

審議結果報告書

平成 23 年 12 月 9 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レグナイト錠300mg
[一 般 名] ガバペンチン エナカルビル
[申 請 者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成21年11月19日

[審 議 結 果]

平成 23 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

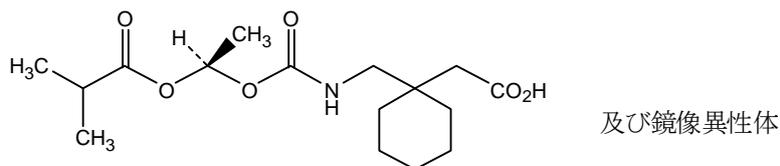
審査報告書

平成 23 年 11 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] レグナイト錠 300 mg
[一 般 名] ガバペンチン エナカルビル
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 21 年 11 月 19 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にガバペンチン エナカルビル 300 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{16}H_{27}NO_6$

分子量： 329.39

化学名：

(日 本 名) (1-[[[(1R)-1-[(2-メチルプロパノイル)オキシ]エトキシ]カルボニル]アミノ]メチル}シクロヘキシル)酢酸

(英 名) (1-[[[(1R)-1-[(2-Methylpropanoyl)oxy]ethoxy]carbonyl]amino]methyl]cyclohexyl)acetic acid

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 11 月 15 日

[販 売 名] レグナイト錠 300 mg
[一 般 名] ガバペンチン エナカルビル
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 11 月 19 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤の用量の妥当性については、適切な臨床試験を実施することにより確認する必要があると考える。また、患者背景（性別、年齢、腎機能、BMI、ベースラインの IRLS 合計スコア及び合併症等）と本剤の有効性及び安全性の関係、長期投与時の有効性及び安全性、日中の機能への影響、腓臓腫瘍の発現リスク、中枢神経系有害事象、体重への影響、Augmentation の発現状況、自殺関連有害事象の発現状況、反跳現象及び退薬症候の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）
[用法・用量] 通常、成人にはガバペンチン エナカルビルとして 1 日 1 回 600 mg を夕食後に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 23 年 10 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	レグナイト錠 300 mg
[一 般 名]	ガバペンチン エナカルビル
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 21 年 11 月 19 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 錠中にガバペンチン エナカルビル 300 mg を含有する錠剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	レストレスレッグス症候群
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	通常、成人にはガバペンチン エナカルビルとして 1 日 1 回 600 mg を夕食後に経口投与する。効果が不十分な場合は、900～1,200 mg に増量する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1,500 mg を超えないこととする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

レストレスレッグス症候群（Restless legs syndrome: RLS、下肢静止不能症候群）は、四肢（主に脚部）に生じる不快な異常感覚により下肢を動かしたくなる衝動に駆られる症状を呈し、その症状は夜間に増悪して入眠や睡眠を妨げ、睡眠障害が生じる症候群である。

本剤の有効成分であるガバペンチン エナカルビル（本薬）は、米国 XenoPort 社において、ガバペンチンの消化管での吸収改善を目的に開発されたガバペンチンのプロドラッグである。なお、活性本体であるガバペンチンは、本邦では「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」を効能・効果として 2006 年 7 月に承認されているが、RLS に対する効能・効果は有していない。

海外においては、Xenoport 社により 2004 年 6 月より臨床試験が開始され、2011 年 4 月に米国で承認されている。

本邦では、2007 年 9 月より臨床試験が開始され、今般申請者は RLS に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、本邦においては、「中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）」の効能・効果を有する薬剤として、プラミペキソール塩酸塩水和物（ビ・シフロール[®]錠）が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるガバペンチン エナカルビルは、[REDACTED]により MF 登録番号 [REDACTED] として登録されており、原薬の [REDACTED] であるガバペンチンは、[REDACTED] 及び [REDACTED] によりそれぞれ MF 登録番号 [REDACTED] 及び [REDACTED] として登録されている。原薬及び原薬の [REDACTED] に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

なお、原薬に含まれる類縁物質¹⁾のうち、安全性確認の必要な閾値（0.15%）を超える類縁物質A*については、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験又は遺伝毒性試験において用いられた原薬中に含まれる不純物含量と申請用法・用量における通常用量（600 mg）及び最大用量（1500 mg）投与時の不純物摂取量の比較により、安全性が確認されたものと判断されている。

(2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、流動化剤、界面活性剤及び滑沢剤からなる白色の [REDACTED] 徐放錠であり、申請製剤は原薬を 300 mg 含有する。添加物はいずれも日局又は食品添加物公定書収載品であり、新添加物は使用されていない。包装形態は、一次包装が PTP（ポリ塩化ビニルフィルム及びグラシン紙）包装、二次包装がアルミニウム袋（乾燥剤とともに 28 錠（PTP 包装品 2 シート）ずつ包装）とされている。

本剤は、体循環におけるガバペンチンの滞留時間を延長すること及びコンプライアンス向上が期待される夕食後投与とした場合に入眠時刻から入眠中にかけて高い血中濃度を得ることを目的とし、徐放性製剤として開発されている。臨床試験においては、申請製剤以外に 600 mg 製剤が使用されているが、含量違い製剤間の同等性は溶出試験により確認されている。

製剤の製造工程は、第一工程（[REDACTED]）、第二工程（[REDACTED]）、第三工程（[REDACTED]）、第四工程（[REDACTED]）、第五工程（[REDACTED]）、第六工程（包装・表示・保管）からなり、第 [REDACTED] 工程が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質<液体クロマトグラフィー（HPLC）>）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性及び含量（HPLC）が設定されている。類縁物質¹⁾の規格値については、類縁物質B*は [REDACTED] %以下、[REDACTED] は [REDACTED] %以下、その他の個々の類縁物質量は [REDACTED] %以下及び類縁物質の総量は [REDACTED] %以下と設定されていたが、審査の過程において、実測値を踏まえて類縁物質B*及び [REDACTED] の規格値は [REDACTED] %以下、類縁物質の総量は [REDACTED] %以下に変更された。また、含量の規格値についても当初は [REDACTED] ~ [REDACTED] %と設定されていたが、審査の過程において実測値を踏まえて [REDACTED] ~ [REDACTED] %に変更された。なお、微生物限度及び [REDACTED] については、検討されたが規格及び試験方法として設定されていない。

製剤の安定性については、パイロットスケールで製造された PTP/アルミニウム袋包装品（乾燥剤とともに 28 錠ずつ包装）3 ロットについて、長期保存試験（25℃/60% RH/暗所、36 ヶ月）、加速試験（40℃/75% RH/暗所、6 ヶ月）及び中間的試験（30℃/65% RH/暗所、12 ヶ月）が実施された。また、パイロットスケールで製造された 1 ロットについて、苛酷試験（温度<PTP/アルミニウム袋包装（乾燥剤入り）、50℃/なりゆき湿度/暗所、2 ヶ月>、湿度<無包装、25℃/75% RH/暗所又は 30℃/75% RH/暗所、3 ヶ月>、光<シャーレ（曝光又は遮光）、総照度 120 万 lx・h 以上+総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上

¹⁾ 類縁物質A* : [REDACTED]
類縁物質B* : [REDACTED]
[REDACTED]

>) が実施された。これらの試験では、性状、純度試験（類縁物質<HPLC>）、乾燥減量、溶出性及び含量（HPLC）が試験項目とされ、長期保存試験では微生物限度も試験項目とされた。

長期保存試験及び中間的試験においては、いずれの項目においても明確な変化は認められなかった。加速試験においては、類縁物質の増加及び \blacksquare が \blacksquare 傾向が認められ、規格からの逸脱が認められた。苛酷試験（湿度）においては、類縁物質の増加、乾燥減量の増加、含量の低下、 \blacksquare が \blacksquare 傾向が認められ、類縁物質及び \blacksquare の規格からの逸脱が認められた。また、苛酷試験（温度）では変色、湿潤及びひび割れ等の著しい性状の変化、類縁物質の増加、乾燥減量の増加、 \blacksquare が \blacksquare 傾向及び含量の低下が認められ、いずれも規格から逸脱した。製剤の貯蔵方法及び有効期間は、長期保存試験及び中間的試験の結果に基づき、PTP/アルミニウム袋包装（乾燥剤入り）で、室温 36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) 製剤

機構は、加速試験及び苛酷試験（温度及び湿度）において、類縁物質の規格からの逸脱が認められたことから、アルミニウム袋開封後の本剤の安定性が担保可能であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は患者に対してアルミニウム袋ごと渡されること並びに開封後には \blacksquare の \blacksquare （ \blacksquare を \blacksquare もの、 \blacksquare ）又は専用の保存袋（乾燥剤入り）に保管されることを想定していることを説明した。その上で申請者は、専用の保存袋（乾燥剤入り）に本剤を保存したときの安定性試験（25°C/75 % RH）において3 ヶ月、（30°C/75 % RH）において1 ヶ月までの安定性が確認されていること、本剤を \blacksquare の \blacksquare （ \blacksquare ）で保存したときの安定性試験は実施されていないものの、無包装状態で実施した安定性試験（25°C/75 % RH）において1 ヶ月、（30°C/75 % RH）において0.5 ヶ月までの安定性が確認されていることから、添付文書上で乾燥剤が封入された \blacksquare 又は専用の保管袋で高温・湿気を避けて保存し、なるべく速やかに使用するよう注意喚起を行うことで、アルミニウム袋開封後の本剤の安定性を担保可能と考えることを説明した。また申請者は、苛酷試験（湿度）の結果を踏まえると、本剤を無包装で保存した場合の安定性は担保できないと考えることから、医療機関及び薬局において本剤の分包を行わないよう注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法及び並びに有効期間は適切であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、RLS を評価する適切な病態モデルが確立されていないことから、効力を裏付ける試験は実施されておらず、本薬の活性本体と考えられるガバペンチンの作用機序に関する公表文献が参考資料として提出されている。

(1) 副次的薬理試験

培養細胞及びラット組織等を用いた *in vitro* 結合試験により、種々の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の親和性を検討した結果、いずれに対しても本薬（10 μ M）の親和性は低く、特異的リガンドの結合に対して 50 %以上の阻害率を示さなかった（4.2.1.2-1）。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1)

ラットに本薬 (75~750 mg/kg) を経口投与 (p.o.) したとき、250 mg/kg 以上の群で体筋緊張の低下、運動失調、無気力/無関心、接触反応低下、カタレプシー等が認められた。

2) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-4)

ラットに本薬 (75~750 mg/kg, p.o.) を投与したとき、呼吸数、1回換気量及び分時換気量に影響は認められなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響

本薬 (10 及び 100 μ M) の hERG 電流に対する影響を検討したとき、本薬による影響は認められなかった (4.2.1.3-2)。

本薬 (2~200 μ g/mL) のイヌ摘出心筋プルキンエ繊維の活動電位に対する影響について検討したとき、活動電位持続時間 (APD₆₀ 及び APD₉₀) に対する影響は認められなかった (4.2.1.3-3)。

サルに本薬 (250、750 及び 2000 mg/kg/日, p.o.) を 14 日間反復投与したとき、心拍数並びに PR、QRS、QT 及び QTc 間隔 (Fridericia 法) に影響は認められなかった (4.2.3.2-6)。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、本薬の効力を裏付ける試験を実施しなかったことの適切性について説明した上で、本薬の作用機序について、RLS の病態を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は生体内で速やかに加水分解されガバペンチンとなることから、本薬の薬効は生体内で生成されるガバペンチンにより発現すると考えられること、ガバペンチンについてはすでに複数の臨床試験において RLS に対する有効性が示唆されていたこと (Garcia-Borreguero et al, *Neurology*, 59: 1573-1579, 2002、Thorp ML et al, *Am J Kidney Dis*, 38: 104-108, 2001、Alder CH, *Clin Neuropharmacol*, 20: 148-151, 1997、Mellick GA et al, *Sleep*, 19: 224-226, 1996、Happe S et al, *Neurology*, 57: 1717-1719, 2001)、RLS の病態を適切に反映した動物モデルが確立していないことから、本承認申請にあたって効力を裏付ける試験は実施しなかったことを説明した。

その上で申請者は、RLS の病態生理の詳細については不明であるが、ドパミン D₃ 受容体ノックアウトマウスにおいて概日リズムの変調 (Clemens S et al, *Neuroscience*, 133: 353-357, 2005) 及び脊髄反射の調節異常 (Clemens S et al, *J Neurosci*, 24: 11337-11345, 2004) が認められることから、ドパミン神経機能の障害が関与することが示唆されており、RLS 患者で見られる肢の異常感覚及び周期性下肢運動 (Periodic Legs Movement: PLM) はいずれもドパミン作動薬により減弱すること (Allen RP et al, *J Clin Neurophysiol*, 18: 128-147, 2001) を説明した。また申請者は、視床下部後部ドパミン作動性細胞群 (A11) の機能低下が RLS の異常感覚発現に関与するとの仮説が提唱されていること (Clemens S et al, *Neurology*, 67: 125-130, 2006) を説明し、当該仮説において、A11 はドパミン受容体が発現している脊髄中間外側核 (IML) と脊髄後角に投射しており (Holstege JC et al, *J Comp Neurol*, 376: 631-652, 1996)、神経伝達を抑制的に調節しているとされていること (Carp JS et al, *Brain Res*, 242: 247-254, 1982) を説明した。その上で申請者は、当該仮説を踏まえると、A11 の機能低下によって IML における交感神経活動が増大することにより、骨格筋における痛み等を伝える求心性神経の活動が亢進し、脊髄後角において筋の求心性繊維からのシグナル伝達の異常が惹起されるとともに、A11 は上行性に前頭前野を抑制しているため、A11 の機能低下により前頭前野における体性感覚が増大し、RLS 症状を発症するとされていることを説明し

た。さらに申請者は、RLS に伴う PLM の筋電図波形が脊髄屈筋反射の筋電図波形と類似していること、また RLS 患者では健康成人と比較して脊髄屈筋反射を引き起こす刺激閾値が低下していること (Bara-Jimenez W et al, *Neurology*, 54: 1609-1615, 2000)、RLS 患者ではピンプリック刺激に対する痛覚過敏が認められていること (Stiasny-Kolster K et al, *Brain*, 127: 773-782, 2004) から、RLS の病態には脊髄後角における過興奮が関与している可能性が示唆されると考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、ガバペンチンは脊髄後角において感覚神経終末に発現する電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合を介して、興奮性の神経伝達をシナプス前性に抑制することから (Taylor CP et al, *Neuroscience*, 155: 510-521, 2008、Bayer K et al, *Neuropharmacology*, 46: 743-749, 2004、Fehrenbacher JC et al, *Pain*, 105: 133-141, 2003、Shimoyama M et al, *Pain*, 85: 405-414, 2000)、RLS 患者における A11 の機能低下に起因するシグナル伝達の異常を正常化し、RLS の症状に対する治療効果を発揮すると推察されることを説明した。

機構は、RLS の病態は十分に解明されていないものの、本薬が生体内で加水分解され、その活性本体がガバペンチンであることを踏まえると、RLS に対する本薬の作用機序について現時点で適切な説明がなされていると考え、以上について了承した。なお、本剤の RLS に対する有効性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 本薬の安全性について

機構は、安全性薬理試験において認められた本薬の影響について、ガバペンチンとの異同を説明した上で、関連する事象が臨床において問題となる可能性はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ガバペンチンの安全性薬理試験 (ガバペン[®]錠承認申請資料概要) においては、中枢神経系に及ぼす作用として、経口投与したラットにおいて軽度の自発運動量の減少及びヘキソバルビタール誘発睡眠時間の延長等の中枢神経系の抑制作用が認められており、一般症状及び行動に及ぼす影響として、ふらつき歩行、自発運動減少、腹臥又は側臥姿勢が観察されていることから、本薬と同様に中枢神経系に対して抑制作用を有しているものと考えられることを説明した。さらに申請者は、心血管系への影響として、累積静脈内投与した麻酔イヌにおいて軽度の心拍数減少及び血圧低下が認められているが、覚醒ラットに経口投与した場合には血圧及び心拍数に異常は認められていないことを説明した。また申請者は、本薬の安全性薬理試験における無作用量における C_{\max} 及び AUC 並びにヒトに本剤 600 mg を投与した際の C_{\max} 及び AUC²⁾ をもとに算出した安全域は次表のとおりであり、中枢神経系については必ずしも十分な安全域は確保されていないが、本剤の国内第 II/III 相試験 (5.3.5.1-1) において認められた中枢神経系の主な有害事象は、浮動性めまい及び傾眠等であり、そのほとんどが軽度又は中等度の事象で、投与初期に認められ、多くが投与中又は漸減期に回復していることから (「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、< 審査の概略 > (4) 本剤の安全性について、1) 中枢神経系有害事象 (浮動性めまい及び傾眠) について」の項参照)、中枢神経系の有害事象については、投与初期の発現に注意しながら投与することで対応可能と考えることを説明した。

²⁾ 日本人健康成人における反復投与試験 (5.3.3.1-2) における薬物動態パラメータ (600 mg/日換算) から算出。

表 安全性薬理試験の無作用量における安全域

	動物種	無作用量 (mg/kg)	パラメータ	未変化体		ガバペンチン	
				測定値	安全域	測定値	安全域
中枢神経系	ラット	75	C _{max} (µg/mL)	0.223	15.9	16.7	3.5
			AUC (µg·h/mL)	0.480	11.4	55.5	1.6
呼吸器系	ラット	750	C _{max} (µg/mL)	0.902	64.4	144.6	30.1
			AUC (µg·h/mL)	2.235	53.2	690	19.5
循環器系	サル	2000	C _{max} (µg/mL)	33.0	2357.1	343	71.5
			AUC (µg·h/mL)	138	3285.7	3900	110.5

機構は、以上について了承するが、本薬の安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びサルにおける吸収、分布、代謝、排泄並びに胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。ラット及びサルの血液中未変化体及び代謝物（ガバペンチン及びガバペンチンラクタム）濃度は、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法によりバリデートされた方法で測定された（定量下限：未変化体 2 ng/mL、ガバペンチン 8 ng/mL、ガバペンチンラクタム 2 ng/mL）。¹⁴C 標識体（本薬）を用いた試験における生体試料中放射能は、液体シンチレーションカウンターにより測定された（検出限界：バックグラウンド値の 2 倍）。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) *In vitro* 試験 (5.3.2.3-1)

ヒト結腸がん由来細胞（Caco-2 細胞）に、本薬（100～200 µM）を添加したとき、頂側膜（Apical）側から基底膜（Basolateral）側への透過係数 P_{app} (A-B) は 31×10^{-6} cm/sec であり、基底膜側から頂側膜側への透過係数 P_{app} (B-A) (5.7×10^{-6} cm/sec) よりも 5.4 倍高値を示したことから、本薬は能動的な取り込み過程が存在するものと考えられている。

モノカルボン酸トランスポーター（Monocarboxylic acid transporter: MCT）1 を発現させた培養細胞において、本薬（14～10000 µM）は濃度依存的に乳酸の細胞内への取り込みを阻害し、IC₅₀ は 620 µM であった。また、本薬（1 mM）の細胞内への取り込みは乳酸（10 mM）により約 50 % 抑制された。

MCT1 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞において、本薬（0.25～1 mM）の細胞内への取り込みは陰性対照と比較して高かった。

ナトリウム依存性マルチビタミントランスポーター（Sodium-dependent multivitamine transporter: SMVT）を発現させた培養細胞において、本薬（0.02～1000 µM）は濃度依存的にビオチンの細胞内への取り込みを阻害し、IC₅₀ は 12 µM であった。

SMVT を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞において、本薬（0.2～54 µM）は濃度依存的にナトリウム電流を誘起した。

人工膜に本薬（50 µM）を添加したとき、膜透過係数は pH 6.5 及び pH 7.4 でそれぞれ 0.65×10^{-6} 及び 0.095×10^{-6} cm/sec であり、低 pH で高値を示した。なお、本薬の膜透過係数は中透過性化合物であるメトプロロール（ 0.16×10^{-6} cm/sec）と同程度であった。

P 糖タンパクを発現させた培養細胞において、本薬（0.23～500 µM）はカルセインの細胞内からのくみ出しを阻害せず、本薬（50 µM）の P_{app} (A-B) 及び P_{app} (B-A) は同程度であった。

L型アミノ酸トランスポーター(L-type amino acid transporter: LAT) 1 を発現させた培養細胞において、本薬 (0.5 mM) はガバペンチンの輸送を阻害しなかった。

有機カチオントランスポーター (Organic cation transporter: OCT) 2、有機カチオン/カルニチントランスポーター (Organic cation/carnitine transporter: OCTN) 1 又は OCTN2 を発現させた培養細胞において、本薬 (0.5 mM) はテトラエチルアンモニウム又はカルニチンの輸送を阻害しなかった。

OCT2 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞において、¹⁴C-ガバペンチンの細胞内への取り込みは陰性対照と比較して高く、シメチジンにより阻害された。

2) In vivo 試験

雄性ラットに本薬 10、20 及び 50 mg/kg を絶食下で単回経口投与又は 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、経口投与時の血液中未変化体及びガバペンチンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血液中ガバペンチンの最高血液中濃度 (C_{max}) 及び無限大時間までの血液中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) は投与量の増加に伴って上昇した。また、静脈内投与時の血液中ガバペンチンは投与 0.10 時間後に C_{max} (8180.2 ng/mL) に達し、血液中未変化体及びガバペンチンの AUC_{inf} はそれぞれ 1316.9 及び 14161.1 ng·h/mL であったことから、本薬は静脈内投与後に速やかにガバペンチンに変換されと考えられている。経口投与時の血液中未変化体のバイオアベイラビリティ (BA) は 6.1~17.9 % であり、経口投与時の血液中ガバペンチンの AUC_{inf} は、ガバペンチン 10 mg/kg を静脈内投与した際の AUC_{inf} の 62.5~79.6 % であった³⁾ (4.2.2.2-2)。

表 ラットに本薬を単回経口投与したときの血液中未変化体及びガバペンチンの薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
未変化体	10	356.8	0.10	0.14	80.1
	20	470.6	0.10	0.37	191.8
	50	4507.4	0.25	0.24	1180.3
ガバペンチン	10	5430.0	0.25	1.92	13473.8
	20	7903.7	0.25	1.44	21174.8
	50	24338.1	0.25	2.31	67223.7

雄性ラットに本薬の(S)-エナンチオマー (S 体) 及び(R)-エナンチオマー (R 体) 50 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血液中未変化体及びガバペンチンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本薬の S 体及び R 体は、いずれも経口投与後にガバペンチンに変換されることが示された (4.2.2.2-5)。

表 ラットに本薬 S 体又は R 体を単回経口投与したときの血液中未変化体及びガバペンチンの薬物動態パラメータ

測定対象	投与薬物	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
未変化体	S 体	770.8	0.10	0.19	243.3
	R 体	2419.4	0.10	0.30	748.8
ガバペンチン	S 体	22636.6	0.25	2.66	62017.7
	R 体	17579.2	0.25	2.86	41721.6

雄性サルに ¹⁴C 標識体 (本薬) 50 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血液中及び血漿中放射能はいずれも投与 0.33 時間後に C_{max} (それぞれ 59.62 ± 8.55 及び 70.81 ± 11.10 $\mu\text{g eq./mL}$) に達し、3.41~3.50 時間の $t_{1/2}$ で消失した。また、血液中及び血漿中放射能の AUC_{inf} はそれぞれ 232.14 ± 19.48 及び 268.60 ± 21.17 ng eq·h/mL であった (4.2.2.2-1)。

雄性サルに本薬 10、20 及び 50 mg/kg を絶食下で単回経口投与又は 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、経口投与時の血液中未変化体及びガバペンチンの薬物動態パラメータは次表のとおりであり、血液中ガバペンチンの C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量の増加に伴って上昇した。また、静脈内投与時の血液中ガバペンチンは投与 0.10 時間後に C_{max} (9040.6 ± 1101.8 ng/mL) に達し、血液中未変化体及びガバペンチ

