＊ 2026 年 10 月改訂（第 3 版）
2024 年 4 月改訂（第 2 版）
貯法：室温保存
有効期間：3 年
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
871190

	承認番号	販売開始
OD 錠 25mg	30300AMX00391000	2021 年 12 月
OD 錠 75mg	30300AMX00392000	2021 年 12 月
OD 錠 150mg	30300AMX00393000	2021 年 12 月

疼痛治療剤（神経障害性疼痛・線維筋痛症）
プレガバリン口腔内崩壊錠

プレガバリンOD錠25mg「TCK」
プレガバリンOD錠75mg「TCK」
プレガバリンOD錠150mg「TCK」

PREGABALIN　OD Tablets「TCK」

2. 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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	有効成分（1 錠中）	添加剤
プレガバリンOD錠25mg「TCK」	プレガバリン 25mg	D-マンニトール、硬化油、クロスポビドン、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、スクラロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、香料
プレガバリンOD錠75mg「TCK」	プレガバリン 75mg	
プレガバリンOD錠150mg「TCK」	プレガバリン 150mg	

3.2 製剤の性状

販売名	外形			色調 剤形
	直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）	
プレガバリンOD 錠 25mg「TCK」	6.0	2.9	75	白色 素錠
プレガバリンOD 錠 75mg「TCK」	8.3	4.7	225	白色 素錠
プレガバリンOD錠150mg「TCK」	10.5	5.9	450	白色 素錠 （割線入り）

4. 効能又は効果
○神経障害性疼痛
○線維筋痛症に伴う疼痛

5. 効能又は効果に関連する注意
〈線維筋痛症に伴う疼痛〉
線維筋痛症の診断は、米国リウマチ学会の分類（診断）基準等の国際的な基準に基づき慎重に実施し、確定診断された場合にのみ投与すること。

6. 用法及び用量
〈神経障害性疼痛〉
通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300mg まで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 600mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。

〈線維筋痛症に伴う疼痛〉
通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300mg まで漸増した後、300 ～ 450mg で維持する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 450mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の投与を中止する場合には、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量すること。[8.2 参照]
7.2 腎機能障害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。また、血液透析を受けている患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた 1 日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。複数の用量が設定されている場合には、低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合に増量すること。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、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。[9.2 ,9.8.1 ,16.6.2 参照]
〈神経障害性疼痛〉

クレアチニンクリアランス（mL/min）	≧60	≧30-＜60	≧15-＜30	＜15	血液透析後の補充用量注）
1 日投与量	150~600mg	75~300mg	25~150mg	25~75mg	
初期用量	1回75mg 1日2回	1回25mg 1日3回 又は 1回75mg 1日1回	1回25mg 1日1回 もしくは2回 又は 1回50mg 1日1回	1回25mg 1日1回	25又は 50mg
維持量	1回150mg 1日2回	1回50mg 1日3回 又は 1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回	1回25又は 50mg 1日1回	50又は 75mg
最高投与量	1回300mg 1日2回	1回100mg 1日3回 又は 1回150mg 1日2回	1回75mg 1日2回 又は 1回150mg 1日1回	1回75mg 1日1回	100又は 150mg

注）2 日に 1 回、本剤投与 6 時間後から 4 時間血液透析を実施した場合のシミュレーション結果に基づく。

〈線維筋痛症に伴う疼痛〉

クレアチニンクリアランス（mL/min）	≧60	≧30-＜60	≧15-＜30	＜15	血液透析後の補充用量注)
1日投与量	150~450mg	75~225mg	25~150mg	25~75mg	
初期用量	1回75mg 1日2回	1回25mg 1日3回 又は 1回75mg 1日1回	1回25mg 1日1回 もしくは2回 又は 1回50mg 1日1回	1回25mg 1日1回	25又は 50mg
維持量	1回150mg 1日2回	1回50mg 1日3回 又は 1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回	1回25又は 50mg 1日1回	50又は 75mg
維持量（最高投与量）	1回225mg 1日2回	1回75mg 1日3回	1回100 もしくは 125mg 1日1回 又は 1回75mg 1日2回	1回50又は 75mg 1日1回	75又は 100mg

注）2日に1回、本剤投与6時間後から4時間血液透析を実施した場合のシミュレーション結果に基づく。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与によりめまい、傾眠、意識消失等があらわれ、自動車事故に至った例もあるので、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。[11.1.1 参照]

＊8.2 本剤の急激な投与中止により、不眠、悪心、頭痛、下痢、不安及び多汗症等の離脱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、少なくとも1週間以上かけて、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。[7.1 参照]

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

8.4 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ので、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[15.2.2 参照]

〈神経障害性疼痛〉

8.5 本剤による神経障害性疼痛の治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行い、本剤を漫然と投与しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度のうっ血性心不全の患者

心血管障害を有する患者において、うっ血性心不全があらわれることがある。[11.1.2 参照]

＊9.1.2 血管性浮腫の既往がある患者

[11.1.5 参照]

9.1.3 薬物依存の傾向のある患者又は既往歴のある患者、精神障害のある患者

依存の兆候がないかを観察し、慎重に投与すること。[15.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

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。本剤は主として未変化体が尿中に排泄されるため、血漿中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなるおそれがある。[7.2 ,9.8.1 ,16.6.2 参照]

＊9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で、胎児異常（低体重、限局性浮腫の発生率上昇、骨格変異、骨化遅延等）、出生児への影響（体重低下、生存率の低下、聴覚性驚愕反応の低下、発育遅延、生殖能に対する影響等）が報告されている[1)]。

9.5.2 本剤を投与した妊婦から出生した新生児において、新生児薬物離脱症候群が報告されている。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。本剤はヒト母乳中への移行が認められている[2)]。[16.6.4 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。幼若ラットでは本薬の感受性が高く、最大臨床用量（600mg/日）と同等の曝露において、中枢神経症状（自発運動亢進及び歯ぎしり）及び成長への影響（一過性の体重増加抑制）が報告されている。また、最大臨床用量の2倍を超える曝露で聴覚性驚愕反応の低下が、約5倍の曝露で発情休止期の延長が報告されている[3)]。

9.8 高齢者

9.8.1 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。腎機能が低下していることが多い。[7.2 ,9.2 ,16.6.2 参照]

9.8.2 めまい、傾眠、意識消失等により転倒し骨折等を起こした例がある。[11.1.1 参照]

