※※2013年３月改訂（第５版）
※2011年７月改訂

日本標準商品分類番号
８７１１３９

抗てんかん剤

処方せん医薬品注)

ガバペン®錠200mg
ガバペン®錠300mg
ガバペン®錠400mg

GABAPEN® Tablets

ガバペンチン錠

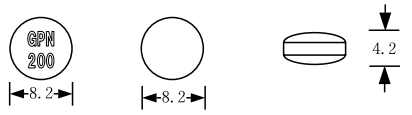
貯　　法：室温保存（高温での保存を避けること）
（取扱い上の注意参照）
使用期限：最終年月をラベル、外箱等に記載

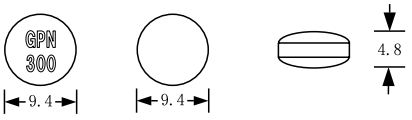
注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

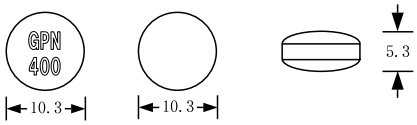
	200 mg	300 mg	400 mg
承認番号	21800AMZ10365	21800AMZ10366	21800AMZ10367
薬価収載	2006年９月		
販売開始	2006年９月		
国際誕生	1993年２月		

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ガバペン錠200 mg
成分・分量［１錠中］	ガバペンチン200.00 mg
外形・大きさ（mm）	
色／剤形／識別コード	白色／フィルムコート錠／GPN200
添加物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム

販売名	ガバペン錠300 mg
成分・分量［１錠中］	ガバペンチン300.00 mg
外形・大きさ（mm）	
色／剤形／識別コード	白色／フィルムコート錠／GPN300
添加物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム

販売名	ガバペン錠400 mg
成分・分量［１錠中］	ガバペンチン400.00 mg
外形・大きさ（mm）	
色／剤形／識別コード	白色／フィルムコート錠／GPN400
添加物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム

【効能・効果】

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

※【用法・用量】

通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日１日量600 mg、２日目１日量1200 mgをそれぞれ３回に分割経口投与する。３日目以降は、維持量として１日量1200 mg～1800 mgを３回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、１日最高投与量は2400 mgまでとする。

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

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(1)本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。［国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。］

(2)投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、投与初期においては眠気、ふらつき等の発現に十分注意しながら用量を調節すること。

(3)１日３回投与の場合に、各投与間隔は12時間を超えないものとする。

(4)本剤の投与を中止する場合には、最低１週間かけて徐々に減量すること。［症状が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］

※(5)腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与

腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるので、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。［「薬物動態」の項参照］

クレアチニンクリアランス（mL/min）		≥60	30～59	15～29	5～14
１日投与量（mg/日）		600～2400	400～1000	200～500	100～200
投与量	初日	１回200 mg １日３回	１回200 mg １日２回	１回200 mg １日１回	１回200 mg １日１回
	維持量	１回400 mg １日３回	１回300 mg １日２回	１回300 mg １日１回	１回300 mg ２日１回 （クレアチニンクリアランスが５mL/minに近い患者では、１回200 mg２日に１回を考慮する）
		１回600 mg １日３回	１回400 mg １日２回	１回400 mg １日１回	
	最高投与量	１回800 mg １日３回	１回500 mg １日２回	１回500 mg １日１回	１回200 mg １日１回 （クレアチニンクリアランスが５mL/minに近い患者では、１回300 mg２日に１回を考慮する）

※(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200 mg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200 mgを単回投与したのち、血液透析を実施した後に本剤１回200、300又は400 mgを追加投与する（それぞれクレアチニンクリアランス60 mL/min以上の患者における１回400、600又は800 mg１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ので、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］

※⑺腎機能障害のある小児患者及び透析を受けている小児患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない［使用経験はない］。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴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］

⑵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

⑴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。

⑵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。

⑶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。

⑷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］

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）［「薬物動態」の項参照］

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 （水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム）	同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度（C_{max}）が17％及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）が20％低下した[1]。制酸剤服用後少なくとも２時間以降に本剤を服用することが望ましい。	機序不明
モルヒネ	ガバペンチンのC_{max}が24％、AUCが44％それぞれ増加したとの報告がある[2]。傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより、消化管運動が抑制され本剤の吸収が増加したと考えられる。

