

(2) 調製方法

1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
50単位	1.0mL	5.0単位/0.1mL
	2.0mL	2.5単位/0.1mL
	4.0mL	1.25単位/0.1mL
100単位	1.0mL	10.0単位/0.1mL
	2.0mL	5.0単位/0.1mL
	4.0mL	2.5単位/0.1mL
	8.0mL	1.25単位/0.1mL

バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。

2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。

3) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

(3) 廃棄時

処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

(4) 汚染時

- 1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。
  - ・ 溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。
  - ・ 溶解後場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。

72470GS10

2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で5分洗い、水で洗い流す。

3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

10. その他の注意

- (1) 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。
- (2) 外国において、因果関係が明らかでないものの、本剤による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。
- (3) 外国において、妊娠初期に本剤500単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。
- (4) ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的な影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。
- (5) 動物実験(ラット及びサル)により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

【薬物動態】<sup>3)</sup>

(参考)

ラットに<sup>125</sup>I-A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3%が認められた。24時間後には1%であった。筋肉内には、投与直後に84%を認めたが、24時間後には5%に減少し、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

※【臨床成績】

1. 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸における臨床試験成績<sup>3)~7)</sup>

眼瞼痙攣：国内延べ6施設で総計88例について実施された臨床試験において、評価可能な79例の改善率は下記のとおりである。片側顔面痙攣：国内延べ13施設で総計97例について実施された臨床試験において、評価可能な94例の改善率は下記のとおりである。痙性斜頸：国内延べ15施設で総計174例について実施された臨床試験において、評価可能な166例の改善率は下記のとおりである。(参考：承認外の用量を含む)

改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の5段階で行った。

疾患名	改善率(改善以上)
眼瞼痙攣	89.9%(71/79)
片側顔面痙攣	74.5%(70/94)
痙性斜頸	41.6%(69/166)

なお、片側顔面痙攣における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

眼輪筋94/94例、皺眉筋11/94例、前頭筋6/94例、口輪筋25/94例、大頰骨筋67/94例、小頰骨筋13/94例、笑筋15/94例、オトガイ筋7/94例、広頸筋1/94例

また、痙性斜頸における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。胸鎖乳突筋120/166例、僧帽筋90/166例、板状筋118/166例、斜角筋9/166例、僧帽筋前縁16/166例、肩甲挙筋8/166例、傍脊柱筋3/166例、広頸筋5/166例

2. 上肢痙縮における臨床試験成績<sup>8)</sup>

国内19施設で脳卒中後の成人上肢痙縮患者109例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人上肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤\*又はプラセボ(それぞれの用量に対応)を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である手関節のModified Ashworth Scale(MAS：筋痙縮の度合いを6段階で評価)の変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、下表のとおりであり、本剤高用量群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p<0.001、t検定)。

\*本剤は高用量群と低用量群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。本剤高用量群：母指関節に痙縮がない場合200単位、母指関節に痙縮がある場合240単位を投与。本剤低用量群：母指関節に痙縮がない場合120単位、母指関節に痙縮がある場合150単位を投与

	本剤高用量群 (51例)	プラセボ群 (26例)	本剤低用量群 (21例)	プラセボ群 (11例)
MASの変化量に基づく時間曲線下面積	-10.397±8.9313	-3.567±4.7189	-10.036±7.7743	-6.227±8.6584
プラセボとの差 [95%信頼区間]		-6.830 [-10.567, -3.093]		-3.808 [-9.950, 2.333]
p値		p<0.001		—

なお、各評価時期における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤高用量群	プラセボ群	本剤高用量群	プラセボ群	
投与前	3.31±0.469(51)	3.27±0.452(26)	—	—	—
投与1週後	2.66±0.822(51)	3.04±0.599(26)	-0.66±0.745(51)	-0.23±0.430(26)	-0.43 [-0.74, -0.11]
投与4週後	2.26±0.885(51)	2.79±0.724(26)	-1.05±0.912(51)	-0.48±0.671(26)	-0.57 [-0.97, -0.17]
投与6週後	2.17±0.869(49)	2.98±0.728(26)	-1.15±0.931(49)	-0.29±0.569(26)	-0.86 [-1.26, -0.47]
投与8週後	2.32±0.914(48)	2.94±0.838(24)	-1.01±0.970(48)	-0.35±0.599(24)	-0.66 [-1.09, -0.22]
投与12週後	2.51±0.894(47)	3.08±0.640(25)	-0.83±0.842(47)	-0.20±0.408(25)	-0.63 [-0.99, -0.27]
投与前	3.33±0.483(21)	3.18±0.405(11)	—	—	—
投与1週後	2.48±0.915(21)	2.68±0.845(11)	-0.86±0.777(21)	-0.50±0.742(11)	-0.36 [-0.94, 0.22]
投与4週後	2.45±0.893(21)	2.45±1.214(11)	-0.88±0.740(21)	-0.73±1.009(11)	-0.15 [-0.79, 0.48]
投与6週後	2.38±0.907(21)	2.50±1.162(11)	-0.93±0.789(21)	-0.68±0.956(11)	-0.27 [-0.92, 0.37]
投与8週後	2.40±1.032(21)	2.68±0.956(11)	-0.93±0.884(21)	-0.50±0.742(11)	-0.43 [-1.07, 0.21]
投与12週後	2.62±1.071(21)	2.91±0.831(11)	-0.71±0.845(21)	-0.27±0.647(11)	-0.44 [-1.04, 0.15]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤\*を反復投与したときの各投与回における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。\*母指関節に痙縮がない場合200単位、母指関節に痙縮がある場合240単位投与

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.89±0.720(97)	2.57±0.696(77)	2.50±0.652(48)
投与4週後	1.85±0.843(96)	1.69±0.835(77)	1.86±0.608(48)
投与8週後	1.93±0.940(95)	1.88±0.825(75)	1.89±0.714(47)
投与12週後	2.22±0.903(92)	2.20±0.780(74)	2.06±0.784(47)

平均値±標準偏差(例数)

3. 下肢痙縮における臨床試験成績<sup>9)</sup>

国内19施設で脳卒中後の成人下肢痙縮患者120例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人下肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位又はプラセボを複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である足関節のMASの変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、本剤群-8.513±6.6904、プラセボ群-5.085±6.6496、本剤群とプラセボ群の平均値の差とその95%信頼区間は-3.428[-5.841, -1.016]であり、本剤群におい

てプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p=0.006、t検定)。  
なお、各評価時期における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	
投与前	3.28±0.451(58)	3.24±0.432(62)	—	—	—
投与1週後	2.67±0.787(67)	2.72±0.838(62)	-0.61±0.675(57)	-0.52±0.765(62)	-0.09 [-0.35, 0.17]
投与4週後	2.40±0.828(56)	2.81±0.785(62)	-0.88±0.687(56)	-0.43±0.718(62)	-0.46 [-0.71, -0.20]
投与6週後	2.35±0.829(57)	2.78±0.804(61)	-0.91±0.733(57)	-0.47±0.712(61)	-0.45 [-0.71, -0.18]
投与8週後	2.45±0.735(54)	2.82±0.758(61)	-0.82±0.660(54)	-0.43±0.676(61)	-0.40 [-0.65, -0.15]
投与12週後	2.70±0.866(54)	2.84±0.750(61)	-0.56±0.685(54)	-0.40±0.583(61)	-0.15 [-0.39, 0.08]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤300単位を反復投与したときの各投与回における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.91±0.694(107)	2.45±0.618(92)	2.41±0.593(58)
投与4週後	1.95±0.699(105)	1.76±0.643(91)	1.85±0.635(58)
投与8週後	1.95±0.636(103)	1.88±0.631(89)	1.87±0.502(55)
投与12週後	2.23±0.730(104)	2.09±0.712(88)	1.90±0.556(55)

平均値±標準偏差(例数)

#### 4. 小児脳性麻痺患者における臨床試験成績

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対する臨床試験は国内において実施されていない。

#### ※※ 5. 原発性腋窩多汗症における臨床試験成績

国内14施設で成人原発性腋窩多汗症患者152例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

成人原発性腋窩多汗症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、片腋窩あたり本剤50単位又はプラセボを複数の部位(10~15ヵ所)に皮内投与したとき、主要評価項目である投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンス率\*は、下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高かった(p<0.001、Fisherの直接確率検定)。

\*レスポンス率：ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少している被験者の割合

	レスポンス率		群間差 [95%信頼区間]	p値
	本剤50単位群	プラセボ群		
投与4週後	96.2(75/78)	45.9(34/74)	50.2 [38.1, 62.3]	<0.001

レスポンス率(%) (レスポンス例数/評価例数)

p値：Fisherの直接確率検定

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で片腋窩あたり本剤50単位を投与したとき、投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンス率は、93.9%(93/99例)であった。

#### 【薬効薬理】

##### 1. 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用<sup>10)</sup>

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。

##### 2. 筋弛緩作用<sup>11)</sup>

マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。

##### 3. α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経作用<sup>12)</sup>

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める。

##### 4. 神経再生による機能的除神経からの回復<sup>13)</sup>

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)とともに終板の拡大を認める。

#### ※※ 5. 作用機序

末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消滅する。

また、エクリン汗腺は主にコリン作動性神経により調節されていることから、本薬はコリン作動性神経及び汗腺の接合部において、神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経伝達を阻害し、発汗を抑制すると考えられる<sup>13)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：A型ボツリヌス毒素(Botulinum Toxin Type A)

性状：振り混ぜるとき、白濁する。

#### ※【承認条件】

1. 再審査期間中は、使用症例の全例を登録料として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。<sup>14)</sup>

2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によるのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。

3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

注)片側顔面痙攣及び痙性斜頸の適応に限る。

#### 【包装】

ボトックス注用 50単位：50単位×1バイアル  
ボトックス注用100単位：100単位×1バイアル

#### ※※【主要文献】

- 1) 田中智子ほか：日皮会誌, 120(8), 1607-1625(2010)
- 2) 社内資料：分布に関する試験
- 3) 岩重博康ほか：日本眼科学会雑誌, 99(6), 663-668(1995)
- 4) 丸尾敏夫ほか：眼科臨床医報, 89(3), 340-344(1995)
- 5) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(8), 749-754(1995)
- 6) 目崎高広ほか：脳と神経, 51(5), 427-432(1999)
- 7) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(9), 857-862(1995)
- 8) Kaji R, et al. : Curr Med Res Opin, 26, 1983-1992(2010)
- 9) Kaji R, et al. : J Neurol, 257, 1330-1337(2010)
- 10) 社内資料：薬効薬理試験
- 11) Aoki R, et al. : Eur J Neurol, 2, 3-9(1995)
- 12) 社内資料：薬効薬理試験
- 13) Campanati A, et al. : Clin Ther, 25(1), 298-308(2003)

