

レグナイト錠 300mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

1.4 特許状況

ガバペンチン エナカルビルに関する特許としては、下記のもの成立している。次頁以降に特許公報を示す。

特許番号：第 4216713 号

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4216713号

(P4216713)

(45) 発行日 平成21年1月28日(2009.1.28)

(24) 登録日 平成20年11月14日(2008.11.14)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 C 271/22 (2006.01)

C 0 7 C 271/22

A 6 1 K 31/27 (2006.01)

A 6 1 K 31/27

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/04

請求項の数 4 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-516067 (P2003-516067)
 (86) (22) 出願日 平成14年6月11日(2002.6.11)
 (65) 公表番号 特表2004-536873 (P2004-536873A)
 (43) 公表日 平成16年12月9日(2004.12.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/018689
 (87) 国際公開番号 WO2002/100347
 (87) 国際公開日 平成14年12月19日(2002.12.19)
 審査請求日 平成16年5月21日(2004.5.21)
 (31) 優先権主張番号 60/297,521
 (32) 優先日 平成13年6月11日(2001.6.11)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/298,514
 (32) 優先日 平成13年6月14日(2001.6.14)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 503455503
 ゼノポート、インコーポレイティド
 アメリカ合衆国、カリフォルニア 950
 51、サンタ クララ、セントラル エク
 スプレスウェイ 3410
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 橋本 慎
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

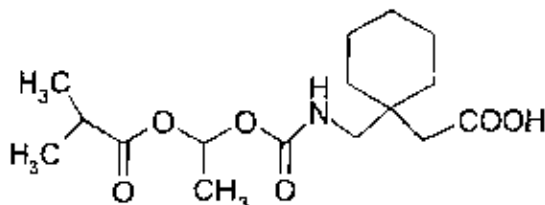
(54) 【発明の名称】 GABA類似体のプロドラッグ、組成物およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：

【化 1】



10

の化合物、あるいはその製薬上許容可能な塩、水和物または溶媒和物。

【請求項 2】

治療的有效量の請求項 1 に記載の化合物、ならびに製薬上許容可能なビヒクルを含む製剤組成物。

【請求項 3】

患者における癲癇、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動機能減少症、頭部障害、神経変性障害、パニック、疼痛、炎症性疾患、不眠症、胃腸障害またはエタノール禁断症状

20

を治療または予防するための製剤組成物であって、治療の有効量の、請求項1に記載の化合物、ならびに製薬上許容可能なビヒクルを含む製剤組成物。

【請求項4】

癲癇、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動機能減少症、頭部障害、神経変性障害、パニック、疼痛、炎症性疾患、不眠症、胃腸障害またはエタノール禁断症状の治療のための医薬の製造のための、請求項1に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 産業上の利用分野

10

本発明は、全般的に、GABA類似体のプロドラッグ、GABA類似体のプロドラッグの製剤組成物、GABA類似体のプロドラッグの製造方法、GABA類似体のプロドラッグおよびGABA類似体のプロドラッグの製剤組成物の使用方法に関する。特に本発明は、ガバペンチンおよびプレガバリンのプロドラッグ、ガバペンチンおよびプレガバリンのプロドラッグの製剤組成物、ガバペンチンおよびプレガバリンのプロドラッグの製造方法、ガバペンチンおよびプレガバリンのプロドラッグおよびガバペンチンおよびプレガバリンのプロドラッグの製剤組成物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

2. 発明の背景

20

ガンマ（「 γ 」）-アミノ酪酸（「GABA」）は、哺乳類の中枢神経系における主要抑制性伝達物質の1つである。GABAは、血流から脳中に効率的に輸送されない（即ち、GABAは血液脳関門を有効に越えない）。その結果として、脳細胞は、脳中に見出される事実上全てのGABAを提供する（GABAは、リン酸ピリドキサルを用いたグルタミン酸の脱カルボキシル化により生合成される）。

【0003】

GABAは、特定の膜タンパク質（即ちGABA受容体）との結合によりニューロン興奮性を調節し、これがイオンチャネルの開放を生じる。イオンチャネルを通した塩化物イオンの進入はレシピエント細胞の過分極をもたらし、これはその結果として他の細胞への神経インパルスの伝達を妨げる。低レベルのGABAが、癲癇発作、運動障害（例えば多発性硬化症、企図振せん、遅発性ジスキネジー）、パニック、不安、抑うつ、アルコール依存症および躁行動に罹患した個体で観察された。

30

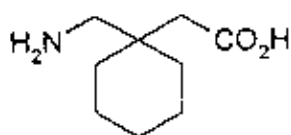
【0004】

多数の一般的疾患状態および／または一般的医学的障害における低GABAの含意は、GABAと比較した場合に優れた製薬的特性（例えば血液脳関門を越える能力）を有するGABA類似体の調製における強い関心を刺激した。したがって相当の製薬的活性を有する多数のGABA類似体が、当業界で合成されてきた（例えば米国特許第4,024,175号（Satzinger等）；米国特許第5,563,175号（Silverman等）；米国特許第6,020,370号（Horwell等）；米国特許第6,028,214号（Silverman等）；米国特許第6,103,932号（Horwell等）；米国特許第6,117,906号（Silverman等）；国際公告W0 92/09560（Silverman等）；国際公告W0 93/23383（Silverman等）；国際公告W0 97/29101（Horwell等）；国際公告W0 97/33858（Horwell等）；国際公告W0 97/33859（Horwell等）；国際公告W0 98/17627（Bryans等）；国際公告W0 99/08671（Guglietta等）；国際公告W0 99/21824（Bryans等）；国際公告W0 99/31057（Bryans等）；国際公告W0 99/31074（Bellioti等）；国際公告W0 99/31075（Bryans等）；国際公告W0 99/61424（Bryans等）；国際公告W0 00/15611（Bryans等）；国際公告W0 00/31020（Bryans等）；国際公告W0 00/50027（Bryans等）；および国際公告W0 02/00209（Bryans等）参照）。

40

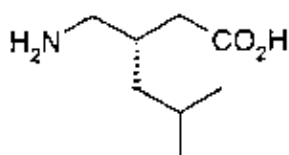
【0005】

【化 1】



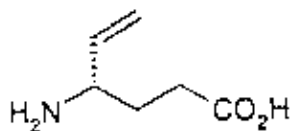
ゲバペンチン

(1)



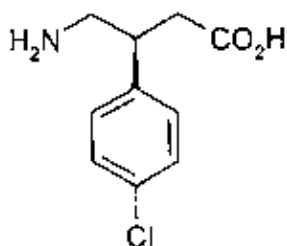
プレガバリン

(2)



ピガバトリン

(3)



バクロフェン

(4)

10

20

【0006】

製薬的に重要なGABA類似体としては、例えば上に示したガバペンチン(1)、プレガバリン(2)、ピガバトリン(3)およびバクロフェン(4)が挙げられる。ガバペンチンは、血液-脳関門を通過し得る親油性GABA類似体であって、これは1994年以来癲癇を臨床的に治療するために用いられてきた。ガバペンチンは、慢性疼痛状態(例えばニューロパシー性疼痛、筋肉および骨格痛)、精神医学的障害(例えばパニック、不安、抑うつ、アルコール依存症および躁行動)、運動障害(例えば多発性硬化症、企図振せん、遅発性ジスキネジー)等における有用な治療的作用も潜在的に有する(Magnus, Epilepsia, 1999, 40: S66-S72)。一般にガバペンチンはニューロパシー性疼痛の臨床的処置にも用いられる。疼痛および癲癇の前臨床モデルにおいてガバペンチンより大きい効力を保有するプレガバリンは、現在、III期臨床試験中である。

30

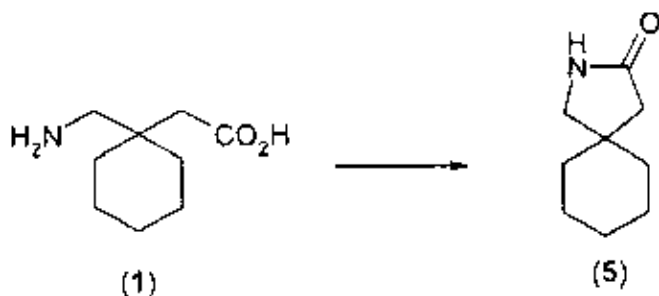
【0007】

多数のGABA類似体に伴う有意の問題は、下記でガバペンチンに関して例示されるように、γアミノ基とカルボキシル官能基とが細胞内で反応してγ-ラクタムを生成することである。γ-ラクタム(5)の生成は、その毒性のために、ガバペンチンを処方する場合に重篤な困難を示す。例えばガバペンチンは8000 mg/kgより大きい毒性(LD₅₀、マウス)を有するが、一方、対応するラクタム(5)は300 mg/kgの毒性(LD₅₀、マウス)を有する。その結果、GABA類似体の合成および/またはGABA類似体またはGABA類似体の組成物の処方および/または貯蔵中のラクタムのような副産物の生成は、安全性の理由のために最小限にされねばならない(特に、以下のようなガバペンチンの場合)。

40

【0008】

【化 2】



10

【0009】

特にガバペンチンの場合におけるGABA類似体のラクタム汚染の問題は、特殊な付加的精製過程、製剤組成物中のアジュバント物質の確な選択、ならびに注意深い制御手法の使用により、部分的に克服されてきた（米国特許第6,054,482号（Augurt等））。しかしながらラクタム汚染を防止する試みは、GABA類似体、例えばガバペンチンまたはそれらの組成物の合成または貯蔵において、完全に首尾よくなされてきたわけではなかった。

20

【0010】

迅速全身クリアランスは、ガバペンチンを含めた多数のGABA類似体に伴う別の有意の問題であって、これはその結果として、全身循環中の治療的または予防的濃度を維持するために頻繁な投与を必要とする（Bryans et al., Med. Res. Rev., 1999, 19, 149-177）。例えば1日3回投与される300～600 mg用量のガバペンチンの投与レジメンは、典型的には抗痙攣療法のために用いられる。より高い用量（分割投与で1800～3600 mg/日）は、典型的にはニューロパシー性疼痛状態の治療のために用いられる。

【0011】

徐放性処方物は、当業者に周知であるように、迅速全身クリアランスの問題に対する一慣用的解決法である（例えば”Remington’s Pharmaceutical Sciences,” Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17th Edition, 1985参照）。浸透性送達系も、持続性薬剤送達のための認知された方法である（例えばVerma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26: 695-708参照）。多数のGABA類似体、例えばガバペンチンおよびプレガバリンは、大腸により吸収されない。むしろこれらの化合物は、典型的には、大型中性アミノ酸運搬体（「LNAA」）により小腸で吸収される（Jezyk et al., Pharm. Res., 1999, 16, 519-526）。消化管の近位吸収領域を通る慣用的剤形の迅速通過は、多数のGABA類似体に対する徐放性技法の上首尾の適用を妨げた。

30

【0012】

したがって、これらの化合物の迅速全身クリアランスにより、投与頻度増大を最小限にするためのGABA類似体の有効徐放性バージョンに対する有意の必要性が存在する。実質的に純粋であり、そして処方中または貯蔵中に自発的にラクタム化しない純粋なGABA類似体（特にガバペンチンおよびプレガバリン類似体）に対する必要性も存在する。

40

【発明の開示】

【0013】

3. 発明の要約

本発明は、GABA類似体のプロドラッグ、場が屢次のプロドラッグの製剤組成物、ならびにGABA類似体のプロドラッグの製造方法を提供することにより、これらのおよびその他の必要性を取り扱う。本発明は、一般的疾患および／または障害を治療または予防するための、GABA類似体のプロドラッグの使用方法、ならびにGABA類似体のプロドラッグの製剤の使用方法も提供する。

50

【0014】

本発明により提供されるプロドラッグが、医療における特定の使用の有意の製薬的利点を保有し得る、ということは重要である。第一に、本発明により提供されるGABA類似体のプロドラッグの前駆部分は、典型的にはin vivoで不安定である（即ち、プロドラッグが患者から除去される前に、酵素的または化学的手段により切断されて、実質量のGABA類似体を生成する）。第二に、プロドラッグからの前駆部分の切断により提供される前駆部分誘導体およびその任意の代謝産物は、GABA類似体が後に続く投与レジメンにしたがって哺乳類に投与された場合、典型的には非毒性である。

【0015】

本発明の化合物は、GABA類似体のγアミノ基に結合された前駆部分を有する。この前駆部分は、GABA類似体のγアミノ基に直接結合され得るし、あるいは任意にα-アミノ酸前駆部分のアミノ基に、またはそれ自体GABA類似体のγアミノ基に結合されるα-ヒドロキシ酸前駆部分のヒドロキシ基に結合され得る。

【0016】

本発明の化合物は、GABA類似体のプロドラッグのカルボキシル基に結合された前駆部分も有し得る。カルボキシル基は、典型的にはエステルまたはチオエステル基である。広範な種々のエステルまたはチオエステル基は、カルボキシル前駆部分を形成するために用いられ得る。

【0017】

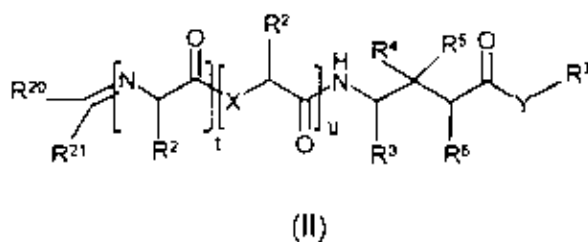
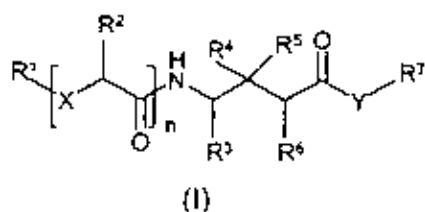
したがって本発明の化合物は、γアミノ基に次々に結合された4個という多数の前駆部分、例えば1つのカルボキシル基と3つまでのアミノ前駆部分を含み得る（即ち、各前駆部分はGABA類似体のN末端から順次切断されるように）。本発明の化合物は、2つのアミノ前駆部分および1つのカルボキシル前駆部分、2つのアミノ前駆部分、1つのアミノ前駆部分および1つのカルボキシル前駆部分または1つのアミノ前駆部分を含有し得る。好ましくは、アミノ前駆部分およびカルボキシル前駆部分の両方を含有する本発明の化合物では、アミノ基に結合された前駆部分（単数または複数）の完全切断までに、カルボキシル前駆部分は加水分解される。

【0018】

第一の局面では、本発明は、式(I)、式(II)または式(III)：

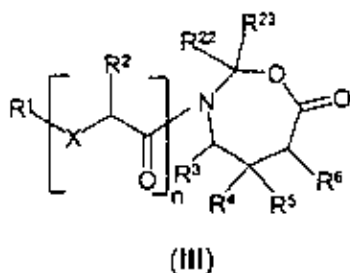
【0019】

【化3】



【0020】

【化 4】



10

【0021】

(式中、m、n、t および u は別々に 0 または 1 であり；

X は、O または NR^{16} であり；

W は、O または NR^{17} であり；

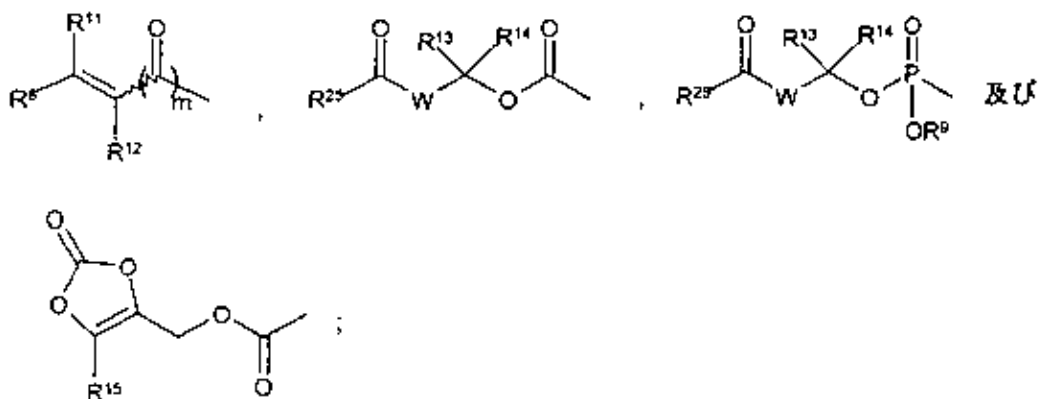
Y は、O または S であり；

R^1 は、水素、 $\text{R}^{24}\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{R}^{25}\text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}^{24}\text{C}(\text{S})-$ 、 $\text{R}^{25}\text{OC}(\text{S})-$ 、 $\text{R}^{25}\text{SC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}^{25}\text{SC}(\text{S})-$ 、 $(\text{R}^9\text{O})(\text{R}^{10}\text{O})\text{P}(\text{O})-$ 、 $\text{R}^{25}\text{S}-$ 、

20

【0022】

【化 5】



30

【0023】

から成る群から選択され；

R^2 は各々別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシ、置換化アルコキシ、アシル、置換化アシル、アシルアミノ、置換化アシルアミノ、アルキルアミノ、置換化アルキルアミノ、アルキルスルフィニル、置換化アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、置換化アルキルスルホニル、アルキルチオ、置換化アルキルチオ、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、アリールオキシ、置換化アリールオキシ、カルバモイル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換化ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換化ヘテロアリールアルキル、ヘテロアルキルオキシ、置換化ヘテロアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシおよび置換化ヘテロアリールオキシから成る群から選択され、あるいは任意

40

50

に R^2 および R^{16} はそれらが結合される原子と一緒に becoming シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成し；

R^3 および R^6 は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択され；

R^4 および R^5 は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アシル、置換化アシル、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択されるか、あるいは任意に R^4 および R^5 はそれらが結合される炭素原子と一緒に becoming、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキルまたは架橋化シクロアルキル環を形成し；

R^8 および R^{12} は別々に、水素、アシル、置換化アシル、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択されるか、あるいは任意に R^8 および R^{12} はそれらが結合される炭素原子と一緒に becoming、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成し；

R^{11} は、水素、アルキル、置換化アルキル、アシル、置換化アシル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、カルバモイル、シアノ、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換化ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換化ヘテロアリールアルキル、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、置換化シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換化アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、置換化ヘテロアリールオキシカルボニルおよびニトロから成る群から選択され；

R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択され；

R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択されるか、あるいは任意に R^{13} および R^{14} はそれらが結合される炭素原子と一緒に becoming、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成し；

R^{20} および R^{21} は別々に、水素、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択されるか、あるいは任意に R^{20} および R^{21} はそれらが結合される炭素原子と一緒に becoming、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環

を形成し；

R^{22} および R^{23} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキルおよび置換化アリールアルキルから成る群から選択されるか、あるいは任意に R^{22} および R^{23} はそれらが結合される炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成し；

R^{24} は、水素、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択され；

R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択される)

の化合物、あるいはその製薬上許容可能な塩、水和物または溶媒和物を提供する。

【0024】

第二の局面では、本発明は、本発明の化合物の製剤組成物を提供する。製剤組成物は一般に、本発明の1つまたはそれ以上の化合物、および製薬上許容可能なビヒクルを含む。

【0025】

第三の局面では、本発明は、癲癇、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動機能減少症、頭部障害、神経変性障害、パニック、疼痛（特にニューロパシー性疼痛ならびに筋肉および骨格痛）、炎症性疾患（即ち関節炎）、不眠症、胃腸障害またはエタノール禁断症状を治療または予防するための方法を提供する。本発明は一般に、治療的有效量の本発明の化合物を、このような治療または予防を必要とする患者に投与することを包含する。

【0026】

第四の局面では、本発明は、このような治療または予防を必要とする患者における癲癇、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動機能減少症、頭部障害、神経変性障害、パニック、疼痛（特にニューロパシー性疼痛ならびに筋肉および骨格痛）、炎症性疾患（即ち関節炎）、不眠症、胃腸障害またはエタノール禁断症状を治療または予防するための製剤組成物を提供する。当該方法は一般に、治療的有效量の本発明の製剤をこのような治療または予防を必要とする患者に投与することを包含する。

【0027】

第五の局面では、本発明は、治療を必要とする患者への投与のためのGABA類似体誘導体M-G（ここで、Mは前駆部分であり、そしてGはGABA類似体H-G（ここで、Hは水素である）に由来する）を含む。前駆部分Mは、Gおよびその任意の代謝産物から一旦切断されると、0.2 mmol/kg/日より多いラットにおける発癌性毒性用量（TD₅₀）を示す。さらに前駆部分Mは、ラットへの結腸投与時に、in vivoで十分な率でGから切断されて、以下の：

(i) 等モル用量のH-Gを結腸投与することにより達成される血漿中のH-Gの C_{max} の少なくとも120%という血漿中H-Gの最大濃度（ C_{max} ）、および

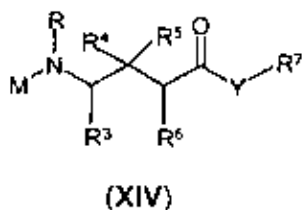
(ii) 等モル用量のH-Gを結腸投与することにより達成されるAUCの少なくとも120%であるAUCを生じる。

【0028】

好ましくはM-Gは、式(XIV)：

【0029】

【化 6】



10

【0030】

(式中、Rは水素であるか、またはRおよびR⁶はそれらが結合される原子と一緒にアゼチジン、置換化アゼチジン、ピロリジンまたは置換化ピロリジン環を形成し；そして

Y、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は前記と同様である)の誘導体、あるいはその製薬上許容可能な塩、水和物または溶媒和物である。

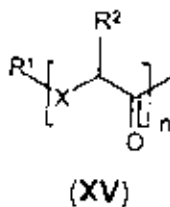
【0031】

最も好ましくはMは、式(XV)：

【0032】

20

【化 7】



30

【0033】

(式中、n、X、R¹およびR²は前記と同様である)の誘導体である。

【0034】

4. 本発明の詳細な説明

4. 1 定義

「能動輸送または能動輸送法」とは、細胞膜を通過する分子の運動であって、以下の：

a) 直接または間接的に、エネルギー媒介性方法によっている（即ち、ATP加水分解、イオン勾配等により駆動される）、あるいは

b) 特定運搬体タンパク質との相互作用により媒介される拡散促進により起こる運動を指す。

40

【0035】

「アルキル」とは、親アルカン、アルケンまたはアルキンの単一炭素原子からの一水素原子の除去により得られる飽和または不飽和の、分枝鎖、直鎖または環状一価炭化水素ラジカルを指す。典型的アルキル基としては、メチル；エチル、たとえばエタニル、エテニル、エチニル；プロピル、例えばプロパン-1-イル、プロパン-2-イル、シクロプロパン-1-イル、プロプ-1-エン-1-イル、プロプ-1-エン-2-イル、プロプ-2-エン-1-イル（アリル）、シクロプロプ-1-エン-1-イル；シクロプロプ-2-エン-1-イル、プロプ-1-イン-1-イル、プロプ-2-イン-1-イル等；ブチル、例えばブタン-1-イル、ブタン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イル、2

50

ーメチループロパンー2ーイル、シクロブタンー1ーイル、ブトー1ーエンー1ーイル、ブトー1ーエンー2ーイル、2ーメチループロプー1ーエンー1ーイル、ブトー2ーエンー1ーイル、ブトー2ーエンー2ーイル、ブター1, 3ージエンー1ーイル、ブター1, 3ージエンー2ーイル、シクロブトー1ーエンー1ーイル、シクロブトー1ーエンー3ーイル、シクロブター1, 3ージエンー1ーイル、ブトー1ーインー1ーイル、ブトー1ーインー3ーイル、ブトー3ーインー1ーイル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

「アルキル」という用語は、特に、任意の程度またはレベルの飽和を有する基、即ち専ら単一炭素ー炭素結合を有する基、1つまたはそれ以上の二重炭素ー炭素結合を有する基、1つまたはそれ以上の三重炭素ー炭素結合を有する基、ならびに単一、二重および三重炭素ー炭素結合の混合物を有する基を含むよう意図される。特定レベルの飽和が意図される場合、「アルカニル」、「アルケニル」および「アルキニル」という表現が用いられる。好ましくはアルキル基は、1~20個の炭素原子を、さらに好ましくは1~10個の炭素原子を含む。

10

【0037】

「アルカニル」とは、親アルカンの単一炭素原子からの一水素原子の除去により得られる飽和の、分枝鎖、直鎖または環状アルキルラジカルを指す。典型的アルカニル基としては、メタニル；エタニル；プロパニル、たとえばプロパンー1ーイル、プロパンー2ーイル（イソプロピル）、シクロプロパンー1ーイル等；ブタニル、例えばブタンー1ーイル、ブタンー2ーイル（sec-ブチル）、2ーメチループロパンー1ーイル（イソブチル）、2ーメチループロパンー2ーイル（tert-ブチル）、シクロブタンー1ーイル等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0038】

「アルケニル」とは、親アルケンの単一炭素原子からの一水素原子の除去により得られる不飽和の、分枝鎖、直鎖または環状アルキルラジカルを指す。当該基は、二重結合（単数または複数）についてシスまたはトランス配座であり得る。典型的アルケニル基としては、エテニル；プロペニル、例えばプロプー1ーエンー1ーイル、プロプー1ーエンー2ーイル、プロプー2ーエンー1ーイル（アリル）、プロプー2ーエンー2ーイル、シクロプロプー1ーエンー1ーイル；シクロプロプー2ーエンー1ーイル；ブテニル、例えばブトー1ーエンー1ーイル、ブトー1ーエンー2ーイル、2ーメチループロプー1ーエンー1ーイル、ブトー2ーエンー1ーイル、ブトー2ーエンー1ーイル、ブトー2ーエンー2ーイル、ブター1, 3ージエンー1ーイル、ブター1, 3ージエンー2ーイル、シクロブトー1ーエンー1ーイル、シクロブトー1ーエンー3ーイル、シクロブター1, 3ージエンー1ーイル等が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0039】

「アルキニル」とは、親アルキンの単一炭素原子からの一水素原子の除去により得られる少なくとも1つの炭素ー炭素三重結合を有する不飽和の、分枝鎖、直鎖または環状アルキルラジカルを指す。典型的アルキニル基としては、エチニル；プロピニル、例えばプロプー1ーインー1ーイル、プロプー2ーインー1ーイル等；ブチニル、例えばブトー1ーインー1ーイル、ブトー1ーインー3ーイル、ブトー3ーインー1ーイル等が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0040】

「アシル」とは、ラジカルーC(O)R（式中、Rは、本明細書中に記載されたような水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルである）を指す。代表例としては、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

「アシルアミノ」（または代替的に「アシルアミド」）とは、ラジカルーNR'C(O)R（式中、R'およびRは各々別々に、本明細書中に記載されたような水素、アルキル

50

、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルである)を指す。代表例としては、ホルミルアミノ、アセチルアミノ(即ちアセトアミド)、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ(即ちベンズアミド)、ベンジルカルボニルアミノ等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

「アシロキシ」とは、ラジカル-OC(O)R(式中、Rは、本明細書中に記載されたような水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである)を指す。代表例としては、アセチロキシ(またはアセトキシ)、ブチロキシ(またはブトキシ)、ベンゾイロキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0043】

「アルキルアミノ」とは、ラジカル-NHR(式中、Rは、本明細書中に記載されたようなアルキルまたはシクロアルキル基を表す)を指す。代表例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、1-メチルエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

「アルコキシ」とは、ラジカル-OR(式中、Rは本明細書中に記載されたようなアルキルまたはシクロアルキル基を表す)を指す。代表例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0045】

「アルコキシカルボニル」とは、ラジカル-C(O)-アルコキシ(式中、アルコキシは本明細書中に記載されたようなものである)を指す。

【0046】

「アルキルスルホニル」とは、ラジカル-S(O)₂R(式中、Rは本明細書中に記載されたようなアルキルまたはシクロアルキル基である)を指す。代表例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0047】

「アルキルスルフィニル」とは、ラジカル-S(O)R(式中、Rは本明細書中に記載されたようなアルキルまたはシクロアルキル基である)を指す。代表例としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0048】

「アルキルチオ」とは、ラジカル-SR(式中、Rは、本明細書中に記載されたように任意に置換され得る本明細書中に記載されたようなアルキルまたはシクロアルキル基である)を指す。代表例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

「アミノ」とは、ラジカル-NH₂を指す。

40

【0050】

「アリール」とは、親芳香族環系の単一炭素原子からの一水素原子の除去により得られる一価芳香族炭化水素基を指す。典型的アリール基としては、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、a s-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンター2, 4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、トリナフタレン等から得られる基が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくはアリール基は、6~20個の炭素原子、さらに好まし

50

くは6～12個の炭素原子を含む。

【0051】

「アリールアルキル」とは、炭素原子、典型的には末端または sp^3 炭素原子に結合された水素原子のうちの1つがアリール基で置換された非環状アルキル基を指す。典型的アリールアルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルエテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、2-ナフチルエテン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イル等が挙げられるが、これらに限定されない。特定アルキル部分が意図される場合、アリールアルカニル、アリールアルケニルおよび／またはアリールアルキニルという呼称が用いられる。好ましくはアリールアルキル基は($C_6 \sim C_{30}$)アリールアルキルであり、例えばアリールアルキル基のアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分が($C_1 \sim C_{10}$)であり、そしてアリール部分は($C_6 \sim C_{20}$)であって、好ましくはアリールアルキル基は($C_6 \sim C_{20}$)アリールアルキルであり、例えばアリールアルキル基のアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は($C_1 \sim C_8$)であり、そしてアリール部分は($C_6 \sim C_{12}$)である。

10

【0052】

「アリールアルキルオキシ」とは、 $-O-$ アリールアルキル基(式中、アリールアルキルは本明細書中に記載されたようなものである)を指す。

【0053】

「アリールオキシカルボニル」とは、基 $-C(O)-O-$ アリール(式中、アリールは本明細書中に記載されたようなものである)を指す。

20

【0054】

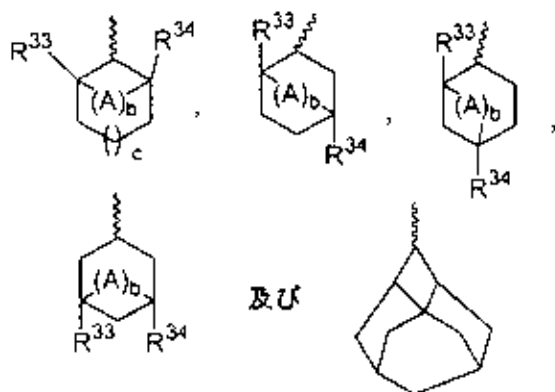
「AUC」とは、ゼロ時間から無限まで推定された血漿薬剤濃度対時間曲線下面積である。

【0055】

「架橋化シクロアルキル」とは、以下の：

【0056】

【化8】



30

40

【0057】

(式中、Aは($CR^{35}R^{36}$)_bであり；

R^{35} および R^{36} は別々に、水素およびメチルから成る群から選択され；

R^{33} および R^{34} は別々に、水素およびメチルから成る群から選択され；

bは1～4の整数であり；そして

cは0～2の整数である)

から成る群から選択されるラジカルを指す。

【0058】

「カルバモイル」とは、ラジカル $-C(O)N(R)_2$ (式中、Rは各々別々に、本明

50

細書中に記載されたような水素、アルキル、シクロアルキルまたはアリールであって、これらは本明細書中に記載されているように任意に置換され得る）を指す。

【0059】

「カルボキシ」とは、ラジカルーC(O)OHを意味する。

【0060】

「発癌性(TD₅₀)」(Peto et al., Environmental Health Perspectives 1984, 58, 1-8参照)は、所定の動物種中の特定の化合物に関して、その種に関する標準寿命の終了時に試験動物の半数に主要を誘導する慢性用量率(mg/体重1kg/日)と定義される。当該腫瘍(単数または複数)はしばしば対照動物において生じるため、TD₅₀は：当該種の標準寿命の間慢性的に投与された場合、その期間を通して無腫瘍存続の確率を有する用量率(mg/体重1kg/日)と、より精確に定義される。TD₅₀は、任意の特定の型の新生物に関して、任意の特定の組織に関して、またはこれらの任意の組合せに関してコンピューターで算定され得る。

10

【0061】

「C_{max}」とは、薬剤の血管外投与後に血漿中で観察される最高薬剤濃度である。

【0062】

「本発明の化合物」とは、本明細書中に開示された一般式により包含される化合物を指し、その例としては、その構造が本明細書中に開示されたその式内の任意の特定の化合物が挙げられる。本発明の化合物は、それらの化学構造および/または化学名により同定され得る。化学構造および化学名が矛盾する場合、化学構造が化合物の同定の決定因である。本発明の化合物は1つまたはそれ以上のキラル中心および/または二重結合を含有し、したがって立体異性体、例えば二重結合異性体(即ち幾何異性体)、エナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在し得る。したがって本明細書中に描かれた化学構造は、立体異性体の純粋形態(例えば幾何学的純粋、エナンチオマー的純粋またはジアステレオマー的純粋)ならびにエナンチオマー的および立体異性体の混合物を含めた例証化合物の全ての考え得るエナンチオマーおよび立体異性体を包含する。エナンチオマー的および立体異性体の混合物は、当業者に周知の分離技法またはキラル合成技法を用いて、それらの構成成分エナンチオマーまたは立体異性体に分解され得る。本発明の化合物は、いくつかの互変異性形態、例えばエノール形態、ケト形態およびそれらの混合物でも存在し得る。したがって本明細書中に描かれた化学構造は、例証化合物の全ての考え得る互変異性形態を包含する。本発明の化合物は、1つまたはそれ以上の原子が自然に慣用的に見出される原子質量とは異なる原子質量を有する同位元素標識化合物も包含する。本発明の化合物に含まれ得る同位元素の例としては、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸Fおよび³⁶Clが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、本発明の化合物の部分構造が例証される場合、括弧は、残りの分子への部分構造の付着点を示す、と理解されるべきである。

20

30

【0063】

「本発明の組成物」とは、本発明の少なくとも1つの化合物、ならびに化合物と一緒に患者に投与される製薬上許容可能なビヒクルを指す。患者に投与される場合、本発明の化合物は単離形態で投与されるが、これは合成有機反応混合物から分離されることを意味する。

40

【0064】

「シアノ」とは、ラジカルーCNを意味する。

【0065】

「シクロアルキル」とは、飽和または不飽和の環状アルキルラジカルを指す。特定レベルの飽和が意図される場合、「シクロアルカノイル」または「シクロアルケニル」という呼称が用いられる。典型的シクロアルキル基としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等に由来する基が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくはシクロアルキル基は(C₃~C₁₀)シクロアルキル、さらに好ましくは(C₃~C₇)シクロアルキルである。

50

【0066】

「シクロヘテロアルキル」とは、1つまたはそれ以上の炭素原子（および任意の関連水素原子）が別々に同一のまたは異なる異種原子で置換される飽和または不飽和の環状アルキルラジカルを指す。炭素原子（単数または複数）を置換するための典型的異種原子としては、N、P、O、S、Si等が挙げられるが、これらに限定されない。特定レベルの飽和が意図される場合、「シクロヘテロアルカノイル」または「シクロヘテロアルケニル」という呼称が用いられる。典型的シクロヘテロアルキル基としては、エポキシド、イミダゾリジン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピロリジン、キヌクリジン等に由来する基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0067】

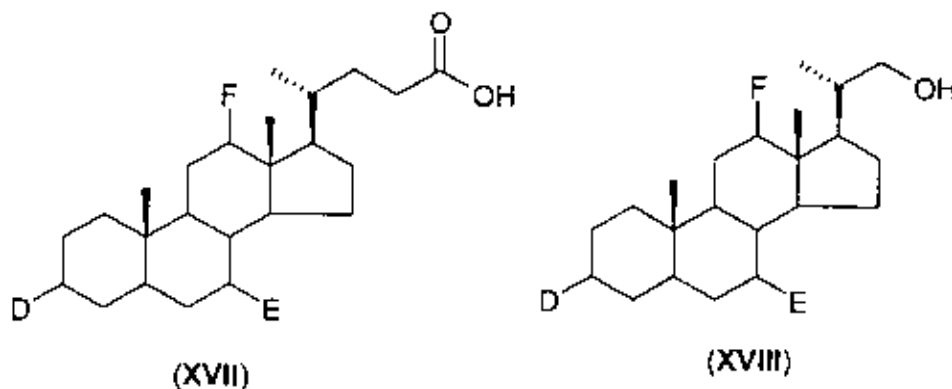
「シクロヘテロアルキルオキシカルボニル」とは、ラジカル-C(O)-OR（式中、Rは本明細書中に記載されたようなシクロヘテロアルキルである）を指す。

【0068】

「胆汁酸に由来する」とは、式(XVII)または(XVIII)：

【0069】

【化9】



【0070】

（式中、D、EおよびFは各々別々にHまたはOHである）
の化合物と構造的に関連した部分を指す。

【0071】

当該部分の構造は、1または2位置以外は、当該化合物と同一である。これらの位置では、ヒドロキシル基および／またはカルボン酸基のヒドロキシル部分に結合された水素原子は、好ましくはGABA類似体またはGABA類似体誘導体である別の部分との結合の点として役立つ共有結合で置換されている。

【0072】

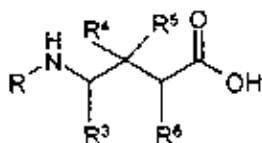
「GABA類似体に由来する」とは、GABA類似体と構造的に関連した部分を指す。
当該部分の構造は、1または2位置以外は、当該化合物と同一である。これらの位置では、アミノ基および（任意に）カルボン酸基のヒドロキシル部分に結合された水素原子は、別の部分との結合の点として役立つ共有結合で置換されている。

【0073】

「ジアルキルアミノ」とは、ラジカル-NRR'（式中、RおよびR'は別々に、本明細書中に記載されたようなアルキルまたはシクロアルキルを表す）を意味する。代表例としては、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジ（1-メチルエチル）アミノ、（シクロヘキシル）（メチル）アミノ、（シクロヘキシル）（エチル）アミノ、（シクロヘキシル）（プロピル）アミノ等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

「GABA類似体」とは、別記しない限り、以下の構造を有するような化合物を指す：
 【0075】
 【化10】



10

【0076】

(式中、Rは水素であるか、またはRおよびR⁶はそれらが結合される原子と一緒にアゼチジン、置換化アゼチジン、ピロリジンまたは置換化ピロリジン環を形成し；

R³およびR⁶は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択され；そして

R⁴およびR⁵は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アシル、置換化アシル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択されるか、あるいはR⁴およびR⁵はそれらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキルまたは架橋化シクロアルキル環を形成する)。

20

【0077】

「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0078】

「ヘテロアルキルオキシ」とは、-O-ヘテロアルキル基(式中、ヘテロアルキルは本明細書中に記載されたようなものである)を意味する。

30

【0079】

「ヘテロアルキル、ヘテロアルカニル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル」とは、それぞれ、1つまたはそれ以上の炭素原子(および任意の関連水素原子)が、各々別々に、同一のまたは異なる異種原子基で置換されるアルキル、アルカニル、アルケニルおよびアルキニルラジカルを指す。典型的異種原子基としては、-O-、-S-、-O-O-、-S-S-、-O-S-、-NR'-、=N-N=、-N=N-、-N=N-NR'-、-PH-、-P(O)₂-、-O-P(O)₂-、-S(O)-、-S(O)₂-、-SnH₂-等(式中、R'は水素、アルキル、置換化アルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、アリールまたは置換化アリールである)が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0080】

「ヘテロアリール」とは、親異種原子環系の単一原子からの一水素原子の除去により得られる一価異種原子ラジカルを指す。典型的ヘテロアリール基としては、アクリジン、アルシンドール、カルバゾール、β-カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジ

50

ン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾール、キサンテン等由来の基が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくはヘテロアリール基は、5～20員ヘテロアリール、さらに好ましくは5～10員ヘテロアリールである。好ましいヘテロアリール基は、チオフェン、ピロール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾールおよびピラジン由来のものである。

【0081】

「ヘテロアリールオキシカルボニル」とは、ラジカルーC(O)－OR（式中、Rは本明細書中に記載されたようなヘテロアリールである）を指す。

【0082】

「ヘテロアリールアルキル」とは、炭素原子、典型的には末端またはs p³炭素原子に結合された水素原子のうちの1つがヘテロアリール基で置換される非環状アルキル基を指す。特定アルキル部分が意図される場合、ヘテロアリールアルカニル、ヘテロアリールアルケニルおよび／またはヘテロアリールアルキニルという呼称が用いられる。好ましい実施態様では、ヘテロアリールアルキル基は、6～30員ヘテロアリールアルキルであり、例えばヘテロアリールアルキルのアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分が1～10員であり、そしてヘテロアリール部分は5～20員ヘテロアリール、さらに好ましくは6～20員ヘテロアリールアルキルであって、例えばヘテロアリールアルキルのアルカニル、アルケニルまたはアルキニル部分は1～8員であり、そしてヘテロアリール部分は5～12員ヘテロアリールである。

【0083】

「受動的拡散」とは、特定の運搬体タンパク質により媒介されない作用物質の取り込みを指す。受動的拡散が実質的に可能でない作用物質は、（流出メカニズムの非存在下で） 5×10^{-6} cm／秒未満、通常は 1×10^{-6} cm／秒未満のin vitroでの標準細胞単層（例えばCaco-2）を通過する透過性を有する。

【0084】

「製薬上許容可能な」とは、動物に、特にヒトに用いるために、連邦政府の調節機関または州政府により認可されたかまたは認可可能である、あるいは米国薬局方またはその他の一般的に認められた薬局方に列挙されたことを意味する。

【0085】

「製薬上許容可能な塩」とは、製薬上許容可能であり、そして親化合物の望ましい薬理的活性を保有する本発明の化合物の塩を指す。このような塩としては、（1）無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等を用いて生成されるか；または有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、クロロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸1, 2-エタレンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、樟脳スルホン酸、4-メチルピシクロ[2. 2. 2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等を用いて生成される酸付加塩；あるいは（2）親化合物中に存在する酸性陽子が金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたはアルミニウムイオンにより置換されるか；あるいは有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン等と配位する場合に生成される塩が挙げられる。

【0086】

「製薬上許容可能なビヒクル」とは、本発明の化合物と一緒に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤または担体を指す。

【0087】

「患者」としては、ヒトが挙げられる。「ヒト」および「患者」という用語は、本明細書中では互換的に用いられる。

【0088】

「予防する」または「予防」とは、疾患または障害を獲得する危険の低減（即ち、疾患に曝露されるかまたは罹り易くされ得るが、しかし疾患の症状を未だ経験していないかまたは示していない患者において疾患の臨床的症状のうちの少なくとも1つを発症させないこと）を指す。

【0089】

「プロドラッグ」とは、活性薬剤を放出するために身体内でのトランスフォーメーションを要する薬剤分子の誘導体を指す。プロドラッグはしばしば（しかし必ずしもというわけではない）、親薬剤に転化されるまで薬理学的に不活性である。

【0090】

「前駆部分」とは、薬剤分子内の官能基をマスクするために用いられる場合、当該薬剤をプロドラッグに転化する保護基の形態を指す。典型的には前駆部分は、in vivoで酵素的または非酵素的的手段により切断される結合（単数または複数）を介して薬剤に結合される。

【0091】

「保護基」とは、分子マスク中の反応性官能基に結合されると、官能基の反応性を低減または阻止する原子の群を指す。保護基の例は、Green et al., “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2nd ed. 1991)およびHarrison et al., “Compendium of Synthetic Organic Methods”, Vols. 1-8(John Wiley and Sons, 1971-1996)に見出され得る。代表的アミノ保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（「CBZ」）、tert-ブトキシカルボニル（「Boc」）、トリメチルシリル（「TMS」）、2-トリメチルシリルエタンスルホン（「SES」）、トリチルおよび置換化トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（「Fmoc」）、ニトロベラトリルオキシカルボニル（「NVOC」）等が挙げられるが、これらに限定されない。代表的ヒドロキシ保護基としては、ヒドロキシ基がアシル化されるかまたはアルキル化されるもの、例えばベンジルおよびトリチルエーテルならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテルおよびアリルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0092】

「置換化された」とは、1つまたはそれ以上の水素原子が、各々別々に、同一のまたは異なる置換基（単数または複数）で置換される基を指す。典型的置換基としては、 $-X$ 、 $-R^{29}$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^{29}$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^{29}R^{30}$ 、 $=NR^{29}$ 、 $-CX_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R^{29}$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2R^{29}$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^{29})(O^-)$ 、 $-OP(O)(OR^{29})(OR^{30})$ 、 $-C(O)R^{29}$ 、 $-C(S)R^{29}$ 、 $-C(O)OR^{29}$ 、 $-C(O)NR^{29}R^{30}$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR^{29}$ 、 $-NR^{31}C(O)NR^{29}R^{30}$ 、 $-NR^{31}C(S)NR^{29}R^{30}$ 、 $-NR^{31}C(NR^{29})NR^{29}R^{30}$ および $-C(NR^{29})NR^{29}R^{30}$ （式中、 X は各々別々に水素であり； R^{29} および R^{30} は、各々別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換化ヘテロアリールアルキル、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)R^{31}$ または $-S(O)_2R^{31}$ であるか、あるいは任意に R^{29} および R^{30} は、それらがともに結合される原子と一緒にシクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成し；そして R^{31} および R^{32} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロア

ルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換化ヘテロアリールアルキルである）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0093】

「運搬体タンパク質」とは、細胞におよび／または細胞を通して分子を運搬するのに直接または間接的役割を有するタンパク質を指す。例えば運搬体タンパク質は、溶質担体運搬体、補助運搬体、対向運搬体、ユニポーター、シンポーター、アンチポーター、ポンプ、平衡運搬体、濃縮運搬体、ならびに能動輸送、エネルギー依存性輸送、促進拡散、交換メカニズムおよび特定吸収メカニズムを媒介するその他のタンパク質であり得るが、しかしこれらに限定されない。運搬体タンパク質は、基質を認識し、そして担体媒介性運搬体によるまたは受容体媒介性運搬による細胞中へのその進入または細胞からの流出に作用する膜結合タンパク質であり得るが、しかしこれに限定されない。運搬体タンパク質は、細胞を通してのまたは細胞からの基質の交通に関与する細胞内発現タンパク質でもあり得るが、しかしこれに限定されない。運搬体タンパク質は、基質を直接的に運搬しないがしかし基質と結合し、受容体に近接してそれを保持する細胞の表面に露呈されるタンパク質または糖タンパク質、あるいは細胞中へのまたは細胞を通しての基質の進入に作用する運搬体タンパク質でもあり得るが、しかしこれらに限定されない。担体タンパク質の例としては、腸および肝臓胆汁酸運搬体、ジペプチド運搬体、オリゴペプチド運搬体、単純糖運搬体（例えばSGLT1）、リン酸塩運搬体、一カルボン酸運搬体、P-糖タンパク質運搬体、有機陰イオン運搬体（OAT）および有機陽イオン運搬体が挙げられる。受容体媒介性輸送タンパク質の例としては、ウイルス受容体、免疫グロブリン受容体、細菌毒素受容体、植物レクチン受容体、細菌接着受容体、ビタミン運搬体およびサイトカイン増殖因子受容体が挙げられる。

【0094】

任意の疾患または障害の「治療すること」または「治療」とは、一実施態様では、疾患または障害の改善（即ち疾患またはその臨床症状のうちの少なくとも1つの発症を抑止または低減すること）を指す。別の実施態様では、「治療すること」または「治療」とは、患者により識別可能でない少なくとも1つの物理的パラメーターの改善を指す。さらに別の実施態様では、「治療すること」または「治療」とは、物理的に（例えば識別可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば身体パラメーターの安定化）またはその両方で疾患または障害を抑制することを指す。さらに別の実施態様では、「治療すること」または「治療」とは、疾患または障害の開始を遅延することを指す。

【0095】

「治療的有効量」とは、疾患を治療するために患者に投与された場合に、疾患に対してこのような治療を実行するのに十分である化合物の量を意味する。「治療的有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに治療される患者の年齢、体重等によって変わる。

【0096】

ここで、本発明の好ましい実施態様を詳細に参照する。本発明を好ましい実施態様と結びつけて説明するが、しかし、本発明はこれらの好ましい実施態様に限定されるよう意図されない、と理解される。それとは逆に、添付の特許請求の範囲に記載されたような本発明の精神および範囲内に含まれ得るような代替物、修正および等価物を網羅するよう意図される。

【0097】

4. 2 本発明の化合物

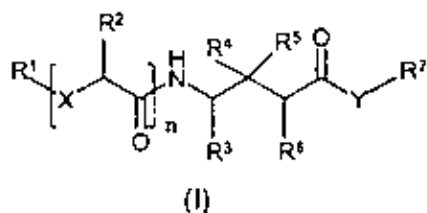
式(I)、(II)および(III)の化合物は、ある種の構造的特徴を共有する、ということを当業者は理解する。これらの化合物は、前駆部分が結合された全GABA類似体(即ち、 γ -アミノ酪酸誘導体)である。特に R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、XおよびYは、式(I)、(II)および(III)の化合物に見出される共通置換基である。

【0098】

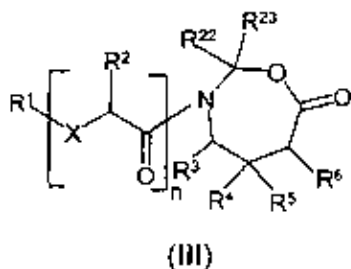
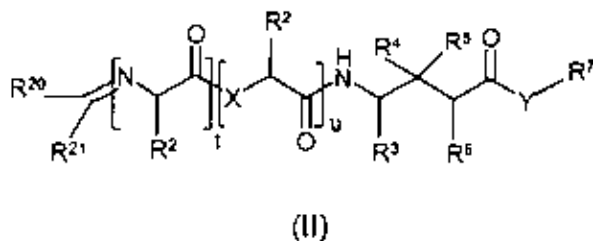
本発明の化合物としては、式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）または式（ⅠⅠⅠ）：

【0099】

【化11】



10



20

【0100】

（式中、 n 、 t 、 u 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} は前記と同様である）

30

の化合物、あるいはその製薬上許容可能な塩、水和物または溶媒和物が挙げられる。

【0101】

好ましい実施態様では、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）および（ⅠⅠⅠ）の化合物は以下の化合物を含まない：

R^3 および R^6 がともに水素である場合には、 R^4 および R^5 はともに水素でないかまたはともにメチルでなく；

式（Ⅰ）の化合物において、 n が 0 である場合、または n が 1 でありそして X が NR^{16} である場合には、 R^1 は水素はでなく；

式（Ⅰ）の化合物において、 R^1 、 R^7O- 、 $R^{24}C(O)-$ 、 $R^{25}C(O)-$ または $R^{25}O-$ は胆汁酸由来部分ではなく；

40

式（Ⅰ）の化合物において、 R^1 が $R^{24}C(O)-$ でありそして n が 0 である場合には、 R^{24} はメチル、tert-ブチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、ベンジル、フェニルまたは 2-（ベンゾイルオキシメチル）フェニルではなく；

式（Ⅰ）の化合物において、 R^1 が $R^{25}OC(O)-$ である場合には、 R^{25} は $R^{26}C(O)CR^{13}R^{14}-$ （ここで、 R^{26} は、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択される）ではなく；

式（Ⅰ）の化合物において、 R^1 が $R^{25}OC(O)-$ であり、そして n が 0 である場合

50

には、 R^{25} はメチル、*tert*-ブチルまたはベンジルではなく；

式(I)の化合物において、 n が0であり、そして R^1 が $R^{25}C(O)OCR^{13}R^{14}OC(O)-$ である場合には、 R^{13} または R^{14} が水素、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、カルバモイル、シクロアルコキシカルボニルまたは置換化シクロアルコキシカルボニルである場合、その他の R^{13} または R^{14} は水素でなく；

式(I)の化合物において、 n が1であり、 X がNHであり、 R^3 、 R^5 および R^6 が各々水素であり、そして R^4 がシクロヘキシルである場合には、 R^2 はベンジルではなく；

式(II)の化合物において、 t が1であり、 u が0である場合には、 R^{20} も R^{21} も2-ヒドロキシ-3-メチル-5-クロロフェニルではなく；そして

式(II)の化合物において、 u が1であり、そして X がOである場合には、 t は1である。

10

【0102】

式(I)、(II)および(III)の化合物の一実施態様では、 R^3 および R^6 が各々水素である場合には、 R^4 および R^5 はともに水素でないかまたはともにメチルでない。式(I)の化合物の一実施態様では、 n が0である場合、または n が1でありそして X が NR^{16} である場合には、 R^1 は水素でない。式(I)の化合物の別の実施態様では、 R^1 、 R^7O- 、 $R^{24}C(O)-$ 、 $R^{25}C(O)-$ も $R^{25}O-$ も胆汁酸由来部分ではない。式(I)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^1 が $R^{24}C(O)-$ でありそして n が0である場合には、 R^{24} はアルキル、置換化アルキル、アリールアルキル、アリールまたは置換化アリールではない。式(I)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^1 が $R^{24}C(O)-$ でありそして n が0である場合には、 R^{24} は C_{1-4} のアルカニル、ベンジル、フェニルまたは置換化フェニルではない。式(I)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^1 が $R^{24}C(O)-$ でありそして n が0である場合には、 R^{24} はメチル、*tert*-ブチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、ベンジル、フェニルまたは2-(ベンゾイルオキシメチル)-フェニルではない。式(I)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^1 が $R^{25}OC(O)-$ である場合には、 R^{25} は $R^{26}C(O)CR^{13}R^{14}-$ ではない。式(I)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^1 が $R^{25}OC(O)-$ でありそして n が0である場合には、 R^{25} はアルキルまたはアリールアルキルではない。式(I)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^1 が $R^{25}OC(O)-$ でそして n が0である場合には、 R^{25} は C_{1-4} のアルカニルまたはベンジルではない。式(I)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^1 が $R^{25}OC(O)-$ でありそして n が0である場合には、 R^{25} はメチル、*tert*-ブチルまたはベンジルではない。式(I)の化合物のさらに別の実施態様では、 n が0であり、そして R^1 が $R^{25}C(O)OCR^{13}R^{14}OC(O)-$ である場合には、 R^{13} または R^{14} が水素、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、カルバモイル、シクロアルコキシカルボニルまたは置換化シクロアルコキシカルボニルである場合、その他の R^{13} または R^{14} は水素でない。式(I)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^3 、 R^5 および R^6 が各々水素である場合には、 R^4 はシクロヘキシルでない。式(I)の化合物のさらに別の実施態様では、 n が1であり、 X がNHであり、 R^3 、 R^5 、 R^6 が各々水素であり、そして R^2 がベンジルである場合には、 R^4 はシクロヘキシルではない。

20

30

【0103】

式(II)の化合物の一実施態様では、 R^{20} も R^{21} も2-ヒドロキシ-3-メチル-5-クロロフェニルではない。式(II)の化合物の一実施態様では、 u が1であり、そして X がOである場合には、 t は1である。

40

【0104】

式(I)、(II)および(III)の化合物の一実施態様では、 n は0である。別の実施態様では、 n は1である。 n が1であり、そして X が NR^{16} である場合、好ましくは α -アミノ酸はL-立体化学配置を有する。

【0105】

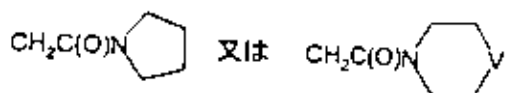
式(I)および(II)の化合物の別の実施態様では、 R^7 は、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルカニル、置換化アリールアルカニル、

50

シクロアルカニル、置換化シクロアルカニル、シクロヘテロアルカニルおよび置換化シクロヘテロアルカニルから成る群から選択される。好ましい実施態様では、YはOであり、そしてR⁷は水素である。さらに別の実施態様では、YはOであり、そしてR⁷はアルカニル、置換化アルカニル、アルケニル、置換化アルケニル、アリールまたは置換化アリールである。好ましくはR⁷は、メチル、エチル、ベンジル、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、

【0106】

【化12】



10

【0107】

(式中、VはOまたはCH₂である)

である。

【0108】

式(I)、(II)および(III)の化合物の好ましい一実施態様では、R²は、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択される。好ましくはR²は、水素、アルカニル、置換化アルカニル、アリール、置換化アリール、アリールアルカニル、置換化アリールアルカニル、シクロアルカニル、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルカニルから成る群から選択される。

20

【0109】

式(I)、(II)および(III)の化合物の別の実施態様では、XはNHであり、そしてR²は水素、シクロアルカニルまたはアルカニルである。好ましくはR²は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。別の実施態様では、XはNHであり、そしてR²は置換化アルカニルである。好ましくはR²は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 CH_2SH 、 $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ または $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ である。さらに別の実施態様では、XはNHであり、そしてR²は、アリール、アリールアルカニル、置換化アリールアルカニルおよびヘテロアリールアルカニルから成る群から選択される。好ましくはR²は、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-ブロモベンジル、2-イミダゾリルまたは2-インドリルである。さらに別の実施態様では、XはNR¹⁶であり、そしてR²およびR¹⁶はそれらが結合される原子と一緒になってシクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。好ましくはR²およびR¹⁶は、それらが結合される原子と一緒になってアゼチジン、ピロリジンまたはピペリジン環を形成する。

30

40

【0110】

式(I)、(II)および(III)の化合物のさらに別の実施態様では、R³およびR⁶は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、シクロアルキルおよび置換化シクロアルキルから成る群から選択される。好ましくはR³およびR⁶は別々に、水素およびアルカニルから成る群から選択される。さらに好ましくはR³は水素またはアルカニルであり、そしてR⁶は水素である。

50

【0111】

式(I)、(II)および(III)の化合物のさらに別の好ましい実施態様では、 R^4 および R^5 は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルおよび置換化シクロヘテロアルキルから成る群から選択される。好ましくは R^4 および R^5 は別々に、水素、アルカニルおよび置換化アルカニルから成る群から選択される。

【0112】

式(I)、(II)および(III)の化合物の別の実施態様では、 R^4 および R^5 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルカニルまたは置換化シクロアルカニル環を形成する。好ましくは R^4 および R^5 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロブチル、置換化シクロブチル、シクロペンチル、置換化シクロペンチル、シクロヘキシルまたは置換化シクロヘキシル環を形成する。別の実施態様では、 R^4 および R^5 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。さらに別の実施態様では、 R^4 および R^5 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、架橋化シクロアルキル環を形成する。

【0113】

式(I)の化合物の一実施態様では、 n は1であり、 R^1 は、 $R^{24}C(O)-$ または $R^{24}C(S)-$ であり、そして R^{24} は、アルキル、置換化アルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、アリール、置換化アリール、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである。好ましくは R^{24} は、メチル、エチル、2-プロピル、 t -ブチル、 $-CH_2OCH(CH_3)_2$ 、フェニルまたは3-ピリジルである。

【0114】

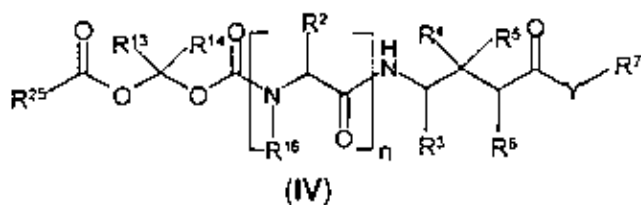
式(I)の化合物の別の実施態様では、 n は1であり、 R^1 は $R^{25}OC(O)-$ または $R^{25}SC(O)-$ であり、そして R^{25} はアルキル、置換化アルキル、ヘテロアルキル、アリール、置換化アリール、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである。好ましくは R^{25} は、エチル、2-プロピル、ネオペンチル、 $-CH_2OCH(CH_3)_2$ 、フェニルまたは2-ピリジルである。

【0115】

式(I)の化合物の好ましい一実施態様は、式(IV)：

【0116】

【化13】



【0117】

(式中、 n 、 Y 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} および R^{25} は前記と同様である)

の化合物、あるいはその製薬上許容可能な塩、水和物または溶媒和物を包含する。

【0118】

好ましい実施態様では、式(IV)の化合物は、以下の化合物を包含しない：

R^{13} または R^{14} が水素、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、カルバモイル、シクロアルコキシカルボニルまたは置換化シクロアルコキシカルボニルである場合には、その他の R^{13} または R^{14} は水素ではなく；

$R^{25}C(O)$ は胆汁酸由来の部分ではない

化合物。

【0119】

式(IV)の化合物の一実施態様では、 R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、アリール、アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロアルコキシカルボニルまたはヘテロアリールである（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである場合には、 R^{14} はメチルである）。さらに好ましくは R^{13} および R^{14} は別々に、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニル、ベンジル、フェネチルまたは3-ピリジルである。

10

【0120】

式(IV)の化合物の別の実施態様では、 R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルカニル、置換化アルカニル、シクロアルカニルまたは置換化シクロアルカニルである。好ましくは R^{13} および R^{14} は、水素、アルカニルまたはシクロアルカニルである。さらに好ましくは、 R^{13} および R^{14} は別々に、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。さらに好ましくは、 R^{13} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、そして R^{14} は水素であるか、あるいは R^{13} がメチルでそして R^{14} がメチルである。

20

【0121】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールである。さらに好ましくは R^{13} および R^{14} は別々に、水素、フェニル、ベンジル、フェネチルまたは3-ピリジルである。さらに好ましくは R^{13} はフェニル、ベンジル、フェネチルまたは3-ピリジルであり、そして R^{14} は水素である。

【0122】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはシクロアルコキシカルボニルである。好ましくは R^{13} がアルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである場合には、 R^{14} はメチルである。さらに好ましくは R^{13} はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルまたはシクロヘキシルオキシカルボニルであり、そして R^{14} はメチルである。

30

【0123】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{13} および R^{14} はそれらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。好ましくは R^{13} および R^{14} はそれらが結合される炭素原子と一緒に、シクロアルキル環を形成する。さらに好ましくは R^{13} および R^{14} はそれらが結合される炭素原子と一緒に、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル環を形成する。

40

【0124】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換化ヘテロアリールアルキルである。好ま

50

しくは R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたは3-ピリジルである。

【0125】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} はアシルまたは置換化アシルである。さらに好ましくは R^{25} は、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルまたはフェナセチルである。

【0126】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} はアルカニルまたは置換化アルカニルである。好ましくは R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチルまたは1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチルである。さらに好ましくは R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1, 1-ジメトキシエチルまたは1, 1-ジエトキシエチルである。

【0127】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールである。好ましくは R^{25} は、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリルまたは3-ピリジルである。

【0128】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} はシクロアルキルまたは置換化シクロアルキルである。さらに好ましくは R^{25} は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

【0129】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換化ヘテロアリールアルキルであり；そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル

、置換化アルコキシカルボニル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニル、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである(好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである場合には、 R^{14} はメチルである)。好ましくは R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、アリール、アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、シクロアルコキシカルボニルまたはヘテロアリールである(好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである場合には、 R^{14} はメチルである)。さらに好ましくは R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたは3-ピリジルであり；そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニル、ベンジル、フェネチルまたは3-ピリジルである。さらに好ましくは R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、シクロヘキシルまたは3-ピリジルであり；そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニル、ベンジル、フェネチルまたは3-ピリジルである。

【0130】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換化ヘテロアリールアルキルであり；そして R^{13} および R^{14} はそれらが結合される原子と一緒にあって、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。

好ましくは R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり；そして R^{13} および R^{14} はそれらが結合される原子と一緒にあって、シクロアルキルまたは置換化シクロアルキル環を形成する。さらに好ましくは R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサ-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサ-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサ-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサ-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサ-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたは3-ピリジルであり；そして R^{13} および R^{14} はそれらが結合される原子と一緒にあって、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル環を形成する。

【0131】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} はアシルまたは置換化アシルであり、そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニル、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである場合には、 R^{14} はメチルである）。好ましくは R^{25} はアセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルまたはフェナセチルであり；そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニル、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである場合には、 R^{14} はメチルである）。

【0132】

式(IV)の化合物のさらに別の好ましい実施態様では、 R^{25} はアルカニルまたは置換化アルカニルであり；そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニル、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである場合には、 R^{14} はメチルである）。好ましくは R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサ-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサ-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブ

チル、1-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサ-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサ-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-フェネチルまたは1-(1,3-ジオキサ-2-イル)-2-フェネチルであり；そしてR¹³およびR¹⁴は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニル、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである（好ましくは、R¹³がアルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである場合には、R¹⁴はメチルである）。

10

【0133】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、R²⁵は、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールであり；そしてR¹³およびR¹⁴は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニル、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである（好ましくはR¹³がアルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである場合には、R¹⁴はメチルである）。好ましくはR²⁵は、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリルまたは3-ピリジルであり；そしてR¹³およびR¹⁴は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニル、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである（好ましくは、R¹³がアルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである場合には、R¹⁴はメチルである）。

20

【0134】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、R²⁵は、シクロアルキルまたは置換化シクロアルキルであり；そしてR¹³およびR¹⁴は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニル、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである（好ましくはR¹³がアルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである場合には、R¹⁴はメチルである）。好ましくはR²⁵は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり；そしてR¹³およびR¹⁴は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロアルコキシカルボニル、置換化シクロアルコキシカルボニル、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである（好ましくは、R¹³がアルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルである場合には、R¹⁴はメチルである）。

30

40

【0135】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、R²⁵は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテ

50

ロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換化ヘテロアリールアルキルであり；そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールである。好ましくは R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルカニル、置換化アルカニル、シクロアルカニルまたは置換化シクロアルカニルである。さらに好ましくは R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。前記の実施態様において、 R^{25} は好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたは3-ピリジルである。

【0136】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり；そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールである。好ましくは R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールである。さらに好ましくは R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、フェニル、ベンジル、フェネチルまたは3-ピリジルである。前記の実施態様では、 R^{25} は好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたは3-ピリジルである。

【0137】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり；そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールである。好ましくは R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、そして R^{13} および R^{14} は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、カルバモイル、シクロアルコキシカルボニルまたは置換化シクロアルコキシカルボニルである（好ましくは R^{13} がアルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、カルバモイル、シクロアルコキシカルボニルまたは置換化シクロアルコキシカルボニルである場合には、 R^{14} はメチルであり、さらに好ましくは R^{13} がメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルまたはシクロヘキシルオキシカルボニルである場合、 R^{14} はメチルである）。前記の実施態様において、 R^{25} は好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたは3-ピリジルである。

【0138】

式(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、そして R^{13} および R^{14} はそれらが結合される原子と一緒にあって、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。好ましくは R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、そして R^{13} および R^{14} はそれらが結合される原子と一緒にあって、シクロアルキルまたは置換化シクロアルキル環を形成する。さらに好ましくは R^{25} は、アシル、置換化アシル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、そして R^{13} および R^{14} はそれらが結合される原子と一緒にあって、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル環を形成する。前記の実施態様では、 R^{25} は好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、

1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたは3-ピリジルである。

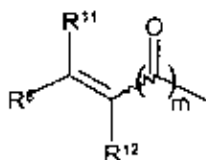
【0139】

式(I)および(III)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^1 は、

【0140】

10

【化14】



【0141】

20

(式中、 m は0であり、そして R^8 、 R^{11} および R^{12} は前記と同様である)である。

【0142】

式(I)および(III)の化合物の一実施態様では、 R^{11} はアシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニルまたはカルバモイルであり、 R^8 は水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキルまたはシアノであり、そして R^{12} は水素、アルコキシカルボニル、アルキル、置換化アルキル、アリールまたはアリールアルキルである。

【0143】

式(I)および(III)の化合物の別の実施態様では、 R^{11} は、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル、フェナセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-イソブチルカルバモイル、N-sec-ブチルカルバモイル、N-tert-ブチルカルバモイル、N-シクロペンチルカルバモイル、N-シクロヘキシルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-ベンジルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジイソプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル、N, N-ジベンジルカルバモイル、N-ピロリジニルカルバモイル、N-ピペリジニルカルバモイルおよびN-モルホリニルカルバモイルから成る群から選択される。さらに好ましくは R^{11} は、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル、フェナセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-ベンジルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N

30

40

50

ージエチルカルバモイル、N，Nージプロピルカルバモイル、Nーピロリジニルカルバモイル、NーピペリジニルカルバモイルおよびNーモルホリニルカルバモイルから成る群から選択される。

【0144】

式(I)および(III)の化合物のさらに別の実施態様では、R⁸は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルおよびシアノから成る群から選択される。さらに好ましくはR⁸は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびブトキシカルボニルから成る群から選択される。

10

【0145】

式(I)および(III)の化合物のさらに別の実施態様では、R¹²は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルから成る群から選択される。さらに好ましくはR¹²は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびブトキシカルボニルから成る群から選択される。

【0146】

20

式(I)および(III)の化合物のさらに別の実施態様では、R¹¹は、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキルから成る群から選択され、そしてR⁸およびR¹²はそれらが結合される炭素原子と一緒にになってシクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。好ましくはR¹¹は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびブトキシカルボニルから成る群から選択され、そしてR⁸およびR¹²はそれらが結合される炭素原子と一緒にになってシクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。さらに好ましくはR¹¹は水素またはメチルであり、そしてR⁸およびR¹²はそれらが結合される炭素原子と一緒にになって、シクロペントー1

30

【0147】

式(I)および(III)の化合物のさらに別の実施態様では、R¹²は、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキルから成る群から選択され、そしてR⁸およびR¹¹はそれらが結合される炭素原子と一緒にになってシクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。好ましくはR¹²は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびブトキシカルボニルから成る群から選択され、そしてR⁸およびR¹¹はそれらが結合される炭素原子と一緒にになってシクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。さらに好ましくはR¹²は水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびブトキシカルボニルから成る群から選択され、そしてR⁸およびR¹¹はそれらが結合される炭素原子と一緒にになってγーブチロラクトン、δーバレロラクトンまたは2，2ージメチルー1，3ージオキサンー4，6ージオン環を形成する。

40

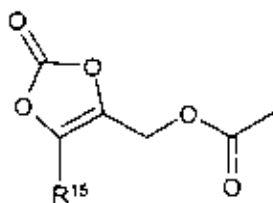
【0148】

式(I)および(III)の化合物のさらに別の実施態様では、R¹は、

【0149】

50

【化 1 5】



10

【0 1 5 0】

であり、そして R^{15} は、アルキル、置換化アルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、アリール、置換化アリール、ヘテロアリールおよび置換化ヘテロアリールから成る群から選択される。好ましくは R^{15} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジルまたは3-ピリジルである。

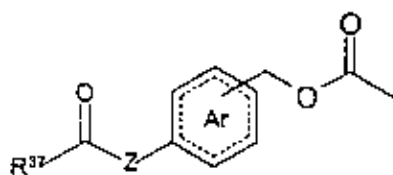
【0 1 5 1】

式 (I) および (I I I) の化合物のさらに別の実施態様では、 R^1 は以下のものである：

【0 1 5 2】

【化 1 6】

20



【0 1 5 3】

(式中、 R^{37} は、水素、アルキル、置換化アルキル、アシル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換化ヘテロアリールアルキルであり；

30

Z は O 、 N または S であり；そして

Ar はアリール、置換化アリール、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである)。好ましくは Z および $CH_2OC(O)-$ は互いに共役関係にある (例えば6員環系において1, 4または1, 2関連)。

