

ガバペンチン

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%

第 2 部（モジュール 2）CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

ファイザー株式会社

目 次

2.5	臨床に関する概括評価	4
2.5.1	製品開発の根拠.....	4
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価.....	14
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	15
2.5.4	有効性の概括評価	18
2.5.5	安全性の概括評価	27
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	42
2.5.7	参考文献.....	46

薬物動態に関する略号および用語：

AUC _{last}	ゼロ時間から最終検出可能時点 (t _{last}) までの血漿中濃度-時間曲線下面積 台形法を用いて算出した。
AUC _{0-∞}	ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 以下の式を用いて算出した。 $AUC_{0-∞} = AUC_{last} + C_t/k_{el}$ ここで、C _t は最終検出可能時点 (t _{last}) における濃度
AUC ₀₋₄₈	ゼロ時間から投与後 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 台形法を用いて算出した。
CL _{cr}	クレアチンクリアランス
CL/F	経口クリアランス, 以下の式を用いて算出した。 $CL/F = \text{投与量} / \text{経口投与時の } AUC_{0-∞}$ ここで、F は絶対バイオアベイラビリティ
C _{max}	最高血漿中濃度
k _{el}	消失速度定数
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期, 以下の式を用いて算出した。 $t_{1/2} = \ln 2 / k_{el}$
V _d /F	経口分布容積, 以下の式を用いて算出した。 $V_d/F = CL/F / k_{el}$

略語および用語の定義一覧：

ALP	Alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BECTS	Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes : 中心・側頭葉に棘波をもつ良性小児てんかん
BUN	Blood urea nitrogen : 血液尿素窒素
CK (CPK)	Creatine kinase (Creatine phosphokinase) : クレアチンキナーゼ (クレアチンホスホキナーゼ)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV : 精神障害の診断と統計の手引き 第4版
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品庁
GABA	γ-aminobutyric acid : γ-アミノ酪酸
GBP	Gabapentin : ガバペンチン
ILAE	International League Against Epilepsy
ITT	Intention To Treat : 治験薬が1回でも投与され, かつベースライン期および治療期において有効性評価に用いるてんかん発作が測定されている被験者集団
MITT	Modified Intent To Treat : 治験薬が28日以上投与され, かつベースライン期および治療期において有効性評価に用いるてんかん発作が28日以上測定されている被験者集団
PBO	Placebo : プラセボ
PK	Pharmacokinetics : 薬物動態学
PSUR	Periodic safety update report : 定期的安全性最新報告
Responder Rate	治療期12週間の28日あたりの発作頻度がベースライン期6週間の28日あたりの発作頻度よりも50%以上減少した被験者の割合
R Ratio	Response Ratio : $R \text{ Ratio} = \frac{T - B}{T + B}$ T : 治療期12週間の総発作回数を28日あたりの発作頻度に換算 (回/28日) B : ベースライン期6週間の総発作回数を28日あたりの発作頻度に換算 (回/28日)
SD	Standard deviation : 標準偏差

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 はじめに

ガバペンチンは、2006年7月26日に「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」の効能・効果で、成人患者を適用として、ガバペン[®]錠 200 mg, 300 mg, 400 mg が承認された。

今回、同様の効能・効果で、小児患者に対する用法・用量の追加を目的とする製造販売承認事項一部変更承認申請、ならびにシロップ剤（予定販売名：ガバペン[®]シロップ 5%）の剤形追加を目的とした製造販売承認申請を行う。

2.5.1.2 疾患の概念

てんかんは、「さまざまな成因によって起こる慢性の脳障害で、大脳ニューロンの過剰発射に由来する反復性発作（てんかん発作）を主徴とし、これに多彩な臨床症状および検査所見を伴う」と定義されている^{参考文献1)}。大脳皮質や海馬など発作感受性の高い脳の部位の錐体細胞は、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質により賦活化され、GABA（ γ -アミノ酪酸）を神経伝達物質として抑制性介在細胞によりフィードバック型の抑制を受けている。部分発作は、何らかの要因でシナプス後興奮性アミノ酸受容体の過剰な賦活やシナプス後 GABA_A 受容体の抑制が起きて興奮-抑制のバランスが破綻したことに因ると推測される。

2.5.1.3 てんかんの分類

日本を含む世界各国でてんかんの診断に広く使用されている ILAE（International League Against Epilepsy）による国際分類では、てんかんを、臨床症状と脳波所見の2つの要因を用いた「てんかん発作の分類」^{参考文献2)}と、発作症状や発症年齢が類似する疾患を症候群として組み込んだ「てんかんおよびてんかん症候群の分類」^{参考文献3)}の2つにより分類している。「てんかん発作の分類」では、てんかんの発作型は、発作起始部に一側半球の局所的な過剰放電を認める「部分（焦点性、局在性）発作」、両側半球の同期的な過剰放電を認める「全般発作」および「分類不能てんかん発作」に分類される。「てんかんおよびてんかん症候群の分類」により、「特発性」、「症候性」、症候性と推測されるがその病因が明らかではない「潜因性」に分類される。

ILAEの「てんかん発作の分類」では、部分発作の発作型は、単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作に分類される。単純部分発作は、脳の一部位に発生した神経細胞の電氣的活動の異常によって、発作発射部位に特有な症状を引き起こすが、意識障害を伴わないため発作の自覚がある。複雑部分発作は、神経細胞の電氣的活動の異常が脳の一部位に発生して意識の保持に関係した部位に拡がるため意識障害を伴う。複雑部分発作には、単純部分発作が先行して複雑部分発作に発展する場合と、発作開始時から複雑部分発作で始まる場合の2通りがある。二次性全般化発作は、単純部分発作あるいは複雑部分発作に始まり電氣的活動の異常が脳全体に拡がった結果、全般発作を引き起こすものである。単純部分発作あるいは複雑部分発作から二次性全般化発作に至るもの、単純部分発作から複雑部分発作を経て二次性全般化発作に至るものなどがある。

抗てんかん薬の有効性と発作型の間には密接な関係があるため、適切で有効なてんかん発作の薬物療法を行うためには、発作型の診断が正しく行われることが重要である。

2.5.1.4 疫学

てんかんは、頻度の高い中枢神経疾患の1つであり、世界中に5千万人の患者がおり、年間発生率は20~70/10万人といわれている^{参考文献4)}。先進国における発生率は43.4/10万人、途上国における発生率は68.7/10万人と報告されている^{参考文献5)}。厚生労働省の患者調査(2005年)によると、日本人の患者数は27.3万人と報告されているが^{参考文献6)}、一般には、てんかんの有病率は5-10/1000人といわれている^{参考文献7)}ため、日本国内におけるてんかん患者は約100万人と推定される^{参考文献8)}。岡山県で実施されたILAEの分類に基づいた13歳未満を対象とした調査では、有病率は人口1000人に対して8.9人と報告されており^{参考文献9)}、年齢による有病率の差はない。てんかんの発病は、乳幼児期が最も多く、その後小児期を通して減少している。18歳までに80%以上の患者が発病するという報告もある^{参考文献10)}。また、発病した年齢によりてんかんの主な原因が異なる。小児期においては、遺伝的素因の強い特発性のものが大半で、思春期以降はこの遺伝的素因の関与が加齢とともに減弱するために、特発性てんかんは稀である。一方、病歴、臨床症状、検査所見から明らかな病因の認められる症候性てんかんは、年齢にかかわらず起こりうる。小児期における症候性てんかんの原因は、先天奇形、外傷および髄膜炎・脳炎などの感染症が多い^{参考文献11)}。

2.5.1.5 てんかんの治療の現状と問題点

てんかん治療の目的は、てんかん発作の抑制である。発作の抑制は、日常生活の質を保ち、発作を繰り返すことによる二次的な脳損傷を防ぐとともに発作の難治化を防ぎ、てんかんの自然経過を良くすると考えられる。特に、小児てんかん患者では、発作による脳障害、薬物の副作用、教育やその他の社会的訓練の機会が制限されることなどにより障害が積み重なる。そのため、できるだけ早期に良好に、てんかん発作をコントロールすることが理想である。てんかん患者の70%が抗てんかん薬の単剤投与で発作が十分抑制される病態であり、これらのでんかん発作は重篤でないとされる。15%が複数の抗てんかん薬による発作抑制が可能であるが、残り15%の患者は多剤治療でも発作を十分抑制できない、いわゆる「難治性てんかん」で、適切に治療できずにいる^{参考文献12)}。難治性てんかんでは、繰り返される発作によって神経細胞に不可逆的に障害を与えるという医学的側面がある。特に、小児てんかん患者においては、その影響は大きく、学業成績が低下することが多い^{参考文献13)}。また、小児のでんかん患者の61%がDSM-IVで精神医学的な診断を受けているが、33%しか適切な治療を受けていないという報告もある^{参考文献14)}。さらに、患者の多くは、発作がいつ起こるかわからない不安、薬の服用・副作用、家庭内や周囲との葛藤、教育や就職、自立などの問題を抱える。

発症年齢や原因疾患に関わらず、てんかんの治療の主体は発作型に基づいて適切に選択された抗てんかん薬による薬物療法である。薬物治療は、まず、単剤治療を選択する。十分に単剤治療を試みても奏効しない場合には、可能な限り作用の異なる薬剤による併用治療を選択する。併用治療の欠点として、副作用の増加、他の薬剤との薬物相互作用、薬物相互作用を介した副作用、それぞれの抗てんかん薬の副作用と効果を評価することが難しくなること、服薬のコンプライア

ンスが不良になることなどがある。また、既存の多くの抗てんかん薬では、有効血中濃度に達していること、あるいは中毒域の血中濃度にまで至っていないことを確認するために、定期的な血中濃度モニタリングを要する。したがって、難治性てんかん患者の併用治療においては、異なる作用機序を有し、薬物相互作用や副作用の少ない薬剤を併用して、できるだけ早期に適切な薬剤により良好に発作抑制を行うことが望ましい^{参考文献15)}。

また、患者の状態に応じた用法用量の選択が可能になるように、同一の成分の薬剤であっても、錠剤、散剤、シロップ剤などの異なる剤形を有することは、難治性てんかん患者に新たな薬物治療の選択肢を増やすという点で有用である。

2.5.1.6 ガバペンチンの特徴

ガバペンチンの作用機序は、既存の抗てんかん薬とは異なり、 $\alpha_2\delta$ 電位依存性カルシウムチャネルの選択的阻害によるグルタミン酸を神経伝達物質とする興奮性神経系の抑制と推測される。また、血漿蛋白結合率が低く、体内でほとんど代謝されずに未変化体として尿中に排泄されることから、他の抗てんかん薬との相互作用を起こしにくい。さらに、忍容性が高く、薬物相互作用を起こす可能性が低いことから、定期的な薬物血中濃度モニタリングの必要がない。これらのことから、本剤は併用療法においても安全性が高く、有効な薬剤であると位置づけられている^{参考文献16)}。

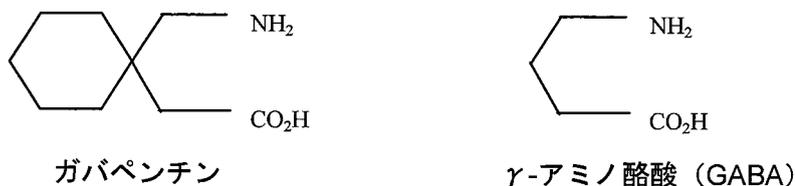
以上のことから、(1) ガバペンチンの小児てんかん患者への適用拡大、(2) シロップ剤の剤形追加は、国内の小児および成人の難治性てんかん患者に新たな治療の選択肢を増やし、てんかん治療に大きな役割を果たすと期待される。

2.5.1.7 開発の経緯

2.5.1.7.1 創薬および非臨床開発の経緯

ガバペンチンは、1991年ワーナーランバート・ドイツ Gödecke Research Instituteにて合成された γ -アミノ酪酸 (GABA) 誘導体である (図1)。構造上GABAに類似するが、GABA_A、GABA_B、ベンゾジアゼピン受容体に対する活性がなく、GABAの代謝や、通常の下では脳組織のGABA取り込みへの直接作用はない。さらに、放射活性リガンドを用いてグルタミン酸、NMDA、AMPA、カイニン酸、グリシン受容体などの各種受容体ならびに電位依存性カルシウムチャネル、ナトリウムチャネル、クロライドチャネル、カリウムチャネルにも結合しないことが確認された。

図1 ガバペンチンの化学構造



本剤の主な作用機序は、他の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有し、前シナプスにおける $\alpha_2\delta$ サブユニット結合を介した電位依存性カルシウムチャネルの阻害 (グルタミン酸などを神経伝達

物質とする興奮性神経系の抑制) であると推察されている。

2.5.1.7.2 外国における臨床開発の経緯

2.5.1.7.2.1 成人を対象とした臨床試験

西独において19■■年より第1相試験に着手し、19■■年、英国でてんかんの部分発作を対象に二重盲検比較試験(治験No.877-210P)を実施した。19■■年から19■■年にかけて、欧米その他の地域で、てんかんの部分発作を対象に第3相比較試験(治験No.945-5, 治験No.945-6, 治験No.945-9/10)および長期試験を実施した。これらの成績に基づき、1993年2月5日に英国で、12月30日に米国で、成人におけるてんかんの部分発作に対する併用療法として承認が得られ、2011年1月現在、世界90カ国以上で承認されている。また、欧州主要各国などでは、成人におけるてんかんの部分発作に対する単剤療法としても承認されている。(1.6 外国における使用状況等に関する資料)

