

(新聞発表用)

[製剤：輸入]

1	販売名	ギャバロン髄注 0.005% ギャバロン髄注 0.05% ギャバロン髄注 0.2%
2	一般名	バクロフェン
3	申請者名	第一製薬株式会社
4	成分・分量	ギャバロン髄注 0.005% 1 mL：1 管中に日本薬局方バクロフェン 0.05 mg を含有する。 ギャバロン髄注 0.05% 20 mL：1 管中に日本薬局方バクロフェン 10 mg を含有する。 ギャバロン髄注 0.2% 5 mL：1 管中に日本薬局方バクロフェン 10 mg を含有する。
5	用法・用量	スクリーニング [効果の確認] 本剤専用のポンプシステムを植込む前に本剤の効果を確認するため、スクリーニングを実施する。スクリーニングには髄注 0.005%を用いる。 通常、成人にはバクロフェンとして1日1回 50 µg [髄注 0.005%を 1 mL (1 管)] をバルボタージ法 (ポンピング) により髄腔内投与し、抗痙縮効果を1~8 時間後に確認する。期待した効果が認められない場合、初回投与から 24 時間以降に 75 µg [髄注 0.005%を 1.5 mL (1.5 管)] に増量の上同様に髄腔内投与して1~8 時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、2 回目の投与から 24 時間以降に 100 µg [髄注 0.005%を 2 mL (2 管)] に増量の上同様に髄腔内投与して1~8 時間後に効果を確認する。100 µg でも効果が認められない場合、本剤の治療対象とはならない。

## 適正用量の設定

本剤専用のポンプシステム植込み後の適正用量の設定には、髄注 0.05% または髄注 0.2% を用いる。髄注 0.2% は 0.05～0.2% の範囲内で日局生理食塩液にて希釈して使用することができる。

## 1. 用量設定期 (滴定期) [ポンプシステム植込み後 60 日まで]

スクリーニングのいずれかの用量で期待した抗痙縮効果が認められた患者には、その用量を初回 1 日用量とし、本剤専用の植込み型ポンプシステムを用い 24 時間かけて髄腔内投与する。以後患者の症状に応じ、通常 1 日用量が 50～250  $\mu\text{g}$  となる範囲で適宜増減する。用量の調整は通常 1 日に 1 回、次のとおりとする。なお、1 日用量の上限は 600  $\mu\text{g}$  とする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄疾患 (脊髄損傷、脊髄小脳変性症 (痙性対麻痺) 等)	30% 以内の範囲	20% 以内の範囲
脳疾患 (脳性麻痺、頭部外傷等)	15% 以内の範囲	20% 以内の範囲

## 2. 維持期 [ポンプシステム植込み後 61 日以降]

標準用量は通常 1 日用量として 50～250  $\mu\text{g}$  であるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、症状に応じて適宜増減する。用量の調整は通常 1 日に 1 回、次のとおりとする。なお、1 日用量の上限は 600  $\mu\text{g}$  とする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄疾患 (脊髄損傷、脊髄小脳変性症 (痙性対麻痺) 等)	40% 以内の範囲	20% 以内の範囲
脳疾患 (脳性麻痺、頭部外傷等)	20% 以内の範囲	20% 以内の範囲

<参考> 用量設定期および維持期において使用が推奨される製剤 (1 日用量別) は次のとおり。

1 日用量	使用が推奨される製剤
200 $\mu\text{g}$ 未満	髄注 0.05%
200 $\mu\text{g}$ 以上、300 $\mu\text{g}$ 未満	髄注 0.05% または 髄注 0.2%
300 $\mu\text{g}$ 以上、600 $\mu\text{g}$ 以下	髄注 0.2%

6	効能・効果	脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺（既存治療で効果不十分な場合に限る）
7	備 考	<p>取扱区分：新投与経路医薬品</p> <p>添付文書（案）は別紙（1）として添付</p> <p>輸入先国名：米国、製造業者：Medtronic, Inc.</p> <p>本剤はガンマー運動ニューロンの活性を抑制する抗痙縮剤であり、今回新投与経路である髄腔内投与製剤について申請したものである。</p> <p>[承認条件]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、全ての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。</li> <li>2. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、本剤を納入する前に予め講習（ポンプシステムに関する事項を含む）を実施する等の適切な措置を講じること。</li> </ol> <p>[特記事項]</p> <p>希少疾病用医薬品に指定されている（2001年4月23日指定）。</p>

2005年2月3日（案）

200●年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
871199

貯法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

	髄注 0.005%	髄注 0.05%	髄注 0.2%
承認番号			
薬価収載	200●年●月		
販売開始	200●年●月		
再審査結果	—		
国際誕生	1970年9月		

Gabalon®

(規制区分：承認後記載)