＊10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 オピオイド系鎮痛剤	呼吸不全、昏睡がみられたとの報告がある。	機序不明
オキシコドン ロラゼパム アルコール（飲酒）	認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。	相加的な作用による
＊血管性浮腫を引き起こす薬剤（アンジオテンシン変換酵素阻害薬等）	血管性浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管性浮腫（顔面、口、頸部の腫脹など）を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明
末梢性浮腫を引き起こす薬剤（チアゾリジン系薬剤等）	チアゾリジン系薬剤と本剤の併用により末梢性浮腫を発症するリスクが高まるおそれがある。また、チアゾリジン系薬剤は体重増加又は体液貯留を引き起こし、心不全が発症又は悪化することがあるため、本剤と併用する場合には慎重に投与すること。	機序不明

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 めまい（20%以上）、傾眠（20%以上）、意識消失（0.3%未満）

めまい、傾眠、意識消失があらわれ、転倒し骨折等に至ったとの報告がある。[8.1 ,9.8.2 参照]

11.1.2 心不全（0.3%未満）、肺水腫（頻度不明）

心不全のリスクがある患者では、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。[9.1.1 参照]

11.1.3 **横紋筋融解症**（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.4 **腎不全**（0.1% 未満）

＊11.1.5 **血管性浮腫**（頻度不明）

血管性浮腫等の過敏症があらわれることがある。[9.1.2 参照]

11.1.6 **低血糖**（0.3% 未満）

脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、意識障害等の低血糖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。

11.1.7 **間質性肺炎**（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑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。

11.1.8 **ショック**（頻度不明）、**アナフィラキシー**（0.1% 未満）

11.1.9 **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）、**多形紅斑**（頻度不明）

11.1.10 **劇症肝炎**（頻度不明）、**肝機能障害**（0.4%）

劇症肝炎、AST、ALT 上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 **その他の副作用**

	1% 以上	0.3% 以上 1% 未満	0.3% 未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	—	好中球減少症、白血球減少症	血小板減少症	—
代謝及び栄養障害	—	食欲不振、食欲亢進、高脂血症	高血糖	—
精神障害	不眠症	錯乱、失見当識、多幸気分、異常な夢、幻覚	うつ病、落ち着きのなさ、気分動揺、抑うつ気分、無感情、不安、リビドー消失、睡眠障害、思考異常	離人症、無オルガズム症、激越、喚語困難、リビドー亢進、パニック発作、脱抑制
神経系障害	浮動性めまい、頭痛、平衡障害、運動失調	振戦、注意力障害、感覚鈍麻、嗜眠、構語障害、記憶障害、健忘、錯感覚、協調運動異常	鎮静、認知障害、ミオクローヌス、反射消失、ジスキネジー、精神運動亢進、体位性めまい、知覚過敏、味覚異常、灼熱感、失神、精神的機能障害、会話障害	昏迷、嗅覚錯誤、書字障害
眼障害	霧視、複視、視力低下	視覚障害、網膜出血	視野欠損、眼部腫脹、眼痛、眼精疲労、流涙増加、光視症、斜視、眼乾燥、眼振	眼刺激、散瞳、動揺視、深径覚の変化、視覚の明るさ、角膜炎
耳及び迷路障害	回転性めまい	耳鳴	聴覚過敏	—
心臓障害	—	動悸	第一度房室ブロック、頻脈、洞性不整脈、洞性徐脈、心室性期外収縮	洞性頻脈
血管障害	—	高血圧、低血圧、ほてり	—	—
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	呼吸困難	鼻咽頭炎、咳嗽、いびき、鼻出血、鼻炎	鼻乾燥、鼻閉、咽喉絞扼感
胃腸障害	便秘、悪心、下痢、腹痛、嘔吐	腹部膨満、消化不良、鼓腸、胃炎、胃不快感、口内炎	流涎過多、胃食道逆流性疾患、膵炎、舌腫脹	腹水、嚥下障害
皮膚及び皮下組織障害	発疹	そう痒症、湿疹、眼窩周囲浮腫	多汗症、冷汗、蕁麻疹、脱毛	丘疹
筋骨格系及び結合組織障害	—	筋力低下、筋痙縮、関節腫脹、四肢痛、背部痛	筋肉痛、重感、関節痛、筋骨格硬直	—
腎及び尿路障害	—	尿失禁、排尿困難	尿閉	乏尿
生殖系及び乳房障害	—	—	乳房痛、勃起不全、女性化乳房	射精遅延、性機能不全、無月経、乳房分泌、月経困難症、乳房肥大
全身障害及び投与局所様態	浮腫、口渇、疲労、異常感、歩行障害、顔面浮腫	無力症、疼痛、圧痕浮腫、倦怠感、胸痛	発熱、冷感、悪寒、易刺激性、酩酊感	胸部絞扼感
傷害、中毒及び処置合併症	転倒・転落	—	—	—
臨床検査	体重増加	血中CK増加、ALT増加、AST増加、血中アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加	体重減少、血中尿酸増加	血中カリウム減少

13. 過量投与

13.1 症状

15g までの過量投与例が報告されており、過量投与時にみられた主な症状は、情動障害、傾眠、錯乱状態、抑うつ、激越、落ち着きのなさ、痙攣発作である。

13.2 処置

本剤は血液透析により除去されることから、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[16.6.3 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 服用時

本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤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[注)]。

注）本剤は海外で抗てんかん薬として承認されているが、本邦における本剤の効能・効果は「神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛」である。

15.1.2 薬物乱用に関連する受容体部位の活性作用は知られていないが、本剤を投与された患者で依存の症例が市販後に報告されている。[9.1.3 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 2年間のマウスがん原性試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の6倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、用量依存的に血管肉腫の発生率が増加したとの報告がある[4)]。

15.2.2 2年間のラットがん原性試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の5倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、加齢アルビノラットに通常認められる網膜萎縮の発現率が増加したとの報告がある[4)]。また、ラットを用いた組織分布試験において、水晶体での ^{14}C- プレガバリン由来放射能の消失は血液及びほとんどの組織にくらべ緩徐であったが、ラット13及び52週間反復投与毒性試験では水晶体に対する影響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高く、神経障害性疼痛を対象とした13～16週間投与のプラセボ対照試験（3試験併合）のプラセボ群では3.8%に対し、本剤群（150～600mg/日）で10.6%、長期投与試験（3試験併合）では10.2%、線維筋痛症を対象とした16週間投与のプラセボ対照試験のプラセボ群では2.8%に対し、本剤群（300～450mg/日）で9.2%、長期投与試験では9.4%であった。[8.4参照]