³⁾ 本薬投与時の AUC_{inf} を 1.924 倍 (本薬の分子量/ガバペンチンの分子量) し、ガバペンチン当量として換算。

ンの AUC_{inf} はそれぞれ 2908.3 ± 852.1 及び 31315.9 ± 6274.5 ng·h/mL であったことから、本薬は静脈内投与後に速やかにガバペンチンに変換されると考えられている。なお、経口投与時の血液中未変化体の BA は 11.6~23.2% であり、経口投与時の血液中ガバペンチンの AUC_{inf} は、ガバペンチン 10 mg/kg を静脈内投与した際の AUC_{inf} の 85.7~97.6% であった³⁾ (4.2.2.2-3)。

表 サルに本薬を単回経口投与したときの血液中未変化体及びガバペンチンの薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
未変化体	10	292.9 ± 453.6	1.09 ± 1.06	NA	NA
	20	1979.1 ± 3494.8	0.71 ± 0.87	0.70 ± 0.68	827.5 ± 1159.5
	50	2622.6 ± 1448.0	0.75 ± 0.84	1.69 ± 1.75	3779.0 ± 3851.7
ガバペンチン	10	4220.2 ± 983.4	2.63 ± 1.70	3.25 ± 0.44	25187.3 ± 5276.9
	20	7760.7 ± 1213.7	2.63 ± 2.36	3.86 ± 1.08	56853.2 ± 26946.8
	50	25760.3 ± 7977.3	1.38 ± 0.75	3.36 ± 0.58	126526.2 ± 22555.7

NA: 算出せず

(2) 分布

雌雄白色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 50 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、組織中放射能はいずれの組織においても投与 2 時間後に最高値を示した。放射能の組織分布は雌雄で類似しており、投与 2 時間後の放射能は膵臓、腎臓及び下垂体で高値を示した。投与 24 時間後の組織内放射能は眼球で最高値の 10.3~11.1% であり、その他の組織では最高値の 1.8% 以下であった。なお、血液/血漿中放射能比は 0.877~1.075 であり、投与後の時間によらずほぼ一定であった (4.2.2.3-1)。

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 50 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、眼球及び皮膚における放射能は投与 6 時間後に最高値を示し、血漿中放射能と同程度であった。なお、投与 24 時間後において眼球の放射能は血漿中よりも高値を示したが、白色ラット (4.2.2.3-1) と顕著な差は認められなかった (4.2.2.3-2)。

雄性白色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 50 mg/kg を絶食下で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより放射能分布を検討したとき、投与 2 時間後の組織中放射能は、膵臓、腎臓、ハーダー腺、下垂体及び膀胱等で高い放射能が認められた。また投与 6 時間後では、胃、膀胱、腎臓、眼球、小腸、膵臓及び精巣上部等で高い放射能が認められたが、投与 24 時間後ではほとんどの組織で放射能は検出されなかった。また、雌性白色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 50 mg/kg を絶食下で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより放射能の組織内分布を検討したとき、生殖器における放射能分布を除き、雄性ラットと類似していた。投与 2 時間後では卵巣及び陰核腺において高い放射能が認められ、陰核腺では投与 72 時間後まで放射能が認められたが、投与 168 時間後ではいずれの組織にも放射能は検出されなかった (4.2.2.3-3)。

妊娠 14 日目のラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 50 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、組織中放射能はいずれの組織においても投与 2 時間後に最高値を示し、投与 2 及び 6 時間後の組織中放射能は膵臓で最も高く、次いで腎臓及び胎児の順であった。なお、いずれの測定時点においても胎盤及び胎児で血漿中よりも高い放射能が認められた。また、妊娠 19 日目のラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 50 mg/kg を絶食下で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより放射能分布を検討したとき、投与 2 時間後の組織中放射能は、母体の膵臓、陰核腺、胎盤、卵巣、腎臓及び心臓並びに胎児において高い放射能が認められた。投与 24 時間後では母体の陰核腺で放射能が認められ、胎膜、眼球及び胎児の肝臓等でもわずかな放射能が認められた (4.2.2.3-4)。

分娩後 14 日のラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 50 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、乳汁中放射能は投与 2 及び 6 時間後において血漿中放射能のそれぞれ 0.7 及び 1.0 倍であり、投与 24 時間後では検

出限界未満であった。また投与 6 時間後の哺乳児の組織及び胃内の乳塊にも放射能が検出された (4.2.2.3-4)。

ラット及びサルにおける本薬の血漿タンパク結合率は、本薬が血漿中で不安定であるため、評価不能であった。なお、ガバペンチンのラット及びサル血漿におけるタンパク結合率はいずれも 3 %未満であることが報告されている (Radulovic LL et al, *Drug Metab Dispos*, 23: 441-448, 1995)。

(3) 代謝

種々の pH の緩衝液 (pH 2.0、7.4 及び 8.0) に本薬 (5 μ M) を添加したとき、本薬の残存率は 95~99 % であり、いずれの緩衝液中でもガバペンチンの生成は認められなかった。また、Caco-2 細胞の S9 画分又はラット肝 S9 画分に本薬 (5 μ M) を添加したとき、本薬は速やかにガバペンチンに変換され、ブタ膵液及びラット血漿中でもガバペンチンに変換された。ラット、イヌ及びサルの小腸 S9、肺 S9、肝臓 S9 又は腎臓 S9 画分に本薬 (10 μ M) を添加したとき、ガバペンチンの生成速度に大きな種差は認められなかったが、ラット及びサル血漿に本薬 (10 μ M) を添加したとき、ガバペンチンの生成速度はサル血漿と比較してラット血漿で速かった。さらに、ブタ膵臓、Caco-2 細胞 S9 画分、ラット血漿、ラット肝 S9 画分に本薬の S 体及び R 体 (5 μ M) を添加したとき、ブタ膵臓 S9 中では S 体に比較して R 体で加水分解速度が速い傾向、ラット血漿及び肝臓 S9 中では R 体に比較して S 体で加水分解速度が速い傾向が認められたが、Caco-2 細胞 S9 画分中では、S 体及び R 体で顕著な差は認められなかった (4.2.2.4-1)。

雌性ラットに 14 C 標識体 (本薬) 50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 及び 24 時間後の血液中にはガバペンチンが主に認められ、その他にガバペンチンラクタムが検出された。また、投与 2 及び 24 時間後の陰核腺中にはガバペンチン及びガバペンチンラクタムが主に認められ、その他に未同定の代謝物がわずかに検出された。なお、血液中及び陰核腺中に未変化体は検出されなかった (4.2.2.4-3)。

雌雄ラットに 14 C 標識体 (本薬) 50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中においてはガバペンチン由来の放射能が尿中放射能の 98.6 % 以上であり、ガバペンチンラクタムは 0.4 % 未満であった。その他高極性の代謝物がわずかに認められたが、未変化体は検出されなかった (4.2.2.4-2)。

雄性サルに 14 C 標識体 (本薬) 50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後までの血液中においてはガバペンチン由来の放射能が血液中放射能の 88.8 % 以上であり、未変化体及びガバペンチンラクタムは 0.1 時間後の血液中にわずかに検出されたのみであった。また投与 24 時間後までの胆汁中にはガバペンチンが主に認められ、その他にガバペンチンラクタムがわずかに検出された。投与 48 時間後までの尿中にはガバペンチンのみが認められた。なお、胆汁及び尿中には未変化体は検出されなかった (4.2.2.4-4)。

以上より、本薬の代謝経路は以下のように推定されている。

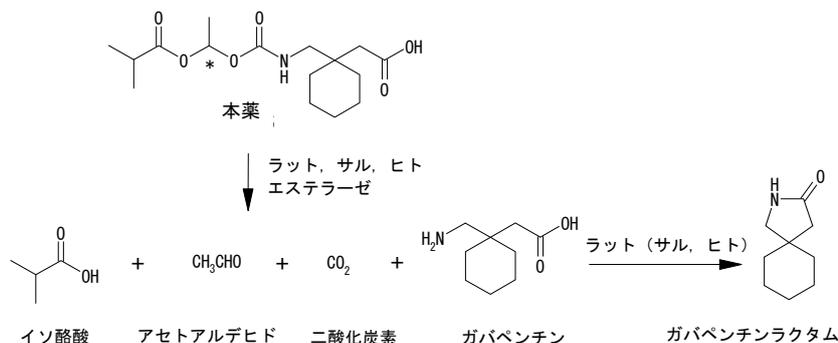


図 本薬の推定代謝経路

(4) 排泄

雌雄ラットに¹⁴C標識体（本薬）50 mg/kgを単回経口投与したとき、投与168時間後までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の96.5～97.0及び0.7～1.0%が排泄された（4.2.2.3-1）。

雄性サルに¹⁴C標識体（本薬）50 mg/kgを単回経口投与したとき、投与168時間後までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の81.7及び5.2%が排泄された（4.2.2.2-1）。

胆管カニュレーションを施した雄性サルに¹⁴C標識体（本薬）50 mg/kgを単回経口投与したとき、投与72時間後までの胆汁及び尿中にそれぞれ投与放射能の0.3及び87.9%が排泄された（4.2.2.2-1）。

<審査の概略>

(1) 反復投与時の薬物動態について

機構は、本薬の反復投与時の非臨床薬物動態試験は実施されていないが、単回投与時の非臨床薬物動態試験成績のみから本薬の薬物動態を十分に評価可能であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、ガバペンチンの薬物動態に関する公開情報（ガバペン[®]錠承認申請資料）をもとに、本薬とガバペンチンの薬物動態を比較した結果、ガバペンチンの高用量投与時には、消化管内のLAT1を介した吸収機構が飽和するため、BAの低下がみられるのに対し、本薬は高容量の輸送能を有するMCT1及びSMVTを介した能動輸送並びにpHに依存した受動拡散により吸収されることから、ガバペンチンの薬物動態は非線形性を示し、本薬投与時のガバペンチンの薬物動態は線形性を示すという点が異なるが、吸収後のガバペンチンの薬物動態（分布、代謝及び排泄）には本薬とガバペンチン投与時で顕著な違いがないと考えられたこと、実際に、本薬のラットにおける単回経口投与時の放射能分布はガバペンチンと同様であり、本薬はエステラーゼによってガバペンチンに変換された後は、ガバペンチンの単回経口投与時と同様にほとんど代謝されないと考えられたこと、本薬の主排泄経路は尿中排泄でありガバペンチンと同様であったことから、本薬の反復投与時の非臨床薬物動態試験を新たに実施しなくとも、本薬の薬物動態を評価することは可能と考えたことを説明した。また申請者は、妊娠ラットに本薬を単回経口投与したとき、ガバペンチンと同様に胎盤を通過することが確認されたこと、本薬のラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において母体毒性が認められたこと、授乳中ラットに本薬を単回経口投与したとき、薬物由来成分の乳汁中への移行が確認されたことから、胎盤移行性及び乳汁移行性については本薬の単回投与時の検討において十分評価可能と考え、本剤の添付文書上では、「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」項に、ガバペンチン製剤の添付文書と同様に、本薬には胎盤透過性及び乳汁移行性がある旨を記載し、さらに、本薬の生殖発生毒性試験でみられた母体毒性の情報も記載することを説明した。

機構は、本薬及びガバペンチン投与時の薬物動態について、比較可能な試験成績をもとにその異同を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット及びサルにおける本薬及びガバペンチンの単回静脈内投与時（4.2.2.2-2、4.2.2.2-3）の血液中ガバペンチン及びガバペンチンラクタムの薬物動態パラメータについて、ガバペンチン当量で10 mg/kg投与時の結果は次表のとおりであり、血液中ガバペンチンの薬物動態パラメータについては本薬とガバペンチン投与時で大きく異ならなかったが、血液中ガバペンチンラクタムについては、ガバペンチン投与時と比較して本薬投与時で高値を示したことを説明した上で、本薬投与時とガバペンチン投与時で血液中ガバペンチンラクタムの薬物動態パラメータに差異が認められた要因は不明であり、本薬からガバペンチンラクタムが直接生成する代謝経路が存在する可能性も否定できないが、ヒトに本剤を反復経口投与したときの定常状態における血液中ガバペンチンラクタムのC_{max}及びAUC_τは、ほとんど

の被験者で血液中ガバペンチンの 1 % 以下と低く、尿中にもほとんど検出されなかったことから (5.3.3.1-2)、臨床上大きな問題にはならないと考えることを説明した。

表 本薬又はガバペンチンを静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	投与薬物	ガバペンチン		ガバペンチンラクタム			
		t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
ラット	本薬	1.52	27246.0	568.7	0.50	2.37	2659.7
	ガバペンチン	1.54	32575.5	60.5	2.00	3.20	498.9
サル	本薬	3.29 ± 0.37	60251.8 ± 12072.1	127.6 ± 65.4	0.14 ± 0.08	0.59 ± 0.10	114.3 ± 32.1
	ガバペンチン	3.20 ± 0.20	57542.2 ± 7708.4	3.3 ± 0.4	0.63 ± 0.43	3.47	18.8

本薬投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} については、ガバペンチン当量として 10 mg/kg となるよう補正

機構は、本薬を反復投与した際の薬物動態については、毒性試験におけるトキシコキネティクス試験において評価されていることも考慮し、以上の説明を了承した。

(2) 本薬の組織蓄積性とヒトにおける安全性について

機構は、分布試験において組織中放射能が高値を示した組織又は放射能の消失が遅い組織における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットを用いた分布試験 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3) において、膵臓、腎臓、陰核腺及び膀胱等において組織中放射能が高値を示し、眼球における放射能の消失は血液中よりも遅かったことを説明した上で、膵臓についてはラットがん原性試験 (4.2.3.4.1-2) において腺房細胞腺腫及び腺房細胞癌の発現頻度の上昇並びに腺房過形成の発生頻度の増加及び悪化が認められているが、当該腫瘍はラット特異的であり、ヒトへの外挿性は乏しいと考えること (「(iii) 毒性試験成績の概要、< 審査の概略 > (1) 膵臓におけるがん原性について」の項参照)、腎臓については、ラット反復投与毒性試験 (4.2.3.2-4、4.2.3.2-5) において、慢性進行性腎症が認められているが、当該所見は雄ラット特有の反応であり、ヒトへの外挿性は乏しいと考えられること、膀胱、陰核腺及び眼球については、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験 (4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4、4.2.3.2-5、4.2.3.2-6、4.2.3.2-7、4.2.3.2-8) において異常が認められていないことを説明した。また申請者は、陰核腺はヒトには存在しないこと、国内外臨床試験における膵臓に関連する有害事象⁴⁾、腎臓及び膀胱に関連する有害事象⁵⁾、眼障害に関連する有害事象⁶⁾ の発現状況は次表のとおりであったが、ほとんどが軽度又は中等度の事象であり、安全性上大きな問題とならないと考えることを説明した。

⁴⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

高血糖、無自覚性低血糖、低カルシウム血症、2 型糖尿病、糖尿病、耐糖能障害、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、血中カルシウム減少

⁵⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

頻尿、腎炎、緊張性膀胱、排尿困難、尿路結石、尿失禁、腎結石症、夜間頻尿、腹圧性尿失禁、尿流量減少、腎臓痛、腎不全、高カリウム血症、低ナトリウム血症、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中カリウム増加、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血中クロール減少、膀胱新生物

⁶⁾ MedDRA SOC で「眼障害」に該当する事象。

表 国内外臨床試験における有害事象

	プラセボ対照試験 ^{a)}				長期投与試験 ^{b)}	
	国内		海外		国内	海外
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	116	353	245	515	182	573
脾臓に関連する有害事象	5.2 (6)	7.1 (25)	1.2 (3)	1.7 (9)	10.4 (19)	2.3 (13)
腎臓及び膀胱に関連する有害事象	5.2 (6)	10.5 (37)	0.8 (2)	3.1 (16)	15.4 (28)	1.9 (11)
眼に関連する有害事象	3.4 (4)	2.3 (8)	2.0 (5)	5.8 (30)	4.4 (8)	3.7 (21)

% (発現例数)

a) 国内: CL-0003 (5.3.5.1-1)、海外: XP081 (5.3.5.1-4)、XP052 (5.3.5.1-5)、XP053 (5.3.5.1-6)

b) 国内: CL-0005 (5.3.5.2-1)、海外: XP055 (5.3.5.2-2)

なお申請者は、非臨床薬物動態における眼球への蓄積及び眼障害関連の有害事象については、ガバペンチン製剤でも認められており、添付文書上で注意喚起がなされていることから、本剤についても同様に添付文書上で注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本薬の分布試験で放射能が高値を示した組織及び放射能の消失が緩徐であった組織における安全性について、眼に関連する有害事象については、添付文書上において適切な注意喚起を行うことにより、臨床使用において問題となる可能性は低いと考えられ、眼以外の組織については現時点では臨床問題となる有害事象が発現する可能性は低いと考えるが、これらの組織における安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（不純物の毒性試験）が実施されている。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、ラット及びサルにおける単回経口投与試験が実施された。

1) ラットにおける単回経口投与試験 (4.2.3.1-2)

ラット（雌雄各 5 例/群）に本薬 2000 及び 5000 mg/kg を単回経口投与したとき、死亡動物は認められなかった。2000 mg/kg 以上の群で活動性低下及び後肢の開脚姿勢、5000 mg/kg 群の雄では流涎が認められたが、剖検所見では異常所見は認められていない。概略の致死量は 5000 mg/kg を超えるものと判断されている。

2) サルにおける単回経口投与試験 (4.2.3.1-4)

サル（雌雄各 1 例/群）に本薬 2000 及び 5000 mg/kg を単回経口投与したとき、死亡動物は認められなかった。2000 mg/kg 以上の群で食欲の低下が認められたが体重に影響するものではなかった。5000 mg/kg 群の雌では赤血球系パラメータの低値及び網赤血球の高値が認められたが、剖検所見及び病理組織学的所見に問題となる変化は認められていない。概略の致死量は 5000 mg/kg を超えるものと判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、マウス（3 ヶ月）、ラット（2 週間、3 及び 6 ヶ月間）及びサル（2 週間、3 及び 9 ヶ月間）における経口投与試験が実施された。主な所見として、マウス及びラットにおける体重の増加傾向、ラットにおける流涎、腎病変及び肝病変が認められた。体重の増加傾向については本薬の活性代謝物であるガバペンチンにより脳内 GABA 量が増加することによる摂食中枢の刺激に起因するものと考察されている。また、ラットの腎病変についてはラット特異的な α 2 μ -グロブリン沈着に関連す

るものであり、ヒトへの外挿性の低い所見であると判断されている。なお、肝臓の変化については回復性のものであることが確認されている。

無毒性量は、マウス 3 ヶ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-2) で 500 mg/kg/日、ラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-5) で 2000 mg/kg/日、サル 9 ヶ月反復投与毒性試験 (4.2.3.2-8) で 2000 mg/kg/日と判断されており、申請用法・用量における通常用量 (600 mg) 投与時における未変化体及びガバペンチンの AUC_{0-24} と比較すると、安全域は未変化体及びガバペンチンについてマウスではそれぞれ 0.1 及び 3.1 倍、ラットではそれぞれ 214 及び 42 倍、サルではそれぞれ 1293 及び 96 倍、最大用量 (1500 mg) 投与時と比較すると、マウスではそれぞれ 0.04 倍及び 1.2 倍、ラットではそれぞれ 87 倍及び 17 倍、サルではそれぞれ 522 倍及び 38 倍であり、マウスでは臨床用量投与時の未変化体の曝露量を下回ったが、認められた所見は本薬の薬理作用に関連する体重の高値等であり、ガバペンチン製剤と同様に、添付文書において体重増加等に関する注意喚起を行う予定であることから、臨床上大きな問題とはならないと判断されている。

1) マウス 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2-2)

マウス (雌雄各 15 例/群) に本薬 500、2000 及び 5000 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与したとき、本薬投与に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。すべての本薬群で活動性の低下が認められ、2000 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で投与期間中の体重の高値が散見された。無毒性量は雌雄ともに 500 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 2 週間経口投与試験 (4.2.3.2-3)

ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬 500、2000 及び 5000 mg/kg/日を 2 週間経口投与したとき、死亡動物は認められなかった。すべての本薬群で活動性低下又は活動性増加、5000 mg/kg/日群の雌では体重増加量の高値が認められた。雌ではすべての本薬群で、雄では 2000 mg/kg/日以上以上の群で用量相関性は認められないものの、尿量の増加と尿の pH の高値が認められた。2000 mg/kg/日以上以上の群の雄で腎重量の高値が認められ、すべての本薬群の雄で腎臓近位曲尿細管に硝子滴沈着が認められたが、ラットに特有の $\alpha 2\mu$ -グロブリン腎症と考えられている。無毒性量は雄で 5000 mg/kg/日、雌で 2000 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2-4)

ラット (雌雄各 15 例/群) に本薬 500、2000 及び 5000 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与したとき、本薬投与に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。すべての本薬群で活動性低下及び流涎が認められ、5000 mg/kg/日群では被毛の変色等の所見も認められた。2000 mg/kg/日以上以上の群の雄で投与期間中の体重の高値が散見された。血中コレステロール値が 2000 mg/kg/日群の雄及び 5000 mg/kg/日群の雌で高値を示した。本薬群では用量相関性は認められないものの、尿の pH の高値が認められ、2000 mg/kg/日以上以上の群の雌、5000mg/kg/日群での雄では尿量の高値も認められた。肝重量の高値が雌雄とも 2000 mg/kg/日以上以上の群で、腎重量の高値が 2000 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 5000 mg/kg/日群の雌で、甲状腺重量の高値が 2000 mg/kg/日以上以上の群の雌及び 5000 mg/kg/日群の雄で認められた。病理組織学的所見では 5000 mg/kg/日群の雌雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。本薬群の雄の腎臓では最低用量群から近位曲尿細管の硝子滴沈着が認められ、2000 mg/kg/日以上以上の群では慢性進行性腎症の像を呈していた。無毒性量は雌雄ともに 500 mg/kg/日未満と判断されている。

4) ラット 6 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2-5)

ラット (雌雄各 25 例/群) に本薬 500、2000 及び 5000 mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与し、投与終了後に 4 週間の休薬期間を設定した。死因不明の 1 例 (2000 mg/kg/日群、雄) を除き、本薬投与に起因すると

考えられる死亡動物は認められなかった。5000 mg/kg/日群の雌雄で流涎が認められ、5000 mg/kg/日群の雄で投与期間中の体重の高値が散見された。5000 mg/kg/日群の雄で赤血球系パラメータの低値と好中球数の高値が認められたが、いずれも軽度の変化であり回復性が認められた。血中コレステロール値は雄のみで最低用量群から高値を示した。本薬群では用量相関性は認められないものの、尿の pH が高値を示し、雄では尿量の高値も認められ、5000 mg/kg/日群の雄ではタンパク尿の認められる動物数が増加した。なお、タンパク尿については休薬期間終了後にも認められた。肝重量ではすべての本薬群の雄及び2000 mg/kg/日以上群の雌で高値が認められており、腎重量では雌雄ともに2000 mg/kg/日以上群で高値が認められているが、雌の変動についてはわずかであり、組織学的な異常を伴わないことから毒性的意義は乏しいものと判断されている。下顎腺重量は雌雄ともに2000 mg/kg/日以上群で低値が認められた。病理組織学的所見では肝臓で雌雄ともに5000 mg/kg/日群で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、下顎腺の漿液性腺房細胞では2000 mg/kg/日以上群の雌及び5000 mg/kg/日群の雄で細胞質内顆粒の減少あるいは枯渇が認められた。本薬群の雄の腎臓では最低用量群から近位曲尿細管の硝子滴沈着が認められ、2000 mg/kg/日以上群では慢性進行性腎症の程度の増強が認められた。なお、これらの変化については回復性を有するものと判断されている。無毒性量は雌雄ともに2000 mg/kg/日と判断されている。