## 抗 痙 縮 剤

ギャバロン®髄注 0.005% 1mL

ギャバロン®髄注 0.05% 20mL

ギャバロン®髄注 0.2% 5mL

バクロフェン髄注

## 〔 警 告 〕

1. 本剤の長期持続投与は、本剤の髄腔内持続投与用に承認された専用のポンプシステムと組み合わせて行うため、ポンプシステムの植込み手術ならびに専用機器による用量の調節を伴う。したがって、本剤の長期持続投与は、当該手技および専用機器の取り扱いに関する講習を受けた上で、本剤の安全性および有効性を十分理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師のみが行うこと。
2. 本剤の長期連用中に投与が突然中断されると離脱症状（高熱、精神状態の変化、強いリバウンド痙縮、筋硬直、横紋筋融解症等）が発現し、死亡に至る例も報告されているので、「使用上の注意」に十分留意し、離脱症状が発現しないよう適切な措置を講じるとともに、患者に対し離脱症状発現の可能性について十分説明すること（「重要な基本的注意」の項参照）。
3. 本剤の投与に際しては、患者またはそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の危険性、本剤の投与が長期にわたる可能性があること、ならびに長期持続投与時には専用のポンプシステムと組み合わせて使用する必要があり、ポンプシステムに由来する危険性があることを十分に説明し、文書による同意を得た上で投与を開始すること。

## 〔 禁忌（次の患者には投与しないこと） 〕

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
2. ポンプシステム植込み前に感染症に罹患している患者。  
〔感染症に罹患している患者では、術後の合併症のリスクが高まるため。〕

## 〔組成・性状〕

販売名	1管中日本薬局方 バクロフェン含量	1管中添加物	pH	浸透圧比	外観
ギャバロン髄注 0.005%	0.05 mg/1 mL (0.005 w/v%)	塩化ナトリウム	5.0~7.0	約1	無色澄明の液
ギャバロン髄注 0.05%	10 mg/20 mL (0.05 w/v%)	塩化ナトリウム	5.5~7.0	約1	無色澄明の液
ギャバロン髄注 0.2%	10 mg/5 mL (0.2 w/v%)	塩化ナトリウム	5.5~7.0	約1	無色澄明の液

## 〔効能・効果〕

脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺（既存治療で効果不十分な場合に限る）

### 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

1. 多発性硬化症に由来する痙性麻痺に対する有効性および安全性は確立しておらず（本邦での使用経験がない）、投与にあたっては、疾患を悪化させることがないように、髄膜炎のリスク等について十分考慮し、適宜髄液検査を実施するなどして、慎重に観察すること。
2. 上肢痙縮に対する有効性および安全性は確立していない〔臨床試験では下肢痙縮に対してのみ有効性が認められている〕。

## 〔用法・用量〕

### スクリーニング〔効果の確認〕

本剤専用のポンプシステムを植込む前に本剤の効果を確認するため、スクリーニングを実施する。スクリーニングには髄注0.005%を用いる。

通常、成人にはバクロフェンとして1日1回50 $\mu$ g〔髄注0.005%を1mL（1管）〕をバルボタージュ法（ポンピング）により髄腔内投与し、抗痙縮効果を1~8時間後に確認する。期待した効果が認められない場合、初回投与から24時間以降に75 $\mu$ g〔髄注0.005%を1.5mL（1.5管）〕に増量の上同様に髄腔内投与して1~8時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、2回目の投与から24時間以降に100 $\mu$ g〔髄注0.005%を2mL（2管）〕に増量の上同様に髄腔内投与して1~8時間後に効果を確認する。100 $\mu$ gでも効果が認められない場合、本剤の治療対象とはならない。

### 適正用量の設定

本剤専用のポンプシステム植込み後の適正用量の設定には、髄注0.05%または髄注0.2%を用いる。髄注0.2%は0.05~0.2%の範囲内で日局生理食塩液にて希釈して使用することができる。

#### 1. 用量設定期（滴定期）〔ポンプシステム植込み後60日まで〕

スクリーニングのいずれかの用量で期待した抗痙縮効果が認められた患者には、その用量を初回1日用量とし、本剤専用の植込み型ポンプシステムを用い24時間かけて髄腔内投与する。以後患者の症状に応じ、通常1日用量が50~250 $\mu$ gとなる範囲で適宜増減する。用量の調整は通常1日に1回、次のとおりとする。なお、1日用量の上限は600 $\mu$ gとする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）	30%以内の範囲	20%以内の範囲
脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）	15%以内の範囲	20%以内の範囲

## 2. 維持期 [ポンプシステム植込み後 61 日以降]

標準用量は通常 1 日用量として 50～250  $\mu\text{g}$  であるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、症状に応じて適宜増減する。用量の調整は通常 1 日に 1 回、次のとおりとする。なお、1 日用量の上限は 600  $\mu\text{g}$  とする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）	40%以内の範囲	20%以内の範囲
脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）	20%以内の範囲	20%以内の範囲

