

日本標準商品分類番号

87119

2021年7月改訂(第13版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

レストレスレッグス症候群治療剤

ガバペンチン エナカルビル錠

レグナイト[®]錠300mg

Regnite[®] Tablets 300mg

剤形	素錠(徐放錠)
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中にガバペンチン エナカルビル 300mg を含有する。
一般名	和名：ガバペンチン エナカルビル (JAN) 洋名：Gabapentin Enacarbil (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年1月18日 薬価基準収載年月日：2012年4月17日 販売開始年月日：2012年7月10日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2020年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	21
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	21
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	22
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	24
6. RMPの概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	24
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	25
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	25
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	27
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	28
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	28
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	28
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	29
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	1. 警告内容とその理由.....	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	2. 禁忌内容とその理由.....	30
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	30
1. 剤形.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	30
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	30
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	31
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	32
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	33
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	41
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	10. 過量投与.....	41
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	11. 適用上の注意.....	42
9. 溶出性.....	7	12. その他の注意.....	42
10. 容器・包装.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	44
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	44
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	44
V. 治療に関する項目	9	X. 管理的事項に関する項目	48
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	48
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	48
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	48
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	4. 取扱い上の注意.....	48
5. 臨床成績.....	11	5. 患者向け資材.....	48
		6. 同一成分・同効薬.....	48
		7. 国際誕生年月日.....	48

目次

8.	製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	48
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	48
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	48
11.	再審査期間	49
12.	投薬期間制限に関する情報	49
13.	各種コード	49
14.	保険給付上の注意	49
X I.	文献	50
1.	引用文献	50
2.	その他の参考文献	51
X II.	参考資料	52
1.	主な外国での発売状況	52
2.	海外における臨床支援情報	53
X III.	備考	55
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	55
2.	その他の関連資料	55

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レストレスレッグス症候群は四肢(主に下肢)に不快な感覚が出現し、下肢を動かしたくなる欲求が生じる。これらにより不眠(入眠障害・中途覚醒等)が現れ、日常生活に支障を来し、QOLが著しく低下するといった悪循環に陥る。

レストレスレッグス症候群の治療について、2004年に米国レストレスレッグス症候群財団が発表した治療アルゴリズム¹⁾では、ガバペンチン^{*}が選択肢の一つとして記載されている。

しかし、ガバペンチンには経口投与時の吸収のばらつき(個人差)があり、また薬物吸収トランスポーターの飽和による臨床用量付近での吸収の飽和が認められることから、薬物動態を改善する目的でプロドラッグ化したガバペンチン エナカルビル(製品名：レグナイト)が開発された。レグナイトは、ガバペンチンとは異なるトランスポーターから吸収され、用量依存的にガバペンチン血中濃度が上昇することが確認されている。

また、症状が出現しやすい夜間に高い血中濃度を得ること、1日1回投与によるコンプライアンスの向上を目的に徐放性製剤とした。

さらに、レグナイトは国内における既存のレストレスレッグス症候群治療剤とは異なる作用機序を有することから、薬物治療の新たな選択肢になりうるものと考えられる。

以上より、国内外で臨床試験が開始され、その結果2012年1月に「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)」を効能又は効果として承認された。使用成績調査、製造販売後臨床試験が実施され、2021年3月、薬機法第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

^{*}ガバペンチンは日本においてレストレスレッグス症候群の効能又は効果を有していない。

2. 製品の治療学的特性

(1)新たな作用機序を有する特発性レストレスレッグス症候群^{*}治療剤である。

(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2)下肢の異常感覚等の特発性レストレスレッグス症候群^{*}患者におけるさまざまな症状を改善する。

(「V. 5. (4)1)②海外第Ⅲ相試験」の項参照)

(3)国内臨床試験における副作用(臨床検査値異常を含む)は、安全性評価症例120例中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、海外臨床試験における副作用(臨床検査値異常を含む)は、安全性評価症例数736例中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)

(「VIII. 8. ◆副作用頻度一覧表等」の項参照)

重大な副作用として急性腎障害、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、薬剤性過敏症症候群、肝炎、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、アナフィラキシーが報告されている。

(「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

^{*}本剤の効能又は効果は「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。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は徐放性製剤であり、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。(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

本剤はプロドラッグであり、体内で速やかに加水分解され、活性代謝物のガバペンチンを生成する。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レグナイト錠 300mg

(2) 洋名

Regnite Tablets 300mg

(3) 名称の由来

レストレスレッグス症候群(Restless legs syndrome)に対してグッドナイト(Good night=Good nite)をもたらすことからレグナイト(Regnite)と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ガバペンチン エナカルビル (JAN)

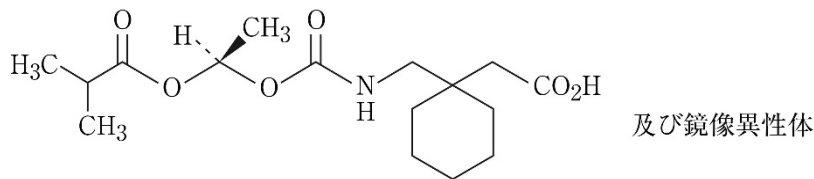
(2) 洋名 (命名法)

Gabapentin Enacarbil (JAN)、gabapentin enacarbil (INN)

(3) ステム (stem)

GABA 模倣物質(gabamimetic agents) : gab

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₆H₂₇NO₆

分子量 : 329.39

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(1-{{{(1*R*S)}-1-[(2-Methylpropanoyl)oxy]ethoxy}carbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)acetic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号 : ASP8825、AS1939772-00、XP13512、XN-001、GSK1838262

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の表現
アセトニトリル	>1,000	極めて溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	>1,000	極めて溶けやすい
メタノール	>1,000	極めて溶けやすい
エタノール(99.5)	>1,000	極めて溶けやすい
水	0.632	極めて溶けにくい

2) 各種 pH の緩衝液に対する溶解性

溶 媒* ¹	pH* ²	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の表現
0.1mol/L 塩酸試液	1.08	0.543	極めて溶けにくい
pH3.0 緩衝液	3.06	0.572	極めて溶けにくい
pH5.0 緩衝液	4.88	1.05	溶けにくい
pH7.0 緩衝液	6.11	9.12	溶けにくい
pH9.0 緩衝液	6.50	22.2	やや溶けにくい
pH11.0 緩衝液	6.70	32.3	やや溶けにくい

*1：緩衝液には Carmody's buffer を使用して測定した。

*2：ガバペンチン エナカルビルを溶解後の pH

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 67°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.0

(6) 分配係数

(オクタノール/水)

logP=3.07

logD=0.43

(7) その他の主な示性値

pH：3.7(飽和水溶液)

旋光性：旋光性を示さない。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C、60%RH	二重のポリエチレン製袋(乾燥剤入り)、アルミニウム袋、高密度ポリエチレンボトル	36 箇月	規格内	
加速試験	40°C、75%RH		6 箇月	規格内	
苛酷試験	光	25°C、キセノンランプ	ガラス瓶	総照度 380.4 万 lx・h	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- 1)紫外可視吸光度測定法
- 2)赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目


1. 剤形

- (1) 剤形の区別
素錠(徐放錠)

- (2) 製剤の外観及び性状

販売名	色	外形・大きさ・重量		
		表	裏	側面
レグナイト錠 300mg	白色			
		直径	厚さ	重量
		長径：15.1mm 短径：8.0mm	5.7mm	0.655g

- (3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート／表示内容：731

- (4) 製剤の物性

該当しない

- (5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」（平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号）並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」（平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号）に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

有効成分(1 錠中)	添加剤
ガバペンチン エナカルビル 300mg	グリセリン脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム水和物

- (2) 電解質等の濃度

該当しない

- (3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

安定性試験により、ガバペンチン エナカルビルの類縁物質である分解物や副生成物が確認された。これらの分解物や副生成物、原料が混入する可能性がある。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C、60%RH 暗所	PTP/アルミ包装 (乾燥剤入り)	36 箇月	規格内
加速試験	40°C、75%RH 暗所	PTP/アルミ包装 (乾燥剤入り)	6 箇月	個々の類縁物質及び類縁物質総量が増加し、6 箇月で規格外となった。
苛酷試験	温度 50°C、暗所	PTP/アルミ包装 (乾燥剤入り)	2 箇月	性状の変化、定量値の低下、溶出の加速化、個々の類縁物質及び類縁物質総量の増加を認め、1 箇月で規格外となった。
	* 湿度 25°C、75%RH 暗所	プラスチックボトル 開放	3 箇月	個々の類縁物質及び類縁物質総量が増加し、3 箇月で規格外となった。
	* 光 昼光色蛍光灯 D65 ランプ (1,000lx)	シャーレ	2 箇月	規格内
専用の保管袋 における 安定性試験	30°C、75%RH	PTP/ アルミ保管袋 (乾燥剤入り)	3 箇月	個々の類縁物質及び類縁物質総量が増加し、3 箇月で規格外となった。
	25°C、75%RH	PTP/ アルミ保管袋 (乾燥剤入り)	3 箇月	規格内
無包装試験*	30°C、75%RH 暗所	プラスチックボトル 開放	3 箇月	個々の類縁物質が増加し、1 箇月で規格外となった。 性状の変化、定量値の低下、溶出の加速化、類縁物質総量の増加を認め、3 箇月で規格外となった。
	25°C、75%RH 暗所	プラスチックボトル 開放	3 箇月	個々の類縁物質及び類縁物質総量が増加し、3 箇月で規格外となった。

*：(社)日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装での安定性試験法(答申)」に記された標準的な保存条件にて実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：日局 溶出試験法パドル法

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本品はアルミ袋と乾燥剤により品質保持をはかっているため、内袋開封後は乾燥剤が封入された専用の保管袋で高温・湿気を避けて保存すること。

(2) 包装

レグナイト錠 300mg : 56錠(14錠×4、乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〔PTP包装〕

PTP : 表—ポリ塩化ビニル 裏—グラシン紙

ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

レグナイト錠 300mg 保管袋(乾燥剤入り)

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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)
(解説)

臨床試験では特発性(一次性)レストレスレッグス症候群患者を主な対象としており、二次性レストレスレッグス症候群患者が組み入れられることをできる限り避けるよう除外基準を設定した。そのため、鉄欠乏性貧血患者、慢性腎不全患者、妊婦等の二次性レストレスレッグス症候群の原因となる可能性のある疾患・状態の患者は、臨床試験に組み入れられていないことから、特発性レストレスレッグス症候群と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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(IRLS (International Restless Legs Syndrome Rating Scale))に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。
- 5.2 本剤は、原則、ドパミンアゴニストによる治療で十分な効果が得られない場合、又はオーグメンテーション(症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の部位への症状拡大)等によりドパミンアゴニストが使用できない場合に限り投与すること。国内臨床試験において主要評価項目である治療期最終時点におけるIRLS合計スコアの変化量ではプラセボ群との差は認められていない。[17.2.1 参照]

(解説)

- 5.1 対象となるレストレスレッグス症候群患者を適切に診断するため設定した。
- 5.2 レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内製造販売後臨床試験(プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験)において、プラセボに対する本剤 600mg の有効性は検証されなかった。〔「5. (6) 1 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照〕
- しかし、これまでに行われた国内外の臨床試験成績を踏まえると、レストレスレッグス症候群に対する本剤投与時の効果には臨床的な意義があると考えられ、本剤の医療上の位置づけを明確にし、より適切な患者層に対して本剤を投与することが適切であると判断される。そのため、本剤は原則、ドパミンアゴニストによる治療で十分な効果が得られない場合、又はドパミンアゴニストが使用できない場合に限り投与する旨の新たな注意喚起を追記した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 600mg を夕食後に経口投与する。

(解説)

非臨床試験及び国内・海外臨床試験の結果と海外添付文書の記載より1日1回 600mg と設定した。

本剤の薬物動態は食事の影響を受け、食後投与では空腹時投与に比べC_{max}、AUCが上昇する〔「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項を参照すること〕。また本剤は徐放性製剤として設計されており、活性代謝物であるガバペンチンの血中濃度は食後に服用後5~7時間で最高値に達する〔「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項を参照すること〕。以上より、レストレスレッグス症候群の症状が発現しやすい夜間に血中濃度が高くなるよう夕食後投与と設定した。

服薬指導にあたっては、上記の薬物動態特性を考慮する。また飲み忘れた場合には、その日は服用せずに翌日の服用時間(夕食後)に1回分を服用する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

レストレスレッグス症候群患者における本剤の有効性及び安全性は、国内外で実施された合計10試験(海外第II相試験4試験 [XP021、XP045、XP081、XP083]、国内第II/III相比較試験 [CL-0003]、海外第III相試験3試験 [XP052、XP053、XP060]、国内長期投与試験 [CL-0005] 及び海外長期投与試験 [XP055])で検討した²⁾。なお、XP060試験は安全性試験の結果に含まれていない。

加えて米国における承認状況を参考とし、用法及び用量を、「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 600mg を夕食後に経口投与する。」とした。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。[9.2.2、9.8、16.6.1 参照]
- 7.2 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。[9.2.3、9.8、16.6.1 参照]

(解説)

本剤は経口投与後、速やかに体内で代謝を受けガバペンチンに変換され、ほぼ全量がガバペンチンとして尿中に排泄される。国内・海外腎機能障害者試験において、腎機能の低下に伴って血漿中ガバペンチンの消失半減期が延長し、C_{max} 及び AUC_{inf} が増加したことから、腎機能に応じた用量調整が必要と考えられた。

腎機能程度別の本剤食後経口投与時における
血漿中ガバペンチン推定薬物動態パラメータ (評価日：1 日目)

投与量	クレアチニンクリアランス (mL/min)	C _{max} * (μ g/mL)	AUC* (μ g · h/mL)
600mg	正常：90～120	3.3～3.6	34.9～43.4
	軽度腎機能障害：60～89	3.6～3.9	43.8～56.0
300mg	軽度腎機能障害：60～89	1.8～2.0	21.9～28.0
	中等度腎機能障害：30～59	2.0～2.2	28.3～37.6

*：薬物動態モデル構築に使用した全試験の被験者の平均体重(66.1kg)を代表値として使用し、算出した。

7.1 中等度の腎機能障害患者(C_{cr}：30mL/min 以上 60mL/min 未満)に対する用量調整

中等度の腎機能障害患者に本剤 300mg を投与したときの曝露量は、腎機能正常患者に本剤 600mg を投与したときと同程度と考えられる。そのため、中等度腎機能障害患者への投与は 1 日 1 回 300mg とした。

