

## 再審査報告書

令和3年1月28日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	レグナイト錠 300 mg
有 効 成 分 名	ガバペンチン エナカルビル
申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
承 認 の 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）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはガバペンチン エナカルビルとして1日1回 600 mg を夕食後に経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 24 年 1 月 18 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	該当なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

レグナイト錠 300 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 及び表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査（長期使用時：REG001）の概要

中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした長期特定使用成績調査	
目的	市販後の使用実態下における本剤の長期使用例の安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報の把握
重点調査項目	中枢神経系有害事象、突発的睡眠、体重増加およびそれに伴う有害事象、自殺関連有害事象、眼に関する有害事象、膀胱に関する有害事象
調査方法	中央登録方式
対象患者	中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群患者
実施期間	平成 24 年 9 月～平成 31 年 2 月
目標症例数	1,500 例
観察期間	1 症例あたり 52 週間
実施施設数	282 施設
収集症例数	1,573 例
安全性解析対象症例数	1,431 例
有効性解析対象症例数	1,381 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験 I（二重盲検群間比較試験：CL-0101）の概要

レストレスレッグス症候群患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（CL-0101）	
目的	中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（RLS）患者を対象に、多施設共同ランダム化二重盲検群間比較法により、本剤 600 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与したときの、RLS の重症度評価スケール（IRLS）スコア変化量に基づくプラセボに対する本剤 600 mg の有効性を検証する。また、本剤 600 mg の安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較
対象患者	中等度から高度の特発性 RLS 患者
実施期間	平成 29 年 3 月～平成 30 年 6 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	仮登録後、単盲検下でプラセボを 1 週間投与（前観察期）。その後、本登録後、治療期用試験薬（本剤 600 mg あるいはプラセボ）を二重盲検下で無作為に割り当て、1 日 1 回夕食後に 12 週間経口投与（治療期）。12 週間投与終了後に、単盲検下でプラセボを 1 週間投与し、経過観察（後観察期）。ただし、本登録時、前観察期開始時のクレアチニンクリアランス推定値が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の場合は、ランダム化二重盲検下で本剤 300 mg あるいはプラセボを 1 週間投与（漸増期）し、その後、本剤 600 mg あるいはプラセボを 11 週間の計 12 週間（治療期：漸増期を含む）投与。
観察期間	前観察期：1 週間 治療期（漸増期を含む）：12 週間 後観察期：1 週間
予定症例数	治療期移行例として 1 群 180 例（2 群 360 例）
評価項目	<有効性評価項目> 主要評価項目：治療期最終時点（試験薬投与 12 週時）における IRLS スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目：各評価時点における IRLS スコアのベースラインからの変化量、医師による概括有効性評価（ICGI）の有効率、被験者による概括有効性評価（PCGI）の有効率、ピッツバーグ睡眠質問票のベースラインからの変化量、アテネ不眠尺度のベースラインからの変化量、RLS 疼痛スコアのベースラインからの変化量、健康関連の生活の質（QOL）を測定するために開発された包括的な評価尺度（EQ-5D-5L）のベースラインからの変化量

	<安全性評価項目> バイタルサイン、有害事象、臨床検査、体重、エップワース眠気尺度
投与症例数	375例（ランダム化後試験薬投与）
安全性解析対象症例数	375例（プラセボ群 186例、本剤群 189例）
有効性解析対象症例数	374例（プラセボ群 186例、本剤群 188例）
備考	承認時の指導事項に基づき、実施した。

表3 製造販売後臨床試験Ⅱ（非盲検試験：CL-0103）の概要

中等度腎機能障害を有するレストレスレッグス症候群患者を対象とした非盲検試験（CL-0103）	
目的	中等度腎機能障害を有す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）患者に対する本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討し、腎機能障害患者への投与方法を確認する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象患者	中等度腎機能障害を有する中等度から高度の特発性 RLS 患者
実施期間	平成 25 年 11 月～平成 27 年 5 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	本剤 300 mg を 1 日 1 回夕食後に 4 週間経口投与した。
観察期間	6 週間
予定症例数	50 例
評価項目	<有効性評価項目> 主要評価項目：IRLS スコア 副次評価項目：ICGI 及び PCGI <安全性評価項目> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見（体重）、エップワース眠気尺度（日本語版：JESS）
投与症例数	19 例
安全性解析対象症例数	19 例
有効性解析対象症例数	19 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1 特定使用成績調査（長期使用時：REG001）