<参考> 用量設定期および維持期において使用が推奨される製剤（1 日用量別）は次のとおり。

1 日用量	使用が推奨される製剤
200 $\mu\text{g}$ 未満	髄注 0.05%
200 $\mu\text{g}$ 以上、300 $\mu\text{g}$ 未満	髄注 0.05% または 髄注 0.2%
300 $\mu\text{g}$ 以上、600 $\mu\text{g}$ 以下	髄注 0.2%

### 〔用法・用量に関する使用上の注意〕

- バクロフェンの髄腔内および経口以外の投与経路におけるヒトでの薬物動態、有効性および安全性は本邦においては確認されていないため、静脈内、筋肉内、皮下または硬膜外への投与は行わないこと。
- 髄注 0.005%は、スクリーニング専用の製剤であり、適正用量の設定には用いないこと。髄注 0.05%および髄注 0.2%は、専用のポンプシステム [本剤の髄腔内持続投与用に承認を受けた植込み型のプログラマブルポンプおよびカテーテル、用量調整用の体外プログラミング機器（プログラマ）] と組み合わせ適正用量の設定に使用する製剤であり、スクリーニングには使用しないこと。
- 用量を調整する際には、用法・用量に従うこと。適切な手順に従わなかったり、使用する薬液濃度を誤った場合、離脱症状や過量投与が発現するおそれがあるため、注意すること（「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照）。
- 本剤の中止に際しては、1 日用量の 20%以内の範囲で 2 日ごとに減量し、患者の状態を慎重に観察しながらポンプシステム植込み時の初回 1 日用量まで減量すること。なお、本剤の投与再開に際しては、用量設定期における初回投与量から開始し、用量の増減については用量設定期の用法・用量に従うこと。
- 臨床試験では、カテーテル先端を第 10 胸椎（T10）以下に設置して本剤が投与されており、より高位に留置した場合には、呼吸抑制等の重篤な副作用が発現するおそれがあるので注意すること。
- 体躯が極端に小さい患者の場合には、通常よりも低用量からスクリーニング試験を開始することを考慮すること。
- スクリーニング実施時およびポンプシステム植込み直後の用量設定期には、過量投与など重篤な副作用発現に備え、注意深く観察するとともに蘇生設備を確保しておくこと。
- 突然大量に増量する必要が生じた場合、ポンプまたはカテーテルの不具合（移動、外れ、中折れなど）が疑われるので、ポンプ内の薬液残量検査、X 線検査等により確認すること。また、耐薬性発現（「その他の注意」の項参照）との判別を行うこと。

9. 用量の調整には、痙縮が循環器系機能の維持および深部静脈血栓症を予防している可能性のあることも考慮し、立位、歩行のバランス維持など日常生活動作を適切に保持するために、ある程度の痙縮を残すことも検討すること。

## 〔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) てんかん患者およびその既往歴のある患者  
〔症状を誘発するおそれがある。〕
- 2) 精神障害のある患者  
〔精神症状が悪化するおそれがある。〕
- 3) 消化性潰瘍のある患者  
〔腹痛等の消化器系の副作用が報告されており、症状が悪化するおそれがある。〕
- 4) 腎機能低下のある患者  
〔本剤は大部分が未変化体のまま尿中に排泄されるため、このような患者は血中濃度が上昇するおそれがあるので用量の調節に注意すること。〕
- 5) 肝障害のある患者  
〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 6) 呼吸不全のある患者  
〔本剤の筋弛緩作用により呼吸抑制があらわれるおそれがある。〕
- 7) 自律神経反射異常の既往歴を有する患者  
〔侵害受容刺激あるいは本剤の突然の中止により、自律神経系反射異常発作が起こるおそれがある。〕
- 8) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 9) 小児等（「小児等への投与」の項参照）
- 10) 低体重の患者〔低体重の患者に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。〕

### 2. 重要な基本的注意

- 1) 離脱症状：本剤の長期連用中に投与が突然中止・中断されると、高熱、精神状態の変化（幻覚、錯乱、興奮状態等）、けいれん発作、リバウンド症状としての痙縮の増強、筋硬直などの症状が発現し、まれに横紋筋融解症、多臓器不全、および死に至ることもあるとの報告があるので、投与を中止する場合は、用量を徐々に減量するなど慎重に行うこと〔海外の市販後12年間の調査で73例（死亡に至った17例を含む）の離脱症状が報告されている〕。通常、離脱症状は本剤の投与中止・中断後数時間から数日以内に発現している。また、離脱症状の臨床的特徴は、自律神経反射異常、感染症（敗血症）、悪性高体温症、神経遮断性悪性症候群、あるいは代謝亢進状態や広範な横紋筋融解症等に類似することもあるので鑑別に注意すること。