7.2 軽度の腎機能障害患者(C_{cr}：60mL/min 以上 90mL/min 未満)に対する用量調整

軽度の腎機能障害患者の下限值である C_{cr} が 60mL/min の患者の場合、本剤 600mg を投与すると腎機能正常者に本剤 600mg 投与時の曝露量を超えると考えられる。そのため、軽度の腎機能障害患者への投与は 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が適切と考えられた。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

phase	日本		海外(米国)	
	試験の内容等	デザイン及び対照	試験の内容等	デザイン及び対照
第 I 相			第 I 相単回投与試験 [XP072/CL-0001] ³⁾ (健康成人男性：日本人 24 例 ^{注)} 、白人 24 例)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較
			第 I 相反復投与試験 [XP073/CL-0002] ⁴⁾ (健康成人：日本人31例 ^{注)})	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較
	食事の影響検討試験 [CL-0014] (健康成人男性 18 例)	ランダム化 非盲検 クロスオーバー比較	食事の影響検討試験 [XP044] (健康成人 36 例)	ランダム化 非盲検 クロスオーバー比較
			マスバランス試験 [XP065] (健康成人男性 6 例)	非盲検
			薬物相互作用検討試験 (ナプロキセン) [XP067] (健康成人 12 例)	非盲検 反復投与
			薬物相互作用検討試験 (シメチジン) [XP068] (健康成人 12 例)	非盲検 クロスオーバー比較
			高用量単回投与試験 [XP069] (健康成人 32 例)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー比較
			QT 評価試験 [XP078] (健康成人 54 例)	ランダム化 二重盲検 プラセボ及びモキシン フロキサシン対照 クロスオーバー比較
	腎機能障害者対象試験 [CL-0012] (腎機能障害患者 12 例、 血液透析患者 6 例)	非盲検 非対照	腎機能障害者対象試験 [XP066] (腎機能障害患者 8 例、 血液透析患者 7 例)	非盲検 非対照
			製剤比較試験 [XP086] (健康成人男性 10 例)	ランダム化 非盲検 クロスオーバー比較

注)本試験の治験実施医療機関は米国であり、日本人が組み入れられていた。

V. 治療に関する項目

phase	日本			海外(米国)	
	試験の内容等	デザイン及び対照		試験の内容等	デザイン及び対照
第II相				比較試験(PSG パラメータを含む) [XP021] (プラセボ、1,800mg) (RLS 患者 38 例)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー比較
				比較試験 用法・用量反応性検討試験 [XP045] (プラセボ、600mg、1,200mg) (RLS 患者 95 例)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較
				比較試験 [XP081] (プラセボ、600mg、1,200mg、 1,800mg、2,400mg) (RLS 患者 217 例)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較
				運転操作試験 [XP083] (プラセボ、1,200mg、 1,800mg) (RLS 患者 129 例)	ランダム化 二重盲検 プラセボ及びジフェンヒドラミン対照 群間比較
第III相	国内第II/III相比較試験 [CL-0003] ^{5,6)} (プラセボ、600mg、 900mg、1,200mg) (RLS 患者 469 例)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較	←ブリッジング→	海外第III相比較試験 ^{7,8)} [XP053] (プラセボ、 600mg、1,200mg) (RLS 患者 322 例)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較
	長期投与試験 [CL-0005] (600~1,500mg) (RLS 患者 182 例)	非盲検、非対照		比較試験 [XP052] (プラセボ、1,200mg) (RLS 患者 221 例)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較
				海外第III相長期投与試験 ⁹⁾ [XP055] (600~1,800mg) (RLS 患者 573 例)	非盲検
				メンテナンス試験 [XP060] (プラセボ、1,200mg) (RLS 患者 326 例)	【単盲検期】 非盲検、非対照 【二重盲検期】 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

第 I 相単回投与試験 [XP072/CL-0001] ³⁾

健康成人計 48 例(各投与量それぞれ日本人 6 例、白人 6 例)に本剤 600mg、1,200mg、1,800mg 又はプラセボを空腹時に単回投与したとき、本剤は良好な忍容性を示し、臨床検査値、バイタルサイン(血圧、脈拍数及び口腔内体温)、心電図所見に対して臨床上意味のある影響を及ぼさなかった。

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第 II/III 相試験 [CL-0003] ^{5,6)}

レストレスレッグス症候群患者 469 例を対象とした 12 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果、主要評価項目である最終観察時の IRLS(International Restless Legs Syndrome Rating Scale)合計スコアの変化量は、プラセボ群-8.96±7.286、本剤 600mg 群-11.10±7.921 であり、プラセボ群との差とその 95%信頼区間は-2.14 [-4.097、-0.189] であった。

試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験、ブリッジング試験
対象	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(プラセボ群 116 例、本剤 600mg 群 120 例)
試験方法	前観察期としてプラセボを 1 日 1 回夕食後に 1 週間投与した後、本剤 600mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に合計 12 週間投与した。
結果	最終観察時におけるベースラインからの IRLS 合計スコア変化量はプラセボ群-8.96、本剤 600mg 群-11.10 であった。また、医師及び患者による有効性評価 ^{※1} (ICGI 及び PCGI)における有効率は、本剤 600mg 群でプラセボ群に対する有意な差が認められた。 副作用の発現率は、プラセボ群で 50.9%(59/116 例)、600mg 群で 56.7%(68/120 例)であった。5%以上の副作用は、プラセボ群で傾眠 16.4%(19/116 例)、浮動性めまい 6.9%(8/116 例)及び頭痛 5.2%(6/116 例)、本剤 600mg 群で浮動性めまい 25%(30/120 例)、傾眠 19.2%(23/120 例)及び悪心 5.0%(6/120 例)であった。発現率の高い浮動性めまい及び傾眠では、本剤投与開始後の早期の発現に注意する必要があると考えられた。

※1：医師及び患者による有効性評価(Investigator-rated Clinical Global Impression：ICGI/Patient-rated Clinical Global Impression：PCGI)

評価時点でのレストレスレッグス症候群の症状を試験開始前と比較して医師及び患者が、1(とても良くなった)~4(変化なし)~7(とても悪くなった)の 7 段階で回答し、1(とても良くなった)又は 2(良くなった)に該当する場合を有効と判定し有効率を算出

V. 治療に関する項目

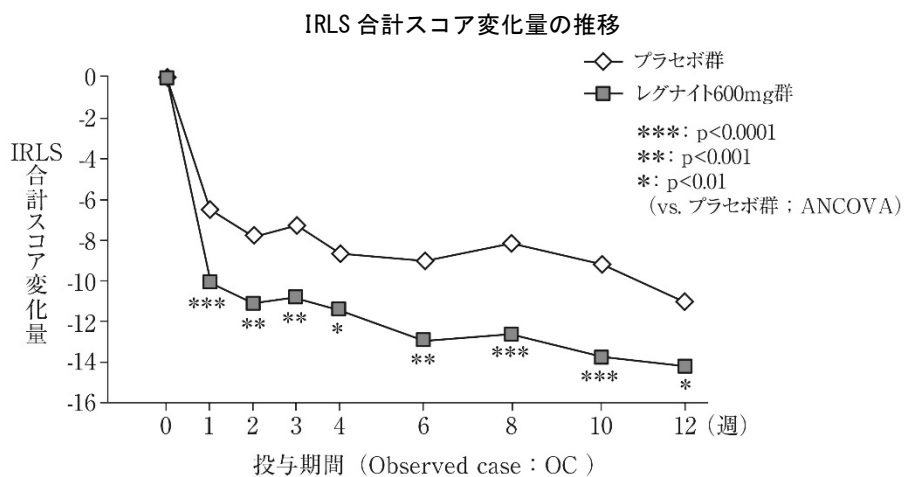
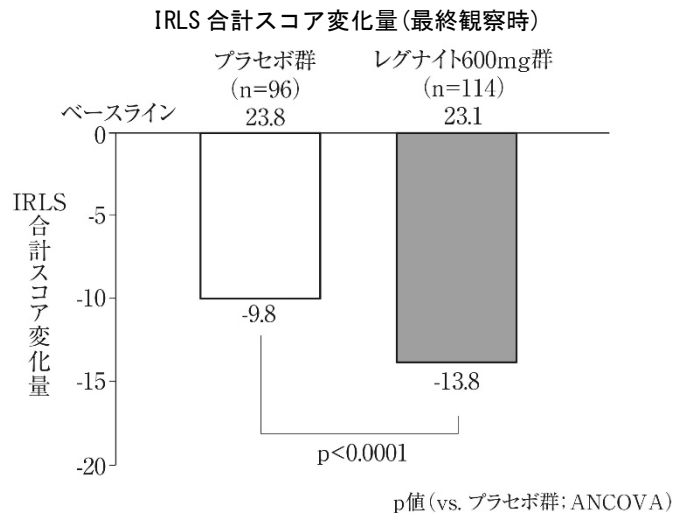
② 海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験、ブリッジング対象試験）

[XP053] ^{7,8)}

レストレスレッグス症候群患者 322 例(本剤 1,200mg 群 111 例、本剤 600mg 群 115 例、プラセボ群 96 例)を対象に無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した(各投与群を 1 日 1 回午後 5 時に食事とともに合計 12 週間投与)。本剤 600mg 群とプラセボ群における最終評価時の IRLS 合計スコアの変化量は、プラセボ群-9.8±7.69、本剤 600mg 群-13.8±8.09 であり、プラセボ群と本剤 600mg 群の対比較において、統計学的な有意差が認められた($p < 0.0001$ 、施設及びベースライン値で調整した共分散分析)。また、最終評価時における ICGI スケールでのレスポンス率は、プラセボ群で 44.8%(43/96 例)、600mg 群で 72.8%(83/114 例)、オッズ比とその 95%信頼区間は 3.322 [1.841, 5.992] であり、プラセボ群と本剤 600mg 群の対比較において、統計学的な有意差が認められた($p < 0.0001$ 、投与群及びプールした施設を説明変数としたロジスティック回帰モデル)。

i) IRLS 合計スコア ^{7,8)}

最終観察時におけるベースラインからの IRLS 合計スコア変化量は、本剤 600mg 群-13.8±8.09 で、プラセボ群-9.8±7.69 に対して有意な低下が認められた。

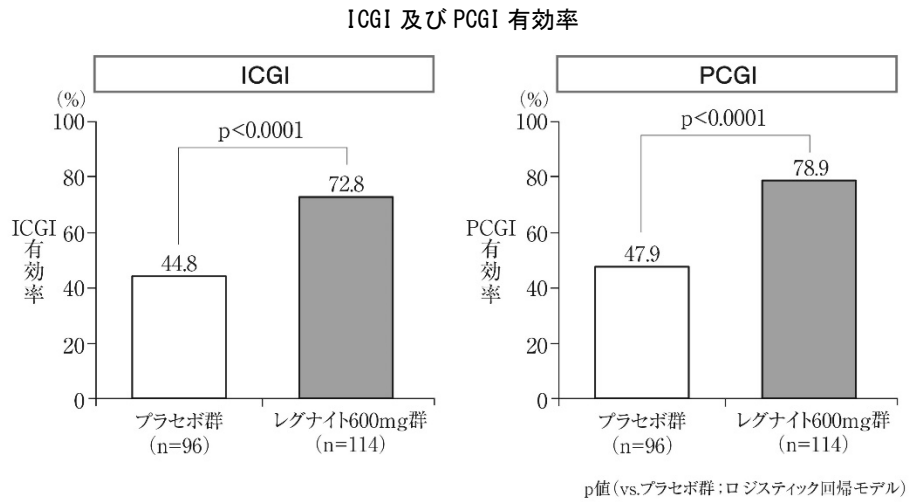


各測定時の p 値は、副次解析における探索的な検討の結果であり、検定の多重性等を考慮したものではない。

V. 治療に関する項目

ii) 医師及び患者による有効性評価における有効率（副次評価項目）^{7,8)}

ICGI 有効率は、本剤 600mg 群で 72.8%、プラセボ群で 44.8%であった。また、PCGI 有効率は、本剤 600mg 群で 78.9%、プラセボ群で 47.9%であった。ICGI 有効率、PCGI 有効率ともに、本剤 600mg 群でプラセボ群に対する有意な差が認められた。



V. 治療に関する項目

iii) 睡眠関連スコア（副次評価項目）^{7, 8, 10)}

最終観察時における MOS sleep scale^{※1)}の睡眠障害、睡眠の適切性及び睡眠の量において、600mg 群のプラセボ群に対する有意な差が認められた。また、ピッツバーグ睡眠日誌^{※2)}の中途覚醒時間において、600mg 群のプラセボ群に対する有意な差が認められた。

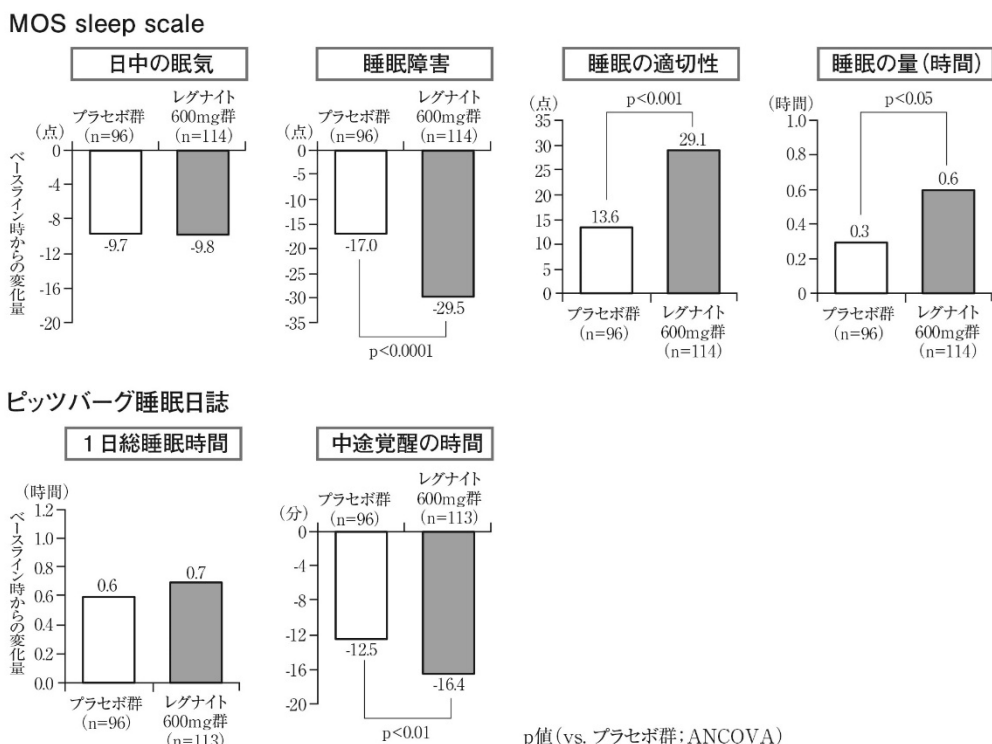
※1：MOS 睡眠スケール(Medical Outcomes Study sleep scale)

