＊＊2026年10月改訂（第10版）
＊2025年 1 月改訂（第 9 版）

日本標準商品分類番号
87119

貯法：室温保存
有効期間：3年

神経障害性疼痛治療剤

処方箋医薬品[注)]

ミロガバリンベシル酸塩製剤

タリージェ®錠2.5mg　タリージェ®OD錠2.5mg
タリージェ®錠5mg　タリージェ®OD錠5mg
タリージェ®錠10mg　タリージェ®OD錠10mg
タリージェ®錠15mg　タリージェ®OD錠15mg

TARLIGE® TABLETS, OD TABLETS

	承認番号	販売開始
錠2.5mg	23100AMX00014	2019年 4 月
錠 5 mg	23100AMX00015	2019年 4 月
錠10mg	23100AMX00016	2019年 4 月
錠15mg	23100AMX00017	2019年 4 月
OD錠2.5mg	30400AMX00404	2023年 5 月
OD錠 5 mg	30400AMX00405	2023年 5 月
OD錠10mg	30400AMX00406	2023年 5 月
OD錠15mg	30400AMX00407	2023年 5 月

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

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	添加剤
タリージェ錠2.5mg	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 4.39mg（ミロガバリンとして2.5mg）	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、トコフェロール、クエン酸水和物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
タリージェ錠5mg	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 8.78mg（ミロガバリンとして5mg）	
タリージェ錠10mg	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 17.56mg（ミロガバリンとして10mg）	
タリージェ錠15mg	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 26.34mg（ミロガバリンとして15mg）	
タリージェOD錠2.5mg	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 4.39mg（ミロガバリンとして2.5mg）	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、トコフェロール、クエン酸水和物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルファー化デンプン、クロスポビドン、アセスルファムカリウム、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
タリージェOD錠5mg	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 8.78mg（ミロガバリンとして5mg）	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、トコフェロール、クエン酸水和物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルファー化デンプン、クロスポビドン、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム
タリージェOD錠10mg	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 17.56mg（ミロガバリンとして10mg）	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、トコフェロール、クエン酸水和物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルファー化デンプン、クロスポビドン、アセスルファムカリウム、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
タリージェOD錠15mg	1錠中 ミロガバリンベシル酸塩 26.34mg（ミロガバリンとして15mg）	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、トコフェロール、クエン酸水和物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルファー化デンプン、クロスポビドン、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形 大きさ（mm）	外形 厚さ（mm）	外形 重さ（mg）
タリージェ錠2.5mg	フィルムコーティング錠	淡赤白色	6.7（直径）	約3.4	約105
タリージェ錠5mg	フィルムコーティング錠（楕円形・割線入）	赤白色	10.8（長径）5.7（短径）	約3.8	約208
タリージェ錠10mg	フィルムコーティング錠（楕円形・割線入）	淡赤白色	12.2（長径）6.5（短径）	約4.4	約311
タリージェ錠15mg	フィルムコーティング錠（楕円形・割線入）	赤白色	12.2（長径）6.5（短径）	約4.4	約311
タリージェOD錠2.5mg	素錠（口腔内崩壊錠）	淡黄白色	6.6（直径）	約2.8	約90
タリージェOD錠5mg	素錠（口腔内崩壊錠）（割線入）	白色	7.1（直径）	約2.8	約100
タリージェOD錠10mg	素錠（口腔内崩壊錠）（割線入）	淡黄白色	8.1（直径）	約4.1	約200
タリージェOD錠15mg	素錠（口腔内崩壊錠）（割線入）	白色	9.6（直径）	約4.5	約300

4. 効能又は効果
神経障害性疼痛

®登録商標

6. 用法及び用量

通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量1回5mgを1日2回経口投与し、その後1回用量として5mgずつ1週間以上の間隔をあけて漸増し、1回15mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により1回10mgから15mgの範囲で適宜増減し、1日2回投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

腎機能障害患者に投与する場合は、次の表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として投与量及び投与間隔を調節すること。低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合は増量すること。[9.2、9.8.1、16.6.1、17.1.6 参照]