#### 〔一般的な原因〕

本剤における離脱症状は、カテーテルのトラブル（特に外れ）、ポンプ内の薬液不足、ポンプの電池切れ、または誤った用量設定等が原因で、発現するおそれがある。ポンプ、カテーテルおよびプログラムの説明書を熟読の上、ポンプシステムのプログラミングおよびモニタリング、薬液の補充スケジュールおよびその手順、ならびにポンプのアラームに十分注意すること。患者および介護者には薬液補充のための受診の重要性および離脱症状の初期症状（投与により改善していた痙縮の増悪、そう痒症、血圧低下および感覚異常）について十分説明し、異常がみられた場合には直ちに受診するよう指導すること。

## [処置]

離脱症状に対する治療として、投与中止・中断前の用量あるいはそれに近い用量での本剤の投与再開が推奨される。投与再開が遅れる場合は、バクロフェンの経口投与、ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム等）の経口、経腸、または静脈内投与により症状の重篤化を予防できることがある。

- 2) 眠気等を催すことがあるので、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は従事させないように注意すること。
- 3) 本剤の投与に際しては、離脱症状、過量投与等による副作用が発現するおそれがあり、患者またはそれに代わり得る適切なる者に対して、これらの初期症状について十分に説明し、異常を感じた場合には、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。
- 4) 本剤による治療は、原因療法ではなく対症療法であることに留意し、リハビリテーション等の導入について十分に考慮すること。
- 5) 本剤の投与に際しては、投与部位からの感染に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと（海外において感染による髄膜炎が報告されている）。また、髄液漏による頭痛が発現することがあるので、髄液漏に十分注意し、発現が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 感染症を有する患者では、有効性評価が妨げられる場合があるため、スクリーニング時に感染症に罹患していないことを確認すること。また、感染症により手術に伴う合併症のリスクが高まるため、ポンプ植込み前にも患者が全身性感染症に罹患していないことを確認すること。全身性感染症のある場合、用量調整が困難になることがある。
- 7) 投薬中の経口抗痙縮薬は、本剤の投与開始前または開始後に減量または漸次中止を試みること。ただし、突然の減量または中止を避けること。
- 8) 髄液の循環異常を示す患者では、本剤の循環が正常でないため本剤の作用が変化する可能性があるため、注意すること。

## 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
降圧薬	降圧作用を増強するおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられている。
中枢神経抑制薬（催眠鎮静薬、抗不安薬、麻酔薬等）、アルコール	中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられている。
オピオイド系鎮痛剤（モルヒネ等）	低血圧あるいは呼吸困難等の副作用を増強するおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられている。

## 4. 副作用

副作用発生状況の概要

[国内]

本剤の承認前の臨床試験で報告されたスクリーニング試験（脊髄由来痙性麻痺患者 21 例および脳由来痙性麻痺患者 4 例）：単回投与での副作用の発現割合は 44.0%（25 例中 11 例）であった。副作用として、頭痛 16.0%（4 例）、脱力感、血圧低下および感覚減退が各 12.0%（各 3 例）、悪心、異常感、発熱、排尿困難および尿失禁が各 8.0%（各 2 例）、腹部膨満感、疼痛、悪寒、鼻咽頭炎、尿閉、性功能障害、そう痒症、ほてりおよび冷感が各 4.0%（各 1 例）に認められた。

長期持続投与試験（脊髄由来痙性麻痺患者 16 例および脳由来痙性麻痺患者 4 例）：ポンプシステム植込み後 6 ヶ月間の副作用発現割合は 55.0%（20 例中 11 例）であった。副作用として、頭痛 15.0%（3 例）、便秘 10.0%（2 例）、耳管開放、腹部膨満感、下痢、悪心、胃部不快感、排便障害、脱力感、歩



行困難、浮腫、頸部痛、筋緊張、感覚減退、錯感覚、傾眠、情緒不安定、呼吸困難、そう痒症、高血圧および冷感が各 5.0% (各 1 例) に認められた。

長期安全性試験 (脊髄由来痙性麻痺患者 15 例および脳由来痙性麻痺患者 4 例) : ポンプシステム植込み後 6 ヶ月以降平均 22.1 ヶ月、最大 30 ヶ月の副作用発現割合は 52.6% (19 例中 10 例) であった。副作用として、便秘、嘔吐、倦怠感、頭痛、感覚減退、そう痒症および冷感が各 10.5% (各 2 例)、悪心、脱力感、胸部不快感、疼痛、四肢重感、傾眠、排尿困難、尿閉、副睾丸炎、前立腺炎および期外収縮が各 5.3% (各 1 例) に認められた。

死亡例、離脱症状および過量投与は認められなかった。

[海外]

