与すると、逆に刺激興奮、錯乱等があらわれることが報告されている。</p> <p>(4)ラットに本剤を 24 カ月間投与したがん原性試験において、雄 100mg/kg/日投与で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生増加が認められたとの報告がある。</p> <p>(5)海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮および自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された(95%信頼区間：0.6 ～ 3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。</p> |
| 作成・改訂年月 | 2010年9月改訂(第11版) |
| 備考 | |

表 5 同種・同効品一覧（ラミクタール錠小児用／ラミクタール錠）

| | |
|--------|---|
| 一般的名称 | ラモトリギン |
| 販売名 | ラミクタール [®] 錠小児用 2mg ラミクタール [®] 錠小児用 5mg ラミクタール [®] 錠 25mg ラミクタール [®] 錠 100mg |
| 会社名 | グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| 承認年月日 | 2008年10月16日 |
| 再審査年月日 | — |
| 再評価年月日 | — |
| 規制区分 | 劇薬、処方せん医薬品 |
| 化学構造式 |  |
| 剤形・含量 | 素錠（1錠中ラモトリギン 2mg、5mg、25mg、100mg） |
| 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下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 |
| 用法・用量 | 成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）： ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回 25mg を隔日に経口投与し、次の2週間は1日 25mg を1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に25～50mg ずつ漸増する。 維持用量は1日 100～200mg とし、2回に分割して経口投与する。 ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合： (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 50mg を1回経口投与し、次の2週間は1日 100mg を2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は1日 200～400mg とし、2回に分割して経口投与する。 (2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注2)} を併用する場合： バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。 小児（ラミクタール錠小児用 2mg、ラミクタール錠小児用 5mg、ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）： ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 0.15mg/kg を1回経口投与し、次の2週間は1日 0.3mg/kg を1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大 0.3mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用する場合は1日 1～5 mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用していない場合は1日 1～3 mg/kg とし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大 200mg までとする。 ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合： (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 0.6mg/kg を2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日 1.2mg/kg を2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大 1.2mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日 5～15mg/kg とし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大 400mg までとする。 (2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注2)} を併用する場合： バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。 注1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤（「相互作用」の項参照） 注2) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤（「薬物動態」の項参照） |

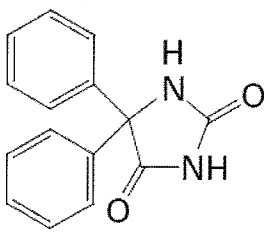
| | |
|-----------------|--|
| <p>一般的名称</p> | <p>ラモトリギン</p> |
| | <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。 [国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。]</p> <p>(2) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する抗てんかん薬の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせる投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>(3) 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること（(2)参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。</p> <p>(4) 小児へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。</p> <p>(5) 経口避妊薬等、抗てんかん薬以外でも本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。</p> <p>(6) 肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。</p> |
| <p>警告</p> | <p>本剤の投与により皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p> |
| <p>禁忌</p> | <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> |
| <p>慎重投与</p> | <p>(1) 肝機能障害のある患者 [本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。]（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）</p> <p>(2) 腎不全患者 [腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなる可能性がある。]（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(3) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者 [重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。]</p> |
| <p>重要な基本的注意</p> | <p>(1) 本剤の投与による発疹は斑状丘疹性にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、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（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>(2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。</p> <p>(3) 連用中における投与量の急激な減少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、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量する等慎重に行うこと。</p> <p>(4) 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。</p> |

| | | |
|--------------|--|--|
| <p>一般的名称</p> | <p>ラモトリギン</p> | |
| <p>相互作用</p> | <p>ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主に UGT1A4）で代謝される。 併用注意（併用に注意すること）</p> | |
| | <p>薬剤名等</p> | <p>臨床症状・措置方法</p> |
| | <p>バルプロ酸ナトリウム</p> | <p>本剤の消失半減期が約 2 倍延長するとの報告がある（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。</p> |
| | <p>本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル合剤</p> | <p>本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。</p> |
| | <p>アタザナビル/リトナビル</p> | <p>アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照）。</p> |
| | <p>カルバマゼピン</p> | <p>本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。</p> |
| | <p>リスペリドン</p> | <p>本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。</p> |
| | <p>経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤）</p> | <p>本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル製剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照）。 2) レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。 なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。</p> |
| <p>副作用</p> | <p>成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 335 例中、185 例（55.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 62 例（18.5%）、めまい 51 例（15.2%）、肝機能障害 26 例（7.8%）、発疹 21 例（6.3%）、複視 18 例（5.4%）等であった。 また、短期試験から長期試験に移行した症例 149 例中、65 例（43.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 19 例（12.8%）、めまい 12 例（8.1%）、傾眠 11 例（7.4%）等であった（承認時）。 小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 212 例中、107 例（50.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 47 例（22.2%）、肝機能障害 21 例（9.9%）、めまい 12 例（5.7%）、発疹 11 例（5.2%）等であった。 また、短期試験から長期試験に移行した症例 92 例中、36 例（39.1%）に臨床検査値異常を含む</p> | |

| 一般的名称 | ラモトリギン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--|-----------------------------------|-------------------|---|--|------|--------|------|-------------------|----|----|--|--|--|------|--|--|----------|--|-------|--------|-----------------------------------|-------------------|---|-----|--|-----------------------|--|--|----|----------|--|--|--|----|--|----------------------|--|-------|---|--|----|--------|--|------|--|--|-----|-----|-----|--|--|--|---------|
| | <p>副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 14 例 (15.2%)、傾眠 5 例 (5.4%) 等であった (承認時)。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.5%) 及び中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明^注) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身けん怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照)。</p> <p>2) 過敏症症候群 (発疹、発熱、リンパ節症、顔面浮腫、血液障害及び肝障害等の種々の全身症状を伴う) (頻度不明^注) があらわれることがあるので、過敏症症候群の徴候又は症状が発現し、本剤との関連性が否定されない限りは、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状 (発熱又はリンパ節症等) の発現にも注意が必要である。</p> <p>3) 再生不良性貧血 (頻度不明^注)、汎血球減少 (頻度不明^注)、無顆粒球症 (頻度不明^注) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 肝炎、肝機能障害及び黄疸 (頻度不明^注) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 無菌性髄膜炎 (項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う) (頻度不明^注) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="375 985 1404 1489"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^注</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td></td> <td></td> <td>発熱、疲労、疼痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>めまい、傾眠</td> <td>頭痛、不眠、失調、易刺激性、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数増加</td> <td>振戦、眼振、攻撃性、運動障害、幻覚</td> <td>平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>胃腸障害 (嘔気・嘔吐、下痢等)、食欲不振</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能検査値異常</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>白血球減少、貧血、好中球減少、血小板減少</td> <td></td> <td>リンパ節症</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>複視</td> <td>霧視、結膜炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td></td> <td></td> <td>関節痛</td> <td>背部痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ループス様反応</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> | | | | | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ^注 | 皮膚 | 発疹 | | | | 全身症状 | | | 発熱、疲労、疼痛 | | 精神神経系 | めまい、傾眠 | 頭痛、不眠、失調、易刺激性、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数増加 | 振戦、眼振、攻撃性、運動障害、幻覚 | 平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ | 消化器 | | 胃腸障害 (嘔気・嘔吐、下痢等)、食欲不振 | | | 肝臓 | 肝機能検査値異常 | | | | 血液 | | 白血球減少、貧血、好中球減少、血小板減少 | | リンパ節症 | 眼 | | 複視 | 霧視、結膜炎 | | 筋骨格系 | | | 関節痛 | 背部痛 | その他 | | | | ループス様反応 |
| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ^注 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | 発疹 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全身症状 | | | 発熱、疲労、疼痛 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | めまい、傾眠 | 頭痛、不眠、失調、易刺激性、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数増加 | 振戦、眼振、攻撃性、運動障害、幻覚 | 平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | | 胃腸障害 (嘔気・嘔吐、下痢等)、食欲不振 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 肝機能検査値異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | | 白血球減少、貧血、好中球減少、血小板減少 | | リンパ節症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼 | | 複視 | 霧視、結膜炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 筋骨格系 | | | 関節痛 | 背部痛 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他 | | | | ループス様反応 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高齢者への投与 | 高齢者では、一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | <p>(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、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。</p> <p>1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第 1 三半期に本剤を単独投与された総計 2000 例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。</p> <p>2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|---------|---|
| 一般的名称 | ラモトリギン |
| | <p>収率（哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す）の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。</p> <p>3) 動物（ラット）において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。</p> <p>(2) 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。</p> <p>(3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある。]</p> |
| 小児等への投与 | 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内臨床試験において使用経験はない）。 |
| 過量投与 | <p>徴候、症状：過量投与（用量上限の10～20倍量）により眼振、失調、意識障害、昏睡等の症状の発現が報告されている。</p> <p>処置：必要に応じて患者を入院させ、輸液などの支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。</p> |
| 適用上の注意 | <p>(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に刺入し、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。]</p> <p>(2) 本剤は多湿を避けて保存するよう指導すること。[本剤は吸湿により淡褐色のはん点が生じることがある。はん点が認められた場合には使用しないよう指導すること。]</p> <p>(3) 服用時：本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼または少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。</p> |
| その他の注意 | <p>(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。</p> <p>(2) 海外で実施された本剤におけるてんかんや双極性障害を含む神経・精神疾患を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、本剤投与群での自殺行動及び自殺念慮の発現頻度は、プラセボ群より高かったが、統計学的には有意な差は認められなかった（本剤投与群3695例中43例（1.16%）、プラセボ投与群2824例中25例（0.89%））。なお、てんかん患者のサブグループでは、両群ともに自殺行動及び自殺念慮の発現例は少数であり、群間で統計学的に有意な差はなかった（本剤投与群1073例中6例（0.56%）、プラセボ投与群805例中2例（0.25%））。</p> <p>(3) 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与1年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与5年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。</p> |
| 作成・改訂年月 | 2010年11月改訂（第4版） |
| 備考 | |

表 6 同種・同効品一覧 (アレビアチン錠/アレビアチン散)

| | |
|------------------|--|
| 一般的名称 | フェニトイン |
| 販売名 | アレビアチン®錠 25mg アレビアチン®錠 100mg アレビアチン®散 10% |
| 会社名 | 大日本住友製薬株式会社 |
| 承認年月日 | アレビアチン錠 25mg : 1996年9月19日 アレビアチン錠 100mg : 2001年9月20日 (アレビアチン錠 : 1985年12月26日) アレビアチン散 10% : 2001年9月20日 (アレビアチン10倍散 : 1996年8月15日) |
| 再審査年月日 再評価年月日 | — アレビアチン錠 25mg, 錠 100mg : 1996年6月13日 |
| 規制区分 | (錠剤) 処方せん医薬品 (散剤) 劇薬 処方せん医薬品 |
| 化学構造式 |  |
| 剤形・含量 | 素錠 (1錠中フェニトイン 25mg, 100mg) 散剤 (1g中フェニトイン 100mg) |
| 効能・効果 | てんかんのけいれん発作 強直間代発作(全般けいれん発作, 大発作) 焦点発作(ジャクソン型発作を含む) 自律神経発作 精神運動発作 |
| 用法・用量 | フェニトインとして, 通常成人1日200 ~ 300mg, 小児には下記用量を毎食後3回に分割経口投与する. 症状, 耐薬性に応じて適宜増減する. 学童 100 ~ 300mg 幼児 50 ~ 200mg 乳児 20 ~ 100mg 【用法・用量に関連する使用上の注意】 眼振, 構音障害, 運動失調, 眼筋麻痺等の症状は過量投与の徴候であることが多いので, このような症状があらわれた場合には, 至適有効量まで徐々に減量すること. 用量調整をより適切に行うためには, 本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい. 【薬物動態】の項参照 |
| 禁忌 | (1)本剤の成分またはヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者 (2)タダラフィル(アドシルカ)を投与中の患者【相互作用】の項参照 |
| 慎重投与 | (1)肝障害のある患者 [肝障害の悪化, また, 血中濃度上昇のおそれがある.] (2)血液障害のある患者 [血液障害が悪化するおそれがある.] (3)薬物過敏症の患者 (4)甲状腺機能低下症の患者 [甲状腺機能の異常をきたすおそれがある.] (5)糖尿病の患者 [インスリン非依存型糖尿病の患者で, 高血糖を起こしたとの報告がある.] |
| 重要な基本的注意 | (1)混合発作型では, 単独投与により小発作の誘発または増悪を招くことがある. (2)連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により, 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, 徐々に減量するなど慎重に行うこと. なお, 高齢者, 虚弱者の場合は特に注意すること. (3)連用中は定期的に肝・腎機能, 血液検査を行うことが望ましい. (4)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など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること. |

| 一般的名称 | フェニトイン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---|---|---|---------|----------------------------|--|--|-----------------|-------------------------------------|---------|---|---|-------|---|---------|---|--------------------|----------------------------|--------------------------|--------|--|-------------------|---------------------|---|--|--|
| 相互作用 | 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 および一部 CYP2C19 で代謝される。また、CYP3A および CYP2B6 の誘導作用を有する。 「薬物動態」の項参照 (1)併用禁忌(併用しないこと) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>タダラフィル アドシルカ</td> <td>タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。</td> <td>本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4)誘導による。</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | タダラフィル アドシルカ | タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4)誘導による。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| タダラフィル アドシルカ | タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4)誘導による。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 相互作用 | (2)併用注意(併用に注意すること) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール</td> <td rowspan="2">(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).</td> <td>(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。</td> </tr> <tr> <td>クロバザム タクロリムス</td> <td>(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> </tr> <tr> <td>カルバマゼピン</td> <td rowspan="3">(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3). (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).</td> <td>(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> </tr> <tr> <td>バルプロ酸</td> <td>(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> </tr> <tr> <td>ネルフィナビル</td> <td>(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>ラモトリギン デフェラシロクス</td> <td>これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2).</td> <td>本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。</td> </tr> <tr> <td>チオリダジン</td> <td>(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3).</td> <td>(1), (2)機序は不明である。</td> </tr> <tr> <td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td> <td>(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。</td> <td>(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール | (1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2). | (1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。 | クロバザム タクロリムス | (1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 | カルバマゼピン | (1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3). (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2). | (1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 | バルプロ酸 | (1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 | ネルフィナビル | (1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。 | ラモトリギン デフェラシロクス | これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2). | 本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。 | チオリダジン | (1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3). | (1), (2)機序は不明である。 | クマリン系抗凝血剤 ワルファリン | (1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。 | (1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 | |
| | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール | (1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2). | (1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | クロバザム タクロリムス | | (1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | カルバマゼピン | (1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3). (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2). | (1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | バルプロ酸 | | (1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ネルフィナビル | | (1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ラモトリギン デフェラシロクス | これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2). | 本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | チオリダジン | (1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3). | (1), (2)機序は不明である。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| クマリン系抗凝血剤 ワルファリン | (1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。 | (1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

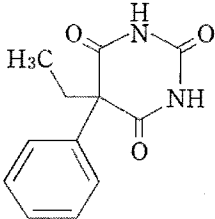
| 一般的名称 | フェニトイン | | |
|-------|--|--|-------------------------------------|
| | アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール ル・トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート | フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1). | これらの薬剤または代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。 |
| | フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン | | 機序は不明である。 |
| | テオフィリン アミノフィリン | (1)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3). (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2). | (1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 |
| | リファンピシン | フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3). | リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。 |
| | ジアゾキシド シスプラチン ビンカアルカロイド ビンクリスチン等 | | 機序は不明である。 |
| | イリノテカン | イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 |
| | 主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル | これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2). | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 |

| 一般的名称 | フェニトイン | | |
|-------|--|--|--|
| | ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル (シアリス) シルденаフィル バルденаフィル | | |
| | パロキセチン フレカイニド メキシレチン | | |
| | シクロスポリン | | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。また、本剤が吸収を阻害する。 |
| | 甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等 | | 機序は不明である。 |
| | ドキシサイクリン | ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 |
| | 非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム パンクロニウム等 | フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。 | 機序は不明である。 |
| | 血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤 | 血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。 | 本剤のインスリン分泌抑制作用による。 |
| | アセタゾラミド | クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔副作用〕の項参照 | 本剤によるビタミン D 不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。 |
| | アセトアミノフェン | 本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されると考えられている。 |
| | セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 | フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。 | セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。 |
| | 注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照 注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。 また、本剤を減量または中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。 注3：本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。 また、これらの薬剤を減量または中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。 | | |
| 副作用 | 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1)重大な副作用 1)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群) 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異 | | |