15.2.3 雄ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の28倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、胎児異常の発生頻度が増加したとの報告がある[1)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に、プレガバリン50、100、200、250及び300mg（各投与量6例）を絶食時に単回経口投与した時、投与後約1時間で C_{max} に達し、$T_{1/2}$ は約6時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、300mgまでの用量範囲で、用量に比例して増加した[5)]。

投与量(mg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	Ae (%)
50	2.03 (0.40)	0.67 (0.26)	10.7 (1.1)	5.98 (0.65)	4.72 (0.44)	40.6 (4.9)	83.9 (5.4)
100	3.56 (0.67)	0.75 (0.27)	20.4 (1.3)	5.66 (0.59)	4.93 (0.35)	40.3 (6.4)	95.0 (2.7)
200	6.35 (0.73)	1.00 (0.32)	43.2 (3.0)	5.93 (0.32)	4.64 (0.32)	39.7 (2.7)	91.8 (2.6)
250	7.18 (1.43)	1.17 (0.52)	49.2 (6.1)	5.57 (0.72)	5.15 (0.61)	41.0 (3.8)	95.6 (4.4)
300	8.25 (1.36)	1.08 (0.38)	61.7 (6.3)	5.80 (0.62)	4.91 (0.52)	40.9 (4.3)	97.7 (7.3)

絶食時投与、各6例、平均値（標準偏差）

C_{max}：最高血漿中濃度

T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

$AUC_{0-\infty}$：血漿中濃度 - 時間曲線下面積

$T_{1/2}$：血漿中濃度半減期

CL/F：見かけの全身クリアランス

Vd/F：見かけの分布容積

Ae（%）：単回投与後60時間までの未変化体の尿中排泄率

16.1.2 反復投与

日本人健康成人にプレガバリン1回150及び300mg（各投与量8例）を1日2回7日間反復経口投与した時、投与後24～48時間で定常状態に達し、投与7日目の $T_{1/2}$ はそれぞれ6.02及び6.31時間であった。投与7日目の AUC_{0-12} は、投与第1日目の1.4倍であった[6)]。

	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (h)		AUC_{0-12} (μg・h/mL)		$T_{1/2}$ (h)	
	第1日	第7日	第1日	第7日	第1日	第7日	第1日	第7日
1回150mg (1日2回)	4.23 (0.72)	6.30 (0.74)	1.3 (1.1)	0.9 (0.4)	22.2 (1.9)	31.6 (3.6)	5.11 (0.69)	6.02 (0.47)
1回300mg (1日2回)	8.82 (2.34)	10.3 (2.3)	1.6 (1.0)	1.6 (0.8)	42.1 (6.9)	58.8 (10.6)	5.42 (0.87)	6.31 (0.54)

平均値（標準偏差）、各8例

16.1.3 生物学的同等性試験

〈プレガバリンOD錠150mg「TCK」〉

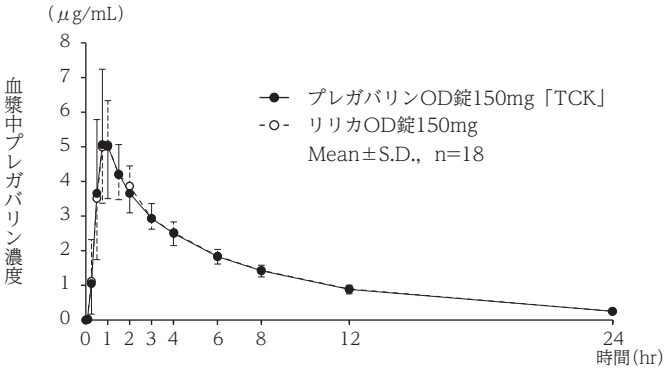
プレガバリンOD錠150mg「TCK」とリリカOD錠150mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（プレガバリン150mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ～ log(1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[7)]。

(1) 水なし投与

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to24hr}$ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
プレガバリンOD錠150mg「TCK」	32.29±3.17	6.08±1.00	1.0±0.6	6.4±0.5
リリカOD錠150mg	32.72±3.26	5.77±0.96	1.0±0.4	6.4±0.5

(Mean ± S.D., n=18)

水なし投与

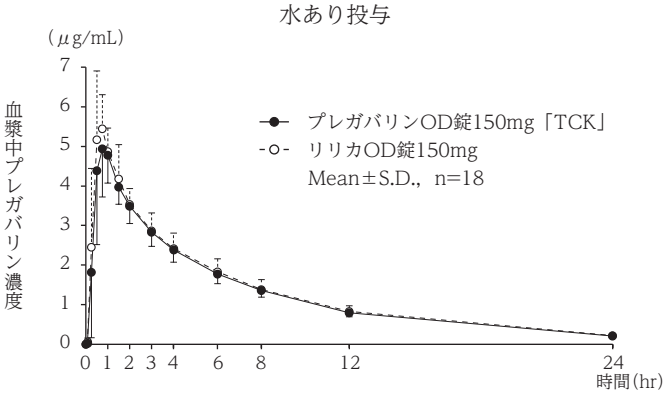


(2) 水あり投与

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to24hr}$ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
プレガバリンOD錠150mg「TCK」	30.80±2.88	5.59±1.01	0.9±0.4	5.9±0.5
リリカOD錠150mg	32.02±4.22	5.97±1.22	0.7±0.3	6.1±0.8

(Mean ± S.D., n=18)

水あり投与



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人健康成人 19 例において、絶食時及び食後にプレガバリンを 150mg 単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 4.95 及び 3.22 μg/mL、T_{max} は 0.947 及び 3.37 時間、AUC_{0-48} はそれぞれ 31.2 及び 28.8 μg・h/mL であった。食後投与において C_{max} は約 35% 低下し、T_{max} は約 2.4 時間延長したが、AUC_{0-48} の低下は約 8% であった [8]。

16.3 分布

日本人健康成人に、プレガバリン 50、100、200、250 及び 300mg（各投与量 6 例）を絶食時に単回経口投与した時の見かけの分布容積（Vd/F）は約 40L であった。プレガバリンは血球に移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.76 であった。プレガバリンは、0.1 ～ 20 μg/mL において血漿蛋白に、ほとんど結合しなかった [5),9),10)]（*in vitro* 試験）。

16.4 代謝

プレガバリンはほとんど代謝を受けない。健康成人（外国人 6 例）に ^{14}C- プレガバリン 100mg（107.9 μCi）投与後、尿中に回収された放射能の約 99% が未変化体であった。尿中に検出されたプレガバリンの主要代謝物である N- メチル誘導体は尿中に投与量の 0.9% として回収された。*In vitro* 試験において、プレガバリン 159 μg/mL（1mM、600mg/ 日投与時の定常状態の C_{max} の約 10 倍）で CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する阻害は認められなかった [9),11),12)]。