本剤の米国臨床試験で報告された脊髄由来痙性麻痺患者での単回投与およびポンプシステム植込み後平均 21.0 ヶ月、最大 101.5 ヶ月の副作用発現割合は 55.9% (576 例中 322 例) であった。主な副作用として、脱力感 25.9% (149 件)、傾眠 20.1% (116 件)、筋緊張低下 9.5% (55 件)、めまい (ふらつき) 9.2% (53 件)、嘔気 (嘔吐) 7.6% (44 件)、頭痛 7.3% (42 件)、しびれ 6.1% (35 件)、便秘 5.2% (30 件)、けいれん発作 5.0% (29 件) が認められた。

脳由来痙性麻痺患者での単回投与およびポンプシステム植込み後平均 23.8 ヶ月、最大 89.5 ヶ月の副作用発現割合は 54.8% (252 例中 138 例) であった。主な副作用として、嘔気 (嘔吐) 36.5% (92 件)、筋緊張低下 32.9% (83 件)、傾眠 27.8% (70 件)、頭痛 17.9% (45 件)、尿閉 10.7% (27 件)、けいれん発作 9.5% (24 件)、めまい (ふらつき) 9.1% (23 件) が認められた。

## 1) 重大な副作用 (頻度不明<sup>※</sup>)

### 依存性

バクロフェンの経口投与により幻覚・錯乱等が発現したという報告があり、精神依存形成につながるおそれがあるので観察を十分に行い慎重に投与すること。

## 2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度 〔承認時までの調査の結果〕	
	5.0%以上	0.1%～5%未満
精神神経系	頭痛、傾眠、感覚減退、けいれん発作、筋緊張低下、しびれ	錯感覚、見当識障害、嗜眠、昏睡、幻覚、情緒不安定、思考異常、アジテーション、うつ状態、重圧感、不眠症、会話障害、言語機能障害、歩行困難、反応性遅延、無力症、頸部痛、背部痛、筋緊張（亢進）、振戦、視神経調節障害
循環器	血圧低下、期外収縮	高血圧
呼吸器		鼻咽頭炎、呼吸困難、呼吸抑制、低換気、肺炎
消化器	悪心、嘔気（嘔吐）、腹部膨満感、便秘	胃部不快感、排便障害、下痢（便失禁）、口内乾燥、唾液分泌亢進
泌尿器・生殖器	排尿困難、尿失禁、尿閉、副睾丸炎、前立腺炎	性機能障害、頻尿
過敏症	そう痒症	発疹等
全身症状	発熱、脱力感、倦怠感、異常感、めまい（ふらつき）、疼痛	悪寒、ほてり、灼熱感
その他	冷感、胸部不快感、四肢重感	浮腫、耳管開放、皮膚潰瘍、転倒

<ギャバロン錠>

種類	ギャバロン錠の副作用発現頻度 〔承認時までの調査および市販後調査の結果〕		
	0.1%～5%未満	0.1%未満	不明 <sup>注)</sup>
精神神経系	眠気、頭痛、頭重、知覚異常（しびれ等）、筋肉痛、鎮静、抑うつ、不眠、痙攣発作、意識障害、幻覚、情緒不安定、嚥下力低下、歩行障害等	せん妄、酩酊感、構音障害、舌の運動障害、不随意運動、顔面チック、痙攣障害、耳鳴、視神経調節障害等	眼振
循環器		血圧低下、下肢うっ血、頻脈	
肝臓			AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、下痢、便秘、腹痛、腹部膨満感、口渇、胸やけ	流涎、空腹感	
泌尿器・生殖器	尿失禁、排尿困難、頻尿	勃起消失	
過敏症	発疹等		
全身症状	脱力感、筋力低下、ふらつき、めまい、全身倦怠感		
その他	浮腫、胸部圧迫感	発汗	味覚異常、呼吸困難、血糖値上昇

注) 自発報告または海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、比較的低用量で筋力低下、倦怠感等があらわれることがあるので、低用量（25 μg）か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。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦また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まわると判断される場合にのみ投与すること。

〔動物実験（妊娠ラット静脈内投与試験）で胎盤を通過することが報告されている。〕

- 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。

〔動物実験（分娩後ラット静脈内投与試験）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

## 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（本邦においては本剤の適応では使用経験がない）。

## 8. 過量投与

カテーテルの開存性または位置を確認する際、カテーテル内の薬液を不注意に送達することにより過量投与が生じることがある。また、ポンプシステムのプログラミングミス、極端に急激な増量、経ロパクロフェンとの併用、あるいはポンプの機能異常等が原因で発現することがある。

徴候・症状：特徴的な症状は傾眠、意識障害、呼吸抑制、昏睡等の中枢神経抑制症状である。また、けいれん、錯乱、幻覚、全身筋緊張低下、反射低下・消失、血圧低下、徐脈、低体温等があらわれることがある。