| <p>一般的名称</p> | <p>フェニトイン</p> | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------|----------|----------------|---------|---------|---------|--|----|----------|-------|---|--|
| <p>常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2)過敏症候群 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>3)SLE 様症状 SLE 様症状(発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4)再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5)劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎、著しい AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>6)間質性肺炎 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎(肺臓炎)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7)悪性リンパ腫、リンパ節腫脹 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>8)小脳萎縮 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>9)横紋筋融解症 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>10)急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11)悪性症候群 悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。</p> | | | | | | | | | | | | | |
| <p>(2)その他の副作用</p> | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>分類</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症(注 1)</td> <td>猩紅熱様・麻疹様・中毒様発疹</td> </tr> <tr> <td>血液(注 2)</td> <td>巨赤芽球性貧血</td> </tr> <tr> <td>肝臓(注 3)</td> <td>AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>蛋白尿等の腎障害</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>不随意運動 [ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等]、ニューロパシー、眩暈、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、頭痛、神経過敏、不眠、けいれん・てんかん増悪</td> </tr> </tbody> </table> | 分類 | 頻度不明 | 過敏症(注 1) | 猩紅熱様・麻疹様・中毒様発疹 | 血液(注 2) | 巨赤芽球性貧血 | 肝臓(注 3) | AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸 | 腎臓 | 蛋白尿等の腎障害 | 精神神経系 | 不随意運動 [ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等]、ニューロパシー、眩暈、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、頭痛、神経過敏、不眠、けいれん・てんかん増悪 | |
| 分類 | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症(注 1) | 猩紅熱様・麻疹様・中毒様発疹 | | | | | | | | | | | | |
| 血液(注 2) | 巨赤芽球性貧血 | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓(注 3) | AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸 | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | 蛋白尿等の腎障害 | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | 不随意運動 [ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等]、ニューロパシー、眩暈、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、頭痛、神経過敏、不眠、けいれん・てんかん増悪 | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|------------------|---|---|
| 一般的名称 | フェニトイン | |
| | 眼(注4) | 複視, 視覚障害, 眼振, 白内障 |
| | 消化器 | 悪心・嘔吐, 便秘 |
| | 歯肉増殖(注5) | 歯肉増殖 |
| | 骨・歯(注6) | クル病, 骨軟化症, 歯牙の形成不全 |
| | 内分泌系 | 甲状腺機能検査値(血清 T ₃ , T ₄ 値等)の異常, 高血糖 |
| | その他 | 発熱, 多毛, 血清葉酸値の低下, CK(CPK)上昇, 免疫グロブリン低下(IgA, IgG 等) |
| | <p>注1: このような場合には, 投与を中止すること。</p> <p>注2: このような場合には, 減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注3: これらの症状があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注4: これらの症状があらわれることがあるので, 定期的に視力検査を行うことが望ましい。</p> <p>注5: 連用により, 歯肉増殖があらわれることがある。</p> <p>注6: 連用により, これらの症状があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常(血清アルカリフォスファターゼ値の上昇, 血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には, 減量またはビタミンDの投与など適切な処置を行うこと。</p> | |
| 高齢者への投与 | 少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお, 投与を中止する場合には, 徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔高齢者では, 生理機能(肝機能, 腎機能)が低下していることが多い。〕 「重要な基本的注意」の項参照 | |
| 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 | <p>(1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ, 胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に, 奇形を有する児(口唇裂, 口蓋裂, 心奇形等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕</p> <p>(2)妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には, 可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤(特にプリミドン)と併用して投与された患者群に, 奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕</p> <p>(3)妊娠中の投与により, 児に腫瘍(神経芽細胞腫等)がみられたとの報告がある。</p> <p>(4)妊娠中の投与により, 新生児に出血傾向があらわれることがある。</p> <p>(5)妊娠中の投与により, 葉酸低下が生じるとの報告がある。</p> | |
| 小児等への投与 | | |
| 過量投与 | <p>症状 主な初期症状は, 眼振, 構音障害, 運動失調, 眼筋麻痺等である。その他の徴候として, 振戦, 過度の緊張亢進, 嗜眠, 言語障害, 嘔気, 嘔吐がみられる。重症の場合は, 昏睡状態, 血圧低下になり, 呼吸障害, 血管系の抑制により死亡することがある。</p> <p>処置 特異的解毒剤は知られていないので, 人工呼吸, 酸素吸入, 昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また, フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので, 重症の場合は, 血液透析を考慮すること。</p> | |
| 適用上の注意 | (錠剤) 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, 更には穿孔を起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。〕 | |
| その他の注意 | <p>(1)血清免疫グロブリン(IgA, IgG 等)の異常があらわれることがある。</p> <p>(2)経腸栄養剤を投与中の患者で, 本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。</p> <p>(3)海外で実施された複数の抗てんかん薬における, てんかん, 精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において, 自殺念慮および自殺企図の発現のリスクが, 抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%, プラセボ群: 0.24%), 抗てんかん薬の服用群では, プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6 ~ 3.9)。また, てんかん患者のサブグループでは, プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。</p> | |
| 作成・改訂年月 | (錠剤) 2010年7月改訂(第10版) (散剤) 2010年7月改訂(第11版) | |
| 備考 | | |

表 7 同種・同効品一覧（フェノバル原末／フェノバル散／フェノバル錠／フェノバルエリキシル）

| | |
|--------|--|
| 一般的名称 | フェノバルビタール |
| 販売名 | フェノバル®原末 フェノバル®散 10% フェノバル®錠 30mg フェノバル®エリキシル 0.4% |
| 会社名 | 製造販売元：藤永製薬株式会社 販売：第一三共株式会社 |
| 承認年月日 | フェノバル原末：2009年6月26日（フェノバル末：1985年7月19日） フェノバル散 10%：2002年1月22日（フェノバル 10 倍散：1985年7月19日） フェノバル錠 30mg：1976年12月24日 フェノバルエリキシル 0.4%：2006年1月30日（フェノバルエリキシル：1955年7月8日） |
| 再審査年月日 | — |
| 再評価年月日 | 1997年6月5日 |
| 規制区分 | 劇薬、向精神薬 習慣性医薬品 処方せん医薬品 |
| 化学構造式 |  |
| 剤形・含量 | 原末 散剤（1g中フェノバルビタール（日局）100mg） 素錠（1錠中フェノバルビタール（日局）30mg） エリキシル剤（1mL中フェノバルビタール（日局）4mg含有） |
| 効能・効果 | 不眠症 不安緊張状態の鎮静 てんかんのけいれん発作 強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)、焦点発作(ジャクソン型発作を含む) 自律神経発作、精神運動発作 |
| 用法・用量 | フェノバルビタールとして、通常成人1日30～200mgを1～4回に分割経口投与する。 不眠症の場合は、フェノバルビタールとして、通常成人1回30～200mgを就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。 |
| 禁忌 | 【共通（原末、散、錠、エリキシル）】 1.本剤の成分又はバルピツール酸系化合物に対して過敏症の患者 2.急性間欠性ポルフィリン症の患者 [ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。] 3.ポリコナゾール、タダラフィル（アドシルカ）を投与中の患者 [「相互作用」の項参照] [エリキシル] 4.ジスルフィラム、シアナミド、プロカルバジン塩酸塩を投与中の患者 [「相互作用」の項参照] |
| 慎重投与 | (1)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] (2)虚弱者、呼吸機能の低下している患者 [呼吸抑制を起こすことがある。] (3)頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者 [本剤の作用が強くあらわれることがある。] (4)心障害のある患者 [血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。] (5)肝障害、腎障害のある患者 [これらの症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。] (6)薬物過敏症の患者 (7)アルコール中毒のある患者 [中枢抑制作用が増強される。] (8)薬物依存の傾向又は既往歴のある患者 [精神依存及び身体依存を示すことがある。] |

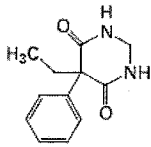
| 一般的名称 | フェノバルビタール | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|--|------|-----------|---------|---|---------------------------------|----------------------------|---|--|------------------------|------|-----------|---------|---|----------------------------------|-----------------|--|--|---|-----------|--------------------------------------|-----------------------------|-------|---|---|-------|---|----------------------------------|
| | (9)重篤な神経症の患者 [依存を示すおそれがある。] (10)甲状腺機能低下症の患者 [甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重要な基本的注意 | <p>(1)連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。</p> <p>(2)連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。</p> <p>(3)連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること(「副作用」の項参照)。</p> <p>(4)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。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 相互作用 | <p>本剤は薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する。</p> <p>(1)併用禁忌(併用しないこと) [共通(原末、散、錠、エリキシル)]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ポリコナゾール (ブイフェンド) タダラフィル (アドシルカ) [エリキシル]</td> <td>これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。</td> <td>本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用による。</td> </tr> <tr> <td>ジスルフィラム (ノックビン) シアナミド (シアナマイド) プロカルバジン塩酸塩</td> <td>これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等)を起こすおそれがある。</td> <td>エリキシル剤はエタノールを含有しているため。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2)併用注意(併用に注意すること) [共通(原末、散、錠、エリキシル)]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、トランキライザー、トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール MAO阻害剤</td> <td>相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。</td> <td>相加的中枢神経抑制作用による。</td> </tr> <tr> <td>三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等</td> <td>(1)相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2)これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある[※]。</td> <td>(1)相加的中枢神経抑制作用による。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。</td> </tr> <tr> <td>メチルフェニデート</td> <td>本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。</td> <td>メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。</td> </tr> <tr> <td>バルプロ酸</td> <td>(1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)バルプロ酸の血中濃度が低下することがある[※]。</td> <td>(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。</td> </tr> <tr> <td>クロバザム</td> <td>(1)本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある[※]。</td> <td>(1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。</td> </tr> </tbody> </table> | | | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | ポリコナゾール (ブイフェンド) タダラフィル (アドシルカ) [エリキシル] | これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用による。 | ジスルフィラム (ノックビン) シアナミド (シアナマイド) プロカルバジン塩酸塩 | これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等)を起こすおそれがある。 | エリキシル剤はエタノールを含有しているため。 | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、トランキライザー、トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール MAO阻害剤 | 相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 | 相加的中枢神経抑制作用による。 | 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 | (1)相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2)これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある [※] 。 | (1)相加的中枢神経抑制作用による。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 | メチルフェニデート | 本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。 | メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。 | バルプロ酸 | (1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)バルプロ酸の血中濃度が低下することがある [※] 。 | (1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 | クロバザム | (1)本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある [※] 。 | (1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ポリコナゾール (ブイフェンド) タダラフィル (アドシルカ) [エリキシル] | これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用による。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ジスルフィラム (ノックビン) シアナミド (シアナマイド) プロカルバジン塩酸塩 | これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等)を起こすおそれがある。 | エリキシル剤はエタノールを含有しているため。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、トランキライザー、トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール MAO阻害剤 | 相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 | 相加的中枢神経抑制作用による。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 | (1)相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2)これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある [※] 。 | (1)相加的中枢神経抑制作用による。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| メチルフェニデート | 本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。 | メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バルプロ酸 | (1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)バルプロ酸の血中濃度が低下することがある [※] 。 | (1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| クロバザム | (1)本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある [※] 。 | (1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | フェノバルビタール | | |
|-------|---|---|--|
| | イリノテカン | イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 |
| | 主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イマチニブ インジナビル カルバマゼピン サキナビル シクロスポリン タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル(シアリス)、シルデナフィル、バルデナフィル | これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること ^{注)} 。 | |
| | アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール テオフィリン トロピセトロン パロキセチン フレカイニド | | 本剤の消化管ぜん動運動亢進作用によるグリセオフルビンの吸収阻害が考えられている。 |
| | グリセオフルビン | | |
| | ラモトリギン デフェラシロクス | これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注)} 。 | 本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。 |
| | ドキシサイクリン | ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 |
| | クマリン系抗凝血剤 ワルファリン | クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがあるので、通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。 | |
| | 利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等 | 起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 | 機序は不明であるが、高用量の本剤は血圧を低下させることがある。 |
| | アセタゾラミド | クル病、骨軟化症があらわれやすい。 | 本剤によるビタミン D の不活性化促進、又はアセタゾラミドによる腎尿細管障害、代謝性アシドーシス等が考えられている。 |

| <p>一般的名称</p> | <p>フェノバルビタール</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|--|------|--------------------|---------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|----------|-------|---|-----|------|-----|---|------|-----------------------------------|-----|--|
| | <p>アセトアミノフェン</p> | <p>本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。</p> | <p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されると考えられている。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品</p> | <p>本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。</p> | <p>セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>注) 本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。 [エリキシル]</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>薬剤名等 N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質 セフメノキシム塩酸塩等 メトロニダゾール</p> | <p>臨床症状・措置方法 これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等)を起こすおそれがある。</p> | <p>機序・危険因子 エリキシル剤はエタノールを含有しているため。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>副作用</p> | <p>本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>(1)重大な副作用(頻度不明)</p> <ol style="list-style-type: none"> 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、紅皮症(剥脱性皮膚炎)：観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、痒痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 過敏症症候群：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 依存性：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の禁断症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 顆粒球減少、血小板減少：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。 肝機能障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 呼吸抑制：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="367 1668 1404 2038"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1)}</td> <td>猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹</td> </tr> <tr> <td>血液^{注2)}</td> <td>血小板減少、巨赤芽球性貧血</td> </tr> <tr> <td>肝臓^{注3)}</td> <td>AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸</td> </tr> <tr> <td>腎臓^{注4)}</td> <td>蛋白尿等の腎障害</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気、アステリキシス(asterixis)、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>食欲不振</td> </tr> <tr> <td>骨・歯</td> <td>クル病^{注5)}、骨軟化症^{注5)}、歯牙の形成不全^{注5)}、低カルシウム血症</td> </tr> <tr> <td>内分泌系</td> <td>甲状腺機能検査値(血清 T₄ 値等)の異常</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿^{注4)}、発熱</td> </tr> </tbody> </table> | | | | 頻度不明 | 過敏症 ^{注1)} | 猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹 | 血液 ^{注2)} | 血小板減少、巨赤芽球性貧血 | 肝臓 ^{注3)} | AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸 | 腎臓 ^{注4)} | 蛋白尿等の腎障害 | 精神神経系 | 眠気、アステリキシス(asterixis)、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下 | 消化器 | 食欲不振 | 骨・歯 | クル病 ^{注5)} 、骨軟化症 ^{注5)} 、歯牙の形成不全 ^{注5)} 、低カルシウム血症 | 内分泌系 | 甲状腺機能検査値(血清 T ₄ 値等)の異常 | その他 | 血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 ^{注4)} 、発熱 |
| | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症 ^{注1)} | 猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 ^{注2)} | 血小板減少、巨赤芽球性貧血 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 ^{注3)} | AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 ^{注4)} | 蛋白尿等の腎障害 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | 眠気、アステリキシス(asterixis)、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 食欲不振 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 骨・歯 | クル病 ^{注5)} 、骨軟化症 ^{注5)} 、歯牙の形成不全 ^{注5)} 、低カルシウム血症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 内分泌系 | 甲状腺機能検査値(血清 T ₄ 値等)の異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他 | 血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 ^{注4)} 、発熱 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|----------------|--|
| 一般的名称 | フェノバルビタール |
| | <p>注1) 投与を中止すること。</p> <p>注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注3) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注4) 連用によりあらわれることがある。</p> <p>注5) 連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与等適切な処置を行うこと。</p> |
| 高齢者への投与 | 少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと〔高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。〕(「重要な基本的注意」の項参照)。 |
| 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | <p>(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(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)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〔妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕。</p> <p>(2)妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。</p> <p>(3)分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(多動、振戦、反射亢進、過緊張等)があらわれることがある。</p> <p>(4)妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。</p> <p>(5)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること〔ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。〕。</p> |
| 小児等への投与 | |
| 過量投与 | <p>(1)症状：中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度 40～45 μg/mL 以上で眠気、眼振、運動失調が起り、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。</p> <p>(2)処置：呼吸管理。消化管に薬物が残留している場合は、胃洗浄、活性炭投与を行う。また、炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。</p> |
| 適用上の注意 | 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。) |
| その他の注意 | <p>(1)ラット及びマウスに長期間大量投与(ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg)したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。</p> <p>(2)血清免疫グロブリン(IgA、IgG等)の異常があらわれることがある。</p> <p>(3)海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。</p> |
| 作成・改訂年月 | 2010年7月改訂(第17版) |
| 備考 | |

表 8 同種・同効品一覧（プリミドン錠/プリミドン細粒）


| | |
|----------|--|
| 一般的名称 | プリミドン |
| 販売名 | プリミドン錠 250mg「日医工」 プリミドン細粒 99.5%「日医工」 |
| 会社名 | 日医工株式会社 |
| 承認年月日 | プリミドン錠 250mg「日医工」：2004年1月8日 プリミドン細粒 99.5%「日医工」：2004年1月8日 (マイソリン錠, 末：1956年1月販売開始, マイソリン細粒：1981年11月販売開始) |
| 再審査年月日 | — |
| 再評価年月日 | 1975年6月26日 |
| 規制区分 | 処方せん医薬品 |
| 化学構造式 |  |
| 剤形・含量 | 素錠 (1錠中プリミドン 250mg) 細粒剤 (1g中プリミドン 995mg) |
| 効能・効果 | てんかんのけいれん発作 強直間代発作 (全般けいれん発作, 大発作) 焦点発作 (ジャクソン型発作を含む) 精神運動発作 小型 (運動) 発作 [ミオクローニー発作, 失立 (無動) 発作, 點頭てんかん (幼児けい縮発作, BNS けいれん等)] |
| 用法・用量 | プリミドンとして, 通常成人は治療初期3日間は1日250mgを就寝前に経口投与する。以後3日間ごとに250mgずつ増量して, 症状によっては発作の消長を考慮して, 1日量1,500mgまで漸増し, 2~3回に分割経口投与する。なお, 必要によっては1日量2,000mgまで増量することができる。 小児に対しては, 治療初期3日間は1日125mgを就寝前に経口投与する。以後3~4日間ごとに125mgずつ増量して, 次の標準投与量まで漸増し2~3回に分割経口投与する。 ~2歳 250~500mg 3~5歳 500~750mg 6~15歳 750~1,000mg 症状によっては発作の消長を考慮して, さらに増量してもよい。 |
| 禁忌 | (1)本剤の成分またはバルビツール酸系化合物に対し過敏症の患者 (2)急性間欠性ポルフィリン症の患者 [ポルフィリン合成が増加し, 症状が悪化するおそれがある。] |
| 慎重投与 | (1)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] (2)虚弱者, 呼吸機能の低下している患者 [呼吸抑制を起こすおそれがある。] (3)頭部外傷後遺症または進行した動脈硬化症のある患者 [本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。] (4)心障害のある患者 [血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。] (5)肝障害, 腎障害のある患者 [これらの症状の悪化, また, 血中濃度上昇のおそれがある。] (6)薬物過敏症の患者 (7)甲状腺機能低下症の患者 [甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。] |
| 重要な基本的注意 | (1)連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により, 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, 徐々に減量するなど慎重に行うこと。 なお, 高齢者, 虚弱者の場合は特に注意すること。 (2)眼振, 構音障害, 運動失調, 眼筋麻痺等の症状は過量投与の徴候であることが多いので, このような症状があらわれた場合には, 至適有効量まで徐々に減量すること。 (3)連用中は定期的に肝・腎機能, 血液検査を行うことが望ましい。 (4)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など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 |