#### 【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社

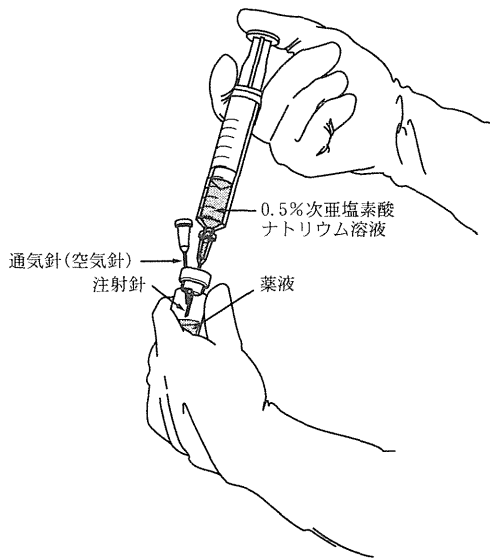
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL: 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX: 0120-561-047(24時間受付)

#### ・ボトックス注用50単位/100単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。薬液の触れた器具等も同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

**gsk** GlaxoSmithKline

製造販売元(輸入)

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標

脳保護剤(フリーラジカルスカベンジャー)

処方せん医薬品<sup>※</sup>

**ラジカット<sup>®</sup>**点滴静注バッグ30mg

**RADICUT<sup>®</sup> BAG for I.V. Infusion 30mg**  
エダラボン注射剤

貯 法：室温保存

使用期限：外箱及び容器に表示の使用期限内に使用すること

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	22200AMX00224
* 薬価収載	2010年4月
* 販売開始	2010年5月

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

- (1)重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害が悪化するおそれがある。〕
- (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

有効成分 〔1袋(100mL)中〕	エダラボン	30mg
添加物 〔1袋(100mL)中〕	亜硫酸水素ナトリウム	20mg
	L-システイン塩酸塩水和物	10mg
	塩化ナトリウム	855mg
	水酸化ナトリウム	適量
	リン酸	適量
性状・剤形	無色澄明の水溶液	
pH	3.5~4.5	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)	

**【効能・効果】**

脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善

**【用法・用量】**

通常、成人に1回1袋(エダラボンとして30mg)を、30分かけて1日朝夕2回の点滴静注を行う。  
発症後24時間以内に投与を開始し、投与期間は14日以内とする。

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1)腎機能障害、脱水のある患者〔急性腎不全や腎機能障害の悪化を来すことがある。特に投与前のBUN/クレアチニン比が高い患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
  - (2)感染症のある患者〔全身状態の悪化により急性腎不全や腎機能障害の悪化を来すことがある。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
  - (3)肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
  - (4)心疾患のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある。また、腎機能障害があらわれるおそれがある。〕
  - (5)高度な意識障害(Japan Coma Scale 100以上：刺激しても覚醒しない)のある患者〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
  - (6)高齢者〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている。〔重要な基本的注意〕の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1)本剤の投与は、本剤に関する十分な知識及び脳梗塞の治療経験を持つ医師との連携のもとで行うこと。
- (2)投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の副作用等について十分な説明を行うこと。
- (3)急性腎不全又は腎機能障害の増悪、重篤な肝障害、播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれ、致命的な経過をたどることがある。これらの症例では、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等を同時に発現する重篤な症例が報告されている。
- 1)検査値の急激な悪化は、投与開始初期に発現することが多いので、投与前又は投与開始後速やかにBUN、クレアチニン、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、CK(CPK)、赤血球、血小板等の腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を実施すること。本剤投与中も、腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を頻回に実施し、検査値の異常や乏尿等の症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、投与後も継続して十分な観察を行うこと。
- 2)投与前にBUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められた患者では、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので、投与に際し全身管理を徹底すること。
- 3)投与中に感染症等の合併症を発症し、抗生物質を併用した場合には、投与継続の可否を慎重に検討し、投与を継続する場合は特に頻回に検査を実施すること。また、投与終了後も頻回の検査を実施して観察を十分に行うこと。〔相互作用〕の項参照)
- 4)投与中に腎機能障害が発現した場合は、直ちに投与を中止し、腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。
- 5)感染症を合併した患者、高度な意識障害(Japan Coma Scale 100以上)のある患者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので、投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。
- 6)特に高齢者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること。

**3. 相互作用**

**併用注意(併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 (セファゾリンナトリウム、セフォチアム塩酸塩、ピペラシリンナトリウム等)	腎機能障害が増悪するおそれがあるので、併用する場合には頻回に腎機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)	機序は不明であるが、本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎排泄型の抗生物質との併用により、腎臓への負担が増強する可能性が考えられる。

4. 副作用

承認時までの調査(アンプル製剤承認時)

総症例数569例中26例(4.57%)30件の副作用が報告されている。主な副作用は肝機能障害16件(2.81%)、発疹4件(0.70%)等であった。また、臨床検査値の異常変動は569例中122例(21.4%)に認められ、主なものはAST(GOT)上昇7.71%(43/558)、ALT(GPT)上昇8.23%(46/559)等の肝機能検査値異常であった。

\*\*承認後における調査(アンプル製剤再審査終了時)

使用成績調査：3,882例中報告された副作用は431例(11.10%)709件であった。主な副作用は肝障害・肝機能異常160件(4.12%)、AST(GOT)上昇79件(2.04%)、ALT(GPT)上昇59件(1.52%)、LDH上昇34件(0.88%)、γ-GTP上昇33件(0.85%)、ALP上昇24件(0.62%)、腎機能障害22件(0.57%)等であった。製造販売後臨床試験：194例中報告された副作用は20例(10.31%)30件であった。主な副作用は肝障害・肝機能障害5件(2.58%)、不眠症2件(1.03%)、発熱2件(1.03%)等であった。また、臨床検査値の異常変動は194例中52例(26.80%)に認められ、主なものはAST(GOT)上昇17件(8.76%)、ALT(GPT)上昇12件(6.19%)、血清尿酸上昇10件(5.15%)、クレアチニン上昇9件(4.64%)等であった。

小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査：118例中報告された副作用は5例(4.24%)6件であり、主な副作用は肝障害・肝機能異常4件(3.39%)であった。

(1) 重大な副作用

- \*\*1) 急性腎不全(0.27%<sup>注1)</sup>)、ネフローゼ症候群(0.02%<sup>注1)</sup>)：急性腎不全、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査を実施し観察を十分に行うこと。腎機能低下所見や乏尿等の症状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。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- \*\*2) 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.25%<sup>注1)</sup>)、黄疸(頻度不明)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、頻回に肝機能検査を実施し観察を十分に行うこと。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。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- \*\*3) 血小板減少(0.08%<sup>注1)</sup>)、顆粒球減少(頻度不明)：血小板減少、顆粒球減少があらわれることがあるので、頻回に血液検査を実施し観察を十分に行うこと。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。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- \*\*4) 播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.08%<sup>注1)</sup>)：播種性血管内凝固症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や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。
- 5) 急性肺障害(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常を伴う急性肺障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) 横紋筋融解症(頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。
- 7) ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等)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。

(2) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注2)</sup>			発疹、発赤、腫脹、膨疹、痒痒感		紅斑(多形滲出性紅斑等)
血液			赤血球減少、白血球増多、白血球減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、血小板増加、血小板減少		
注射部位			注射部発疹、注射部発赤腫脹		
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇		総ビリルビン値上昇、ウロビリノーゲン陽性、ビリルビン尿		
** 腎臓			BUN上昇、血清尿酸上昇、血清尿酸低下、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇 <sup>注1)</sup>		
** 消化器			嘔気		嘔吐 <sup>注1)</sup>
** その他			発熱、熱感、血圧上昇、血清コレステロール上昇、血清コレステロール低下、トリグリセライド上昇、血清総蛋白減少、CK(CPK)上昇、CK(CPK)低下、血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清カリウム上昇 <sup>注1)</sup>		頭痛 <sup>注1)</sup>

\*\*副作用の頻度はアンプル製剤承認時までの臨床試験に基づき算出した。

\*\*注1) アンプル製剤承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果を含めて頻度を算出した。  
注2) このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に高齢者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

\*\*7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

8. 適用上の注意

投与時：

- 1) 高カロリー輸液、アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと。〔混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。〕
- 2) 抗痙攣薬の注射液(ジアゼパム、フェントインナトリウム等)と混合しないこと。〔白濁することがある。〕

3)カンレノ酸カリウムと混合しないこと。〔白濁することがある。〕

## 9. その他の注意

- 1)本剤投与中あるいは投与後に、脳塞栓の再発又は脳内出血が認められたとの報告がある。
- 2)24時間持続静注によるイヌ28日間投与と毒性試験において、60mg/kg/日以上用量で、四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄(背索)の神経線維変性が観察されたとの報告がある。

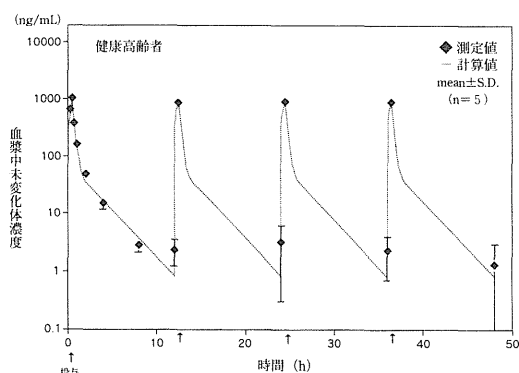
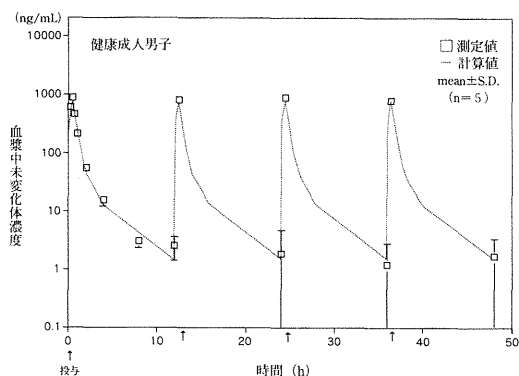
## 【薬物動態】

<参考>ラジカット注30mgの薬物動態

### 1. 血中濃度<sup>1)</sup>

健康成人男子(5例)及び65歳以上の健康高齢者(5例)に本剤を体重1kg当たり0.5mg、30分かけて1日2回2日間反復点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移及び初回投与時の血漿中未変化体濃度推移から求めたパラメータは次のとおりである。

(注)本剤の承認された1回用量は30mgである。



(mean±S.D.)