処 置：速やかにポンプを停止させる（ポンプ内の残存薬液をすべて抜き取ることでポンプは停止される）。呼吸抑制がみられる場合、人工呼吸あるいは必要に応じて挿管するとともに心血管系の機能保持のための処置を行う。本剤は主として腎から排泄されるため、水分の供給を十分に行い、可能ならば利尿薬を併用する。腎機能が低下している場合には血液透析等を考慮する。けいれんが発現した場合にはジアゼパムを慎重に静脈内注射する。症状の発現直後であれば、髄液中パクロフェン濃度を低下させるために、腰椎穿刺またはポンプアクセスポートより 30~40 mL の髄液を抜き取ることも有効である。ただし、その場合、低髄圧症状、ヘルニア等の発現に注意しながら急激には抜き取らないこと。なお、過量投与による症状が改善した後もポンプを停止させたまま放置した場合には、離脱症状が発現する可能性があるため、症状が改善した後は、患者の痙縮の状態を十分観察しながら、過量投与を起こす前の用量あるいはそれに近い用量で本剤の投与を再開すること。

## 9. 適用上の注意

- 1) 本剤の長期持続投与は、本剤の髄腔内持続投与用に承認された専用の植込み型プログラマブルポンプを用いること。本ポンプは本剤を保存するリザーバーを内蔵し、本剤の充填は体表からポンプ表面の本剤充填用注入口から行う。本ポンプは、体外からの専用プログラマを使用して用量の変更が可能である。本ポンプはいくつかの投与モードを内蔵しているが、臨床試験は主に単純連続モードで実施されており、単純連続モード以外のモードに関する有効性および安全性は確立されていない。詳細に関しては、本ポンプの添付文書、説明書等を参照すること。
- 2) 離脱症状や過量投与は、一般にカテーテルおよびポンプの障害、誤った用量設定等によって起こるおそれがあるので、ポンプ、カテーテルおよびプログラマ等の説明書の指示および注意に従い、ポンプおよびカテーテルの植込み、本剤の補充、用量の調節等を適切に行うこと。
- 3) 本剤は、いずれのアンプルも 1 回使い切りの製剤であり、未使用の残液は廃棄すること。
- 4) 薬液を補充する際は、ポンプ内の薬液を抜き取り、新しい薬液を補充すること。また、薬液の補充は、前回の充填から 3 ヶ月以内に行うこと。

## 10. その他の注意

- 1) 本剤は錐体外路系疾患（パーキンソン症候群、アトーシス等）の治療には適当でない。
- 2) 本剤使用中に本剤に対し耐薬性を生じ、効果が減弱することがある〔米国の臨床試験中、662 例中 27 例（4.1%）に耐薬性が認められ本剤の休薬が行われている〕。ポンプまたはカテーテルの不具合（移動、外れ、中折れなど）によって、効果が減弱する場合もあるので、ポンプ内の薬液残量検査、X 線検査等によりポンプまたはカテーテルに不具合がないか確認すること（〔用法・用量に関する使用上の注意〕の項参照）。耐薬性が発現したと判断された場合には、本剤の投与を 2~4 週間休止する。休止にあたっては、本剤の急激な投与中断による離脱症状の発現に注意し、投与量を徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、本剤の投与再開は、用量設定期における初回投与量から始めること。

## 〔薬物動態〕

### 1. 髄液中および血漿中濃度

重度痙性麻痺患者（8 名）に本剤 50  $\mu\text{g}$  を髄腔内単回投与した場合、投与 2 時間後までの髄液中濃度は 350~1320  $\text{ng/mL}$  であり、2~4 時間後では 29~950  $\text{ng/mL}$  であった。投与 1~4 時間後までの血漿中濃度は 0.4~0.6  $\text{ng/mL}$  であった<sup>1)</sup>。

<参考>

雄性イヌに  $^{14}\text{C}$ -バクロフェン 250  $\mu\text{g}$ （約 0.019  $\text{mg/kg}$ ）を髄腔内単回投与した場合、髄液中放射能濃度は投与 0.58 時間後で  $C_{\text{max}}$ （11263.7  $\text{ng/mL}$ ）に達し、生物学的半減期は 0.54 時間（投与 2 または 4 時間後まで）および 8.2 時間（投与 4 または 6 時間後以降）であった。血漿中放射能濃度は投与 0.50 時間後で  $C_{\text{max}}$ （20.5  $\text{ng/mL}$ ）に達し、生物学的半減期は 8.0 時間であった<sup>2)</sup>。

### 2. 代謝

バクロフェンを経口投与した場合、大部分が未変化体として存在するが、一部は酸化的脱アミノ化されて 4-hydroxy-3-(4-chlorophenyl) butyric acid になる<sup>3)</sup>。

### 3. 排泄

健康成人にバクロフェン 5 $\text{mg}$ 、10 $\text{mg}$  を経口投与した場合、尿中排泄率は投与 24 時間後でそれぞれ投与量の約 81%、79%であった。漸増法により連続投与した場合、累積投与量に対して尿中排泄率は 1 日目 80.8%、2 日目 75.8%であり、3 日目以降は 62~63%と一定であった<sup>4)</sup>。