5) サル 2 週間経口投与試験 (4.2.3.2-6)

サル(雌雄各3例/群)に本薬250、750及び2000 mg/kg/日を2週間経口投与したとき、死亡動物は認められなかった。その他の所見についても本薬投与と関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は雌雄ともに2000 mg/kg/日と判断されている。

6) サル 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2-7)

サル(雌雄各4例/群)に本薬500、1000及び2000 mg/kg/日を3ヶ月間経口投与したとき、本薬投与に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。その他の所見についても本薬投与と関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は雌雄ともに2000 mg/kg/日と判断されている。

7) サル 9 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2-8)

サル(雌雄各8例/群⁷⁾)に本薬250、1000及び2000mg/kg/日を投与し、投与終了後に4週間の休薬期間を設定した。死亡動物は認められず、その他の所見についても本薬投与と関連すると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は雌雄ともに2000mg/kg/日と判断されている。

なお、薬物動態試験において本薬が高濃度に分布することが示された眼球については、いずれの試験においても投与に関連すると考えられる異常所見は認められていない。また、いずれの反復投与試験においてもガバペンチンの曝露が投与量に比例して認められ、本薬としての曝露は低いものであることが示されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験(4.2.3.3.1-1)、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験(4.2.3.3.1-2)及びラットを用いる小核試験(4.2.3.3.2-1)に加え、ラット肝UDS試験(4.2.3.3.2-2)が実施されている。ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において陽性結果が得られているが、これは本薬が加水分解する際に生じるアセトアルデヒドの影響であると考えられている。なお、アセト

⁷⁾ 250及び1000 mg 群については雌雄各6例。

アルデヒドは生体内では酵素（アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ）により容易に分解されることから、本薬のヒトに投与した際に遺伝毒性が問題となる可能性は低いものと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性について、マウス及びラットにおける2年間の経口投与ががん原性試験が実施された。マウスでは本薬のがん原性を示唆する所見は認められなかったが、ラットにおいて膵腺房細胞腫瘍（腺腫あるいは腺癌）の発生率の増加が認められた。同様の腫瘍はガバペンチンの投与によっても認められており、(Radulovic LL et al, *Drugs of today*, 31: 597-611, 1995、Greaves P, *Histopathology of preclinical toxicity studies 3rd Ed*, Elsevier Ltd, 520-529, 2007、Sigler RE et al, *Toxicol*, 98: 73-82, 1995、Dethloff L et al, *Toxicol Sci*, 55: 52-59, 2000、Fowler ML et al, *Mutat Res*, 327: 151-160, 1995)、その組織学的形態や発生機序に関する考察より、ヒトへの外挿性は低いものと判断されている。

1) マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

マウス（雌雄各 60 例/群）に本薬 500、2000 及び 5000mg/kg/日を経口投与したとき、2000 mg/kg/日以上以上の群の雄では、生存率に有意な低下が認められた。本薬のがん原性を示唆する所見は認められなかった。非腫瘍性変化として、2000 mg/kg/日以上以上の群の雌及び 5000 mg/kg/日群の雄で坐骨神経における軸索/髄鞘変性の発生率の増加及び病変の程度の増強が認められた。

2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

ラット（雌雄各 60 例/群）に本薬 500、2000 及び 5000 mg/kg/日を経口投与したとき、2000 mg/kg/日以上以上の群の雌雄では、生存率に有意な低下が認められ、雄の 2000 mg/kg/日群では 97 週に、5000 mg/kg/日群では 90 週に投与を終了し剖検が行われた。腫瘍性変化として、2000 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 5000 mg/kg/日群の雌において膵腺房細胞腫瘍（腺腫あるいは腺癌）の発生率の増加が認められた。また、すべての本薬群で子宮の顆粒細胞腫（良性腫瘍）の発生が陰性対照群と比較して多く認められたが、統計学的な有意差の認められない変化であった。非腫瘍性変化として、腎臓では 2000 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 5000 mg/kg/日群の雌で慢性進行性腎症の増強が認められ、肝臓では 2000 mg/kg/日以上以上の群で雌雄ともに小葉中心性肝細胞空胞化の増加が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける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が実施された。初期胚発生に対しては本薬の高用量群（5000 mg/kg/日群）で胚致死作用が認められ、器官形成期投与ではウサギにおいて 2500 mg/kg/日群で流産が認められた。授乳期間中では、1000 mg/kg/日以上以上の群において出生児の体重の低値や生存率の低下が認められた。なお、本薬はラットにおいて胎児移行性及び乳汁移行性（4.2.2.3-4）が認められている（「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

ラット（雌雄各 25 例/群）に本薬 200、1000 及び 5000 mg/kg/日を雄では交配前 28 日から交配期間終了後、剖検まで、雌では交配前 15 日から妊娠 7 日まで経口投与したとき、親動物において、本薬投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。1000 mg/kg/日以上以上の群で雌雄ともに流産が認められ、5000 mg/kg/日群では被毛の汚れ等の所見も認められた。雌雄ともに受（授）胎能には影響は認められなかったが、5000 mg/kg/日群の雌では投薬終了直後（妊娠 8～10 日）に一過性の体重減少が認められ、平均死亡胚数及び着床後死亡率の高値が認められた。無毒性量は雌雄親動物の一般毒性に対して 200

mg/kg/日、受（授）胎能に対して 5000 mg/kg/日、受胎能以外の雌の生殖能に対して 1000 mg/kg/日、胚・胎児の初期発生に対して 1000 mg/kg/日と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠ラット(各 25 例/群)に本薬 200、1000 及び 5000 mg/kg/日を妊娠 7～17 日まで経口投与したとき、母動物において死亡動物は認められなかった。1000 mg/kg/日以上で雌雄ともに流産が認められ、5000 mg/kg/日群では被毛の汚れ等の所見も認められた。1000 mg/kg/日群では母動物の体重増加抑制及び対照群と比較して体重の低値が認められ、5000 mg/kg/日群では投与初期に一過性の体重減少が認められた他、対照群と比較して体重の低値が認められている。胎児においては催奇形性等を示唆する所見は認められなかったが、5000 mg/kg/日群において体重の低値が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 200 mg/kg/日、母動物の生殖能に対して 5000 mg/kg/日、胚・胎児に対して 1000 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2-4)

妊娠ウサギ(各 20 例/群)に本薬 200、500 及び 2500mg/kg/日を妊娠 7～19 日まで経口投与したとき、母動物において、本薬投与に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。500 mg/kg/日以上の群で便の異常及び被毛の粗剛、2500 mg/kg/日群で活動性の低下及び歩行不全等も認められた。500 mg/kg/日以上の群で母動物の体重増加抑制が認められ、2500 mg/kg/日群では本薬投与に起因すると考えられる流産が認められた。なお、胎児には本薬投与に関連した所見は認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 200 mg/kg/日、母動物の生殖能に対して 500 mg/kg/日、胚・胎児に対して 2500 mg/kg/日と判断されている。

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 (4.2.3.5.3-1)

妊娠ラット(雌各 25 例/群)に本薬 200、1000 及び 5000 mg/kg/日を妊娠 7 日から授乳 20 日まで経口投与したとき、母動物において本薬投与に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。1000 mg/kg/日以上で雌雄ともに流産、5000 mg/kg/日群で被毛粗剛等の所見が認められた。1000 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制及び陰性対照群と比較して体重低値が認められ、5000 mg/kg/日群では投与初期に一過性の体重減少が認められたほか、対照群と比較して体重の低値が認められた。授乳期間中の出生児では 1000 mg/kg/日以上の群で体重の低値、離乳時までの生存率の低下が認められた。離乳後においては、1000mg/kg/日以上の群の雄及び 5000 mg/kg/日群の雌において体重増加抑制と陰性対照群と比較して体重の低値が認められた。運動能、学習や生殖能に対する影響は認められず、F2 世代への影響も認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性に関して 200 mg/kg/日、母動物の生殖能に関して 5000 mg/kg/日、F1 動物の成長・発育に関して 200 mg/kg/日、F1 動物の行動及び生殖能に関して 5000 mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

1) 皮膚一時刺激性試験 (4.2.3.6-1)

ウサギ(雄 2 例及び雌 1 例)を用いた試験が実施されており、皮膚に対し一次刺激性を有さないものとの判断されている。

2) 眼粘膜刺激性試験 (4.2.3.6-2)

ウサギ(雄 2 例及び雌 1 例)を用いた試験が実施されており、眼粘膜に対し軽度の刺激性を有するものとの判断されている。

(7) その他の毒性試験

1) 不純物の毒性試験 (4.2.3.7.6-1、4.2.3.7.6-2、4.2.3.7.6-3、4.2.3.7.6-4)

不純物の安全性については、反復投与試験又は遺伝毒性試験の無毒性量条件下で含有される不純物量とヒトに本剤を投与した際に摂取される可能性のある不純物量の上限値を比較することによって検討されており、十分な安全域が確保されていることが示されている。また、開発初期の原薬に含まれていなかった2種の不純物⁸⁾ (類縁物質C*及び類縁物質B*)についてはラット2週間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験が行われており、安全性上の問題はないものと判断されている。なお、遺伝毒性については *in silico* (DEREK ver.12) における危険性予測も行われたが、いずれの不純物についても遺伝毒性リスクは低いものと判断されている。

<審査の概略>

(1) 膵臓におけるがん原性について

機構は、ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1-2) で認められた膵腺房細胞腫瘍について、ガバペンチンにおける知見も含めた上で、ヒトに投与した際のリスクについて考察するように申請者に求めた。

申請者は、本薬及びガバペンチンともに発生頻度の増加が認められた膵臓腫瘍は、腺房細胞腺腫及び腺房細胞癌であり、その種類に差は見られなかったこと (Sigler RE et al, *Toxicology*, 98: 73-82, 1995、ガバペン[®]錠承認申請資料概要) を説明した上で、本薬のラットがん原性試験 (4.2.3.4.1-2) においては腎病変に起因すると考えられる死亡動物が増加したため、2000 mg/kg/日以上 of 群の雄で早期に試験を終了しており、この点を補正した場合、本薬のがん原性試験においてガバペンチンのがん原性試験よりも腫瘍発生頻度が高くなる可能性は否定できないが、ラットにおける膵臓の発がんに対する無毒性量と考えられる 500 mg/kg/日群での血液中ガバペンチンの AUC_{0-24h} (362 µg·h/mL) は、ヒトに申請用法・用量における通常用量 (600 mg) を投与した時の AUC_t (35.3 µg·h/mL)²⁾ と比較すると約 10.3 倍、最大用量 (1500 mg) 投与時の AUC_t (88.3 µg·h/mL)²⁾ と比較すると約 4.1 倍の安全域が存在するものと考えられることを説明した。また申請者は、本薬及びガバペンチンはいずれもラットにおいて膵臓に高濃度に分布することが示されているが (ガバペン[®]錠承認申請資料概要、「(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) 分布」の項参照)、ヒトではラットと同様な膵臓への高濃度の取り込みは認められず、およそラットの 1/25 であることが知られていることから (ガバペン[®]錠承認申請資料概要)、ラットでの膵臓の発がんには、ガバペンチンの膵臓への高濃度での分布も関係していることが示唆され、この点も考慮すると、ヒトでラットと同様な膵臓の発がんが生じる可能性は低いものと考えられることを説明した。

機構は、申請者の説明を了承するが、本薬の臨床用量については、膵臓腫瘍に関するリスクも十分に考慮した上で適切に設定する必要があると考える。

(2) 妊娠動物における毒性の増強について

機構は、本薬を妊娠ラットに投与した際に非妊娠動物に比べて毒性の増強が認められていることから、この点について添付文書等で適切に情報提供するように申請者に求めた。

申請者は、生殖発生毒性試験で母動物に経口投与した際に体重減少等の所見が認められたことから、添付文書 (案) の「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項において、妊娠ラット及び妊娠ウサギに投与し

⁸⁾ 類縁物質C*: XXXXXXXXXX
類縁物質B*: XXXXXXXXXX

た際に母体に体重減少等がみられ、非妊娠動物に投与した場合と比較して毒性が増強する可能性が報告されている旨を追記し、注意喚起を行う予定であると説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

(3) 本薬投与による依存形成と退薬症候の可能性について

機構は、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）において、投与期間の終了直後に一過性の体重減少が認められたことから、本薬による依存形成及び退薬症候の可能性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）及びラット 6 ヶ月投与試験（4.2.3.2-5）において、5000 mg/kg/日群の雄では本薬の投与中止後に体重減少あるいは体重増加抑制が認められたが、ラット 6 ヶ月反復投与毒性試験（4.2.3.2-5）の雌及びサル 9 ヶ月反復投与毒性試験（4.2.3.2-8）においては、休薬後の体重変化は対照群と同様の変動を示し、試験間で一貫性が認められなかったこと、一般症状からも退薬症候を疑う所見は認められておらず、本薬及びガバペンチンともにベンゾジアゼピン、ドパミン及びオピオイド受容体への親和性は弱いことが示されていることから（4.2.1.2-1、ガバペン[®]錠承認申請資料概要）、本薬投与により依存性が形成される可能性は低く、本薬投与終了後に認められた体重減少及び体重増加抑制が退薬症候によるものである可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、ガバペンチンの投与により脳内 GABA 量の増加及び体重増加作用が報告されており、GABA を介した摂食中枢への影響が推察されていることから（Petroff OAC et al, *Epilepsia*, 41: 675-680, 2000、Ness-Abramof R et al, *Timely Top Med Cardiovasc Dis*, 9: E31, 2005、Tong Q et al, *Nat Neurosci*, 11: 998-1000, 2008）、本薬投与時にも同様に脳内の GABA 濃度が増加した結果、摂食中枢に影響を及ぼし摂餌量の増加及び体重増加が認められたと考えられ、休薬によりリバウンド現象として体重減少及び体重増加抑制が生じた可能性が想定されることを説明した。

機構は、本薬における依存形成と退薬症候の可能性は低いとの申請者の説明について了承するとともに、本薬においてもガバペンチン同様、投与中止時には投与量の漸減が行われること及び動物で体重減少が生じていた用量と臨床用量との間には十分な乖離があることから、同様の体重減少が臨床で生じる可能性は低いものと判断し、申請者の説明を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

評価資料として、国内で実施された食事の影響に関する試験（5.3.1.1-1: CL-0014）成績が提出され、その他に海外で実施された食事の影響に関する試験（5.3.1.1-2: XP044）成績及び製剤比較試験（5.3.3.1-5: XP086）成績が提出された。血液中未変化体及びガバペンチン濃度並びに血漿中ガバペンチン濃度は、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により、バリデートされた方法で測定された（定量下限: 血液中未変化体 10 ng/mL、血液中ガバペンチン 50 ng/mL、血漿中ガバペンチン 80 ng/mL）。¹⁴C 標識体（本薬）を用いた試験における生体試料中放射能は、液体シンチレーションカウンターによって測定された。

なお、海外臨床試験においては、申請製剤である 300 mg 錠以外に処方比率の等しい 600 mg 錠が使用されているが、含量違い製剤間の同等性は溶出試験により確認されている。

(1) 食事の影響

日本人健康成人男性 18 例を対象に、本剤（300 mg 錠）1200 mg を朝空腹時又は朝食（総エネルギー 900 kcal 以上、総エネルギーに対する脂質の占める割合 35 % 以上）後に単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響を交叉比較法により検討したとき、空腹時投与に対する食後投与の血漿中ガバペンチンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.40 [1.28, 1.53] 及び 1.41 [1.32, 1.51] であり、食後投与により C_{max} 及び AUC_{last} の上昇が認められた（5.3.1.1-1）。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1-1: XP072/CL-0001）、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1-2: XP073/CL-0002）、マスバランス試験（5.3.3.1-3: XP065）、特別な集団に関する試験（5.3.3.3-1: CL-0012、5.3.3.3-2: XP066）、薬物相互作用試験（5.3.3.4-1: XP067 試験、5.3.3.4-2: XP068）、薬理学試験（5.3.4.1-1: XP078）及び外国人 RLS 患者を対象とした試験（5.3.5.1-4: XP081 試験）における薬物動態の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（4.2.2.4-1、5.3.2.2-1、5.3.2.3-2）成績も提出された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

<提出された資料の概略>

（1）ヒト生体試料を用いた試験（4.2.2.4-1、5.3.2.2-1、5.3.2.3-2）

ヒト血清アルブミンに本薬（5～100 μM ）を添加したとき、*in vitro*（限外ろ過法）でのタンパク結合率は 78～87 % であった。

ヒト肝 S9 画分に本薬（5 μM ）を添加したとき、本薬は速やかにガバペンチンに変換されたが、ヒト血漿ではガバペンチンへの変換はわずかであった。なお、ガバペンチンラクタムはいずれにおいても検出されなかった。さらに、ヒト血漿及びヒト肝 S9 画分に本薬の S 体及び R 体（5 μM ）を添加したとき、エナンチオマー間で加水分解速度に顕著な差は認められなかった。

6 種のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）発現系ミクロソーム及びその特異的基質を用いて、本薬の各 CYP 分子種に対する阻害作用を検討したとき、本薬はいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった。

5 種のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1）の特異的阻害剤を用いて、ヒト肝 S9 画分における本薬の代謝に関与する CYP 分子種について検討したとき、本薬の代謝はいずれの分子種の阻害剤によっても影響を受けなかった。

ヒト CYP3A4 発現系ミクロソームに本薬（5 μM ）を添加したとき、未変化体の残存率の低下は認められなかった。

ヒトカルボキシルエステラーゼ（hCE）-1 及び hCE-2 発現細胞のミクロソームに本薬（50 μM ）を添加したとき、本薬はいずれのミクロソームにおいても加水分解されたが、加水分解速度は hCE1 と比較して hCE2 では 21 倍高値を示した。

ヒト凍結肝細胞に本薬（0.2～20 μM ）又はガバペンチン（10～1000 μM ）を添加し、本薬の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性に対する影響を検討したとき、本薬による酵素誘導は認められなかった（5.3.2.2-1）。

（2）健康成人における検討

日本人及び外国人健康成人男性（薬物動態評価例数各人種 18 例）を対象に、本剤（600 mg 錠）600、1200 又は 1800 mg を朝食時に単回経口投与又は本剤 1800 mg を朝食後に単回経口投与したとき、血液中未変化体及びガバペンチンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血液中ガバペンチンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、投与量の増加に伴って上昇した。また、血液中未変化体の AUC_{inf} は血液中ガバペンチンの AUC_{inf} の 0.7 % 以下であった（5.3.3.1-1）。

表 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	空腹時						食後	
	600 mg		1200 mg		1800 mg		1800 mg	
	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人 ^{a)}
未変化体								
C_{max} (µg/mL)	0.009 ± 0.011	0.060 ± 0.048	0.056 ± 0.018	0.046 ± 0.017	0.080 ± 0.029	0.147 ± 0.151	0.031 ± 0.018	0.031 ± 0.012
t_{max} (h)	4.67 ± 2.31	6.33 ± 1.51	6.68 ± 1.63	5.50 ± 2.66	6.00 ± 2.45	4.42 ± 2.80	3.83 ± 0.41	5.00 ± 2.45
AUC_{inf} (µg-h/mL)	0.013 ± 0.020	0.101 ± 0.040	0.185 ± 0.087	0.150 ± 0.100	0.312 ± 0.144	0.234 ± 0.216	0.078 ± 0.072	0.108 ± 0.034
ガバペンチン								
C_{max} (µg/mL)	2.47 ± 0.76	1.94 ± 0.44	5.08 ± 1.26	4.09 ± 0.40	8.59 ± 2.45	7.51 ± 1.27	9.28 ± 1.51	7.24 ± 1.34
t_{max} (h)	4.35 ± 1.35	5.33 ± 1.03	5.67 ± 0.82	4.67 ± 1.51	4.52 ± 1.25	5.67 ± 0.82	6.33 ± 0.82	6.40 ± 0.89
$t_{1/2}$ (h)	4.89 ± 0.27	6.10 ± 1.18	5.31 ± 0.88	6.91 ± 1.83	5.68 ± 0.91	6.79 ± 1.04	5.43 ± 0.50	6.14 ± 0.74
AUC_{inf} (µg-h/mL)	21.3 ± 6.24	21.0 ± 2.71	47.1 ± 6.12	46.6 ± 5.32	83.3 ± 16.6	70.9 ± 10.7	99.4 ± 9.37	89.5 ± 20.0

a) 5 例

日本人健康成人（薬物動態評価例数 22 例）を対象に、本剤（600 mg 錠）1200 又は 1800 mg を漸増法⁹⁾にて 1 日 2 回朝夕食後に反復経口投与したとき、血液中未変化体及びガバペンチンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血液中ガバペンチンの C_{max} 及び AUC_{τ} は、投与量の増加に伴って上昇した。また、血液中ガバペンチン濃度は漸増期終了後速やかに定常状態に達した（5.3.3.1-2）。

表 日本人健康成人に本剤を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{τ} (µg-h/mL)
未変化体	1200	0.022 ± 0.018	4.29 ± 1.42	-	0.074 ± 0.039
	1800	0.042 ± 0.036	3.50 ± 1.72	-	0.125 ± 0.087
ガバペンチン	1200	8.39 ± 1.92	6.03 ± 1.21	5.19 ± 1.84	66.4 ± 11.6
	1800	14.4 ± 3.37	5.47 ± 0.42	4.89 ± 0.89	106 ± 22.4

各群 11 例、-: 算出せず

外国人健康成人男性 6 例を対象に、¹⁴C 標識体（本薬）600 mg を朝食後に単回経口投与したとき、血漿及び血液中放射能は同程度であり、いずれも 3.8 時間後に C_{max} に達し 6.1~6.5 時間の $t_{1/2}$ で消失した。また、投与 72 時間後までの尿及び糞中には投与放射能のそれぞれ 94.1 及び 5.2 % が排泄され、血漿、血液及び尿中に検出された標識体の大部分はガバペンチンであった（5.3.3.1-3）。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人 RLS 患者 182 例を対象に、本剤（300 mg 錠）900、1200 又は 1500 mg を夕食後に 1 日 1 回 52 週間反復経口投与¹⁰⁾したとき、各評価時期における血漿中ガバペンチン濃度は下表のとおりであり、1500 mg 投与例については例数が少なく評価は困難であるものの、900 及び 1200 mg 投与例については、長期投与による明確な蓄積性は認められないものと考えられている（5.3.5.2-1）。

⁹⁾ 1200 mg 群では 1 日目の夜から 3 日目の朝まで 1 回 600 mg、3 日目の夜から 9 日目の朝まで 1 回 1200 mg を投与、1800 mg 群では 1 日目の夜から 3 日目の朝まで 1 回 600 mg、3 日目の夜から 5 日目の朝まで 1 回 1200 mg、5 日目の夜から 11 日目の朝まで 1 回 1800 mg を投与した。

¹⁰⁾ 1 日 600 mg より開始し、4 日目より 1200 mg に増量することとした。また、12 週時に 1500 mg への増量又は 900 mg への減量を可能とした。

表 日本人 RLS 患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中ガバペンチン濃度 (ng/mL)

	900 mg	1200 mg	1500 mg
12 週	-	3368.9 ± 2195.9 (136)	-
28 週	2713.2 ± 1525.0 (15)	3266.0 ± 2308.0 (105)	4930.5 ± 3313.3 (4)
52 週	2223.2 ± 1335.7 (15)	3219.6 ± 2130.2 (103)	6321.9 ± 3589.8 (4)

() 内は評価例数

<外国人における成績>

外国人 RLS 患者（薬物動態評価例数 145 例）を対象に、本剤 600、1200、1800 又は 2400 mg を午後 5 時に食事とともに 1 日 1 回 12 週間反復経口投与したとき、血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与 4 週及び 12 週時でほぼ同様であった。また、 C_{max} 及び AUC_T は投与量の増加に伴って上昇した (5.3.5.1-4)。

