

日3回投与)した時、ガバペンチンはフェニトインの血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またフェニトインもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

(3) カルバマゼピン¹⁵⁾

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

(4) バルプロ酸¹⁶⁾

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

(5) フェノバルビタール¹⁷⁾

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

(6) モルヒネ²⁾

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

(7) プロベネシド¹⁸⁾

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

(8) シメチジン¹⁹⁾

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

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

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

(10) ナプロキセン²¹⁾

健康成人18例を対象に、ナプロキセン(250 mg)及びガバペンチン(125 mg)を同時に単回経口投与した時、ナプロキセンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はナプロキセン単独投与と比較してそれぞれ1%

増加及び1.9%減少し、ガバペンチンはナプロキセンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

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

7. 腎機能障害患者

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

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

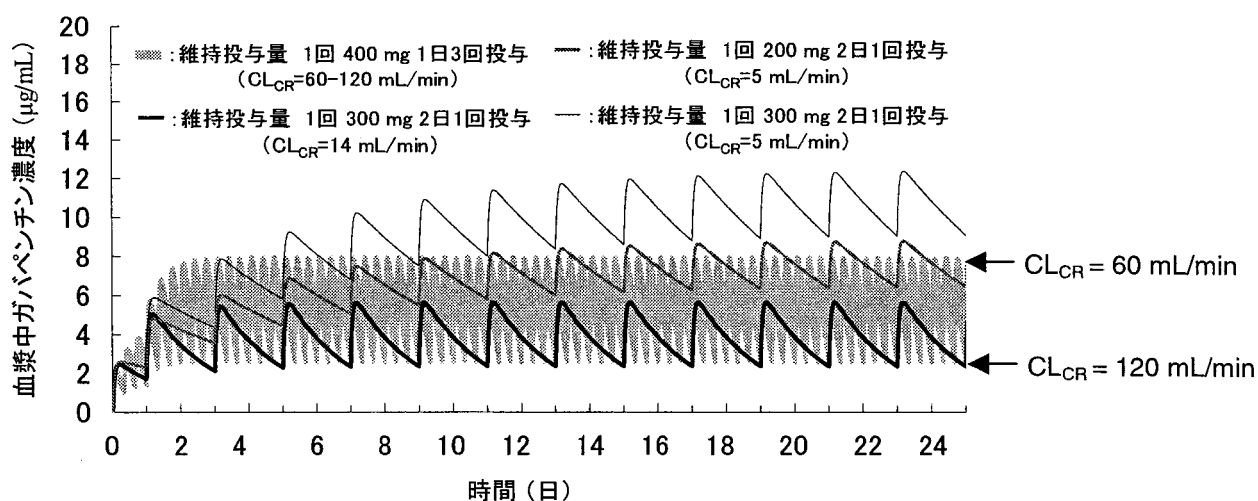
投与量：400 mg (単回)、平均値 (変動係数%)

CL_r ：腎クリアランス

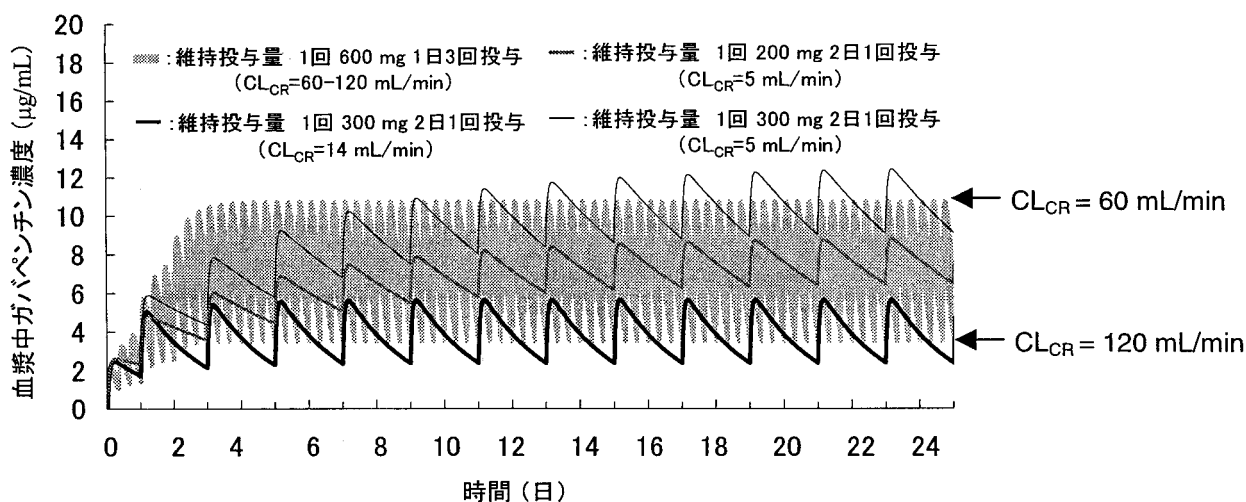
- (2) クレアチニンクリアランスが5~14 mL/minの患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果