患者が過去 4 週間の睡眠について自ら評価するアンケート調査票で、0～100(睡眠の量は時間数)で回答し、「日中の眠気」、「睡眠障害」、「睡眠の適切性」、「睡眠の量」を評価

※2：ピッツバーグ睡眠日誌

患者が 7 日間連続で毎日記入する睡眠日誌で、「総睡眠時間(時間)」と「中途覚醒時間(分)」のそれぞれの 7 日間の平均値を評価

睡眠関連スコアの変化量(MOS sleep scale/ピッツバーグ睡眠日誌)



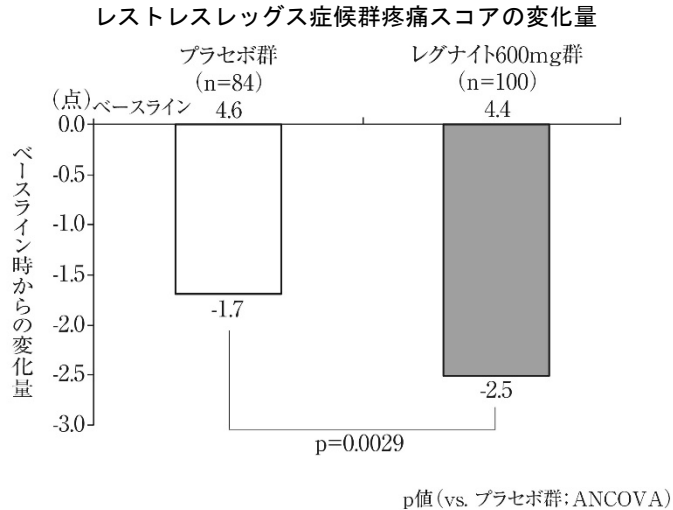
V. 治療に関する項目

iv) レストレスレッグス症候群疼痛スコア（副次評価項目）^{7, 8, 10)}

レストレスレッグス症候群疼痛スコア^{※1}変化量は本剤 600mg 群で-2.5 であり、プラセボ群の-1.7 に比べて有意な差が認められた。

※1：レストレスレッグス症候群疼痛スコア

痛みの強さを数値的に評価する指標で、患者が過去 1 週間のレストレスレッグス症候群による疼痛について 0(疼痛なし)～10(最も激しい疼痛)の 11 段階で評価

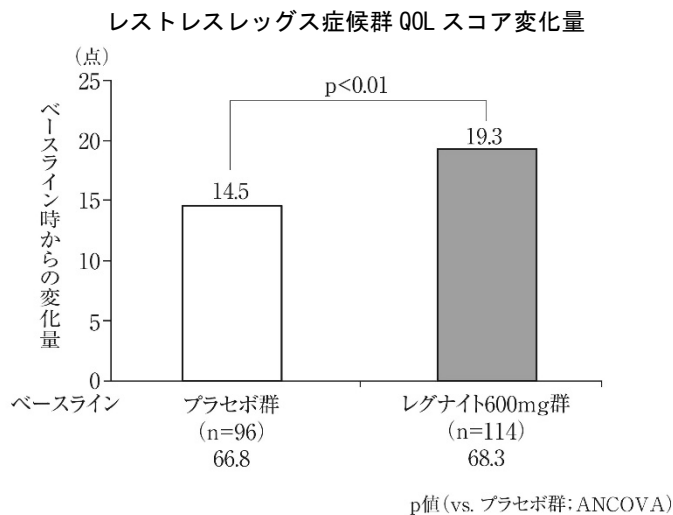


v) レストレスレッグス症候群 QOL スコア（副次評価項目）^{7, 8, 10)}

レストレスレッグス症候群 QOL スコア^{※1}変化量は本剤 600mg 群で 19.3 であり、プラセボ群の 14.5 に比べて有意な差が認められた。

※1：レストレスレッグス症候群 QOL スコア

患者が過去 4 週間の日常生活、情緒的満足度、社会生活及び勤労生活への影響を評価する



V. 治療に関する項目

vi) 副作用^{7,8)}

副作用の発現率は、プラセボ群で 41.7%(40/96 例)、本剤 600mg 群で 54.8%(63/115 例)であった。5%以上の副作用は、プラセボ群なし、本剤 600mg 群で傾眠 20.0%(23/115 例)、浮動性めまい 9.6%(11/115 例)及び頭痛 9.6%(11/115 例)であった。

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

2) 安全性試験

海外第Ⅲ相長期投与試験 [XP055]⁹⁾

先に実施された海外臨床 4 試験のいずれかに参加し、試験を終了した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 581 例を対象とした。本剤 600mg を 3 日間、4 日目から本剤 1,200mg を 1 日 1 回午後 5 時に食事とともに投与した。なお、忍容性が確認された患者のみ 1,800mg までへの増量を可能とし、症状に応じて投与量を変更(600~1,800mg)しながら合計 52 週間投与し、有効性及び安全性を検討した。レストレスレッグス症候群患者を対象として本剤 600~1,800mg を 52 週間投与した結果、IRLS 合計スコアの推移は下表のとおりであった。

IRLS 合計スコアの推移(安全性解析対象集団)

評価時期	n	IRLS 合計スコア	ベースラインからの変化量
ベースライン* ¹	573	23.2±5.03	
0 週時* ²	573	10.4±8.13	-12.8±8.64
1 週時	546	9.0±7.50	-14.2±8.19
4 週時	526	7.5±7.24	-15.7±7.77
12 週時	472	7.1±7.23	-16.1±8.14
24 週時	444	6.9±7.14	-16.4±7.71
52 週時	379	6.5±7.40	-16.8±8.21
最終評価時(LOCF)	573	8.0±8.29	-15.2±8.85

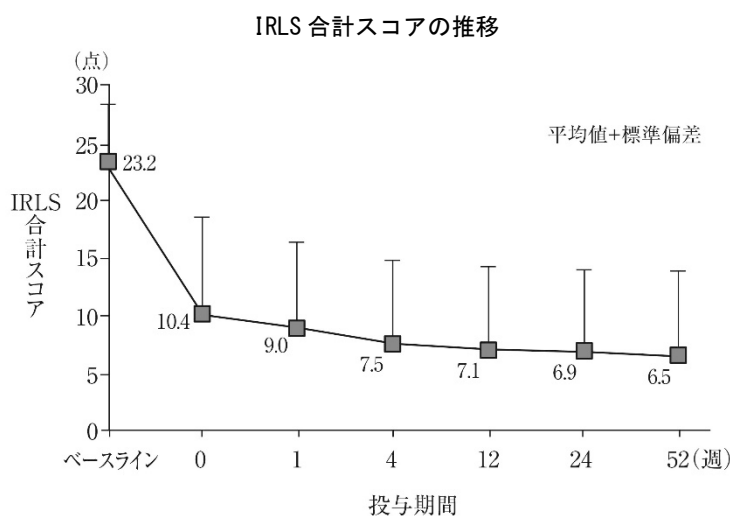
*1: 先行試験におけるベースライン値

(平均値±標準偏差)

*2: 本試験におけるベースライン値

① IRLS 合計スコアの推移⁹⁾

IRLS 合計スコアは、先行試験でのベースラインから本剤投与 1 週目より低下し、長期にわたって低値を維持した。



V. 治療に関する項目

② 副作用⁹⁾

副作用の発現率は55.1%(316/573例)であり、先行試験での本剤未投与群で66.5%(131/197例)、本剤投与群で49.2%(185/376例)であった。5%以上の副作用は、本剤未投与群で傾眠26.9%(53/197例)、浮動性めまい19.8%(39/197例)、疲労6.6%(13/197例)、下肢静止不能症候群5.6%(11/197例)及び頭痛5.1%(10/197例)、本剤投与群で傾眠15.7%(59/376例)及び浮動性めまい6.1%(23/376例)であった。
なお、本試験開始0週以降に突発的睡眠は報告されていない。

注)承認されている用法及び用量は「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600mgを夕食後に経口投与する。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 特定使用成績調査(長期使用時:REG001)¹¹⁾

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、体重増加及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、臓臓に関する有害事象
調査方法	中央登録方式
対象	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(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)
実施期間等	実施期間:2012年9月~2019年2月、観察期間:1症例あたり52週間
結果	本調査における副作用発現割合は13.7%(196/1,431例)であった。本調査で1%以上発現した副作用は、浮動性めまい3.4%(48/1,431例)、傾眠2.8%(40/1,431例)、悪心1.5%(21/1,431例)であり、いずれも承認時まで認められた副作用であった。
	IRLSスコアの変化量 ^{※1} は、4週後で-10.6±9.14、12週後で-13.9±9.67、52週後で-17.2±10.76、投与終了・中止時・最終来院時で-11.9±11.34であり、本剤投与により投与開始時に比べて有意に減少した(p<0.001)。 ※1 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)

② 製造販売後臨床試験I(二重盲検群間比較試験:CL-0101)¹²⁾

目的	本剤600mg又はプラセボを1日1回経口投与したときの、IRLSスコア変化量に基づくプラセボに対する本剤600mgの有効性を検証する。また、本剤600mgの安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験
対象	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375例(本剤600mg群189例、プラセボ群186例)
試験方法	前観察期としてプラセボを1週間投与した後、本剤600mg又はプラセボを1日1回夕食後に12週間経口投与した。
実施期間	2017年3月~2018年6月
結果	主要評価項目である治療期最終時点におけるIRLS合計スコアの変化量(調整済み平均値±標準誤差[95%信頼区間])は、本剤600mg群で-11.7±0.5[-12.6、-10.7]、プラセボ群で-10.5±0.5[-11.4、-9.5]であった。その差は-1.2±0.7[-2.6、0.2]であり、統計的に有意な差は認められなかった(Mixed model of repeated measurements [MMRM]解析、p=0.088、有意水準両側0.05)。
	副作用の発現率は、本剤600mg群で31.7%(60/189例)、プラセボ群で19.4%(36/186例)であった。発現割合が10%以上の副作用は、本剤600mg群でみられた傾眠13.2%(25/189例)及び浮動性めまい10.1%(19/189例)であった。

V. 治療に関する項目

③ 製造販売後臨床試験Ⅱ（非盲検試験：CL-0103）¹³⁾

目 的	本剤の有効性、安全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、非対照試験
対 象	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患者 19 例
試験方法	本剤 300mg を 1 日 1 回夕食後に 4 週間経口投与した。
実施期間	2013 年 11 月～2015 年 5 月
結 果	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)は、 -9.1 ± 5.7 であった。本剤投与によりレストレスレッグス症候群の症状の改善がみられた。 副作用発現割合は 36.8%(7/19 例)であった。3 症例以上に発現した副作用は傾眠 15.8%(3/19 例)であり、重篤症例や死亡例はなかった。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。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ガバペンチン、プレガバリン、ミロガバリンベシル酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ガバペンチン エナカルビルはプロドラッグであり、体内で速やかに加水分解され、活性代謝物のガバペンチンを生成する。ガバペンチンのレストレスレッグス症候群に対する作用機序の詳細は不明であるが、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合すること¹⁴⁾により、前シナプスでカルシウムイオンの流入を抑制して興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する¹⁵⁾という作用機序が寄与しているものと推察される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

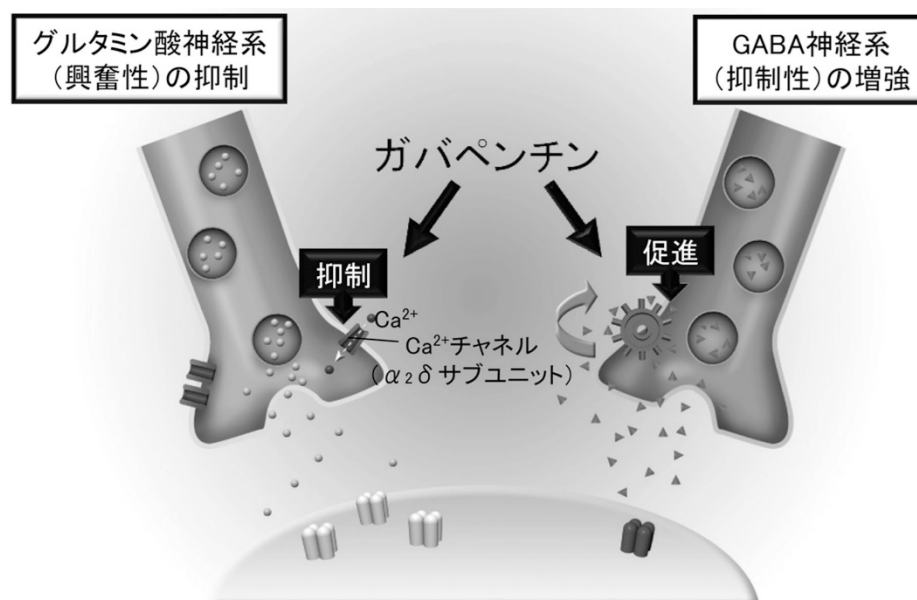
効力を裏付ける薬理試験は実施していない。

(レストレスレッグス症候群の病態を適切に反映した動物モデルは確立されていない。)

しかし、本剤は生体内で速やかにガバペンチンに加水分解され、ヒトでの未変化体の最大血中濃度はガバペンチンと比較して極めて低い。また、ガバペンチン エナカルビルは、ガバペンチンが結合する電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合しないこと、ドパミン受容体を含めた各種受容体、イオンチャネル、トランスポーターに対する親和性が極めて低いことから、本剤の薬効は生体内で生成されるガバペンチンに基づき発現すると考えられる¹⁶⁾。

ガバペンチンには、

- 1)興奮性神経終末において、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し、興奮性神経伝達物質(グルタミン酸等)の遊離を抑制する
- 2)脳内 GABA 量の増加、及び GABA トランスポーターの活性化による GABA 細胞内取り込みを促進して、GABA 神経を亢進することにより、シグナル伝達の過剰な興奮を改善することが報告されている¹⁶⁾。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