表 外国人 RLS 患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	600		1200		1800		2400	
	4 週	12 週	4 週	12 週	4 週	12 週	4 週	12 週
評価例数	39	32	33	30	33	30	36	31
C_{max} (µg/mL)	3.86 ± 1.25	4.14 ± 1.19	7.14 ± 2.62	7.15 ± 2.76	11.4 ± 3.54	12.0 ± 3.83	14.0 ± 4.23	13.3 ± 3.83
t_{max} (h)	8.76 ± 3.81	6.96 ± 3.76	8.57 ± 3.16	8.72 ± 3.68	7.61 ± 2.67	8.00 ± 2.58	8.01 ± 3.62	8.13 ± 3.20
$t_{1/2}$ (h)	5.82 ± 1.46 ^{a)}	6.27 ± 1.77	6.67 ± 1.94	6.63 ± 2.23	5.82 ± 1.56	5.89 ± 1.36	6.05 ± 1.11 ^{b)}	6.09 ± 1.28 ^{c)}
AUC_T (µg·h/mL)	49.3 ± 14.8 ^{a)}	51.4 ± 16.5	96.1 ± 30.4	95.7 ± 38.5	141 ± 41.0	146 ± 41.4	176 ± 53.8 ^{b)}	173 ± 54.4 ^{c)}

a) 38 例、b) 35 例、c) 30 例

(4) 内因性要因の検討

<日本人における成績>

種々の腎機能を有する日本人被験者 12 例を対象に、本剤 (300 mg 錠) 600 mg を朝食後に単回経口投与し、クレアチニンクリアランス (CL_{cr} (mL/min)) により 4 群 (90 以上 (正常腎機能)、60 以上 90 未満 (軽度腎機能障害)、30 以上 60 未満 (中等度腎機能障害)、15 以上 30 未満 (重度腎機能障害)) でそれぞれ 1、4、6 及び 1 例) により区分して評価したとき、血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、腎機能の低下に伴って C_{max} 及び AUC_{inf} の増大並びに $t_{1/2}$ の延長が認められた。

表 日本人における腎機能の程度別の血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

	例数	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (µg·h/mL)	CL_R (L/h)
正常腎機能	1	4.35	8.0	7.4	59.0	4.11
軽度腎機能障害	4	4.94 ± 1.37	7.3 ± 1.5	8.3 ± 1.6	72.0 ± 12.7	3.31 ± 0.23
中等度腎機能障害	6	6.46 ± 1.48	10.5 ± 4.4	14.7 ± 3.4	165.6 ± 35.3	1.62 ± 0.30
重度腎機能障害	1	8.70	8.1	16.4	235.4	0.79

また、日本人血液透析患者 6 例を対象に、本剤 (300 mg 錠) 600 mg を朝食後に単回経口投与し、投与 24 時間後から 4 時間血液透析を実施したとき、血漿中ガバペンチンは投与 12 時間後に C_{max} (9.47 ± 1.47 µg/mL) に達し、非透析時及び透析中の $t_{1/2}$ はそれぞれ 150.7 及び 3.7 時間であった。また、透析により投与量の 44.9 % が透析液中へ排泄された (5.3.3.3-1)。

<外国人における成績>

外国人腎機能障害患者 8 例 (軽度 (CL_{cr} : 73 mL/min) 1 例、重度 (CL_{cr} : 30 mL/min 未満) 7 例) を対象に、本剤 (600 mg 錠) 600 mg を朝食後に単回経口投与したとき、血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、腎機能の低下に伴って C_{max} 及び AUC の増大並びに $t_{1/2}$ の延長が認められた。

表 外国人腎機能障害患者に本剤を単回経口投与したときの血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

CL_{cr} (min/mL)	例数	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (µg·h/mL)	CL/F
軽度腎機能障害	1	4.71	6.00	9.40	74.4	4.20
重度腎機能障害	7	5.92 ± 1.31	9.29 ± 4.27	23.2 ± 7.39	195 ± 71.7	1.74 ± 0.48

また、外国人血液透析患者 7 例を対象に、本剤（600 mg 錠）600 mg を朝食後に単回経口投与し、投与 24 時間後から 4 時間血液透析を実施したとき、血漿中ガバペンチンは投与 9.2 時間後に C_{max} ($5.59 \pm 1.75 \mu\text{g/mL}$) に達し、非透析時及び透析中の $t_{1/2}$ はそれぞれ 74.6 及び 5.3 時間であった。また、透析により投与量の 28.6 % が透析液中へ排泄された (5.3.3.3-2)。

(5) 薬物相互作用

1) ナプロキセン

外国人健康成人（薬物動態評価例数 10 例）を対象に、1～5 日目に本剤（600 mg 錠）1200 mg を 1 日 1 回朝食後に反復経口投与、6～10 日目にナプロキセン 500 mg を 1 日 2 回朝夕食後に反復経口投与、11～15 日目に本剤 1200 mg を 1 日 1 回朝食後及びナプロキセン 500 mg を 1 日 2 回朝夕食後に反復経口投与したとき、血液中ガバペンチンの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比（ナプロキセン併用時/単独投与時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.08 [1.00, 1.16] 及び 1.13 [1.08, 1.19] であり、ナプロキセン併用による影響を受けなかった。また、血漿中ナプロキセンの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.99 [0.95, 1.03] 及び 0.98 [0.94, 1.03] であり、本剤併用による影響を受けなかった (5.3.3.4-1)。

2) シメチジン

外国人健康成人 12 例を対象に、1～4 日目に本剤（600 mg 錠）1200 mg を 1 日 1 回朝食後に反復経口投与、5～8 日目にシメチジン 400 mg を 1 日 4 回毎食後及び就寝前に反復経口投与、9～12 日目に本剤 1200 mg を 1 日 1 回朝食後並びにシメチジン 400 mg を 1 日 4 回毎食後及び就寝前に反復経口投与したとき、血漿中ガバペンチンの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比（シメチジン併用時/単独投与時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.06 [0.98, 1.15] 及び 1.24 [1.17, 1.32] であり、 AUC_{τ} の比の 90 % 信頼区間は 0.8～1.25 の範囲外であったが、逸脱はわずかであり、臨床で大きな問題とはならないと考えられている。また、血漿中シメチジンの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.96 [0.90, 1.02] 及び 0.99 [0.95, 1.03] であり、本剤併用による影響を受けなかった (5.3.3.4-2)。

(6) 薬力学試験

外国人健康成人 54 例を対象に、本剤（600 mg 錠）1200、6000 mg、モキシフロキサシン（MOX）400 mg 又はプラセボを朝食後に単回経口投与したとき、時間を一致させた治験薬投与後の QTcIb（個々の被験者の心拍数で補正した QTc）間隔の変化量に関する本剤とプラセボとの差（ddQTcIb 間隔）は次表のとおりであり、本剤投与時における ddQTcIb 間隔の 90 % 信頼区間の上限値は 10 msec を超えなかったことから、本剤は QT/QTc 間隔の延長作用を有さないと考えられている (5.3.4.1-1)。

表 外国人健康成人に本剤又はMOXを単回経口投与したときのddQTcIb間隔 (msec)

測定時点 (h)	本剤 1200 mg	本剤 6000 mg	MOX 400 mg
1	-0.3 [-2.6, 1.9]	0.8 [-1.5, 3.1]	1.9 [-0.4, 4.1]
2	0.7 [-1.6, 3.0]	0.6 [-1.7, 2.8]	5.7 [3.5, 8.0]
3	-0.8 [-3.0, 1.5]	-1.3 [-3.5, 1.0]	5.7 [3.4, 8.0]
4	-1.7 [-4.0, 0.6]	-1.1 [-3.3, 1.2]	6.9 [4.7, 9.2]
6	-1.3 [-3.6, 1.0]	-2.0 [-4.3, 0.2]	6.1 [3.8, 8.4]
7	-4.0 [-6.3, -1.8]	-2.8 [-5.1, -0.5]	4.7 [2.4, 7.0]
8	-2.8 [-5.1, -0.5]	-2.5 [-4.8, -0.3]	5.5 [3.2, 7.8]
9	-4.4 [-6.7, -2.1]	-4.5 [-6.8, -2.2]	5.4 [3.1, 7.7]
10	-1.5 [-3.8, 0.7]	-2.4 [-4.7, -0.1]	6.1 [3.8, 8.3]
12	-1.4 [-3.7, 0.9]	-1.4 [-3.7, 0.9]	4.3 [2.0, 6.6]
15	-1.3 [-3.6, 1.0]	-1.3 [-3.6, 1.0]	3.2 [0.9, 5.5]
18	-0.5 [-2.8, 1.9]	-1.7 [-4.0, 0.6]	4.0 [1.7, 6.3]
21	0.4 [-2.0, 2.7]	-1.6 [-4.0, 0.7]	5.9 [3.6, 8.2]
22.5	0.3 [-2.0, 2.6]	1.3 [-1.0, 3.6]	7.4 [5.1, 9.7]
C _{max} (µg/mL)	6.21 ± 1.22	30.1 ± 7.01	

点推定値 [95%信頼区間]

<審査の概略>

(1) 日本人及び外国人における本剤の薬物動態の異同及び本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子について

機構は、日本人及び外国人における薬物動態の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は消化管に分布するhCE-2により速やかにガバペンチンに変換され、血液中未変化体濃度は血液中ガバペンチン濃度と比較して非常に低かったことを説明した上で、日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験(5.3.3.1-1)において、本剤600、1200及び1800mg投与時では、血液中ガバペンチンのC_{max}及びAUC_{inf}は日本人において外国人より高値を示す傾向が認められ、その要因として外国人被験者の体重が日本人被験者より高かったことが考えられるが、その差は小さく、血液中ガバペンチンの薬物動態は日本人と外国人で大きく異ならないと考えることを説明した。また申請者は、日本人健康成人を対象とした反復投与試験(5.3.3.1-2)及び外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験(5.3.3.4-1)における本剤1200mg投与時の定常状態での血液中ガバペンチンの薬物動態を比較した結果は下表のとおりであり、大きな差異はないと考えることを説明した。

表 日本人及び外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _c (µg·h/mL)
日本人	11	8.39 ± 1.92	6.03 ± 1.21	5.19 ± 1.84	66.4 ± 11.6
外国人	11	6.17 ± 1.25	5.18 ± 1.08	5.76 ± 1.10	63.3 ± 11.2

機構は、本薬の未変化体から活性代謝物であるガバペンチンへの加水分解にはhCEが関与することから、hCE活性の個体差及び遺伝多型について申請者に説明を求めた。

申請者は、hCEの活性には個体差が認められると報告されており(Jewell C et al, *Biochem Pharmacol*, 74: 932-939, 2007)、hCEの遺伝多型も多数認められているが、遺伝多型が酵素活性に影響を及ぼしたとする報告(Kim SR et al, *Drug Metab Dispos*, 35: 1865-1872, 2007)と、影響を及ぼさなかったとする報告(Bellott R et al, *Cancer Chemother Pharmacol*, 61: 481-488, 2008、Carasson V et al, *Clin Pharmacol Ther*, 76: 528-535, 2004、Fujiyama N et al, *Xenobiotica*, 39: 407-414, 2009)が混在していること等から、現時点において、hCEの個体差をもたらす要因は明確になっていないことを説明した。また申請者は、hCEの加水分解活性について顕著な加齢の影響は認められないことが報告されており(Zhu HJ et al, *Drug Metab Dispos*, 37: 1819-1825, 2009)、性差の有無に関する報告は見当たらないものの、日本人健康成人における反復投与試験(5.3.3.1-2)においては、血液中未変化体はガバペンチンと比較して1%以下と非常に低く、吸収された未変化体は男女ともにほとんどガバペンチンに変換されており、加水分解過程における性差は認められないものとする考えを説明した。なお申請者は、日本人健康成人における反復投与試験(5.3.3.1-2)

における男女別の血液中ガバペンチンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、1800 mg 投与群では、女性において男性よりも C_{max} 及び AUC_{τ} が高値を示す傾向が認められたが、その要因として、1200 mg (低用量) 投与群では男女間で体重に大きな差はなかったのに対し、1800 mg 投与群の被験者における体重は、男性及び女性でそれぞれ 70.9 ± 14.7 及び 45.7 ± 3.3 kg と差が大きかったため、曝露量の差異が生じたものとする旨を説明した。また申請者は、RLS 患者を対象とした国内外臨床試験において、有効性及び安全性に明確な性差は認められていないことを併せて説明した。

表 日本人健康成人に本剤を反復経口投与したときの定常状態における血液中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

	1200 mg		1800 mg	
	男性 (5 例)	女性 (6 例)	男性 (5 例)	女性 (6 例)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	7.79 ± 1.14	8.90 ± 2.37	11.8 ± 1.87	16.6 ± 2.66
t_{max} (h)	6.10 ± 1.23	5.97 ± 1.30	5.33 ± 0.37	5.58 ± 0.46
$t_{1/2}$ (h)	4.78 ± 0.39	5.52 ± 2.52	5.13 ± 0.71	4.69 ± 1.04
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	68.2 ± 5.68	64.9 ± 15.4	89.1 ± 12.7	120 ± 18.8

機構は、本剤の薬物動態に対する年齢の影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、RLS 患者を対象とした海外第 II 相試験 (5.3.5.1-4) における血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータについて、非高齢者及び高齢者別の結果は下表のとおりであり、加齢によって CL/F が低下する傾向が認められたことを説明し、本剤の薬物動態には腎機能が大きな影響を及ぼすと考えられること、高齢者では腎機能が低下していることが多いと考えられることから、高齢者に本剤を投与する際には注意が必要と考えることを説明した。

表 外国人 RLS 患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

	600 mg 群		1200 mg 群		1800 mg 群		2400 mg 群	
	非高齢者	高齢者	非高齢者	高齢者	非高齢者	高齢者	非高齢者	高齢者
4 週								
評価例数	37	2	28	5	28	5	34	2
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3.87 ± 1.28	3.67	6.78 ± 2.51	9.12 ± 2.60	11.44 ± 3.46	11.28 ± 4.42	14.18 ± 4.26	10.45
t_{max} (h)	8.53 ± 3.40	13.00	8.67 ± 3.21	8.00 ± 3.16	7.42 ± 2.74	8.72 ± 2.18	8.01 ± 3.69	8.00
$t_{1/2}$ (h)	5.78 ± 1.47	7.31	6.39 ± 1.71	8.23 ± 2.58	5.64 ± 1.54	6.83 ± 1.48	$6.06 \pm 1.11^{\text{a)}$	6.01
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	49.0 ± 14.8	61.8	91.7 ± 29.0	120.8 ± 28.9	138.2 ± 39.3	154.7 ± 52.7	$177.8 \pm 54.9^{\text{a)}$	150.5
CL/F (L/h)	7.24 ± 3.38	5.06	7.38 ± 2.06	5.43 ± 1.35	7.39 ± 2.46	6.72 ± 2.51	$7.78 \pm 2.86^{\text{a)}$	8.42
12 週								
評価例数	30	2	25	5	26	4	29	2
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	4.18 ± 1.22	3.50	6.86 ± 2.64	8.61 ± 3.19	11.98 ± 3.71	12.06 ± 5.18	13.40 ± 3.89	11.84
t_{max} (h)	6.98 ± 3.86	6.59	9.18 ± 3.41	6.46 ± 4.55	7.96 ± 2.53	8.30 ± 3.34	8.00 ± 3.23	10.05
$t_{1/2}$ (h)	6.23 ± 1.82	6.93	6.13 ± 1.56	9.08 ± 3.54	5.87 ± 1.45	6.09 ± 0.55	$6.23 \pm 1.18^{\text{b)}$	4.24
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	51.4 ± 17.0	51.6	90.9 ± 34.2	119.4 ± 53.3	146.4 ± 41.6	142.8 ± 46.7	$172.0 \pm 54.8^{\text{b)}$	183.0
CL/F (L/h)	6.66 ± 2.07	6.23	7.78 ± 2.66	6.34 ± 3.24	7.17 ± 3.12	7.03 ± 1.91	$7.99 \pm 2.53^{\text{b)}$	7.35

a) 33 例、b) 28 例

機構は、以上の説明について大きな問題はないと考えるが、患者背景による有効性及び安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 腎機能障害患者における薬物動態及び用法・用量について

機構は、本剤は主に尿中にガバペンチンとして排泄され、腎機能障害患者に本剤を投与した際には腎クリアランスの低下により、ガバペンチンの消失半減期が延長することが示されていることから、腎機能が正常な場合の用法・用量を 600 mg のみとすること (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、< 審査の概略 > (5) 本剤の用法・用量について」の項参照) を踏まえ、本剤の腎機能障害患者に対する用法・用量について、申請者に説明を求めた。

申請者は、重度腎機能障害患者 (CL_{cr} : 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満) に対する本剤の投与について、

① 日本人腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.1-1) において組み入れられた重度腎機能障

害患者は1例のみであり、中等度又は軽度腎機能障害患者と薬物動態パラメータを比較考察することが困難であること、② 外国人腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（5.3.3.3-2）では、軽度腎機能障害患者として組み入れられた症例は1例のみであり、重度腎機能障害患者との比較は困難であること、③ 重度腎機能障害患者では、薬物動態パラメータのバラツキが大きくなる傾向がみられたが、その要因は不明であり、 CL_{cr} が本剤の薬物動態に及ぼす影響を定量的に考察することが困難であること、④ 申請製剤は、300 mg錠の1規格のみであり、用量調節は300 mg単位でしかできないことから、重度腎機能障害患者への本剤の投与は推奨できないと考え、禁忌と設定することが適切と考える旨を説明した。また申請者は、日本人及び外国人を対象とした薬物動態試験（5.3.1.1-1、5.3.3.1-2、5.3.3.3-1、5.3.3.3-2、5.3.3.4-2）で得られた血漿中ガバペンチン濃度をもとに、一次吸収過程の存在する1-コンパートメントモデルを仮定し、消失クリアランスに共変量として CL_{cr} を組み込んだ薬物動態モデルを構築し、軽度及び中等度の腎機能障害患者に本剤を投与した場合の血漿中ガバペンチン濃度推移についてシミュレーションを行った結果、各 CL_{cr} における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、正常腎機能患者における曝露量を考慮すると、中等度腎機能障害患者（ CL_{cr} : 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）については、1日1回300 mgとすること、軽度腎機能障害患者（ CL_{cr} : 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）については、1日1回300 mgから投与を開始し、患者の状態を観察した上で、最大600 mgまで増量可能とすることが適切と考えることを説明した。

表 腎機能の程度別の本剤反復投与時における血漿中ガバペンチンの推定薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	CL_{cr} (mL/min)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{τ} (µg·h/mL)
600	90~120	3.3~3.6	34.9~43.4
	60~89	3.6~3.9	43.8~56.0
300			1.8~2.0
	59	2.0	28.3
	50	2.0	30.7
	40	2.1	33.9
	30	2.2	37.6

機構は、以上の説明を了承するが、日本人腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（5.3.3.1-1）は本剤の単回投与での検討であることから、高齢者を含め、腎機能障害患者（軽度又は中等度腎機能障害患者）における反復投与時の薬物動態、安全性及び有効性については、製造販売後調査においてもさらに検討が必要と考える。

(3) 本剤との薬物相互作用について

機構は、ガバペンチン製剤（ガバペン[®]錠）の添付文書においては、制酸剤（水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム）及びモルヒネとの併用について注意喚起されていることから、本剤についても同様に注意喚起を行う必要がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、制酸剤による影響について、ガバペンチンの吸収過程には主に消化管上部に存在しているLAT1が関与すると報告されており（Stewart BH et al, *Pharm Res*, 10: 276-281, 1993、Stevenson CM et al, *Epilepsia*, 38: 63-67, 1997、Kriel RL et al, *Epilepsia*, 38: 1242-1244, 1997）、当該トランスポーターの基質になるためには双性イオンであることが必要と報告されていることから（Uchino H et al, *Mol Pharmacol*, 61: 729-737, 2002）、ガバペンチンを制酸剤と同時投与することにより、ガバペンチンの吸収部位である消化管上部のpHが一時的に上昇し、ガバペンチンのイオン化状態が影響を受けた結果、LAT1に対するガバペンチンの基質性が低下し、吸収率の低下をもたらすものと考えられるが、本薬は酸性化合物でありそのカルボキシル基のpKaは5.0であることから（Cundy KC et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 311: 315-323,

2004)、通常の生理的条件下及び制酸剤により一時的に pH が上昇した場合のいずれにおいても本薬は主としてイオン型で存在していると考えられることから、制酸剤により本薬の吸収が影響を受ける可能性は低いと考えること、また、本剤の溶出性は pH の影響を受けるものの、本薬の吸収機構には小腸から大腸まで広範囲に存在する高容量トランスポーターMCT1 が関与すると考えられており (5.3.2.3-1)、消化管上部の pH の変化が本薬の吸収に及ぼす影響は大きくないと考えられること、本剤の薬物動態は H₂ 受容体拮抗薬であるシメチジン併用時にも影響が認められなかったことから、制酸剤により本剤の吸収が影響を受ける可能性は低いと考えることを説明した。

また申請者は、モルヒネによる影響について、ガバペンチンとモルヒネを併用投与した場合には、モルヒネにより消化管運動が抑制され、消化管上部での LAT1 とガバペンチンの接触機会が増加し、ガバペンチンの吸収率が増加したと考えられるが、本剤の吸収機構には小腸から大腸まで広範囲に存在する高容量トランスポーターMCT1 が関与すると考えられており (5.3.2.3-1)、モルヒネにより消化管運動が抑制されたとしても、ガバペンチン製剤と同様の機序で本剤の吸収率が影響を受ける可能性は高くないと考えるものの、尿中ガバペンチン排泄率を指標とした本剤食後投与時の吸収率は平均で 64.1~86.1 % であり、モルヒネ投与により消化管運動が抑制された場合には、最大で 40 % 程度曝露量が増加する可能性があることから、ガバペンチン製剤と同様に本剤においてもモルヒネとの併用について注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承するが、併用薬が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても検討する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請は、ブリッジングコンセプトに基づき、日本人での第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003) がブリッジング試験、外国人での第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6: XP053) がブリッジング対象試験として位置付けられ、これらの試験成績を有効性及び安全性に関する評価資料として比較したところ、患者背景、有効性及び安全性の総合的な評価により類似性が示され、ブリッジング可能と判断されている。臨床試験データパッケージとして、上記試験以外に日本人を対象とした長期投与試験 (5.3.5.2-1: CL-0005) 並びに外国人を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-4: XP081)、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5: XP052) 及び長期投与試験 (5.3.5.2-2: XP055) の成績等が有効性及び安全性に関する評価資料として提出された。また、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (5.3.1.1-1: CL-0014、5.3.3.1-2: XP073/CL-0002)、日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-1: XP072/CL-0001) 並びに日本人腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3-1: CL-0012) の成績等が提出された。

(1) 第Ⅰ相試験

1) 食事の影響検討試験 (5.3.1.1-1: CL-0014<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 18 例、各群 9 例) を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性、薬物動態及び食事の影響を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された (薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 (300 mg 錠) 1200 mg を朝空腹時又は朝食後に単回経口投与すると設定され、休薬期間は 7 日間以上と設定された。

総投与症例 18 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、空腹時投与時 5.6 %（1/18 例）、食後投与時 0 %（0/18 例）に認められたが、因果関係は否定されている。また、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 1200 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 単回投与試験 (5.3.3.1-1: XP072/CL-0001<2006 年 4 月～2006 年 9 月>)

日本人及び外国人健康成人男性（目標症例数 48 例：日本人及び外国人各 24 例（それぞれの人種について、各群プラセボ群 2 例、本剤群 6 例））を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性、薬物動態及び食事の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、第 1 期として本剤（600 mg 錠）600、1200、1800 mg 又はプラセボを朝空腹時に単回経口投与すると設定され、1800 mg 群については、6 日以上の休薬期間の後、第 2 期として食後投与についても実施すると設定された。