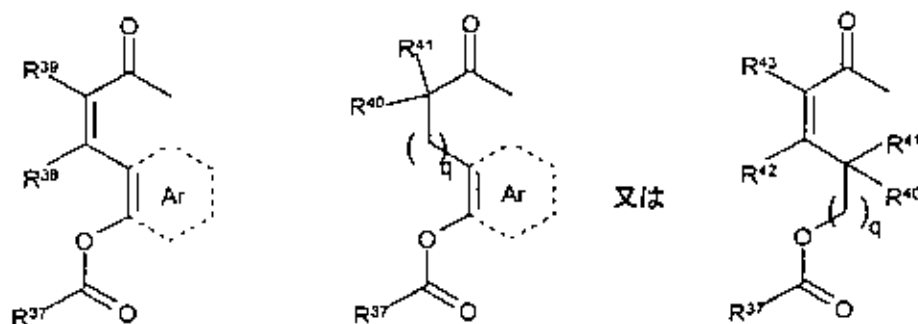
【0 1 5 4】

式 (I) および (I I I) のさらに別の実施態様では、 R^1 は以下のものである：

【0 1 5 5】

40

【化 1 7】



10

【0156】

(式中、qは0または1であり；

R³⁸およびR³⁹は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、シクロアルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、ヘテロアリールおよび置換化ヘテロアリールであり；

R⁴⁰およびR⁴¹は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、シクロアルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、ヘテロアリールおよび置換化ヘテロアリールであるか；あるいはそれらが結合される炭素原子と一緒にになってシクロアルキル環を形成し；

R⁴²およびR⁴³は別々に、アルキル、置換化アルキル、シクロアルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、ヘテロアリールおよび置換化アリールであるか；あるいはそれらが結合される炭素原子と一緒にになってアリール、置換化アリール、ヘテロアリールまたは置換化アリール環を形成し；

R³⁷は前記と同様である)。

20

【0157】

式(I)～(IV)の化合物の好ましい実施態様では、YはOであり、R³、R⁶およびR⁷は水素であり、そしてR⁴およびR⁵はそれらが結合される炭素原子と一緒にになって、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、架橋化シクロアルキルまたは置換化架橋化シクロアルキル環を形成する。式(I)～(IV)の化合物の別の好ましい実施態様では、R⁴およびR⁵はそれらが結合される炭素原子と一緒にになって、シクロアルキルまたは置換化シクロアルキル環を形成する。一実施態様では、nは0であり、tは0であり、そしてuは0である。別の実施態様では、nは1であり、そしてR²は、水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、t-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、2-イミダゾリル、2-インドリル、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H、-CH₂CONH₂、-CH₂CH₂CONH₂、-CH₂SC₂H₅、CH₂SH、-CH₂(CH₂)₃NH₂または-CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂である。さらに別の実施態様では、nは1であり、そしてR²およびR¹⁶はそれらが結合される原子と一緒にになって、ピロリジン環を形成する。

30

40

【0158】

式(I)～(IV)の化合物のさらに別の好ましい実施態様では、R⁴およびR⁵はそれらが結合される炭素原子と一緒にになって、シクロブチルまたは置換化シクロブチル環を形成する。好ましくは置換化シクロブチル環は、アルカニル、置換化アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシルおよびアルコキシカルボニルから成る群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される。

【0159】

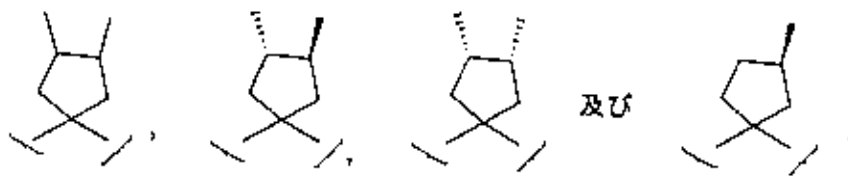
式(I)～(IV)の化合物のさらに別の好ましい実施態様では、R⁴およびR⁵はそれ

50

らが結合される炭素原子と一緒にあって、シクロペンチルまたは置換化シクロペンチル環を形成する。好ましくは置換化シクロペンチル環は、アルカニル、置換化アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシおよびアルコキシカルボニルで置換される。さらに好ましくはシクロペンチル環は、アルカニルで置換される。さらに好ましくはシクロペンチル環は、以下の：

【0160】

【化18】



10

【0161】

から成る群から選択される。

【0162】

好ましくは、前記の実施態様のさらに特定のバージョンでは、 R^7 は水素である。

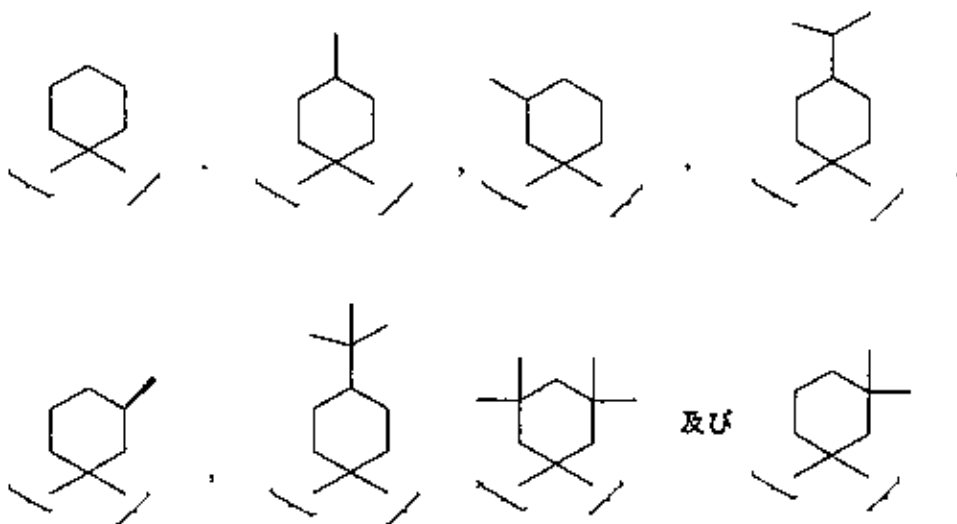
20

【0163】

式(I)～(IV)の化合物のさらに別の好ましい実施態様では、 R^4 および R^5 はそれらが結合される炭素原子と一緒にあって、シクロヘキシルまたは置換化シクロヘキシル環を形成する。好ましくはシクロヘキシル環は、アルカニル、置換化アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換される。さらに好ましくはシクロヘキシル環は、アルカニルで置換される。さらに好ましくはシクロヘキシル環は、以下の：

【0164】

【化19】



30

40

【0165】

から成る群から選択される。

50

【0166】

好ましくは前記の実施態様のさらに特定のバージョンでは、 R^7 は水素である。

【0167】

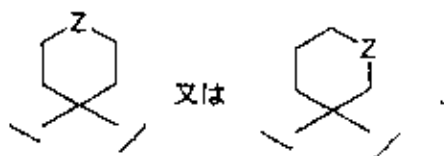
式(I)～(IV)の化合物のさらに別の好ましい実施態様では、 R^4 および R^5 はそれらが結合される炭素原子と一緒にあって、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。

【0168】

一実施態様では、 n は0である。別の実施態様では、 n は1であり、そして R^2 は、水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、2-イミダゾリル、2-インドリル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 CH_2SH 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ である。さらに別の実施態様では、 n は1であり、そして R^2 および R^{16} はそれらが結合される原子と一緒にあって、ピロリジン環を形成する。好ましくは R^4 および R^5 はそれらが結合される炭素原子と一緒にあって、シクロヘテロアルカニル環を形成する。さらに好ましくはシクロヘテロアルカニル環は、以下の：

【0169】

【化20】



【0170】

(式中、 Z は O 、 $\text{S}(\text{O})_p$ または NR^{18} であり；

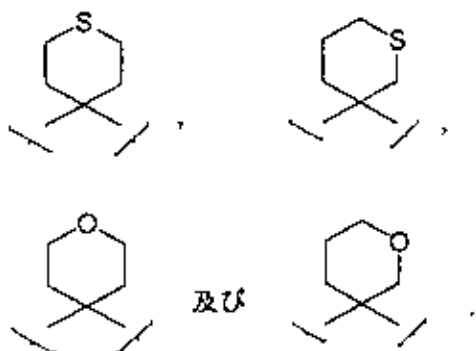
p は0、1または2であり；そして

R^{18} は、水素、アルキル、置換化アルキル、アシルおよびアルコキシカルボニルから成る群から選択される)

から成る群から選択される。さらに好ましくはシクロヘテロアルカニル環は、以下の：

【0171】

【化21】



【0172】

から成る群から選択される。

【0173】

好ましくは前記の実施態様のさらに特定のバージョンでは、 R^7 は水素である。

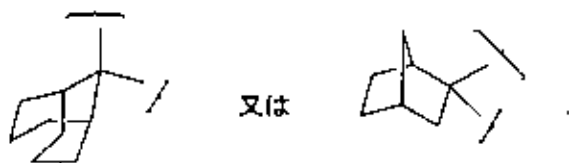
【0174】

式(I)～(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^4 および R^5 はそれらが結合される炭素原子と一緒にあって、架橋化シクロアルキル環を形成する。一実施態様では、 n は0である。別の実施態様では、 n は1であり、そして R^2 は、水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-ブロモベンジル、2-イミダゾリル、2-インドリル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 CH_2SH 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ である。別の実施態様では、 n は1であり、そして R^2 および R^{16} はそれらが結合される原子と一緒にあって、ピロリジン環を形成する。好ましくは架橋化シクロアルキル環は、以下の：

10

【0175】

【化22】



20

【0176】

である。

【0177】

好ましくは前記の実施態様のさらに特定のバージョンでは、 R^7 は水素である。

【0178】

式(I)～(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 Y はOであり、 R^6 および R^7 は水素であり、 R^4 はアルキルまたはシクロアルキルであり、 R^5 は水素またはアルキルであり、そして R^3 は水素またはアルキルである。一実施態様では、 n は0である。別の実施態様では、 n は1であり、そして R^2 は、水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-ブロモベンジル、2-イミダゾリル、2-インドリル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 CH_2SH 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ である。さらに別の実施態様では、 n は1であり、そして R^2 および R^{16} はそれらが結合される原子と一緒にあって、ピロリジン環を形成する。好ましくは R^4 はシクロアルキルであり、 R^5 は水素またはメチルであり、そして R^3 は水素またはメチルである。好ましくは R^3 は水素であり、 R^4 はイソブチルであり、 R^5 は水素である。

30

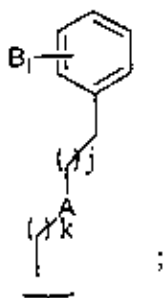
40

【0179】

式(I)～(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、 Y はOであり、 R^5 および R^7 は水素またはアルカニルであり、 R^3 および R^6 は水素であり、そして R^4 は置換化ヘテロアルキルである。好ましくは R^4 は、以下の：

【0180】

【化 2 3】



10

【0 1 8 1】

(式中、Aは NR^{19} 、OまたはSであり；

Bは、アルキル、置換化アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたはアミノであり；

R^{19} は、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアリールであり；

jは0～4の整数であり；

kは1～4の整数であり；そして

lは0～3の整数である)

20

である。

【0 1 8 2】

さらに好ましくはkは1である。

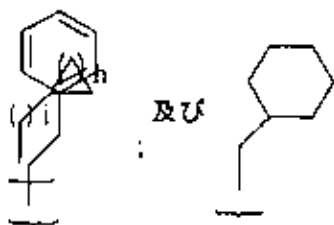
【0 1 8 3】

式(I)～(IV)の化合物のさらに別の実施態様では、YはOであり、 R^5 および R^7 は水素またはアルカニルであり、 R^3 および R^6 は水素であり、そして R^4 は置換化アルカニル、シクロアルカニルまたは置換化シクロアルカニルである。好ましくは R^4 は、以下の：

【0 1 8 4】

【化 2 4】

30



40

【0 1 8 5】

(式中、hは1～6の整数であり；そして

iは0～6の整数である)

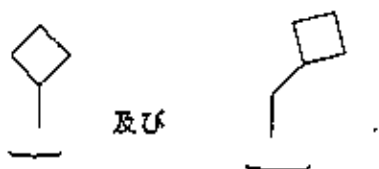
である。

【0 1 8 6】

さらに好ましくはhは1、2、3または4であり、そしてiは0または1である。さらに好ましくは R^4 は、以下の：

【0 1 8 7】

【化 2 5】



【0188】

10

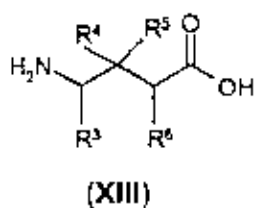
から成る群から選択される。

【0189】

好ましくは式 (I) ~ (IV) の化合物は、式 (XIII) :

【0190】

【化 2 6】



20

【0191】

の GABA 類似体由来するが、この場合、式 (XIII) の GABA 類似体は以下から成る群から選択される：

- 1-アミノメチル-1-シクロヘキサン酢酸；
- 1-アミノメチル-1-(3-メチルシクロヘキサン)酢酸；
- 1-アミノメチル-1-(4-メチルシクロヘキサン)酢酸；
- 1-アミノメチル-1-(4-イソプロピルシクロヘキサン)酢酸；
- 1-アミノメチル-1-(4-tert-ブチルシクロヘキサン)酢酸；
- 1-アミノメチル-1-(3,3-ジメチルシクロヘキサン)酢酸；
- 1-アミノメチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサン)酢酸；
- 1-アミノメチル-1-シクロペンタン酢酸；
- 1-アミノメチル-1-(3-メチルシクロペンタン)酢酸；
- 1-アミノメチル-1-(3,4-ジメチルシクロペンタン)酢酸；
- 7-アミノメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル酢酸；
- 9-アミノメチル-ビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル酢酸；
- 4-アミノメチル-4-(テトラヒドロピラン-4-イル)酢酸；
- 3-アミノメチル-3-(テトラヒドロピラン-3-イル)酢酸；
- 4-アミノメチル-4-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)酢酸；
- 3-アミノメチル-3-(テトラヒドロチオピラン-3-イル)酢酸；
- 3-アミノメチル-5-メチル-ヘキサン酸；
- 3-アミノメチル-5-メチル-ヘプタン酸；
- 3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸；
- 3-アミノメチル-5-メチル-ノナン酸；
- 3-アミノメチル-5-メチル-デカン酸；
- 3-アミノメチル-5-シクロプロピル-ヘキサン酸；
- 3-アミノメチル-5-シクロブチル-ヘキサン酸；

30

40

50

3-アミノメチル-5-シクロペンチル-ヘキサン酸；
 3-アミノメチル-5-シクロヘキシル-ヘキサン酸；
 3-アミノメチル-5-フェニル-ヘキサン酸；
 3-アミノメチル-5-フェニル-ペンタン酸；
 3-アミノメチル-4-シクロブチル-酪酸；
 3-アミノメチル-4-シクロペンチル-酪酸；
 3-アミノメチル-4-シクロヘキシル-酪酸；
 3-アミノメチル-4-フェノキシ-酪酸；
 3-アミノメチル-5-フェノキシ-ヘキサン酸；および
 3-アミノメチル-5-ベンジルスルファニル-ペンタン酸。

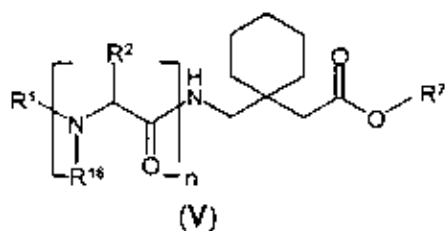
10

【0192】

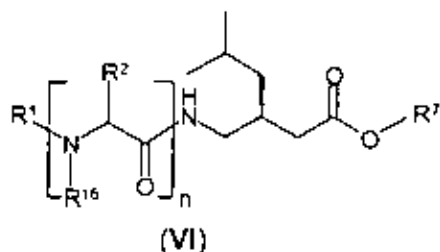
式（I）の特に好ましい実施態様は、式（V）および（VI）：

【0193】

【化27】



20



30

【0194】

(式中、R¹、R²、R⁷およびR¹⁶は前記と同様である)
 の化合物を包含する。

【0195】

式（V）および（VI）の化合物の一実施態様では、nは0である。別の実施態様では、nは1であり、そしてR²は、水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、t-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-ブロモベンジル、2-イミダゾリル、2-インドリル、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H、-CH₂CONH₂、-CH₂CH₂CONH₂、-CH₂CH₂SCH₃、CH₂SH、-CH₂(CH₂)₃NH₂または-CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂である。好ましくは前記の実施態様では、R⁷は水素である。

40

【0196】

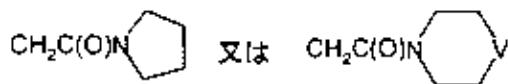
式（V）および（VI）の化合物の別の実施態様では、nは1であり、R¹はR²⁴C(O)-またはR²⁴C(S)-であり、そしてR²⁴は、アルキル、置換化アルキル、ヘテロアルキル、アリール、置換化アリール、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリールである。好ましくはR²⁴は、メチル、エチル、2-プロピル、t-ブチル、-CH₂OCH(CH₃)₂、フェニルまたは3-ピリジルである。好ましくはこの実施態様においては、R⁷は水素、アルカニル、置換化アルカニル、アルケニル、置換化アルケニル、アリールまた

50

は置換化アリールである。さらに好ましくは R^7 は、水素、メチル、エチル、ベンジル、
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、

【0197】

【化28】



10

【0198】

(式中、VはOまたは CH_2 である)である。

【0199】

最も好ましくは、 R^7 は水素である。

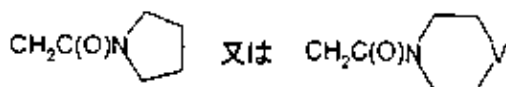
【0200】

式(V)および(VI)の化合物のさらに別の実施態様では、nは1であり、 R^1 は R^{25}
 $\text{OC}(\text{O})-$ または $R^{25}\text{SC}(\text{O})-$ であり、そして R^{25} はアルキル、置換化アルキル、
 ヘテロアルキル、アリール、置換化アリール、ヘテロアリールまたは置換化ヘテロアリール
 である。好ましくは R^{25} は、エチル、2-プロピル、ネオペンチル、 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{C}$
 $\text{H}_3)_2$ 、フェニルまたは2-ピリジルである。好ましくはこの実施態様では、 R^7 は、水素
 、アルカニル、置換化アルカニル、アルケニル、置換化アルケニル、アリールまたは置換
 化アリールである。さらに好ましくは R^7 は、水素、メチル、エチル、ベンジル、 $-\text{C}(\text{C}$
 $\text{H}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、

20

【0201】

【化29】



30

【0202】

(式中、VはOまたは CH_2 である)である。

【0203】

最も好ましくは R^7 は水素である。

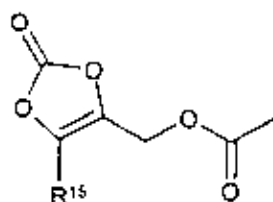
【0204】

式(V)および(VI)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^1 は、

【0205】

【化30】

40



【0206】

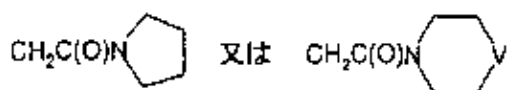
50

であり、そして R^{15} は、アルキル、置換化アルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、アリール、置換化アリール、ヘテロアリールおよび置換化ヘテロアリールから成る群から選択される。好ましくは R^{15} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジルまたは3-ピリジルである。この実施態様のさらに特定のバージョンでは、 R^7 は、水素、アルカニル、置換化アルカニル、アルケニル、置換化アルケニル、アリールまたは置換化アリールである。さらに好ましくは R^7 は、水素、メチル、エチル、ベンジル、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、

【0207】

【化31】

10



【0208】

(式中、VはOまたは CH_2 である)である。

【0209】

最も好ましくは R^7 は水素である。

20

【0210】

式(V)および(VI)の化合物の特に好ましい実施態様は、以下の：

1- { [(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-エン-4-イル)メトキシ]カルボニル} アミノメチル} - 1-シクロヘキサン酢酸；および

3- { [(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-エン-4-イル)メトキシ]カルボニル} アミノメチル} - 5-メチル-ヘキサン酸から成る群から選択される化合物である。

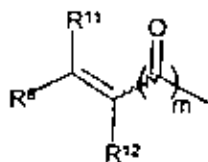
【0211】

式(V)および(VI)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^1 は、

【0212】

【化32】

30



【0213】

(m は0であり、そして R^8 、 R^{11} および R^{12} は前記と同様である)である。式(V)および(VI)の化合物の一実施態様では、 R^{11} はアシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、カルバモイルまたは置換化カルバモイルであり、 R^8 は水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキルまたはシアノであり、そして R^{12} は水素、アルコキシカルボニル、アルキル、置換化アルキル、アリールまたはアリールアルキルである。式(V)および(VI)の化合物の別の実施態様では、 R^{11} は、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル、フェナセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、

40

50

t e r t -ブトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-イソブチルカルバモイル、N-s e c -ブチルカルバモイル、N-t e r t -ブチルカルバモイル、N-シクロペンチルカルバモイル、N-シクロヘキシルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-ベンジルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジイソプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル、N, N-ジベンジルカルバモイル、N-ピロリジニルカルバモイル、N-ピペリジニルカルバモイルおよびN-モルホリニルカルバモイルから成る群から選択される。式(V)および(VI)の化合物のさらに別の実施態様では、R¹¹は、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、シクロヘキサニルカルボニル、ベンゾイル、フェナセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-ベンジルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N-ピロリジニルカルバモイル、N-ピペリジニルカルバモイルおよびN-モルホリニルカルバモイルから成る群から選択される。

10

20

【0214】

式(V)および(VI)の化合物の一実施態様では、R⁸は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルおよびシアノから成る群から選択される。好ましくはR⁸は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびブトキシカルボニルから成る群から選択される。

【0215】

式(V)および(VI)の化合物のさらに別の実施態様では、R¹²は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルから成る群から選択される。好ましくはR¹²は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびブトキシカルボニルから成る群から選択される。

30

【0216】

式(V)および(VI)の化合物のさらに別の実施態様では、R¹¹は、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキルから成る群から選択され、そしてR⁸およびR¹²はそれらが結合される炭素原子と一緒になってシクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。好ましくはR¹¹は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびブトキシカルボニルから成る群から選択され、そしてR⁸およびR¹²はそれらが結合される炭素原子と一緒になってシクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。さらに好ましくはR¹¹は水素またはメチルであり、そしてR⁸およびR¹²はそれらが結合される炭素原子と一緒になって、2-シクロペンテン-1-オン、2-シクロヘキセン-1-オン、2-(5H)-フラノンまたは5, 6-ジヒドロピラン-2-オン環を形成する。

40

【0217】

式(V)および(VI)の化合物のさらに別の実施態様では、R¹²は、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、置換化アルキル、アリール、アリールアルキルから成る群から

50

選択され、そして R^8 および R^{11} はそれらが結合される炭素原子と一緒にあってシクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。好ましくは R^{12} は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびブトキシカルボニルから成る群から選択され、そして R^8 および R^{11} はそれらが結合される炭素原子と一緒にあってシクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換化シクロヘテロアルキル環を形成する。さらに好ましくは R^{12} は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびブトキシカルボニルから成る群から選択され、そして R^8 および R^{11} はそれらが結合される炭素原子と一緒にあって γ -ブチロラクトン、 δ -バレロラクトンまたは2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサ-4, 6-ジオン環を形成する。

10

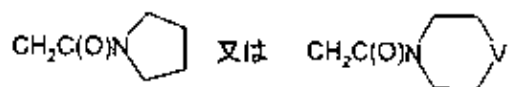
【0218】

式(V)および(VI)の化合物の前記の実施態様のさらに特定のバージョンでは、 R^7 は水素、アルカニル、置換化アルカニル、アルケニル、置換化アルケニル、アリールまたは置換化アリールである。さらに好ましくは R^7 は、水素、メチル、エチル、ベンジル、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、

【0219】

【化33】

20



【0220】

(式中、VはOまたは CH_2 である)である。

【0221】

最も好ましくは R^7 は水素である。

【0222】

式(V)および(VI)の化合物の特に好ましい実施態様は、以下の：

30

ピペリジニウム1- { (1-メチル-3-オキソブト-1-エニル) アミノメチル }
-1-シクロヘキサナセテート；

ピペリジニウム1- { 1- [(2-オキソテトラヒドロフラン3-イリデン) エチル]
アミノメチル } -1-シクロヘキサナセテート；

ピペリジニウム1- { (2-カルボメトキシシクロペント-1-エニル) アミノメチル }
-1-シクロヘキサナセテート；および

ピペリジニウム1- { (1-メチル-2- (エトキシカルボニル) -3-エトキシ-3-
オキソプロプ-1-エニル) アミノメチル } -1-シクロヘキサナセテート；

から成る群から選択される化合物である。

【0223】

40

特に好ましい実施態様では、式(IV)の化合物は、式(VII)または(VIII)：
：

【0224】

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^{25} \text{C}(=\text{O}) \text{O} \text{C}(\text{R}^{13}) \text{C}(\text{R}^{14}) \text{O} \text{C}(=\text{O}) \text{N} \left[\text{C}(\text{R}^2) \text{C}(=\text{O}) \text{N}(\text{R}^{16}) \right]_n \text{CH}_2 \text{C}_6\text{H}_{10} \text{CH}_2 \text{C}(=\text{O}) \text{OR}^7 \\
 \text{(VII)}
 \end{array}$$
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^{25} \text{C}(=\text{O}) \text{O} \text{C}(\text{R}^{13}) \text{O} \text{C}(=\text{O}) \text{N}(\text{R}^{16}) \text{CH}(\text{R}^2) \text{C}(=\text{O}) \text{N} \text{CH}_2 \text{CH}(\text{R}^1) \text{CH}_2 \text{C}(=\text{O}) \text{OR}^3 \\
 \text{[N(R}^{16})\text{CH(R}^2\text{)C(=O)]}_n \\
 \text{(VIII)}
 \end{array}$$

20

【 0 2 2 6 】

R¹³またはR¹⁴が水素、アルコキシカルボニル、置換化アルコキシカルボニル、カルバモイル、シクロアルコキシカルボニルまたは置換化シクロアルコキシカルボニルである場合には、その他のR¹³またはR¹⁴は水素ではなく；そして

30

式(VII)および(VIII)の化合物の一実施態様では、nは0である。別の実施態様では、nは1である。nが1である場合、好ましくは α -アミノ酸はL-立体化学配置を有する。

式(VII)および(VIII)の化合物の別の実施態様では、R⁷は水素、アルカニル、置換化アルカニル、アルケニル、置換化アルケニル、アリールまたは置換化アリールである。好ましくはR⁷は、水素、メチル、エチル、ベンジル、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、

40

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$  又は $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$ 

(式中、VはOまたはCH₃である)である。

50

最も好ましくはR⁷は水素である。

【0232】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、nは0である。
式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、nは1であり、R¹⁶は水素であり、そしてR²は水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-ブロモベンジル、2-イミダゾリル、2-インドリル、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H、-CH₂CONH₂、-CH₂CH₂CONH₂、-CH₂CH₂SCH₃、CH₂SH、-CH₂(CH₂)₃NH₂または-CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂である。好ましくはR¹⁶は水素であり、そしてR²は、
10 水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロヘキシル、フェニルまたはベンジルである。さらに別の実施態様では、nは1であり、そしてR²およびR¹⁶はそれらが結合される原子と一緒にあって、ピロリジン環を形成する。

【0233】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、R²⁵は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサ
20 ン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、R¹³はメチルであり、そしてR¹⁴は水素である。
30

【0234】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、R²⁵は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサ
40 ン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、R¹³はエチルであり、そしてR¹⁴は水素である。

【0235】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、R²⁵は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、
50

イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、R¹³はプロピルであり、そしてR¹⁴は水素である。

10

【0236】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、R²⁵は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、R¹³はイソプロピルであり、そしてR¹⁴は水素である。

20

30

【0237】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、R²⁵は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、R¹³はブチルであり、そしてR¹⁴は水素である。

40

【0238】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、R²⁵は、メチル

50

、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、R¹³はイソブチルであり、そしてR¹⁴は水素である。

【0239】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、R²⁵は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、R¹³はsec-ブチルであり、そしてR¹⁴は水素である。

【0240】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、R²⁵は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、R¹³はtert-ブチルであり、そしてR¹⁴は水素である。

【0241】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベン
 ジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はシクロペンチルであり、そして R^{14} は水素である。

10

【0242】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベン
 ジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はシクロヘキシルであり、そして R^{14} は水素である。

20

30

【0243】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベン
 ジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はメチルであり、そして R^{14} はメチルである。

40

50

【0244】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はメトキシカルボニルであり、そして R^{14} はメチルである。

10

【0245】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はエトキシカルボニルであり、そして R^{14} はメチルである。

20

30

【0246】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群

40

50

から選択され、 R^{13} はプロポキシカルボニルであり、そして R^{14} はメチルである。

【0247】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はイソプロポキシカルボニルであり、そして R^{14} はメチルである。

【0248】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はブトキシカルボニルであり、そして R^{14} はメチルである。

【0249】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロブ

ロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はイソブトキシカルボニルであり、そして R^{14} はメチルである。

【0250】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はsec-ブトキシカルボニルであり、そして R^{14} はメチルである。

【0251】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はtert-ブトキシカルボニルであり、そして R^{14} はメチルである。

【0252】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はtert-ブトキシカルボニルであり、そして R^{14} はメチルである。

2-イル) - 2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はシクロヘキシルオキシカルボニルであり、そして R^{14} はメチルである。

【0253】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はフェニルであり、そして R^{14} は水素である。

【0254】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、 R^{13} はベンジルであり、そして R^{14} は水素である。

【0255】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{25} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベン

ジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、R¹³はフェネチルであり、そしてR¹⁴は水素である。

【0256】

式(VII)および(VIII)の化合物のさらに別の実施態様では、R²⁵は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1, 1-ジメトキシエチル、1, 1-ジエトキシエチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1, 1-ジメトキシプロピル、1, 1-ジエトキシプロピル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1, 1-ジメトキシブチル、1, 1-ジエトキシブチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1, 1-ジメトキシベンジル、1, 1-ジエトキシベンジル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1, 1-ジメトキシ-2-フェネチル、1, 1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1, 3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルから成る群から選択され、R¹³は3-ピリジルであり、そしてR¹⁴は水素である。

【0257】

式(VII)および(VIII)の化合物の特に好ましい実施態様としては、以下のものからなる群から選択される化合物が挙げられる：

1- {[(α-アセトキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸；

1- {[(α-プロパノイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸；

1- {[(α-ブタノイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸；

1- {[(α-イソブタノイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸；

1- {[(α-ピバロキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸；

1- {[(α-ベンゾイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸；

1- {[(α-アセトキシブトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸；

1- {[(α-ブタノイルオキシブトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸；

1- {[(α-イソブタノイルオキシブトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸；

1- {[(α-ベンゾイルオキシブトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸；

1- {[(α-アセトキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸；

1- {[(α-プロパノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-ブタノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-イソブタノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-ピバロキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-2, 2-ジエトキシプロパノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) プロパノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル) オキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-ベンゾイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-ニコチノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-アセトキシイソプロポキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-ブタノイルオキシイソプロポキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-イソブタノイルオキシイソプロポキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-ベンゾイルオキシイソプロポキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-アセトキシベンジルオキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(α-ベンゾイルオキシベンジルオキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(1-(3-メチルブタノイルオキシ) -2-フェニルエトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [(1-ベンゾイルオキシ-2-フェニルエトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

1- { [N-[(α-イソブタノイルオキシエトキシ) カルボニル] -4-ブロモフェニルアラニニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸；

3- { [(α-イソブタノイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 5-メチルヘキサン酸；

3- { [(α-イソブタノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 5-メチルヘキサン酸；

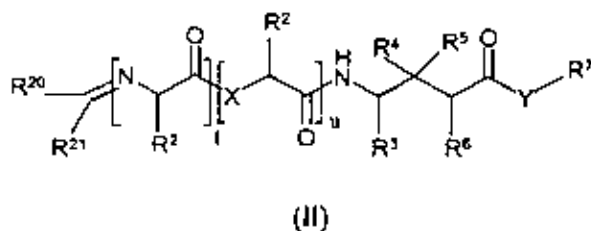
3- { [(α-ベンゾイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 5-メチルヘキサン酸。

【0258】

一実施態様では、本発明の化合物は、式 (II)：

【0259】

【化 3 6】



10

【0 2 6 0】

の構造を有する。

【0 2 6 1】

式 (I I) の化合物の一実施態様では、 R^3 、 R^5 および R^6 が水素である場合、 R^4 はフェニルまたは置換化フェニルではない。さらに好ましくは、 R^4 は4-クロロフェニルではない。

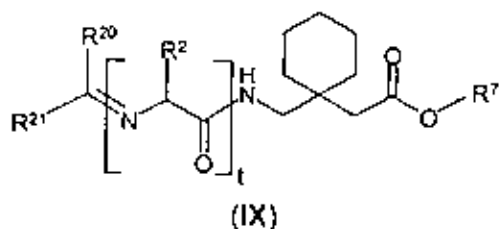
【0 2 6 2】

好ましい実施態様では、式 (I I) の化合物は、式 (I X) および (X) の構造を有する：

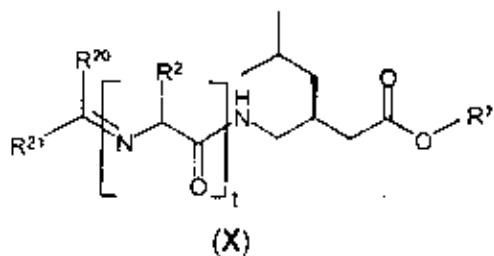
20

【0 2 6 3】

【化 3 7】



30



40

【0 2 6 4】

式 (I X) および (X) の化合物の一実施態様では、 t は1である。別の実施態様では、 t は1であり、そして R^2 は水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-ブロモベンジル、2-イミダゾリル、2-インドリル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ または $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ である。

【0 2 6 5】

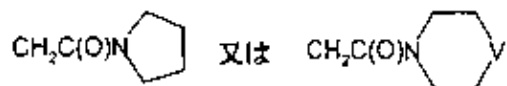
式 (I X) および (X) の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{20} および R^{21} は別々に

50

、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、ヘテロアリールおよび置換化ヘテロアリールから成る群から選択される。好ましくは R^{20} および R^{21} は別々に、アルキル、置換化アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択される。一実施態様では、 R^{20} はメチルであり、そして R^{21} はメチルである。好ましくはこの最後の実施態様では、 R^7 は水素、メチル、エチル、ベンジル、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、

【0266】

【化38】



【0267】

(式中、VはOまたは CH_2 である)
である。

【0268】

最も好ましくは、 R^7 は水素である。

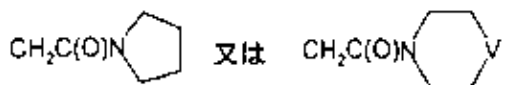
【0269】

20

式(I X)および(X)の化合物の別の実施態様では、 R^{20} および R^{21} はそれらが結合される炭素原子と一緒にシクロアルキルまたは置換化シクロアルキル環を形成する。一実施態様では、 R^{20} および R^{21} はそれらが結合される炭素原子と一緒にシクロアルキル環を形成する。好ましくはこの最後の実施態様では、 R^7 は水素、メチル、エチル、ベンジル、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、

【0270】

【化39】



【0271】

(式中、VはOまたは CH_2 である)
である。

【0272】

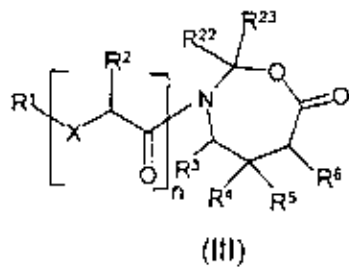
最も好ましくは、 R^7 は水素である。

【0273】

一実施態様では、本発明の化合物は、式(I I I)の構造を有する：

【0274】

【化 4 0】



10

【0 2 7 5】

式 (I I I) の化合物の一実施態様では、 n は 1 であり、 R^1 は水素であり、そして R^2 はアリールアルキルである。好ましくは R^2 はベンジルである。式 (I I I) の化合物の別の実施態様では、 n は 0 であり、そして R^1 は $R^{25}OC(O)-$ である。好ましくは R^{25} は、アルキルまたは置換化アルキルである。さらに好ましくは、 R^{25} はエチルである。式 (I I I) の化合物のさらに別の実施態様では、 R^{22} および R^{23} は水素である。さらに別の実施態様では、 R^{22} および R^{23} は、アルキルまたは置換化アルキルである。好ましくは R^{22} および R^{23} はメチルである。

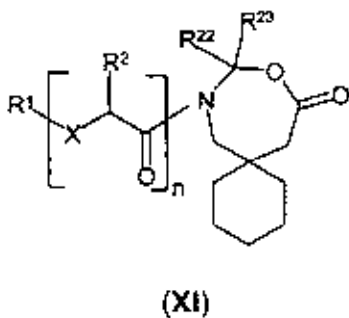
20

【0 2 7 6】

好ましい実施態様では、式 (I I I) の化合物は、式 (X I) :

【0 2 7 7】

【化 4 1】



30

【0 2 7 8】

の構造を有する。

【0 2 7 9】

式 (X I) の化合物の一実施態様では、 n は 1 であり、 X は NH であり、 Y は O であり、 R^1 は水素であり、 R^2 はベンジルであり、 R^{22} はメチルであり、そして R^{23} はメチルである。別の実施態様では、 n は 0 であり、 Y は O であり、 R^1 は $R^{25}OC(O)-$ であり、 R^{25} はエチルであり、 R^{22} は水素であり、そして R^{23} は水素である。

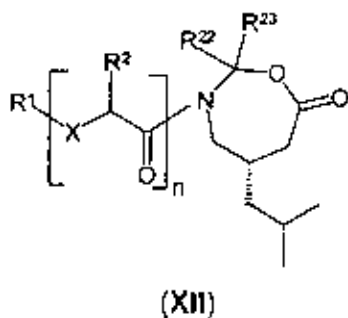
40

【0 2 8 0】

別の実施態様では、式 (I I I) の化合物は、式 (X I I) :

【0 2 8 1】

【化 4 2】



10

【0282】

の構造を有する。

【0283】

式 (X I I) の化合物の一実施態様では、 n は 1 であり、 X は NH であり、 Y は O であり、 R^1 は水素であり、 R^2 はベンジルであり、 R^{22} はメチルであり、そして R^{23} はメチルである。別の実施態様では、 n は 0 であり、 Y は O であり、 R^1 は $R^{25}OC(O)-$ であり、 R^{25} はエチルであり、 R^{22} は水素であり、そして R^{23} は水素である。

20

【0284】

本発明は、治療を必要とする患者への投与のための $GABA$ 類似体誘導体 $M-G$ (ここで、 M は前駆部分であり、そして G は $GABA$ 類似体 $H-G$ (ここで、 H は水素である) に由来する) である) も含む。前駆部分 M は、 G およびその任意の代謝産物から一旦切断されると、 0.2 mmol/kg/日 より多いラットにおける発癌性毒性用量 (TD_{50}) を示す。前駆部分 M は、ラットへの結腸投与時に、*in vivo* で十分な率で G から切断されて、以下の：

(i) 等モル用量の $H-G$ を結腸投与することにより達成される血漿中の $H-G$ の C_{max} の少なくとも 120% という血漿中 $H-G$ 最大濃度 (C_{max})、および

(ii) 等モル用量の $H-G$ を結腸投与することにより達成される AUC の少なくとも 120% である AUC を生じる。

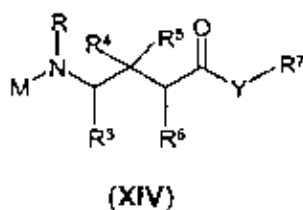
30

【0285】

好ましくは $M-G$ は、式 (X I V) :

【0286】

【化 4 3】



40

【0287】

(M は前駆部分であり；

 Y は O または S であり； R は、水素であるか、または R および R^6 はそれらが結合される原子と一緒になってア

50

ゼチジン、置換化アゼチジン、ピロリジンまたは置換化ピロリジン環を形成し；

R^3 および R^6 は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択され；

R^4 および R^5 は別々に、水素、アルキル、置換化アルキル、アシル、置換化アシル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択されるか、あるいは任意に R^4 および R^5 はそれらが結合される炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキルまたは架橋化シクロアルキル環を形成し；

R^7 は、水素、アルキル、置換化アルキル、アリール、置換化アリール、アリールアルキル、置換化アリールアルキル、シクロアルキル、置換化シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換化シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換化ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換化ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換化ヘテロアリールアルキルから成る群から選択される)

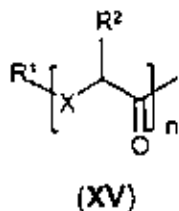
の構造を有するか、あるいはその製薬上許容可能な塩、水和物または溶媒和物である。

【0288】

好ましい一実施態様では、Mは、式(XV)：

【0289】

【化44】



【0290】

(式中、 n 、 X 、 R^1 および R^2 は前記と同様である)

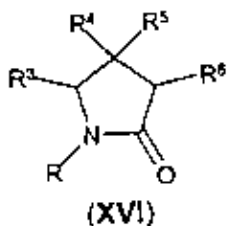
の構造を有する。

【0291】

一実施態様では、 $M-G$ は、 $H-G$ が、 M から一旦切断されると、式(XVI)：

【0292】

【化45】



【0293】

(式中、Rは水素であり、そしてR³、R⁴、R⁵およびR⁶は前記と同様である)の構造を有するラクタムを実質的に含有しない化合物を包含する。

【0294】

好ましくは前駆部分MまたはMから生成される任意の代謝産物は、G-Mの切断時にホルムアルデヒドまたはピルビン酸を生成しない。一実施態様では、Mは、ラットへの結腸投与時に、in vivoで十分な率でGから切断されて、等モル用量のH-Gを結腸投与することにより達成される血漿中のH-GのC_{max}の少なくとも200%、もっとも好ましくは少なくとも1000%という血漿中H-GのC_{max}を生じる。好ましくは前駆部分は、ラットへの結腸投与時に、in vivoで十分な率でGから切断されて、等モル用量のH-Gを結腸投与することにより達成される血漿中のH-GのAUCの少なくとも200%、もっとも好ましくは少なくとも500%という血漿中H-GのAUCを生じる。別の実施態様では、前駆部分Mは、ラットへの結腸投与時に、in vivoで十分な率でGから切断されて、約60 μmol当量のH-G/kgの用量で(例えば浸透圧ミニポンプ装置を用いて)イヌへの経口投与後に、in vivoで十分な率でH-Gから切断されて、同一方式投与後に等モル用量のH-Gから達成されるH-Gの血漿濃度の少なくとも200%の12時間後投与時のH-Gの血漿濃度を生じる。

10

【0295】

4. 3 本発明の化合物の合成

本発明の化合物は、スキーム1～17に示した合成方法により得られる。本発明の化合物への好ましい合成経路は、GABA類似体に前駆部分を結合することから成る、と当業者は理解する。GABA類似体の合成に関して、多数の方法が当業界で記載されてきた(例えば、米国特許第4,024,175号(Satzinger等); 米国特許第5,563,175号(Silverman等); 米国特許第6,020,370号(Horwell等); 米国特許第6,028,214号(Silverman等); 米国特許第6,103,932号(Horwell等); 米国特許第6,117,906号(Silverman等); 国際公告WO 92/09560(Silverman等); 国際公告WO 93/23383(Silverman等); 国際公告WO 97/29101(Horwell等); 国際公告WO 97/33858(Horwell等); 国際公告WO 97/33859(Horwell等); 国際公告WO 98/17627(Bryans等); 国際公告WO 99/08671(Guglietta等); 国際公告WO 99/21824(Bryans等); 国際公告WO 99/31057(Bryans等); 国際公告WO 99/31074(Belliotti等); 国際公告WO 99/31075(Bryans等); 国際公告WO 99/61424(Bryans等); 国際公告WO 00/15611(Bryans等); 国際公告WO 00/31020(Bryans等); 国際公告WO 00/50027(Bryans等)参照)。GABA類似体の合成に関してその他の方法が当業界で既知であり、これは当業者に容易に許容可能である。本明細書中に記載された前駆部分は当業界で既知であり、確立された手法により調製され、GABA類似体に結合され得る(例えばGreen et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2nd ed. 1991); Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8(John Wiley and Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry", "Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany; Feiser et al., "Reagents for Organic Synthesis," Volumes 1-17, Wiley Interscience; Trost et al., "Comprehensive Organic Synthesis," Pergamon Press, 1991; "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry," Volumes 1-45, Karger, 1991; March, "Advanced Organic Chemistry," Wiley Interscience, 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishers, 1989; Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis," John Wiley & Sons, 1995, Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," Springer Verlag, 1984; Bodanzsky, "Practice of Peptide Synthesis," Springer Verlag, 1984参照)。

20

30

40

【0296】

したがって本発明の化合物およびその中間体を調製するために有用な出発物質は市販されており、あるいは周知の合成方法により調製され得る。本明細書中に記載されたプロドラッグの合成のためのその他の方法は、当業界で記載されているか、あるいは前記の参考

50

文献を考慮して当業者には容易に明らかになり、そして本発明の化合物を合成するために用いられ得る。したがって本明細書中のスキームに示された方法は、包括的というよりむしろ例証的である。

【0297】

下記のスキームのいずれかにおいて、GABA類似体のアミノ基が前駆部分またはその他の保護基で官能化された後、カルボン酸基は、当業者に周知の多数の合成方法によりエステルまたはチオエステルに転化され得る。好ましい一実施態様では、GABA類似体は、カップリング試薬（例えばカルボジイミドおよびジメチルアミノピリジン）の存在下でアルコールまたはチオールと反応して、エステルを提供し得る。別の好ましい実施態様では、GABA類似体は塩基の存在下でアルキルハリドと反応して、エステルを生じ得る。GABA類似体をエステルまたはチオエステルに転化するためのその他の方法は、本明細書中に提供された参考文献を考慮して、十分に当業者の認識範囲内である。

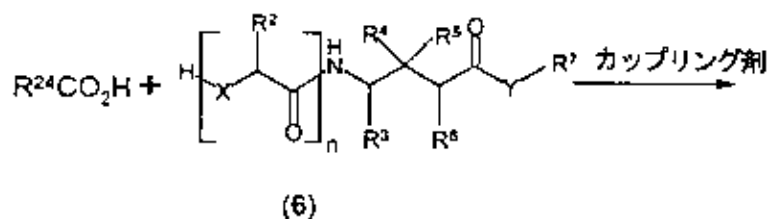
10

【0298】

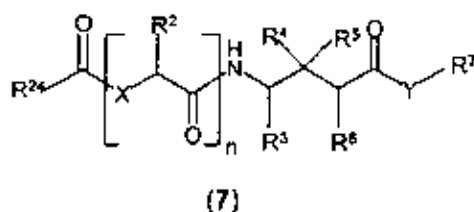
スキーム 1

【0299】

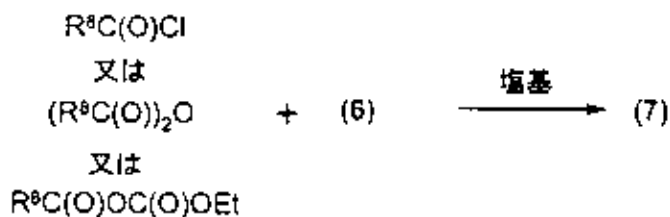
【化46】



20



30



【0300】

スキーム 1 に前記したように、カルボン酸はGABA類似体誘導体（6）の末端アミノ（またはヒドロキシル）基に直接結合されて、付加物（7）を提供し得る。この反応を実行するための試薬は当業者に周知であり、その例としては、カルボジイミド、アミニウム塩、ホスホニウム塩等が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、塩基（例えば水酸化物、第三級アミン等）の存在下での、カルボン酸誘導体、例えば塩化アシル、対称無水物または混合無水物とGABA類似体との反応を用いて（7）を合成し得る。

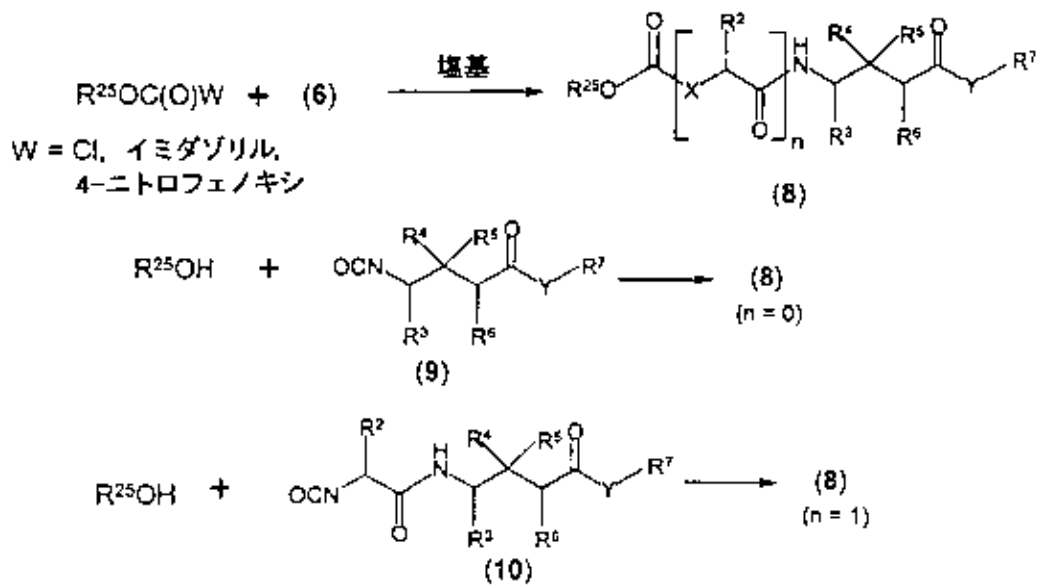
40

【0301】

スキーム 2

【0302】

【化 4 7】



10

20

【0303】

スキーム 2 に示したように、塩基（例えば水酸化物、第三級アミン等）の存在下で種々のカルボン酸誘導体で処理することにより、GABA類似体誘導体（6）をカルバメート（8）に転化し得る。あるいはイソシアネート（9）または（10）へのアルコールの周知の付加を用いて、（8）を合成し得る。

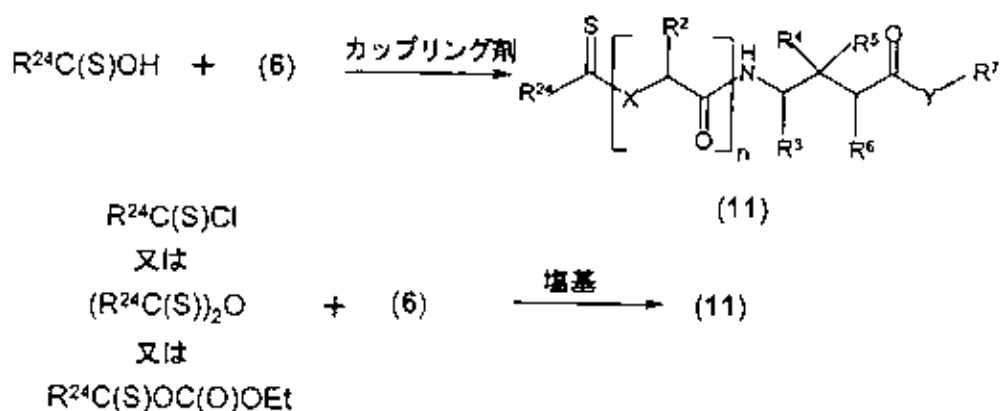
【0304】

スキーム 3

【0305】

【化 4 8】

30



40

【0306】

スキーム 3 に示したように、カップリング剤の存在下でのチオ酸との反応により、GABA類似体（6）をチオアミド（11）に転化し得る。この反応を実行するための試薬は当業者に周知であり、その例としては、カルボジイミド、アミニウム塩、ホスホニウム塩等が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、塩基（例えば水酸化物、第三級アミン等）の存在下での、チオ酸誘導体、例えば塩化チオアシル、対称無水物または混合無

50

水物と(6)との反応を用いて、チオアミド(11)を合成し得る。さらに別の方法では、五硫化リン($n=0$ の場合)の存在下で加熱することにより、アミド(7)をチオアミド(11)に転化し得る。

【0307】

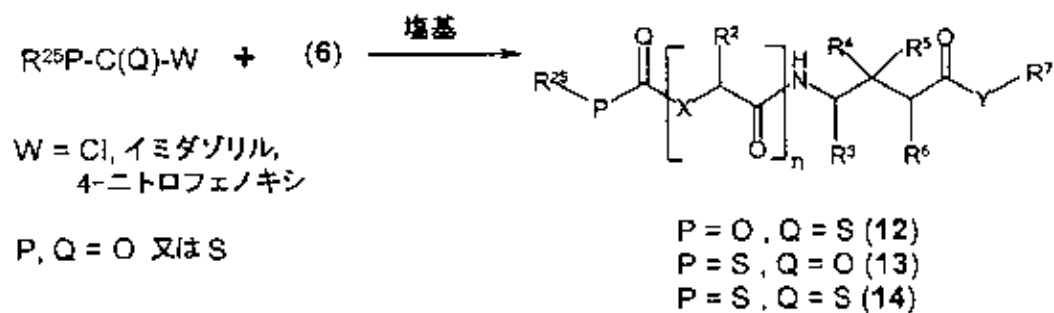
チオカルバメート(12)および(13)は、塩基の存在下での、対応するチオカルボネート誘導体(即ちそれぞれ $P=O$ 、 $Q=S$ および $P=S$ 、 $Q=O$) (ここで、 W は塩化物である)とGABA類似体誘導体(6)との反応から合成し得る。チオカルバメート(13)は、チオールとイソシアネート(9)または(10)との反応によっても生成し得る。ジチオカルバメート(14)($P=S$ 、 $Q=S$)は、塩基の存在下での、GABA類似体誘導体(6)とジチオカルボネート(即ち P および $Q=S$) (ここで、 W は塩化物、イミダゾリルまたは4-ニトロフェノキシである)とGABA類似体誘導体(6)との反応により製造し得る(スキーム4参照)。

【0308】

スキーム4

【0309】

【化49】



【0310】

式(IV)の化合物の合成のための一方法を、スキーム5に示す。

【0311】

スキーム5

【0312】

【 0 3 1 3 】

30

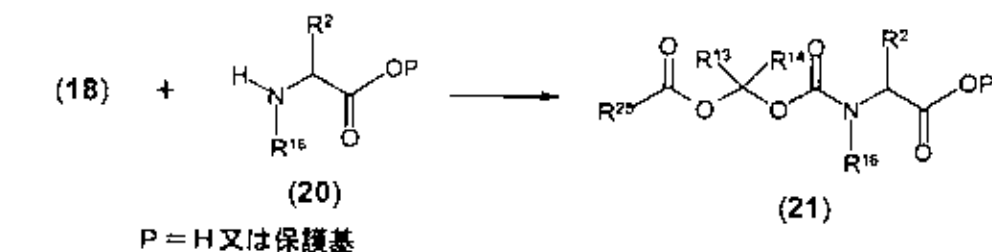
あるいは式(IV)の化合物は、スキーム6に示すように段階的にカルボネート(18)から調製し得る。ここで、(18)と α -アミノ酸(20)との反応(任意にカルボキシレートエステルとして保護化)は中間体(21)を生じ、これは、脱保護化(必要な場合)時に、化合物(22)を提供し、次にこれを、当業界で周知の標準ペプチドカップリング試薬を用いてGABA類似体(23)に結合させる。

スキーム 6

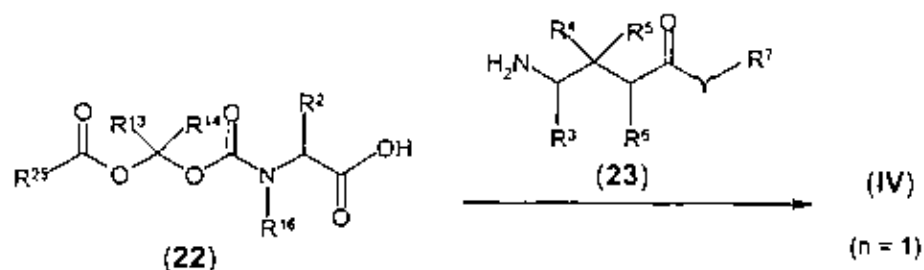


20

【化 5 1】



10



20

【0 3 1 7】

式 (IV) の化合物の合成のための別の方法は、中間体カルバミド酸種への GABA 類似体誘導体 (19) のカルボニル化を介して進行し、これを、当業界で開示された方法の適合における *in situ* アルキル化反応により捕捉する (Butcher, Synlett, 1994, 825-6; および米国特許第4,036,829号 (Ferres等))。二酸化炭素ガスを、DMF または NMP のような溶媒中の (19) および塩基 (例えば Cs_2CO_3 、 Ag_2CO_3 または AgO) を含有する溶液中に発泡させる。活性化ハリドを、任意に触媒としてのヨウ化物イオンの存在下で付加し、反応が完了するまでカルボニル化を継続させた。この方法を、ハリド (24) からの式 (IV) の化合物の調製に関してスキーム 7 に示す。

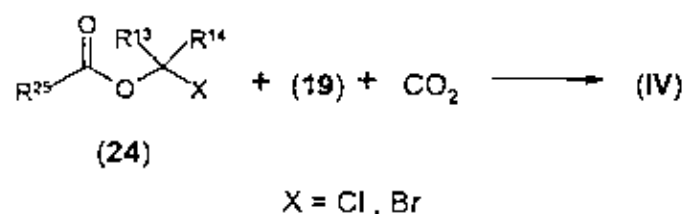
30

【0 3 1 8】

スキーム 7

【0 3 1 9】

【化 5 2】



40

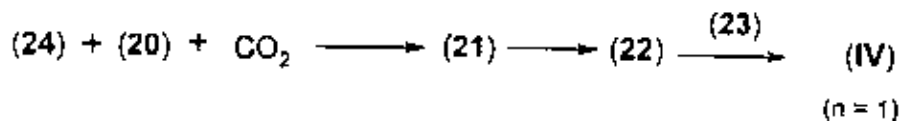
【0 3 2 0】

あるいは式 (IV) の化合物は、スキーム 8 に示すように段階的に調製し得る。カルボキシル保護化 α -アミノ酸 (20) のカルボニル化およびアルキル化は中間体 (21) を提供し、これは、脱保護化時に、スキーム 6 に前記したように GABA 類似体 (23) に結合される。

【0 3 2 1】

50

スキーム 8
 【0322】
 【化53】



10

【0323】

式 (IV) の化合物の合成のためのさらに別の方法は、GABA類似体のケトカルバメート誘導体の酸化による (米国特許出願第 号 (表題 “Methods for Synthesis of Prodrugs from 1-Acyl-Alkyl Derivatives and Compositions Thereof”) (Gallop等))。スキーム 9 に示すように、ケトカルバメート (25) の酸化は、式 (IV) の化合物を生じる。好ましい溶媒としては、トールエン、ジエチルエーテル、酢酸、ヘキサン、ジクロロエタン、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、クロロホルムおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。一般に酸化剤は、生物体 (例えば酵母または細菌) または化学試薬 (例えば酵素または過酸化剤) であり得る。好ましい酸化剤 20
 としては、ケトンのエステルまたはラクトンへの Baeyer-Villiger 酸化に首尾よく用いられたものが挙げられる (Strukul, Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 1198; Renz et al., Eur. J. Org. Chem. 1999, 737; Beller et al., in “Transition Metals in Organic Synthesis” Chapter 2, Wiley VCH; Stewart, Current Organic Chemistry, 1998, 2, 195; Kayser et al., Synlett, 1999, 1, 153)。

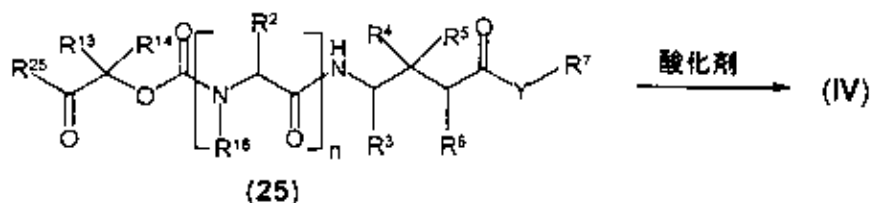
【0324】

スキーム 9

【0325】

【化54】

30



【0326】

本発明のその他の化合物は、この Baeyer-Villiger 型酸化による適切なケトカルバメート誘導体からの合成に容易に応じ得るが、但し、それらは反応条件下で分解またはその他の変換を受け易い化学的官能性を含有しない。 40

【0327】

ケトカルバメート (25) は、スキーム 10 に示すように、イソシアネート (9) との反応により直接的に、あるいは先ず α -ヒドロキシケトン化合物をハロホルメートまたは活性化カルボネート中間体 (27) に転化し、その後、化合物 (19) と反応させることにより、対応する α -ヒドロキシケトン化合物 (26) から調製し得る。

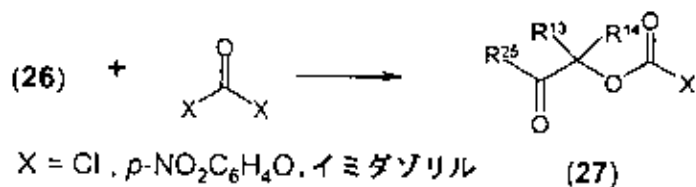
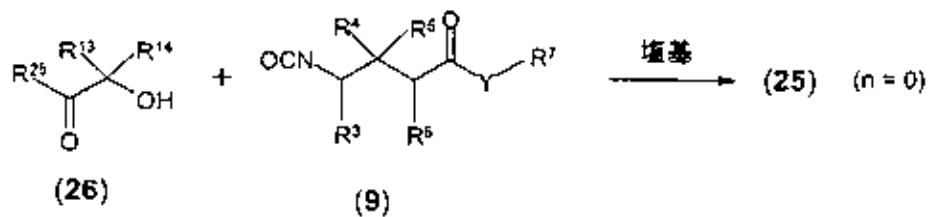
【0328】

スキーム 10

【0329】

50

【化 5 5】



【0 3 3 0】

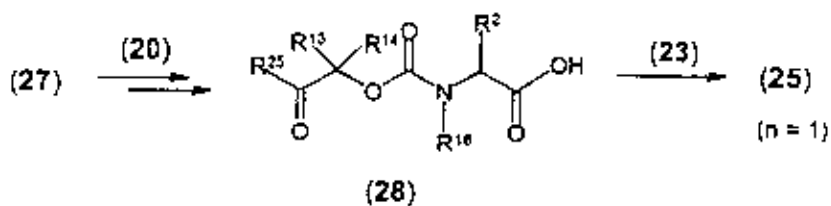
あるいはケトカルバメート (25) は、スキーム 11 に記載したように、前記のカップリング方法後、α-アミノ酸カルバメート (28) により、段階的に調製し得る。

【0 3 3 1】

スキーム 11

【0 3 3 2】

【化 5 6】

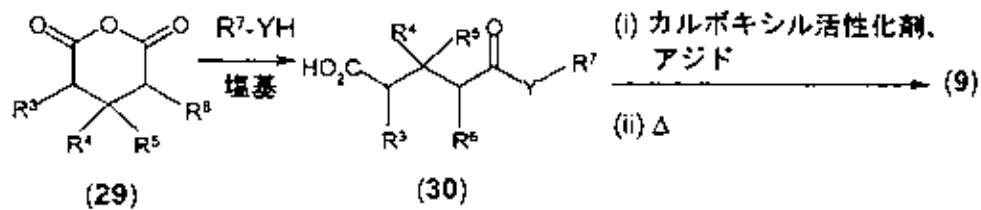


【0 3 3 3】

前記のスキーム 10 で用いた GABA 類似体のイソシアネート誘導体 (即ち化合物 (9)) の一製造方法は、スキーム 12 に示すような適切な 6 員無水物 (29) を用いて開始する、ということに留意されたい。無水物環を、アルコールまたはチオール求核試薬との反応により開環して、カルボン酸 (30) を得る。この化合物を、二段階シーケンス (即ち、先ず混合無水物、ハロゲン化アシルまたは合成等価物としてカルボキシル基を活性化し、次にアジ化物で置換する) で、または直接的に (例えば Ph₂P(O)N₃ を用いた処理による)、中間体アジ化アシルに転化する。0℃~120℃の温度で、適切な溶媒 (例えばトルエン) 中での熱分解によるアジ化アシルのクルチウス転位は、イソシアネート (9) を生じる。任意にイソシアネートは単離されず、むしろ in situ で生成されて、α-ヒドロキシケトン (26) との反応により抑制され、所望の生成物 (25) を生じる。

【0 3 3 4】

スキーム 1 2
 【0 3 3 5】
 【化 5 7】



10

【0 3 3 6】

オキソジオキソレニルメチルカルバメートプロドラッグ (3 6) の一合成方法は、スキーム 1 3 に開示されている。ヒドロキシケトン (3 1) を塩基の存在下でホスゲンまたはカルボニルジイミダゾールで処理して、環状カルボネート (3 2) を得る。N-ブロモスクシンイミドおよびアゾイソプロトリオニトリルによるフリーラジカル臭素化は臭化物 (3 3) を提供し、これをアルコール (3 4) に転化する。4-ニトロフェニルクロロホルメートとの反応により、アルコール (3 4) をジカルボネート (3 5) に変換し、これを次に GABA 類似体誘導体 (1 9) と反応させて、プロドラッグ (3 6) を提供する。あるいは化合物 (3 4) とイソシアネート (9) との反応により、化合物 (3 6) (この場合、n は 0 である) を提供する。

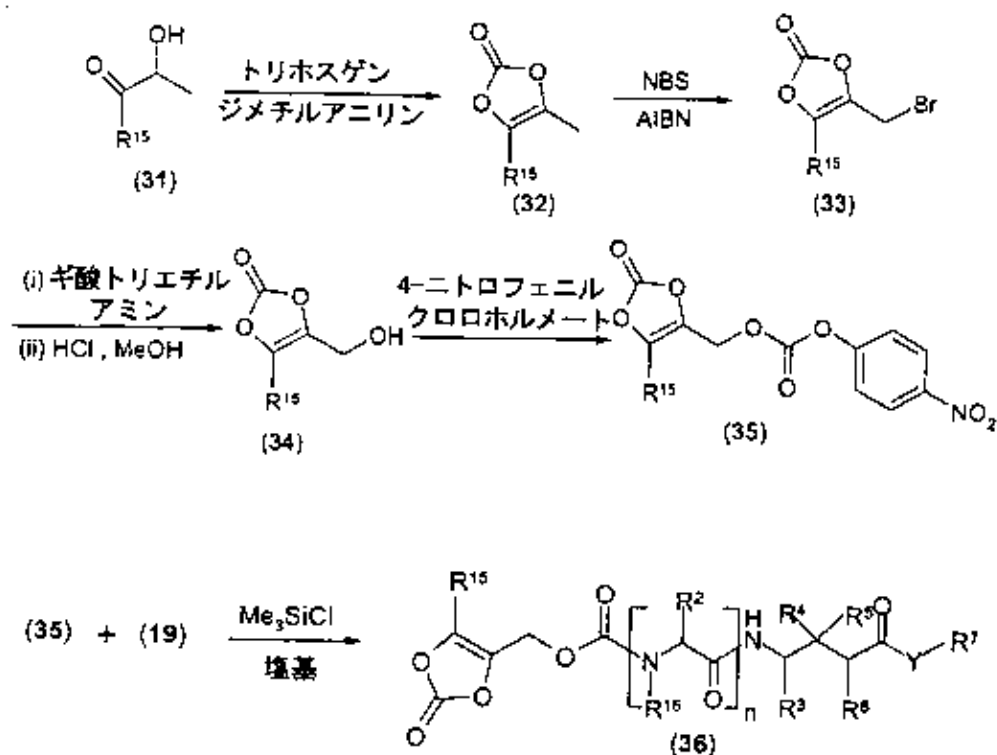
20

【0 3 3 7】

スキーム 1 3

【0 3 3 8】

【化 5 8】



30

40

50

【0339】

スキーム14に開示する方法により、プロドラッグ(41)を合成し得る。カルボン酸(37)をアルコール(38)と結合させて(例えばジシクロヘキシルカルボジイミドおよびピリジン)、エステル(39)を提供する。4-ニトロフェニルクロロホルメートとの反応により、エステル(39)を活性化カルボネート(40)に転化して、次にこれをGABA類似体誘導体(19)と反応させて、プロドラッグ(41)を提供する。

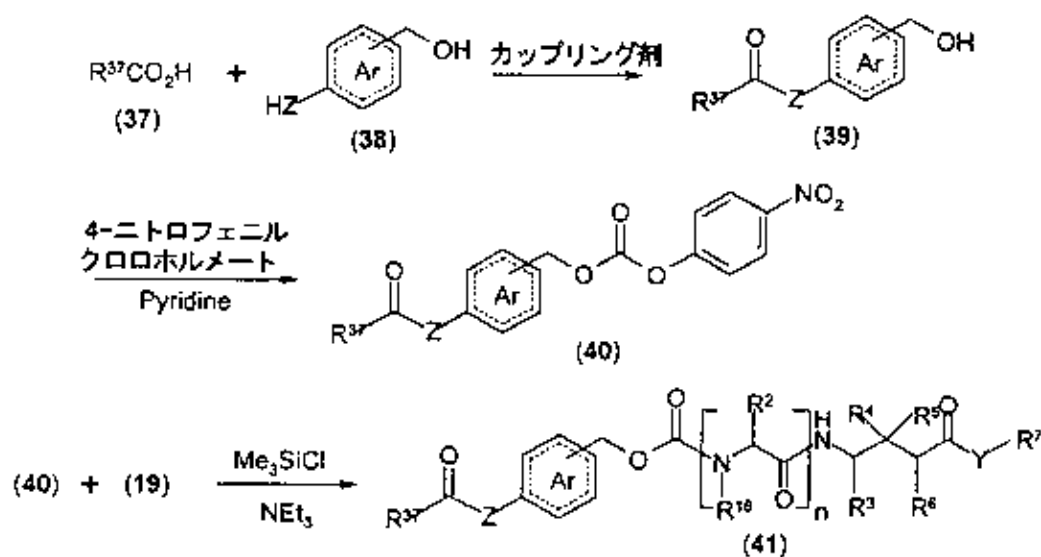
【0340】

スキーム14

【0341】

【化59】

10



20

【0342】

30

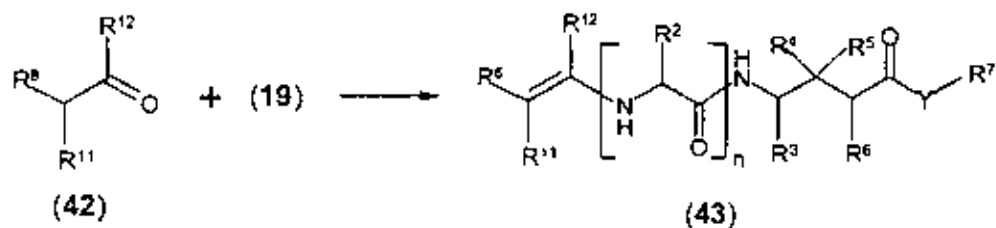
スキーム15に示すような脱水条件下で、任意に触媒としての第二級アミンの存在下で、単に活性化カルボニル化合物(42)をGABA類似体誘導体(19)(ここで、 $\text{R}^{16} = \text{H}$)と反応させることにより、エナミンプロドラッグ、例えば(43)を合成し得る。

【0343】

スキーム15

【0344】

【化60】



40

【0345】

スキーム16に示す経路により、化合物(III)を合成し得る。GABA類似体(23)と α -活性化エステル誘導体(44)との反応は、アミノエステル(45)を提供す