2.5.1.7.2.2 小児を対象とした臨床試験

19■■年、米国において4~12歳の健康小児被験者を対象とした臨床薬理試験(治験No.945-202: 10 mg/kg単回経口投与)、および19■■年から19■■年にかけて1~48ヵ月齢の健康小児被験者を対象とした臨床薬理試験(治験No.945-296: 10 mg/kg単回経口投与)を実施した。19■■年から19■■年にかけて薬物治療でコントロールでき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に、二重盲検試験(治験No.945-86/186: プラセボ, 23~35 mg/kg/日)および長期試験(治験No.945-87/187: 23~60 mg/kg/日)を欧米その他の地域で実施した。また、19■■年に薬物治療でコントロールできない部分発作を有する1~36ヵ月齢の小児患者を対象に、二重盲検試験(治験No.945-305/405: プラセボ, 40 mg/kg/日)および長期試験(治験No.945-301/401: 40~60 mg/kg/日)を実施した。その結果、小児の部分発作(二次性全般化発作)に対する併用療法の有効性、安全性が確認され、1999年に英国において、6歳以上の小児におけるてんかんの部分発作に対する併用療法の適用が追加承認された。また、米国においては2000年に3歳以上の小児におけるてんかんの部分発作に対する併用療法の適応が追加承認されるなど、2011年1月現在、世界60カ国以上で小児てんかん患者に対する治療が承認されている。

2.5.1.7.3.2 国内第3相試験および長期試験

上述の助言を踏まえ、2008年1月から「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者」を対象とした第3相試験（治験No. A9451162）を開始し、その延長試験として長期試験（治験No. A9451165）を実施した。その結果、日本人小児のてんかん部分発作に対する本剤の有効性および安全性が確認された。

2.5.1.7.3.3 錠剤とシロップ剤の生物学的同等性試験

2009年10月に本剤の錠剤とシロップ剤の生物学的同等性を検討する臨床薬理試験（治験No. A9451168）を、日本人を含むアジア人を対象としてシンガポールにて実施した。その結果、ガバペンチンの錠剤とシロップ剤の生物学的同等性が確認された。

2.5.1.8 承認申請に用いる臨床データパッケージ

この度の承認申請における臨床データパッケージの概略を図2に示し、詳細な試験一覧を表2（国内試験）、表3（外国試験）および表4（臨床薬理試験）に示した。

国内で実施した、2つの臨床試験を評価資料とした。その内訳は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する有効性および安全性を検討した第3相試験（治験 No. A9451162）と、その延長試験である長期試験（治験 No. A9451165）である。

また、シロップ剤と錠剤の生物学的同等性を検討する目的で、日本人を含むアジア人を対象としてシンガポールにて実施した臨床薬理試験（治験 No. A9451168）を評価資料とした。

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

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

図2 小児適用およびシロップ剤追加のための臨床試験パッケージ

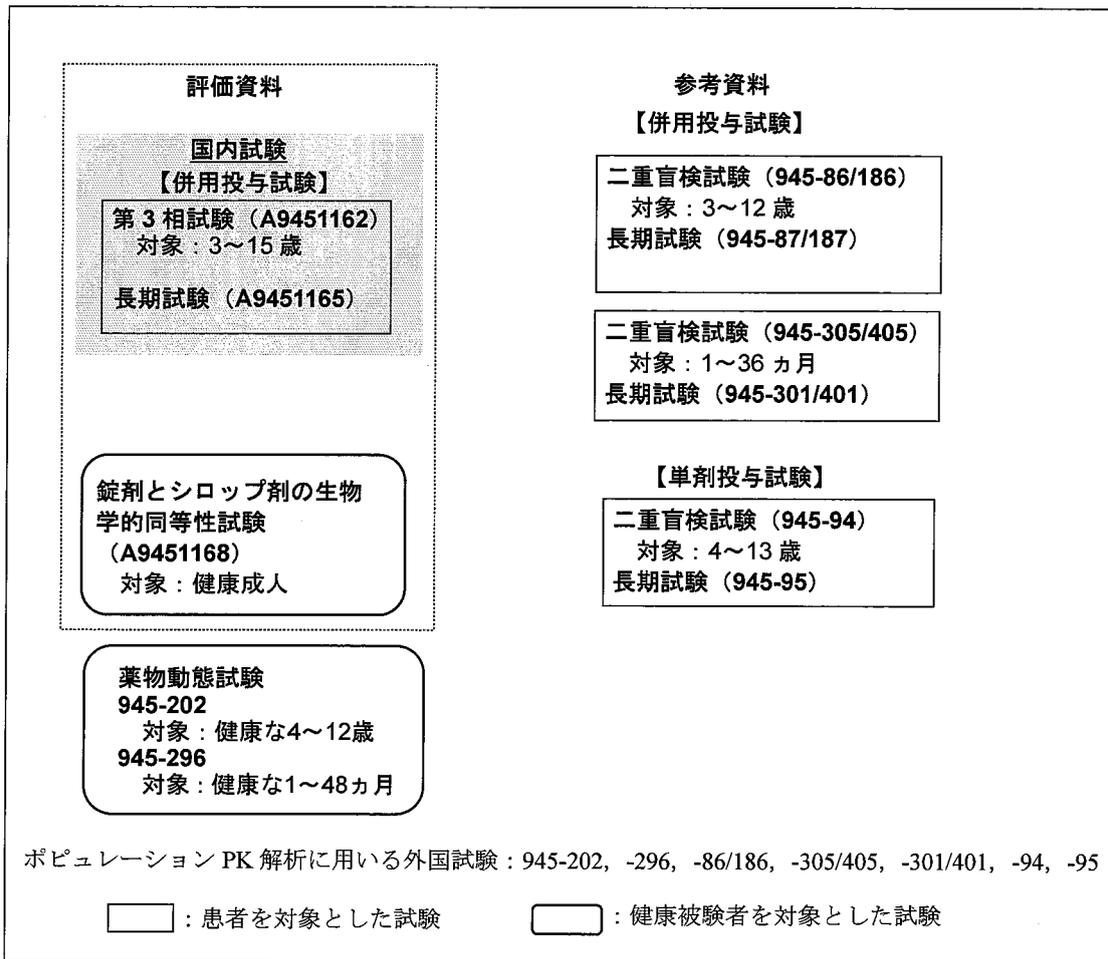


表 2 国内試験

試験の種類	治験 No. (CTD No.)	対象集団	ガバペンチンの投与量	投与期間	評価対象例	
併用投与	非盲検	A9451162 (5.3.5.2.1)	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児 (3~15歳)	3~4歳: 40 mg/kg/日 5~12歳: 25~35 mg/kg/日 13~15歳: 1200 または 1800 mg/日 剤形: シロップ剤 (3~12歳) 錠剤 (13~15歳)	12週間	GBP ^{a)} : 89例
	長期投与	A9451165 (5.3.5.2.2)	A9451162 の延長試験	3~4歳: 40~50 mg/kg/日 5~12歳: 25~50 mg/kg/日 13~15歳: 1200, 1800, 2400 mg/日 剤形: シロップ剤 (3~12歳) 錠剤 (13~15歳)	52週間	GBP ^{a)} : 65例

a) GBP: ガバペンチン群

表 3 外国試験

試験の種類	治験 No. (CTD No.)	対象集団	ガバペンチンの投与量	投与期間	評価対象例	
併用投与	プラセボ対照	945-86/186 (5.3.5.1.1)	難治性部分発作を有する小児 (3~12歳)	23~35 mg/kg/日 剤形: カプセル	12週間	PBO ^{a)} : 128例 GBP ^{b)} : 119例
	プラセボ対照	945-305/405 (5.3.5.1.2)	難治性部分発作を有する小児 (1~36ヵ月)	40 mg/kg/日 剤形: シロップ剤	3日間	PBO ^{a)} : 38例 GBP ^{b)} : 38例
	長期投与	945-87/187 (5.3.5.2.3)	945-86/186 の延長試験	23~60 mg/kg/日 剤形: カプセル	最長 26週間	GBP ^{b)} : 237例
	長期投与	945-301/401 (5.3.5.2.4)	945-305/405 の延長試験	40~60 mg/kg/日 剤形: シロップ剤	最長 104週間	GBP ^{b)} : 198例
単剤投与	プラセボ対照	945-94 (5.3.5.1.3)	中心・側頭葉に棘波をもつ良性小児てんかん (BECTS) 患者 (4~13歳)	30 mg/kg/日 剤形: カプセル	36週間	PBO ^{a)} : 112例 GBP ^{b)} : 113例
	長期投与	945-95 (5.3.5.2.5)	945-94 の延長試験	15~60 mg/kg/日 剤形: カプセル	最長 96週間	GBP ^{b)} : 191例

a) PBO: プラセボ群

b) GBP: ガバペンチン群

表 4 臨床薬理試験

試験の種類	治験 No. (CTD No.)	対象集団	ガバペンチンの投与量	投与期間	評価対象例
薬物動態	945-202 (5.3.3.1.1)	健康小児 (4~12 歳)	200, 300, 400 mg 剤形：カプセル	単回投与	GBP ^{a)} : 24 例
	945-296 (5.3.3.1.2)	健康小児 (1~48 ヶ月)	10 mg/kg 剤形：シロップ剤	単回投与	GBP ^{a)} : 26 例
生物学的同等性	A9451168 (5.3.1.2.1)	健康成人 (21~55 歳)	200 mg 剤形：錠剤, シロップ剤	単回投与	GBP ^{a)} : 26 例

a) GBP : ガバペンチン群

2.5.1.9 外国における承認状況

ガバペンチンは、1993年に英国および米国で成人におけるてんかん部分発作に対する併用療法として承認され、2011年1月現在、てんかん部分発作、末梢神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛の治療薬としてアジアを含め世界90カ国以上で承認されている。小児てんかん部分発作への適用については、部分発作に対する併用療法として1999年以降、欧州主要各国および米国で承認され、2011年1月現在、世界60カ国以上で承認を取得している。

欧米での承認内容は以下のとおりである（表5）。欧州においては、6歳以上の小児を適用としており、また、12歳以上を対象としては、単剤療法も承認されている。米国では、3歳以上の小児を適用として併用療法が承認されている。ガバペンチンのシロップ剤は、米国で販売されている。

表 5 欧米での承認状況（2011年1月現在）

	適応症	維持量
欧州*1	<u>てんかん</u> ➤ 成人および6歳以上の小児を対象とした二次性全般化を伴う、あるいは伴わない部分発作の併用療法 ➤ 成人および12歳以上の青少年を対象とした二次性全般化を伴う場合と伴わない場合の部分発作の治療における単剤療法	900~3600 mg/日 25~30 mg/kg/日（6歳以上の小児） 900~3600 mg/日
	<u>末梢神経障害性疼痛</u> ➤ 成人における疼痛を伴う糖尿病性ニューロパチーや帯状疱疹後神経痛等の末梢神経障害性疼痛の治療	900~3600 mg/日
	米国*2	<u>てんかん</u> ➤ 13歳以上のてんかん患者の二次性全般化を伴う、あるいは伴わない部分発作に対する併用療法 ➤ 3~12歳の小児の部分発作に対する併用療法 <u>帯状疱疹後神経痛</u> ➤ 成人の帯状疱疹後神経痛患者に対する治療

*1 : 欧州製品概要より抜粋, *2 : 米国添付文書より抜粋

2.5.1.10 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請資料に用いた臨床試験は、ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の下に実施された。

2.5.1.11 本剤の臨床的な位置づけ

てんかんは、頻度の高い中枢神経疾患の1つであり、特に、小児てんかんでは、繰り返される発作による不可逆的な神経細胞の障害による影響を最小限にとどめる目的で、できるだけ早期に適切な薬剤により良好な発作コントロールを行うことが理想である。また、てんかん患者の約30%は、単剤の抗てんかん薬治療では発作を十分抑制できない。しかし、複数の抗てんかん薬の使用は、副作用の増加、他の薬剤との薬物相互作用の発現、それぞれの抗てんかん薬の副作用と効果の評価の困難さ、服薬のコンプライアンス不良などの問題を有している。そのため、併用療法の際には、可能な限り作用機序が異なり相互作用が少ない抗てんかん薬を組み合わせるようにする工夫が必要となる。欧米では、2000年前後に相次いで数種類の新規抗てんかん薬が小児患者を適用として承認された。本剤は、既存の抗てんかん薬とは作用機序が異なり、副作用や薬物相互作用が少なく、薬物血中濃度のモニタリングを必要とせず、高い忍容性が認められているという特徴を有している。

本剤の小児患者に対する適用拡大と、シロップ剤の剤形追加により、小児および成人てんかん部分発作の患者に対して、多様な服薬方法を提供できることになり、てんかん治療に大きな役割を果たすと期待される。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

健康成人男性を対象にガバペンチン市販用シロップ剤における食事の影響およびガバペン[®]錠と国内市販用シロップ剤の生物学的同等性を検討した。その結果を以下に論ずる。

2.5.2.1 市販用シロップ剤における食事の影響

健康成人男性に、ガバペンチン（国内市販用シロップ剤 50 mg/mL）を 200 mg（4 mL）単回経口投与し、食事（高脂肪食：総エネルギー約 900～1000 kcal，総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合 56～60%）がガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した（5.3.1.2.1 治験 No.A9451168）。C_{max} および AUC₀₋₄₈ に関して、絶食時投与に対する摂食直後投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 83.96%（75.81～92.99%）および 105.50%（97.64～113.99%）であった。C_{max} に関しては、比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲内から外れたが、その程度は小さく、また、AUC₀₋₄₈ に関しては、比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲内であったことから、国内市販用シロップ剤投与時のガバペンチンの薬物動態は食事の影響を受けにくいものと考えられる。