総投与症例 48 例（日本人及び外国人ともに、プラセボ群 6 例、600 mg 群 6 例、1200 mg 群 6 例、1800 mg 群 6 例）全例が第 1 期における安全性解析対象であり、1800 mg 群において第 1 期終了後に中止した 1 例を除く 15 例（日本人 8 例（プラセボ群 2 例、本剤群 6 例）、外国人 7 例（プラセボ群 2 例、本剤群 5 例））が第 2 期における安全性解析対象であった。

有害事象及び因果関係が否定されなかった有害事象（いずれも臨床検査値異常を含む）の発現率並びに因果関係が否定されなかった主な有害事象は、下表のとおりであったが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 日本人及び外国人健康成人における有害事象

	空腹時								食後			
	日本人				外国人				日本人		外国人	
	プラセボ群	600 mg 群	1200 mg 群	1800 mg 群	プラセボ群	600 mg 群	1200 mg 群	1800 mg 群	プラセボ群	1800 mg 群	プラセボ群	1800 mg 群
評価例数	6	6	6	6	6	6	6	6	2	6	2	5
有害事象	66.7 (4)	0	33.3 (2)	33.3 (2)	33.3 (2)	83.3 (5)	100 (6)	100 (6)	50.0 (1)	50.0 (3)	50.0 (1)	100 (5)
因果関係が否定されなかった有害事象	16.7 (1)	0	33.3 (2)	33.3 (2)	16.7 (1)	83.3 (5)	83.3 (5)	100 (6)	50.0 (1)	50.0 (3)	50.0 (1)	100 (5)
浮動性めまい	0	0	16.7 (1)	33.3 (2)	0	50.0 (3)	16.7 (1)	83.3 (5)	0	33.3 (2)	0	80.0 (4)
傾眠	16.7 (1)	0	16.7 (1)	16.7 (1)	0	16.7 (1)	50.0 (3)	33.3 (2)	0	16.7 (1)	50.0 (1)	80.0 (4)
頭痛	0	0	0	0	0	66.7 (4)	0	33.3 (2)	0	0	0	20.0 (1)

発現率 (%) (発現例数)

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人及び外国人健康成人男性に本剤 600～1800 mg を単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

3) 反復投与試験 (5.3.3.1-2: XP073/CL-0002<2006 年 9 月～2007 年 1 月>)

日本人健康成人（目標症例数 32 例：各群 16 例（本剤群 12 例、プラセボ群 4 例））を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（600 mg 錠）1200、1800 mg 又はプラセボを朝及び夕食後に 1 日 2 回 5 日間反復

経口投与（1200 mg 群においては、1 日目の夕方に 600 mg から投与を開始し、3 日目の夕方から 1200 mg を投与し、9 日目の朝まで同量を投与、1800 mg 群においては 1 日目の夕方に 600 mg から投与を開始し、3 日目の夕方から 1200 mg、5 日目の夕方から 1800 mg を投与し、11 日目の朝まで同量を投与）すると設定された。

総投与症例 31 例（プラセボ群 7 例、1200 mg 群 12 例、1800 mg 群 12 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）はプラセボ群 57.1 %（4/7 例）、1200 mg 群 58.3 %（7/12 例）及び 1800 mg 群 33.3 %（4/12 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 28.6 %（2/7 例）、1200 mg 群 33.3 %（4/12 例）及び 1800 mg 群 25.0 %（3/12 例）に認められ、主な事象は傾眠（プラセボ群 1 例、1200 mg 群 2 例、1800 mg 群 3 例）、浮動性めまい（プラセボ群 0 例、1200 mg 群 1 例及び 1800 mg 群 1 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 1200 及び 1800 mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

4) 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（5.3.3.3-1: CL-0012<20 年 月～20 年 月>）

日本人腎機能障害患者又は血液透析患者（目標症例数 16 例：腎機能障害患者 10 例、血液透析患者 6 例）を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（300 mg 錠）600 mg を朝食後に単回経口投与すると設定され、血液透析患者においては投与 24 時間後から 4 時間の血液透析を実施することと設定された。

総投与症例 18 例（腎機能障害患者 12 例、血液透析患者 6 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、腎機能障害患者 58.3 %（7/12 例）及び血液透析患者 100 %（6/6 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、腎機能障害患者 50.0 %（6/12 例）、血液透析患者 100 %（6/6 例）に認められ、主な事象は傾眠（腎機能障害患者 4 例、血液透析患者 4 例）、血中クロール増加（腎機能障害患者 0 例、血液透析患者 3 例）、リンパ球数減少及び異常感（腎機能障害患者及び血液透析患者各 1 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、腎機能障害患者及び血液透析患者に対し、本剤 600 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4: XP081<2007 年 1 月～2008 年 1 月>）

国際 RLS 研究グループ（International Restless Legs Syndrome Study Group: IRLSSG）の診断基準により RLS と診断された外国人患者（目標症例数 200 例：各群 40 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 600、1200、1800、2400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回午後 5 時に食事とともに経口投与すると設定された。なお、本剤群では 600 mg から投与を開始し、3 日ごとに 600 mg ずつ増量すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例 217 例（プラセボ群 41 例、600 mg 群 48 例、1200 mg 群 45 例、1800 mg 群 38 例及び 2400 mg 群 45 例）全例が安全性解析対象であり、治験薬投与開始後に IRLS スコア評価を実施しなかった 6 例を除外した 211 例（プラセボ群 40 例、600 mg 群 47 例、1200 mg 群 43 例、1800 mg 群 37 例及び 2400 mg 群 44 例）が MITT（Modified Intent-to-Treat）集団であり、有効性解析対象であった。

有効性評価項目である MITT での最終評価時における IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）はプラセボ群-9.3 ± 8.13、600 mg 群-13.8 ± 9.48、1200 mg 群-13.8 ± 9.84、1800 mg 群-13.9 ± 8.70、2400 mg 群-12.9 ± 9.52 であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 65.9 %（27/41 例）、600 mg 群 66.7 %（32/48 例）、1200 mg 群 88.9 %（40/45 例）、1800 mg 群 84.2 %（32/38 例）及び 2400 mg 群 97.8 %（44/45 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（末梢血管障害）、1200 mg 群 1 例（胆石症）、2400 mg 群 1 例（肩回旋筋腱板症候群）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 43.9 %（18/41 例）、600 mg 群 45.8 %（22/48 例）、1200 mg 群 64.4 %（29/45 例）、1800 mg 群 68.4 %（26/38 例）及び 2400 mg 群 88.9 %（40/45 例）に認められ、主な事象は傾眠（プラセボ群 2 例、600 mg 群 7 例、1200 mg 群 11 例、1800 mg 群 10 例及び 2400 mg 群 23 例）、浮動性めまい（プラセボ群 1 例、本剤 600 mg 群 8 例、1200 mg 群 9 例、1800 mg 群 10 例及び 2400 mg 群 18 例）、悪心（プラセボ群 3 例、本剤 600 mg 群 3 例、1200 mg 群 2 例、1800 mg 群 3 例及び 2400 mg 群 3 例）、頭痛（プラセボ群 4 例、本剤 600 mg 群 1 例、1200 mg 群 3 例、1800 mg 群 2 例及び 2400 mg 群 4 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）について、プラセボ群及び 1800 mg 群各 1 例（高血圧）に異常所見が認められた。

心電図について、1800 mg 群 2 例（心房細動及び上室性期外収縮各 1 例）に異常所見が認められた。

以上より申請者は、外国人 RLS 患者に対して本剤 600～2400 mg を 12 週間反復投与したときの有効性が示され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 第Ⅱ/Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003<2007年9月～2008年11月>:ブリッジング試験)

IRLSSG の診断基準により RLS と診断された日本人患者（目標症例数 400 例：各群 100 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、前観察期として単盲検下でプラセボを 1 週間投与し、治療期として本剤 600、900、1200 mg 又はプラセボを夕食後に経口投与すると設定された。なお、本剤群では 600 mg から投与を開始し、3 日後に維持用量まで増量（600 mg 群では同量を維持）すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例 469 例（プラセボ群 116 例、600 mg 群 120 例、900 mg 群 119 例、1200 mg 群 114 例）全例が安全性解析対象であり、有効性評価項目が欠測であった 1 例を除外した 468 例（プラセボ群 116 例、

600 mg 群 120 例、900 mg 群 119 例、1200 mg 群 113 例) が FAS (Full Analysis Set) であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である FAS での最終評価時における IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して 1200 mg 群において統計学的な有意差が認められた ($p = 0.011$ 、Williams の多重比較法)。

表 最終評価時のベースラインからの IRLS 合計スコア変化量 (FAS)

投与群	例数	IRLS 合計スコア		変化量	プラセボとの対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時		差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	116	22.84 ± 5.16	13.88 ± 7.69	-8.96 ± 7.29	-	-
600 mg 群	120	22.76 ± 5.16	11.66 ± 9.06	-11.10 ± 7.92	-2.14 [-4.10, -0.19]	-
900 mg 群	119	22.56 ± 5.25	12.29 ± 8.25	-10.28 ± 7.75	-1.32 [-3.26, 0.61]	0.052
1200 mg 群	113	22.80 ± 5.01	11.42 ± 7.87	-11.38 ± 8.29	-2.42 [-4.46, -0.39]	0.011

平均値 ± 標準偏差

a) Williams の多重比較法 (下側) (有意水準 片側 0.025)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 71.6% (83/116 例)、600 mg 群 76.7% (92/120 例)、900 mg 群 84.0% (100/119 例) 及び 1200 mg 群 85.1% (97/114 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 50.9% (59/116 例)、600 mg 群 56.7% (68/120 例)、900 mg 群 69.7% (83/119 例) 及び 1200 mg 群 72.8% (83/114 例) に認められ、主な事象は浮動性めまい (プラセボ群 8 例、600 mg 群 30 例、900 mg 群 30 例及び 1200 mg 群 33 例)、傾眠 (プラセボ群 19 例、600 mg 群 23 例、900 mg 群 32 例及び 1200 mg 群 37 例)、頭痛 (プラセボ群 6 例、600 mg 群 5 例、900 mg 群 9 例及び 1200 mg 群 5 例)、悪心 (プラセボ群 0 例、600 mg 群 6 例、900 mg 群 5 例及び 1200 mg 群 4 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

心電図について、600 mg 群 2 例 (大動脈拡張及び不整脈各 1 例) に異常所見が認められた。

以上より申請者は、日本人 RLS 患者において、本剤 1200 mg のプラセボに対する優越性が示され、本剤 1200 mg までの安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

(4) 第Ⅲ相試験

1) 海外第Ⅲ相試験① (5.3.5.1-5: XP052<2006年3月~2007年2月>)

IRLSSG の診断基準により RLS と診断された外国人患者 (目標症例数 210 例: 各群 105 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回午後 5 時に食事とともに経口投与 (本剤群では 600 mg から投与を開始し、3 日後に 1200 mg に増量) すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例 221 例 (プラセボ群 108 例、本剤群 113 例) 全例が安全性解析対象であり、有効性評価が行われなかった 1 例を除外した 220 例 (プラセボ群 108 例、本剤群 112 例) が MITT 集団であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である MITT での最終評価時における IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量は次表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の対比較において、統計学的な有意差が認められた ($p = 0.0003$ 、プールした施設及びベースライン値で調整した共分散分析)。

表 最終評価時のベースラインからの IRLS 合計スコア変化量 (MITT)

投与群	例数	IRLS 合計スコア		変化量	プラセボとの対比較 ^{a)b)}	
		ベースライン	最終評価時		差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	108	22.6 ± 4.91	13.8 ± 7.47	-8.8 ± 8.63		
本剤群	112	23.1 ± 4.86	9.8 ± 8.70	-13.2 ± 9.21	-4.0 [-6.2, -1.9]	0.0003

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値

b) プールした施設及びベースライン値で調整した共分散分析

また、最終評価時における ICGI (Investigator-rated Clinical Global Impression) スケールでのレスポンス¹¹⁾の比率は、プラセボ群で 38.9% (42/108 例)、本剤群で 76.1% (83/112 例)、オッズ比とその 95% 信頼区間は 5.1 [2.8, 9.2] であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、投与群及びプールした施設を説明変数としたロジスティック回帰分析モデル)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 74.1% (80/108 例) 及び本剤群 82.3% (93/113 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 (虫垂炎) に認められたが、因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群 40.7% (44/108 例) 及び本剤群 70.8% (80/113 例) に認められ、主な事象は傾眠 (プラセボ群 8 例、本剤群 29 例)、浮動性めまい (プラセボ群 3 例、本剤群 20 例)、頭痛 (プラセボ群 9 例、本剤群 14 例)、疲労 (プラセボ群 2 例、本剤群 11 例)、悪心 (プラセボ群 2 例、本剤群 9 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数及び体温) について、本剤群 1 例 (起立性低血圧) に異常所見が認められた。

心電図について、臨床的に問題となる異常所見は認められなかった。

以上より申請者は、外国人 RLS 患者に対して本剤 1200 mg を 12 週間反復投与したときの有効性が示され、安全性においても特に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 海外第Ⅲ相試験② (5.3.5.1-6: XP053<2006年8月~2007年12月>: 海外ブリッジング対象試験)

IRLSSG の診断基準により RLS と診断された外国人患者 (目標症例数 315 例: 各群 105 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 600、1200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回午後 5 時に食事とともに経口投与 (1200 mg 群では 600 mg から投与を開始し、3 日後に 1200 mg に増量) すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例 322 例 (プラセボ群 96 例、600 mg 群 115 例及び 1200 mg 群 111 例) 全例が安全性解析対象であり、有効性評価が行われなかった 1 例を除く 321 例 (プラセボ群 96 例、600 mg 群 114 例及び 1200 mg 群 111 例) が MITT であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である MITT での最終評価時における IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量は次表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤 1200 mg 群において統計学的な有意差が認められた ($p = 0.0015$ 、施設及びベースライン値で調整した共分散分析)。

¹¹⁾ 「very much improved」「much improved」「minimally improved」「no change」「minimally worse」「much worse」「very much worse」の 7 段階評価) において、「much improved」又は「very much improved」であった患者。

表 最終評価時のベースラインからの IRLS 合計スコア変化量 (MITT)

投与群	例数	IRLS 合計スコア		変化量	プラセボとの対比較 ^{a) b)}	
		ベースライン	最終評価時		差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	96	23.8 ± 4.58	14.0 ± 7.87	-9.8 ± 7.69		
600 mg 群	114	23.1 ± 4.93	9.3 ± 7.77	-13.8 ± 8.09	-4.3 [-6.4, -2.3]	
1200 mg 群	111	23.2 ± 5.32	10.2 ± 8.03	-13.0 ± 9.12	-3.5 [-5.6, -1.3]	0.0015

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値

b) 施設及びベースライン値で調整した共分散分析

また、最終評価時における ICGI スケールでのレスポンス¹¹⁾率は、プラセボ群で 44.8% (43/96 例)、1200 mg 群で 77.5% (86/111 例)、オッズ比とその 95% 信頼区間は 4.3 [2.3, 7.9] であり、プラセボ群と比較して本剤 1200 mg 群において統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、投与群及びプールした施設を説明変数としたロジスティック回帰モデル)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 79.2% (76/96 例)、600 mg 群 87.0% (100/115 例) 及び 1200 mg 群 84.7% (94/111 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ群 1 例 (胆石症) 及び 600 mg 群 2 例 (蜂巣炎及び椎間板突出各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 41.7% (40/96 例)、600 mg 群 54.8% (63/115 例) 及び 1200 mg 群 61.3% (68/111 例) に認められ、主な事象は傾眠 (プラセボ群 2 例、600 mg 群 23 例及び 1200 mg 群 18 例)、浮動性めまい (プラセボ群 4 例、600 mg 群 11 例及び 1200 mg 群 26 例)、頭痛 (プラセボ群 4 例、600 mg 群 11 例及び 1200 mg 群 12 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び呼吸数) について、プラセボ群 3 例 (高血圧 3 例)、600 mg 群 1 例 (高血圧) 及び 1200 mg 群 3 例 (低血圧、血圧上昇及び高血圧各 1 例) に異常所見が認められた。

心電図について、1200 mg 群 1 例 (脚ブロック) に異常所見が認められた。

以上より申請者は、外国人 RLS 患者に対して本剤 1200 mg を 12 週間反復投与したときの有効性が示され、安全性においても特に大きな問題は認められないと考えることを説明した。

(5) 長期投与試験

1) 国内長期投与試験 (5.3.5.2-1: CL-0005 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

IRLSSG の診断基準により RLS と診断された日本人患者 (目標症例数 120 例以上) を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性並びに薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 1200 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与 (600 mg から投与を開始し、3 日後に 1200 mg に増量) すると設定され、投与期間は 52 週間と設定された。なお、12 週時に症状に応じて 1500 mg に増量又は 900 mg に減量可能と設定された¹²⁾。

総投与症例 182 例全例が安全性解析対象であり、評価可能な有効性データが存在しない 1 例を除く 181 例が FAS であり、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における最終評価時の本剤の 1 日投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、1147 ± 161 mg であり、最終評価時の投与量分布は、600 mg 4.9% (9/182 例)、900 mg 9.9% (18/182 例)、1200 mg 83.0%

¹²⁾ 12 週時に IRLS スコアの全項目でベースラインからの改善を認めず、ICGI 評価においても改善が見られない場合、安全性に問題がないことを確認した上で 12 週時のみ 1500 mg への増量を可能とした。また、ICGI 評価において改善がみられるが、安全性に問題がある場合には 12 週時のみ 900 mg への減量を可能とした。増量例及び減量例については、原則として増減量後の用量を維持することとするが、1200 mg に戻したほうがよいと判断された場合には、1200 mg への用量変更が可能とされた。

(151/182 例)、1500 mg 2.2 % (4/182 例) であった。

有効性評価項目である IRLS 合計スコアの推移は下表のとおりであった。

表 IRLS 合計スコアの推移 (FAS)

評価時期	例数	IRLS 合計スコア	ベースラインからの変化量
ベースライン	181	24.4 ± 5.1	
1 週時	178	14.5 ± 7.8	-9.9 ± 7.3
4 週時	161	11.7 ± 7.2	-12.8 ± 7.1
12 週時	153	9.3 ± 7.9	-15.1 ± 7.9
24 週時	140	7.5 ± 7.1	-16.7 ± 7.6
52 週時	132	6.3 ± 6.3	-18.0 ± 7.3
最終評価時	181	8.2 ± 8.0	-16.3 ± 8.3

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、96.2 % (175/182 例) に認められた。死亡例は 1 例（リンパ腫）に認められ、本剤との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は 2 例（筋挫傷及び亜イレウス各 1 例）に認められたが、因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 90.7 % (165/182 例) に認められ、主な事象は浮動性めまい 84 例、傾眠 75 例、便秘 14 例、異常感 13 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 13 例、血中尿酸増加 12 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人 RLS 患者において本剤を長期投与したときの安全性に特に大きな問題はなく、有効性も示唆されたと考えることを説明した。

2) 海外長期投与試験 (5.3.5.2-2: XP055 < 2006 年 6 月 ~ 2008 年 12 月 >)

先行試験¹³⁾ を完了した外国人 RLS 患者（目標症例数 900 例）を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1200 mg を 1 日 1 回午後 5 時に食事とともに経口投与 (600 mg から投与を開始し、3 日後に 1200 mg に増量) すると設定され、投与期間は 52 週間と設定された。なお、症状に応じて 1800 mg に増量並びに 600 mg ずつ減量又は数日間休薬が可能と設定された。

総投与症例 573 例全例が有効性及び安全性解析対象であった。

最終評価時の本剤の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、1267 ± 410 mg であり、最終評価時の投与量分布は、600 mg 18.3 % (105/573 例)、1200 mg 52.2 % (299/573 例)、1800 mg 29.5 % (169/573 例) であった。

有効性評価項目である IRLS 合計スコアの推移は下表のとおりであった。

表 IRLS 合計スコアの推移 (FAS)

評価時期	例数	IRLS 合計スコア	ベースラインからの変化量
ベースライン ^{a)}	573	23.2 ± 5.0	
0 週時 ^{b)}	573	10.4 ± 8.1	-12.8 ± 8.6
1 週時	546	9.0 ± 7.5	-14.2 ± 8.2
4 週時	526	7.5 ± 7.2	-15.7 ± 7.8
12 週時	472	7.1 ± 7.2	-16.1 ± 8.1
24 週時	444	6.9 ± 7.1	-16.4 ± 7.7
52 週時	379	6.5 ± 7.4	-16.8 ± 8.2
最終評価時 (LOCF)	573	8.0 ± 8.3	-15.2 ± 8.9

平均値 ± 標準偏差

a) 先行試験におけるベースライン値

b) 本試験におけるベースライン値

¹³⁾ 5.3.5.1-5: XP052 試験、5.3.5.1-6: XP053 試験、5.3.5.1-4: XP081 試験、5.3.4.2-1: XP083 試験。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、80.1%（459/573例）に認められた。死亡例は、1例（転倒）に認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は19例（急性胆嚢炎、ウイルス性髄膜炎、非心臓性胸痛、肺塞栓症・帯状疱疹、腰椎骨折、外骨腫、神経根圧迫、椎間板突出、腰部脊椎管狭窄、脳血管発作、薬剤離脱症候群・背部痛、不安定狭心症、一過性脳虚血発作、精神状態変化、交通事故、胸痛、心筋梗塞・肺非小細胞癌、虫垂炎・術後感染、大腸炎各1例）に認められ、精神状態変化については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、55.1%（316/573例）に認められ、主な事象は傾眠（112例）、浮動性めまい（62例）、疲労（26例）、下肢静止不能症候群（18例）、頭痛（24例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）については、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

心電図について4例（心室性期外収縮・心電図QT延長、心電図QT補正間隔延長、QRS軸異常及び心室性期外収縮各1例）に異常所見が認められた。

以上より申請者は、外国人RLS患者において本剤を長期投与したときの安全性に特に大きな問題はなく、有効性も示唆されたと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 海外臨床試験成績の外挿可能性について

機構は、本申請はブリッジング戦略に基づくものであることから、海外臨床試験成績を日本人に外挿するにあたり、検討した内因性及び外因性要因の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性の民族的要因について、日本人及び外国人を対象とした単回投与試験（5.3.3.1-1: XP072/CL-0001）並びに反復投与試験（5.3.3.1-2: XP073/CL-0002、5.3.3.4-1: XP067）における血液中ガバペンチンの薬物動態パラメータを比較した結果、日本人及び外国人で大きな差異はないと考えられたこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 日本人及び外国人における本剤の薬物動態の異同及び本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子について」の項参照）を説明した。さらに申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003、ブリッジング試験）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053、ブリッジング対象試験）における患者背景を比較した結果、ブリッジング対象試験においては女性の比率がやや高く、体重が高値を示したこと、また罹病期間が長く、MOS Sleep Scale¹⁴⁾の睡眠障害スコア及び睡眠の量が高値を示す傾向が認められ、MOS Sleep Scaleの睡眠の適切性スコア及びRLS-QOLスコアについては低値を示す傾向にあったが、いずれの患者背景の差異についても本剤の有効性に及ぼす影響は大きくないと考えられること（「(2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照）、その他の患者背景については両試験で大きな差異は認められなかったことを説明した。なお申請者は、MOS Sleep Scaleの差異については、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003、ブリッジング試験）では、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053、ブリッジング対象試験）と異なり、治療期開始前にプラセボリードイン期を設定したために生じたものと考えられることを説明した。

