

使用上の注意改訂のお知らせ

処方せん医薬品

レストレスレッグス症候群治療剤

レグナイト[®]錠300mg

(一般名：ガバペンチン エナカルビル)

注意－医師等の処方せんにより使用すること

2013年3月

アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂の概要】

1. 「重大な副作用（類薬）」の項に「横紋筋融解症」を追記しました。（薬食安通知）
2. 「適用上の注意」の項に、本剤服用中は飲酒を避けるよう追記しました。（自主改訂）

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>4. 副作用</p> <p>(1)重大な副作用（類薬）</p> <p>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。</p> <p>1)～4) （省略：現行のとおり）</p> <p>5) <u>横紋筋融解症：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。</u></p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1)重大な副作用（類薬）</p> <p>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。</p> <p>1)～4) （省略）</p>

次頁に改訂内容の続きがあります。

3～4頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>9.適用上の注意</p> <p>(1) (省略：現行のとおり)</p> <p>(2)服用時：</p> <p>1)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。]</p> <p>2)<u>アルコールとの同時服用により本剤の徐放性が失われるおそれがあるため、本剤服用中は飲酒を避けるよう指導すること。[<i>in vitro</i>の溶出試験において、アルコール存在下で徐放錠から成分が急速に溶出したとの報告がある。]</u></p> <p>(3) (省略：現行のとおり)</p>	<p>9.適用上の注意</p> <p>(1) (省略)</p> <p>(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。]</p> <p>(3) (省略)</p>

【改訂理由】

1. 「重大な副作用（類薬）」の項に「横紋筋融解症」を追記

本剤の活性代謝物であるガバペンチンにおいて「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症」が追記されることから、本剤でも「重大な副作用（類薬）」の項に追記して注意喚起することとしました。

2. 「適用上の注意」の項に、本剤服用中は飲酒を避けるよう追記

*in vitro*の溶出試験において、アルコール存在下で本剤の溶出率が上昇することが報告¹⁾され、米国添付文書にアルコールとの併用に関する注意が追記されました。

溶出率の上昇は本剤の製剤的な特徴である徐放性を失わせるおそれがあることから、「適用上の注意」の項に追記して注意喚起することとしました。

1) アステラス社内資料（DIR130019）

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.218（2013年4月発行予定）」に掲載されます。

「医薬品医療機器情報提供ホームページ」（<http://www.info.pmda.go.jp/>）に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、最新添付文書は「アステラス製薬ホームページ—Astellas Medical Net」（<http://med.astellas.jp/>）にてご覧いただけます。

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

【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)

〈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、基準を満たす場合のみ投与すること。

〈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)

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。(承認時：2012年1月)

(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。
- 5) 横紋筋融解症：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。

(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

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

	5%以上	1～5%未満	1%未満
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

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、精神運動抑制遅滞、回転性めまい、鎮静及び傾眠である。

処置：対症療法を行う。本剤の活性代謝物であるガバベ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：

1)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。]

2)アルコールとの同時服用により本剤の徐放性が失われるおそれがあるため、本剤服用中は飲酒を避けるよう指導すること。[*in vitro*の溶出試験において、アルコール存在下で徐放錠から成分が急速に溶出したとの報告がある。]

(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ベ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1,000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1,000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ベ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。

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