16.5 排泄

日本人健康成人に、プレガバリン 50、100、200、250 及び 300mg（各投与量 6 例）を絶食時に単回経口投与した時の CL/F は 4.64 ～ 5.15L/h であった。この時の尿中排泄率は 83.9 ～ 97.7% であった [5)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

年齢が 67 ～ 78 歳の日本人健康高齢者 6 例にプレガバリン 100mg を単回経口投与した時、T_{max} は 1.4 時間、$T_{1/2}$ は 6.32 時間であった。$AUC_{0-\infty}$ 及び $T_{1/2}$ は、健康非高齢者にプレガバリン 100mg を単回経口投与した時と比較してわずかに増大及び延長する傾向が確認された [13)]。

	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
健康高齢者	3.24 (0.55)	1.4 (0.5)	26.6 (4.3)	6.32 (0.82)	3.82 (0.65)
健康非高齢者	3.56 (0.67)	0.75 (0.27)	20.4 (1.3)	5.66 (0.59)	4.93 (0.35)

絶食時投与、各 6 例、平均値（標準偏差）

16.6.2 腎機能障害患者

(1) 腎機能の異なる被験者 26 例を対象に、プレガバリン 50mg を単回経口投与した時、腎機能の低下に従って $T_{1/2}$ が延長し、$AUC_{0-\infty}$ が増加した。CL/F 及び腎クリアランス（CLr）はクレアチニンクリアランスに比例した [14)]（外国人データ）。

クレアチニンクリアランス	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	CLr (mL/min)
≥60mL/min (n=11)	1.86 (0.39)	1.00 (0.22)	15.9 (4.4)	9.11 (2.83)	56.5 (17.6)	44.9 (23.6)
≥ 30- < 60mL/min (n=7)	1.53 (0.29)	1.29 (0.39)	28.2 (5.0)	16.7 (4.1)	30.6 (7.3)	15.4 (7.7)
≥ 15- < 30mL/min (n=7)	1.90 (0.62)	1.93 (1.48)	52.3 (11.7)	25.0 (6.7)	16.7 (3.9)	9.23 (3.37)
< 15mL/min (n=1)	1.69	1.00	101	48.7	8.30	4.30

投与量：50mg（単回）、平均値（標準偏差）
CLr：腎クリアランス

(2) 母集団薬物動態解析

838 例の被験者（日本人 474 例を含む：健康被験者 70 例、帯状疱疹後神経痛患者 26 例、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者 154 例及び線維筋痛症患者 224 例）を対象として母集団薬物動態解析を実施した結果、一次吸収を含む 1- コンパートメントモデルが構築され、共変量として CL/F に対してクレアチニンクリアランス（CLcr）及び理想体重、Vd/F に対して BMI、理想体重、性別及び年齢が同定されたが、プレガバリンの薬物動態に影響を与える因子としては CL/F に対する CLcr が重要であると考えられた。腎機能障害患者において、CLcr の低下により、プレガバリンの CL/F は低下するため、CLcr 値を参考とした用法・用量の調節が必要である。

また、日本人の糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者において、CLcr が 30mL/min 以上 60mL/min 未満に低下している患者にプレガバリン 150mg を 1 日 2 回反復経口投与（300mg/ 日）したときの定常状態における AUC_{0-12}（$AUC_{0-12,SS}$）のモデルによる推定値は、CLcr が 60mL/min 以上の患者にプレガバリン 300mg を 1 日 2 回反復経口投与（600mg/ 日）したときと同じであった。CLcr が 30mL/min 以上 60mL/min 未満の患者におけるプレガバリンのクリアランスは、CLcr が 60mL/min 以上の患者の約半分であった [15)]。[7.2 ,9.2 ,9.8.1 参照]

クレアチニンクリアランス	投与量	$AUC_{0-12,ss}$ (μg・h/mL)	CL/F (mL/min)
≥ 60mL/min (n=31)	1 回 300mg (1 日 2 回)	75.5 (17.1)	69.2 (13.8)
≥ 30 - < 60mL/min (n=14)	1 回 150mg (1 日 2 回)	80.3 (16.5)	32.3 (6.34)

平均値（標準偏差）

16.6.3 血液透析患者

血液透析を受けている被験者 12 例にプレガバリン 50mg を単回経口投与した時、4 時間の血液透析により血漿中プレガバリン濃度は約 50% まで減少した。その時の透析クリアランスは 192mL/min であった [14)]（外国人データ）。[13.2 参照]

16.6.4 授乳婦

産後 12 週間以上の授乳婦（10 例）に、プレガバリン 150mg を 12 時間ごとに投与（300mg/ 日）した時、プレガバリンは母乳に移行し、母乳中の定常状態における平均濃度は、母体血漿中の約 76% であった。乳児の平均母乳摂取量を 150mL/kg/ 日と仮定すると、プレガバリンの乳児への 1 日あたりの平均曝露量は 0.31mg/kg/ 日（体重換算すると母体投与量の約 7%）と推定される [2)]（外国人データ）。[9.6 参照]

16.7 薬物相互作用

プレガバリンは主として未変化体のまま尿中に排泄され、ヒトにおいてほとんど代謝されることなく、また血漿蛋白にも結合しないため、プレガバリンが薬物相互作用を引き起こす可能性は低い [16)]（外国人データ）。

16.7.1 ガバペンチン

プレガバリンとガバペンチンの薬物相互作用について、健康成人 11 例を対象にプレガバリン 100mg 及びガバペンチン 300mg を単回投与した試験、及び健康成人 18 例にプレガバリン 100mg 及びガバペンチン 400mg を反復投与（投与間隔：8 時間）した試験を実施して検討した。その結果、単回投与及び反復投与のいずれにおいても、プレガバリンの併用によってガバペンチンの薬物動態は変化しなかった。また、プレガバリンの吸収速度はガバペンチン併用によってわずかに低下したが、吸収量には影響がなかった [17)]。

16.7.2 経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの合剤）

健康成人女性 16 例を対象に経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン 1mg 及びエチニルエストラジオール 0.035mg の合剤 1 日 1

回）とプレガバリン（1 回 200mg1 日 3 回）を同時に経口投与した時、プレガバリン併用時のノルエチンドロンの C_{max} はプレガバリン非併用時と比較して変化せず、プレガバリン併用時の AUC_{0-24} はプレガバリン非併用時と比較して 16% 増加し、プレガバリンはノルエチンドロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。プレガバリ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、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 5% 及び 14% 増加し、プレガバリ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。また、経口避妊薬はプレガバリンの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさなかった [18]。