| | | | |
|-------|---|--|---|
| 一般的名称 | プリミドン | | |
| 相互作用 | 併用注意(併用に注意すること) | | |
| | 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| | カルバマゼピン | 相互に血中濃度が低下することがある。 | 本剤またはカルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導作用により、代謝が促進される。 |
| | ラモトリギン | ラモトリギンの血中濃度が低下することがある。 | 本剤がラモトリギンのグルクロン酸抱合を促進する。 |
| | ドキシサイクリン | ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、ドキシサイクリンの代謝が促進される。 |
| | メチルフェニデート | 本剤の作用が増強されることがあるので、このような場合には、減量するなど慎重に投与すること。 | メチルフェニデートにより本剤の肝代謝が抑制されると考えられている。 |
| | 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等 三環系抗うつ剤 抗ヒスタミン剤 アルコール | 相互に作用が増強されることがあるので、このような場合には、減量するなど慎重に投与すること。 | 本剤とこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。 |
| | モノアミン酸化酵素阻害剤 | 相互に作用が増強されることがあるので、このような場合には、減量するなど慎重に投与すること。 | 機序は不明である。 |
| | チアジド系降圧利尿剤 | 起立性低血圧が増強されることがあるので、このような場合には、減量するなど慎重に投与すること。 | 機序は不明であるが、高用量のフェノバルビタールは血圧を低下させると考えられている。 |
| | アセタゾラミド | クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔副作用〕(3)の項参照 | 本剤によるビタミンD分解促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。 |
| | アセトアミノフェン | 本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されると考えられている。 |

| <p>一般的名称</p> | <p>プリミドン</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--|--|------|--------------|-----------------|-------------|-----------------------|----|-----------|-------------|----------|-------|---|-----|------|------------|--------|-----|-------|--------------|--------------------|-----|---|
| <p>副作用</p> | <p>本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</p> <p>2)再生不良性貧血</p> <p>上記の 1), 2) の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)類薬による重大な副作用</p> <p>1)中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群), 剥脱性皮膚炎</p> <p>フェノバルビタールで、これらの症状があらわれることが報告されている。</p> <p>2)依存性</p> <p>フェノバルビタールの連用により、薬物依存を生じることが報告されている。また、フェノバルビタール連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱または抑うつ状態等の退薬症候があらわれることが報告されている。</p> <p>(3)その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="375 712 1204 1310"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症 (注 1)</td> <td>猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹</td> </tr> <tr> <td>血液 (注 2)</td> <td>巨赤芽球性貧血, 白血球減少, 血小板減少</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能検査値の異常</td> </tr> <tr> <td>腎臓 (注 3)</td> <td>蛋白尿等の腎障害</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下, 眩暈, 頭痛, 倦怠感, 錯乱, 妄想, 情動変化, 神経過敏, 酩酊状態, 記憶障害, 構音障害, 性格変化, 運動失調</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>心悸亢進</td> </tr> <tr> <td>眼 (注 4)</td> <td>複視, 眼振</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐</td> </tr> <tr> <td>骨・歯 (注 5)</td> <td>クル病, 骨軟化症, 歯牙の形成不全</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>甲状腺機能検査値 (血清 T₄ 値等) の異常, ヘマトポルフィリン尿 (注 3), 流涎</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1 : このような場合には、投与を中止すること。</p> <p>注 2 : このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注 3 : 連用により、これらの症状があらわれることがある。</p> <p>注 4 : これらの症状があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。</p> <p>注 5 : 連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常 (血清アルカリホスファターゼ値の上昇, 血清カルシウム・無機リンの低下等) があらわれた場合には、減量またはビタミン D の投与など適切な処置を行うこと。</p> | | 頻度不明 | 過敏症 (注 1) | 猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹 | 血液 (注 2) | 巨赤芽球性貧血, 白血球減少, 血小板減少 | 肝臓 | 肝機能検査値の異常 | 腎臓 (注 3) | 蛋白尿等の腎障害 | 精神神経系 | 眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下, 眩暈, 頭痛, 倦怠感, 錯乱, 妄想, 情動変化, 神経過敏, 酩酊状態, 記憶障害, 構音障害, 性格変化, 運動失調 | 循環器 | 心悸亢進 | 眼 (注 4) | 複視, 眼振 | 消化器 | 悪心・嘔吐 | 骨・歯 (注 5) | クル病, 骨軟化症, 歯牙の形成不全 | その他 | 甲状腺機能検査値 (血清 T ₄ 値等) の異常, ヘマトポルフィリン尿 (注 3), 流涎 |
| | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症 (注 1) | 猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 (注 2) | 巨赤芽球性貧血, 白血球減少, 血小板減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 肝機能検査値の異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 (注 3) | 蛋白尿等の腎障害 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | 眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下, 眩暈, 頭痛, 倦怠感, 錯乱, 妄想, 情動変化, 神経過敏, 酩酊状態, 記憶障害, 構音障害, 性格変化, 運動失調 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 循環器 | 心悸亢進 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼 (注 4) | 複視, 眼振 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 悪心・嘔吐 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 骨・歯 (注 5) | クル病, 骨軟化症, 歯牙の形成不全 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他 | 甲状腺機能検査値 (血清 T ₄ 値等) の異常, ヘマトポルフィリン尿 (注 3), 流涎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>高齢者への投与</p> | <p>高齢者には慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔高齢者では、呼吸抑制を起こすことがある。〔重要な基本的注意〕(1)の項参照〕</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> | <p>(1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性 (母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る) 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。〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児 (口唇裂, 口蓋裂等) を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕</p> <p>(2)妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤 (特にフェニトイン) と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕</p> <p>(3)妊娠中の投与により、新生児に出血傾向, 呼吸抑制等を起こすことがある。</p> <p>(4)分娩前に連用した場合、出産後新生児に退薬症候 (多動, 振戦, 反射亢進, 過緊張等) があらわれることがある。</p> <p>(5)母乳中に移行し、乳児に過度の眠気を起こすおそれがある。</p> <p>(6)妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|---------|--|
| 一般的名称 | プリミドン |
| 小児等への投与 | |
| 過量投与 | <p>症状 嗜眠，構音障害，眼振，眼筋麻痺，運動失調，深部腱反射消失，意識消失，呼吸抑制，昏睡，結晶尿等があらわれることがある。</p> <p>処置 特異的な解毒剤は知られていないので，胃洗浄，活性炭や下剤を投与し，尿のアルカリ化，強制利尿により薬物の排泄を促進させる。また，呼吸管理を行うなどの適切な処置を行う。重症の場合は血液透析を考慮する。</p> |
| 適用上の注意 | <p>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，更には穿孔を起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。〕</p> |
| その他の注意 | <p>(1)血清免疫グロブリン (IgA, IgG 等) の異常があらわれることがある。</p> <p>(2)海外で実施された複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において，自殺念慮および自殺企図の発現のリスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く (抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%)，抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された (95%信頼区間：0.6～3.9)。また，てんかん患者のサブグループでは，プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。</p> |
| 作成・改訂年月 | 2011年3月作成 (第1版) |
| 備考 | |

表 9 同種・同効品一覧 (クランポール末/クランポール錠)

| | | | |
|----------|---|-----------------------------------|--|
| 一般的名称 | アセチルフェネトライド | | |
| 販売名 | クランポール [®] 末 クランポール [®] 錠 200mg | | |
| 会社名 | 大日本住友製薬株式会社 | | |
| 承認年月日 | 製造販売承認年月日： クランポール末：2002年3月6日(クランポール：1962年4月6日) クランポール錠 200mg：2007年9月10日(クランポール錠：1962年4月6日) | | |
| 再審査年月日 | - | | |
| 再評価年月日 | 1975年6月26日 | | |
| 規制区分 | 処方せん医薬品 | | |
| 化学構造式 | $CH_3CH_2CHCONHCONHCOCH_3$  | | |
| 剤形・含量 | 粉末 (1g 中アセチルフェネトライド 1g) 素錠 (1錠中アセチルフェネトライド 200mg) | | |
| 効能・効果 | てんかんのけいれん発作 強直間代発作(全般けいれん発作, 大発作) 焦点発作(ジャクソン型発作を含む) 精神運動発作 自律神経発作 | | |
| 用法・用量 | アセチルフェネトライドとして, 通常成人 1日 0.3~0.4g, 小児 0.1~0.2g を, 1日 3回毎食後に分割投与より始め, 十分な効果が得られるまで 1日量 0.1g ずつ漸増し, 有効投与量を決め, これを維持量とする. 維持量は通常次のとおりである. 成人 0.6~1.2g 学童 0.4~0.6g 幼児 0.3~0.4g 乳児 0.2g なお, 年齢, 症状により適宜増減する. | | |
| 禁忌 | 本剤の成分またはフェニル尿素系化合物に対し過敏症の患者 | | |
| 慎重投与 | 薬物過敏症の患者 | | |
| 重要な基本的注意 | (1)連用中は定期的に肝・腎機能, 血液検査を行うことが望ましい. (2)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など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること. | | |
| 相互作用 | 併用注意(併用に注意すること) | | |
| | 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| | アセタゾラミド | クル病, 骨軟化症があらわれやすい. [「副作用」(2)の項参照] | 本剤によるビタミンDの分解促進, アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス, 腎尿細管障害の影響が考えられている. |
| 副作用 | 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない. (1)重大な副作用 再生不良性貧血 再生不良性貧血があらわれることがあるので, このような場合には, 減量するなど適切な処置を行うこと. (2)その他の副作用 | | |
| | 分類 | 頻度不明 | |
| | 過敏症 (注1) | 猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹 | |
| | 血液 (注2) | 白血球減少 | |
| | 肝臓 | 黄疸等の肝障害 | |
| | 腎臓 | 腎障害 | |
| | 精神神経系 | 眠気, 不眠, 運動失調, 構音障害, 注意力・集中力・反射 | |

| | | |
|------------------|--|---|
| 一般的名称 | アセチルフェネトライド | |
| | | 運動能力等の低下, もうろう感, 眩暈, 神経過敏, 焦躁感, 不安, 頭痛, 倦怠感 |
| | 消化器 | 食欲不振, 悪心 |
| | 骨・歯 (注3) | クル病, 骨軟化症, 歯牙の形成不全 |
| | その他 | 流涎, 熱感 |
| | 注1: このような場合には, 投与を中止すること。 注2: このような場合には, 減量するなど適切な処置を行うこと。 注3: 連用により, これらの症状があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常(血清アルカリホスファターゼ値の上昇, 血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には, 減量またはビタミン D の投与など適切な処置を行うこと。 | |
| 高齢者への投与 | 少量から投与を開始するなど用量に留意すること。〔高齢者では, 生理機能(肝機能, 腎機能)が低下していることが多い。〕 | |
| 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 | 妊婦また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(マウス)で催奇形作用(開眼症)が報告されている。〕 | |
| 小児等への投与 | | |
| その他の注意 | 海外で実施された複数の抗てんかん薬における, てんかん, 精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において, 自殺念慮および自殺企図の発現のリスクが, 抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%, プラセボ群: 0.24%), 抗てんかん薬の服用群では, プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6~3.9), また, てんかん患者のサブグループでは, プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。 | |
| 作成・改訂年月 | 2009年7月改訂(第5版) | |
| 備考 | | |

1.8.1 添付文書（案）

ガバペン[®]錠 200 mg, 300 mg, 400 mg, およびガバペン[®]シロップ 5%の添付文書（案）を次頁に示す。なお、既に承認されている成人のてんかんに対する添付文書（2009年7月改訂（第3版））より、新たに追加・変更した部分を下線で示した。

1.8.1.1 ガバペン® 錠 200 mg, 300 mg, 400 mg

抗てんかん剤

処方せん医薬品[※]

ガバペン® 錠 200 mg
 ガバペン® 錠 300 mg
 ガバペン® 錠 400 mg
 GABAPEN® Tablets
 ガバペンチン錠

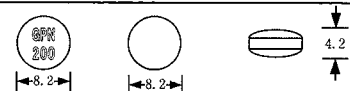
| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 871139 |

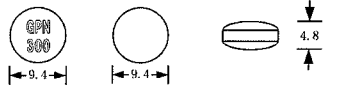
| | 200 mg | 300 mg | 400 mg |
|------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 21800AMZ10365 | 21800AMZ10366 | 21800AMZ10367 |
| 薬価収載 | 2006年9月 | | |
| 販売開始 | 2006年9月 | | |
| 国際誕生 | 1993年2月 | | |

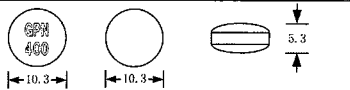
貯 法：室温保存（高温での保存を避けること）
 （取扱上の注意参照）
 使用期限：最終年月をラベル、外箱等に記載
 注）注意-医師等の処方せんにより使用すること

【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200 mg |
| 成分・分量 〔1錠中〕 | ガバペンチン200.00 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、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム |

| | |
|----------------|---|
| 販売名 | ガバペン錠300 mg |
| 成分・分量 〔1錠中〕 | ガバペンチン300.00 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、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム |

| | |
|----------------|---|
| 販売名 | ガバペン錠400 mg |
| 成分・分量 〔1錠中〕 | ガバペンチン400.00 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、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム |

【効能・効果】

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

【用法・用量】

通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量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。

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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あらわ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。]（「重要な基本的注意」の項参照）
5. 腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与
 腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。[「薬物動態」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 |
| 投与量 | 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 <small>(クレアチンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回200 mg 2日に1回を考慮する)</small> |
| | | 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 <small>(クレアチンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回300 mg 2日に1回を考慮する)</small> |
| 最高投与量 | 1回800 mg 1日3回 | 1回500 mg 1日2回 | 1回500 mg 1日1回 | | |

6. 血液透析を受けている成人患者に対する本剤の投与
血液透析を受けている成人患者に本剤を投与する際、クレアチンクリアランスが 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、クレアチンクリアランスが 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 (それぞれクレアチンクリアランス 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成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。[「薬物動態」の項参照]
7. 腎機能障害のある小児患者及び透析を受けている小児患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。[使用経験はない。]

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - 腎機能障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照]
 - 高齢者 [「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照]
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
 - 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起ることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

- (4) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「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、ガバペンチンの最高血漿中濃度 (C _{max}) が17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が20%低下した ¹⁾ 。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 | ガバペンチンのC _{max} が24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある ²⁾ 。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
成人: 承認時までに国内第II/III相及び長期投与試験において 257 例に本剤が投与された。うち 140 例は国内第II/III相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ 397 例であった。のべ 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%)、白血球数減少 (3.1%) 等であった。

小児: 承認時までに国内第III相試験において 89 例に本剤が投与された。うち 65 例は国内第III相試験から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ 154 例であった。3~15 歳の幼児及び小児患者のべ 154 例中 60 例 (39.0%) に副作用が、154 例中 3 例 (1.9%) に臨床検査値異常変動が認められた。主な副作用は、傾眠 (27.3%)、痙攣 (2.6%)、食欲亢進 (1.9%)、流涎過多 (1.9%)、発疹 (1.9%) 等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。臨床検査値異常変動は、ALP 増加 (1.3%)、白血球数増加 (0.6%) であった。

- (1) 重大な副作用
- 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。
 - 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。
 - 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。

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

*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」の項参照]

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にのみ投与すること。[動物実験で、胎児・出生児に骨化遅延(マウス)、尿管拡張・腎盂拡張(ラット)、着床後胚死亡率の増加(ウサギ)が報告されている。]

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

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内臨床試験において使用経験はない)。なお、外国で実施され

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

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

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

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

(4) 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)で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は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。

- (5) 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。
- (6) 幼若ラットの7週間投与試験において、雄の2000 mg/kg/日で前立腺、雌の1000 mg/kg/日以上で副腎の発育抑制が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

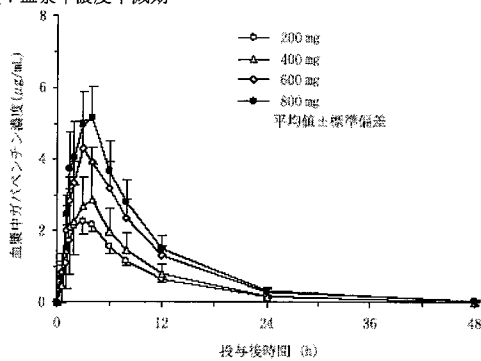
(1) 成人

1) 単回投与⁴⁾

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 _{max} (µg/mL) | AUC _{0-∞} (µg·h/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (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_{max}: 最高血漿中濃度
 AUC_{0-∞}: 血漿中濃度-時間曲線下面積
 T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間
 T_{1/2}: 血漿中濃度半減期



2) 反復投与^{5, 6)}

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。

(2) 小児

1) 単回投与 (外国試験)

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

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

平均値 (変動係数%)
 C_{max}: 最高血漿中濃度
 AUC_{0-∞}: 血漿中濃度-時間曲線下面積
 T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間
 T_{1/2}: 血漿中濃度半減期

2. 食事の影響⁷⁾

健康成人 19 例において、絶食時及び食後にガバペンチン 400 mg を錠剤として単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 3.650 及び 3.800 µg/mL, AUC₀₋₄₈ 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⁸⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾。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)¹¹⁾。

4. 代謝

ガバペンチンは、ほとんど代謝を受けない^{8, 9)}。ガバペンチンは、薬物代謝酵素を誘導しない¹²⁾。*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_{max} 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¹³⁾。

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⁸⁾。

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⁴⁾。

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 日までにほぼ一定となった^{5, 6)}。

6. 相互作用 (外国人データ)