4. 副作用

※**成人**：承認時までに国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験において257例に本剤が投与された。うち140例は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ397例であった。のべ397例中235例（59.2％）に副作用が、387例中78例（20.2％）に臨床検査値異常変動が認められた。

主な副作用は、傾眠（33.5％）、浮動性めまい（15.9％）、頭痛（8.6％）、複視（5.0％）、倦怠感（3.8％）等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。主な臨床検査値異常変動は、CK（CPK）増加（5.2％）、サイロキシン減少（4.4％）、抗核因子陽性（3.4％）、白血球数減少（3.1％）等であった。

※**小児**：承認時までに国内第Ⅲ相試験において89例に本剤が投与された。うち65例は国内第Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ154例であった。３～15歳の幼児及び小児患者のべ154例中60例（39.0％）に副作用が、154例中３例（1.9％）に臨床検査値異常変動が認められた。

主な副作用は、傾眠（27.3％）、痙攣（2.6％）、食欲亢進（1.9％）、流涎過多（1.9％）、発疹（1.9％）等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。臨床検査値異常変動は、Al-P増加（1.3％）、白血球数増加（0.6％）であった。

⑴**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。

※※**5)横紋筋融解症**（頻度不明[注]）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

⑵**その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

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

注：自発報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。［「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照］

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴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。］

⑵授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［ヒト乳汁中へ移行することが認められている[3]。］

※7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

⑴症状

外国においてガバペンチンを49 gまで経口投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は、浮動性めまい、複視、不明瞭発語、傾眠状態、嗜眠、軽度の下痢である。

⑵処置

対症療法を行う。これまでの例では血液透析を実施することなく回復した症例も報告されているが、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。また、重度の腎障害患者に対しても、血液透析の実施を考慮すること。［「薬物動態」の項参照］

9. 適用上の注意

⑴**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。］

⑵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

⑴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。

⑵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。

⑶非臨床薬物動態試験において、本薬はラット、マウス、サルの水晶体に投与後10～12時間以上にわたって分布したが、投与120時間後に水晶体から消失することがラットで確認され（マウス、サルでは消失時間を検討しなかった）、ラット及びサルの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より有意に高く、12週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では3.7%に対し、本剤1200 mg/日群で11.6%、1800 mg/日群で7.3%、長期投与では5.7%であり、12週間投与の外国臨床試験のプラセボ群では6.2%に対し、本剤600 mg/日から1800 mg/日投与群で9.5%から29.6%、長期投与では17.3%であった。

⑷がん原性試験（２年間経口投与）において、ラットの雄のみに2000 mg/kg/日（最大臨床用量2400 mg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の11倍に相当）で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は1000 mg/kg/日（最大臨床用量2400 mg/日におけるヒト全身曝露量の７倍に相当）で発生の増加は認められず、また、雌のラット及び雌雄マウスでは発がん性は認められなかった。

⑸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。

※⑹幼若ラットの７週間投与試験において、雄の2000 mg/kg/日で前立腺、雌の1000 mg/kg/日以上で副腎の発育抑制が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

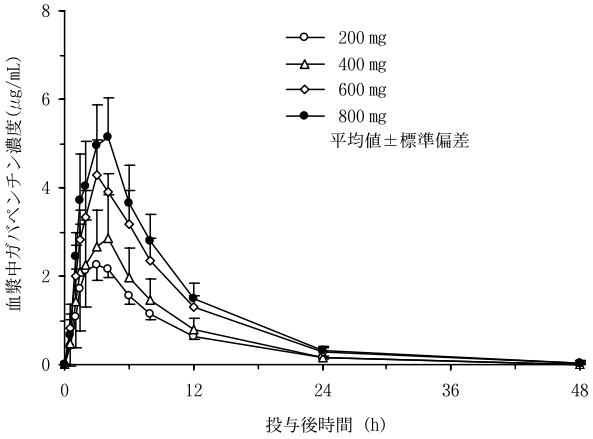
⑴成人

1) 単回投与[4]