2.5.2.2 ガバペン[®]錠 200 mg と国内市販用シロップ剤の生物学的同等性

健康成人男性に絶食時にガバペン[®]錠 200 mg 1 錠および国内市販用シロップ剤（50 mg/mL）4 mL を単回経口投与し、ガバペン[®]錠と国内市販用シロップ剤の剤形変更間の生物学的同等性を検討した（5.3.1.2.1 治験 No.A9451168）。その結果、C_{max} および AUC₀₋₄₈ に関して、ガバペン[®]錠 200 mg 1 錠投与後に対する国内市販用シロップ剤（50 mg/mL）4 mL 投与後の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 109.18%（97.66～122.07%）および 98.32%（90.57～106.73%）で、比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲内であった。したがって、ガバペン[®]錠 200 mg および国内市販用シロップ剤の生物学的同等性が確認され、ガバペン[®]錠と国内市販用シロップ剤の剤形変更間の生物学的同等性が確認された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

外国において健康小児（生後1ヵ月～12歳）を対象に、ガバペンチンを経口投与したときの薬物動態（5.3.3.1.1 治験 No.945-202, 5.3.3.1.2 治験 No.945-296）を検討した。また、ガバペンチンの小児における薬物動態および薬物動態に及ぼす内的要因（性、年齢、体重、人種および腎機能）を検討する目的で、日本人および外国人小児を対象にポピュレーション PK 解析を実施した。以下にその結果を論ずる。

2.5.3.1 小児における薬物動態

2.5.3.1.1 単回経口投与試験（5.3.3.1.1 治験 No. 945-202, 5.3.3.1.2 治験 No. 945-296）

外国人健康小児（1ヵ月～12歳）にガバペンチン約10 mg/kg を単回経口投与後の薬物動態パラメータを5歳未満および5歳以上に分けて表6に示す。

表6 5歳未満および5歳以上の小児に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	5歳未満 27例	5歳以上 21例
年齢 (歳)	1.6±1.4 (87.5)	9.3±2.3 (25.0)
体重 (kg)	10.5±4.3 (41.5)	36.0±9.3 (25.7)
CL _r (mL/min)	35.6±17.0 (47.8)	84.5±17.9 (21.1)
C _{max} (μg/mL)	3.74±1.25 (33.5)	4.52±1.19 (26.5)
t _{max} (h)	2.1±0.9 (40.6)	2.5±0.9 (36.8)
t _{1/2} (h)	4.3±1.7 (39.2)	4.7±0.6 (12.9)
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	25.6±10.4 (40.4)	36.0±9.4 (26.1)
CL/F (mL/min)	79.7±45.9 (57.5)	157.3±51.9 (33.0)
CL/F (mL/min/kg)	7.22±2.22 (30.8)	4.65±1.66 (35.8)
V _d /F (L)	29.6±25.7 (87.1)	64.4±25.3 (39.3)
V _d /F (L/kg)	2.63±1.37 (52.1)	1.96±1.09 (55.5)

投与量：約10 mg/kg, 平均値±標準偏差（変動係数%）

その結果、5歳未満の小児におけるAUC_{0-∞}は5歳以上の小児と比較して30%低かった。

また、外国人の成人被験者にガバペンチン800 mg^{注1)}（平均：8.6 mg/kg）および5歳以上の小児（5.3.3.1.1 治験 No. 945-202）にガバペンチン約10 mg/kg（平均：9.1 mg/kg）を単回投与したときの薬物動態パラメータを比較した。その結果を表7に示す。

注1) 初回申請 5.3.5.4.5 治験 No.945-57

表 7 外国人の成人被験者にガバペンチン 800 mg (平均 : 8.6 mg/kg) および 5 歳以上の小児にガバペンチン約 10 mg/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	成人 (4 例)	5 歳以上の小児 (21 例)
年齢範囲 (歳)	22~29	5~12
体重 (kg)	94.0±9.4 (10.0)	36.0±9.3 (25.7)
投与量 (mg/kg)	8.6±0.9 (10.1)	9.1±0.9 (9.5)
Cmax (µg/mL)	4.11±1.12 (27.2)	4.52±1.19 (26.5)
tmax (h)	3.3±0.5 (15.4)	2.5±0.9 (36.8)
t _{1/2} (h)	5.5±0.4 (7.1)	4.7±0.6 (12.9)
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	36.1±10.2 (28.3)	36.0±9.4 (26.1)
CL/F (mL/min)	388±87 (22.4)	157.3±51.9 (33.0)
CL/F (mL/min/kg)	4.11±0.84 (20.4)	4.65±1.66 (35.8)

平均値±標準偏差 (CV%)

その結果、5 歳以上の小児と成人に関して体重あたり同じ投与量を投与したとき、同様の曝露量 (Cmax および AUC_{0-∞}) が得られることが分かった。

以上の結果より、5 歳以上の小児における 30 mg/kg/日に相当する 5 歳未満の小児に対する投与量は、40 mg/kg/日と設定した。

2.5.3.2 ポピュレーション PK 解析

日本人小児てんかん患者、外国人健康小児被験者および外国人小児てんかん患者を対象に (341 例, 1057 点) ポピュレーション PK 解析を行った。ガバペンチンの薬物動態は、一次吸収を含む 1-コンパートメントモデル (ラグタイムあり) で記述した。変動要因として、見かけの全身クリアランス (CL/F) ではクレアチニンクリアランス、黒人および年齢が、見かけの分布容積 (Vd/F) に関しては、体重、てんかん患者/健康被験者が選択された。最終モデル構築後、CL/F および Vd/F に関して、外国人 (CL/F に関しては黒人以外の外国人) に対する日本人の比 (95%信頼区間) を算出したところ、それぞれ 96.2% (88.6%~104%) および 96.7% (74.6%~119%) であった。

2.5.3.3 成人における液剤での腎機能低下者に対する用量調節

シロップ剤の開発に伴い、錠剤における 2 日 1 回投与の条件を服薬遵守の観点からシロップ剤では 1 日 1 回投与の条件へ変更することを血漿中ガバペンチン濃度をシミュレーションすることにより検討した。シロップ剤での腎機能による投与量調整を図 3 に示す。錠剤での腎機能による投与量調整から変更した点を灰色で示す。

図3 シロップ剤での腎機能による投与量調整

クレアチニン クリアランス (mL/min)		≥60	30~59	15~29	5~14
1日 投与量 (mg/日)		600~2400	400~1000	200~500	100~200
投与量	初 日	1回 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 150 mg 1日 1回 <small>(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日に 1回を考慮する)*1</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 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 <small>(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 150 mg 1日 に1回を考慮する)*2</small>
	最 高 投 与 量				

*1: 錠剤での腎機能による投与量調整：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）

*2: 錠剤での腎機能による投与量調整：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）

2.5.4 有効性の概括評価

てんかんは頻度の高い中枢神経疾患の一つであり、乳幼児期に発病することが多い。また、小児期におけるてんかん発作の持続は脳障害を引き起こす可能性があるため、できるだけ早期に発作をコントロールすることが重要である。治療の主体となる薬物治療においては、単剤の抗てんかん薬では発作の抑制が困難な場合、可能な限り作用の異なる薬剤による併用治療を選択することになる。しかしながら、既存の抗てんかん薬においては、複数の抗てんかん薬を併用することにより薬物相互作用を起こす可能性のあるものが多く、併用による副作用の増加が問題となっている。そのため、小児患者に対して有効であり、異なる作用機序を有して、安全性および忍容性が高く、薬物相互作用がない新しい抗てんかん薬が強く望まれている。

2.5.4.1 有効性を検討した試験の概観

ガバペンチンは2006年7月に成人に対する「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」の効能・効果で承認された。本承認申請は、小児の難治性てんかん患者に対する同様の効能・効果での用法・用量の追加、ならびに成人を含めたシロップ剤の剤形追加を行うものである。

ガバペンチンの有効性の検討に用いた試験を表8に示した。国内では、国内第3相試験（治験 No.A9451162）とその延長試験である国内長期試験（治験 No.A9451165）の2試験を実施し、小児における有効性を評価した。主解析は、2011年12月に実施した医薬品医療機器総合機構との治験相談での助言に従い、国内第3相試験における主要評価項目であるR Ratio（平均値）の95%信頼区間の上限が外国第3相試験（治験 No.945-86/186）のプラセボ群のR Ratio（調整平均）を下回ることを確認することとした。そのため、参考として、国内第3相試験と同様の対象疾患および評価方法で実施した外国第3相試験（治験 No.945-86/186）の結果も示した。

表 8 有効性試験の要約

試験区分	治験 No.	試験デザイン	対象年齢・用量・剤形	投与例数	実施国	評価/参考
国内	A9451162	12週間 非盲検 多施設共同	3~4歳：40 mg/kg/日 5~12歳：25~35 mg/kg/日 13~15歳：1200, 1800 mg/日 剤形：シロップ剤（3~12歳） 錠剤（13~15歳）	89例	日本	評価
		A9451162 試験の 非盲検延長試験 (52週間)	3~4歳：40~50 mg/kg/日 5~12歳：25~50 mg/kg/日 13~15歳：1200, 1800, 2400 mg/日 剤形：シロップ剤（3~12歳） 錠剤（13~15歳）	65例	日本	評価
外国	945-86/186	12週間 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同	3~12歳 23~35 mg/kg/日またはプラセボ 剤形：カプセル	GBP： 119例 PBO： 128例	米国 ヨーロッパ ^{a)} 南アフリカ	参考

a) 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

2.5.4.1.1 試験デザイン

国内第3相試験（治験 No.A9451162）は非盲検試験として実施した。6週間のベースライン期に発作回数を確認後、ガバペンチンを他の抗てんかん薬と12週間併用投与し、有効性及び安全性を検討した。国内第3相試験の治療期終了後、継続投与を希望する患者は国内長期試験（治験 No.A9451165）へ移行し、ガバペンチンを継続投与することとした。国内第3相試験の維持用量は3～4歳は40 mg/kg/日、5～12歳は25～35 mg/kg/日、13～15歳は1200または1800 mg/日とした。なお、これらの維持用量は米国における推奨用量と同様とし、13歳～15歳の維持用量は日本における15歳以上の推奨用量の範囲内と設定した。

外国第3相試験（治験 No.945-86/186）はプラセボ対照、二重盲検比較試験として実施した。国内第3相試験と同様に、6週間のベースライン期にて発作回数を確認後、ガバペンチンを他の抗てんかん薬と12週間併用投与し、プラセボに対するガバペンチンの有効性及び安全性を検討した。維持用量は23～35 mg/kg/日とした。

国内第3相試験および外国第3相試験のいずれにおいても、3日間で維持用量まで漸増し、投与を終了または中止する際には1週間をかけて減量することとした。

2.5.4.1.2 対象集団

国内第3相試験と外国第3相試験のいずれにおいても、対象は他の抗てんかん薬で抑制できない部分発作（単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作）を有する患者とし、主な選択基準は同様であった。ただし、対象年齢は、国内第3相試験では3～15歳、外国第3相試験は3～12歳とした。

国内および外国第3相試験における被験者背景を表9に示した。国内第3相試験のMITT集団における男女の割合は、男児54.7%、女児45.3%であった。年齢の平均値は8.7歳であり、内訳は3～4歳12.8%、5～12歳69.8%、13～15歳17.4%であった。複雑部分発作が認められた被験者が90.7%と最も多く、二次性全般化発作は52.3%、単純部分発作は41.9%であった。ベースラインの発作頻度の中央値は28日あたり37.4回であった。併用抗てんかん薬数は、1剤11.6%、2剤41.9%、3剤46.5%と2剤および3剤併用例が多かった。

外国第3相試験における男女の割合、年齢、発作型、体重、身長、罹病期間等は、国内第3相試験と大きな差はなかった。ベースラインの発作頻度（中央値）については、外国第3相試験に比べ国内第3相試験で頻度が高かった。併用抗てんかん薬数は、国内第3相試験では2剤および3剤併用例が多かったが、外国第3相試験では2剤併用例が多く、1剤および3剤併用例の割合は同程度だった。

表 9 被験者背景 (MITT)

治験 No.		国内第 3 相試験	外国第 3 相試験		
		A9451162	945-86/186		
対象例数		N=86	プラセボ群 N=120	ガバペンチン群 N=113	
性別	男	47 (54.7)	68 (56.7)	54 (47.8)	
	女	39 (45.3)	52 (43.3)	59 (52.2)	
年齢 (歳)	平均値±SD	8.7±3.4	8.5±2.8	8.5±2.4	
	範囲	3~15	3~12	3~12	
	3~4 歳	11 (12.8)	13 (10.8)	8 (7.1)	
	5~12 歳	60 (69.8)	107 (89.2)	105 (92.9)	
	13~15 歳	15 (17.4)	—	—	
身長 (cm)	平均値±SD	128.4±22.1	132.4±16.6 ^{b)}	132.1±14.6 ^{c)}	
	範囲	86.4~179.5	96.0~170.0	100.0~170.0	
体重 (kg)	平均値±SD	30.8±15.2	33.0±12.3	31.9±11.3	
	範囲	11.4~85.6	17.0~75.4	16.5~70.5	
罹病期間 (年)	平均値±SD	6.5±3.4	6.0±3.0	6.2±2.9	
	範囲	1.0~15.2	0.3~12.2	0.3~12.0	
BL の発作頻度 (回/28 日)	中央値	37.4	28.0	25.4	
	範囲	2.7~423.3	1.3~698.0	2.7~2893.3	
発作型 (スクリーニング時) ^{a)}	単純部分発作	36 (41.9)	56 (46.7)	52 (46.0)	
	複雑部分発作	78 (90.7)	106 (88.3)	93 (82.3)	
	二次性全般化発作	45 (52.3)	62 (51.7)	67 (59.3)	
	欠伸発作	0	2 (1.7)	0	
	ミオクロニー発作	2 (2.3)	12 (10.0)	14 (12.4)	
	間代発作	0	1 (0.8)	2 (1.8)	
	強直発作	6 (7.0)	11 (9.2)	8 (7.1)	
	強直間代発作	4 (4.7)	12 (10.0)	14 (12.4)	
	脱力発作	3 (3.5)	8 (6.7)	8 (7.1)	
	非定型欠伸発作	0	5 (4.2)	6 (5.3)	
	分類不能てんかん発作	3 (3.5)	4 (3.3)	5 (4.4)	
	併用抗てんかん薬 (スクリーニング時)	1 剤	10 (11.6)	39 (32.5)	30 (26.5)
		2 剤	36 (41.9)	54 (45.0)	54 (47.8)
3 剤		40 (46.5)	27 (22.5)	29 (25.7)	
過去に投与を中止した抗てんかん薬数	なし	5 (5.8)	4 (3.3)	2 (1.8)	
	1~2 剤	25 (29.1)	32 (26.7)	25 (22.1)	
	3~4 剤	21 (24.4)	29 (24.2)	36 (31.9)	
	5 剤以上	35 (40.7)	55 (45.8)	50 (44.2)	