薬物動態パラメータ	健康成人男子 (5例)	健康高齢者 (5例)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	888±171	1041±106
t <sub>1/2α</sub> (h)	0.27±0.11	0.17±0.03
t <sub>1/2β</sub> (h)	2.27±0.80	1.84±0.17

健康成人男子及び健康高齢者いずれにおいても血漿中未変化体濃度はほぼ同様に消失し、蓄積性は認められなかった。

### 2. 血清蛋白結合率<sup>2)</sup>

エダラボン(5μM及び10μM)のヒト血清蛋白及びヒト血清アルブミンに対する結合率は、92%及び89~91%であった(*in vitro*)。

## 3. 代謝<sup>1)</sup>

健康成人男子及び健康高齢者の血漿中における主代謝物は硫酸抱合体であり、グルクロン酸抱合体も検出された。一方、尿中においては主代謝物はグルクロン酸抱合体であり、硫酸抱合体も認められた。

## 4. 排泄<sup>1)</sup>

健康成人男子及び健康高齢者に本剤を1日2回2日間反復点滴静脈内投与(0.5mg/kg/30分×2回/日)したとき、各回投与12時間までに尿中に未変化体として0.7~0.9%、代謝物として71.0~79.9%が排泄された。

(注)本剤の承認された1回用量は30mgである。

## 【臨床成績】<sup>3-7)</sup>

<参考>ラジカット注30mgの臨床成績

発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者\*を対象に実施した、プラセボ対照の二重盲検群間比較試験において、エダラボン群は神経症候、日常生活動作障害の改善を示した。最終全般改善度における改善率の差は32.8%(95%信頼区間:20.3~45.3%)であり、順位和検定でエダラボン群とプラセボ群の間に有意な差が認められた。この内、発症後24時間以内に投与を開始した患者においては、最終全般改善度における改善率の差は48.2%(95%信頼区間:26.6~69.7%)であった。全症例及び発症後24時間で層別した最終全般改善度(改善以上)は次のとおりである。

	エダラボン群	プラセボ群
全症例		
発症後72時間以内に投与を開始	64.8% (81例/125例)	32.0% (40例/125例)
発症後24時間以内に投与を開始	73.8% (31例/42例)	25.6% (10例/39例)

また、全症例における3ヵ月以内の退院日(入院中の場合は3ヵ月後)に評価した機能予後(modified Rankin Scale)に関し、エダラボン群とプラセボ群の間に順位和検定で有意な差が認められ、「全く症状なし」の率においてエダラボン群がプラセボ群を上回った(エダラボン群:22.3%(27例/121例)、プラセボ群:10.0%(12例/120例))。この内、発症後24時間以内に投与を開始した患者において、「全く症状なし」の率はエダラボン群:34.1%(14例/41例)、プラセボ群:2.9%(1例/35例)であった。

なお、両群とも基礎治療として濃グリセリン・果糖を原則併用している。

上記を含む承認時までの全臨床試験における1回30mg投与症例の全般改善度の改善率(改善以上)は、発症後72時間以内の患者\*においては65.9%(178例/270例)であったが、発症後24時間以内の患者においては70.3%(71例/101例)と効果はより顕著であった。

※ラジカット注30mg開発時の臨床試験は主として発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者を対象に実施された。この全症例を対象にした解析において有効性が認められたが、層別解析の結果、発症後24時間以内に投与を開始した症例において効果がより顕著であったため、承認された用法・用量においては「発症後24時間以内に投与を開始」と設定された。

(注)ラジカット注30mgの承認された用法・用量の抜粋: 発症後24時間以内に投与を開始し、投与期間は14日以内とする。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

ハイドロキシラジカル( $\cdot\text{OH}$ )等のフリーラジカルが虚血に伴う脳血管障害の主要な1因子であることは数多く報告されており、虚血ないし虚血再開通時にはアラキドン酸代謝系の異常亢進等によりフリーラジカルの産生が増加する。このフリーラジカルは細胞膜脂質の不飽和脂肪酸を過酸化することにより細胞膜障害ひいては脳機能障害を引き起こす。

本剤は、フリーラジカルを消去し脂質過酸化を抑制する作用により、脳細胞(血管内皮細胞・神経細胞)の酸化的障害を抑制する。

すなわち、脳梗塞急性期に作用し、脳浮腫、脳梗塞、神経症候、遅発性神経細胞死などの虚血性脳血管障害の発現及び進展(増悪)を抑制することにより脳保護作用を示す。

### 2. 脳梗塞急性期に対する作用

#### (1) 脳神経保護作用<sup>6)</sup>

NAA(N-acetyl aspartate)は特異的生存神経細胞マーカーであり、脳梗塞発症直後より減少し24時間以降障害組織ではほとんど観察されなくなるとされる。脳梗塞急性期患者に本剤を投与し、<sup>1</sup>H-MRS(magnetic resonance spectroscopy)により測定したところ、梗塞巣中心部のNAAは、第28病日においてコントロール群に比し有意に保持されていた。

#### (2) 梗塞周辺領域血流量低下に対する抑制作用<sup>7)</sup>

脳梗塞急性期患者(8例)に本剤を投与し、<sup>133</sup>Xe-SPECT(シングルフォトン断層法)により局所脳血流量を測定したところ、機能予後(modified Rankin Scale)の良好例(5例)では、梗塞周辺領域の局所脳血流量低下に対して抑制作用が認められた。

### 3. 脳虚血モデルに対する脳保護作用<sup>8-13)</sup>

#### (1) 脳浮腫及び脳梗塞抑制作用、神経症候軽減作用

虚血性脳血管障害モデル(ラット)において、虚血後若しくは虚血再開通後の静脈内投与(3 mg/kg)は、脳浮腫及び脳梗塞の進展を抑制し、随伴する神経症候を軽減した。

#### (2) 遅発性神経細胞死抑制作用

前脳虚血再開通モデル(ラット)において、再開通直後の静脈内投与(3 mg/kg)は、遅発性神経細胞死を抑制した。

### 4. フリーラジカル消去作用<sup>8, 9, 14-16)</sup>

#### (1) フリーラジカル消去作用及び脂質過酸化抑制作用(in vitro)

エダラボンは、ハイドロキシラジカル消去作用を示した。また、ハイドロキシラジカルによるリノール酸の過酸化及び脳ホモジネートの脂質過酸化を濃度依存的に抑制した。更に、水溶性及び脂溶性ペルオキシラジカルによる人工リン脂質膜リポソームの脂質過酸化を抑制した。

#### (2) 脳虚血モデルに対するフリーラジカル消去作用

ラット脳虚血モデルに対し脳保護作用を示した用量(3 mg/kg)の静脈内投与は、虚血周辺部位及び虚血再開通部位におけるハイドロキシラジカルの増加を抑制した。

#### (3) フリーラジカルによる血管内皮細胞障害に対する抑制作用(in vitro)

1  $\mu\text{M}$ から15-HPETE (hydroperoxyeicosatetraenoic acid)による培養血管内皮細胞障害を抑制した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

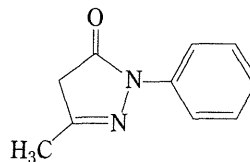
一般名：エダラボン, Edaravone

化学名：3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：174.20

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末。メタノール、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はジエチルエーテルに溶けにくい。

融点：127～131℃

分配係数：17.2[94.5/5.5]

(pH6.0, 1-オクタノール/緩衝液)

## 【取り扱い上の注意】

- 製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているため、プラスチックバッグの外包装は使用直前まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。
- 外包装内に挿入している酸素検知剤の色が、ピンク以外になっている場合は使用しないこと。

## 【包装】

ラジカット点滴静注バッグ30mg：100mL×10袋

## 【主要文献及び文献請求先】

### 1. 主要文献

- 横田慎一 他：臨床薬理 1997；28(3)：693-702
- 山本美奈子 他：薬理と治療 1997；25(Suppl.7)：1755-1763
- 大友英一 他：Ther. Res. 1998；19(4)：1311-1332
- MCI-186脳梗塞急性期研究会：医学のあゆみ 1998；185(11)：841-863
- Otomo, E. et al.：Cerebrovasc. Dis. 2003；15：222-229
- Houkin, K. et al.：J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 1998；7(5)：315-322
- 三森研自 他：Ther. Res. 1998；19(4)：1333-1345
- Mizuno, A. et al.：Gen. Pharmacol. 1998；30(4)：575-578
- Yamamoto, T. et al.：Brain Res. 1997；762：240-242
- Abe, K. et al.：Stroke 1988；19(4)：480-485
- 高松康雄 他：薬理と治療 1997；25(Suppl.7)：1785-1791
- Kawai, H. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997；281(2)：921-927
- Nishi, H. et al.：Stroke 1989；20(9)：1236-1240
- 渡辺俊明 他：薬理と治療 1997；25(Suppl.7)：1691-1698
- Yamamoto, Y. et al.：Redox Rep. 1996；2(5)：333-338
- Watanabe, T. et al.：Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1988；33(1)：81-87

### 2. 文献請求先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター  
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18  
電話 0120-753-280



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社  
大阪市中央区北浜2-6-18

抗けいれん剤

劇薬、向精神薬  
 習慣性医薬品<sup>(※1)</sup>  
 処方せん医薬品<sup>(※2)</sup>

ノーベルバル® 静注用250mg

NOBELBAR® 250mg for Injection  
 (フェノバルピタールナトリウム凍結乾燥製剤)

承認番号	22000AMX02374000
薬価収載	2008年12月
販売開始	2008年12月
国際誕生	2008年10月

貯法：室温保存  
 使用期限：外箱及びバイアルに表示の  
 使用期限内に使用すること

注1) 注意-習慣性あり  
 注2) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

※

- 本剤の成分又はバルピツール酸系化合物に対して過敏症の既往歴のある患者
- 急性間欠性ポルフィリン症の患者 [ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。]
- ポリコナゾール、タダラフィル (アドシルカ) を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