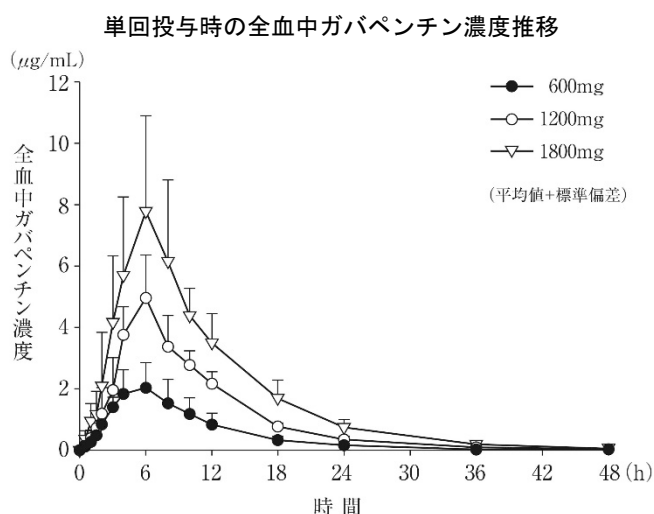
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人）^{3,17)}

健康成人 18 例(各投与量 6 例)に本剤 600mg、1,200mg、1,800mg を空腹時に単回経口投与したとき、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの全血中濃度は投与後 4~6 時間で最高値に達し、消失半減期は 4~6 時間であった。ガバペンチンの C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って上昇した。なお、未変化体としては全血中にほとんど存在しなかった。



単回投与時の全血中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

投与量	用法	n	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (µg · h/mL)
600mg	空腹時	6	2.47±0.76	4.35±1.35	4.89±0.27	21.3±6.24
1,200mg	空腹時	6	5.08±1.26	5.67±0.82	5.31±0.88	47.1±6.12
1,800mg	空腹時	6	8.59±2.45	4.52±1.25	5.68±0.91	83.3±16.6

(平均値±標準偏差)

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

2) 反復投与（健康成人、外国人データ）^{18,19)}

健康成人 10 例に本剤 1,200mg を 1 日 1 回、食後に 5 日間反復経口投与したときの最終投与時では、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの全血中濃度は投与後 5.2 時間で最高値に達し、消失半減期は 5.6 時間であった。

反復投与時の全血中ガバペンチンの薬物動態パラメータ(外国人データ)

投与量	n	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _τ (µg · h/mL)
1,200mg	10	6.10±1.29	5.20±1.14	5.64±1.08	63.9±11.7

(平均値±標準偏差)

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

3) レストレスレッグス症候群患者（外国人データ）^{20, 21)}

レストレスレッグス症候群患者に本剤 600mg を 1 日 1 回より投与開始し、その後用量漸増して、本剤 600mg、1,200mg、1,800mg、2,400mg を 1 日 1 回食後に反復経口投与したとき、投与 4 週目及び 12 週目の血漿中ガバペンチン濃度に明らかな変化は認められず、投与後 6～9 時間の間に最高値を示し、消失半減期は 5～7 時間であった。ガバペンチンの C_{max} 及び AUC は、用量にほぼ比例して上昇した。

レストレスレッグス症候群患者に 1 日 1 回反復投与したときの投与 12 週目における
定常状態での血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータ（外国人データ）

投与量	n	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
600mg	32	4.14 \pm 1.19	6.96 \pm 3.76	6.27 \pm 1.77	51.4 \pm 16.5
1,200mg	30	7.15 \pm 2.76	8.72 \pm 3.68	6.63 \pm 2.23	95.7 \pm 38.5
1,800mg	30	12.0 \pm 3.83	8.00 \pm 2.58	5.89 \pm 1.36	146 \pm 41.4
2,400mg	31	13.3 \pm 3.83	8.13 \pm 3.20	6.09 \pm 1.28 [*]	173 \pm 54.4 [*]

血漿中濃度を基に算出した薬物動態パラメータ

(平均値 \pm 標準偏差)

※n=30

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²²⁾

健康成人 18 例に本剤 1,200mg を空腹時又は食後(高脂肪食)に単回経口投与したとき、血漿中ガバペンチンの C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時投与と比較して、約 40% 上昇した。

空腹時及び食後投与時の血漿中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

	n	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
空腹時投与	18	5.49 \pm 1.25	5.3 \pm 1.2	5.8 \pm 0.8	55.3 \pm 10.2
食後投与	18	7.55 \pm 0.92	6.1 \pm 1.7	5.1 \pm 0.4	76.2 \pm 6.7

血漿中濃度を基に算出した薬物動態パラメータ

(平均値 \pm 標準偏差)

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

2) 併用薬の影響（外国人データ）

① ナプロキセン¹⁸⁾

健康成人 10 例を対象に、ナプロキセン(1 回 500mg、1 日 2 回投与)と本剤(1 回 1,200mg、1 日 1 回食後投与)を 5 日間反復経口投与したとき、本剤はナプロキセンの薬物動態に影響を及ぼさず、またナプロキセンも本剤投与時のガバペンチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

② シメチジン²³⁾

健康成人 12 例を対象に、シメチジン(1 回 400mg、1 日 4 回投与)と本剤(1 回 1,200mg、1 日 1 回食後投与)を反復経口投与したとき、本剤単独投与時と比較してガバペンチンの AUC_∞ は 24% 増加したが、C_{max} は変化しなかった。また、本剤の投与はシメチジンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1-コンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人 18 例に本剤 1,200mg を単回経口投与したときの消失速度定数は、空腹時で $0.1225 \pm 0.0153 \text{hr}^{-1}$ 、食後投与時で $0.1362 \pm 0.0106 \text{hr}^{-1}$ であった²²⁾。

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

(4) クリアランス

健康成人 6 例に本剤 600mg を単回経口投与したとき、経口クリアランスは血漿中 $6.83 \pm 0.676 \text{L/h}$ 、全血中 $7.48 \pm 0.664 \text{L/h}$ であった²⁴⁾。(外国人データ)

健康成人 18 例に本剤 600mg、1,200mg、1,800mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、腎クリアランスは $6.95 \sim 9.91 \text{L/h}$ であった³⁾。

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

(5) 分布容積

分布容積 76L ²⁵⁾(外国人データ)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

ブリッジング試験である国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験 [CL-0003] と、同様の試験デザインで実施されたブリッジング対象試験である海外第Ⅲ相比較試験 [XP053] から得られた血漿中ガバペンチン濃度データを用いて、非線形混合モデルを用いた母集団薬物動態解析を行った。最終的な母集団薬物動態解析対象の内訳は、国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験 [CL-0003] の日本人患者で 600mg 投与群 120 例、900mg 投与群 119 例、1,200mg 投与群 113 例の合計 352 例、海外第Ⅲ相比較試験 [XP053] の外国人患者で 600mg 投与群 115 例、1,200mg 投与群 112 例の合計 227 例であった。

両試験ともに、夕方 5 時に食事とともに、あるいは夕食後投与の翌日の来院時の採血という試験デザインであり、本剤の吸収相の情報が非常に乏しいことから、薬物動態モデルとして吸収過程を仮定しない 1-コンパートメントモデルを用い、経口クリアランス(CL/F)及び見かけの分布容積(V/F)の母集団平均パラメータを推定した。変量効果である個体間変動は相対誤差モデルで、残差変動は絶対誤差モデルで記述した。

モデル構築過程において、分布容積(V)及びバイオアベイラビリティ(F)については個体間変動を精度良く推定できなかったため、母集団平均の推定のみ留めた。時期間変動のモデルへの組み入れも検討したが、推定精度が低下したため、時期間変動のモデルへの組み入れは行わなかった。共変量探索は、クリアランス(CL)についてのみ実施し、体重、身長、年齢、性別、体格指数、クレアチンクリアランス(C_{cr})及び試験番号を共変量候補とした。共変量探索は変数増減法により行った²⁶⁾。

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因

レストレスレッグス症候群患者における本剤投与後の血漿中ガバペンチンの薬物動態に影響を及ぼす主たる要因はクレアチニンクリアランス(C_{cr})で、 C_{cr} の低下に伴ってクリアランス(CL)は低下することが示唆されている^{26,27)}。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

健康成人 36 例に本剤 300mg、600mg、1,200mg を単回経口投与したとき、投与量にかかわらずバイオアベイラビリティは空腹時で 60.0～63.1%、食後投与時で 82.1～86.1%であった²⁸⁾。(外国人データ)

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

(2) 吸収率

健康成人 6 例に本剤 1,800mg を食後に単回経口投与したときのガバペンチンとしての平均累積尿中排泄率は 73%であり、本剤経口投与時の吸収率は良好であると考えられた³⁾。

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

<参考>吸収部位(*in vitro* 試験)

本剤は、モノカルボン酸トランスポーターのタイプ 1(MCT1)及びナトリウム依存性マルチビタミントランスポーター(SMVT)を介した能動輸送、並びに pH に依存した受動拡散によって吸収される²⁹⁾。(*in vitro* 試験) MCT1 は、小腸から大腸まで広範囲に存在することより、本剤は小腸及び大腸から吸収されることが示唆されている³⁰⁾。

<参考>腸肝循環(サル)

胆管にカニューレを挿入したサルに ¹⁴C-ガバペンチン エナカルビル 50mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 72 時間までの胆汁中放射能排泄率は 0.3%であり³¹⁾、胆汁中への排泄はほとんど認められていないことから³⁰⁾、腸肝循環は示されないと考えられた。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考>単回経口投与後の組織内濃度(ラット)³⁰⁾

ラットに ¹⁴C-ガバペンチン エナカルビル 50mg/kg を単回経口投与したとき、脳に移行することが確認された。

	組織内放射能濃度($\mu\text{g eq./mL}$ 又は $\mu\text{g eq./g}$)					
	雄			雌		
	2 時間	6 時間	24 時間	2 時間	6 時間	24 時間
全血	18.417	5.226	0.138	17.563	2.916	0.120
血漿	20.968	5.915	0.144	19.915	3.329	0.113
脳	11.699	3.777	0.074	9.742	2.260	0.049

n=3、平均値

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>単回経口投与後の胎盤通過性(ラット)³²⁾

妊娠 14 日目のラットに ¹⁴C-ガバペンチン エナカルビル 50mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 2、6 及び 24 時間の胎盤及び胎児中の放射能濃度は血漿中より高く、胎盤を通過することが確認された。

(3) 乳汁への移行性

<参考>単回経口投与後の乳汁移行性(ラット)³²⁾

授乳中(分娩後 14 日目)のラットに ¹⁴C-ガバペンチン エナカルビル 50mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 2 及び 6 時間の乳汁中の放射能濃度は血漿中のそれぞれ 0.7 倍及び 1.0 倍であり、乳汁中に移行することが確認された。

投与後 24 時間では検出限界未満であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>単回経口投与後の組織内濃度(ラット)³³⁾

ラットに ¹⁴C-ガバペンチン エナカルビル 50mg/kg を単回経口投与したとき、すべての組織で組織内放射能濃度は投与後 2 時間に最高値を示し、投与後 24 時間での組織内放射能濃度は眼球では最高値の 10.3 ~ 11.1%、その他の組織では最高値の 1.8%以下であった。

ラットに経口投与時の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度(μg eq./mL 又は μg eq./g)					
	雄			雌		
	2 時間	6 時間	24 時間	2 時間	6 時間	24 時間
血漿	20.968	5.915	0.144	19.915	3.329	0.113
全血	18.417	5.226	0.138	17.563	2.916	0.120
副腎	21.050	6.405	0.138	18.409	3.239	0.089
脳	11.699	3.777	0.074	9.742	2.260	0.049
骨髄	17.897	5.257	0.118	17.251	2.797	0.098
屍体	27.715	10.790	0.379	26.174	3.893	0.285
眼球	10.192	6.572	1.133	8.624	4.208	0.886
褐色脂肪	13.625	3.949	0.028	14.355	2.177	0.062
ハーダー腺	18.113	8.582	0.145	24.228	5.364	0.113
心臓	20.322	5.811	0.096	18.215	3.064	0.048
腎臓	64.236	18.108	0.350	57.326	10.886	0.180
肝臓	25.201	7.955	0.303	22.972	4.084	0.224
肺	18.312	5.403	0.145	17.008	2.410	0.110
腸間膜リンパ節	17.981	5.046	0.117	13.475	2.541	0.083
骨格筋	18.471	5.883	0.078	17.509	2.820	0.054
膵臓	99.941	16.579	0.227	96.496	9.484	0.114
下垂体	55.694	11.211	ND	34.529	5.088	ND
唾液腺	17.694	4.883	0.106	16.590	2.606	0.073
脾臓	16.799	4.527	0.104	15.469	2.583	0.074
精巣/卵巣	13.107	4.417	0.090	18.759	3.329	0.087
胸腺	18.487	5.276	0.093	17.314	2.721	0.060
甲状腺	17.522	8.320	0.323	16.186	3.480	0.091

n=3、平均値

ND：検出限界未満

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

本剤のヒト血漿蛋白結合率は評価していないが、ヒト血清アルブミンとの結合率は78～87%であった²⁹⁾。
(*in vitro* 試験)

健康成人(各投与量12例)に用量を漸増して本剤1,200あるいは1,800mgを1日2回、食後に反復経口投与したときの定常状態でのガバペンチンの全血中濃度に対する血漿中濃度の比は1.09であった⁴⁾。
ガバペンチンのヒト血漿蛋白結合率は3%未満である³⁴⁾。

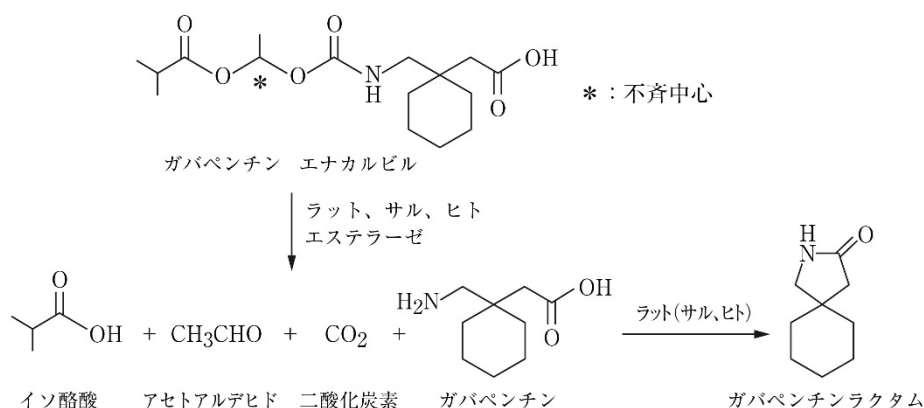
注)承認されている用法及び用量は「通常、成人にはガバペンチン エナカルビルとして1日1回600mgを夕食後に経口投与する。」である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ガバペンチン エナカルビルは、pH2.0、7.4、8.0のいずれの緩衝液中でもガバペンチンに変換されないこと²⁹⁾から、消化管内腔では比較的安定であると考えられる。消化管上皮細胞内あるいは肝臓等に存在するカルボキシルエステラーゼによって加水分解を受けて、ガバペンチン、二酸化炭素、アセトアルデヒド及びイソ酪酸が生成すると推察される²⁹⁾。

