

審議結果報告書

平成 18 年 6 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ガバペンチンファイザー、ガバペン錠 200mg、同 300mg、同 400mg

[一 般 名] ガバペンチン

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 4 月 14 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 4 月 20 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

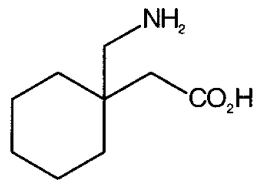
審査報告書

平成 18 年 3 月 29 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	ガバペンチンファイザー、ガバペン錠 200mg、同 300mg、同 400mg
[一般名]	ガバペンチン
[申請者名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 4 月 14 日
[剤型・含量]	1 錠中にガバペンチン 200mg、300mg 又は 400mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：C₉H₁₇NO₂

分子量：171.24

化学名：

(日本名) (1-アミノメチルシクロヘキシル) 酢酸

(英名) (1-Aminomethylcyclohexyl)acetic acid

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 18 年 3 月 29 日

[販 売 名] ガバペンチンファイザー、ガバペン錠 200mg、同 300mg、同 400mg
[一 般 名] ガバペンチン
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 4 月 14 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、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）に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験の成績等から示されたと判断する。また、安全性については、本剤投与による体重の変化、離脱症状発現、眼障害の発現等に注意が必要で、長期投与時の安全性も含めて製造販売後に更に検討する必要があると考える。また、腎機能障害患者や高齢者等へ本剤を投与する場合には慎重な対応が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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 600mg、2 日目 1 日量 1200mg 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 1200mg～1800mg 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 2400mg までとする。

審査報告 (1)

平成 18 年 2 月 20 日作成

I. 申請品目

[販売名]	ガバペンチンファイザー、ニューロンチン錠 200mg、同 300mg、同 400mg (申請時)
[一般名]	ガバペンチン
[申請者名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 4 月 14 日
[剤型・含量]	1 錠中にガバペンチン 200mg、300mg 又は 400mg を含有する錠剤
[申請時効能・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の下記発作型における抗てんかん薬との併用 部分発作 単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作
[申請時用法・用量]	通常、成人にはガバペンチンとして初日 1 日量 600mg、2 日目 1 日量 1200mg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。維持量として 1 日量 1200mg～1800mg を 3 回に分割経口投与する。維持量が 1 日量 1800mg の場合、3 日目に 1800mg 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 2400mg までとする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ガバペンチン（本薬）は、19 年ワーナーランバート・ドイツ Institute にて合成された γ -アミノ酪酸（GABA）誘導体である。

本薬の作用機序については未だ明確になっていないものの、①前シナプスにおける $\alpha_2\delta$ サブユニットを介した電位依存性カルシウムチャネルの阻害（グルタミン酸等を神経伝達物質とする興奮性神経系の抑制）、②脳内 GABA 量の増加と GABA トランスポータの活性化（抑制神経である GABA 神経系機能の維持/増強）などが示唆されている。

海外においては 19 年から西独において本剤の臨床開発が開始され、本邦では 19 年 月から部分発作を呈するてんかんの適応で臨床開発が開始された。

2005 年 10 月現在、本剤は米国、英国、フランス、ドイツ等 80 ヶ国以上で成人又は小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法、成人てんかん患者の部分発作に対する単独療法、神経因性疼痛の適応で承認されている。

今般申請者は、部分発作における他の抗てんかん薬との併用で、その有効性及び安全性が確認されたとして、製造承認申請を行った。

なお、製剤の販売名については、既承認の医薬品である「ニューロタン錠」と名称が類似しており、

リスクマネジメントの観点から、申請者より「ガバペン錠」に変更する旨説明があり、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、[]ファイザー社[]工場、同[]工場、[]ファイザー社[]工場、同[]工場、同[]工場、同[]ファイザー社[]工場で製造される。19[]年以前に実施された安全性試験及び臨床試験は原薬の合成法として[]法が用いられていたが、19[]年以降に製造された全ての治験薬及び19[]年以来実生産製造された原薬は申請合成法([])により製造され、国内の臨床試験で使用した全ての製剤は申請合成法で製造されている。

製造方法は、[]を出発物質とする2工程からなり、工程[]が重要工程とされている。その生成物である[]が重要中間体として管理され、管理値として、性状(外観)、確認試験([]法)、[]、含量、純度試験([]法、[]法)が設定されている。

本薬の物理化学的性質について、性状、溶解性、pH、解離定数、分配係数、吸湿性、熱分析、結晶多形が検討されている。また、化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル及びX線結晶構造解析により確認されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状(外観、溶解性)、確認試験(赤外吸収スペクトル)、純度試験(重金属、[]、類縁物質、残留溶媒)、水分(カールフィッシャー法)、強熱残分、粒子径、含量(HPLC法)が設定されている。

純度試験の類縁物質については、主分解生成物であり本薬の[]により生成する[]は[]%以下、その他の個々の既知類縁物質及び未知類縁物質はそれぞれ[]%以下、総類縁物質は[]%以下と[]法により規格値が設定されている。また、残留溶媒として、原薬製造の最終工程で用いられている[]について、[]法により規格値が設定されている。

原薬の安定性については、長期保存試験([]ポリエチレン袋、[]、25°C/60%RH、18ヶ月)、加速試験([]ポリエチレン袋、[]、40°C/75%RH、6ヶ月)及び苛酷試験(温度[ガラスバイアル、開栓、60°C、3ヶ月]、湿度[ガラスバイアル、開栓、25°C/85%RHまたは50°C/85%RH、3ヶ月]、光[シャーレ、白色蛍光灯(総照度として120万lx・hr)及びキセノンランプ(総近紫外放射エネルギーとして200W・hr/m²)]が実施され、全ての試験において性状(外観)、類縁物質、水分、含量が測定項目として挙げられ、長期保存試験においてはさらに[]、[]について検討された。その結果、いずれにおいても品質の変化は認められず、原薬のリテスト期間は密閉容器中に室温で保存するとき、18ヶ月と設定された。なお、審査の過程で36ヶ月の長期保存試験成績が提出され、いずれの測定項目の結果においても品質の変化が認められなかったことから、原薬のリテスト期間は、密閉容器中に室温で保存するとき3年に変更されている。

(2) 製剤

製剤は、ガバペンチンを有効成分とする経口用錠剤である。原薬、結合剤、 剤、 剤、滑沢剤により構成される素錠に、フィルムコーティングが施されている。PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔）包装あるいはポリエチレン瓶包装が施された包装形態となっており、200 mg 錠、300 mg 錠及び 400 mg 錠が申請されている。

本剤は、当初カプセル剤として開発されたが、 するために錠剤とされ、 剤、 剤、 剤について処方最適化が検討され、市販用製剤の処方が決定された。

製造工程は、 工程、 工程、 工程、 工程及び 工程からなり、うち 工程及び 工程が重要工程と位置付けられている。 工程では が、 工程では 、 及び がそれぞれ管理値として規定されている。