販売名	ノーベルバル 静注用250mg
成分・含量	1バイアル中フェノバルピタールナトリウム 274mg (フェノバルピタールとして250mg)
添加物	なし
剤形・色調	白色の塊又は粉末・凍結乾燥注射剤
pH	9.2~10.2 (1.0gを水10mLに溶解時)
浸透圧比	2.5~2.6 (1.0gを水10mLに溶解時) (生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

新生児けいれん  
 てんかん重積状態

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤は、作用発現が遅く、長時間作用型に属することから、てんかん重積状態の患者では、速効性の薬剤を第一選択とし、本剤は第二選択以降に使用することが望ましい。〔「薬効薬理」の項参照〕

【用法・用量】

新生児けいれん

初回投与：フェノバルピタールとして、20mg/kgを静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し、静脈内に追加投与する。

維持投与：フェノバルピタールとして、2.5~5 mg/kgを1日1回静脈内投与する。

てんかん重積状態

フェノバルピタールとして、15~20mg/kgを1日1回静脈内投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

〈新生児けいれん及びてんかん重積状態〉

意識障害、血圧低下、呼吸抑制があらわれることがあるので、用量調節を適切に行うために、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。また、呼吸抑制があらわれた場合には、直ちに人工呼吸など適切な処置を行うこと。〔「小児等への投与」、「過量投与」の項参照〕

〈新生児けいれん〉

新生児では、5~10分かけて緩徐に投与すること。ただし、患者の状態に応じ、より緩徐に投与することも考慮すること。また、追加投与を行う際には、患者の状態を観察し、初回投与から十分な間隔をあけた上で、実施すること。〔「臨床成績」の項参照〕

〈てんかん重積状態〉

小児及び成人では、10分以上かけて緩徐に投与すること。ただし、100mg/分の投与速度を超えないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 低出生体重児 [これらの症例に対する投与経験が少ない (「小児等への投与」の項参照)。]
- 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- 虚弱者、呼吸機能の低下している患者 [呼吸抑制を起こすことがある。]
- 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者 [本剤の作用が強くなる可能性がある。]
- 心障害のある患者 [血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。]
- 肝障害、腎障害のある患者 [これらの症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。]
- 薬物過敏症の患者
- アルコール中毒のある患者 [中枢抑制作用が増強される。]
- 薬物依存の傾向又は既往歴のある患者 [精神依存及び身体依存を示すことがある。]
- 重篤な神経症の患者 [依存を示すおそれがある。]
- 甲状腺機能低下症の患者 [甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
- 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔「副作用」の項参照〕
- 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。

3. 相互作用

本剤は薬物代謝酵素CYP3A等の誘導作用を有する。<sup>1)</sup>

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※※ ポリコナゾール (アイフェンド) タダラフィル (アドシルカ)	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導作用による。

(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
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルピツール酸誘導体 トランクライザー トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による。
MAO阻害剤		機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	(1)相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2)これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある <sup>注3)</sup> 。	(1)相加的中枢神経抑制作用による。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
バルプロ酸	(1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)バルプロ酸の血中濃度が低下することがある <sup>注3)</sup> 。	(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
クロバザム	(1)本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある <sup>注3)</sup> 。	(1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
イリノテカン <sup>2)</sup>	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
※※主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルジピジン <sup>3)</sup> イマチニブ インジナビル カルバマゼピン サキナビル シクロスボリン タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト <sup>4)</sup> 等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(シアリス)、シルデナフィル、バルデナフィル アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール テオフィリン トロピセトロン パロキセチン <sup>5)</sup> フレカイニド	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること <sup>注3)</sup> 。	
グリセオフルビン		本剤の消化管ぜん動運動亢進作用によるグリセオフルビンの吸収阻害が考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※※ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある <sup>注3)</sup> 。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがあるので、通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の量を調整すること。	
利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等	起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	機序は不明であるが、高用量の本剤は血圧を低下させることがある。
アセトゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミンDの不活性化促進、又はアセトゾラミドによる腎尿管障害、代謝性アシドーシス等が考えられている。
※アセトアミノフェン <sup>6)</sup>	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンミンへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。

注3) 本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

#### 4. 副作用

新生児けいれんを対象として実施された国内臨床試験において安全性を評価した10例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は6例(60%)で、呼吸抑制3例3件(30%)、酸素飽和度低下2例2件(20%)、血圧低下1例1件(10%)、徐脈1例1件(10%)、体温低下1例1件(10%)、気管支分泌増加1例1件(10%)、尿量減少1例1件(10%)であった。(承認時)

##### (1)重大な副作用

※1) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)<sup>7)</sup>、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)<sup>7)</sup>、紅皮症(剥脱性皮膚炎<sup>8)~11)</sup>(頻度不明): 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。<sup>12)</sup>



※2) 過敏症候群(頻度不明)：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、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、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、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。<sup>12)</sup>

3) 依存性(頻度不明)：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の禁断症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

※4) 顆粒球減少、血小板減少(頻度不明)：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※5) 肝機能障害(頻度不明)：AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害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。

※6) 呼吸抑制<sup>13)</sup> (5%以上)：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。

#### (2) その他の副作用

	5%以上	頻度不明
過敏症 <sup>4)</sup>		猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液 <sup>5)</sup>		血小板減少、巨赤芽球性貧血
肝臓 <sup>6)</sup>		AST(GOT)・ALT(GPT)・ $\gamma$ -GTP上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓 <sup>7)</sup>		蛋白尿等の腎障害
精神神経系		眠気、アステリキシス(asterixis)、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下
循環器	血圧低下、徐脈	
消化器		食欲不振
骨・歯		クル病 <sup>8)</sup> 、骨軟化症 <sup>8)</sup> 、歯牙の形成不全 <sup>8)</sup> 、低カルシウム血症
内分泌		甲状腺機能検査値(血清T <sub>4</sub> 値等)の異常
その他	酸素飽和度低下、気管支分泌増加、尿量減少、体温低下	血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 <sup>7)</sup> 、発熱

注4) 投与を中止すること。

注5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注6) 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。

注7) 連用によりあらわれることがある。

注8) 連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与等適切な処置を行うこと。

#### 5. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい(「重要な基本的注意」の項参照)。]

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)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。[妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形<sup>14)~18)</sup>、大動脈縮窄症等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。]

(2) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。

(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(多動、振戦、反射亢進、過緊張等)があらわれることがある。

(4) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。<sup>19)</sup>

(5) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。]<sup>20)、21)</sup>

#### 7. 小児等への投与

本剤の主要代謝系は生後10日~20日に完成するとの報告があることから、特に低出生体重児及び新生児では血中濃度モニタリングを実施することが望ましい。<sup>22)</sup>

#### 8. 過量投与<sup>23)</sup>

##### (1) 症状：

中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度40~45 $\mu$ g/mL以上で眠気、眼振、運動失調が起り、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。

##### (2) 処置：

呼吸管理。炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。

#### 9. 適用上の注意

(1) 本剤は静脈内のみ投与すること。

##### (2) 調製方法

1) 投与に際しては、通常、1バイアルを5mLの注射用又は生理食塩液に溶解する(溶解後の濃度：フェノバルビタールとして50mg/mL)。なお、溶解後は、速やか(6時間以内)に使用すること。

2) 以下に示す注射剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。ドパミン塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム、メナテトレンオン(ビタミンK)、ベクロニウム臭化物、アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、注射用エリスロマイシン(エリスロマイシンラクトビオン酸塩)。

#### 10. その他の注意

(1) ラット新生児への大量反復投与(60mg/kg皮下投与)で、脳の成長が対照群に比較して抑制されたとの報告がある。<sup>24)、25)</sup>

(2) ラット及びマウスに長期間大量投与(ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg)したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。<sup>26)、27)</sup>

(3) 血清免疫グロブリン(IgA、IgG等)の異常があらわれることがある。<sup>28)</sup>

#### 【薬物動態】

##### 薬物血中濃度

本剤を新生児けいれんに対し、初回投与量として20mg/kgを、けいれんがコントロールできない場合は追加投与として同量を、維持投与量として1日1回2.5~5mg/kgを、静脈内投与した。その結果、初回投与量は17.5~20.8mg/kg、追加投与量は20.1mg/kg、維持投与量は2.2~5mg/kgであった。初回投与後2時間における血中濃度(9例)は、22.38 $\pm$ 2.34 $\mu$ g/mL(18.8~25.8 $\mu$ g/mL)；平均 $\pm$ 標準偏差(最小値~最大値)であり、追加投与(初回投与30分後)を実施した1例では42.8 $\mu$ g/mLであった。また、維持投与最終投与前(中止時)の血中濃度(10例)は、27.65 $\pm$ 9.46 $\mu$ g/mL(18.7~45.3 $\mu$ g/mL)であった。<sup>29)</sup>

## 【臨床成績】

### 新生児けいれん

新生児けいれんを有する患児10症例（年齢；平均日齢2.5日（範囲：日齢1～5日）、出生体重；平均2867.7g（範囲：1,144～3,796g）、在胎週数；平均38.23週（範囲：33.1～41.1週）を対象に、本剤の初回投与（けいれんが消失しなかった場合は、初回投与30分後に追加投与を実施）30分後での臨床所見に基づくけいれんの有無を主要評価項目として非対照、非盲検の多施設共同試験を行った結果、全例で「著効」と判定された。なお、追加投与が実施された症例は、1例であり、本症例については、初回投与後30分では、「有効」と判定されたものの、断続的にけいれんが持続したため、追加投与が行われ、追加投与後にけいれんが消失し「著効」と判定された。また、本試験では、6日間の維持投与期間を設定して実施したが、維持投与が実施された9例のうち、2例にけいれんの再発が認められた。また、本剤投与終了後の後観察期では、中止例1例を含む4例にけいれんの再発が認められた。<sup>30)</sup>

### てんかん重積状態

国内では臨床試験を実施していない。

## 【薬効薬理】

本剤は、中枢神経系に作用し、主に網様体賦活系を抑制して、鎮静催眠作用をあらわす。作用の発現は遅く、長時間作用型に分類される。鎮静催眠量以下で電気刺激あるいは薬物によるけいれんを抑制する。<sup>30)～33)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェノバルビタールナトリウム

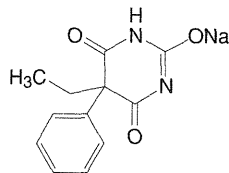
(Phenobarbital Sodium)

化学名：5-Ethyl-5-phenyl-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidinetrione, monosodium salt