2.7.3.6 Table 1.1, 2.1, 3.1, 3.2 より引用

() : %

BL : ベースライン

a) 1 種類以上の発作型を有する場合がある。

b) N=119

c) N=110

2.5.4.1.3 解析方法

国内および外国第3相試験のいずれにおいても有効性の主解析対象集団はMITT集団とした。有効性の評価は、R Ratioを主要評価項目とし、Responder Rateおよび発作頻度減少率を副次評価項目とした。

国内第3相試験の主解析は、医薬品医療機器総合機構からの助言に従い、ガバペンチンのR Ratio（平均）の95%信頼区間の上限が外国第3相試験のプラセボ群の調整平均を下回ることを確認することとした。

なお、外国第3相試験では、R RatioおよびResponder Rateについて、プラセボ群とガバペンチン群の比較を行った。

各評価項目の定義

(1) R Ratio

$$\text{R Ratio} = (T-B) / (T+B)$$

T = 治療期12週間の総発作回数を28日あたりの発作頻度に換算（回/28日）

B = ベースライン期6週間の総発作回数を28日あたりの発作頻度に換算（回/28日）

R Ratioは-1から+1の範囲にあり、0は発作頻度に変化がないこと、正の値は発作頻度が増加したことを示す。-1は発作が完全に消失したことを示し、-0.333は発作頻度減少率の-50%に相当する。

(2) Responder Rate

投与前と比べて発作頻度が50%以上減少した被験者をResponderと定義し、その被験者の割合をResponder Rateとして示した。

(3) 発作頻度減少率

$$\text{発作頻度減少率 (\%)} = 100 (T-B) / B$$

2.5.4.2 試験成績

2.5.4.2.1 第3相試験

本項には、国内第3相試験（治験 No.A9451162）および外国第3相試験（治験 No.945-86/186）の結果を示した。

(1) 主要評価項目：R Ratio

国内第3相試験におけるR Ratioの平均値は-0.158であり、投与前に比べ発作が減少した（表10）。外国第3相試験におけるR Ratioの調整平均値は、プラセボ群で-0.072、ガバペンチン群で-0.161であった。プラセボ群に比べガバペンチン群のR Ratioは小さく、投与群の比較において統計的に有意な差が認められた（ $p=0.0407$ ）。

表10 R Ratio (MITT)

治験 No.	投与薬剤	評価例数	平均値 ^{b)}	95%信頼区間	投与群の比較		
国内試験 A9451162	ガバペンチン	86	-0.158	[-0.221, -0.096]	—		
外国試験 ^{a)} 945-86/186	プラセボ	120	-0.072	—	差	95%信頼区間	p値
	ガバペンチン	113	-0.161		-0.089	[-0.174, -0.004]	0.0407

総括報告書 治験 No.A9451162 Table 13.4.1.1, 治験 No.945-86/186 Table 13 より引用

a) 分散分析, 主効果モデル

b) 外国試験は調整平均値

国内第3相試験の主解析は、R Ratio（平均値）の95%信頼区間の上限が外国第3相試験のプラセボ群の調整平均値を下回ることを確認することとした。

国内第3相試験のR Ratioの95%信頼区間は-0.221～-0.096であった。一方、外国第3相試験のプラセボ群の調整平均値は-0.072であり、国内第3相試験の95%信頼区間の上限は外国第3相試験のプラセボ群の調整平均値を下回ることが確認された。

(2) 副次評価項目

投与前に比べ発作頻度が 50%以上減少した被験者を Responder と定義し、Responder の割合 (Responder Rate) を表 11 に示した。

国内第 3 相試験における Responder Rate は 19.8% (17/86 例) であった。

外国第 3 相試験における Responder Rate はプラセボ群で 17.5% (21/120 例)、ガバペンチン群で 21.2% (24/113 例) であった。プラセボ群に比べてガバペンチン群での Responder Rate が高かったが、統計的に有意な差は認められなかった (p=0.335)。

表 11 Responder Rate (MITT)

治験 No.	投与薬剤	評価例数	Responder	Responder Rate	投与群の比較 p 値 ^{a)}
国内試験 A9451162	ガバペンチン	86	17	19.8%	—
外国試験 945-86/1/86	プラセボ	120	21	17.5%	0.335
	ガバペンチン	113	24	21.2%	

総括報告書 治験 No.A9451162 Table 13.4.2.1, 治験 No.945-86/186 Table 16 より引用

a) CMH 検定

発作頻度減少率の中央値および平均値を表 12 に示した。

国内第 3 相試験における発作頻度減少率の中央値は-24.4%であり、発作の減少が認められた。

外国第 3 相試験における発作頻度減少率の中央値はプラセボ群-6.5%、ガバペンチン群-16.9% であった。プラセボ群に比べガバペンチン群の発作頻度減少の程度は大きく、投与群の差 (中央値) の 95%信頼区間は-25.2~-2.1 であり 0 を含まなかった。

表 12 発作頻度減少率 (MITT)

治験 No.	投与薬剤	評価例数	中央値	平均値	投与群の比較	
国内試験 A9451162	ガバペンチン	86	-24.4	-16.0	—	
外国試験 945-86/1/86	プラセボ	120	-6.5	7.9	差 ^{a)}	差の 95%CI
	ガバペンチン	113	-16.9	-10.4	-13.3	[-25.2, -2.1]

総括報告書 治験 No.A9451162 Table 13.4.3.1, 治験 No.945-86/186 Table 19, C.14 より引用

単位: %

a) 中央値の差

2.5.4.2.2 長期試験

長期投与における有効性は、国内長期試験（治験 No.A9451165）により評価した。なお、当該試験は先行して実施した国内第3相試験（治験 No.A9451162）からの移行例を対象としたことから、参考として、国内第3相試験の有効性の経時的推移を併せて示した（表13）。

長期試験における R Ratio の平均値（先行試験の投与期間も含めた週で表示）は、13～20 週-0.263、29～36 週-0.300、37～48 週-0.280 であり、投与期間を通して発作の減少が認められた。

Responder Rate および発作頻度減少率についても、R Ratio と同様に投与期間を通して発作の減少が認められた。

表 13 国内試験における有効性評価項目の経時的推移（ITT）

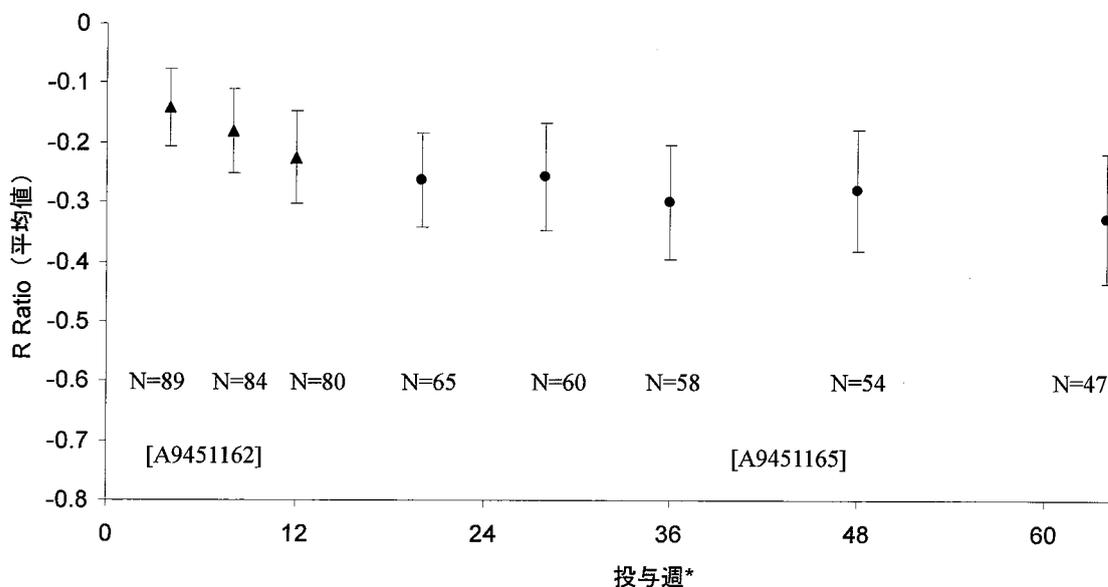
治験 No.	第3相：A9451162			長期：A9451165				
	1～4 週	5～8 週	9～12 週	13～20 週 (1～8 週)	21～28 週 (9～16 週)	29～36 週 (17～24 週)	37～48 週 (25～36 週)	49～64 週 (37～52 週)
評価例数	89	84	80	65	60	58	54	47
R Ratio	-0.141	-0.181	-0.225	-0.263	-0.256	-0.300	-0.280	-0.327
Responder Rate	24.7% (22 例)	25.0% (21 例)	30.0% (24 例)	35.4% (23 例)	40.0% (24 例)	39.7% (23 例)	40.7% (22 例)	46.8% (22 例)
発作頻度減少率	-19.7%	-25.6%	-29.8%	-34.2%	-33.0%	-42.0%	-41.6%	-49.2%

総括報告書 治験 No.A9451162 Table 13.4.1.2, 13.4.2.2, 13.4.3.2, 治験 No.A9451165 Table 13.4.1, 13.4.2, 13.4.3 より引用

R Ratio：平均値，発作頻度減少率：中央値

()：長期試験の開始時を起点とした場合の投与週

図 4 R Ratio の推移（平均値，95%信頼区間）



*長期試験については先行試験の治験期間を含めた週を提示した。

国内長期試験では、維持量（3～4歳：40 mg/kg/日，5～12歳：25～35 mg/kg/日，13～15歳：1200 または 1800 mg/日）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，13～15歳では2400 mg/日とした。

最高投与量における有効性を検討するため、投与期間が37～52週であった5期部分集団について、5期における投与量に基づき3群に分け、投与量別のR Ratioを算出した（表14）。

5期部分集団は47例であり、5期における投与量の内訳は、維持量を投与した26例、維持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。

5期において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被験者集団と同様に、治験期間を通して発作の減少が認められた。

表 14 国内長期試験における投与量別の R Ratio（平均値）

治験 No.A9451165	1～8 週 (1 期)	9～16 週 (2 期)	17～24 週 (3 期)	25～36 週 (4 期)	37～52 週 (5 期)
有効性評価対象例数 (ITT)	65	60	58	54	47
全体の 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、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

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

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

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

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

2.5.4.2.3 特別な集団における有効性

国内第3相試験および外国第3相試験を対象として、性、年齢、罹病期間、ベースラインの発作頻度、剤形、併用抗てんかん薬数、過去に投与を中止した抗てんかん薬数の影響を検討した（2.7.3表19，20参照）。

国内第3相試験では、いずれも部分集団においてもR Ratioは-0.328～-0.040と負の値であり、発作の減少が認められた。外国第3相試験では、評価例数が少ない集団（年齢3～4歳および過去に併用抗てんかん薬の投与を中止したことがない集団）を除き、いずれの部分集団においてもプラセボ群に比べガバペンチン群のR Ratioの値は小さく、発作の減少が認められた。

以上のことから、有効性評価に明らかな影響を及ぼす因子はないものと考えられた。

2.5.4.3 有効性のまとめ

- 国内第3相試験における R Ratio の平均値は-0.158 であり、投与前に比べ発作が減少した。また、R Ratio (平均値) の 95%信頼区間は-0.221~-0.096 であり、95%信頼区間の上限は外国第3相試験のプラセボ群の調整平均値 (-0.072) を下回ることが確認された。
- 国内第3相試験において、副次評価項目である Responder Rate, 発作頻度減少率からもガバペンチンによる発作の減少が示され、主要評価項目である R Ratio の結果を支持するものであった。
- 外国第3相試験においても、R Ratio, Responder Rate, 発作頻度減少率の結果から、ガバペンチン群における発作頻度の減少が認められた。また、主要評価項目である R Ratio のプラセボ群とガバペンチン群の比較において統計的に有意な差が示された。
- 国内長期試験において、投与期間を通じて発作の減少が認められ、効果が維持された。

以上のことから、ガバペンチンの併用療法は既存の抗てんかん薬では発作の抑制が十分でない部分発作を有する 3~15 歳の小児患者に対して発作抑制効果を示し、長期投与においても効果が維持された。このことから、小児に対する薬物治療の選択肢として有効な薬剤であると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 背景および概観

ガバペンチンの安全性について、小児患者を対象とした国内第3相試験（治験 No.A9451162）と国内長期試験（治験 No.A9451165）を用いて検討した（表2）。また、外国第3相試験（治験 No.945-86/186）および外国長期試験（治験 No.945-87/187）は、ともに国内試験と同様の試験デザインで実施されたことから、それぞれの結果を示した（表16）。その他、国内試験と対象疾患または試験デザインが異なる外国試験4試験（1～36カ月の小児を対象とした2試験および単剤療法の検討を行った2試験）については、ガバペンチンの包括的な安全性の検討を目的とした併合解析の結果として2.7.4項に示し、個々の試験の結果はそれぞれ2.7.6項に示した。