50

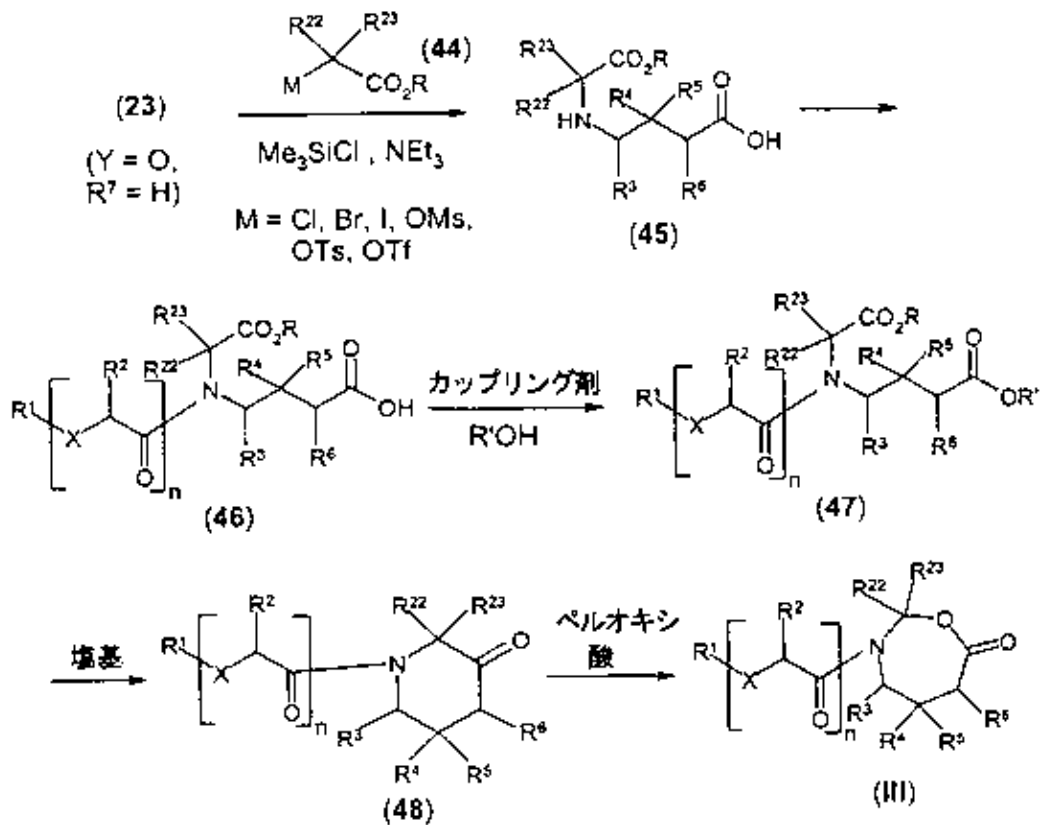
る。(45)のアミノ基をアシル化により遮断して、(46)を生じ(例えば前記の方法を用いて)、そして標準条件下で遊離酸をエステル化して、ジエステルを得る(47)。ディークマン縮合とその後の脱カルボキシル化により、ケトン(48)を得る。次にペルオキシ酸化によりラクトン(III)を提供する。

【0346】

スキーム16

【0347】

【化61】



【0348】

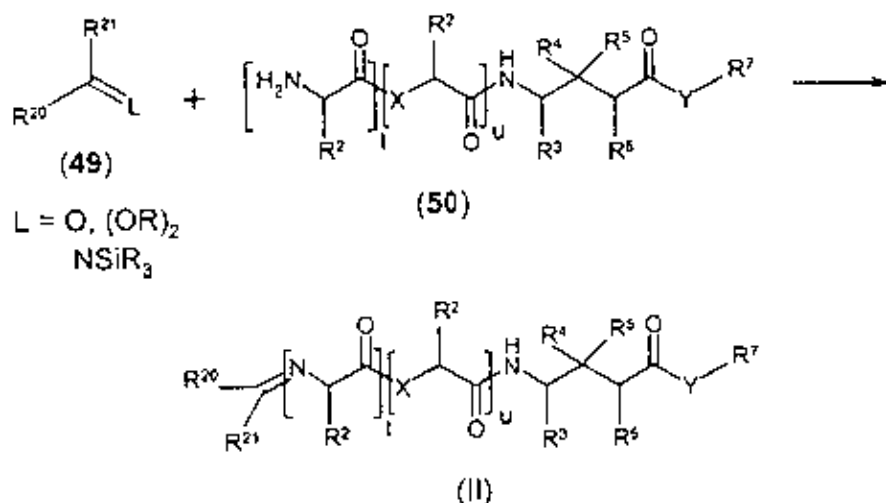
脱水条件下で、GABA類似体誘導体(50)を用いてケトンまたはケトン誘導体(49)を処理することにより、スキーム17に示したようにイミンプロドラッグ(II)を合成し得る。

【0349】

スキーム17

【0350】

【化 6 2】



10

【0351】

20

当業界で既知の慣用的方法により、リンプロドラッグを合成し得る。同様に、当業界で記載された手法を用いることにより、S-N結合を有するプロドラッグを合成し得る。

【0352】

4. 4 本発明の化合物の治療的使用

本発明にしたがって、本発明の化合物および／または組成物が、癲癇、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動機能減少症、頭部障害、神経変性障害、パニック、疼痛（特にニューロパシー性疼痛ならびに筋肉および骨格痛）、炎症性疾患（即ち関節炎）、不眠症、胃腸障害またはエタノール禁断症状に罹患した患者に、好ましくはヒトに、投与される。さらにある種の実施態様では、本発明の化合物および／または組成物は、種々の疾患または障害に対する予防策として、患者、好ましくはヒトに投与される。したがって本発明の化合物および／または組成物は、癲癇、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動機能減少症、頭部障害、神経変性障害、パニック、疼痛（特にニューロパシー性疼痛ならびに筋肉および骨格痛）、炎症性疾患（即ち関節炎）、不眠症、胃腸障害およびエタノール禁断症状の素因を有する患者に一予防策として投与され得る。したがって本発明の化合物および／または組成物は、一疾患または障害の予防、そして同時に別の疾患または症状の治療のために用いられ得る（例えば精神病的予防の一方で、胃腸障害の治療；ニューロパシー性疼痛の予防の一方でエタノール禁断症状の治療）。

30

【0353】

癲癇、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動機能減少症、頭部障害、神経変性障害、パニック、疼痛（特にニューロパシー性疼痛ならびに筋肉および骨格痛）、炎症性疾患（即ち関節炎）、不眠症、胃腸障害またはエタノール禁断症状の治療における本発明の化合物および／または組成物の適合性は、当業界で記載された方法により確定され得る（例えば米国特許第4,024,175号（Satzinger等）；米国特許第4,087,544号（Satzinger等）；米国特許第5,084,169号（Woodruff）；米国特許第5,563,175号（Silverman等）；米国特許第6,001,876号（Singh）；米国特許第6,020,370号（Horwell等）；米国特許第6,028,214号（Silverman等）；米国特許第6,103,932号（Horwell等）；米国特許第6,117,906号（Silverman等）；国際公告WO 92/09560（Silverman等）；国際公告WO 93/23383（Silverman等）；国際公告WO 97/29101（Horwell等）；国際公告WO 97/33858（Horwell等）；国際公告WO 97/33859（Horwell等）；国際公告WO 98/17627（Bryans等）；国際公告WO 99/08671（Guglietta等）；国際公告WO 99/21824（Bryans等）；国際公告WO 99/31057（Bryans等）

40

50

）；国際公告WO 99/37296 (Magnus-Miller等)；国際公告WO 99/31075 (Bryans等)；国際公告WO 99/61424 (Bryans等)；国際公告WO 00/23067 (Pande)；国際公告WO 00/31020 (Bryans等)；国際公告WO 00/50027 (Bryans等)；国際公告WO 02/00209 (Bryans等) 参照)。本発明の化合物および／または組成物は、当業界で記載された手法(前記参考文献参照)により、癲癇、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動機能減少症、頭部障害、神経変性障害、パニック、疼痛(特にニューロパシー性疼痛ならびに筋肉および骨格痛)、炎症性疾患(即ち関節炎)、不眠症、胃腸障害およびエタノール禁断症状を治療または予防するために用いられ得る。したがって、癲癇、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動機能減少症、頭部障害、神経変性障害、パニック、疼痛(特にニューロパシー性疼痛ならびに筋肉および骨格痛)、炎症性疾患(即ち関節炎)、不眠症、胃腸障害およびエタノール禁断症状を治療または予防するために本発明の化合物および／または組成物を検定しそして使用することは、十分に当業者の理解の範囲内である。

10

【0354】

4. 5 治療的／予防的投与

本発明の化合物および／または組成物は、ヒト医療に有益に用いられ得る。4. 4項に前記したように、本発明の化合物および／または組成物は、癲癇、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動機能減少症、頭部障害、神経変性障害、パニック、疼痛(特にニューロパシー性疼痛ならびに筋肉および骨格痛)、炎症性疾患(即ち関節炎)、不眠症、胃腸障害およびエタノール禁断症状の治療または予防のために有用である。

【0355】

20

前記の疾患または障害を治療または予防するために用いられる場合、本発明の化合物および／または組成物は、単一でまたは他の作用物質と組合せて投与または適用され得る。本発明の化合物および／または組成物はまた、単一で、その他の製薬的活性作用物質、例えば本発明のその他の化合物と組合せて投与または適用され得る。

【0356】

本発明は、治療的有効量の本発明の組成物または化合物の患者への投与による治療および予防の方法を提供する。患者は動物であり得るし、さらに好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトである。

【0357】

1つまたはそれ以上の本発明の化合物を含む本発明の化合物および／または組成物は、好ましくは経口的に投与される。本発明の化合物および／または組成物は、任意のその他の便利な経路により、例えば注入またはボーラス注射により、上皮または粘膜皮膚裏張り(例えば口腔粘膜、直腸および腸粘膜等)を通した吸収によっても投与され得る。投与は、全身または局所性であり得る。本発明の化合物および／または組成物を投与するために用いられ得る種々の送達系が既知である(例えばリポソーム、微小粒子、マイクロカプセル、カプセル中封入等)。投与方法としては、皮内、筋内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、鼻腔内、脳内、腔内、経皮、直腸、吸入による、または局所的、特に耳、鼻、眼または皮膚に局所的に投与する方法が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0358】

40

特に好ましい実施態様では、本発明の化合物および／または組成物は、徐放性系、好ましくは経口徐放系により送達され得る。一実施態様では、ポンプが用いられ得る(Langer, 上記; Sefton, 1987, CRC Crit Ref Biomed Eng. 14: 201; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574参照)。

【0359】

別の実施態様では、高分子物質が用いられ得る("Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds.), CRC Press., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability," Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23: 61参照; Levy et al., 1985, Science 228: 190; During et

50

al., 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard et al, 1989, J. Neurosurg. 71: 105参照)。好ましい実施態様では、高分子物質は経口徐放性送達のために用いられる。好ましいポリマーとしては、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースが挙げられる（最も好ましいのはヒドロキシプロピルメチルセルロースである）。その他の好ましいセルロースエーテルが記載されている（Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5(3)1-9）。薬剤放出に影響を及ぼす因子は当業者に周知であり、当業界で記載されている（Bamba et al., Int. J. Ppharm., 1979, 2, 307）。

【0360】

別の実施態様では、腸溶性被覆調製物が経口徐放性投与のために用いられ得る。好ましいコーティング物質としては、pH依存性溶解度（即ちpH制御放出）を有するポリマー、低速またはpH依存性膨潤、溶解または浸食速度を有する（即ち時間制御放出）ポリマー、酵素により分解される（即ち酵素制御放出）ポリマー、ならびに圧力増大により破壊される堅い層を形成する（即ち圧力制御放出）ポリマーが挙げられる。

【0361】

さらに別の実施態様では、浸透性送達系が経口徐放性投与のために用いられる（Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26: 695-708）。好ましい実施態様では、ORS（登録商標）浸透性用具が、経口徐放性投与のために用いられる（米国特許第3,485,770号（Theeuwes等）；米国特許第3,916,899号（Theeuwes等））。

【0362】

さらに別の実施態様では、制御放出系は本発明の化合物および／または組成物の標的に近接して置かれ、したがって全身性用量の分画のみを要する（例えばGoodson, in “Medical Applications of Controlled Release,” 上記、vol. 2, pp. 115-138 (1984)参照）。Langer, 1990, Science 249: 1527-1533で考察されたその他の制御放出系も用いられ得る。

【0363】

本発明の化合物および／または組成物は好ましくは、患者へのin vivo投与時に、GABA類似体（例えばガバベンチンおよびプレガブリン）を提供する。理論と結び付けたくはないが、本発明の化合物および／または組成物の単数または複数の前駆部分は、化学的におよび／または酵素的に切断され得る。哺乳類の胃、腸管腔、腸組織、血液、肝臓、脳または任意のその他の適切な組織中に存在する1つまたはそれ以上の酵素は、本発明の化合物および／または組成物の単数または複数の前駆部分を酵素的に切断し得る。切断のメカニズムは、本発明にとっては重要でない。好ましくは、本発明の化合物からのプロドラッグの切断により生成されるGABA類似体は、実質量のラクタム夾雑物を含有しない（好ましくは0.5重量%未満、さらに好ましくは0.2重量%未満、最も好ましくは0.1重量%未満）本発明のプロドラッグからのラクタム夾雑物の放出程度は、標準in vitro分析法を用いて査定され得る。

【0364】

理論と結び付けたくはないが、本発明の化合物および／または組成物の単数または複数の前駆部分は、消化管による吸収の前に（例えば胃または腸管腔内）、および／または消化管による吸収の後に（例えば哺乳類の腸組織、血液肝臓またはその他の適切な組織中）切断され得る。本発明の化合物の単数または複数の前駆部分が消化管による吸収の前に切断される場合、その結果生じるGABA類似体は慣用的に全身循環中に吸収される（例えば小腸中に見出される大型中性アミノ酸運搬体を介して）。本発明の化合物の単数または複数の前駆部分が消化管による吸収後に切断される場合、これらのGABA類似体プロドラッグは、受動拡散、能動輸送により、または受動および能動的両方法により、全身循環中に吸収される機会を有し得る。

【0365】

本発明の化合物の単数または複数の前駆部分が消化管による吸収後に切断される場合、これらのGABA類似体プロドラッグは、大腸から全身循環中に吸収される機会を有し得

る。この場合、本発明の化合物および／または組成物は好ましくは徐放系として投与される。好ましい実施態様では、本発明の化合物および／または組成物は、経口徐放性投与により送達される。好ましくはこの実施態様では、本発明の化合物および／または組成物は、1日2回（さらに好ましくは1日1回）投与される。

【0366】

4. 6 本発明の組成物

本発明の組成物は、患者への適正投与のための形態を提供するために、適量の製薬上許容可能なビヒクルと一緒に、好ましくは精製形態で、治療的有效量の1つまたはそれ以上の本発明の化合物を含有する。患者に投与される場合、本発明の化合物および製薬上許容可能なビヒクルは、好ましくは滅菌性である。本発明の化合物が静脈内に投与される場合、水が好ましいビヒクルである。生理食塩溶液および水性デキストロースおよびグリセロール溶液も、特に注射溶液のための液体ビヒクルとして用いられ得る。適切な製剤ビヒクルは、賦形剤、例えばデンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、一ステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、ドライスキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノール等も包含する。本発明の組成物は、所望により、少量の湿潤または乳化剤、あるいはpH緩衝剤も含有し得る。さらに助剤、安定剤、増粘剤、滑剤および着色剤が用いられ得る。

【0367】

一実施態様では、本発明の組成物は、分子内環化により生成されるラクタム副産物を含有しない。好ましい実施態様では、本発明の組成物は、実質的ラクタム生成を伴わずに（好ましくは0.5重量%未満のラクタム、さらに好ましくは0.2重量%未満のラクタム、最も好ましくは0.1重量%未満のラクタム）、長期貯蔵（好ましくは1年より長く）に対して安定である。

【0368】

本発明の化合物を含む製剤組成物は、慣用的混合、溶解、造粒、糖衣剤製造、微粒化、乳化、封入、エントラッピングまたは凍結乾燥法により製造され得る。製剤組成物は、製薬的に用いられ得る調製物に本発明の化合物を加工するのを促す1つまたはそれ以上の生理学的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤または助剤を用いて、慣用的方法で処方され得る。適正な処方物は、選択される投与経路によって異なる。

【0369】

本発明の組成物は、溶液、懸濁液、乳濁液、錠剤、ピル、ペレット、カプセル、液体を含有するカプセル、粉末、徐放性処方物、座薬、エマルジョン、エアロゾル、噴霧剤、懸濁液、または使用に適した任意のその他の形態をとり得る。一実施態様では、製薬上許容可能なビヒクルはカプセルである（例えば米国特許第5,698,155号（Grosswald）参照）。適切な製剤ビヒクルのその他の例が当業界で記載されている（Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17th Edition, 1985参照）。本発明の好ましい組成物は、経口送達のために、特に経口徐放性投与のために処方される。

【0370】

経口送達のための組成物は、例えば錠剤、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、顆粒、粉末、エマルジョン、カプセル、シロップまたはエリキシルの形態であり得る。経口投与組成物は、1つまたはそれ以上の任意の作用物質、例えば甘味剤、例えばフルクトース、アスパルタームまたはサッカリン；風味剤、例えばペパーミント、冬緑油；またはサクランボ色剤および防腐剤を含有して、製薬的に美味な調製物を提供し得る。さらに、錠剤またはピル形態の場合、組成物は被覆されて消化管中での崩壊および吸収を遅延し、それにより長時間に亘って持続性作用を提供し得る。浸透的活性駆動化合物周囲の選択透過性膜も本発明の経口投与化合物および組成物に適している。これら後者のプラットフォームでは、カプセル周囲の環境からの流体が駆動化合物により吸い込まれ、これが膨潤して、開口部を通して作用物質または作用物質組成物を追い出す。これらの送達プラットフォームは

、即効性放出処方物のスパイクプロフィールと対比した場合、本質的にゼロオーダーの送達プロフィールを提供し得る。時間遅延物質、例えば一ステアリン酸グリセロールまたはステアリン酸グリセロールも用いられ得る。経口組成物は、標準ビヒクル、例えばマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、セルロース、炭酸マグネシウム等を含み得る。このようなビヒクルは、好ましくは製剤等級のものである。

【0371】

経口液体調製物、例えば懸濁液、エリキシルおよび溶液に関しては、適切な担体、賦形剤または希釈剤としては、水、食塩水、アルキレングリコール（例えばプロピレングリコール）、ポリアルキレングリコール（例えばポリエチレングリコール）油、アルコール、
pH4～pH6の弱酸性緩衝剤（例えば約5 mM～約50mMでの酢酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩）等が挙げられる。さらに風味剤、防腐剤、着色剤、胆汁塩、アシルカルニチン等が付加され得る。

【0372】

その他の経路による投与のための組成物も意図され得る。頬投与のためには、組成物は、慣用的方法で処方される錠剤、ロゼンジ等の形態をとり得る。中和剤および液体スプレー用具およびEHDエーロゾル用具とともに用いるのに適した液体薬処方物は、典型的には本発明を化合物を製薬上許容可能なビヒクルとともに含む。好ましくは製薬上許容可能なビヒクルは、液体、例えばアルコール、水、ポリエチレングリコールまたはペルフルオロカーボンである。任意に、本発明の化合物の溶液または懸濁液のエーロゾル特性を変えるために、別の物質が付加され得る。好ましくはこの物質は、液体、例えばアルコール、グリコール、ポリグリコールまたは脂肪酸である。エーロゾル用具に用いるのに適した液体薬剤溶液または懸濁液を処方するその他の方法は、当業者に既知である（例えば米国特許第5,112,598号（Biesalski等）；米国特許第5,556,611号（Biesalski等）参照）。本発明の化合物は、直腸または腔組成物、例えば例えば慣用的座薬基剤、例えばココアバターまたはその他のグリセリドを含有する座薬または停留浣腸中にも処方され得る。前記の処方物のほかに、本発明の化合物は、デポー剤としても処方され得る。このような長期作用性処方物は、移植により（例えば皮下または筋肉内に）、あるいは筋肉内注射により投与され得る。したがって、例えば本発明の化合物は、適切な高分子または疎水性物質（例えば許容可能な油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂とともに、あるいは節約型可溶性誘導体として、例えば節約型可溶性塩として処方され得る。

【0373】

本発明の化合物が賛成である場合、それは、遊離塩、製薬上許容可能な塩、溶媒和物または水和物として、前記の処方物のいずれかに含まれ得る。製薬上許容可能な塩は、実質的には遊離酸の活性を保持し、塩基との反応により調製され得るし、そして対応する遊離酸形態よりも水性およびその他のプロトン性溶媒中でより可溶性である傾向がある。

【0374】

4. 7 使用方法および用量

本発明の化合物またはその組成物は一般に、意図された目的を達成するのに有効な量で用いられる。癲癇、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動機能減少症、頭部障害、神経変性障害、パニック、疼痛（特にニューロパシー性疼痛ならびに筋肉および骨格痛）、炎症性疾患（即ち関節炎）、不眠症、胃腸障害および／またはエタノール禁断症状のような疾患または障害を治療または予防するために用いるために、本発明の化合物またはその組成物が、治療的有效量で投与されまたは適用される。

【0375】

本明細書中に開示された特定の障害または症状の治療に有効である本発明の化合物の量は、障害または症状の性質によっており、前記のような当業界で既知の標準臨床技法により確定され得る。さらに、最適投薬範囲を確定するのを助けるために、in vitroまたはin vivo検定が任意に用いられ得る。投与される本発明の化合物の量は、もちろん、他の因子の中でも、治療される被験者、被験者の体重、苦痛の重症度、投与方法および処方医の

判断によっている。

【0376】

例えば投薬量は、1回投与により、多数回適用または制御放出により、製剤組成物中で送達され得る。好ましい実施態様では、本発明の化合物は、経口徐放性投与により送達される。好ましくは、この実施態様では、本発明の化合物は、1日2回（さらに好ましくは1日1回）投与される。用量投与は断続的に反復され、単独で、または他の薬剤と組合せて提供され得るし、そして疾患状態または障害の有効治療のために必要とされる限り継続し得る。

【0377】

経口投与のための適切な投薬範囲は親GABA類似体薬の効力によっているが、しかし一般には約0.001 mg～約200 mgの本発明の化合物／体重1 kgである。GABA類似体がガバペンチンである場合には、成人患者における親薬剤の典型的1日用量は900 mg／日～3600 mg／日であり、ガバペンチンプロドラッグの用量を調整して、等モル量のガバペンチンを提供し得る。その他のGABA類似体はガバペンチン（例えばプレガバリン）より強力であり得るし、低用量が親薬剤および任意のプロドラッグの両方に適切であり得る（等モルベースで測定）。投薬範囲は、当業者に既知の方法により容易に確定され得る。

【0378】

本発明の化合物は、好ましくは、所望の治療的または予防的活性に関して、ヒトに用いる前にin vitroおよびin vivoで検定される。例えばin vitro検定は、本発明の特定化合物または本発明の化合物の組合せの投与が痙攣低減のために好ましいか否かを確定するために用いられ得る。本発明の化合物は、動物モデル系を用いて有効且つ安全であることも実証され得る。

【0379】

好ましくは、本明細書中に記載された治療的有效量の本発明の化合物は、実質的毒性を引き起こすことなく、治療的利益を提供する。本発明の化合物の毒性は、標準製薬手法を用いて確定され得るし、当業者により容易に確認され得る。毒性作用および治療作用間の用量比は、治療的指数である。本発明の化合物は好ましくは、疾患および障害の治療に際して、特に高い治療指数を示す。本明細書中に記載された本発明の化合物の投与量は、毒性をほとんどまたは全く伴わずに有効用量を含む一連の循環濃度内である。

【0380】

4. 8 組合せ療法

本発明のある種の実施態様では、本発明の化合物は、少なくとも1つのその他の治療薬との組合せ療法で用いられ得る。本発明の化合物および治療薬は、付加的に、さらに好ましくは相乗的に作用し得る。好ましい実施態様では、本発明の化合物を含む組成物は、本発明の化合物と同一の組成物または異なる組成物の一部であり得る別の治療薬の投与と同時的に投与される。別の実施態様では、本発明の化合物を含む組成物は、別の治療薬の投与の前または後に投与される。

【0381】

5. 実施例

本発明の化合物および／または組成物の調製、ならびに本発明の化合物および／または組成物を用いるための検定を詳細に記載する以下の実施例を参照することにより、本発明をさらに記載する。本発明の範囲を逸脱しない限り、材料および方法の両方に対する多数の修正が実行され得るということは、当業者には明らかである。

【0382】

以下の実施例において、以下の略号は以下の意味を有する。略号が明示されない場合、それは、その一般的に許容された意味を有する。

【0383】

A I B N	= 2, 2'-アゾビス（イソブチロニトリル）
A t m	= 空気
B o c	= t e r t -ブチルオキシカルボニル

C B z	=カルボベンジルオキシ
C P M	=カウント／分
D C C	=ジシクロヘキシルカルボジイミド
D M A P	=4-N, N-ジメチルアミノピリジン
D M E M	=ダルベッコの最少イーグル培地
D M F	=N, N-ジメチルホルムアミド
D M S O	=ジメチルスルホキシド
F m o c	=9-フルオレニルメチルオキシカルボニル
g	=グラム
h	=時間
H B S S	=ハンクの緩衝化生理食塩溶液
L	=リットル
L C / M S	=液体クロマトグラフィー／質量分析
M	=モル
m i n	=分
m L	=ミリリットル
m m o l	=ミリモル
N B S	=N-ブロモスクシンイミド
N H S	=N-ヒドロキシスクシンイミド
P B S	=リン酸塩緩衝化生理食塩水
T H F	=テトラヒドロフラン
T F A	=トリフルオロ酢酸
T M S	=トリメチルシリル
μ L	=マイクロリットル
μ M	=マイクロモル
v / v	=容量対容量

実施例 1

1- { [(α-ピバロイルオキシメトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (51)

過程 A : クロロメチル p-ニトロフェニルカルボネート (52)

p-ニトロフェノール (100 g, 0.72 mol) を無水テトラヒドロフラン (3 L) 中に溶解し、激しく攪拌した。この溶液に、クロロメチルクロロホルメート (70 mL, 0.79 mol) を室温で付加し、その後トリエチルアミン (110 mL) を付加した。1時間攪拌後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、次に酢酸エチル (1 L) で希釈した。有機溶液を10%炭酸カリウム (3 x 500 mL)、1 N HCl (2 x 300 mL)、ブライン (2 x 300 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を除去して、表題化合物 (52) 157 g (95%) を固体として得た。当該化合物は LC-M S に対して不安定であった。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 5.86(s, 2H), 7.44(d, J=9 Hz, 2H), 8.33(d, J=9 Hz, 2H).

過程 B : インドメチル p-ニトロフェニルカルボネート (53)

クロロメチル p-ニトロフェニルカルボネート (52) (100 g, 0.43 mol)、ヨウ化ナトリウム (228 g, 1.30 mol) および50 gの乾燥分子篩 (4 Å) を、機械的に攪拌しながら窒素下で、アセトン2 Lに付加した。その結果生じた混合物を40°Cで5時間攪拌した (¹H NMRにより監視)。完了時に、固体物質を濾過により除去し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン (1 L) 中に再溶解して、飽和水性炭酸ナトリウム (300 mL) で2回、その後水 (300 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を除去して、放置し、表題化合物 (53) 123.6 g (89%) を固体として得た。当該化合物は LC-M S に対して不安定であることが判明した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 6.06(s, 2H), 7.42(d, J=9 Hz, 2H), 8.30(d, J=9 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 155.1, 151.0, 146.0, 125.8, 125.7, 121.9, 33.5.

過程 C : ピバル酸銀 (54)

ピバル酸 (50 g, 0.49 mol) をアセトン (1.3 L) 中に溶解し、その後、酸化銀 (70 g, 0.29 mol) を激しく攪拌しながら付加した。次に水660 mLを窒素下で付加した。その結果生じた懸濁液を暗所で1時間、70℃で攪拌した。セライトのパッドを通して濾過後、溶媒を除去して、表題化合物 (54) 86 g (82%) を淡白色固体として得て、これをさらに精製することなく次の反応に用いた。

【0384】

本出願中に記載したその他の銀塩は、同様の手法にしたがって調製される。

【0385】

過程D: p-ニトロフェニルピバロイルオキシメチルカルボネート (55)

無水トルエン (1 L) 中のインドメチル p-ニトロフェニルカルボネート (53) (62 g, 0.19 mol) の溶液に、ピバル酸銀 (80 g, 0.38 mol) を付加した。窒素下で55℃で3時間攪拌後、反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を10%炭酸カリウム (500 mL) で洗浄した。溶媒を除去して、表題化合物 (55) 43 g (75%) を黄色油として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.25(s, 9H), 5.88(s, 2H), 7.40(d, J=9 Hz, 2H), 8.29(d, J=9 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 177.0, 155.3, 151.6, 145.8, 125.6, 121.9, 83.1, 39.1, 27.0.

10

過程E: 1- { [(α-ピバロイルオキシメトキシ) カルボニル] アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸 (51)

ガバベンチン遊離塩基 (24 g, 0.14 mol) を無水ジクロロメタン (100 mL) 中でスラリー化し、次にそれぞれクロロトリメチルシラン (18.6 mL, 0.28 mol) およびトリエチルアミン (10 mL, 0.15 mol) で処理した。その結果生じた懸濁液を、任意の固体の完全溶解が達成されるまで、攪拌しながら暖めた。前記のガバベンチン溶液を、均等付加漏斗により、窒素下で、ジクロロメタン (100 mL) 中の p-ニトロフェニルピバロイルオキシメチルカルボネート (55) (20 g, 67 mmol) およびトリエチルアミン (10 mL, 0.15 mol) の静かに還流され機械的に攪拌された溶液に付加した。その結果生じた黄色溶液を1.5時間攪拌した。完了時 (ニンヒドリン染色により監視) に、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチル (500 mL) 中に溶解し、1 NHCl (3 x 100 mL)、ブライン (2 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を除去後、粗製産物をエタノール (300 mL) 中に溶解し、次に1 gの5% Pd/Cを付加した。その結果生じた混合物を50 psi水素雰囲気下で15時間振盪し、次にセライトのパッドを通して濾過した。濃縮後、残渣を酢酸エチル中に溶解し、5% H₂SO₄で洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧下で溶媒を除去後、残渣をシリカゲル (4:1ヘキサン: 酢酸エチル) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (51) 15 g (68%) を固体として得た。融点: 79~81℃; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.21(s, 9H), 1.3-1.5(m, 10H), 2.32(s, 2H), 3.26(s, 2H), 5.33(m, 1H), 5.73(s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 21.7, 26.2, 27.3, 34.3, 38.2, 39.2, 80.6, 155.9, 176.8, 178.0. MS(ESI) m/z 328.36(M-H)⁻, 330.32(M+H)⁺, 352.33(M+Na)⁺.

20

30

実施例2

1- { [(α-アセトキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸 (56)

40

過程A: 1-クロロエチル p-ニトロフェニルカルボネート (57)

ジクロロメタン (60 mL) 中の p-ニトロフェノール (1.39 g, 10 mmol) およびピリジン (0.81 g, 10 mmol) を含有する氷冷反応混合物に、1-クロロエチルクロロホルメート (1.2 mL, 11 mmol) を付加した。混合物を0℃で30分間、次に室温で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去後、残渣をエーテル中に溶解し、水、10%クエン酸および水で洗浄した。エーテル層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下で蒸発させて、表題化合物 (57) 2.4 g (97%) をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃): 1.93(d, 3H), 6.55(q, 1H), 7.42(d, 2H), 8.28(d, 2H).

過程B: α-アセトキシエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (58)

酢酸 (15 mL) 中の 1-クロロエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (57) (0.5

50

g, 2 mmol) および酢酸水銀 (1.5 g, 4.4 mmol) の混合物を室温で24時間攪拌した。減圧下で酢酸を除去後、残渣をエーテル中に溶解して、水、0.5% (v/v) 水性 NaHCO_3 および水で洗浄した。エーテル層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾燥した。その結果生じた残渣をシリカゲル (ヘキサン：酢酸エチル (95:5)) 上でクロマトグラフィー処理して、表題化合物 (58) 0.45 g (84%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1.55(d, $J=5.6$ Hz, 3H), 2.07(s, 3H), 6.78(q, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.36(d, $J=9.6$ Hz, 2H), 8.22(d, $J=9.6$ Hz, 2H).

過程C: 1- { [(α -アセトキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (56)

ジクロロメタン (20 mL) 中のガバペンチン (633 mg, 3.7 mmol) およびトリエチルアミン (1.03 mL, 7.4 mmol) を含有する混合物に、トリメチルクロロシラン (0.93 mL, 7.4 mmol) を付加し、透明溶液が生成されるまで混合物を攪拌した。ジクロロメタン (10 mL) 中の α -アセトキシエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (58) (1 g, 3.7 mmol) を含有する溶液を次に付加し、その結果生じた混合物を30分間攪拌した。反応混合物を10%クエン酸 (20 mL) で洗浄し、有機層を分離した。水性層をさらにエーテル (3 x 10 mL) で抽出し、併合有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥した。濾過後、有機溶媒を減圧下で除去した。その結果生じた残渣をシリカゲル (ヘキサン：酢酸エチル (4:1)) 上でのクロマトグラフィーにより、表題化合物 (56) 700 mg (63%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1.27-1.6(m, 10H), 1.55(d, 3H), 2.08(s, 3H), 2.38(s, 2H), 3.25(m, 2H), 5.31(t, 1H), 6.81(q, 1H). MS(ESI) m/z 302.22(M+H) $^+$. 水 (5 mL) 中での溶解、等モル量の0.5 N NaHCO_3 の付加、その後の凍結乾燥により、酸形態を定量的に対応するナトリウム塩に転化した。

【0386】

実施例3

1- { [(α -ベンゾイルオキシベンジルオキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (59)

過程A: p-ニトロフェニル α -ベンゾイルベンジルカルボネート (60)

60 mLの CH_2Cl_2 中のベンゾイン (2.0 g, 9.4 mmol) の溶液に、DMA P (1.21 g, 9.9 mmol) および p-ニトロフェニルクロロホルメート (1.99 g, 9.9 mmol) をそれぞれ室温で付加した。室温で3時間攪拌後、水で反応を抑制して、酢酸エチル/ヘキサン (2 x 100 mL) で抽出した。併合有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去して、表題化合物 (60) を得て、これを精製せずに次の反応に用いた。

【0387】

過程B: 1- { [(α -ベンゾイルベンジルオキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (61)

0°Cで CH_2Cl_2 中のガバペンチン (1.70 g, 9.9 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン (2.76 mL, 19.8 mmol) および TMS Cl (2.51 mL, 19.8 mmol) を付加した。次に反応物を室温で30分間攪拌した。この混合物に CH_2Cl_2 中の化合物 (60) (過程Aで前記のように調製) を付加し、その結果生じた混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄して、有機相を Na_2SO_4 上で乾燥した。減圧下で溶媒を除去後、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、 CH_2Cl_2 中の5%メタノールで溶離して、表題化合物 (61) 3.78 g (90%、2段階に亘って) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.48-1.35(m, 10H), 2.30(s, 2H), 3.24(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.58(t, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 7.50-7.33(m, 8H), 7.93(d, $J=7.2$ Hz, 2H).

過程C: 1- { [(α -ベンゾイルオキシベンジルオキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (59)

40 mLの CH_2Cl_2 中の 1- { [(α -ベンゾイルベンジルオキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (61) (1.89 g, 4.6 mmol) の溶液に、それぞれ 77% mCPBA (2.07 g, 9.2 mmol) および NaHCO_3 (0.78 g, 9.2 mmol) を室温で付加し、その結果生じた混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を10%クエン酸で酸性

にして、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。減圧下で溶媒を除去後、残渣を逆相分取HPLC（アセトニトリル-水、0.1%蟻酸）により精製して、表題化合物（59）960 mg（49%）を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.58-1.35(m, 10H), 2.34(s, 2H), 3.26(dd, $J=6.8, 0.8$ Hz, 2H), 5.38(t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.46-7.26(m, 5H), 7.63-7.55(m, 3H), 7.89(s, 1H), 8.08(dd, $J=8.8, 1.2$ Hz, 2H).

実施例 4

1- { [(α -アセトキシベンジルオキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (62)

実施例3の手法にしたがって、そしてベンゾインの代わりに1-ヒドロキシ-1-フェニル-プロパン-2-オンを用いて、表題化合物(62) 300 mgを提供した。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.41(m, 10H), 2.19(s, 3H), 2.33(s, 2H), 3.27(dd, $J=6.6, 1.6$ Hz, 2H), 5.36(t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.40(m, 3H), 7.52(m, 2H), 7.63(s, 1H).

実施例 5

1- { [(α -ベンゾイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (63)

実施例3の手法にしたがって、そしてベンゾインの代わりに2-ヒドロキシ-1-フェニル-1-プロパノンを用いて、表題化合物(63) 5 mgを提供した。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.44(m, 10H), 1.62(d, $J=5.6$ Hz, 3H), 2.34(s, 2H), 3.24(d, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.28(t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.06(q, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.44(m, 2H), 7.56(m, 1H), 8.03(d, $J=8.4, 1.6$ Hz, 2H).

実施例 6

1- { [(1-ベンゾイルオキシ-2-フェニルエトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (64)

過程A: フェニル- [1, 3] -ジチアン (65)

CH_2Cl_2 (150 mL) 中のベンズアルデヒド (10.6 g, 100 mmol) および1, 3-プロパンジチオールの溶液に、室温で $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (6.3 mL, 50 mmol) を付加し、その結果生じた混合物を室温で2時間攪拌した。次に反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、濾過して、濾液をブライン、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。減圧下で溶媒を除去して、白色固体を得て、これをエーテルおよびヘキサンの1:1混合物から再結晶化して、表題化合物(65) 17.0 g (87%) を白色針状結晶として得た。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.91(m, 1H), 2.14(m, 1H), 2.89(m, 2H), 3.04(m, 2H), 5.16(s, 1H), 7.35-7.28(m, 3H), 7.46(m, 2H).

過程B: 2-フェニル-1-(2-フェニル- [1, 3] -ジチアン-2-イル) -エタノール (66)

THF中の2-フェニル- [1, 3] -ジチアン (65) (4.0 g, 20.4 mmol) の溶液に、 -30°C で、THF中のn-ブチルリチウムの1.6 M溶液 (15.3 mL, 24.4 mmol) を付加した。 -30°C で30分間攪拌後、テトラヒドロフラン中のフェニルアセチルアルデヒド (2.45 g, 20.4 mmol) の溶液を -30°C で滴下した。その結果生じた反応混合物を 0°C でさらにさらに攪拌した。飽和 NH_4Cl 溶液で反応を抑制し、酢酸エチルで抽出した。併合有機抽出物を飽和 NH_4Cl 溶液、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。濾過および濃縮後、粗製産物をシリカゲル（ヘキサン中の25%酢酸エチル）上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(66) 2.63 g (71%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.97(m, 2H), 2.23(dd, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.43(dd, $J=13.6, 10.2$ Hz, 1H), 2.77(m, 4H), 3.02(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.07(m, 1H), 7.44-7.13(m, 8H), 8.02(dd, $J=8.4$ Hz, 2H).

過程C: 2-ヒドロキシ-1, 3-ジフェニル-プロパン-1-オン (67)

アセトニトリルおよび水の9:1混合物100mL中の2-フェニル-1-(2-フェニル- [1, 3] -ジチアン-2-イル) -エタノール (66) (2.50 g, 7.9 mmol) の溶液に、過塩素酸第二水銀水和物 (4.1 g, 10.3 mmol) を付加した。その結果生じた混合物を室温

で5分間攪拌し、薄層クロマトグラフィーは、反応が完了したことを示した。混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトのパッドを通して濾過して、濾液を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、粗製産物をシリカゲル（ヘキサン中の20%酢酸エチル）上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（67）1.32 g（74%）を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.90(dd, J=14.4, 7.0 Hz, 1H), 3.20(dd, J=14.4, 4.0 Hz, 1H), 3.70(d, J=6.8 Hz, 1H), 5.35(m, 1H), 7.28-7.11(m, 5H), 7.53(m, 2H), 7.65(m, 1H), 7.93(d, J=7.2 Hz, 2H).

過程D: 1- { [(1-ベンゾイルオキシ-2-フェニルエトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (64)

実施例3の手法にしたがって、そしてベンゾインの代わりに2-ヒドロキシ-1, 3-ジフェニルプロパン-1-オンを用いて、表題化合物（64）181 mgを提供した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.45-1.29(m, 10H), 2.24(d, J=13.6 Hz, 1H), 2.28(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.22(m, 4H), 5.26(t, J=6.6 Hz, 1H), 7.16(t, J=5.6 Hz, 1H), 7.33-7.25(m, 5H), 7.40(m, 2H), 7.57(m, 1H), 8.02(m, 2H).

10

実施例7

1- { [(1-(3-メチルブタノイルオキシ)-2-フェニルエトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (68)

実施例6の手法にしたがって、そして過程Aにおけるベンズアルデヒドの代わりに3-メチルブチルアルデヒドを用いて、表題化合物（68）95 mgを提供した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88-0.90(m, 6H), 1.16-1.29(m, 10H), 2.06(m, 1H), 2.16(m, 2H), 2.26(m, 2H), 3.08(d, J=6.8 Hz, 2H), 3.19(m, 2H), 5.22(t, J=6.8 Hz, 1H), 6.93(t, J=6 Hz, 1H), 7.31-7.23(m, 5H).

20

実施例8

1- { [(α-ベンゾイルオキシブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (69)

実施例6の手法にしたがって、そして過程Bにおけるフェニルアセトアルデヒドの代わりにブチルアルデヒドを用いて、表題化合物（69）240 mgを提供した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.99(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.52-1.38(m, 12H), 1.89(m, 2H), 2.31(s, 2H), 3.24(m, 2H), 5.34(t, J=6.6 Hz, 1H), 6.70(t, J=5.6 Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 7.56(m, 1H), 8.04(m, 2H).

30

実施例9

1- { [(α-アセトキシブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (70)

実施例6の手法にしたがって、そしてそれぞれ過程Aにおけるベンズアルデヒドの代わりにアセトアルデヒドを、過程Bにおけるフェニルアセトアルデヒドの代わりにブチルアルデヒドを用いて、表題化合物（70）42 mgを提供した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.95(m, 3H), 1.52-1.31(m, 12H), 1.72(m, 2H), 2.02(s, 3H), 2.27(s, 2H), 3.20(s, 2H), 6.67(t, J=5.6 Hz, 1H).

実施例10

1- { [(α-ブタノイルオキシブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (71)

40

実施例3の手法にしたがって、そしてベンゾインの代わりにブチロインを用いて、表題化合物（71）210 mgを提供した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.93(m, 6H), 1.37-1.76(m, 16H), 2.30(m, 4H), 3.23(m, 2H), 5.25(広三重項, 1H), 6.73(m, 1H). MS(ESI) m/z 356.45(M-H)⁺.

実施例11

1- { [(α-プロパノイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (72)

過程A: 1-ヨードエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (73)

ドライアセトン中の1-クロロエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (0.5 g, 2 m

50

mol) および NaI (0.6 g, 4 mmol) の混合物を40℃で3時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (73) 480 mg (72%) を得て、これをさらに精製することなく、次の反応に用いた。

【0388】

過程B: α-プロパノイルオキシエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (74)

トルエン (20 mL) 中の1-ヨードエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (73) (0.51 g, 1.5 mmol) およびプロピオン酸銀 (0.54 g, 3 mmol) の混合物を50℃で24時間攪拌した。反応混合物を濾過して、固体を除去し、濾液を減圧下で濃縮した。その結果生じた残渣をシリカゲル (20% CH₂Cl₂/ヘキサン、次に40% CH₂Cl₂/ヘキサン) 上でクロマトグラフィー処理して、表題化合物 (74) 0.39 g (92%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.16(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.61(d, J=5.6 Hz, 3H), 2.41(q, J=7.6 Hz, 2H), 6.84(q, J=5.6 Hz, 1H), 7.39(d, J=9.2 Hz, 2H), 8.28(d, J=9.2 Hz, 2H).

過程C: 1- { [(α-プロパノイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸 (72)

ジクロロメタン (30 mL) 中のガバペンチン (160 mg, 2.76 mmol) およびトリエチルアミン (0.77 mL, 5.5 mmol) の混合物に、トリメチルクロロシラン (0.71 mL, 5.5 mmol) を付加し、その結果生じた混合物を透明溶液が生成されるまで攪拌した。前記の溶液に、ジクロロメタン (10 mL) 中のα-プロパノイルオキシエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (74) (0.39 g, 1.4 mmol) の溶液を付加した。30分間攪拌後、反応混合物を10%クエン酸 (20 mL) で洗浄し、有機層を分離した。水性層をさらにエーテル (3 x 10 mL) で抽出し、併合有機抽出物をMgSO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去後、残渣を逆相分取HPLC (アセトニトリル、水、1%蟻酸) により精製して、表題化合物 (72) 190 mg (44%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.09(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.36-1.54(m, 10H), 1.44(d, J=5.6 Hz, 3H), 2.28(s, 2H), 2.31(q, J=7.6 Hz, 2H), 3.22(s, 2H), 6.67(q, J=5.6 Hz, 1H). MS(ESI) m/z 316.25(M+H)⁺.

実施例12

1- { [(α-ブタノイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸 (75)

過程A: α-ブタノイルオキシエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (76)

トルエン (40 mL) 中の1-ヨードエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (73) (1.5 g, 4.5 mmol) および酪酸銀 (1.3 g, 6.7 mmol) の混合物を油浴中で90℃で24時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。その結果生じた残渣をシリカゲル (20% CH₂Cl₂/ヘキサン、次に40% CH₂Cl₂/ヘキサン) 上でクロマトグラフィー処理して、表題化合物 (76) 0.46 g (36%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.95(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.61(d, J=5.6 Hz, 3H), 1.67(m, 2H), 2.41(t, J=7.6 Hz, 2H), 6.84(q, J=5.6 Hz), 7.39(d, J=9.2 Hz, 2H), 8.28(d, J=9.2 Hz, 2H). MS(ESI) m/z 298.28 (M+H)⁺.

過程B: 1- { [(α-ブタノイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸 (75)

ジクロロメタン (30 mL) 中のガバペンチン (530 mg, 3.1 mmol) およびトリエチルアミン (0.89 mL, 6.4 mmol) を含有する混合物に、トリメチルクロロシラン (0.83 mL, 6.4 mmol) を付加し、その結果生じた混合物を透明溶液が生成されるまで攪拌した。この溶液に、ジクロロメタン (10 mL) 中のα-ブタノイルオキシエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (76) (0.46 g, 1.6 mmol) の溶液を付加し、その結果生じた混合物を30分間攪拌した。反応混合物を10%クエン酸 (20 mL) で洗浄し、有機層を分離した。水性層をさらにエーテル (3 x 10 mL) で抽出し、併合有機相をMgSO₄上で乾燥し、次に真空濃縮した。その結果生じた残渣を逆相分取HPLC (アセトニトリル、水、1%蟻酸) により精製して、表題化合物 (75) 70 mg (21%) を得た。¹H NMR (CD3OD, 400 MHz): 0.95(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.32-1.58(m, 10H), 1.42(d, J=5.6 Hz, 3H), 1.67(m, 2H), 2.24(s, 2H), 2.30(t, J=7.6 Hz, 2H), 3.24(s, 2H), 6.74(q, J=5.6 Hz, 1H). MS(ESI) m/z

330.28 (M+H)⁺.

水 (5 mL) 中での溶解、等モル量の0.5 NN a H C O₃の付加、その後の凍結乾燥により、酸形態に対応するナトリウム塩に定量的に転化した。

【0389】

実施例13

1- { [(α-イソブタノイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸 (77)

実施例12の手法にしたがって、そして酪酸銀の代わりにイソ酪酸銀を用いて、表題化合物 (77) 70 mg (21%) を提供した。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.12(t, J=7.2 Hz, 3H), 1.14(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.44(d, J=5.6 Hz, 3H), 2.28(s, 2H), 2.56(m, 1H), 3.25(m, 2H), 6.73(q, J=5.6 Hz, 1H). MS(ESI) m/z 330.30 (M+H)⁺.

水 (5 mL) 中での溶解、等モル量の0.5 NN a H C O₃の付加、その後の凍結乾燥により、酸形態に対応するナトリウム塩に定量的に転化した。

【0390】

実施例14

1- { [(α-ピバロキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸 (78)

実施例12の手法にしたがって、そして酪酸銀の代わりにピバル酸銀を用いて、表題化合物 (78) 80 mg (36%) を提供した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.13(s, 9H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.41(d, J=5.6 Hz, 3H), 2.27(s, 2H), 3.25(m, 2H), 5.41(t, 1H), 6.73(q, J=5.6 Hz, 1H). MS(ESI) m/z 344.20 (M+H)⁺.

水 (5 mL) 中での溶解、等モル量の0.5 NN a H C O₃の付加、その後の凍結乾燥により、酸形態に対応するナトリウム塩に定量的に転化した。

【0391】

実施例15

1- { [(α-アセトキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸 (79)

実施例2の手法にしたがって、そして1-クロロエチルクロロホルメートの代わりに1-クロロ-2-メチルプロピルクロロホルメートを用いて、表題化合物 (79) 212 mg (38%) を提供した。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 0.99(m, 6H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.88(m, 1H), 2.08(s, 3H), 2.38(s, 2H), 3.25(s, 2H), 6.52(q, J=4.4 Hz, 1H). MS(ESI) m/z 330.30 (M+H)⁺.

実施例16

1- { [(α-プロパノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸 (80)

実施例11の手法にしたがって、そして1-クロロエチル-p-ニトロフェニルカルボネートの代わりに1-クロロ-2-メチルプロピル-p-ニトロフェニルカルボネートを用いて、表題化合物 (80) 190 mg (44%) を提供した。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 0.90(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.91(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.98(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.83(m, 1H), 2.18(s, 2H), 2.28(q, J=7.6 Hz, 2H), 3.25(s, 2H), 6.52(d, J=4.4 Hz, 1H). MS(ESI) m/z 344.34 (M+H)⁺.

実施例17

1- { [(α-ブタノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル} -1-シクロヘキサン酢酸 (81)

実施例2の手法にしたがって、そして1-クロロエチルクロロホルメートおよび酢酸水銀の代わりに1-クロロ-2-メチルプロピルクロロホルメートおよび酪酸水銀を用いて、表題化合物 (81) 95 mg (36%) を提供した。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.12(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.13(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.14(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.87(m, 2H), 2.22(m, 1H), 2.42(s, 2H), 2.46(t, J=7.6 Hz, 2H), 3.44(m, 2H), 6.78(d, J=4.8 Hz, 1H). MS(ESI) m/z 358.30 (M+H)⁺.

実施例 18

1- { [(α-イソブタノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル} - 1-シクロヘキサン酢酸 (82)

実施例 2 の手法にしたがって、そして 1-クロロエチルクロロホルメートおよび酢酸水銀の代わりに 1-クロロ-2-メチルプロピルクロロホルメートおよびイソ酪酸水銀を用いて、表題化合物 (82) 95 mg (36%) を提供した。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 0.95(d, J=7.2 Hz, 3H), 0.97(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.05(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.06(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 10H), 1.98(m, 1H), 2.24(s, 2H), 2.45(m, 1H), 3.24(m, 2H), 6.42(d, J=4.8 Hz, 1H). MS(ESI) m/z 358.27 (M+H)⁺.

実施例 19

1- { [(α-ピバロキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル} - 1-シクロヘキサン酢酸 (83)

実施例 12 の手法にしたがって、そして 1-クロロエチル-p-ニトロフェニルカルボネートおよび酪酸銀の代わりに 1-クロロ-2-メチルプロピル-p-ニトロフェニルカルボネートおよびピバル酸銀を用いて、表題化合物 (83) 10 mg (9%) を提供した。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 0.98(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.19(s, 9H), 1.32-1.58 (m, 10H), 2.08(m, 1H), 2.28(s, 2H), 3.21(m, 2H), 6.49(d, 1H). MS(ESI) m/z 372.31 (M+H)⁺.

実施例 20

1- { [(α-ベンゾイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル} - 1-シクロヘキサン酢酸 (84)

実施例 11 の手法にしたがって、そして 1-クロロエチル 1-p-ニトロフェニルカルボネートおよびプロピオン酸銀の代わりに 1-クロロ-2-メチルプロピル-p-ニトロフェニルカルボネートおよび安息香酸銀を用いて、表題化合物 (84) 109 mg (40%) を提供した。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.18(d, J=7.2 Hz, 6H), 1.32-1.58 (m, 10H), 2.42(m, 1H), 2.28(s, 2H), 3.45(s, 2H), 6.99(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.76(m, 2H), 7.92(m, 1H), 8.26(m, 2H). MS(ESI) m/z 392.22 (M+H)⁺.

実施例 21

1- { [(α-アセトキシイソプロポキシ) カルボニル] アミノメチル} - 1-シクロヘキサン酢酸 (85)

過程 A: イソプロペニル-p-ニトロフェニルカルボネート (86)

ジクロロメタン (200 mL) 中の p-ニトロフェノール (5.76 g, 41.5 mmol) およびイソプロペニルクロロホルメート (5 g, 41.5 mmol) の混合物に、0°C で、ジクロロメタン (50 mL) 中のピリジン (3.4 mL, 42 mmol) を付加した。その結果生じた混合物を 0°C で 30 分間、次に室温で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去後、残渣をエーテル中に溶解し、水、10% クエン酸そして再び水で洗浄した。エーテル層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させて、表題化合物 (86) 8.7 g (94%) をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 2.05(s, 3H), 4.81(m, 1H), 4.95(d, J=2 Hz, 1H), 7.42(d, J=9.2 Hz, 2H), 8.28(d, J=9.2 Hz, 2H).

過程 B: 2-シクロイソプロピル-p-ニトロフェニルカルボネート (87)

イソプロペニル-p-ニトロフェニルカルボネート (86) (8.7 g, 39 mmol) を、密封容器中の 4 M 塩酸/ジオキサン中に溶解した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去して、表題化合物 (87) 10 g (100%) を得て、これをさらに精製せずに次の反応に用いた。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 2.10(s, 6H), 7.42(d, J=9.2 Hz, 2H), 8.28(d, J=9.2 Hz, 2H).

過程 C: α-アセトキシイソプロピル-p-ニトロフェニルカルボネート (88)

ジクロロメタン (20 mL) 中の 2-クロロイソプロピル-p-ニトロフェニルカルボネート (87) (0.5 g, 1.93 mmol) および酢酸水銀 (1.0 g, 3.13 mmol) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を濾過して固体を除去し、濾液を減圧下で濃縮した。その結果生じた残渣をシリカゲル (20% CH₂Cl₂/ヘキサン、次に 40% CH₂Cl₂/ヘキサ

ン) 上でクロマトグラフィー処理して、表題化合物 (88) 227 mg (50%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.90(s, 6H), 2.07 (s, 3H), 7.28(d, J=9.2 Hz, 2H), 8.28(d, J=9.2 Hz, 2H).

過程 D: 1 - { [(α-アセトキシイソプロポキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (85)

ジクロロメタン (30 mL) 中のガバペンチン (257 mg, 1.5 mmol) およびトリエチルアミン (0.46 mL, 3.3 mmol) を含有する混合物に、トリメチルクロロシラン (0.38 mL, 3 mmol) を付加し、透明になるまで混合物を攪拌した。ジクロロメタン (10 mL) 中の α-アセトキシイソプロピル-p-ニトロフェニルカルボネート (88) (0.23 g, 0.8 mmol) を含有する溶液を付加し、30分間攪拌した。反応混合物をブライン (10 mL) で洗浄し、有機層を分離した。水性層をさらにエーテル (3 x 10 mL) で抽出し、併合有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥し、次に真空濃縮した。その結果生じた残渣をシリカゲル (ヘキサン: 酢酸エチル (4:1)) 上でのクロマトグラフィーにより、表題化合物 (85) 40 mg (16%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.32-1.58(m, 10H), 1.80(s, 6H), 2.02(s, 3H), 2.27(s, 2H), 3.30(s, 2H). MS(ESI) m/z 316.21(M+H)⁺.

10

実施例 2 2

1 - { [(α-ブタノイルオキシイソプロポキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (89)

実施例 2 1 の手法にしたがって、酢酸水銀の代わりに酪酸水銀を用いて、表題化合物 (89) 5 mg (5%) を提供した。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 0.99(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.32-1.58(m, 10H), 1.60(m, 2H), 1.85(s, 6H), 2.22(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.27(s, 2H), 3.20(s, 2H). MS(ESI) m/z 344.24(M+H)⁺, 366.30(M+Na)⁺.

20

実施例 2 3

1 - { [(α-イソブタノイルオキシイソプロポキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (90)

実施例 2 1 の手法にしたがって、酢酸水銀の代わりにイソ酪酸水銀を用いて、表題化合物 (90) 109 mg (43%) を提供した。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.19(d, J=7.2 Hz, 6H), 1.32-1.58(m, 10H), 1.82(s, 6H), 2.38(s, 2H), 3.25(s, 2H). MS(ESI) m/z 344.22(M+H)⁺, 366.24(M+Na)⁺.

実施例 2 4

1 - { [(α-ベンゾイルオキシイソプロポキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (91)

実施例 2 1 の手法にしたがって、酢酸水銀の代わりに安息香酸水銀を用いて、表題化合物 (91) 170 mg (58%) を提供した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.32-1.58(m, 10H), 1.95(s, 6H), 2.30(s, 2H), 3.20(d, J=6.8, 2H), 5.41(t, J=6.8 Hz, 1H), 7.40(m, 2H), 7.52(m, 1H), 7.98(m, 2H). MS(ESI) m/z 400.29(M+Na)⁺.

30

実施例 2 5

1 - { [(α-ニコチノイルオキシイソプロポキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (92)

過程 A: 1 - { [(α-クロロイソプロポキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (93)

40

ジクロロメタン (150 mL) 中のガバペンチン (1.71 g, 10 mmol) およびトリエチルアミン (3.06 mL, 22 mmol) を含有する混合物に、トリメチルクロロシラン (1.4 mL, 11 mmol) を付加し、その結果生じた混合物を透明に成るまで攪拌した (約20分)。ジクロロメタン (10 mL) 中の 1-クロロ-2-メチルプロピルクロロホルメート (1.27 mL, 11 mmol) を含有する溶液を次に0℃で付加し、室温で60分間攪拌した。反応混合物を10%クエン酸 (30 mL) で洗浄し、有機層を分離した。水性層をさらにエーテル (3 x 20 mL) で抽出し、併合有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、次に真空濃縮した。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、ヘキサン: 酢酸エチル (1:4) で溶離して、表題化合物 2.37 g (77%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.04(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.06(d, J=6.4 H

50

z, 3H), 1.36-1.53(m, 10H), 2.15(m, 1H), 2.34(s, 2H), 3.24(m, 2H), 5.39(t, 1H), 6.32(d, J=5.6 Hz, 1H). MS(ESI) m/z 306.34(M+H)⁺.

過程 B: 1- { [(α-ニコチノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (92)

アセトン中の (93) (268 mg, 0.88 mmol)、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデク-7-エン (DBU) (158 μL, 1.01 mmol) およびニコチン酸 (637 mg, 5.2 mmol) の混合物を室温で48時間攪拌した。濾過後、濾液を真空濃縮し、その結果生じた残渣を逆相分取 HPLC により精製して、表題化合物 50 mg (14%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.07(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.09(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.32-1.58(m, 10H), 2.19(m, 1H), 2.26(s, 2H), 3.23(m, 2H), 6.78(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.58(m, 1H), 8.39(d, J=6.4 Hz, 1H), 8.76(d, J=4.4 Hz, 1H), 9.10(s, 1H). MS(ESI) m/z 393.42(M+H)⁺.

10

実施例 26

1- { [(α-2, 2-ジエトキシプロパノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (94)

過程 A: ベンジル 1- { [(α-クロロイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサンアセテート (95)

ジクロロメタン中の (93) (1.02 g, 3.34 mmol) の溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド (758 mg, 3.67 mmol) を付加した。室温で30分間攪拌後、ベンジルアルコール (380 μL, 3.67 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン(触媒量)を付加した。その結果生じた混合物を室温で16時間攪拌した。濾過後、濾液を10%クエン酸で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、10%酢酸エチル/ヘキサンで溶離して、表題化合物 820 mg (62%) を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 1.03(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.05(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.36-1.53(m, 10H), 2.13(m, 1H), 2.35(s, 2H), 3.22(m, 2H), 5.11(s, 2H), 5.49(t, 1H), 6.32(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.34(m, 5H). MS(ESI) m/z 396.24(M+H)⁺.

20

過程 B: 2, 2-ジエトキシプロピオン酸セシウム (96)

ピルビン酸 14 mL (0.2 mol) およびトリエチルオルトホルメート 80 mL の攪拌溶液に、10℃で濃硫酸 1 mL を付加した。その結果生じた混合物を 5~10℃で1時間攪拌した後、ジクロロメタン 200 mL で希釈した。有機溶液を、水 (3 x 80 mL) および飽和塩化ナトリウム溶液 (80 mL) で順次洗浄し、次に無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。混合物を濾過し、次に濃縮して、定量的収量の 2, 2-ジエトキシプロピオン酸を油として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 1.30(t, 6H), 1.61(s, 3H), 3.57(q, 4H), 8.62(s, 1H). 水 (25 mL) 中での酸の溶解、等モル量の炭酸セシウムによる処理、その後の凍結乾燥により、酸形態をそのセシウム塩に定量的に転化した。¹H NMR(D₂O, 400 MHz): δ 0.98(t, 6H), 1.28(s, 3H), 3.22(q, 2H), 3.47(q, 2H).

30

過程 C: ベンジル 1- { [(α-2, 2-ジエトキシプロパノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサンアセテート (97)

アセトン中の (95) (200 mg, 0.51 mmol) およびヨウ化ナトリウム (114 mg, 0.76 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。2, 2-ジエトキシプロピオン酸セシウム (96) (300 mg, 1.02 mmol) および DMF (20 mL) を付加し、その結果生じた混合物を 40℃で18時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮し、その結果生じた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、10%酢酸エチル/ヘキサンで溶離して、表題化合物 100 mg (37%) を得た。MS(ESI) m/z 522.34(M+H)⁺.

40

過程 D: 1- { [(α-2, 2-ジエトキシプロパノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (94)

(97) (200 mg, 0.38 mmol) および 5% Pd-C (触媒量) の混合物を、水素下で室温で16時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮し、その結果生じた残渣を逆相分取 HPLC により精製して、表題化合物 98 mg (60%) を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.97(d, J=6.8 Hz, 6H), 1.19(t, J=6.4 Hz, 3H), 1.21(t, J=6.4 Hz, 3H), 1.32-1.58(m, 10H), 1.51(s, 3H), 2.06(m, 1H), 2.30(s, 2H), 3.23(m, 2H), 3.46(m, 2H), 3.56(m, 2H), 5.30(

50

t, 1H, NH), 6.59(d, J=4.8 Hz, 1H). MS(ESI) m/z 432.24(M+H)⁺.

実施例 27

1- { [(α-2-アミノ-2-メチルプロパノイル) オキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル} - 1-シクロヘキサン酢酸 (98)

実施例 26 の手法にしたがって、そして 2, 2-ジエトキシプロピオン酸の代わりに 2-アミノ-2-メチルプロパン酸を用いて、表題化合物を提供した。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.97(d, J=6.8 Hz, 6H), 1.44(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.32-1.58(m, 10H), 2.05(m, 1H), 2.30(s, 2H), 3.23(m, 2H), 5.50(t, 1H, NH), 6.58(d, J=4.8 Hz, 1H). MS(ESI) m/z 373.48(M+H)⁺.

実施例 28

1- { [(α-イソブタノイルオキシブトキシ) カルボニル] アミノメチル} - 1-シクロヘキサン酢酸 (99)

過程 A: 2-イソプロピル-1, 3-ジチアン (100)

ジクロロメタン中のイソブチルアルデヒド (9.1 mL, 100 mmol) および 1, 3-プロパンジチオール (10 mL, 100 mmol) の混合物に、0°C で、ホウ素トリフルオリドジエチルエテレート (6.4 mL, 50 mmol) を付加した。その結果生じた混合物を 0°C で 30 分間、次に室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をブライン、5% NaHCO₃、そして再びブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、次に濃縮して、表題化合物 16 g (100%) を黄色液体として得た。これをさらに精製せずに、次の過程に進めた。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 1.057(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.059(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.80(m, 1H), 1.97-2.08(m, 2H), 2.82(m, 4H), 4.00(d, J=5.2 Hz, 1H).

過程 B: 2-イソプロピル-2-(α-ヒドロキシブチル)-1, 3-ジチアン (101)

無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中の (100) (4 g, 24.7 mmol) の溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M, 18.5 mL, 29.6 mmol) を滴下した。攪拌混合物を 4 時間かけて室温に温め、次に -20°C に再び冷却した。この溶液に、無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の n-ブチルアルデヒド (2.7 mL, 29.6 mmol) の溶液を徐々に付加した。その結果生じた混合物を -20°C ~ 室温で 16 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応を失活し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。減圧下で溶媒を除去後、残渣をシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー処理し、5% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離して、表題化合物 5 g (85%) を黄色油として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.96(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.11(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.17(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.42-1.52(m, 2H), 1.76(m, 1H), 1.87-1.95(m, 2H), 2.04(m, 2H), 2.62(m, 4H), 2.94(m, 2H), 4.03(d, J=5.2 Hz, 1H).

過程 C: 4-ヒドロキシ-2-メチルヘプタン-3-オン (102)

アセトニトリル (270 mL) 中の (101) (5.0 g, 21.4 mmol) の溶液に、メタノール (30 mL) 中の Hg(ClO₄)₂ の溶液を激しく攪拌しながら付加した。その結果生じた混合物を室温で 2 時間攪拌した。濾過後、濾液を加熱しないで減圧下で注意深く濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) を用いて残渣を精製して、表題化合物 2.8 g (91%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.91(t, J=7.2 Hz, 3H), 1.09(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.10(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.35-1.46(m, 4H), 1.75(m, 1H), 2.80(m, 1H), 3.45(d, J=5/2 Hz, 1H), 4.29(m, 1H).

過程 D: 2-メチルヘプタン-3-オン-4-p-ニトロフェニルカルボネート (103)

無水ジクロロメタン中の (102) (1.1 g, 7.6 mmol)、p-ニトロフェニルクロロホルメート (1.84 g, 9.2 mmol) の混合物に、0°C で、ジクロロメタン中の 4-ジメチルアミノピリジン (1.12 g, 9.2 mmol) の溶液を徐々に付加した。0°C で 1 時間および室温で 4 時間攪拌後、10% クエン酸で反応を失活した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥して、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー処理し、30% ジクロロメタン/ヘキサンで溶離して、表題化合物 2 g (85%) をオフホワイト色固体として得た。¹

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.99(t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.12(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.18(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.51(m, 2H), 1.84(m, 2H), 2.82(m, 1H), 5.17(m, 1H), 7.42(d, $J=6.8$ Hz, 2H), 8.25(d, $J=6.8$ Hz, 2H).

過程 E: 1- { [(α -イソブタノイルブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (104)

ジクロロメタン (20 mL) 中のガバペンチン (820 mg, 4.8 mmol) およびトリエチルアミン (1.35 mL, 9.6 mmol) を含有する混合物に、トリメチルクロロシラン (1.22 mL, 9.6 mmol) を付加し、その結果生じた混合物を20分間攪拌した。この溶液に、ジクロロメタン (10 mL) 中の (103) (1 g, 3.2 mmol) を付加し、その結果生じた混合物を60分間攪拌した。反応混合物を10%クエン酸 (20 mL) で洗浄し、有機層を分離した。水性層をさらにエーテル (3 x 10 mL) で抽出し、併合有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥し、次に真空濃縮した。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、ヘキサン: 酢酸エチル (4:1) で溶離して、 p -ニトロフェノールを除去し、次にさらにヘキサン: 酢酸エチル (1:4) で溶離して、表題化合物 780 mg (72%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.04(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.12(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.36-1.53(m, 12H), 1.74(m, 2H), 2.33(s, 2H), 2.78(m, 1H), 3.22(m, 2H), 5.11(m, 1H), 5.48(t, 1H, NH). MS(ESI) m/z 342.24(M+H) $^+$.

10

過程 F: 1- { [(α -イソブタノイルオキシブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (99)

ジクロロメタン (20 mL) 中の (104) (780 mg, 2.3 mmol) の溶液に、 m -クロロペルオキシ安息香酸 (1.03 g, 4.6 mmol) および NaHCO_3 (386 mg, 4.6 mmol) を付加した。室温で16時間攪拌後、別のバッチの m -クロロペルオキシ安息香酸 (791 mg, 4.6 mmol) および NaHCO_3 (386 mg, 4.6 mmol) を付加した。その結果生じた混合物をさらに8時間攪拌し、次に10%クエン酸で処理した。濾過後、有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。残渣を逆相分取 HPLC により精製して、表題化合物 79 mg (11%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 0.94(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.153(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.150(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.32-1.58(m, 12H), 1.74 (m, 2H), 2.28(s, 2H), 2.56(m, 1H), 3.23(m, 2H), 5.27(t, $J=6.8$ Hz, NH), 6.71(t, $J=5.6$ Hz, 1H). MS(ESI) m/z 358.30 (M+H) $^+$.

20

水 (5 mL) 中での溶解、等モル量の 0.5 N NaHCO_3 の付加および凍結乾燥により、前記の酸を対応するナトリウム塩に定量的に転化した。

30

【0392】

実施例 29

メチル 1- { [(α -イソブタノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサンアセテート (105)

過程 A: メチル 1- { [(α -クロロイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサンアセテート (106)

(93) (1.0 g, 3.3 mmol)、ベンゼン (90 mL) およびメタノール (10 mL) の混合物を 0°C に冷却した。トリメチルシリルジアゾメタンを、黄色が存続するまで 0°C で徐々に付加した。反応が完了するまで (TLC により監視)、混合物を 0°C で30分間攪拌した。減圧下での溶媒の除去後、その結果生じた残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、10%酢酸エチル/ヘキサンの溶離で溶離して、表題化合物 760 mg (72%) を得た。MS(ESI) m/z 320.24(M+H) $^+$.

40

過程 B: メチル 1- { [(α -イソブタノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサンアセテート (105)

クロロホルム中の (106) (760 mg, 2.38 mmol)、炭酸銀 (394 mg, 1.4 mmol) およびイソ酪酸 (442 μL , 4.76 mmol) の混合物を室温で24時間攪拌した。別のバッチの炭酸銀 (394 mg, 1.4 mmol) およびイソ酪酸 (442 μL , 4.76 mmol) を付加し、その結果生じた混合物をさらに24時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮し、その結果生じた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、10%酢酸エチル/ヘキサ

50

ンで溶離して、表題化合物560 mg (63%) を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.94(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.15(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.17(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.32-1.58(m, 10H), 2.01(m, 1H), 2.19(s, 2H), 2.55(m, 1H), 3.18(m, 2H), 3.67(s, 3H), 5.33(t, 1H), 6.56(d, J=4.8 Hz, 1H). MS(ESI) m/z 372.38(M+H)⁺.