		腎機能障害の程度(CLcr：mL/min)		
		軽度 (90＞CLcr≧60)	中等度 (60＞CLcr≧30)	重度 (血液透析患者を含む) (30＞CLcr)
1日投与量		10～30mg	5～15mg	2.5～7.5mg
初期用量		1回5mg 1日2回	1回2.5mg 1日2回	1回2.5mg 1日1回
有効用量	最低用量	1回10mg 1日2回	1回5mg 1日2回	1回5mg 1日1回
	推奨用量	1回15mg 1日2回	1回7.5mg 1日2回	1回7.5mg 1日1回

8. 重要な基本的注意

8.1 めまい、傾眠、意識消失等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。[11.1.1 参照]

8.2 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、投与量の増加又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。

8.3 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。

8.4 本剤の急激な投与中止により、不眠症、悪心、下痢、食欲減退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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

8.5 弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害があらわれることがあるので、診察時に、眼障害について問診を行うなど注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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に投与量、投与間隔を調節すること。本剤の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.、9.8.1、16.6.1、17.1.6 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(ラット)で胎盤通過性が報告されている。

**9.5.2 同じ作用機序をもつガバペンチン及びプレガバリン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あらわれることが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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.、9.2、16.6.3 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すおそれがある。[11.1.1 参照]

10. 相互作用

ミロガバリンは主として腎からの糸球体ろ過及び尿細管分泌により排泄される。ミロガバリンの分泌に関わるトランスポーターは、有機アニオントランスポーター(OAT)1、OAT3、有機カチオントランスポーター(OCT)2、H^+/有機カチオンアンチポーター(MATE)1及びMATE2-Kである。また、UDPグルクロン酸転移酵素(UGT)による代謝も受ける。

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
プロベネシド [16.7.1 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	プロベネシドのOAT1、OAT3及びUGTの阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
シメチジン [16.7.1 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	シメチジンのMATE1及びMATE2-Kの阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
ロラゼパム アルコール(飲酒) [16.7.1 参照]	注意力、平衡機能の低下を増強するおそれがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられる。

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(頻度不明)、傾眠(頻度不明)、意識消失(0.1%未満)

転倒し骨折等を起こすおそれがある。異常が認められた場合には投与を中止又は減量するなど適切な処置を行うこと。[8.1、9.8.2 参照]

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT上昇等の肝機能障害があらわれることがある。全身倦怠感や食欲不振等の初期症状を含む異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 腎機能障害(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、不眠症、意識消失、頭痛、振戦、感覚鈍麻	記憶障害、健忘、構語障害、幻覚、譫妄、味覚障害、味覚不全、頭部不快感、ジスキネジア、ミオクローヌス
眼		霧視	複視、視力障害、視力低下
血液		好酸球数増加	
循環器		起立性低血圧、高血圧	動悸、ほてり、血圧低下
消化器		便秘、腹部膨満、口内乾燥、胃炎、嘔吐、食欲亢進、食欲減退、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	下痢、腹部不快感
肝臓		肝酵素上昇	
泌尿器			尿失禁、頻尿、排尿困難、尿閉
皮膚		発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒症
*その他	浮腫	体重増加、歩行障害、異常感、回転性めまい、口渇、顔面浮腫、転倒、糖尿病(HbA1c上昇、血糖値上昇)、倦怠感、血中CK上昇、眼瞼浮腫、筋力低下、離脱症候群	無力症、疼痛

13. 過量投与

13.1 症状

線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験[注)]において、1日60mgまでの過量投与例が報告されている。過量投与時にみられた症状は、多幸気分、構語障害、頭痛、嚥下障害、関節炎、関節腫脹、無力症であった。

13.2 処置

本剤は血液透析により15.3%が除去される。[16.6.1 参照]

注)本剤の効能又は効果は神経障害性疼痛である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

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

〈OD錠〉

14.1.2 OD錠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。

14.1.3 OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、自殺関連有害事象が本剤投与群1,378例中5例(0.36%：自殺既遂1例、自殺念慮4例)、プラセボ群869例中4例(0.46%：自殺念慮4例)に認められた。

15.1.2 日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、死亡例が本剤投与群1,378例中3例(0.22%)で報告され、プラセボ群869例では報告はなかった。