¹⁴⁾ 過去4週間の睡眠について患者が評価するアンケート調査票。

日中の眠気: 0~100のスコアで評価し、スコアが高いほど日中の眠気が強。

睡眠障害: 0~100のスコアで評価し、スコアが高いほど障害が大きい。

睡眠の適切性: 0~100のスコアで評価し、スコアが高いほど睡眠が適切である。

睡眠の量: 毎夜の睡眠時間（単位: 時間）。

また申請者は、外因性の民族的要因について、RLS の診断は IRLSSG による診断基準 (Allen RP et al, *Sleep Med*, 4: 101-119, 2003) が国内外で共通して用いられており、診断基準に大きな差異はないと考えられることを説明した。さらに申請者は、RLS に対する治療方法として、海外では、症状発現の頻度が低い場合には非薬物療法を考慮し、症状改善が認められない又は症状が頻繁に認められる場合にはドパミンアゴニストを第一選択薬として、その他にオピオイド製剤やガバペンチンによる薬物療法が行われること (Silber MH et al, *Mayo Clin Proc*, 79: 916-922, 2004)、本邦において RLS に対する適応を有する薬剤はプラミペキソールのみであるが、診療ガイドライン (睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会編, *睡眠障害の対応と治療ガイドライン*, じほう, 205-212, 2002) においては、RLS に対する薬物治療としてクロナゼパム、ドパミンアゴニスト及びオピオイド製剤が記載されており、治療法に国内外で大きな差異はないと考えられることを説明した。なお申請者は、疫学調査結果からは、RLS の有病率は欧米で人口の 5~15% (Ohayon MM et al, *J Psychosom Res*, 53: 547-554, 2002、Hening W et al, *Sleep Med*, 5: 237-246, 2004、Allen RP et al, *Arch Intern Med*, 165: 1286-1292, 2005)、日本で 3~5% (井上雄一ら, *新薬と臨床*, 49: 244-255, 2000、Mizuno S et al, *Psychiatry Clin Neurosci*, 59: 461-465, 2005) と推定されており、日本でやや低い傾向が認められるものの大きな差異ではないと考えることから、国内外の RLS に対する医療環境に大きな差異はないと考えることを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤及び RLS に係る内因性及び外因性要因について、有効性及び安全性を比較検討する上で大きな問題とはならないと考えることを説明した。

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003、ブリッジング試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6: XP053、ブリッジング対象試験) におけるブリッジング成立基準について説明した上で、ブリッジングの可否について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6: XP053) におけるブリッジングの成立基準として、両試験の主要評価項目において本剤 1200 mg のプラセボに対する優越性が示されること及び IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量について用量反応関係が視覚的に類似していることと設定したことを説明した。その上で申請者は、両試験における主要評価項目である最終評価時の IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、いずれも本剤 1200 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められており (それぞれ $p = 0.011$ 、Williams の多重比較法 (下側) 及び $p = 0.0015$ 、プールした施設及びベースライン値で調整した共分散分析)、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6: XP053) でのみ設定された主要評価項目である投与終了時の ICGI のレスポンス率についても本剤 1200 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められていることを説明した ($p < 0.0001$ 、投与群及びプールした施設を説明変数としたロジスティック回帰モデル)。

表 最終評価時のベースラインからの IRLS 合計スコア変化量

投与群	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003、FAS)				海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6: XP053、MITT)			
	例数	変化量	プラセボとの対比較		例数	変化量	プラセボとの対比較 ^{b) c)}	
			差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}			差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	116	-8.96 ± 7.29			96	-9.8 ± 7.69		
600 mg 群	120	-11.10 ± 7.92	-2.14 [-4.10, -0.19]		114	-13.8 ± 8.09	-4.3 [-6.4, -2.3]	
900 mg 群	119	-10.28 ± 7.75	-1.32 [-3.26, 0.61]	0.052				
1200 mg 群	113	-11.38 ± 8.30	-2.42 [-4.46, -0.39]	0.011	111	-13.0 ± 9.12	-3.5 [-5.6, -1.3]	0.0015

平均値 ± 標準偏差

a) Williams の多重比較法 (下側) (有意水準 片側 0.025)

b) 最小二乗平均値

c) 施設及びベースライン値で調整した共分散分析

また申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053）の各投与群における最終評価時の IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量は下図のとおりであり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）においては、本剤 600 mg 群及び 900 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差は示されなかったものの、全体的な用量反応関係は視覚的に類似していると考えられることを説明した。

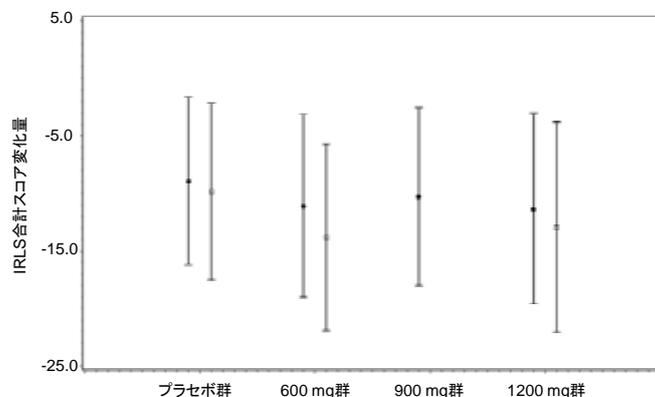


図 最終評価時における IRLS 合計スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)
 (■: ブリッジング試験 (5.3.5.1-1: CL-0003)、□: ブリッジング対象試験 (5.3.5.1-6: XP053))

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）においては、600 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められなかったこと、また海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053）と比較して IRLS 合計スコアの変化量が小さいことから、これらの差異が認められた要因について考察した上で、海外臨床試験成績を外挿することの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）の解析計画では、主要評価項目の検定方法として Williams の多重比較法を用いることを計画し、最終評価時におけるベースラインからの IRLS 合計スコア変化量についてプラセボ群と 900 mg 群の対比較において統計学的な有意差が認められなかったことから、プラセボ群と 600 mg 群の対比較が実施されなかったことを説明した。その上で申請者は、900 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が示されなかった要因については、投与中止例が影響したと考えられることを説明し、各群における投与中止例はプラセボ群、600、900 及び 1200 mg 群でそれぞれ 11、21、16 及び 15 例であり、中止例の投与期間はそれぞれ 24.4 ± 18.4 、 34.1 ± 26.8 、 23.3 ± 18.7 及び 35.9 ± 28.1 日 (平均値 ± 標準偏差、以下同様)、IRLS 合計スコア変化量はそれぞれ -6.00 ± 9.53 、 -9.33 ± 8.53 、 -5.69 ± 7.43 及び -10.40 ± 7.75 であり、本剤群の中では 900 mg 群における投与中止例で投与期間がもっとも短く、IRLS 合計スコア変化量が小さかったことを説明した。以上より申請者は、900 mg 群では短期間で投与を中止された患者が多く、これらの患者では本剤が十分な効果を発現するために必要な投与期間が確保されていなかったために 900 mg 群における最終評価時の IRLS 合計スコア変化量はプラセボ群に対して優越性を示すことができなかったと考えられることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）における投与中止例を除外した IRLS 合計スコアの平均変化量は次表のとおりであり、すべての本剤群においてプラセボ群と比較して IRLS 合計スコア変化量の減少が認められたことを説明した。

表 投与中止例を除外した最終評価時のベースラインからの IRLS 合計スコア変化量

投与群	例数	IRLS 合計スコア		変化量	プラセボとの差 [95%信頼区間]
		ベースライン	最終評価時		
プラセボ群	105	22.67 ± 4.92	13.40 ± 7.45	-9.27 ± 7.00	
600 mg 群	99	22.61 ± 4.94	11.13 ± 8.47	-11.47 ± 7.78	-2.21 [-4.25, -0.17]
900 mg 群	103	22.34 ± 5.23	11.35 ± 7.68	-10.99 ± 7.59	-1.72 [-3.72, 0.27]
1200 mg 群	98	22.88 ± 4.83	11.35 ± 8.06	-11.53 ± 8.41	-2.26 [-4.40, -0.13]

平均値 ± 標準偏差

なお申請者は、中止例のうち有害事象による中止例はプラセボ群、600、900 及び 1200 mg 群でそれぞれ 1、8、6 及び 8 例であり本剤群間で偏りは認められなかったが、有害事象による中止例の投与期間はそれぞれ 22、37.3 ± 28.4、19.2 ± 21.0 及び 28.5 ± 21.9 日であり、900 mg 群でもっとも短かったことを説明し、本剤の有害事象発現率は用量依存的に増加する傾向が認められていることから、900 mg 群で早期中止例が多く認められたのは偶発的なものであったと考えることを説明した。

また申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）では、患者の服薬コンプライアンスを確認するとともに、適格な患者を選択することを目的として、治療期開始前の前観察期に単盲検下でプラセボを 1 週間投与したため、その後の治療期開始時の IRLS 合計スコアがベースラインとなり、前観察期における IRLS 合計スコア変化量を差し引く結果となったことを説明した。そのため、海外第Ⅲ相試験と比較して治療期間中の IRLS 合計スコア変化量が小さくなったと考えること、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験においてベースラインを前観察期開始時とした場合の変化量は下表のとおりであり、海外第Ⅲ相試験と大きな差異はないと考えることを説明した。

表 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）における最終評価時の前観察期開始時からの IRLS 合計スコア変化量

投与群	例数	IRLS 合計スコア			前観察期開始時 からの変化量	プラセボとの差 [95%信頼区間]
		前観察期開始時	治療期開始時	最終評価時		
プラセボ群	116	24.13 ± 5.11	22.84 ± 5.16	13.88 ± 7.69	-10.25 ± 7.24	
600 mg 群	120	24.91 ± 5.13	22.76 ± 5.16	11.66 ± 9.06	-13.25 ± 8.20	-3.00 [-4.99, -1.02]
900 mg 群	119	24.45 ± 5.01	22.56 ± 5.25	12.29 ± 8.25	-12.16 ± 8.43	-1.91 [-3.93, 0.11]
1200 mg 群	113	24.96 ± 4.74	22.80 ± 5.01	11.42 ± 7.87	-13.55 ± 8.53	-3.30 [-5.36, -1.24]

平均値 ± 標準偏差

以上を踏まえ申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）における最終評価時の IRLS 合計スコア変化量について、900 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が示されなかったのは偶発的要因によるものであると考えられ、900 mg の有効性を否定するものではないことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053）では、プラセボ群と 600 mg 群の対比較において統計学的な有意差が認められており（ $p < 0.0001$ 、施設及びベースライン値で調整した共分散分析）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）における 600 mg 群とプラセボ群との群間差とその 95%信頼区間は -2.14 [-4.10, -0.19] であることから、600 mg の有効性は示されているものと考えられることを説明し、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）における用量反応関係は海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053）と類似していると判断したことを説明した。

機構は、本剤の安全性について国内外で異なる傾向が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053）において認められた主な有害事象は次表のとおりであり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）では臨床検査に関連する有害事象が多く、傾眠及び浮動性めまいの発現率が高い傾向にあったが、臨床検査に関連する有害事象については、治験実施計画書における評価方法は国内外で同様であったものの、医師による判定基準やモニタリングの手順の差異等、間接的な要因が影響した可能性が考えられること、傾眠及び浮動性めまいについては、被験者に対する安全性情報の提供方法が異なったためと考えられること

「(4) 本剤の安全性について、1) 中枢神経系有害事象（浮動性めまい及び傾眠）について」の項参照を説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053）では口内乾燥が多い傾向が認められたものの、他の海外臨床試験（5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052）の本剤群における口内乾燥の発現率は0～6.7%とバラツキが認められ、本試験で発現率が高かった要因は不明であるが、比較的低頻度の事象であり、民族差を検討する上で大きな問題となるものではないと考えることを説明した上で、国内外いずれにおいても主な有害事象は傾眠、浮動性めまい及び鼻咽頭炎であり、国内外で本剤の安全性に大きな差異はないと考えることを説明した。

表 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053）における有害事象

項目	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）				海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053）		
	プラセボ群	600mg 群	900mg 群	1200mg 群	プラセボ群	600mg 群	1200mg 群
評価例数	116	120	119	114	96	115	111
有害事象	71.6 (83)	76.7 (92)	84.0 (100)	85.1 (97)	79.2 (76)	87.0 (100)	84.7 (94)
傾眠	17.2 (20)	19.2 (23)	26.9 (32)	32.5 (37)	2.1 (2)	21.7 (25)	18.0 (20)
浮動性めまい	6.9 (8)	25.0 (30)	25.2 (30)	28.9 (33)	5.2 (5)	10.4 (12)	24.3 (27)
鼻咽頭炎	13.8 (16)	21.7 (26)	14.3 (17)	14.9 (17)	7.3 (7)	11.3 (13)	9.9 (11)
頭痛	6.9 (8)	4.2 (5)	9.2 (11)	6.1 (7)	8.3 (8)	14.8 (17)	13.5 (15)
悪心	0.9 (1)	5.8 (7)	5.0 (6)	5.3 (6)	4.2 (4)	5.2 (6)	5.4 (6)
血中 CPK 増加	6.9 (8)	4.2 (5)	8.4 (10)	7.0 (8)	1.0 (1)	1.7 (2)	0.9 (1)
血中尿酸増加	3.4 (4)	5.0 (6)	10.1 (12)	5.3 (6)	0	0	0
上気道感染	0.9 (1)	2.5 (3)	1.7 (2)	3.5 (4)	2.1 (2)	7.8 (9)	1.8 (2)
γ-GTP 増加	1.7 (2)	5.0 (6)	5.0 (6)	5.3 (6)	0	0	0
背部痛	0.9 (1)	2.5 (3)	4.2 (5)	0.9 (1)	3.1 (3)	5.2 (6)	2.7 (3)
便秘	2.6 (3)	0.8 (1)	0.8 (1)	6.1 (7)	2.1 (2)	1.7 (2)	4.5 (5)
口内乾燥	0	0	0.8 (1)	0	2.1 (2)	4.3 (5)	8.1 (9)

発現率 (%) (発現例数)

以上を踏まえて申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053）の IRLS 合計スコア変化量に対する本剤の用量反応関係に大きな差異はないと考えること、安全性プロファイルについても国内外で大きな差異はないと考えられることから、ブリッジングに基づき海外臨床試験成績を日本人に外挿することは可能と判断したことを説明した。

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）の有効性について、本剤 1200 mg のプラセボに対する優越性は検証されており、本剤 600 mg 群及び 900 mg 群については、プラセボ群との対比較において統計学的な有意差は認められていないものの、900 mg 群に早期中止例が偶発的に偏って分布したことが試験成績の結果解釈に影響を与えた可能性があること、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053）ではプラセボ群と 600 mg 群との対比較において統計学的な有意差が認められており、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）における 600 mg 群とプラセボ群との群間差とその 95% 信頼区間は -2.14 [-4.10, -0.19] であったことから、視覚的な用量反応関係に国内外で大きな差異はなく、600 及び 900 mg の有効性を完全に否定するものではないと考える。また、安全性プロファイルにも国内外で大きな差異はないことを踏まえると、提出された資料よりブリッジングは成立していると判断して差し支えなく、海外臨床試験成績を外挿して評価することは可能と判断した。

(2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）における IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量について、患者背景別の部分集団解析結果は次表のとおりであり、Mos Sleep Scale の睡眠の適切性スコアが低い患者集団を除き、いずれの集団においても本剤群での IRLS 合計スコア変化量はプラセボ群と比較して大きかったことを説明した。また申請者は、Mos Sleep Scale の睡眠の適切性スコアが低

い患者集団では 600 mg 群における IRLS 合計スコア変化量はプラセボ群と比較して小さかったが、バラツキが大きく明確な影響ではないと考えること、海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1-6: XP053)においては Mos Sleep Scale の睡眠の適切性スコアにかかわらずプラセボ群よりも本剤群で IRLS 合計スコア変化量が大きかったことを説明した。

表 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003) における患者背景別 IRLS 合計スコア変化量

		プラセボ群	本剤群		
			600 mg 群	900 mg 群	1200 mg 群
年齢	65 歳未満	-9.90 ± 6.89 (91)	-11.17 ± 7.71 (99)	-10.28 ± 7.61 (98)	-11.33 ± 8.55 (92)
	65 歳以上	-5.52 ± 7.78 (25)	-10.76 ± 9.05 (21)	-10.29 ± 8.56 (21)	-11.62 ± 7.24 (21)
性別	男性	-8.32 ± 6.58 (62)	-10.70 ± 7.63 (61)	-10.09 ± 8.11 (68)	-10.85 ± 8.28 (66)
	女性	-9.69 ± 8.02 (54)	-11.51 ± 8.26 (59)	-10.53 ± 7.31 (51)	-12.13 ± 8.36 (47)
体重	61.3 kg 未満	-9.37 ± 7.64 (59)	-11.49 ± 7.60 (59)	-10.10 ± 7.60 (59)	-12.32 ± 8.30 (56)
	61.3 kg 以上	-8.53 ± 6.94 (57)	-10.72 ± 8.27 (61)	-10.45 ± 7.96 (60)	-10.46 ± 8.26 (57)
RLS の家族歴の有無	なし	-9.09 ± 7.29 (98)	-10.69 ± 7.83 (99)	-10.45 ± 7.81 (100)	-11.54 ± 8.33 (97)
	あり	-8.22 ± 7.45 (18)	-13.05 ± 8.25 (21)	-9.37 ± 7.58 (19)	-10.44 ± 8.30 (16)
RLS の罹病期間	6.8 年未満	-8.76 ± 7.25 (59)	-10.93 ± 7.23 (55)	-10.85 ± 7.97 (47)	-12.49 ± 8.73 (57)
	6.8 年以上	-9.56 ± 7.64 (50)	-11.05 ± 8.90 (58)	-10.58 ± 7.60 (60)	-10.12 ± 7.42 (51)
	不明	-6.29 ± 4.61 (7)	-12.86 ± 4.22 (7)	-6.50 ± 7.19 (12)	-11.60 ± 11.63 (5)
IRLS 合計スコアベースライン値	22.0 未満	-5.88 ± 6.38 (50)	-9.63 ± 7.11 (52)	-7.72 ± 6.22 (53)	-8.47 ± 6.86 (45)
	22.0 以上	-11.29 ± 7.10 (66)	-12.22 ± 8.37 (68)	-12.33 ± 8.28 (66)	-13.31 ± 8.64 (68)
MOS Sleep Scale (日中の眠気)	33.3 未満	-8.35 ± 7.05 (60)	-11.48 ± 7.44 (50)	-9.65 ± 7.56 (57)	-10.70 ± 7.74 (53)
	33.3 以上	-9.61 ± 7.54 (56)	-10.83 ± 8.29 (70)	-10.85 ± 7.94 (62)	-11.98 ± 8.78 (60)
MOS Sleep Scale (睡眠障害)	40 未満	-8.92 ± 7.71 (60)	-12.25 ± 6.90 (53)	-9.58 ± 7.15 (62)	-10.00 ± 6.91 (58)
	40 以上	-9.00 ± 6.87 (56)	-10.19 ± 8.59 (67)	-11.04 ± 8.35 (57)	-12.84 ± 9.39 (55)
MOS Sleep Scale (睡眠の適切性)	30 未満	-10.85 ± 7.63 (39)	-8.96 ± 8.48 (48)	-12.02 ± 8.86 (45)	-11.45 ± 8.61 (51)
	30 以上	-8.00 ± 6.96 (77)	-12.53 ± 7.24 (72)	-9.22 ± 6.84 (74)	-11.32 ± 8.10 (62)
MOS Sleep Scale (睡眠の量)	6 時間未満	-10.00 ± 7.61 (42)	-11.00 ± 7.85 (54)	-11.27 ± 8.52 (49)	-12.85 ± 8.40 (46)
	6 時間以上	-8.36 ± 7.08 (74)	-11.18 ± 8.04 (66)	-9.59 ± 7.14 (70)	-10.37 ± 8.14 (67)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

機構は、RLS に対する前治療薬の有無が本剤の有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6: XP053) における IRLS 合計スコアの変化量について、前治療薬の有無別により部分集団解析を行った結果は下表のとおりであり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003) においては、前治療ありの集団が少ないことから厳密な評価は困難であるが、全体としては前治療薬の有無は本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考えることを説明した。

表 前治療薬の有無別の最終評価時のベースラインからの IRLS 合計スコア変化量

	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003)		海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6: XP053)	
	前治療薬なし	前治療薬あり	前治療薬なし	前治療薬あり
プラセボ群	-8.9 ± 7.2 (100)	-9.3 ± 8.0 (16)	-8.75 ± 7.08 (57)	-11.44 ± 8.35 (39)
600 mg 群	-11.2 ± 7.7 (109)	-10.2 ± 10.3 (11)	-13.68 ± 8.23 (75)	-14.10 ± 7.93 (39)
900 mg 群	-10.4 ± 7.6 (109)	-9.5 ± 10.0 (10)		
1200 mg 群	-11.1 ± 8.2 (103)	-14.5 ± 9.1 (10)	-12.46 ± 8.78 (71)	-13.83 ± 9.73 (40)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

機構は、提示された結果より、患者背景が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、前治療薬の有無については、検討された例数が限られていることからその影響については明確になっていないものとする。なお、患者背景及び前治療薬が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

(3) 本剤の夜間睡眠及び日中の眠気に及ぼす影響について

機構は、本剤による RLS 症状の改善が夜間の睡眠及び日中の眠気に与える影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）におけるピッツバーグ睡眠質問票及び MOS sleep scale における最終評価時のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤群において概ねプラセボ群を上回る改善傾向が認められていることを説明した。

表 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）における本剤の夜間睡眠及び日中の眠気に及ぼす影響

投与群	プラセボ群	600 mg 群	900 mg 群	1200 mg 群	
評価例数	116	120	119	113	
ピッツバーグ睡眠質問票 (合計スコア)	ベースライン ^{a)}	8.0 ± 3.29	8.7 ± 3.11	8.4 ± 3.21	8.6 ± 3.06
	最終評価時 ^{a)}	6.5 ± 3.04	6.2 ± 3.30 ^{c)}	6.7 ± 3.31	6.3 ± 2.86
	変化量 ^{a)}	-1.5 ± 2.73	-2.5 ± 3.25	-1.7 ± 3.26	-2.3 ± 2.99
	プラセボ群との差 ^{b)}	-	-0.9 [-1.68, -0.14]	-0.2 [-0.95, 0.59]	-0.7 [-1.46, 0.03]
MOS Sleep Scale (日中の眠気)	ベースライン	33.91 ± 24.33	39.61 ± 24.68	34.51 ± 22.59	38.29 ± 24.85
	最終評価時	26.67 ± 19.16	29.47 ± 23.67	28.63 ± 22.22	29.79 ± 21.81
	変化量	-7.24 ± 18.14	-9.92 ± 21.38 ^{c)}	-5.88 ± 20.56	-8.50 ± 21.74
	プラセボ群との差	-	-2.67 [-7.78, 2.43]	1.36 [-3.63, 6.35]	-1.25 [-6.46, 3.95]
MOS Sleep Scale (睡眠障害)	ベースライン	41.11 ± 26.14	42.07 ± 24.00	42.24 ± 25.83	40.71 ± 25.74
	最終評価時	26.85 ± 21.20	25.26 ± 23.83 ^{c)}	29.04 ± 23.66	24.00 ± 22.70
	変化量	-14.26 ± 19.59	-16.54 ± 23.00	-13.19 ± 21.16	-16.70 ± 22.49
	プラセボ群との差	-	-2.29 [-7.79, 3.21]	1.06 [-4.18, 6.31]	-2.45 [-7.93, 3.04]
MOS Sleep Scale (睡眠の適切性)	ベースライン	42.50 ± 28.16	40.25 ± 29.80	38.40 ± 26.23	34.69 ± 28.07
	最終評価時	49.91 ± 27.62	49.08 ± 27.46 ^{c)}	50.42 ± 30.18	48.05 ± 28.22
	変化量	7.41 ± 25.16	8.49 ± 28.96	12.02 ± 26.86	13.36 ± 29.72
	プラセボ群との差	-	1.07 [-5.91, 8.05]	4.60 [-2.09, 11.30]	5.95 [-1.22, 13.11]
MOS Sleep Scale (睡眠の量(時間))	ベースライン	5.72 ± 1.16	5.61 ± 1.18	5.67 ± 1.28	5.74 ± 1.09
	最終評価時	5.88 ± 1.14	5.94 ± 1.25 ^{c)}	5.90 ± 1.25	6.15 ± 1.07
	変化量	0.16 ± 0.92	0.32 ± 1.10	0.23 ± 1.14	0.41 ± 0.97
	プラセボ群との差	-	0.16 [-0.10, 0.43]	0.07 [-0.20, 0.34]	0.25 [0.01, 0.50]

a) 平均値 ± 標準偏差

b) [] 内は 95 % 信頼区間

c) 119 例

機構は、本剤投与による睡眠構築への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PSG (Polysomnography) 検査により睡眠パラメータへの影響を検討した海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-2: XP021）において、本剤又はプラセボを交叉比較法によりそれぞれ 2 週間投与¹⁵⁾ したときの睡眠パラメータは下表のとおりであり、本剤により睡眠効率の上昇、Stage 1 の減少及び Stage 3/4 の増加が認められ、周期性下肢運動 (Periodic Leg Movement: PLM) の減少が認められたことを説明した。