実施例 3 0

メチル 1 - { [(α-ベンゾイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサンアセテート (107)

1 - { [(α-ベンゾイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (84) (150 mg, 0.38 mmol)、ベンゼン (18 mL) およびメタノール (2 mL) の混合物を0℃に冷却した。トリメチルシリルジアゾメタンを、黄色が存続するまで0℃で徐々に付加した。反応が完了するまで(TLCにより監視)、混合物を0℃で30分間攪拌した。減圧下での溶媒の除去後、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、5%酢酸エチル/ヘキサンで溶離して、表題化合物98 mg (64%) を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 1.02(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.03(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.32-1.52(m, 10H), 2.14(m, 1H), 2.27(s, 2H), 3.17(m, 2H), 3.62(s, 3H), 5.40(t, 1H), 6.81(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.40(m 2H), 7.54(m 1H), 8.12(m 2H). MS(ESI) m/z 406.29(M+H)⁺.

10

実施例 3 1

1 - { [N - [(α-イソブタノイルオキシエトキシ) カルボニル] - 4-ブロモフェニルアラニニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (108)

過程 A: 1 - { (4-ブロモフェニルアラニニル) アミノメチル } - 1-シクロヘキサンアセテート (109)

20

40 mLバイアルに、N-Boc-4-ブロモフェニルアラニン (1.72 g, 5 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.24 g, 6 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド (0.7 g, 6 mmol) およびアセトニトリル (20 mL) を付加した。反応混合物を25℃で4時間振盪した。濾過により沈殿ジシクロヘキシル尿素を除去した。濾液に、塩酸ガバペンチン (1.04 g, 6mmol) および水酸化ナトリウム (0.4 g, 10 mmol) の水性溶液 (30 mL) を付加した。反応物を22~25℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、0.5 M水性クエン酸 (2 x 100 mL) および水 (2 x 100 mL) で洗浄した。有機相を分離し、乾燥(MgSO₄)して、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 (40 mL) 中に溶解し、22~25℃で2時間放置した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を水 (4 mL) 中に溶解し、0.25 μmナイロン膜フィルターを通して濾過した後、分取HPLC (フェノメネックス250 x 21.2 mm, 5 μm LUNA C18カラム、100%水5分間、次に水中の0~60%アセトニトリルを0.05% TFAとともに20 mL/分で20分間) により精製した。純粋分画を併合し、溶媒を減圧下で除去して、表題化合物 (109) 1.7 g (70%) を白色固体として得た。MS(ESI) m/z 397.02, 399.01(M+H)⁺.

30

過程 B: 1 - { [N - [(α-イソブタノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] - 4-ブロモフェニルアラニニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (108)

ジクロロメタン中の (109) (200 mg, 0.51 mmol) の攪拌懸濁液に、トリエチルアミン (141 μL, 1.01 mmol) およびトリメチルクロロシラン (129 mL, 1.01 mmol) を付加した。その結果生じた混合物を0℃で15分間攪拌し、次にジクロロメタン中のα-イソブタノイルオキシエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (111) (144 mg, 0.51 mmol) を付加した。混合物を室温で7時間攪拌し(LC/MSにより監視)、次に反応混合物をジクロロメタンで希釈し、クエン酸で酸性にした。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾過および濃縮後、粗製産物を分取LC/MSにより精製して、表題化合物92 mgを得た。¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 1.10(m, 6H), 1.46-1.25(m, 13H), 2.20(m, 2H), 2.48(m, 1H), 2.84(m, 1H), 3.06(m, 1H), 3.17(m, 1H), 4.36(m, 1H), 6.67(q, J=5.6 Hz, 1H), 7.17(d, J=2.0, 8.0 Hz, 2H), 7.42(dd, J=2.0, 8.0 Hz, 2H).

40

実施例 3 2

3 - { [(α-イソブタノイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 5-メ

50

チルヘキサン酸 (110)

過程A: α -イソブタノイルオキシエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (111)

ジクロロメタン (10 mL) 中の1-クロロエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (57) (2.0 g, 8.14 mmol) およびイソ酪酸水銀 (6.13 g, 16.29 mmol) の溶液を45°Cで24時間攪拌した。次に反応物を室温に冷却し、ヘキサンで希釈して、水銀塩を沈殿させた。沈殿物をセライトのパッドを通して濾し取り、濾液を真空濃縮して、粗製産物2.5 gを得た。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、10%時クロロメタン/ヘキサン~20%時クロロメタン/ヘキサンの勾配で溶離して、表題化合物1.2 g (52%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.21-1.99(m, 6H), 1.62(d, J=5.6 Hz, 3H), 2.61(m, 1H), 6.84(q, J=5.6 Hz, 1H), 7.41(dt, J=6.8, 2.4 Hz, 2H), 8.29(dt, J=6.8, 2.4 Hz, 2H).

10

過程B: 3- { [(α -イソブタノイルオキシエトキシ) カルボニル] アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸 (110)

無水ジクロロメタン (10 mL) 中のプレガバリン (2) (150 mg, 0.94 mmol) の攪拌懸濁液に、トリエチルアミン (0.26 mL, 1.88 mmol) およびトリメチルクロロシラン (0.24 mL, 1.88 mmol) を0°Cで付加した。0°Cで15分間攪拌後、ジクロロメタン (3 mL) 中の α -イソブタノイルオキシエチル-p-ニトロフェニルカルボネート (111) (267 mg, 0.94 mmol) の溶液を付加した。その結果生じた混合物を室温で1.5時間攪拌した。併合有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾過および蒸発後、粗製産物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、先ずニトロフェノールを除去するためにジクロロメタンで溶離し、次にジクロロメタン中の30%酢酸エチルで溶離して、表題化合物130 mg (48%) を2つのジアステレオマーの混合物として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.90(m, 6H), 1.70(m, 8H), 1.46(d, J=5.6 Hz, 3H), 1.66(m, 1H), 2.15(m, 1H), 2.33(m, 2H), 2.53(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.29(m, 1H), 5.08(t, J=6.0 Hz, 1H), 6.79(m, 1H).

20

実施例 33

3- { [(α -イソブタノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸 (112)

過程A: 1-クロロ-2-メチルプロピル-p-ニトロフェニルカルボネート (113)

30

ジクロロメタン (200 mL) 中のp-ニトロフェノール (4.06 g, 29 mmol) および1-クロロ-2-メチルプロピルクロロホルメート (5.0 g, 29 mmol) を含有する氷冷混合物に、ジクロロメタン (50 mL) 中のピリジン (2.78 mL, 32 mmol) の溶液を付加した。混合物を0°Cで30分間、次に室温で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させた後、残渣をエーテル中に溶解し、水、10%クエン酸そして再び水で洗浄した。エーテル層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下で蒸発させて、表題化合物7.9 g (100%) をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 1.12(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.13(d, J=6.6 Hz, 3H), 2.29(m, 1H), 6.24(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.42(d, J=9.2 Hz, 2H), 8.28(d, J=9.2 Hz, 2H).

過程B: α -イソブタノイルオキシイソブチル-p-ニトロフェニルカルボネート (114)

40

(111) の製造方法にしたがって、そして(57) の代わりに(113) を用いて、15%の収率で、出発物質70%回収率で、標題化合物を提供した。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 1.07(d, J=6.8 Hz), 1.21(m, 6H), 2.18(m, 1H), 2.26(m, 1H), 6.60(d, J=5.2 Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 8.28(m, 2H).

過程C: 3- { [(α -イソブタノイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸 (112)

(110) の製造方法にしたがって、そして(111) の代わりに(114) を用いて、51%の収率で、2つのジアステレオマーの混合物として標題化合物を提供した。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.89(m, 12H), 1.17(m, 8H), 1.65(m, 1H), 2.02(m, 1H), 2.16(m, 1H), 2.33(m, 2H), 2.56(m, 1H), 3.13(m, 1H), 3.30(m, 1H), 5.00(m, 1H), 6.57-6.56(m

50

, 1H).

実施例 3 4

3 - { [(α -ベンゾイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 5 - メチルーヘキサン酸 (1 1 5)

過程 A : α -ベンゾイルオキシイソブチルー p - ニトロフェニルカルボネート (1 1 6)

(1 1 1) の製造方法にしたがって、そして (5 7) の代わりに (1 1 3) を、イソ酪酸水銀の代わりに安息香酸水銀を用いて、11%の収率で、出発物質50%回収率で、標題化合物を提供した。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 1.15(d, J=3.2 Hz, 3H), 1.16(d, J=3.2 Hz, 3H), 2.30(m, 1H), 6.87(d, J=4.4 Hz, 1H), 7.42(dd, J=7.2, 2.0 Hz, 2H), 7.48(t, J=7.6 Hz, 2H), 7.62(t, J=7.6 Hz, 1H), 8.09(dd, J=8.0, 1.0 Hz, 2H), 8.27(dd, J=7.2, 2.0 Hz, 2H).

10

過程 B : 3 - { [(α -ベンゾイルオキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 5 - メチルーヘキサン酸 (1 1 5)

(1 1 0) の製造方法にしたがって、そして (1 1 1) の代わりに (1 1 6) を用いて、58%の収率で、2つのジアステレオマーの混合物として標題化合物を提供した。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.87(m, 6H), 1.05(m, 6H), 1.16(m, 2H), 1.64(m, 1H), 2.17(m, 2H), 2.32(m, 2H), 3.12(m, 1H), 3.29(m, 1H), 5.01(br s, 1H), 6.82(m, 1H), 7.44(m, 2H), 7.57(, 1H), 8.05(, 2H).

実施例 3 5

1 - { [((5 - メチルー 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - エン - 4 - イル) メトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1 - シクロヘキサン酢酸 (1 1 7)

過程 A : ベンジル 2 - ジアゾ - 3 - オキソ - 酪酸 (1 1 8)

アセトニトリル (200 mL) 中のベンジルアセトアセテート (5.0 g, 26.01 mmol) および 4 - アセトアミド - ベンゼンスルホニルアジド (6.25 g, 26.01 mmol) の溶液に、0°C で、トリエチルアミン (10.9 mL, 78.03 mmol) を付加した。その結果生じた混合物を 0°C で 30 分間、次に室温で 4 時間攪拌した。減圧下で濃縮後、残渣を 2:1 エチルエーテル / 石油エーテル (3 x 100 mL) で粉碎した。併合有機抽出物を、シリカゲルで上部を覆ったセライトのパッドを通して濾過した。減圧下での溶媒の除去後、表題化合物 4.74 g をオフホワイト色結晶として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 2.49(s, 3H), 5.27(s, 2H), 7.38(m, 5H).

20

30

過程 B : ベンジル 2 - ヒドロキシー - 3 - オキソ - 酪酸 (1 1 9)

THF (110 mL) および H₂O (50 mL) 中のジアゾ化合物 (1 1 8) (4.74 g, 21.74 mmol) の溶液を、Rh₂ (OAc)₂ (77 mg, 0.17 mmol) を用いて還流下で 4 時間加熱し、そして室温に冷却させた。混合物を真空濃縮し、水性残渣を酢酸エチルで抽出した。併合有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、粗製産物 4.5 g を提供した。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 2.28(s, 3H), 3.90(s, 1H), 4.82(s, 1H), 5.26(m, 2H), 7.37(m, 5H).

過程 C : 4 - ベンジルオキシカルボニル 5 - メチルー 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - エン (1 2 0)

THF (50 mL) 中のカルボニルジイミダゾール (6.88 g, 42.45 mmol) の懸濁液に、ドライ THF (50 mL) 中のアルコール (1 1 9) (4.50 g, 21.22 mmol) の溶液を 0°C で付加した。その結果生じた混合物を 0°C で 5 時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、残渣を水および酢酸エチル / ヘキサンを用いて分配した。有機層を分離し、飽和 NH₄Cl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾過および濃縮後、粗製産物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の 20% 酢酸エチルで溶離して、表題化合物 2.6 g を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.48(s, 3H), 5.27(s, 1H), 7.37(br.s, 5H).

40

過程 D : 5 - メチルー 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - エニルー 4 - カルボン酸 (1 2 1)

50

エタノール50 mL中の化合物(120) (2.6 g, 10.92 mmol)の溶液に、Pd/C (5%) 260 mgを付加し、その結果生じた混合物を水素雰囲気下で1時間攪拌した。減圧下で濾過し、溶媒を除去して、表題化合物1.62 gを得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41(s, 3H).

過程E: ドライジクロロメタン (50 mL) 中の酸(121) (1.62 g, 11.10 mmol) および無水DMF (112 μL) の溶液に、0°Cで演歌オキサリル (2M溶液6.1 mL, 12.2 mmol) を滴下した。0°Cで30分間、そして室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を無水時クロロメタン (65 mL) 中に溶解し、-78°Cに冷却した。この溶液に、Bu₄NBH₄ (3.14 g, 12.2 mmol、ジクロロメタン20 mL中) の溶液を10分間に亘って滴下した。-78°Cで1時間攪拌後、0.1 NHCl (30 mL) を用いて混合物を注意深く抑制して、室温に上げた。水性層を分離し、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出し、併合有機抽出物をブラインで洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥した。減圧下で溶媒を除去後、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー処理して、ジクロロメタン中の50% EtOAcで溶離して、表題化合物767 mgを得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 2.09(s, 3H), 4.34(s, 2H).

過程F: ベンジル 1 - { [((5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-エン-4-イル) メトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサンアセテート (123)

トルエン中のアルコール(122) (767 mg, 5.9 mmol) およびベンジル 1-イソシアナトメチル-1-シクロヘキサンアセテート (5.9 mmol) の懸濁液を一夜還流した。減圧下で溶媒を除去後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ヘキサン中の30% EtOAcで溶離して、表題化合物510 mgを得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.58-1.30(m, 10H), 2.18(s, 3H), 2.35(s, 2H), 3.17(d, J=6.8 Hz, 2H), 4.80(s, 2H), 5.11(s, 2H), 5.44 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.36(m, 5H).

過程G: 1 - { [((5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-エン-4-イル) メトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサン酢酸 (117)

エタノール (20 mL) 中の化合物(123) (510 mg, 1.41 mmol) の溶液に、Pd/C (5%) 59 mgを付加し、その結果生じた混合物を水素雰囲気下で1時間攪拌した。減圧下で濾過し、揮発物を除去して、粗製産物を得て、これを分取LC/MSにより精製して、表題化合物105 mgを得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.52-1.36(m, 10H), 2.16(s, 3H), 2.27(s, 2H), 3.22(s, 2H), 4.86(s, 2H).

実施例 36

ピペリジニウム 1 - { (1-メチル-3-オキソブト-1-エニル) アミノメチル } - 1-シクロヘキサンアセテート (124)

2, 4-ペンタンジオン (103 μL, 1 mmol)、ガバペンチン (171 mg, 1 mmol) およびピペリジン (99 μL, 1 mmol) を無水メタノール (10 mL) 中で混合した。その結果生じた混合物を還流下で4時間加熱した。減圧下で溶媒を除去して、表題化合物を90%より高い純度で得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.34-1.62(m, 12H), 1.71(m, 4H), 1.94(s, 3H), 1.96(s, 3H), 2.26(s, 2H), 2.98(m, 4H), 3.38(d, J=6 Hz, 2H), 4.90(s, 1H), 5.20(s, br, 2H), 8.64(t, J=6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 252.35 (M-H)⁻.

実施例 37

ピペリジニウム 1 - { 1 - [(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イリデン) エチル] アミノメチル } - 1-シクロヘキサンアセテート (125)

2-アセチルブチロラクトン (108 μL, 1 mmol)、ガバペンチン (171 mg, 1 mmol) およびピペリジン (99 μL, 1 mmol) を無水メタノール (10 mL) 中で混合した。還流下で6時間加熱後、減圧下で溶媒を除去して、表題化合物を90%より高い純度で得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.34-1.62(m, 12H), 1.71(m, 4H), 1.94(s, 3H), 2.24(s, 2H), 2.81(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.99(m, 4H), 3.31(d, J=6.4 Hz, 2H), 4.23(t, J=7.6 Hz, 2H), 5.17(s, br, 2H), 8.64(t, J=6.4 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 280.34 (M-H)⁻.

実施例 38

ピペリジニウム 1 - { (2-カルボメトキシシクロペント-1-エニル) アミノメチル } - 1-シクロヘキサンアセテート (126)

ル} - 1 - シクロヘキサンアセテート (126)

メチル 2 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (124 μ L, 1 mmol)、ガバペンチン (171 mg, 1 mmol) およびピペリジン (99 μ L, 1 mmol) を無水メタノール (10 mL) 中で混合した。還流下で 16 時間加熱後、減圧下で溶媒を除去して、表題化合物を 90% より高い純度で得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.29-1.60(m, 12H), 1.72(m, 4H), 1.79(m, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.24(s, 2H), 2.49(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.55(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.99(m, 4H), 3.24(d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.63(s, 3H), 5.06(s, br, 2H), 7.93(s, br, 1H). MS (ESI) m/z 294.36 (M-H^-).

実施例 39

ピペリジニウム 1 - { (1 - メチル - 2 - (エトキシカルボニル) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロプ - 1 - エニル) アミノメチル } - 1 - シクロヘキサンアセテート (127)

ジエチルアセチルマロネート (202 mg, 1 mmol)、ガバペンチン (171 mg, 1 mmol) およびピペリジン (99 μ L, 1 mmol) を無水エタノール (10 mL) 中で混合した。還流下で 16 時間加熱後、減圧下で溶媒を除去して、表題化合物を 90% より高い純度で得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.28(t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.38-1.64(m, 12H), 1.75(m, 4H), 1.96(s, 3H), 2.23(s, 2H), 2.99(m, 4H), 3.24(d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.20(q, $J=7.2$ Hz, 4H), 4.35(s, br, 2H), 7.79(t, $J=5.2$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 354.38 (M-H^-).

実施例 40

1 - { [(α - (2 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) カルボキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1 - シクロヘキサン酢酸 (128)

過程 A: 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - カルボン酸 (129)

無水ジクロロメタン (100 mL) 中にピルビン酸エチル (11.1 mL, 0.1 mol) およびエチレングリコール (5.6 mL, 0.1 mol) を含有する攪拌混合物に、0°C で、ホウ素トリフルオリドジエテレート (6.4 mL, 0.05 mol) および触媒量の酢酸を付加した。その結果生じた混合物を 40°C で 16 時間攪拌し、次にジクロロメタン 100 mL で希釈した。有機溶液を飽和塩化ナトリウム溶液 (2 x 80 mL) で引き続き洗浄した。有機相を分離し、併合有機抽出物を濃縮した。残渣を室温で 1 N 水酸化ナトリウムで処理した。室温で 3 時間攪拌後 (TLC で監視)、クエン酸を付加して、pH を 4 に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、表題化合物 5.1 g (38%) を透明液体として得た。これをさらに精製せずに、次の反応に用いた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.55(s, 3H), 4.03(m, 4H).

過程 B: ベンジル 1 - { [(α - (2 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) カルボキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1 - シクロヘキサンアセテート (130)

クロロホルム) 中にベンジル 1 - { [(α - クロロイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1 - シクロヘキサンアセテート (95) (1 g, 2.53 mmol)、(129) (673 mg, 5.1 mmol)、炭酸銀 (557 mg 2.53 mmol) およびトリエチルアミン (709 μ L, 5.1 mmol) を含有する混合物を、室温で 16 時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮した。その結果生じた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、15% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離して、表題化合物 (130) 510 mg (41%) を得た。MS (ESI) m/z 492.40 (M+H^+).

過程 C: 1 - { [(α - (2 - (2 - メチル 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) カルボキシイソブトキシ) カルボニル] アミノメチル } - 1 - シクロヘキサン酢酸 (128)

エタノール中の (130) (470 mg, 0.96 mmol) および 5% Pd/C (触媒量) の混合物を、水素雰囲気下で室温で 16 時間攪拌した。濾過および濃縮して、表題化合物 (128) 328 mg (100%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.97(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.32-1.58(m, 10H), 1.59(s, 3H), 2.06(m, 1H), 2.32(s, 2H), 3.26(m, 2H), 4.08(m, 4H), 5.29(t, 1H, NH), 6.55(d, $J=4.8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 402.32 (M+H^+).

水 (5 mL) 中での溶解、等モル量の 0.5 N NaHCO_3 の付加およびその後の凍結乾燥に

より、酸形態を、その対応するナトリウム塩に定量的に転化した。

【0393】

実施例41

生成物のCaco-2細胞浸透性のin vitro測定

本発明のプロドラッグの受動的浸透性は、当業界で周知の標準的方法を用いて、in vitroで査定され得る(例えばStewart, et al., Pharm. Res., 1995, 12, 693参照)。例えば受動的浸透性は、培養分極化細胞単層(例えばCaco-2細胞)を横切るプロドラッグの流れを調べることにより評価され得る。連続培養(継代数28未満)から得られるCaco-2細胞は、トランスウェル(Transwell)ポリカーボネートフィルター上に高密度で植え付けられる。細胞は、実験日まで、DMEM/10%ウシ胎仔血清+0.1 mM非必須アミノ酸+2 mM L-Gln、5% CO₂/95% O₂を用いて37°Cで保持される。浸透性試験は、流出ポンプ阻害剤(250 μMのMK-571、250 μMのベラパミル、1 mMのオフロキサシン)の存在下で、頂端(1 mMのCaCl₂、1 mMのMgCl₂、150 mMのNaCl、3 mMのKCl、1 mMのNaH₂PO₄、5 mMのグルコースを含有する50 mMのMES緩衝液中)でpH6.5、そして側底側(10 mMのHEPESを含有するハंकの平衡塩溶液中)でpH7.4で実行した。緩衝液を含入する12または24ウェルプレート中に挿入物を入れて、37°Cで30分間インキュベートした。プロドラッグ(200 μM)を頂端または側底側区画(供給体)に付加し、反対区画(受容体)中のプロドラッグおよび/または放出親薬剤の濃度を、LC/MS/MSを用いて1時間間隔で測定した。見かけの浸透性(P_{app})の値は、以下の方程式を用いて算定した：

$$P_{app} = V_r (dC / dt) / (A C_0)$$

ここで、V_rは受容体区画の容積(mL)であり；dC/dtは、受容体区画中の濃度対時間のプロットの勾配から確定されるプロドラッグおよび親薬剤の総流量(μM/s)であり；C₀はプロドラッグの初期濃度(μM)であり；Aは膜の表面積(cm²)である。好ましくは有意の細胞貫通浸透性を有するプロドラッグは、 $\geq 1 \times 10^{-6}$ cm/sというP_{app}の値を、さらに好ましくは $\geq 1 \times 10^{-5}$ cm/s、さらに好ましくは $\geq 5 \times 10^{-5}$ cm/sという値を示す。GABA類似体のプロドラッグから得られる典型的P_{app}値を、以下の表に示す：

【0394】

【表 1】

化合物	P_{app} (頂端から側底側) (cm/s)	P_{app} (側底側から頂端) (cm/s)	比 A-B/B-A
(51)	1.06×10^{-4}	1.25×10^{-5}	8.5
(56)	3.1×10^{-5}	2.0×10^{-6}	15.5
(62)	2.10×10^{-5}	6.40×10^{-6}	3.3
(68)	8.43×10^{-5}	2.26×10^{-5}	3.7
(69)	1.84×10^{-4}	5.22×10^{-6}	35.2
(70)	1.78×10^{-5}	1.68×10^{-6}	10.6
(71)	8.10×10^{-5}	1.99×10^{-5}	4.1
(72)	2.51×10^{-5}	1.26×10^{-6}	2.0
(77)	7.41×10^{-5}	1.43×10^{-5}	5.2
(78)	1.37×10^{-4}	2.46×10^{-5}	5.6
(80)	6.62×10^{-5}	8.75×10^{-6}	7.6
(81)	8.65×10^{-5}	1.27×10^{-5}	6.8
(82)	1.25×10^{-4}	1.82×10^{-5}	6.9
(83)	1.29×10^{-5}	4.48×10^{-5}	0.3
(84)	1.26×10^{-4}	1.57×10^{-5}	8.1
(89)	5.85×10^{-5}	2.34×10^{-6}	25.0
(90)	9.22×10^{-5}	5.75×10^{-6}	16.0

【0395】

この表のデータは、本明細書中に開示されたプロドラッグが高い細胞浸透性を有し、そして腸から十分に吸収されるに違いない、ということを示す。化合物(83)を除いて、これらのプロドラッグの頂端－側底側浸透性は、それらの側底側－頂端浸透性を上回る。これは、これらの化合物が、Caco-2細胞の頂端膜中に存在する能動輸送メカニズムのための基質であり得る、ということを示唆する(しかしこの細胞貫通浸透性のいくつかの構成成分は受動的拡散によっても媒介され得る)。(83)のより大きい側底側－頂端浸透性は、流出ポンプ阻害剤MK-571、ベラパミルおよびオフロキサシンの存在にもかかわらず、この化合物が側底側膜を通しての流出を受けることを示唆する。

【0396】

実施例42

ラットにおけるガバペンチンまたはガバペンチンプロドラッグの結腸内投与後のガバペンチンの取込み

薬剤を6～24時間の期間に亘って徐々に放出する徐放性経口剤形は一般に、結腸内で有

意の割合の容量を放出する。したがってこのような剤形に用いるのに適した薬剤は、好ましくは良好な結腸吸収を示す。この実験は、経口徐放性剤形に用いるためのガバペンチンプロドラッグの適合性を査定するために実行した。

【0397】

過程A：投与プロトコール

市販のラットを購入し、上行結腸および頸静脈の両方に予備カニユーレ挿入した。実験時、動物は意識があった。動物を一夜、そして投与後4時間までは絶食させた。25 mgガバペンチン/kgの用量で、カニユーレを介して結腸中に直接、ガバペンチンまたはガバペンチンプロドラッグ(59)、(63)、(69)、(72)、(77)、(79)、(85)、(117)および(126)を溶液(水またはPEG400中)として投与した。血液試料(0.5 mL)は8時間以上の間隔で頸静脈カニユーレから採取し、アセトニトリル/メタノールの付加により直ちに失活して、プロドラッグのさらなる転化を防止した。血液試料は、下記のように分析した。

【0398】

過程B：結腸吸収薬に関する試料調製物

1. ブランク1.5 mLエッペンドルフ管中に、300 μ Lの50/50アセトニトリル/メタノールおよび20 μ Lのp-クロロフェニルアラニンを内部標準として付加した。

【0399】

2. ラット血液を異なる時点で採血し、直ちに100 μ Lの血液をエッペンドルフ管中に付加して、渦巻き混合した。

【0400】

3. 10 μ Lのガバペンチン標準溶液(0.04、0.2、1、5、25、100 μ g/mL)を90 μ Lのブランクラット血液に付加して、最終校正標準(0.004、0.02、0.1、0.5、2.5、10 μ g/mL)を作成した。次に300 μ Lの50/50アセトニトリル/メタノールを各試験管に付加し、その後、20 μ Lのp-クロロフェニルアラニンを付加した。

【0401】

4. 試料を渦巻き攪拌して、14,000 rpmで10分間遠心分離した。

【0402】

5. LC/MS/MS分析のために上清を取り出した。

【0403】

過程C：LC/MS/MS分析

Shimadzu 10ADVP二成分性ポンプおよびCTC HTS-PAL自動試料採取器を装備したAPI 2000 LC/MS/MS分光計を分析に用いた。Zorbax XDB C8 4.6 x 150 mmカラムを分析中は45°Cに加熱した。移動相は、0.1%蟻酸(A)および0.1%蟻酸を伴うアセトニトリル(B)であった。勾配条件は：5% B、1時間；次に98% B、3分；次に98% Bで2.5分間保持であった。移動相を5% B、2分に戻した。ターボイオンスプレー(TurboIonSpray)をAPI 2000に用いた。分析は、陽性イオンモードで実行し、172/137のMRM遷移をガバペンチンの分析に用いた(MRM遷移：(59)に関しては426/198、(63)に関しては364/198、(69)に関しては392/198、(72)に関しては316/198、(77)に関しては330/198、(79)に関しては330/198、(85)に関しては316/198および(117)に関しては327.7/153.8を用いた)。試料20 μ Lを注入した。アナリスト1. 1定量ソフトウェアを用いて、ピークを積分した。これらの各プロドラッグの結腸投与後、ガバペンチンの最大血漿濃度(C_{max})、ならびにガバペンチン血漿濃度対時間曲線下面積(AUC)は、ガバペンチンそれ自体の結腸投与から生じたものより有意に大きかった(>2倍)。例えばプロドラッグ(77)は、ガバペンチンそれ自体よりガバペンチン C_{max} およびAUC値ともに10倍以上高い値を提供した。このデータは、本発明の化合物が、これらのGABA類似体の迅速全身クリアランスにより、投与頻度を最小限にするためのGABA類似体の吸収増強および/または有効徐放に適した組成物として処方され得る、ということを実証する。

【0404】

実施例 4 3

ビーグル犬における浸透性ミニポンプ装置を用いたプロドラッグ投与後のガバペンチンの徐放性

ガバペンチンまたはガバペンチンプロドラッグ（77）および（82）（10 mgのガバペンチン/kgと等価の用量で）を、適切な溶媒（例えば水、PEG 400等）中に溶解し、予備計量Alzet（登録商標）ミニ浸透ポンプ装置（モデル2001D）（Durect Corp., Cupertino, CA）に充填した。37℃で3時間、等張食塩水中に浸漬し、密封容器中に4℃で一晩貯蔵することにより充填Alzetを予備平衡させた。次にAlzetを4匹の絶食雄ビーグル犬（約6.5 kg）に経口投与した。各投与後4時間目に、動物に給餌した。48時間以上の間隔で血液試料（1.0 mL）を採血し、血漿に関して直ちに加工処理した。血漿試料を凍結し、前記の方法を用いて分析されるまで、-80℃で保存した。両プロドラッグは、投与後12時間で血漿中のガバペンチン濃度を生じたが、これはAlzet装置中のガバペンチンそれ自体の投与後に観察されたガバペンチン濃度の2倍より高かった。このデータはさらに、本発明の化合物がGABA類似体の有効徐放に適した組成物として処方され得る、ということを確認する。

10

【0405】

実施例 4 4

ラットにおけるガバペンチンまたはガバペンチンプロドラッグの結腸内投与後のプレガバリンの取込み

プレガバリンおよびプレガバリンプロドラッグ（110）および（112）を用いて、実施例41のプロトコルを反復した。これらのプロドラッグの各々の結腸投与後、プレガバリンの最大血漿濃度（ C_{max} ）、ならびにプレガバリン血漿濃度対時間曲線下面積（AUC）は、プレガバリンそれ自体の結腸投与から生じたものより有意に大きかった（>2倍）。

20

【0406】

最後に、本発明の実行の代替的方法が存在する、ということに留意すべきである。したがって本発明の実施態様は、例証的なものであって、限定的ではなく、本発明は本明細書中に示された詳細に限定されるものではないが、しかし添付の特許請求の範囲および等価物内で修正され得る。

【0407】

本明細書中で引用された出版物および特許は全て、それらの記載内容が参照により本明細書中に含まれる。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 39/02	(2006.01)	A 6 1 P 39/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3

(31)優先権主張番号 60/366,090

(32)優先日 平成14年3月19日(2002.3.19)

(33)優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

前置審査

(74)代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74)代理人 100145436

弁理士 小池 慎太郎

(72)発明者 ギャロップ, マーク エー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 2 2, ロス アルトス, オレンジ アベニュー 5 1 1

(72)発明者 カンディー, ケネス シー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 6 2, レッドウッド シティ, サミット リッジ プレイス 4 5

(72)発明者 ツォウ, シンディ エックス.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 3, パロ アルト, コロラド アベニュー 1 0 5 4

(72)発明者 キウ, フェヤン ジー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 4 3, マウンテン ビュー, ハケット アベニュー 5, # 3

(72)発明者 ヤオ, フェンメイ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 4 0, マウンテン ビュー, スタンフォード アベニュー 2 1 8 5 ビー

(72)発明者 シアン, ジアーニン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 3, パロ アルト, デソト ドライブ 7 0 7

(72)発明者 オルマン, イアン アール.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 4 0 3, サン マテオ, グレンドラ ドライブ 3 2 2 2, # 1 0 3

審査官 安田 周史

(56)参考文献 特開昭51-088940 (JP, A)

特表平07-508288 (JP, A)

特開昭61-018747 (JP, A)

特開昭60-023359 (JP, A)

特表平05-503925 (JP, A)

特開2002-105038 (JP, A)

特表2003-534312 (JP, A)
英国特許出願公開第02365425 (GB, A)
特表2000-506861 (JP, A)
特表2001-521020 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 271/22

CA(STN)

REGISTRY(STN)

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 レストレスレッグス症候群について

レストレスレッグス症候群 (Restless Legs Syndrome: 以下 RLS と略) は、1685 年に Thomas Willis によりその存在が知られ、その後 1945 年、1960 年に Karl Axel Ekbom により「restless legs syndrome」として報告された疾患である¹⁾。RLS は中枢神経系の障害に起因すると考えられ、四肢（主に脚部）に生じる不快な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する。また、上記の主症状に付随して睡眠中の周期的な四肢の動きや不随意運動、火照りや痛み等、患者ごとに訴えの異なる様々な異常感覚もみられる。こうした脚を動かしたくなる症状や不快な異常感覚は夜間に増悪し、入眠や睡眠を妨げることから慢性の倦怠感や不眠症状を訴える患者が多く、1990 年にアメリカ睡眠障害連合会が中心となって作成された睡眠障害国際分類の中では睡眠異常の一つに分類されている。本邦においても、2002 年に策定された「睡眠障害の対応と治療ガイドライン」では睡眠障害として扱われている。

RLS の有病率についてみると、欧米では国際的な大規模調査により人口の約 5～10%が RLS に罹患していると報告されている²⁻⁴⁾。一方、本邦においては大規模な疫学調査の報告はないが、近年行われた 3,000～4,000 名の小規模な調査から、国内 RLS 有病率は 1～5%と推定されている^{5,6)}。欧米で行われた大規模調査の一つである Hening らにより 2004 年に欧米各国 23,052 名の外来患者を対象として実施された調査では、1 週間に 1 回以上 RLS の症状を示す患者の割合は、外来患者全体の 9.6%であったことが報告されている。さらに、1 週間に 2 回以上 RLS の症状を示す患者グループのうち、88.4%は何らかの睡眠障害を訴えており、また 43.4%の患者がこの疾患で最も問題となる症状は睡眠障害で、次に脚の不快感 (27.0%)、次いで痛み (21.4%) であると回答している³⁾。このように欧米の調査では RLS による痛みを訴える患者の割合は高く、Allen による欧米の 16,202 名を対象とした調査でも、下肢に生ずる異常感覚の中で痛みが最も不快と答えた患者の割合は 19%であった⁴⁾。

これらの調査結果から、RLS は患者の QOL に大きな影響を及ぼす疾患であるのに対し、本疾患に関する認知度の低さや診断可能な医師の少なさから実際に治療に至っている患者はわずかであると考えられる。

なお、RLS の診断基準は、1995 年に国際 RLS 研究グループ (the International Restless Legs Syndrome Study Group) により 4 項目の基準が作成されている。2002 年には、RLS 財団 (The Restless Legs Syndrome Foundation) と国際 RLS 研究グループ等によるワークショップにより診断基準が改定され、現在この改定版が広く使用されている⁷⁾。

国際 RLS 研究グループにより、提唱されている RLS の 4 つの診断基準は下記のとおりで、すべての基準を満たしたとき RLS と診断される。

1. 脚を動かしたいという強い欲求が不快な下肢の異常感覚に伴って、あるいは異常感覚が原因となって起こる。
2. その異常感覚が、安静にして、静かに横になったり座ったりしている状態で始まる、あるいは増悪する。
3. その異常感覚は運動によって改善する。
4. その異常感覚が日中より夕方・夜間に増悪する。

RLS の治療については、2004 年に RLS 財団（米国）から発表された RLS 治療アルゴリズムが参照されており、RLS を間欠性、持続性及び治療抵抗性に分類し、症状や病態に応じてそれぞれ推奨される薬物療法を紹介している⁸⁾。RLS 治療アルゴリズムでは、ドパミンアゴニストを第一選択薬として位置付けているが、症状や病態によっては、ガバペンチンやベンゾジアゼピン製剤、オピオイド製剤等の作用メカニズムの異なる薬剤を選択することが推奨されている。

承認申請時点（2009 年 11 月）において、海外では RLS 治療剤として、ドパミンアゴニストであるロピニロール、プラミペキソール及びロチゴチンが承認されていたが、本邦では RLS に対して適応を有する薬剤はなく、医療現場では上記薬剤の適応外使用による治療を行わざるを得ない状況であった。その後、米国では 2011 年 4 月にガバペンチン エナカルビル（以下、ASP8825 と表記する）600mg 錠が、本邦では 2010 年 1 月にプラミペキソールが適応を取得している。

1.5.2 ASP8825 のプロフィール及び臨床開発を行った科学的背景

本薬の活性本体であるガバペンチンは、米国 Pfizer 社が創製した薬剤である。抗てんかん薬あるいは神経因性疼痛の治療薬として、世界 90 以上の国と地域で承認されている⁹⁾。国内においては「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 月に製造販売承認されている。ガバペンチンの薬物動態については、種々報告されているが、経口投与時の吸収のバラツキが大きいことがよく知られている¹⁰⁻¹³⁾。また、薬物吸収トランスポーターの飽和による臨床用量付近での吸収の飽和が認められ、個体によっては投与量を増加しても期待する臨床効果が得られないという難点が明らかにされている。ガバペンチンは興奮性神経の前シナプスに存在する電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合してカルシウムイオンの流入を部分的に抑制し、神経伝達物質の遊離を抑制することにより、興奮性神経のシナプス伝達を減弱することが主要な作用機序であると考えられている⁹⁾。このほか、ガバペンチンは脳内 GABA 量の増加¹⁴⁾及び GABA トランスポーターの活性化¹⁵⁾により GABA 神経機能を亢進させると考えられている⁹⁾。

ガバペンチンは、RLS の適応を有していないが、RLS を対象とした臨床試験でその治療効果が報告されている¹⁶⁻²⁰⁾。また、RLS 治療アルゴリズムでは、ガバペンチンはドパミンアゴニストや

オピオイド製剤とともに RLS における薬剤治療の選択肢の一つとして紹介されており⁸⁾、RLS に対する有効性が確認されている。

本薬は、米国 XenoPort 社により、ガバペンチンの薬物動態上の欠点を克服する目的で創製されたガバペンチンの透過改善型の新規プロドラッグである。本薬は、消化管内で安定であり、かつ消化管全体に存在する高容量輸送系から能動的に吸収され、生体内で直ちに加水分解を受けガバペンチンに変換されるように設計されている。実際、腸管全体で吸収され直ちにガバペンチンに変換されること及び用量依存的に曝露量が増えることが確認された。

以上より、本剤は薬物動態プロファイルの改善により、RLS に対する安定した臨床効果が期待できるガバペンチンのプロドラッグ製剤であることから、XenoPort 社による本剤の臨床開発が米国で開始された。

1.5.3 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図（その 1）

[illegible]

図 1.5-1 開発の経緯図（その 2）

1.5.3.1 非臨床試験の経緯

1.5.3.1.1 品質に関する試験

ASP8825 原薬の規格及び試験方法、物理的・化学的性質については、2011年12月より XenoPort 社、原薬の製造委託先である株式会社アステラス製薬株式会社で検討を開始した。

ASP8825 原薬の安定性試験については、平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（光照射）を、2011年12月より株式会社アステラス製薬で開始した。ASP8825 原薬は長期保存試験の結果、36 箇月間安定であることが確認されたため、36 箇月のリテスト期間を設定した。

ASP8825 製剤は錠剤として開発することとし、2011年12月より製剤設計及び製造工程の検討を XenoPort 社にて開始した。また、錠剤（国内臨床試験用）の規格及び試験方法の検討は 2012年12月より開始した。錠剤の安定性については、原薬と同様、上記ガイドラインに準じて、長期保存試験、中間的試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光照射）を 2012年12月より開始した。ASP8825 製剤は長期保存試験の結果、36 箇月間安定であることが確認されたため、36 箇月の有効期間を設定した。

1.5.3.1.2 薬理試験

国内における第 II/III 相試験が開始される以前に、副次的薬理試験として本薬の各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性を検討した。また、安全性薬理試験として、平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号「安全性薬理試験ガイドラインについて」（ICH ガイドライン S7A）に準拠してコアバッテリー試験を実施した。その結果、本薬は 250 mg/kg 以上の単回経口投与でラットの中樞神経系に対して抑制作用を示した。観察された所見は、ガバペンチンの薬理作用に基づく中枢抑制作用と考えられた。本薬は、心血管系及び呼吸系に対して問題となる作用を示さなかった。

なお、2011 年 10 月時点では、RLS の臨床病態を適切に反映する動物モデルが確立されていないため、今回の承認申請にあたり、RLS の症状に対する本薬及びその活性代謝物であるガバペンチンの作用を動物では検討していない。しかし、ガバペンチンの RLS に対する治療効果がプラセボ対照の二重盲検比較試験を含むいくつかの臨床試験¹⁶⁻²⁰⁾で確認されていることから、本薬は RLS に対する治療効果を発揮することが期待できると考えた。そこで、ガバペンチンの薬理作用に関する公表文献から、本薬の RLS に対する作用機序について考察した。

1.5.3.1.3 吸収、分布、代謝、排泄の試験

本薬の薬物動態を明らかにするために、放射性標識体及び非標識体を使用して、種々の薬物動態試験を実施した。In vivo 試験の動物種としてはラット及びサルを使用し、ASP8825 を静脈内及び経口投与したときの全血中濃度を測定することにより、バイオアベイラビリティ及び薬物動態

の投与量依存性を検討した。また、 ^{14}C -ASP8825 を経口投与したときのラットにおける放射能の組織分布や、ラット及びサルにおける放射能の尿、糞又は胆汁中への排泄を調べることで、薬物由来成分の体内動態及び残留性を検討した。さらに、ラット及びサルにおける全血、尿又は胆汁中代謝物の構造推定及び定量を実施し、これらの動物種とヒトの間での代謝プロファイルの類似点及び相違点を明らかにした。また、動物及びヒト由来の試料を用いた *in vitro* 試験を実施し、本薬の吸収機構や代謝酵素について検討した。その結果、本薬の経口吸収性は良好であり、吸収後は生体内でエステラーゼによって速やかに加水分解を受け、生成したガバペンチンは線形な薬物動態を示し、主として尿中に排泄されることが示された。ラット及びサルにおける ASP8825 の薬物動態はヒトのそれに類似しており、これらの動物種は本薬の安全性を評価する上で適切な動物種であると考えられた。

1.5.3.1.4 毒性試験

本薬の非臨床における安全性を評価するために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は、FDA 医薬品毒性試験法ガイダンスあるいは ICH ガイドラインに準拠して実施し、局所刺激性試験は OECD ガイドラインに従って実施した。

本薬の毒性試験プログラムでは、極めて高い用量を動物へ強制経口投与して毒性所見を評価した。本薬に起因した一般毒性所見は、主にガバペンチンの薬理作用に関連したと考えられる活動性の低下であった。慢性投与ではラットでのみ臓器毒性がみられたが、いずれもラットに特異的であるか、回復性のある軽度な毒性所見であった。生殖発生毒性試験では、母体に対する影響及び胚・胎児あるいは新生児に対して影響がみられたことより、妊娠又は妊娠の可能性のある婦人及び授乳中の婦人への投与は慎重にすべきと判断した。*In vitro* 遺伝毒性試験では染色体異常がみられたが、*in vivo* 遺伝毒性試験ではすべて陰性であったことから、ヒト臨床現場では遺伝毒性のリスクの問題はないと考えられる。本薬はラットのがん原性で脾臓腺房細胞腫瘍の発生率を増加させた。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、発生機序はガバペンチンと同様と考えられた。

毒性試験でみられた毒性所見は、血中ガバペンチン濃度の観点からみると、いずれも 1 日臨床用量 600 mg の投与時を上回る投与群で認められており、臨床用量における曝露量と毒性試験で得られた NOAEL での曝露量を比較しても一定の安全域が得られていることから、本薬の臨床用量においてはヒトで重篤な副作用を発現する可能性は低いと考えられた。

以上の結果より、本薬の臨床使用上、毒性が問題となる可能性は低いと判断された。

1.5.3.2 臨床試験の経緯

本剤は、XenoPort 社からアステラス製薬株式会社に導入された新規化合物であり、平成 10 年 8 月 11 日付医薬発第 739 号（「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」）及び同日付医薬審第 672 号（「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」）に準拠して、XenoPort 社が米国で実施した第 III 相比較試験 [XP053] をブリッジング対象試験とし

国内外の開発計画全体の中で、本剤が最初に RLS 患者に投与されたのは、海外第 II 相比較試験 [XP021] である。本試験は、RLS 患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、ランダム化プラセボ対照二期クロスオーバー多施設共同二重盲検試験にて実施された。本試験の用法・用量は、Garcia-Borreguero らが RLS 患者を対象に実施したガバペンチン (Neurontin®) の臨床試験¹⁶⁾の成績等から、目標ガバペンチン血中濃度をおおよそ 6~12 µg/mL と設定し、RLS に特徴的な夕方から夜間の症状発症時期に目標血中濃度を維持できるよう、午後 5 時に本剤 600 mg を、さらに就寝 1 時間前に 1200 mg の 1 日 1800 mg が投与された。投与期間は、同様に Garcia-Borreguero らが実施したガバペンチンの臨床試験の成績を踏まえプラセボに対して有意な変化が観察できる期間として 2 週間が設定された。引き続いて海外第 II 相比較試験 [XP045] では、RLS 患者を対象に本剤 600 及び 1200 mg の 1 日 1 回投与時の有効性、安全性及び用量反応性を検討するためランダム化プラセボ対照多施設共同二重盲検試験が実施された。投与期間は、海外第 II 相比較試験 [XP021] と同様、2 週間とされた。これらの 2 試験の成績から、1 回 1200 mg、1 日 1 回、2 週間投与では、有効性の評価項目 (IRLS スコアの平均変化量及び ICGI に基づくレスポンス率) で有意に優れる効果が示されたが、1200 mg 以上の高用量 (1800 mg) でよりなる改善は認められなかった。なお、1 日 1800 mg の投与では、1 日 1200 mg の投与に比べて浮動性めまいの発現が増加した。

一方、アステラス製薬株式会社では、これらの状況を踏まえ、日本人及び外国人における本剤の薬物動態及び民族的要因等を基に、ブリッジング戦略による海外データの利用可能性を検討し、平成●年●月●日に●●●●●●相談を行った。本治験相談の結果を踏まえ、本邦における臨床試験を2007年7月より開始した。

本剤の臨床開発に関して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構と略）と〇〇株式会社（以下、〇〇社と略）との間で治験実施計画書の承認・協議を平成〇〇年〇月〇日に実施した。

「[redacted]」との意見を得た。臨床データパッケージ（案）については、①[redacted]について、

第 II/III 相比較試験) 計画 (案) については、① [REDACTED] について、② [REDACTED] について、③ [REDACTED] について意見を得た。

本治験相談の結果を踏まえ、本邦では第 II/III 相比較試験 [CL-0003]、長期投与試験 [CL-0005] 及び腎機能障害患者を対象とした薬物動態検討試験 [CL-0012] 等の試験を計画し、実施した。

1.5.3.2.2 国内第 II/III 相比較試験 (CL-0003 : ブリッジング試験)

RLS 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験であり、本剤 600, 900, 1200 mg 又はプラセボを 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。なお、本試験は、海外でほぼ同様のデザインで実施された海外第 III 相比較試験 [XP053] を対象としたブリッジング試験として実施した。

本試験では、前観察期としてすべての患者に単盲検下でプラセボを 1 週間投与し、その後、漸増期としてランダム化二重盲検下ですべての本剤投与群には本剤 600 mg を、プラセボ群にはプラセボを 3 日間投与し、4 日目から本剤 600, 900, 1200 mg 又はプラセボを 11 週と 4 日間 (治療期の投与期間は合計 12 週間) 投与した。12 週の投与終了後に、漸減期としてすべての本剤投与群には本剤 600 mg を、プラセボ群にはプラセボを 1 週間投与し、さらに後観察期として、すべての患者に単盲検下でプラセボを 1 週間投与し、経過観察を行った。

主要評価項目であるベースラインに対する最終観察時の IRLS スコア変化量の平均値は、プラセボ群、600 mg 群、900 mg 群及び 1200 mg 群で、それぞれ -8.96, -11.10, -10.28 及び -11.38 であった。プラセボ群に対する本剤投与群の IRLS スコア変化量の差 (本剤群-プラセボ群) は、600 mg 群、900 mg 群、1200 mg 群で、それぞれ -2.14, -1.32 及び -2.42 であり、Williams の多重比較の結果、1200 mg 群のプラセボ群に対する優越性が認められた ($P=0.011$)。900 mg 群のプラセボ群に対する優越性は認められなかった。Williams の多重比較はステップダウン方式であり、このため 600 mg 群とプラセボ群の間の検定は実施されなかったが、600 mg 群での IRLS スコア変化量は 1200 mg 群と同程度であった。副次評価項目である医師による概括有効性評価 (ICGI) 及び患者による概括有効性評価 (PCGI) では、ICGI での有効率、PCGI での有効率ともに、すべての本剤投与群でプラセボ群に対する優越性が認められた。

有害事象の発現率は、プラセボ群、600 mg 群、900 mg 群及び 1200 mg 群で、それぞれ 71.6% (83/116 例)、76.7% (92/120 例)、84.0% (100/119 例) 及び 85.1% (97/114 例) であった。重篤な有害事象あるいは重度の有害事象は認められなかった。いずれかの本剤投与群での発現率がプラセボ群での発現率より 5% 以上高い有害事象を、発現率が高い順にみると、傾眠 (17.2%, 19.2%, 26.9% 及び 32.5% : プラセボ群、600 mg 群、900 mg 群及び 1200 mg 群での発現率、以下同様)、浮動性めまい (6.9%, 25.0%, 25.2% 及び 28.9%)、鼻咽頭炎 (13.8%, 21.7%, 14.3% 及び 14.9%) 及び血中尿酸増加 (3.4%, 5.0%, 10.1% 及び 5.3%) であった。

以上のことから、プラセボ群に対して優越性が認められた本剤の投与量は 1200 mg 群のみであったが、本剤 600, 900, 1200 mg はいずれも RLS に対して有効であることが示された。また、

有害事象として傾眠、浮動性めまいが投与量に依存して認められるが、いずれも軽度あるいは中等度の症状であることが確認された。

1.5.3.2.3 海外第 III 相比較試験（XP053：ブリッジング対象試験）

RLS 患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験であり、本剤 600, 1200 mg 又はプラセボを 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。本試験は、国内で実施したブリッジング試験 [CL-0003] のブリッジング対象試験である。

本試験では、漸増期としてランダム化二重盲検下で本剤投与群には本剤 600 mg を、プラセボ群にはプラセボを 3 日間投与し、4 日目から 600, 1200 mg 又はプラセボを 11 週と 4 日間（治療期の投与期間は合計 12 週間）投与した。12 週の投与終了後に、漸減期として本剤投与群には本剤 600 mg を、プラセボ群にはプラセボを 1 週間投与した。

本試験での主要評価項目は、最終観察時のベースラインに対する IRLS スコア変化量と ICGI の有効率での 1200 mg 群とプラセボ群の比較であり、これらを用いた 600 mg 群とプラセボ群の比較は副次評価項目であった。

主要評価項目である 1200 mg 群のベースラインに対する最終観察時の IRLS スコアの変化量（平均値）は -13.0 で、プラセボ群で -9.8 であった。変化量の調整済み平均値の差は -3.5 [95%CI : -5.6 ~ -1.3] (P=0.0015, ANCOVA) であり、1200 mg 群での変化量はプラセボ群に比べ有意に大きかった。また、ICGI での有効率は、1200 mg 群で 77.5%、プラセボ群で 44.8% であった。オッズ比は 4.287 [95%CI : 2.338 ~ 7.861] (P<0.0001, ロジスティック回帰分析) であり、1200 mg 群での有効率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

副次評価項目である 600 mg 群のベースラインに対する最終観察時の IRLS スコアの変化量は -13.8 であった（プラセボ群 ; -9.8）。変化量の調整済み平均値の差は -4.3 [95%CI : -6.4 ~ -2.3]

(P<0.0001, ANCOVA) であり、600 mg 群での変化量はプラセボ群に比べ有意に大きかった。また、ICGI での有効率は 600 mg 群で 72.8% であった（プラセボ群 ; 44.8%）。オッズ比は 3.322 [95%CI : 1.841 ~ 5.992] (P<0.0001, ロジスティック回帰分析) であり、600 mg 群での有効率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

有害事象の発現率は、プラセボ群、600 mg 群及び 1200 mg 群で、それぞれ 79.2% (76/96 例)、87.0% (100/115 例) 及び 84.7% (94/111 例) であった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例、600 mg 群 2 例であり、1200 mg 群ではみられなかった。プラセボ群と比較して本剤投与群で高頻度に見られた有害事象（プラセボ群との発現率の差が 5% 以上）は、浮動性めまい (5.2%, 10.4% 及び 24.3% : プラセボ群, 600 mg 群及び 1200 mg 群での発現率, 以下同様), 傾眠 (2.1%, 21.7% 及び 18.0%), 頭痛 (8.3%, 14.8% 及び 13.5%), 口内乾燥 (2.1%, 4.3% 及び 8.1%) 及び上気道感染 (2.1%, 7.8% 及び 1.8%) であった。有害事象の程度は、多くが軽度又は中等度であった。

以上のことから、本剤 600 mg 及び 1200 mg は、いずれも RLS に対して有効であることが示された。また、本剤投与時の有害事象として、浮動性めまい、傾眠、頭痛といった神経系の症状が比較的多くみられたが、そのほとんどは軽度又は中等度の症状であることが確認された。

1.5.3.2.4 国内長期投与試験 [CL-0005]

RLS 患者を対象とした非盲検の長期投与試験であり、本剤を 52 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

本試験では、本剤 600 mg を 3 日間投与し（漸増期）、その後 52 週まで 1200 mg を基本用量として投与した。なお、1200 mg を 12 週間投与した時点で効果不十分であり、安全性に問題がない場合は、1500 mg まで増量可能とした。一方、効果はあるが、本剤の薬理作用に基づくと考えられる中枢神経抑制作用（めまい、傾眠等）や眼障害（弱視、視覚異常、霧視及び複視等）等の有害事象が日常的活動を妨げる場合には、12 週来院時に 900 mg まで減量することを可能とした。52 週間の投与の後、再び 600 mg を 7 日間投与し（漸減期）、さらに離脱症状を観察するための後観察期を 1 週間設定した。投与方法は、治療期間を通して 1 日 1 回、夕食後経口投与とした。

主要評価項目である IRLS スコアは継続的に減少（改善）し、ベースラインに対する最終観察時の IRLS 変化量（平均値）は -16.25 と大きな改善を示した。副次評価項目である ICGI による有効率は高く、77.3%であった。

有害事象の発現率は 96.2%（175/182 例）であった。このうち、発現率が 5%以上であった有害事象は、浮動性めまい 46.2%（84/182 例）、傾眠 41.2%（75/182 例）、鼻咽頭炎 30.2%（55/182 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.9%（29/182 例）、血中尿酸増加 9.9%（18/182 例）、便秘 8.2%（15/182 例）、異常感 7.7%（14/182 例）、背部痛 7.1%（13/182 例）、好酸球数増加 6.6%（12/182 例）、尿中ブドウ糖陽性 6.6%（12/182 例）、腹部不快感 5.5%（10/182 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 5.5%（10/182 例）の 12 事象であった。これら 12 事象はいずれも軽度又は中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。死亡に至った重篤な有害事象は、リンパ腫 1 例であり、治験薬との関連性は否定されなかったが、治験薬投与開始後約半年で全身転移が認められていることから、治験薬投与前よりリンパ腫が存在していた可能性が高いと考えられた。また、死亡以外の重篤な有害事象が 2 例に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。有害事象により治験薬の減量に至った症例は 9.9%（18/182 例）であり、治験薬の減量後に有害事象により投与中止に至った症例はなかった。治験薬の増量を行った症例は 4 例であり、増量後に投与中止に至った症例は認めなかった。なお、長期投与による効果の減弱や離脱症状は認められなかった。

以上、本剤は 600 mg から投与開始し、1 日基本用量を 1200 mg として長期投与した場合において継続的な有効性が認められ、長期投与することによる安全上の問題はなかったことから長期投与を妨げる要因はないと考えられた。

1.5.3.2.5 薬物動態検討試験

1.5.3.2.5.1 腎機能障害患者を対象とした国内薬物動態検討試験 [CL-0012]

腎機能障害患者及び血液透析患者に本剤を単回投与したときのガバペンチンの薬物動態に及ぼす腎機能の影響及び安全性を検討した。その結果、血漿中ガバペンチンの C_{max} 、AUC 及び $t_{1/2}$ は腎機能の低下に依存して増大あるいは延長し、血液透析患者では透析実施前の $t_{1/2}$ は平均値で

1.5.3.2.5.2 国内食事の影響検討試験 [CL-0014]

本剤を経口投与したときの血漿中ガバペンチンの薬物動態には食事の影響がみられた。空腹時投与に対する食後投与時の C_{max} は約 40%， AUC_{last} は約 41% 高く，GMR の 90%CI はいずれも 0.8～1.25 の範囲外であった。 $t_{1/2}$ は食後投与の方がやや短く， MRT_{inf} 及び MRT_{last} は食後投与の方がやや長かったが，GMR の 90%CI はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であった。また，食後投与時の t_{max} は空腹時投与に比べて約 15% 延長した。

ブリッジング試験である国内第 II/III 相比較試験 [CL-0003] の成績を得て、ブリッジング対象試験である海外第 III 相比較試験 [XP053] の成績と比較検討を行った結果、ブリッジングの成立条件を満たしていると考え、平成 〇〇 年 〇 月 〇 日に総合機構と 〇〇〇〇〇〇〇 相談（以下、治験相談と略）を実施した。この治験相談では、〇〇〇〇〇〇〇 に関する相談事項として、①ブリッジング成立の妥当性、②申請データパッケージ（案）の妥当性、③予定している効能・効果及び用法・用量（案）の妥当性について相談した。

申請データパッケージ（案）の妥当性については、提出された資料において、[REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]

予定している効能・効果及び用法・用量（案）の妥当性については、

1.5.3.4 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージは図 1.5-2 に示すとおりであり、海外第 III 相比較試験 [XP053] をブリッジング対象試験とし、国内でブリッジング試験として第 II/III 相比較試験 [CL-0003] を実施することにより、海外臨床試験成績を日本人に外挿した。

薬物動態，有効性及び安全性に関するデータパッケージを表 1.5-1，表 1.5-2 及び表 1.5-3 に示した。

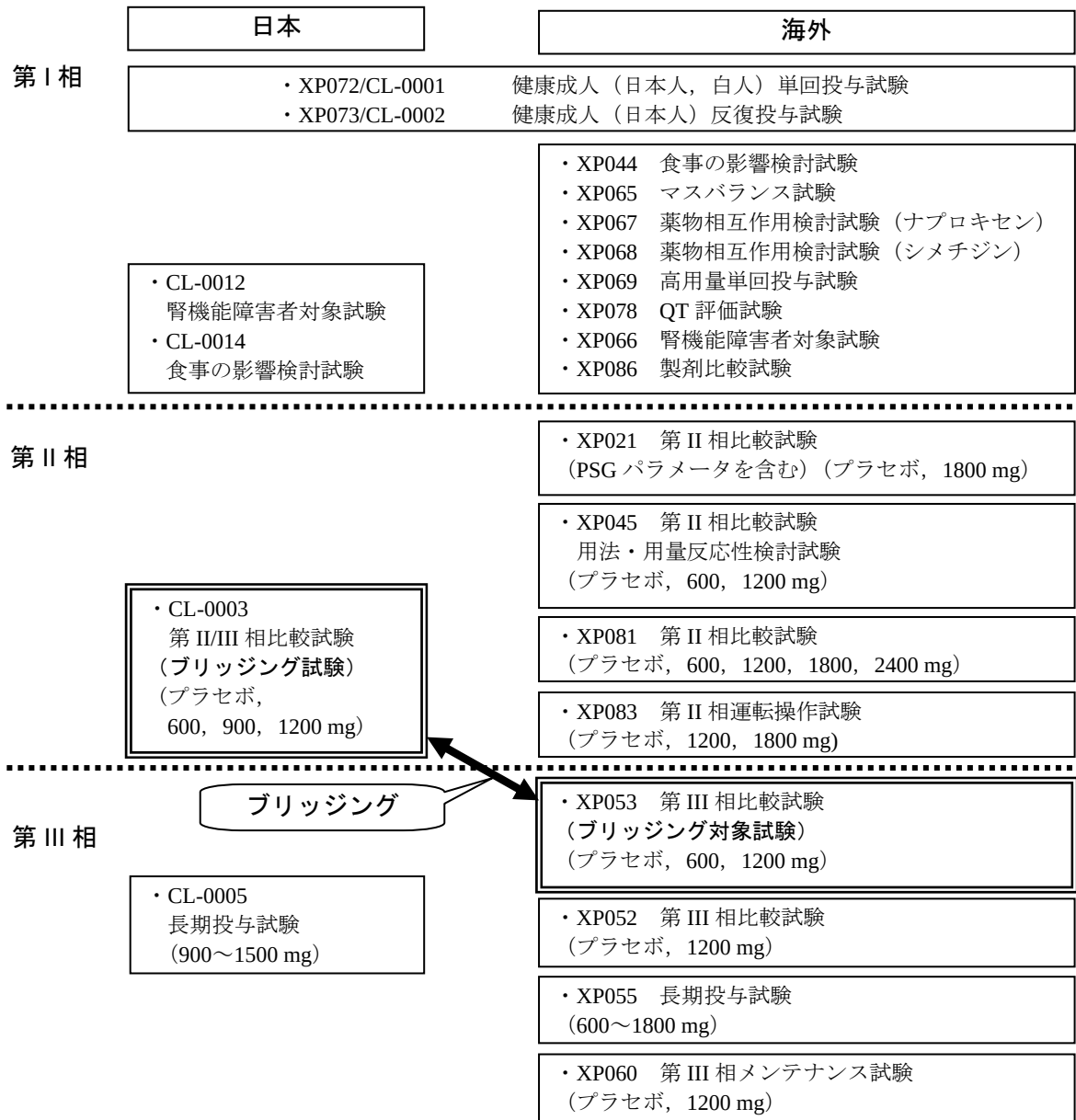


図 1.5-2 臨床データパッケージ

表 1.5-1 薬物動態に関する臨床データパッケージ

臨床試験の種類	国内臨床試験	海外臨床試験
健康成人を対象とした臨床試験	・食事の影響検討試験 [CL-0014]	・第 I 相単回投与試験 [XP072/CL-0001] ・第 I 相反復投与試験 [XP073/CL-0002] ・食事の影響検討試験 [XP044] ・マスバランス試験 [XP065] ・高用量単回投与試験 [XP069] ・QT 評価試験 [XP078]
特別な患者集団を対象とした臨床試験	・腎機能障害患者を対象とした薬物動態検討試験 [CL-0012]	・腎機能障害患者を対象とした薬物動態検討試験 [XP066]
薬物相互作用を検討した臨床試験	—	・薬物相互作用検討試験 (ナプロキセン) [XP067] ・薬物相互作用検討試験 (シメチジン) [XP068]
製剤比較を検討した臨床試験	—	・製剤比較試験 [XP086]
RLS 患者を対象とした臨床試験	・ブリッジング試験 [CL-0003] ・長期投与試験 [CL-0005]	・第 II 相比較試験 [XP081] ・第 II 相運転操作試験 [XP083] ・ブリッジング対象試験 [XP053]

表 1.5-2 有効性に関する臨床データパッケージ

臨床試験の種類	国内臨床試験	海外臨床試験
主要な二重盲検比較試験	・ブリッジング試験 [CL-0003]	・第 II 相比較試験 [XP081] ・ブリッジング対象試験 [XP053] ・第 III 相比較試験 [XP052]
その他の二重盲検比較試験	—	・第 II 相比較試験 [XP021] ・第 II 相比較試験 [XP045] ・第 II 相運転操作試験 [XP083] ・第 III 相メンテナンス試験 [XP060]
長期投与試験	・長期投与試験 [CL-0005]	・長期投与試験 [XP055]

表 1.5-3 安全性に関する臨床データパッケージ

国内臨床試験	海外臨床試験
・ブリッジング試験 [CL-0003] ・長期投与試験 [CL-0005]	・第 II 相比較試験 [XP021] ・第 II 相比較試験 [XP045] ・第 II 相比較試験 [XP081] ・第 II 相運転操作試験 [XP083] ・ブリッジング対象試験 [XP053] ・第 III 相比較試験 [XP052] ・長期投与試験 [XP055]

RLS 患者における安全性評価の主要な試験

1.5.4 特徴及び有用性

1.5.4.1 有効性からみた特徴

- ① プラセボ対照の二重盲検群間比較試験によって RLS に対する有効性が期待できると考えられる RLS 治療剤である。

ブリッジング試験である国内第 II/III 相比較試験 [CL-0003] では、主要評価項目である最終観察時のベースラインからの IRLS スコア変化量の平均値は、プラセボ群-8.96, 本剤 600 mg 群-11.10, 900 mg 群-10.28 及び 1200 mg 群-11.38 であり、プラセボ群に対する 1200 mg 群の有意な改善が認められた。さらに、検定の多重性を考慮していない探索的な検討では、600 mg 群でもプラセボ群に対し優越性が示唆された。また、副次評価項目である最終観察時の ICGI の有効率は、プラセボ群 44.8%, 本剤 600 mg 群 65.8%, 900 mg 群 52.9% 及び 1200 mg 群 62.8% であり、プラセボ群に対してすべての本剤群で有意に高かった。

ブリッジング対象試験である海外第 III 相比較試験 [XP053] では、主要評価項目である最終観察時のベースラインからの IRLS スコア変化量の平均値は、プラセボ群-9.8, 本剤 600 mg 群-13.8 及び 1200 mg 群-13.0 であり、プラセボ群に対する 600 mg 群及び 1200 mg 群の有意な改善が認められた。

- ② 本剤は有痛性の RLS の疼痛を改善する。

ブリッジング試験 [CL-0003] における副次評価項目の SF-36v2 の「身体の痛み」評価では、本剤 1200 mg 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

ブリッジング対象試験 [XP053] では副次評価項目として、最終観察時のベースラインからの平均 1 日 RLS 疼痛スコアの変化量を調べた。ベースライン又は最終観察時に疼痛のあった患者の比率は、本剤 1200 mg 群 91.8%, 600 mg 群 90.1% 及びプラセボ群 90.3% であった。最終観察時の平均 1 日 RLS 疼痛スコアの変化量の投与群間差は、1200 mg 群とプラセボ群との間で-0.9, 600 mg 群とプラセボ群との間で-0.9 であり、本剤群の疼痛スコアはいずれもプラセボ群に比べ有意に改善した。

- ③ 本剤は睡眠の質を改善する。

ブリッジング試験 [CL-0003] において、副次評価項目としてピッツバーグ睡眠質問票による評価を行った。最終観察時のベースラインからの合計スコアの変化量の平均値は、それぞれ、プラセボ群-1.5, 本剤 600 mg 群-2.5, 900 mg 群-1.7 及び 1200 mg 群-2.3 であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性は認められなかったが、プラセボ群に対してすべての本剤群で数値的に改善傾向が認められた。サブスコアでは、睡眠困難でプラセボ群に対する本剤 1200 mg 群, 900 mg 群及び 600 mg 群で有意な改善が認められた。

ブリッジング対象試験 [XP053] において、副次評価項目として睡眠に関する調査を行った。最終観察時の睡眠アンケートの各項目において、本剤 1200 mg 群及び 600 mg 群はプラセボ群に対して有意な改善が認められた。プラセボ群に比べ、本剤 1200 mg 群及び 600 mg 群は、概括的な睡

眠の質及び日中の活動性が高く、RLS 症状のあった夜間数及び RLS 症状による夜間の覚醒回数が少なく、RLS 症状による 1 夜間当りの覚醒時間が短かった。ピッツバーグ睡眠日誌による評価では、最終観察時のベースラインからの平均 1 日中途覚醒時間の変化量の減少が認められた。変化量の投与群間差は、本剤 1200 mg 群とプラセボ群との間で-9.8、600 mg 群とプラセボ群との間で-7.6 であり、1200 mg 群及び 600 mg 群の変化量はプラセボ群に比べて有意に減少した。

また、海外第 II 相比較試験 [XP021] において、本剤の投与が睡眠に及ぼす影響を PSG により評価した。本剤 1800 mg 投与時はプラセボ投与時に比べて総覚醒時間の減少、総睡眠時間の増加、睡眠段階 3/4 の延長、睡眠段階 1 の短縮、睡眠効率の向上、持続睡眠後覚醒時間の短縮、覚醒回数の減少、睡眠段階 1 へ入った回数の低減といった睡眠パラメータに対して有意な変化が認められた。さらに、本剤投与時はプラセボ投与時に比べて PLM、PLMSA 及び PLMSW の回数が有意に減少しており、本剤の投与により睡眠の質の改善が認められた。

④ 本剤は患者 QOL を改善する。

ブリッジング対象試験 [XP053] において、最終観察時のベースラインからの RLS-QOL スコアの変化量では、すべての本剤群でスコアの改善がみられ、本剤 1200 mg 群及び 600 mg 群はプラセボ群に比べ有意な改善が認められた。

ブリッジング試験 [CL-0003] では、RLS-QOL 及び MOS sleep scale 等による評価ではプラセボ群に対する本剤群の優越性は示されなかった。しかし、ほとんどの項目で本剤群がプラセボ群に対して数値的に改善傾向にあり、ブリッジング対象試験 [XP053] で優越性が認められた有効性評価項目間の関係と同様に一貫性が認められた。

1.5.4.2 安全性からみた特徴

① 有害事象の累積発現率曲線には明確な用量反応関係が認められ、その累積発現率は投与開始後早期に急激に上昇し、投与 4 週後以降の新たな有害事象の発現例は少ない。

ブリッジング試験 [CL-0003] の本剤投与群での有害事象の累積発現率は、投与開始後早期に急激に上昇し、その後徐々に緩やかになっており、投与 4 週後以降の新たな有害事象の発現例は少なかった。プラセボ群では投与開始後早期の累積発現率の上昇は比較的緩やかであり、本剤投与群との間に差が認められた。また、有害事象の累積発現率曲線には明確な用量反応関係が認められた。

国内長期投与試験 [CL-0005] でも、ブリッジング試験 [CL-0003] の本剤投与群と同様の累積発現率曲線が得られ、多くの患者で投与開始後早期に有害事象が発現していた。

② 有害事象の程度は多くが軽度であり、長期投与しても重度の有害事象が増加することはない。

国内臨床試験でみられたほとんどの有害事象は軽度であった。重度の有害事象がみられたのは、国内長期投与試験 [CL-0005] の 1 例（リンパ腫）であった。中等度の有害事象の発現率は、ブリッジング試験 [CL-0003] のプラセボ群、600 mg 群、900 mg 群及び 1200 mg 群で、それぞれ 6.0% (7/116)

例), 13.3% (16/120 例), 6.7% (8/119 例) 及び 14.0% (16/114 例), 国内長期投与試験 [CL-0005] では 28.0% (51/182 例) と, 長期投与でやや高かった。