健康成人に、ガバペンチン200、400、600及び800 mg（各投与量６例）を空腹時に単回経口投与した時、投与後約３時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は６～７時間であった。

投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
200	2.48 (21.4)	22.64 (10.3)	3.0 (30.0)	6.47 (43.0)
400	2.94 (30.8)	27.20 (27.8)	3.1 (35.5)	6.67 (27.3)
600	4.31 (16.3)	44.12 (14.4)	3.0 (20.0)	6.13 (21.9)
800	5.23 (16.6)	52.33 (17.5)	3.3 (30.3)	6.99 (25.8)

各投与量６例、平均値（変動係数%）
C_{max}：最高血漿中濃度
$AUC_{0-\infty}$：血漿中濃度－時間曲線下面積
T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$T_{1/2}$：血漿中濃度半減期



2) 反復投与[5,6]

健康成人（各投与量６例）にガバペンチンを１回600及び800 mg１日３回６日間反復経口投与した時、投与後２日までに定常状態に達し、最終投与後の消失半減期の平均値（変動係数%）はそれぞれ5.38時間（11.9）及び5.87時間（12.3）であった。

※⑵小児

1) 単回投与（外国試験）

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

	５歳未満 27例	５歳以上 21例
C_{max}（μg/mL）	3.74 (33.5)	4.52 (26.5)
$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	25.6 (40.4)	36.0 (26.1)
T_{max}（h）	2.1 (40.6)	2.5 (36.8)
$T_{1/2}$（h）	4.3 (39.2)	4.7 (12.9)

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

※2. 食事の影響[7]

健康成人19例において、絶食時及び食後にガバペンチンを400 mgを錠剤として単回経口投与した時のC_{max}はそれぞれ3.650及び3.800 μg/mL、AUC_{0-48}は35.41及び35.27 μg・h/mLであった。絶食時及び食後投与後の薬物動態に差は認められなかった。

3. 分布

健康成人（外国人）12例を対象にガバペンチン150 mgを静脈内単回投与した時の分布容積の平均値（変動係数%）は、57.7 L（10.9）であり、ほぼ体水分量と一致した[8]。ガバペンチンは血球にも移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.83であった[9]。

てんかん患者（外国人）において、定常状態の投与前値（トラフ値）ではガバペンチンの脳脊髄液中濃度／血漿中濃度比が約20%であった[10]。

ガバペンチンの血漿蛋白結合率は、2.0～10.0 μg/mLの血漿中濃度範囲において３%未満であった（*in vitro*試験）[11]。

4. 代謝

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

*in vitro*試験において、ガバペンチン171 μg/mL（1 mM、3600mg/日投与時の定常状態のC_{max}の約16倍）でCYP2A6にわずかな阻害（14～30%）が認められた。CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対する阻害は認められなかった[13]。

5. 排泄

健康成人（外国人）12例を対象に、ガバペンチン150 mgを静脈内単回投与した時の全身クリアランスの平均値（変動係数%）は、116.2 mL/min（9.9）で、糸球体ろ過速度と一致した。この時の未変化体の尿中排泄率はほぼ100%であった[8]。

健康成人（各投与量6例）にガバペンチンを空腹時に単回経口投与した時の尿中排泄率の平均値（変動係数%）は、投与量200、400、600及び800 mgで、それぞれ70.1（11.0）、42.1（30.2）、46.4（14.7）及び41.2%（15.5）であった[4]。

健康成人（各投与量6例）に、ガバペンチンを1回600及び800 mg 1日3回反復経口投与したところ、累積尿中排泄率は投与後2日までにほぼ一定となった[5,6]。

6. 相互作用（外国人データ）

(1)制酸剤[1]

健康成人16例を対象に制酸剤（水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウムを含有）及びガバペンチン（400 mg）を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ17及び20%減少した。ガバペンチンを制酸剤投与前2時間に投与した時のガバペンチンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ12及び19%減少した。ガバペンチンを制酸剤投与後2時間に投与した時のガバペンチンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ5及び11%減少した。

(2)フェニトイン[14]

フェニトイン単剤療法中のてんかん患者8例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400 mg 1日3回投与）した時、ガバペンチンはフェニトインの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またフェニトインもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