##### 4.1.1 副作用発現状況

本調査における主な副作用<sup>1)</sup>の発現状況は表4のとおりであった。患者背景、投与期間等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの副作用発現割合は56.7%（68/120例）であり、本調査における副作用発現割合13.7%は承認時までの試験における発現割合を上回ることとはなく、本調査で1%以上発現した副作用（浮動性めまい、傾眠及び悪心）は、いずれも承認時までには認められた副作用であり、承認時までの副作用発現割合を超えるものではなかった。

表4 特定使用成績調査における主な副作用発現状況

項目	全症例	重篤症例
安全性解析対象症例数	1,431	
副作用発現症例数	196	5
副作用発現件数	278	10
副作用発現割合（%）	13.7	0.3

<sup>1)</sup> PT で 6 症例以上発現した事象又は重篤症例がみられた事象を表にまとめた。

項目	全症例	重篤症例
副作用名	発現症例数 (発現割合%)	発現件数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	4 (0.3)	1 (0.1)
胃腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.1)	1 (0.1)
肺の悪性新生物	1 (0.1)	1 (0.1)
精神障害	12 (0.8)	2 (0.2)
双極1型障害	1 (0.1)	1 (0.1)
不眠症	6 (0.4)	1 (0.1)
神経系障害	114 (8.0)	1 (0.1)
アカシジア	1 (0.1)	1 (0.1)
浮動性めまい	48 (3.4)	0
頭痛	11 (0.8)	0
傾眠	40 (2.8)	0
胃腸障害	34 (2.4)	1 (0.1)
悪心	21 (1.5)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	18 (1.3)	0
蕁麻疹	8 (0.6)	0
腎および尿路障害	5 (0.3)	1 (0.1)
腎機能障害	1 (0.1)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (2.0)	2 (0.2)
倦怠感	10 (0.7)	0
体調不良	1 (0.1)	1 (0.1)
疾患進行	1 (0.1)	1 (0.1)
臨床検査	14 (1.0)	0
体重増加	13 (0.9)	0

MedDRA/J version 22.0

重篤な副作用はいずれも未知の事象であったが、症例ごとに個別に検討を行ったところ、合併症や併用薬の影響が示唆されているなど、本剤以外の原因も考えられる症例であり、いずれの事象も新たな対応が必要となるような事項は認められなかった。

発現時期別（4週未満、4週以上12週未満、12週以上20週未満、20週以上28週未満、28週以上36週未満、36週以上44週未満、44週以上52週未満、52週以上、不明）で検討したところ、副作用が発現した196例のうち、投与開始から4週未満に63.3%（124/196例）、投与開始から12週未満までに86.2%（169/196例）に発現が認められた（症例の重複あり）。いずれの事象についても長期投与により発現割合が増加する傾向は認められなかった。

投与開始から12週を超えた時期にのみ発現した主な副作用（上位3事象）は、うつ病、腹部不快感及び変形性関節症各2例であった（いずれも非重篤）。

#### 4.1.2 重点調査項目

中枢神経系有害事象は8.2%（118/1,431例）に発現が認められた。主な有害事象（上位3事象）は、浮動性めまい2.9%（42/1,431例）、傾眠2.4%（35/1,431例）、頭痛0.8%（12/1,431例）であった。重篤な副作用は1例3件（不眠症、双極1型障害及びアカシジア、いずれも軽快）みられた。担当医は、本剤による譫妄及び不眠症の悪化により躁うつ病悪化が誘発されたと考えており、本剤と不眠症及び双極1型障害の因果関係については可能性が大きいと判断している。本剤とアカシジアの因果関係については、アカシジアはRLSの症状と区別することが困難であることから本剤との関連性は不明である。この他はいずれも非重篤で投与初期（4週未満）に多く発現しており、長期投与により発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、承認時までの国内臨床

験における副作用発現割合〔浮動性めまい 25.0% (30/120 例)、傾眠 19.2% (23/120 例)、頭痛 4.2% (5/120 例)〕を上回ることはなかった。