16. 薬物動態

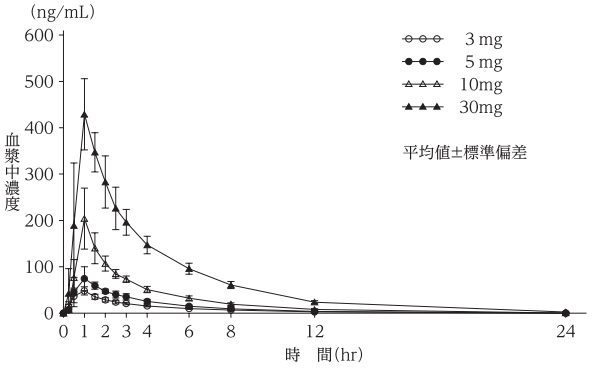
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) ミロガバリン錠

健康成人にミロガバリンとして3、5、10及び30mg(各投与量6例)を単回経口投与したとき、投与後1時間でCmaxに達し、$t_{1/2}$は2.96～3.37時間であった。Cmax及びAUCinfは投与量に比例して増加した[1)、2)](外国人データ)。

単回経口投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移



単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)[注1)]	AUCinf (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
3mg	6	48.6±8.47	1.00 (0.50～1.00)	184.2±21.75	3.31±0.37
5mg	6	78.3±18.0	1.00 (0.50～2.00)	276.2±26.96	2.96±0.17
10mg	6	205±64.0	1.00 (1.00～1.50)	614.1±84.02	3.32±0.75
30mg	6	433±67.9	1.00 (1.00～1.50)	1,682±233.4	3.37±0.26

平均値±標準偏差

注1)中央値(最小値～最大値)

(2) ミロガバリンOD錠

健康成人男性36例にミロガバリンOD錠15mg 1錠(水なしで服用又は水で服用)又はミロガバリン錠15mg 1錠(水で服用)を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与して薬物動態パラメータを比較した。Cmax及びAUClastの幾何最小二乗平均値の比の両側90%信頼区間は、いずれも0.80～1.25の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された[3)]。ミロガバリンOD錠2.5mg、OD錠5mg及びOD錠10mg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」に基づき、標準製剤をミロガバリンOD錠15mgとしたとき、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

ミロガバリンOD錠15mg(水なしで服用)又はミロガバリン錠15mg(水で服用)単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)[注2)]	AUClast (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
OD錠15mg (水なしで服用)	36	282±69.4	1.00 (0.50～3.00)	906±123	3.11±0.680
錠15mg (水で服用)	36	282±63.2	1.00 (0.50～3.00)	887±128	2.96±0.626

平均値±標準偏差

注2)中央値(最小値～最大値)

ミロガバリンOD錠15mg(水で服用)又はミロガバリン錠15mg(水で服用)単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)[注3)]	AUClast (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
OD錠15mg (水で服用)	36	285±71.0	1.00 (0.50～3.00)	932±163	3.14±0.666
錠15mg (水で服用)	36	283±70.0	1.00 (0.50～3.00)	898±140	3.06±0.705

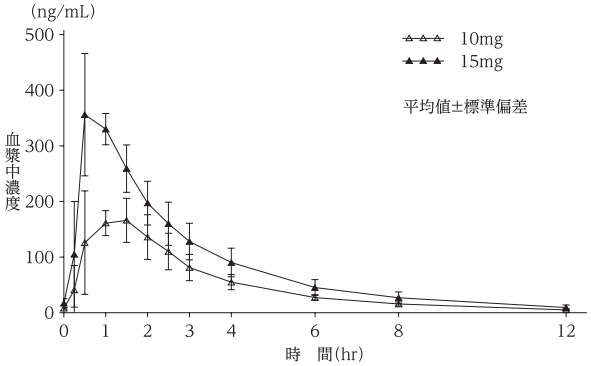
平均値±標準偏差

注3)中央値(最小値～最大値)

16.1.2 反復投与

健康成人にミロガバリンとして1回10及び15mg(各投与量6例)を1日2回7日間反復経口投与したとき、投与3日目までに定常状態に達し、投与7日目の$t_{1/2}$は2.43及び2.83時間であった。投与7日目のCmax及びAUCtauは、投与量に比例して増加した[4)、5)]。

反復経口投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移(投与7日目)



反復経口投与時の薬物動態パラメータ(投与7日目)