被験者838例（うち日本人146例）から構築した母集団薬物動態モデル²³⁾より算出した腎機能障害患者における推定血漿中ガバペンチン濃度推移*（平均値）は以下の通りである（*：腎機能のみを変動要因としたシミュレーション）

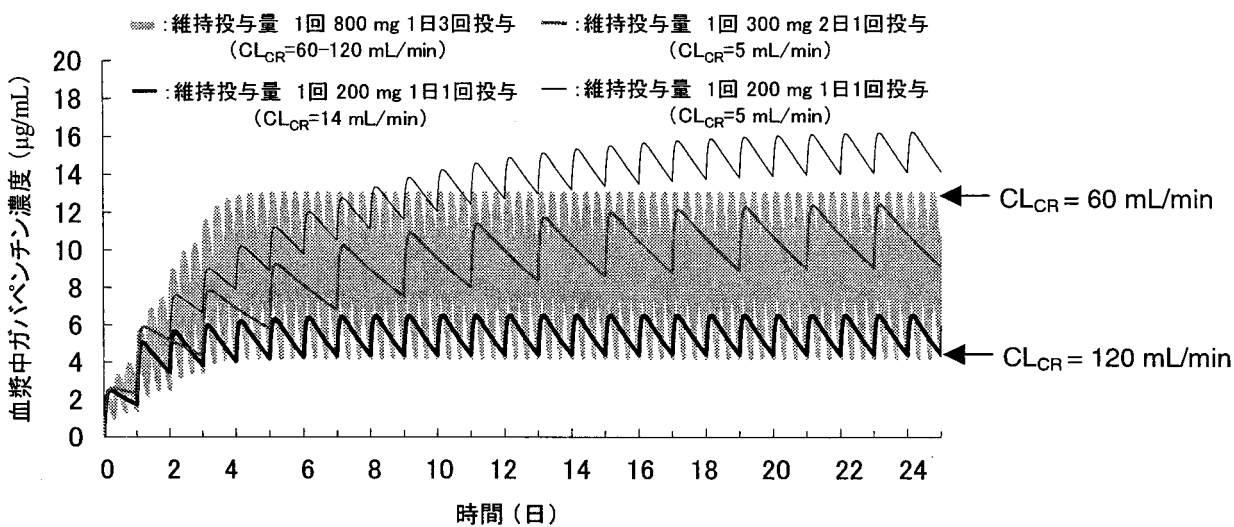
- 1) クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が60~120 mL/minの被験者に1日1200 mg（1回400 mg 1日3回）を投与した場合との比較



- 2) クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が $60\sim 120$ mL/minの被験者に1日1800 mg (1回600 mg 1日3回) を投与した場合との比較



- 3) クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が $60\sim 120$ mL/minの被験者に1日2400 mg (1回800 mg 1日3回) を投与した場合との比較