(3)カルバマゼピン[15]

カルバマゼピン単剤療法中のてんかん患者12例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400 mg 1日3回投与）した時、ガバペンチンはカルバマゼピン及びその代謝物（10,11-エポキシド体）の血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またカルバマゼピンもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

(4)バルプロ酸[16]

バルプロ酸単剤療法中のてんかん患者14例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400 mg 1日3回投与）した時、ガバペンチンはバルプロ酸の血清中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またバルプロ酸もガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

(5)フェノバルビタール[17]

健康成人14例を対象にフェノバルビタール（90 mg/日）及びガバペンチン（1回300 mg 1日3回投与）を反復経口投与した時、ガバペンチンはフェノバルビタールの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またフェノバルビタールもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

(6)モルヒネ[2]

健康成人12例を対象に、モルヒネ（徐放性カプセル60 mg単回投与）をガバペンチン投与（600 mg単回投与）の2時間前に投与した時、ガバペンチンのC_{max}及びAUCは、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ24%及び44%増加したとの文献報告がある。モルヒネの薬物動態パラメータは、モルヒネ投与の2時間後にガバペンチンを投与しても影響を受けなかった。

(7)プロベネシド[18]

健康成人12例を対象に、プロベネシド（1000 mg単回投与）をガバペンチン投与（200 mg単回投与）の1時間前に投与した時、ガバペンチンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ9.2%及び12.7%増加し、プロベネシドはガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

(8)シメチジン[19]

健康成人12例を対象にシメチジン（1回300 mg 1日4回投与）及びガバペンチン（400 mg）を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ6%減少及び17%増加したが、この差は臨床上問題となる差ではないと考えられた。

(9)経口避妊薬（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの合剤）[20]

健康成人女性13例を対象に経口避妊薬（ノルエチステロン2.5 mg及びエチニルエストラジオール50 μgの合剤1日1回投与）とガバペンチン（1回400 mg 1日3回投与）を同時に経口投与した時、ガバペンチン併用時のノルエチステロンのC_{max}及びAUC_{0-24}は、ガバペンチン非併用時と比較してそれぞれ13%及び3%増加し、ガバペンチンはノルエチステロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ガバペンチン併用時のエチニルエストラジオールのC_{max}及びAUC_{0-24}は、ガバペンチン非併用時と比較してそれぞれ9%及び6%増加し、ガバペンチンはエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(10)ナプロキセン[21]

健康成人18例を対象に、ナプロキセン（250 mg）及びガバペンチン（125 mg）を同時に単回経口投与した時、ナプロキセンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はナプロキセン単独投与と比較してそれぞれ1%増加及び1.9%減少し、ガバペンチンはナプロキセンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ナプロキセン併用時のガバペンチンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ14%及び12%増加し、この差は臨床上問題となる差ではないと考えられた。

7. 腎機能障害患者（成人）

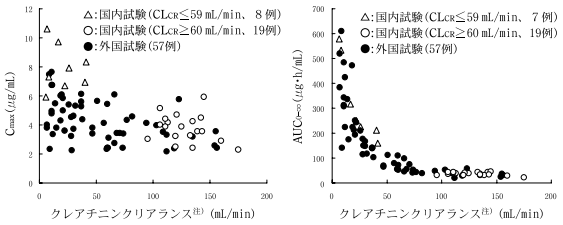
(1)腎機能の異なる被験者20例（外国人）を対象に、ガバペンチン400 mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に従って消失半減期が延長し$AUC_{0-\infty}$が増加した[22]。

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

投与量：400 mg（単回）、平均値（変動係数%）

CL_r：腎クリアランス

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



CL_{CR}：クレアチニンクリアランス

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

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

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

8. 血液透析患者（成人）

(1)無尿症患者11例（外国人）にガバペンチン400 mgを単回経口投与した時、3時間の血液透析により血漿中ガバペンチン濃度は約39％減少した。その時の透析クリアランスは142 mL/minであった[24]。