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)[注4)]	AUCtau (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1回10mg (1日2回)	6	210±39.4	1.50 (0.50～2.00)	601.0±63.68	2.43±0.54
1回15mg (1日2回)	6	381±88.0	0.53 (0.50～1.53)	1,057±142.2	2.83±0.70

平均値±標準偏差

注4)中央値(最小値～最大値)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人30例にミロガバリンとして15mgを単回経口投与したときのCmaxは空腹時及び食後でそれぞれ230及び188ng/mL、Tmaxは1.00及び1.50時間、AUClastはそれぞれ884及び833ng・hr/mLであった。食後投与でCmaxは約18%低下し、Tmaxは0.5時間延長したが、AUCinfの低下は約6%であった[6)](外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人にミロガバリンとして3、5、10及び30mg(各投与量6例)を単回経口投与したときの見かけの終末相分布容積(Vz/F)は78.01～87.97Lであった[1)、2)](外国人データ)。

16.3.2 血球移行率

^{14}C標識体を用いた実験で、ミロガバリンは赤血球に移行し、ヒトの血漿中濃度に対する全血中濃度の比は0.85～0.87であった[7)](*in vitro*)。

16.3.3 血漿蛋白結合率

^{14}C標識体を用いた実験で、ヒト血漿蛋白結合率は血漿中濃度0.1～10μg/mLにおいて超遠心法で23.4～25.5%であった[7)](*in vitro*)。

16.4 代謝

健康成人男性6例に^{14}C標識体30mg(150μCi)を単回経口投与後、投与放射能の約97%が尿中に回収され、その約76%が未変化体であった。未変化体以外の尿中代謝物はラクタム体であり、投与量の0.6%が回収された。また、UGTによる代謝を受けた*N*-グルクロン酸抱合体も検出された[8)、9)](外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人にミロガバリンとして3、5、10及び30mg(各投与量6例)を単回経口投与したときのCL/Fは16.50～18.24L/hrであった。このときの未変化体の尿中排泄率は63.2～71.5%、腎クリアランスは10.4～12.4L/hrであった[1)、2)]。健康成人男性6例に^{14}C標識体30mg(150μCi)を単回経口投与したとき、投与168時間後までに総放射能の累積排泄率は98%以上に達し、約97%が尿中に、約1%が糞中に排泄された[8)、9)](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

正常腎機能者及び腎機能障害患者30例にミロガバリンとして5mgを単回経口投与したとき、CLcrの低下に伴いAUClastの増加が認められた。血液透析を要する末期腎不全患者では、4時間の血液透析により投与したミロガバリンの15.3%が血液透析液中に回収された[10)、11)]。[7.、9.2、13.2 参照]

腎機能障害の程度(CLcr：mL/min)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)注5)	AUClast (ng・hr/mL)	CLr (L/hr)
CLcr≧90	4	71.2±25.6	1.25 (0.98～2.00)	321±52.5	10.9±1.52
90＞CLcr≧60 (軽度)	6	81.4±29.0	1.74 (0.97～4.00)	422±85.1	7.83±1.61
60＞CLcr≧30 (中等度)	9	76.9±13.3	1.95 (1.03～5.00)	655±144	4.48±1.87
30＞CLcr (重度)	5	118±25.8	2.00 (1.47～5.00)	1,350±259	1.92±0.463
末期腎不全透析注6)	6	101±32.9	4.01 (1.92～5.00)	1,990±916	－

平均値±標準偏差

注5)中央値(最小値～最大値)

注6)投与24時間後から血液透析を4時間実施した。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害患者16例にミロガバリンとして15mgを単回経口投与したときのCmaxは、健康成人と比較してそれぞれ1.0倍及び0.8倍であり、AUCinfはそれぞれ0.9倍及び1.1倍であった[12)](外国人データ)。

16.6.3 高齢者

55～75歳の健康高齢者にミロガバリンとして1回5、10及び15mg(各投与量6例、65歳未満13例を含む)を1日2回14日間反復経口投与したとき、投与3日目までに定常状態に達し、投与14日目の$t_{1/2}$は3.58～4.55時間であった。投与14日目の$AUC_{0\text{-}12hr}$は、投与1日目の1.13～1.24倍であった。健康な非高齢者と比較し薬物動態に大きな差異は認められなかった[13)](外国人データ)。[9.8.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 相互作用