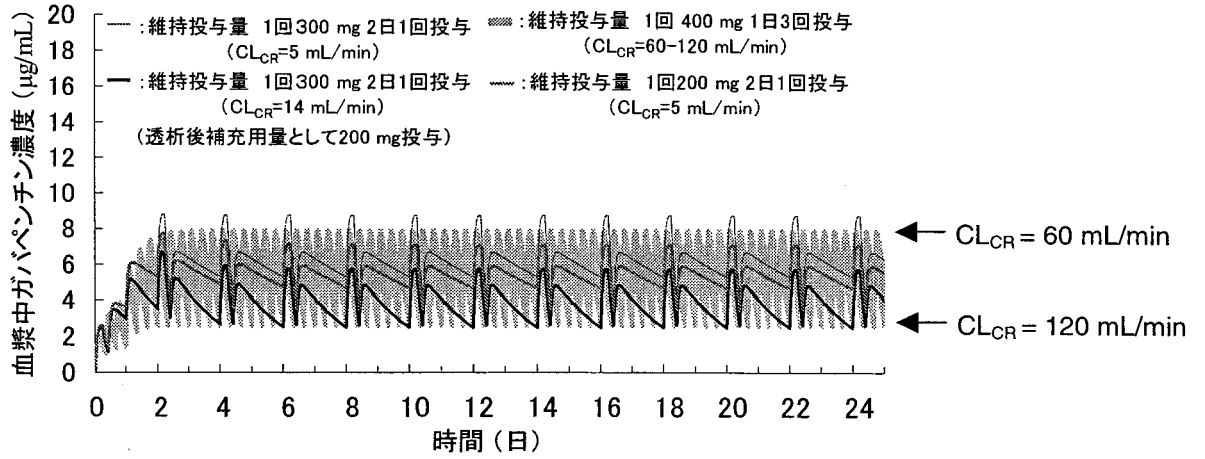


8. 血液透析患者

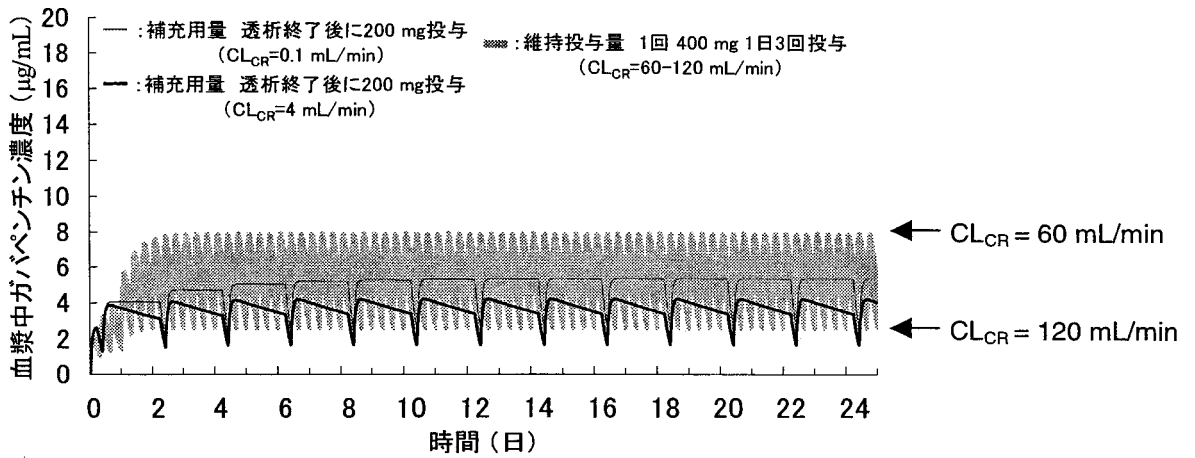
- (1) 無尿症患者11例 (外国人) にガバペンチン400 mgを単回経口投与した時、3時間の血液透析により血漿中ガバペンチン濃度は約39%減少した。その時の透析クリアランスは142 mL/minであった²⁴⁾。
- (2) 被験者838例 (うち日本人146例) から構築した母集団薬物動態モデル²³⁾および透析クリアランス (142 mL/min) より算出した透析患者における推定血漿中ガバペンチン濃度推移は以下の通りである。

1) クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が60~120 mL/minの被験者に1日1200 mg (1回400 mg 1日3回) を投与した場合との比較