表15 国内試験（評価資料）

試験の種類	治験 No. (CTD No.)	対象集団	ガバペンチンの投与量	投与期間	評価対象例
併用投与	非盲検 A9451162 (5.3.5.2.1)	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児（3～15歳）	3～4歳：40 mg/kg/日 5～12歳：25～35 mg/kg/日 13～15歳：1200, 1800 mg/日 剤形：シロップ剤（3～12歳） 錠剤（13～15歳）	12週間	GBP：89例
	長期投与 A9451165 (5.3.5.2.2)	A9451162の延長試験	3～4歳：40～50mg/kg/日 5～12歳：25～50 mg/kg/日 13～15歳：1200, 1800, 2400 mg/日 剤形：シロップ剤（3～12歳） 錠剤（13～15歳）	最長52週間	GBP：65例

表16 外国試験（参考資料）

試験の種類	治験 No. (CTD No.)	対象集団	ガバペンチンの投与量	投与期間	評価対象例
併用投与	プラセボ対照 945-86/186 (5.3.5.1.1)	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児（3～12歳）	23～35 mg/kg/日 剤形：カプセル	12週間	PBO：128例 GBP：119例
	945-305/405 (5.3.5.1.2)	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（1～36ヵ月）	40 mg/kg/日 剤形：シロップ剤	3日間	PBO：38例 GBP：38例
	長期投与 945-87/187 (5.3.5.2.3)	945-86/186の延長試験	23～60 mg/kg/日 剤形：カプセル	最長24週間	GBP：237例
	945-301/401 (5.3.5.2.4)	945-305/405の延長試験	40～60 mg/kg/日 剤形：シロップ剤	最長104週間	GBP：198例
単剤投与	プラセボ対照 945-94 (5.3.5.1.3)	部分発作または二次性全般化強直間代発作を中心・側頭葉に棘波をもつ良性小児てんかん（BECTS）を有する小児（4～13歳）	30 mg/kg/日 剤形：カプセル	36週間	PBO：112例 GBP：113例
	長期投与 945-95 (5.3.5.2.5)	945-94の延長試験	15～60 mg/kg/日 剤形：カプセル	最長96週間	GBP：191例

2.5.5.2 対象集団

国内第3相試験（治験 No.A9451162）では89例に治験薬が投与され、80例が治験を完了した。このうち65例は長期試験（治験 No.A9451165）へ移行し、引き続きガバペンチンの投与を継続した。投与期間の中央値は、第3相試験で85.0日、長期試験で359.0日であった。

外国第3相試験（治験 No.945-86/186）ではプラセボ群128例、ガバペンチン群119例に治験薬が投与され、プラセボ群100例、ガバペンチン群98例が治験を完了した。外国長期試験（治験 No.945-87/187）では237例に治験薬が投与され、169例が治験を完了した。投与期間の中央値は、第3相試験で84.0日、長期試験で169.0日であった。

国内第3相試験における年齢の平均値は8.7歳であり、その内訳は3～4歳12.4%、5～12歳70.8%、13～15歳16.9%であった。罹病期間の平均値は6.6年、併用抗てんかん薬数は2剤および3剤併用例が多かった。

併用抗てんかん薬数は、国内第3相試験では2剤および3剤併用例が多かったが、外国第3相試験では2剤併用例が最も多く、1剤および3剤併用例の割合は同程度だった。その他の項目については、国内第3相試験と外国第3相試験で大きな差は認められなかった。

表 17 人口統計学的特性

治験 No.	国内：A9451162 (N=89)	外国：945-86/186	
		プラセボ群 (N=128)	ガバペンチン群 (N=119)
性別 男	49 (55.1)	75 (58.6)	59 (49.6)
性別 女	40 (44.9)	53 (41.4)	60 (50.4)
年齢 平均値±SD	8.7±3.4	8.4±2.7	8.5±2.4
(歳) 範囲	3～15	3.0～12.0	3.0～12.0
体重 平均値±SD	30.5±15.1	32.1±11.7 ^{a)}	31.6±11.1 ^{b)}
(kg) 範囲	11.4～85.6	15.5～73.1	15.9～67.5
身長 平均値±SD	128.2±21.8	131.3±16.7 ^{a)}	131.3±14.7 ^{b)}
(cm) 範囲	86.4～179.5	96～175	99～170
罹病期間 (年)			
平均値	6.6	5.4	5.7
範囲	1.0～15.2	<1～11.9	<1～11.3
併用抗てんかん薬数			
1 剤	10 (11.2)	44 (34.4)	31 (26.1)
2 剤	39 (43.8)	57 (44.5)	58 (48.7)
3 剤	40 (44.9)	27 (21.1)	30 (25.2)
過去に投与を中止した 抗てんかん薬数			
0 剤	5 (5.6)	5 (3.9)	2 (1.7)
1～2 剤	25 (28.1)	33 (25.8)	26 (21.8)
3～4 剤	22 (24.7)	29 (22.7)	38 (31.9)
5 剤以上	37 (41.6)	61 (47.7)	53 (44.5)

総括報告書 治験 No.A9451162 Table 13.2.1, 13.2.2.1, 13.2.2.2, () : %
治験 No.945-86/186 Table 5, 6, 7 より引用

a) N=126

b) N=115

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的良好にみられる有害事象

国内第3相試験（治験 No.A9451162）における因果関係を問わない有害事象の発現率は 87.6%（78/89 例）、因果関係を否定できない有害事象の発現率は 52.8%（47/89 例）であった（表 18）。発現率の高い因果関係を問わない有害事象（5%以上に発現）は傾眠、鼻咽頭炎、インフルエンザ、転倒・転落、咽頭炎、下痢、挫傷、発疹、発熱であり、発現率の高い因果関係を否定できない有害事象（3%以上に発現）は傾眠、食欲亢進、痙攣であった。重症度は軽度または中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

表 18 主な有害事象：国内第3相試験（治験 No.A9451162）

因果関係	問わない	否定できない
有害事象発現例数 (N=89)	78 (87.6)	47 (52.8)
発現件数	218	73
傾眠	35 (39.3)	35 (39.3)
鼻咽頭炎	24 (27.0)	1 (1.1)
インフルエンザ	9 (10.1)	0
転倒・転落	7 (7.9)	1 (1.1)
咽頭炎	7 (7.9)	0
下痢	6 (6.7)	1 (1.1)
挫傷	6 (6.7)	0
発疹	5 (5.6)	2 (2.2)
発熱	5 (5.6)	0
上気道感染	4 (4.5)	0
食欲亢進	3 (3.4)	3 (3.4)
痙攣	3 (3.4)	3 (3.4)
悪心	3 (3.4)	2 (2.2)
運動失調	3 (3.4)	2 (2.2)
鼻炎	3 (3.4)	1 (1.1)
結膜炎	3 (3.4)	0
擦過傷	3 (3.4)	0
流涎過多	2 (2.2)	2 (2.2)
体重増加	2 (2.2)	2 (2.2)
気分変化	2 (2.2)	2 (2.2)
感情不安定	2 (2.2)	2 (2.2)
複視	2 (2.2)	1 (1.1)
浮動性めまい	2 (2.2)	1 (1.1)
頭痛	2 (2.2)	1 (1.1)
注意欠陥多動性障害	2 (2.2)	1 (1.1)
好中球減少症	2 (2.2)	0
口内炎	2 (2.2)	0
気管支炎	2 (2.2)	0
感染	2 (2.2)	0
レンサ球菌感染	2 (2.2)	0
節足動物咬傷	2 (2.2)	0
関節捻挫	2 (2.2)	0
引っかき傷	2 (2.2)	0
皮下血腫	2 (2.2)	0
てんかん	2 (2.2)	0
上気道の炎症	2 (2.2)	0
湿疹	2 (2.2)	0

2.7.4.7 Table 6.1 より引用

() : %

2%以上に発現した有害事象を提示

国内長期試験（治験 No.A9451165）における因果関係を問わない有害事象の発現率は 89.2%（58/65 例）、因果関係を否定できない有害事象の発現率は 20.0%（13/65 例）であった（表 19）。発現率の高い因果関係を問わない有害事象（5%以上に発現）は鼻咽頭炎、傾眠、インフルエンザ、発熱、下痢、齲歯、嘔吐、気管支炎、咽頭炎、上気道感染、節足動物咬傷、転倒、湿疹であり、発現率の高い因果関係を否定できない有害事象（3%以上に発現）は傾眠であった。

重症度はほとんどが軽度または中等度であり、重度の有害事象は同一被験者に認められた 2 件（脳症、てんかん重積状態）のみであった。発現時期別の集計において、発現時期が投与 25 週以降に偏っている有害事象はなく、長期投与時に特異的に発現した有害事象はなかった（2.7.4 項 表 28）。

表 19 主な有害事象：国内長期試験（治験 No.A9451165）

因果関係	問わない	否定できない
有害事象発現例数 (N=65)	58 (89.2)	13 (20.0)
発現件数	207	17
鼻咽頭炎	28 (43.1)	1 (1.5)
傾眠	10 (15.4)	7 (10.8)
インフルエンザ	9 (13.8)	0
発熱	8 (12.3)	0
下痢	7 (10.8)	0
齲歯	5 (7.7)	0
嘔吐	4 (6.2)	0
気管支炎	4 (6.2)	0
咽頭炎	4 (6.2)	0
上気道感染	4 (6.2)	0
節足動物咬傷	4 (6.2)	0
転倒	4 (6.2)	0
湿疹	4 (6.2)	0
痙攣	3 (4.6)	1 (1.5)
アレルギー性結膜炎	3 (4.6)	0
関節捻挫	3 (4.6)	0
挫傷	3 (4.6)	0
結膜炎	2 (3.1)	0
悪心	2 (3.1)	0
歩行障害	2 (3.1)	0
胃腸炎	2 (3.1)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (3.1)	0
中耳炎	2 (3.1)	0
レンサ球菌感染	2 (3.1)	0
頭部損傷	2 (3.1)	0
損傷	2 (3.1)	0
引っかき傷	2 (3.1)	0
熱傷	2 (3.1)	0
関節痛	2 (3.1)	0
皮膚乳頭腫	2 (3.1)	0
運動失調	2 (3.1)	0
咳嗽	2 (3.1)	0
鼻出血	2 (3.1)	0
鼻漏	2 (3.1)	0
紅斑	2 (3.1)	0

2.7.4.7 Table 7.1 より引用

() : %

2%以上に発現した有害事象を提示

国内試験と同様の対象疾患および治験デザインで実施した外国試験において認められた主な有害事象を表 20（第 3 相試験：治験 No.945-86/186）および表 21（長期試験：治験 No.945-87/187）に示した。

外国第 3 相試験における有害事象の発現率は、プラセボ群 51.6% (66/128 例)、ガバペンチン群 63.0% (75/119 例) であり、因果関係を否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 20.3% (26/128 例)、ガバペンチン群 33.6% (40/119 例) であった。発現率の高い因果関係を問わない有害事象 (5% 以上に発現) はプラセボ群では咽頭炎、悪心・嘔吐、上気道感染、頭痛であり、ガバペンチン群ではウイルス感染、発熱、咽頭炎、悪心・嘔吐、傾眠、敵意、上気道感染、頭痛、鼻炎であった。発現率の高い因果関係を否定できない有害事象 (3%以上に発現) は、プラセボ群では傾眠、ガバペンチン群では傾眠、敵意、悪心・嘔吐であり、これらはプラセボ群に比べガバペンチン群の発現率が高かった。

表 20 主な有害事象：外国第 3 相試験（治験 No.945-86/186）

因果関係	問わない		否定できない	
	プラセボ群 (N=128)	ガバペンチン群 (N=119)	プラセボ群 (N=128)	ガバペンチン群 (N=119)
有害事象発現例数	66 (51.6)	75 (63.0)	26 (20.3)	40 (33.6)
発現件数	131	174	43	69
ウイルス感染	4 (3.1)	13 (10.9)	0	0
発熱	4 (3.1)	12 (10.1)	0	0
咽頭炎	11 (8.6)	10 (8.4)	0	1 (0.8)
悪心・嘔吐	9 (7.0)	10 (8.4)	2 (1.6)	4 (3.4)
傾眠	6 (4.7)	10 (8.4)	6 (4.7)	9 (7.6)
敵意	3 (2.3)	9 (7.6)	3 (2.3)	8 (6.7)
上気道感染	8 (6.3)	7 (5.9)	0	0
頭痛	8 (6.3)	6 (5.0)	2 (1.6)	3 (2.5)
鼻炎	6 (4.7)	6 (5.0)	0	0
情動不安定	2 (1.6)	5 (4.2)	1 (0.8)	3 (2.5)
疲労	2 (1.6)	4 (3.4)	2 (1.6)	3 (2.5)
体重増加	1 (0.8)	4 (3.4)	1 (0.8)	2 (1.7)
気管支炎	1 (0.8)	4 (3.4)	0	0
痙攣	4 (3.1)	3 (2.5)	3 (2.3)	3 (2.5)
下痢	4 (3.1)	3 (2.5)	1 (0.8)	0
浮動性めまい	2 (1.6)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
運動過多	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)	3 (2.5)
呼吸器感染	1 (0.8)	3 (2.5)	0	0
咳嗽	4 (3.1)	2 (1.7)	0	0
食欲不振	3 (2.3)	2 (1.7)	3 (2.3)	2 (1.7)
中耳炎	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0