ミロガバリンは主要なヒトCYP分子種を阻害あるいは誘導せず、薬物トランスポーター(OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1及びMATE2-K)を阻害しなかった。また、P糖蛋白(P-gp)及び乳がん耐性蛋白(BCRP)を阻害しなかった。ミロガバリンは腎分泌され、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質であることが示唆された。また、ミロガバリンはUGTによる代謝も受けた(*in vitro*)。

(1) プロベネシド500mgとミロガバリンとして15mgを併用したとき、ミロガバリンのCmax及びAUClastは、それぞれ29%及び76%上昇した[14)](外国人データ)。[10.2 参照]

(2) シメチジン400mgとミロガバリンとして15mgを併用したとき、ミロガバリンのCmax及びAUClastは、それぞれ17%及び44%上昇した[14)](外国人データ)。[10.2 参照]

(3) ミロガバリンとエタノール又はロラゼパムを併用したとき、ミロガバリン及びこれらの薬剤の薬物動態に併用投与による明らかな影響は認められなかった。ミロガバリンとこれらの薬剤の併用投与時において、単独投与したときと比べて、注意力及び平衡機能の低下作用を認めた[15)](外国人データ)。[10.2 参照]

(4) ミロガバリンとトラマドールを併用したとき、ミロガバリン及びトラマドールの薬物動態に併用投与による明らかな影響は認められなかった[15)](外国人データ)。

注)本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量1回5mg 1日2回、有効用量1回10mg又は1回15mg 1日2回である。

注)AUCinf：無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUClast：定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUCtau：投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅲ相国際共同臨床試験

日本を含むアジアにおいて、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者824例(日本人597例)を対象に、ミロガバリン15mg(5mg/日、10mg/日をそれぞれ1週間投与後、15mg/日を12週間投与：計14週間投与)、20mg(10mg/日を1週間投与後、20mg/日を13週間投与：計14週間投与)、30mg(10mg/日、20mg/日をそれぞれ1週間投与後、30mg/日を12週間投与：計14週間投与)注)、もしくはプラセボを14週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

14週時の疼痛スコアにおいて、ミロガバリン30mg/日群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[16)、17)]。

投与群	週	評価例数	疼痛スコア注1)、注2)	14週時のベースラインからの変化量注3)、注4)	プラセボとの差[95%信頼区間]注3)	p値注5)
プラセボ群	ベースライン	330	5.59±1.012	-1.31±0.095	－	－
	14週	310	4.22±1.820			
20mg/日群	ベースライン	165	5.57±0.899	-1.47±0.135	-0.15 [-0.48, 0.17]	0.3494
	14週	151	4.14±1.685			
30mg/日群	ベースライン	165	5.55±0.967	-1.81±0.136	-0.50 [-0.82, -0.17]	0.0027
	14週	142	3.73±1.845			

注1)1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(想像できる最悪の痛み)の11段階で評価]

注2)平均値±標準偏差

注3)欠測値は、missing not at randomメカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完した。補完後データセットは、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした線形混合効果モデルにより解析し、Rubinの方法により結合した。

注4)最小二乗平均値±標準誤差

注5)20mg/日群及び30mg/日群とプラセボ群をそれぞれ有意水準0.025(両側)で比較した。両群ともに有意差が認められた場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.05で比較することとした。両群ともに有意ではなかった場合、15mg/日群とプラセボ群は比較しないこととした。20mg/日群、30mg/日群どちらかが有意であった場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.025で比較することとした。

副作用発現頻度は、20mg/日群で18.8%(31/165例)、30mg/日群で36.4%(60/165例)であった。主な副作用は、20mg/日群で傾眠9.7%(16/165例)、浮動性めまい7.9%(13/165例)、末梢性浮腫1.8%(3/165例)及び体重増加1.8%(3/165例)、30mg/日群で傾眠14.5%(24/165例)、浮動性めまい9.1%(15/165例)、末梢性浮腫5.5%(9/165例)及び体重増加5.5%(9/165例)であった。