③ 発現率が高い有害事象として傾眠, 浮動性めまいが認められるが, 投与開始後早期に有症率のピークを認め, その後徐々に有症率は低下する。

ブリッジング試験 [CL-0003] では, 浮動性めまい, 傾眠の初回発現日は各群とも投与開始後早期に集中していた。投与開始から 7 日目までに当該有害事象を初めて発現した患者の合計発現例数に対する割合 (時期別初回発現例数/合計発現例数) は, 浮動性めまいでは, プラセボ群, 600 mg 群, 900 mg 群及び 1200 mg 群で, それぞれ 50.0% (4/8 例), 86.7% (26/30 例), 66.7% (20/30 例) 及び 75.8% (25/33 例), 傾眠では, それぞれ 50.0% (10/20 例), 47.8% (11/23 例), 71.9% (23/32 例) 及び 75.7% (28/37 例) であり, プラセボ群では 50%, 本剤投与群ではおよそ 70%であった。

国内長期投与試験 [CL-0005] での投与開始から 4 週間に当該有害事象を初めて発現した患者の合計発現例数に対する割合 (時期別初回発現例数/合計発現例数) は, 浮動性めまい 91.7% (77/84 例), 傾眠 90.7% (68/75 例) であり, ブリッジング試験 [CL-0003] と同様, 浮動性めまい, 傾眠, は投与開始後早期に多くみられた。

ブリッジング試験 [CL-0003] の本剤投与群での浮動性めまいの有症率は, 投与開始 4~7 日あるいは 8~14 日にピークを示し, その後徐々に低下した。高用量群ほど有症率の最高値は高く, 有症率の低下に時間を要する傾向がみられた。また, 傾眠の有症率のピーク (ピーク時の有症率) は, 600 mg 群で 15~21 日 (15.7%), 900 mg 群で 8~14 日 (22.0%), 1200 mg 群で 8~14 日 (27.7%) であった。傾眠の有症率は, 600 mg 群では 78~84 日に 10%を下回ったが, 900 mg 群及び 1200 mg 群では 10%未満になることはなく, 治験薬投与最終週の 78~84 日でもそれぞれ 16.3%及び 12.7%であった。

浮動性めまい及び傾眠については, ほとんどが軽度の事象であり, 特に本剤投与開始後早期の発現に注意し, 適切な用量の調整等を行うことにより対応が可能と考えられた。

④ 離脱症状及び反跳現象を疑わせる所見を認めない。

国内臨床試験 (ブリッジング試験 [CL-0003] 及び国内長期投与試験 [CL-0005]) では, 漸減期終了後に 1 週間の後観察期を設け安全性を評価したが, 離脱症状及び反跳現象を疑わせる所見はみられなかった。

また, 海外第 III 相メンテナンス試験 [XP060] では, すべての患者に単盲検下で本剤 1200 mg を 24 週間投与 (SB 期) した後, 有効性が認められた患者を対象として, 二重盲検下で本剤 1200 mg 又はプラセボを 12 週間投与 (DB 期) し, 本剤からプラセボに切り替えた患者と, 本剤投与を継続した患者の RLS 症状の推移を比較した。DB 期開始後早期には本剤投与群, プラセボ群ともに軽度の IRLS スコアの悪化がみられたが, 28 週以降は本剤投与群とプラセボ群との間に有意差がみられ, プラセボ群では RLS 症状の再発がみられた。しかし, RLS 症状の再発は緩徐であり, 反跳現象は認めなかった。

⑤ 市販ガバペンチン製剤でみられる有害事象及びその発現率と明らかな差異はない。

ブリッジング試験 [CL-0003] での有害事象の発現率は、プラセボ群、600 mg 群、900 mg 群及び 1200 mg 群で、それぞれ 71.6% (83/116 例)、76.7% (92/120 例)、84.0% (100/119 例) 及び 85.1% (97/114 例) であった。いずれかの本剤投与群で 5%以上にみられた有害事象は、浮動性めまい、傾眠、頭痛、血中 CPK 増加、血中尿酸増加、 γ -GTP 増加、鼻咽頭炎、悪心、便秘及び異常感であった。特に多くみられたのは浮動性めまいと傾眠であり、プラセボ群、600 mg 群、900 mg 群及び 1200 mg 群での発現率は、浮動性めまいがそれぞれ 6.9%、25.0%、25.2%及び 28.9%、傾眠がそれぞれ 17.2%、19.2%、26.9%及び 32.5%であった。

一方、難治てんかん患者を対象としたガバペンチン錠の国内第 III 相試験[945-08J] での有害事象の発現率は、プラセボ群、1200 mg 群及び 1800 mg 群で、それぞれ 78.0% (64/82 例)、80.2% (69/86 例) 及び 85.4% (35/41 例) であった。いずれかのガバペンチン投与群で 5%以上にみられた有害事象は、咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、振戦、頭痛、浮動性めまい、複視、傾眠及び発熱であった。特に多くみられたのは浮動性めまいと傾眠であり、プラセボ群、1200 mg 群及び 1800 mg 群での発現率は、浮動性めまいがそれぞれ 6.1%、18.6%及び 19.5%、傾眠がそれぞれ 24.4%、51.2%及び 46.3% であった。発現率の高い臨床検査値異常は、CPK 増加、白血球数増加、分節核球増加、ALT 増加及び Ca 減少であった。また、ガバペン[®]錠の添付文書 [2011 年 7 月改訂 (第 4 版)] に記載されている 3%以上の副作用は、傾眠、浮動性めまい、頭痛、複視、CK (CPK) 増加、サイロキシン減少及び抗核因子陽性である。

以上より、本剤とガバペンチン錠の有害事象及びその発現率に明らかな差異はないと考えられた。

1.5.5 ベネフィットとリスクの評価

1.5.5.1 ベネフィット

- ① プラセボ対照の二重盲検群間比較試験によって RLS に対する有効性が期待できると考えられる RLS 治療剤であり、新たな治療の選択肢を提供する。
- ② 本邦では、レストレスレッグス症候群財団 (The Restless Legs Syndrome Foundation) が 2004 年に発表した治療アルゴリズムに準じてガバペンチンが適応外使用されている。この部分を本剤が代替することで、承認薬に求められる十分な有効性・安全性情報の医療現場への提供を通じて、本領域における適正使用を推進することができる。
- ③ RLS 治療アルゴリズムではドパミンアゴニストを第一選択薬としているが、ドパミンアゴニストにはオーグメンテーション等の問題がある。本剤は、ドパミンアゴニストと異なる作用メカニズムを有する本邦で唯一の RLS 治療剤であり、RLS 患者の症状・状態に応じた治療薬の選択を可能にする。

海外では、ドパミンアゴニストが RLS に対して有効であることは確立されているが、一方で、ドパミンアゴニストの長期服用に伴い、治療開始前と比べてより重い症状が発現する症状増強（オージェメンテーション）が夕方早くから起こるという問題が存在する^{21), 22)}。また、嘔気等の消化器症状が認められることもあり、このような RLS 患者はドパミンアゴニストによる継続治療や薬剤の増量が困難となる。そのため、異なる作用メカニズムを有する RLS 治療剤の存在は非常に重要である。

2011 年 10 月現在、海外において、RLS に対する適応症を有する薬剤は本剤及びドパミンアゴニストのロピニロール、プラミペキソール及びロチゴチンの 4 剤である。一方、国内では RLS の適応を有する薬剤はプラミペキソールのみであり、ロチゴチンが RLS を適応症として開発中である。本剤が RLS 治療剤として承認されれば、ドパミンアゴニストと異なる作用メカニズムを有する唯一の薬剤となる。

本邦で RLS 患者の診察・治療を行っているのは、主に精神科、神経内科及び内科等の睡眠障害の専門医と考えられるが、それぞれ専門医の薬剤に対する考え方は様々である。このため、医療現場において、作用メカニズムの異なる薬剤が存在し、各 RLS 患者の症状・状態に応じて治療薬の選択ができることは非常に有益である。

④ 本剤は睡眠の質を改善することで、患者 QOL の向上が期待できる。

RLS は下肢を動かしたいという強い欲求と不快な異常感覚が夜間に出現する疾患であり、不眠の原因となる睡眠障害の一つとみなされている。RLS 患者の多くが疲労・消耗し、慢性的な睡眠不足のため、仕事や社会活動など日中の機能が大きく損なわれ、その結果、患者の QOL が低下する。このため、RLS を的確に診断・治療することは患者の QOL 向上を図る上で大変重要である。

ブリッジング試験 [CL-0003] では、副次評価項目としてピッツバーグ睡眠質問票による評価を行っている。Williams の多重比較の結果、プラセボ群に対する本剤群の優越性は認められなかったが、プラセボ群に対してすべての投与群で数値的に改善傾向が認められた。サブスコアでは、睡眠困難でプラセボ群に対する本剤 1200 mg 群、900 mg 群及び 600 mg 群の優越性が認められた。

一方、ブリッジング対象試験 [XP053] では、副次評価項目として睡眠アンケートによるレスポンスの調査を行っている。最終観察時の各アンケート項目において、プラセボ群に比べ本剤 1200 mg 群及び 600 mg 群では、明らかに概括的な睡眠の質及び日中の活動性が高い、RLS 症状のあった夜間数及び RLS 症状による夜間の覚醒回数が少ない、RLS 症状による 1 夜間当りの覚醒時間が短いなどの成績が得られている。

また、海外第 II 相比較試験 [XP021] では、本剤の投与が睡眠に及ぼす影響を PSG により評価している。本剤 1800 mg 投与時はプラセボ投与時に比べて総覚醒時間の減少、総睡眠時間の増加、睡眠段階 3/4 の延長、睡眠段階 1 の短縮、睡眠効率の向上、持続睡眠後覚醒時間の短縮、覚醒回数の減少、睡眠段階 1 へ入った回数の低減といった睡眠パラメータに対して明らかな変化が認められた。さらに、本剤投与時はプラセボ投与時に比べて PLM、PLMSA 及び PLMSW の回数が明らかに減少しており、睡眠の質の改善が認められた²³⁾。

有痛性の RLS 患者は全 RLS 患者のおよそ 20%にみられ³⁾、この疼痛も睡眠障害の一つの原因となっている。ブリッジング試験 [CL-0003] では、副次評価項目の SF-36v2 の「身体の痛み」評価で、本剤 1200 mg 群のプラセボ群に対する優越性が認められている。

一方、ブリッジング対象試験 [XP053] では、副次評価項目として、最終観察時の平均 1 日 RLS 疼痛スコアのベースラインからの変化量を評価しており、最終観察時の平均 1 日 RLS 疼痛スコアの変化量の投与群間差 (LS-mean) についてみると、本剤 1200 mg 群及び 600 mg 群の疼痛スコアはいずれもプラセボ群に比べ明らかに改善した。

⑤ 良好なコンプライアンスが期待できる。

本剤は、1 日 1 回夕食後の投与である。薬剤を確実に服用してもらうには、1 日の中で規則正しいリズムとしてある食事に服薬を合わせるのが適切である。薬剤の位置付けを食事と同じ位置付けにすることにより、患者が「食事＝薬剤」という思考を持つことができれば、「飲み忘れ」を回避できると考えられる。一方、国内外の添付文書をみると、RLS に対しドパミンアゴニストのプラミペキソールの投与では 1 日 1 回、就寝前 2～3 時間、ロピニロールの投与では 1 日 1 回、就寝前 1～3 時間と、いずれの経口剤もコンプライアンスを考慮した設定とはなっていないと思われる。

1.5.5.2 リスク

① 神経系の有害事象（傾眠、浮動性めまい）発現のリスク

ブリッジング試験 [CL-0003] における安全性の成績では、活性本体であるガバペンチンと同様に、傾眠及び浮動性めまいの発現が多く認められた。傾眠の発現率はプラセボ群 17.2%、本剤 600 mg 群 19.2%、本剤 900 mg 群 26.9%、本剤 1200 mg 群 32.5%であった。また、治験薬との関連性が否定できない傾眠の発現率はプラセボ群 16.4%、本剤 600 mg 群 19.2%、本剤 900 mg 群 26.9%、本剤 1200 mg 群 32.5%であった。浮動性めまいの発現率はプラセボ群 6.9%、本剤 600 mg 群 25.0%、本剤 900 mg 群 25.2%、本剤 1200 mg 群 28.9%であった。また、治験薬との関連性が否定できない浮動性めまいの発現率はプラセボ群 6.9%、本剤 600 mg 群 25.0%、本剤 900 mg 群 25.2%、本剤 1200 mg 群 28.9%であった。

以上より、本剤による神経系の有害事象の発現リスクを考慮し、添付文書（案）の【使用上の注意】の「2. 重要な基本的注意」の項に「(2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。」を記載することにより、注意喚起を促すこととした。

② 腎機能が低下した患者に投与する際のリスク

本剤は体内からの消失に際して腎の関与が大きいことから、腎機能障害を有する患者では、血漿中ガバペンチン濃度が上昇することが推察される。

以上より、添付文書（案）の「禁忌」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」に、以下のように記載することとした。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (2) 高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）〔活性代謝物であるガバペンチンの排泄が遅延し、血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 60mL/min 未満）には 1 日 1 回 300mg を投与する。軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 60mL/min 以上 90mL/min 未満）への投与は 1 日 1 回 300mg とし、最大用量は 1 日 1 回 600mg とするが、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

③ 発がんのリスク

ラットのがん原性試験（2 年間強制経口投与）において、雌雄ともに 5000 mg/kg/day の用量で腭臓腺房細胞腫瘍（腺腫あるいは腺癌）の発生が増加し、その数は雌より雄に多かった。2000 mg/kg/day の用量では雄においてこの腭臓腺房細胞腫瘍が増加していた。500 mg/kg/day では影響は認められなかったと報告がある。

そこで、添付文書（案）に、【使用上の注意】10.その他の注意「(3) ラットのがん原性試験（2 年間強制経口投与）において発がん性が認められている。5,000mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 90 倍相当）の用量で腭臓腺房細胞腫瘍（腺腫あるいは腺癌）の発生が雌雄ともに増加し、その数は雌よりも雄に多かった。2,000mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 40 倍相当）の用量では雄においてこの腭臓腺房細胞腫瘍が増加していた。500mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 10 倍相当）では影響は認められなかった。マウスでは雌雄ともに発がん性は認められなかった。本剤の活性代謝物であるガバペンチンでも雄ラットに 2,000mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 40 倍相当）を投与した際に同様の腭臓腺房細胞腫瘍の発生が報告されている。1,000mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 30 倍相当）ではこの腫瘍の増加は報告されていない。」と記載し、注意を喚起した。

④ 妊婦、授乳婦等におけるリスク

動物実験で、妊娠ラット及び妊娠ウサギに投与した際に母体毒性があるとの報告があり、早産あるいは流産（ウサギ）、胎児（ラット及びウサギ）・新生児（ラット）に対する影響が認められている。また、胎盤通過性（ラット）も認められている。そこで、添付文書（案）に【使用上の注意】6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与「(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットで胎盤及び胎児へ移行することが報告されている。さらに、妊娠ラット及び妊娠ウサギに投与した際に母動物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。また、早産あるいは流産（ウサギ）、胎児の低体重（ラット及びウサギ）、新生児の生存率低下及び低体重（ラット）が認められている。]」と明記した。

また、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されているため、添付文書（案）に【使用上の注意】6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与「(2) 授乳婦：授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]」と記載した。

⑤ 体重増加のリスク

国内のガバペン[®]錠の添付文書では、「本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法，運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加，あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。」と記載がある。本剤においても、体重増加を来すことがあるので、添付文書（案）に【使用上の注意】2. 重要な基本的注意（1）にガバペン[®]錠と同じ文章を記載した。

⑥ 眼障害のリスク

国内のガバペン[®]錠の添付文書では、「本剤の投与により、弱視，視覚異常，霧視，複視等の眼障害が生じる可能性があるので，診察時に，眼障害について問診を行う等注意し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「その他の注意」の項参照]」と記載がある。本剤においても，眼障害が生じる可能性があるので，本剤のデータに基づいて，添付文書（案）の【使用上の注意】2. 重要な基本的注意（3）に「本剤の投与により，霧視，調節障害等の眼障害が生じる可能性があるので，診察時に，眼障害について問診を行う等注意し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照）」と記載した。

⑦ 自殺念慮及び自殺企図のリスク

国内のガバペン[®]錠の添付文書では、「海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において，自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また，てんかん患者のサブグループでは，プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。」と記載がある。本剤においても，自殺念慮及び自殺企図が発現するリスクがあるので，添付文書（案）の【使用上の注意】10. その他の注意（1）にガバペン[®]錠と同様の文章を記載した。

1.5.6 医療上の位置付け

レストレスレッグス症候群財団（The Restless Legs Syndrome Foundation）が推奨する RLS 治療アルゴリズムでは、RLS を大きく 3 つの症状別（間欠性、持続性及び治療抵抗性）に分けて、推奨される薬物療法のアルゴリズムを示している（図 1.5-3）⁸⁾。発現頻度が週 1 回以下の間欠性 RLS の場合は非薬物治療をまず考慮し、症状の改善がない場合は薬物療法の適応となる。症状が週 2 回以上認められる持続性 RLS では、毎日継続した薬物療法が必要となる。非薬物療法と並行してドパミンアゴニスト、低力価のオピオイド、本剤の活性本体であるガバペンチンのいずれかによる薬物療法が推奨されており、第一選択薬としてドパミンアゴニストが推奨されている。治療抵抗性 RLS は、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 RLS を指しており、このような治療抵抗性 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もしくは追加投与が推奨されている。RLS 治療アルゴリズムではドパミンアゴニストを第一選択薬としているが、ガバペンチンやオピオイドも RLS 治療剤として記載されている。

このアルゴリズムが発表された時点では、RLS の適応を持つ薬剤が存在していなかったが、その後、欧米でドパミンアゴニストが RLS を適応として承認され、RLS 治療剤の第一選択薬のポジションは揺るぎないものとなった。国内ではドパミンアゴニストであるプラミペキソールが唯一 RLS の適応を有しているが、ドパミンアゴニストでは、長期服用に伴い治療開始前と比べてより重い症状が発現する症状増強（オグメンテーション）が夕方早くから起こることがあるという問題がある^{21, 22)}。また、悪心等の消化器系の副作用が高頻度に認められる。このような RLS 患者ではドパミンアゴニストによる継続治療や薬剤の増量が困難となるため、ドパミンアゴニストとは異なる作用メカニズムを有する RLS 治療剤の存在は非常に有益である。

一方、ガバペンチンは RLS において臨床試験の報告はあるものの、RLS の適応を取得できるレベルの検証試験は実施されていない。そのような状況で、ガバペンチンはアルゴリズムの中で薬物治療の一端を担っており、特に有痛性の RLS に有効¹⁶⁾で使用されることが多く²⁴⁾、本邦の「睡眠関連運動障害（SRMD）の診断・治療・連携ガイドライン」においてその使用が推奨されている²⁵⁾。RLS 患者の 50%近くが RLS の異常感覚に痛みが伴うと訴えているとの報告もある²⁶⁾。

本剤は、ガバペンチンの薬物動態上の欠点を克服する目的で新規に創製されたガバペンチンのプロドラッグである。本剤のブリッジング試験 [CL-0003] の結果、主要評価項目である最終観察時の IRLS 合計スコアの変化量は、プラセボ群 -8.96 ± 7.286 、本剤 600mg 群 -11.10 ± 7.921 であり、プラセボ群との差とその 95%信頼区間は -2.14 $[-4.097, -0.189]$ であった。ブリッジング対象試験 [XP053] の結果では、副次評価項目である投与終了時の IRLS スコアのベースラインからの変化量（本剤 600 mg とプラセボとの比較）において、本剤 600 mg 群の変化量はプラセボ群に比べ統計学的に有意に大きかった。また、両試験とも安全性にも大きな問題はなかったことから、RLS 治療剤としてガバペンチンよりも臨床的有用性が期待される。さらに、本剤はドパミンアゴニストとは異なる作用メカニズムを有することから、消化器系の副作用がより少なく、オグメンテーションを誘発するリスクの低い薬剤として、既存のドパミンアゴニストの代替になると考えられる。

以上のことから、本剤は、本邦において、有痛性の RLS に対して使用されるとともに、プラミペキソールと並んで RLS 治療に広く用いられる薬になると考えられる。

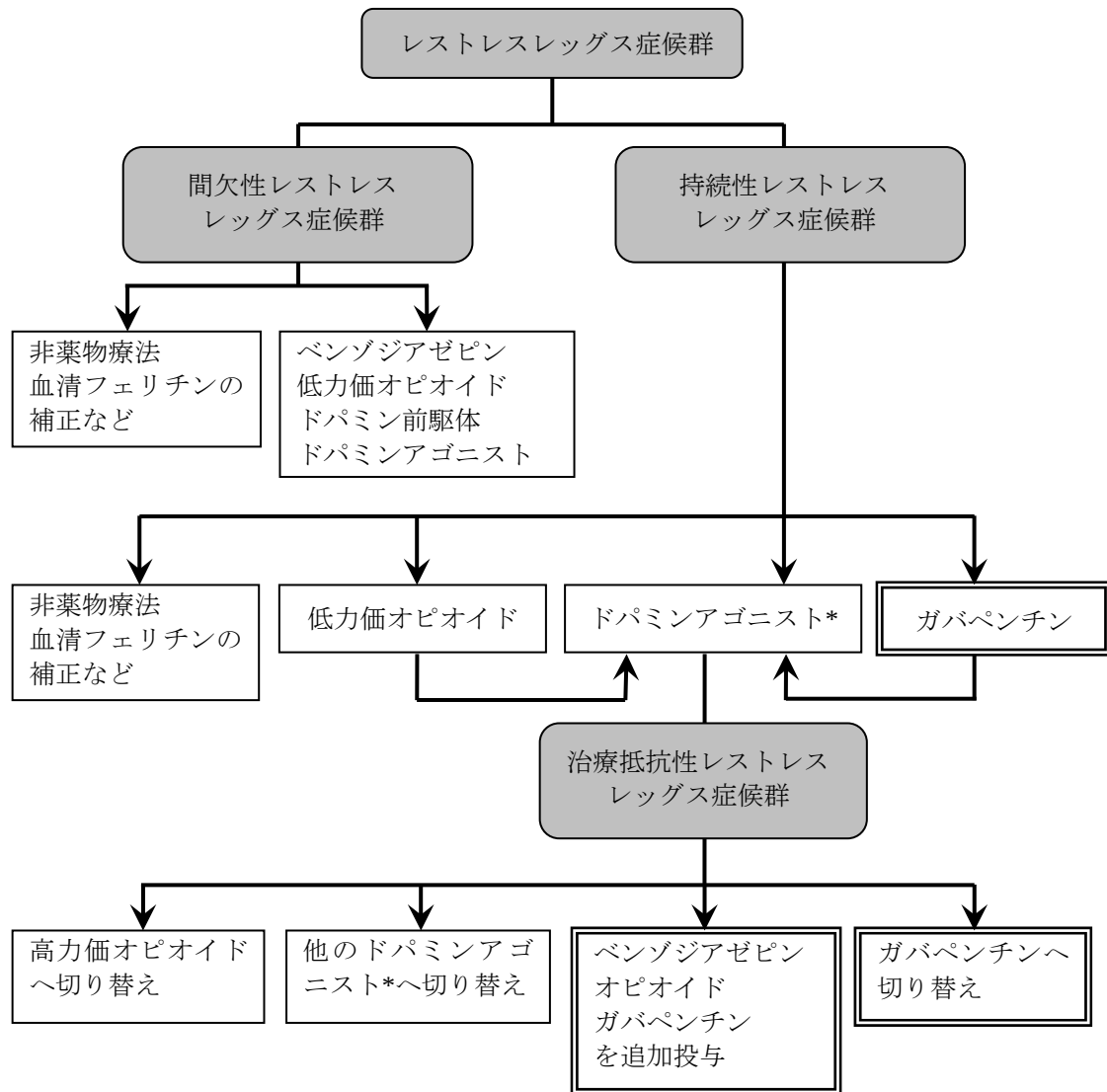


図 1.5-3 レストレスレッグス症候群の治療アルゴリズム

注) で囲んだ箇所が、本剤が治療アルゴリズムで果たす役割である。

*: 国内で中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群に承認されている薬剤は、プラミペキソールのみである。

1.5.7 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

本剤の特徴及びベネフィット/リスクを勘案し、本邦における本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し、製造販売承認申請を行うこととした。

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）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

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600mgを夕食後に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 60mL/min 未満）には1日1回300mgを投与する。軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 60mL/min 以上 90mL/min 未満）への投与は1日1回300mgとし、最大用量は1日1回600mgとするが、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

1.5.8 参考文献

1. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology*. 1960;10:868-73.
2. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res*. 2002;53:547-54.
3. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med*. 2004;5:237-46.
4. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact. *Arch Intern Med*. 2005;165:1286-92.
5. 井上雄一, 石束嘉和, 新井平伊. わが国でのレストレスレッグ症候群の疫学と治療の実態について. *新薬と臨床*. 2000;49(3):244-55.
6. Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59:461-5.
7. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome : diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the national institutes of health. *Sleep Med*. 2003;4:101-19.
8. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):916-22.
9. 国原峯男, 佐瀬真一, 荒川明雄. 新規抗てんかん薬ガバペンチン (ガバペン®). *日薬理誌*. 2007;129:299-307.
10. Beydoun A, Uthman BM, Chris Sackellares J. Gabapentin: pharmacokinetics, efficacy, and safety. *Clin Neuropharmacol*. 1995;18(6):469-81.
11. Boyd RA, Trück D, Abel RB, Sedman AJ, Bockbrader HN. Effects of age and gender on single-dose pharmacokinetics of gabapentin. *Epilepsia*. 1999;40(4):474-9.
12. Gidal BE, DeCerce J, Bockbrader HN, Gonzalez J, Kruger S, Pitterle ME, et al. Gabapentin bioavailability: effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1998;31:91-9.
13. Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, Rutecki P, Pitterle M, Bockbrader HN. Inter-and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. *Epilepsy Res*. 2000;40:123-7.
14. Petroff OAC, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Effects of gabapentin on brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2000;41(6):675-80.
15. Whitworth TL, Quick MW. Upregulation of γ -aminobutyric acid transporter expression: role of alkylated γ -aminobutyric acid derivatives. *Biochem Soc Trans*. 2001;29(6):736-41.
16. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin A double-blind ,cross-over study. *Neurology*. 2002;59:1573-9.
17. Happe S, Klösch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology*. 2001;57:1717-9.

18. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(1):104-8.
19. Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Clin Neuropharmacol.* 1997;20(2):148-51.
20. Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (Neurontin®). *Sleep.* 1996;19(3):224-6.
21. García-Borreguero D, Allen RP, Benes H, Earley C, Happe S, Högl B. Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: concept and management. *Mov Disord.* 2007;22(18):476-84.
22. Winkelman JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* 2004;5:9-14.
23. Kushida CA, Walter AS, Becker P, Thein SG, Perkins AT, Roth T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of XP13512/GSK1838262 in the treatment of patients with primary restless legs syndrome. *Sleep.* 2009;32(2):159-68.
24. 長谷川一子. Restless legs syndrome. *神経内科.* 2007;66(2):131-6.
25. 宮本雅之, 宮本智之, 井上雄一, 清水徹男. 睡眠関連運動障害 (SRMD) の診断・治療・連携ガイドライン. *睡眠医療.* 2008;2(3):290-5.
26. 金野倫子, 内山真. Restless legs syndrome の治療. *Brain and Nerve.* 2009;61(5):549-57.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

ガバペンチン エナカルビルは外国において、2011 年 10 月末現在、米国でのみ承認を取得している。承認状況は表 1.6-1 に示すとおりである。

1.6.2 外国の添付文書

米国の添付文書の原文及び翻訳を以下に添付する。

表 1.6-1 米国における承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果及び用法・用量
米国	HORIZANT	2011 年 4 月 6 日	徐放錠・600 mg	【効能・効果】 HORIZANT™（ガバペンチン エナカルビル）徐放錠は、成人における中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（RLS）の治療を適応とする。 日中の睡眠が必要な患者および夜間に起きている必要がある患者への投与は推奨されない。 【用法・用量】 1. レストレスレッグス症候群 HORIZANT の推奨用量は、600 mg を 1 日 1 回、午後 5 時頃に食後投与である。1,200 mg を 1 日 1 回投与したところ、600 mg 投与時と比較して上乗せ効果はみられなかったが、副作用が増加した〔副作用（6.1）の項参照〕。 推奨された時刻に服用していない場合、次の服用は翌日に処方どおりに行うこと。 本剤は割ったり、つぶしたり、噛み砕いたりせず、そのまま服用すること。 2. 腎機能障害および血液透析 腎機能が低下した患者（クレアチニン・クリアランス〔CrCl〕30～59 mL/min）では、HORIZANT 600 mg を 1 日目、3 日目、以降は毎日投与すること。 腎機能が安定している患者では、以下の Cockcroft and Gault の式を用いて CrCl を算出することができる。 男性：CrCl = (140 - 年齢)(体重)/[(72)(SCr)] 女性：CrCl = (0.85)(140 - 年齢)(体重)/[(72)(SCr)] なお、年齢は歳、体重は kg、SCr は血清クレアチニン値（mg/dL）を示す。 投与量を 600 mg 未満に減量することはできないため、クレアチニン・クリアランス（CrCl）30 mL/min 未満または血液透析中の患者には HORIZANT の投与を推奨しない。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use HORIZANT safely and effectively. See full prescribing information for HORIZANT.

HORIZANT (gabapentin enacarbil) Extended-Release Tablets for oral use

Initial U.S. Approval: 2011

-----INDICATIONS AND USAGE-----

HORIZANT is indicated for the treatment of moderate-to-severe primary Restless Legs Syndrome (RLS) in adults. (1)

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

- The recommended dose of HORIZANT is 600 mg once daily taken with food at about 5 PM. (2.1)
- A dose of 1,200 mg once daily provided no additional benefit compared with the 600-mg dose, but caused an increase in adverse reactions. (2.1)
- If the dose is not taken at the recommended time, the next dose should be taken the following day as prescribed. (2.1)
- Instruct patients to swallow tablets whole and not to cut, crush, or chew tablets. (2.1)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

Extended-Release Tablets: 600 mg (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

None. (4)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Driving impairment: Warn patients not to drive until they have gained sufficient experience with HORIZANT to assess whether it will impair their ability to drive. (5.1)
- Somnolence/sedation and dizziness: May impair the patient's ability to operate complex machinery. (5.2)
- HORIZANT is not interchangeable with other gabapentin products. (5.3)
- Suicidal thoughts or behaviors: Monitor for suicidal thoughts or behaviors. (5.4)

-----ADVERSE REACTIONS-----

Most common adverse reactions ($\geq 10\%$ and at least 2 times the rate of placebo) were somnolence/sedation and dizziness. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

- Pregnancy: based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- Renal impairment: Dosage adjustments necessary. HORIZANT is not recommended for use in patients with creatinine clearance (CrCl) < 30 mL/min or in patients on hemodialysis. (2.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and MEDICATION GUIDE.

Revised: 04/2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Restless Legs Syndrome

2.2 Renal Impairment and Hemodialysis

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Effects on Driving

5.2 Somnolence/Sedation and Dizziness

5.3 Lack of Interchangeability With Gabapentin

5.4 Suicidal Behavior and Ideation

5.5 Discontinuation of HORIZANT

5.6 Tumorigenic Potential

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Labor and Delivery

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Overdose Experience

10.2 Overdosage Management

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 12-Week Pivotal Studies

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Effects on Driving

17.2 Somnolence/Sedation and Dizziness

17.3 Suicidal Behavior and Ideation

17.4 Lack of Interchangeability With Gabapentin

17.5 Dosing Instructions

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

HORIZANT™ (gabapentin enacarbil) Extended-Release Tablets are indicated for the treatment of moderate-to-severe primary Restless Legs Syndrome (RLS) in adults.

HORIZANT is not recommended for patients who are required to sleep during the daytime and remain awake at night.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Restless Legs Syndrome

The recommended dosage for HORIZANT is 600 mg once daily taken with food at about 5 PM. A daily dose of 1,200 mg provided no additional benefit compared with the 600-mg dose, but caused an increase in adverse reactions [*see Adverse Reactions (6.1)*].

If the dose is not taken at the recommended time, the next dose should be taken the following day as prescribed.

Tablets should be swallowed whole and should not be cut, crushed, or chewed.

2.2 Renal Impairment and Hemodialysis

In patients with compromised renal function (creatinine clearance [CrCl] 30 to 59 mL/min), 600 mg of HORIZANT should be administered on Day 1, Day 3, and every day thereafter.

In patients with stable renal function, CrCl can be estimated using the equation of Cockcroft and Gault:

$$\text{for males: CrCl} = (140 - \text{age})(\text{weight}) / [(72)(\text{SCr})]$$

$$\text{for females: CrCl} = (0.85)(140 - \text{age})(\text{weight}) / [(72)(\text{SCr})]$$

where age is in years, weight is in kilograms, and SCr is serum creatinine in mg/dL.

HORIZANT is not recommended for use in patients with a CrCl <30 mL/min or on hemodialysis because the dose cannot be reduced below 600 mg.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

HORIZANT Extended-Release Tablets, 600 mg, are white to off-white, oval-shaped tablets debossed with “GS LFG”. HORIZANT Extended-Release Tablets may contain occasional black/grey spots.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Effects on Driving

HORIZANT causes significant driving impairment. Patients being treated with HORIZANT should not drive until they have gained sufficient experience to assess whether HORIZANT impairs their ability to drive. However, prescribers and patients should be aware that patients' ability to assess their own driving competence, as well as their ability to assess the degree of somnolence caused by HORIZANT, can be imperfect.

In a 2-week simulated driving study in patients with RLS, a daily 1,200-mg dose of HORIZANT caused significant impairment within 2 hours and for up to 14 hours after dosing. The impairment was similar to that caused by the active control, a single oral dose of diphenhydramine 50 mg. The effect on driving at times other than 2 weeks is unknown. Whether the impairment is related to somnolence [see *Warnings and Precautions (5.2)*] or other effects of HORIZANT is unknown. The 600-mg dose was not studied. Because a 600-mg/day dose of HORIZANT can cause significant somnolence, similar to that of the 1,200-mg/day dose [see *Warnings and Precautions (5.2)*], the 600- and 1,200-mg/day doses may have similar effects on driving behavior.

5.2 Somnolence/Sedation and Dizziness

HORIZANT causes somnolence/sedation and dizziness (see Table 2). Patients should be advised not to drive a car or operate other complex machinery until they have gained sufficient experience on HORIZANT to assess whether HORIZANT impairs their ability to perform these tasks.

During the controlled trials in patients with RLS, somnolence/sedation was reported in 20% of patients treated with 600 mg of HORIZANT per day compared with 6% of patients receiving placebo. In those patients treated with HORIZANT who reported somnolence, the somnolence persisted during treatment in about 30%. In the remaining patients, symptoms resolved within 3 to 4 weeks. Dizziness was reported in 13% of patients receiving 600 mg of HORIZANT per day compared with 4% of patients receiving placebo. In those patients treated with HORIZANT who reported dizziness, symptoms persisted during treatment in about 20%. Somnolence/sedation led to withdrawal in 2% of patients receiving 600 mg of HORIZANT per day. Dizziness led to withdrawal in 1% of patients receiving 600 mg of HORIZANT per day. The incidence of these adverse reactions was greater in the patients receiving 1,200 mg per day.

5.3 Lack of Interchangeability With Gabapentin

HORIZANT is not interchangeable with other gabapentin products because of differing pharmacokinetic profiles. The same dose of HORIZANT results in different plasma concentrations of gabapentin relative to other gabapentin products. [See *Clinical Pharmacology (12.3)*.]

The safety and effectiveness of HORIZANT in patients with epilepsy have not been studied.

5.4 Suicidal Behavior and Ideation

HORIZANT (gabapentin enacarbil) is a prodrug of gabapentin, an antiepileptic drug (AED). AEDs increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Because HORIZANT is a prodrug of gabapentin, HORIZANT also increases this

risk. Patients treated with any AED for any indication should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior.

Pooled analyses of 199 placebo-controlled clinical trials (monotherapy and adjunctive therapy) of 11 different AEDs showed that patients randomized to 1 of the AEDs had approximately twice the risk [adjusted relative risk 1.8, 95% confidence interval (CI): 1.2, 2.7] of suicidal thinking or behavior compared with patients randomized to placebo. In these trials, which had a median treatment duration of 12 weeks, the estimated incidence rate of suicidal behavior or ideation among 27,863 AED-treated patients was 0.43%, compared with 0.24% among 16,029 placebo-treated patients, representing an increase of approximately 1 case of suicidal thinking or behavior for every 530 patients treated. There were 4 suicides in drug-treated patients in the trials and none in placebo-treated patients, but the number is too small to allow any conclusion about drug effect on suicide.

The increased risk of suicidal thoughts or behavior with AEDs was observed as early as 1 week after starting drug treatment with AEDs and persisted for the duration of treatment assessed. Because most trials included in the analysis did not extend beyond 24 weeks, the risk of suicidal thoughts or behavior beyond 24 weeks could not be assessed.

The risk of suicidal thoughts or behavior was generally consistent among drugs in the data analyzed. The finding of increased risk with AEDs of varying mechanisms of action and across a range of indications suggests that the risk applies to all AEDs used for any indication. The risk did not vary substantially by age (5 to 100 years) in the clinical trials analyzed. Table 1 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

Table 1. Risk by Indication for Antiepileptic Drugs in the Pooled Analysis

Indication	Placebo Patients With Events Per 1,000 Patients	Drug Patients With Events Per 1,000 Patients	Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients With Events Per 1,000 Patients
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9
Other	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

The relative risk for suicidal thoughts or behavior was higher in clinical trials for epilepsy than in clinical trials for psychiatric or other conditions, but the absolute risk differences were similar for the epilepsy and psychiatric indications.

Anyone considering prescribing HORIZANT must balance the risk of suicidal thoughts or behavior with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which AEDs are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of

suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, the prescriber needs to consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated.

Patients, their caregivers, and families should be informed that HORIZANT increases the risk of suicidal thoughts and behavior and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of the signs and symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Behaviors of concern should be reported immediately to healthcare providers.

5.5 Discontinuation of HORIZANT

When discontinuing HORIZANT, patients receiving the recommended dose of 600 mg daily can discontinue the drug without tapering. If the recommended dose is exceeded, the dose should be reduced to 600 mg daily for 1 week prior to discontinuation to minimize the potential of withdrawal seizure.

5.6 Tumorigenic Potential

In an oral carcinogenicity study, gabapentin enacarbil increased the incidence of pancreatic acinar cell adenoma and carcinoma in male and female rats [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)]. The clinical significance of this finding is unknown.

In clinical studies of gabapentin as adjunctive therapy in epilepsy comprising 2,085 patient-years of exposure in patients >12 years of age, new tumors were reported in 10 patients (2 breast, 3 brain, 2 lung, 1 adrenal, 1 non-Hodgkin's lymphoma, 1 endometrial carcinoma *in situ*), and preexisting tumors worsened in 11 patients (9 brain, 1 breast, 1 prostate) during or up to 2 years following discontinuation of gabapentin. Without knowledge of the background incidence and recurrence in a similar population not treated with gabapentin, it is impossible to know whether the incidence reported in this cohort is or is not affected by treatment.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described in more detail in the *Warnings and Precautions* section of the label:

- Somnolence/sedation and dizziness [see *Warnings and Precautions* (5.2)]

6.1 Clinical Trials Experience

In all controlled and uncontrolled trials across various patient populations prior to approval of HORIZANT, more than 2,300 patients have received HORIZANT orally in daily doses ranging from 600 to 3,600 mg.

The exposure to HORIZANT in 1,201 patients with RLS included 613 exposed for at least 6 months and 371 exposed for at least 1 year. HORIZANT in the treatment of RLS was studied primarily in placebo-controlled trials (n = 642), and in long-term follow-up studies. The population with RLS ranged from 18 to 82 years of age, with 60% being female and 95% being Caucasian.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of HORIZANT in doses ranging from 600 to 2,400 mg has been evaluated in 515 patients with RLS in 3 double-blind, placebo-controlled, 12-week clinical trials. The 600-mg dose was studied in 2 of the 3 studies. Eleven out of 163 (7%) patients treated with 600 mg of HORIZANT discontinued treatment due to adverse reactions compared with 10 of the 245 (4%) patients who received placebo.

The most commonly observed adverse reactions ($\geq 5\%$ and at least 2 times the rate of placebo) in these trials for the 600-mg dose of HORIZANT were somnolence/sedation and dizziness (see Table 2). Table 2 lists treatment-emergent adverse reactions that occurred in $\geq 2\%$ of patients with RLS treated with HORIZANT and numerically greater than placebo.

Table 2. Incidence of Adverse Reactions in 12-Week RLS Studies Reported in $\geq 2\%$ of Patients Treated With 600 or 1,200 mg of HORIZANT and Numerically Greater Than Placebo

Body System/Adverse Reaction	Placebo ^a (N = 245) %	HORIZANT 600 mg/day ^b (N = 163) %	HORIZANT 1,200 mg/day ^c (N = 269) %
Nervous system disorders			
Somnolence/sedation	6	20	27
Dizziness	4	13	22
Headache	11	12	15
Gastrointestinal disorders			
Nausea	5	6	7
Dry mouth	2	3	4
Flatulence	<1	3	2
General disorders and administration site conditions			
Fatigue	4	6	7
Irritability	1	4	4
Feeling drunk	0	1	3
Feeling abnormal	<1	<1	3
Peripheral edema	1	<1	3
Metabolism and nutritional disorders			
Weight increased	2	2	3
Increased appetite	<1	2	2
Ear and labyrinth disorders			
Vertigo	0	1	3
Psychiatric disorders			
Depression	<1	<1	3
Libido decreased	<1	<1	2

^a Placebo was a treatment arm in each of the 3 double-blind, placebo-controlled, 12-week clinical trials.

^b The 600-mg dose of HORIZANT was a treatment arm in 2 of the 3 double-blind, placebo-controlled, 12-week clinical trials.

^c The 1,200-mg dose of HORIZANT was a treatment arm in each of the 3 double-blind, placebo-controlled, 12-week clinical trials.

Adverse reactions reported in these three 12-week studies in <2% of patients treated with 600 mg of HORIZANT and numerically greater than placebo were balance disorder, blurred vision, disorientation, feeling drunk, lethargy, and vertigo.

The following adverse reactions were dose-related: somnolence/sedation, dizziness, feeling drunk, libido decreased, depression, headache, peripheral edema, and vertigo.

7 DRUG INTERACTIONS

Neither gabapentin enacarbil nor gabapentin are substrates, inhibitors, or inducers of the major cytochrome P450 enzymes. Gabapentin enacarbil is neither a substrate nor an inhibitor of P-glycoprotein *in vitro*.

Pharmacokinetic drug-drug interaction studies were conducted to examine the potential for an interaction of gabapentin enacarbil with cimetidine and naproxen. No significant pharmacokinetic interactions were observed. No clinically relevant pharmacokinetic interactions are expected between HORIZANT and other substrates of organic cation transporter type 2 (OCT2) and monocarboxylate transporter type 1 (MCT-1) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled studies with HORIZANT in pregnant women. In nonclinical studies in rat and rabbits, administration of gabapentin enacarbil was developmentally toxic when administered to pregnant animals at doses and gabapentin exposures greater than those used clinically. HORIZANT should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

When pregnant rats were administered gabapentin enacarbil (oral doses of 200, 1,000, or 5,000 mg/kg/day) throughout the period of organogenesis, embryo-fetal mortality was increased at the 2 highest doses and fetal body weights were decreased at the high dose. The no-effect dose for embryo-fetal developmental toxicity in rats is approximately 3 times the recommended human dose (RHD) of 600 mg/day on a body surface area (mg/m^2) basis.

When pregnant rabbits were administered gabapentin enacarbil (oral doses of 200, 500, or 2,500 mg/kg/day) throughout the period of organogenesis, embryo-fetal mortality was increased and fetal body weights were decreased at the high dose. The no-effect dose for embryo-fetal developmental toxicity in rabbits (500 mg/kg/day) is approximately 16 times the RHD on a mg/m^2 basis.

When female rats were administered gabapentin enacarbil (oral doses of 200, 1,000, or 5,000 mg/kg/day throughout the pregnancy and lactation periods, offspring growth and survival were decreased at the two highest doses. The no-effect dose for pre- and post-natal developmental toxicity in rats is approximately 3 times the RHD on a mg/m^2 basis.

In reproductive and developmental studies of gabapentin, developmental toxicity was observed at all doses tested. Increased incidences of hydroureter and/or hydronephrosis were observed in rat offspring following treatment of pregnant animals in studies of fertility and general reproductive performance, embryo-fetal development, and peri- and post-natal development. Overall, a no-effect dose was not established. In mice, treatment of pregnant animals with gabapentin during the period of organogenesis resulted in delayed fetal skeletal ossification at all but the lowest dose tested. When pregnant rabbits were treated with gabapentin during the period of organogenesis, an increase in embryo-fetal mortality was observed at all doses of gabapentin tested.

In a published study, gabapentin (400 mg/kg/day) was administered by intraperitoneal injection to neonatal mice during the first postnatal week, a period of synaptogenesis in rodents (corresponding to the last trimester of pregnancy in humans). Gabapentin caused a marked decrease in neuronal synapse formation in brains of intact mice and abnormal neuronal synapse formation in a mouse model of synaptic repair. Gabapentin has been shown *in vitro* to interfere with activity of the $\alpha 2\delta$ subunit of voltage-activated calcium channels, a receptor involved in neuronal synaptogenesis. The clinical significance of these findings is unknown.

8.2 Labor and Delivery

The effect of HORIZANT on labor and delivery is unknown.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether gabapentin derived from HORIZANT is secreted in human milk; however, gabapentin is secreted into human milk following oral administration of gabapentin products. Because of the potential for adverse reactions in nursing infants from HORIZANT, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of HORIZANT in pediatric patients have not been studied.

8.5 Geriatric Use

Of the 515 patients treated with HORIZANT in the 3 double-blind, placebo-controlled, 12-week clinical trials for RLS, 11% were 65 to 74 years of age and 1% were 75 years of age and older. Clinical trials of HORIZANT did not include a sufficient number of patients 65 years and older to determine whether they respond differently from younger individuals.

Gabapentin is known to be almost exclusively excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, the frequency of dosing may need to be adjusted based on calculated creatinine clearance in these patients [*see Dosage and Administration (2.2)*].

8.6 Renal Impairment

The dose of HORIZANT should be adjusted in patients with renal impairment [*see Dosage and Administration (2.2), Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Overdose Experience

There have been no reports describing individuals who have taken an overdose of HORIZANT. The highest single dose of gabapentin enacarbil administered to date is 6,000 mg in healthy subjects. At this supratherapeutic dose there were no serious adverse events. The incidence of central nervous system adverse reactions, particularly dizziness and somnolence/sedation, is increased with doses greater than 600 mg daily.

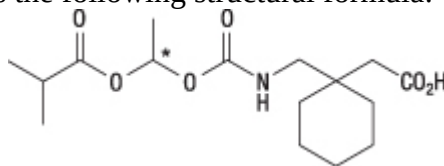
10.2 Overdosage Management

In the event of an overdose, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary. Gabapentin derived from gabapentin enacarbil can be removed by hemodialysis. Standard hemodialysis procedures result in significant clearance of gabapentin.

Further management should be as clinically indicated or as recommended by a poison control center.

11 DESCRIPTION

HORIZANT (gabapentin enacarbil) is a prodrug of gabapentin. Gabapentin enacarbil is described as (1-{{[(1*RS*)-1-[(2-Methylpropanoyl)oxy]ethoxy}carbonyl]amino}methyl}cyclohexyl) acetic acid. It has a molecular formula of $C_{16}H_{27}NO_6$ and a molecular weight of 329.39. It is a racemate and has the following structural formula:



Gabapentin enacarbil is a white to off-white crystalline solid with a melting onset of approximately 64°C and a solubility of 0.5 mg/mL in water and 10.2 mg/mL in phosphate buffer (pH 6.3).

HORIZANT is administered orally. Each HORIZANT Extended-Release Tablet contains 600 mg of gabapentin enacarbil and the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, dibasic calcium phosphate dihydrate, glyceryl behenate, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, and talc.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Gabapentin enacarbil is a prodrug of gabapentin and, accordingly, its therapeutic effects in RLS are attributable to gabapentin.

The precise mechanism by which gabapentin is efficacious in RLS is unknown. Gabapentin is structurally related to the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) but has no effect on GABA binding, uptake, or degradation. Gabapentin enacarbil and gabapentin have been tested in radioligand binding assays, and neither exhibited affinity for a number of other common receptor, ion channel, or transporter proteins.

In vitro studies have shown that gabapentin binds with high affinity to the $\alpha 2\delta$ subunit of voltage-activated calcium channels; however, the relationship of this binding to the therapeutic effects of gabapentin enacarbil in RLS is unknown.

12.3 Pharmacokinetics

HORIZANT is an extended-release formulation of gabapentin enacarbil, a prodrug of gabapentin. HORIZANT provides approximately dose-proportional and extended exposure to gabapentin over the range 300 to 6,000 mg. HORIZANT and gabapentin are not interchangeable because the same daily dose of each results in different plasma concentrations of gabapentin.

Absorption: The pathway for absorption of gabapentin enacarbil is believed to include active transport via a proton-linked monocarboxylate transporter, MCT-1. This transporter is expressed at high levels in the intestinal tract and is not saturated by administration of high doses of HORIZANT. Mean bioavailability of gabapentin (based on urinary recovery of gabapentin) for HORIZANT in the fed state is about 75%. Bioavailability under fasting conditions has been estimated by gabapentin urinary recovery to be 42% to 65%. In a food effect study, the exposure of gabapentin increased by 24%, 34%, and 44% with low, moderate, and high fat meals, respectively. The T_{max} of gabapentin after administration of 600 mg of HORIZANT was 5.0 hours in fasted subjects and 7.3 hours in fed subjects. Steady state is reached in 2 days with daily administration.

Distribution: Plasma protein binding of gabapentin has been reported to be <3%. The apparent volume of distribution of gabapentin in subjects receiving HORIZANT is 76 L.

Metabolism: After oral administration, gabapentin enacarbil undergoes extensive first-pass hydrolysis by non-specific carboxylesterases primarily in enterocytes and to a lesser extent in the liver, to form gabapentin, carbon dioxide, acetaldehyde, and isobutyric acid. Levels of gabapentin enacarbil in blood are low and transient ($\leq 2\%$ of corresponding gabapentin plasma levels). Released gabapentin is not appreciably metabolized in humans. Neither gabapentin enacarbil nor gabapentin are substrates, inhibitors, or inducers of the major cytochrome P450 enzymes (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4). It is not known if gabapentin enacarbil is an inhibitor of CYP2B6 and CYP2C8. Gabapentin enacarbil is neither a substrate nor an inhibitor of P-glycoprotein *in vitro*.

Elimination: Following hydrolysis of gabapentin enacarbil, the released gabapentin is excreted unchanged by the kidney. Gabapentin renal excretion is believed to involve a component of active secretion via an organic cation transporter (OCT2) present in the kidney. In a human pharmacokinetic study with immediate release ^{14}C gabapentin enacarbil, mean recovery of total radioactivity in urine was 94%, with 5% of the radioactive dose recovered in feces.

Apparent oral clearance (CL/F) of gabapentin from plasma after dosing of HORIZANT with food ranged from 6.0 to 9.3 L/hr. Following oral dosing of HORIZANT, plasma clearance of gabapentin is approximately proportional to creatinine clearance. Renal clearance (CL_r) of gabapentin ranged from 5 to 7 L/hr, regardless of food intake or food type. The elimination half-life ($t_{1/2}$) of gabapentin ranges from 5.1 to 6.0 hours and is unaltered by dose or following multiple doses of HORIZANT.

Special Populations: **Race:** The majority (94%) of subjects in the clinical studies were Caucasian, and no single other race was greater than 4%; therefore, the effect of race could not be studied.

Gender: There are no clinically meaningful differences in pharmacokinetics of HORIZANT between male and female patients.

Geriatric Patients: There are no clinically significant differences in pharmacokinetics of HORIZANT between geriatric patients (≥ 65 years of age) and younger patients (18 to

<65 years of age). However, the pharmacokinetics in geriatric patients may be affected by an age-related decline in renal function [see *Use in Specific Populations* (8.5)].

Renal Impairment and Hemodialysis: Gabapentin clearance after dosing with HORIZANT is approximately proportional to CrCl. Apparent oral clearance (CL/F) decreased in moderate (4.2 L/hr) and severe renal impairment patients (1.7 L/hr) compared with 6.0 to 9.3 L/hr in patients without renal impairment. Similarly, CL_r was decreased to 3 and 1 L/hr in moderate and severe renal impairment patients, respectively, compared with 5 to 7 L/hr in non-renal impairment patients. Dosage reduction in patients with renal dysfunction is necessary. Gabapentin is effectively removed from plasma by hemodialysis. The mean percentage of gabapentin recovered following hemodialysis in patients with end-stage renal disease was 29% (expressed as a proportion of the gabapentin released from HORIZANT). For patients on hemodialysis, treatment with HORIZANT is not recommended [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Drug Interactions: Cimetidine: Gabapentin released from HORIZANT is eliminated by renal clearance via OCT2. Cimetidine is a known substrate for this same elimination pathway. Coadministration of 1,200 mg of HORIZANT once daily with cimetidine 400 mg 4 times daily showed no effect on cimetidine exposure. There was an increase in AUC of gabapentin (24%) and a decrease in renal clearance of gabapentin (20%); these effects are not expected to be clinically relevant. No clinically relevant pharmacokinetic interactions are expected between HORIZANT and other substrates of OCT2.

Naproxen: The pathway for absorption of gabapentin enacarbil includes active transport via a proton-linked MCT-1. Coadministration of 1,200 mg of HORIZANT once daily with naproxen 500 mg twice daily, a known substrate of MCT-1, showed no effect on naproxen exposure or steady-state gabapentin C_{max} and AUC. No clinically relevant pharmacokinetic interactions are expected between HORIZANT and other substrates of MCT-1.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: Oral (gavage) carcinogenicity studies were conducted in mice and rats. In mice, gabapentin enacarbil was tested at doses of 500, 2,000, or 5,000 mg/kg/day for up to 104 weeks. There was no evidence of drug-related carcinogenicity. The highest dose tested is 40 times the RHD of 600 mg/day, on a body surface area (mg/m²) basis.

In rats, gabapentin enacarbil was tested at doses of 500, 2,000, or 5,000 mg/kg/day for up to 97 weeks in mid-dose males, 90 weeks in high-dose males, and 104 weeks in females. The plasma exposures (AUC) for gabapentin at these doses are approximately 10, 38, and 75 times, respectively, that in humans at the RHD. Increases in the incidence of pancreatic acinar adenoma and carcinoma were found in mid-dose males and high-dose males and females.

In 2-year dietary carcinogenicity studies of gabapentin, no evidence of drug-related carcinogenicity was observed in mice treated at doses up to 2,000 mg/kg/day. In rats, increases in the incidence of pancreatic acinar cell adenoma and carcinoma were found in male rats receiving

the highest dose (2,000 mg/kg), but not at doses of 250 or 1,000 mg/kg/day. At 1,000 mg/kg/day, the plasma AUC for gabapentin is estimated to be approximately 25 times that in humans at the RHD.

Studies designed to investigate the mechanism of gabapentin-induced pancreatic carcinogenesis in rats indicate that gabapentin stimulates DNA synthesis in rat pancreatic acinar cells *in vitro* and thus may be acting as a tumor promoter by enhancing mitogenic activity. It is not known whether gabapentin has the ability to increase cell proliferation in other cell types or in other species, including human.

Mutagenesis: Gabapentin enacarbil was negative in *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) and *in vivo* rat micronucleus assays. In an *in vitro* human lymphocyte assay, there was an increase in the number of chromosomal aberrations with gabapentin enacarbil. This *in vitro* response was attributed to acetaldehyde released by hydrolysis of gabapentin enacarbil during the incubation period. Acetaldehyde is known to cause chromosome aberrations *in vitro*, but is readily metabolized *in vivo*. The small quantity of acetaldehyde formed from gabapentin enacarbil *in vivo* is rapidly cleared by normal metabolic activity.

Impairment of Fertility: Oral administration of gabapentin enacarbil (doses of 0, 200, 1,000, or 5,000 mg/kg/day) to male and female rats prior to and throughout mating and continuing in females up to day 7 of gestation resulted in no adverse effects on fertility. The highest dose tested is approximately 80 times the RHD on a mg/m² basis.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 12-Week Pivotal Studies

The effectiveness of HORIZANT in the treatment of moderate-to-severe primary RLS was demonstrated in two 12-week clinical studies in adults diagnosed with RLS using the International Restless Legs Syndrome Study Group diagnostic criteria. Key diagnostic criteria for RLS are: an urge to move the legs usually accompanied or caused by uncomfortable and unpleasant leg sensations, symptoms begin or worsen during periods of rest or inactivity such as lying or sitting, symptoms are partially or totally relieved by movement such as walking or stretching at least as long as the activity continues, and symptoms are worse or occur only in the evening or night. Patients were required to have a total score of ≥ 15 on the International Restless Legs Syndrome (IRLS) Rating Scale at baseline. Patients with RLS secondary to other conditions (e.g., pregnancy, renal failure, iron deficiency anemia) were excluded. In study 1, patients were randomized to receive 1,200 mg of HORIZANT (N = 112) or placebo (N = 108) taken once daily at about 5 PM with food. In study 2, patients were randomized to receive 600 mg of HORIZANT (N = 114), 1,200 mg of HORIZANT (N = 111), or placebo (N = 96) taken once daily at about 5 PM with food.

Efficacy was evaluated using the IRLS Rating Scale and Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scores. The IRLS Rating Scale contains 10 items designed to assess the severity of sensory and motor symptoms, sleep disturbance, daytime somnolence/sedation, and impact on activities of daily living and mood associated with RLS. The range of scores is 0 to 40,

with 0 being absence of RLS symptoms and 40 the most severe symptoms. The CGI-I Scale allows the investigator to rate the patient's overall change in RLS symptoms since baseline, whether or not in the opinion of the investigator the change is related to study drug treatment. The change from baseline in the IRLS Rating Scale at Week 12 and the proportion of responders on the CGI-I Scale defined as a rating of "much improved" or "very much improved" at Week 12 were co-primary outcomes in these studies.

In these 2 studies, the mean age of patients studied was 50 years (range: 18 to 81 years); 59% of the patients were female. The racial distribution for these studies was as follows: Caucasian, 95%; black, 2%; and other, 3%.

Statistically significant differences ($P < 0.05$) between the treatment groups receiving 600 and 1,200 mg of HORIZANT and the group receiving placebo were observed at Week 12 for both the mean change from baseline in the IRLS Scale total score and the proportion of responders ("much improved" or "very much improved") on the CGI-I Scale as described in Table 3.

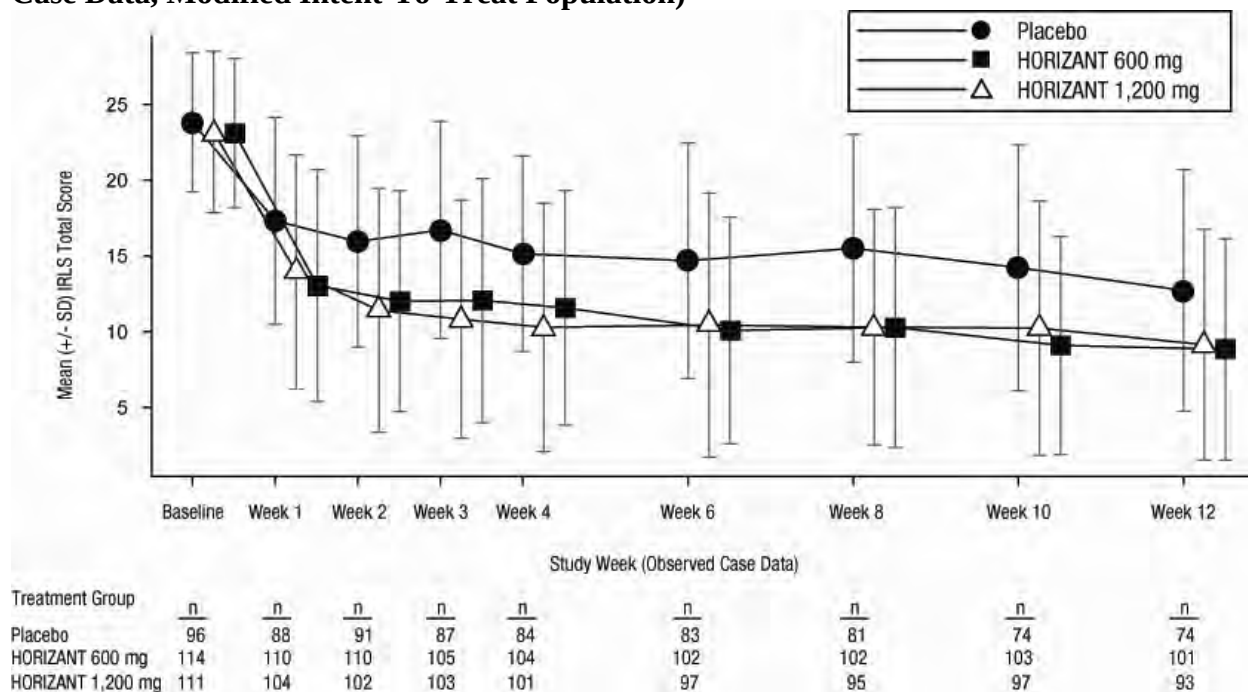
Table 3. Mean Change in IRLS Scale Total Score and Proportion of Responders on CGI-I Scale at Week 12

Week 12	Study 1		Study 2		
	HORIZANT 1,200 mg (N = 112)	Placebo (N = 108)	HORIZANT 600 mg (N = 114)	HORIZANT 1,200 mg (N = 111)	Placebo (N = 96)
Mean Change in IRLS Score	-13.2	-8.8	-13.8	-13.0	-9.8
Proportion of Responders ^a on CGI-I	76%	39%	73%	77%	45%

^a CGI-I Responders = "much improved" and "very much improved."

Figure 1 presents the improvement in mean IRLS Rating Scale total score in patients treated with placebo or 600 or 1,200 mg of HORIZANT over the 12 weeks of treatment in study 2.

Figure 1. Study 2, Mean ($\pm$ SD) IRLS Rating Scale Total Score Over 12 Weeks (Observed Case Data, Modified Intent-To-Treat Population)



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

HORIZANT Extended-Release Tablets containing 600 mg of gabapentin enacarbil are white to off-white, with occasional black/grey spots, oval-shaped tablets debossed with “GS LFG”. They are supplied as follows:

- NDC 0173-0806-01: Bottles of 30
- NDC 0173-0806-03: Bottles of 60
- NDC 0173-0806-06: Bottles of 180

Store at 25°C (77°F); excursions permitted 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from moisture. Do not remove desiccants. Dispense in original bottle.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See Medication Guide.

Physicians should instruct their patients to read the Medication Guide before starting therapy with HORIZANT and to reread it upon prescription renewal for new information regarding the use of HORIZANT.

17.1 Effects on Driving

Patients should be told that HORIZANT can cause significant driving impairment. Accordingly, they should be advised not to drive a car or until they have gained sufficient

experience on HORIZANT to assess whether HORIZANT impairs their ability to drive. Patients should be told that it is not known how long this effect lasts.

17.2 Somnolence/Sedation and Dizziness

Patients should be told that HORIZANT can cause significant somnolence and dizziness. This typically resolves within several weeks of initiating treatment. Accordingly, they should be told not to operate dangerous machinery until they have gained sufficient experience on HORIZANT to assess whether HORIZANT impairs their ability to operate dangerous machinery safely.

17.3 Suicidal Behavior and Ideation

Patients, their caregivers, and families should be counseled that HORIZANT may increase the risk of suicidal thoughts and behavior, and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Behaviors of concern should be reported immediately to healthcare providers.

17.4 Lack of Interchangeability With Gabapentin

Patients should be advised that doses of HORIZANT and other gabapentin products are not interchangeable.

17.5 Dosing Instructions

- Patients should be instructed to take HORIZANT only as prescribed.
- HORIZANT should be taken once daily with food at about 5 PM.
- If the dose is not taken at the recommended time, the patient should take the next dose at about 5 PM the following day.
- Tablets should be swallowed whole and should not be cut, crushed, or chewed.

HORIZANT is a trademark of GlaxoSmithKline.

Manufactured by:

Patheon Inc.

Research Triangle Park, NC 27709

for:



GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

Licensed from:



XenoPort, Inc.

Santa Clara, CA 95051

©2011, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

April 2011

HZT:1PI

PHARMACIST—DETACH HERE AND GIVE TO PATIENT

MEDICATION GUIDE
HORIZANT™ [*ho-ri' zant*]
(gabapentin enacarbil)
Extended-Release Tablets

Read this Medication Guide before you start taking HORIZANT and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about HORIZANT?

HORIZANT can cause serious side effects:

1. **Do not drive after taking your dose of HORIZANT until you know how HORIZANT affects you, including the morning after you take your dose.**

Do not operate heavy machinery or do other dangerous activities until you know how HORIZANT affects you. HORIZANT can cause sleepiness, dizziness, slow thinking, and can affect your coordination. Ask your healthcare provider when it would be okay to do these activities.

2. **HORIZANT may cause suicidal thoughts or actions in a very small number of people, about 1 in 500.**

Call a healthcare provider right away if you have any of these symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:

- thoughts about suicide or dying
- attempt to commit suicide
- new or worse depression
- new or worse anxiety
- feeling agitated
- new or worse restlessness
- panic attacks
- new or worse trouble sleeping (insomnia)
- new or worse irritability
- acting aggressive, being angry, or violent
- acting on dangerous impulses
- an extreme increase in activity and talking (mania)
- other unusual changes in behavior or mood

How can I watch for early symptoms of suicidal thoughts and actions?

- Pay attention to any changes, especially sudden changes, in mood, behaviors, thoughts, or feelings.
- Keep all follow-up visits with your healthcare provider as scheduled.
- Call your healthcare provider between visits as needed, especially if you are worried about symptoms.

Do not stop HORIZANT without first talking to a healthcare provider.

Suicidal thoughts or actions can be caused by things other than medicines. If you have suicidal thoughts or actions, your healthcare provider may check for other causes.

What is HORIZANT?

HORIZANT is a prescription medicine used to treat adults with moderate-to-severe primary Restless Legs Syndrome (RLS).

HORIZANT is not for people who need to sleep during the daytime and need to stay awake at night.

HORIZANT is not the same medicine as gabapentin (for example, NEURONTIN[®] or GRALISE[®]) and should not be used in its place.

It is not known if HORIZANT is safe and effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking HORIZANT?

Before taking HORIZANT, tell your healthcare provider if you:

- have or have had kidney problems or are on hemodialysis.
- have or have had depression, mood problems, or suicidal thoughts or behavior.
- if you are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if HORIZANT will harm your unborn baby. Talk to your healthcare provider if you are pregnant or plan to become pregnant while taking HORIZANT. You and your healthcare provider will decide if you should take HORIZANT while you are pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. Your body turns HORIZANT into another drug (gabapentin) that passes into your milk. It is not known if this can harm your baby. You and your healthcare provider should decide if you will take HORIZANT or breastfeed.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take HORIZANT?

- Take HORIZANT exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take HORIZANT 1 time each day with food around 5 PM. If you miss your dose, wait and take your usual dose the next day around 5 PM.
- Take HORIZANT tablets whole. **Do not** cut, crush, or chew your tablet.
- If you take too much HORIZANT, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I avoid while taking HORIZANT?

- Do not take other medicines that make you sleepy or dizzy while taking HORIZANT without first talking with your healthcare provider. Taking HORIZANT with medicines that cause sleepiness or dizziness may make your sleepiness or dizziness worse.
- Do not take other gabapentin drugs (for example, NEURONTIN or GRALISE) while you take HORIZANT.

What are the possible side effects of HORIZANT?

- See **“What is the most important information I should know about HORIZANT?”**

The most common side effects of HORIZANT include:

- sleepiness
- dizziness

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of HORIZANT. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store HORIZANT?

- Store HORIZANT between 59° and 86°F (15° and 30°C).
- Keep HORIZANT dry and away from moisture.
- Keep HORIZANT tightly closed in the bottle provided to you. Do not remove any moisture control packs that may come in the bottle.

Keep HORIZANT and all medicines out of the reach of children.

General Information about the safe and effective use of HORIZANT

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use HORIZANT for a condition for which it was not prescribed. Do not give HORIZANT to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about HORIZANT. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about HORIZANT that was written for healthcare professionals.

For more information about HORIZANT, go to www.gsk.com or call 1-888-825-5249.

What are the ingredients in HORIZANT?

Active ingredients: gabapentin enacarbil

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, dibasic calcium phosphate dihydrate, glyceryl behenate, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, and talc.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

HORIZANT is a trademark of GlaxoSmithKline. The other brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of GlaxoSmithKline. The makers of these brands are not affiliated with and do not endorse GlaxoSmithKline or its products.