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>

分子量：254.22

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテル及びクロロホルムにほとんど溶けない。吸湿性で、湿った空气中に放置するとき、徐々に分解する。水溶液（1.0gを水10mLに溶解時）のpHは9.2～10.2である。

## 【包装】

ノーベルバル静注用250mg 6バイアル

## 【主要文献】

- 1) 岩橋和彦, 他. 臨床精神薬理. 1998; 1(7): 721-727
- 2) Crews KR, et al. Clin Cancer Res. 2002; 8: 2202-2209
- 3) Capewell S, et al. Lancet. 1988; ii: 480-482
- ※4) Holland S, et al. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 231
- 5) Greb WH, et al. Acta Psychiatr Scand. 1989; 80(suppl 350): 95-98
- ※6) Bray GP, et al. Human Experimental Toxicol. 1992; 11: 265-270
- 7) 松本鏡一, 他. 皮膚科の臨床. 1970; 12(11): 973-983
- 8) 富田 齊, 他. 日本小児科学会雑誌. 1987; 91(6): 1465-1471
- 9) 井上正和, 他. 山田赤十字病院雑誌. 1988; 10(10): 100-103
- 10) 尾崎元昭, 他. 皮膚科紀要. 1979; 74(1.2): 51-55
- 11) Sexton DL, et al. J Am Med Assoc. 1941; 116(8): 700-701
- 12) 狩野葉子. アレルギーの臨床. 2001; 21(5): 355-359
- 13) 田代哲男, 他. 精神神経学雑誌. 1986; 88(6): 441-442
- 14) Holmes LB, et al. Arch Neurol. 2004; 61(5): 673-678
- 15) Arpino C, et al. Epilepsia. 2000; 41(11): 1436-1443

- 16) Thakker JC, et al. Indian Pediatr. 1991; 28(1): 73-75
- 17) Anderson RC. J Pediatr. 1976; 89(2): 318-319
- 18) Annegers JF, et al. Birth Defects Orig Artic Ser. 1975; 11(5): 157-160
- 19) Delgado-Escueta AV, et al. Neurology. 1992; 42(Suppl 5): 149-160
- 20) 鈴木喜八郎, 他. 周産期医学. 1979; 9(8): 1259-1264
- 21) 磯部健一, 他. 発達薬理誌. 1992; 5(1): 68-70
- 22) Bhargava VO, et al. Dev Pharmacol Ther. 1988; 11: 8-13
- 23) 山下 衛. 小児科臨床. 1987; 40増: 2923-2936
- 24) Schain RJ, et al. Exper Neurol. 1975; 47: 509-515
- 25) Diaz J, et al. Biol Neonate. 1977; 32: 77-82
- 26) Thorpe E, et al. Food Cosmet Toxicol. 1973; 11: 433-442
- 27) Rossi L, et al. Int J Cancer. 1977; 19: 179-185
- 28) 久野保夫, 他. 小児科臨床. 1978; 31(9): 1681-1684
- 29) 伊藤進, 他. 新生児けいれんに対する臨床試験：医師主導治験 社内資料
- 30) Brunton LL, et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> ed., New York, McGraw-Hill. 2006. 510-511
- 31) 熊谷 洋 監修. 臨床薬理学大系. 第4巻. 東京, 中山書店, 1963, 102-104
- 32) 佐藤公道. 薬局. 1984; 35(1): 81-86
- 33) 第十五改正日本薬局方解説書. 東京, 廣川書店, 2006, C-3492-3498

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アルフレッサ ファーマ株式会社 医薬推進部  
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号  
TEL : 06-6941-0306 FAX : 06-6943-8212

**alfresa**

販売元 **アルフレッサファーマ株式会社**  
大阪市中央区石町二丁目2番9号

製造販売元 **ノーベルファーマ株式会社**  
東京都中央区日本橋小舟町12番地10

製造元 **東洋紡績株式会社**  
大阪市北区堂島浜二丁目2番8号

®：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

A1007-3



\*\*2012年1月改訂(第3版)  
\*2011年11月改訂

日本標準商品分類番号  
871132

抗けいれん剤

劇薬  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

**ホストイン<sup>®</sup> 静注750mg**

(ホスフェニトインナトリウム注射液)

**Fostoin<sup>®</sup> 750mg for Injection**

承認番号	22300AMX00594000
薬価収載	2011年11月
販売開始	2012年1月
国際誕生	1996年8月

貯 法: 2~8℃保存

使用期限: 外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**

1. 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者
2. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕
3. タダラフィル (アドシルカ) を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

**【組成・性状】**

販 売 名	ホストイン静注750mg
成分・含量	1バイアル10mL中に ホスフェニトインナトリウム750mg (ホスフェニトインナトリウム水和物として982.8mg)
添 加 物	トロメタモール121.1mg 塩酸 適量 注射用水
剤形・色調	無色～微黄色澄明の注射液
pH	8.5~9.1
浸透圧比	約1.9 (生理食塩水を1として)

**【効能・効果】**

1. てんかん重積状態
2. 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制
3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法

**【効能・効果に関連する使用上の注意】**

フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に用いる場合には、フェニトインの経口投与により発作がコントロールされているてんかん患者で、一時的にフェニトインの経口投与が不可能となった場合にのみ投与すること。

**【用法・用量】**

通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。

1. てんかん重積状態  
初回投与  
ホスフェニトインナトリウムとして22.5mg/kgを静脈内投与する。投与速度は3mg/kg/分又は150mg/分のいずれか低い方を超えないこと。  
維持投与  
ホスフェニトインナトリウムとして5~7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
2. 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制  
初回投与  
ホスフェニトインナトリウムとして15~18mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。  
維持投与  
ホスフェニトインナトリウムとして5~7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法  
ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの1日投与量の1.5倍量を、1日1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

1. 急速に静脈内投与した場合、心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、用法・用量を遵守すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患、肝障害又は腎障害のある患者等では、通常の投与速度よりも、より緩徐に投与するなど注意すること。〔「慎重投与」の項参照〕
2. 維持投与は、初回投与から12~24時間あけて行うこと。また、本剤を投与しても発作が止まらない場合、他の抗てんかん薬の投与を考慮し、本剤の追加投与はしないこと。〔血漿蛋白との結合部位においてホスフェニトインとフェニトインの置換が生じることにより、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
3. 初回投与、維持投与前には、可能な限り血中フェニトイン濃度を測定し、過量投与とならないよう注意すること。なお、初回投与時に神経症状等が発現した患者では、血中フェニトイン濃度の測定を行うとともに、維持投与速度の減速を考慮すること。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕
4. 経口投与が可能になった場合は速やかに経口フェニトイン製剤に切り替えること。〔国内では、3日間を超えて連用した経験がない。〕
5. 本薬 (ホスフェニトインナトリウムとして) の分子量はフェニトインナトリウムの約1.5倍である。
6. 本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
7. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法における用法は、フェニトイン経口投与時と同じ用法とすること。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕
  - (2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
  - (3) 腎障害のある患者、低アルブミン血症の患者〔血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
  - (4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
  - (5) 薬物過敏症の患者
  - (6) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕
  - (7) 糖尿病の患者〔インスリン非依存型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕
2. 重要な基本的注意
  - (1) 投与に際しては、心電図、血圧、呼吸機能等のバイタルサインのモニタリングを実施するなど、慎重に患者の状態を観察すること。また、意識障害、血圧低下、心抑制、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
  - (2) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
  - (3) 連用する場合には、定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
  - (4) 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など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。
3. 相互作用  
本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素CYP2C9<sup>1)</sup>及び一部CYP2C19<sup>2)</sup>で代謝される。また、CYP3A4及びCYP2B6の誘導作用を有する<sup>3)</sup>。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル (アドシルカ)	タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導による。

(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
ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス		(1)機序は不明である。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
カルバマゼピン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインがこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
チオリダジン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	(1)、(2)機序は不明である。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)機序は不明である。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。 機序は不明である。
ジアゾキシド シスプラチン ピンカアルカロイド ピンクリスチン等		機序は不明である。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オndanセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主にCYP3A4で代謝される薬剤(続き) 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(シアリス) シルденаフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
パロキセチン フレカイニド メキシレチン シクロスポリン		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。また、フェニトインが吸収を阻害する。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム バンクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起すことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	フェニトインのインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	フェニトインによるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	フェニトインの長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノイミンへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。

注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

注3：フェニトインの作用が減弱することがあるので、けいれん等のでんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、フェニトインの血中濃度の上昇に注意すること。

#### 4. 副作用

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した47例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は29例(61.7%)で、主な副作用は、血圧低下8例(17.0%)、眼振4例(8.5%)、ふらつき4例(8.5%)、そう痒症3例(6.4%)、発熱3例(6.4%)、肝機能障害3例(6.4%)、尿蛋白陽性3例(6.4%)であった。(承認時)

##### (1) 重大な副作用

##### 1) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

##### 2) 過敏症候群

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、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候群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、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、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。

##### 3) SLE様症状

SLE様症状(発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等)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。

##### 4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### 5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸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。

##### 6) 間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎(肺臓炎)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

##### 7) 心停止、心室細動、呼吸停止

投与速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。[「禁忌」、「用法・用量」に関連する使用上の注意、「慎重投与」の項参照]

##### 8) 強直発作

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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### 9) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹

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、減量するなど適切な処置を行うこと。

##### 10) 小脳萎縮

長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続したフェニトインの血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的な検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### 11) 横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