表 海外臨床試験（5.3.5.1-2: XP021）における睡眠パラメータ

	ベースライン (34 例)	最終評価時	
		プラセボ (34 例)	本剤 (34 例)
睡眠潜時 (分)	31.2 ± 38.9	23.8 ± 20.1	26.8 ± 34.2
睡眠効率 (%)	81.9 ± 11.3	81.8 ± 10.1	87.1 ± 10.2
総睡眠時間 (分)	393.2 ± 54.1	392.6 ± 48.3	417.7 ± 48.7
中途覚醒回数 (回)	8.0 ± 3.7	8.5 ± 4.2	6.0 ± 3.8
Stage 1 (%)	11.9 ± 6.7	12.0 ± 6.5	8.9 ± 4.7
Stage 2 (%)	54.4 ± 9.5	53.3 ± 9.4	55.0 ± 12.0
Stage 3/4 (%)	14.4 ± 10.6	14.7 ± 10.2	18.4 ± 11.9
Stage REM (%)	19.3 ± 6.4	20.0 ± 6.7	17.7 ± 6.6
PLM の回数 (回)	254.6 ± 202.1	261.4 ± 205.0	185.7 ± 146.0

平均値 ± 標準偏差

機構は、本剤により RLS 症状が改善した場合には夜間睡眠の質の改善及びそれに伴う日中の眠気が軽減することが期待され、海外臨床試験（5.3.5.1-2: XP021）における PSG 検査の結果からは睡眠パラメー

¹⁵⁾ 本剤投与期においては、1 及び 2 日目は就寝 1 時間前に本剤 600 mg を投与、3 及び 4 日目は午後 5 時及び就寝 1 時間前に本剤 600 mg を投与し、5～14 日目は午後 5 時に本剤 600 mg、就寝 1 時間前に本剤 1200 mg を投与することとした。

タの改善が示唆されているが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）における主観的評価からは、本剤投与によるIRLSスコアの改善が睡眠の質及び日中の眠気に及ぼす影響は明確になっていないものと考えられることから、本剤によるRLS症状の改善と夜間睡眠及び日中の眠気との関連については、製造販売後調査において引き続き検討を行う必要があると考える。

(4) 本剤の安全性について

1) 中枢神経系有害事象（浮動性めまい及び傾眠）について

機構は、本剤投与時の中枢神経系有害事象（浮動性めまい及び傾眠）の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.1-1: CL-0003、5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053、5.3.5.2-1: CL-0005、5.3.5.2-2: XP055）における浮動性めまい及び傾眠の発現率は下表のとおりであり、用量依存的に発現率が上昇したが、ほとんどの事象が軽度又は中等度の事象であったこと、また、多くの症例で投与中又は漸減期に回復が認められたことから、临床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、国内臨床試験においては傾眠及び浮動性めまいの発現率が海外臨床試験と比較して高値を示したが、その要因として、国内臨床試験においては患者に対する同意説明文書において、本剤の主要な副作用である傾眠及び浮動性めまいに関する情報を海外臨床試験よりも重点的に記載していたため、患者に対して浮動性めまいや傾眠のリスクをより強く印象付け先入観を及ぼした可能性が考えられることを説明した。

表 国内外プラセボ対照試験における傾眠及び浮動性めまいの発現率

	国内 ^{a)}				海外 ^{b)}				
	プラセボ群	600 mg 群	900 mg 群	1200 mg 群	プラセボ	600 mg	1200 mg	1800 mg	2400 mg
評価例数	116	120	119	114	245	163	269	38	45
傾眠	17.2 (20)	19.2 (23)	26.9 (32)	32.5 (37)	4.9 (12)	19.6 (32)	22.7 (61)	26.3 (10)	51.1 (23)
浮動性めまい	6.9 (8)	25.0 (30)	25.2 (30)	28.9 (33)	4.5 (11)	13.5 (22)	21.9 (59)	26.3 (10)	40.0 (18)

発現率 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1-1: CL-0003

b) 5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053

表 国内外長期投与試験における傾眠及び浮動性めまいの発現率

	国内 (5.3.5.2-1: CL-0005)	海外 (5.3.5.2-2: XP055)
評価例数	182	573
傾眠	41.2 (75)	19.7 (113)
浮動性めまい	46.2 (84)	11.5 (66)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2-1: CL-0005）における浮動性めまい及び傾眠の発現時期は下表のとおりであり、いずれも投与初期に多く認められ、長期投与により発現率が増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 国内長期投与試験（5.3.5.2-1: CL-0005）における傾眠及び浮動性めまいの時期別発現率

評価時期	1 週未満	1～2 週	3～4 週	5～12 週	13～24 週	25～36 週	37～48 週	48 週以降
評価例数	182	174	168	166	154	142	135	134
傾眠	31.9 (58)	3.4 (6)	3.0 (5)	2.4 (4)	1.9 (3)	1.4 (2)	0	0
浮動性めまい	39.0 (71)	2.9 (5)	2.4 (4)	6.0 (10)	3.2 (5)	1.4 (2)	0	0

発現率 (%) (発現例数)

機構は、RLS 治療に用いられるドパミンアゴニストにおいては、突発的睡眠が報告されていることから、本剤による突発的睡眠の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: CL-0003、5.3.5.2-1: CL-0005）においては突発的睡眠に関連する有害事象¹⁶⁾は認められなかったこと、海外臨床試験においては、プラセボ対照試験（5.3.4.2-1: XP083、5.3.5.1-3: XP045、5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053）ではプラセボ 0.3 %（1/312 例）、本剤 0.5 %（3/642 例）、その他の臨床試験（5.3.5.1-2: XP021、5.3.5.1-7: XP060、5.3.5.2-2: XP055）において 1.1 %（10/935）に認められたことを説明した。また申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053、5.3.5.1-7: XP060、5.3.5.2-2: XP055）においては、突発的睡眠アンケート¹⁷⁾を実施しており、当該アンケートにおいてはプラセボ対照試験（5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053）ではプラセボ 2.4 %（6/245 例）、本剤 1.4 %（7/515 例）、その他の臨床試験（5.3.5.1-7: XP060、5.3.5.2-2: XP055）では 0.8 %（7/899 例）に事象が認められたことを説明した。その上で申請者は、有害事象として突発的睡眠が認められた症例について、いずれも本剤との因果関係は否定されていないものの、本剤以外にもストレス、過労及び睡眠不足等の突発的睡眠の要因となりうる背景があったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与による突発的睡眠の発現リスクは否定できないものの、国内臨床試験において突発的睡眠は認められておらず、海外臨床試験における突発的睡眠の発現率は低いことから、当該事象のリスクは小さいと考えることを説明した。

機構は、多くの事象が軽度又は中等度であるものの、本剤投与により傾眠及び浮動性めまいが多く認められ、特に投与初期に発現が多いことから、患者に対してこれらの有害事象の発現リスクについて十分に説明した上で、投与開始時には患者の状態を慎重に観察する必要があると考える。また機構は、現段階では本剤投与による突発的睡眠の発現リスクは低いと考えられ、添付文書上での注意喚起を行う必要性は低いと考えるが、自動車の運転中等に突発的睡眠が発現した場合には重大な転帰につながる可能性が否定できないことから、今後の発現状況について注視する必要があると考える。なお、傾眠、浮動性めまい及び突発的睡眠等、中枢神経系有害事象の発現状況については製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

2) 体重増加について

機構は、ガバペンチン投与時には体重増加が認められており、ガバペン[®]錠の添付文書においては体重増加に関する注意喚起がなされていることから、本剤による体重増加について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の体重への影響について、国内外臨床試験において、体重測定は実施されなかったため、本剤による体重への影響は不明であることを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: CL-0003、5.3.5.2-1: CL-0005）においては有害事象としての体重増加は認められなかったこと、海外臨床試験（5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053）において認められた有害事象としての体重増加は次表のとおりであり、1800 及び 2400 mg が投与された症例については評価例数が少なく明確ではないものの、600 及び 1200 mg 投与例についてはプラセボ投与例と比較して体重増加の発現率が高くなる傾向が認められたことを説明した。

¹⁶⁾ MedDRA PT で突発的睡眠、睡眠発作、意識消失、意識変容状態、意識レベルの低下及び失神に該当する事象。

¹⁷⁾ 睡眠発作（抵抗できず不可抗力な、何の前兆もなく襲う突発的な睡眠）の発現回数及び睡眠発作が報告された期間の活動調査を行った。

表 海外臨床試験における体重増加の発現率

プラセボ対照試験 ^{a)}					長期投与試験 ^{b)}
プラセボ	600 mg	1200 mg	1800 mg	2400 mg	
2.0 (5/245)	2.5 (4/163)	3.3 (9/269)	0 (0/38)	4.4 (2/45)	1.7 (10/573)

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

a) 5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053

b) 5.3.5.2-2: XP055

以上を踏まえ申請者は、現在得られている成績から本剤の体重増加のリスクは小さいものと考えているが、RLS患者を対象とした国内外臨床試験においては体重測定を実施しておらず、ガバペンチン製剤と比較した場合のリスクについては不明確であることから、本剤においても添付文書上でガバペンチン製剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

機構は、ガバペンチン投与時に体重増加が認められており、その情報は本剤の臨床開発前から得られていたにもかかわらず、RLS患者を対象とした臨床試験において体重に対する影響を検討しなかったことについて、安全性への配慮を欠いたものであると言わざるを得ず、今後の開発においては十分留意する必要があると考える。その上で機構は、国内外臨床試験においては体重測定が行われていなかったことから体重増加に関する有害事象の報告頻度が低かった可能性が考えられ、現段階では本剤投与時の体重増加のリスクは明確になっていないものと考えているが、本剤の活性代謝物がガバペンチンであることを考慮すると、本剤投与時の体重増加のリスクは否定できずガバペンチン製剤と同等の注意喚起を行う必要があると考える。なお、体重増加及びそれに伴う有害事象の発現状況については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

3) Augmentation について

機構は、ドパミンアゴニストをRLS患者に投与した場合には、薬物治療に起因すると考えられるRLS症状の悪化及び発現時間の早期化 (Augmentation) が発現することが報告されていることから (García-Borreguero D et al, *Mov Disord*, 22: 476-484, 2007)、本剤による Augmentation のリスクについて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、RLS患者を対象とした国内外臨床試験 (5.3.5.1-1: CL-0003、5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053、5.3.5.2-1: CL-0005、5.3.5.2-2: XP055) における Augmentation が疑われる有害事象¹⁸⁾ の発現状況は次表のとおりであり、本剤 600 mg ではプラセボと比較して発現率は大きく異ならなかったが 1200 mg 以上では Augmentation が疑われる有害事象の発現率が增加する傾向にあったことを説明した。

表 国内外プラセボ対照試験における Augmentation が疑われる有害事象

	国内 ^{a)}				海外 ^{b)}				
	プラセボ群	600 mg 群	900 mg 群	1200 mg 群	プラセボ	600 mg	1200 mg	1800 mg	2400 mg
評価例数	116	120	119	114	245	163	269	38	45
Augmentation が疑われる有害事象	2.6 (3)	4.2 (5)	5.0 (6)	6.1 (7)	5.3 (13)	6.1 (10)	8.9 (24)	13.2 (5)	4.4 (2)
異常感	0.9 (1)	0.8 (1)	1.7 (2)	5.3 (6)	0.4 (1)	0.6 (1)	3.3 (9)	7.9 (3)	2.2 (1)
四肢痛	1.7 (2)	1.7 (2)	1.7 (2)	0	2.9 (7)	3.7 (6)	2.6 (7)	5.3 (2)	0
重感	0	0	0	0	0.4 (1)	0	0.7 (2)	0	0
四肢不快感	0	0	0.8 (1)	0	0	0.6 (1)	0.4 (1)	0	0
感覚鈍麻	0	0	0.8 (1)	0.9 (1)	1.6 (4)	0.6 (1)	1.1 (3)	2.6 (1)	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0.4 (1)	0.6 (1)	0.4 (1)	0	0

発現率 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1-1: CL-0003

b) 5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053

¹⁸⁾ MedDRA PTで以下に該当する事象。

下肢静止不能症候群、蟻走感、落ち着きのなさ、異常感、異常感覚、感覚鈍麻、感覚障害、不快感、四肢不快感、ほてり、熱感、灼熱感、四肢痛、重感、早朝覚醒型不眠症及び睡眠時随伴症

表 国内外長期投与試験における Augmentation が疑われる有害事象

	国内 (5.3.5.2-1: CL-0005)	海外 (5.3.5.2-2: XP055)
評価例数	182	573
Augmentation が疑われる有害事象	10.4 (19)	10.8 (62)
不快感	1.1 (2)	0
異常感	7.7 (14)	1.0 (6)
四肢痛	0	3.1 (18)
重感	0.5 (1)	0
灼熱感	0	0.5 (3)
感覚鈍麻	1.1 (2)	1.2 (7)
感覚障害	0.5 (1)	0
下肢静止不能症候群	0	4.2 (24)
ほてり	0	0.7 (4)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、海外臨床試験 (5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053、5.3.5.2-2: XP055) における 24 時間 RLS 記録¹⁹⁾ の結果、本剤投与により RLS 症状が重症化する傾向は認められず、発現時間についても早期化する傾向は認められなかったことを説明した。

なお申請者は、ドパミンアゴニストによる Augmentation の発現機序として、ドパミン受容体への持続的な刺激による受容体のダウンレギュレーションが関与すると推察されているが (Paulus W et al, *Lancet Neurol*, 5: 878-886, 2006)、本剤の活性代謝物であるガバペンチンはドパミン受容体と結合しないこと (国原峯男ら, *日薬理誌*, 129: 299-307, 2007) から、ドパミン受容体のダウンレギュレーションを引き起こすことは考えにくいことを説明した。

機構は、現在提示されている海外臨床試験成績から、本剤 600 mg 投与時に Augmentation が臨床上問題となる可能性は低いと考えるが、日本人においては Augmentation に関する検討がなされていないことから、製造販売後調査において、Augmentation の発現状況については検討する必要があると考える。

4) 反跳現象及び離脱症状について

機構は、本剤投与中止後の反跳現象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1-1: CL-0003、5.3.5.2-1: CL-0005) においては、12 週間の治療期終了後に 1 週間の漸減期を設定していたことを説明し、漸減期終了後の後観察期における IRLS 合計スコアは下表のとおりであり、ベースラインよりも悪化する傾向は認められなかったことを説明した。なお申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1-1: CL-0003、5.3.5.2-1: CL-0005) の症例ごとの評価について、後観察期における IRLS 合計スコアが前観察期、ベースライン及び投与終了時のいずれと比較した場合にも高値を示した患者の割合は、国内第 II/III 相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003) ではプラセボ群 1.0 % (1/105 例)、600 mg 群 5.0 % (5/101 例)、900 mg 群 0 % (0/102 例)、1200 mg 群 5.0 % (5/100 例)、国内長期投与試験 (5.3.5.2-1: CL-0005) では 2.1 % (3/140 例) であり、本剤群で多く認められたが、前観察期又はベースラインからの悪化の程度はプラセボ群と同程度であったことを説明した。

表 国内臨床試験における IRLS 合計スコアの推移

	国内第 II/III 相試験 (5.3.5.1-1)				長期投与試験 (5.3.5.2-1)
	プラセボ群	600 mg 群	900 mg 群	1200 mg 群	
前観察期	24.13 ± 5.11 (116)	24.91 ± 5.13 (120)	24.45 ± 5.01 (119)	24.96 ± 4.74 (113)	24.75 ± 4.88 (179)
ベースライン	22.84 ± 5.16 (116)	22.76 ± 5.16 (120)	22.56 ± 5.25 (119)	22.80 ± 5.01 (113)	24.43 ± 5.11 (181)
投与終了時	13.88 ± 7.69 (116)	11.66 ± 9.06 (120)	12.29 ± 8.25 (119)	11.42 ± 7.87 (113)	8.17 ± 8.00 (181)
後観察期	12.98 ± 7.19 (105)	12.77 ± 9.23 (101)	11.75 ± 7.93 (102)	13.92 ± 9.33 (100)	9.09 ± 7.70 (140)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

¹⁹⁾ 24 時間中の RLS 症状の分布及び重症度を 4 時間ごとに評価した。

また申請者は、本剤 1200 mg を単盲検下で 24 週間投与し、その後二重盲検下で本剤又はプラセボを投与した海外ランダム化治療中止試験（5.3.5.1-7: XP060）の二重盲検期における IRLS 合計スコアの推移は下表のとおりであり、プラセボ群において IRLS 合計スコアの悪化が認められたが、ベースラインより悪化することなく推移したことを説明した。

表 海外ランダム化治療中止試験（5.3.5.1-7: XP060）の二重盲検期における IRLS 合計スコアの推移

投与群	例数	単盲検期 開始時	二重盲検期						
			24 週	26 週	28 週	30 週	32 週	34 週	36 週
本剤群	96	24.7 ± 5.9	5.1 ± 4.2	7.5 ± 7.3	7.3 ± 7.2	7.8 ± 6.8	7.2 ± 7.6	7.0 ± 7.6	7.0 ± 7.5
プラセボ群	97	24.3 ± 4.6	5.3 ± 4.6	8.1 ± 6.4	10.5 ± 7.5	10.0 ± 7.2	9.4 ± 7.0	9.6 ± 7.0	9.2 ± 6.8

平均値 ± 標準偏差

機構は、本剤投与中止後の退薬症候について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験においては投与終了時に漸減期を設定しており、600 mg を超える本剤を投与されていた患者においては 600 mg まで減量してから中止することと設定していたことを説明した上で、漸減期終了後に後観察期を設定した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）及び長期投与試験（5.3.5.2-1: CL-0005）の後観察期における有害事象は下表のとおりであり、退薬症候が発現する傾向は認められなかったことを説明した。

表 国内臨床試験の後観察期における有害事象

	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）				長期投与試験 （5.3.5.2-1）
	プラセボ群	600 mg 群	900 mg 群	1200 mg 群	
評価例数	106	101	106	100	148
有害事象	10.4 (11)	11.9 (12)	13.2 (14)	13.0 (13)	13.5 (20)
血中 CPK 増加	0	1.0 (1)	5.7 (6)	3.0 (3)	1.4 (2)
鼻咽頭炎	0.9 (1)	0	0	2.0 (2)	1.4 (2)
血中ビリルビン増加	0.9 (1)	0	0.9 (1)	1.0 (1)	1.4 (2)
血中尿酸増加	0	0	0.9 (1)	1.0 (1)	0.7 (1)
好酸球数増加	0	0	0.9 (1)	1.0 (1)	0.7 (1)
γ-GTP 増加	0	2.0 (2)	0	0	0.7 (1)
好中球数増加	0.9 (1)	1.0 (1)	0.9 (1)	0	0.7 (1)
白血球数減少	0	0	0.9 (1)	1.0 (1)	0.7 (1)

発現率 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、600 mg を超えて投与していた患者では、本剤の投与中止時には 600 mg まで漸減して中止するよう添付文書上で注意喚起を行うことにより安全に投与を中止することが可能と考えることを説明した。

機構は、提示されている国内外試験成績より、本剤の投与中止後の反跳現象が臨床上問題となる可能性は低く、600 mg を超えて投与していた患者では本剤の投与中止時には漸減して中止することにより退薬症候の発現を軽減できるとの申請者の説明に大きな問題はないと考えるものの、本剤の用量としては 600 mg のみと設定することが適切と考えることから（「(5) 本剤の用法・用量について」の項参照）、現時点では、添付文書上での特段の注意喚起は不要と考える。なお、投与中止時の反跳現象及び退薬症候の発現状況については、製造販売後調査においても検討することが必要と考える。

5) 自殺関連有害事象について

機構は、本剤の活性代謝物はガバペンチンであり抗てんかん薬として用いられていること、抗てんかん薬については自殺リスクが増加する可能性がある旨の注意喚起がなされていることから、RLS 患者に対し本剤を投与したときの自殺関連有害事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、RLS 患者を対象としたすべての国内外臨床試験（5.3.4.2-1: XP083、5.3.5.1-1: CL-0003、5.3.5.1-2: XP021、5.3.5.1-3: XP045、5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053、5.3.5.1-7: XP060、

5.3.5.2-1: CL-0005、5.3.5.2-2: XP055) において自殺関連有害事象²⁰⁾ は認められなかったこと、また RLS 以外の疾患を対象とした試験 (5.3.5.4-1: CL-0007 (糖尿病性神経障害)、5.3.5.4-2: XP009 (ヘルペス後神経痛)) においても自殺関連有害事象は認められていないことを説明した。なお申請者は、臨床薬理試験 (5.3.1.1-2: XP044) において、本剤 1200 mg を投与された 1 例で自殺既遂が認められたが、本剤との因果関係は否定されたことを説明した。さらに申請者は、ガバペンチン製剤による自殺のリスクについて、ガバペン[®]錠のてんかん患者を対象とした国内臨床試験では自殺既遂が 1 例認められているが治験薬との因果関係は否定されており、海外臨床試験では自殺 (自殺未遂) は 0.14 % (3/2203 例)、うつ病 (自殺念慮を伴う) は 0.45 % (10/2203 例) に認められているのみであること (ガバペン錠[®]承認申請資料概要)、FDA による 11 種類の抗てんかん薬 (カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、Felbamate、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、Oxcarbazepine、Pregabalin、Tiagabine、トピラマート、ゾニサミド) を対象とした自殺リスクの解析では、抗てんかん薬全体では自殺リスクが示されているものの、ガバペンチンにおける自殺念慮及び自殺行為の発現率は、ガバペンチン投与例 0.07 % (2/2903 例)、プラセボ投与例 0.05 % (1/2029 例)、オッズ比とその 95 %信頼区間は 1.57 [0.12, 47.66] であり、統計学的な有意差は認められていないことを説明した。

以上を踏まえて申請者は、ガバペンチン製剤の添付文書においては、抗てんかん薬の併合解析で自殺念慮及び自殺行為の発現リスクが認められた旨の注意喚起がされているものの、ガバペンチン固有の自殺リスクが示唆される情報は得られていないことから、RLS を適応症とする本剤の添付文書等において、自殺関連有害事象の発現リスクについて特段の注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、本剤投与時の自殺関連有害事象はほとんど認められておらず、ガバペンチン製剤についてもその自殺リスクは他の抗てんかん薬と比較して著しく高いものではないことを踏まえると、本剤投与による自殺リスクは低いと考える。しかしながら、抗てんかん薬については、国内外で自殺に関する注意喚起がなされており、本剤についても完全にそのリスクを否定できないと考えることから、本剤の添付文書においても患者背景を明確にした上でこれらの情報提供を行うとともに、患者の状態を注意深く観察する必要があると考える。なお機構は、自殺関連有害事象の発現状況については、製造販売後調査において確認する必要があると考える。