体重増加およびそれに伴う有害事象として、体重増加1.0% (15/1,431例) が認められた。投与開始時からの体重の変化量は、4週後 (0.17 kg) 及び12週後 (0.23 kg) では増加がみられたが、52週後 (0.21 kg) 及び投与終了・中止時・最終来院時 (-0.13 kg) では変化はみられなかった。

その他の重点調査項目については、突発的睡眠3件、自殺関連有害事象1件、眼に関する有害事象5件及び膀胱に関する有害事象1件 (自殺関連有害事象以外はいずれも非重篤) であった。

以上の結果から、新たに対応が必要となる事項は認められず、新たな安全確保措置は不要と考えた。

#### 4.2 製造販売後臨床試験 I (二重盲検群間比較試験 : CL-0101)

本試験の主な副作用<sup>2)</sup> の発現状況は表5のとおりで、本剤群の副作用発現割合がプラセボ群より高かったが、重篤な症例はなかった。

表5 製造販売後臨床試験 I (二重盲検群間比較試験 : CL-0101) の主な副作用発現状況

項目	総計	本剤群	プラセボ群
症例数	375	189	186
副作用発現症例数	96	60	36
副作用発現件数	139	91	48
副作用発現割合 (%)	25.6	31.7	19.4
副作用名	発現例数 (発現割合%)	発現例数 (発現割合%)	発現例数 (発現割合%)
神経系障害	56 (14.9)	43 (22.8)	13 (7.0)
傾眠	38 (10.1)	25 (13.2)	13 (7.0)
浮動性めまい	19 (5.1)	19 (10.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (2.1)	5 (2.6)	3 (1.6)
異常感	4 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.5)
胃腸障害	13 (3.5)	8 (4.2)	5 (2.7)
悪心	3 (0.8)	3 (1.6)	0

MedDRA/J version 19.0

以上の結果より、本試験では中等度から高度の特発性 RLS に対して本剤を投与したときの安全性に大きな問題はみられなかった。

#### 4.3 製造販売後臨床試験 II (非盲検試験 : CL-0103)

本試験における副作用発現割合は 36.8% (7/19 例) であり、主な副作用<sup>3)</sup> は傾眠 15.8% (3/19 例) であり、重篤症例や死亡例はなかった。本試験中に測定されたバイタルサイン及び体重の変動について、臨床的に重要な所見はみられなかった。

以上の結果から、中等度腎機能障害を有する中等度から高度の特発性 RLS 患者に対して、本剤の安全性及び忍容性に大きな問題はみられなかった。

<sup>2)</sup> 本剤群で 3 症例以上に発現した副作用 (PT) をまとめた。

<sup>3)</sup> 3 症例以上に発現した副作用 (PT)

#### 4.4 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知<sup>4)</sup>・重篤 74 例 106 件及び未知・非重篤 770 例 1,114 件であった。既知<sup>5)</sup>・重篤の副作用症例報告及び感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の主な未知の副作用<sup>6)</sup>は表 6 のとおりであった。いずれも副作用も、件数が少ないもの、情報が不十分であるもの、本剤投与との因果関係が不明であるものであり、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	289	391	70	102	227	289
感染症および寄生虫症	14	14	7	7	7	7
肺炎	5	5	4	4	1	1
神経系障害	62	65	13	14	49	51
感覚鈍麻	15	15	1	1	14	14
浮動性めまい	3	3	3	3	0	0
痙攣発作	3	3	3	3	0	0
下肢静止不能症候群	14	14	0	0	14	14
眼障害	23	29	0	0	23	29
複視	9	9	0	0	9	9
血管障害	13	15	1	1	12	14
ほてり	8	8	0	0	8	8
胃腸障害	29	35	7	7	22	28
嘔下障害	7	7	1	1	6	6
悪心	3	3	3	3	0	0
皮膚および皮下組織障害	26	29	11	12	16	17
蕁麻疹	8	8	8	8	0	0
腎および尿路障害	17	18	3	3	14	15
腎機能障害	3	3	3	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	53	60	8	9	45	51
口渇	8	8	0	0	8	8
傷害、中毒および処置合併症	25	27	6	8	19	19
転倒	4	4	3	3	1	1
妊娠時の母体の曝露	8	8	0	0	8	8
外科および内科処置	11	11	11	11	0	0
入院	9	9	9	9	0	0