Manufactured by:
Patheon Inc.
Research Triangle Park, NC 27709

for:



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

Licensed from:



XenoPort, Inc.
Santa Clara, CA 95051

©2011, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

April 2011
HZE:1MG

処方情報の要点

この要点には、HORIZANT を安全かつ有効に使用するのに必要なすべての情報が含まれているわけではない。HORIZANT の全処方情報を参照すること。

経口用 HORIZANT（ガバペンチン エナカルビル）徐放錠

米国における初回承認：2011 年

効能・効果

HORIZANT は、成人における中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（RLS）の治療に適応とする製剤である。(1)

用法・用量

- ・ HORIZANT の推奨用量は、600 mg を 1 日 1 回、午後 5 時頃に食後投与である。(2.1)
- ・ 1,200 mg を 1 日 1 回投与したところ、600 mg 投与時と比較して効果の改善はみられなかったが、副作用が増加した。(2.1)
- ・ 推奨された時刻に服用していない場合、次の服用は翌日に処方どおりに行うこと。(2.1)
- ・ 本剤は割ったり、つぶしたり、噛み砕いたりせず、そのまま服用するよう患者に指導すること。(2.1)

剤形および含量

徐放錠：600 mg (3)

禁忌

なし。(4)

警告および使用上の注意

- ・ 運転能力の低下：HORIZANT の使用経験が十分にあり、HORIZANT により運転能力が低下するか否かを判定できるまで、自動車等を運転しないよう患者に注意する。(5.1)
- ・ 傾眠／鎮静および浮動性めまい：複雑な機械操作能力が低下するおそれがある。(5.2)
- ・ HORIZANT は他のガバペンチン製剤との互換性がない。(5.3)
- ・ 自殺念慮または自殺行為：自殺念慮または自殺行為の発現に注意する。(5.4)

副作用

高頻度に見られた副作用（発現率 10%以上かつプラセボ群での発現率の 2 倍以上）は、傾眠／鎮静および浮動性めまいであった。(6.1)

副作用が疑われる場合には、GlaxoSmithKline (1-888-825-5249) または FDA (1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch) にご連絡下さい。

特殊な集団への投与

- ・ 妊娠：動物試験データから、胎児に有害な影響が生じる可能性のあることが確認されている。(8.1)
- ・ 腎機能障害：用量調節を要する。クレアチニン・クリアランス (CrCl) 30 mL/min 未満または血液透析中の患者には、HORIZANT の投与を推奨しない。(2.2)

患者向け情報および患者向医薬品ガイドについては 17 項を参照のこと。

2011 年 4 月改訂

全処方情報：目次

1 効能・効果

2 用法・用量

2.1 レストレスレッグス症候群

2.2 腎機能障害および血液透析

3 剤形および含量

4 禁忌

5 警告および使用上の注意

5.1 運転能力への影響

5.2 傾眠／鎮静および浮動性めまい

5.3 ガバペンチンとの互換性の欠如

5.4 自殺行為および自殺念慮

5.5 HORIZANT の投与中止

5.6 腫瘍形成能

6 副作用

6.1 臨床試験成績

7 薬物相互作用

8 特殊な集団への投与

8.1 妊婦への投与

8.2 産婦への投与

8.3 授乳婦への投与

8.4 小児等への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 腎機能障害のある患者への投与

10 過量投与

10.1 ヒトでの過量投与

10.2 過量投与の処置

11 組成・性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、受胎能の低下

14 臨床試験

14.1 12 週間の主要試験

16 供給／貯法および取扱い方法

17 患者向け情報

17.1 運転能力への影響

17.2 傾眠／鎮静および浮動性めまい

17.3 自殺行為および自殺念慮

17.4 ガバペンチンとの互換性の欠如

17.5 投与時の注意

*全処方情報で省略された項目または小項目は記載されていない。

全処方情報

1 効能・効果

HORIZANT™（ガバペンチン エナカルビル）徐放錠は、成人における中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（RLS）の治療を適応とする。

日中の睡眠が必要な患者および夜間に起きている必要がある患者への投与は推奨されない。

2 用法・用量

2.1 レストレスレッグス症候群

HORIZANT の推奨用量は、600 mg を 1 日 1 回、午後 5 時頃に食後投与である。1,200 mg を 1 日 1 回投与したところ、600 mg 投与時と比較して上乗せ効果はみられなかったが、副作用が増加した〔副作用（6.1）の項参照〕。

推奨された時刻に服用していない場合、次の服用は翌日に処方どおりに行うこと。

本剤は割ったり、つぶしたり、噛み砕いたりせず、そのまま服用すること。

2.2 腎機能障害および血液透析

腎機能が低下した患者（クレアチニン・クリアランス [CrCl] 30～59 mL/min）では、HORIZANT 600 mg を 1 日目、3 日目、以降は毎日投与すること。

腎機能が安定している患者では、以下の Cockcroft and Gault の式を用いて CrCl を算出することができる。

$$\text{男性：CrCl} = (140 - \text{年齢})(\text{体重}) / [(72)(\text{SCr})]$$

$$\text{女性：CrCl} = (0.85)(140 - \text{年齢})(\text{体重}) / [(72)(\text{SCr})]$$

なお、年齢は歳、体重は kg、SCr は血清クレアチニン値（mg/dL）を示す。

投与量を 600 mg 未満に減量することはできないため、クレアチニン・クリアランス (CrCl) 30 mL/min 未満または血液透析中の患者には HORIZANT の投与を推奨しない。

3 剤形および含量

HORIZANT 徐放錠 600 mg は、「GS LFG」の刻印がある白色～微黄白色の卵形の錠剤である。黒色または灰色の斑点が点在している場合がある。

4 禁忌

なし。

5 警告および使用上の注意

5.1 運転能力への影響

HORIZANT の投与により重大な運転能力の低下が生じる。HORIZANT を服用中の患者では、使用経験が十分にあり、HORIZANT により運転能力が低下するか否かを判定できるまで自動車等を運転しないこと。ただし、患者が各自の運転能力および HORIZANT による傾

眠の程度を判定する能力は必ずしも完全でないことに、処方者および患者は留意すること。

RLS 患者を対象とした 2 週間の模擬運転試験において HORIZANT 1,200 mg を 1 日 1 回投与したところ、投与後 2 時間以内に運転能力の大幅な低下が認められ、最長 14 時間持続した。このような低下は、実対照薬としたジフェンヒドラミン 50 mg の単回経口投与後にみられたものと同様であった。2 週間以降の時点における運転能力への影響は不明である。運転能力の低下と傾眠との関連性[警告および使用上の注意(5.2)の項参照]または HORIZANT の他の作用との関連性については不明である。600 mg の用量での検討は行われなかった。HORIZANT 600 mg/日は、1,200 mg/日と同様に重大な傾眠を引き起こすおそれがあることから [警告および使用上の注意 (5.2) の項参照], HORIZANT 600 mg/日と 1,200 mg/日の運転能力への影響は同程度であると考えられる。

5.2 傾眠／鎮静および浮動性めまい

HORIZANT の投与により傾眠／鎮静および浮動性めまいが生じる（表 2 参照）。HORIZANT の使用経験が十分にあり、HORIZANT により自動車運転能力または複雑な機械操作能力が低下するか否かを判定できるまで、このような作業に従事しないよう患者に指導すること。

RLS 患者を対象とした比較対照試験において、HORIZANT 600 mg/日群の 20%、プラセボ群の 6%に傾眠／鎮静が報告された。傾眠を報告した HORIZANT 群の患者のうち、治療期間中、傾眠が持続した患者は約 30%であった。残りの患者では、3～4 週間以内に症状が消失した。浮動性めまいは HORIZANT 600 mg/日群の 13%、プラセボ群の 4%に報告された。浮動性めまいを報告した HORIZANT 群の患者のうち、治療期間中、症状が持続した患者は約 20%であった。傾眠／鎮静により HORIZANT 600 mg/日群の 2%が投与を中止し、浮動性めまいにより HORIZANT 600 mg/日群の 1%が投与を中止した。これらの副作用の発現率は 1,200 mg/日を投与された患者の方が高かった。

5.3 ガバペンチンとの互換性の欠如

薬物動態プロファイルの違いにより、HORIZANT は他のガバペンチン製剤との互換性がない。HORIZANT を同用量で投与しても、血漿中ガバペンチン濃度は他のガバペンチン製剤と異なる推移を示す [臨床薬理 (12.3) の項参照]。

てんかん患者における HORIZANT の安全性および有効性は検討されていない。

5.4 自殺行為および自殺念慮

HORIZANT（ガバペンチン エナカルビル）は抗てんかん薬（AED）であるガバペンチンのプロドラッグである。適応症を問わず、AED を服用中の患者では自殺念慮または自殺行為の発現リスクが上昇する。HORIZANT はガバペンチンのプロドラッグであるため、同様にこのようなリスクを上昇させる。適応症および薬剤の種類を問わず、AED 服用中の患者の状態を観察し、うつ病、自殺念慮または自殺行為の発現または悪化、あるいは気分または行動の異常な変化に注意すること。

11 種類の AED を検討した 199 件のプラセボ対照臨床試験（単剤療法および補助療法）を統合分析した結果、いずれか 1 種類の AED に無作為割り付けされた患者における自殺念慮

または自殺行為の発現リスクは、プラセボに無作為割り付けされた患者の約 2 倍であった [調整相対リスク：1.8, 95%信頼区間 (CI)：1.2, 2.7]。これらの試験の投与期間中央値は 12 週間であり、自殺行為または自殺念慮の発現率は、AED を投与された 27,863 例では 0.43%、プラセボを投与された 16,029 例では 0.24%と推定された。これは、自殺念慮または自殺行為の発現例数が AED 投与患者で 530 例あたり約 1 例多いことに相当する。試験期間中、AED 投与患者に 4 件の自殺が発生し、プラセボ投与患者では自殺はなかったが、症例数が少なかったため、自殺に対する薬剤の影響について結論を導くことはできていない。

AED による自殺念慮または自殺行為のリスク上昇は AED 投与開始後 1 週間という早期の段階で認められ、検討した投与期間にわたり持続した。解析対象とした試験の大部分は、24 週以降は継続しなかったため、24 週以降の自殺念慮または自殺行為のリスクは評価できなかった。

解析したデータによると、自殺念慮または自殺行為の発現リスクは薬剤間で概ね一致していた。作用機序および適応症が異なる各種 AED でリスクの上昇が認められたことから、このようなリスクは適応症を問わず、すべての AED に該当することが示唆される。解析対象の臨床試験では、年齢 (5～100 歳) によってリスクが大きく異なることはなかった。検討したすべての AED に関する絶対リスクおよび相対リスクを適応症別に表 1 に示す。

表 1. 抗てんかん薬に関する適応症別リスクの蓄積解析結果

適応症	プラセボ投与患者における 1,000 例あたりの発現例数	AED 投与患者における 1,000 例あたりの発現例数	相対リスク：AED／プラセボ投与患者の発現率の比	リスク差：AED 投与患者における 1,000 例あたりの発現例数の増分
てんかん	1.0	3.4	3.5	2.4
精神系	5.7	8.5	1.5	2.9
その他	1.0	1.8	1.9	0.9
合計	2.4	4.3	1.8	1.9

自殺念慮または自殺行為の相対リスクは、精神系疾患またはその他の条件の臨床試験と比較して、てんかんを対象とした試験で高かったが、絶対リスクの差はてんかんと精神系疾患で同程度であった。

HORIZANT の処方を検討している場合、自殺念慮または自殺行為の発現リスクと未治療の原疾患のリスクとのバランスを均衡に保たなければならない。AED の処方対象となるてんかんなどの多くの疾患は、それ自体が罹患率および死亡率と関連する上、自殺念慮および自殺行為のリスク上昇を伴う。治療中に自殺念慮および自殺行為が発現した場合、処方者は、当該患者におけるこれらの症状の発現と治療中の原疾患との関連性を検討する必要がある。

患者、その介護者および家族に対して、HORIZANT により自殺念慮および自殺行為のリスクが上昇することを説明し、うつ病の徴候・症状の発現または悪化、気分または行動の

異常な変化，あるいは自殺念慮，自殺行為または自傷念慮の発現に注意するよう指導すること。問題となる行動は，速やかに医療従事者に報告すること。

5.5 HORIZANT の投与中止

HORIZANT の投与を中止する場合，推奨用量である 600 mg/日を服用中の患者は漸減せずに投与中止できる。推奨用量を超えている場合には，離脱発作のリスクを最小限に抑えるため，600 mg/日に 1 週間減量してから投与中止すること。

5.6 腫瘍原性

経口投与によるがん原性試験において，ガバペンチン エナカルビル投与後に雌雄ラットで睪臓腺房細胞腺腫・腺癌の発現率が上昇した [非臨床毒性 (13.1) の項参照]。この所見の臨床的意義は不明である。

12 歳超のてんかん患者を対象としたガバペンチン補助療法の臨床試験（曝露患者数 2,085 患者・年）において，ガバペンチン投与期間中または投与中止後 2 年までに，新たな腫瘍の発生が 10 例（乳房 2 例，脳 3 例，肺 2 例，副腎 1 例，非ホジキンリンパ腫 1 例，子宮内膜癌 1 例）に報告され，以前から存在する腫瘍の悪化が 11 例（脳 9 例，乳房 1 例，前立腺 1 例）に認められた。ガバペンチンを服用していない同様の患者集団における自然発生率および再発率が不明であるため，本コホートで報告された発現率に対する治療の影響の有無を判定することは不可能である。

6 副作用

以下の副作用については，ラベルの「警告および使用上の注意」の項に詳述している。

- 傾眠／鎮静および浮動性めまい [警告および使用上の注意 (5.2) の項参照]

6.1 臨床試験成績

HORIZANT の承認前に，様々な患者集団を対象としたすべての対照試験および非対照試験において，合計 2,300 例以上の患者に 1 日 600～3,600 mg の用量で HORIZANT を経口投与した。

HORIZANT を投与された RLS 患者 1,201 例のうち 613 例は 6 ヶ月以上，371 例は 1 年以上投与を継続した。RLS 治療を目的とした HORIZANT は主にプラセボ対照試験（n = 642）および長期追跡調査試験で検討された。RLS 患者集団の年齢範囲は 18～82 歳で，女性 60%，白人 95%であった。

臨床試験は幅広い条件の下で行われるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また、このような発現率は臨床現場での発現率を反映していない場合がある。

3 件の二重盲検、プラセボ対照、12 週間臨床試験において、RLS 患者 515 例を対象に HORIZANT 600～2,400 mg の用量範囲での安全性を評価した。600 mg 用量は 3 件中 2 件の試験で検討された。副作用による投与中止例は、HORIZANT 600 mg 投与患者では 163 例中 11 例（7%）であったのに対し、プラセボ投与患者では 245 例中 10 例（4%）であった。

上記試験において HORIZANT 600 mg 用量で高頻度にみられた副作用（発現率 5%以上かつプラセボ投与時の発現率の 2 倍以上）は、傾眠／鎮静および浮動性めまいであった（表 2 参照）。HORIZANT を投与された RLS 患者の 2%以上に認められ、プラセボ投与時より頻度の高かった副作用を表 2 に示す。

表 2. RLS を対象とした 12 週間試験において、HORIZANT 600 mg または 1,200 mg 投与患者の 2%以上に認められ、プラセボ投与時より頻度の高かった副作用の発現率

器官分類／副作用	プラセボ ^a (N = 245) %	HORIZANT 600 mg/日 ^b (N = 163) %	HORIZANT 1,200 mg/日 ^c (N = 269) %
神経系障害			
傾眠／鎮静	6	20	27
浮動性めまい	4	13	22
頭痛	11	12	15
胃腸障害			
悪心	5	6	7
口内乾燥	2	3	4
鼓腸	<1	3	2
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	4	6	7
易刺激性	1	4	4
酩酊感	0	1	3
異常感	<1	<1	3
末梢性浮腫	1	<1	3
代謝および栄養障害			
体重増加	2	2	3
食欲亢進	<1	2	2
耳および迷路障害			
回転性めまい	0	1	3
精神障害			
うつ病	<1	<1	3
リビドー減退	<1	<1	2

^a プラセボ群は、3 件の二重盲検、プラセボ対照、12 週間臨床試験すべてで設定された。

^b HORIZANT 600 mg 群は、3 件の二重盲検、プラセボ対照、12 週間臨床試験のうち 2 件の試験で設定された。

^c HORIZANT 1,200 mg 群は、3 件の二重盲検、プラセボ対照、12 週間臨床試験すべてで設定された。

上記 3 件の 12 週間試験において、HORIZANT 600 mg 投与患者の 2%未満に認められ、プラセボより発現率が高かった副作用は、平衡障害、霧視、失見当識、酩酊感、嗜眠および回転性めまいであった。

傾眠／鎮静、浮動性めまい、酩酊感、リビドー減退、うつ病、頭痛、末梢性浮腫および回転性めまいは、用量依存的に発現した。

7 薬物相互作用

ガバペンチン エナカルビルおよびガバペンチンはともに、主なチトクロム P450 酵素の基質ではなく、これらの酵素に対して阻害活性または誘導活性を示さない。また、ガバペンチン エナカルビルは、P 糖タンパクの基質ではなく、*in vitro* で阻害活性を示さない。

ガバペンチン エナカルビルとシメチジンおよびナプロキセンの相互作用の可能性を検討するため、薬物動態学的相互作用試験を実施した。重要な薬物動態学的相互作用は認められなかった。HORIZANT とその他の有機カチオントランスポーター2 (OCT2) およびモノカルボン酸トランスポーター1 (MCT-1) の基質との間に、臨床的に意義のある薬物動態学的相互作用は生じないと推定される [臨床薬理 (12.3) の項参照]。

8 特殊な集団への投与

8.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリーC：妊婦において、適切な対照を置き、よく管理された HORIZANT の試験は実施されていない。ラットおよびウサギを用いた非臨床試験では、ガバペンチン エナカルビルを妊娠動物に臨床用量を超える用量およびヒトでのガバペンチン曝露量を超えて投与したとき、発生毒性が認められた。妊婦には、有益性が胎児への危険性を上回る場合に限り、HORIZANT を投与すること。

器官形成期をとおして妊娠ラットにガバペンチン エナカルビル (200, 1,000 または 5,000 mg/kg/日) を経口投与したとき、上位 2 つの高用量群で胚胎児死亡率が上昇し、高用量群で胎児の体重が減少した。ラットにおける胚胎児発生毒性の無作用量は、体表面積 (mg/m^2) 換算では臨床推奨用量である 600 mg/日の約 3 倍に相当する。

器官形成期をとおして妊娠ウサギにガバペンチン エナカルビル (200, 500 または 2,500 mg/kg/日) を経口投与したとき、高用量群で胚胎児死亡率が上昇し、胎児の体重が減少した。ウサギにおける胚胎児発生毒性の無作用量 (500 mg/kg/日) は、 mg/m^2 換算では臨床推奨用量の約 16 倍に相当する。

妊娠期間中から哺乳期をとおして雌ラットにガバペンチン エナカルビル (200, 1,000 または 5,000 mg/kg/日) を経口投与したとき、上位 2 つの高用量群で出生児の成長が抑制され、生存率が低下した。ラットにおける出生前期・後期の発生毒性の無作用量は、 mg/m^2 換算では臨床推奨用量の約 3 倍に相当する。

ガバペンチンの生殖・発生毒性試験では、検討したすべての用量で発生毒性が認められた。受胎能および一般的な生殖能力、胚胎児発生ならびに出生前期・後期発生の各種試験において、ガバペンチンを投与した妊娠ラットの出生児に水尿管症および／または水腎症の発現率の上昇が認められた。全体での無作用量は確立されなかった。マウスでは、最低用量を除く検討したすべての用量で、器官形成期にガバペンチンを投与した妊娠マウスの胎児に骨化遅延が認められた。妊娠ウサギの器官形成期にガバペンチンを投与したとき、検討したすべての用量で胚胎児死亡率が上昇した。

結果が公表されている 1 件の試験において、出生後第 1 週、すなわちげっ歯類のシナプス形成期（ヒトでの妊娠第 3 三半期に相当）の新生児マウスにガバペンチン（400 mg/kg/日）が腹腔内投与された。その結果、無傷マウスでは脳での神経細胞シナプス形成が著しく抑制され、マウスシナプス再形成モデルでは神経細胞シナプス形成の異常が認められた。ガバペンチンは *in vitro* で、神経細胞シナプス形成に関与する受容体である電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットの活性に対して阻害作用を示した。これらの所見の臨床的意義は不明である。

8.2 産婦への投与

産婦に対する HORIZANT の影響は不明である。

8.3 授乳婦への投与

HORIZANT から派生するガバペンチンがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明であるが、ガバペンチン製剤の経口投与後にガバペンチンがヒト乳汁中に移行することが認められている。HORIZANT の投与により授乳中の乳児に副作用があらわれるおそれがあるため、母親における本剤の重要性を考慮の上、授乳の中止または本剤の投与中止を決定すること。

8.4 小児等への投与

小児に対する HORIZANT の安全性および有効性は検討されていない。

8.5 高齢者への投与

RLS を対象とした 3 件の二重盲検、プラセボ対照、12 週間臨床試験において HORIZANT を投与された 515 例うち、11%は 65～74 歳、1%は 75 歳以上であった。HORIZANT の臨床試験では 65 歳以上の被験者数が十分でなかったため、65 歳未満の患者との反応の差について判定できなかった。

ガバペンチンは、ほぼすべて腎臓から排泄されることから、本剤による副作用の発現リスクは腎機能障害患者で高まると考えられる。高齢者では腎機能が低下していることが多いため、算出したクレアチニン・クリアランス値を参考に投与回数を調節すること〔用法・用量（2.2）の項参照〕。

8.6 腎機能障害のある患者への投与

腎機能障害患者では、HORIZANT の投与量を調節すること〔用法・用量（2.2）、臨床薬理（12.3）の項参照〕。

10 過量投与

10.1 ヒトでの過量投与

HORIZANT を過量投与した例は報告されていない。これまでに投与されたガバペンチンエナカルビル の 1 回当たりの最高用量は、健康被験者での 6,000 mg である。この臨床用量以上の投与時に重篤な有害事象は認められなかった。中枢神経系の副作用、特に浮動性めまいおよび傾眠／鎮静の発現率は 600 mg/日を超える用量で上昇した。

10.2 過量投与の処置

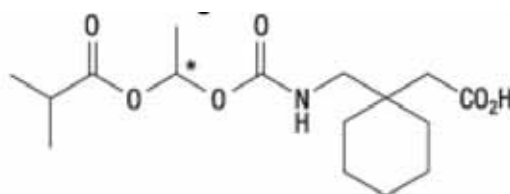
過量投与が発生した場合、対症療法を実施し、必要に応じて適切な観察を行うこと。ガバペンチン エナカルビルから派生するガバペンチンは血液透析により除去可能であり、標準的な血液透析を実施することにより、ガバペンチンを大幅に除去できる。

その他の処置については、臨床上の必要性に応じて、または中毒管理センターの助言に従って実施すること。

11 組成・性状

HORIZANT（ガバペンチン エナカルビル）はガバペンチンのプロドラッグである。ガバペンチン エナカルビルの化学名は

(1-[[[[(1RS)-1-[(2-Methylpropanoyl)oxy]ethoxy]carbonyl]amino]methyl]cyclohexyl) acetic acid, 分子式は $C_{16}H_{27}NO_6$ 、分子量は 329.39 である。ガバペンチン エナカルビルはラセミ体であり、構造式は以下のとおりである。



ガバペンチン エナカルビルは白色～微黄白色の結晶性の固体で、融点約 64°C、常水における溶解度 0.5 mg/mL、リン酸緩衝液（pH 6.3）における溶解度 10.2 mg/mL である。

HORIZANT は経口製剤である。HORIZANT 徐放錠 1 錠中にガバペンチン エナカルビル 600 mg を含有し、添加剤として、軽質無水ケイ酸、リン酸水素カルシウム二水和物、ベヘン酸グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクを含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ガバペンチン エナカルビルはガバペンチンのプロドラッグであり、そのため、RLS に対する治療効果はガバペンチンに起因する。

ガバペンチンが RLS に有効性を示す正確な機序は不明である。ガバペンチンは神経伝達物質である GABA（ガンマーアミノ酪酸）の構造類似化合物であるが、GABA の結合、取り込みおよび分解に影響を及ぼさない。ガバペンチン エナカルビルおよびガバペンチンの放射性リガンド結合試験を実施した結果、いずれも他の一般的な受容体、イオンチャネルまたは輸送タンパクの多くに親和性を示さなかった。

in vitro 試験により、ガバペンチンは電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットに高親和性に結合することが明らかとなったが、この結合とガバペンチン エナカルビルの RLS に対する治療効果との間の関連性は不明である。

12.3 薬物動態

HORIZANT はガバペンチンのプロドラッグであるガバペンチン エナカルビルの徐放製剤である。HORIZANT 投与後のガバペンチン曝露量は 300～6,000 mg の用量範囲ではほぼ

用量に比例して増加し、その曝露期間は長い。HORIZANT と他のガバペンチン製剤は、それぞれ同じ 1 日量で投与しても、血漿中ガバペンチン濃度は異なる推移を示すため、両者に互換性はない。

吸収：ガバペンチン エナカルビルは吸収経路には、プロトン依存性のモノカルボン酸トランスポーターであるMCT-1 による能動輸送が関与すると考えられている。このトランスポーターは腸管に高濃度に存在し、高用量のHORIZANTを投与しても飽和しない。HORIZANTを食後投与したときのバイオアベイラビリティの平均値（ガバペンチンの尿中回収率から算出）は約 75%である。ガバペンチンの尿中回収率から算出した絶食時投与後のバイオアベイラビリティは 42～65%と推定されている。食事の影響試験では、低、中、高脂肪食摂取時のガバペンチン曝露量はそれぞれ 24%, 34%, および 44%増加した。絶食時および食後にHORIZANT 600 mgを投与したときのガバペンチンの t_{max} はそれぞれ5.0時間および7.3時間であった。また、連日投与したとき、投与2日で定常状態に達する。

分布：ガバペンチンの血漿蛋白結合率は3%未満と報告されている。HORIZANT投与後のガバペンチンの見かけの分布容積は76 Lである。

代謝：ガバペンチン エナカルビルを経口投与したとき、主に腸細胞において、また程度は劣るものの肝でも非特異的なカルボキシエステラーゼにより、初回通過効果による広範な加水分解を受け、ガバペンチン、二酸化炭素、アセトアルデヒドおよびイソ酪酸が生成される。ガバペンチン エナカルビルの血中濃度は低く、一過性に存在する（対応する血漿中ガバペンチン濃度の2%以下）。遊離されたガバペンチンはヒトにおいてほとんど代謝を受けない。ガバペンチン エナカルビルおよびガバペンチンはともに、主なチトクロムP450酵素（CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 およびCYP3A4）の基質ではなく、これらの酵素に対して阻害活性または誘導活性を示さないが、CYP2B6 およびCYP2C8に対する阻害活性の有無は不明である。ガバペンチン エナカルビルは、P糖タンパクの基質ではなく、*in vitro*で阻害活性を示さない。

排泄：ガバペンチン エナカルビルの加水分解後、遊離ガバペンチンは未変化体として腎排泄される。ガバペンチンの腎排泄には、腎に存在する有機カチオントランスポーター（OCT2）による能動分泌が一部関与していると考えられている。速放性の ^{14}C 標識ガバペンチン エナカルビルを用いたヒト薬物動態試験では、総放射能の平均尿中回収率は94%であり、糞中回収率は5%であった。

HORIZANTを食後投与したとき、ガバペンチンの血漿からの見かけの経口クリアランス（CL/F）は6.0～9.3 L/hrの範囲であった。HORIZANTを経口投与したときのガバペンチンの血漿クリアランスはクレアチニン・クリアランスにほぼ比例する。また、食前／食後または食事の種類にかかわらず、ガバペンチンの腎クリアランス（CL_r）は5～7 L/hrの範囲であった。ガバペンチンの消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は5.1～6.0 時間で、HORIZANTの用量による変動や反復投与後の変動はない。

特殊な集団：人種：臨床試験に参加した被験者の大部分（94%）は白人であり、4%を超える単一の人種は他になかったため、人種の影響は検討できなかった。

性別：HORIZANTの薬物動態に臨床的に意義のある性差は認められない。

高齢者：高齢者（65 歳以上）と非高齢者（18～65 歳未満）の間で、HORIZANTの薬物動態に臨床的に有意な差は認められない。しかし、高齢者での薬物動態は加齢に伴う腎機能

低下の影響を受ける可能性がある [特殊な集団への投与 (8.5) の項参照]。

腎機能障害および血液透析: HORIZANT 投与後のガバペンチンのクリアランスは CrCl にほぼ比例する。見かけの経口クリアランス (CL/F) は、腎機能障害のない患者での 6.0～9.3 L/hr と比べて、腎機能障害が中程度 (4.2 L/hr) および高度 (1.7 L/hr) の患者で低下した。同様に、CL_r は腎機能障害のない患者で 5～7 L/hr であったのに対し、腎機能障害が中程度および高度の患者ではそれぞれ 3 L/hr および 1 L/hr と低下した。腎機能障害を有する患者では減量が必要である。血液透析は血漿からのガバペンチンの除去に有効である。末期の腎疾患を有する患者に血液透析を実施したときのガバペンチンの平均回収率 (HORIZANT からの遊離ガバペンチンの割合で示す) は 29%であった。血液透析中の患者には HORIZANT の投与を推奨しない [用法・用量 (2.2) の項参照]。

薬物相互作用: シメチジン: HORIZANT から遊離されたガバペンチンは、OCT2 により腎排泄され、消失する。シメチジンはこれと同様の排泄経路における基質であることが知られている。HORIZANT 1,200 mg (1 日 1 回) をシメチジン 400 mg (1 日 4 回) と併用したとき、シメチジンの曝露量に対する影響は認められなかった。ガバペンチンの AUC は 24% 上昇し、腎クリアランスは 20% 低下したが、これらの影響は臨床上問題となるものではないと考えられる。HORIZANT と他の OCT2 の基質との間に、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用はないと考えられる。

ナプロキセン: ガバペンチン エナカルビル吸収経路には、プロトン依存性 MCT-1 による能動輸送が関与する。HORIZANT 1,200 mg (1 日 1 回) を MCT-1 の基質として知られるナプロキセン 500 mg (1 日 2 回) と併用したとき、ナプロキセンの曝露量ならびに定常状態でのガバペンチンの C_{max} および AUC に対する影響は認められなかった。HORIZANT と他の MCT-1 の基質との間に、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用はないと考えられる。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性, 変異原性, 受胎能の低下

発がん性: マウスおよびラットを用いた経口 (強制) 投与がん原性試験を実施した。マウスでは、ガバペンチン エナカルビルを 500, 2,000 または 5,000 mg/kg/日の用量で最長 104 週間投与し、検討した。その結果、薬剤に起因するがん原性は認められなかった。検討した最高用量は、体表面積 (mg/m²) 換算では臨床推奨用量である 600 mg/日の 40 倍に相当する。

ラットでは、ガバペンチン エナカルビルを 500, 2,000 または 5,000 mg/kg/日の用量で、中用量群の雄には最長 97 週間、高用量群の雄には最長 90 週間、雌には最長 104 週間投与し、検討した。これらの用量におけるガバペンチンの血漿中曝露量 (AUC) は、臨床推奨用量をヒトに投与したときのそれぞれ 10, 38 および 75 倍である。中用量群の雄および高用量群の雌雄において、膵臓腺房細胞腺腫・腺癌の発現率が上昇した。

ガバペンチンの 2 年間混餌投与がん原性試験において、2,000 mg/kg/日の用量までマウスに薬剤に起因するがん原性は認められなかった。ラットでは、最高用量群 (2,000 mg/kg) の雄ラットに膵臓腺房細胞腺腫・腺癌の発現率の上昇が認められたが、250 または 1,000

mg/kg/日の用量では同様の所見は得られなかった。1,000 mg/kg/日を投与したときのガバペンチンの血漿中 AUC は、臨床推奨用量をヒトに投与したときの約 25 倍と推定される。

ガバペンチンによる膵臓での発がん機序を検討する試験を実施した結果、*in vitro* でラット膵腺房細胞における DNA 合成が促進されたことから、ガバペンチンは分裂活性を増強することで発がんプロモーターとして作用する可能性のあることが示されている。ガバペンチンが他の細胞タイプまたはヒトを含む他の動物種で細胞増殖活性を示すかどうかは不明である。

変異原性：ガバペンチン エナカルビルは、*in vitro*細菌復帰突然変異試験（Ames試験）および*in vivo*ラット小核試験で陰性であった。*in vitro*ヒトリンパ球試験では、ガバペンチン エナカルビル投与後に染色体異常の発生数が増加した。*in vitro*でのこの反応は、培養期間中にガバペンチン エナカルビルの加水分解によって遊離されたアセトアルデヒドが原因であった。アセトアルデヒドは*in vitro*で染色体異常を引き起こすことが知られているが、*in vivo*では代謝されやすい。*in vivo*でガバペンチン エナカルビルから生成された微量のアセトアルデヒドは、通常の代謝活性で速やかに消失する。

受胎能の低下：交配前および交配期間中の雌雄ラット、ならびに雌ラットでは最長妊娠 7 日目までガバペンチン エナカルビル（0, 200, 1,000 または 5,000 mg/kg/日）を経口投与したとき、受胎能に有害な影響は認められなかった。検討した最高用量は、mg/m²換算では臨床推奨用量の 80 倍に相当する。

14 臨床試験

14.1 12 週間の主要試験

国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準に基づき RLS と診断された成人を対象とした 2 件の 12 週間臨床試験において、中等度から高度の特発性 RLS の治療における HORIZANT の有効性が示された。RLS の主な診断基準は以下のとおりである。1) 脚を動かしたいという強い欲求が存在し、また、多くの場合、その欲求が不快な下肢の異常感覚に伴って生じる、あるいは異常感覚が原因となって起こる、2) 症状は、安静にして、静かに横になったり座ったりしているときに始まる、あるいは増悪する、3) 症状は、歩いたり、脚をのばすなどの運動によって、少なくとも運動を続けている間は、完全にあるいは部分的に改善する、4) 症状は、日中より夕方・夜間に増強する、もしくは夕方・夜間のみが起こる。国際レストレスレッグス症候群（IRLS）重症度スケールの合計スコアがベースライン時に 15 点以上の患者を適格例とした。他の疾患・状態（妊娠、腎不全、鉄欠乏性貧血など）に起因する二次性の RLS 患者は除外した。試験 1 では、患者を HORIZANT 1,200 mg 群（N = 112）またはプラセボ群（N = 108）に無作為に割り付け、1 日 1 回、午後 5 時頃に食後投与した。試験 2 では、患者を HORIZANT 600 mg 群（N = 114）、1,200 mg 群（N = 111）またはプラセボ群（N = 96）に無作為に割り付け、1 日 1 回、午後 5 時頃に食後投与した。

有効性は IRLS 重症度スケールおよび担当医による全般的な印象－改善度（CGI-I）のスコアを用いて評価した。IRLS 重症度スケールは、感覚症状、運動症状、睡眠障害、日中の傾眠／鎮静の重症度、ならびに RLS に伴う日常生活への影響および気分を評価する 10 項目から構成される。スコアは 0～40 点で、0 点は RLS 症状がないこと、40 点は症状が最も重いことを示す。また、CGI-I スケールにより、治験責任医師は各患者のベースラインからの

RLS 症状の全般的な変化について、その変化が治験薬の投与と関連するか否かの判定結果にかかわらず評価することができる。12 週目における IRLS 重症度スケールのベースラインからの変化量および CGI-I スケールでのレスポnder（12 週目に「大幅な改善」または「きわめて著明な改善」を示した患者）の割合の 2 つを上記試験の主要評価項目とした。

上記 2 件の試験では、患者の平均年齢は 50 歳（範囲：18～81 歳）で、59%は女性であった。人種の内訳は、白人 95%、黒人 2%、その他 3%であった。

12 週目に、HORIZANT 600 mg 群および 1,200 mg 群とプラセボ群の間で、IRLS スケール合計スコアのベースラインからの平均変化量および CGI-I スケールでのレスポnder（「大幅な改善」または「きわめて著明な改善」）の割合で、ともに統計学的な有意差が認められた（ $P < 0.05$ ）。その結果を表 3 に示す。

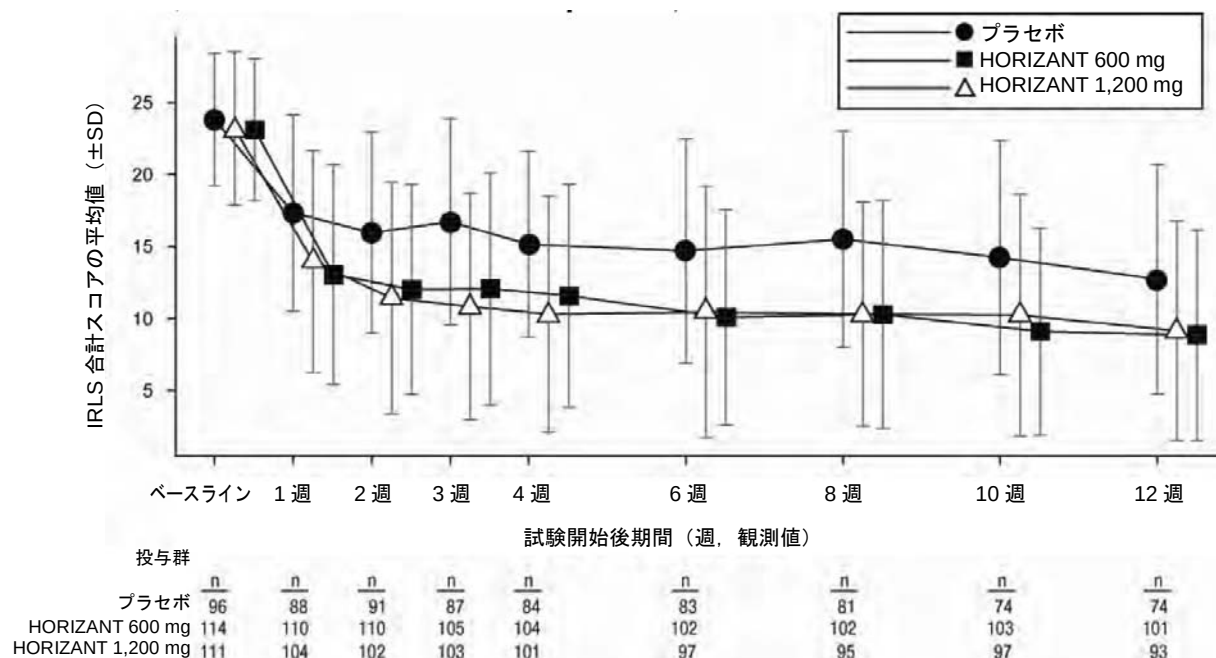
表 3. 12 週目における IRLS スケール合計スコアの平均変化量および CGI-I スケールでのレスポnderの割合

12 週目	試験 1		試験 2		
	HORIZANT 1,200 mg (N=112)	プラセボ (N=108)	HORIZANT 600 mg (N=112)	HORIZANT 1,200 mg (N=112)	プラセボ (N=108)
IRLS スコアの平均変化量	-13.2	-8.8	-13.8	-13.0	-9.8
CGI-I レスポnder ^a の割合	76%	39%	73%	77%	45%

^a CGI-I レスポnder = 「大幅な改善」または「きわめて著明な改善」を示した患者

試験 2 でプラセボ、HORIZANT 600 mg または HORIZANT 1,200 mg を投与された患者について、12 週間の投与期間における IRLS 重症度スケール合計スコアの平均値の改善を図 1 に示す。

図 1. 試験 2 における 12 週間の IRLS 重症度スケール合計スコアの平均値 (±SD) の推移 (OC, MITT)



16 供給／貯法および取扱い方法

1 錠中にガバペンチン エナカルビル 600 mg を含有する HORIZANT 徐放錠は、「GS LFG」の刻印がある白色～微黄白色の卵形の錠剤であり、黒色または灰色の斑点が点在している。供給方法は以下のとおりである。

- NDC 0173-0806-01 : 30 錠 (瓶)
- NDC 0173-0806-03 : 60 錠 (瓶)
- NDC 0173-0806-06 : 180 錠 (瓶)

25°C (77°F) で保存すること。ただし、15～30°C (59～86°F) は許容範囲とする [USP の管理室温の項参照]。多湿を避け、乾燥剤は取り出さないこと。供給された瓶のまま処方すること。

17 患者向け情報

患者向医薬品ガイドを参照のこと。

医師は、患者に、HORIZANT の服用開始前に患者向医薬品ガイドを読み、処方せんが更新された場合には、HORIZANT の使用について新たな情報がないか再度、患者向医薬品ガイドを読むよう指導すること。

17.1 運転能力への影響

HORIZANT の投与により重大な運転能力の低下が生じるおそれがあることを患者に説明すること。これに伴い、HORIZANT の使用経験が十分にあり、HORIZANT による運転能力

の低下の有無を判定できるまで自動車の運転を控えるよう指導すること。また、患者には、この影響がどのくらいの期間持続するかは不明であることを説明すること。

17.2 傾眠／鎮静および浮動性めまい

HORIZANT の投与により傾眠および浮動性めまいが生じるおそれがあることを患者に説明すること。通常、症状は投与開始から数週間以内に消失する。これに伴い、HORIZANT の使用経験が十分にあり、HORIZANT により危険な機械操作を安全に遂行する能力が低下するか否かを判定できるまで、このような作業に従事しないよう指導すること。

17.3 自殺行為および自殺念慮

患者、その介護者および家族に対して、HORIZANT により自殺念慮および自殺行為のリスクが上昇することを説明し、うつ病症状の発現または悪化、気分または行動の異常な変化、あるいは自殺念慮、自殺行為または自傷念慮の発現に注意するよう指導すること。問題となる行動は、速やかに医療従事者に報告すること。

17.4 ガバペンチンとの互換性の欠如

HORIZANT と他のガバペンチン製剤の用量には互換性がないことを患者に伝えること。

17.5 投与時の注意

- 処方せんの指示を守って HORIZANT を服用するよう患者に指導すること。
- HORIZANT は 1 日 1 回、午後 5 時頃に食後投与とすること。
- 推奨された時刻に服用していない場合、次の服用は翌日の午後 5 時頃に行うこと。
- 本剤は割ったり、つぶしたり、噛み砕いたりせず、そのまま服用すること。

HORIZANT は GlaxoSmithKline 社の登録商標である。

製造元：

Patheon Inc.

Research Triangle Park, NC 27709

発行者：

ライセンス保有者：

 **GlaxoSmithKline**
GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

 **XenoPort®**
XenoPort, Inc.
Santa Clara, CA 95051

©2011, GlaxoSmithKline. 無断複写・複製・転載を禁ず。

2011 年 4 月

HZT : 1PI

薬剤師—ここから切り離し、患者に渡すこと。

患者向医薬品ガイド
HORIZANT™ [ho-ri zant]
(ガバペンチン エナカルビル)
徐放錠

HORIZANT の服用を開始する前にこの患者向医薬品ガイドを読み、新たに薬を処方してもらった場合には、新しい情報に更新されていることがあるので、毎回、患者向医薬品ガイドを読み直してください。ここに書かれている情報は、症状や治療方法に関する主治医などへの相談に代わるものではありません。

HORIZANT について知っておくべきもっとも重要な情報は？

HORIZANT を服用すると、重大な副作用があらわれることがあります。

- 1. HORIZANT の服用によってどのような影響があらわれるか確認できるまでは、服用後（服用した日の翌朝を含む）に自動車等の運転をしないでください。**

HORIZANT の服用によってどのような影響があらわれるか確認できるまでは、重機の操作や危険を伴う作業はしないでください。HORIZANT を服用すると、眠気、めまい、思考力の低下があらわれることがあり、物事をまとめる力に影響がでるおそれがあります。これらの作業をいつ開始できるかは主治医などにお尋ねください。

- 2. 非常に少数（500 人に 1 人ほど）の患者さんではありますが、HORIZANT を服用すると、自殺したいという考えがあらわれることや、自殺しようとする場合があります。**

次のような症状があらわれた場合、特にこのような症状が新たにあらわれたり、悪化したり、症状に悩まされたりする場合には直ちに医師などに連絡してください。

- 自殺したい、または死にたいと考える
- 自殺を企てる
- うつ状態があらわれたり、悪化したりする
- 不安があらわれたり、悪化したりする
- いらいらする
- 落ち着かないという症状があらわれたり、悪化したりする
- 突然パニックになる
- 睡眠障害（不眠症）があらわれたり、悪化したりする
- 興奮しやすくなったり、以前にも増して興奮しやすくなったりする
- 攻撃的になったり、暴力的になったり、怒りっぽくなったりする
- 危険な行為への衝動が抑えられない
- 異常に活発になったり、話し続けたりする（躁病）
- その他、行動または気分の異常な変化

自殺願望や自殺行為の症状に早く気付くためにすべきことは？

- 気分、行動、考え、感情などの変化、特に急激な変化に注意してください。
- 決められたスケジュールに従って毎回受診し、経過を観察してください。
- 必要であれば、次の受診日までの間にも主治医などに連絡してください。特に、症状に悩まされる場合は、連絡してください。

医師などへの相談なく、HORIZANT の服用を中止しないでください。

飲んでいる薬以外の原因によって、自殺願望や自殺行為があらわれることがあります。このような症状がある場合には、主治医などに原因を調査してもらってください。

HORIZANT とは？

HORIZANT は、成人における中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（RLS）を治療する薬で、処方せんが必要です。

昼間に睡眠が必要な人や夜間に起きている必要がある人はHORIZANTを使用することができません。

HORIZANT はガバペンチン（例：NEURONTIN®、GRALISE®）と同じ薬ではないため、これらの薬の代わりとして使用しないでください。

小児における HORIZANT の安全性および有効性は明らかではありません。

HORIZANT を服用する前に主治医などに伝えるべきことは？

次のような場合には、HORIZANT を服用する前にその旨を主治医などに伝えてください。

- 腎臓に障害がある、または過去に障害があった、あるいは現在、血液透析中である。
- うつ病、気分障害、自殺願望または自殺行為がある、または過去にこのような症状があった。
- 妊娠中である、または妊娠を計画している。HORIZANT が胎児（生まれる前の赤ちゃん）に有害な影響を及ぼすかどうかは明らかではありません。妊娠中である、または HORIZANT の使用中に妊娠を計画している場合には、主治医などに相談の上、妊娠中に HORIZANT を飲み続ける必要があるかどうかを判断してください。
- 授乳中である、または母乳で育てることを計画している。HORIZANT は体の中で別の薬（ガバペンチン）に変わり、母乳中に移行します。このことが赤ちゃんに有害な影響を及ぼすかどうかは明らかではありません。主治医などに相談の上、HORIZANT を服用するか、赤ちゃんへの授乳を続けるかを判断してください。

処方薬かどうかにかかわらず、ビタミン剤やハーブ系サプリメントも含めて、**使用中の薬をすべて主治医などに知らせてください。**

使用中の薬を確認し、その一覧を携帯して、新しい薬が処方されるたびに主治医および薬剤師に見せてください。

HORIZANT の使い方は？

- 主治医などの指示を守って服用してください。
- HORIZANT は、1 日 1 回、午後 5 時頃に食後に服用してください。飲み忘れてしまった場合には、その日は服用せず、次の日の午後 5 時頃に通常の使用量を服用してください。
- HORIZANT 錠は、割ったり、つぶしたり、噛み砕いたりせず、そのまま服用してください。
- 多く飲んでしまった場合には、直ちに主治医などに連絡するか、最寄りの病院の救急科を受診してください。

HORIZANT の使用中に避けるべきことは？

- 主治医などへの相談なく、HORIZANT の使用中に、眠気やめまいを起こす他の薬を使用しないでください。HORIZANT とこのような薬と一緒に飲んだ場合、眠気やめまいが悪化するおそれがあります。
- HORIZANT の使用中に他のガバペンチン製剤（例：NEURONTIN、GRALISE）を使用しないでください。

HORIZANT の使用によって起こり得る副作用は？

- 「HORIZANT について知っておくべきもっとも重要な情報は？」をお読みください。

HORIZANT の主な副作用は次のとおりです。

- 眠気
- めまい

副作用に悩まされる場合、または副作用が消えない場合には、主治医などに連絡してください。

上記以外にも、HORIZANT の使用によって副作用があらわれることがあります。詳しい情報については、主治医または薬剤師にお尋ねください。

副作用についての医学的なアドバイスを受けたい方は、主治医にご相談ください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することもできます。

HORIZANT の保管方法は？

- 15～30℃（59～86°F）で保管してください。
- 乾燥した場所で湿気を避けて保管してください。
- 供給されたボトルに入れて、密閉した状態で保管してください。ボトルに入っている乾燥剤は取り出さないでください。

HORIZANT とその他のすべての薬は、小児の手の届かない場所に保管してください。

HORIZANT の安全かつ有効な使用に関する一般的な事項

患者向医薬品ガイドに記載されている以外の目的で薬が処方されることがあります。処方せんに記載されていない症状・状態に HORIZANT を使用しないでください。他の人に同じ症状があっても、HORIZANT を渡してはいけません。有害な影響があらわれるおそれがあります。

この患者向医薬品ガイドは、HORIZANT についてのもっとも重要な情報をまとめたものです。詳しい情報を知りたい場合は、主治医などにお尋ねください。医療従事者向けに書かれた HORIZANT に関する情報を知りたい場合は、主治医または薬剤師にお問い合わせください。

HORIZANT の詳しい情報については、www.gsk.com をご覧いただくか、1-888-825-5249 までお電話ください。

HORIZANT に含まれている成分は？

有効成分：ガバペンチン エナカルビル

添加物：軽質無水ケイ酸，リン酸水素カルシウム二水和物，ベヘン酸グリセリン，ステアリン酸マグネシウム，ラウリル硫酸ナトリウム，タルク

この患者向医薬品ガイドは、米国食品医薬品局による承認済みです。

HORIZANT は GlaxoSmithKline 社の登録商標です。HORIZANT 以外の製品名は、各製品の所有権を有する者の登録商標であり、GlaxoSmithKline 社の登録商標ではありません。これらの製品の製造業者は、GlaxoSmithKline 社の提携会社ではなく、GlaxoSmithKline 社またはその製品を保証するものではありません。

製造元：

Patheon Inc.

Research Triangle Park, NC 27709

発行者：



GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

ライセンス保有者：



XenoPort, Inc.

Santa Clara, CA 95051

©2011, GlaxoSmithKline. 無断複写・複製・転載を禁ず。

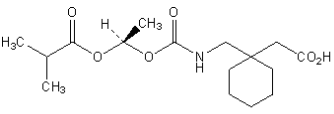
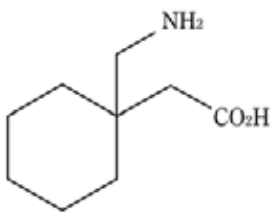
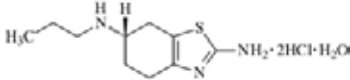
2011 年 4 月

HZT : 1MG

1.7 同種同効品一覧表

現在国内で使用されている主な同種同効品の一覧表を表 1.7-1 に示す。なお、ガバペン®シロップでは[用法・用量に関連する使用上の注意]の表にシロップ特有の注釈が記載されているが、以下の表 1.7-1 では、ガバペン®錠について記載した。

表 1.7-1 同種同効品一覧

一般的名称	ガバペンチン エナカルビル (Gabapentin Enacarbil)	ガバペンチン (Gabapentin)	プラミペキソール塩酸塩水和物 (Pramipexole Hydrochloride Hydrate)
販売名	レグナイト錠 300mg	ガバペン®錠 200mg, 同 300mg, 同 400mg ガバペン®シロップ 5%	ビ・シフロール®錠 0.125mg, 同 0.5mg
会社名	アステラス製薬株式会社	ファイザー株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	—	2006 年 7 月 26 日 (錠剤) 2011 年 7 月 1 日 (シロップ剤)	2003 年 12 月 2 日
再審査年月日 再評価年月日	— —	— —	— —
規制区分	●	処方せん医薬品	劇薬, 処方せん医薬品
化学構造式	 及び鏡像異性体		
剤型・含量	錠：300mg	錠：200mg, 300mg, 400mg シロップ：50mg/1mL	錠：0.125mg, 0.5mg
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） <効能・効果に関連する使用上の注意> レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。	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	1.パーキンソン病 2.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） <効能・効果に関連する使用上の注意> レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。
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600mgを夕食後に経口投与する。	通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600mg、2日目1日量1200mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200mg～1800mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適	1.パーキンソン病 通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として1日量0.25mgからはじめ、2週目に1日量を0.5mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.5mgずつ増量し、維持量（標

	<用法・用量に関連する使用上の注意> 中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 60mL/min 未満）には1日1回300mgを投与する。軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 60mL/min 以上 90mL/min 未満）への投与は1日1回300mgとし、最大用量は1日1回600mgとするが、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）	宜増減するが、1日最高投与量は2400mgまでとする。 通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10mg/kg、2日目1日量20mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。 [用法・用量に関連する使用上の注意] (1)本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。[国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。] (2)投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、投与初期においては眠気、ふらつき等の発現に十分注意しながら用量を調節すること。 (3)1日3回投与の場合に、各投与間隔は12時間を超えないものとする。 (4)本剤の投与を中止する場合には、最低1週間かけて徐々に減量すること。[症状が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）] (5)腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与 腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。[「薬物動態」の項参照]	準1日量1.5～4.5mg)を定める。 1日量がプラミペキソール塩酸塩水和物として1.5mg未満の場合は2回に分割して朝夕食後に、1.5mg以上の場合は3回に分割して毎食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1日量は4.5mgを超えないこと。 2.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） 通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として0.25mgを1日1回就寝2～3時間前に経口投与する。投与は1日0.125mgより開始し、症状に応じて1日0.75mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1.パーキンソン病 (1)本剤の投与は、少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量（標準1日量1.5～4.5mg）まで増量すること。 [「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照] (2)腎機能障害患者に対する投与法 本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される。腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが50mL/min未満）に本剤を投与すると、腎クリアランスの低下により本剤の消失半減期が延長するため、次のような投与法を目安に投与回数を調節し腎機能に注意しながら慎重に漸増すること。なお、腎機能障害患者に対する最大1日量及び最大1回量は下表のとおりとする。また、透析患者あるいは非常に高度な腎機能障害患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。 [「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照] <table border="1" data-bbox="1086 1879 1449 2002"> <tr> <th>クレアチニンクリアランス (mL/min)</th><th>投与法</th><th>初回1日投与量</th><th>最大1日量</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	クレアチニンクリアランス (mL/min)	投与法	初回1日投与量	最大1日量				
クレアチニンクリアランス (mL/min)	投与法	初回1日投与量	最大1日量								

		クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥60	30～59	15～29	5～14	クレアチニンクリアランス ≥50	1日量として1.5mg未満：1日2回投与	0.125mg×2回	4.5mg (1.5mg×3回)				
		1日投与量 (mg/日)	600～2400	400～1000	200～500	100～200		1日量として1.5mg以上：1日3回投与						
		投与量	初日 1回200mg 1日3回	1回200mg 1日2回	1回200mg 1日1回	1回200mg 1日1回		50＞クレアチニンクリアランス ≥20	1日2回投与	0.125mg×2回	2.25mg (1.125mg×2回)			
		維持量	1回400mg 1日3回	1回300mg 1日2回	1回300mg 1日1回	20＞クレアチニンクリアランス						1日1回投与	0.125mg×1回	1.5mg (1.5mg×1回)
			1回600mg 1日3回	1回400mg 1日2回	1回400mg 1日1回									
最高投与量	1回800mg 1日3回	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日1回	1回200mg 1日1回 (クレアチニンクリアランスが5mL/minに近い患者では、1回200mg2日に1回を考慮する)										

2. 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)

特発性レストレスレッグス症候群における 1 日最大投与量 (0.75mg) は、パーキンソン病患者よりも低いため、クレアチニンクリアランスが 20mL/min 以上の腎機能障害患者では減量の必要はないが、透析中あるいはクレアチニンクリアランスが 20mL/min 未満の高度な腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対する本剤の投与については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。

「慎重投与」，「高齢者への投与」，「薬物動態」の項参照

(6)血液透析を受けている成人患者に対する本剤の投与

血液透析を受けている成人患者に本剤を投与する際、クレアチニンクリアランスが 5mL/min 以上の場合には、上記の投与量に加え、血液透析を実施した後に本剤200mgを追加投与する。また、クレアチニンクリアランスが5mL/min未満の場合には、初日に200mgを単回投与したのち、血液透析を実施した後に本剤1回200、300又は400mgを追加投与する（それぞれクレアチニンクリアランス60mL/min以上の患者における 1 回400、600又は800mg1日3回投与に相当）。なお、ここで

		示している用法・用量は、48時間ごとに4時間血液透析した場合の成人でのシミュレーション結果に基づくものである。腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。〔「薬物動態」の項参照〕 (7)腎機能障害のある小児患者及び透析を受けている小児患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない〔使用経験はない〕。	
警告	—	—	前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。 〔「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕
禁忌	(次の患者には投与しないこと) (1)本剤の成分又はガバペンチンに対し過敏症の既往歴のある患者 (2)高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）〔活性代謝物であるガバペンチンの排泄が遅延し、血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕	(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	(次の患者には投与しないこと) (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 〔動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）〕 (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)軽度から中等度の腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「薬物動態」の項参照） (2)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2.重要な基本的注意 (1)本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。 (2)眠気、注意力・集中力・反射	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕 (2)高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕 2.重要な基本的注意 (1)連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、最低1週間をかけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。 (2)本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者 〔症状が増悪又は発現しやすくなることがある。（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）〕 (2)腎機能障害のある患者 〔副作用が発現しやすくなるおそれがあり、また、本剤は主に尿中に未変化体として排泄される。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「薬物動態」の項参照）〕 (3)重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者 〔副作用が発現しやすくなるおそれがある。（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）〕 (4)低血圧症の患者

運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (3)本剤の投与により、霧視、調節障害等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔その他の注意〕の項参照) 3.相互作用 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1"> <tr> <th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>モルヒネ</td><td>本剤の活性代謝物であるガバペンチンの併用によりガバペンチンのCmaxが24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある。本剤併用時にもガバペンチンの血中濃度が上昇するおそれがあるため、傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。</td><td>機序は不明だが、モルヒネにより消化管運動が抑制され、本剤の吸収が増加する可能性がある。</td></tr> </table> 4.副作用 国内臨床試験のうち、安全性評価症例数 120 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 68 例 (56.7%) であり、主なものは浮動性めまい 30 例 (25.0%)、傾眠 23 例 (19.2%)、悪心 6 例 (5.0%) であった。また、海外臨床試験のうち、安全性評価症例数 736 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 401 例 (54.5%) であり、主なものは傾眠 142 例 (19.3%)、浮動性めまい 81 例 (11.0%) であった。 (1)重大な副作用 (類薬) 本剤の活性代謝物であるガバペンチンで以下の重大な副作用が報告されている。 1)急性腎不全：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	モルヒネ	本剤の活性代謝物であるガバペンチンの併用によりガバペンチンのCmaxが24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある。本剤併用時にもガバペンチンの血中濃度が上昇するおそれがあるため、傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより消化管運動が抑制され、本剤の吸収が増加する可能性がある。	な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。 (3)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (4)本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔その他の注意〕の項参照] 3.相互作用 併用注意 (併用に注意すること) 〔「薬物動態」の項参照] <table border="1"> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>制酸剤 (水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム)</td><td>同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度 (Cmax) が 17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が20%低下した。制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。</td><td>機序不明</td></tr> <tr> <td>モルヒネ</td><td>ガバペンチンのCmaxが24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある。傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。</td><td>機序は不明だが、モルヒネにより、消化管運動が抑制され本剤の吸収が増加したと考えられる。</td></tr> </table> 4.副作用 成人：承認時までに国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験において257例に本剤が投与された。うち140例は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ397例であった。のべ397例中235例 (59.2%) に副作用が、387例中78例 (20.2%) に臨床検査値異常変動が認められた。 主な副作用は、傾眠 (33.5%)、浮動性めまい (15.9%)、頭痛 (8.6%)、複視 (5.0%)、倦怠感	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	制酸剤 (水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム)	同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度 (Cmax) が 17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が20%低下した。制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。	機序不明	モルヒネ	ガバペンチンのCmaxが24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある。傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより、消化管運動が抑制され本剤の吸収が増加したと考えられる。	〔症状が悪化することがある。 〔「重要な基本的注意」, 「副作用」の項参照〕 (5)高齢者 〔「高齢者への投与」の項参照] 2.重要な基本的注意 (1)突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。 〔「警告」, 「副作用」の項参照] (2)特に投与初期には、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、血圧等の観察を十分に行うこと。また、これらの症状が発現した場合には、症状の程度に応じて、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 〔「副作用」の項参照] (3)臨床試験において、本剤を他の抗パーキンソン剤 (レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ) と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすいことが認められている。これらの副作用があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮すること。 〔「相互作用」, 「副作用」の項参照] (4)パーキンソン病患者において、本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるので、減量・中止が必要な場合は漸減すること。 〔「副作用」の項参照] なお、特発性レストレスレッグス症候群患者においては、パーキンソン病患者よりも用量が低いいため、漸減しなくてもよい。 〔「臨床成績」の項参照] (5)レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博 (個人
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
モルヒネ	本剤の活性代謝物であるガバペンチンの併用によりガバペンチンのCmaxが24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある。本剤併用時にもガバペンチンの血中濃度が上昇するおそれがあるため、傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより消化管運動が抑制され、本剤の吸収が増加する可能性がある。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
制酸剤 (水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム)	同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度 (Cmax) が 17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が20%低下した。制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。	機序不明															
モルヒネ	ガバペンチンのCmaxが24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある。傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより、消化管運動が抑制され本剤の吸収が増加したと考えられる。															

	うこと。		(3.8%) 等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。主な臨床検査値異常変動は、CK (CPK) 増加 (5.2%)、サイロキシン減少 (4.4%)、抗核因子陽性 (3.4%)、白血球数減少 (3.1%) 等であった。 小児：承認時までに国内第Ⅲ相試験において89例に本剤が投与された。うち65例は国内第Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ154例であった。3～15歳の幼児及び小児患者のべ154例中60例 (39.0%) に副作用が、154例中3例 (1.9%) に臨床検査値異常変動が認められた。 主な副作用は、傾眠 (27.3%)、痙攣 (2.6%)、食欲亢進 (1.9%)、流涎過多 (1.9%)、発疹 (1.9%) 等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。臨床検査値異常変動は、Al-P増加 (1.3%)、白血球数増加 (0.6%) であった。		的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (6)レストレスレッグス症候群患者において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により Augmentation (夜間の症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の四肢への症状拡大) が認められることがあるため、このような症状が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な措置を講じること。																																										
	2)皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)薬剤性過敏症症候群：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害等の臓器障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 4)肝炎、肝機能障害、黄疸：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。		3.相互作用 本剤は、肝薬物代謝酵素P-450による代謝をほとんど受けず、主に尿中に未変化体のまま排泄される。 〔併用注意〕 (併用に注意すること)																																												
	(2)その他の副作用		(1)重大な副作用 1)急性腎不全 (頻度不明 ^{注)})：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明 ^{注)})：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)薬剤性過敏症症候群 (頻度不明 ^{注)})：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害等の臓器障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 4)肝炎、肝機能障害、黄疸 (頻度不明 ^{注)})：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。		4.副作用																																										
	<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>好酸球数増加、血小板数増加</td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td></td><td>動悸</td></tr><tr><td>耳及び迷路障害</td><td></td><td>回転性めまい</td><td></td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>霧視</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、口内乾燥、下痢、便秘</td><td>鼓腸、消化不良、腹部不快感、嘔吐、上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患</td></tr><tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td></td><td>疲労、易刺激性、体重増加</td><td>異常感、酩酊感、末梢性浮腫、倦怠感、無力症、体重減少</td></tr></table>				5%以上	1～5%未満	1%未満	血液及びリンパ系障害			好酸球数増加、血小板数増加	心臓障害			動悸	耳及び迷路障害		回転性めまい		眼障害			霧視	胃腸障害		悪心、口内乾燥、下痢、便秘	鼓腸、消化不良、腹部不快感、嘔吐、上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患	全身障害及び投与局所様態		疲労、易刺激性、体重増加	異常感、酩酊感、末梢性浮腫、倦怠感、無力症、体重減少	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマンタジン塩酸塩</td><td>ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。 このような場合には、本剤を減量すること。</td><td>カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。〔「薬物動態」の項参照〕</td></tr><tr><td>鎮静剤 アルコール</td><td>作用が増強するおそれがある。</td><td>機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。</td></tr><tr><td>ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド、ドンペリドン</td><td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。</td></tr><tr><td>抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ</td><td>ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。</td><td>相互に作用が増強することがある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマンタジン塩酸塩	ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。 このような場合には、本剤を減量すること。	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。〔「薬物動態」の項参照〕	鎮静剤 アルコール	作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。	ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド、ドンペリドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。	抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。
			5%以上		1～5%未満	1%未満																																									
	血液及びリンパ系障害					好酸球数増加、血小板数増加																																									
	心臓障害					動悸																																									
	耳及び迷路障害				回転性めまい																																										
	眼障害					霧視																																									
	胃腸障害				悪心、口内乾燥、下痢、便秘	鼓腸、消化不良、腹部不快感、嘔吐、上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患																																									
全身障害及び投与局所様態		疲労、易刺激性、体重増加	異常感、酩酊感、末梢性浮腫、倦怠感、無力症、体重減少																																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																													
カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマンタジン塩酸塩	ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。 このような場合には、本剤を減量すること。	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。〔「薬物動態」の項参照〕																																													
鎮静剤 アルコール	作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。																																													
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド、ドンペリドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。																																													
抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。																																													

	肝 胆 道 系 障 害			ALT (GPT) 上昇, γ-GTP 上 昇, AST (GOT) 上 昇
	代 謝 及 び 栄 養 障 害		CK (CPK) 上昇	食欲亢進, 尿酸上昇
	筋 骨 格 系 及 び 結 合 組 織 障 害			四肢痛, 筋 肉痛, 筋痙 縮, 関節 痛, 背部痛
	神 経 系 障 害	傾眠 (19.3%) , 浮動 性めまい (13.0%)	頭痛, 鎮 静, 平衡 障害	注意力障 害, 錯感 覚, 振戦, 嗜眠, 味覚 異常, 構語 障害, 運動 失調
	精 神 障 害		失見当 識, うつ 病, 不眠 症, 不安, リビドー 減退	異常な夢
	腎 及 び 尿 路 障 害			BUN 上昇
	皮 膚 及 び 皮 下 組 織 障 害			発疹, そう 痒症
	血 管 障 害			高血圧
	5.高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量を調節するなど慎重に投与すること。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)			
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットで胎盤及び胎児へ移行するこ			
	場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。			
	精 神 ・ 神 経 系	3%以上 傾眠, 浮 動性め まい, 頭 痛	3%未満 痙攣, てん かん増悪, 失調, 会話 障害, 感覚 減退, 記憶 障害, 振 戦, 体位性 めまい, 易 刺激性, 錯 乱状態, 神 経過敏, 不 眠, 不安, 感情不安 定, 激越, 攻撃性, チック	頻度不明 ^{注)} 運動障害, 幻覚, ミオ クローヌ ス
	眼	複視	眼振, 眼の 異常感, 霧 視	弱視, 視覚 異常
	皮 膚		脱毛, 発 疹, 湿疹, 蕁麻疹, そ う痒	多形紅斑
	消 化 器		悪心, 嘔 吐, 上腹部 痛, 食欲減 退, 食欲不 振, 便秘, 消化不良, 下痢, 流涎 過多, 食欲 亢進	
	血 液		白血球数 減少, 白血 球数増加, ヘモグロ ビン減少, ヘマトク リット減 少, 好中球 数減少, 好 塩基球数 増加, 単球 数増加, 好 酸球数増 加, 血小板 数減少	
	循 環 器		高血圧, 動 悸	
	泌 尿 ・ 生 殖 器		尿失禁, 尿 蛋白増加, 勃起機能 不全	
	肝 臓		AST (GOT) 増 加, ALT (GPT) 増 加, ALP増 加, γ-GTP 増加	
	パーキンソン病患者を対象とした国内の臨床試験において、総症例337例中242例(71.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、ジスキネジア59例(17.5%)、傾眠57例(16.9%)、嘔気57例(16.9%)、消化不良55例(16.3%)、幻覚52例(15.4%)等であった。臨床検査の特定の項目において、異常変動が偏ることはなかった。(承認時) 特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内の臨床試験において、総症例174例中102例(58.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、悪心52例(29.9%)、傾眠29例(16.7%)、頭痛13例(7.5%)、胃不快感12例(6.9%)等であった。臨床検査の特定の項目において、異常変動が偏ることはなかった。(承認時)			
	(1)重大な副作用 1)突発的睡眠(0.1～5%未満)： 前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 2)幻覚(15.4%)、妄想、せん妄、激越(0.1～5%未満)、錯乱(頻度不明 ^{注)})： 幻覚(主に幻視)、妄想、せん妄、激越、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。 3)悪性症候群(頻度不明 ^{注)})： パーキンソン病患者において、本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。 注) 海外添付文書に記載されたものであるため頻度不明(国内の臨床試験では認められなかった副作用)。			

とが報告されている。さらに、妊娠ラット及び妊娠ウサギに投与した際に母動物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。また、早産あるいは流産（ウサギ）、胎児の低体重（ラット及びウサギ）、新生児の生存率低下及び低体重（ラット）が認められている。]	その他	CK (CPK) 増加, サイロキシン減少, 抗核因子陽性	倦怠感, 関節痛, 胸痛, 発熱, 無力症, 顔面浮腫, 回転性めまい, 呼吸困難, 背部痛, 体重増加, 鼻炎, 耳鳴, 異常歩行, LDH 増加, 尿酸減少, 血糖増加, 血糖減少, 転倒・転落, 鼻咽頭炎	血管浮腫, 浮腫, 膝炎	
(2)授乳婦：授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。 [動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]	注：自発報告のため頻度不明				
7.小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	5.高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることが多いため，クレアチニンクリアランス値を参考に投与量，投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]				
8.過量投与 (1)症状：外国において本剤を 6g まで投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は，精神運動制止遅滞，回転性めまい，鎮静及び傾眠である。 (2)処置：対症療法を行う。本剤の活性代謝物であるガバペンチンは血液透析により除去可能であり，発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）	6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験で，胎児・出生児に骨化遅延（マウス），尿管拡張・腎盂拡張（ラット），着床後胚死亡率の増加（ウサギ）が報告されている。] (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが認められている。]				
9.適用上の注意 (1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 服用時：本剤は徐放性製剤であるため，割ったり，砕いたり，すりつぶしたりしないで，そのままに服用するよう指導すること。[割ったり，砕いたり，すりつぶしたりして服用すると，本剤の徐放性が失われるおそれがある。] (3)保存時：本品の品質は熱・湿気の影響を受けるので，高温で	7.小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内臨床試験において使用経験はない）。なお，外国で実施された3～12歳の幼児及び小児患者を対象とした臨床試験では，本剤投与時の感情不安定，敵意，運動過多及び思考障害の発現率がプラセボ群と比較して，有意に高かったと報告されている。				
	8.過量投与 (1)症状 外国においてガバペンチンを49g まで経口投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は，浮動性めまい，複視，不明瞭発語，傾眠状態，嗜眠，軽度の下痢である。 (2)処置				
	(2)その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。				
		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症					過敏症状
皮膚			多汗，蕁麻疹，網状皮斑		そう痒症，発疹
筋・骨格系	CK (CPK) 上昇 (7.5%)		背部痛，腰痛		
中枢・末梢神経系	ジスキネジア (17.5%)，傾眠 (16.8%)，めまい (12.5%)，頭痛 (5.5%)	ジストニア，緊張亢進，舌麻痺，運動過多，ミオクローヌス，声が出にくい，異常感覚，知覚減退，パーキンソニズムの増悪，浮動性めまい		失神	
自律神経系	口内乾燥 (8.3%)	起立性低血圧，高血圧，唾液増加			
感覚器		苦味，眼のちらつき，複視，羞明			霧視，視力低下
精神神経系	食欲不振 (12.2%)，不眠 (6.5%)	不安，神経過敏，気分高揚感，悪夢，早朝覚醒，ねばけ様症状，異夢，徘徊			病的性欲亢進，性欲減退，過食（体重増加），病的賭博，強迫性購買，健忘，不穩

消化管	悪心（29.9%）、嘔気（16.9%）、消化不良（11.9%）、便秘（9.0%）、胃不快感（6.9%）、嘔吐（5.9%）	腹痛、胃潰瘍、口内炎、胃炎、鼓腸放屁、イレウス、上腹部痛		体重減少
	肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇等）		
	内分泌	プロラクチン低下、成長ホルモン上昇		
	代謝	血糖値上昇		
	循環器	心悸亢進、低血圧、動悸		
	泌尿器系	排尿頻回、尿蛋白陽性		
	一般的全身障害	末梢性浮腫、胸痛、倦怠感、疲労感、脱力感、手がビリビリする、転倒、口渇		
	呼吸器	呼吸困難	肺炎、しゃっくり	

の保存を避け、涼しい場所で保存すること。また、内袋開封後は乾燥剤が封入された専用の保管袋に入れ、高温・湿気を避け、涼しい場所で保存すること。

10.その他の注意

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

（注）本剤の効能・効果は「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）」である。

(2)非臨床薬物動態試験において、本薬はラットの眼球に投与後24時間以上にわたって分布したが、投与後 72 時間に眼球から消失することが確認された。また、マウス 3 カ月間、ラット 6 カ月間及びサル 9 カ月間反復投与毒性試験において眼球の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率は、12 週間投与の国内臨床試験ではプラセボ群 3.4%に対し、本剤 600mg/日群では認められず、900mg/日群で 1.7%、1,200mg/日群で 1.8%、長期投与では 3.3%であり、12 週間投与の海外臨床試験では、プラセボ群で認められなかったのに対し、本剤 600mg/日群で 0.6%、1,200mg/日群で 4.1%、1,800mg/日群で 2.6%、2,400mg/日群で 8.9%、長期投与では 1.4%であった。