17.1.2 第Ⅲ相国際共同臨床試験

日本を含むアジアにおいて、帯状疱疹後神経痛患者763例(日本人611例)を対象に、ミロガバリン15mg(5mg/日、10mg/日をそれぞれ1週間投与後、15mg/日を12週間投与：計14週間投与)、20mg(10mg/日を1週間投与後、20mg/日を13週間投与：計14週間投与)、30mg(10mg/日、20mg/日をそれぞれ1週間投与後、30mg/日を12週間

投与：計14週間投与)[注]、もしくはプラセボを14週間投与する二重盲検比較試験を実施した。
14週時の疼痛スコアにおいて、ミロガバリン20mg/日群、30mg/日群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[18)、19)]。

投与群	週	評価例数	疼痛スコア[注6)、注7)]	14週時のベースラインからの変化量[注8)、注9)]	プラセボとの差[95%信頼区間][注8)]	p値[注10)]
プラセボ群	ベースライン	303	5.75±1.130	-1.20±0.099	−	−
	14週	263	4.40±2.115			
20mg/日群	ベースライン	153	5.70±1.015	-1.68±0.141	-0.47 [-0.81, -0.14]	0.0058
	14週	129	3.99±1.839			
30mg/日群	ベースライン	155	5.65±1.025	-1.97±0.137	-0.77 [-1.10, -0.44]	<0.0001
	14週	139	3.71±1.797			

注6)1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(想像できる最悪の痛み)の11段階で評価]
注7)平均値±標準偏差
注8)欠測値は、missing not at randomメカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完した。補完後データセットは、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした線形混合効果モデルにより解析し、Rubinの方法により結合した。
注9)最小二乗平均値±標準誤差
注10)20mg/日群及び30mg/日群とプラセボ群をそれぞれ有意水準0.025(両側)で比較した。両群ともに有意差が認められた場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.05で比較することとした。両群ともに有意ではなかった場合、15mg/日群とプラセボ群は比較しないこととした。20mg/日群、30mg/日群どちらかが有意であった場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.025で比較することとした。

副作用発現頻度は、20mg/日群で35.3%(54/153例)、30mg/日群で44.5%(69/155例)であった。主な副作用は、20mg/日群で傾眠17.0%(26/153例)、浮動性めまい8.5%(13/153例)及び体重増加4.6%(7/153例)、30mg/日群で傾眠22.6%(35/155例)、浮動性めまい14.2%(22/155例)及び浮腫7.1%(11/155例)であった。

17.1.3 第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験)

日本を含むアジアで実施した糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者214例(日本人165例)又は帯状疱疹後神経痛患者237例(日本人187例)を対象とした52週間(漸増期4週間、用量調整期48週間)投与の非盲検長期投与試験における痛みの強度の平均値は次の表のとおりであった[20)-23)]。

評価時点	糖尿病性末梢神経障害性疼痛		帯状疱疹後神経痛	
	評価例数	痛みの強度(mm)[注11)]	評価例数	痛みの強度(mm)[注11)]
投与前	214	42.1±20.41	237	43.5±21.38
12週	200	35.7±20.30	219	34.7±21.80
24週	186	34.4±20.89	203	32.7±21.81
52週	169	31.1±20.70	184	28.6±22.16

注11)平均値±標準偏差、0～100mmのVisual Analog Scale

副作用発現頻度は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者で27.6%(59/214例)、帯状疱疹後神経痛患者で39.7%(94/237例)であった。主な副作用は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者で傾眠7.9%(17/214例)、浮動性めまい6.1%(13/214例)及び末梢性浮腫4.7%(10/214例)、帯状疱疹後神経痛患者で傾眠13.5%(32/237例)、浮動性めまい10.1%(24/237例)及び体重増加7.2%(17/237例)であった。

17.1.4 第Ⅲ相国際共同臨床試験

日本を含むアジアにおいて、中枢性神経障害性疼痛(脊髄損傷後神経痛)患者299例(日本人242例)を対象に、ミロガバリン(スクリーニング時のCLcrが60mL/min以上の被験者には10mg/日、20mg/日をそれぞれ1週間投与後、安全性に応じて30mg/日又は20mg/日を12週間投与、スクリーニング時のCLcrが30mL/min以上60mL/min未満の被験者には5mg/日、10mg/日をそれぞれ1週間投与後、安全性に応じて15mg/日又は10mg/日を12週間投与：計14週間投与)、もしくはプラセボを14週間投与する二重盲検比較試験を実施した。
14週時の疼痛スコアにおいて、ミロガバリン群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[24)]。