(1) 制酸剤¹⁾

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_{max} 及び AUC_{0-∞} 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_{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_{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5及び11%減少した。
- (2) **フェニトイン¹⁴⁾**
 フェニトイン単剤療法中のでんかん患者8例を対象にガバペンチンを反復経口投与(1回400mg1日3回投与)した時、ガバペンチンはフェニトインの血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またフェニトインもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。
- (3) **カルバマゼピン¹⁵⁾**
 カルバマゼピン単剤療法中のでんかん患者12例を対象にガバペンチンを反復経口投与(1回400mg1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なかった。
- (4) **バルプロ酸¹⁶⁾**
 バルプロ酸単剤療法中のでんかん患者14例を対象にガバペンチンを反復経口投与(1回400mg1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なかった。
- (5) **フェノバルビタール¹⁷⁾**
 健康成人14例を対象にフェノバルビタール(90mg/日)及びガバペンチン(1回300mg1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なかった。
- (6) **モルヒネ²⁾**
 健康成人12例を対象に、モルヒネ(徐放性カプセル60mg単回投与)をガバペンチン投与(600mg単回投与)の2時間前に投与した時、ガバペンチンの C_{max} 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¹⁸⁾**
 健康成人12例を対象に、プロベネシド(1000mg単回投与)をガバペンチン投与(200mg単回投与)の1時間前に投与した時、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なかった。
- (8) **シメチジン¹⁹⁾**
 健康成人12例を対象にシメチジン(1回300mg1日4回投与)及びガバペンチン(400mg)を同時に単回経口投与した時、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)²⁰⁾**
 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2.5mg及びエチニルエストラジオール50µgの合剤1日1回投与)とガバペンチン(1回400mg1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_{max} 及び AUC_{0-24} 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_{max} 及び AUC_{0-24} 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²¹⁾**
 健康成人18例を対象に、ナプロキセン(250mg)及びガバペンチン(125mg)を同時に単回経口投与した時、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(成人)**

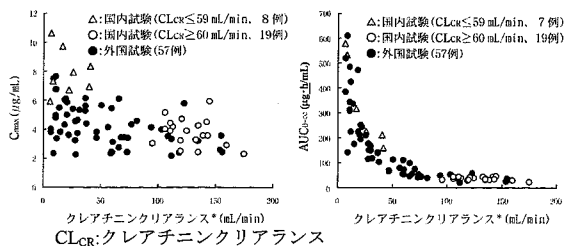
- (1) 腎機能の異なる被験者20例(外国人)を対象に、ガバペンチン400mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に従って消失半減期が延長し $AUC_{0-\infty}$ が増加した²²⁾。

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

投与量: 400mg(単回), 平均値(変動係数%)

CL_r : 腎クリアランス

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



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

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

被験者 838 例 (うち日本人 146 例) から構築した母集団薬物動態モデル²³⁾より算出した腎機能障害患者 (CL_{CR}: 5~59 mL/min) に [用法・用量に関連する使用上の注意] に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移 (腎機能のみを変動要因としたシミュレーション) は、CL_{CR} が 5 mL/min の被験者では CL_{CR} 60~120 mL/min の被験者に投与した時よりも高い傾向が認められたが、それ以外の腎機能障害の患者では CL_{CR} が 60~120 mL/min の被験者に投与した時とほぼ一致した。

8. 血液透析患者 (成人)

(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²⁴⁾。

(2) 週 3 回の血液透析を受けている日本人てんかん患者 1 例 (CL_{CR}=7.49 mL/min) にガバペンチンを 1 回 300 mg 1 日 2 回投与したときの血漿中ガバペンチン濃度の実測値は、母集団薬物動態モデルより算出した予測値と比較して高かった²⁵⁾。

(3) 血液透析を受けている患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果

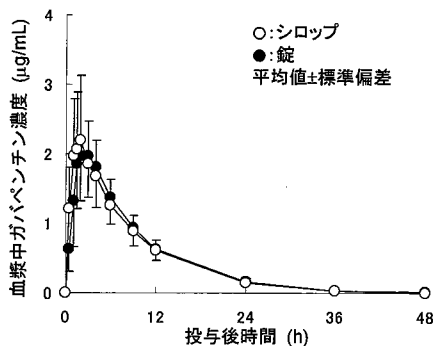
被験者 838 例 (うち日本人 146 例) から構築した母集団薬物動態モデル²³⁾及び透析クリアランス (142 mL/min) より算出した透析患者に [用法・用量に関連する使用上の注意] に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移 (腎機能のみを変動要因としたシミュレーション) は、CL_{CR} が 60~120 mL/min の被験者に投与した時とほぼ一致した。

9. 高齢者 (外国人データ)²⁶⁾

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。

10. 生物学的同等性²⁷⁾

アジア人健康成人 26 例にガバペンチン 200 mg (シロップ又は錠) を空腹時単回投与したとき、ガバペンチンの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。ガバペンシロップ 200 mg とガバペン錠 200 mg は生物学的に同等であることが確認された。



| 剤形 | C _{max} (µg/mL) | AUC _{0-∞} (µg·h/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| シロップ | 2.33 (36) | 20.9 (19) | 2.15 (57) | 6.04 (16) |
| 錠 | 2.13 (27) | 21.3 (16) | 2.58 (47) | 5.98 (17) |
| 幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間) | 1.09 (0.98, 1.22) | 0.98 (0.91, 1.07) | = | = |

平均値 (変動係数%)
a) シロップ/錠

【臨床成績】

臨床効果

1. 第Ⅲ相試験 (成人)²⁸⁾

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 1200 mg/日, 1800 mg/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^{*1} の評価において、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^{*1}

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

*1 : Response Ratio は、本薬の投与前 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 (成人)^{29, 30)}

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。

3. Ⅲ相試験 (小児)³¹⁾

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3~15歳の小児てんかん患者89例を対象として、非盲検試験を実施した。ガバペンチンを12週間経口投与した場合、主要評価項目である Response Ratio の平均値は主解析対象集団である86例において-0.158 (Response Ratio から算出したてんかん発作頻度減少率：-27.3%) であり、発作頻度の減少が示された。

4. 長期投与試験 (小児)³²⁾

Ⅲ相試験から移行した小児てんかん患者65例を対象として、長期投与試験(52週)を実施した。長期投与試験に移行後の Response Ratio の平均値及び Response Ratio から算出したてんかん発作頻度減少率は下表のように推移した。

| | 12週(開始時) | 20週 | 28週 | 36週 | 48週 | 64週 |
|---------------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 評価例数 | 65 | 65 | 60 | 58 | 54 | 47 |
| Response Ratio の平均値 | -0.211 | -0.263 | -0.256 | -0.300 | -0.280 | -0.327 |
| てんかん発作頻度減少率 ^{a)} | -34.8% | -41.7% | -40.8% | -46.1% | -43.7% | -49.3% |

a) Response Ratio の平均値から算出

【薬効薬理】

- 電撃けいれんモデルにおける抗けいれん作用³³⁾
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 ED₅₀ 値を減少させた。
- 薬物誘発モデルにおける抗けいれん作用³³⁾
ガバペンチンは、ペンチレンテトラゾール、ピククリン、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、ピ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。
- キンドリングモデルにおける抗けいれん作用³³⁾
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。
- 遺伝動物モデルにおける抗けいれん作用³³⁾
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。
- 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³⁴⁾に結合して前シナプスでカルシウムの流入を抑制し³⁵⁾、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制すること³⁵⁾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³⁶⁾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】

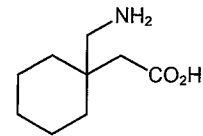
一般名：ガバペンチン (Gabapentin)

化学名：(1-Aminomethylcyclohexyl)acetic acid

分子式：C₉H₁₇NO₂

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℃で24ヵ月、40℃で6ヵ月保存した結果、明確な品質の変化が認められた)。

【包装】

- 200 mg 錠：10 錠 (PTP) ×10, 500 錠 (瓶)
300 mg 錠：10 錠 (PTP) ×10
400 mg 錠：10 錠 (PTP) ×10

【主要文献】

- 社内資料：制酸剤との薬物相互作用 [L20060602042]
- Eckhardt, K. et al. : Anesth Analg 91(1) : 185, 2000 [L20050627426]
- 社内資料：授乳婦における薬物動態と乳汁移行 [L20060602037]
- 社内資料：健康成人における単回投与時の安全性と薬物体内動態 [L20060602027]
- 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態 (1800mg/日) [L20060602028]
- 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態 (2400mg/日) [L20060602029]
- 社内資料：生物学的同等性ならびに食事の影響 (錠剤) [L20060602012]
- 社内資料：バイオアベイラビリティ [L20060602033]
- 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝 [L20060602039]
- 社内資料：脳脊髄液移行及び薬物動態 [L20060602038]
- 社内資料：蛋白結合 [L20060602034]
- 社内資料：アンチピリンのクリアランスに対する作用 (薬物代謝酵素誘導) [L20060602040]
- 社内資料：ヒト cytochrome P450 に対する阻害作用 [L20060602059]
- 社内資料：フェニトインとの薬物相互作用 [L20060602060]
- 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用

- [L20060602061]
- 16) 社内資料：バルプロ酸との薬物相互作用
[L20060602062]
- 17) 社内資料：フェノバルビタールとの薬物相互作用
[L20060602063]
- 18) 社内資料：プロベネシドとの薬物相互作用
[L20060602064]
- 19) 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用
[L20060602065]
- 20) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用
[L20060602066]
- 21) 社内資料：ナプロキセンとの薬物相互作用
[L20060602067]
- 22) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
[L20060602013]
- 23) 社内資料：健康被験者、腎機能障害及びてんかん患者における母集団薬物動態 [L20060602031]
- 24) 社内資料：血液透析患者における薬物動態
[L20060602032]
- 25) 社内資料：腎機能低下患者における薬物動態
[L20110413007]
- 26) 社内資料：高齢者における薬物動態
[L20060602030]
- 27) 社内資料：生物学的同等性ならびに食事の影響(シロップ剤) [L20110413006]
- 28) 社内資料：成人における二重盲検法による難治てんかん(部分発作)に対する有効性及び安全性
[L20060602019]
- 29) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性(第II相試験からの移行症例) [L20060602071]
- 30) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性(第III相試験からの移行症例) [L20060602056]
- 31) 社内資料：小児における非盲検法による難治てんかん(部分発作)に対する有効性及び安全性
[L20110328069]
- 32) 社内資料：小児における長期投与時の有効性及び安全性 [L20110328068]
- 33) 社内資料：非臨床薬理 [L20060602022]
- 34) Gee,N.S.et al. : J Biol Chem 271(10) : 5768, 1996
[L20060526001]
- 35) Fink,K.et al. : Br J Pharmacol 130(4) : 900, 2000
[L20060526003]
- 36) Petroff,O.A.C.et al. : Epilepsia 41(6) : 675, 2000
[L20050627435]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【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

1.8.1.2 ガバペン® シロップ 5%

抗てんかん剤

処方せん医薬品[※]

ガバペン®シロップ 5%

GABAPEN® Syrup 5%

ガバペンチンシロップ

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 871139 |

貯法：2～8℃
 使用期限：2年（最終年月をラベル、外箱等に記載）
 注）注意-医師等の処方せんにより使用すること

| | |
|------|----------|
| 承認番号 | ●●●●●●●● |
| 薬価収載 | ●●年●●月 |
| 販売開始 | ●●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 | ガバペンシロップ 5% |
| 成分・分量 [1mL中] | ガバペンチン 50 mg |
| 添加物 | 濃グリセリン, キシリトール, 香料 |
| 剤形 | シロップ剤 |
| 外観/におい | 無色～微黄色澄明の液/芳香を有する |

【効能・効果】

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

【用法・用量】

通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量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。

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 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。]
- 投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、投与初期においては眠気、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。

- 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。
- 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。]（「重要な基本的注意」の項参照）
- 腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与
 腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。[「薬物動態」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 | |
| 投与量 | 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600 mg 1日3回 | 1回300 mg 1日2回 1回400 mg 1日2回 | 1回300 mg 1日1回 1回400 mg 1日1回 | 1回300 mg 2日1回 (クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回200 mg 2日に1回を考慮する) ^{*1} |
| | 最高投与量 | 1回800 mg 1日3回 | 1回500 mg 1日2回 | 1回500 mg 1日1回 | 1回200 mg 1日1回 (クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回300 mg 2日に1回を考慮する) ^{*2} |

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

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

- 血液透析を受けている成人患者に対する本剤の投与
 血液透析を受けている成人患者に本剤を投与する際、クレアチニンクリアランスが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、クレアチニンクリアランスが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ンクリアランス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成人でのシミュレーション結果

に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。[「薬物動態」の項参照]

7. 腎機能障害のある小児患者及び透析を受けている小児患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。[使用経験はない。]

【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・用量に関連する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照]
 - (2) 高齢者 [「高齢者への投与」及び「薬物動態」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、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
 - (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に注意すること。
 - (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ため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「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、ガバペンチンの最高血漿中濃度 (C _{max}) が17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が20%低下した ¹⁾ 。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 | ガバペンチンのC _{max} が24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある ²⁾ 。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
成人: 承認時までに国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験において 257 例に本剤が投与された。うち 140 例は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ397例であった。のべ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%)、白血球数減少 (3.1%) 等であった。

小児: 承認時までに国内第Ⅲ相試験において 89 例に本剤が投与された。うち 65 例は国内第Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ 154 例であった。3~15 歳の幼児及び小児患者のべ 154 例中 60 例 (39.0%) に副作用が、154 例中 3 例 (1.9%) に臨床検査値異常変動が認められた。主な副作用は、傾眠 (27.3%)、痙攣 (2.6%)、食欲亢進 (1.9%)、流涎過多 (1.9%)、発疹 (1.9%) 等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。臨床検査値異常変動は、AI-P 増加 (1.3%)、白血球数増加 (0.6%) 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。

| | 3%以上 | 3%未満 | 頻度不明* |
|--------|--------------|---|-----------------|
| 精神・神経系 | 傾眠、浮動性めまい、頭痛 | 痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック | 運動障害、幻覚、ミオクローヌス |
| 眼 | 複視 | 眼振、眼の異常感、霧視 | 弱視、視覚異常 |
| 皮膚 | | 脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒 | 多形紅斑 |
| 消化器 | | 悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進 | |
| 血液 | | 白血球数減少、白血球数増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数増加、単球数増加、好酸球数増加、血小板数減少 | |
| 循環器 | | 高血圧、動悸 | |
| 泌尿・生殖器 | | 尿失禁、尿蛋白増加、勃起機能不全 | |

| | | | |
|-----|--|---|------------------|
| 肝 臓 | | AST(GOT)増加, ALT(GPT)増加, Al-P 増 加, γ -GTP 増加 | |
| その他 | CK(CPK) 増 加, サイロキ シン減少, 抗 核因子陽性 | 倦怠感, 関節痛, 胸痛, 発熱, 無力症, 顔面浮腫, 回転性めまい, 呼吸困 難, 背部痛, 体重増加, 鼻炎, 耳鳴, 異常歩行, LDH 増加, 尿酸減少, 血 糖増加, 血糖減少, 転 倒・転落, 鼻咽頭炎 | 血管浮腫, 浮 腫, 肺炎 |

*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」の項参照]

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にのみ投与すること。[動物実験で、胎児・出生児に骨化遅延(マウス)、尿管拡張・腎盂拡張(ラット)、着床後胚死亡率の増加(ウサギ)が報告されている。]

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

7. 小児等への投与

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

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」の項参照]

9. その他の注意

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

ループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

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

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

(4) 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)で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は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。

(5) 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。

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

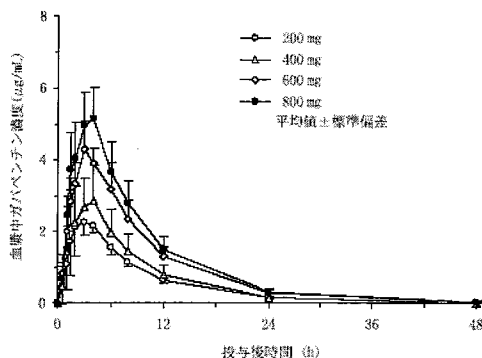
(1) 成人

1) 単回投与⁴⁾

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 _{max} (μ g/mL) | AUC _{0-∞} (μ g·h/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (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_{max}: 最高血漿中濃度
 AUC_{0- ∞} : 血漿中濃度-時間曲線下面積
 T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間
 T_{1/2}: 血漿中濃度半減期



2) 反復投与^{5, 6)}

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。

(2) 小児

1) 単回投与 (外国試験)

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

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

平均値 (変動係数%)

C_{max}: 最高血漿中濃度

AUC_{0-∞}: 血漿中濃度-時間曲線下面積

T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間

T_{1/2}: 血漿中濃度半減期

2. 食事の影響⁷⁾

アジア人健康成人 26 例において、絶食時及び食後にガバペンチン 200 mg をシロップ剤として単回経口投与した時、絶食時及び食後投与後の AUC₀₋₄₈ に差は認められなかった。絶食時と比較して C_{max} 及び T_{max} の平均値はそれぞれ 16% 低下及び 1.6 時間延長した。

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⁸⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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)¹¹⁾。

4. 代謝

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

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_{max} 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¹³⁾。

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⁸⁾。

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⁴⁾。

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 日までにほぼ一定となった^{5, 6)}。

6. 相互作用 (外国人データ)

(1) 制酸剤¹⁾

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_{max} 及び AUC_{0-∞} 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_{max} 及び AUC_{0-∞} 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_{max} 及び AUC_{0-∞} 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¹⁴⁾

フェニトイン単剤療法中のでんかん患者 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、またフェニトインもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

(3) カルバマゼピン¹⁵⁾

カルバマゼピン単剤療法中のでんかん患者 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なかった。

(4) バルプロ酸¹⁶⁾

バルプロ酸単剤療法中のでんかん患者 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なかった。

(5) フェノバルビタール¹⁷⁾

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なかった。

(6) モルヒネ²⁾

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_{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 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¹⁸⁾