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

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

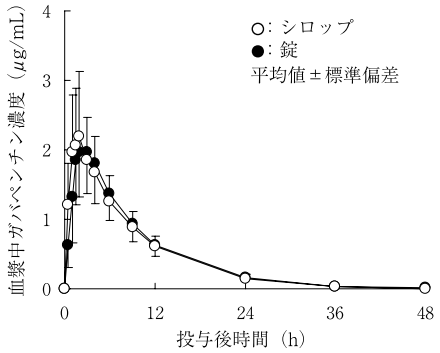
被験者838例（うち日本人146例）から構築した母集団薬物動態モデル[23]及び透析クリアランス（142 mL/min）より算出した透析患者に［用法・用量に関連する使用上の注意］に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移（腎機能のみを変動要因としたシミュレーション）は、CL_{CR}が60～120 mL/minの被験者に投与した時とほぼ一致した。

9. 高齢者（外国人データ）[26]

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

※10. 生物学的同等性[27]

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



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

平均値（変動係数%）
注：シロップ/錠

【臨床成績】

臨床効果

1. 第Ⅲ相試験（成人）[28]

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者209例を対象として、二重盲検比較試験を実施した。ガバペンチン1200 mg/日、1800 mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、主要評価項目であるResponse Ratio[注1)]の評価において、いずれのガバペンチン群もプラセボ群と比較して統計的に有意な発作頻度の減少が認められた。

主要評価項目Response Ratio[注1)]

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

注1：Response Ratioは、本薬の投与前28日あたりの発作頻度を「B」、投与後28日あたりの発作頻度を「T」とし、(T－B)／(T＋B) で算出した。その値は、－1から＋1になり、0は発作頻度に変化がないこと、－1は発作が完全に消失したことを示し、正の値は発作頻度が増加したことを示す。なお、Response Ratio：－0.333は、発作頻度が50％減少したことに相当する。
注2：Response Ratioの平均値から算出したてんかん発作頻度減少率（％）
［＝200×Response Ratio／(1－Response Ratio)］

2. 長期投与試験（成人）[29,30]

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者211例を対象として、長期投与試験（最長200週）を実施した。評価例数は24週で170例、48週で129例、96週で55例であり、96週のガバペンチン投与において、Response Ratioの平均は－0.389～－0.221（Response Ratioから算出したてんかん発作頻度減少率：－56.0～－36.2％）で推移した。

※3. 第Ⅲ相試験（小児）[31]

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有する3～15歳の小児てんかん患者89例を対象として、非盲検試験を実施した。ガバペンチンを12週間経口投与した場合、主要評価項目であるResponse Ratioの平均値は主解析対象集団である86例において－0.158（Response Ratioから算出したてんかん発作頻度減少率：－27.3％）であり、発作頻度の減少が示された。

※4. 長期投与試験（小児）[32]

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

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

注：Response Ratioの平均値から算出

【薬効薬理】

1. 電撃けいれんモデルにおける抗けいれん作用[33]

ガバペンチンは、マウス及びラットにおける最大電撃による強直性伸展けいれんを用量依存的に抑制した。また、ガバペンチンはフェニトイン、カルバマゼピン及びバルプロ酸のマウスにおける最大電撃けいれん抑制作用のED_{50}値を減少させた。

2. 薬物誘発モデルにおける抗けいれん作用[33]

ガバペンチンは、ペンチレンテトラゾール、ビククリン、ピクロトキシン、ストリキニーネ及びチオセミカルバジド誘発強直性伸展けいれんを抑制した。また、ペンチレンテトラゾール誘発間代性けいれんも抑制したが、ビククリン及びピクロトキシン誘発間代性けいれんを抑制しなかった。

3. キンドリングモデルにおける抗けいれん作用[33]

ガバペンチンは、海馬キンドリングラットにおいて、けいれん発作行動を改善し、後発射持続時間を短縮した。

4. 遺伝動物モデルにおける抗けいれん作用[33]