製剤の規格及び試験方法としては、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（分解生成物）、溶出試験、質量偏差試験、含量が設定されている。また、規格には設定されていないが、 、 、 についても検討されている。

純度試験（分解生成物）における の規格値は、本剤の 1 日最大投与量として 2400 mg を想定した場合、毒性試験（単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験）により %までの安全性が確認されていることから %以下と設定された（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要（6）その他の毒性試験」の項参照）。また、その他の個々の分解生成物は %以下、総量は %以下とそれぞれ規定されている。

製剤の安定性については、200 mg 錠、300 mg 錠及び 400 mg 錠の PTP 包装品及びポリエチレン瓶包装品について、長期保存試験（25℃/60 %RH、12 ヶ月）、中間的試験（30℃/70 %RH、12 ヶ月及び 30℃/60 %RH、12 ヶ月）及び加速試験（40℃/75 %RH、6 ヶ月）が、また、200 mg 錠及び 400 mg 錠について苛酷試験（光 [シャーレ、曝光または遮光、白色蛍光灯（総照度として 120 万 lx・hr）及びキセノンランプ（総近紫外線放射エネルギーとして 200W・hr/m²）]）が実施された。すべての試験において、性状（外観）、分解生成物、 、 、溶出試験及び含量が検討され、中間的試験においては も実施された。その結果、いずれの試験においても の経時的な増加が認められたが、明確な品質の変化が認められたのは加速試験における 300 mg 錠のポリエチレン瓶包装においてのみであった。

以上の結果から、200 mg 錠、300 mg 錠及び 400 mg 錠の PTP 包装品及びポリエチレン瓶包装品は、市販用包装形態で室温保存するとき 12 ヶ月安定であるとされた。なお、審査の過程で 36 ヶ月の長期保存試験及び中間的試験成績が提出され、長期保存試験（25℃/60% RH）36 ヶ月保存時における の量は、PTP 包装品（ ～ %）及び瓶包装品（ ～ %）でいずれも規格に適合していたが、中間的試験（30℃/70 %RH）において、 の量の経時的な増加が認められ、24 ヶ月保存時では 300 mg 錠の瓶包装品、36 ヶ月保存時では 200 mg 錠及び 400 mg 錠の PTP 包装品並びに 300 mg 錠及び 400 mg 錠の瓶包装品で申請時規格値を超えて検出された。しかしながら、中間的試験において、18 ヶ月保存時にはいずれも規格に適合しており、明確な品質の変化が認められなかったことから、本剤の有効期間は市販用包装形態で室温保存（高温での保存を避けること）するとき、18 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) 原薬の主分解生成物である [] ([]) の経時的増加について

機構は、製剤の安定性試験において、原薬の主分解生成物である [] がいずれも経時的に増加しており、中間的試験及び加速試験においては明確な品質の変化が認められたことから、本剤の保管方法について、添付文書等で注意喚起する必要がないか申請者に見解を求めた。

申請者は、[] は本薬の [] により生成すること、製剤の加速試験 (40℃/75 %RH) において6ヶ月保存時に、300 mg 錠の瓶包装品で [] %まで増加し、申請時規格限度値を超えたこと、継続的に実施した中間的試験 (30℃/70 %RH) において24ヶ月保存時に、300mg 錠の瓶包装品で [] %まで増加したこと、36ヶ月保存時に、瓶包装品で [] ~ [] %及びPTP包装品で [] ~ [] %と経時的に増加したことを説明し、[] 及び [] に経時的な変化が認められなかったことから、本薬の分解は [] よりも熱により促進されることが考えられると説明した。その上で、長期保存試験 (25℃/60 %RH) の36ヶ月の保存成績及び中間的試験の12ヶ月の保存成績はほぼ同様であり、いずれの検討項目も規格に適合していたことから、本剤の保存においては高温を避けるよう添付文書で注意喚起を行い、有効期間は3年間と設定することが可能と考える旨を説明した。

機構は、保存条件について、室温保存では30℃以下を許容することになるが、中間的試験 (30℃/70 %RH) において明確な品質の変化が認められたことから、本剤の保存は25℃以下とし、温度管理に関し添付文書で注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、中間的試験18ヶ月保存時では [] の量が瓶包装品で [] ~ [] %、PTP包装品で [] ~ [] %であり、いずれも規格に適合していたことから、貯法について「室温保存 (高温での保存を避けること)」とし、有効期間は18ヶ月に変更し、本剤の品質が熱の影響を受けやすいことを添付文書に追記すると説明した。

機構は、提出された試験成績からは、本剤の有効期間を室温で18ヶ月と設定することに問題はないと考えるが、本薬の安定性試験において、25℃保存である長期保存試験と30℃保存である中間的試験で品質に明確な差異が認められたこと、申請者がその原因は熱の寄与が高いと説明していることから、本剤の保管については十分に注意が必要であり、添付文書での記載等については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

(2) 新添加物 (コポリビドン及びポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール) について

本剤には新添加物として、経口投与での使用前例量を上回るコポリビドン及び新規投与経路となるポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールが含有されている。機構は、これらの2品目については医薬品添加物規格収載品であるため、規格及び安定性については問題ないものと判断した。また機構は、本剤におけるこれらの添加物の使用時における安全性について、コポリビドンについては、提出された資料から見て今回の使用量での安全性は十分に担保されると判断し、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールについては、一部のデータが類似物質 (エチレンオキシドとプロピレンオキシドの構成割合の異なる重合体) を用いたものであったが、安全性を評価することは可能と考えられ、今回の使用量において特に安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 抗けいれん作用

①電撃けいれん

マウス及びラットにおける最大電撃誘発強直性伸展けいれんに対し、本薬は抑制作用を示した (ED_{50} 値: それぞれ 208.7 及び 9.1 mg/kg, p.o.)。さらに、ラットに本薬 (9.1 mg/kg) を 5 日間反復経口投与した時、最大電撃誘発強直性けいれんの発現率は 3/8 例であり、単回投与時 (2/8 例) とほぼ同程度であった (4.2.1.1.1: RR-X 4188-00548)。

②薬物誘発けいれん

間代性けいれんに対する作用として、本薬はマウスにおけるベンチレンテトラゾール (PTZ: $GABA_A$ 受容体 Cl⁻チャンネル遮断薬) 誘発けいれんを抑制したが (ED_{50} 値: 47.5 mg/kg, i.p.)、ピククリン ($GABA_A$ 受容体拮抗薬) 及びピクロトキシン ($GABA_A$ 受容体 Cl⁻チャンネル遮断薬) 誘発けいれんを抑制しなかった (4.2.1.1.1: RR-X 4188-00548)。