（注）本剤の承認された 1 日用量は 600mg である。

(3)ラットのがん原性試験（2 年間強制経口投与）において発がん性が認められている。

5,000mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝

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

9.適用上の注意

(1)薬剤交付時：PTP包装の薬剤は PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(2)本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存するよう指導すること。

10.その他の注意

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

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

(3)非臨床薬物動態試験において、本薬はラット、マウス、サルの水晶体に投与後 10～12 時間以上にわたって分布したが、投与 120 時間後に水晶体から消失することがラットで確認され（マウス、サルでは消失時間を検討しなかった）、ラット及びサルの 52 週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。眼

5.高齢者への投与

(1)パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において65歳以上の高齢者で非高齢者に比し、幻覚等の精神症状の発現率が高い傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。幻覚等の精神症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

(2)本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、少量（1日1回0.125mg）か

	露量の 90 倍相当) の用量で膵臓腺房細胞腫瘍 (腺腫あるいは腺癌) の発生が雌雄ともに増加し、その数は雌よりも雄に多かった。2,000mg/kg/day (本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 40 倍相当) の用量では雄においてこの膵臓腺房細胞腫瘍が増加していた。500mg/kg/day (本剤の 1 日臨床用量 600 mg におけるヒト全身曝露量の 10 倍相当) では影響は認められなかった。マウスでは雌雄ともに発がん性は認められなかった。本剤の活性代謝物であるガバペンチンでも雄ラットに 2,000 mg/kg/day (本剤の 1 日臨床用量 600 mg におけるヒト全身曝露量の 40 倍相当) を投与した際に同様の膵臓腺房細胞腫瘍の発生が報告されている。1,000 mg/kg/day (本剤の 1 日臨床用量 600 mg におけるヒト全身曝露量の 30 倍相当) ではこの腫瘍の増加は報告されていない。 (4)臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。	に関する副作用の発現率はプラセボ群より有意に高く、12 週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では 3.7%に対し、本剤 1200mg/日群で 11.6%、1800mg/日群で 7.3%、長期投与では 5.7%であり、12 週間投与の外国臨床試験のプラセボ群では 6.2%に対し、本剤 600mg/日から 1800mg/日投与群で 9.5%から 29.6%、長期投与では 17.3%であった。 (4)がん原性試験 (2 年間経口投与) において、ラットの雄のみに 2000mg/kg/日 (最大臨床用量 2400mg/日におけるヒト全身曝露量 (AUC) の 11 倍に相当) で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は 1000mg/kg/日 (最大臨床用量 2400mg/日におけるヒト全身曝露量の 7 倍に相当) で発生の増加は認められず、また、雌のラット及び雌雄マウスでは発がん性は認められなかった。 (5)臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。 (6)幼若ラットの 7 週間投与試験において、雄の 2000mg/kg/日で前立腺、雌の 1000mg/kg/日以上で副腎の発育抑制が認められた。	ら投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 〔「薬物動態」の項参照〕 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。 〔妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物 (ラット) を用いた生殖発生毒性試験で、次のことが認められている。〕 1)受胎能及び一般生殖能試験 (Seg. I) (2.5mg/kg) で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下が認められている。 2)器官形成期投与試験 (Seg. II) (1.5mg/kg) で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく生存胎児数の減少が認められている。 3)周産期及び授乳期投与試験 (Seg. III) (0.5mg/kg以上) で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく出生児体重の低下が認められている。 (2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 〔ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制することが報告されており、乳汁分泌を抑制する可能性がある。なお、動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが認められている。〕 7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない) 8.過量投与 (1)症状 本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、過度の鎮静、運動過多、幻覚、激越、低血圧等の症状の発現が予想される。 (2)処置 精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。また、胃洗浄、活性炭の使用、輸液の点滴静注、心電図モニター等の適切な処置とともに、一般的な支持療法も考慮すること。なお、血液透析による除去は期待できない。
--	--	---	--

			い。 [「薬物動態」の項参照] 9.適用上の注意 薬剤交付時 (1)PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2)本剤は光に対して不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。 10.その他の注意 ラットのがん原性試験(24ヶ月間混餌投与)において、2mg/kg/日以上 の投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいて本剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が報告されている。
添付文書の 作成年 月日		2011 年 7 月改訂 (第 4 版) (錠剤) 2011 年 7 月作成 (第 1 版) (シロップ剤)	2011 年 4 月改訂 (第 9 版)
備考		—	—

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

本剤の添付文書（案）を以下に示す。

レストレスレッグス症候群治療剤

レグナイト® 錠 300mg

ガバペンチン エナカルビル錠

Regnite® Tablets 300mg

日本標準商品分類番号

●

	錠 300mg
承認番号	●
薬価収載	●年●月
販売開始	●年●月
国際誕生	2011 年 4 月

貯 法: 室温保存

〔開封後は高温・湿気を避けて保存すること。〕

使用期限: ケース等に表示

〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

注 意: 【取扱上の注意】の項参照

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分又はガバペンチンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 高度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満) [活性代謝物であるガバペンチンの排泄が遅延し、血漿中濃度が上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)

【組成・性状】

販売名	有効成分 (1 錠中)	外形 (mm)	重量 (g)	色調	識別コード
レグナイト錠 300mg	ガバペンチン エナカルビル 300mg	 裸錠 直径: 15.1 (長径) 8.0 (短径) 厚さ: 5.7	0.655	白色	731

添加物: グリセリン脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム水和物

【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)

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

【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 600mg を夕食後に経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

中等度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 60mL/min 未満)には 1 日 1 回 300mg を投与する。軽度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 60mL/min 以上 90mL/min 未満)への投与は 1 日 1 回 300mg とし、最大用量は 1 日 1 回 600mg とするが、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 軽度から中等度の腎機能障害患者(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「薬物動態」の項参照)
- (2) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
- (2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (3) 本剤の投与により、霧視、調節障害等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。(「その他の注意」の項参照)

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モルヒネ	本剤の活性代謝物であるガバペンチンの併用によりガバペンチンのC _{max} が24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある。本剤併用時にもガバペンチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので、傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより消化管運動が抑制され、本剤の吸収が増加する可能性がある。

4. 副作用

国内臨床試験のうち、安全性評価症例数 120 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 68 例(56.7%)であり、主なものは浮動性めまい 30 例(25.0%)、傾眠 23 例(19.2%)、悪心 6 例(5.0%)であった。また、海外臨床試験のうち、安全性評価症例数 736 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 401 例(54.5%)であり、主なものは傾眠 142 例(19.3%)、浮動性めまい 81 例(11.0%)であった。

(1) 重大な副作用(類薬)

本剤の活性代謝物であるガバペンチンで以下の重大な副作用が報告されている。

- 1) 急性腎不全: 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群): 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 薬剤性過敏症症候群: 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害等の臓器障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 4) 肝炎、肝機能障害、黄疸: 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

「最新の添付文書を参照すること」

(2) その他の副作用

	5% 以上	1 ～ 5% 未満	1% 未満
血液及びリンパ系障害			好酸球数増加、血小板数増加
心臓障害			動悸
耳及び迷路障害		回転性めまい	
眼障害			霧視
胃腸障害		悪心、口内乾燥、下痢、便秘	鼓腸、消化不良、腹部不快感、嘔吐、上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患
全身障害及び投与局所様態		疲労、易刺激性、体重増加	異常感、酩酊感、末梢性浮腫、倦怠感、無力症、体重減少
肝胆道系障害			ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、AST (GOT) 上昇
代謝及び栄養障害		CK (CPK) 上昇	食欲亢進、尿酸上昇
筋骨格系及び結合組織障害			四肢痛、筋肉痛、筋痙攣、関節痛、背部痛
神経系障害	傾眠 (19.3%)、浮動性めまい (13.0%)	頭痛、鎮静、平衡障害	注意力障害、錯感覚、振戦、嗜眠、味覚異常、構語障害、運動失調
精神障害		失見当識、うつ病、不眠症、不安、リビドー減退	異常な夢
腎及び尿路障害			BUN 上昇
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症
血管障害			高血圧

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量を調節するなど慎重に投与すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットで胎盤及び胎児へ移行することが報告されている。さらに、妊娠ラット及び妊娠ウサギに投与した際に母動物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。また、早産あるいは流産（ウサギ）、胎児の低体重（ラット及びウサギ）、新生児の生存率低下及び低体重（ラット）が認められている。〕
- (2) **授乳婦**：授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

- (1) **症状**：外国において本剤を 6g まで投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は、精神運動制止遅滞、回転性めまい、鎮静及び傾眠である。
- (2) **処置**：対症療法を行う。本剤の活性代謝物であるガバペンチンは血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

9. 適用上の注意

- (1) **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

- (2) **服用時**：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのまままずに服用するよう指導すること。〔割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われるおそれがある。〕
- (3) **保存時**：本品の品質は熱・湿気の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しい場所で保存すること。また、内袋開封後は乾燥剤が封入された専用の保管袋に入れ、高温・湿気を避け、涼しい場所で保存すること。

10. その他の注意

- (1) 海外で実施された本剤の活性代謝物であるガバペンチンを含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95% 信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている^(注)。
 (注)本剤の効能・効果は「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）」である。
- (2) 非臨床薬物動態試験において、本薬はラットの眼球に投与後 24 時間以上にわたって分布したが、投与後 72 時間に眼球から消失することが確認された。また、マウス 3 カ月間、ラット 6 カ月間及びサル 9 カ月間反復投与毒性試験において眼球の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率は、12 週間投与の国内臨床試験ではプラセボ群 3.4% に対し、本剤 600mg/ 日群では認められず、900mg/ 日群で 1.7%、1,200mg/ 日群で 1.8%、長期投与では 3.3% であり、12 週間投与の海外臨床試験では、プラセボ群で認められなかったのに対し、本剤 600mg/ 日群で 0.6%、1,200mg/ 日群で 4.1%、1,800mg/ 日群で 2.6%、2,400mg/ 日群で 8.9%、長期投与では 1.4% であった。
 (注)本剤の承認された 1 日用量は 600mg である。
- (3) ラットのがん原性試験（2 年間強制経口投与）において発がん性が認められている。
 5,000mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 90 倍相当）の用量で膵臓腺房細胞腫瘍（腺腫あるいは腺癌）の発生が雌雄ともに増加し、その数は雌よりも雄に多かった。2,000mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 40 倍相当）の用量では雄においてこの膵臓腺房細胞腫瘍が増加していた。500mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 10 倍相当）では影響は認められなかった。マウスでは雌雄ともに発がん性は認められなかった。本剤の活性代謝物であるガバペンチンでも雄ラットに 2,000mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 40 倍相当）を投与した際に同様の膵臓腺房細胞腫瘍の発生が報告されている。1,000mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 30 倍相当）ではこの腫瘍の増加は報告されていない。
- (4) 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

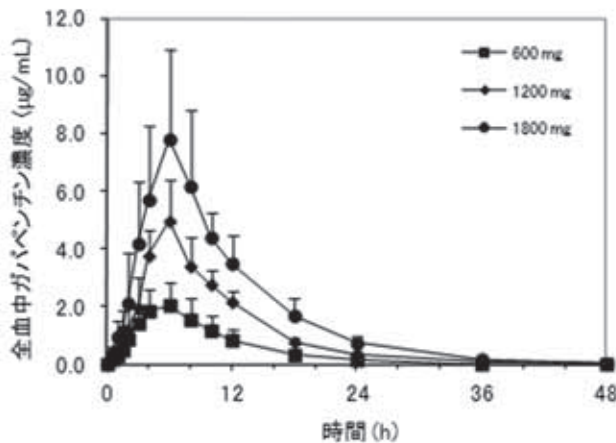
健康成人（各投与量 6 例）に本剤 600、1,200 あるいは 1,800mg を空腹時に単回経口投与したとき、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの全血中濃度は投与後 4 ～ 6 時間で最高値に達し、消失半減期は 4 ～ 6 時間であった。ガバペンチンの C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って上昇した。なお、未変化体としては全血中にほとんど存在しなかった。

単回投与時の全血中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUCinf ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
600mg	6	2.47 0.76	4.35 1.35	4.89 0.27	21.3 6.24
1,200mg	6	5.08 1.26	5.67 0.82	5.31 0.88	47.1 6.12
1,800mg	6	8.59 2.45	4.52 1.25	5.68 0.91	83.3 16.6

(平均値 標準偏差)

単回投与時の全血中ガバペンチン濃度推移



平均値 + 標準偏差で表示

(2) 反復投与 (外国人データ) ²⁾

健康成人 10 例に本剤 1,200mg を 1 日 1 回、食後に 5 日間反復経口投与したときの最終投与時では、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの全血中濃度は投与後 5.2 時間で最高値に達し、消失半減期は 5.6 時間であった。

反復投与時の全血中ガバペンチンの薬物動態パラメータ (外国人データ)

Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC τ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
6.10 1.29	5.20 1.14	5.64 1.08	63.9 11.7

(平均値 標準偏差, n=10)

(3) レストレスレッグス症候群患者 (外国人データ) ³⁾

レストレスレッグス症候群患者に本剤 600、1,200、1,800 あるいは 2,400mg を 1 日 1 回、食後に反復経口投与したときの血漿中ガバペンチン濃度は、投与 4 週目及び 12 週目で明らかな変化は認められず、投与後 6～9 時間の間に最高値を示し、消失半減期は 5～7 時間であった。ガバペンチンの Cmax 及び AUC は用量にほぼ比例して上昇した。

レストレスレッグス症候群患者に 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 12 週目に
おける定常状態での血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータ (外国人データ)

投与量	n	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC $_{24h}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
600mg	32	4.14 1.19	6.96 3.76	6.27 1.77	51.4 16.5
1,200mg	30	7.15 2.76	8.72 3.68	6.63 2.23	95.7 38.5
1,800mg	30	12.0 3.83	8.00 2.58	5.89 1.36	146 41.4
2,400mg	31	13.3 3.83	8.13 3.20	6.09 1.28*	173 54.4*

血漿中濃度を基に算出した薬物動態パラメータ (平均値 標準偏差)

※ n=30

(4) 食事の影響 ⁴⁾

健康成人 18 例において、食後 (高脂肪食) に本剤 1,200mg を単回経口投与したときの Cmax 及び AUC は空腹時に比べ約 40% 上昇した。

空腹時及び食後投与時の血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUCinf ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
空腹時投与	5.49 1.25	5.3 1.2	5.8 0.8	55.3 10.2
食後投与	7.55 0.92	6.1 1.7	5.1 0.4	76.2 6.7

血漿中濃度を基に算出した薬物動態パラメータ (平均値 標準偏差, n=18)

2. 吸収 ¹⁾

健康成人 6 例に本剤 1,800mg を食後に単回経口投与したときのガバペンチンとしての平均累積尿中排泄率は 73% であり、本剤経口投与時の吸収率は良好であると考えられた。

3. 分布

健康成人 (各投与量 12 例) に用量を漸増して本剤 1,200 あるいは 1,800mg を 1 日 2 回、食後に反復経口投与したときの定常状態でのガバペンチンの全血中濃度に対する血漿中濃度の比は 1.09 であった ⁵⁾。また、ガバペンチンの血漿蛋白との結合率は 3% 未満と低いことが報告されている ⁶⁾。

4. 代謝 ^{7, 8, 9)}

本剤は消化管上皮細胞内あるいは肝臓等に存在しているカルボキシルエステラーゼにより速やかに加水分解され、活性代謝物であるガバペンチンとなる。本剤の未変化体は CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 のいずれによっても代謝を受けず、また阻害活性を示さなかった (*in vitro* 試験)。本剤の未変化体あるいはガバペンチンは、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった (*in vitro* 試験)。

5. 排泄 (外国人データ) ¹⁰⁾

健康成人 6 例に本剤の ¹⁴C- 標識体 600mg を食後に単回経口投与したとき、投与した総放射能の 94.1% が尿中へ、5.2% が糞中へ排泄された。血液及び尿中総放射能の大部分は本剤の活性代謝物であるガバペンチンであり、本剤の主な排泄経路はガバペンチンとしての腎臓からの尿中排泄であると考えられた。

6. 相互作用 (外国人データ)

(1) ナプロキセン ²⁾

健康成人 10 例を対象に、ナプロキセン (1 回 500mg、1 日 2 回投与) と本剤 (1 回 1,200mg、1 日 1 回食後投与) を 5 日間反復経口投与したとき、本剤はナプロキセンの薬物動態に影響を及ぼさず、またナプロキセンも本剤投与時のガバペンチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) シメチジン ¹¹⁾

健康成人 12 例を対象に、シメチジン (1 回 400mg、1 日 4 回投与) と本剤 (1 回 1,200mg、1 日 1 回食後投与) を反復経口投与したとき、本剤単独投与時と比較してガバペンチンの AUC τ は 24% 増加したが、Cmax は変化しなかった。また、本剤の投与はシメチジンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

7. 腎機能障害患者 ¹²⁾

腎機能の異なる被験者 (12 例) に本剤 600mg を食後に単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴って血漿中ガバペンチンの消失半減期が延長し、Cmax 及び AUC が増加した。また、各被験者の経口クリアランス (CL/F) 及び腎クリアランス (CLr) と腎機能の指標であるクレアチニンクリアランス (Ccr) の間には相関関係が認められ、Ccr の低下に伴って CL/F 及び CLr が低下した。

腎機能の異なる被験者に本剤 600mg を食後単回経口投与したときの
血漿中及び尿中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

腎機能分類 (Ccr : mL/min)	正常者 [※] (Ccr $\geq$ 90)	軽度障害患者 (90 > Ccr $\geq$ 60)	中等度障害患者 (60 > Ccr $\geq$ 30)	高度障害患者 [※] (30 > Ccr $\geq$ 15)
n	1	4	6	1
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	4.35	4.94 1.37	6.46 1.48	8.70
Tmax (h)	8.0	7.3 1.5	10.5 4.4	8.1
AUCinf ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	59.0	72.0 12.7	165.6 35.3	235.4
$t_{1/2}$ (h)	7.4	8.3 1.6	14.7 3.4	16.4
CL/F (L/h)	5.29	4.45 0.81	1.96 0.40	1.33
V _d /F (L)	56.2	54.4 19.8	40.6 8.8	31.5
CLr (L/h)	4.11	3.31 0.23	1.62 0.30	0.79

血漿中濃度を基に算出した薬物動態パラメータ (平均値 標準偏差)

※腎機能正常者と高度障害患者は 1 例のみであるため要約統計量を算出せず

8. 血液透析患者¹²⁾

血液透析患者(6例)に本剤 600mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中ガバペンチン濃度は 12 時間で最高値に達し、Cmax は 9.47µg/mL であった。3～4 時間の血液透析により投与量の 44.9% が透析液中に排泄された。透析中の血漿中ガバペンチンの消失半減期は 3.7 時間、透析クリアランスは 167.7mL/min であり、ガバペンチンは血液透析により除去された。

(注)本剤の承認用法・用量は 1 日 1 回 600mg である。

【臨床成績】

1. 国内試験¹³⁾

レストレスレッグス症候群患者 469 例を対象とした 12 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果、主要評価項目である最終観察時の IRLS(International Restless Legs Syndrome Rating Scale)合計スコアの変化量は、プラセボ群 -8.96 7.286、本剤 600mg 群 -11.10 7.921 であり、プラセボ群との差とその 95% 信頼区間は -2.14[-4.097、-0.189]であった。

2. 外国試験

(1) 第Ⅲ相試験¹⁴⁾

レストレスレッグス症候群患者 322 例を対象とした 12 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果、主要評価項目である最終評価時の IRLS 合計スコアの変化量はプラセボ群 -9.8 7.69、本剤 600mg 群 -13.8 8.09 であり、プラセボ群と本剤 600mg 群の対比較において、統計学的な有意差が認められた(p<0.0001、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率は、プラセボ群で 44.8%(43/96 例)、600mg 群で 72.8%(83/114 例)、オッズ比とその 95% 信頼区間は 3.322[1.841、5.992]であり、プラセボ群と本剤 600mg 群の対比較において、統計学的な有意差が認められた(p<0.0001、投与群及びブ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)。

(2) 長期投与試験¹⁵⁾

レストレスレッグス症候群患者を対象として本剤 600～1,800mg を 52 週間投与した結果、IRLS 合計スコアの推移は下表のとおりであった。

(注：本剤の承認用法・用量は 1 日 1 回 600mg である。)

IRLS 合計スコアの推移(安全性解析対象集団)

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	5.03		
0 週時 ^{b)}	573	10.4	8.13	-12.8	8.64
1 週時	546	9.0	7.50	-14.2	8.19
4 週時	526	7.5	7.24	-15.7	7.77
12 週時	472	7.1	7.23	-16.1	8.14
24 週時	444	6.9	7.14	-16.4	7.71
52 週時	379	6.5	7.40	-16.8	8.21
最終評価時 (LOCF)	573	8.0	8.29	-15.2	8.85

a) 先行試験におけるベースライン値

(平均値 標準偏差)

b) 本試験におけるベースライン値

【薬効薬理】

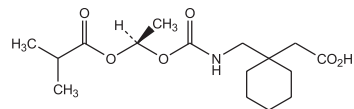
ガバペンチン エナカルビルはプロドラッグであり、体内で速やかに加水分解され、活性代謝物のガバペンチンを生成する。ガバペンチンのレストレスレッグス症候群に対する作用機序の詳細は不明であるが、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合すること¹⁶⁾により、前シナプスでカルシウムイオンの流入を抑制して興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する¹⁷⁾という作用機序が寄与しているものと推察される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ガバペンチン エナカルビル(Gabapentin Enacarbil)

化学名：(1-{{[(1*RS*)-1-[(2-Methylpropanoyl)oxy]ethoxy}carbonyl]amino}methyl)cyclohexyl)acetic acid

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₁₆H₂₇NO₆

分子量：329.39

融点：約 67℃

性状：ガバペンチン エナカルビルは白色の結晶又は粉末である。アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、水に極めて溶けにくい。また、吸湿性を認めない。

【取扱い上の注意】

注意：

- (1)本品は熱により黄変することがあるので、高温での保存を避け、涼しい場所で保存すること。
- (2)内袋開封後は乾燥剤が封入された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こと。
- (3)PTP 包装から取り出し無包装状態で高温・多湿下の条件に放置すると、品質の低下が認められるため、分包しないこと。

【包装】

錠 300mg：56 錠(14 錠 4)、560 錠(14 錠 40)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 社内報告書(健康成人・単回投与試験)
- 2) 社内報告書(健康成人・薬物相互作用検討試験)
- 3) 社内報告書(レストレスレッグス症候群患者(外国人)・第Ⅱ相二重盲検比較試験)
- 4) 社内報告書(健康成人・食事の影響検討試験)
- 5) 社内報告書(健康成人・反復投与試験)
- 6) Radulovic, L. L. et al.: Drug. Metab. Dispos. 23: 441, 1995.
- 7) Cundy, C. K. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 311: 315, 2004.
- 8) 社内報告書(In vitro 代謝及び蛋白結合率検討試験)
- 9) 社内報告書(In vitro 酵素誘導検討試験)
- 10) 社内報告書(健康成人・マスバランス試験)
- 11) 社内報告書(健康成人・薬物相互作用検討試験)
- 12) 社内報告書(腎機能障害患者・薬物動態検討試験)
- 13) 社内報告書(レストレスレッグス症候群患者・第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験)
- 14) 社内報告書(レストレスレッグス症候群患者(外国人)・第Ⅲ相二重盲検比較試験)
- 15) 社内報告書(レストレスレッグス症候群患者(外国人)・長期投与試験)
- 16) Marais, E. et al.: Mol. Pharmacol. 59: 1243, 2001.
- 17) Fink, K. et al.: Br. J. Pharmacol. 130: 900, 2000.

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部 DI センター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号

☎ 0120-189-371

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

提携



1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及び用法・用量

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）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は，国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し，基準を満たす場合にのみ投与すること。

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600mgを夕食後に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 60mL/min 未満）には1日1回300mgを投与する。軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 60mL/min 以上 90mL/min 未満）への投与は1日1回300mgとし，最大用量は1日1回600mgとするが，増量に際しては副作用発現に留意し，患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。（「慎重投与」，「薬物動態」の項参照）

1.8.2.2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠

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 600mg を夕食後に経口投与する。
--

設定根拠

レストレスレッグス症候群（RLS）は中枢神経系の障害に起因すると考えられ、四肢（主に脚部）に生じる不快な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する。また、上記の主症状に付随して睡眠中の周期的な四肢の動きや不随意運動、火照りや痛み等、患者ごとに訴えの異なる様々な異常感覚もみられる。こうした脚を動かしたくなる症状や不快な異常感覚は夜間に増悪し、入眠や睡眠を妨げることから慢性の倦怠感や不眠症状を訴える患者が多く、1990年にアメリカ睡眠障害連合会が中心となって作成された睡眠障害国際分類の中では睡眠異常の一つに分類されている。国内においても、2002年に策定された「睡眠障害の対応と治療ガイドライン」では睡眠障害として扱われている。

2004年にRLS財団（米国）より発表されたRLS治療アルゴリズムでは、RLSを間欠性、持続性、治療抵抗性に分類し、症状や病態に応じてそれぞれ推奨される薬物療法を紹介している。RLS治療アルゴリズムではドパミンアゴニストを第一選択薬として位置付けているが、症状や病態によっては、ガバペンチンやベンゾジアゼピン製剤、オピオイド製剤等の作用メカニズムの異なる薬剤を選択することが推奨されている。

本剤の活性本体であるガバペンチンは、米国Pfizer社が創製した薬剤である。国内においては「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月に製造販売承認されている。また、RLSを対象とした臨床試験でその治療効果が報告されており、前述のとおり、欧米で参照されているRLS治療アルゴリズムでは、ガバペンチンはドパミンアゴニストやオピオイド製剤とともにRLSにおける薬剤治療の選択肢の一つとして紹介されている。ガバペンチンの薬物動態については、種々報告されているが、経口投与時の吸収のバラツキが大きいことがよく知られている。また、経口投与時の用量依存性は確保できるが、薬物吸収トランスポーターの飽和による臨床用量付近での吸収の飽和が認められ、個体によっては投与量を増加しても期待する臨床効果が得られないという難点が明らかにされている。

本剤は、米国XenoPort社により、ガバペンチンの薬物動態上の欠点を克服する目的で創製されたガバペンチンの透過改善型の新規プロドラッグである。本剤は、消化管内で安定かつ、消化管全体に存在する高容量輸送系から能動的に吸収され、生体内で直ちに加水分解を受けガバペンチンに変換されるように設計されている。実際に、本剤経口投与時の血中ガバペンチン濃度は用量依存的であることが確認されている。

以上のとおり、本剤は薬物動態プロファイルの改善により安定した臨床効果が期待されるガバペンチンのプロドラッグであり、RLS 治療アルゴリズムの選択肢の一つになる可能性があることから、RLS 患者を対象に臨床試験を実施した。

なお、RLS には大きく分けて特発性（一次性）RLS と二次性 RLS の 2 種類が存在する。特発性 RLS とは、RLS に対して併存する原因が確認されていないものであり、二次性 RLS とは、他の疾患や症状、状態、薬物療法等、RLS の原因となるものが確認されているものである。RLS の治療アルゴリズムでは RLS は症状の頻度あるいは薬物治療に対する反応性によって「間欠性 RLS」、「持続性 RLS」、「治療抵抗性 RLS」に分類されているが、特発性 RLS と二次性 RLS の区別はされていない。したがって、二次性 RLS も症状発現の頻度によって「間欠性 RLS」あるいは「持続性 RLS」のいずれかに分類され、特発性 RLS と同様の薬物治療が行われている。このように、医療現場で治療アルゴリズムに従った治療が行われていることを考慮すると、特発性 RLS と二次性 RLS の薬物治療に対する反応性に違いはないと考えられるが、本剤の臨床試験では特発性 RLS 患者を主な対象としており、二次性 RLS 患者が組み入れられることをできる限り避けるよう除外基準を設定した。その理由は、本剤の国内における臨床開発では、ブリッジング戦略により海外臨床データを活用する臨床開発計画を立案していたため、海外で実施したブリッジング対象試験 [XP053] の選択・除外基準に、国内で実施するブリッジング試験 [CL-0003] の選択・除外基準を極力合わせる必要があったこと、また、RLS に対する本剤の有効性の検証を目的としており、合併している疾患の影響が大きい二次性 RLS 患者を除外する必要があると考えたためである。したがって、鉄欠乏性貧血患者、慢性腎不全患者、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。

また、RLS の重症度についても、前述のとおりブリッジング対象試験 [XP053] とブリッジング試験 [CL-0003] の選択・除外基準を合わせる必要があったことから、ブリッジング試験 [CL-0003] でも IRLS スコアが 15 点以上の中等度から高度の RLS 患者を対象とした。

（1）有効性の成績

本剤の臨床中心用量を 1200 mg と想定し、臨床開発計画を立案した。

本剤の有効性は、国内外で実施した合計 10 の臨床試験（海外第 II 相試験 4 試験 [XP021, XP045, XP081, XP083]、国内第 II/III 相比較試験 [CL-0003]、海外第 III 相試験 3 試験 [XP052, XP053, XP060]、国内長期投与試験 [CL-0005]、海外長期投与試験 [XP055]）で検討した。

このうち、国内第 II/III 相比較試験 [CL-0003] は、海外臨床試験成績を国内に外挿するために実施したブリッジング試験であり、ブリッジング対象試験は海外第 III 相比較試験 [XP053] である。「2.5.4.3 ブリッジングの成立について」に示したとおり、ブリッジングの成立条件はすべて満たしており、ブリッジングは成立したと判断した。このブリッジング試験（国内第 II/III 相比較試験 [CL-0003]）とブリッジング対象試験（海外第 III 相比較試験 [XP053]）、これらとほぼ同様の試験方法で有効性を検討した海外臨床試験 2 試験（海外第 II 相比較試験 [XP081]、海外第 III 相比較試験 [XP052]）の合計 4 試験を、本剤の RLS に対する「有効性評価の主要な試験」と位置付けた。これら有効性評価の主要な試験では、いずれもプラセボを対照に 12 週間投与により本剤の

有効性を検討した。その他の海外臨床試験である海外第 II 相比較試験 [XP021]，海外第 II 相比較試験 [XP045]，海外第 II 相運転操作試験 [XP083] 及び海外第 III 相メンテナンス試験 [XP060] は，主要な試験とは目的やデザインが異なるため，本剤の有効性評価に際しては補助的な位置付けとした。また，国内外の長期投与試験（CL-0005，XP055）は非盲検試験であり，長期投与时（52 週間）の有効性を評価した。

本剤の RLS に対する有効性を評価するために用いた試験のうち，有効性評価の主要な試験（CL-0003，XP053，XP052，XP081）及び長期投与試験（CL-0005，XP055）の概略を表 1.8-1 に示す。

表 1.8-1 有効性評価の主要な試験及び長期投与試験の概略

試験番号 (実施地域) 試験名	デザイン	投与量	投与 期間	投与方法	有効性解析 対象集団の 患者数
有効性評価の主要な試験					
CL-0003（国内） ブリッジング試験：国内第 II/III 相比較試験	ランダム化二重盲検 群間比較	プラセボ，600，900， 1200mg	12 週間	1 日 1 回， 夕食後経口投与	468 例
XP053（海外） ブリッジング対象 試験：海外第 III 相比較試験	ランダム化二重盲検 群間比較	プラセボ，600， 1200mg	12 週間	1 日 1 回， 午後 5 時に食事と ともに経口投与	321 例
XP052（海外） 海外第 III 相比較 試験	ランダム化二重盲検 群間比較	プラセボ，1200mg	12 週間	1 日 1 回， 午後 5 時に食事と ともに経口投与	220 例
XP081（海外） 海外第 II 相比較 試験	ランダム化二重盲検 群間比較	プラセボ，600，1200， 1800，2400mg	12 週間	1 日 1 回， 午後 5 時に食事と ともに経口投与	211 例
長期投与試験					
CL-0005（国内） 国内長期投与試験	非盲検	1200mg 1500mg への増量， 900mg への減量可	52 週間	1 日 1 回， 夕食後経口投与	181 例
XP055（海外） 海外長期投与試験	非盲検	1200mg 1800mg への増量， 600mg への減量可	52 週間	1 日 1 回， 午後 5 時に食事と ともに経口投与	573 例

投与期間には漸増期を含み，漸減期を含まない。

本剤の国内外の臨床試験の用法設定に際しては，ガバペンチンの用法を参考にした。すなわち，ガバペンチンでは，投与初期に眠気，ふらつき等の症状が現れることがあり，加えて服薬を急に中止すると不安，吐き気，痛み，発汗等が起こる可能性があると報告されている。また，てんかん治療において，連用中における投与量の急激な減量ないし投与を中止する場合には，てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態が現れることがあるため，投与を中止する場合には，最低 1 週間をかけて徐々に減量するなど慎重に行うことと添付文書に記載されている。本剤はガバペンチンのプロドラッグであることから，ガバペンチンの用法を参考とし，漸増期 [3 日間（ただし，海外第 II 相比較試験 [XP081] は 3～9 日間）] 及び漸減期（1 週間）を設定した。

また、海外臨床試験（XP053, XP052, XP081, XP055）では午後 5 時に食事とともに投与し、国内臨床試験（CL-0003, CL-0005）では夕食後に投与した。本剤の投与時期を午後 5 時又は夕食後とした理由は、RLS が夜間安静時（特に睡眠時間帯）に増悪する疾患であり、RLS 症状により睡眠障害を引き起こすことから、本剤投与後の血中ガバペンチン濃度の高い時間帯と RLS 症状が発現しやすい時間帯を一致させることにより、より効果的に RLS 症状を抑制するためである。日本人健康成人を対象に本剤 1200 mg を 1 日 2 回、それぞれ食後に反復投与したときの血漿中ガバペンチンの T_{max} （平均値 ± 標準偏差）は 5.77 ± 1.00 時間であった（2.7.2.2.2.1.2 第 I 相反復投与試験 [XP073/CL-0002] 参照）。このことから、夜間安静時（特に睡眠時間帯）に血中ガバペンチン濃度が高い時間帯を一致させるために、本剤を午後 5 時又は夕食後に投与することは適切であると考えられた。また、本剤投与後の血漿中ガバペンチンの薬物動態には食事の影響が認められ、食後投与時の空腹時投与に対する C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比はそれぞれ 1.400 及び 1.414 と、食後投与により曝露量が増加することが確認されている（2.7.1.2.5 国内食事の影響検討試験 [CL-0014] 参照）。したがって、本剤の曝露量を安定させるためには、本剤は食後投与とすることが適切と考えられた。なお、海外臨床試験では本剤を午後 5 時に食事とともに投与したが、国内臨床試験では夕食後の投与とした。これは日本人の生活習慣を考慮すると、午後 5 時に食事とともに服薬することが困難と判断されたためであるが、本剤の薬物動態からは、夕食後の投与であっても就寝時間帯の血中ガバペンチン濃度は十分に高い濃度を維持すると考えられることより、有効性評価に及ぼす影響は少ないと判断した。

また、ブリッジング対象試験である海外第 III 相比較試験 [XP053] ではプラセボ、600 及び 1200 mg 群が設定されたため、ブリッジング試験である国内第 II/III 相比較試験 [CL-0003] では同様の投与群を設定するとともに、海外第 II 相比較試験 [XP045] の成績では、1200 mg 群で浮動性めまい及び傾眠がやや多く認められたため、安全性の観点から 900 mg 群を追加した。

国内外で実施した臨床試験のうち有効性評価に用いた主要な試験（CL-0003, XP053, XP052, XP081）におけるベースラインに対する治療期最終観察時の International Restless Legs Syndrome Rating Scale スコア（IRLS スコア）変化量、並びに医師及び患者による概括有効性評価（ICGI 及び PCGI）における有効率の結果を、表 1.8-2 及び表 1.8-3 に示す。

表 1.8-2 治療期最終観察時の IRLS スコア変化量

投与群	項目	国内臨床試験	海外臨床試験		
		ブリッジング試験 [CL-0003]	ブリッジング対象試験 [XP053]	第 III 相比較試験 [XP052]	第 II 相比較試験 [XP081] ^a
プラセボ	症例数	116	96	108	40
	平均値 ± 標準偏差	-8.96 ± 7.286	-9.8 ± 7.69	-8.8 ± 8.63	-9.3 ± 8.13
600mg	症例数	120	114	-	47
	平均値 ± 標準偏差	-11.10 ± 7.921	-13.8 ± 8.09	-	-13.8 ± 9.48
	プラセボとの差 ^b	-2.14	-4.3	-	-
	両側 95% 信頼区間 ^b	下限	-4.097	-6.4	-
		上限	-0.189	-2.3	-
	P 値 ^b	- ^c	<0.0001 ^d	-	-
900mg	症例数	119	-	-	-
	平均値 ± 標準偏差	-10.28 ± 7.750	-	-	-
	プラセボとの差 ^b	-1.32	-	-	-
	両側 95% 信頼区間 ^b	下限	-3.255	-	-
		上限	0.614	-	-
	P 値 ^b	0.052	-	-	-
1200mg	症例数	113	111	112	43
	平均値 ± 標準偏差	-11.38 ± 8.297	-13.0 ± 9.12	-13.2 ± 9.21	-13.8 ± 9.84
	プラセボとの差 ^b	-2.42	-3.5	-4.0	-
	両側 95% 信頼区間 ^b	下限	-4.455	-5.6	-6.2
		上限	-0.392	-1.3	-1.9
	P 値 ^b	0.011	0.0015	0.0003	-
1800mg	症例数	-	-	-	37
	平均値 ± 標準偏差	-	-	-	-13.9 ± 8.70
2400mg	症例数	-	-	-	44
	平均値 ± 標準偏差	-	-	-	-12.9 ± 9.52

a：検定を実施していない

b：国内臨床試験：Williams の多重比較法（有意水準：片側 0.025）。両側 95%信頼区間は、正規近似により算出（プラセボ群と各本剤投与群の 2 群のデータから算出）。

海外臨床試験：共分散分析（説明変数：投与群，IRLS スコアのベースライン値及び施設。検定の多重性は考慮せず。有意水準：両側 0.05）

c：Williams の多重比較法のため，検定対象外

d：副次評価項目

表 1.8-3 治療期最終観察時の医師及び患者による概括有効性評価（ICGI 及び PCGI）の有効率

評価項目	投与群	項目	国内臨床試験	海外臨床試験		
			ブリッジング試験 [CL-0003]	ブリッジング対象試験 [XP053]	第 III 相比較試験 [XP052]	第 II 相比較試験 [XP081] ^a
医師による概括有効性評価（ICGI）	プラセボ	症例数	116	96	108	40
		有効率	44.8%	44.8%	38.9%	45.0%
	600mg	症例数	120	114	–	47
		有効率	65.8%	72.8%	–	63.8%
		P 値 ^b	<0.001	<0.0001	–	–
	900mg	症例数	119	–	–	–
		有効率	52.9%	–	–	–
		P 値 ^b	0.014	–	–	–
	1200mg	症例数	113	111	109	43
		有効率	62.8%	77.5%	76.1%	65.1%
		P 値 ^b	0.003	<0.0001	<0.0001	–
	1800mg	症例数	–	–	–	37
		有効率	–	–	–	73.0%
	2400mg	症例数	–	–	–	44
		有効率	–	–	–	81.8%
患者による概括有効性評価（PCGI）	プラセボ	症例数	116	96	108	40
		有効率	44.0%	47.9%	42.6%	35.0%
	600mg	症例数	120	114	–	47
		有効率	65.8%	78.9%	–	63.8%
		P 値 ^b	<0.001	<0.0001	–	–
	900mg	症例数	119	–	–	–
		有効率	52.1%	–	–	–
		P 値 ^b	0.012	–	–	–
	1200mg	症例数	113	111	110	43
		有効率	61.9%	74.8%	73.6%	69.8%
		P 値 ^b	0.003	<0.0001	<0.0001	–
	1800mg	症例数	–	–	–	37
		有効率	–	–	–	78.4%
	2400mg	症例数	–	–	–	44
		有効率	–	–	–	77.3%

a：検定を実施していない

b：国内臨床試験：Shirley-Williams の多重比較法（有意水準：片側 0.025）

海外臨床試験：ロジスティック回帰分析（説明変数：投与群及び施設。検定の多重性は考慮せず。有意水準：両側 0.05）

国内のブリッジング試験 [CL-0003] では、Williams の多重比較の結果、最終観察時の IRLS スコア変化量で 1200 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。なお、ブリッジング試験 [CL-0003] では、Williams の多重比較において 900 mg 群でプラセボ群に対する有意差がみられなかったため、ステップダウン検定手順により 600 mg 群とプラセボ群の検定は実施されなかったが、600 mg 群とプラセボ群との平均値の差及びその両側 95%信頼区間は-2.14 及び-4.097～-0.189 であり、信頼区間の上限は 0 を下回っていた。したがって、検定の多重性を考慮していない探索的な検討ではあるものの、600 mg 群はプラセボ群に対し優越性が示唆される成績と考えられた。また、ICGI での有効率は、600 mg 群、900 mg 群、1200 mg 群のいずれの投与群でもプラセボ群に対する優越性が認められており、本剤は 600 mg 以上の用量範囲で RLS に対し有効であると考えられた。

海外のブリッジング対象試験 [XP053] では、最終観察時の IRLS スコア変化量で、600 mg 群、1200 mg 群ともにプラセボ群に対し優越性が認められ、さらに ICGI での有効率も 600 mg 群、1200 mg 群ともにプラセボ群に対し優越性が認められており、本剤が 600～1200 mg の用量範囲で RLS に対し有効であることを示唆する結果であった。海外第 III 相比較試験 [XP052] でもブリッジング対象試験 [XP053] と同様の成績が得られており、本剤 1200 mg の RLS に対する有効性が示された。さらに、海外第 II 相比較試験 [XP081] でも IRLS スコア変化量、ICGI における本剤群での有効率はともにプラセボ群より数値的に上回っており、検定は実施されていないが、ブリッジング対象試験 [XP053] の成績と同様の結果であると考えられた。

以上の臨床試験の成績に加えて、最終観察時の IRLS スコア変化量について、ブリッジング試験 [CL-0003] 及びブリッジング対象試験 [XP053] のデータを含めた併合データに基づいて IRLS スコア変化量に対する本剤の用量反応性の検討を行ったところ、対比統計量に基づく考察から、ブリッジング試験 [CL-0003]、ブリッジング対象試験 [XP053]、並びにこれら 2 試験を併合したデータのいずれでも、IRLS スコア変化量に対する本剤の効果は 600 mg から認められることを示唆する結果が得られた（2.7.3.4.1 情報量基準を用いたモデル選択による用量反応関係の検討参照）。

また、ブリッジング試験 [CL-0003] において、主解析である IRLS スコア変化量の最終観察時における評価（LOCF：Last Observation Carried Forward に基づき中止時のデータを最終観察データとして補完した解析）とは別に反復測定混合効果モデル解析（Mixed-effect Model Repeated Measures analysis, 以下 MMRM と略）を行い、IRLS スコアに対する投与群効果を経時的に検討することによって、600 mg 群の平均効果と比較して 900 mg 群が同様の効果を示しており、1200 mg 群の平均効果はその他の本剤群の平均効果よりも高いことが示された（2.7.3.3.5.3.3 反復測定混合効果モデルに基づく分析参照）。さらに、MMRM の推定値から経時的な平均効果をみると、IRLS スコアが 30 を超える重症度の高い患者に対しては、600 mg 群と比較して 900 mg 群及び 1200 mg 群の治療効果が高いと推察された（2.7.3.4.2 ブリッジング試験 [CL-0003] における経時測定データに基づく用量反応関係の検討参照）。

以上より、本剤は 600～1200 mg の用量範囲で RLS に対して有効であり、重症度の高い患者に対しては 600 mg と比較して 900 mg 及び 1200 mg の治療効果が高いと考えられた。

また、国内長期投与試験 [CL-0005] では、1 日基本用量を 1200 mg として 52 週間投与（12 週時点で 900 mg へ減量又は 1500 mg へ増量が可能）したところ、IRLS スコアは継続的に減少し、ベースラインに対する治療期最終観察時の IRLS 変化量（平均値）は -16.25 と大きな改善を示した。ICGI による有効率は高く、77.3%であった。また、長期投与による効果の減弱は認められなかった。

海外長期投与試験 [XP055] では、本剤 1200 mg を 1 日 1 回、52 週間投与（治験責任（分担）医師の判断で 600 mg へ減量又は 1800 mg へ増量が可能）したところ、先行試験（XP052, XP053, XP081, XP083）でのベースラインからの平均変化量（平均値）は -15.2 と大きな改善を示した（表 1.8-4）。ICGI による有効率は高く、84.8%であった。また、長期投与による効果の減弱は認められなかった。

表 1.8-4 IRLS 合計スコアの推移 [XP055]

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 ± 5.03	
0 週時 ^{b)}	573	10.4 ± 8.13	-12.8 ± 8.64
1 週時	546	9.0 ± 7.50	-14.2 ± 8.19
4 週時	526	7.5 ± 7.24	-15.7 ± 7.77
12 週時	472	7.1 ± 7.23	-16.1 ± 8.14
24 週時	444	6.9 ± 7.14	-16.4 ± 7.71
52 週時	379	6.5 ± 7.40	-16.8 ± 8.21
最終評価時 (LOCF)	573	8.0 ± 8.29	-15.2 ± 8.85

a) 先行試験におけるベースライン値

(平均値 ± 標準偏差)

b) 本試験におけるベースライン値

(2) 安全性の成績

国内外における臨床試験のうち安全性評価に用いた主要な試験の一覧及び安全性データの併合の内訳を、表 1.8-5 及び表 1.8-6 に示す。

表 1.8-5 安全性評価の主要な試験の一覧

試験名 [試験番号]	デザイン	投与量	投与期間	安全性解析対象例数
国内臨床試験				
ブリッジング試験 [CL-0003]	ランダム化二重盲検 群間比較	プラセボ, 600, 900, 1200mg	12 週間	469 例
長期投与試験 [CL-0005]	非盲検	1200mg 1500mg への増量及び 900mg への減量可	52 週間	182 例
海外臨床試験				
ブリッジング対象試験 [XP053]	ランダム化二重盲検 群間比較	プラセボ, 600, 1200mg	12 週間	322 例
第 III 相比較試験 [XP052]	ランダム化二重盲検 群間比較	プラセボ, 1200mg	12 週間	221 例
第 II 相比較試験 [XP081]	ランダム化二重盲検 群間比較	プラセボ, 600, 1200, 1800, 2400mg	12 週間	217 例
第 II 相比較試験 [XP021]	ランダム化二重盲検 クロスオーバー比較	プラセボ, 1800mg	2 週間	38 例
第 II 相比較試験 [XP045]	ランダム化二重盲検 群間比較	プラセボ, 600, 1200mg	2 週間	95 例
第 II 相運転転操作試験 [XP083]	ランダム化二重盲検 群間比較	プラセボ, 1200, 1800mg ジフェンヒドラミン ^a	16 日間	129 例
長期投与試験 [XP055]	非盲検	1200mg 1800mg への増量及び 600mg への減量可	52 週間	573 例

投与期間には漸増期を含み、漸減期を含まない。

a : ジフェンヒドラミンは、16 日目に 1 回のみ投与した。

表 1.8-6 安全性データの併合

実施地域	投与薬剤	短期投与試験		長期投与試験	合計
		2 週投与	12 週投与	52 週投与	
国内	本剤	—	CL-0003 [353]	CL-0005 [182]	CL-0003 [353] CL-0005 [182]
	(合計)	—	[353]	[182]	[535]
	プラセボ	—	CL-0003 [116]	—	—
	(合計)	—	[116]	—	—
海外	本剤	XP021 [36] ^a XP045 [62] XP083 [65] ^b	XP053 [226] XP052 [113] XP081 [176]	XP055 [573]	— ^d
		[163]	[515]		
		(合計)	[678]	[573]	—
	プラセボ	XP021 [36] ^a XP045 [33] XP083 [64] ^{b,c}	XP053 [96] XP052 [108] XP081 [41]	—	—
		[133]	[245]		
		(合計)	[378]	—	—

[安全性解析対象例数]

a : XP021 はクロスオーバー試験のため、同一患者で本剤投与とプラセボ投与を実施

b : XP083 は 16 日間投与

c : XP083 のプラセボ群には、最終投与日にジフェンヒドラミン 50mg を単回投与した患者 30 例を含む。

d : XP055 は、他の臨床試験 (XP052, XP053, XP081, XP083) からの継続投与試験であり、被験者が重複しているため短期投与試験との安全性データの併合はしなかった。

安全性を評価した主要な臨床試験における安全性の結果は、以下のとおりであった。

ブリッジング試験 [CL-0003] での有害事象の発現率は、プラセボ群、600 mg 群、900 mg 群及び 1200 mg 群で、それぞれ 71.6% (83/116 例)、76.7% (92/120 例)、84.0% (100/119 例) 及び 85.1% (97/114 例) であった。国内長期投与試験 [CL-0005] (12 週時点で 900 mg へ減量又は 1500 mg へ増量が可能) での有害事象の発現率は、96.2% (175/182 例) であった。海外短期投与試験 (XP053, XP052, XP081, XP021, XP045, XP083) での有害事象の発現率は、プラセボ群、600 mg 群、1200 mg 群、1800 mg 群及び 2400 mg 群で、それぞれ 63.5% (240/378 例)、77.6% (149/192 例)、82.0% (273/333 例)、77.8% (84/108 例) 及び 97.8% (44/45 例) であり、2400mg 群で特に高い発現率が認められた。また、海外長期投与試験 [XP055] (治験責任 (分担) 医師の判断で 600 mg へ減量又は 1800 mg へ増量が可能) の有害事象発現率は 80.1% (459/573 例) であり、海外短期投与試験の 1200 mg 群とほぼ同程度であった。

国内臨床試験 (CL-0003, CL-0005) の本剤投与例合計で発現率が 3%以上あり、かつ治験薬との関連性が否定できない有害事象を表 1.8-7 に示す。ブリッジング試験 [CL-0003] で治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群、600 mg 群、900 mg 群及び 1200 mg 群で、それぞれ 50.9% (59/116 例)、56.7% (68/120 例)、69.7% (83/119 例) 及び 72.8% (83/114 例) であった。最も発現率の高かった器官分類は、いずれの投与群でも神経系障害であった。国内長期投与試験 [CL-0005] で、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は 90.7% (165/182 例) であり、発現率の高かった器官分類はブリッジング試験 [CL-0003] と同様であった。国内臨床試験 (CL-0003, CL-0005) の本剤投与例合計で発現率が 3%以上であり、かつ治験薬との関連性が否定できない有害事象 (発現率) は、浮動性めまい (33.1%)、傾眠 (31.2%)、頭痛 (4.7%)、

血中尿酸増加（4.7%）、血中 CPK 増加（4.1%）、悪心（4.1%）、便秘（4.1%）、異常感（4.1%）、ALT 増加（3.0%）及び腹部不快感（3.0%）であった。

表 1.8-7 国内臨床試験（CL-0003 及び CL-0005）での発現率 3%以上で、治験薬との関連性が否定できない有害事象

MedDRA/J ver. 12.0 器官分類／症状	CL-0003				CL-0005	国内合計
	プラセボ (n=116)	600mg (n=120)	900mg (n=119)	1200mg (n=114)	900-1500mg (n=182)	600-1500mg (n=535)
全事象	59(50.9%)	68(56.7%)	83(69.7%)	83(72.8%)	165(90.7%)	399(74.6%)
神経系障害	30(25.9%)	47(39.2%)	57(47.9%)	60(52.6%)	126(69.2%)	290(54.2%)
浮動性めまい	8(6.9%)	30(25.0%)	30(25.2%)	33(28.9%)	84(46.2%)	177(33.1%)
傾眠	19(16.4%)	23(19.2%)	32(26.9%)	37(32.5%)	75(41.2%)	167(31.2%)
頭痛	6(5.2%)	5(4.2%)	9(7.6%)	5(4.4%)	6(3.3%)	25(4.7%)
臨床検査	21(18.1%)	21(17.5%)	29(24.4%)	23(20.2%)	62(34.1%)	135(25.2%)
血中尿酸増加	3(2.6%)	3(2.5%)	7(5.9%)	3(2.6%)	12(6.6%)	25(4.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(3.4%)	2(1.7%)	4(3.4%)	3(2.6%)	13(7.1%)	22(4.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5(4.3%)	4(3.3%)	3(2.5%)	3(2.6%)	6(3.3%)	16(3.0%)
胃腸障害	11(9.5%)	10(8.3%)	15(12.6%)	20(17.5%)	45(24.7%)	90(16.8%)
悪心	0	6(5.0%)	5(4.2%)	4(3.5%)	7(3.8%)	22(4.1%)
便秘	2(1.7%)	0	1(0.8%)	7(6.1%)	14(7.7%)	22(4.1%)
腹部不快感	3(2.6%)	3(2.5%)	2(1.7%)	3(2.6%)	8(4.4%)	16(3.0%)
全身障害および投与局所様態	7(6.0%)	9(7.5%)	7(5.9%)	13(11.4%)	33(18.1%)	62(11.6%)
異常感	1(0.9%)	1(0.8%)	2(1.7%)	6(5.3%)	13(7.1%)	22(4.1%)

発現例数（発現率）

海外臨床試験のうち、海外短期投与試験（XP053, XP052, XP081, XP021, XP045, XP083）の本剤投与例合計又は海外長期投与試験〔XP055〕で発現率が 3%以上であり、かつ治験薬との関連性が否定できない有害事象を表 1.8-8 に示す。海外短期投与試験で治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群、600 mg 群、1200 mg 群、1800 mg 群及び 2400 mg 群で、それぞれ 36.8%（139/378 例）、51.0%（98/192 例）、65.2%（217/333 例）、66.7%（72/108 例）及び 88.9%（40/45 例）であった。最も発現率の高かった器官分類は神経系障害であった。海外長期投与試験で治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は 55.1%（316/573 例）であり、発現率の高かった器官分類は神経系障害、胃腸障害、精神障害の順であった。海外短期投与試験の本剤投与例合計で発現率が 3%以上であり、かつ治験薬との関連性が否定できない有害事象（発現率）は、傾眠（24.5%）、浮動性めまい（19.0%）、頭痛（8.4%）、悪心（5.3%）、疲労（5.0%）、口内乾燥（3.7%）及び鎮静（3.1%）であり、海外長期投与試験では同様に、傾眠（19.5%）、浮動性めまい（10.8%）、疲労（4.5%）、頭痛（4.2%）、下肢静止不能症候群（3.1%）及び悪心（3.0%）であった。

表 1.8-8 海外臨床試験での発現率 3%以上で、治験薬との関連性が否定できない有害事象

MedDRA/J ver. 12.0 器官分類／症状	短期投与試験						長期試験
	プラセボ (n=378)	600mg (n=192)	1200mg (n=333)	1800mg (n=108)	2400mg (n=45)	全用量 (n=678)	600-1800mg (n=573)
全事象	139(36.8%)	98(51.0%)	217(65.2%)	72(66.7%)	40(88.9%)	427(63.0%)	316(55.1%)
神経系障害	68(18.0%)	66(34.4%)	163(48.9%)	58(53.7%)	35(77.8%)	322(47.5%)	214(37.3%)
傾眠	20(5.3%)	34(17.7%)	76(22.8%)	33(30.6%)	23(51.1%)	166(24.5%)	112(19.5%)
浮動性めまい	16(4.2%)	23(12.0%)	65(19.5%)	23(21.3%)	18(40.0%)	129(19.0%)	62(10.8%)
頭痛	25(6.6%)	14(7.3%)	33(9.9%)	6(5.6%)	4(8.9%)	57(8.4%)	24(4.2%)
鎮静	3(0.8%)	1(0.5%)	13(3.9%)	4(3.7%)	3(6.7%)	21(3.1%)	16(2.8%)
下肢静止不能症候群	2(0.5%)	0	0	0	1(2.2%)	1(0.1%)	18(3.1%)
胃腸障害	37(9.8%)	22(11.5%)	47(14.1%)	13(12.0%)	9(20.0%)	91(13.4%)	63(11.0%)
悪心	12(3.2%)	8(4.2%)	19(5.7%)	6(5.6%)	3(6.7%)	36(5.3%)	17(3.0%)
口内乾燥	6(1.6%)	4(2.1%)	12(3.6%)	6(5.6%)	3(6.7%)	25(3.7%)	15(2.6%)
全身障害および投与局所 様態	23(6.1%)	16(8.3%)	59(17.7%)	17(15.7%)	14(31.1%)	106(15.6%)	56(9.8%)
疲労	12(3.2%)	7(3.6%)	20(6.0%)	5(4.6%)	2(4.4%)	34(5.0%)	26(4.5%)

発現例数（発現率），短期投与試験（対象試験：XP053, XP052, XP081, XP021, XP045, XP083）の本剤投与例合計又は長期投与試験〔XP055〕のいずれかで発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象を示した。

有害事象のうち，国内・海外で共通して発現率が高かった有害事象は浮動性めまい，傾眠，頭痛及び悪心であった。特に多くみられた有害事象である浮動性めまい及び傾眠の発現時期は，投与開始後早期に集中しており，投与開始 2 週以降に新たな発現は少なく，国内と海外で同様の傾向が認められた。症状の程度は，軽度又は中等度がほとんどであった。

以上より，本剤群での有害事象発現率は，海外臨床試験における 2400 mg 群を除き国内・海外ともに 75～85%程度であり，各投与群ともほぼ同様の発現率であった。有害事象発現率の高かった器官分類は，国内・海外ともに神経障害であり，症状別の有害事象では，国内・海外ともに浮動性めまい及び傾眠の発現率が高かった。そのほとんどは軽度又は中等度の症状であったが，本剤投与開始後早期の発現に注意する必要があると考えられた。本剤を 600 mg から投与開始し，1 日基本用量を 1200 mg として長期投与した場合において，長期投与することによる安全上の問題もなかった。

(3) 海外添付文書

2011 年 10 月現在，本剤は米国でのみ承認を取得している（販売名：HORIZANT）。その審査の過程で，FDA は『ラットの膵臓腺房細胞腫瘍のヒトへの外挿性の低さを確立できていない』とし，『発がん性の安全域に関する明確なガイダンスはないが，がん原性試験の投与量選択に関するガイダンスでは，高用量選択の根拠として最大臨床用量の曝露量の 25 倍が適用されることを考慮すると，25 倍の安全域はヒトにおける発がん性の懸念を軽減させるのに十分』と判断し，1 日臨床用量が 600 mg と規定された。

用法・用量は，「HORIZANT の推奨用量は，600mg を 1 日 1 回，午後 5 時頃に食後投与である。1,200mg を 1 日 1 回投与したところ，600mg 投与時と比較して上乗せ効果はみられなかったが，副作用が増加した〔副作用（6.1）の項参照〕。」と記載されている。また，副作用の項には，「傾

眠／鎮静，浮動性めまい，酩酊感，リビドー減退，うつ病，頭痛，末梢性浮腫及び回転性めまいは，用量依存的に発現した。」と記載されている。

以上より，有効性が期待される患者群を明確にすることから，本剤の効能・効果は「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）」とし，用法・用量は，「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 600mg を夕食後に経口投与する。」とした。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は，国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し，基準を満たす場合にのみ投与すること。

設定根拠

対象となる RLS 患者を適切に診断するため設定した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 60mL/min 未満）には1日1回 300mg を投与する。軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 60mL/min 以上 90mL/min 未満）への投与は1日1回 300mg とし，最大用量は1日1回 600mg とするが，増量に際しては副作用発現に留意し，患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。（「慎重投与」，「薬物動態」の項参照）

設定根拠

本剤を食後に投与したとき，300～6000 mg の広い投与量範囲で曝露量の指標である C_{max} や AUC に用量比例性が認められている。また，本剤は吸収後，速やかにガバペンチンに加水分解され，ほぼ全量がガバペンチンとして尿中に排泄される。国内腎機能障害者試験 [CL-0012] 及び海外腎機能障害者試験 [XP066] から本剤投与後のガバペンチンの薬物動態は腎機能の影響を受けることが明らかとなり，腎機能の指標と考えられるクレアチニンクリアランス (C_{cr}) の低下に伴って血漿中ガバペンチンの C_{max} 及び AUC_{inf} は増加し， T_{max} 及び $t_{1/2}$ は延長した。また， C_{cr} とガバペンチンの CL_R あるいは CL/F の間に比例関係が認められたことから，腎機能に応じた用量調整が必要と考えられた。そこで，薬物動態に及ぼす腎機能の影響を検討することを目的とした2試験を含む，本剤を食後投与時の定常状態の血漿中ガバペンチン濃度データのある国内外の薬物動態試験5試験の成績（腎機能障害患者を対象とした国内薬物動態試験 [CL-0012]（透析患者群を除く），腎機能障害患者を対象とした海外薬物動態試験 [XP066]（透析患者群を除く），第I相反復投与試験 [XP073/CL-0002]，国内食事の影響検討試験 [CL-0014]（空腹時

投与データを除く)、海外薬物相互作用検討試験(シメチジン) [XP068] (併用投与時データを除く)) を用いて薬物動態モデルを作成し、特定の投与量と C_{cr} の組み合わせにおける血漿中ガバペンチン濃度推移を推定した。モデルの構築に際しては、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対して共変量として C_{cr} を、分布容積に対し体重を共変量として組み込んだ。また、推定した濃度推移に基づいて Day 1 及び Day 7 の C_{max} 及び AUC を算出した (表 1.8-9)。

表 1.8-9 腎機能正常、軽度あるいは中等度腎機能障害患者に本剤を 1 日 1 回食後反復経口投与したときの推定血漿中ガバペンチン濃度推移に基づいて算出した C_{max} 及び AUC

評価日 (Day)	分類	C_{cr} (mL/min)	投与量 (mg)	C_{max}^* (μ g/mL)	AUC_{τ}^* (μ g·h/mL)
1	中等度腎機能障害患者	30~59	300	2.0~2.2	28.3~37.6
			600	4.0~4.5	56.5~75.3
			1200	7.9~8.9	113.0~150.6
	軽度腎機能障害患者	60~89	300	1.8~2.0	21.9~28.0
			600	3.6~3.9	43.8~56.0
			1200	7.1~7.9	87.5~112.0
	腎機能正常者	90~120	300	1.6~1.8	17.4~21.7
			600	3.3~3.6	34.9~43.4
			1200	6.6~7.1	69.7~86.8
7	中等度腎機能障害患者	30~59	300	2.5~3.9	37.3~72.5
			600	4.9~7.8	74.7~145.1
			1200	9.8~15.5	149.3~290.2
	軽度腎機能障害患者	60~89	300	2.0~2.4	24.9~36.7
			600	3.9~4.9	49.8~73.4
			1200	7.8~9.7	99.6~146.8
	腎機能正常者	90~120	300	1.7~1.9	18.5~24.6
			600	3.4~3.9	37.1~49.2
			1200	6.9~7.8	74.2~98.5

*: 薬物動態モデル構築に使用した全試験の被験者の平均体重 (66.1 kg) を代表値としてとして使用して算出

i) 軽度の腎機能障害患者 (C_{cr} : 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満) に対する用量調整

ブリッジング試験 [CL-0003] 及びブリッジング対象試験 [XP053] で、 C_{cr} が 60 mL/min 以上のレストレスレッグス症候群患者を対象に有効性及び安全性を検証した結果、1 日用量として 600 mg が適切と考えたことから、一連の臨床試験の対象集団であったレストレスレッグス症候群患者で C_{cr} が 60 mL/min 以上の患者に関しては腎機能に基づく用量調整の必要はないと考える。しかし、軽度腎機能低下者の分類区分下限である C_{cr} が 60 mL/min 程度の患者の場合、本剤 600 mg を投与すると腎機能正常者に本剤を 600 mg 投与時の血漿中曝露量を超えると考えられる。したがって、軽度腎機能障害患者への投与は 1 日 1 回 300 mg とし、患者の状態を十分に観察しながら 1 日最大 600 mg まで増量可能とすることが適切と考えられた。

ii) 中等度の腎機能障害患者（ C_{cr} ：30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）に対する用量調整

中等度腎機能障害患者に本剤を 300 mg 投与したときの曝露量は、腎機能正常患者に本剤を 600 mg を投与したときと同程度と考えられる。このことから、中等度腎機能障害患者への投与は 1 日 1 回 300 mg とし、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することが適切と考えられた。

iii) 高度の腎機能障害患者（ C_{cr} ：30 mL/min 未満）の場合

C_{cr} が 30 mL/min 未満の腎機能障害患者では 1 日 1 回 300 mg から開始した場合でも、曝露量は腎機能正常患者に本剤を 600 mg を投与したときを超えることが考えられる。海外第 II 相比較試験 [XP081] では、レストレスレッグス症候群患者を対象に 1 日 1 回 2400 mg が 12 週間投与されているが、同一試験での 1 日 1 回 1200 mg 投与群と比較して、眠気、ふらつき等の中樞神経系の副作用が多くみられたものの、安全性に特に問題は認められなかった（2.7.6.17 海外第 II 相比較試験 [XP081]）。また、国内及び海外で実施した腎機能障害患者での薬物動態試験でも単回投与であるが本剤 600 mg を投与し、安全性に大きな問題は認められていない。しかし、 C_{cr} が 30 mL/min 未満の患者で、曝露量のバラツキが大きくなる傾向が認められ、その要因は不明であること、また、申請製剤は 300 mg 錠の 1 規格のみであり、用量調整は 300 mg 単位でしかできないことを考慮すると、 C_{cr} が 30 mL/min 未満の腎機能障害患者に本剤を推奨することは適切ではないと考え、【禁忌】とした。

1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分又はガバペンチンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）〔活性代謝物であるガバペンチンの排泄が遅延し、血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 軽度から中等度の腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「薬物動態」の項参照）
- (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
- (2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (3) 本剤の投与により、霧視、調節障害等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モルヒネ	本剤の活性代謝物であるガバペンチンの併用によりガバペンチンの Cmax が 24%、AUC が 44%それぞれ増加したとの報告がある。本剤併用時にもガバペンチンの血中濃度が上昇するおそれがあるため、傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより消化管運動が抑制され、本剤の吸収が増加する可能性がある。

4. 副作用

国内臨床試験のうち、安全性評価症例数 120 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 68 例（56.7%）であり、主なものは浮動性めまい 30 例（25.0%）、傾眠 23 例（19.2%）、悪心 6 例（5.0%）であった。また、海外臨床試験のうち、安全性評価症例数 736 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 401 例（54.5%）であり、主なものは傾眠 142 例（19.3%）、浮動性めまい 81 例（11.0%）であった。

(1) 重大な副作用(類薬)

本剤の活性代謝物であるガバペンチンで以下の重大な副作用が報告されている。

- 1) **急性腎不全**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **薬剤性過敏症症候群**：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害等の臓器障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 4) **肝炎、肝機能障害、黄疸**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害			好酸球数増加，血小板数増加
心臓障害			動悸
耳及び迷路障害		回転性めまい	
眼障害			霧視
胃腸障害		悪心，口内乾燥，下痢，便秘	鼓腸，消化不良，腹部不快感，嘔吐，上腹部痛，腹痛，胃食道逆流性疾患
全身障害及び投与局所様態		疲労，易刺激性，体重増加	異常感，酩酊感，末梢性浮腫，倦怠感，無力症，体重減少
肝胆道系障害			ALT（GPT）上昇， γ -GTP 上昇，AST（GOT）上昇
代謝及び栄養障害		CK（CPK）上昇	食欲亢進，尿酸上昇
筋骨格系及び結合組織障害			四肢痛，筋肉痛，筋痙縮，関節痛，背部痛
神経系障害	傾眠（19.3%），浮動性めまい（13.0%）	頭痛，鎮静，平衡障害	注意力障害，錯感覚，振戦，嗜眠，味覚異常，構語障害，運動失調
精神障害		失見当識，うつ病，不眠症，不安，リビドー減退	異常な夢
腎及び尿路障害			BUN 上昇
皮膚及び皮下組織障害			発疹，そう痒症
血管障害			高血圧

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため，クレアチニンクリアランス値を参考に投与量を調節するなど慎重に投与すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットで胎盤及び胎児へ移行することが報告されている。さらに，妊娠ラット及び妊娠ウサギに投与した際に母動物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。また，早産あるいは流産（ウサギ），胎児の低体重（ラット及びウサギ），新生児の生存率低下及び低体重（ラット）が認められている。〕
- (2) **授乳婦**：授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

- (1) **症状**：外国において本剤を 6g まで投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は、精神運動制止遅滞、回転性めまい、鎮静及び傾眠である。
- (2) **処置**：対症療法を行う。本剤の活性代謝物であるガバペンチンは血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

9. 適用上の注意

- (1) **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) **服用時**：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。[割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われるおそれがある。]
- (3) **保存時**：本品の品質は熱・湿気の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しい場所で保存すること。また、内袋開封後は乾燥剤が封入された専用の保管袋に入れ、高温・湿気を避け、涼しい場所で保存すること。

10. その他の注意

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

（注）本剤の効能・効果は「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）」である。

- (2) 非臨床薬物動態試験において、本薬はラットの眼球に投与後 24 時間以上にわたって分布したが、投与後 72 時間に眼球から消失することが確認された。また、マウス 3 カ月間、ラット 6 カ月間及びサル 9 カ月間反復投与毒性試験において眼球の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率は、12 週間投与の国内臨床試験ではプラセボ群 3.4%に対し、本剤 600mg/日群では認められず、900mg/日群で 1.7%、1,200mg/日群で 1.8%、長期投与では 3.3%であり、12 週間投与の海外臨床試験では、プラセボ群で認められなかったのに対し、本剤 600mg/日群で 0.6%、1,200mg/日群で 4.1%、1,800mg/日群で 2.6%、2,400mg/日群で 8.9%、長期投与では 1.4%であった。

（注）本剤の承認された 1 日用量は 600mg である。

- (3) ラットのがん原性試験（2年間強制経口投与）において発がん性が認められている。
5,000mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の90倍相当）の用量で膵臓腺房細胞腫瘍（腺腫あるいは腺癌）の発生が雌雄ともに増加し、その数は雌よりも雄に多かった。2,000mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の40倍相当）の用量では雄においてこの膵臓腺房細胞腫瘍が増加していた。500mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の10倍相当）では影響は認められなかった。マウスでは雌雄ともに発がん性は認められなかった。本剤の活性代謝物であるガバペンチンでも雄ラットに2,000mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の40倍相当）を投与した際に同様の膵臓腺房細胞腫瘍の発生が報告されている。1,000mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の30倍相当）ではこの腫瘍の増加は報告されていない。
- (4) 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。

1.8.3.2 使用上の注意の設定根拠

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分又はガバペンチンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）〔活性代謝物であるガバペンチンの排泄が遅延し、血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕

設定根拠

- (1) について

薬剤の一般的な注意事項として設定した。

- (2) について

高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）では、曝露量のバラツキが大きくなる傾向が認められ、その要因は不明であること、また、申請製剤は 300 mg 錠の1規格のみであり、用量調整は 300 mg 単位でしかできないことを考慮すると、 C_{cr} が 30mL/min 未満の腎機能障害患者に本剤を推奨することは適切ではないと考えた。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 軽度から中等度の腎機能障害患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「薬物動態」の項参照）
- (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