16.7.3 ロラゼパム

健康成人 12 例を対象にプレガバリン（1 回 300mg1 日 2 回）を反復経口投与後、ロラゼパム（1mg）を併用投与した時、ロラゼパムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 6% 及び 8% 増加し、プレガバリンはロラゼパムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ロラゼパム併用時のプレガバリンの C_{max} は、ロラゼパム非併用時より 2% 増加し、AUC_{0-12} は 1.8% 低く、ロラゼパムはプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。プレガバリンとロラゼパムの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた [19]。

16.7.4 オキシコドン

健康成人 12 例を対象にプレガバリン（1 回 300mg1 日 2 回）を反復経口投与後、オキシコドン（10mg）を併用投与した時、オキシコドンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 1.1% 及び 9.5% 減少し、プレガバリンはオキシコドンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、オキシコドン併用時のプレガバリンの C_{max} は、オキシコドン非併用時より 4.5% 低かったが、AUC_{0-12} は同程度であり、オキシコドンはプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。プレガバリンとオキシコドンの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた [20]。

16.7.5 エタノール

健康成人 13 例を対象にプレガバリン（1 回 300mg1 日 2 回）を反復経口投与後、エタノール（0.70g/kg）を併用投与した時、エタノールの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 8.9% 及び 9.6% 減少し、プレガバリンはエタノールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、エタノール併用時のプレガバリンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は、エタノール非併用時と比較してそれぞれ 21% 及び 1% 高かったが、この差は臨床上問題となる差ではないと考えられた。プレガバリンとエタノールの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた [21]。

16.7.6 フェニトイン

フェニトイン単剤の維持投与により症状が安定している成人部分てんかん患者 10 例を対象にプレガバリン（1 回 200mg1 日 3 回）を反復経口投与した時、プレガバリ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プレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった [22]。

16.7.7 カルバマゼピン

カルバマゼピン単剤を維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン（1 回 200mg1 日 3 回）を反復経口投与した時、プレガバリ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プレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった [22]。

16.7.8 バルプロ酸

バルプロ酸ナトリウム単剤を維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン（1 回 200mg1 日 3 回）を反復経口投与した時、プレガバリ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、またバルプロ酸もプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった [22]。

16.7.9 ラモトリギン

ラモトリギンを単剤で維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン（1 回 200mg1 日 3 回）を反復経口投与した時、プレガバリンはラモトリギンの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またラモトリギンもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった [22]。

16.8 その他

〈プレガバリン OD 錠 25mg「TCK」〉

プレガバリン OD 錠 25mg「TCK」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、プレガバリン OD 錠 150mg「TCK」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた [23]。

〈プレガバリン OD 錠 75mg「TCK」〉

プレガバリン OD 錠 75mg「TCK」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、プレガバリン OD 錠 150mg「TCK」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた [24]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内プラセボ対照試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした 13 週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン 300mg/ 日群及び 600mg/ 日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	最終評価時の疼痛スコア [a,b]			
	症例数	最小二乗平均 ±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ	97	5.12 ± 0.19	—	—
プレガバリン 150mg/ 日	86	4.81 ± 0.20	−0.31 [−0.85,0.23]	0.262
プレガバリン 300mg/ 日	89	4.26 ± 0.20	−0.86 [−1.39,−0.32]	0.002
プレガバリン 600mg/ 日 [c]	97	4.49 ± 0.19	−0.63 [−1.15,−0.10]	0.019

a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した 1 週間の平均疼痛スコア［0（痛みなし）から 10（これ以上ない痛み）の 11 段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。］

b) 投与群及び CLcr 層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析

c) クレアチニンクリアランス推定値（CLcr）によって、30 < CLcr ≦ 60mL/min の被験者には 300mg/ 日、> 60mL/min の被験者には 600mg/ 日が投与された。

安全性評価対象例中の副作用発現率は、プラセボ群で 43.9%（43/98 例）、プレガバリン 150mg/ 日群で 57.5%（50/87 例）、300mg/ 日群で 73.0%（65/89 例）、600mg/ 日群で 82.5%（80/97 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい（31.1%）、傾眠（28.6%）、便秘（12.1%）、末梢性浮腫（11.7%）であった。重篤な副作用は、150mg/ 日群に心筋梗塞 1 例（転帰：未回復）、300mg/ 日群に意識消失 / 低血圧の 1 例 2 件（転帰：回復）が報告された。

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象とした 13 週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン 300mg/ 日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	最終評価時の疼痛スコア d,e)				
	症例数	最小二乗平均±標準誤差	ベースラインからの変化量最小二乗平均±標準誤差	プラセボとの差[95% 信頼区間]	p 値
プラセボ	135	4.83±0.21	-1.20±0.21	—	—
プレガバリン 300mg/ 日	134	4.20±0.22	-1.82±0.22	-0.63 [-1.09,-0.17]	0.0075
プレガバリン 600mg/ 日 f)	45	4.08±0.32	-1.94±0.32	-0.74 [-1.39,-0.09]	—

d) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した 1 週間の平均疼痛スコア［0（痛みなし）から 10（これ以上ない痛み）の 11 段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。］

e) 投与群及び CLcr 層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析（最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量におけるプレガバリン 300mg/ 日群とプラセボ群との比較を主要目的とした。）

f) クレアチニンクリアランス推定値（CLcr）によって、30 < CLcr ≦ 60mL/min の被験者には 300mg/ 日、> 60mL/min の被験者には 600mg/ 日が投与された。

安全性評価対象例中の副作用発現率は、プラセボ群で 36.3%（49/135 例）、プレガバリン 300mg/ 日群で 56.7%（76/134 例）、600mg/ 日群で 80.0%（36/45 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい（300mg/ 日群 19.4% 及び 600mg/ 日群 37.8%）、傾眠（300mg/ 日群 20.9% 及び 600mg/ 日群 40.0%）、末梢性浮腫（300mg/ 日群 12.7% 及び 600mg/ 日群 13.3%）、体重増加（300mg/ 日群 11.2% 及び 600mg/ 日群 11.1%）であった。