強直性伸展けいれんに対する作用として、本薬はマウスにおけるチオセミカルバジド ($GABA$ 合成阻害薬) 誘発けいれんを抑制し (ED_{50} 値: 5.5 mg/kg, p.o.)、さらにマウスにおける PTZ、ピククリン、ピクロトキシン及びストリキニーネ誘発けいれんも抑制した (ED_{50} 値: 31.9~56.2 mg/kg, p.o.) (4.2.1.1.2: RR 4188-0269)。

③遺伝的てんかんモデル

DBA/2J 系マウスにおける聴原発作 (強直性伸展発作) に対し、本薬は抑制作用を示した (ED_{50} 値: 前処置 60 分で 2.5 mg/kg, p.o.) (4.2.1.1.4: RR 4188-0410)。

また、スナネズミの振盪誘発けいれん (強直間代性発作、大発作及び全けいれん発作) に対し、本薬は抑制作用を示した (ED_{50} 値: それぞれ 15.1、18.5 及び 33.4 mg/kg, p.o.) (4.2.1.1.6: RR 4188-00537)。

また、遺伝的欠神発作を引き起こす Wistar 系ラットにおいて、本薬 (25~100 mg/kg, i.p.) は欠神発作に対して有効性を示さず、50 及び 100 mg/kg ではむしろ悪化させた (4.2.1.1.5: RR-X 4188-00554)。さらに、光過敏性ヒヒ (*Papio papio*) のミオクロヌス発作に対し、本薬 (1~80 mg/kg, i.v.) は影響を及ぼさず、240 mg/kg では一部のけいれん症状の悪化が認められた (4.2.1.1.7: RR 4188-0435)。以上から、本薬は全般発作を改善しないことが示唆された。

④キンドリングラット

海馬キンドリングラットにおいて、本薬 10 mg/kg (p.o.) は発作行動スコア及び後発射持続時間に影響を及ぼさなかったが、30~100 mg/kg では投与 45~105 分後にわたり発作行動スコアが減少し、100 mg/kg では海馬の後発射持続時間が約 50 %減少した。以上から、本薬は全身強直間代発作及び部分発作を抑制することが示唆された (4.2.1.1.3: RR 740-02870)。

以上から申請者は、本薬は全般発作を必ずしも抑制しないが、部分発作を抑制する抗けいれん薬であることが示唆されたことを説明した。

2) 作用機序

本薬の作用機序については、現時点では明確になっていないが、電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットとの結合に由来する興奮性神経伝達物質遊離抑制作用、GABA 神経系の賦活（脳内 GABA 量の増加とトランスポータの活性化による GABA 遊離促進）が示唆されている。

① *in vitro* 放射性リガンド結合に対する作用

本薬 (0.01~100 $\mu\text{mol/L}$) は GABA_A、GABA_B、ベンゾジアゼピン、グルタミン酸、ドパミン等の各種受容体及びイオンチャンネル (Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニット以外) への結合、酵素活性及びアドレナリン、ドパミン、5-HT 取り込み作用に影響を及ぼさなかった (4.2.1.1.9: RR-REG 740-03550)。

② Ca^{2+} 流入抑制作用

ラット脳皮質シナプス膜分画において、本薬の電位依存性 Ca^{2+} チャンネルのサブユニット ($\alpha_2\delta$ サブユニット) に結合することが示唆された (K_D 値: 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、最大結合量 B_{max} : 9 pmol/mg タンパク以下) (4.2.1.1.10: RR 770-0263)。なお申請者は、本薬の結合には α_2 及び δ サブユニットの両方が必要であり、特に α_2 サブユニットの 3 カ所 (206-222、516-537 及び 583-603 領域) が重要と報告 (Wang M et al, *Biochem J*, 342: 313-320, 1999) されていることを説明した。また、本薬はラット大脳皮質シナプトソームにおける K^+ 誘発性細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を抑制し (IC_{50} 値: 14 $\mu\text{mol/L}$ 、最大抑制率: 36%)、その抑制は P/Q 型 Ca^{2+} チャンネル阻害薬である ω -agatoxin IVA の併用により消失した (4.2.1.1.12: PD-2)。さらに、単離ラット脳神経細胞 (大脳新皮質、線条体、淡蒼球) における Ca^{2+} 電流をホールセルパッチクランプ法で測定したところ、本薬は高閾値活性化カルシウムチャンネルに起因する電流を抑制した (IC_{50} 値: 3.65 $\mu\text{mol/L}$ 、最大抑制率: 34%) (Stefani A et al, *Neuropharmacology*, 37: 83-91, 1998)。なお、ラット心臓、肺、膵臓、肝臓及び腎臓ホモジネートにおいて、 ^3H -ガバペンチンの結合は認められなかった (4.2.1.1.10: RR 770-0263)。

③ 神経伝達物質遊離に対する作用

ラット三叉神経脊髄路核の尾側部亜核 Sp5C 切片 (脳幹切片) において、本薬は K^+ 単独で誘発されるグルタミン酸遊離をほとんど抑制しなかったが、サブスタンス P による前処置で増大した K^+ 誘発性グルタミン酸遊離を濃度依存的に抑制した (IC_{50} 値: 6.5 $\mu\text{mol/L}$) (4.2.1.1.14: RR 770-00311)。

ラット大脳新皮質切片において、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ は K^+ 誘発性グルタミン酸及びアスパラギン酸遊離を有意に 20% 低下させた (4.2.1.1.12: PD-2)。

ラット大脳新皮質切片において、本薬はノルアドレナリン (NA) 遊離を抑制した (IC_{50} 値: 8.9 $\mu\text{mol/L}$ 、最大抑制率: 33%) (4.2.1.1.13: RR 740-03489)。

本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ は電気刺激によるラット大脳新皮質切片からの NA 遊離及びラット線条体切片からのドパミン遊離を抑制した (それぞれ 22% 及び 23% 低下) (4.2.1.1.13: RR 740-03489)。

以上から申請者は、本薬は電位依存性 Ca^{2+} チャネル活性を抑制することにより興奮性神経のシナプス前 Ca^{2+} 流入及び神経伝達物質遊離を減少させ、興奮性神経系を抑制することにより抗けいれん作用を発現する可能性が示唆されたと考えることを説明した。

④脳内 GABA 量及び GABA トランスポータに対する作用

ラットにおいて、本薬 (23 mg/kg, i.p.) は GABA 分解酵素阻害薬である aminooxyacetic acid (AOAA) 存在下で脳内各部位の GABA 量を測定したところ、本薬投与 9 時間後には殆どの脳領域で GABA 量が有意に増加した (4.2.1.1.15: RR 740-02847)。

in vitro 試験で、本薬 (250、1000 及び 2500 $\mu\text{mol/L}$) は GABA 合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 活性を濃度依存的に亢進し (4.2.1.1.16: PD-3)、また、GABA 分解酵素である GABA-アミノ基転移酵素 (GABA-T) に対して競合的阻害作用を示したが (IC_{50} 値: 6000 $\mu\text{mol/L}$) (4.2.1.1.17: RR 4192-0159)、これらの作用は、日本人健康成人男性に 1200 mg を単回経口投与した時の C_{max} (33.8 $\mu\text{mol/L}$) より高かったことから、本薬の脳内 GABA 量増加作用は GABA 合成及び代謝酵素に対する作用によるものではないことが示唆された。