a) クレアチニンクリアランス：5 mL/min以上

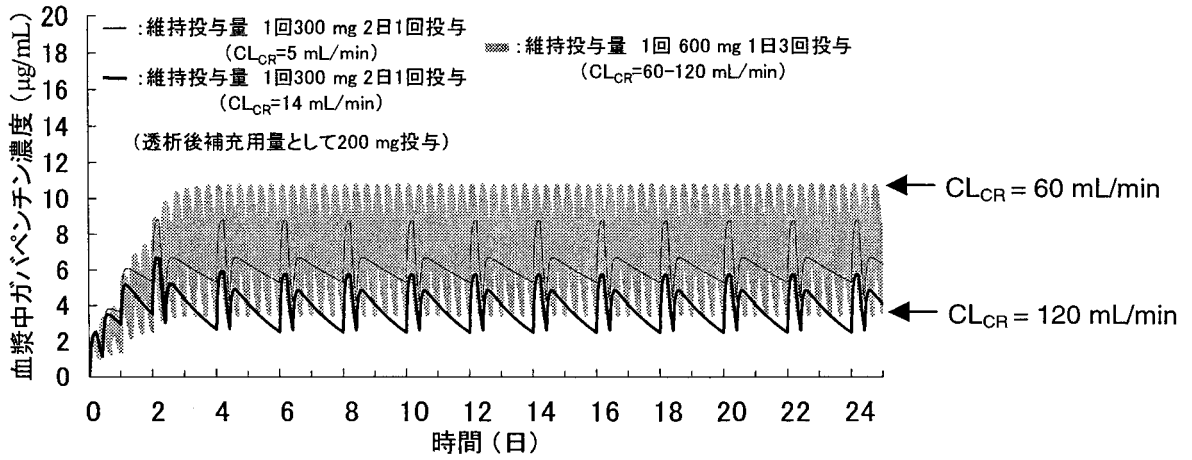


b) クレアチニンクリアランス：5 mL/min未満

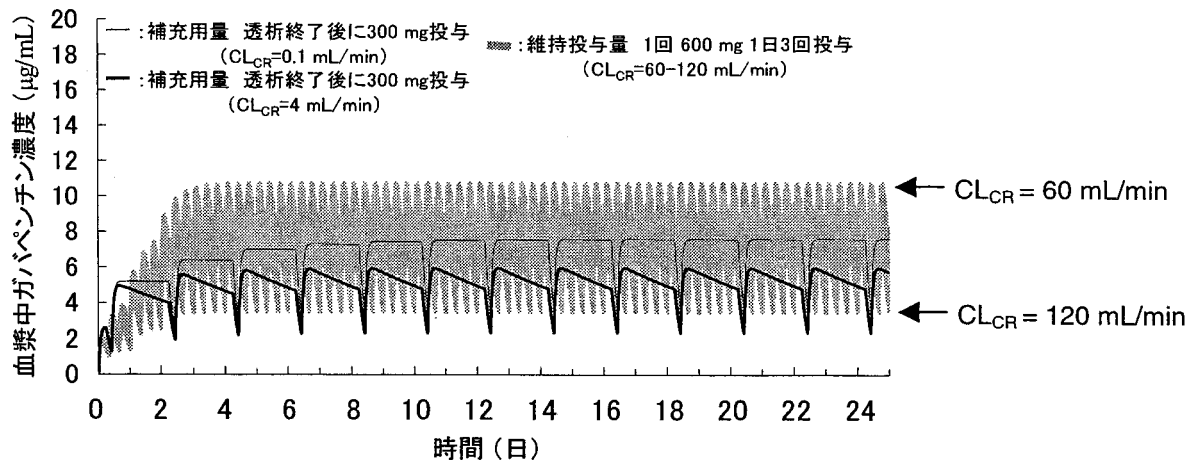


2) クレアチンクリアランス (CL_{CR}) が60~120 mL/minの被験者に1日1800 mg (1回600 mg 1日3回)を投与した場合との比較

a) クレアチンクリアランス：5 mL/min以上

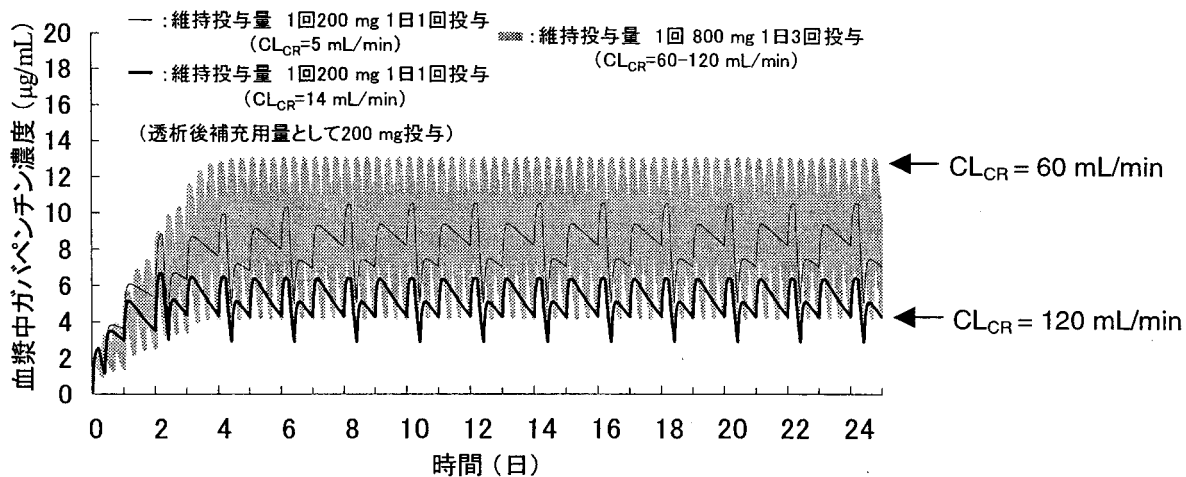


b) クレアチンクリアランス：5 mL/min未満

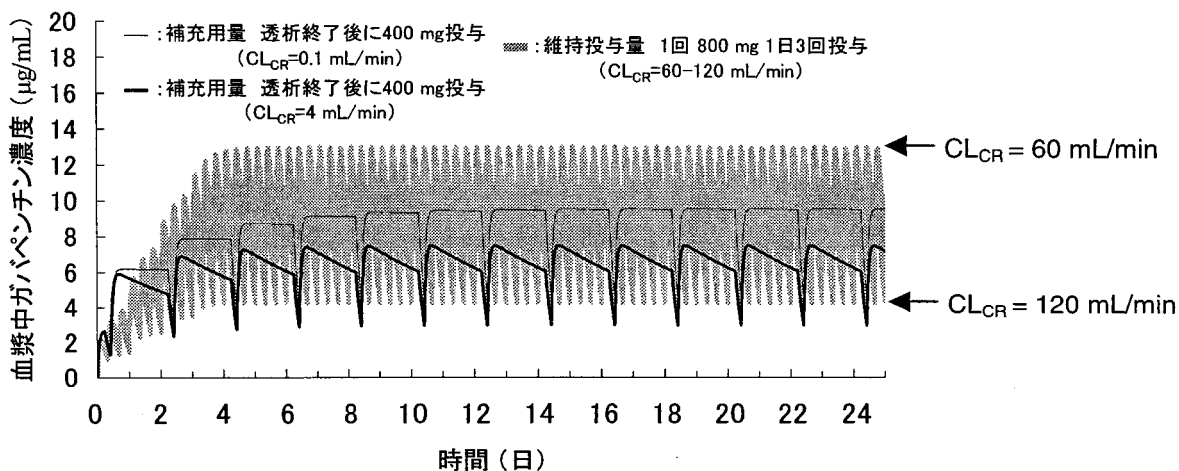


3) クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が $60\sim 120\text{ mL/min}$ の被験者に1日2400 mg (1回800 mg 1日3回)を投与した場合との比較

a) クレアチニンクリアランス： 5 mL/min 以上



b) クレアチニンクリアランス： 5 mL/min 未満



9. 高齢者 (外国人データ)²⁵⁾

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

【 臨床成績 】

臨床効果

1. 第Ⅲ相試験²⁶⁾

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者209例を対象として、二重盲検比較試験を実施した。ガバペンチン1200mg/日、1800mg/日及びプラセボを12週間経口投与 (既存の抗てんかん薬との併用) した場合、主要評価項目であるResponse Ratio^{*1)}の評

価において、いずれのガバペンチン群もプラセボ群と比較して統計的に有意な発作頻度の減少が認められた。

主要評価項目 Response Ratio^{*1}

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

*1：Response Ratioは、本薬の投与前28日あたりの発作頻度を「B」、投与後28日あたりの発作頻度を「T」とし、 $(T - B) / (T + B)$ で算出した。その値は、-1から+1になり、0は発作頻度に変化がないこと、-1は発作が完全に消失したことを示し、正の値は発作頻度が増加したことを示す。なお、Response Ratio：-0.333は、発作頻度が50%減少したことに相当する。