MedDRA/J version 22.1

#### 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

##### 5.1 特定使用成績調査（長期使用時：REG001）

本調査の有効性の結果、IRLS スコア<sup>7)</sup>の変化は、表 7 に示すとおりであった。

<sup>4)</sup> 添付文書の記載から予測できない副作用

<sup>5)</sup> 添付文書の記載から予測できる副作用

<sup>6)</sup> 総計の副作用が 7 件以上、重篤な副作用が 3 件以上みられた事象（PT）をまとめた。

<sup>7)</sup> IRLS スコア：国際 RLS 研究グループが開発した評価指標で、患者が過去 1 週間の RLS 症状に関する 10 項目の質問に対して各 0～4 の 5 段階で回答するもの。合計スコアが高いほど症状が重症であることを表す。

表7 IRLS スコア<sup>※1</sup>

評価時	症例数	スコア	スコア変化量
投与開始時	921	25.1±7.62	
4 週後	741	14.4±9.43	-10.6±9.14
12 週後	572	11.5±9.25	-13.9±9.67
52 週後	310	8.4±8.97	-17.2±10.76
投与終了・中止時・最終来院時	369	12.0±10.74	-11.9±11.34

<sup>※1</sup> 投与開始時及びそれ以降に少なくとも1時点でデータがある症例の実測値及び投与開始時からの変化量（平均値±標準偏差）

IRLS スコア変化量の平均値は本剤投与により減少がみられた。試験方法や患者背景等が異なるため、直接比較は困難であるが、承認申請時の国内臨床試験（CL-0003）の600mg群におけるIRLSスコアの結果（投与開始時22.76±5.16、4週後-8.65±7.14、12週後-11.54±7.79）、承認申請時の国内臨床試験（CL-0005）のIRLSスコアの結果（投与開始時24.4±5.1、4週後-12.8±7.1、12週後-15.1±7.9、52週後-18.0±7.3）は、本調査と同様の結果であった。

以上の結果より、有効性について新たな対応が必要となる事項は認められなかった。

## 5.2 製造販売後臨床試験 I（二重盲検群間比較試験：CL-0101）

主要評価項目である、治療期最終時点のIRLSスコアのベースラインからの変化量〔調整済み平均値（95%信頼区間）〕は、表8のとおりであり、投与群間に統計的な有意差はみられなかった〔Mixed model of repeated measurements（MMRM）解析、p=0.088、有意水準0.05〕。

副次評価項目であるベースラインに対する各評価時点のIRLSスコアの改善（表9）は、全ての評価時点でプラセボ群に比べ本剤群でより大きく、検定の多重性を考慮した評価ではないものの、2、4、6及び10週時では本剤群のプラセボ群に対する統計的に有意な差が認められた（共分散分析）。

表8 治療期最終時点のIRLSスコアの変化量（FAS）

項目	プラセボ群	本剤群	プラセボとの差±SE [95%信頼区間] <sup>※2</sup>	P値
症例数	186	188		
LS Mean±SE [95%信頼区間] <sup>※2</sup>	-10.5±0.5 [-11.4, -9.5]	-11.7±0.5 [-12.6, -10.7]	-1.2±0.7 [-2.6, 0.2]	0.088

<sup>※2</sup> 共分散構造をCompound symmetryとしたMMRMを使用した。モデルの説明変数には、投与群、IRLSスコアのベースライン値、年齢カテゴリ、クレアチニンクリアランス推定値カテゴリ、時点、投与群と時点の交互作用が含まれる。