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_{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 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なかった。

(8) シメチジン¹⁹⁾

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_{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 6% 減少及び 17% 増加したが、この差は臨床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)²⁰⁾

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_{max} 及び AUC_{0-24} 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_{max} 及び AUC_{0-24} 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²¹⁾

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、この差は臨床問題となる差ではないと考えられた。

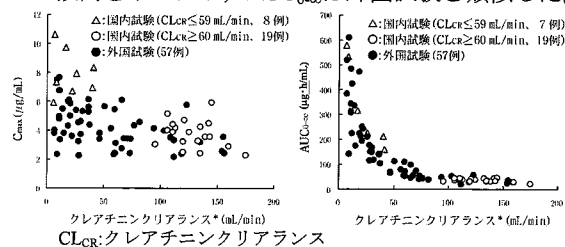
7. 腎機能障害患者 (成人)

- (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²²⁾。

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

投与量: 400 mg (単回), 平均値 (変動係数%)
CLr: 腎クリアランス

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



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

- (3) 腎機能障害のある患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果
被験者 838 例 (うち日本人 146 例) から構築した母集団薬物動態モデル²³⁾より算出した腎機能障害患者 (CL_{CR}: 5~59 mL/min) に [用法・用量に関連する使用上の注意] に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移 (腎機能のみを変動要因としたシミュレーション) は、CL_{CR} が 5 mL/min の被験者では CL_{CR} 60~120 mL/min の被験者に投与した時よりも高い傾向が認められたが、それ以外の腎機能障害の患者では CL_{CR} が 60~120 mL/min の被験者に投与した時とほぼ一致した。
8. 血液透析患者 (成人)
- (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²⁴⁾。
- (2) 週 3 回の血液透析を受けている日本人てんかん患者 1 例 (CL_{CR} = 7.49 mL/min) にガバペンチンを 1 回 300 mg 1 日 2 回投与したときの血漿中ガバペンチン濃度の実測値は、母集団薬物動態モデルより算出した予測値と比較して高かった²⁵⁾。
- (3) 血液透析を受けている患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果
被験者 838 例 (うち日本人 146 例) から構築した母集団薬物動態モデル²³⁾及び透析クリアランス

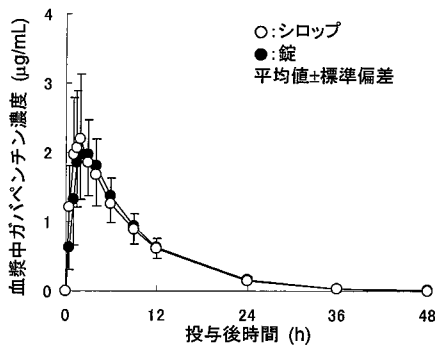
(142 mL/min) より算出した透析患者に「用法・用量に関連する使用上の注意」に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移 (腎機能のみを変動要因としたシミュレーション) は、 CL_{CR} が60~120 mL/minの被験者に投与した時とほぼ一致した。

9. 高齢者 (外国人データ)²⁶⁾

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

10. 生物学的同等性⁷⁾

アジア人健康成人26例にガバペンチン200mg (シロップ又は錠) を空腹時単回投与したとき、ガバペンチンの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。ガバペンシロップ200mgとガバペン錠200mgは生物学的に同等であることが確認された。



| 剤形 | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | T_{max} (h) | $T_{1/2}$ (h) |
|----------------------------------|-----------------------------------|---|------------------|------------------|
| シロップ | 2.33 (36) | 20.9 (19) | 2.15 (57) | 6.04 (16) |
| 錠 | 2.13 (27) | 21.3 (16) | 2.58 (47) | 5.98 (17) |
| 幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間) | 1.09 (0.98, 1.22) | 0.98 (0.91, 1.07) | = | = |

平均値 (変動係数%)

a) シロップ/錠

【臨床成績】

臨床効果

1. 第Ⅲ相試験 (成人)²⁷⁾

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

*1: Response Ratio は、本薬の投与前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 (%) $[=200 \times \text{Response Ratio} / (1 - \text{Response Ratio})]$

2. 長期投与試験 (成人)^{28, 29)}

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。

3. 第Ⅲ相試験 (小児)³⁰⁾

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3~15歳の小児てんかん患者89例を対象として、非盲検試験を実施した。ガバペンチンを12週間経口投与した場合、主要評価項目である Response Ratioの平均値は主解析対象集団である86例において-0.158 (Response Ratioから算出したてんかん発作頻度減少率:-27.3%) であり、発作頻度の減少が示された。

4. 長期投与試験 (小児)³¹⁾

第Ⅲ相試験から移行した小児てんかん患者65例を対象として、長期投与試験 (52週) を実施した。長期投与試験に移行後の Response Ratioの平均値及び Response Ratioから算出したてんかん発作頻度減少率は下表のように推移した。

| | 12週 (開始時) | 20週 | 28週 | 36週 | 48週 | 64週 |
|---------------------------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 評価例数 | 65 | 65 | 60 | 58 | 54 | 47 |
| Response Ratioの平均値 | -0.211 | -0.263 | -0.256 | -0.300 | -0.280 | -0.327 |
| てんかん発作頻度減少率 ^{a)} | -34.8% | -41.7% | -40.8% | -46.1% | -43.7% | -49.3% |

a) Response Ratioの平均値から算出

【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³²⁾

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ED₅₀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³²⁾

ガバペンチンは、ペンチレンテトラゾール、ピク

- 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、ピ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³²⁾**
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³²⁾**
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。
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³³⁾に結合して前シナプスでカルシウムの流入を抑制し³⁴⁾、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制すること³⁴⁾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³⁵⁾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】

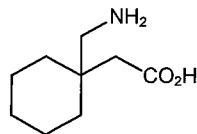
一般名：ガバペンチン (Gabapentin)

化学名：(1-Aminomethylcyclohexyl)acetic acid

分子式：C₉H₁₇NO₂

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。

【包装】

470mL (ガラス瓶入り) ×1 本

【主要文献】

- 社内資料：制酸剤との薬物相互作用 [L20060602042]
- Eckhardt, K. et al. : Anesth Analg 91(1) : 185, 2000 [L20050627426]
- 社内資料：授乳婦における薬物動態と乳汁移行 [L20060602037]
- 社内資料：健康成人における単回投与時の安全性と薬物体内動態 [L20060602027]
- 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態 (1800mg/日) [L20060602028]
- 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と

薬物動態 (2400mg/日) [L20060602029]

- 社内資料：生物学的同等性ならびに食事の影響 (シロップ剤) [L20110413006]
- 社内資料：バイオアベイラビリティ [L20060602033]
- 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝 [L20060602039]
- 社内資料：脳脊髄液移行及び薬物動態 [L20060602038]
- 社内資料：蛋白結合 [L20060602034]
- 社内資料：アンチピリンのクリアランスに対する作用 (薬物代謝酵素誘導) [L20060602040]
- 社内資料：ヒト cytochrome P450 に対する阻害作用 [L20060602059]
- 社内資料：フェニトインとの薬物相互作用 [L20060602060]
- 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用 [L20060602061]
- 社内資料：バルプロ酸との薬物相互作用 [L20060602062]
- 社内資料：フェノバルビタールとの薬物相互作用 [L20060602063]
- 社内資料：プロベネシドとの薬物相互作用 [L20060602064]
- 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用 [L20060602065]
- 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用 [L20060602066]
- 社内資料：ナプロキセンとの薬物相互作用 [L20060602067]
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [L20060602013]
- 社内資料：健康被験者、腎機能障害及びてんかん患者における母集団薬物動態 [L20060602031]
- 社内資料：血液透析患者における薬物動態 [L20060602032]
- 社内資料：腎機能低下患者における薬物動態 [L20110413007]
- 社内資料：高齢者における薬物動態 [L20060602030]
- 社内資料：成人における二重盲検法による難治てんかん (部分発作) に対する有効性及び安全性 [L20060602019]
- 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性 (第 II 相試験からの移行症例) [L20060602071]
- 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性 (第 III 相試験からの移行症例) [L20060602056]
- 社内資料：小児における非盲検法による難治てんかん (部分発作) に対する有効性及び安全性 [L20110328069]
- 社内資料：小児における長期投与時の有効性及び安全性 [L20110328068]
- 社内資料：非臨床薬理 [L20060602022]
- Gee, N.S. et al. : J Biol Chem 271(10) : 5768, 1996 [L20060526001]
- Fink, K. et al. : Br J Pharmacol 130(4) : 900, 2000 [L20060526003]
- Petroff, O.A.C. et al. : Epilepsia 41(6) : 675, 2000 [L20050627435]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

【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

1.8.2 効能・効果および用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

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

変更なし

1.8.2.2 用法・用量（案）

新たに追加した部分を下線で示した。

通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量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。

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

1.8.2.3 用法・用量の設定根拠

米国では、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する3～12歳の小児てんかん患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（治験 No. 945-86/186）およびその延長試験（治験 No. 945-87/187）を実施し、有効性、安全性が示された。また、外国人健康小児を対象とした単回投与試験（治験 No.945-202 および 945-296）の結果、5歳以上の小児および健康成人の曝露量は類似していたが、5歳未満の小児における曝露量は5歳以上と比較して約30%低値を示したことから、米国では小児患者に対して5歳未満と5歳以上で異なる承認用量が設定された。

成人においては、日本人と外国人健康被験者の薬物動態が類似し（初回申請 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価）、ポピュレーション PK 解析においても、本剤の薬物動態に民族差は認められなかった。したがって、小児における本剤の薬物動態についても成人と同様に民族差は認められないと推測されたため、米国承認用量に準じて、国内第3相試験（治験 No.A9451162）を実施した。その結果、ガバペンチンの小児てんかん患者に対する有効性および安全性が示された。また、国内第3相試験（治験 No.A9451162）で得られた薬物濃度に基づくポピュレーション PK 解析の結果、日本人および外国人小児の曝露量は類似していた（2.7.2.3.1 小児におけるポピュレーション PK 解析）。これらのことから、国内の小児患者に対する用法・用量を設定した。

1.8.2.3.1 小児患者に対する推奨用法・用量

(1) 小児患者に対する維持量

国内第3相試験（治験 No.A9451162）の維持量は、米国承認用量に基づき、3～4歳の幼児に対しては 40 mg/kg/日、5～12歳の小児に対しては 25～35 mg/kg/日、13歳以上の小児は成人と同様の投与量で 1200 mg/日または 1800 mg/日として、それぞれ3回に分割経口投与とした。

その結果、MITT 集団 86 例（平均年齢：8.7 歳、性別：男性 54.7%、女性 45.3%）における主要評価項目 R Ratio の平均 [95%信頼区間] は -0.158 [-0.221～-0.096] であり、95%信頼区間の上限（-0.096）が、外国第3相試験（治験 No.945-86/186）におけるプラセボ群の調整平均 -0.072 を下回ったことから、国内においても外国第3相試験（治験 No.945-86/186）と同様の有効性が示された（表 1）。

表 1 国内および外国第3相試験における R Ratio （治験 No. A9451162, 945-86/186）

| | 投与群 | 評価対象例 | 平均 R Ratio | 95%信頼区間 |
|-------------------------------|--------|-------|----------------------|-----------------|
| 国内第3相試験 （治験 No.A9451162） | ガバペンチン | 86 | -0.158 | [-0.221～-0.096] |
| 外国第3相試験 （治験 No.945-86/186） | プラセボ | 120 | -0.072 ^{a)} | |
| | ガバペンチン | 113 | -0.161 ^{a)} | |

A9451162 総括報告書 Table 13.4.1.1, 945-86/186 総括報告書 Table 13 より引用

a) 調整平均

また、治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現率は、安全性評価対象例 89 例中 47 例（52.8%）、73 件であり、主な有害事象（発現率 ≥ 5%）は、傾眠（39.3%）のみで、すべて軽度または中等度であった。因果関係を否定できない有害事象（発疹 1 例、痙攣 1 例、食欲亢進および気分変化 1 例）による中止率は 3.4%（3/89 例）であった。

国内長期試験（治験 No. A9451165）において維持量を投与した時の因果関係を否定できない有害事象の発現率は、安全性評価対象例 65 例中 8 例（12.3%）、11 件であり、主な有害事象（発現率 ≥ 5%）は、傾眠（6.2%）のみで、すべて軽度または中等度であった。因果関係を否定できない有害事象による中止例は、軽度の攻撃性を発現した 1 例（1.5%）のみで、中止後症状は消失しており、その他重篤な有害事象の発現はなかった（表 2）。

表 2 国内第3相試験（治験 No. A9451162）および国内長期試験（治験 No. A9451165）における維持量投与時に発現した主な因果関係を否定できない有害事象（≥ 5%）

| 有害事象（MedDRA）基本語 | 国内第3相試験 （治験 No. A9451162） | 国内長期試験 （治験 No. A9451165） |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------|
| 安全性評価対象例数 | 89 | 65 |
| 有害事象発現件数 | 73 | 11 |
| 有害事象発現例数 | 47 (52.8) | 8 (12.3) |
| 重度の有害事象発現例数 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象発現例数 | 0 | 0 |
| 有害事象による中止例 | 3 (3.4) | 1 (1.5) |
| 傾眠 | 35 (39.3) | 4 (6.2) |

A9451162 総括報告書 Table 13.6.3.1, 13.6.3.3, 2.7.3.6 Table7.1 より引用

例数 (%)

以上の結果から、米国承認用量を基にした用法・用量（1日3回、3～4歳：40 mg/kg、5～12歳：25～35 mg/kg、13～15歳：1200 mg～1800 mg）での有効性、安全性および忍容性が確認されたこ

とから、これらの用量を維持量として設定した。

(2) 小児患者に対する初期用量および増量方法について

国内第3相試験（治験 No.A9451162）では、米国の承認用量に基づき、年齢に応じて2～3日間の漸増期を設けた（表3）。

表3 国内試験における漸増スケジュール（治験 No.A9451162）

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

- a) 投与量は、1日量として600 mgを超えないこと
b) 投与量は、1日量として1200 mgを超えないこと
c) 投与量は、1日量として1800 mgを超えないこと

漸増期における治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現率は、27.0%（24/89例）、26件であり、主な有害事象（≥5%）は、傾眠（21.3%）のみであった。これらの有害事象はすべて軽度または中等度であり、重篤な有害事象および有害事象による中止例は認められなかった（表4）。

表4 国内第3相試験（治験 No. A9451162）における
漸増期の主な因果関係を否定できない有害事象（≥5%）

| 有害事象（MedDRA）基本語 | 国内第3相試験 (治験 No. A9451162) |
|-----------------|------------------------------|
| 安全性評価対象例数 | 89 |
| 有害事象発現件数 | 26 |
| 有害事象発現例数 | 24 (27.0) |
| 重篤な有害事象発現例数 | 0 |
| 有害事象による中止例 | 0 |
| 傾眠 | 19 (21.3) |

2.7.3.6 Table 6.1.2 より引用

例数 (%)

以上の結果から、設定した投与開始3日間の漸増方法は安全性および忍容性に問題はないと判断した。

(3) 小児患者に対する最高投与量について

国内第3相試験（治験 No.A9451162）の投与量は、3～4歳：40 mg/kg/日（投与量上限：1日量1800 mg）、5～12歳：35 mg/kg/日（投与量上限：1日量1800 mg）、13～15歳：1800 mg/日までとした。しかし、国内長期試験では、安全性、忍容性および有効性を勘案しながら、外国長期試験（治験 No. 945-87/187）と同様に、維持量を超えて投与できることとし、最高投与量を3～12歳では50 mg/kg/日（投与量上限：1日量2400 mg）、13～15歳では2400 mg/日と規定した（表5）。

表 5 国内長期試験（治験 No.A9451165）における投与方法

| 年齢 | 3～4 歳 | 5～12 歳 | 13～15 歳 |
|-------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|
| 維持量 | 40 mg/kg/日 ^{a)} | 25～35 mg/kg/日 ^{a)} | 1200 または 1800 mg/日 |
| 最高投与量 | 50 mg/kg/日 ^{b)} | | 2400 mg/日 |

a) 投与量は、1 日量として 1800 mg を超えないこと

b) 投与量は、1 日量として 2400 mg を超えないこと

維持量を超えて最高投与量未満あるいは最高投与量を投与された被験者は、治験開始後 8 週で 21.5% (14/65 例), 7.7% (5/65 例), 16 週で 19.7% (12/61 例), 19.7% (12/61 例), 24 週で 15.5% (9/58 例), 27.6% (16/58 例), 36 週で 15.1% (8/53 例), 30.2% (16/53 例) および 52 週で 14.9% (7/47 例), 29.8% (14/47 例) であった (表 6)。

表 6 国内長期試験（治験 No.A9451165）における投与量

| 投与期間 | 例数 | 維持量 ^{a)} | 維持量を超えて 最高投与量未満の用量 ^{b)} | 最高投与量 ^{c)} |
|------|----|-------------------|-------------------------------------|---------------------|
| 8 週 | 65 | 46 (70.8) | 14 (21.5) | 5 (7.7) |
| 16 週 | 61 | 37 (60.7) | 12 (19.7) | 12 (19.7) |
| 24 週 | 58 | 33 (56.9) | 9 (15.5) | 16 (27.6) |
| 36 週 | 53 | 29 (54.7) | 8 (15.1) | 16 (30.2) |
| 52 週 | 47 | 26 (55.3) | 7 (14.9) | 14 (29.8) |

2.7.3.6 Table 9.1 より引用

例数 (%)

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

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

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

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

5 期部分集団は 47 例であり、52 週時点における投与量の内訳は、維持量を投与した 26 例、維持用量を超えたが最高投与量には達しなかった 7 例、最高投与量を投与した 14 例であった。