<参考>

雄性イヌに  $^{14}\text{C}$ -バクロフェン 250  $\mu\text{g}$ （約 0.019  $\text{mg/kg}$ ）を髄腔内単回投与した場合、投与 72 時間後までの尿中および糞中排泄率は、それぞれ投与量の 98.5%、0.1%であった<sup>2)</sup>。

## 〔臨床成績〕

〔国内〕<sup>5)</sup>

重度痙性麻痺患者 25 例（脊髄損傷 12 例、脊髄小脳変性症 4 例、脊髄血管障害 3 例、後縦靭帯骨化症 1 例、頸部脊椎症 1 例、脳性麻痺 2 例、頭部外傷 2 例）を対象とした、本剤 25 μg（1 例）、50 μg（23 例）または 75 μg（1 例）の髄腔内単回投与によるスクリーニング試験の結果、主要評価項目である下肢平均 Ashworth 評点について有意な低下が認められた。「有効」例数の割合は 96%（25 例中 24 例）であった。さらに、スクリーニング試験における有効例を対象とした本剤専用ポンプシステム植込み後 6 ヶ月後までの長期持続投与試験（20 例）ならびに 6 ヶ月以降長期フォローを行った長期安全性試験（19 例）の結果、主要評価項目の下肢平均 Ashworth 評点について 24 ヶ月後までの各評価時期で有意な低下が認められ、抗痙縮効果が長期間持続することが確認された。

		症例数	下肢平均 Ashworth 評点				
			平均値	標準偏差	標準誤差	前後差* <sup>1</sup> の平均値 (95%信頼区間)	検定* <sup>2</sup>
スクリーニング試験	投与前	25	3.80	0.51	0.10	—	—
	4 時間後	24	1.63	0.74	0.15	2.18 (1.92, 2.45)	$P < 0.001$
長期持続投与試験	投与前	20	3.88	0.53	0.12	—	—
	1 ヶ月後	18	1.97	0.67	0.16	1.86 (1.58, 2.15)	$P < 0.001$
	2 ヶ月後	20	1.99	0.76	0.17	1.89 (1.62, 2.17)	$P < 0.001$
	3 ヶ月後	20	2.10	0.84	0.19	1.78 (1.50, 2.06)	$P < 0.001$
	4 ヶ月後	19	2.09	0.88	0.20	1.83 (1.44, 2.21)	$P < 0.001$
	6 ヶ月後	18	2.19	0.81	0.19	1.72 (1.37, 2.06)	$P < 0.001$
長期安全性試験	12 ヶ月後	17	2.01	0.72	0.17	1.93 (1.58, 2.27)	$P < 0.001$
	18 ヶ月後	18	1.88	0.72	0.17	2.04 (1.73, 2.36)	$P < 0.001$
	24 ヶ月後	7	2.13	0.69	0.26	1.89 (1.19, 2.60)	$P < 0.001$

\*1 投与前値－投与後値

\*2 投与前値との差についての対応のある t 検定

〔海外〕<sup>6~10)</sup>

脊髄損傷による重度痙性麻痺患者を対象とした 2 つのスクリーニング試験、脳性麻痺による重度痙性麻痺患者を対象とした 2 つのスクリーニング試験および外傷等の脳損傷による重度痙性麻痺患者を対象としたスクリーニング試験の結果、いずれの試験においても主要評価項目である下肢平均 Ashworth 評点の有意な低下がみられ、本剤による抗痙縮効果が確認された。

また長期持続投与試験の結果、抗痙縮効果は 24 ヶ月以上にわたり持続することが確認された。

原疾患名		症例数	下肢平均 Ashworth 評点		
			投与前	4 時間後	検定* <sup>1</sup>
脊髄由来	脊髄損傷 <sup>6)</sup>	31	3.80	1.56	$P<0.001$
	脊髄損傷 <sup>7)</sup>	15	3.8	1.1	$P<0.0001$
脳由来* <sup>2</sup>	脳性麻痺 <sup>8)</sup>	51	3.36	2.14	$P<0.001$
	脳性麻痺 <sup>9)</sup>	48	2.77	1.99	$P<0.001$
	外傷等の脳損傷 <sup>10)</sup>	11	4.16	2.16	$P=0.001$

\*<sup>1</sup> Wilcoxon 符号付順位検定 (投与前値と 4 時間後値の比較)

\*<sup>2</sup> 50  $\mu$ g 投与の成績

## 〔薬効薬理〕

バクロフェンは $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) の誘導体で、脊髄の単シナプスおよび多シナプス反射の両方を抑制し、 $\gamma$ -運動ニューロンの活性を低下させる抗痙縮剤である。