2.7.4.7 Table 8.1 より引用

() : %

いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を提示

外国第3相試験（治験 No.945-86/186）からの移行例を対象として実施した外国長期試験（治験 No.945-87/187）における有害事象の発現率は65.8%（156/237例）であり、因果関係を否定できない有害事象の発現率は31.2%（74/237例）であった（表21）。発現率の高い因果関係を問わない有害事象（5%以上に発現）は咽頭炎、傾眠、鼻炎、悪心・嘔吐、発熱、上気道感染、頭痛、ウイルス感染、痙攣、情動不安定、下痢であった。発現率の高い因果関係を否定できない有害事象（3%以上に発現）は、傾眠、痙攣、情動不安定、疲労、敵意であった。因果関係を問わず、発現率の高い有害事象は外国第3相試験と同様であった。また、発現時期別の有害事象の集計において、発現時期が投与17週以降に偏っている事象はなく、長期投与時に特異的に認められた有害事象はなかった（2.7.4項表29）。

表21 主な有害事象：外国長期試験（治験 No.945-87/187）

因果関係	問わない	否定できない
有害事象発現例数 (N=237)	156 (65.8)	74 (31.2)
発現件数	406	125
咽頭炎	25 (10.5)	0
傾眠	24 (10.1)	20 (8.4)
鼻炎	23 (9.7)	1 (0.4)
悪心・嘔吐	20 (8.4)	2 (0.8)
発熱	15 (6.3)	1 (0.4)
上気道感染	15 (6.3)	0
頭痛	13 (5.5)	4 (1.7)
ウイルス感染	13 (5.5)	0
痙攣	12 (5.1)	9 (3.8)
情動不安定	12 (5.1)	8 (3.4)
下痢	12 (5.1)	1 (0.4)
疲労	11 (4.6)	8 (3.4)
中耳炎	11 (4.6)	0
運動失調	10 (4.2)	6 (2.5)
敵意	9 (3.8)	7 (3.0)
咳嗽	8 (3.4)	0
錯乱	7 (3.0)	3 (1.3)
胃腸炎	7 (3.0)	1 (0.4)
気管支炎	7 (3.0)	0
運動過多	6 (2.5)	5 (2.1)
腹痛	6 (2.5)	4 (1.7)
神経過敏	5 (2.1)	5 (2.1)
浮動性めまい	5 (2.1)	3 (1.3)
発疹	5 (2.1)	1 (0.4)
下気道感染	5 (2.1)	0

2.7.4.7 Table 9.1 より引用

() : %

2%以上に発現した有害事象を提示

ガバペンチンの包括的な安全性の検討を目的とした外国試験併合解析の結果、有害事象の発現率および発現率の高かった有害事象は、概ね国内試験と同様であった（2.7.4.2.1.1.2 (3) 外国試験併合参照）。

2.5.5.3.2 死亡およびその他の重篤な有害事象

本項では国内 2 試験（治験 No.A9451162, A9451165）および外国 6 試験（治験 No.945-86/186, 945-87/187, 945-305/405, 945-301/401, 945-94, 945-95）の結果を示した。

(1) 死亡

国内試験において死亡例は認められなかった。

外国 6 試験では 8 例の死亡例が認められた（いずれも治験 No.945-301/401）。これらの死亡例の一覧を表 22 に示した。これらの 8 例はいずれも治験責任（分担）医師により、治験薬との因果関係は「なし」あるいは「おそらくなし」と判定された。それぞれの死亡例の詳細は第 5 部に添付した。

表 22 死亡例の一覧：外国 6 試験^{a)}

治験 No.	被験者 ID	月齢 ^{b)} /性別	発現日	消失日	投与量		死亡に至った 重篤な有害事象 (基本語)	重症度	因果関係	治験薬に対 する処置
					(mg/日)	(mg/kg/日)				
945-301/401	8008	35.7/女	516	518	900	84.9	呼吸窮迫	重度	なし	なし
	12001	59.3/男	567	569	600	58.8	胸膜障害	重度	おそらくなし	なし
			567	569	600	58.8	汎血球減少症	重度	おそらくなし	中止
			567	569	600	58.8	呼吸窮迫	重度	おそらくなし	中止
			568	569	0	0	敗血症	重度	おそらくなし	中止
	35501	23.8/女	218	222	600	65.9	昏睡	重度	なし	中止
	38501	19.8/女	276	280	450	66.2	敗血症	重度	おそらくなし	中止
	75501	20.7/男	68	69	0	0	発熱	中等度	なし	中止
			69	69	0	0	心肺不全	重度	なし	なし
	101004	41.6/女	518	520	750	65.8	肺炎	重度	おそらくなし	中止
201502	29.5/男	624	628	525	109.4	肺炎	重度	なし	中止	
204002	45.1/女	592	592	600	52.2	呼吸障害	重度	なし	中止	

2.7.6 項より引用

a) 治験 No.945-86/186, 945-305/405, 945-94, 945-87/187, 945-301/401, 945-95。死亡例が報告されたのは 945-301/401 試験のみであった。

b) 死亡に至った重篤な有害事象発現時の月齢

(2) 重篤な有害事象

国内 2 試験において認められた重篤な有害事象の一覧を表 23 に示した。

第 3 相試験（治験 No.A9451162）では 3 例に重篤な有害事象が報告された。このうち 1 例（胃腸炎）は治験薬投与前、1 例（細菌感染）は後観察期以降（最終投与 22 日後）に発現したものであった。治療中に重篤な有害事象が発現したのは 1 例（咽頭炎）であり、治験薬との因果関係はないと判定された。なお、これらの 3 例はいずれも回復した。

長期試験では 2 例に重篤な有害事象が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。1 例（脳症・てんかん重積状態）は処置として治験薬の投与が中止された後、回復し、他の 1 例（気管支肺炎）は治験薬に対する処置を要することなく回復した。

表 23 因果関係を問わない重篤な有害事象：国内試験

治験 No.	被験者 ID	年齢 ^{a)} /性別	投与量		発現日 ^{b)}	重篤な有害事象 (基本語)	重症度	因果関係	治験薬に 対する処置	転帰
			(mg/日)	(mg/kg/日)						
A9451162	10041004	4/男	N/A	N/A	-34	胃腸炎	N/A	N/A	N/A	回復
	10061001	13/男	1800	21.3	59	咽頭炎	中等度	なし	なし	回復
	10211007	9/男	100	3.2	114	細菌感染	N/A	なし	なし	回復
A9451165	10141001	9/女	765	34.9	138	脳症	重度	なし	中止	回復
			765	34.9	141	てんかん重積状態	重度	なし	中止	回復
	10211008	10/男	600	50.0	322	気管支肺炎	中等度	なし	なし	回復

治験 No.A9451162 および A9451165 総括報告書 Table 13.6.5, 付録 B6 より引用

N/A：未入手または該当しない

a) スクリーニング時の年齢 b) 投与開始日を1日目とした

外国6試験のうち、外国プラセボ対照3試験（治験 No.945-86/186, 945-305/405, 945-94）では、プラセボ群の278例中5例、ガバペンチン群の270例中16例、外国長期3試験（治験 No.945-87/187, 945-301/401, 945-95）では626例中99例に重篤な有害事象が報告された。このうち、因果関係を否定できない重篤な有害事象はプラセボ対照試験におけるガバペンチン群の2例、および長期試験における6例であった（表24）。外国試験において認められたすべての重篤な有害事象の一覧は2.7.4.2.1.3.2 表33に示し、それぞれの重篤な有害事象の詳細を第5部に添付した。

表 24 因果関係を否定できない重篤な有害事象：外国6試験^{a)}

治験 No.	被験者 ID	年齢 ^{b)} /性別	投与量		発現日	有害事象 (基本語)	重症度	因果関係	治験薬に 対する 処置	転帰
			(mg/日)	(mg/kg/日)						
945-86/186	186-12-8	8/男	1200	34	1	過量投与	軽度	あり	なし	回復
	186-21-5	12/女	3000	58	64	昏迷	重度	不明	減量	回復
945-87/187 ^{c)}	87-21-2	7/男	900	30	10	運動失調	重度	たぶんあり	中止	回復
			900	30	10	錯乱	重度	たぶんあり	中止	回復
			900	30	10	傾眠	重度	たぶんあり	中止	回復
			900	30	10	昏迷	重度	たぶんあり	中止	回復
			900	30	10	尿失禁	重度	たぶんあり	中止	回復
			187-6-2	5/男	900	47	46	事故による外傷	軽度	あるかもしれない
	187-9-3	11/男	2000	61	121	傾眠	中等度	たぶんあり	減量	回復
	187-29-7	12/男	1500	32	49	敵意	重度	たぶんあり	減量	回復
			1200	26	57	敵意	重度	たぶんあり	中止	回復
	187-30-6	12/女	1800	51	4	過量投与	軽度	あり	減量	回復
945-301/401	67003	14.6 ^{d)} 男	516	60.0	33	血尿	中等度	あるかもしれない	減量	回復

2.7.6 項より引用

a) 治験 No.945-86/186, 945-305/405, 945-94, 945-87/187, 945-301/401, 945-95

b) 最初に重篤な有害事象を発現したときの年齢

c) 発現日は945-86/186試験でのガバペンチン投与日数を含めて算出した。 d) 月齢(ヵ月)を示した。

2.5.5.3.3 投与中止に至った有害事象

中止に至った有害事象については国内2試験（治験 No.A9451162, A9451165）および外国6試験（治験 No.945-86/186, 945-87/187, 945-305/405, 945-301/401, 945-94, 945-95）の結果を示した。

国内第3相試験（治験 No.A9451162）では4例が有害事象（発疹, 注意欠陥多動性障害, 痙攣, 食欲亢進・気分変化）により投与を中止し, 注意欠陥多動性障害の1例を除く3例は治験薬との因果関係を否定できないと判定された。国内長期試験（治験 No.A9451165）では, 4例が有害事象

(痙攣, 脳症・てんかん重積状態, 激越, 攻撃性)により投与を中止し, 激越および攻撃性の2例については治験薬との因果関係を否定できないと判定された。これらの国内2試験で投与を中止した8例は, いずれも投与中止後に回復した。

外国6試験のうち, 外国プラセボ対照3試験(治験 No.945-86/186, 945-305/405, 945-94)では, プラセボ群の278例中3例, ガバペンチン群の270例中10例が有害事象により投与を中止した。このうち, プラセボ群の1例, ガバペンチン群の全例は因果関係を否定できない有害事象による中止であった。外国長期3試験(治験 No.945-87/187, 945-301/401, 945-95)では, 626例中35例が有害事象により投与を中止し, このうち26例は治験薬との因果関係を否定できない有害事象による中止であった。

これらの中止例の一覧は2.7.4.2.1.4.1 表34(国内試験)および表35(外国試験)に示した。

2.5.5.3.4 その他の着目すべき有害事象

その他の着目すべき有害事象として, 成人も含め, これまでに実施された臨床試験で発現率の高かった傾眠, 浮動性めまい, および米国添付文書において小児における重要な有害事象として記載のある感情不安定, 敵意, 思考障害, 運動過多に関連する有害事象について検討した。

これらの有害事象については, 国内2試験(治験 No.A9451162, A9451165)と国内試験と同様の対象疾患および試験デザインで実施した外国2試験(治験 No.945-86/186, 945-87/187)の結果を示した。

2.5.5.3.4.1 傾眠

国内第3相試験(治験 No.A9451162)における傾眠の発現率は39.3%であり, 成人を対象とした国内第3相試験(治験 No.945-08J; プラセボ群24.4%, ガバペンチン1200 mg/日群51.2%, 1800 mg/日群46.3%)と同様に発現率の高い有害事象であった。傾眠による中止例はなく, 重度のものは認められなかった。国内長期試験(治験 No.A9451165)における傾眠の発現率は15.4%であった。第3相試験同様, これらの有害事象による中止例はなく, 重度のものは認められなかった。

外国第3相試験における傾眠の発現率はプラセボ群4.7%, ガバペンチン群8.4%であり, プラセボ群に比べガバペンチン群の発現率が高かった。傾眠により3例(いずれも中等度)が治験を中止したが, その後回復した。外国長期試験における傾眠の発現率は10.1%であった。このうち1例は重篤な有害事象として報告されたが, 投与中止後に回復した。傾眠により投与を中止したのは, 重篤な有害事象として報告された1例のみであった。

2.5.5.3.4.2 浮動性めまい

国内第3相試験(治験 No.A9451162)における浮動性めまいの発現率は2.2%であり, 成人を対象とした国内第3相試験(治験 No.945-08J; プラセボ群6.1%, ガバペンチン1200 mg/日群18.6%, 1800 mg/日群19.5%)に比べ発現率は低かった。浮動性めまいによる中止例はなく, 重度のものは認められなかった。国内長期試験(治験 No.A9451165)において浮動性めまいは認められなかった。

外国第3相試験における浮動性めまいの発現率はプラセボ群1.6%, ガバペンチン群2.5%であり,

プラセボ群とガバペンチン群の発現率に差はなかった。外国長期試験における浮動性めまいの発現率は2.1%であった。第3相試験および長期試験のいずれにおいても浮動性めまいにより治験を中止した被験者はいなかった。

2.5.5.3.4.3 感情不安定, 敵意, 思考障害, 運動過多

国内第3相試験(治験 No.A9451162)において、感情不安定、敵意、思考障害、運動過多に関連する有害事象の発現率は低かった。認められた有害事象は、注意力障害(1例)、異常行動(1例)、感情不安定(2例)、注意欠陥多動性障害(2例)であった。重度の有害事象は認められず、投与を中止したのは注意欠陥多動性障害の1例であった。感情不安定(1例)を除き、いずれも長期試験終了までに消失した。国内長期試験(治験 No.A9451165)では、攻撃性(1例)、激越(1例)が認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定できないと判定された。重度の有害事象は認められず、投与を中止したのは、攻撃性および激越の各1例であり、いずれも投与中止後に回復した。