最高投与量を投与した被験者における R Ratio は、-0.284～-0.194 で推移し、最高投与量に達していない群と同様に、治験期間を通して発作の減少が認められた (表 7)。

表 7 国内長期試験（治験 No.A9451165）における投与量別の R Ratio

| 治験 No.A9451165 | 8 週（1 期） | 16 週（2 期） | 24 週（3 期） | 36 週（4 期） | 52 週（5 期） |
|---------------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 有効性評価対象例数（ITT） | 65 | 60 | 58 | 54 | 47 |
| R Ratio | -0.263 | -0.256 | -0.300 | -0.280 | -0.327 |
| 5 期部分集団（47 例） | -0.296 | -0.298 | -0.319 | -0.320 | -0.327 |
| 投与量別： | | | | | |
| 維持量 ^{a)} （26 例） | -0.327 | -0.355 | -0.370 | -0.384 | -0.434 |
| 維持量を超えて最高投与量未満の用量 ^{b)} （7 例） | -0.291 | -0.246 | -0.199 | -0.243 | -0.198 |
| 最高投与量 ^{c)} （14 例） | -0.241 | -0.218 | -0.284 | -0.239 | -0.194 |

A9451165 総括報告書 Table 13.4.1, 2.7.3.6 Table 8.1 より引用

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

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

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

国内長期試験（治験 No.A9451165）で，維持量を超えて最高投与量未満の用量を投与した時および最高投与量を投与した時における因果関係を否定できない有害事象の発現例数は，それぞれ 3/26 例（11.5%）4 件（傾眠 2 件，激越 1 件，痙攣 1 件）および 2/24 例（8.3%），2 件（傾眠 1 件，鼻咽頭炎 1 件）であった。有害事象による中止は，維持量を超えて最高投与量未満の用量で発現した激越（中等度）1 例のみで，これは中止後消失した。維持量を超えた用量の投与時における有害事象，発現率，重症度および中止率は，維持量投与の患者と比較して増加することはない（表 8）。

表 8 国内長期試験（治験 No.A9451165）における投与量別の因果関係を否定できない有害事象

| | 維持量 ^{a)} | 維持量を超えて最高投与量未満の用量 ^{b)} | 最高投与量 ^{c)} |
|-------------|-------------------|---------------------------------|---------------------|
| 安全性評価対象例数 | 65 | 26 | 24 |
| 有害事象件数 | 11 | 4 | 2 |
| 有害事象発現例数 | 8 (12.3) | 3 (11.5) | 2 (8.3) |
| 重篤な有害事象発現例数 | 0 | 0 | 0 |
| 有害事象による中止例 | 1 (1.5) | 1 (3.8) | 0 |
| 傾眠 | 4 (6.2) | 2 (7.7) | 1 (4.2) |
| 攻撃性 | 1 (1.5) | 0 | 0 |
| 不眠症 | 1 (1.5) | 0 | 0 |
| 発疹 | 1 (1.5) | 0 | 0 |
| 流涎過多 | 1 (1.5) | 0 | 0 |
| ALP 増加 | 1 (1.5) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1 (1.5) | 0 | 0 |
| チック | 1 (1.5) | 0 | 0 |
| 激越 | 0 | 1 (3.8) | 0 |
| 痙攣 | 0 | 1 (3.8) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (4.2) |
| 重症度 軽度 | 11 | 1 | 2 |
| 中等度 | 0 | 3 | 0 |
| 重度 | 0 | 0 | 0 |

2.7.3.6 Table 7.1, 7.2 より引用

例数 (%)

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

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

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

また、外国長期試験（治験No.945-87/187）においても最高投与量の安全性および忍容性が確認されている。

以上のとおり、ガバペンチンは、維持量を超えて最高投与量まで増量した部分発作を有する日本人小児てんかん患者において効果が認められ、安全性および忍容性に問題ないことが確認されたため、維持量を超えて 50 mg/kg/日（3～12 歳，投与量上限：1 日量 2400 mg）まで、あるいは 2400 mg/日（13～15 歳）まで増量することに問題がないと考えられた。

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）は、既に承認されている成人のてんかんに対する添付文書（2009年7月改定（第3版））に、小児に対する注意喚起を追加・変更したものである。記載にあたっては、平成9年4月25日付薬発第606号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤の国内外臨床試験成績および非臨床試験成績、Core Data Sheet（以後CDSとする）、米国添付文書、欧州製品特性概要および類薬の添付文書を参考にした。

追加・変更した箇所を下線で示した。

1.8.3.1.1 ガバペン[®]錠 200 mg, 300 mg, 400 mg

| 使用上の注意（案） | | 設定根拠 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------|---------------------------|------------------|--|--|-------|-------|------|--------------|----------|----------|---------|---------|-----|----|------------------|------------------|------------------|------------------|-----|------------------|------------------|------------------|--|------------------|------------------|------------------|-------|------------------|------------------|------------------|--|
| <p>【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</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。] 投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、投与初期においては眠気、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。 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。 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。（「重要な基本的注意」の項参照）] 腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与 腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。[「薬物動態」の項参照] | | <p>小児の試験成績の追記に伴う記載整備。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>クレアチニンクリアランス (mL/min)</th> <th>≥60</th> <th>30~59</th> <th>15~29</th> <th>5~14</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1日投与量 (mg/日)</td> <td>600~2400</td> <td>400~1000</td> <td>200~500</td> <td>100~200</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">投与量</td> <td>初日</td> <td>1回200 mg 1日3回</td> <td>1回200 mg 1日2回</td> <td>1回200 mg 1日1回</td> <td>1回200 mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">維持量</td> <td>1回400 mg 1日3回</td> <td>1回300 mg 1日2回</td> <td>1回300 mg 1日1回</td> <td rowspan="2">1回300 mg 2日1回 (クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回200 mg 2日に1回を考慮する)</td> </tr> <tr> <td>1回600 mg 1日3回</td> <td>1回400 mg 1日2回</td> <td>1回400 mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>最高投与量</td> <td>1回800 mg 1日3回</td> <td>1回500 mg 1日2回</td> <td>1回500 mg 1日1回</td> <td>1回200 mg 1日1回 (クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回300 mg 2日に1回を考慮する)</td> </tr> </tbody> </table> | | | | クレアチニンクリアランス (mL/min) | ≥60 | 30~59 | 15~29 | 5~14 | 1日投与量 (mg/日) | 600~2400 | 400~1000 | 200~500 | 100~200 | 投与量 | 初日 | 1回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 (クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回200 mg 2日に1回を考慮する) | 1回600 mg 1日3回 | 1回400 mg 1日2回 | 1回400 mg 1日1回 | 最高投与量 | 1回800 mg 1日3回 | 1回500 mg 1日2回 | 1回500 mg 1日1回 | 1回200 mg 1日1回 (クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回300 mg 2日に1回を考慮する) |
| クレアチニンクリアランス (mL/min) | ≥60 | | | 30~59 | 15~29 | 5~14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1日投与量 (mg/日) | 600~2400 | 400~1000 | 200~500 | 100~200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量 | 初日 | 1回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 (クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回200 mg 2日に1回を考慮する) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 1回600 mg 1日3回 | 1回400 mg 1日2回 | 1回400 mg 1日1回 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 最高投与量 | 1回800 mg 1日3回 | 1回500 mg 1日2回 | 1回500 mg 1日1回 | 1回200 mg 1日1回 (クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回300 mg 2日に1回を考慮する) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 | | | | | | | | | |
|--|---|---|---------|-------------------------------|---|------|------|---|---|--|
| <p>6. 血液透析を受けている成人患者に対する本剤の投与 血液透析を受けている成人患者に本剤を投与する際、クレアチニンクリアランスが 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、クレアチニンクリアランスが 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ンクリアランス 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成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>7. <u>腎機能障害のある小児患者及び透析を受けている小児患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験はない。〕</u></p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(2) 高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>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〕</p> | <p>小児の試験成績の追記に伴う記載整備。</p> <p>腎機能障害のある小児の患者及び透析を受けている小児の患者に対する本剤の使用経験はないことから設定した。</p> | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="220 1518 427 1552">薬剤名等</th> <th data-bbox="427 1518 746 1552">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="746 1518 991 1552">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="220 1552 427 1776">制酸剤 (水酸化アルミニウム, 水酸化マグネシウム)</td> <td data-bbox="427 1552 746 1776">同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度 (C_{max}) が 17% 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が 20% 低下した。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。</td> <td data-bbox="746 1552 991 1776">機序不明</td> </tr> <tr> <td data-bbox="220 1776 427 1966">モルヒネ</td> <td data-bbox="427 1776 746 1966">ガバペンチンの C_{max} が 24%, AUC が 44% それぞれ増加したとの報告がある。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。</td> <td data-bbox="746 1776 991 1966">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。</td> </tr> </tbody> </table> | 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、ガバペンチンの最高血漿中濃度 (C_{max}) が 17% 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が 20% 低下した。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 | ガバペンチンの C_{max} が 24%, AUC が 44% それぞれ増加したとの報告がある。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。 | |
| 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、ガバペンチンの最高血漿中濃度 (C_{max}) が 17% 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が 20% 低下した。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 | ガバペンチンの C_{max} が 24%, AUC が 44% それぞれ増加したとの報告がある。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。 | | | | | | | | |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|-----------------|-------|--------|--------------|---|-----------------|---|----|-------------|---------|----|--|------------------|------|-----|--|---|--|----|--|---|--|-----|--|--------|--|--------|--|------------------|--|----|--|--|--|--|
| <p>4. 副作用</p> <p>成人：承認時まで国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験において 257 例に本剤が投与された。うち 140 例は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ 397 例であった。のべ 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%)、白血球数減少 (3.1%) 等であった。</p> <p>小児：承認時まで国内第Ⅲ相試験において 89 例に本剤が投与された。うち 65 例は国内第Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ 154 例であった。3～15 歳の幼児及び小児患者のべ 154 例中 60 例 (39.0%) に副作用が、154 例中 3 例 (1.9%) に臨床検査値異常変動が認められた。主な副作用は、傾眠 (27.3%)、痙攣 (2.6%)、食欲亢進 (1.9%)、流涎過多 (1.9%)、発疹 (1.9%) 等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。臨床検査値異常変動は、Al-P 増加 (1.3%)、白血球数増加 (0.6%) であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p> | <p>小児の試験成績の追記に伴い、本項が成人の試験成績であることが分かるように項目名として「成人」を追記した。また、集計の評価例数はのべ数であることを説明するとともに、本剤が実際に投与された例数ならびに国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤投与群からの継続投与例数を明記した。</p> <p>小児を対象とした国内第 3 相試験 (A9451162) および国内長期投与試験 (A9451165) の試験結果を基に記載した。また、集計の評価例数はのべ数であることを説明するとともに、本剤の実投与例数ならびに国内第Ⅲ相試験からの継続投与例数を明記した。</p> <p>各副作用の頻度は、成人を対象とした国内第 2/3 相試験および長期投与試験、小児を対象とした国内第 3 相試験および長期投与試験の総症例 551 例 (成人:397 例、小児:154 例) を母数として再集計した。3%未満の欄では、小児で認められた副作用のうち、成人の副作用と合算して 3 例となった「食欲亢進」、「激越」、2 例以下ではあったが「チック」、ならびに Core Data Sheet に副作用として記載されている「感情不安定」、「高血圧」、「転倒・転落」、「鼻咽頭炎」を新たに追記した。「攻撃性」については CDS では「敵意」が副作用として記載されており、同様の事象と考え追記した。なお、これまで 3% 以上としていた「倦怠感」、「白血球数減少」については再集計により頻度がそれぞれ 2.7%、2.2% となったため、これを 3% 未満へ変更した。また「循環器」の項を追加したことにより、その他に分類していた「動悸」を「循環器」の項へ移動した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>3%以上</th> <th>3%未満</th> <th>頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神・神経系</td> <td>傾眠、浮動性めまい、頭痛</td> <td>痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック</td> <td>運動障害、幻覚、ミオクローヌス</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>複視</td> <td>眼振、眼の異常感、霧視</td> <td>弱視、視覚異常</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒</td> <td>多形紅斑</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>白血球数減少、白血球数増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数増加、単球数増加、好酸球数増加、血小板数減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧、動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿・生殖器</td> <td></td> <td>尿失禁、尿蛋白増加、勃起機能不全</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、Al-P増加、γ-GTP増加</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | 3%以上 | 3%未満 | 頻度不明* | 精神・神経系 | 傾眠、浮動性めまい、頭痛 | 痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック | 運動障害、幻覚、ミオクローヌス | 眼 | 複視 | 眼振、眼の異常感、霧視 | 弱視、視覚異常 | 皮膚 | | 脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒 | 多形紅斑 | 消化器 | | 悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進 | | 血液 | | 白血球数減少、白血球数増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数増加、単球数増加、好酸球数増加、血小板数減少 | | 循環器 | | 高血圧、動悸 | | 泌尿・生殖器 | | 尿失禁、尿蛋白増加、勃起機能不全 | | 肝臓 | | AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、Al-P増加、γ-GTP増加 | | |
| | 3%以上 | 3%未満 | 頻度不明* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神・神経系 | 傾眠、浮動性めまい、頭痛 | 痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック | 運動障害、幻覚、ミオクローヌス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼 | 複視 | 眼振、眼の異常感、霧視 | 弱視、視覚異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | | 脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒 | 多形紅斑 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | | 悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | | 白血球数減少、白血球数増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数増加、単球数増加、好酸球数増加、血小板数減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 循環器 | | 高血圧、動悸 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 泌尿・生殖器 | | 尿失禁、尿蛋白増加、勃起機能不全 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、Al-P増加、γ-GTP増加 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 使用上の注意（案） | | | 設定根拠 |
|---|-------------------------------|--|----------------------------------|
| その他 | CK (CPK) 増加, サイロキシン減少, 抗核因子陽性 | 倦怠感, 関節痛, 胸痛, 発熱, 無力症, 顔面浮腫, 回転性めまい, 呼吸困難, 背部痛, 体重増加, 鼻炎, 耳鳴, 異常歩行, LDH増加, 尿酸減少, 血糖増加, 血糖減少, 転倒・転落, 鼻咽頭炎 | 血管浮腫, 浮腫, 肺炎 |
| <p>*自発報告のため頻度不明</p> <p>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」の項参照]</p> <p>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にのみ投与すること。[動物実験で、胎児・出生児に骨化遅延（マウス）、尿管拡張・腎盂拡張（ラット）、着床後胚死亡率の増加（ウサギ）が報告されている。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが認められている。]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内臨床試験において使用経験はない）。なお、外国で実施された3～12歳の幼児及び小児患者を対象とした臨床試験では、本剤投与時の感情不安定、敵意、運動過多及び思考障害の発現率がプラセボ群と比較して、有意に高かったと報告されている。</p> <p>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」の項参照]</p> <p>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。</p> <p>10. その他の注意 (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。 (2) 外国において、本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。突然死の頻度は、てんかん患者における推定値の範囲内であった。 (3) 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</p> | | | <p>CDS および米国添付文書の記載を参考に設定した。</p> |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| <p>後に水晶体から消失することがラットで確認され（マウス，サルでは消失時間を検討しなかった），ラット及びサルの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より有意に高く，12週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では3.7%に対し，本剤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。</p> <p>(4) 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）で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は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。</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) <u>幼若ラットの7週間投与試験において，雄の2000 mg/kg/日で前立腺，雌の1000 mg/kg/日以上で副腎の発育抑制が認められた。</u></p> | <p>幼若ラットの7週間投与試験において認められた前立腺および副腎重量の減少の所見に伴い設定した。</p> |

1.8.3.1.2 ガバペン® シロップ 5%

ガバペン® 錠 200 mg, 300 mg, 400 mg の使用上の注意（案）と異なる項目を以下に記載し、該当箇所を下線で示した。

| 使用上の注意（案） | | 設定根拠 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|---------------------------|--------------------|--|--|------|--------------|----------|----------|---------|---------|-----|----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----|--------------------|--------------------|--------------------|--|--------------------|--------------------|--------------------|--|-------|--------------------|--------------------|--------------------|--|--|--|--|--|
| <p>[用法・用量に関連する使用上の注意]</p> <p>5. 腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与 腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。 [「薬物動態」の項参照]</p> | | <p>小児の試験成績の追記に伴う記載整備。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>クレアチンクリアランス (mL/min)</th> <th>≥60</th> <th>30~59</th> <th>15~29</th> <th>5~14</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1日投与量 (mg/日)</td> <td>600~2400</td> <td>400~1000</td> <td>200~500</td> <td>100~200</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">投与量</td> <td>初日</td> <td>1回 200 mg 1日 3回</td> <td>1回 200 mg 1日 2回</td> <td>1回 200 mg 1日 1回</td> <td>1回 200 mg 1日 1回</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">維持量</td> <td>1回 400 mg 1日 3回</td> <td>1回 300 mg 1日 2回</td> <td>1回 300 mg 1日 1回</td> <td>1回 300 mg 2日 1回 (クレアチンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 200 mg 2日に1回を考慮する)^{*1}</td> </tr> <tr> <td>1回 600 mg 1日 3回</td> <td>1回 400 mg 1日 2回</td> <td>1回 400 mg 1日 1回</td> <td></td> </tr> <tr> <td>最高投与量</td> <td>1回 800 mg 1日 3回</td> <td>1回 500 mg 1日 2回</td> <td>1回 500 mg 1日 1回</td> <td>1回 200 mg 1日 1回 (クレアチンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 300 mg 2日に1回を考慮する)^{*2}</td> </tr> </tbody> </table> | | クレアチンクリアランス (mL/min) | ≥60 | 30~59 | 15~29 | 5~14 | 1日投与量 (mg/日) | 600~2400 | 400~1000 | 200~500 | 100~200 | 投与量 | 初日 | 1回 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 (クレアチンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 200 mg 2日に1回を考慮する) ^{*1} | 1回 600 mg 1日 3回 | 1回 400 mg 1日 2回 | 1回 400 mg 1日 1回 | | 最高投与量 | 1回 800 mg 1日 3回 | 1回 500 mg 1日 2回 | 1回 500 mg 1日 1回 | 1回 200 mg 1日 1回 (クレアチンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 300 mg 2日に1回を考慮する) ^{*2} | <p>コンプライアンスを考慮してシロップ剤では1日1回の投与も考慮が可能である旨を記載した。</p> | | | |
| クレアチンクリアランス (mL/min) | ≥60 | 30~59 | 15~29 | 5~14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1日投与量 (mg/日) | 600~2400 | 400~1000 | 200~500 | 100~200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量 | 初日 | 1回 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 (クレアチンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 200 mg 2日に1回を考慮する) ^{*1} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 1回 600 mg 1日 3回 | 1回 400 mg 1日 2回 | 1回 400 mg 1日 1回 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 最高投与量 | 1回 800 mg 1日 3回 | 1回 500 mg 1日 2回 | 1回 500 mg 1日 1回 | 1回 200 mg 1日 1回 (クレアチンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 300 mg 2日に1回を考慮する) ^{*2} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>*1: シロップ剤では、1回 150 mg 1日 1回 (クレアチンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では、1回 75 mg 1日 1回を考慮する) の投与も考慮できる。</p> <p>*2: シロップ剤では、クレアチンクリアランスが 5 mL/min に近い患者において、1回 150 mg 1日 1回投与も考慮できる。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1.8.3.2 副作用