投与群	週	評価例数	疼痛スコア[注12)、注13)]	14週時のベースラインからの変化量[注14)、注15)]	プラセボとの差[95%信頼区間][注14)]	p値
プラセボ群	ベースライン	149	6.09±1.270	-0.52±0.132	−	−
	14週	135	5.50±1.932			
ミロガバリン群	ベースライン	150	6.04±1.309	-1.23±0.132	-0.71 [-1.08, -0.34]	0.0001
	14週	132	4.70±1.863			

注12)1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(想像できる最悪の痛み)の11段階で評価]
注13)平均値±標準偏差
注14)欠測値は、missing not at randomメカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完した。補完後データセットは、投与群を固定効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした共分散分析により解析し、Rubinの方法により結合した。
注15)最小二乗平均値±標準誤差

ミロガバリン群での副作用発現頻度は、41.1%(62/151例)であった。主な副作用は、傾眠25.8%(39/151例)、浮動性めまい6.6%(10/151例)及び体重増加4.6%(7/151例)であった。

17.1.5 第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験)

日本を含むアジアで実施した中枢性神経障害性疼痛(脊髄損傷後神経痛、脳卒中後疼痛、又はパーキンソン病による中枢性神経障害性疼痛)患者210例(日本人200例)を対象とした52週間(漸増期4週間、用量調整期47週間、漸減期1週間)投与の非盲検長期投与試験における痛みの強度の平均値は次の表のとおりであった[25)]。

評価時点	評価例数	痛みの強度(mm)[注16)]
投与前	210	61.4±20.42
12週	182	49.3±24.16
24週	170	46.3±25.30
48週	167	45.2±25.74
52週	170	49.7±25.79

注16)平均値±標準偏差、0～100mmのVisual Analog Scale

副作用発現頻度は、40.0%(84/210例)であった。主な副作用は、傾眠15.2%(32/210例)、末梢性浮腫9.0%(19/210例)及び浮動性めまい7.1%(15/210例)であった。

17.1.6 第Ⅲ相国内臨床試験

糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者で腎機能低下を有する患者を対象とした14週間(漸増期2週間及び用量維持期12週間)投与の第Ⅲ相非盲検試験において、14週時の疼痛スコアは次の表のとおりであった[26)、27)]。[7.、9.2 参照]

投与群(CLcr：mL/min)	週	評価例数	疼痛スコア[注17)、注18)]	14週時のベースラインからの変化量[注19)]
中等度腎機能障害患者群(59≧CLcr≧30)[注20)]	ベースライン	30	5.65±1.049	-1.79±0.335
	14週	26	3.81±1.834	
重度腎機能障害患者群(29≧CLcr≧15)[注21)]	ベースライン	5	5.97±1.275	-2.07±0.871
	14週	4	3.83±3.082	

注17)1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(想像できる最悪の痛み)の11段階で評価]
注18)平均値±標準偏差
注19)最小二乗平均値±標準誤差
注20)維持量15mg/日
注21)維持量7.5mg/日

副作用発現頻度は、中等度腎機能障害患者群で30.0%(9/30例)であり、重度腎機能障害患者群で0%(0/5例)であった。主な副作用は、中等度腎機能障害患者群で傾眠13.3%(4/30例)、浮動性めまい6.7%(2/30例)であった。

注)本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量1回5mg 1日2回、有効用量1回10mg又は1回15mg 1日2回である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ミロガバリンは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、カルシウム電流を抑制することにより鎮痛作用を発揮すると考えられる[28)、29)]。さらに、ミロガバリンの鎮痛作用には下行性疼痛抑制系のノルアドレナリン経路に対する活性化作用も関与していることが示唆されている[30)]。

18.2 鎮痛作用

18.2.1 坐骨神経部分結紮モデルラットにおいて機械的刺激に対する疼痛閾値を上昇させた[28]。

18.2.2 ストレプトゾトシン糖尿病モデルラットにおいて機械的刺激に対する疼痛閾値を上昇させた[28]。

18.2.3 脊髄損傷モデルラットにおいて機械的刺激に対する疼痛閾値を上昇させた[31]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ミロガバリンベシル酸塩(Mirogabalin Besilate)