外国第3相試験では、感情不安定、敵意、思考障害、運動過多に関連する有害事象は、いずれもプラセボ群に比べガバペンチン群の発現率が高かった。これらの有害事象により投与を中止した被験者はプラセボ群で128例中1例(情動不安定)、ガバペンチン群で119例中4例(敵意・思考異常・激越1例、敵意1例、人格障害1例、運動過多1例)であった。外国長期試験では、情動不安定、敵意、運動過多、神経過敏、思考異常が認められた。これらの有害事象により投与を中止した被験者は7例(情動不安定2例、敵意1例、人格障害・敵意1例、思考異常・敵意1例、運動過多・神経過敏1例、運動過多1例)であった。

上記の着目すべき有害事象に関する詳細は 2.7.4.2.1.5.2 (1) 神経系および精神障害分類された有害事象 1) ~3) に記載した。

その他、2.7.4 項において、てんかん重積状態、眼に関連する有害事象、新生物についての検討を行ったが、国内・外国試験のいずれも発現例は少なかった。詳細は 2.7.4.2.1.5.2 その他の着目すべき有害事象 (1) 4) てんかん重積状態、(2) 眼に関連する有害事象、(3) 新生物に示した。

2.5.5.4 臨床検査値異常

国内第3相試験(治験 No.A9451162)における臨床検査値異常の発現率は59.6%であり、発現率の高かった臨床検査値異常はサイロキシン減少、好中球減少、好酸球増加、リンパ球増加、尿pH増加であった(表25)。ベースラインから最終測定値までの変化(中央値)はいずれの検査項目においても小さく、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった(2.7.4 表46)。

国内長期試験(治験 No.A9451165)における臨床検査値異常の発現率は73.8%であり、発現率の高い臨床検査値異常はサイロキシン減少、好中球減少、リンパ球増加、尿比重増加、好酸球増加、尿pH増加であった(表25)。発現率の高い臨床検査値異常は国内第3相試験と同様であり、ベースラインから最終測定値までの変化(中央値)においても臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった(2.7.4 表48)。

表 25 臨床検査値異常：国内試験

治験 No.	第3相：A9451162 (N=89)	長期：A9451165 (N=65)
臨床検査値異常発現例数	53 (59.6)	48 (73.8)
ヘモグロビン減少	1 (1.1)	2 (3.1)
ヘマトクリット値減少	0	1 (1.5)
血小板減少	2 (2.2)	1 (1.5)
白血球数増加	0	1 (1.5)
リンパ球増加	9 (10.1)	14 (21.5)
リンパ球減少	0	3 (4.6)
好中球減少	15 (16.9)	15 (23.1)
好塩基球増加	1 (1.1)	1 (1.5)
好酸球増加	15 (16.9)	8 (12.3)
単球増加	1 (1.1)	4 (6.2)
クレアチニン増加	0	1 (1.5)
サイロキシン減少	27 (30.3)	23 (35.4)
ALT 増加	1 (1.1)	0
CK (CPK) 増加	2 (2.2)	2 (3.1)
尿比重減少	2 (2.2)	1 (1.5)
尿比重増加	4 (4.5)	12 (18.5)
尿 pH 増加	9 (10.1)	9 (13.8)
尿蛋白 (定性) 陽性	1 (1.1)	2 (3.1)

治験 No. A9451162 および A9451165 総括報告書 Table 13.7.3 より引用

() : %

ベースラインの基準範囲内外を問わない

外国第3相試験（治験 No.945-86/186）において、いずれかの時点で臨床検査値が低値の基準に該当した被験者が多かった項目は、いずれの投与群においても好中球数およびアルブミンであった。同様に高値に該当した被験者が多かった項目は、いずれの投与群においても ALP およびカルシウムであった（表 26）。プラセボ群とガバペンチン群のいずれにおいても、各臨床検査項目のベースラインから最終測定値までの変化（中央値）は小さく、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった（2.7.4 表 50）。

表 26 臨床検査値異常：外国第3相試験（治験 No.945-86/186）

臨床検査項目	プラセボ群					ガバペンチン群				
	N	低値	やや低値	やや高値	高値	N	低値	やや低値	やや高値	高値
ヘモグロビン量	119	0	1 (0.8)	0	0	108	0	1 (0.9)	0	0
ヘマトクリット値	119	0	5 (4.2)	0	0	108	0	5 (4.6)	1 (0.9)	0
血小板数	119	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	108	1 (0.9)	0	0	0
白血球数	119	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	108	0	1 (0.9)	0	0
好中球数	119	12 (10.1)	4 (3.4)	0	0	108	9 (8.3)	8 (7.4)	0	0
BUN	117	0	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	107	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
ALP	118	0	0	10 (8.5)	6 (5.1)	107	0	0	8 (7.5)	6 (5.6)
AST	118	0	0	1 (0.8)	0	107	—	—	—	—
Na	117	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	107	—	—	—	—
K	117	—	—	—	—	106	0	1 (0.9)	0	0
Cl	117	0	0	2 (1.7)	0	107	0	0	1 (0.9)	0
Ca	117	0	10 (8.5)	3 (2.6)	4 (3.4)	107	0	7 (6.5)	1 (0.9)	5 (4.7)
アルブミン	117	4 (3.4)	0	1 (0.9)	0	107	5 (4.7)	0	0	0
総蛋白質	117	0	4 (3.4)	1 (0.9)	0	107	0	5 (4.7)	0	0
尿 pH	121	0	0	1 (0.8)	0	110	0	0	2 (1.8)	0

総括報告書 Table 27 より引用

() : %

外国長期試験（治験 No.945-87/187）において、いずれかの投与時点で臨床検査値が低値の基準に該当した被験者が多かった項目は、好中球数およびアルブミンであり、同様に高値に該当した被験者が多かった項目は、ALP およびカルシウムであった（表 27）。いずれの臨床検査項目においてもベースラインから最終測定値までの変化（中央値）は小さく、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった（2.7.4 表 52）。

表 27 臨床検査値異常：外国長期試験（治験 No.945-87/187）

臨床検査項目	評価例数	低値	やや低値	やや高値	高値
ヘモグロビン量	211	0	3(1.4)	0	0
ヘマトクリット値	211	0	14(6.6)	0	0
血小板数	210	2(1.0)	1(0.5)	1(0.5)	1(0.5)
白血球数	211	1(0.5)	7(3.3)	2(0.9)	0
好中球数	211	22(10.4)	6(2.8)	0	0
好酸球数	211	0	0	1(0.5)	0
BUN	215	0	1(0.5)	7(3.3)	2(0.9)
ALP	215	0	0	33(15.3)	20(9.3)
K	213	0	1(0.5)	0	0
Cl	215	0	0	6(2.8)	1(0.5)
Ca	215	0	11(5.1)	1(0.5)	9(4.2)
アルブミン	215	9(4.2)	0	1(0.5)	0
総蛋白質	215	0	9(4.2)	2(0.9)	0
尿 pH	204	0	0	1(0.5)	0
尿比重	9	0	0	2(22.2)	0
尿蛋白	204	0	0	1(0.5)	0

総括報告書 Table 13 より引用

(): %

2.5.5.5 その他の検査項目における結果

本項では国内 2 試験（治験 No.A9451162, A9451165）と国内試験と同様の対象疾患および試験デザインで実施した外国 2 試験（治験 No.945-86/186, 945-87/187）を対象として、バイタルサイン、体重の結果を示した。心電図については、治験責任（分担）医師が臨床的に重要であるか否かを判定した国内第 3 相試験の結果を示した。

(1) バイタルサイン

国内試験において、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数のベースラインからの変化の中央値は、第 3 相試験と長期試験で同程度であった。また、バイタルサインの変動により治験薬の投与中止や減量に至った被験者はいなかった。外国試験では、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数のベースラインからの変化は、第 3 相試験のプラセボ群とガバペンチン群で同程度であり、第 3 相試験と長期試験でも同程度であった（2.7.4.4.1 バイタルサイン参照）。

(2) 体重

体重のベースラインからの最大の変化（平均値±SD）は、国内第 3 相試験（治験 No.A9451162）で 1.4±1.38 kg、国内長期試験（治験 No.A9451165）で 4.7±3.36 kg であり、いずれの試験においてもベースラインに比べ増加が認められた。

有害事象として体重増加が認められたのは、国内第 3 相試験では 2 例、国内長期試験では 1 例

であった。重症度は軽度または中等度であり、長期試験で認められた 1 例を除き、治験薬との因果関係を否定できないと判定された。いずれも処置は行われず、2 例は治験終了までに回復した。

表 28 体重のベースラインからの変化：国内試験

治験 No.	第 3 相：A9451162 (N=89)	長期：A9451165 (N=65)
平均値±SD	1.4±1.38	4.7±3.36
中央値	1.2	3.5
範囲	-2～6	-1～14

2.7.4.7 Table 14.1, 14.2 より引用

単位: kg

外国第 3 相試験（治験 No.945-86/186）における体重のベースラインからの最大の変化（平均値±SD）は、プラセボ群では 0.9±1.55 kg、ガバペンチン群では 1.7±1.87 kg であり、プラセボ群に比べガバペンチン群の変化量が大きかった。外国長期試験（治験 No.945-87/187）では 4.0±3.07 kg であり、ベースラインに比べ増加が認められた。有害事象として体重増加が認められた被験者は、第 3 相試験ではプラセボ群 1 例、ガバペンチン群 4 例、長期試験では 4 例であった。

表 29 体重のベースラインからの変化：外国試験

治験 No.	第 3 相：945-86/186		長期：945-87/187 (N=236)
	プラセボ群 (N=127)	ガバペンチン群 (N=119)	
平均値±SD	0.9±1.55	1.7±1.87	4.0±3.07
中央値	1.0	1.6	3.2
範囲	-3～8	-4～7	-3～15

2.7.4.7 Table 15.1, 15.2 より引用

単位: kg

(3) 心電図

国内第 3 相試験（治験 No.A9451162）では投与前および投与終了時に心電図の測定を行った。その結果、投与終了時の心電計による 1 次判定において異常と判定された被験者は 5 例認められたが、治験責任（分担）医師により臨床的に重要であると判定された被験者はいなかった。

2.5.5.6 特別な患者集団および状況下における安全性

国内第 3 相試験（治験 No.A9451162）および外国第 3 相試験（治験 No.945-86/186）について、年齢、性別、人種、併用抗てんかん薬数を因子とした部分集団の有害事象発現率について検討した。その他、剤形については錠剤およびシロップ剤を用いた国内第 3 相試験、食事については生物学的同等性試験（治験 No.A9451168）より検討した。

その結果、対象例数の少ない部分集団を有する因子を除き、部分集団間で有害事象の発現率に著しい差異がみられた因子はなく、本剤の安全性に影響を及ぼす可能性がある特別な集団はないものと考えられた（2.7.4.5.1 内因性要因，2.7.4.5.2 外因性要因参照）。

国内試験において減量期中に認められた有害事象について検討した結果、臨床上問題となる離脱症状および反跳現象は認められなかった（2.7.4.5.7 離脱症状および反跳現象参照）。また、国内

試験において薬物相互作用、併用抗てんかん薬血中濃度の増加または減少といった有害事象の報告はなかった（2.7.4.5.3 薬物相互作用参照）。

2.5.5.7 市販後データ

ガバペンチンは1993年に英国で発売され、2011年1月現在90カ国以上で使用されている。日本では、2006年にてんかんに対する併用療法を適応として承認された。

本項には、国内の第6回安全性定期報告および最新のPeriodic Safety Update Report (PSUR)の要約を示した。

2.5.5.7.1 国内の安全性定期報告（2010年5月27日報告）

2.5.5.7.1.1 使用成績調査

全体の安全性解析対象例は600例であり、このうち小児（15歳未満）は96例であった。副作用が認められたのは600例中120例（20.0%）であり、主なものは傾眠（73件）、浮動性めまい（17件）、活動性低下（7件）、倦怠感（5件）であった。小児において副作用が認められたのは96例中10例であり、その内訳は、傾眠（4件）、痙攣（2件）、活動性低下（1件）、浮動性めまい（1件）、嚔下性肺炎（1件）、薬疹（1件）であった。

重篤な副作用は3例に3件（痙攣、嚔下性肺炎、薬疹）認められた。これらはいずれも小児に認められたものであり、嚔下性肺炎は軽快し、痙攣および薬疹は回復した。

2.5.5.7.1.2 副作用・感染症症例報告

調査期間中、医薬品医療機器総合機構へ報告した副作用は29例37件であり、このうち未知・重篤な副作用は26例31件、既知・重篤な副作用は5例6件であった。

小児（15歳未満）における報告は5件（嚔下性肺炎、痙攣、急性腎不全、中毒性表皮壊死融解症、薬疹）であり、添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症は4件（嚔下性肺炎、痙攣、薬疹、中毒性表皮壊死融解症）であった。急性腎不全は未回復であったが、その他の事象は軽快または回復した。

2.5.5.7.2 全世界での市販後情報：PSUR（2008年4月～2010年2月）

本PSURの対象期間（2008年4月1日～2010年2月28日）において、有害事象が1468例（3744件）報告された。主な有害事象は傾眠、薬効欠如、浮動性めまい、妊娠時の薬物曝露、疼痛、体重増加であった。17歳以下では有害事象が61例（99件）報告され、主な有害事象（4例以上）は傾眠（7例）、痙攣（5例）、激越（5例）、不眠症（4例）であった。