小児を対象とする国内第3相試験(A9451162)および長期投与試験(A9451165)にて発現した副作用一覧を表1に示した。

表1 国内第3相試験(A9451162)および長期投与試験(A9451165)での副作用

| 副作用(総数:154例) | | 例数 | % |
|--------------|-----------|----|------|
| 精神・神経系 | 傾眠 | 42 | 27.3 |
| | 痙攣 | 4 | 2.6 |
| | 感情不安定 | 2 | 1.3 |
| | 気分変化 | 2 | 1.3 |
| | 失調 | 2 | 1.3 |
| | 不眠 | 2 | 1.3 |
| | 易刺激性 | 1 | 0.6 |
| | 異常行動 | 1 | 0.6 |
| | 激越 | 1 | 0.6 |
| | 攻撃性 | 1 | 0.6 |
| | 注意欠陥多動性障害 | 1 | 0.6 |
| | 注意力障害 | 1 | 0.6 |
| | 頭痛 | 1 | 0.6 |
| | 浮動性めまい | 1 | 0.6 |
| | チック | 1 | 0.6 |
| | 眼 | 複視 | 1 |
| 皮膚 | 発疹 | 3 | 1.9 |
| | 脱毛 | 1 | 0.6 |
| 消化器 | 食欲亢進 | 3 | 1.9 |
| | 流涎過多 | 3 | 1.9 |
| | 悪心 | 2 | 1.3 |
| | 下痢 | 1 | 0.6 |
| | 食欲減退 | 1 | 0.6 |
| | 便秘 | 1 | 0.6 |
| 血液 | 白血球数増加 | 1 | 0.6 |
| 循環器 | 高血圧 | 1 | 0.6 |
| 泌尿・生殖器 | 失禁 | 1 | 0.6 |
| 肝臓 | Al-P 増加 | 2 | 1.3 |
| その他 | 体重増加 | 2 | 1.3 |
| | 鼻咽頭炎 | 2 | 1.3 |
| | 転倒・転落 | 1 | 0.6 |
| | 鼻炎 | 1 | 0.6 |
| 臨床検査値異常 | Al-P 増加 | 2 | 1.3 |
| | 白血球数増加 | 1 | 0.6 |

1.9 一般的名称に係る文書**(1) JAN**

平成 14 年 10 月 25 日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成 15 年 1 月 16 日付け医薬審発第 0116001 号により通知された。

JAN :

(日本名) ガバペンチン

(英 名) Gabapentin

化学名 :

(日本名) (1-アミノメチルシクロヘキシル)酢酸

(英 名) (1-Aminomethylcyclohexyl)acetic acid

(2) INN

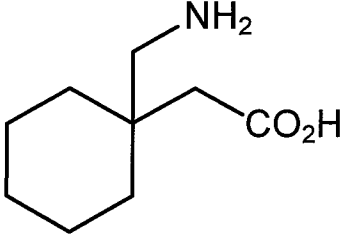
本薬は r-INN として Supplement to WHO Chronicle, 1982, Vol. 36, No. 6 (List 22) に収載されている。

INN : gabapentin

化学名 : 1-(aminomethyl)cyclohexaneacetic acid

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現 行)

| <p>化学名・別名</p> | <p>【日本名】 (1-アミノメチルシクロヘキシル)酢酸 【英名】 (1-Aminomethylcyclohexyl)acetic acid (別名：ガバペンチン)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---|----------------|----------------------------|----------------|--|-----|---|-------|-------|---|-------|-------|-----|---|-------|-------|---|-------|-------|----|---|--------------|--|---|--------------|--|-----|----------|------|---------------|----------------|------|-----|----|---------|----------------------------|------|---|-----|----|---------|-----------------------|-----|---|-----|----|---------|-----------------|-----|--|----|----|----|----------------|-----|------------------------------------|
| <p>構造式</p> |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>効能・効果</p> | <p>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</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>用法・用量</p> | <p>通常，成人にはガバペンチンとして初日 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。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>劇薬等の指定</p> | <p>原体：毒薬及び劇薬のいずれにも該当しない。 製剤：毒薬及び劇薬のいずれにも該当しない。 処方せん医薬品</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>市販名及び有効成分・分量</p> | <p>原体： ガバペンチン 製剤： ガバペン錠 200mg (1 錠中 ガバペンチン 200mg 含有) ガバペン錠 300mg (1 錠中 ガバペンチン 300mg 含有) ガバペン錠 400mg (1 錠中 ガバペンチン 400mg 含有)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>毒性</p> | <p>単回投与毒性</p> <table border="1" data-bbox="510 1187 1053 1422"> <thead> <tr> <th colspan="2">概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>経口</th> <th>静脈内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">マウス</td> <td>♂</td> <td>>8053</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>>8000</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>♂</td> <td>>8000</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>>8000</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">サル</td> <td>♂</td> <td>>1250 (漸増投与)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>>1250 (漸増投与)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与毒性</p> <table border="1" data-bbox="406 1444 1452 2016"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間 (週)</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>13</td> <td>経口 (混餌)</td> <td>100, 500, 1000, 1500, 2000</td> <td>2000</td> <td>最高用量の 2000 mg/kg まで毒性学的に意義のある所見は認められなかった。</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>13</td> <td>経口 (混餌)</td> <td>250, 1000, 2000, 3000</td> <td>250</td> <td>1000 mg/kg 以上で雄に腎近位尿細管の硝子滴沈着を伴う腎臓重量の増加が認められた。</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>52</td> <td>経口 (混餌)</td> <td>250, 1000, 2000</td> <td>250</td> <td>1000 mg/kg 以上で雄に体重増加抑制及び腎近位尿細管の硝子滴沈着，2000 mg/kg で雄に腎臓及び肝臓重量の増加，雌に体重増加抑制が認められた。</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>26</td> <td>経口</td> <td>125, 500, 2000</td> <td>500</td> <td>2000 mg/kg で肝細胞肥大を伴う肝臓重量の増加が認められた。</td> </tr> </tbody> </table> | 概略の致死量 (mg/kg) | | 経口 | 静脈内 | マウス | ♂ | >8053 | >2000 | ♀ | >8000 | >2000 | ラット | ♂ | >8000 | >2000 | ♀ | >8000 | >2000 | サル | ♂ | >1250 (漸増投与) | | ♀ | >1250 (漸増投与) | | 動物種 | 投与期間 (週) | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) | 主な所見 | マウス | 13 | 経口 (混餌) | 100, 500, 1000, 1500, 2000 | 2000 | 最高用量の 2000 mg/kg まで毒性学的に意義のある所見は認められなかった。 | ラット | 13 | 経口 (混餌) | 250, 1000, 2000, 3000 | 250 | 1000 mg/kg 以上で雄に腎近位尿細管の硝子滴沈着を伴う腎臓重量の増加が認められた。 | ラット | 52 | 経口 (混餌) | 250, 1000, 2000 | 250 | 1000 mg/kg 以上で雄に体重増加抑制及び腎近位尿細管の硝子滴沈着，2000 mg/kg で雄に腎臓及び肝臓重量の増加，雌に体重増加抑制が認められた。 | イヌ | 26 | 経口 | 125, 500, 2000 | 500 | 2000 mg/kg で肝細胞肥大を伴う肝臓重量の増加が認められた。 |
| 概略の致死量 (mg/kg) | | 経口 | 静脈内 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| マウス | ♂ | >8053 | >2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ♀ | >8000 | >2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | ♂ | >8000 | >2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ♀ | >8000 | >2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| サル | ♂ | >1250 (漸増投与) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ♀ | >1250 (漸増投与) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 動物種 | 投与期間 (週) | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) | 主な所見 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| マウス | 13 | 経口 (混餌) | 100, 500, 1000, 1500, 2000 | 2000 | 最高用量の 2000 mg/kg まで毒性学的に意義のある所見は認められなかった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | 13 | 経口 (混餌) | 250, 1000, 2000, 3000 | 250 | 1000 mg/kg 以上で雄に腎近位尿細管の硝子滴沈着を伴う腎臓重量の増加が認められた。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | 52 | 経口 (混餌) | 250, 1000, 2000 | 250 | 1000 mg/kg 以上で雄に体重増加抑制及び腎近位尿細管の硝子滴沈着，2000 mg/kg で雄に腎臓及び肝臓重量の増加，雌に体重増加抑制が認められた。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| イヌ | 26 | 経口 | 125, 500, 2000 | 500 | 2000 mg/kg で肝細胞肥大を伴う肝臓重量の増加が認められた。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | |
|-----|-----------------------------|------------|-------------|------------------|-------|-----------------------------------|
| 毒性 | サル | 52 | 経口 | 100, 250, 500 | 500 | 500 mg/kg まで毒性学的に意義のある所見はみられなかった。 |
| 副作用 | 副作用発現率 | 59.2% | (235/397) | 臨床検査値の異常変動 | 20.2% | (78/387) |
| | 副作用の種類 | % | (例数) | 臨床検査異常の種類 | % | (例数) |
| | 傾眠 | 33.5 | (133 / 397) | CK (CPK) 増加 | 5.2 | (20 / 385) |
| | 浮動性めまい | 15.9 | (63 / 397) | サイロキシン減少 | 4.4 | (17 / 384) |
| | 頭痛 | 8.6 | (34 / 397) | 抗核因子陽性 | 3.4 | (2 / 59) |
| | 複視 | 5.0 | (20 / 397) | 白血球数減少 | 3.1 | (12 / 385) |
| 倦怠感 | 3.8 | (15 / 397) | | | | |
| 会社 | ファイザー株式会社 原体：輸入，製造 製剤：輸入，製造 | | | | | |

(追加)

| 化学名・別名 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|---|----------------|----------------------------------|----------------|--|---------------|--|--|--|-----|---|-------|-------|--|---|-------|-------|-----|---|-------|-------|--|---|-------|-------|----|---|--------------|--|--|---|--------------|--|---------------|--|--|--|----------|--|-------|-------|-------------------------|--|-------|-------|-------------------|--|------|--|------------------|--|-------|--|-----|----------|------|---------------|----------------|------|---------------|--|--|--|--|--|-----|----|------------|----------------------------------|------|--|
| 構造式 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | <p>通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600mg、2日目1日量1200mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200mg～1800mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400mgまでとする。</p> <p>通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10mg/kg、2日目1日量20mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 劇薬等の指定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 市販名及び有効成分・分量 | <p>ガバペン錠 200mg (1錠中 ガバペンチン 200mg 含有) ガバペン錠 300mg (1錠中 ガバペンチン 300mg 含有) ガバペン錠 400mg (1錠中 ガバペンチン 400mg 含有) ガバペンシロップ 5% (1mL中 ガバペンチン 50mg 含有)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 毒性 | <p>単回投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>経口</th> <th>静脈内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><u>(成熟動物)</u></td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>♂</td> <td>>8053</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td></td> <td>♀</td> <td>>8000</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>♂</td> <td>>8000</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td></td> <td>♀</td> <td>>8000</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>♂</td> <td>>1250 (漸増投与)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>♀</td> <td>>1250 (漸増投与)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><u>(幼若動物)</u></td> </tr> <tr> <td colspan="2">マウス(3週齢)</td> <td>>8000</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ラット(3週齢) Sprague-Dawley</td> <td>>8000</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ラット(6-7日齢) Wistar</td> <td>2000</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">ラット(21日齢) Wistar</td> <td>>5000</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間 (週)</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><u>(成熟動物)</u></td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>13</td> <td>経口 (混餌)</td> <td>100, 500, 1000, 1500, 2000</td> <td>2000</td> <td>最高用量の2000mg/kgまで毒性学的に意義のある所見は認められなかった。</td> </tr> </tbody> </table> | 概略の致死量 (mg/kg) | | 経口 | 静脈内 | <u>(成熟動物)</u> | | | | マウス | ♂ | >8053 | >2000 | | ♀ | >8000 | >2000 | ラット | ♂ | >8000 | >2000 | | ♀ | >8000 | >2000 | サル | ♂ | >1250 (漸増投与) | | | ♀ | >1250 (漸増投与) | | <u>(幼若動物)</u> | | | | マウス(3週齢) | | >8000 | >2000 | ラット(3週齢) Sprague-Dawley | | >8000 | >2000 | ラット(6-7日齢) Wistar | | 2000 | | ラット(21日齢) Wistar | | >5000 | | 動物種 | 投与期間 (週) | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) | 主な所見 | <u>(成熟動物)</u> | | | | | | マウス | 13 | 経口 (混餌) | 100, 500, 1000, 1500, 2000 | 2000 | 最高用量の2000mg/kgまで毒性学的に意義のある所見は認められなかった。 |
| 概略の致死量 (mg/kg) | | 経口 | 静脈内 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>(成熟動物)</u> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| マウス | ♂ | >8053 | >2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ♀ | >8000 | >2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | ♂ | >8000 | >2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ♀ | >8000 | >2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| サル | ♂ | >1250 (漸増投与) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ♀ | >1250 (漸増投与) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>(幼若動物)</u> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| マウス(3週齢) | | >8000 | >2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット(3週齢) Sprague-Dawley | | >8000 | >2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット(6-7日齢) Wistar | | 2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット(21日齢) Wistar | | >5000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 動物種 | 投与期間 (週) | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) | 主な所見 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>(成熟動物)</u> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| マウス | 13 | 経口 (混餌) | 100, 500, 1000, 1500, 2000 | 2000 | 最高用量の2000mg/kgまで毒性学的に意義のある所見は認められなかった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | |
|-----|--|-------|-------------|--------------------------|---|---|
| 毒性 | ラット | 13 | 経口 (混餌) | 250, 1000, 2000, 3000 | 250 | 1000 mg/kg 以上で雄に腎近位尿細管の硝子滴沈着を伴う腎臓重量の増加が認められた。 |
| | ラット | 52 | 経口 (混餌) | 250, 1000, 2000 | 250 | 1000 mg/kg 以上で雄に体重増加抑制及び腎近位尿細管の硝子滴沈着, 2000 mg/kg で雄に腎臓及び肝臓重量の増加, 雌に体重増加抑制が認められた。 |
| | イヌ | 26 | 経口 | 125, 500, 2000 | 500 | 2000 mg/kg で肝細胞肥大を伴う肝臓重量の増加が認められた。 |
| | サル | 52 | 経口 | 100, 250, 500 | 500 | 500 mg/kg まで毒性学的に意義のある所見はみられなかった。 |
| | (幼若動物) ラット (7.8 日齢) | 7 | 経口 | 500, 1000, 2000 | 雄; 500 mg/kg 未満 (近位尿細管上皮の硝子滴沈着が雄ラットに特異的でヒトに外挿性のない変化であること を考慮した場合, 1000 mg/kg), 雌; 500 mg/kg | 500 mg/kg 以上の雄で近位尿細管上皮の硝子滴沈着, 2000 mg/kg の雄で平均相対腎重量(脳重量比)の増加が認められた。 2000 mg/kg の雄で前立腺の絶対重量と相対重量(体重比)の低値が認められた。1000 mg/kg 以上の雌で副腎重量の相対重量(体重比)の低値が認められた。 |
| 副作用 | 成人 | | | | | |
| | 副作用発現率 | 59.2% | (235/397) | 臨床検査値の異常変動 | 20.2% | (78/387) |
| | 副作用の種類 | % | (例数) | 臨床検査異常の種類 | % | (例数) |
| | 傾眠 | 33.5 | (133 / 397) | CK (CPK) 増加 | 5.2 | (20 / 385) |
| | 浮動性めまい | 15.9 | (63 / 397) | サイロキシン減少 | 4.4 | (17 / 384) |
| | 頭痛 | 8.6 | (34 / 397) | 抗核因子陽性 | 3.4 | (2 / 59) |
| | 複視 | 5.0 | (20 / 397) | 白血球数減少 | 3.1 | (12 / 385) |
| | 倦怠感 | 3.8 | (15 / 397) | | | |
| | ※承認時まで国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験において 257 例に本剤が投与された。うち 140 例は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり, 評価例数はのべ 397 例であった。 | | | | | |
| | 小児 | | | | | |
| | 副作用発現率 | 39.0% | (60/154) | 臨床検査値の異常変動 | 1.9% | (3/154) |
| | 副作用の種類 | % | (例数) | 臨床検査異常の種類 | % | (例数) |
| | 傾眠 | 27.3% | (42/154) | ALP 増加 | 1.3% | (2/154) |
| | 痙攣 | 2.6% | (4/154) | 白血球数増加 | 0.6% | (1/154) |
| | 食欲亢進 | 1.9% | (3/154) | | | |
| | 流涎過多 | 1.9% | (3/154) | | | |
| | 発疹 | 1.9% | (3/154) | | | |
| | ※承認時まで国内第Ⅲ相試験において 89 例に本剤が投与された。うち 65 例は国内第Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した継続投与例であり, 評価例数はのべ 154 例であった。 | | | | | |