##### 12) 急性腎不全、間質性腎炎

急性腎不全、間質性腎炎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。

##### 13) 悪性症候群

悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

分類	頻度	5%以上 (注1)	0.1~5%未満 (注1)	頻度不明 (注2)
過敏症			アレルギー反応	蕁麻疹、中毒性皮疹
感染症				敗血症
血液及びリンパ系			白血球増加症	貧血、白血球減少症
内分泌系				尿崩症
代謝及び栄養			血糖値上昇	低カルシウム血症、アシドーシス
精神神経系	眼振、めまい、ふらつき、傾眠、失調性歩行	頭痛、片頭痛、昏睡、落ち着きのなさ、気分不良、浮遊感、倦怠感、睡眠障害、意識レベル低下、振戦、錯乱状態、失神、協調運動異常、反射亢進、頭蓋内圧上昇、動作緩慢、歩行障害、構語障害、反射減弱、多幸感、感覚鈍麻、神経過敏、うつ病、感情不安定、人格障害、運動過多、ニューロロパシー、ミオクローヌス、錯感覚、不安、嗅覚錯誤、錐体外路障害、伸展性足底反応		脳症、せん妄
眼			複視、弱視	
耳			耳鳴、難聴	聴覚過敏
心及び血管系	血圧低下	心拍数増加、血圧上昇、頻脈、動悸、徐脈、チアノーゼ、不整脈、血管炎	心不全、ショック、心房細動、房室ブロック、播種性血管内凝固、心筋梗塞、血栓症	
呼吸器		呼吸数増加、呼吸数減少、過換気、咳嗽、しゃっくり	呼吸不全、無呼吸、肺炎、慢性閉塞性肺疾患	
胃腸		悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常	嚥下障害	
肝胆道系	肝機能異常	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、胆汁うっ滞	
皮膚及び皮下組織	そう痒症	水疱、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚変色、斑状出血、多汗症、口唇炎	紅斑性皮疹、紅斑、血管浮腫	
筋骨格系		筋痛、関節痛、背部痛、筋力低下、筋痙攣	CK (CPK) 上昇	
腎及び尿路	尿蛋白陽性			乏尿、血尿
全身及び投与局所	発熱	疼痛、浮腫、無力症、胸痛、口渴、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、擦過部位腫脹		多臓器不全、溢血

注1：承認時の国内及び海外の臨床試験成績に基づき記載した。

注2：海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

本剤の初回投与量の減量又は投与速度の減速を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいため、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体でのかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）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。
  - 妊娠中にフェニトインを投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
  - 妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。
  - 妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
  - 本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。
  - 妊娠期間中にフェニトインを投与されたラットの新生児においては、行動発達の抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。
- 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。
  - 妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用してフェニトイン投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。
  - 妊娠中のフェニトイン投与により、血中葉酸低下が生じるとの報告がある。
- 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けること。〔ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

- 症状：
 

本剤を過量投与した症例でそう痒症、眼振、傾眠、運動失調、悪心、嘔吐、耳鳴、嗜眠、頻脈、徐脈、心不全、心停止、低血圧、失神、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、死亡が報告されている。また、フェニトインを過量投与した症例では、上記の事象に加えて、構音障害、眼筋麻痺、振戦、過度の緊張亢進、言語障害、昏睡状態、呼吸障害、血管系の抑制が報告されている。
- 処置：
 

特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析又は血漿交換を考慮すること。

9. 適用上の注意

- 投与経路
 

本剤は静脈内注射にのみ使用すること。
- 調製方法
  - 本剤は、使用直前に適宜希釈すること。
  - 液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。
  - 希釈後の残液は廃棄すること。
- 投与
 

投与にあたっては、投与速度を適切に調節できる方法で行うこと。
- 配合変化
 

本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に30倍（2.5mg/mL）で希釈したとき、室温で8時間、冷所（5～8℃）で24時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液又は維持液に5倍（15mg/mL）で希釈したとき、室温で24時間安定であった。

10. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後2時間は免疫分析法による血中フェニトイン濃度測定を行わないこと。〔ホスフェニトインとフェニトインの交叉反応性のため、血中フェニトイン濃度を過大評価する可能性がある。〕

11. その他の注意

- フェニトイン製剤では、血清免疫グロブリン (IgA, IgG等) の異常があらわれることがある。
- フェニトイン製剤では、経腸栄養剤を投与中の患者で、血中フェニトイン濃度が低下したとの報告がある。
- 5日間を超える投与期間においては、安全性及び有効性の体系的な評価は行われていない。
- 海外で実施された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。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度<sup>4)</sup>

健康成人に本剤750mgを25mg/分又は75mg/分の速度で静脈内投与したときの血漿中の未変化体濃度 (図1)、総フェニトイン濃度 (図2) 及び非結合型フェニトイン濃度 (図3) の推移 (平均±標準偏差)、及びそれぞれの薬物動態パラメータを表1に示す。

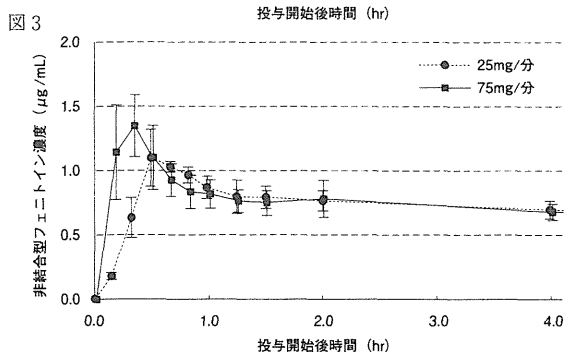
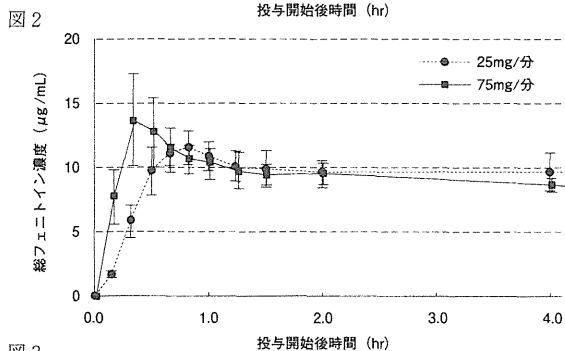
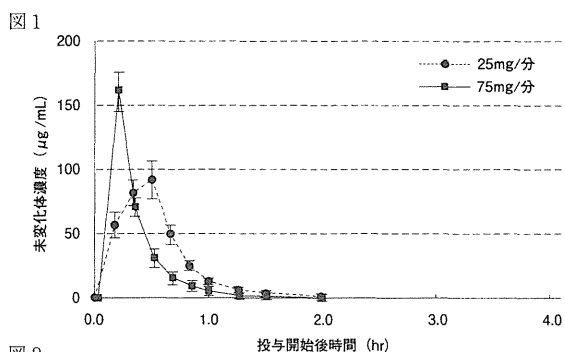


表1 本剤750mgを静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与速度	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>t</sub> (μg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
未変化体	75mg/分	161±15	50.4±4.9	0.17±0.00	0.30±0.07
	25mg/分	90±15	56.1±6.3	0.53±0.07	0.28±0.04
総フェニトイン	75mg/分	13.7±3.5	283±33	0.33±0.00	16.5±1.8
	25mg/分	11.8±1.2	290±59	0.75±0.09	15.7±3.9
非結合型フェニトイン	75mg/分	1.33±0.24	19.8±1.3	0.30±0.08	16.4±2.2
	25mg/分	1.14±0.16	19.9±3.8	0.53±0.07	17.3±3.5

(平均±標準偏差)

健康成人に本剤375mg (10名、平均体重64.5kg) 及びフェニトインナトリウム注射液250mg (10名、平均体重63.9kg) を、それぞれ30分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。

表2 本剤375mg及びフェニトインナトリウム注射液250mgを30分間で静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与薬剤	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>t</sub> (μg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
総フェニトイン	本剤	5.97±0.70	104±27	0.82±0.17	12.6±2.9
	PHT	7.60±1.99	118±32	0.45±0.11	16.0±3.8
非結合型フェニトイン	本剤	0.46±0.08	5.36±1.72	0.77±0.16	15.9±3.8
	PHT	0.55±0.16	6.93±2.45	0.43±0.09	17.7±5.5

PHT: フェニトインナトリウム注射液

(平均±標準偏差)

### 2. 血漿蛋白結合率<sup>5)</sup>

日本人患者における血漿中フェニトインの蛋白結合率は85.7~88.1%であり、年齢により大きな差異は認められなかった。

### 3. ジアゼパムとの併用 (外国人)<sup>6-8)</sup>

健康成人9名 (平均体重77.2kg) を対象に本剤 (1.125mg) とジアゼパム (10mg) を静脈内に併用投与した時、血漿中フェニトインのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>t</sub>は、ジアゼパム非併用時と比較してそれぞれ7.8%及び1.8%減少した。一方、血漿中ジアゼパムのC<sub>max</sub>は、本剤非併用時と比較して10%減少し、AUC<sub>t</sub>は16%増加した。

### 4. 肝機能障害及び腎機能障害患者の薬物動態 (外国人)<sup>9)</sup>

健康成人、肝硬変患者及び腎不全患者各4例に、本剤375mg (投与速度12.5mg/分) を投与したときの血漿中総フェニトインの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

パラメータ	健康成人	肝硬変	腎不全
C <sub>max</sub> (μg/mL)	4.20±0.62	4.41±1.33	4.59±1.20 <sup>a</sup>
t <sub>1/2</sub> (h)	21.3±4.8	26.5±11.2	17.6±5.0
AUC <sub>t</sub> (μg·h/mL)	62.2±9.4	50.4±11.1	59.9±17.4

a: n=3, (平均±標準偏差)

### 5. 代謝酵素

本剤投与後に、アルカリホスファターゼによりフェニトインの他、ホルムアルデヒド及びリン酸塩が生成し、ホルムアルデヒドはすみやかにギ酸塩に変化する。フェニトインは、主としてCYP2C9により代謝を受け<sup>1)</sup>、また一部CYP2C19によっても代謝を受ける<sup>2)</sup>。

### 6. 代謝及び排泄 (外国人)<sup>10,11)</sup>

本剤投与後、体内でホスフェニトインは2時間以内にフェニトインにはほぼ完全に変換され、フェニトインは、肝で主として5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (p-HPPH) 及びそのグルクロン酸抱合体に代謝され、尿中に排泄される。尿中には未変化体のホスフェニトインは検出されず、フェニトインは投与量の2%未満であった。

## 【臨床成績】

### 国内における第Ⅲ相試験 (非盲検試験)<sup>5)</sup>

#### 1. てんかん重積状態

てんかん重積状態の患者26例を対象に、非盲検下で、本剤18又は22.5mg/kgを3mg/kg/分 (150mg/分を超えない) の速度で静脈内投与 (初回投与) し、必要な場合には1日1~2回、5又は7.5mg/kgを1mg/kg/分の速度で維持投与した。初回投与日における本剤投与前後、初回投与前後2日間での発作消失又は50%以上の発作回数減少を認めた症例の割合は、それぞれ64.0% (16/25例) 及び65.4% (17/26例) であった。

#### 2. 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制

脳外科手術又は頭部外傷の患者21例を対象に、非盲検下で、本剤15又は18mg/kgを1mg/kg/分の速度で静脈内投与 (初回投与) し、必要な場合には1日1~2回、5又は7.5mg/kgを1mg/kg/分の速度で維持投与した。初回投与前後7日間において、14/21例においては投与前後ともにてんかん発作は認められず、6/21例ではてんかん発作の消失又は減少が認められた。また、投与前にてんかん発作が認められなかった1例において、本剤投与後にてんかん発作の発現が認められた。