当該期間中に入手したこれらの有害事象について検討した結果、新たな安全性上の問題は認められなかった。

2.5.5.8 安全性評価のまとめ

安全性を検討した試験結果から以下のことが示された。

- ・ 国内第3相試験における主な因果関係を問わない有害事象は、傾眠、鼻咽頭炎、インフルエンザであった。認められた有害事象は軽度または中等度であり、重度のものは認められなかった。因果関係を否定できない有害事象では傾眠の発現率が高かったが、投与中止に至ったものはなかった。
- ・ 外国試験では小児に特有な神経・精神系の有害事象として、感情不安定、敵意、思考障害、運動過多に関連する有害事象が認められ、それらの発現率はプラセボ群に比べると高い傾向にあったが、国内試験ではこれらに関連する有害事象の発現率は低く、認められた有害事象は、国内第3相試験では感情不安定(2例)、注意欠陥多動性障害(2例)、注意力障害(1例)、異常行動(1例)、国内長期試験では攻撃性(1例)、激越(1例)であった。
- ・ ガバペンチンの投与を終了する際の減量期において、臨床上問題となる離脱症状および反跳現象は認められなかった。
- ・ ガバペンチンを長期投与したときの有害事象プロファイルに新たな安全性の懸念は認められなかった。
- ・ 臨床上問題となる臨床検査値異常、バイタルサインの変化、心電図所見は示唆されなかった。体重に関しては、ベースラインに比べ増加が認められ、有害事象として報告される場合もあったが、いずれも軽度または中等度であり、これにより投与を中止した被験者はなかった。
- ・ 性別、年齢、剤形、食事、併用抗てんかん薬数を因子とした部分集団の検討において、本剤の安全性に影響を及ぼす可能性がある特別な集団はなかった。

以上のとおり、小児てんかん患者におけるガバペンチンの投与は、安全性および忍容性が良好であった。また、長期投与においても安全性リスクの増加は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 緒言

難治性てんかん患者に対する複数の抗てんかん薬による薬物療法では、有効で安全性が高く、短い漸増期間で有効用量の投与を開始でき、薬物相互作用が少ないなど、使いやすい治療薬を選択することが望ましい。また、複数の剤形が使用できると、患者の状態に応じた剤形選択が可能となり、服用方法に多様性をもたらすという利点がある。

「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者」を対象とした国内試験結果、外国試験結果から得られた知見、およびガバペンチンの錠剤とシロップ剤の生物学的同等性試験結果を基に、ガバペンチンのベネフィットとリスクを以下にまとめた。

2.5.6.2 ガバペンチンのベネフィット

(1) 部分発作を有する小児てんかん患者に対して有効である

本剤の併用療法は、既存の他の抗てんかん薬で十分に発作が抑制できない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者に対して、発作抑制効果を示した。

国内第3相試験（治験 No.A9451162）における MITT 集団 86 例の主要評価項目の R Ratio（平均）は、 -0.158 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。このことから、国内においても外国と同様の有効性が示された。

また、国内長期試験（治験 No.A9451165）において、投与週別の R Ratio の平均は、1 週～8 週、9 週～16 週、17 週～24 週、25 週～36 週、37 週～52 週でそれぞれ -0.263 、 -0.256 、 -0.300 、 -0.280 、 -0.327 であり、本剤で得られた発作抑制効果は治療期間中維持された。

この結果から、本剤は、小児の難治性てんかん患者の抗てんかん薬併用療法に大きく貢献できると考えられた。

(2) 部分発作を有する小児てんかん患者に対して安全性および忍容性が高い

国内第3相試験（治験 No.A9451162）におけるガバペンチンとの因果関係を否定できない有害事象は 47/89 例（52.8%）、218 件で、年齢（維持量）別では 3～4 歳（40 mg/kg/日）で 6/11 例（54.5%）、10 件、5～12 歳（25～35 mg/kg/日）で 33/63 例（52.4%）、51 件、13～15 歳（1200 mg/日または 1800 mg/日）で 8/15 例（53.3%）、12 件であった。また、主な因果関係を否定できない有害事象（発現率 5%以上）は、傾眠（35/89 例、39.3%）のみであった。発現した有害事象はすべて軽度または中等度であり、因果関係を否定できない有害事象による中止率は 3.4%（3/89 例）であった。

参考とした外国プラセボ対照 3 試験併合（治験 No.945-86/186, 945-305/405, 945-94）における因果関係を否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 20.9%、ガバペンチン群 33.3%であった。ガバペンチン群における発現率の高い有害事象（5%以上に発現）は、傾眠（17/270 例、6.3%）のみで、プラセボ群に比べガバペンチン群の発現率が高かった。

国内長期試験（治験 No.A9451165）では、最高投与量として 3～12 歳に対しては 50 mg/kg/日ま

で（投与量上限：1日量 2400 mg）、13～15歳に対しては 2400 mg/日までの用量を 52 週間投与した。主な因果関係を否定できない有害事象（発現率 5%以上）は、傾眠（7/65 例、10.8%）であり、発現率が高かった有害事象は、国内第 3 相試験（治験 No.A9451162）における有害事象と同様であり、最高投与量を用いても長期投与による重大な有害事象や新たな安全性の所見は認められなかった。

外国長期 3 試験併合（治験 No.945-87/187, 945-301/401, 945-95）における発現率の高い因果関係を否定できない有害事象（5%以上に発現）は、傾眠（71/626 例、11.3%）で、発現率の高い有害事象は、外国プラセボ対照 3 試験併合で認められたものと同様であり、長期試験併合において特異的に認められた、あるいは著しく発現率が高い有害事象はなかった。

(3) 短期間の漸増で有効用量に到達が可能である

国内第 3 相試験（治験 No.A9451162）では、3 日間の漸増期を設定した。その結果、漸増期に発現した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）であり、主な有害事象（5%以上）は、軽度または中等度の傾眠 21.3%（19/89 例）のみであった。重度の有害事象および有害事象による中止例はなかった。

既存の抗てんかん薬は急性中毒症状を惹起する可能性があるため、数週間単位で低用量から段階的に、発作抑制効果が期待できる維持量まで増量することが推奨されている。本剤は、推奨（維持）用量を投与するのに 2 日間の漸増期間を設ければ十分であり、発作抑制効果が必ずしも期待できない漸増期間を短くし、早期に有効用量に到達させることができる。部分発作を有する小児てんかん患者に対しても、成人と同様に 3 日で維持量まで増量できることは、本剤の有利な点であるといえる。

(4) 薬物相互作用を起こす可能性が低い

本剤の薬物動態の特徴は、①体内で代謝されず、②未変化体として腎より排泄され、③治療濃度域で薬物代謝酵素チトクロム P450 を阻害しないことである。非臨床試験の結果をふまえ外国成人において、抗てんかん薬としてフェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、フェノバルビタール、その他の薬剤としてプロベネシド、シメチジン、ナプロキセン、経口避妊薬（XXXXXXXXXX錠：ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの合剤）との薬物相互作用を検討した。その結果、特記すべき薬物相互作用は認められず、本剤が薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。このように本剤は他の抗てんかん薬やその他の薬剤との薬物相互作用を起こす可能性が低いので、併用療法に適している。しかし、外国臨床薬理試験において、制酸剤（水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムを含有）、モルヒネとの薬物相互作用が示唆されたことから、添付文書（案）の相互作用の項において、制酸剤（水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム）およびモルヒネについては、併用に注意する薬剤として記載した。

(5) 錠剤とシロップ剤の 2 剤形が使用できる

生物学的同等性試験（治験 No. A9451168）において、ガバペンチンの錠剤とシロップ剤の生物

学的同等性が示された。また、安全性においても錠剤とシロップ剤で差はなかった。

シロップ剤の剤形追加によって、成人患者に対しても、錠剤の服用が困難な場合や、厳密な用量調節を必要とする部分発作を有するてんかん患者に対する併用療法が可能になることは、難治性てんかん患者に新たな薬物治療の選択肢を増やすと考えられた。

2.5.6.3 ガバペンチンのリスク

(1) 中枢神経系の有害事象

国内第3相試験（治験 No.A9451162）で最も多く認められた中枢神経系の因果関係を否定できない有害事象（MedDRA 器官別大分類による神経系障害および精神系障害）は、傾眠で発現頻度 39.3%（35/89 例）であった。そのほか、因果関係を否定できない有害事象として、運動失調 2.2%（2/89 例）、痙攣 3.4%（3/89 例）、注意力障害 1.1%（1/89 例）、浮動性めまい 1.1%（1/89 例）、頭痛 1.1%（1/89 例）、異常行動 1.1%（1/89 例）、感情不安定 2.2%（2/89 例）、注意欠陥多動性障害 1.1%（1/89 例）、不眠症 1.1%（1/89 例）および気分変化 2.2%（2/89 例）であった。これらの有害事象は、いずれも軽度または中等度であった。国内長期試験（治験 No.A9451165）で最も多く認められた因果関係を否定できない有害事象も、傾眠 10.8%（7/65 例）であった。そのほか、因果関係を否定できない有害事象として、痙攣、攻撃性、激越、不眠症、チックがそれぞれ 1.5%（1/65 例）であり、いずれも軽度または中等度であった。

外国第3相試験（治験 No.945-86/186）では、因果関係を否定できない神経系の有害事象の発現率はプラセボ群 11.7%（15/128 例）、ガバペンチン群 15.1%（18/119 例）、精神生物学機能の発現率はプラセボ群 4.7%（6/128 例）、ガバペンチン群 11.8%（14/119 例）であった。これらの有害事象のうち、発現率の高い有害事象（2%以上に発現）はプラセボ群では、傾眠（4.7%）、痙攣（2.3%）、敵意（2.3%）、ガバペンチン群では、傾眠（7.6%）、敵意（6.7%）、情動不安定（2.5%）、痙攣（2.5%）、運動過多（2.5%）であった。

外国長期試験（治験 No.945-87/187）における因果関係を否定できない神経系の有害事象の発現率は 16.5%（39/237 例）であり、精神生物学機能の発現率は 8.4%（20/237 例）であった。これらの有害事象のうち、発現率の高い有害事象（2%以上に発現）は傾眠（8.4%）、痙攣（3.8%）、情動不安定（3.4%）、敵意（3.0%）、運動失調（2.5%）、運動過多（2.1%）、神経過敏（2.1%）であった。

国内第3相試験において、外国第3相試験および外国長期試験で発現率の高かった敵意は認められなかったが、類似した有害事象は、感情不安定 2.2%（2/89 例）、注意欠陥多動性障害 1.1%（1/89 例）であった。国内長期試験においても敵意は認められなかったが、類似した有害事象として、攻撃性および激越がそれぞれ 1.5%（1/65 例）ずつ認められた。これらは、いずれも軽度あるいは中等度であり、外国試験に比較して発現頻度は低く、投与中止後に症状は消失した。その他、重大な事象は認められなかったが、注意を喚起するために、米国の添付文書と同様に、添付文書（案）の【使用上の注意】7. 小児等への投与の項に、「外国で実施された 3～12 歳の幼児およ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。」と記載した。

(2) 腎機能低下患者への投与

ガバペンチンは、吸収後、そのほとんどすべてが未変化体として尿中に排泄され、経口クリアランスはクレアチニン・クリアランスに比例する。したがって、腎機能に応じた用量設定が必要とされている。そのため、錠剤、シロップ剤について、ポピュレーション PK 解析から得られたモデルを用い、腎機能障害のある患者に投与する場合の用法・用量を参考として、それぞれ添付文書（案）に、参考として記載した。

なお、腎障害のある小児の患者及び血液透析を受けている小児の患者に対する本剤の投与は検討されていない。

(3) その他

米国食品医薬品局（FDA）は、てんかん、精神疾患等を対象としたプラセボ対照臨床試験 199 報について、自殺関連行為のリスクとガバペンチンを含む複数の抗てんかん薬との関連について検討した結果、抗てんかん薬の自殺念慮および自殺企図のリスクがプラセボ群と比較して約 2 倍高かったと報告したことから、添付文書（案）に「その他の注意」として、「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。」と記載した。

2.5.6.4 結論

国内外の臨床試験成績から、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者に対し、ガバペンチンの併用療法の有効性および安全性が確認された。

また、錠剤とシロップ剤の生物学的同等性が示されたことから、3 歳以上の小児および成人の部分発作を有するてんかん患者はそれぞれに適した剤形を選択することができる。

2.5.7 参考文献

- 1) Gastaut H. Dictionary of Epilepsy. PART I: DEFINITIONS. GENEVA: WHO; 1973: p. 22.
- 2) The commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
- 3) Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
- 4) Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Eng J Med* 1996; 334: 168-75.
- 5) Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43: 1402-9.
- 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
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05syoubu/suihyo20.html#03>
- 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
http://www.neurology-jp.org/guidelinem/neuro/tenkan/tenkan_01.pdf
- 8) 辻 貞俊, 赤松 直樹. てんかんの治療. *臨床神経学* 2008 ; 48: 550-5.
- 9) 岡 鉄次. 岡山県における小児てんかんの実態—神経疫学的研究—. *脳と発達* 2002; 34: 95-102.
- 10) 日吉 俊雄. てんかんとは何か?. 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.
- 11) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-68.
- 12) Mattson RH. Medical management of epilepsy in adults. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 4): S15-20.
- 13) Hermann BP, Austin J. Psychosocial status of children with epilepsy and effects of epilepsy surgery. In: Wyllie E editor. *The treatment of epilepsy: principles and practices*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993: p. 1141-8.
- 14) Ott D, Siddarth P, Gurbani S, et al. Behavioral disorders in pediatric epilepsy: Unmet psychiatric need. *Epilepsia* 2003; 44: 591-7.
- 15) Wilder BJ, Homan RW. Definition of rational antiepileptic polypharmacy. *Epilepsy Res Suppl* 1996; 11: 253-8.
- 16) 山内 俊雄. 新しい抗てんかん薬 gabapentin への期待. *臨床精神薬理* 2007; 10: 627-31.