線維筋痛症患者を対象とした 16 週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン群（300 ～ 450mg/ 日）でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	最終評価時の疼痛スコア g,h)			
	症例数	最小二乗平均±標準誤差	プラセボとの差[95%信頼区間]	p 値
プラセボ	248	5.45±0.12	—	—
プレガバリン 300-450mg/日	250	5.01±0.12	-0.44 [-0.78,-0.11]	0.0046

g) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した 1 週間の平均疼痛スコア［0（痛みなし）から 10（これ以上ない痛み）の 11 段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。］

h) 投与群を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析

安全性評価対象例中の副作用発現率は、プラセボ群で 51.6%（128/248 例）、プレガバリン群で 82.4%（206/250 例）であった。主な副作用は、傾眠（45.2%）、浮動性めまい（28.8%）、体重増加（14.4%）、便秘（12.8%）であった [25)～28)]。

17.1.2 国内長期投与試験

帯状疱疹後神経痛患者 126 例、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者 123 例、線維筋痛症患者 106 例又は中枢性神経障害性疼痛（脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症に伴う疼痛）患者 103 例を対象とした長期投与試験（いずれも 52 週）における痛みの強度（0 ～ 100mm の Visual Analog Scale で値が大きいほど強い痛みを示す）の平均値は下表のとおりであった。

評価時点	痛みの強度（mm）a)			
	帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛	
	評価例数	平均値±標準偏差	評価例数	平均値±標準偏差
投与前	126	62.0±19.0	123	52.8±21.7
12 週	116	35.3±22.3	119	30.0±23.0
24 週	105	34.0±23.0	112	27.7±22.0
52 週	94	28.3±22.9	97	24.8±20.8

評価時点	痛みの強度（mm）a)			
	線維筋痛症		中枢性神経障害性疼痛	
	評価例数	平均値±標準偏差	評価例数	平均値±標準偏差
投与前	106	61.8±23.5	103	67.1±16.6
12 週	104	48.9±23.3	98	44.3±26.9
28 週	101	48.3±23.8	92	46.3±27.1
52 週	87	47.1±24.8	85	44.9±27.0

a) 0～100mmのVisual Analog Scale で値が大きいほど強い痛みを示す。

国内長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）において、安全性評価対象例中の副作用は 78.6%（99/126 例）に認められ、主な副作用は浮動性めまい（28.6%）、末梢性浮腫（16.7%）、傾眠（15.1%）、体重増加（13.5%）であった。

国内長期投与試験（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）において、安全性評価対象例中の副作用は 70.7%（87/123 例）に認められ、主な副作用は、傾眠（22.8%）、体重増加（22.0%）、浮動性めまい（20.3%）であった。

国内長期投与試験（線維筋痛症）において、安全性評価対象例中に副作用は 84.0%（89/106 例）に認められ、主な副作用は傾眠（26.4%）、浮動性めまい（24.5%）、体重増加（18.9%）、便秘（16.0%）であった。副作用の重症度は、多くが軽度であり、重度の副作用は認められなかった。

国内長期投与試験（中枢性神経障害性疼痛）において、先行する国際共同臨床試験から重症度が悪化したあるいは本治験期間中に新たに発現した副作用は、87.4%（90/103 例）に認められ、主な副作用は、傾眠（48.5%）、体重増加（28.2%）、浮動性めまい（22.3%）、末梢性浮腫（17.5%）であった [29)～32)]。

17.1.3 国際共同臨床試験成績

脊髄損傷後疼痛患者を対象とした 16 週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である治療期の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン群（150 ～ 600mg/ 日）でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群 a)	疼痛スコア b,c)			
	症例数	治療期のベースラインからの平均変化量最小二乗平均±標準誤差	プラセボとの差[95%信頼区間]	p 値
プラセボ	106	-1.07±0.149	—	—
プレガバリン 150-600mg/日	105	-1.66±0.157	-0.59 [-0.98,-0.20]	0.0032

a) 治験薬の投与は、150mg/ 日から開始し、第 2 週より適宜増減を行い、第 4 週終了時に決定した至適用量にて第 5 週から第 16 週まで維持することとした。

b) 被験者が毎日記載する痛みの日誌［0（痛みなし）から 10（これ以上ない痛み）の 11 段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。］から算出した治療期（16 週間）の疼痛スコアのベースラインからの平均変化量を投与期間で調整した。

治療期のベースラインからの平均変化量＝

［治療期（16 週間）の平均疼痛スコア - ベースラインの平均疼痛スコア］×［各被験者の投与期間 / 投与期間（16 週間）］

c) 投与群及び施設を因子、ベースラインの疼痛スコア及び痛みに関する思考の評価の総スコアを共変量とする共分散分析

安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で 46.7%（50/107 例）、プレガバリン群で 67.0%（75/112 例）であった。主な副作用は、傾眠（33.0%）、浮動性めまい（17.9%）、末梢性浮腫（11.6%）であった。重篤な副作用は、低血糖症 1 例が報告され、回復した [33)]。

17.1.4 外国プラセボ対照試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、いずれの試験においてもプレガバリン 300mg/ 日群及び

600mg/ 日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

臨床試験（評価期間）	投与群	最終評価時の疼痛スコア a,b)			
		症例数	最小二乗平均±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値
外国用量反応試験					
1（13 週間）	プラセボ	93	6.14±0.23	—	—
	プレガバリン 150mg/ 日	87	5.26±0.24	-0.88 [-1.53,-0.23]	0.0077
	プレガバリン 300mg/ 日	98	5.07±0.23	-1.07 [-1.70,-0.45]	0.0016
	プレガバリン 600mg/日 c)	88	4.35±0.24	-1.79 [-2.43,-1.15]	0.0003
外国第Ⅱ/Ⅲ相試験					
2（5 週間）	プラセボ	87	5.59±0.21	—	—
	プレガバリン 75mg/ 日	83	5.46±0.21	-0.14 [-0.71,0.43]	0.7999
	プレガバリン 150mg/ 日	82	5.52±0.22	-0.07 [-0.64,0.50]	0.7999
3（8 週間）	プラセボ	81	6.33±0.22	—	—
	プレガバリン 150mg/ 日	81	5.14±0.22	-1.20 [-1.81,-0.58]	0.0002
	プレガバリン 300mg/ 日	76	4.76±0.23	-1.57 [-2.20,-0.95]	0.0002
4（8 週間）	プラセボ	84	5.29±0.24	—	—
	プレガバリン 600mg/日 c)	88	3.60±0.24	-1.69 [-2.33,-1.05]	0.0001

a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した 1 週間の平均疼痛スコア［0（痛みなし）から 10（これ以上ない痛み）の 11 段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。］

b) 試験 1 及び 4: 投与群、施設及び CLcr 層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析
試験 2 及び 3: 投与群及び施設を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析

c) クレアチニンクリアランス推定値（CLcr）によって、30 < CLcr ≦ 60mL/min の被験者には 300mg/ 日、> 60mL/min の被験者には 600mg/ 日が投与された。