単回投与試験³⁾、反復投与試験⁴⁾において、血中未変化体及び血中ガバペンチンラクタム濃度はごくわずかであることから、本剤は経口投与後速やかに体内で代謝を受けガバペンチンに変換され、代謝物であるガバペンチンラクタムの生成量も無視できるレベルである。



(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ガバペンチン エナカルビルの加水分解は、消化管上皮細胞内あるいは肝臓等に存在しているカルボキシルエステラーゼが主に関与している可能性が示唆されている²⁹⁾。(*in vitro* 試験)

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系を用いた試験から、ガバペンチン エナカルビルの未変化体は CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 による代謝を受けず、また阻害活性を示さないことが確認されている³⁵⁾。(*in vitro* 試験)

本剤の未変化体あるいはガバペンチンは、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった³⁶⁾。(*in vitro* 試験)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ガバペンチン エナカルビルは、カルボキシルエステラーゼによる代謝を受けて活性代謝物(ガバペンチン)に変換される。ガバペンチンは薬理活性の本体であり、血中未変化体の AUC_{last} は血中ガバペンチンの AUC_{inf} の 0.7%程度かそれ以下と低く、血中の未変化体の存在量は極めて低いことが確認されている³⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

排泄部位、経路及び排泄率

ガバペンチン エナカルビルは、ガバペンチンとして腎臓からの尿中排泄であると考えられる³⁷⁾。

ガバペンチンは主に糸球体濾過により排泄されることが考えられているが、一方でその尿細管分泌に有機カチオントランスポーターのタイプ 2(OCT2)が関与している可能性が確認されている³⁰⁾。(in vitro 試験)

健康成人 6 例に ¹⁴C-ガバペンチン エナカルビル 600mg を食後に単回経口投与したとき、投与した総放射能の 94.1%が尿中へ、5.2%が糞中へ排泄された。血液及び尿中総放射能の大部分は本剤の活性代謝物であるガバペンチンであった³⁷⁾。(外国人データ)

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験において、ガバペンチン エナカルビルは、モノカルボン酸トランスポーター1(MCT1)及びナトリウム依存性マルチビタミントランスポーター(SMVT)の基質であり、P-糖蛋白質(P-gp)の基質ではないことが示されている。また、in vitro 試験において、ガバペンチン エナカルビルは、P-gp 及び L 型アミノ酸トランスポーター-LAT1、有機カチオントランスポーターのタイプ 2(OCT2)、並びに有機カチオン/カルニチントランスポーターのタイプ 1 及び 2(OCTN1 及び OCTN2)に対する阻害作用を示さなかった³⁸⁾。

9. 透析等による除去率

透析中の血漿中ガバペンチンの消失半減期は 3.7 時間、透析クリアランスは 167.7mL/min であり、ガバペンチンは血液透析により除去された²⁷⁾。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者²⁷⁾

腎機能障害患者 11 例及び腎機能正常者 1 例に本剤 600mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中ガバペンチン濃度の消失半減期、C_{max} 及び AUC_{inf} は、腎機能の低下に伴って延長又は増加した。また、経口クリアランス(CL/F)及び腎クリアランス(CL_r)と腎機能の指標であるクレアチニンクリアランス(C_{cr})の間には相関関係が認められ、C_{cr}の低下に伴って CL/F 及び CL_rが低下した。

腎機能の異なる被験者に本剤 600mg を食後単回経口投与したときの血漿中及び尿中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

腎機能分類 (C _{cr} : mL/min)	正常者* (C _{cr} ≥ 90)	軽度障害患者 (90 > C _{cr} ≥ 60)	中等度障害患者 (60 > C _{cr} ≥ 30)	高度障害患者* (30 > C _{cr} ≥ 15)
n	1	4	6	1
C _{max} (µg/mL)	4.35	4.94 ± 1.37	6.46 ± 1.48	8.70
T _{max} (h)	8.0	7.3 ± 1.5	10.5 ± 4.4	8.1
AUC _{inf} (µg · h/mL)	59.0	72.0 ± 12.7	165.6 ± 35.3	235.4
t _{1/2} (h)	7.4	8.3 ± 1.6	14.7 ± 3.4	16.4
CL/F(L/h)	5.29	4.45 ± 0.81	1.96 ± 0.40	1.33
V _z /F(L)	56.2	54.4 ± 19.8	40.6 ± 8.8	31.5
CL _r (L/h)	4.11	3.31 ± 0.23	1.62 ± 0.30	0.79

血漿中濃度を基に算出した薬物動態パラメータ

(平均値 ± 標準偏差)

*腎機能正常者と高度障害患者は 1 例のみであるため要約統計量を算出せず

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液透析患者²⁷⁾

血液透析患者 6 例に本剤 600mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中ガバペンチン濃度は投与後 12 時間で最高値に達し、Cmax は 9.47 μ g/mL であった。3~4 時間の血液透析により投与量の 44.9% が透析液中に排泄された。透析中の血漿中ガバペンチンの消失半減期は 3.7 時間、透析クリアランスは 167.7mL/min であり、ガバペンチンは血液透析により除去された。

血液透析患者におけるガバペンチンの薬物動態パラメータ

n	Cmax (μ g/mL)	Tmax (h)	t _{1/2, pre} ^{*1} (h)	t _{1/2, HD} ^{*2} (h)	AUC _{24h} (μ g · h/mL)	Ae ^{*3} (%)	Ad ^{*4} (%)	CL _{DP} ^{*5} (mL/分)
6	9.47 \pm 1.47	12.0 \pm 3.1	150.7 \pm 57.5	3.7 \pm 0.6	170.7 \pm 29.9	0.4 \pm 0.5	44.9 \pm 12.4	167.7 \pm 18.2

(平均値 \pm 標準偏差)

*1：血液透析実施前の血漿中ガバペンチンの消失半減期、n=4

*2：血液透析実施中の血漿中ガバペンチンの消失半減期

*3：尿中ガバペンチンの排泄率

*4：透析液中への血漿中ガバペンチンの回収率

*5：血液透析によるクリアランス：ダイアライザー入口側(動脈側)、出口側(静脈側)の血漿中ガバペンチン濃度から算出

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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

2.2 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) [9.2.1、16.6.1 参照]

(解説)

2.1 薬剤の一般的な注意事項として設定した。

なお、本剤は経口投与後、速やかに体内で代謝を受けガバペンチンに変換されることから、ガバペンチンに対する過敏症についても禁忌として設定した。

2.2 高度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満)に、本剤 300mg を投与した場合の曝露量は、腎機能正常患者に本剤 600mg を投与したときの曝露量を超えることが考えられる。また、高度の腎機能障害患者では曝露量のばらつきが大きくなる傾向も認められており、その要因は不明である。さらに、300mg 錠の 1 規格のみであり、用量調整は 300mg 単位でしかできない。以上より、高度の腎機能障害患者を禁忌として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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注意すること。

8.3 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。[15.2.1 参照]

8.4 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すること。

(解説)

8.1 本剤服用中に体重増加がみられることがある。したがって、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必要があることから、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

8.2 本剤服用中に傾眠等がみられることがある。傾眠等が原因となり、重大な事故につながる可能性がある。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必要があることから、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

8.3 本剤服用中に霧視、調節障害等の眼障害がみられることがある。したがって、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必要があることから、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

8.4 国内製造販売後臨床試験において本剤 600mg の有効性が検証されていないことから、効果が認められない場合には、漫然と投与しない旨の注意喚起を追記した。(「Ⅴ. 5. (6) 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者
設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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)

投与しないこと。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。[2.2、9.8、16.6.1 参照]

9.2.2 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)

[7.1、9.8、16.6.1 参照]

9.2.3 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)

[7.2、9.8、16.6.1 参照]

(解説)

本剤は、経口投与後速やかに体内で代謝を受けガバペンチンに変換された後、そのほとんどがガバペンチンとして腎臓より尿中に排泄される。腎機能障害のある患者ではガバペンチンの排泄が遅延する可能性があることから設定した。なお、高度の腎機能障害患者は禁忌である。

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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のみ投与すること。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。

(解説)

妊婦等に対する安全性は確立しておらず、妊娠ラットで胎盤及び胎児へ移行すること、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ること、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)が認められていること³⁹⁾から設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(解説)

ラットで乳汁中へ移行することが報告されていること³²⁾から設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内・海外臨床試験において、18歳未満の使用経験がなく、小児等に対する安全性は確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。腎機能が低下していることが多い。[7.1、7.2、9.2.1-9.2.3 参照]

(解説)

本剤は、経口投与後速やかに体内で代謝を受けガバペンチンに変換された後、そのほとんどがガバペンチンとして腎臓より尿中に排泄される。高齢者では一般に腎機能が低下しているため、ガバペンチンの排泄が遅延する可能性があることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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C _{max} 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。
アルコール	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。

(解説)

モルヒネ

本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

ガバペンチンでは、モルヒネとの併用によりC_{max}、AUCの増加が報告されている⁴⁰⁾。これはモルヒネが消化管運動を抑制し、消化管に存在するガバペンチンのトランスポーターとの接触機会が増加することにより吸収が増加したと考えられる。本剤の吸収に関与するトランスポーターはガバペンチンとは異なるが、本剤とモルヒネを併用した場合にも、本剤の吸収が増加する可能性があるため、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。

アルコール

*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⁴¹⁾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設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤の承認用法及び用量は1日1回600mgであることから、安全性評価症例を国内・海外臨床試験のうち、12週投与試験の本剤600mg投与群及び海外長期投与試験(600～1,800mg)の本剤投与症例とし、その成績に基づいて設定した。

注)承認されている用法及び用量は「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600mgを夕食後に経口投与する。」である。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性腎障害(頻度不明)

11.1.2 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)

11.1.3 薬剤性過敏症症候群(頻度不明)

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。

11.1.4 肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK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障害の発症に注意すること。

11.1.6 アナフィラキシー(頻度不明)

アナフィラキシー(血管性浮腫、呼吸困難等)があらわれることがある。

(解説)

本剤の市販後において、上記副作用が発現している症例があることから設定した。

11.1.1 急性腎障害

一般に初期症状として乏尿・無尿、浮腫、倦怠感等があらわれることがあるので、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。

11.1.2 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)

一般に初期症状として発熱(38℃以上)、眼の充血、めやに(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑等があらわれることがあるので、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。

11.1.4 肝炎、肝機能障害、黄疸

一般に初期症状として全身症状(倦怠感、発熱、黄疸)、消化器症状(食思不振、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛)、皮膚症状(皮疹、掻痒感)等があらわれることがあるので、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 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 上昇、 γ -GTP 上昇、AST 上昇
代謝及び栄養障害		CK 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
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

(解説)

本剤のレストレスレッグス症候群患者を対象とした国内・海外臨床試験(12週投与試験の本剤600mg投与群及び海外長期投与試験の本剤投与症例)において、0.4%以上(3例以上)の頻度で発現した副作用を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

①国内外の臨床試験における副作用（承認時：2012年1月）

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。

国内外の臨床試験における副作用

	国内臨床試験	海外臨床試験	合計
安全性解析対象例数	120	736	856
副作用発現例数(%)	68(56.7%)	401(54.5%)	469(54.8%)

副作用の種類	発現例数(%)		
	国内 臨床試験	海外 臨床試験	合計
心臓障害	5(4.2)	4(0.5)	9(1.1)
動悸	1(0.8)	2(0.3)	3(0.4)
頻脈	2(1.7)	0	2(0.2)
心粗動	0	1(0.1)	1(0.1)
心室性期外収縮	0	1(0.1)	1(0.1)
不整脈	1(0.8)	0	1(0.1)
狭心症	1(0.8)	0	1(0.1)
耳および迷路障害	2(1.7)	9(1.2)	11(1.3)
回転性めまい	2(1.7)	9(1.2)	11(1.3)
眼障害	0	9(1.2)	9(1.1)
霧視	0	4(0.5)	4(0.5)
視力障害	0	2(0.3)	2(0.2)
視力低下	0	1(0.1)	1(0.1)
飛蚊症	0	1(0.1)	1(0.1)
眼痛	0	1(0.1)	1(0.1)
複視	0	1(0.1)	1(0.1)
胃腸障害	10(8.3)	83(11.3)	93(10.9)
悪心	6(5.0)	24(3.3)	30(3.5)
口内乾燥	0	19(2.6)	19(2.2)
下痢	0	12(1.6)	12(1.4)
便秘	0	12(1.6)	12(1.4)
鼓腸	0	8(1.1)	8(0.9)
消化不良	0	5(0.7)	5(0.6)
腹部不快感	3(2.5)	2(0.3)	5(0.6)
嘔吐	1(0.8)	3(0.4)	4(0.5)
上腹部痛	1(0.8)	3(0.4)	4(0.5)
腹痛	0	4(0.5)	4(0.5)
胃食道逆流性疾患	0	3(0.4)	3(0.4)
排便回数増加	0	2(0.3)	2(0.2)
腹部膨満	0	2(0.3)	2(0.2)
歯の知覚過敏	0	1(0.1)	1(0.1)
食道炎	0	1(0.1)	1(0.1)
歯肉出血	0	1(0.1)	1(0.1)
胃炎	1(0.8)	0	1(0.1)
嚥下障害	0	1(0.1)	1(0.1)
便意切迫	0	1(0.1)	1(0.1)
下腹部痛	0	1(0.1)	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(%)		
	国内 臨床試験	海外 臨床試験	合計
全身障害および投与局所様態	9(7.5)	71(9.6)	80(9.3)
疲労	0	32(4.3)	32(3.7)
易刺激性	0	10(1.4)	10(1.2)
異常感	1(0.8)	7(1.0)	8(0.9)
酩酊感	0	6(0.8)	6(0.7)
末梢性浮腫	0	5(0.7)	5(0.6)
倦怠感	3(2.5)	1(0.1)	4(0.5)
無力症	0	3(0.4)	3(0.4)
口渴	2(1.7)	0	2(0.2)
宿酔	0	2(0.3)	2(0.2)
非心臓性胸痛	0	1(0.1)	1(0.1)
活力増進	0	1(0.1)	1(0.1)
不活発	0	1(0.1)	1(0.1)
発熱	0	1(0.1)	1(0.1)
インフルエンザ様疾患	0	1(0.1)	1(0.1)
歩行障害	0	1(0.1)	1(0.1)
熱感	1(0.8)	0	1(0.1)
冷感	1(0.8)	0	1(0.1)
顔面浮腫	0	1(0.1)	1(0.1)
悪寒	0	1(0.1)	1(0.1)
胸痛	1(0.8)	0	1(0.1)
胸部不快感	0	1(0.1)	1(0.1)
感染症および寄生虫症	1(0.8)	6(0.8)	7(0.8)
上気道感染	0	2(0.3)	2(0.2)
鼻咽頭炎	0	2(0.3)	2(0.2)
尿路感染	0	1(0.1)	1(0.1)
膿疱性皮疹	0	1(0.1)	1(0.1)
咽頭炎	1(0.8)	0	1(0.1)
胃腸炎	0	1(0.1)	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	3(0.4)	3(0.4)
転倒・転落	0	2(0.3)	2(0.2)
挫傷	0	1(0.1)	1(0.1)
異物による損傷	0	1(0.1)	1(0.1)

注) MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.12.0 で作成。
各副作用名は PT(基本語)で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)		
	国内 臨床試験	海外 臨床試験	合計
臨床検査	21 (17.5)	43 (5.8)	64 (7.5)
体重増加	0	13(1.8)	13(1.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.7)	11(1.5)	13(1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(3.3)	3(0.4)	7(0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(2.5)	2(0.3)	5(0.6)
好酸球数増加	2(1.7)	2(0.3)	4(0.5)
血小板数増加	0	3(0.4)	3(0.4)
体重減少	0	3(0.4)	3(0.4)
血中尿酸増加	3(2.5)	0	3(0.4)
血中尿素増加	3(2.5)	0	3(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.7)	1(0.1)	3(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1(0.8)	1(0.1)	2(0.2)
好中球数増加	2(1.7)	0	2(0.2)
ヘモグロビン減少	1(0.8)	1(0.1)	2(0.2)
心電図 QT 延長	0	2(0.3)	2(0.2)
肝酵素上昇	0	1(0.1)	1(0.1)
尿中ヘモグロビン	0	1(0.1)	1(0.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	1(0.1)	1(0.1)
白血球数増加	0	1(0.1)	1(0.1)
ビタミン B ₁₂ 減少	0	1(0.1)	1(0.1)
赤血球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)
ロンベルグ徴候陽性	0	1(0.1)	1(0.1)
血小板数減少	0	1(0.1)	1(0.1)
好中球数減少	1(0.8)	0	1(0.1)
平均赤血球容積増加	0	1(0.1)	1(0.1)
リンパ球数減少	1(0.8)	0	1(0.1)
肝機能検査異常	0	1(0.1)	1(0.1)
心拍数増加	1(0.8)	0	1(0.1)
心拍数減少	1(0.8)	0	1(0.1)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.8)	0	1(0.1)
心雑音	0	1(0.1)	1(0.1)
血中テストステロン減少	0	1(0.1)	1(0.1)
血中ナトリウム増加	0	1(0.1)	1(0.1)
血圧上昇	0	1(0.1)	1(0.1)
拡張期血圧上昇	1(0.8)	0	1(0.1)
血中カリウム減少	0	1(0.1)	1(0.1)
血中ブドウ糖増加	0	1(0.1)	1(0.1)
血中クレアチニン増加	0	1(0.1)	1(0.1)
血中カルシウム減少	0	1(0.1)	1(0.1)
血中ビリルビン増加	1(0.8)	0	1(0.1)
血中重炭酸塩減少	0	1(0.1)	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(%)		
	国内 臨床試験	海外 臨床試験	合計
代謝および栄養障害	0	8 (1.1)	8 (0.9)
食欲亢進	0	5(0.7)	5(0.6)
低カリウム血症	0	1(0.1)	1(0.1)
体液貯留	0	1(0.1)	1(0.1)
食欲不振	0	1(0.1)	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.7)	29 (3.9)	31 (3.6)
四肢痛	1(0.8)	5(0.7)	6(0.7)
筋肉痛	0	5(0.7)	5(0.6)
筋痙縮	1(0.8)	4(0.5)	5(0.6)
関節痛	0	5(0.7)	5(0.6)
背部痛	0	4(0.5)	4(0.5)
筋骨格硬直	0	2(0.3)	2(0.2)
頸部痛	0	2(0.3)	2(0.2)
筋力低下	0	2(0.3)	2(0.2)
筋攣縮	0	2(0.3)	2(0.2)
四肢不快感	0	1(0.1)	1(0.1)
筋緊張	0	1(0.1)	1(0.1)
関節腫脹	0	1(0.1)	1(0.1)
滑液包炎	0	1(0.1)	1(0.1)
神経系障害	47 (39.2)	270 (36.7)	317 (37.0)
傾眠	23(19.2)	142(19.3)	165(19.3)
浮動性めまい	30(25.0)	81(11.0)	111(13.0)
頭痛	5(4.2)	36(4.9)	41(4.8)
下肢静止不能症候群	0	18(2.4)	18(2.1)
鎮静	0	17(2.3)	17(2.0)
平衡障害	0	9(1.2)	9(1.1)
注意力障害	1(0.8)	6(0.8)	7(0.8)
錯感覚	1(0.8)	5(0.7)	6(0.7)
振戦	0	4(0.5)	4(0.5)
嗜眠	0	4(0.5)	4(0.5)
味覚異常	1(0.8)	2(0.3)	3(0.4)
構語障害	1(0.8)	2(0.3)	3(0.4)
運動失調	0	3(0.4)	3(0.4)
認知障害	0	2(0.3)	2(0.2)
突発的睡眠	0	2(0.3)	2(0.2)
緊張性頭痛	0	2(0.3)	2(0.2)
精神運動亢進	0	2(0.3)	2(0.2)
眼振	0	2(0.3)	2(0.2)
体位性めまい	1(0.8)	1(0.1)	2(0.2)
灼熱感	0	2(0.3)	2(0.2)
健忘	0	2(0.3)	2(0.2)
神経根圧迫	0	1(0.1)	1(0.1)
失神	0	1(0.1)	1(0.1)

注) MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.12.0 で作成。

各副作用名は PT(基本語)で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)		
	国内 臨床試験	海外 臨床試験	合計
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1(0.1)	1(0.1)
末梢性ニューロパチー	0	1(0.1)	1(0.1)
記憶障害	0	1(0.1)	1(0.1)
感覚鈍麻	0	1(0.1)	1(0.1)
過眠症	1(0.8)	0	1(0.1)
不全失語症	0	1(0.1)	1(0.1)
構音障害	1(0.8)	0	1(0.1)
意識レベルの低下	0	1(0.1)	1(0.1)
頸腕症候群	1(0.8)	0	1(0.1)
自律神経失調	1(0.8)	0	1(0.1)
精神障害	2(1.7)	70(9.5)	72(8.4)
失見当識	0	13(1.8)	13(1.5)
うつ病	0	13(1.8)	13(1.5)
不眠症	0	10(1.4)	10(1.2)
不安	0	10(1.4)	10(1.2)
リビドー減退	0	9(1.2)	9(1.1)
異常な夢	0	4(0.5)	4(0.5)
感情不安定	0	2(0.3)	2(0.2)
睡眠障害	0	2(0.3)	2(0.2)
気分動揺	0	2(0.3)	2(0.2)
初期不眠症	0	2(0.3)	2(0.2)
多幸気分	0	2(0.3)	2(0.2)
錯乱状態	0	2(0.3)	2(0.2)
早朝覚醒型不眠症	1(0.8)	0	1(0.1)
睡眠時随伴症	0	1(0.1)	1(0.1)
大うつ病	0	1(0.1)	1(0.1)
抑うつ症状	0	1(0.1)	1(0.1)
精神状態変化	0	1(0.1)	1(0.1)
落ち着きのなさ	0	1(0.1)	1(0.1)
悪夢	0	1(0.1)	1(0.1)
気分変化	0	1(0.1)	1(0.1)
中期不眠症	1(0.8)	0	1(0.1)
リビドー消失	0	1(0.1)	1(0.1)
リビドー亢進	0	1(0.1)	1(0.1)
敵意	0	1(0.1)	1(0.1)
抑うつ気分	0	1(0.1)	1(0.1)
怒り	0	1(0.1)	1(0.1)
腎および尿路障害	0	4(0.5)	4(0.5)
尿失禁	0	2(0.3)	2(0.2)
腹圧性尿失禁	0	1(0.1)	1(0.1)
頻尿	0	1(0.1)	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(%)		
	国内 臨床試験	海外 臨床試験	合計
生殖系および乳房障害	0	7(1.0)	7(0.8)
勃起不全	0	2(0.3)	2(0.2)
性功能不全	0	1(0.1)	1(0.1)
月経前症候群	0	1(0.1)	1(0.1)
乳頭痛	0	1(0.1)	1(0.1)
射精障害	0	1(0.1)	1(0.1)
無月経	0	1(0.1)	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.8)	12(1.6)	13(1.5)
いびき	0	2(0.3)	2(0.2)
呼吸困難	0	2(0.3)	2(0.2)
咳嗽	0	2(0.3)	2(0.2)
窒息感	0	1(0.1)	1(0.1)
副鼻腔うっ血	0	1(0.1)	1(0.1)
後鼻漏	0	1(0.1)	1(0.1)
鼻乾燥	0	1(0.1)	1(0.1)
鼻閉	0	1(0.1)	1(0.1)
しゃっくり	1(0.8)	0	1(0.1)
鼻出血	0	1(0.1)	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	4(3.3)	15(2.0)	19(2.2)
発疹	1(0.8)	5(0.7)	6(0.7)
そう痒症	1(0.8)	5(0.7)	6(0.7)
ご瘡	0	2(0.3)	2(0.2)
蕁麻疹	1(0.8)	0	1(0.1)
そう痒性皮膚疹	1(0.8)	0	1(0.1)
全身性皮膚疹	0	1(0.1)	1(0.1)
乾癬	0	1(0.1)	1(0.1)
皮膚炎	0	1(0.1)	1(0.1)
脱毛症	0	1(0.1)	1(0.1)
血管障害	1(0.8)	6(0.8)	7(0.8)
高血圧	0	3(0.4)	3(0.4)
ほてり	0	1(0.1)	1(0.1)
静脈瘤	1(0.8)	0	1(0.1)
末梢冷感	0	1(0.1)	1(0.1)
低血圧	0	1(0.1)	1(0.1)

注) MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.12.0 で作成。
各副作用名は PT(基本語)で示した。

国内臨床試験：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 [CL-0003] における 600mg 投与群

海外臨床試験：海外第Ⅲ相比較試験 [XP053] の 600mg 投与群、海外第Ⅱ相比較試験 [XP081] の 600mg 投与群及び海外長期投与試験 [XP055] の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②特定使用成績調査における副作用⁴²⁾

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1,431
副作用等の発現症例数	196
副作用等の発現割合(%)	13.70

副作用等の種類	発現症例数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	4 (0.28)
胃腸炎	1 (0.07)
上咽頭炎	2 (0.14)
肺炎	1 (0.07)
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 (0.07)
肺の悪性新生物	1 (0.07)
血液およびリンパ系障害	1 (0.07)
鉄欠乏性貧血	1 (0.07)
代謝および栄養障害	1 (0.07)
過食	1 (0.07)
精神障害	12 (0.84)
不安	2 (0.14)
双極1型障害	1 (0.07)
譫妄	1 (0.07)
抑うつ気分	1 (0.07)
うつ病	2 (0.14)
幻視	1 (0.07)
不眠症	6 (0.42)
易刺激性	1 (0.07)
悪夢	1 (0.07)
落ち着きのなさ	1 (0.07)
ねごと	1 (0.07)
神経系障害	114 (7.97)
アカシジア	1 (0.07)
意識変容状態	1 (0.07)
運動失調	1 (0.07)
意識レベルの低下	1 (0.07)
浮動性めまい	48 (3.35)
体位性めまい	1 (0.07)
異常感覚	1 (0.07)
構語障害	1 (0.07)
蟻走感	1 (0.07)
頭痛	11 (0.77)
過眠症	1 (0.07)
感覚鈍麻	4 (0.28)
錯感覚	1 (0.07)
鎮静	1 (0.07)
睡眠時麻痺	1 (0.07)
傾眠	40 (2.80)
振戦	1 (0.07)
平衡障害	1 (0.07)
下肢静止不能症候群	3 (0.21)

副作用等の種類	発現症例数 (発現割合%)
眼障害	4 (0.28)
眼精疲労	1 (0.07)
ドライアイ	1 (0.07)
霧視	2 (0.14)
眼部不快感	1 (0.07)
耳および迷路障害	2 (0.14)
回転性めまい	2 (0.14)
血管障害	3 (0.21)
高血圧	2 (0.14)
ほてり	1 (0.07)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.21)
喘息	1 (0.07)
呼吸困難	1 (0.07)
呼吸器症状	1 (0.07)
胃腸障害	34 (2.38)
腹部不快感	2 (0.14)
腹部膨満	1 (0.07)
腹痛	1 (0.07)
下腹部痛	1 (0.07)
上腹部痛	1 (0.07)
便秘	2 (0.14)
下痢	1 (0.07)
口内乾燥	1 (0.07)
消化不良	1 (0.07)
胃食道逆流性疾患	1 (0.07)
悪心	21 (1.47)
嘔吐	2 (0.14)
口の感覚鈍麻	1 (0.07)
皮膚および皮下組織障害	18 (1.26)
薬疹	1 (0.07)
湿疹	4 (0.28)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.07)
多汗症	1 (0.07)
そう痒症	3 (0.21)
紫斑	1 (0.07)
そう痒性皮疹	2 (0.14)
蕁麻疹	8 (0.56)

注) MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.22.0 で作成。

各副作用名は PT(基本語)で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現症例数 (発現割合%)	副作用等の種類	発現症例数 (発現割合%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (0.49)	一般・全身障害および投与部位の状態	29 (2.03)
関節痛	1 (0.07)	胸痛	1 (0.07)
背部痛	1 (0.07)	不快感	3 (0.21)
筋痙縮	1 (0.07)	疲労	1 (0.07)
変形性関節症	2 (0.14)	異常感	3 (0.21)
リウマチ性多発筋痛	1 (0.07)	熱感	2 (0.14)
弾発指	1 (0.07)	倦怠感	10 (0.70)
線維筋痛	1 (0.07)	末梢性浮腫	4 (0.28)
筋骨格硬直	1 (0.07)	疼痛	1 (0.07)
四肢不快感	1 (0.07)	口渇	2 (0.14)
腎および尿路障害	5 (0.35)	体調不良	1 (0.07)
排尿困難	1 (0.07)	疾患進行	1 (0.07)
夜間頻尿	2 (0.14)	臨床検査	14 (0.98)
尿失禁	1 (0.07)	血中クレアチニン増加	1 (0.07)
腎機能障害	1 (0.07)	体重増加	13 (0.91)
生殖系及び乳房障害	1 (0.07)	傷害、中毒および処置合併症	4 (0.28)
月経困難症	1 (0.07)	事故	1 (0.07)
		手首関節骨折	1 (0.07)
		肉離れ	1 (0.07)
		鎮静合併症	1 (0.07)

注) MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.22.0 で作成。
各副作用名は PT(基本語)で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

③製造販売後臨床試験Ⅰ（二重盲検群間比較試験：CL-0101）における
試験薬との関連性が否定できない有害事象¹²⁾

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	発現例数(%)		
	プラセボ (N=186)	本剤 (N=189)	合計 (N=375)
全有害事象	36 (19.4)	60 (31.7)	96 (25.6)
耳および迷路障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
眼障害	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)
霧視	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
調節障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼脂	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼充血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
胃腸障害	5 (2.7)	8 (4.2)	13 (3.5)
便秘	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)
悪心	0	3 (1.6)	3 (0.8)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
腹部不快感	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腹部膨満	0	1 (0.5)	1 (0.3)
下痢	1 (0.5)	0	1 (0.3)
胃炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
消化管運動障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
軟便	1 (0.5)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.6)	5 (2.6)	8 (2.1)
異常感	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.1)
倦怠感	2 (1.1)	0	2 (0.5)
無力症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
末梢性浮腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝機能異常	0	1 (0.5)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	4 (2.2)	1 (0.5)	5 (1.3)
鼻咽頭炎	3 (1.6)	0	3 (0.8)
咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
上気道感染	1 (0.5)	0	1 (0.3)
臨床検査	9 (4.8)	8 (4.2)	17 (4.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)
血中尿酸増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	0	2 (1.1)	2 (0.5)
肝機能検査異常	2 (1.1)	0	2 (0.5)
好中球数減少	2 (1.1)	0	2 (0.5)
アラニンアミトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中カリウム増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.5)	0	1 (0.3)
リンパ球数増加	1 (0.5)	0	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	1 (0.5)	0	1 (0.3)

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	発現例数(%)		
	プラセボ (N=186)	本剤 (N=189)	合計 (N=375)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
痛風	0	1 (0.5)	1 (0.3)
高尿酸血症	1 (0.5)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.1)
背部痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
関節腫脹	1 (0.5)	0	1 (0.3)
筋痙縮	0	1 (0.5)	1 (0.3)
筋骨格不快感	0	1 (0.5)	1 (0.3)
神経系障害	13 (7.0)	43 (22.8)	56 (14.9)
傾眠	13 (7.0)	25 (13.2)	38 (10.1)
浮動性めまい	0	19 (10.1)	19 (5.1)
頭痛	0	2 (1.1)	2 (0.5)
自律神経失調	0	1 (0.5)	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.5)	1 (0.3)
精神障害	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
不眠症	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
不安	1 (0.5)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0	2 (1.1)	2 (0.5)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
勃起不全	0	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.1)	0	2 (0.5)
全身性皮疹	1 (0.5)	0	1 (0.3)
皮脂欠乏症	1 (0.5)	0	1 (0.3)
血管障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
高血圧	1 (0.5)	0	1 (0.3)
末梢冷感	0	1 (0.5)	1 (0.3)

注) MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.19.0 で作成。

「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを、「試験薬との関連性が否定できない有害事象」とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

④製造販売後臨床試験Ⅱ（非盲検試験：CL-0103）における有害事象¹³⁾

MedDRA/J v15.1 器官別大分類 基本語	発現例数(%)	
	有害事象 (n=19)	副作用 (n=19)
全事象	12 (63.2)	7 (36.8)
感染症および寄生虫症	3 (15.8)	0
鼻咽頭炎	1 (5.3)	0
咽頭炎	1 (5.3)	0
細菌性咽頭炎	1 (5.3)	0
神経系障害	5 (26.3)	5 (26.3)
傾眠	3 (15.8)	3 (15.8)
体位性めまい	1 (5.3)	1 (5.3)
神経痛	1 (5.3)	1 (5.3)
胃腸障害	1 (5.3)	0
下腹部痛	1 (5.3)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (10.5)	0
発疹	1 (5.3)	0
顔面腫脹	1 (5.3)	0
腎および尿路障害	1 (5.3)	1 (5.3)
排尿困難	1 (5.3)	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.3)	1 (5.3)
異常感	1 (5.3)	1 (5.3)
臨床検査	4 (21.1)	2 (10.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (10.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1 (5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1 (5.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1 (5.3)
白血球数減少	1 (5.3)	1 (5.3)

注) MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.15.1 で作成。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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、精神運動制止遅滞、回転性めまい、鎮静及び傾眠である。

13.2 処置

本剤の活性代謝物であるガバペ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。[16.6.2 参照]

(解説)

13.1 症状については、海外臨床試験において高用量投与群(4,800mg、6,000mg、単回)が設定されており、これらの症例で認められた重度の副作用に基づき記載した。

13.2 処置については、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

注)承認されている用法及び用量は「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 600mg を夕食後に経口投与する。」である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

PTP 包装から取り出し無包装状態で高温・多湿下の条件に放置すると、品質の低下が認められるため、分包しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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ある。

14.2.2 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、そのままかまわ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。

(解説)

14.1 包装品及び製剤の安定性試験の成績に基づき設定した。

14.2.1 日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

14.2.2 本剤は徐放性製剤であるため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤の活性代謝物であるガバペ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 1)}。

15.1.2 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。

注 1)本剤の承認された効能又は効果は「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。

(解説)

15.1.1 本剤の活性代謝物であるガバペンチンを含む 11 の抗てんかん薬とプラセボとのてんかん、精神疾患等を対象とした 199 の無作為化比較試験において、自殺関連行為(自殺既遂、自殺企図、自殺準備)及び自殺念慮に関連する報告を解析した結果、抗てんかん薬を服用している患者における自殺関連行為のリスクがプラセボ群に比して統計的に有意に高いことを示唆する結果が得られたことを米国食品医薬品局(FDA)は公表している。

本剤の効能又は効果は「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)」であるが、本剤の海外添付文書に自殺念慮及び自殺企図の発現リスクに関する記載があることから、国内においても注意喚起を行うこととし、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

15.1.2 依存性の可能性は臨床試験で評価されていないので、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書を参考に設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 非臨床使用に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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2)}。[8.3 参照]

15.2.2 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ペ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。

注2)本剤の承認された用法及び用量は「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600mgを夕食後に経口投与する」である。

(解説)

15.2.1 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³³⁾。また、国内・海外臨床試験において、霧視、調節障害等の眼障害がみられたことから、本剤の活性代謝物であるガバペンチンの添付文書の記載を参考に設定した。

15.2.2 本薬はラットにおいて膵臓腺房細胞腫瘍(腺腫あるいは腺癌)の発生が増加し⁴³⁾、本剤の活性代謝物であるガバペンチンにおいても同様の報告があることから、ガバペンチンの添付文書を参考に設定した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁴⁾

試験項目		動物種	投与経路	投与量 (mg/kg) 又は培養液中濃度	試験結果
中枢神経系	全身性行動・一般状態、自発運動、運動機能 (Irwin 法)	ラット	経口	0、75、250、750	75mg/kg まで影響なし 250 あるいは 750mg/kg : 体筋緊張の低下、運動失調、無気力/無関心、接触反応減少、カタレプシー、移動運動量の減少、低体温、好奇心の高揚、あるいは運動量の増加等 (症状は投与翌日に消失)
呼吸系	呼吸パラメータ(呼吸数、1 回換気量、分時換気量)	ラット	経口	0、75、250、750	影響なし
心血管系	hERG チャンネルを介するカリウム電流	hERG カリウムチャンネル発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	培養液中濃度:0、10、100 μ mol/L	影響なし
	摘出心筋の活動電位	イヌ摘出心筋 Purkinje 線維	<i>in vitro</i>	培養液中濃度:0、2、20、200 μ g/mL	影響なし
	ECG 検査(心拍数、PR、QRS、QT、QTc [Fridericia 法])	サル	経口	0、250、750、2,000mg/kg/day	影響なし

(3) その他の薬理試験

ガバペンチン エナカルビルはガバペンチンが結合するとされる電位依存性カルシウムチャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットへ結合しないことが報告されており、ドパミン受容体を含めた各種受容体、イオンチャンネル、トランスポーターに対する親和性が極めて低く、また未変化体の最大血中濃度はガバペンチンよりも極めて低いことから、ガバペンチン エナカルビルが薬理活性本体であると考えにくい¹⁶⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁹⁾

動物種 (試験系)	投与方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口、単回	0、2,000、5,000	$\geq 2,000$: 活動性低下及び後肢の開脚姿勢 5,000 : 雄で一過性の流涎*	$\geq 5,000$
サル	経口、単回	0、2,000、5,000	$\geq 2,000$: 一過性の食欲低下 5,000 : 雌で赤血球系パラメータ(RBC、Hb、Ht)の低値、網赤血球増加	$\geq 5,000$

* : 所見については毒性所見とみなした。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験³⁹⁾

動物種 (試験系)	投与方法、 期間	投与量 (mg/kg/day)	主たる試験成績 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)
マウス	経口、1週間 DRF	0、500、2,000、5,000	≥500：活動性低下 ≥2,000：流涎* (組織学的検査実施せず)	500
	経口、3ヵ月 DRF	0、500、2,000、5,000	≥2,000：体重増加*	500
ラット	経口、2週間	0、500、2,000、5,000	≥500：一過性活動性低下、活動性増加、横臥/腹臥、神経行動学的所見(不規則運動等)、近位尿細管上皮に硝子滴沈着/増加(雄)、尿細管再生像増加(雄)、尿量増加(雌) ≥2,000：尿量増加(雄)、腎重量増加(雄) 5,000：体重増加量の高値*(雌)	2,000(雌) 5,000(雄)
	経口、3ヵ月	0、500、2,000、5,000	≥500：一過性の活動性低下、流涎*、近位尿細管上皮に硝子滴沈着/増加(雄) ≥2,000：体重増加*(雄)、肝臓重量増加(雌雄)、腎重量増加(雄)、慢性進行性腎症発現頻度増加(雄)、甲状腺重量増加(雌) 5,000：コレステロール増加(雌)、甲状腺重量増加(雄)、腎重量増加(雌)、小葉中心性肝細胞の肥大*(雌雄)	<500
	経口、6ヵ月	0、500、2,000、5,000	≥500：肝臓重量増加(雄)、近位尿細管上皮に硝子滴沈着/増加(雄) ≥2,000：腎重量増加、下顎腺重量減少(雄)、肝臓重量増加(雌)、慢性進行性腎症発現増強(雄)、下顎腺顆粒管上皮内顆粒減少(雌) 5,000：流涎*、体重*(雄)及び摂餌量増加、赤血球パラメータ減少及び好中球増加(雄)、下顎腺顆粒管上皮内顆粒減少(雄)、小葉中心性肝細胞の肥大*(雌雄)：回復性あり	2,000
サル	経口、2週間	0、250、750、2,000	2,000：嘔吐(毒性と判断しない) テレメトリーECG検査で毒性所見なし	2,000
	経口、3ヵ月	0、500、1,000、2,000	毒性所見なし	2,000
	経口、9ヵ月	0、250、1,000、2,000	毒性所見なし	2,000

*：所見については毒性所見とみなした。

DRF：投与量設定試験

(3) 遺伝毒性試験³⁹⁾

動物種 (試験系)	投与(処置)方法、 期間	投与量(mg/kg) 又は処置濃度	主たる試験成績
復帰突然変異	ネズミチフス菌及び大腸菌	33.3-5,000µg/plate	S9代謝活性化系の非存在下及び存在下において陰性
染色体異常	ヒト末梢血リンパ球	250-2,000µg/mL	S9代謝活性化系の非存在下(≥1,500µg/mL)及び存在下(≥500µg/mL)で染色体異常陽性
ラット小核	経口、単回	0、500、1,000、2,000	陰性
ラット肝不定期 DNA合成	経口、単回	0、500、1,000、2,000	陰性

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験³⁹⁾

動物種 (試験系)	投与方法、期間	投与量 (mg/kg/day)	主たる試験成績 (mg/kg/day)
マウス	経口、2年	0、500、2,000、5,000	がん原性なし
ラット	経口、2年	0、500、2,000、5,000	≧2,000 雄：慢性進行性腎症増強により生存率低下 (途中終末屠殺)、膵臓腺房細胞腫瘍増加 5,000：膵臓腺房細胞腫瘍増加(雌)

(5) 生殖発生毒性試験³⁹⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

動物種 (試験系)	投与方法、 期間	投与量 (mg/kg/day)	主たる試験成績 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)
ラット 受胎能 初期胚 発生	経口、 雄：交配前 28日～交配完了 雌：交配前 15日～妊娠7日	0、200、 1,000、5,000	≧1,000：流産* 5,000：被毛の汚れ、軟便/水様便*(雄)、 妊娠期間に摂餌量及び体重減少*(雌)、 胎児死亡数増加*、交尾・受(授)胎能に 影響なし	F ₀ 雌雄一般毒性：200 F ₀ 生殖能：5,000(雄)、 1,000(雌) F ₁ 初期胚発生：1,000

*：所見については毒性所見とみなした。

2) 胚・胎児発生に関する試験

動物種 (試験系)	投与方法、 期間	投与量 (mg/kg/day)	主たる試験成績 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)
ラット 胚・胎児 発生	経口、 妊娠7日～ 妊娠17日 DRF	0、200、500、 1,500、5,000	≧500：体重増加量減少* ≧1,500：摂餌量減少* 5,000：体重減少*、胎児体重減少*	—
	経口、 妊娠7日～ 妊娠17日	0、200、 1,000、5,000	≧1,000：流産*及び体重減少* 5,000：被毛汚れ、摂餌量減少*、胎児 体重減少*(催奇形作用なし)	F ₀ 母動物：一般毒性 200、生殖能 5,000 F ₁ 胚・胎児発生：1,000
ウサギ 胚・胎児 発生	経口、 妊娠7日～ 妊娠19日 DRF	0、200、500、 1,500、5,000	≧500：運動失調、活動性低下、摂餌 量減少* ≧1,500：体重減少* 5,000：瀕死のため安楽死、被毛粗 剛、軟便/水様便*、胎児体重減少*	—
	経口、 妊娠7日～ 妊娠19日	0、200、500、 2,500	≧500：被毛汚れ、糞量減少*、軟・水 様便*、体重増加量*及び摂餌量減少* 2,500：流・早産*、活動性低下、歩行不 全、正向反射消失	F ₀ 母動物：一般毒性 200、生殖能 500 F ₁ 胚・胎児発生：2,500