| | |
|-----|-----------|
| 会 社 | ファイザー株式会社 |
|-----|-----------|

(追加箇所：下線部)

| 添付資料番号 | 報告書番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 (国内/外国) | 掲載誌 | 評価/参考 の別 |
|----------------------------|--------------|--|------------|-----------------------|------------------------------|----------------|------|-------------|
| 第3部 品質に関する文書 | | | | | | | | |
| 3.2.S 原薬 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 3.2.P 製剤 | | | | | | | | |
| 3.2.P | 第1巻 | ガバペンチン製剤 | ファイザー社 | 19[]年[]月～(継続中) | 米国ファイザー社Groton 研究所 | 外国 | 社内資料 | 評価 |
| 第4部 非臨床試験報告書 | | | | | | | | |
| 4.2.1 薬理試験 | | | | | | | | |
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.1.2 副次的薬理試験 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.1.3 安全性薬理試験 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.2 薬物動態試験 | | | | | | | | |
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.2.2 吸収 | | | | | | | | |
| 4.2.2.2.1 | RR4192-00402 | Single-Dose Pharmacokinetics and Absolute Bioavailability of Gabapentin Following IV and Oral Administration of 50 mg/kg to Immature Male Rats | ワーナーランバート社 | 19[]年[]月～19[]年[]月 | ドイツ ワーナーランバート社 Gödecke研究所 | 外国 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.2.3 分布 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.2.4 代謝 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.2.5 排泄 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床) | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.2.7 その他の薬物動態試験 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.3 毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.1.1 | RR4188-0400 | Acute Toxicity of G6 3450 in intragastric and intravenous administration to 3-week-old mice and rats | ワーナーランバート社 | 19[]年[]月～19[]年[]月 | ドイツ ワーナーランバート社 Gödecke研究所 | 外国 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.1.2 | RR745-01147 | Acute Oral Toxicity Study in Seven-Day Old Rats with CI-945 | [] | 19[]年[]月～19[]年[]月 | 米国 [] | 外国 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 報告書番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 (国内/外国) | 掲載誌 | 評価/参考 の別 |
|--|--------------------|--|------------|---|------------------------------|----------------|------|-------------|
| 4.2.3.1.3 | RR745-01100 | Acute Oral Toxicity Study in 21-Day Old Rats with CI-945 | [REDACTED] | 19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 | 米国 [REDACTED] | 外国 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.2.1 | RR745-01199 | Seven-Week Oral Toxicity Study in Rats with CI-945 | [REDACTED] | 19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 | 米国 [REDACTED] | 外国 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2.2 | RR-Memo 4192-00333 | CI-945 Plasma Concentrations in Male and Female rats in a 7-week oral toxicity Study (Protocol 1114) | ワーナーランバート社 | 19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 | ドイツ ワーナーランバート社 Gödecke研究所 | 外国 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験 該当資料なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験 該当資料なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.4 がん原性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.4.1 長期がん原性試験 該当資料なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験 該当資料なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.4.3 その他の試験 該当資料なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 該当資料なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験 該当資料なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 該当資料なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.5.4.1 | RR745-03661 | Oral Developmental neurotoxicity study of gabapentin in Juvenile Rats | ファイザー社 | 20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 | 米国ファイザー社Ann Arbor研究所 | 外国 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.6 局所刺激性試験 該当資料なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.7 その他の毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.7.1 抗原性試験 該当資料なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.7.2 免疫毒性試験 該当資料なし | | | | | | | | |
| 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 該当資料なし | | | | | | | | |

| 添付資料番号 | 報告書番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 (国内/外国) | 掲載誌 | 評価/参考 の別 |
|------------------------------------|----------|--|--|-------------|--------|----------------|--|-------------|
| 4.2.3.7.4 | 依存性試験 | 該当資料なし | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.3.7.5 | 代謝物の毒性試験 | 該当資料なし | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.3.7.6 | 不純物の毒性試験 | 該当資料なし | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.2.3.7.7 | その他の試験 | 該当資料なし | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 4.3 | 参考文献 | | | | | | | |
| 4.3.1 | Tox-1 | SIDS Initial Assessment Report For SIAM 14 (Glycerol, CAS No.56-81-5) | UNEP chemicals | — | — | 外国 | UNEP PUBLICATIONS | 参考 |
| 4.3.2 | Tox-2 | Comparative toxicity of synthetic and natural glycerin | Hine C., et al. | — | — | 外国 | Arch Ind Hyg Occup Med 1953;7:282-29 | 参考 |
| 4.3.3 | Tox-3 | Studies on the physiological action of glycerol on the animal organism | Johnson V., et al. | — | — | 外国 | Am J Physiol 1933;103:517-534 | 参考 |
| 4.3.4 | Tox-4 | The genotoxic activity of glycerol in an in vitro test battery | Doolittle DJ., et al. | — | — | 外国 | Fd Chem Toxic 1988;26(7): 631-635 | 参考 |
| 4.3.5 | Tox-5 | Promoting action of glycerol in pulmonary tumorigenesis model using a single administration of 4-Nitroquinoline 1-oxide in mice | Inayama Y. | — | — | 国内 | Jpn J Cancer Res 1986;77:345-350 | 参考 |
| 4.3.6 | Tox-6 | Über die Fortpflanzungsfähigkeit der Ratte nach Einwirkung von Diäthylenglykol. | Wegener H. | — | — | 外国 | Arch exper Path u Pharmacol 1953;220:414-417 | 参考 |
| 4.3.7 | Tox-7 | Induction and exacerbation of hyaline droplet formation in the proximal tubular cells of the kidneys from male rats receiving a variety of pharmacological agents | Read NG, Astbury PJ, Morgan RJ, et al. | — | — | 外国 | Toxicology 1988;52:81-101. | 参考 |
| 4.3.8 | Tox-8 | The comparative pathobiology of $\alpha 2\mu$ -globulin nephropathy. | Swenberg JA, Short B, Borghoff S, et al. | — | — | 外国 | Toxicol Appl Pharmacol 1989;97:35-46 | 参考 |
| 第5部 臨床試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.1 生物薬剤学試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.1.2.1 | A9451168 | An Open, Randomized, Crossover Study in Healthy Subjects to Assess the Bioequivalence of Gabapentin between Japanese Commercial Tablet and Japanese Commercial Image Liquid Formulation and the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Japanese Commercial Image Liquid Formulation | ファイザー社 | 2009年9月～10月 | シンガポール | 外国 | 社内資料 総括報告書 (外国試験) | 評価 |

| 添付資料番号 | 報告書番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 (国内/外国) | 掲載誌 | 評価/参考 の別 |
|---|---------------------|--|------------|-------------------|------------|----------------|-------------------------|-------------|
| 5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.1.4.1 | AP 085.100 | The Method Validation Summary of Gabapentin in Human Plasma | ██████████ | 19██年██月 | ██████████ | 外国 | 社内資料 分析法検討 報告書 | 参考 |
| 5.3.1.4.2 | AP 074.100 | The Method Validation Summary of Gabapentin in Human Plasma | ██████████ | 19██年██月 | ██████████ | 外国 | 社内資料 分析法検討 報告書 | 参考 |
| 5.3.1.4.3 | AP 231.100 | The Method Validation of Gabapentin in Human Plasma | ██████████ | 19██年██月 | ██████████ | 外国 | 社内資料 分析法検討 報告書 | 参考 |
| 5.3.1.4.4 | AP LC/MS/MS 005.100 | The Method Validation of CI-1008/CI-945(Gabapentin) in Human Plasma | ██████████ | 19██年██月 | ██████████ | 外国 | 社内資料 分析法検討 報告書 | 参考 |
| 5.3.1.4.5 | A0089002 | The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of Pregabalin and Gabapentin in Human Sodium Heparin Plasma | ██████████ | 20██年██月 | ██████████ | 外国 | 社内資料 分析法検討 報告書 | 参考 |
| 5.3.1.4.6 | AP 120.100 | The Method Validation Summary of Gabapentin in Human Urine | ██████████ | 19██年██月 | ██████████ | 外国 | 社内資料 分析法検討 報告書 | 参考 |
| 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.3 臨床薬物動態 (P.K) 試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.3.1 健康被験者におけるP.K及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.3.1.1 | 945-202 | A Single-Dose Study of Neurontin® (Gabapentin; CI-945) Pharmacokinetics in Healthy Pediatric Subjects | ファイザー社 | 19██年██月 | 米国 | 外国 | 社内資料 総括報告書 (外国試験) | 参考 |
| 5.3.3.1.2 | 945-296 | A Single-Dose Study of Gabapentin Syrup (CI-945) Pharmacokinetics in Healthy Infants and Children (Protocol 945 296) | ファイザー社 | 19██年██月～19██年██月 | 米国 | 外国 | 社内資料 総括報告書 (外国試験) | 参考 |
| 5.3.3.2 患者におけるP.K及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.3.3 内因性要因を検討したP.K試験報告書 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.3.4 外因性要因を検討したP.K試験報告書 | | | | | | | | |
| | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.3.5 ボディレーション/P.K試験報告書 | | | | | | | | |

| 添付資料番号 | 報告書番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 (国内/外国) | 掲載誌 | 評価/参考 の別 |
|-----------------------------------|-------------|--|--------|------------------|--|----------------|-------------------------|-------------|
| 5.3.3.5.1 | PMAR-00231 | Population Pharmacokinetics of Gabapentin in Japanese and Western Pediatrics (Updated for Completion of A9451165) | ファイザー社 | 2008年1月 | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.5.1.1 | 945-86/186 | A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Gabapentin as Add-On Therapy in Children With Refractory Partial Seizures | ファイザー社 | 1998年1月～1998年12月 | 英国, フランス, ベルギー, イタリア, オランダ, ドイツ, スペイン, スイス, フィンランド, チェコ, ハンガリー, ユーゴスラビア, 南アフリカ, 米国 | 外国 | 社内資料 総括報告書 (外国試験) | 参考 |
| 5.3.5.1.2 | 945-305/405 | Gabapentin Pediatric Add-On Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study in Pediatric Patients Aged 1 Month to 36 Months With Refractory Partial Seizures | ファイザー社 | 1998年1月～1998年12月 | 米国, カナダ, メキシコ, ブラジル, ハンガリー, ベルギー, スペイン, 英国, イタリア, 南アフリカ | 外国 | 社内資料 総括報告書 (外国試験) | 参考 |
| 5.3.5.1.3 | 945-94 | Gabapentin Pediatric Monotherapy Trial: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study In Pediatric Patients With Benign Childhood Epilepsy With Centrottemporal Spikes (BECTS) | ファイザー社 | 1998年1月～1998年12月 | 米国, カナダ | 外国 | 社内資料 総括報告書 (外国試験) | 参考 |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.5.2.1 | A9451162 | 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者にガバペンチンを併用投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する多施設共同、非盲検試験 | ファイザー社 | 2008年1月～2009年12月 | 日本 | 国内 | 社内資料 総括報告書 (国内試験) | 評価 |
| 5.3.5.2.2 | A9451165 | A9451162試験の治療期を終了した小児てんかん患者を対象にガバペンチンを52週間長期投与した際の安全性と有効性を評価する多施設共同、非盲検試験 | ファイザー社 | 2008年5月～2010年12月 | 日本 | 国内 | 社内資料 総括報告書 (国内試験) | 評価 |
| 5.3.5.2.3 | 945-87/187 | Report of an Open-Label Extension of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Gabapentin (CI-945, Neurontin®) as Add-On Therapy in Children With Partial Seizures | ファイザー社 | 1998年1月～1998年12月 | 英国, フランス, ベルギー, イタリア, オランダ, ドイツ, スペイン, スイス, フィンランド, チェコ, ハンガリー, ユーゴスラビア, 南アフリカ, 米国 | 外国 | 社内資料 総括報告書 (外国試験) | 参考 |
| 5.3.5.2.4 | 945-301/401 | Open-Label, Safety Study of Gabapentin (CI-945) as Adjunct Therapy in Children Aged 1 Month Through 4 Years With Seizures Uncontrolled by Current Anticonvulsant Drugs | ファイザー社 | 1998年1月～2008年12月 | 米国, カナダ, メキシコ, ブラジル, ハンガリー, スペイン, 南アフリカ | 外国 | 社内資料 総括報告書 (外国試験) | 参考 |

| 添付資料番号 | 報告書番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 (国内/外国) | 掲載誌 | 評価/参考 の別 |
|----------------------------|--|--|--|-------------------|---------|----------------|---|-------------|
| 5.3.5.2.5 | 945-95 | An Extended Open-Label Gabapentin (CI-945) Pediatric Monotherapy Trial Following A Double-Blind Study (Protocol 945-94) in Pediatric Patients With Benign Childhood Epilepsy With Centrottemporal Spikes (BECTS) | ファイザー社 | 1999年11月～1999年12月 | 米国, カナダ | 外国 | 社内資料 総括報告書 (外国試験) | 参考 |
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書 | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 | | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.6.1 | — | 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 (第6回 2010年5月27日提出) | ファイザー社 | 2007年4月～ | — | 国内 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.6.2 | — | PSUR (2008年4月1日～2010年2月28日) | ファイザー社 | 2008年4月～2010年2月 | — | 外国 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 | | | | | | | | |
| 5.3.7.1 | A9451162 | 症例一覧表 | ファイザー社 | — | — | 国内 | 社内資料 | — |
| 5.3.7.2 | A9451162 | 有害事象一覧表 | ファイザー社 | — | — | 国内 | 社内資料 | — |
| 5.3.7.3 | A9451162, A9451165, 945-86/186, 945-87/187, 945-94, 945-95, 945-305/405, 945-301/401 | 重篤な有害事象一覧表 | ファイザー社 | — | — | 国内/外国 | 社内資料 | — |
| 5.3.7.4 | A9451162 | 臨床検査値異常変動症例一覧表 | ファイザー社 | — | — | 国内 | 社内資料 | — |
| 5.3.7.5 | A9451162 | 臨床検査値変動図 | ファイザー社 | — | — | 国内 | 社内資料 | — |
| 5.4 参考文献 | | | | | | | | |
| 5.4.1 | — | Dictionary of epilepsy | Gastaut H | — | — | 外国 | Dictionary of Epilepsy. PART I: DEFINITIONS. GENEVA: WHO; 1973: p. 22 | 参考 |
| 5.4.2 | — | Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures | The commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. | — | — | 外国 | Epilepsia 1981; 22: 489-501. | 参考 |
| 5.4.3 | — | Proposal for revised classification of epileptic syndromes | Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. | — | — | 外国 | Epilepsia 1989; 30: 389-99. | 参考 |
| 5.4.4 | — | Antiepileptic drugs | Brodie MJ, Dichter MA | — | — | 外国 | N Eng J Med 1996; 334: 168-75. | 参考 |

| 添付資料番号 | 報告書番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 (国内/外国) | 掲載誌 | 評価/参考 の別 |
|--------|-------|--|--|--------|--------|----------------|---|-------------|
| 5.4.5 | — | Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures | Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, et al. | — | — | 外国 | Epilepsia 2002; 43: 1402-9. | 参考 |
| 5.4.6 | — | 平成17年度厚生労働省患者調査報告（傷病分類編）：傷病別年次推移表 | — | — | — | 国内 | http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05syobyu/suihyo20.html#03 | 参考 |
| 5.4.7 | — | 日本神経学会治療ガイドライン てんかん治療ガイドライン2002 | — | — | — | 国内 | http://www.neurology.jp.org/guidelinem/neuro/tenkan/tenkan_01.pdf | 参考 |
| 5.4.8 | — | てんかんの治療 | 辻 貞俊, 赤松 直樹 | — | — | 国内 | 臨床神経学 2008; 48: 550-5. | 参考 |
| 5.4.9 | — | 岡山県における小児てんかんの実態—神経疫学的研究— | 岡 鉄次 | — | — | 国内 | 脳と発達 2002; 34: 95-102. | 参考 |
| 5.4.10 | — | てんかんとは何か？ | 日吉 俊雄 | — | — | 国内 | 日本てんかん協会編, 日常生活のためのてんかんのくすり. 東京: 日本文化科学社; 2003: p. 1-14. | 参考 |
| 5.4.11 | — | Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984 | Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT | — | — | 外国 | Epilepsia 1993; 34: 453-68. | 参考 |

| 添付資料番号 | 報告書番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 (国内/外国) | 掲載誌 | 評価/参考 の別 |
|--------|-------|--|---|--------|--------|----------------|---|-------------|
| 5.4.12 | — | Medical management of epilepsy in adults | Mattson RH | — | — | 外国 | Neurology 1998; 51 (Suppl 4): S15- 20. | 参考 |
| 5.4.13 | — | Psychosocial status of children with epilepsy and effects of epilepsy surgery | Hermann BP, Austin J | — | — | 外国 | In: Wyllie E editor. The treatment of epilepsy: principles and practices. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: p. 1141-8. | 参考 |
| 5.4.14 | — | Behavioral disorders in pediatric epilepsy: Unmet psychiatric need | Ott D, Siddarth P, Gurbani S, et al. | — | — | 外国 | Epilepsia 2003; 44: 591-7. | 参考 |
| 5.4.15 | — | Definition of rational antiepileptic polypharmacy | Wilder BJ, Homan RW | — | — | 外国 | Epilepsy Res Suppl 1996; 11: 253-8. | 参考 |
| 5.4.16 | — | 新しい抗てんかん薬gabapentinへの期待 | 山内 俊雄 | — | — | 国内 | 臨床精神薬理 2007; 10: 627-31. | 参考 |