外国用量反応試験 1 において、安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で 39.8%（37/93 例）、プレガバリン 150mg/ 日群で 59.8%（52/87 例）、300mg/ 日群で 64.3%（63/98 例）、600mg/ 日群で 74.4%（67/90 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい（150mg/ 日群 16.1%、300mg/ 日群 32.7% 及び 600mg/ 日群 36.7%）、傾眠（150mg/ 日群 9.2%、300mg/ 日群 11.2% 及び 600mg/ 日群 25.6%）、末梢性浮腫（150mg/ 日群 12.6%、300mg/ 日群 14.3% 及び 600mg/ 日群 13.3%）であった。重篤な副作用は、300mg/ 日群にアナフィラキシー様反応 1 例、600mg/ 日群に浮動性めまい / 顔面浮腫 / 筋無力症 / 末梢性浮腫 / 傾眠の 5 件が 1 例中に報告され、いずれも回復した。

外国第Ⅱ/Ⅲ相試験 2 において、安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で 25.0%（22/88 例）、プレガバリン 75mg/ 日群で 32.1%（27/84 例）、150mg/ 日群で 41.0%（34/83 例）であった。主な副作用は浮動性めまい（75mg/ 日群 8.3% 及び 150mg/ 日群 14.5%）及び傾眠（75mg/ 日群 7.1% 及び 150mg/ 日群 9.6%）、口内乾燥（75mg/ 日群 7.1% 及び 150mg/ 日群 4.8%）、弱視（75mg/ 日群 1.2% 及び 150mg/ 日群 8.4%）等であった。

外国第Ⅱ/Ⅲ相試験 3 において、安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で 39.5%（32/81 例）、プレガバリン 150mg/ 日群で 50.6%（41/81 例）、300mg/ 日群で 67.1%（51/76 例）であった。主な副作用は浮動性めまい（150mg/ 日群 12.3% 及び 300mg/ 日群 26.3%）、傾眠（150mg/ 日群 14.8% 及び 300mg/ 日群 23.7%）、口内乾燥（150mg/ 日群 9.9% 及び 300mg/ 日群 6.6%）等であった。重篤な副作用は、150mg/ 日群に錯乱、心室性期外収縮、心房性不整脈 / 心室性期外収縮の 3 例 4 件が報告された。これらの転帰について、心室性期外収縮、心房性不整脈 / 心室性期外収縮は未回復、錯乱は回復が確認された。

外国第Ⅱ/Ⅲ相試験 4 において、安全性評価対象例中の副作用発現率はプラセボ群で 36.9%（31/84 例）、プレガバリン群で 73.0%（65/89 例）に認められ、主な副作用は浮動性めまい（27.0%）、傾眠（23.6%）、末梢性浮腫（13.5%）、口内乾燥（10.1%）、弱視（9.0%）及び異常歩行（7.9%）等であった [34) ~ 38)]。

17.1.5 外国長期投与試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした長期投与試験 1（154 例、最長 312 週投与）及び 2（275 例、最長 172 週投与）における痛みの強度の平均値は下表のとおりであった。

評価時点	痛みの強度（mm）a)			
	長期投与試験 1		長期投与試験 2	
	評価例数	平均値±標準偏差	評価例数	平均値±標準偏差
投与前	154	69.4±18.7	275	67.3±17.9
12 週	114	42.8±26.1	211	40.3±25.4
24 週	91	40.5±25.1	173	41.4±24.9
52 週	63	38.3±24.6	122	35.7±24.2
104 週	32	36.8±23.2	78	32.5±24.1

a) 0～100mm の Visual Analog Scale で値が大きいほど強い痛みを示す。

長期投与試験 1 において、安全性評価対象例中の副作用は 75.3%（116/154 例）に認められ、主な副作用は浮動性めまい（20.8%）、体重増加（14.9%）、傾眠（13.6%）、事故による外傷（9.7%）、口内乾燥（8.4%）、末梢性浮腫及び失調（各 7.1%）、無力症及び悪心（各 6.5%）等であった。重篤な副作用は、事故による外傷 3 例、上室性頻脈、運動障害、低ナトリウム血症、上室性期外収縮 / 心室性期外収縮、失神 / 事故による外傷 / 事故による外傷 5 例 8 件が報告され、いずれも回復した。

長期投与試験 2 において、安全性評価対象例中の副作用は 65.1%（179/275 例）に認められ、主な副作用は浮動性めまい（16.0%）、末梢性浮腫（12.7%）、傾眠（10.5%）、無力症、弱視、体重増加及び頭痛（各 5.8%）、悪心（5.5%）等であった。重篤な副作用は、肝細胞障害、尿路感染 / 失神の 2 例 3 件が報告され、その転帰はそれぞれ未回復、回復であった [39) ~ 42)]。

17.3 その他

17.3.1 食事の影響試験

日本人健康成人を対象として絶食時及び食後にプレガバリンを 150mg 単回経口投与した時の浮動性めまいの発現率は、食後投与 5.3%（1/19 例）と比べ絶食時投与 30.8%（12/39 例）で高かった [43)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プレガバリンは中枢神経系において電位依存性カルシウムチャネルの機能に対し補助的な役割をなす $\alpha_2\delta$ サブユニットとの結合を介して、カルシウムチャネルの細胞表面での発現量及びカルシウム流入を抑制し、グルタミン酸等の神経伝達物質遊離を抑制することが示唆されている。更に、プレガバリンの鎮痛作用には下行性疼痛調節系のノルアドレナリン経路及びセロトニン経路に対する作用も関与していることが示唆されている [44) ~48)]。

18.2 鎮痛作用

プレガバリンは、動物実験において急性侵害刺激に対する逃避行動は妨げず、末梢神経損傷及び糖尿病による神経障害性疼痛並びに慢性筋骨格系疼痛を抑制する。また、化学性、炎症性、組織損傷性に惹起される自発痛、痛覚過敏モデルにおいても鎮痛作用を示す [49) ~ 54)]。

