

(新聞発表用)

[原体：輸入、製剤：製造]

1	販 売 名	ガバペンチンファイザー ガバペン錠 200mg ガバペン錠 300mg ガバペン錠 400mg
2	一 般 名	ガバペンチン
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ガバペン錠 200mg 1錠中ガバペンチン 200mg 含有 ガバペン錠 300mg 1錠中ガバペンチン 300mg 含有 ガバペン錠 400mg 1錠中ガバペンチン 400mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人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 日目を以降は、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。
6	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
7	備 考	本剤は抗てんかん剤である。 別紙：添付文書（案）

2006年●●月作成（新様式第1版）

日本標準商品分類番号

871139

指定医薬品

処方せん医薬品：

注意－医師等の処方せん  
により使用すること

抗てんかん剤

ガバペン<sup>®</sup>錠200mgガバペン<sup>®</sup>錠300mgガバペン<sup>®</sup>錠400mgGABAPEN<sup>®</sup> 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）

（【取扱上の注意】の項参照）

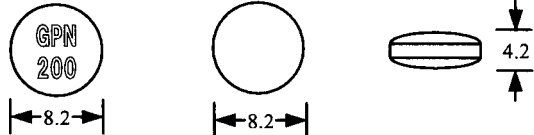
使用期限：外箱に記載

	錠200 mg	錠300 mg	錠400 mg
承認番号	●●●●	●●●●	●●●●
薬価収載	●●●●年●●月	●●●●年●●月	●●●●年●●月
販売開始	●●●●年●●月	●●●●年●●月	●●●●年●●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200mg
成分・分量 [1錠中]	ガバペンチン 200 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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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300mg
成分・分量 [1錠中]	ガバペンチン 300 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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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400mg
成分・分量 [1錠中]	ガバペンチン 400 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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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。

【 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現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。 (「2. 重要な基本的注意」の項参照) ]
5. 腎機能障害のある患者に対する本剤の投与

腎機能障害のある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・用量はシミュレーション結果に基づくもので、あくまでも目安であるので、各患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。 [「薬物動態 7. 腎機能障害患者」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
	維持量	1回400 mg 1日3回	1回300 mg 1日2回	1回300 mg 2日1回 (クレアチニンクリアランス が5 mL/min に 近い患者で は、1回200mg 2日に1回を考 慮する)
	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 (クレアチニンクリア ランスが5 mL/min に近い患者で は、1回300mg 2日に1回を考 慮する)

6. 血液透析を受けている患者に対する本剤の投与

血液透析を受けている患者に本剤を投与する際、クレアチニンクリアランスが5 mL/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5 mL/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 mg 1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シミュレーション結果に基づくもので、あくまでも目安であるので、各患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

[「薬物動態 8. 血液透析患者」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) 腎機能障害のある患者 [「用法・用量に関する使用上の注意」、 「薬物動態 7. 腎機能障害患者」 及び「薬物動態 8. 血液透析患者」の項参照]
- (2) 高齢者 [「5. 高齢者への投与」及び「薬物動態 9. 高齢者」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に注意すること。
- (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。 [「10. 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 <sup>1)</sup> 。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 <sup>2)</sup> 。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

承認時までの国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験において、本剤が投与された総症例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。

(1) 重大な副作用

- 1) 急性腎不全（頻度不明）：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）：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) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：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

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。

頻度種類	頻度不明*	3%以上	3%未満
精神・神経系	運動障害、幻覚	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
眼	弱視、視覚異常	複視	眼振、眼の異常感、霧視
皮膚	多形紅斑		脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒
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
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
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、 $\gamma$ -GTP増加
その他	血管浮腫、腭炎	倦怠感、CK(CPK)増加、サイロキシン減少、抗核因子陽性	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、動悸、耳鳴、異常歩行、LDH増加、尿酸減少、血糖増加、血糖減少

\*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」9.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<sup>3)</sup>。〕

## 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（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。

### (2) 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」8.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) 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。
- (2) 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）、ラットおよびサルの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。
- (3) 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。

(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<sup>4)</sup>

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 <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (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)

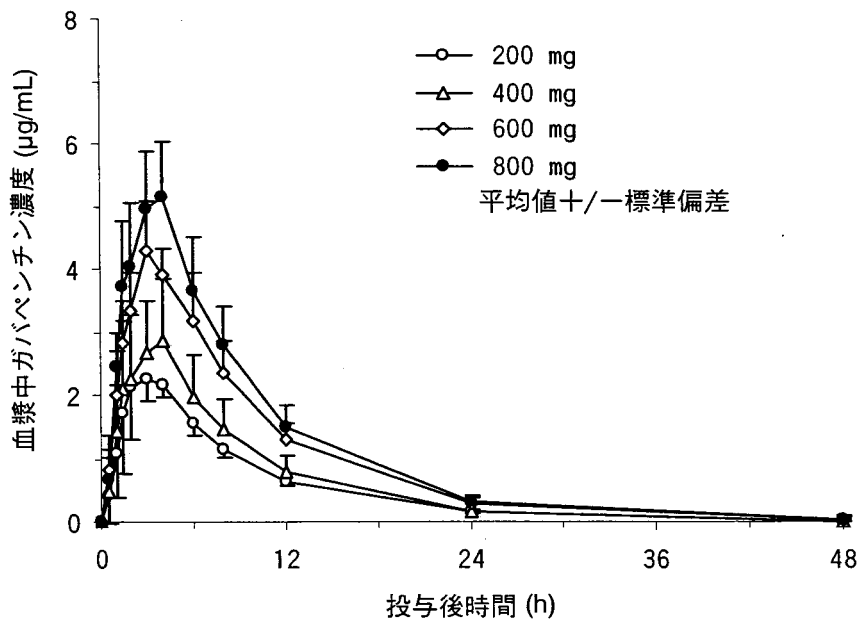
各投与量6例、平均値 (変動係数%)

C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度

AUC<sub>0-∞</sub> : 血漿中濃度-時間曲線下面積

T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間

T<sub>1/2</sub> : 血漿中濃度半減期



(2) 反復投与<sup>5, 6)</sup>

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。



## 2. 食事の影響<sup>7)</sup>

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単回経口投与した時の $C_{max}$ はそれぞれ3.650及び3.800  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-48}$ は35.41及び35.27  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。

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<sup>10)</sup>。

ガバペンチンの血漿蛋白結合率は、2.0~10.0  $\mu\text{g/mL}$ の血漿中濃度範囲において3%未満であった(*in vitro* 試験)<sup>11)</sup>。

## 4. 代謝

ガバペンチンは、ほとんど代謝を受けない<sup>8, 9)</sup>。ガバペンチンは、薬物代謝酵素を誘導しない<sup>12)</sup>。*in vitro* 試験において、ガバペンチン171  $\mu\text{g/mL}$  (1 mM、3600 mg/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<sup>13)</sup>。

## 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<sup>8)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

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<sup>5, 6)</sup>。

## 6. 相互作用(外国人データ)

### (1) 制酸剤<sup>1)</sup>

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<sup>14)</sup>

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