## 【薬効薬理】

ホスフェニトインは、生体内でアルカリホスファターゼにより活性化代謝物（フェニトイン）に加水分解されるプロドラッグである。フェニトインはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やベンテトラゾールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する<sup>12-15</sup>。

また、フェニトインは神経膜を安定化し<sup>16</sup>、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation (PTP) を抑制する<sup>17</sup>。

これらのことから、フェニトインの抗けいれん作用は、けいれん閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりを阻止することによるものと考えられている<sup>15, 18</sup>。

フェニトインをマウスに静脈内投与すると、最大けいれん抑制作用は約30分後にピークとなり、その値は1.5時間持続し、以降徐々に減少する<sup>19</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホスフェニトインナトリウム水和物

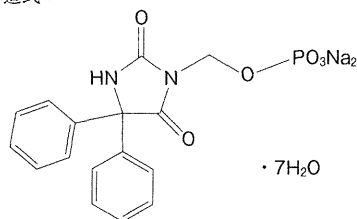
(Fosphenytoin Sodium Hydrate)

化学名：Disodium (2,5-dioxo-4,4-diphenylimidazolidin-1-yl) methyl phosphate heptahydrate

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P·7H<sub>2</sub>O

分子量：532.34（無水物として406.24）

構造式：



性状：ホスフェニトインナトリウム水和物は白色～微黄色の固体である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

## 【包装】

ホストイン静注750mg 2バイアル

## 【主要文献】

	文献請求番号
1) Veronese ME, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1991;175:1112-8	FOS-0001
2) Bajpai M. Drug Metab Dispos. 1996;24:1401-3	FOS-0002
3) Faucette SR, et al. Drug Metab Dispos. 2004;32:348-58	FOS-0003
4) 社内資料：第I相試験（臨床薬物動態試験）	FOS-0004
5) 社内資料：第III相試験（安全性、有効性及び薬物動態の検討）	FOS-0005
6) Hussey EK, et al. Pharm Res. 1988;S-214 (PP1463)	FOS-0006
7) Hussey EK, et al. Pharmacotherapy. 1989 ACCP ABSTRACTS:195-6 (151E, 152E)	FOS-0007
8) Hussey EK, et al. Pharm Res. 1990;7:1172-6	FOS-0008
9) Aweeka F, et al. Am Soc Clin Pharm Ther. 1989:152 (PIIK-2)	FOS-0009
10) 社内資料：漸増投与臨床薬物動態試験 (RR744-00086)	FOS-0010
11) 社内資料：フェニトイン対照臨床薬物動態試験 (RR744-00152)	FOS-0011
12) Swinyard EA. J Am Pharm Assoc Sci. 1949;38:201-4	FOS-0012
13) Swinyard EA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1952;106:319-30	FOS-0013
14) Goodman LS, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1953;108:168-76	FOS-0014
15) Rall TW & Schleifer LS. GOODMAN & GILMAN'S The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. Pergamon Press. 1990:436-62	FOS-0015
16) Korey SR. Proc Soc Exp Biol Med. 1951;76:297-9	FOS-0016
17) Esplin DW. J Pharmacol Exp Ther. 1957;120:301-23	FOS-0017
18) Toman JEP. Neurology. 1951;1:444-60	FOS-0018
19) Ensor CR, et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1959;100:133-5	FOS-0019

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン  
フリーダイヤル 0120-419-497

販売元

**エーザイ株式会社**

東京都文京区小石川4-6-10

製造販売元

**ノーベルファーマ株式会社**

東京都中央区日本橋小舟町12番地10

© :ノーベルファーマ株式会社 登録商標  
E1201-3

CODE D1-T-FOS103



# ガバペン<sup>®</sup>シロップ5%

## GABAPEN<sup>®</sup> Syrup

### ガバペンチンシロップ

貯法：2～8℃

使用期限：最終年月をラベル、外箱等に記載

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	22300AMX00608
薬価収載	2011年9月
販売開始	2011年10月
国際誕生	1993年2月

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

販売名	ガバペンシロップ5%
成分・分量 [1 mL中]	ガバペンチン50 mg
添加物	濃グリセリン、キシリトール、香料
剤形	シロップ剤
外観/におい	無色～微黄色澄明の液/芳香を有する
pH	5.8～7.8

## 【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、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200 mg～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400 mgまでとする。

通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kg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、3～4歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕
- (2)投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、投与初期においては眠気、ふらつき等の発現に十分注意しながら用量を調節すること。
- (3)1日3回投与の場合に、各投与間隔は12時間を超えないものとする。
- (4)本剤の投与を中止する場合には、最低1週間かけて徐々に減量すること。〔症状が悪化するおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (5)腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与  
腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。〔「薬物動態」の項参照〕

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥60	30～59	15～29	5～14	
1日投与量 (mg/日)	600～2400	400～1000	200～500	100～200	
投与量	初日	1回200 mg 1日3回	1回200 mg 1日2回	1回200 mg 1日1回	1回200 mg 1日1回
	維持量	1回400 mg 1日3回	1回300 mg 1日2回	1回300 mg 1日1回	1回300 mg 2日1回 (クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回200 mg 2日に1回を考慮する) <sup>注1)</sup>
最高投与量	1回800 mg 1日3回	1回500 mg 1日2回	1回500 mg 1日1回	1回200 mg 1日1回 (クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回300 mg 2日に1回を考慮する) <sup>注2)</sup>	

注1：シロップ剤では、1回150 mg 1日1回（クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回75 mg 1日1回を考慮する）の投与も考慮できる。

注2：シロップ剤では、クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者において、1回150 mg 1日1回投与も考慮できる。

## (6)血液透析を受けている成人患者に対する本剤の投与

血液透析を受けている成人患者に本剤を投与する際、クレアチニンクリアランスが5 mL/min以上の場合には、上記の投与量に加え、血液透析を実施した後に本剤200 mgを追加投与する。また、クレアチニンクリアランスが5 mL/min未満の場合には、初日に200 mgを単回投与したのち、血液透析を実施した後に本剤1回200、300又は400 mgを追加投与する（それぞれクレアチニンクリアランス60 mL/min以上の患者における1回400、600又は800 mg 1日3回投与に相当）。なお、ここで示している用法・用量は、48時間ごとに4時間血液透析した場合の成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。〔「薬物動態」の項参照〕

## (7)腎機能障害のある小児患者及び透析を受けている小児患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない〔使用経験はない〕。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕
- (2)高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1)運用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、最低1週間をかけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

(2)本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。

(3)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

(4)本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「その他の注意」の項参照〕

### 3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）〔「薬物動態」の項参照〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 (水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム)	同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度(C <sub>max</sub> )が17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)が20%低下したり、制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。	機序不明
モルヒネ	ガバペンチンのC <sub>max</sub> が24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある <sup>9)</sup> 。傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより、消化管運動が抑制され本剤の吸収が増加したと考えられる。

### 4. 副作用

成人：承認時まで国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験において257例に本剤が投与された。うち140例は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ397例であった。のべ397例中235例(59.2%)に副作用が、387例中78例(20.2%)に臨床検査値異常変動が認められた。

主な副作用は、傾眠(33.5%)、浮動性めまい(15.9%)、頭痛(8.6%)、複視(5.0%)、倦怠感(3.8%)等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。主な臨床検査値異常変動は、CK(CPK)増加(5.2%)、サイロキシン減少(4.4%)、抗核因子陽性(3.4%)、白血球数減少(3.1%)等であった。

小児：承認時まで国内第Ⅲ相試験において89例に本剤が投与された。うち65例は国内第Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ154例であった。3～15歳の幼児及び小児患者のべ154例中60例(39.0%)に副作用が、154例中3例(1.9%)に臨床検査値異常変動が認められた。

主な副作用は、傾眠(27.3%)、痙攣(2.6%)、食欲亢進(1.9%)、流涎過多(1.9%)、発疹(1.9%)等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。臨床検査値異常変動は、Al-P増加(1.3%)、白血球数増加(0.6%)であった。

#### (1)重大な副作用

1)急性腎不全(頻度不明<sup>(注)</sup>)：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明<sup>(注)</sup>)：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)薬剤性過敏症症候群(頻度不明<sup>(注)</sup>)：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ため、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

4)肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明<sup>(注)</sup>)：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	3%以上	3%未満	頻度不明 <sup>(注)</sup>
精神・神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック	運動障害、幻覚、ミオクローヌス
眼	複視	眼振、眼の異常感、霧視	弱視、視覚異常
皮膚		脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒	多形紅斑
消化器		悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進	
血液		白血球数減少、白血球数増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数増加、単球数増加、好酸球数増加、血小板数減少	
循環器		高血圧、動悸	
泌尿・生殖器		尿失禁、尿蛋白増加、勃起機能不全	
肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、Al-P増加、γ-GTP増加	
その他	CK(CPK)増加、サイロキシン減少、抗核因子陽性	倦怠感、関節痛、胸痛、発熱、無力症、顔面浮腫、回転性めまい、呼吸困難、背部痛、体重増加、鼻炎、耳鳴、異常歩行、LDH増加、尿酸減少、血糖増加、血糖減少、転倒・転落、鼻咽頭炎	血管浮腫、浮腫、肺炎

注：自発報告のため頻度不明

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験で、胎児・出生児に骨化遅延(マウス)、尿管拡張・腎盂拡張(ラット)、着床後胚死亡率の増加(ウサギ)が報告されている。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト乳汁中へ移行することが認められている<sup>9)</sup>。〕

#### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内臨床試験において使用経験はない)。なお、外国で実施された3～12歳の幼児及び小児患者を対象とした臨床試験では、本剤投与時の感情不安定、敵意、運動過多及び思考障害の発現率がプラセボ群と比較して、有意に高かったと報告されている。

#### 8. 過量投与

##### (1)症状

外国においてガバペンチンを49gまで経口投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は、浮動性めまい、複視、不明瞭発語、傾眠状態、嗜眠、軽度の下痢である。

##### (2)処置

対症療法を行う。これまでの例では血液透析を実施することなく回復した症例も報告されているが、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。また、重度の腎障害患者に対しても、血液透析の実施を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕

9. その他の注意

- (1)海外で実施された本剤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1000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1000人あたり2.4人多いと計算されている。
- (2)外国において、本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。突然死の頻度は、てんかん患者における推定値の範囲内であった。
- (3)非臨床薬物動態試験において、本薬はラット、マウス、サルの水晶体に投与後10～12時間以上わたって分布したが、投与120時間後に水晶体から消失することがラットで確認され（マウス、サルでは消失時間を検討しなかった）、ラット及びサルの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より有意に高く、12週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では3.7%に対し、本剤1200 mg/日群で11.6%、1800 mg/日群で7.3%、長期投与では5.7%であり、12週間投与の外国臨床試験のプラセボ群では6.2%に対し、本剤600 mg/日から1800 mg/日投与群で9.5%から29.6%、長期投与では17.3%であった。
- (4)がん原性試験（2年間経口投与）において、ラットの雄のみに2000 mg/kg/日（最大臨床用量2400 mg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の11倍に相当）で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は1000 mg/kg/日（最大臨床用量2400 mg/日におけるヒト全身曝露量の7倍に相当）で発生の増加は認められず、また、雌のラット及び雌雄マウスでは発がん性は認められなかった。
- (5)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。
- (6)幼若ラットの7週間投与試験において、雄の2000 mg/kg/日で前立腺、雌の1000 mg/kg/日以上で副腎の発育抑制が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

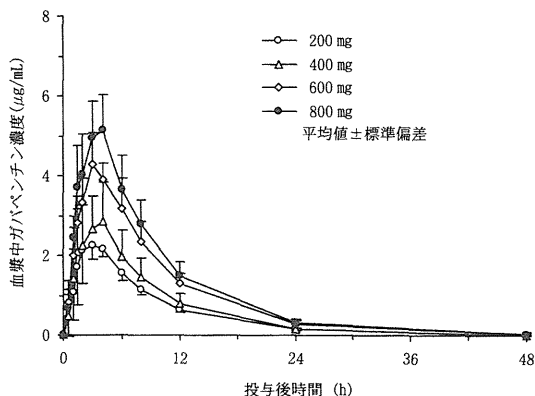
(1)成人

1) 単回投与<sup>9)</sup>

健康成人に、ガバペンチン200、400、600及び800 mg（各投与量6例）を空腹時に単回経口投与した時、投与後約3時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は6～7時間であった。

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
200	2.48 (21.4)	22.64 (10.3)	3.0 (30.0)	6.47 (43.0)
400	2.94 (30.8)	27.20 (27.8)	3.1 (35.5)	6.67 (27.3)
600	4.31 (16.3)	44.12 (14.4)	3.0 (20.0)	6.13 (21.9)
800	5.23 (16.6)	52.33 (17.5)	3.3 (30.3)	6.99 (25.8)

各投与量6例、平均値（変動係数%）  
 C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度  
 AUC<sub>0-∞</sub>：血漿中濃度-時間曲線下面積  
 T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間  
 T<sub>1/2</sub>：血漿中濃度半減期



2) 反復投与<sup>5,6)</sup>

健康成人（各投与量6例）にガバペンチンを1回600及び800 mg 1日3回6日間反復経口投与した時、投与後2日までに定常状態に達し、最終投与後の消失半減期の平均値（変動係数%）はそれぞれ5.38時間（11.9）及び5.87時間（12.3）であった。

(2)小児

1) 単回投与（外国試験）

1ヵ月～12歳の健康な小児に、ガバペンチン約10 mg/kgを単回経口投与した時、5歳未満の小児におけるAUC<sub>0-∞</sub>は5歳以上と比較して約30%低かった。

	5歳未満 27例	5歳以上 21例
C <sub>max</sub> (μg/mL)	3.74 (33.5)	4.52 (26.5)
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	25.6 (40.4)	36.0 (26.1)
T <sub>max</sub> (h)	2.1 (40.6)	2.5 (36.8)
T <sub>1/2</sub> (h)	4.3 (39.2)	4.7 (12.9)

平均値（変動係数%）  
 C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度  
 AUC<sub>0-∞</sub>：血漿中濃度-時間曲線下面積  
 T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間  
 T<sub>1/2</sub>：血漿中濃度半減期

2. 食事の影響<sup>7)</sup>

アジア人健康成人26例において、絶食時及び食後にガバペンチン200 mgをシロップ剤として単回経口投与した時、絶食時及び食後投与後のAUC<sub>0-∞</sub>に差は認められなかった。絶食時と比較してC<sub>max</sub>及びT<sub>max</sub>の平均値はそれぞれ16%低下及び1.6時間延長した。

3. 分布

健康成人（外国人）12例を対象にガバペンチン150 mgを静脈内単回投与した時の分布容積の平均値（変動係数%）は、57.7 L（10.9）であり、ほぼ体水分量と一致した<sup>9)</sup>。ガバペンチンは血球にも移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.83であった<sup>9)</sup>。

てんかん患者（外国人）において、定常状態の投与前値（トラフ値）ではガバペンチンの脳脊髄液中濃度/血漿中濃度が約20%であった<sup>10)</sup>。

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

4. 代謝

ガバペンチンは、ほとんど代謝を受けない<sup>8,9)</sup>。ガバペンチンは、薬物代謝酵素を誘導しない<sup>12)</sup>。

*in vitro*試験において、ガバペンチン171 μg/mL（1 mM、3600 mg/日投与時の定常状態のC<sub>max</sub>の約16倍）でCYP2A6にわずかな阻害（14～30%）が認められた。CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対する阻害は認められなかった<sup>13)</sup>。

5. 排泄

健康成人（外国人）12例を対象に、ガバペンチン150 mgを静脈内単回投与した時の全身クリアランスの平均値（変動係数%）は、116.2 mL/min（9.9）で、糸球体ろ過速度と一致した。この時の未変化体の尿中排泄率はほぼ100%であった<sup>9)</sup>。

健康成人（各投与量6例）にガバペンチンを空腹時に単回経口投与した時の尿中排泄率の平均値（変動係数%）は、投与量200、400、600及び800 mgで、それぞれ70.1（11.0）、42.1（30.2）、46.4（14.7）及び41.2%（15.5）であった<sup>9)</sup>。

健康成人（各投与量6例）に、ガバペンチンを1回600及び800 mg 1日3回反復経口投与したところ、累積尿中排泄率は投与後2日までにほぼ一定となった<sup>5,6)</sup>。

6. 相互作用（外国人データ）

(1)制酸剤<sup>1)</sup>

健康成人16例を対象に制酸剤（水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウムを含有）及びガバペンチン（400 mg）を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ17及び20%減少した。ガバペンチンを制酸剤投与前2時間に投与した時のガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ12及び19%減少した。ガバペンチンを制酸剤投与後2時間に投与した時のガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ5及び11%減少した。

(2)フェニトイン<sup>11)</sup>

フェニトイン単剤療法中のてんかん患者8例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400 mg 1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<sup>15)</sup>

カルバマゼピン単剤療法中でのんかん患者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<sup>16)</sup>

バルプロ酸単剤療法中でのんかん患者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漿中濃度（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<sup>17)</sup>

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<sup>2)</sup>

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<sub>max</sub>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<sup>18)</sup>

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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>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<sup>19)</sup>

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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>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）<sup>20)</sup>

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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>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<sup>21)</sup>

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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>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、この差は臨床問題となる差ではないと考えられた。

## 7. 腎機能障害患者（成人）

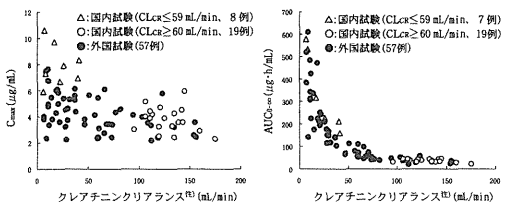
(1)腎機能の異なる被験者20例（外国人）を対象に、ガバペンチン400 mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に従って消失半減期が延長しAUC<sub>0-∞</sub>が増加した<sup>22)</sup>。

クレアチニンクリアランス	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>r</sub> (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<sub>r</sub>：腎クリアランス

(2)腎機能の異なる被験者8例（クレアチニンクリアランス：5.50～41.4 mL/min）を対象に、ガバペンチン400 mgを単回経口投与し、国内健康成人男性被験者（クレアチニンクリアランス≥60 mL/min）を対象とした薬物動態試験（19例）及び外国における腎機能の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験の結果（クレアチニンクリアランス≥5 mL/min、57例）と合わせて評価した。国内試験における腎機能低下者（クレアチニンクリアランス≤59 mL/min）のC<sub>max</sub>は、外国試験と比較して高い傾向を示したが、AUC<sub>0-∞</sub>は外国試験と類似した。



CLCR：クレアチニンクリアランス

注：クレアチニンクリアランスは、24時間クレアチニンクリアランスを用いた。ただし国内健康成人男性被験者（クレアチニンクリアランス≥60 mL/min）を対象とした薬物動態試験のデータに関しては、Cockcroft and Gaultの換算式を用いた。

(3)腎機能障害のある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<sup>23)</sup>より算出した腎機能障害患者（CL<sub>cr</sub>：5～59 mL/min）に〔用法・用量に関連する使用上の注意〕に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移（腎機能のみを変動要因としたシミュレーション）は、CL<sub>cr</sub>が5 mL/minの被験者ではCL<sub>cr</sub>60～120 mL/minの被験者に投与した時よりも高い傾向が認められたが、それ以外の腎機能障害の患者ではCL<sub>cr</sub>が60～120 mL/minの被験者に投与した時とほぼ一致した。

## 8. 血液透析患者（成人）

(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<sup>24)</sup>。

(2)週3回の血液透析を受けている日本人でんかん患者1例（CL<sub>cr</sub>=7.49 mL/min）にガバペンチンを1回300 mg 1日2回投与したときの血漿中ガバペンチン濃度の実測値は、母集団薬物動態モデルより算出した予測値と比較して高かった<sup>25)</sup>。

(3)血液透析を受けている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<sup>23)</sup>及び透析クリアランス（142 mL/min）より算出した透析患者に〔用法・用量に関連する使用上の注意〕に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移（腎機能のみを変動要因としたシミュレーション）は、CL<sub>cr</sub>が60～120 mL/minの被験者に投与した時とほぼ一致した。

## 9. 高齢者（外国人データ）<sup>26)</sup>

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。

## 10. 生物学的同等性<sup>27)</sup>

アジア人健康成人26例にガバペンチン200 mg（シロップ又は錠）を空腹時単回投与したとき、ガバペンチンの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。ガバペンシロップ200 mgとガバペン錠200 mgは生物学的に同等であることが確認された。