(5) 本剤の用法・用量について

1) 通常用量について

機構は、本剤の申請用法・用量における通常用量は 600 mg と設定されているが、国内第 II/III 相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003) においては、600 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められていないことから、600 mg を通常用量として設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 II/III 相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003) においては、主要解析として Williams の多重比較法により解析することと計画したため、最終評価時におけるベースラインからの IRLS 合計スコア変化量について、プラセボ群と 900 mg 群の対比較において統計学的な有意差が認められなかったことから、プラセボ群と 600 mg 群の対比較が実施されなかったことを説明した。その上で申請者は、900 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められなかった要因として、900 mg 群に早期中止例が偶発的に多く認められたためと考えられること、探索的な解析ではあるものの、600 mg 群にお

²⁰⁾ MedDRA PT で自殺既遂、自殺企図、自殺行為、自殺念慮、故意の自傷行為、自傷行動、自傷念慮に該当する事象。

る IRLS 合計スコアの変化量について、プラセボ群との差とその 95 %信頼区間は-2.14 [-4.10, -0.19] であったことから、本剤 600 mg は有効性を示す用量であると考えられることを説明した（「(1) 海外臨床試験成績の外挿可能性について」の項参照）。

さらに申請者は、本剤 600 mg が設定された海外臨床試験（5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-6: XP053）における IRLS 合計スコアは下表のとおりであり、いずれも 600 mg のプラセボに対する優越性を検証することを目的とした臨床試験ではないものの、600 mg の有効性は示されていると考えること、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: XP053）成績をもとに本剤の用量反応関係について検討した結果、600～1200 mg の範囲における IRLS 合計スコア変化量はほぼ同様であり、600 mg は有効用量と考えることを説明した。

表 最終評価時のベースラインからの IRLS 合計スコア変化量

投与群	例数	IRLS 合計スコア		変化量	プラセボとの対比較 ^{a) b)}		
		ベースライン	最終評価時		差 [95 %信頼区間]	p 値	
XP081 (5.3.5.1-4)							
プラセボ群	40	22.5 ± 5.32	13.2 ± 8.55	-9.3 ± 8.13	/		
600 mg 群	47	23.9 ± 5.33	10.1 ± 9.84	-13.8 ± 9.48			-4.53 [-8.33, -0.73]
1200 mg 群	43	23.9 ± 5.49	10.1 ± 10.77	-13.8 ± 9.84			-4.54 [-8.50, -0.58]
1800 mg 群	37	23.6 ± 4.25	9.7 ± 8.97	-13.9 ± 8.70			-4.67 [-8.49, -0.85]
2400 mg 群	44	23.3 ± 5.70	10.5 ± 9.19	-12.9 ± 9.52			-3.59 [-7.45, 0.27]
XP053 (5.3.5.1-6)							
プラセボ群	96	23.8 ± 4.58	14.0 ± 7.87	-9.8 ± 7.69	/	0.0015	
600 mg 群	114	23.1 ± 4.93	9.3 ± 7.77	-13.8 ± 8.09			-4.3 [-6.4, -2.3]
1200 mg 群	111	23.2 ± 5.32	10.2 ± 8.03	-13.0 ± 9.12			-3.5 [-5.6, -1.3]

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値

b) 施設及びベースライン値で調整した共分散分析

また申請者は、本剤の安全性について、国内外臨床試験（5.3.5.1-1: CL-0003、5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053）で認められた有害事象は下表のとおりであり、用量の増加に伴って発現率は上昇し、特に傾眠及び浮動性めまいについては用量の増加に伴って中等度から高度の事象の発現率が上昇する傾向にあったことを説明した。

表 国内外プラセボ対照試験における有害事象

	国内 ^{a)}				海外 ^{b)}				
	プラセボ群	600 mg 群	900 mg 群	1200 mg 群	プラセボ	600 mg	1200 mg	1800 mg	2400 mg
評価例数	116	120	119	114	245	163	269	38	45
有害事象	71.6 (83)	76.7 (92)	84.0 (100)	85.1 (97)	74.7 (183)	81.0 (132)	84.4 (227)	84.2 (32)	97.8 (44)
浮動性めまい	6.9 (8)	25.0 (30)	25.2 (30)	28.9 (33)	4.5 (11)	13.5 (22)	21.9 (59)	26.3 (10)	40.0 (18)
傾眠	17.2 (20)	19.2 (23)	26.9 (32)	32.5 (37)	4.9 (12)	19.6 (32)	22.7 (61)	26.3 (10)	51.1 (23)
頭痛	6.9 (8)	4.2 (5)	9.2 (11)	6.1 (7)	11.0 (27)	11.7 (19)	14.9 (40)	10.5 (4)	13.3 (6)
血中 CPK 増加	6.9 (8)	4.2 (5)	8.4 (10)	7.0 (8)	2.0 (5)	1.8 (3)	1.5 (4)	0	2.2 (1)
血中尿酸増加	3.4 (4)	5.0 (6)	10.1 (12)	5.3 (6)	0	0	0	0	0
γ-GTP 増加	1.7 (2)	5.0 (6)	5.0 (6)	5.3 (6)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	13.8 (16)	21.7 (26)	14.3 (17)	14.9 (17)	6.5 (16)	8.6 (14)	7.8 (21)	7.9 (3)	4.4 (2)
悪心	0.9 (1)	5.8 (7)	5.0 (6)	5.3 (6)	4.9 (12)	5.5 (9)	7.1 (19)	7.9 (3)	6.7 (3)
疲労	0.9 (1)	0	0	0	4.5 (11)	4.9 (8)	6.7 (18)	2.6 (1)	4.4 (2)

発現率 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1-1: CL-0003

b) 5.3.5.1-4: XP081、5.3.5.1-5: XP052、5.3.5.1-6: XP053

以上を踏まえ申請者は、本剤 600 mg の有効性は示されていると考えられ、安全性についても用量依存的に発現率が上昇し重症度が悪化する事象も認められることから、本剤の通常用量を 600 mg とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の有効性については 600 mg 及び 600 mg を超える用量における IRLS 合計スコア変化量

はほぼ同様であり、安全性については用量依存的に有害事象の発現率が上昇し、重症度も悪化する傾向にあることから、600 mg 未満での有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験においては 600 mg 未満の有効性及び安全性については検討していないが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）における各評価時期の IRLS 合計スコアの推移は下表のとおりであり、投与初期の IRLS 合計スコアの変化量は 600 mg 群と比較して 900 及び 1200 mg 群で大きかったことを説明した。また申請者は、反復測定混合効果モデル解析（Mixed-effect Model Repeated Measures analysis）の推定値に基づく IRLS 合計スコア変化量の経時推移を検討した結果、この傾向は IRLS 合計スコアのベースライン値が高い症例（30 以上）でより顕著であったことから、600 mg 未満の用量では投与初期の有効性が不十分であることが懸念されること、本剤 600 mg の安全性に臨床的大きな問題となるものは認められなかったことから、600 mg 未満の有効性及び安全性について検討する必要はないと判断したことを説明した。

表 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）における評価時期別の IRLS 合計スコア

	ベースライン	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	最終観察時
IRLS 合計スコア							
プラセボ群	22.84 ± 5.16 (116)	19.20 ± 6.77 (115)	18.12 ± 6.77 (113)	16.68 ± 7.12 (110)	14.89 ± 6.80 (105)	13.40 ± 7.45 (105)	13.88 ± 7.69 (116)
600 mg 群	22.76 ± 5.16 (120)	18.28 ± 7.68 (120)	17.25 ± 7.74 (116)	13.91 ± 7.76 (110)	12.87 ± 8.84 (104)	11.14 ± 8.51 (98)	11.66 ± 9.06 (120)
900 mg 群	22.56 ± 5.25 (119)	16.90 ± 6.94 (119)	15.88 ± 7.01 (113)	14.42 ± 7.22 (111)	12.45 ± 7.41 (103)	11.35 ± 7.68 (103)	12.29 ± 8.25 (119)
1200 mg 群	22.80 ± 5.01 (113)	17.40 ± 6.99 (111)	15.83 ± 7.00 (111)	14.16 ± 7.41 (107)	13.60 ± 7.58 (103)	11.35 ± 8.06 (98)	11.42 ± 7.87 (113)
変化量							
プラセボ群	/	-3.68 ± 5.36	-4.77 ± 5.44	-6.25 ± 5.81	-7.83 ± 6.15	-9.27 ± 7.00	-8.96 ± 7.29
600 mg 群		-4.48 ± 5.88	-5.53 ± 6.76	-8.65 ± 7.14	-9.61 ± 7.94	-11.54 ± 7.79	-11.10 ± 7.92
900 mg 群		-5.66 ± 5.91	-6.45 ± 6.30	-7.92 ± 6.58	-9.76 ± 7.10	-10.99 ± 7.59	-10.28 ± 7.75
1200 mg 群		-5.43 ± 7.11	-7.00 ± 6.89	-8.78 ± 7.83	-9.41 ± 7.72	-11.53 ± 8.41	-11.38 ± 8.30

平均値 ± 標準偏差（例数）

なお申請者は、米国において本剤が承認される際、規制当局より承認条件として 600 mg 未満の用量における有効性及び安全性について検討するよう指示されており、米国での承認取得者である GlaxoSmithKline 社が現在試験計画を立案中であることを説明した。

機構は、国内長期投与試験（5.3.5.2-1: CL-0005）では 600 mg に関する検討が行われていないことから、本剤 600 mg を長期投与した場合の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験においては 600 mg を長期投与したときの安全性及び有効性については検討していないものの、海外長期投与試験（5.3.5.2-2: XP055）における最頻投与量別の IRLS 合計スコアの推移は次表のとおりであり、本剤 600 mg の長期投与においても IRLS 合計スコアは大きく悪化することなく効果が維持されたことを説明した。

表 海外長期投与試験（5.3.5.2-2: XP055）における最頻投与量別のIRLS合計スコアの推移

評価時期	IRLS 合計スコア				ベースラインからの変化量			
	0 mg	600 mg	1200 mg	1800 mg	0 mg	600 mg	1200 mg	1800 mg
ベースライン ^{a)}	32.0 (1)	22.2 ± 4.5 (98)	22.9 ± 4.9 (316)	24.3 ± 5.4 (158)				
0 週時 ^{b)}	38.0 (1)	11.0 ± 8.7 (98)	8.8 ± 7.3 (316)	13.0 ± 8.4 (158)	6.0	-11.3 ± 8.6	-14.2 ± 8.3	-11.3 ± 8.8
1 週時	15.0 (1)	6.9 ± 6.7 (89)	7.7 ± 6.9 (303)	12.7 ± 7.8 (153)	-17.0	-15.4 ± 8.0	-15.2 ± 7.9	-11.5 ± 8.3
4 週時	-	6.6 ± 7.1 (84)	6.1 ± 6.3 (287)	10.7 ± 8.0 (155)	-	-15.8 ± 8.1	-16.8 ± 7.2	-13.6 ± 8.2
12 週時	-	6.8 ± 7.4 (67)	5.5 ± 6.4 (258)	10.0 ± 7.6 (147)	-	-15.5 ± 8.5	-17.4 ± 7.4	-14.2 ± 8.9
24 週時	-	6.5 ± 6.4 (59)	5.8 ± 6.8 (245)	8.8 ± 7.6 (140)	-	-15.9 ± 7.5	-17.1 ± 7.8	-15.4 ± 7.7
36 週時	-	5.4 ± 7.1 (52)	5.8 ± 6.5 (231)	8.7 ± 6.8 (128)	-	-17.2 ± 8.2	-17.1 ± 7.8	-15.7 ± 8.5
52 週時	-	5.2 ± 6.7 (47)	5.5 ± 6.8 (211)	8.8 ± 8.2 (121)	-	-17.5 ± 7.4	-17.4 ± 7.9	-15.4 ± 8.9
最終評価時	15.0 (1)	8.5 ± 8.4 (98)	6.9 ± 7.9 (316)	9.9 ± 8.7 (158)	-17.0	-13.8 ± 8.9	-16.1 ± 8.8	-14.3 ± 8.9

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 先行試験におけるベースライン値

b) 本試験におけるベースライン値

また申請者は、海外長期投与試験（5.3.5.2-2: XP055）における最頻投与量別の有害事象発現率は下表のとおりであり、最頻投与量が 600 mg の患者で傾眠の発現率が高かったが、その要因として、当該試験では忍容性を確認しながら医師の判断で適宜増量又は減量することとされていたことから、本剤の忍容性に問題のある症例では最頻投与量が 600 mg となったと考えられ、傾眠は減量に至った有害事象のうち最も多い有害事象であったため、最頻投与量が 600 mg であった集団において傾眠の発現率が高くなったものと考えられることを説明した。その上で申請者は、減量に至った傾眠について、発現時用量別の発現率は、600 mg 4.6 %（9/197 例）、1200 mg 5.0 %（9/180 例）、1800 mg 3.4 %（2/59 例）であり用量間で差異は認められなかったことから、本剤 600 mg を長期投与したときの安全性について 1200 mg より劣るものではないと考えることを説明した。

表 海外長期投与試験（5.3.5.2-2: XP055）における最頻投与量別の有害事象

	0 mg	600 mg	1200 mg	1800 mg
評価例数	1	98	316	158
有害事象	0	86.7 (85)	77.2 (244)	82.3 (130)
傾眠	0	41.8 (41)	14.9 (47)	15.8 (25)
浮動性めまい	0	16.3 (16)	12.0 (38)	7.6 (12)
頭痛	0	8.2 (8)	7.9 (25)	5.1 (8)
鼻咽頭炎	0	5.1 (5)	4.4 (14)	5.7 (9)
悪心	0	6.1 (6)	4.1 (13)	7.0 (11)
疲労	0	9.2 (9)	5.7 (18)	2.5 (4)

発現率 (%) (発現例数)

2) 最大用量について

機構は、申請用法・用量においては、最大用量を 1500 mg と設定しているが、米国においては審査の過程において本剤の用量として 600 mg のみが承認されたことから、本邦における申請用法・用量における最大用量の設定根拠及び米国における審査の経緯について説明した上で、本剤の用法・用量に関する現段階での見解を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2-1: CL-0005）においては、最大 1500 mg まで増量可能と設定していたため、申請用法・用量における最大用量として 1500 mg と設定したが、1500 mg を投与された症例は 4 例のみであり、本剤投与時の有害事象は用量依存的に発現することから、最大用量について再考した結果、国内長期投与試験（5.3.5.2-1: CL-0005）において 52 週間 1200 mg を投与された患者は 112 例であり、その安全性について十分に検討されていること、国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）において有効性が示されていることから、本剤の最大用量として 1200 mg を設定することは可能と判断したことを説明した。

なお申請者は、米国における審査においては、ラットがん原性試験で認められた膵臓腺房細胞腫瘍に

関する議論が行われた結果、ラットで認められた腓臓腫瘍はヒトへの外挿性は低いと考えられるものの、その発現メカニズムは不明確であることからヒトへの外挿性を完全に否定することは困難であり、十分な安全域が必要と判断され、本剤の最大用量を 600 mg とすることでヒトにおける安全性は担保可能と判断され承認されたことを説明した。

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: CL-0003）では、900 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められておらず、本剤 900 mg 及び 600 mg の有効性は検証されていないことから、600 mg 群の有効性については探索的な検討結果であるものの、600 mg 群においては 1200 mg 群と同程度の IRLS 合計スコア変化量が認められていること、海外臨床試験（5.3.5.1-6: XP053）においてもプラセボ群と 600 mg 群の対比較において、統計学的な有意差が認められていること等から、日本人においても 600 mg の有効性は期待できるものとする。また、安全性について、用量依存的に有害事象の発現率が上昇し、重症度が悪化する傾向にあること、国内長期投与試験においては 600 mg の長期投与時の有効性及び安全性は検討されていないものの、海外臨床試験成績等を踏まえ、有効性の維持は期待できるものと考えられ、安全性については 1200 mg よりも劣る可能性は低いものと考えられることを踏まえると、本剤の通常用量として 600 mg を設定することは可能と考える。なお機構は、本剤の腓臓腫瘍のリスクは否定できない一方で、600 mg を超える用量における増量効果が認められないことを踏まえると、本剤の最大用量として 1200 mg を設定することは困難と考える。

以上を踏まえ機構は、現在本邦において特発性 RLS に対する効能・効果を有する薬剤はプラミペキソール塩酸塩水和物（ビ・シフロール[®]錠）のみであり、薬物治療の選択肢が限られていることも勘案し、リスク・ベネフィットの観点から、本剤の用量としては 600 mg のみと設定した上で臨床現場に提供することが適切と考えるが、最終的な用法・用量については、専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。また機構は、日本人における本剤 600 mg の有効性の確認並びに 600 mg 未満の有効性及び安全性については今後検討すべき重要な課題であり、製造販売後に速やかに検討を行うべきと考えるが、この点についても専門協議で議論することとしたい。

（6）本剤の効能・効果について

機構は、申請時効能・効果は「レストレスレッグス症候群」とされているが、国内外臨床試験の対象患者を踏まえて、当該効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、RLS には併存する原因が確認されていない特発性 RLS と、RLS 症状の原因となる疾患や症状、状態、薬物療法がある二次性 RLS に分類されるが、海外の治療アルゴリズムにおいては、特発性及び二次性 RLS は区別されていないこと（Silber MH et al, *Mayo Clin Proc*, 79: 916-922, 2004）及び本剤の想定される薬理作用（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本薬の作用機序について」の項参照）から、特発性及び二次性 RLS で本剤に対する反応性が大きく異なる可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験においては、二次性 RLS 患者における併発疾患等の影響を排除するため、特発性 RLS 患者を主な対象としており、鉄欠乏性貧血、慢性腎不全、妊婦等の二次性 RLS の原因となる可能性のある疾患を合併している患者は臨床試験に組み入れられていないこと、国内外臨床試験においては、IRLS 合計スコアが 15 点以上の RLS 患者を対象とされていたことを踏まえて、本剤の効能・効果を「中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）」に変更することを説明した。

機構は、国内外臨床試験における対象患者は主に特発性 RLS 患者であったと考えられ、本剤の有効性及び安全性は当該患者集団において検討されており、二次性 RLS 患者に対する本剤の有効性及び安全性については明確になっていないこと、また国内外臨床試験に組み入れられた RLS 患者の重症度を踏まえ、本剤の効能・効果を「中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）」とすることに大きな問題はないと考える。

(7) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、RLS 治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外の治療アルゴリズム (Silber MH, et al, *Mayo Clin Proc*, 79: 916-922, 2004) においては、RLS を間欠性及び持続性に分類し、発現頻度が週 1 回以下の間欠性 RLS においてはまず非薬物療法を考慮し、症状の改善がない場合には薬物療法の適応となること、症状が週 2 回以上認められる持続性 RLS では継続した薬物療法が必要とされていることを説明した。また申請者は、RLS 治療における薬物療法について、第一選択薬としてドパミンアゴニストが推奨され、その他に低力価のオピオイド又はガバペンチンが挙げられていること、ドパミンアゴニストによる標準的な治療において効果を示さない治療抵抗性 RLS に対しては、他のドパミンアゴニストへの切り替えやガバペンチンへの切り替え又は追加投与が推奨されているが、ドパミンアゴニストでは長期服用に伴い Augmentation が夕方早くから起こることがあり (García-Borreguero D et al, *Mov Disord*, 22: 476-484, 2007、Winkelman JW et al, *Sleep med*, 5: 9-14, 2004)、消化器系の有害事象の発現率が高いことから、継続治療や薬剤の増量が困難となる場合があるため、異なる作用メカニズムを有する薬剤は RLS の薬物療法において有益であると考えたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、現在本邦において RLS に対する効能・効果を有しているのはドパミンアゴニストであるプラミペキソール塩酸塩水和物 (ビ・シフロール[®]錠) のみであるが、ドパミンアゴニストとは異なる作用メカニズムの本剤は、RLS 治療における新たな選択肢となる薬剤であると考えたことを説明した。

機構は、本剤は RLS の薬物療法において新たな選択肢を提供するものと考えるが、海外の治療アルゴリズムからは本剤はドパミンアゴニストからの切り替え又は併用が想定されていること、一方国内臨床試験においてはドパミンアゴニストによる前治療を受けていた患者は少数例であり、ドパミンアゴニストとの併用時の有効性及び安全性については検討されていないことから、ドパミンアゴニストからの切り替え又は併用時の有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討が必要と考える。また機構は、本邦において RLS の効能・効果を有する薬剤は限られており、RLS の疾患概念及び治療法については普及しているとは言いがたいことから、医師等の医療従事者並びに患者及びその家族に対して RLS の疾患概念及び治療法に関する資料を作成・提供し、本剤の適正使用を推進することが重要であると考えた。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-6、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（選択/除外基準への抵触、併用禁止薬の投与）、原資料と症例報告書との不整合（有害事象の未記載）が認められた。また、治験依頼者において、治験責任医師等が被験者の適格性を適切に判断することが困難な治験実施計画書が作成されていた事例、上記の治験実施計画書からの逸脱及び原資料と症例報告書の不整合に関し、モニタリングで適切に把握されていなかった事例等が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の「中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本剤は RLS 治療において新たな選択肢となりうるものであり、臨床的意義はあるものとする。また、本剤の用法・用量については専門協議での検討を踏まえて判断したい。なお、長期投与時の有効性及び安全性、腓臓腫瘍の発現リスク、傾眠、浮動性めまい及び突発的睡眠をはじめとした中枢神経系有害事象、体重への影響、Augmentation の発現状況、自殺関連有害事象の発現状況、反跳現象及び退薬症候の発現状況等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 11 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	レグナイト錠 300 mg
[一 般 名]	ガバペンチン エナカルビル
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 11 月 19 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 用法・用量について

国内外臨床試験において、本剤の有効性に関する用量反応関係が認められなかったこと、また本剤が腓臓腫瘍の潜在的リスクを有することを踏まえ、本邦における臨床推奨用量を 600 mg のみとする機構の考え方は専門協議でも支持された。また、国内第 II/III 相試験 (5.3.5.1-1: CL-0003) においては、本剤 600 mg の有効性は検証されていないこと、腓臓腫瘍のリスクを勘案すると可能な限り投与量を低減することが望ましいと考えられることから、機構は、本剤 600 mg の有効性を検証するとともに低用量の有効性を検討するための臨床試験を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 600 mg の有効性の検証及び低用量の有効性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施する予定であることを説明した。

機構は、申請者の説明を了承するが、当該臨床試験を速やかに実施する必要があると考える。

(2) 製造販売後調査について

機構は、特発性 RLS 患者を対象として、患者背景（性別、年齢、腎機能、BMI、ベースラインの IRLS 合計スコア及び合併症等）と本剤の有効性及び安全性の関係、長期投与時の有効性及び安全性、日中の機能への影響、腓臓腫瘍の発現リスク、中枢神経系有害事象、体重への影響、Augmentation の発現状況、自殺関連有害事象の発現状況、反跳現象及び退薬症候の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、特発性 RLS 患者を対象に、目標症例数として 1000 例、1 症例あたりの観察期間を 1 年間及びフォローアップ期間を 4 週間とした製造販売後調査を実施することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の特発性 RLS に対する有効性及び

安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	脚注 1)	類縁物質A*: [Redacted]	類縁物質A*: [Redacted]
4	脚注 1)	[Redacted]	[Redacted]
5	21	乾燥剤が封入された [Redacted] 又は専用の保管袋で	乾燥剤が封入された専用の保管袋で
7	20	ラットにおいて軽度の自発運動量の減少及びヘキソバルビタール誘発睡眠時間の延長等	ラットにおいて軽度の自発運動量の減少及びマウスにおいてヘキソバルビタール誘発睡眠時間の延長等
9	28	ng eq.·h/mL	µg eq.·h/mL
16	11	下顎腺の漿液性腺房細胞	下顎腺の顆粒管上皮 (線条部上皮)

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群 (下肢静止不能症候群)
 [用法・用量] 通常、成人にはガバペンチン エナカルビルとして 1 日 1 回 600 mg を夕食後に経口投与する。