18.2.1 慢性絞扼神経損傷（CCI）モデルにおける抗アロディニア注) 作用

プレガバリンは、ラット CCI モデルによる、静的及び動的アロ

ディニアをともに抑制した[49]。

18.2.2 脊髄神経結紮（SNL）モデルにおける抗アロディニア作用

プレガバリンは、SNL モデルによりラットに発生させた静的及び動的アロディニアを抑制した[49]。

18.2.3 ストレプトゾシン（STZ）糖尿病モデルにおける抗アロディニア作用

プレガバリンは、ラット STZ 糖尿病モデルにおいて発生する静的及び動的アロディニアを抑制した[50]。

18.2.4 脊髄損傷後疼痛モデルにおける抗アロディニア作用

プレガバリンは、マウス脊髄への錘落下による脊髄損傷モデルにおいて発生する静的アロディニアを抑制した[51]。

18.2.5 慢性筋骨格系疼痛モデルにおける抗アロディニア作用

プレガバリンは、ラット慢性筋骨格系疼痛モデルにおいて発生する静的アロディニアを抑制した[52]。

18.2.6 ホルマリンテストにおける自発痛に対する鎮痛作用

ラット足蹠へのホルマリン投与により発生する 2 相性の疼痛関連行動のうち、プレガバリンは中枢性感作が関与するとされる第 2 相を抑制した[53]。

注）通常では無害な触覚刺激に対し感じる痛みを接触性アロディニアと呼び、静的（皮膚を軽く点状に圧することで生じる）及び動的（皮膚への軽擦で生じる）アロディニアに分類される。

19. 有効成分に関する理化学的知見

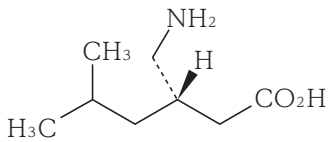
一般的名称：プレガバリン（Pregabalin）

化 学 名：（3*S*）-3-(Aminomethyl）-5-methylhexanoic acid

分 子 式：$C_8H_{17}NO_2$

分 子 量：159.23

構 造 式：



性　　状：白色の粉末である。
水にやや溶けにくい。

22. 包装

〈プレガバリン OD 錠 25mg「TCK」〉
100 錠（10 錠（PTP）× 10）
500 錠（10 錠（PTP）× 50）

〈プレガバリン OD 錠 75mg「TCK」〉
100 錠（10 錠（PTP）× 10）
500 錠（10 錠（PTP）× 50）

〈プレガバリン OD 錠 150mg「TCK」〉
100 錠（10 錠（PTP）× 10）

23. 主要文献

1）生殖発生毒性試験（リリカカプセル、OD 錠：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.6.6.6）
2）Lockwood PA,et al.：J Hum Lact. 2016；32（3）：NP1-NP8
3）幼若動物を用いた毒性試験（リリカカプセル、OD 錠：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.6.6.6）
4）がん原性試験（リリカカプセル、OD 錠：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.6.6.5）
5）健康成人における薬物動態（単回投与）（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
6）健康成人における薬物動態（反復投与）（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
7）社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 150mg）
8）食事の影響（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.1.2）
9）放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
10）血漿蛋白結合（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
11）代謝及び排泄（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
12）ヒト cytochrome P450 に対する阻害作用（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
13）高齢者における薬物動態（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
14）腎機能障害患者及び血液透析患者における薬物動態（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
15）健康被験者、帯状疱疹後神経痛患者、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者及び線維筋痛症患者における母集団薬物動態（リリカカプセル：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.2.3、2012 年 6 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
16）薬物動態に関する薬物相互作用（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
17）ガバペンチンとの薬物相互作用（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
18）経口避妊薬との薬物相互作用（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、審査報告書）
19）ロラゼパムとの薬物相互作用（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、審査報告書）
20）オキシコドンとの薬物相互作用（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、審査報告書）
21）エタノールとの薬物相互作用（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、審査報告書）
22）Brodie MJ,et al.：Epilepsia. 2005；46（9）：1407-1413
23）社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 25mg）
24）社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 75mg）
25）小川節郎ほか：日本ペインクリニック学会誌 . 2010；17（2）：141-152
26）国内第Ⅲ相検証試験（帯状疱疹後神経痛）（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.29）
27）国内第Ⅲ相検証試験（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）（リリカカプセル：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.6.1）
28）国内第Ⅲ相検証試験（線維筋痛症）（リリカカプセル：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.6.（2））
29）国内長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.3.5、2.7.6.37）
30）国内長期投与試験（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）（リリカカプセル：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.3.5、2.7.6.24）
31）国内長期投与試験（線維筋痛症）（リリカカプセル：2012 年 6 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.3.5、2.7.6.（2））
32）国内長期投与試験（脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症に伴う疼痛）（リリカカプセル：2013 年 2 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.3.5、2.7.6.（2））
33）国際共同第Ⅲ相試験（脊髄損傷後疼痛）（リリカカプセル：2013 年 2 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.6.（2））
34）外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相プラセボ対照試験（帯状疱疹後神経痛）（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.3.3）
35）外国第Ⅲ相用量反応試験（帯状疱疹後神経痛）（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.34）
36）外国第Ⅱ / Ⅲ相プラセボ対照試験（帯状疱疹後神経痛）（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.30）

37）外国第Ⅲ相プラセボ対照試験（帯状疱疹後神経痛）（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.31）
38）外国第Ⅱ / Ⅲ相プラセボ対照試験（帯状疱疹後神経痛）（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.32）
39）外国長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.3.5）
40）臨床的有効性の概要（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.3.1）
41）外国長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.35）
42）外国長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.36）
43）処方における食事の影響（リリカカプセル：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
44）Bauer CS,et al.：J Neurosci. 2009；29（13）：4076-4088
45）Fink K,et al.：Neuropharmacology. 2002；42（2）：229-236
46）Maneuf YP,et al.：Pain. 2001；93（2）：191-196
47）Tanabe M,et al.：J Neurosci Res. 2008；86（15）：3258-3264
48）Bee LA,et al.：Pain. 2008；140（1）：209-223
49）Field MJ,et al.：Pain. 1999；83（2）：303-311
50）Field MJ,et al.：Pain. 1999；80（1-2）：391-398
51）Tanabe M,et al.：Eur J Pharmacol. 2009；609（1-3）：65-68
52）慢性筋骨格系疼痛モデルにおける薬効薬理試験（リリカカプセル：2012 年 6 月 22 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
53）Field MJ,et al.：Br J Pharmacol. 1997；121（8）：1513-1522
54）Field MJ,et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1997；282（3）：1242-1246

24. 文献請求先及び問い合わせ先

辰巳化学株式会社　薬事・学術課
〒 921-8164　金沢市久安 3 丁目 406 番地
TEL　076-247-2132
FAX　076-247-5740

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

辰巳化学株式会社
金沢市久安3丁目406番地

Ⓚ 2610 ③