### 1. 脊髄反射の抑制作用

脊髄の単シナプス反射および多シナプス反射の両方の反射を抑制し、特に単シナプス反射をより強く抑制することが認められている。これらの反射抑制作用は持続的である (髄腔内投与: ラット<sup>11)</sup>、ウサギ<sup>12)</sup>、静脈内投与: ラット<sup>13)</sup>、ヒヨコ<sup>13)</sup>、ネコ<sup>14)</sup>、in vitro: カエル<sup>13)</sup>)。

### 2. 運動ニューロン活性の抑制作用

$\gamma$ -運動ニューロン活性を持続的に抑制することが認められている (静脈内投与: ラット<sup>13)</sup>、ネコ<sup>14)</sup>)。なお、脊髄反射および運動ニューロンの抑制用量では筋紡錘ならびに神経筋接合部に対する末梢作用は認められていない。

### 3. 実験的固縮の抑制作用

上丘-下丘間除脳固縮 ( $\gamma$ -固縮) および貧血性除脳固縮 ( $\alpha$ -固縮) の両方の固縮を用量依存的に抑制することが認められている (髄腔内投与: ラット<sup>15)</sup>、静脈内投与: ラット<sup>13)</sup>、ネコ<sup>14)</sup>)。

### 4. 筋電図学的改善作用

遺伝性痙性ラット<sup>11)</sup> において筋電図活性を用量依存的に抑制することが認められている (髄腔内投与および腹腔内投与)。

痙性麻痺患者において他動的伸展反射および誘発筋電図法による検討の結果、クローヌス等の減少<sup>16)</sup> および H 波回復曲線の改善作用<sup>17,18)</sup> が認められている (いずれも経口投与)。

### 5. 鎮痛作用

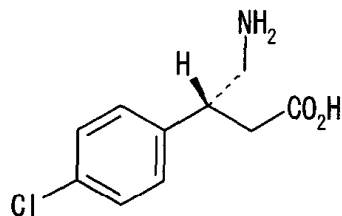
圧刺激法等で調べると痛覚閾値を上昇させ、鎮痛作用が認められている (髄腔内投与: ラット<sup>19)</sup>、ネコ<sup>19)</sup>、サル<sup>20)</sup>、腹腔内投与: マウス<sup>13)</sup>、ラット<sup>13)</sup>)。

## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：baclofen (バクロフェン)

化学名：(RS)-4-Amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic acid

構造式：



および鏡像異性体

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>

分子量：213.66

融点：約 200℃ (分解)

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。酢酸 (100) に溶けやすく、水に溶けにくく、メタノールまたはエタノール (95) にきわめて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

## 〔承認条件〕

1. 市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
2. 本剤の安全性および有効性を十分に理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、本剤を納入する前に予め講習（ポンプシステムに関する事項を含む）を実施する等の適切な措置を講じること。

## 〔包装〕

ギャバロン髄注 0.005% (1 mL 中 0.05 mg 含有) 1 mL 1 管  
ギャバロン髄注 0.05% (20 mL 中 10 mg 含有) 20 mL 1 管  
ギャバロン髄注 0.2% (5 mL 中 10 mg 含有) 5 mL 1 管

## 〔主要文献〕

- 1) 社内資料, 2003 年
- 2) 社内資料, 2002 年
- 3) Faigle JW, et al. : Postgrad Med J. **48** (S-5) 9 (1972)
- 4) 高杉ら : 日本薬学会 97 年会 p.237 (1977. 東京)
- 5) 社内資料, 2004 年, 2005 年
- 6) 社内資料, 1990 年

- 7) 社内資料, 1990 年
- 8) Gilmartin R, et al. : J Child Neurol. **15** (2) 71 (2000)
- 9) 社内資料, 1995 年
- 10) Meythaler JM, et al. : Arch Phys Med Rehabil. **77** (5) 461 (1996)
- 11) Schwarz M, et al. : Local-spinal therapy of spasticity. Springer Verlag. p.65 (1986)
- 12) Kroin JS, et al. : Exp Brain Res. **54** (1) 191 (1984)
- 13) 福田ら : 応用薬理 **13** (5) 611 (1977)
- 14) Fehr HU, et al. : J Int Med Res. **2** 36 (1974)
- 15) 社内資料, 2003 年
- 16) 津山ら : 薬理と治療 **4** (4) 959 (1976)
- 17) 糸賀ら : 診断と治療 **64** (9) 1772 (1976)
- 18) 玄番ら : 臨床脳波 **19** (6) 395 (1977)
- 19) Wilson PR, et al. : Eur J Pharmacol. **51** (4) 323 (1978)
- 20) Yaksh TL, et al. : Anesthesiology. **54** (6) 451 (1981)

〔文献請求先〕 / 〔製品情報お問い合わせ先〕

第一製薬株式会社 製品情報センター

〒103-8541 東京都中央区日本橋小網町1番8号

本社別館

電話 : 0120 - 189 - 861 (フリーダイヤル)

輸入発売元



®登録商標

提携先

メドトロニック社 (米国)