また、本薬により培養ラット海馬神経細胞を長時間 (120 分) 前処理することで、GABA 取り込み量は増加した (EC_{50} : 22 $\mu\text{mol/L}$) (4.2.1.1.18: RR 740-03516)。

なお、ラット海馬切片 (単一 CA1 錐体細胞) において、本薬 (100 $\mu\text{mol/L}$ 、25 分以上前処理) は GABA 再取り込み阻害薬であるニベコチン酸によるビククリン感受性内向き電流を増強したことが報告 (Honmou O et al, *Epilepsy Res*, 20: 193-202,1995) されている。

⑤その他

本薬の抗けいれん作用には、 GABA_A 受容体アゴニスト及びアンタゴニスト様作用、 GABA_B 受容体サブタイプ ($\text{GABA}_B\text{R1a/R2}$) アゴニスト作用が臨床効果に寄与している可能性は低く (4.2.1.1.9: RR-REG 740-03550)、またグルタミン酸神経系に対する作用としてグルタミン酸合成及び代謝に影響を及ぼしている可能性も低いと考えられている (4.2.1.1.19: PD-4、4.2.1.1.20: RR 740-02862)。

また、CHO 細胞において、本薬は L-ロイシン流入を競合的に阻害し (K_i 値: 25 $\mu\text{mol/L}$)、本薬の 50 $\mu\text{mol/L}$ では L-ロイシン流出が促進された (4.2.1.1.21: PD-5)。また、培養神経細胞において、本薬は L-ロイシンより細胞内に蓄積したことから、ロイシンと比べて本薬の流出速度は流入速度より遅い可能性が示唆され (4.2.1.1.22: RR 761-00007)、本薬はシステム L 輸送の基質となり、中枢に移行することが示唆された。

以上から申請者は、本薬の作用機序は未だ確定されていないものの、グルタミン酸神経系等の興奮性神経系抑制作用及び抑制性神経系である GABA 神経亢進作用により、抗けいれん作用を発現している可能性が示唆されていることを説明した。

(2) 副次的薬理試験

1) 疼痛と痛覚過敏の動物モデルにおける作用 (4.2.1.1.9: RR-REG 740-03550)

本薬の鎮痛作用について、ホルマリン及びカラゲニン足蹠浮腫ラット、ストレプトゾトシン (STZ)

誘発糖尿病モデルラット、急性ヘルペスウイルス感染マウス、脊髄損傷モデルラット、神経結紮モデル（Chung モデル）ラットを用いて検討された。本薬（10～100 mg/kg）は各種モデル動物で誘起された各疼痛関連行動を減弱するが、急性侵害刺激による疼痛に対しては影響しないと考えられている。

2) 抗不安作用 (4.2.1.2.2: RR 740-03464)

マウス尾懸垂試験において、本薬（30～300 mg/kg、p.o.）は不動時間を有意に延長した。また、ラット高架式十字迷路試験において、本薬（30、50 mg/kg、i.p.）はアーム交差回数を増加し、開放したアームの滞在時間も延長したが、100 mg/kg では有意差が認められなかった。ラット Vogel water-lick コンフリクト試験において、本薬（30～100 mg/kg、p.o.）は有意に被ショック回数を増加した。

以上から、本薬は抗不安作用を有することが示唆された。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験は、安全性薬理試験ガイドライン（平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号審査管理課長通知）が発出される以前に、GLP 非適用下で実施された試験であり、一般薬理試験として提出された。機構は、提出された試験は GLP に準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等も考慮し、再試験を実施する必要はないと判断し、提出された成績を参考として評価することとした。

1) 一般症状に対する影響 (4.2.1.3.1: PD-6)

雄性ラットにおいて、本薬（32 mg/kg、p.o.）は投与 3 時間後に軽度のふらつき歩行（1/10 例）、100 mg/kg は 1.5 時間後に自発運動量減少（10/10 例）及びふらつき歩行（7/10 例）を発現した。また、横臥姿勢（8/10 例）が投与 2 時間後から、投与 3 時間後には biting（2/10 例）も認められた。320 mg/kg で自発運動量の減少（10/10 例）及びふらつき歩行（10/10 例）が投与 1.5 時間後から観察され、横臥姿勢あるいは腹臥姿勢（9/10 例）が投与 2 時間後から観察された。なお、死亡例は認められなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1: PD-6、4.2.1.3.2: PD-7、4.2.1.3.3: RR 770-00320)

マウスにおいて、本薬（320 mg/kg、p.o.）は有意に自発運動量を減少させ、100 及び 320 mg/kg ではヘキソバルビタール誘発睡眠持続時間（正向反射消失時間）を延長させた。

覚醒した雌雄ウサギ脳皮質の自発脳波に対し、本薬（100 mg/kg、i.v.）投与直後から周期的な傾眠-覚醒パターンの消失及び投与後 4 時間まで持続的な傾眠パターン（高振幅徐波）の出現を伴う軽度の鎮静が認められた。

本薬は、マウスの酢酸ライジング及びウサギ直腸温（32～320 mg/kg、p.o.）に影響を及ぼさず、hooded Lister 系ラットでの検討から条件づけ場所嗜好性（10～100 mg/kg、p.o.）を有さないことが示唆された。

3) 自律神経系、平滑筋及び消化管に及ぼす影響 (4.2.1.3.1: PD-6)

モルモット摘出回腸標本（本薬単独投与、アセチルコリン、ヒスタミン及びバリウム収縮）、ラット摘出輸精管及びラット摘出胃底標本（本薬単独投与、NA 及び 5-HT 収縮）において、本薬（ 10^{-5} ～ 10^{-3} g/mL）は影響を及ぼさなかった。また、本薬（100 及び 320 mg/kg、p.o.）はマウス炭末輸送能を抑制

した。

4) 循環器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.4: RR 4188-00550、4.2.1.3.5: RR 4188-00569、4.2.1.3.1: PD-6)

モルモット Langendorff 摘出心臓標本において、本薬 (10^{-5} 及び 10^{-4} mol/L) は心拍数及び平均冠状動脈血流量に影響を与えずに、左心室の収縮期圧 (それぞれ 13 及び 12 %) 及び収縮力 (dP/dt_{max} : それぞれ 21 及び 14 %) を低下させた。本薬は 10^{-4} mol/L でモルモットプルキンエ線維の活動電位立ち上がり速度を減少させたが (10~12%)、静止膜電位、活動電位振幅及び活動電位持続時間に影響を及ぼさなかった。麻酔イヌに本薬 (12.5、50、100 及び 200 mg/kg) を累積的に静脈内投与したところ、200 mg/kg で心拍数減少及び血圧低下が認められた。なお、覚醒ラットでは影響が認められなかった。