LS Mean：least-squares mean、SE：標準誤差、FAS：Full Analysis Set

表9 各評価時点のIRLSスコアの変化量（FAS）

評価時点	プラセボ群		本剤群		プラセボとの差±SE [95%信頼区間]	P値
	調整済み平均値 <sup>※3</sup> ±SE [95%信頼区間]	症例数	調整済み平均値 <sup>※3</sup> ±SE [95%信頼区間]	症例数		
1週時	-3.1±0.4 [-3.9, -2.3]	186	-4.2±0.4 [-5.0, -3.4]	186	-1.1±0.6 [-2.2, 0.0]	0.051
2週時	-4.3±0.5 [-5.2, -3.4]	181	-5.8±0.5 [-6.7, -4.9]	184	-1.5±0.7 [-2.8, -0.2]	0.020
4週時	-6.0±0.5 [-6.9, -5.0]	182	-7.5±0.5 [-8.4, -6.5]	180	-1.5±0.7 [-2.9, -0.2]	0.028
6週時	-7.4±0.5 [-8.4, -6.3]	180	-8.8±0.5 [-9.9, -7.8]	176	-1.5±0.7 [-2.9, -0.0]	0.043
8週時	-8.8±0.5 [-9.8, -7.8]	177	-9.8±0.5 [-10.8, -8.8]	174	-1.0±0.7 [-2.4, 0.5]	0.184
10週時	-9.6±0.5 [-10.6, -8.5]	177	-11.2±0.5 [-12.3, -10.2]	173	-1.7±0.7 [-3.1, -0.2]	0.027
12週時	-10.5±0.6 [-11.6, -9.4]	174	-11.9±0.6 [-13.0, -10.8]	173	-1.4±0.8 [-3.0, 0.2]	0.087
治療期最終観察時	-10.2±0.6 [-11.4, -9.1]	186	-11.1±0.6 [-12.2, -9.9]	188	-0.8±0.8 [-2.4, 0.8]	0.312

<sup>※3</sup> 調整済み平均値は、変化量を応答、投与群を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析に基づいて算出した。

なお、治療期最終時点のIRLSスコアのベースラインからの変化量において、投与群間に統計的な有意差はみられなかったものの、実施可能性の観点から追加臨床試験の実施は困難と考えること及び本剤と同様の臨床的位置付けの代替薬がないことも踏まえると、機構は、本剤600 mg/日投与時の効果には一定の臨床的意義があると判断した。また、機構は、CL-0101試験成績を踏まえ、本剤の添付文書等において、第二選択薬としての臨床的位置付けを明確にし、本剤の使用に際して臨床試験成績を参照し、効果が認められない場合には漫然と投与しないよう注意喚起を行うことで、製造販売承認を維持することは可能であると判断し、令和2年4月に薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品第一部会に報告した〔「医薬品の製造販売後臨床試験に係る報告書の評価について」（令和2年4月7日付け薬機発第0407043号）、令和2年6月添付文書改訂済み〕。

### 5.3 製造販売後臨床試験Ⅱ（非盲検試験：CL-0103）

主要評価項目である、治療期最終時のIRLSスコアの変化量（平均値±標準偏差）と、副次評価項目であるICGI及びPCGIの有効率は表10のとおりであった。本剤投与によりRLSの症状の改善がみられた。

表 10 IRLS スコアの変化量及び有効率

評価時点	症例数	IRLSスコア	ICGI	PCGI
		平均値±SD	有効率	有効率
1週時	19	-4.4±5.8	31.6% (6/19例)	36.8% (7/19例)
2週時	18	-8.1±5.9	50.0% (9/18例)	50.0% (9/18例)
4週時	18	-9.4±5.6	72.2% (13/18例)	77.8% (14/18例)
治療期最終観察時	19	-9.1±5.7	68.4% (13/19例)	78.9% (15/19例)

SD：標準偏差

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置の実施はなかった。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は2件及び研究報告は1件であった（表11）。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	米国添付文書に好酸球増加に関する注意事項等が追記された（2件、平成24年6月他）
研究報告	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CL-0003、投与量：600、900、1200 mg 又はプラセボ、投与期間：12週間）の主要解析において、600 mgの有効性は検証されていないことから、600 mgの有効性を検証するためにレストレスレッグス症候群と診断された患者375例を対象とした製造販売後臨床試験（CL-0101、投与量：600 mg又はプラセボ、投与期間：12週間）を実施したが、統計学的な有意差は認められなかった。安全性のプロファイルに関しては、忍容性に問題はなく、本薬600 mg群で認められた有害事象（傾眠、浮動性めまい、鼻咽頭炎）は、CL-0003 試験と一致していた。（平成30年9月）
備考	



## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に行われたと判断した。

以上