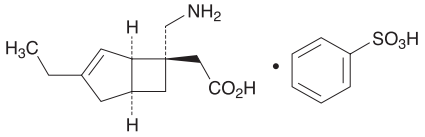
化学名：[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate

分子式：$C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$

分子量：367.46

性　状：白色～微黄白色の粉末である。

構造式：



融　点：169℃

分配係数：1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH3.0)：-0.59
1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH7.5)：-0.05
1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH12.0)：-1.10

20. 取扱い上の注意

〈錠〉

20.1 開封後、吸湿により錠剤表面に微細なくぼみがみられることがある。

〈OD錠〉

20.2 アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

20.3 2.5mg錠、10mg錠は錠剤表面に使用色素による黄色の斑点がみられることがある。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈タリージェ錠2.5mg〉
（PTP：乾燥剤入り）　100錠(10錠×10)

〈タリージェ錠5mg〉
（PTP：乾燥剤入り）　100錠(10錠×10)

〈タリージェ錠10mg〉
（PTP：乾燥剤入り）　100錠(10錠×10)

〈タリージェ錠15mg〉
（PTP：乾燥剤入り）　100錠(10錠×10)

〈タリージェOD錠2.5mg〉
（PTP：乾燥剤入り）　100錠(10錠×10)

〈タリージェOD錠5mg〉
（PTP：乾燥剤入り）　100錠(10錠×10)

〈タリージェOD錠10mg〉
（PTP：乾燥剤入り）　100錠(10錠×10)

〈タリージェOD錠15mg〉
（PTP：乾燥剤入り）　100錠(10錠×10)

23. 主要文献

1) Brown K, et. al.：Pharmacol Res Perspect. 2018；6(5)：e00418
2) 社内資料：単回投与時の薬物動態パラメータ(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.3)
3) 社内資料：ミロガバリンOD錠とミロガバリン錠の生物学的同等性試験
4) Jansen M, et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2018；7(6)：661-669
5) 社内資料：反復投与時の薬物動態パラメータ(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.5)
6) 社内資料：空腹時又は食後投与時の薬物動態パラメータ(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.2)
7) 社内資料：^{14}C標識体を用いた非臨床薬物動態試験(2019年1月8日承認、CTD2.6.4.4)
8) Yamamura N, et al.：Xenobiotica. 2021；51(5)：549-563
9) 社内資料：^{14}C標識体を用いたヒトマスバランス試験(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.4)
10) Kato M, et al.：J Clin Pharmacol. 2018；58(1)：57-63
11) 社内資料：日本人腎機能障害患者における薬物動態(2019年1月8日承認、CTD2.7.2.3.2.5)
12) Duchin K, et al.：Clin Drug Investig. 2018；38(11)：1001-1009
13) 社内資料：健康高齢者を対象とした反復投与試験(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.7)
14) Tachibana M, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2018；84(10)：2317-2324
15) Jansen M, et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2018；7(6)：597-612
16) Baba M, et al.：J Diabetes Investig. 2019；10(5)：1299-1306
17) 社内資料：糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(プラセボ対照試験)(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.21)
18) Kato J, et al.：Pain. 2019；160(5)：1175-1185
19) 社内資料：帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(プラセボ対照試験)(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.22)
20) Baba M, et al.：J Diabetes Investig. 2020；11(3)：693-698
21) 社内資料：糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験)(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.24)
22) Kato J, et al.：Medicine(baltimore). 2020；99(36)：e21976
23) 社内資料：帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験)(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.25)
24) 社内資料：中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(プラセボ対照試験)(2022年3月28日承認、CTD2.7.6.1)
25) 社内資料：中枢性神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験)(2022年3月28日承認、CTD2.7.6.2)
26) Baba M, et al.：J Pain Res. 2020；13：1811-1821
27) 社内資料：腎機能低下を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相国内臨床試験(2019年1月8日承認、CTD2.7.6.26)
28) Domon Y, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2018；365(3)：573-582
29) Kitano Y, et al.：Pharmazie. 2019；74(3)：147-149
30) Oyama M, et al.：J Pharmacol Sci. 2021；146：33-39
31) Domon Y, et al.：Pharmazie. 2018；73(11)：659-661

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1