5) 尿及び尿中電解質排泄に及ぼす影響 (4.2.1.3.1: PD-6)

生理食塩液負荷ラットにおいて、本薬 (p.o.) を 32 mg/kg 投与すると、投与後 6 時間の尿中 Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- 排泄が減少し、100 及び 320 mg/kg では尿中 K^+ 排泄のみ減少した (用量依存性なし)。なお、尿中 Na^+/K^+ 比及び尿酸に影響は認められなかった。申請者は、本薬の作用に用量依存性が認められなかったことから、尿中 Na^+ 及び Cl^- 排泄減少作用は本薬の薬理作用によるものではないと考えることを説明した。最小作用発現量を確認するために用量を下げて実施された追加試験では、3.2 mg/kg で尿中 K^+ 排泄が対照群の 47 % 増加したが、10 mg/kg では尿量及び尿中電解質 (Na^+ 、 K^+ 、 Cl^-) 排泄及び尿酸に影響は認められず、申請者は対照群の尿中 K^+ 排泄値が小さかったために偶発的に差が生じた結果であると考えることを説明した。

その他、特記すべき事項は認められていない。

6) 血漿中濃度との関係について

本薬経口投与による中枢神経系の抑制作用発現用量は 100 mg/kg であり、この用量で炭末輸送能の抑制も認められた。なお、雄性ラットに 100 mg/kg を単回経口投与した時の血漿中濃度の C_{max} (142 μ mol eq./L) は、最大 1 回臨床用量である 800 mg の単回経口投与後のヒト血漿中 C_{max} (30.5 μ mol/L) の約 4.7 倍に相当すると考えられている。

麻酔イヌにおいて、最高累積投与量である本薬 200 mg/kg の静脈内投与で心拍数減少 (12 回/分) 及び血圧低下 (13 mmHg) が認められたが、この時の本薬の血漿中濃度 (2100 μ mol/L) は、最大 1 回臨床用量の血漿中薬物濃度の約 70 倍であると考えられている。また、経口投与では覚醒ラットの血圧心拍数に対して 320 mg/kg まで作用は認められなかった。一方、本薬は、 10^{-4} mol/L で軽度にモルモットプルキンエ線維の活動電位の立ち上がり速度を低下させたが、活動電位持続時間 (APD_{50} 及び APD_{90}) に影響を及ぼさなかった。麻酔イヌによる循環器系の試験でも心電図所見に異常は認められなかった。

以上から申請者は、100 mg/kg 以上で自発運動量減少等の中枢神経系に対する抑制作用及び消化器系の抑制作用のみを有し、本薬は臨床用量で循環器系に対し影響を及ぼさず、臨床で問題となる重篤な副作用を発現する可能性は低いと考える旨を説明した。

(4) 薬力学的薬物相互作用 (他の抗けいれん薬との併用) (4.2.1.4.1: RR 4188-00563)

本薬の単独経口投与では、500 mg/kg までマウス最大電撃けいれんを抑制しなかったが、フェニトイ

ン、カルバマゼピン及びバルプロ酸は単独で抑制した (ED₅₀ 値: それぞれ 9.2、10.1 及び 250 mg/kg)。これらの抗けいれん薬の ED₅₀ 値は、本薬 100 mg/kg の併用により 1/2.5~1/1.3、本薬 500 mg/kg の併用により 1/23~1/2.8 に減少した。単独で無効であったプリミドンは本薬 100 mg/kg の併用により ED₅₀ 値が 7.1 mg/kg となり、本薬 500 mg/kg の併用により 2.2 mg/kg となった。

以上から、本薬はこれらの抗けいれん薬の有効性を増強する可能性が示唆された。

<審査の概略>

(1) 作用機序について

機構は、本薬の作用機序については未だ確定されていないが、グルタミン酸神経系等の興奮性神経系抑制作用及び抑制性神経系である GABA 神経亢進作用により、抗けいれん作用を発現すると説明していることについて、最近の知見を踏まえ、申請効能と関連性を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の作用機序として、電位依存性 Ca²⁺チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合が重要であり、引き続いてシナプス前部で細胞内 Ca²⁺流入抑制、その後神経伝達物質の遊離が抑制されると考えられること、本薬が抗けいれん作用 (ラット最大電撃けいれん) を発現するときの血漿中濃度は約 40.9 $\mu\text{mol/L}$ で、この時の大脳新皮質内濃度は約 23.4 $\mu\text{mol/kg}$ であり、本薬はほとんど代謝されず、タンパク結合もほとんどないことから、この血漿中及び脳内濃度が有効濃度と考えられること、電位依存性 Ca²⁺チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットとの結合作用 (K_D 値: 0.1 $\mu\text{mol/L}$)、神経細胞内 Ca²⁺流入阻害作用 (IC₅₀ 値: 14 $\mu\text{mol/L}$)、NA 及びグルタミン酸遊離阻害作用 (IC₅₀ 値: それぞれ 8.9 及び 6.5 $\mu\text{mol/L}$)、GABA 神経系亢進を示唆する 1200 mg を日本人健康成人男性に単回経口投与した時の脳内 GABA 量増加を発現する時の C_{max} (33.8 $\mu\text{mol/L}$) 及び GABA トランスポータの細胞内輸送促進作用 (EC₅₀ 値: 22 $\mu\text{mol/L}$) 等の薬理作用が発現する濃度と、本薬が抗けいれん作用を発現する時の血中濃度は同様であることを述べ、本薬の作用機序と全般発作及び部分発作との関連性については、現時点では不明であるものの、提示している機序が本薬の抗けいれん作用に寄与していると考えられることを説明した。

機構は、本薬の作用機序については、申請時以降、現在においても明確になっている部分は限られており、今後も作用機序の解明について検討が必要と考えられるが、現時点では、本薬が Ca²⁺チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットへ結合して神経細胞内への Ca²⁺流入を阻害するといった機序が想定されるとの考え方については了承できるものと判断した。

(2) 安全性について

1) 運動失調について

機構は、本薬の投与により運動失調が発現する可能性について、以下の点から申請者に説明を求めた。

① 保護係数

機構は、抗けいれん作用と協調運動能低下作用を指標として、本薬の保護係数を類薬と比較するよう申請者に求めた。

申請者は、抗けいれん作用の ED₅₀ 値 (最大電撃、PTZ、ビククリン、ピクロトキシン及びストリキニーネ誘発強直性伸展けいれん) と協調運動能低下作用 (回転棒試験における TD₅₀ 値) から保護係数