設定根拠

(1) について

本剤は経口投与後速やかに体内で代謝を受けガバペンチンに変換された後、そのほとんどがガバペンチンとして腎臓より尿中に排泄される。腎機能障害のある患者ではガバペンチンの排泄が遅延する可能性があることから設定した。なお、高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）では、曝露量のバラツキが大きくなる傾向が認められ、その要因は不明であること、また、申請製剤は 300 mg 錠の 1 規格のみであり、用量調整は 300 mg 単位でしかできないことを考慮すると、 C_{cr} が 30mL/min 未満の腎機能障害患者に本剤を推奨することは適切ではないと考え、【禁忌】とした。

(2) について

本剤は経口投与後速やかに体内で代謝を受けガバペンチンに変換された後、そのほとんどがガバペンチンとして腎臓より尿中に排泄される。高齢者では一般に腎機能が低下しているので、ガバペンチンの排泄が遅延する可能性があることから設定した。

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
- (2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (3) 本剤の投与により、霧視、調節障害等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照）

設定根拠

(1) について

本剤服用中に体重増加がみられることがある。体重増加の原因について考察した結果、体重増加を説明できる要因はなく、患者の生活習慣等の変化等が考えられた。したがって、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行う必要があることから、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

(2) について

本剤服用中に傾眠等がみられることがある。傾眠等が原因となり、重大な事故につながる可能性がある。自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する必要があることから、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

(3) について

本剤服用中に霧視、調節障害等の眼障害がみられることがある。したがって、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行う必要があることから、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モルヒネ	本剤の活性代謝物であるガバペンチンの併用によりガバペンチンのC _{max} が24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある。本剤併用時にもガバペンチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので、傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより消化管運動が抑制され、本剤の吸収が増加する可能性がある。

設定根拠

本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

4. 副作用

国内臨床試験のうち、安全性評価症例数120例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は68例（56.7%）であり、主なものは浮動性めまい30例（25.0%）、傾眠23例（19.2%）、悪心6例（5.0%）であった。また、海外臨床試験のうち、安全性評価症例数736例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は401例（54.5%）であり、主なものは傾眠142例（19.3%）、浮動性めまい81例（11.0%）であった。

(1) 重大な副作用（類薬）

本剤の活性代謝物であるガバペンチンで以下の重大な副作用が報告されている。

- 1) 急性腎不全：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 薬剤性過敏症症候群：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害等の臓器障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 4) 肝炎、肝機能障害、黄疸：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害			好酸球数増加，血小板数増加
心臓障害			動悸
耳及び迷路障害		回転性めまい	
眼障害			霧視
胃腸障害		悪心，口内乾燥，下痢，便秘	鼓腸，消化不良，腹部不快感，嘔吐，上腹部痛，腹痛，胃食道逆流性疾患
全身障害及び投与局所様態		疲労，易刺激性，体重増加	異常感，酩酊感，末梢性浮腫，倦怠感，無力症，体重減少
肝胆道系障害			ALT（GPT）上昇， γ -GTP 上昇，AST（GOT）上昇
代謝及び栄養障害		CK（CPK）上昇	食欲亢進，尿酸上昇
筋骨格系及び結合組織障害			四肢痛，筋肉痛，筋痙縮，関節痛，背部痛
神経系障害	傾眠（19.3%），浮動性めまい（13.0%）	頭痛，鎮静，平衡障害	注意力障害，錯感覚，振戦，嗜眠，味覚異常，構語障害，運動失調
精神障害		失見当識，うつ病，不眠症，不安，リビドー減退	異常な夢
腎及び尿路障害			BUN 上昇
皮膚及び皮下組織障害			発疹，そう痒症
血管障害			高血圧

設定根拠

本剤の承認用法・用量は1日1回600mgであることから，安全性評価症例を国内及び海外臨床試験のうち，12週投与試験の本剤600mg投与群（CL-0003，XP053，XP081）及び海外長期投与試験（XP055：600～1800mg）の症例とし，その成績に基づいて設定した。なお，本剤の臨床試験の結果はMedDRAの基本語を用いて集計し，医療機関において理解し易い用語及び分類に改めた。

(1) について

本剤の活性代謝物であるガバペンチンの重大な副作用を参考に設定した。

国内臨床試験においては，重篤な副作用として悪性リンパ腫が1例認められている。担当医は，治験薬投与開始後に悪性リンパ腫の発現が疑われ，死に至ったことから治験薬との関連性を否定することはできないと考え，「関連あるかもしれない」と判定した。しかし，治験薬投与開始後半年で悪性リンパ腫の全身転移が認められていることより，治験薬投与開始前より悪性リンパ腫が存在していた可能性が高いことから，本項には悪性リンパ腫を記載しないこととした。なお，ラットのがん原性試験に関しては，「10. その他の注意」に記載した。

(2) について

本剤の国内及び海外臨床試験（12 週投与試験の本剤 600mg 投与群及び海外長期投与試験の症例）において、0.4%以上（3 例以上）の頻度で発現した副作用を記載した。なお、下肢静止不能症候群が 18 例（2.1%）認められているが、原疾患（の悪化）であることから本項には記載しないこととした。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量を調節するなど慎重に投与すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

設定根拠

本剤は経口投与後速やかに体内で代謝を受けガバペンチンに変換された後、そのほとんどがガバペンチンとして腎臓より尿中に排泄される。高齢者では一般に腎機能が低下しているので、ガバペンチンの排泄が遅延する可能性があることから設定した。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットで胎盤及び胎児へ移行することが報告されている。さらに、妊娠ラット及び妊娠ウサギに投与した際に母動物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。また、早産あるいは流産（ウサギ）、胎児の低体重（ラット及びウサギ）、新生児の生存率低下及び低体重（ラット）が認められている。]
- (2) **授乳婦**：授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

設定根拠

(1) について

妊婦等に対する安全性は確立しておらず、妊娠ラットで胎盤及び胎児へ移行すること、妊娠ラット及び妊娠ウサギに投与した際に母動物に体重減少等がみられること、また、早産あるいは流産（ウサギ）、胎児の低体重（ラット及びウサギ）、新生児の生存率低下及び低体重（ラット）が認められていることから設定した。

(2) について

授乳婦に関しては、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されていることから設定した。

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

設定根拠

国内及び海外臨床試験において，18歳未満の使用経験がなく，小児等に対する安全性は確立されていないことから設定した。

8. 過量投与

- (1) 症状：外国において本剤を6gまで投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は，精神運動制止遅滞，回転性めまい，鎮静及び傾眠である。
- (2) 処置：対症療法を行う。本剤の活性代謝物であるガバペンチンは血液透析により除去可能であり，発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

設定根拠

- (1) について

海外高用量単回投与試験〔XP069〕の高用量群（4800mg，6000mg群）において，重度の副作用がみられたことから設定した。

- (2) について

本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

9. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- (2) 服用時：本剤は徐放性製剤であるため，割ったり，砕いたり，すりつぶしたりしないで，そのままかまずに服用するよう指導すること。〔割ったり，砕いたり，すりつぶしたりして服用すると，本剤の徐放性が失われるおそれがある。〕
- (3) 保存時：本品の品質は熱・湿気の影響を受けるので，高温での保存を避け，涼しい場所で保存すること。また，内袋開封後は乾燥剤が封入された専用の保管袋に入れ，高温・湿気を避け，涼しい場所で保存すること。

設定根拠

(1) について

平成8年3月27日付日薬連発第240号に従い設定した。

(2) について

本剤が徐放性製剤であるため設定した。

(3) について

包装品及び製剤の安定性試験の成績に基づき設定した。

10. その他の注意

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

（注）本剤の効能・効果は「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）」である。

- (2) 非臨床薬物動態試験において、本薬はラットの眼球に投与後24時間以上にわたって分布したが、投与後72時間に眼球から消失することが確認された。また、マウス3カ月間、ラット6カ月間及びサル9カ月間反復投与毒性試験において眼球の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率は、12週間投与の国内臨床試験ではプラセボ群3.4%に対し、本剤600mg/日群では認められず、900mg/日群で1.7%，1,200mg/日群で1.8%，長期投与では3.3%であり、12週間投与の海外臨床試験では、プラセボ群で認められなかったのに対し、本剤600mg/日群で0.6%，1,200mg/日群で4.1%，1,800mg/日群で2.6%，2,400mg/日群で8.9%，長期投与では1.4%であった。

（注）本剤の承認された1日用量は600mgである。

- (3) ラットのがん原性試験（2年間強制経口投与）において発がん性が認められている。

5,000mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の90倍相当）の用量で膵臓腺房細胞腫瘍（腺腫あるいは腺癌）の発生が雌雄ともに増加し、その数は雌よりも雄に多かった。2,000mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の40倍相当）の用量では雄においてこの膵臓腺房細胞腫瘍が増加していた。500mg/kg/day（本剤の1日臨床用量600mgにおけるヒト全身曝露量の10倍相当）では影響は認められなかった。マウスでは雌雄ともに発がん性は認められなかった。本剤の活性代謝物であるガバペンチン

でも雄ラットに 2,000mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 40 倍相当）を投与した際に同様の膵臓腺房細胞腫瘍の発生が報告されている。1,000mg/kg/day（本剤の 1 日臨床用量 600mg におけるヒト全身曝露量の 30 倍相当）ではこの腫瘍の増加は報告されていない。

(4) 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。

設定根拠

(1) について

本剤の活性代謝物であるガバペンチンを含む 11 の抗てんかん薬とプラセボとのてんかん、精神疾患等を対象とした 199 の無作為化比較試験において、自殺関連行為（自殺既遂、自殺企図、自殺準備）及び自殺念慮に関連する報告を解析した結果、抗てんかん薬を服用している患者における自殺関連行為のリスクがプラセボ群に比して統計的に有意に高いことを示唆する結果が得られたことを米国食品医薬品局（FDA）は公表した。

本剤の効能・効果は「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）」であるが、本剤での海外添付文書に自殺念慮及び自殺企図の発現リスクに関する記載があることから、国内においても注意喚起を行うこととし、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

(2) について

非臨床薬物動態試験において、本薬はラットの眼球に投与後 24 時間以上にわたって分布したが、投与後 72 時間に眼球から消失することが確認された。また、国内及び海外臨床試験において、霧視、調節障害等の眼障害がみられたことから、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

(3) について

本薬はラットにおいて膵臓腺房細胞腫瘍（腺腫あるいは腺癌）の発生が増加し、本剤の活性代謝物であるガバペンチンにおいても同様の報告があることから、ガバペンチンの添付文書を参考に設定した。

(4) について

依存性の可能性は臨床試験で評価されていないが、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書を参考に設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9- 1 JAN

平成 21 年 12 月 28 日付薬食審査発 1228 第 15 号により通知された。

JAN :

(日本名) ガバペンチン エナカルビル

(英 名) Gabapentin Enacarbil

化学名 :

(日本名) (1-{{{(1RS)-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-{{{(1RS)-1-[(2-Methylpropanoyl)oxy]ethoxy}carbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)acetic
acid

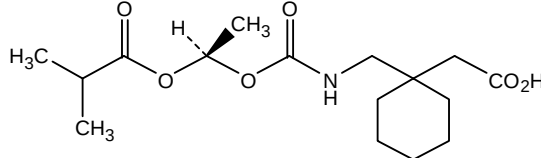
1.9- 2 INN

INN : gabapentin enacarbil

化学名 : (1-{{{(1RS)-1-[(2-methylpropanoyl)oxy]ethoxy}carbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)acetic
acid

本名称 (英名) は rINN として WHO Drug Information 2006 年 20 巻 3 号, rINN: List 56, 214-215
頁に掲載されている。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(1-[[[[(1 <i>RS</i>)-1-[(2-Methylpropanoyl)oxy]ethoxy}carbonyl]amino]methyl]cyclohexyl)acetic acid (別名：ガバペンチン エナカルビル (Gabapentin Enacarbil)) 及びその製剤					
構 造 式	 及び鏡像異性体					
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 600mg を夕食後に経口投与する。					
劇薬等の指定	●					
市 販 名 及 び 有効成分・分量	原体：ガバペンチン エナカルビル 製剤：レグナイト錠 300mg（1 錠中ガバペンチン エナカルビルとして 300mg 含有）					
毒 性	急性					
	動物種	投与経路， 期間	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主たる試験成績
	ラット	経口，単回	♂,♀	2000, 5000	>5000	≥2000：活動性低下及び後肢の開脚姿勢，5000：雄で一過性の流涎*
	サル	経口，単回	♂,♀	2000, 5000	>5000	≥2000：一過性の食欲低下 5000：雌で赤血球系パラメータ(RBC, Hb, Ht)の低値，網赤血球増加
	亜急性					
	動物種	投与経路， 期間	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主たる試験成績
	マウス	経口，1 週	♂,♀	500, 2000, 5000	500	≥500：活動性低下 ≥2000：流涎* (組織学的検査実施せず)
		経口， 3 カ月	♂,♀	500, 2000, 5000	500	≥2000：体重増加*
	ラット	経口，2 週	♂,♀	500, 2000, 5000	2000（雌） 5000（雄）	≥500：一過性活動性低下，活動性増加，横臥／腹臥，神経行動学的所見（不規則運動等），近位尿細管上皮に硝子滴沈着／増加(雄)，尿細管再生像増加(雄)，尿量増加（雌） ≥2000：尿量増加（雄），腎臓重量増加（雄） 5000：体重増加量の高値*(雌)
		経口， 3 カ月	♂,♀	500, 2000, 5000	<500	≥500：一過性の活動性低下，流涎*，近位尿細管上皮に硝子滴沈着／増加(雄) ≥2000：体重増加*(雄)，肝臓重量増加（雌雄），腎臓重量増加（雄），慢性進行性腎症発現頻度増加（雄），甲状腺重量増加（雌） 5000：コレステロール増加(雌)，甲状腺重量増加（雄），腎臓重量増加(雌)，小葉中心性肝細胞の肥大*(雌雄)
	サル	経口，2 週	♂,♀	250, 750, 2000	2000	2000：嘔吐（毒性と判断しない）；テレメトリーECG 検査で毒性所見なし
		経口， 3 カ月	♂,♀	500, 1000, 2000	2000	毒性所見なし

	慢性					
	動物種	投与経路, 期間	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主たる試験成績
	ラット	経口, 6 カ月	♂, ♀	500, 2000, 5000	2000	≥500: 肝臓重量増加 (雄), 近位尿細管上皮に硝子滴沈着／増加 (雄), ≥2000: 腎臓重量増加, 下顎腺重量減少 (雄), 肝臓重量増加(雌), 慢性進行性腎症発現増強 (雄), 下顎腺顆粒管上皮内顆粒減少 (雌) 5000: 流涎*, 体重*(雄)及び摂餌量増加, 赤血球パラメータ減少及び好中球増加 (雄), 下顎腺顆粒管上皮内顆粒減少 (雄), 小葉中心性肝細胞の肥大*(雌雄): 回復性あり
	サル	経口, 9 カ月	♂, ♀	250, 1000, 2000	2000	毒性所見なし
主たる試験成績の中のマーク (*) 所見については毒性所見とみなした (2.6.6.9.1 参照)						
副 作 用	副作用: 国内臨床試験副作用発現率(臨床検査値異常変動を含む) 399 例/535 例(74.6%) 自他覚症状の種類(発現例数) 浮動性めまい 177 例(33.1%) 傾眠 167 例(31.2%) 頭痛 25 例(4.7%) 悪心 22 例(4.1%) 便秘 22 例(4.1%) 異常感 22 例(4.1%) 臨床検査値異常変動の種類(発現例数) 血中尿酸増加 25 例(4.7%) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 22 例(4.1%) アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 16 例(3.0%) γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 14 例(2.6%) 好酸球数増加 14 例(2.6%) 血中ビリルビン増加 11 例(2.1%)					
	海外臨床試験副作用発現率(臨床検査値異常変動を含む) 953 例/1577 例(60.4%) 自他覚症状の種類(発現例数) 傾眠 376 例(23.8%) 浮動性めまい 262 例(16.6%) 頭痛 110 例(7.0%) 疲労 69 例(4.4%) 悪心 68 例(4.3%) 口内乾燥 49 例(3.1%) 臨床検査値異常変動の種類(発現例数) 体重増加 29 例(1.8%) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 20 例(1.3%) アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 9 例(0.6%) 平均赤血球容積増加 6 例(0.4%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 例(0.4%) 血小板数増加 4 例(0.3%) 心拍数増加 4 例(0.3%) γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 4 例(0.3%)					
会 社	アステラス製薬株式会社 製剤: 製造					

ASP8825錠300mg

添付資料一覧

アステラス製薬株式会社

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.1.1	—	ASP8825原薬 一般情報 名称	アステラス製薬株式会社	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.1.3	—	ASP8825原薬 一般特性	アステラス製薬株式会社	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.3.1	—	ASP8825原薬 特性 構造その他の特性の解明	アステラス製薬株式会社	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.5	—	ASP8825原薬 原薬の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.5	—	ASP8825原薬 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P 製剤

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.1	—	ASP8825錠300mg 製剤及び処方	アステラス製薬株式会社	20 年 月	XenoPort社 アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	—	ASP8825錠300mg 製剤開発の経緯 製剤成分	アステラス製薬株式会社	20 年 月	XenoPort社 アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2	—	ASP8825錠300mg 製剤	アステラス製薬株式会社	20 年 月	XenoPort社 アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.3	—	ASP8825錠300mg 製剤工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社	20 年 月	XenoPort社 アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.4	—	ASP8825錠300mg 製剤開発の経緯 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	—	ASP8825錠300mg 製剤開発の経緯 微生物学的観点からみた特徴	アステラス製薬株式会社	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.6	—	ASP8825錠300mg 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	アステラス製薬株式会社	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.1	—	ASP8825錠300mg 製造 製造者	アステラス製薬株式会社	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2	—	ASP8825錠300mg 製造処方	アステラス製薬株式会社	20 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P 製剤（続き）

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.3.3	—	ASP8825錠300mg 製造工程及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.4	—	ASP8825錠300mg 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.5	—	ASP8825錠300mg プロセス・バリデーション／プロセス評価	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.1	—	ASP8825錠300mg 添加剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2	—	ASP8825錠300mg 添加剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3	—	ASP8825錠300mg 添加剤の管理 試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.4	—	ASP8825錠300mg 添加剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.5	—	ASP8825錠300mg 添加剤の管理 ヒト又は動物起源の添加剤	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.6	—	ASP8825錠300mg 添加剤の管理 新規添加剤	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1	—	ASP8825錠300mg 製剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2	—	ASP8825錠300mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3	—	ASP8825錠300mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	アステラス製薬株式会社 アステラス分析科学研究所 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.4	—	ASP8825錠300mg 製剤の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	アステラス製薬株式会社 アステラス東海株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5	—	ASP8825錠300mg 製剤の管理 不純物の特性	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社 XenoPort社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6	—	ASP8825錠300mg 製剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.6	—	ASP8825錠300mg 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.7	—	ASP8825錠300mg 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.1	—	ASP8825錠300mg 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P 製剤（続き）

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.8.2	—	ASP8825錠300mg 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社	20■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3	—	ASP8825錠300mg 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	アステラス製薬株式会社 アステラス分析科学研究所 株式会社	国内	—	評価資料

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.2 副次的薬理試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.2-1	1079501/XP091	MDS Pharma Services LeadProfilingScreen Data Report on XP13512	■■■■■	20■■年■■月	■■■■■	海外	—	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.3-1	XP010	XP13512: Effects on General Activity and Behaviour in the Rat Following Oral Administration	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.1.3-2	XP011	Effects of XP13512 on Cloned hERG Channels Expressed in Mammalian Cells	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.1.3-3	XP012	Effects of XP13512 on Action Potentials in Isolated Canine Cardiac Purkinje Fibers	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.1.3-4	XP016	A Pulmonary Safety Evaluation of XP13512 in the Rat	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■■	海外	—	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.1-1	8825-ME-0003	Validation of an LC/MS/MS method for the Determination of ASP8825, Gabapentin and Gabapentin lactam in Rat Whole Blood (K ₂ EDTA) Supernatant	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-2	8825-ME-0004	Validation of an LC/MS/MS method for the Determination of ASP8825, Gabapentin and Gabapentin lactam in Monkey Whole Blood (K ₂ EDTA) Supernatant	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■■	国内	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.2-1	8825-ME-0012	Absorption and Excretion after a Single Oral Administration of ^{14}C -ASP8825 to Monkeys	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████████	国内	—	評価資料
4.2.2.2-2	8825-ME-0009	Blood Concentrations of the Unchanged Drug, Gabapentin and Gabapentin lactam after Single Intravenous and Oral Administration of ASP8825 to Rats	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████████	国内	—	評価資料
4.2.2.2-3	8825-ME-0010	Blood Concentrations of the Unchanged Drug, Gabapentin and Gabapentin lactam after Single Intravenous and Oral administration of ASP8825 to Monkeys	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████████	国内	—	評価資料
4.2.2.2-4	XP070	Pharmacokinetics of XP13512 and Gabapentin After Oral and Intraperitoneal Dosing of XP13512 in Rats	XenoPort社	20██年██月 ～ 20██年██月	XenoPort社	海外	—	参考資料
4.2.2.2-5	8825-ME-0011	Blood Concentrations of the Unchanged Drug, Gabapentin and Gabapentin lactam after Single Oral Administration of the Optical Isomers of ASP8825 to Rats	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████████	国内	—	評価資料

4.2.2.3 分布

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.3-1	██████████	XP13512: A Study of Quantitative Tissue Distribution and Mass Balance of Radioactivity Following a Single Oral Administration of ^{14}C -XP13512 to Albino Rats	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████████	海外	—	評価資料
4.2.2.3-2	XP094	A Study of Quantitative Tissue Distribution of Radioactivity Following a Single Oral Dose of ^{14}C -XP13512 to Pigmented Rats	XenoPort社	20██年██月 ～ 20██年██月	XenoPort社	海外	—	評価資料
4.2.2.3-3	8825-ME-0005	Whole Body Autoradiography after a Single Oral Administration of ^{14}C -ASP8825 to Rats	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████████	国内	—	評価資料
4.2.2.3-4	8825-ME-0006	Placental Transfer and Excretion into Milk after a Single Oral Administration of ^{14}C -ASP8825 to Rats	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████████	国内	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.4-1	PK-002	<i>In Vitro</i> Metabolism of the Gabapentin Prodrug XP13512 and its Sodium and Calcium Salts (XP13497 and XP16654)	XenoPort社	2011年1月 ～ 2011年1月	XenoPort社	海外	—	評価資料
4.2.2.4-2	PK-015	Analysis of Metabolites in Urine of Rats Following Oral Administration of ¹⁴ C-XP13512	XenoPort社	2011年1月 ～ 2011年1月	XenoPort社	海外	—	評価資料
4.2.2.4-3	8825-ME-0014	Metabolite Profiling in Blood and Clitoral Gland after a Single Oral Administration of ¹⁴ C-ASP8825 to Female Rats		2011年1月 ～ 2011年1月		国内	—	評価資料
4.2.2.4-4	8825-ME-0013	<i>In Vivo</i> Metabolite Fingerprinting in Monkeys after a Single Oral Administration of ¹⁴ C-ASP8825		2011年1月 ～ 2011年1月		国内	—	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.1-1	XP002	Oral Gavage Range-Finding Study with a Single Dose of XP13497 and Multiple Doses of XP13512 in Rats		2011年1月 ～ 2011年1月		海外	—	参考資料
4.2.3.1-2	XP079	Single Oral Dose Toxicity Study of XP13512 in Rats		2011年1月 ～ 2011年1月		海外	—	評価資料
4.2.3.1-3	XP003	Escalating Dose Range-Finding and Toxicokinetic Study with XP13497 or XP13512 in Cynomolgus Monkeys		2011年1月 ～ 2011年1月		海外	—	参考資料
4.2.3.1-4	XP080	Single Oral Dose Toxicity Study of XP13512 in Monkeys		2011年1月 ～ 2011年1月		海外	—	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.2-1	XP023	7-Day Dose Range-Finding Oral Toxicity Study of XP13512 in Mice	■	20■年■月 ～ 20■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-2	XP024	13-Week Oral Toxicity Study of XP13512 in Mice	■	20■年■月 ～ 20■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-3	XP007	2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with XP13512 in Rats	■	20■年■月 ～ 20■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-4	XP025	13-Week Oral Toxicity Study of XP13512 in Rats	■	20■年■月 ～ 20■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-5	XP046	6-Month Oral Toxicity Study of XP13512 in Rats with a 1-Month Recovery Period	■	20■年■月 ～ 20■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-6	XP008	2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with XP13512 in Cynomolgus Monkeys	■	20■年■月 ～ 20■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-7	XP026	13-Week Oral Toxicity Study of XP13512 in Monkeys	■	20■年■月 ～ 20■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-8	XP047	9-Month Oral Toxicity Study of XP13512 in Monkeys with a 6-Month Interim Necropsy and a 1-Month Recovery Period	■	20■年■月 ～ 20■年■月	■	海外	—	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.3.1-1	XP014	Salmonella-Escherichia Coli /Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-2	XP013	Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.3.2-1	XP015	<i>In Vivo</i> Rat Micronucleus Assay with XP13512	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.3.2-2	XP062	<i>In Vivo/In Vitro</i> Unscheduled DNA Synthesis in Rat Primary Hepatocyte Cultures at Two Timepoints	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.4.1-1	XP050	104-Week Oral Carcinogenicity Study of XP13512 in Mice	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.4.1-2	XP051	104-Week Oral Carcinogenicity Study of XP13512 in Rats	■■■■■	20■■年■月 ～ 20■■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.5.1-1	XP035	Oral (Gavage) Fertility and General Reproduction Toxicity Study of XP13512 in Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.5.2-1	XP031	Oral (Gavage) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of XP13512 in Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
4.2.3.5.2-2	XP032	Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study of XP13512 in Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
4.2.3.5.2-3	XP033	Oral (Stomach Tube) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of XP13512 in Rabbits		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
4.2.3.5.2-4	XP034	Oral (Stomach Tube) Developmental Toxicity Study of XP13512 in Rabbits		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.5.3-1	XP036	Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of XP13512 in Rats, including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.6-1	XP063	Primary Dermal Irritation/Corrosion in Rabbits		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
4.2.3.6-2	XP064	Primary Eye Irritation/Corrosion in Rabbits		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.7.6-1	XP038	2-Week Oral Toxicity Study of XP13512 in Rats	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■	海外		評価資料
4.2.3.7.6-2	XP049	2-Week Oral Toxicity Study of XP13512 in Rats	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■	海外		評価資料
4.2.3.7.6-3	XP029	Salmonella-Escherichia Coli / Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.7.6-4	XP048	Salmonella-Escherichia Coli / Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■	海外	—	評価資料

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.7.7-1	XP020	Stability of XP13512 Under the Conditions of the <i>In Vitro</i> Human Lymphocyte Chromosomal Aberration Assay	XenoPort社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	XenoPort社	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-2	XP100	Pilot Toxicokinetic Study of Gabapentin in Male Wistar Rats Given Gabapentin in Feed for 7 Days	XenoPort社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	XenoPort社	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-3	XP102	Toxicokinetic Study of Gabapentin in Male Wistar Rats Given Gabapentin in Feed for 14 Days	■■■■ (TK report: XenoPort社)	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	■■■■ (TK report: XenoPort社)	海外	—	評価資料

4.3 参考文献

No.	著者, 文献名, 発行年, 巻, 頁
	2.4 非臨床試験の概括評価
1	Uchino H, Kanai Y, Kim DK, Wempe MF, Chairoungdua A, Morimoto E, et al. Transport of amino acid-related compounds mediated by L-type amino acid transporter 1 (LAT1): insights into the mechanisms of substrate recognition. <i>Mol Pharmacol</i> . 2002;61:729-37.
2	Kriel RL, Birnbaum AK, Cloyd JC, Ricker BJ, Jones Saete C, Caruso KJ. Failure of absorption of gabapentin after rectal administration. <i>Epilepsia</i> . 1997;38:1242-4.
3	Stevenson CM, Kim J, Fleisher D. Colonic absorption of antiepileptic agents. <i>Epilepsia</i> . 1997;38:63-7.
4	Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, Bockbrader HN. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. <i>Pharm Res</i> . 1993;10:276-81.
5	Radulovic LL, Türck D, von Hodenberg A, Vollmer KO, McNally WP, DeHart PD, et al. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. <i>Drug Metab Dispos</i> . 1995;23:441-8.
6	Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: A double-blind, cross-over study. <i>Neurology</i> . 2002;59:1573-9.
7	Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. <i>Am J Kidney Dis</i> . 2001;38:104-8.
8	Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. <i>Clin Neuropharmacol</i> . 1997;20:148-51.
9	Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (Neurontin®). <i>Sleep</i> . 1996;19:224-6.
10	Happe S, Klösch G, Saletu B, Zeithofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. <i>Neurology</i> . 2001;57:1717-9.
11	Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. <i>J Pharmacol Sci</i> . 2006;100:471-86.
12	Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. <i>Neurology</i> . 2006;67:125-30.
13	Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. <i>Neurology</i> . 2000;54:1609-15.
14	Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Möller JC, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. <i>Brain</i> . 2004;127:773-82.
15	Vollmer KO, Türck D, Bockbrader HN, Busch JA, Chang T, Welling PG, et al. Summary of neurontin (gabapentin) clinical pharmacokinetics. <i>Epilepsia</i> . 1992;33(Suppl. 3):77.
16	Lambert B, He SM. DNA and chromosome damage induced by acetaldehyde in human lymphocytes <i>in vitro</i> . <i>Ann NY Acad Sci</i> . 1988;534:369-76.
17	Böhlke JU, Singh S, Goedde HW. Cytogenetic effects of acetaldehyde in lymphocytes of Germans and Japanese: SCE, clastogenic activity, and cell cycle delay. <i>Hum Genet</i> . 1983;63:285-9.
18	Yoshida A, Rzhetsky A, Hsu LC, Chang C. Human aldehyde dehydrogenase gene family. <i>Eur J Biochem</i> . 1998;251:549-57.
19	Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies- interpretation and relevance in drug safety evaluation. 3rd ed. London: Elsevier Ltd. 2007. pp520-9.
20	Radulovic LL, Taylor CP, Walker RM. The preclinical pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of gabapentin. <i>Drugs of today</i> . 1995;31:597-611.
21	ガバペン®錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.6.6 生殖発生毒性試験, 37.
22	ガバペン®錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.7 毒性試験概要表, 111.
23	国原峯男, 佐瀬真一, 荒川明雄. 新規抗てんかん薬ガバペンチン(ガバペン®). <i>日薬理誌</i> . 2007;129:299-307.
24	Petroff OAC, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Effects of gabapentin on brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. <i>Epilepsia</i> . 2000;41:675-80.
25	Whitworth TL, Quick MW. Upregulation of γ -aminobutyric acid transporter expression: role of alkylated γ -aminobutyric acid derivatives. <i>Biochem Soc Trans</i> . 2001;29:736-41.
26	Taylor CP, Garrido R. Immunostaining of rat brain, spinal cord, sensory neurons and skeletal muscle for calcium channel α_2 -delta (α_2 - δ) type 1 protein. <i>Neuroscience</i> . 2008;155:510-21.
27	Bayer K, Ahmadi S, Zeilhofer HU. Gabapentin may inhibit synaptic transmission in the mouse spinal cord dorsal horn through a preferential block of P/Q-type Ca^{2+} channels. <i>Neuropharmacology</i> . 2004;46:743-9.

	2.4 非臨床試験の概括評価(続き)
28	Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. Pain. 2003;105:133-41.
29	Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y. Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. Pain. 2000;85:405-14.
30	Gidal BE, DeCerce J, Bockbrader HN, Gonzalez J, Kruger S, Pitterle ME, et al. Gabapentin bioavailability: effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy. Epilepsy Res. 1998;31:91-9.
31	Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, Rutecki P, Pitterle M, Bockbrader HN. Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. Epilepsy Res. 2000;40:123-7.
32	Cundy KC, Sastry S, Luo W, Zou J, Moors TL, Canafax DM. Clinical pharmacokinetics of XP13512, a novel transported prodrug of gabapentin. J Clin Pharmacol. 2008;48:1378-88.
33	Sigler RE, Gough AW, de La Iglesia FA. Pancreatic acinar cell neoplasia in male Wistar rats following 2 years of gabapentin exposure. Toxicol. 1995;98:73-82.
34	Dethloff L, Barr B, Bestervelt L, Bulera S, Sigler R, LaGattuta M, et al. Gabapentin-induced mitogenic activity in rat pancreatic acinar cells. Toxicol Sci. 2000;55:52-9.
35	ガバペン [®] 錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.6.5 がん原性試験, 26-30.
	2.6.1 緒言
36	American Academy of Sleep Medicine. Restless legs syndrome. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005. p. 178-81.
37	睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会, 内山真. むずむず脚症候群. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン, 東京:じほう;2002. p. 205-9.
38	Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med. 2003;4:101-19.
39	Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res. 2002;53:547-54.
40	Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med. 2004;5:237-46.
41	Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. Arch Intern Med. 2005;165:1286-92.
42	井上雄一, 石東嘉和, 新井平伊. わが国でのレストレスレッグス症候群の疫学と治療の実態について. 新薬と臨床. 2000;49:244-55.
43	Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. Psychiatry Clin Neurosci. 2005;59:461-5.
44	Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. Mov Disord. 2008;23:2267-302.
45	Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: A double-blind, cross-over study. Neurology. 2002;59:1573-9.
46	Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001;38:104-8.
47	Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. Clin Neuropharmacol. 1997;20:148-51.
48	Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (Neurontin [®]). Sleep. 1996;19:224-6.
49	Happe S, Klösch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. Neurology. 2001;57:1717-9.
50	Gidal BE, DeCerce J, Bockbrader HN, Gonzalez J, Kruger S, Pitterle ME, et al. Gabapentin bioavailability: effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy. Epilepsy Res. 1998;31:91-9.
51	Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, Rutecki P, Pitterle M, Bockbrader HN. Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. Epilepsy Res. 2000;40:123-7.

	2.6.2 薬理試験の概要文
52	Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: A double-blind, cross-over study. <i>Neurology</i> . 2002;59:1573-9.
53	Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. <i>Am J Kidney Dis</i> . 2001;38:104-8.
54	Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. <i>Clin Neuropharmacol</i> . 1997;20:148-51.
55	Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (Neurontin [®]). <i>Sleep</i> . 1996;19:224-6.
56	Happe S, Klösch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. <i>Neurology</i> . 2001;57:1717-9.
57	Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. <i>J Pharmacol Sci</i> . 2006;100:471-86.
58	Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. <i>Neurology</i> . 2006;67:125-30.
59	Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. <i>Neurology</i> . 2000;54:1609-15.
60	Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Möller JC, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. <i>Brain</i> . 2004;127:773-82.
61	国原峯男, 佐瀬真一, 荒川明雄. 新規抗てんかん薬ガバペンチン(ガバベン [®]). <i>日薬理誌</i> . 2007;129:299-307.
62	Petroff OAC, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Effects of gabapentin on brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. <i>Epilepsia</i> . 2000;41:675-80.
63	Whitworth TL, Quick MW. Upregulation of γ -aminobutyric acid transporter expression: role of alkylated γ -aminobutyric acid derivatives. <i>Biochem Soc Trans</i> . 2001;29:736-41.
64	Taylor CP, Garrido R. Immunostaining of rat brain, spinal cord, sensory neurons and skeletal muscle for calcium channel α_2 -delta (α_2 - δ) type 1 protein. <i>Neuroscience</i> . 2008;155:510-21.
65	Bayer K, Ahmadi S, Zeilhofer HU. Gabapentin may inhibit synaptic transmission in the mouse spinal cord dorsal horn through a preferential block of P/Q-type Ca^{2+} channels. <i>Neuropharmacology</i> . 2004;46:743-9.
66	Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. <i>Pain</i> . 2003;105:133-41.
67	Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y. Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. <i>Pain</i> . 2000;85:405-14.
68	Hening WA. Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. <i>Am J Med</i> . 2007;120:S22-7.
69	Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, Garcia-Borreguero D, Kaynak D, Liesiene V, et al. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. <i>Eur J Neurol</i> . 2006;13:1049-65.
70	Gidal BE, DeCerce J, Bockbrader HN, Gonzalez J, Kruger S, Pitterle ME, et al. Gabapentin bioavailability: effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy. <i>Epilepsy Res</i> . 1998;31:91-9.
71	Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, Rutecki P, Pitterle M, Bockbrader HN. Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. <i>Epilepsy Res</i> . 2000;40:123-7.
72	Cundy KC, Sastry S, Luo W, Zou J, Moors TL, Canafax DM. Clinical pharmacokinetics of XP13512, a novel transported prodrug of gabapentin. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2008;48:1378-88.
73	ガバベン [®] 錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.2.4 安全性薬理試験, 41.
74	ガバベン [®] 錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.2.4 安全性薬理試験, 42-3.
75	ガバベン [®] 錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.2.6 考察及び結論, 48.

	2.6.4 薬物動態試験の概要文
76	Radulovic LL, Türck D, von Hodenberg A, Vollmer KO, McNally WP, DeHart PD, et al. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. Drug Metab Dispos. 1995;23:441-8.
77	Uchino H, Kanai Y, Kim DK, Wempe MF, Chairoungdua A, Morimoto E, et al. Transport of amino acid-related compounds mediated by L-type amino acid transporter 1 (LAT1): insights into the mechanisms of substrate recognition. Mol Pharmacol. 2002;61:729-37.
78	Kriel RL, Birnbaum AK, Cloyd JC, Ricker BJ, Jones Saete C, Caruso KJ. Failure of absorption of gabapentin after rectal administration. Epilepsia. 1997;38:1242-4.
79	Stevenson CM, Kim J, Fleisher D. Colonic absorption of antiepileptic agents. Epilepsia. 1997;38:63-7.
80	Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, Bockbrader HN. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. Pharm Res. 1993;10:276-81.
81	Vollmer KO, Türck D, Bockbrader HN, Busch JA, Chang T, Welling PG, et al. Summary of neurontin (gabapentin) clinical pharmacokinetics. Epilepsia. 1992;33(Suppl. 3):77.
	2.6.6 毒性試験の概要文
82	Radulovic LL, Taylor CP, Walker RM. The preclinical pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of gabapentin. Drugs of today. 1995;31:597-611.
83	Hard GC. Some aids to histological recognition of hyaline droplet nephropathy in ninety-day toxicity studies. Toxicol Pathol. 2008;36:1014-7.
84	Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies- interpretation and relevance in drug safety evaluation. 3rd ed. London: Elsevier Ltd. 2007. pp520-9.
85	Lambert B, He SM. DNA and chromosome damage induced by acetaldehyde in human lymphocytes <i>in vitro</i> . Ann N Y Acad Sci. 1988;534:369-76.
86	Yoshida A, Rzhetsky A, Hsu LC, Chang C. Human aldehyde dehydrogenase gene family. Eur J Biochem. 1998;251:549-57.
87	Majeed SK. Survey on spontaneous peripheral neuropathy in aging mice. Arzneim.-Forsch Drug Res. 1992;42:1372-6.
88	Tabata H, Ikegami H, Kariya K. Spontaneous age-related peripheral neuropathy in B6C3F1 mice. J Toxicol Sci. 2000;25:95-104.
89	Majeed SK. Survey on spontaneous peripheral neuropathy in aging rats. Arzneim.-Forsch Drug Res. 1992;42:986-90.
90	Sigler RE, Gough AW, de La Iglesia FA. Pancreatic acinar cell neoplasia in male Wistar rats following 2 years of gabapentin exposure. Toxicol. 1995;98:73-82.
91	Markovits JE, Sahota PS. Granular cell lesions in the distal female reproductive tract of aged Sprague-Dawley rats. Vet Pathol. 2000;37:439-48.
92	Poteracki J, Walsh KM. Spontaneous neoplasms in control Wistar rats: a comparison of reviews. Toxicol Sci. 1998;45:1-8.
93	Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies- interpretation and relevance in drug safety evaluation. 3rd ed. London: Elsevier Ltd. 2007. pp581-4.
94	Hard GC, Khan KN. A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. Toxicol Pathol. 2004;32:171-80.
95	ガバペン [®] 錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.6 毒性試験の概要文, 1-61.
96	ガバペン [®] 錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.6.3 反復投与毒性試験, 15-9.
97	Petroff OAC, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Effects of gabapentin on brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. Epilepsia. 2000;41:675-80.
98	Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. Drugs Today. 2005;41(8):547-55.
99	Tong Q, Ye CP, Jones JE, Elmquist JK, Lowell BB. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. Nature Neuroscience. 2008;11(9):998-1000.
100	ガバペン [®] 錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.6.3 反復投与毒性試験, 17.
101	Dominick MA, Robertson DG, Bleavins MR, Sigler RE, Bobrowski WF, Gough AW. α_{2u} -Globulin nephropathy without nephrocarcinogenesis in male Wistar rats administered 1-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid. Toxicol Appl Pharmacol. 1991;111:375-87.
102	de Rijk EPCT, Ravesloot WTM, Wijnands Y, van Esch E. A fast histochemical staining method to identify hyaline droplets in the rat kidney. Toxicol Pathol. 2003;31:462-4.

	2.6.6 毒性試験の概要文(続き)
103	Doi AM, Hill G, Seely J, Hailey JR, Kissling G, Bucher JR. α_2 -globulin nephropathy and renal tumors in national toxicology program studies. Toxicol Pathol. 2007;35:533-40.
104	Hard GC, Rodgers IS, Baetcke KP, Richards WL, McGaughy RE, Valcovic LR. Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of α_2 -globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubule neoplasia in the kidneys of male rats. Environ Health Perspect. 1993;99:313-49.
105	Peter B, Van Waarde MAWH, Vissink A, 's-Gravenmade EJ, Konings AWT. Degranulation of rat salivary glands following treatment with receptor-selective agonists. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1995;22:330-6.
106	ガバベン®錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.7.3 トキシコキネティクス 成績一覧, 69-71.
107	Böhlke JU, Singh S, Goedde HW. Cytogenetic effects of acetaldehyde in lymphocytes of Germans and Japanese: SCE, clastogenic activity, and cell cycle delay. Hum Genet. 1983;63:285-9.
108	Singh NP, Khan A. Acetaldehyde: genotoxicity and cytotoxicity in human lymphocytes. Mutat Res. 1995;337:9-17.
109	He SM, Lambert B. Induction and persistence of SCE-inducing damage in human lymphocytes exposed to vinyl acetate and acetaldehyde in vitro. Mutat Res. 1985;158:201-8.
110	Nakao LS, Kadiiska MB, Mason RP, Grijalba MT, Augusto O. Metabolism of acetaldehyde to methyl and acetyl radicals: in vitro and in vivo electron paramagnetic resonance spin-trapping studies. Free Radic. Biol. Med. 2000; 29: 721-9.
111	Petrere JA, Anderson JA. Developmental toxicity studies in mice, rats, and rabbits with the anticonvulsant gabapentin. Fundam Appl Toxicol. 1994;23:585-9.
112	Hansen JF, Ross PE, Makovec GT, Eustis SL, Sigler RE. Proliferative and other selected lesions of the exocrine pancreas in rats. In: Guides for Toxicologic Pathology (1995). pp1-7. STP/ARP/AFIP, Washington DC. (http://www.toxpath.org/ssdnc/ExocrinePancreasPro.pdf)
113	Dominick MA, Bobrowski WF, Metz AL. Proliferative exocrine pancreatic lesions in aged Wistar rats. Toxicol Pathol. 1990;18:423-6.
114	Dethloff L, Barr B, Bestervelt L, Bulera S, Sigler R, LaGattuta M, et al. Gabapentin-induced mitogenic activity in rat pancreatic acinar cells. Toxicol Sci. 2000;55:52-9.
115	Fowler ML, Sigler RE, de la Iglesia FA, Reddy JK, Lalwani ND. Absence of <i>Ki-ras</i> mutations in exocrine pancreatic tumors from male rats chronically exposed to gabapentin. Mutat Res. 1995;327:151-60.
116	ガバベン®錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.6.5 がん原性試験, 26-7.
117	ガバベン®錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.6.4 分布, 29.
118	Balkenohl M, Türck D, Kirste G, Feuerstein TJ. Species-specific accumulation of gabapentin in rat pancreatic tissue compared with human and monkey tissue (abstract). Epilepsia. 1993; 34 (Suppl. 2): 157.
119	ガバベン®錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.6.5 がん原性試験, 26-30.
120	ガバベン®錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.6.6 生殖発生毒性試験, 35-8.
121	ガバベン®錠審査資料概要, ファイザー株式会社, 2.6.2.4 安全性薬理試験, 41-2.
122	Basso AM, Kelley AE. Feeding induced by GABA _A receptor stimulation within the nucleus accumbens shell: regional mapping and characterization of macronutrient and taste preference. Behav Neurosci. 1999; 113:324-36.
123	Reynolds SM, Berridge KC. Fear and feeding in the nucleus accumbens shell: rostrocaudal segregation of GABA-elicited defensive behavior versus eating behavior. J Neurosci. 2001;21:3261-70.
124	Söderpalm AHV, Berridge KC. Food intake after diazepam, morphine or muscimol: microinjections in the nucleus accumbens shell. Pharmacol Biochem Behav. 2000;66:429-34.
125	Stratford TR, Kelley AE. GABA in the nucleus accumbens shell participates in the central regulation of feeding behavior. J Neurosci. 1997;17:4434-40.
126	Stratford TR, Kelley AE. Evidence of functional relationship between the nucleus accumbens shell and lateral hypothalamus subserving the control of feeding behavior. J Neurosci. 1999;19:11040-8.
127	Ward BO et. al. Intraaccumbens baclofen selectively enhances feeding behavior in the rat. Physiol Behav. 2000;68:463-8.
128	加島正明ら. ED-Pのラットにおける慢性毒性試験. 基礎と臨床. 1985;19:1411-40.

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	評価資料

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.1-1	8825-CL-0014	ASP8825 臨床薬物動態試験－薬物動態に及ぼす食事の影響の検討－	アステラス製薬株式会社	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
5.3.1.1-2	XP044	A Phase 1, Randomized, Cross-Over, Fed/Fasted Single-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Two Oral Sustained- Release Formulations of XP13512 in Healthy Adult Subjects	XenoPort社	2005年3月7日 ～ 2005年5月6日	XenoPort社	海外	—	評価資料

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.3-1	—	Dissolution Report for XP13512, 600mg, Sustained Release Tablets using Current 24 Hour QC Method	XenoPort社	20■年■月■日	XenoPort社	海外	—	評価資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.4-1	8825-ME-0001	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of gabapentin in human plasma (K ₂ EDTA)		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料
5.3.1.4-2	8825-ME-0002	Transfer-validation of an LC-MS/MS method for the determination of gabapentin in human plasma (K ₂ EDTA)		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料
5.3.1.4-3	8825-ME-0007	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of gabapentin in human urine		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料
5.3.1.4-4	8825-ME-0008	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of gabapentin in dialysate		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料
5.3.1.4-5	VAL-A-HM-001	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Gabapentin in Human Plasma (K ₂ EDTA)	XenoPort社	20 年 月 ~ 20 年 月	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.1.4-6	VAL-A-HM-002	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Gabapentin in Human Urine	XenoPort社	20 年 月 ~ 20 年 月	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.1.4-7	VAL-A-HM-003	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of XP13512, Gabapentin, and Gabapentin Lactam in Human Whole Blood (K ₂ EDTA) Supernatant	XenoPort社	20 年 月 ~ 20 年 月	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.1.4-8	VAL-A-HM-004	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Gabapentin and Gabapentin Lactam in Human Urine	XenoPort社	20 年 月 ~ 20 年 月	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.1.4-9	BAV-A-HM-005	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Gabapentin in Human Dialysate	XenoPort社	20 年 月 ~ 20 年 月	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.1.4-10		Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Gabapentin in Human Plasma (K ₂ EDTA)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.2.2-1	XP092	Evaluation of CYP450 Induction Potential by the Gabapentin Prodrug XP13512 and Gabapentin	XenoPort社	20 年 月 ~ 20 年 月	XenoPort社	海外	—	評価資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.2.3-1	BIO-003	<i>In Vitro</i> Biologic Transport Studies of XP13512 and XP13497	XenoPort社	2011年11月 ～ 2012年11月	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.2.3-2	XP095	The Role of Human Carboxylesterases-1 and -2 (hCE-1 and hCE-2) in the Metabolism of XP13512	XenoPort社	2011年11月 ～ 2012年11月	XenoPort社	海外	—	評価資料

5.3.3 臨床薬物動態 (PK)試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.3.1-1	XP072/8825-CL-0001	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single Dose Study of XP13512 in Caucasian and Japanese Healthy Subjects	XenoPort社	2006年4月27日 ～ 2006年9月19日	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.3.1-2	XP073/8825-CL-0002	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple Dose Study of XP13512 in Healthy Japanese Subjects	XenoPort社	2006年9月26日 ～ 2007年1月8日	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.3.1-3	XP065	A Phase 1, Single-dose Study of the Disposition of ¹⁴ C Radiolabeled XP13512 in Healthy Male Volunteers	XenoPort社	2007年8月30日 ～ 2007年10月5日	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.3.1-4	XP069	A Phase I, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose Escalation, Crossover Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral XP13512 in Healthy Adult Subjects	XenoPort社	2006年9月6日 ～ 2006年12月27日	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.3.1-5	XP086	A Phase 1, Randomized, Open-label, Formulation Comparison Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of XP13512 Sustained Release (SR) Tablet Formulations and Neurontin [®] in Healthy Adult Male Subjects	XenoPort社	2007年2月15日 ～ 2007年4月6日	XenoPort社	海外	—	評価資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.3.3-1	8825-CL-0012	ASP8825 臨床薬物動態試験－腎機能障害患者及び血液透析患者における薬物動態の検討－	アステラス製薬株式会社	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.3.3-2	XP066	A Phase 1, Single-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of XP13512 Sustained Release (SR) Tablets in Subjects with Moderate or Severe Renal Impairment and End Stage Renal Disease (ESRD) Subjects on Hemodialysis	XenoPort社	2007年1月2日 ～ 2007年11月19日	XenoPort社	海外	－	評価資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.3.4-1	XP067	A Phase 1, Open-Label, Multiple-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of XP13512 Sustained Release (SR) Tablets Co-administered with Naproxen in Healthy Adult Subjects	XenoPort社	2007年4月20日 ～ 2007年5月22日	XenoPort社	海外	－	評価資料
5.3.3.4-2	XP068	A Phase 1, Open-Label, Fed, Multiple-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of XP13512 Sustained Release (SR) Tablets Co-Administered with Cimetidine (Tagamet®) in Healthy Adult Subjects.	XenoPort社	2007年6月11日 ～ 2007年7月3日	XenoPort社	海外	－	評価資料

5.3.4 臨床薬力学 (PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.4.1-1	XP078	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Four-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of XP13512 on Cardiac Repolarization by Thorough Analysis of QTc Effect in Healthy Adult Subjects.	XenoPort社	2007年7月20日 ～ 2007年11月3日	XenoPort社	海外	－	評価資料

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.4.2-1	XP083	A Randomized, Double Blind, Active- and Placebo-Controlled, Parallel Group Safety Study Assessing Simulated Driving Performance in XP13512 (GSK1838262) Treated Patients with Restless Legs Syndrome	XenoPort社	2007年4月9日 ～ 2007年11月9日	XenoPort社	海外	—	評価資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.5.1-1	8825-CL-0003	ASP8825 第II/III相臨床試験ーレストレスレッグス症候群を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験ー	アステラス製薬株式会社	2007年9月3日 ～ 2008年11月7日	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.5.1-2	XP021	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Assess the Safety and Efficacy of XP13512 in Patients with Restless Legs Syndrome	XenoPort社	2004年6月9日 ～ 2004年12月1日	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.5.1-3	XP045	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Once Daily XP13512 in Patients with Restless Legs Syndrome	XenoPort社	2005年1月31日 ～ 2005年6月8日	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.5.1-4	XP081	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of XP13512 (GSK1838262) in Patients with Restless Legs Syndrome	XenoPort社	2007年1月16日 ～ 2008年1月10日	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.5.1-5	XP052	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of XP13512 (GSK1838262) in Patients with Restless Legs Syndrome	XenoPort社	2006年3月13日 ～ 2007年2月22日	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.5.1-6	XP053	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of XP13512 (GSK1838262) in Patients with Restless Legs Syndrome	XenoPort社	2006年8月21日 ～ 2007年12月20日	XenoPort社	海外	—	評価資料
5.3.5.1-7	XP060	A Long-Term Study of XP13512 (GSK1838262) Versus Placebo Treatment Assessing Maintenance of Efficacy and Safety in Patients with Restless Legs Syndrome	XenoPort社	2006年4月18日 ～ 2007年11月14日	XenoPort社	海外	—	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.5.2-1	8825-CL-0005	ASP8825 長期投与試験ー レストレスレッグス症候群を対象とした長期投与試験ー	アステラス製薬株式会社	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	アステラス製薬株式会社	国内	ー	評価資料
5.3.5.2-2	XP055	An Open-Label, 52-Week Extension Study Assessing XP13512 Safety and Efficacy in Patients with Restless Legs Syndrome	XenoPort社	2006年6月5日 ～ 2008年12月3日	XenoPort社	海外	ー	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.5.3-1	8825-PK-0001	国内第II/III相試験（8825-CL-0003）及び海外第III相試験（XP053）を併合した母集団薬物動態解析	アステラス製薬株式会社	ー	ー	国内	ー	評価資料
5.3.5.3-2	ー	複数の試験成績を合わせて解析した報告書（その1）	アステラス製薬株式会社	ー	ー	国内	ー	評価資料
5.3.5.3-3	ー	複数の試験成績を合わせて解析した報告書（その2）	アステラス製薬株式会社	ー	ー	国内	ー	評価資料
5.3.5.3-4	ー	複数の試験成績を合わせて解析した報告書（その3）	アステラス製薬株式会社	ー	ー	国内	ー	評価資料
5.3.5.3-5	ー	複数の試験成績を合わせて解析した報告書（その4）	アステラス製薬株式会社	ー	ー	国内	ー	評価資料
5.3.5.3-6	ー	複数の試験成績を合わせて解析した報告書（その5）	アステラス製薬株式会社	ー	ー	国内	ー	評価資料
5.3.5.3-7	ー	複数の試験成績を合わせて解析した報告書（その6）	アステラス製薬株式会社	ー	ー	国内	ー	評価資料
5.3.5.3-8	ー	複数の試験成績を合わせて解析した報告書（その7）	アステラス製薬株式会社	ー	ー	国内	ー	評価資料
5.3.5.3-9	ー	複数の試験成績を合わせて解析した報告書（その8）	アステラス製薬株式会社	ー	ー	国内	ー	評価資料
5.3.5.3-10	ー	複数の試験成績を合わせて解析した報告書（その9）	アステラス製薬株式会社	ー	ー	国内	ー	評価資料
5.3.5.3-11	ー	複数の試験成績を合わせて解析した報告書（その10）	アステラス製薬株式会社	ー	ー	国内	ー	評価資料
5.3.5.3-12	ー	複数の試験成績を合わせて解析した報告書（その11）	アステラス製薬株式会社	ー	ー	国内	ー	評価資料

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.5.4-1	8825-CL-0007	ASP8825 第II/III相試験－糖尿病性多発神経障害に伴う疼痛を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験－	アステラス製薬株式会社	2007年8月2日 ～ 2008年11月27日	アステラス製薬株式会社	国内	－	参考資料
5.3.5.4-2	XP009	A Multi-Center, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study Assessing the Safety and Efficacy of XP13512 in Patients with Postherpetic Neuralgia	XenoPort社	2004年6月21日 ～ 2005年3月15日	XenoPort社	海外	－	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.7-1	－	患者データ一覧表及び症例記録 (国内第II/III相比較試験 [試験番号8825-CL-0003])	－	－	－	国内	－	評価資料
5.3.7-2	－	患者データ一覧表及び症例記録 (国内長期投与試験 [試験番号 8825-CL-0005])	－	－	－	国内	－	評価資料

5.4 参考文献

No.	著者, 文献名, 発行年, 巻 (号), 頁
	1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯
1	Ekbom KA. Restless legs syndrome. Neurology. 1960;10:868-73.
2	Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res. 2002;53:547-54.
3	Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med. 2004;5:237-46.
4	Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact. Arch Intern Med. 2005;165:1286-92.
5	井上雄一, 石束嘉和, 新井平伊. わが国でのレストレスレッグ症候群の疫学と治療の実態について. 新薬と臨床. 2000;49(3):244-55.
6	Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. Psychiatry Clin Neurosci. 2005;59:461-5.
7	Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome : diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the national institutes of health. Sleep Med. 2003;4:101-19.
8	Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):916-22.
9	国原峯男, 佐瀬真一, 荒川明雄. 新規抗てんかん薬ガバペンチン (ガバペン®). 日薬理誌. 2007;129:299-307.
10	Beydoun A, Uthman BM, Chris Sackellares J. Gabapentin: pharmacokinetics, efficacy, and safety. Clin Neuropharmacol. 1995;18(6):469-81.
11	Boyd RA, Trück D, Abel RB, Sedman AJ, Bockbrader HN. Effects of age and gender on single-dose pharmacokinetics of gabapentin. Epilepsia. 1999;40(4):474-9.
12	Gidal BE, DeCerce J, Bockbrader HN, Gonzalez J, Kruger S, Pitterle ME, et al. Gabapentin bioavailability: effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy. Epilepsy Res. 1998;31:91-9.
13	Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, Rutecki P, Pitterle M, Bockbrader HN. Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. Epilepsy Res. 2000;40:123-7.
14	Petroff OAC, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Effects of gabapentin on brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. Epilepsia. 2000;41(6):675-80.
15	Whitworth TL, Quick MW. Upregulation of γ -aminobutyric acid transporter expression: role of alkylated γ -aminobutyric acid derivatives. Biochem Soc Trans. 2001;29(6):736-41.
16	García-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin A double-blind, cross-over study. Neurology. 2002;59:1573-9.
17	Happe S, Klösch G, Saletu B, Zeithofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. Neurology. 2001;57:1717-9.
18	Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001;38(1):104-8.
19	Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. Clin Neuropharmacol. 1997;20(2):148-51.
20	Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (Neurontin®). Sleep. 1996;19(3):224-6.
21	García-Borreguero D, Allen RP, Benes H, Earley C, Happe S, Högl B. Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: concept and management. Mov Disord. 2007;22(18):476-84.
22	Winkelman JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). Sleep Med. 2004;5:9-14.
23	Kushida CA, Walter AS, Becker P, Thein SG, Perkins AT, Roth T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of XP13512/GSK1838262 in the treatment of patients with primary restless legs syndrome. Sleep. 2009;32(2):159-68.
24	長谷川一子. Restless legs syndrome. 神経内科. 2007;66(2):131-6.
25	宮本雅之, 宮本智之, 井上雄一, 清水徹男. 睡眠関連運動障害 (SRMD) の診断・治療・連携ガイドライン. 睡眠医療. 2008;2(3):290-5.
26	金野倫子, 内山真. Restless legs syndrome の治療. Brain and Nerve. 2009;61(5):549-57.

	2.2 緒言
27	Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res. 2002;53:547-54.
28	Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med. 2004;5:237-46.
29	Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact. Arch Intern Med. 2005;165:1286-92.
30	井上雄一, 石束嘉和, 新井平伊. わが国でのレストレスレッグ症候群の疫学と治療の実態について. 新薬と臨床. 2000;49(3):244-55.
31	Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. Psychiatry Clin Neurosci. 2005;59:461-5.
32	Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):916-22.
33	Beydoun A, Uthman BM, Chris Sackellares J. Gabapentin: pharmacokinetics, efficacy, and safety. Clin Neuropharmacol. 1995;18(6):469-81.
34	Boyd RA, Trück D, Abel RB, Sedman AJ, Bockbrader HN. Effects of age and gender on single-dose pharmacokinetics of gabapentin. Epilepsia. 1999;40(4):474-9.
35	Gidal BE, DeCerce J, Bockbrader HN, Gonzalez J, Kruger S, Pitterle ME, et al. Gabapentin bioavailability: effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy. Epilepsy Res. 1998;31:91-9.
36	Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, Rutecki P, Pitterle M, Bockbrader HN. Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. Epilepsy Res. 2000;40:123-7.
37	Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin A double-blind, cross-over study. Neurology. 2002;59:1573-9.
38	Happe S, Klösch G, Saletu B, Zeithofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. Neurology. 2001;57:1717-9.
39	Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001;38(1):104-8.
40	Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. Clin Neuropharmacol. 1997;20(2):148-51.
41	Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (Neurontin®). Sleep. 1996;19(3):224-6.
	2.5 臨床に関する概括評価
42	国原峯男, 佐瀬真一, 荒川明雄. 新規抗てんかん薬ガバペンチン (ガバペン®). 日薬理誌. 2007;129:299-307.
43	Petroff OAC, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Effects of gabapentin on brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. Epilepsia. 2000;41(6):675-80.
44	Whitworth TL, Quick MW. Upregulation of γ -aminobutyric acid transporter expression: role of alkylated γ -aminobutyric acid derivatives. Biochem Soc Trans. 2001;29(6):736-41.
45	Ekbom KA. Restless legs syndrome. Neurology. 1960;10:868-73.
46	Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res. 2002;53:547-54.
47	Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med. 2004;5:237-46.
48	Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact. Arch Intern Med. 2005;165:1286-92.
49	井上雄一, 石束嘉和, 新井平伊. わが国でのレストレスレッグ症候群の疫学と治療の実態について. 新薬と臨床. 2000;49(3):244-55.
50	Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. Psychiatry Clin Neurosci. 2005;59:461-5.
51	Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the national institutes of health. Sleep Med. 2003;4:101-19.
52	Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, et al. A FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. Neurology. 2000;54:502-4.
53	Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. Neurology. 2000;54:1698-700.
54	Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. J Clin Neurophysiol. 2001;18:128-47.
55	Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. Neurology. 2006;67:125-30.

	2.5 臨床に関する概括評価（続き）
56	Earley CJ. Restless legs syndrome. N Engl J Med. 2003;348:2103-9.
57	Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. Lancet Neurol. 2005;4:465-75.
58	Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin A double-blind ,cross-over study. Neurology. 2002;59:1573-9.
59	Happe S, Klösch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. Neurology. 2001;57:1717-9.
60	Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):916-22.
61	井上雄一. Restless legs症候群の治療をめぐる. Prog Med. 2004;24(3):892-7.
62	García-Borreguero D, Allen RP, Benes H, Earley C, Happe S, Högl B. Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: concept and management. Mov Disord. 2007;22(18):476-84.
63	Beydoun A, Uthman BM, Chris Sackellares J. Gabapentin:pharmacokinetics, efficacy, and safety. Clin Neuropharmacol. 1995;18(6):469-81.
64	Boyd RA, Trück D, Abel RB, Sedman AJ, Bockbrader HN. Effects of age and gender on single-dose pharmacokinetics of gabapentin. Epilepsia. 1999;40(4):474-9.
65	Gidal BE, DeCerce J, Bockbrader HN, Gonzalez J, Kruger S, Pitterle ME, et al. Gabapentin bioavailability:effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy. Epilepsy Res. 1998;31:91-9.
66	Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, Rutecki P, Pitterle M, Bockbrader HN. Inter-and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. Epilepsy Res. 2000;40:123-7.
67	Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001;38(1):104-8.
68	Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. Clin Neuropharmacol. 1997;20(2):148-51.
69	Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (Neurontin®). Sleep. 1996;19(3):224-6.
70	The International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the international restless legs syndrome study group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med. 2003;4:121-32.
71	Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Garcia-Borreguero D, Hening W, Walters AS, et al. The reliability, validity and responsiveness of the international restless legs syndrome study group rating scale and subscales in a clinical-trial setting. Sleep Med. 2006;7:340-9.
72	Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, Weerd AW, Tidswell P, et al. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomized, placebo controlled study in 10 European countries. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:92-7.
73	Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, Hallström Y, Albo J, Leissner L, et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). Mov Disord. 2007;22(2):213-9.
74	Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, Becker PM, Koester J, Cappola JJ, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. Neurology. 2006;67:1034-9.
75	Gill RK, Saksena S, Alrefai WA, Sarwar Z, Goldstein JL, Carroll RE, et al.: Expression and membrane localization of MCT isoforms along the length of the human intestine. Am J Physiol Cell Physiol. 2005;289:C846-52.
76	Radulovic L, Turck D, Von Hodenberg A, Vollmer K, McNally W, Dehart P, et al. Disposition of gabapentin (Neurontin) in mice, rats, dogs and monkeys. Drug Metab Dispos 1995;23:441-8.
77	Choi JS, Jin MJ, Han H. Role of monocarboxylic acid transporters in the cellular uptake of NSAIDs. J Pharm Pharmacol. 2005; 57:1185-9.
78	Tamai I, Takanaga H, Maeda H, Sai Y, Ogihara T, Higashida H, et al. Participation of a proton-cotransporter, MCT1, in the intestinal transport of monocarboxylic acids. Biochem Biophys Res Commun. 1995; 214:482-9.
79	Kushida CA, Becker PM, Ellenbogen AL, Canafax DM, Berrett RW, The XP052 Study Group. Randomized, double-blinded, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS. Neurology. 2009; 72(3): 439-46.
80	Winkelman JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). Sleep Med. 2004;5:9-14.
81	Kushida CA, Walter AS, Becker P, Thein SG, Perkins AT, Roth T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of XP13512/GSK1838262 in the treatment of patients with primary restless legs syndrome. Sleep. 2009;32(2):159-68.

	2.5 臨床に関する概括評価（続き）
82	長谷川一子. Restless legs syndrome. 神経内科. 2007;66(2):131-6.
83	宮本雅之, 宮本智之, 井上雄一, 清水徹男. 睡眠関連運動障害 (SRMD) の診断・治療・連携ガイドライン. 睡眠医療. 2008;2(3):290-5.
84	金野倫子, 内山真. Restless legs syndrome の治療. Brain and Nerve. 2009;61(5):549-57.
	2.7.2 臨床薬理試験
85	Gill RK, Saksena S, Alrefai WA, Sarwar Z, Goldstein JL, Carroll RE, et al. Expression and membrane localization of MCT isoforms along the length of the human intestine. Am J Physiol Cell Physiol. 2005;289:C846-52.
86	Radulovic LL, Türck D, Hodenberg AV, Vollmer KO, McNally WP, Dehart PD, et al. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. Drug Metab Dispos. 1995;23(4):441-8.
87	Choi JS, Jin MJ, Han H. Role of monocarboxylic acid transporters in the cellular uptake of NSAIDs. J Pharm Pharmacol. 2005;57:1185-9.
88	Tamai I, Takanaga H, Maeda H, Sai Y, Ogihara T, Higashida H, et al. Participation of a proton-cotransporter, MCT1, in the intestinal transport of monocarboxylic acids. Biochem Biophys Res Commun. 1995;214:482-9.
89	Koopman MG, Koomen GCM, Krediet RT, Moor EA, Hoek FJ, Arisz L. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. Clin Sci. 1989;77:105-11.
90	Bleyzac N, Allard-Latour B, Laffont A, Mouret J, Jelliffe R, Maire P. Diurnal changes in the pharmacokinetic behavior of amikacin. Ther Drug Monit. 2000;22:307-12.
91	Dickson CJ, Schwartzman MS, Bertino JF. Factors affecting aminoglycoside disposition: effects of circadian rhythm and dietary protein intake on gentamicin pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 1986;39:325-8.
	2.7.3 臨床的有效性
92	Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the national institutes of health. Sleep Med. 2003;4:101-19.
93	The International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the international restless legs syndrome study group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med. 2003;4:121-32.
94	Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Garcia-Borreguero D, Hening W, Walters AS, et al. The reliability, validity and responsiveness of the international restless legs syndrome study group rating scale and subscales in a clinical-trial setting. Sleep Med. 2006;7:340-9.
95	Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. Pain. 1986;27:117-26.
96	Hays RD, Stewart AL, Sleep measures. In: Stewart AL, Ware JE, editors. Measuring functioning and well-being, the medical outcomes study approach. Durham: Duke University Press; 1992. p. 235-59.
97	Hays RD, Martin SA, Sesti AM, Spritzer KL. Psychometric properties of the Medical Outcomes Study sleep measure. Sleep Med. 2005;6:41-4.
98	Buyse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989;28:193-213.
99	土井由利子, 養輪眞澄, 内山真, 大川匡子: ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成. 精神科治療学1998;13:755-63.
100	Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, Kamei Y. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. Psychiatry Res. 2000;97:165-72.
101	Monk TH, Reynolds III CF, Kupfer DJ, Buyse DJ, Coble PA, Hayes AM, et al. The Pittsburgh sleep diary. J Sleep Res. 1994;3:111-20.
102	Abetz L, Vallow SM, Kirsch J, Allen RP, Washburn T, Earley CJ. Validation of the restless legs syndrome quality of life questionnaire. Value in Health. 2005;8(2):157-67.
103	Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 health survey for use in Japan. J Clin Epidemiol. 1998;51(11):1037-44.
104	Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 health survey. J Clin Epidemiol. 1998; 51(11): 1045-53.
105	Curran SL, Andrykowski MA, Studts JL. Short form of the Profile of Mood States (POMS-SF): Psychometric information. Psychology Assessment. 1995;7:80-3.
106	Nyenhuis DL, Yamamoto C, Luchetta T, Terrien A, Parmentier A. Adult and geriatric normative data and validation of the Profile of Mood States. J Clin Psychol. 1999;55(1):79-86.
107	McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. Psychol Med. 1988;18:1007-19.

	2.7.3 臨床的有効性（続き）
108	Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res. 2002;53:547-54.
109	Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med. 2004;5:237-46.
110	Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact. Arch Intern Med. 2005;165:1286-92.
111	井上雄一, 石束嘉和, 新井平伊. わが国でのレストレスレッグ症候群の疫学と治療の実態について. 新薬と臨床. 2000;49(3):244-55.
112	Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. Psychiatry Clin Neurosci. 2005;59:461-5.
113	Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):916-22.
114	睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会編集. むずむず脚症候群と周期性四肢運動障害. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. 東京:株式会社じほう;2002. p.205-12.
115	Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, Weerd AW, Tidswell P, et al. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomized, placebo controlled study in 10 European countries. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:92-7.
116	Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, Becker PM, Koester J, Cappola JJ, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. Neurology. 2006;67:1034-9.
117	Mallinckrodt CH, Sanger TM, Dubé S, DeBrot DJ, Molenberghs G, Carroll RJ, et al. Assessing and interpreting treatment effects in longitudinal clinical trials with missing data. Biol Psychiatry. 2003;53:754-60.
118	Siddiqui O, Hung HMJ, O'Neill R. MMRM vs. LOCF: a comprehensive comparison based on simulation study and 25 NDA datasets. J Biopharm Stat. 2009;19:227-46.
119	Kushida CA, Becker PM, Ellenbogen AL, Canafax DM, Berrett RW, The XP052 Study Group. Randomized, double-blinded, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS. Neurology. 2009;72(3):439-46.
	2.7.4 臨床的安全性
120	Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1992;15(4):376-81.
121	Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-45.
122	Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. Schizophr Res. 2004;68:283-97.
123	Keefe RSE, Poe M, Walker TM, Kang JW, Harvey PD. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. Am J Psychiatry. 2006;163:426-32.
124	Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. Psychiatry Res. 1988;26:223-38.
125	Petroff OAC, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Effects of gabapentin on brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. Epilepsia. 2000; 41(6): 675-80.
126	Fink K, Meder W, Dooley DJ, Göthert M. Inhibition of Ca ²⁺ influx by gabapentin and subsequent reduction of neurotransmitter release from rat neocortical slices. Br J Pharmacol. 2000;130:900-6.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

3.2.S.1.2 構造

3.2.S.2 製造

3.2.S.3.2 不純物

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

3.2.S.4.4 ロット分析

3.2.S.6 容器及び施栓系

3.2.S.7 安定性

3.2.A その他

3.2.R 各極の要求資料

3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2.5 排泄

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書