*：所見については毒性所見とみなした。

DRF：投与量設定試験

3) 周産期及び出生後の発生に関する試験

動物種 (試験系)	投与方法、 期間	投与量 (mg/kg/day)	主たる試験成績 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)
ラット 周産期 及び 出生後の 発生	経口、 妊娠7日～ 授乳20日	0、200、 1,000、5,000	≧1,000：流産*、被毛汚れ、体重減少*、 出生児体重減少*、出生児死亡率増加* 5,000：摂餌量減少*	F ₀ 母動物：一般毒性 200、生殖能 5,000 F ₁ 出生児：生存性及び 発育 200、行動及び生 殖能 5,000

*：所見については毒性所見とみなした。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験³⁹⁾

動物種 (試験系)	投与(処置)方法	投与量	主たる試験成績
ウサギ皮膚刺激性	貼付	0.5g/site	皮膚刺激性なし
ウサギ眼粘膜刺激性	点眼	0.1mL(46mg)	結膜：軽度刺激性

(7) その他の特殊毒性³⁹⁾

不純物毒性試験

動物種 (試験系)	投与(処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg/day) 又は処置濃度	主たる試験結果 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)
ラット	経口、2週間	0、500、2,000、5,000	毒性所見なし ≥ 500 ：活動性低下、雄腎臓尿細管内硝子滴沈着/増加 $\geq 2,000$ ：コレステロール増加 $5,000$ ：赤血球系/Hb/Ht 減少、肝臓、脾臓重量増加	5,000
ラット	経口、2週間	0、500、2,000、5,000	≥ 500 ：活動性低下/増加 $\geq 2,000$ ：コレステロール増加、雄腎臓尿細管内硝子滴沈着/増加 $5,000$ ：活動性低下、流涎*、赤血球/Hb/Ht 減少、肝重量増加	2,000
復帰 突然変異	ネズミチフス菌 及び大腸菌	33.3-5,000 μ g/plate	S9 代謝活性化の非存在下及び存在下において陰性	—
復帰 突然変異	ネズミチフス菌 及び大腸菌	33.3-5,000 μ g/plate	S9 代謝活性化の非存在下及び存在下において陰性	—

*：所見については毒性所見とみなした。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：レグナイト錠 300mg
処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ガバペンチン エナカルビル
該当しない

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 本品は熱により黄変することがあるので、高温での保存を避け、涼しい場所で保存すること。

20.2 本品はアルミ袋と乾燥剤により品質保持をはかっているため、内袋開封後は乾燥剤が封入された専用の保管袋で高温・湿気を避けて保存し、なるべく速やかに使用すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：
レグナイト錠を服用される患者さんへ(「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：プラミペキソール塩酸塩水和物、ロチゴチン

7. 国際誕生年月日

2011 年 4 月 6 日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レグナイト錠 300mg	2012 年 1 月 18 日	22400AMX00022	2012 年 4 月 17 日	2012 年 7 月 10 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査結果>

公表年月日：2021 年 3 月 25 日

内容：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(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

8年：2012年1月18日～2020年1月17日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
レグナイト錠 300mg	1190020F1020	1190020F1020	121358401	622135801

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Silber, M. H. et al. : Mayo Clin Proc. 2004 ; 79(7) : 916-922 (PMID : 15244390) (REG-00008)
- 2) 社内報告書(2012年1月18日承認 CTD1.8.2.2) (DIR200143)
- 3) 社内報告書 : 健康成人・単回投与試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.6.3) (DIR120002)
- 4) 社内報告書 : 健康成人・反復投与試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.6.4) (DIR120006)
- 5) 社内報告書 : レストレスレッグス症候群患者・第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.6.14) (DIR120012)
- 6) Inoue, Y. et al. : Curr Med Res Opin. 2013 ; 29(1) : 13-21 (PMID : 23121149) (REG-00080)
- 7) 社内報告書 : レストレスレッグス症候群患者(外国人)・第Ⅲ相二重盲検比較試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.6.19) (DIR120013)
- 8) Lee, D. O. et al. : J Clin Sleep Med. 2011 ; 7(3) : 282-292 (PMID : 21677899) (REG-00002)
- 9) 社内報告書 : レストレスレッグス症候群患者(外国人)・長期投与試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.6.22) (DIR120014)
- 10) 社内報告書 : 全試験を通しての結果の比較と解析(2012年1月18日承認 CTD2.7.3.3) (DIR120077)
- 11) 寺田 出 他 : 新薬と臨牀 2021 ; 70(2) : 149-169 (REG00150)
- 12) 社内報告書 : レストレスレッグス症候群患者・製造販売後臨床試験(DIR190287)
- 13) 平田 幸一 : Therapeutic Research 2016 ; 37(12) : 1133-1143 (REG00125)
- 14) Marais, E. et al. : Mol. Pharmacol. 2001 ; 59(5) : 1243-1248 (PMID : 11306709) (REG-00004)
- 15) Fink, K. et al. : Br. J. Pharmacol. 2000 ; 130(4) : 900-906 (PMID : 10864898) (REG-00005)
- 16) 兼子 直 : 臨床精神薬理 2012 ; 15(4) : 497-504 (REG-00055)
- 17) 社内報告書 : 第Ⅰ相単回投与試験 [XP072/CL-0001] (2012年1月18日承認 CTD2.7.2.2.1.1.1) (DIR200199)
- 18) 社内報告書 : 健康成人・薬物相互作用検討試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.6.10) (DIR120003)
- 19) 社内報告書 : 健康成人・海外薬物相互作用検討試験 [XP067] (2012年1月18日承認 CTD2.7.2.2.3.1.1) (DIR200200)
- 20) 社内報告書 : レストレスレッグス症候群患者(外国人)・第Ⅱ相二重盲検比較試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.6.17) (DIR120004)
- 21) 社内報告書 : 海外第Ⅱ相比較試験 [XP081] (2012年1月18日承認 CTD2.7.2.2.5.1) (DIR200201)
- 22) 社内報告書 : 健康成人・食事の影響検討試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.6.1) (DIR120005)
- 23) 社内報告書 : 健康成人・薬物相互作用検討試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.6.11) (DIR120010)
- 24) Lal, R. et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2011 ; 49(2) : 109-115 (PMID : 21255527) (REG-00034)
- 25) HORIZANT®添付文書(米国), GlaxoSmithKline社(2013年4月)
- 26) 社内報告書 : 母集団薬物動態解析(2012年1月18日承認 CTD2.7.2.3.10.2) (DIR120076)
- 27) 社内報告書 : 腎機能障害患者・薬物動態検討試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.6.8) (DIR120011)
- 28) Cundy, K. C. et al. : J Clin Pharmacol. 2008 ; 48(12) : 1378-1388 (PMID : 18827074) (REG-00006)
- 29) Cundy, K. C. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004 ; 311(1) : 315-323 (PMID : 15146028) (REG-00001)
- 30) 丹羽 俊朗 他 : 臨床精神薬理 2012 ; 15(4) : 505-515 (REG-00056)
- 31) 社内報告書 : 尿胆汁中排泄(2012年1月18日承認 CTD2.6.4.6.2) (DIR200202)
- 32) 社内報告書(2012年1月18日承認 CTD2.6.4.4.3、CTD2.6.4.4.4) (DIR110135)
- 33) 社内報告書(2012年1月18日承認 CTD2.6.4.4.1) (DIR110137)
- 34) Radulovic, L. L. et al. : Drug Metab. Dispos. 1995 ; 23(4) : 441-448 (PMID : 7600909) (REG-00003)
- 35) 社内報告書 : *In vitro*代謝及び蛋白結合率検討試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.2.2.1.2、CTD2.7.2.2.1.3) (DIR120007)
- 36) 社内報告書 : *In vitro*酵素誘導検討試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.2.2.1.5) (DIR120008)
- 37) 社内報告書 : 健康成人・マスバランス試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.6.5) (DIR120009)
- 38) 承認時評価資料 : 各種トランスポーターに対する基質/阻害性の検討試験(2012年1月18日承認 CTD2.7.2.2.1.1) (DIR150043)
- 39) 社内報告書 : 毒性試験(2012年1月18日承認 CTD2.6.6) (DIR120079)
- 40) Eckhardt, K. et al. : Anesth Analg. 2000 ; 91(1) : 185-191 (PMID : 10866910) (R-05866)
- 41) 社内報告書(DIR130019)
- 42) 社内報告書 : 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果(再審査申請資料概要1.4.2) (DIR210037)
- 43) 社内報告書(2012年1月18日承認 CTD2.6.6.5.2) (DIR110138)

X I . 文 献

44) 社内報告書：安全性薬理試験(2012年1月18日承認 CTD2.6.2.4) (DIR120078)

2. その他の参考文献

IRLSSG(国際レストレスレッグス症候群研究グループ)によるレストレスレッグス診断基準
Allen, R. P. et al. : Sleep Med. 2003 ; 4(2) : 101-119 (PMID : 14592341) (R-05863)

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2021年6月現在、米国で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

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)

6. 用法及び用量

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600mgを夕食後に経口投与する。

海外での承認状況(米国の添付文書：2020年4月)

国名	米国		
販売名	HORIZANT		
会社名	Arbor Pharmaceuticals		
発売年月	2011年7月		
剤形	徐放錠		
含量	600mg、300mg		
効能又は効果	①中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群 ②帯状疱疹後神経痛		
用法及び用量	①1日1回600mgを食事とともに午後5時ごろに服用する。		
	腎機能障害患者におけるクレアチンクリアランスに基づく用量		
	クレアチンクリアランス(mL/min)		
	≥60	600mg/日	
	30-59	300mg/日より開始、必要に応じて600mgまで増量	
	15-29	300mg/日	
	<15	300mgを1日おき	
	<15、血液透析中	推奨しない	
	②600mgを1日2回投与する。 3日間は600mgを朝に投与し、4日目に600mgを1日2回(1,200mg/日)に増量する。		
	腎機能障害患者におけるクレアチンクリアランスに基づく用量		
クレアチンクリアランス(mL/min)	漸増	維持	漸減
≥60	午前600mgを3日間	600mg1日2回	午前600mgを1週間
30-59	午前300mgを3日間	300mg1日2回 必要に応じて600mgまで増量	現在の維持量から午前1日1回を1週間
15-29	午前300mgを1日目・3日目	午前300mg 必要に応じて300mg1日2回まで増量する	300mg1日2回： 午前300mg1日1回を1週間 300mg1日1回： 漸減必要無し
<15	設定無し	午前300mg1日おき 必要に応じて午前300mg1日1回まで増量する	設定無し
<15、血液透析中	設定無し	300mgを透析後ごと必要に応じて600mgまで増量、透析後ごと	設定無し

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA(米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

出典	記載
<p>米国の添付文書 (2020年4月)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of HORIZANT in pregnant women. In nonclinical studies in rats and rabbits, administration of gabapentin enacarbil was developmentally toxic when administered to pregnant animals at doses and gabapentin exposures greater than those used clinically [see Data].</p> <p>In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal data</i> When pregnant rats were administered gabapentin enacarbil (oral doses of 200, 1,000, or 5,000mg/kg/day) throughout the period of organogenesis, embryofetal mortality was increased at the 2 highest doses and fetal body weights were decreased at the high dose. The no-effect dose for embryofetal developmental toxicity in rats (200mg/kg/day) represents approximately 2 times the gabapentin exposure associated with the maximum recommended human dose (MRHD) of 1,200mg/day gabapentin enacarbil on an area under the curve (AUC) basis.</p> <p>When pregnant rabbits were administered gabapentin enacarbil (oral doses of 200, 500, or 2,500mg/kg/day) throughout the period of organogenesis, embryofetal mortality was increased and fetal body weights were decreased at the high dose. The no-effect dose for embryofetal developmental toxicity in rabbits (500mg/kg/day) represents approximately 9 times the gabapentin exposure associated with the MRHD of 1,200mg/day gabapentin enacarbil on an AUC basis.</p> <p>When female rats were administered gabapentin enacarbil (oral doses of 200, 1,000, or 5,000mg/kg/day) throughout the pregnancy and lactation periods, offspring growth and survival were decreased at the two highest doses. The no-effect dose for pre- and post-natal developmental toxicity in rats is approximately 2 times the MRHD on an AUC basis.</p>

X II. 参考資料

<p>米国の添付文書 (2020年4月) (続き)</p>	<p>In reproductive and developmental studies of gabapentin, developmental toxicity was observed at all doses tested. Increased incidences of hydroureter and/or hydronephrosis were observed in rat offspring following treatment of pregnant animals in studies of fertility and general reproductive performance, embryofetal development, and peri- and post-natal development. Overall, a no-effect dose was not established. In mice, treatment of pregnant animals with gabapentin during the period of organogenesis resulted in delayed fetal skeletal ossification at all but the lowest dose tested. When pregnant rabbits were treated with gabapentin during the period of organogenesis, an increase in embryofetal mortality was observed at all doses of gabapentin tested.</p> <p>In a published study, gabapentin (400mg/kg/day) was administered by intraperitoneal injection to neonatal mice during the first postnatal week, a period of synaptogenesis in rodents (corresponding to the last trimester of pregnancy in humans). Gabapentin caused a marked decrease in neuronal synapse formation in brains of intact mice and abnormal neuronal synapse formation in a mouse model of synaptic repair. Gabapentin has been shown <i>in vitro</i> to interfere with activity of the $\alpha 2\delta$ subunit of voltage-activated calcium channels, a receptor involved in neuronal synaptogenesis. The clinical significance of these findings is unknown.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u></p> <p>It is not known whether gabapentin derived from HORIZANT is secreted in human milk; however, gabapentin is secreted into human milk following oral administration of other gabapentin products. There are no data on the effects of gabapentin on the breastfed infant or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for HORIZANT and any potential adverse effects on the breastfed infant from HORIZANT or from the underlying maternal condition.</p>
---------------------------------------	---

出典	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	記載なし (参考：活性代謝物のガバペンチンは B3)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書と同様である。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載
米国の添付文書 (2020年4月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been studied.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net)

<https://amn.astellas.jp/>

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号