(P.I.: TD₅₀ 値/ED₅₀ 値) を算出した結果、マウスにおける本薬の P.I. は、抗けいれん作用が認められなかった試験を除いて、腹腔内投与では 13 以上、経口投与では 4.8 以上であり、類薬の P.I. は、フェニトインで最大でも 9.6、フェノバルビタールで 7.7 以下、エトスクシミドで 4.6 以下及びバルプロ酸で 3.3 以下であること (4.2.1.1.1: RR-X 4188-00548) から、マウスでは本薬腹腔内投与の P.I. が最も大きな値であったこと、ラットにおける経口投与時の本薬の P.I. は、最大電撃けいれんにおいて 5.7 であったが、PTZ 誘発けいれんでは 0.52 以下、類薬のフェニトインでは 100 以上 (最大電撃けいれん)、フェノバルビタールでは 6.7 及び 5.3、エトスクシミドでは 0.84 以下及び 19、バルプロ酸では 0.57 及び 1.6 であり (それぞれ、最大電撃けいれん及び PTZ 誘発けいれん) (4.2.1.1.1: RR-X 4188-00548)、ラットでは本薬の P.I. はフェニトインより小さく、フェノバルビタール、エトスクシミド及びバルプロ酸と同程度であったことを説明し、P.I. については類薬と比較して同等以上であると考えられる旨を説明した。

② 自発運動量に及ぼす影響について

機構は、ラットの一般症状観察において、本薬 100 mg/kg (p.o.) で自発運動量減少が認められたが、抗けいれん作用を示す用量とほぼ同量であることから、臨床試験での運動失調の発現状況等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験においては、ラットの一般症状観察において、本薬 100 mg/kg (p.o.) により自発運動量減少、ふらつき歩行、横臥姿勢等の運動機能抑制が認められたが、本薬の抗けいれん作用と協調運動抑制作用の乖離 (P.I.) は、フェニトイン、フェノバルビタール、エトスクシミド、バルプロ酸と比較して同程度あるいはそれ以上になると考えられたこと、反復投与時の自発運動量に及ぼす影響について薬理試験では検討していないが、イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験で投与 3 日目までに活動性低下が認められたものの、それ以降では活動性の低下は消失していたこと (4.2.3.2.11: RR 4188-0407、4.2.3.2.12: RR4188-0436)、本試験以外のげっ歯類及びサルによる反復投与毒性試験では自発運動量の変化を示唆する一般状態の所見は認められなかったことを説明した。

また申請者は、臨床試験において国内第 I 相試験 (5.3.1.2.1: 945-07J、5.3.1.2.2: A9451032、5.3.1.1.1: 945-1J、5.3.1.1.2: 945-3J、5.3.3.1.3: 945-2J、5.3.3.1.4: 945-06J、5.3.3.1.5: 945-10J) では、臨床的な所見として運動失調に相当する有害事象は認められていないこと、国内第 II/III 相試験 (5.3.5.2.1: 945-04J、5.3.5.1.1: 945-08J) 及び長期投与試験 (5.3.5.2.2: 945-05J、5.3.5.2.7: 945-09J、5.3.5.2.9: 945-12J) では、482 例中、失調 2 例 (中等度 1、軽度 1)、小脳性運動失調 2 例 (中等度 1、軽度 1) の計 4 例 (0.83%) が認められ、軽度失調 1 例を除く 3 例で本剤との因果関係は否定されていないこと (なお、中等度の小脳失調例については、併用抗てんかん薬の減量により消失しており、併用抗てんかん薬の血中濃度上昇が失調の原因と考えられ、本薬による直接的な作用ではないと考えられている)、海外第 I 相臨床試験*) では、本剤投与 644 例中 11 例 (1.7%)、非投与 143 例中 1 例 (0.7%) で失調又は協調運動異常が認められ、いずれの症例でも因果関係は否定されていないこと、海外第 II/III 相臨床試験 (第 II/III 相 (5.3.5.1.2: 877-210P、5.3.5.1.3: 945-5、5.3.5.1.4: 945-6、5.3.5.1.5: 945-9/10) 及び長期投与試験 (5.3.5.2.4: 877-210PX、5.3.5.2.5: 945-13、5.3.5.2.6: 945-14) では、本剤投与 1017 例中 161 例 (15.8%) で失調、協

* 海外第 I 相試験: 5.3.3.1.9: 945-196-0、5.3.3.3.1: 945-38-0、5.3.3.3.2: 945-062-0、5.3.3.3.3: 945-064-0、5.3.3.3.4: 945-063-0、5.3.3.3.5: 945-40-0、5.3.3.4.1: 945-01、5.3.3.4.2: 945-048-0、5.3.3.4.3: 945-45-0、5.3.3.4.4: 945-39、5.3.3.4.5: 945-44-0、5.3.3.4.6: 945-7-0、5.3.3.4.7: 945-058-0、5.3.3.4.8: 945-047-0、5.3.3.4.9: 1032-015-0、5.3.3.4.10: 1035-001、5.3.3.4.11: 945-59、5.3.3.4.12: 945-3-0、5.3.5.4.5: 945-57

調運動異常、微細運動制御障害、運動機能障害又は運動障害に該当する有害事象が認められ、このうち 118 例 (11.6 %) では因果関係が否定されていないこと (なお、プラセボ群では 307 例中 13 例 (4.2 %) で同様の事象が認められている) を説明し、海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び長期投与試験での発現率は、国内に比して高いものの原因は明らかとなっていないことを説明した。

その上で申請者は、失調とそれに関連する有害事象は国内臨床試験でも認められており、これら有害事象が本剤の臨床使用時に発現する可能性は否定できないため、添付文書の「副作用」の項に、3 % 未満の副作用として「失調」を記載し注意喚起する旨を説明した。

以上について機構は、本剤の臨床使用時に運動失調などの中枢神経系の抑制作用が発現する可能性は否定できないと考えており、本剤投与時の安全性については製造販売後に十分な検討が必要であると考え、注意喚起の方法等については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