ガバペンチンは、マウスの聴原発作及びスナネズミの反射性てんかんを抑制した。一方、ラット欠神発作（小発作）及びヒヒ光原性ミオクロニー発作には効果を示さなかった。

5. 作用機序

ガバペンチンの抗けいれん作用の作用機序は不明であるが、ガバペンチンはGABA関連受容体を含めて各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合せず、既存のてんかん薬とは異なる機序で抗けいれん作用を発現することが示唆されている。電位依存性カルシウムチャネルの$\alpha_2\delta$サブユニット[34]に結合して前シナプスでカルシウムの流入を抑制し[35]、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制すること[35]が寄与しているものと考えられている。また、脳内GABA量を増加させること[36]が認められたが、その寄与は不明である。

【有効成分に関する理化学的知見】

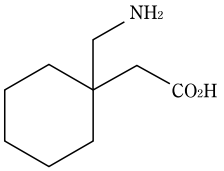
一般名：ガバペンチン（Gabapentin）

化学名：(1-Aminomethylcyclohexyl) acetic acid

分子式：$C_9H_{17}NO_2$

分子量：171.24

構造式：



分配係数（logP）：－1.18（pH4.0、1-オクタノール/水系溶媒）

性　状：ガバペンチンは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

※【取扱い上の注意】

本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存すること。

【包　　装】

ガバペン錠200 mg：10錠（PTP）×10、500錠（瓶）

ガバペン錠300 mg：10錠（PTP）×10

ガバペン錠400 mg：10錠（PTP）×10

【主要文献】

1) 社内資料：制酸剤との薬物相互作用 [L20060602042]

2) Eckhardt, K. et al.：Anesth Analg 91(1)：185, 2000 [L20050627426]

3) 社内資料：授乳婦における薬物動態と乳汁移行 [L20060602037]

4) 社内資料：健康成人における単回投与時の安全性と薬物体内動態 [L20060602027]

5) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態（1800 mg/日） [L20060602028]

6) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態（2400 mg/日） [L20060602029]

7) 社内資料：生物学的同等性ならびに食事の影響（錠剤） [L20060602012]

8) 社内資料：バイオアベイラビリティ [L20060602033]

9) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝 [L20060602039]

10) 社内資料：脳脊髄液移行及び薬物動態 [L20060602038]

11) 社内資料：蛋白結合 [L20060602034]

12) 社内資料：アンチピリンのクリアランスに対する作用（薬物代謝酵素誘導） [L20060602040]

13) 社内資料：ヒトcytochrome P450に対する阻害作用 [L20060602059]

14) 社内資料：フェニトインとの薬物相互作用 [L20060602060]

15) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用 [L20060602061]

16) 社内資料：バルプロ酸との薬物相互作用 [L20060602062]

17) 社内資料：フェノバルビタールとの薬物相互作用 [L20060602063]

18) 社内資料：プロベネシドとの薬物相互作用 [L20060602064]

19) 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用 [L20060602065]

20) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用 [L20060602066]

21) 社内資料：ナプロキセンとの薬物相互作用 [L20060602067]

22) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [L20060602013]

23) 社内資料：健康被験者、腎機能障害及びてんかん患者における母集団薬物動態 [L20060602031]

24) 社内資料：血液透析患者における薬物動態 [L20060602032]

※25) 社内資料：腎機能低下患者における薬物動態 [L20110413007]

26) 社内資料：高齢者における薬物動態 [L20060602030]

※27) 社内資料：生物学的同等性ならびに食事の影響（シロップ剤） [L20110413006]

28) 社内資料：成人における二重盲検法による難治てんかん（部分発作）に対する有効性及び安全性 [L20060602019]

29) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅱ相試験からの移行症例） [L20060602071]

30) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅲ相試験からの移行症例） [L20060602056]

※31) 社内資料：小児における非盲検法による難治てんかん（部分発作）に対する有効性及び安全性 [L20110328069]

※32) 社内資料：小児における長期投与時の有効性及び安全性 [L20110328068]

33) 社内資料：非臨床薬理 [L20060602022]

34) Gee, N. S. et al.：J Biol Chem 271(10)：5768, 1996 [L20060526001]

35) Fink, K. et al.：Br J Pharmacol 130(4)：900, 2000 [L20060526003]

36) Petroff, O. A. C. et al.：Epilepsia 41(6)：675, 2000 [L20050627435]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター

〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル　0120-664-467

FAX　03-3379-3053

【製造販売】

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標