*2：Response Ratioの平均値から算出したてんかん発作頻度減少率 (%)

$$[= 200 \times \text{Response Ratio} / (1 - \text{Response Ratio})]$$

2. 長期投与試験^{27, 28)}

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

【 薬効薬理 】

1. 電撃けいれんモデルにおける抗けいれん作用²⁹⁾

ガバペンチンは、マウス及びラットにおける最大電撃による強直性伸展けいれんを用量依存的に抑制した。また、ガバペンチンはフェニトイン、カルバマゼピン及びバルプロ酸のマウスにおける最大電撃けいれん抑制作用のED₅₀値を減少させた。

2. 薬物誘発モデルにおける抗けいれん作用²⁹⁾

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

3. キンドリングモデルにおける抗けいれん作用²⁹⁾

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

4. 遺伝動物モデルにおける抗けいれん作用²⁹⁾

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

5. 作用機序

ガバペンチンの抗けいれん作用の作用機序は不明であるが、ガバペンチンはGABA関連受容体を含めて各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合せず、既存のてんかん薬とは異なる機序で抗けいれん作用を発現することが示唆されている。電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニット³⁰⁾に結合して前シナプスでカルシウムの流入を抑制し³¹⁾、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制すること³¹⁾が寄与しているものと考えられている。また、脳内GABA量を増加させること³²⁾が認められたが、その寄与は不明である。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

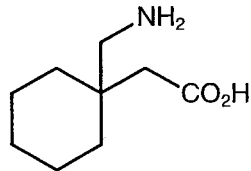
一般名：ガバペンチン (Gabapentin)

化学名：(1-Aminomethylcyclohexyl)acetic acid

分子式：C₉H₁₇NO₂

分子量：171.24

構造式：



分配係数 (log P) : -1.18 (pH 4.0、1-オクタノール/水系溶媒)

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

【 取扱い上の注意 】

本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存すること（本剤を30度で24ヶ月、40度で6ヶ月保存した結果、明確な品質の変化が認められた）。

【 包装 】

200mg錠：10錠 (PTP) ×10、500錠 (瓶)

300mg錠：10錠 (PTP) ×10

400mg錠：10錠 (PTP) ×10

【 主要文献 】

- 1) 社内資料：制酸剤との薬物相互作用
- 2) Eckhardt, K. et al. : Anesth. Analg. 91(1) : 185, 2000
- 3) 社内資料：授乳婦における薬物動態と乳汁移行
- 4) 社内資料：健康成人における単回投与時の安全性と薬物体内動態
- 5) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態 (1800mg/日)
- 6) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態 (2400mg/日)
- 7) 社内資料：生物学的同等性ならびに食事の影響
- 8) 社内資料：バイオアベイラビリティ
- 9) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝
- 10) 社内資料：脳脊髄液移行及び薬物動態

- 11) 社内資料：蛋白結合
- 12) 社内資料：アンチピリンのクリアランスに対する作用（薬物代謝酵素誘導）
- 13) 社内資料：ヒトcytochrome P450に対する阻害作用
- 14) 社内資料：フェニトインとの薬物相互作用
- 15) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用
- 16) 社内資料：バルプロ酸との薬物相互作用
- 17) 社内資料：フェノバルビタールとの薬物相互作用
- 18) 社内資料：プロベネシドとの薬物相互作用
- 19) 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用
- 20) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用
- 21) 社内資料：ナプロキセンとの薬物相互作用
- 22) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 23) 社内資料：健康被験者、腎機能障害およびてんかん患者における母集団薬物動態
- 24) 社内資料：血液透析患者における薬物動態
- 25) 社内資料：高齢者における薬物動態
- 26) 社内資料：二重盲検法による難治てんかん（部分発作）に対する有効性及び安全性
- 27) 社内資料：長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅱ相試験からの移行症例）
- 28) 社内資料：長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅲ相試験からの移行症例）
- 29) 社内資料：非臨床薬理
- 30) Gee, N.S. et al. : J. Biol. Chem. 271(10) : 5768, 1996
- 31) Fink, K. et al. : Br. J. Pharmacol. 130(4) : 900, 2000
- 32) Petroff, O.A.C. et al. : Epilepsia 41(6) : 675, 2000

【 文献請求先 】

ファイザー株式会社 お客様相談室
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
フリーダイヤル 0120-664-467
FAX 03 (3379)3053

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、平成●年●月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。



【 製造販売 】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7