2) 尿中電解質量減少について

機構は、一般薬理試験において本薬の経口投与により尿中電解質量減少が認められているが、臨床試験での発現状況等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、一般薬理試験で認められた尿中電解質量の減少は、本薬の濃度に依存したのではなく他の反復投与毒性試験において同様の所見が認められていないことから、本薬の薬理作用と直接関連するものではないと考えていることを説明した。その上で申請者は、尿中電解質量減少と関連して生じると考えられる有害事象として血中電解質上昇 (高 Na⁺血症、高 K⁺血症)、浮腫、血圧上昇、心電図異常、心臓機能異常があり、国内臨床試験 (第Ⅱ相 (5.3.5.2.1: 945-04J)、第Ⅲ相 (5.3.5.1.1: 945-08J)、長期 (5.3.5.2.2: 945-05J、5.3.5.2.7: 945-09J、5.3.5.2.9: 945-12J)) では、因果関係が否定できなかった血清電解質異常が 4 例、このうち K⁺増加が 0.43 % (2/470 例) で認められたが、わずかな変動であり、Na⁺増加については認められていないこと、また、浮腫、高電解質血症、血圧上昇といった電解質排泄障害に起因する因果関係が否定できなかった有害事象は認められていないこと (因果関係が否定されている事象としては、482 例中浮腫 NOS、末梢性浮腫及び血圧上昇がそれぞれ 1 例ずつ認められている) こと、海外臨床試験 (第Ⅱ/Ⅲ相 (5.3.5.1.2: 877-210P、5.3.5.1.3: 945-5、5.3.5.1.4: 945-6、5.3.5.1.5: 945-9/10)、長期 (5.3.5.2.4: 877-210PX、5.3.5.2.5: 945-13、5.3.5.2.6: 945-14)) では、血清電解質異常について、K⁺増加が 5.6 % (54/970 例)、Na⁺増加が 3.7 % (36/977 例) で認められているが、その発現率はプラセボ群での値 (K⁺増加: 3.8 % (11/290 例)、Na⁺増加: 2.7 % (8/294 例)) と比較して大きく高まっていないと考えられ、電解質排泄障害に起因する因果関係が否定できなかった有害事象は、高血圧 2 例 (0.2 %)、顔面浮腫 2 例 (0.2 %)、末梢性浮腫 6 例 (0.6 %)、全身性浮腫 2 例 (0.2 %)、高ナトリウム血症 1 例 (0.1 %)、低ナトリウム血症 1 例 (0.1 %)、高カリウム血症 2 例 (0.2 %) であったことを説明し、発現頻度等を踏まえて薬理試験で認められた尿電解質量の減少が臨床的に問題となる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、現時点で問題はないと考えるが、当該事項については製造販売後調査でさらに確認すべきと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄並びに胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。サル血漿中ガバペンチン濃度は、ガバペンチンの検出感度を向上させるために発色団と結合させた後に、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) によりバリデートされた方法で測定された (定量下限: 0.02 µg/mL)。¹⁴C 標識化合物 (本薬又は塩酸ガバペンチン) を用いた試験は、液体シンチレーションカウンタ (LSC) により測定された (定量下限: ブランク試料の測定値の 3 倍)。全身オートラジオグラフィによる組織中放射濃度測定は、オートラジオグラムをイメージアナライザーでデジタル化し、定量化された (定量下限: 0.04 µg eq./g)。

(1) 吸収

1) 吸収部位及び吸収機構

幽門結紮した雄性ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を十二指腸内に投与したとき、全血液中放射能濃度は、同投与量を経口投与したときの組織分布試験で得られた全血液中濃度とほぼ一致した。一方、同じ用量 (¹⁴C 標識体 (本薬) 10 mg/kg) を胃内に投与したときの全血液中放射能濃度は定量下限値 (0.2 µg eq./mL) 付近であったことから、本薬の胃からの吸収は十二指腸からの吸収に比べて無視できる程度であり、主な吸収部位は十二指腸以降の腸管であると考えられている (4.2.2.2.1: RR 4192-0123)。

雄性ラットの空腸上部 8~12 cm にガラス管を挿入し、非吸収性マーカにポリエチレングリコール 4000 (PEG4000) を用いて、2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid (MES) 等張緩衝液に溶解した ¹⁴C 標識体 (本薬) 溶液を灌流 (*in situ* 小腸灌流法) したとき、有効透過率は、¹⁴C 標識体溶液の薬物濃度を 0.01 mmol/L から 50 mmol/L に上昇させた場合に 75~80 % 低下したことから、本薬の吸収には担体輸送 (トランスポータ) の関与が示唆されている (4.2.2.2.2: RR 764-01912)。

雄性ラットから近位の空腸 15~20 cm を摘出して空腸反転腸管リングを作製し、³H-L-フェニルアラニン (³H-L-Phe) 及び ¹⁴C 標識体 (本薬) の取り込みに及ぼす阻害剤の影響について検討 (*in vitro* 反転腸管法) したところ、¹⁴C 標識体 (本薬) の取り込みは、L-Phe、L-ロイシン、イソニペコチン酸、シクロロイシン及び高濃度の本薬の添加により有意に低下し、L-Phe の取り込み様式に類似していた (4.2.2.2.2: RR 764-01912)。

以上の結果から、本薬の腸管への取り込みは中性アミノ酸トランスポータを介すことが考えられ、中性アミノ酸トランスポータであるシステム L は小腸上皮からのアミノ酸吸収に重要な役割を果たしており (Christensen HN, *Physiol Rev*, 70: 43-77, 1990, Mircheff AK et al, *J Membr Biol*, 52: 83-92, 1980, Wilde SW and Kilberg MS, *Biochem J*, 277: 687-91, 1991)、本薬はシステム L (LAT1) で輸送されること (Uchino H et al, *Mol Pharmacol*, 61(4): 729-737, 2002) から、本薬の吸収にはシステム L (LAT1) が関与すると考えられている。

2) 血液又は血漿中濃度

雄性ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 50 mg/kg を単回経口及び単回静脈内投与した時、全血液中放射能濃度は経口投与 1.7±0.8 時間後に C_{max} (16.4±2.1 µg eq./mL) に達した。経口及び静脈内投与時の t_{1/2} は、いずれも 1.7 時間であった。また、経口投与時及び静脈内投与時の AUC_{0-∞} はそれぞれ 73.1 ± 9.9 及び

92.4 ± 15.7 µg eq.·h/mL であり、これらの AUC から算出した経口投与時の見かけの吸収率は 79.0 ± 10.7 %であった (4.2.2.2.3:RR 4192-0091)。

雌性イヌに ¹⁴C 標識体 (塩酸ガバペンチン) 50 mg/kg を単回経口及び単回静脈内投与した時、血漿中放射能濃度は経口投与後 1.25 時間後に C_{max} (56.3 µg eq./mL) に達した。t_{1/2} は経口投与時 2.2 時間、静脈内投与時 2.9 時間であった。また、経口投与時及び静脈内投与時の AUC_{0-∞} はそれぞれ 242.4 及び 367.4 µg eq.·h/mL であり、これらの AUC から算出した経口投与時の見かけの吸収率は 67 %であった (4.2.2.2.4: RR 4192-0092)。

雄性サルに ¹⁴C 標識体 (塩酸ガバペンチン) 50 mg/kg を単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は経口投与後 2.3±0.5 時間後に C_{max} (8.9 ± 0.7 µg eq./mL) に達した。未変化体の t_{1/2} は 6.6 時間であった (4.2.2.2.5: RR 4192-00294)。

雌雄サルに本薬 10、及び 50 mg/kg 又は ¹⁴C 標識体 (本薬) 25 mg/kg を単回経口及び単回静脈内投与した時、血漿中未変化体濃度の t_{max} は 10、25、50 mg/kg 経口投与時でそれぞれ 2.0 ± 0.8、1.8 ± 0.9、2.5 ± 0.6 時間で、C_{max} はそれぞれ 5.7 ± 1.6、8.1 ± 3.3 及び 12.0 ± 2.2 µg/mL であった。AUC_{0-∞} はそれぞれ 49.3 ± 16.8、65.1 ± 24.3 及び 100 ± 12.1 µg·h/mL であり、C_{max} 及び AUC の増加は投与量に比例しなかった。t_{1/2} はそれぞれ 3.7 ± 0.8、5.8 ± 1.0 及び 7.5 ± 2.0 時間であり、投与量の増加に伴い遅延した。本薬 25 mg/kg 静脈内投与時の AUC_{0-∞} 及び t_{1/2} はそれぞれ 163 ± 24.8 µg·h/mL 及び 3.0 ± 0.5 時間であった。

経口投与後の C_{max} 及び AUC の増加が投与量に比例した値以下であった理由として、消化管内においてシステム L を介した吸収に飽和が起こり、本薬のバイオアベイラビリティが低下したことが考えられ、投与量の増加に伴う消失半減期の遅延は、本薬が代謝されず腎排泄のみによって消失することに由来し、消化管内におけるシステム L の飽和による吸収遅延への影響が投与量の増加とともに増大したためと考えられている (4.2.2.2.6: RR 764-01657、4.2.2.2.7: RR 764-01632)。

雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 100 mg/kg/日を単回又は 1 日 1 回 28 日間反復経口投与 (28 回投与時の 1~27 回目は非標識体 (本薬) を投与) した時、単回及び 28 回目投与後の全血液中放射能濃度から求めた薬物動態パラメータは下表のとおりで、ほぼ同程度であり、性差は認められなかった (4.2.2.2.1: RR 4192-0123)。

性別	投与回数	C _{max} (µg eq./mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg eq.·h/mL)
雄	1	24.4 ± 2.5	2.7 ± 0.8	168.9 ± 22.4
	28	25.5 ± 1.7	2.7 ± 0.5	159.3 ± 19.6
雌	1	23.1 ± 4.5	2.2 ± 0.4	146.5 ± 29.0
	28	23.6 ± 3.5	2.5 ± 0.5	177.0 ± 41.3

(n=6、平均 ± 標準偏差)

雌雄イヌに本薬 (非標識体) 50 mg/kg/日を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与 (1 日目及び 28 日目に ¹⁴C 標識体 (本薬) を投与) した時、1 日目及び 28 日目に経口投与した後の全血液中放射能濃度-時間推移は同様であった。t_{1/2} は約 4 時間と推定されている (4.2.2.2.8: RR 4192-0124)。

なお、非臨床薬物動態の検討において、¹⁴C 塩酸ガバペンチンと ¹⁴C ガバペンチン (本薬) の 2 種類の ¹⁴C 標識体が用いられているが、両者ともに溶解後は同一のものになるため、両者の薬物動態に大きな違いはないと考えられている。

(2) 分布

雌雄マウスに ¹⁴C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与した時、投与 2 時間後においては、臍臓に

最も高い放射能濃度が認められ（雌雄それぞれ、全血液中濃度の 9.8 倍及び 8.4 倍）、次いで腎臓、精巣及び卵巣に高い放射能濃度が認められた。脳への放射能の分布は全血液中濃度と同程度に認められた。また、消化管（胃及び腸管上部）、排泄器官（膀胱等）、胆嚢、目の水晶体周辺部及び脈絡叢/網膜に高い放射能濃度が検出された。投与 4 時間後においては、雌雄ともに投与 2 時間後に認められた値よりも低下したが、雌雄ともに脾臓が最も高い放射能濃度を示し（雌雄それぞれ全血液中濃度の 10.2 倍及び 9.3 倍）、次いで腎臓に高い放射能濃度が認められた。また、比較的高い放射能が水晶体の外部に局在し、脈絡叢/網膜にもある程度の放射能が認められた。投与 12 時間後には大部分の組織で定量下限（0.04 µg eq./g）未満となった。性差は認められなかった（4.2.2.3.1: RR 764-01685）。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回経口投与した時、投与 2 時間後においては、脾臓に最も高い放射能濃度（雌雄それぞれ血液中濃度の 5.3 倍及び 5.6 倍）が、次いで腎臓に認められた。脳への放射能の分布は全血液中濃度とほぼ同程度であった。また、マウスと同様に眼の水晶体周辺部及び脈絡叢/網膜にも放射能が検出された。投与 4 時間後においては、雌雄ともに投与 2 時間後に認められた値よりも低下した。脾臓は他の組織よりも高濃度を示し（雌雄それぞれ全血液中濃度の 6.0 及び 6.8 倍）、ついで腎臓に高い放射能濃度が認められた。投与 12 時間後には、水晶体、脾臓、甲状腺及び腎臓に高い放射能濃度が認められたが、大部分の組織では定量下限（0.04 µg eq./g）付近まで低下した（4.2.2.3.1: RR 764-01685）。

また、雄性ラットに ^{14}C 標識体（塩酸ガバペンチン）25 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 0.25、1、2、4 及び 8 時間後に組織内放射能濃度を測定したところ、全ての組織採取時間で放射能が最も高かった組織は脾臓であり、次いで腎臓が高かった（4.2.2.3.2: RR 4192-0088）。

雌雄サルに ^{14}C 標識体（本薬）25 mg/kg を単回経口投与した時、投与 4 時間後においては、腎臓で最も高い放射能濃度を示したが、脾臓内濃度は血液中とほぼ同程度であった。脳内の放射能濃度は全血液中よりも低かった。投与 10 時間後では、投与 4 時間後と比較して放射能濃度は低下したが、全血液中の放射能濃度に対する脳内放射能濃度比（脳/血液）は投与 4 時間後と比較して増加し、脳への分布が認められ、また、水晶体にも高い放射能濃度が認められた。また、性差は認められなかった（4.2.2.3.1: RR 764-01685）。

雌雄サルに ^{14}C 標識体（本薬）25 mg/kg を単回静脈内投与した時、脳脊髄液中濃度は、投与 6 及び 12 時間後でそれぞれ 0.90 ± 0.14 及び 0.41 ± 0.15 µg eq./mL であった（4.2.2.3.6: RR 764-01682）。

妊娠 19 日目のラットに ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回経口投与した時、胎児への放射能の移行が認められ、母動物の組織と比較して高く、投与 2 時間後には、血液中濃度の 2.9 倍（胎児脳では 2.3 倍）であった。投与 2～12 時間後から算出した消失半減期は 1.8 時間であり、母動物の全血液中放射能の消失半減期（1.8 時間）と一致した（4.2.2.3.5: RR 764-01369）。

本薬を 1～10 µg/mL の濃度を用いて *in vitro* においてラット及びサルにおける血漿タンパク結合率を測定すると、3%未満であった（4.2.2.3.3: RR 4192-00423）。また、雌雄サルに ^{14}C 標識体（本薬）25 mg/kg を単回経口及び静脈内投与した時、血球中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 77～85% で、同様な挙動を示した（4.2.2.2.7: RR 764-01632）。

（3）代謝

本薬（未変化体）の代謝がマウス、ラット、イヌ及びサルを用いて検討された。マウス、ラット及