

プレガバリン

リリカ[®]カプセル 25 mg

リリカ[®]カプセル 75 mg

リリカ[®]カプセル 150 mg

第 2 部（モジュール 2）CTD の概要

2.7.2 臨床薬理試験の概要

ファイザー株式会社

目 次

2.7.2	臨床薬理試験の概要	5
2.7.2.1	背景および概観	5
2.7.2.1.1	ヒト生体材料試験の概略	5
2.7.2.1.2	臨床試験の概略	6
2.7.2.1.3	試験方法および分析の概略	12
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	14
2.7.2.2.1	ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	14
2.7.2.2.2	臨床薬理試験	16
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析	68
2.7.2.3.1	ポピュレーション PK 解析	68
2.7.2.3.2	民族間比較	72
2.7.2.3.3	性別	76
2.7.2.3.4	プレガバリンの薬物動態	78
2.7.2.3.5	特別な集団における臨床試験	79
2.7.2.3.6	薬物動態および薬力学に及ぼす外因性要因の影響	82
2.7.2.3.7	曝露量と薬力学の関係	84
2.7.2.4	特別な試験	88
2.7.2.4.1	プレガバリンの男性生殖機能に及ぼす影響	88
2.7.2.4.2	プレガバリンの血小板活性化および凝集に及ぼす影響	89
2.7.2.4.3	プレガバリンの認知および精神運動機能、睡眠および自動車の運転に及ぼす 影響	91
2.7.2.5	付録	93

略語および用語の定義一覧

略号および用語	説明
Ae	尿中へ未変化体として排泄されたプレガバリンの量, 尿中濃度と尿量の積として算出
Ae%	尿中排泄率: 尿中へ未変化体として排泄されたプレガバリンの割合, $100\% \times \frac{Ae}{\text{用量}}$ として算出
AUC _{last}	ゼロ時間から血漿中濃度が定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	対応するAUC _{last} と lq_c/λ_z 値の和として算出された, ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (lq _c : 最終定量可能時点における濃度)
AUC _{0-t}	ゼロ時間から投与後t時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C _{avg}	定常状態における平均血漿中濃度
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{maxss}	定常状態における最高血漿中濃度
C _{minss}	定常状態における投与前の血漿中濃度 (最低濃度)
CL/F	全身経口クリアランス (CL/F) は, $\frac{\text{単回投与後の用量}}{AUC_{0-\infty}}$ および $\frac{\text{定常状態における用量}}{AUC_{0-\tau}}$ として算出
CLcr	クレアチニンクリアランス
CLdP	血漿中薬物濃度から算出された血液透析クリアランス
CLr	腎クリアランス, $\frac{\text{単回投与後の } \frac{Ae_{0-t}}{AUC_{0-t}}}{\text{定常状態における } \frac{Ae_{0-\tau}}{AUC_{0-\tau}}}$ として算出
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	$\ln(2)/\lambda_z$ として算出された, 見かけの終末半減期
Vd/F	$\frac{CL/F}{\lambda_z}$ として算出された分布容積 (Vd/F)
λ _z	濃度-時間プロファイルの終末相の時点上の濃度の自然対数 (ln) の直線回帰の勾配の絶対値として推定した, 見かけの消失速度定数
累積係数	$1/(1-e^{-\lambda_z \cdot \tau})$ として算出

2.7.2 臨床薬理試験の概要

2.7.2.1 背景および概観

2.7.2.1.1 ヒト生体材料試験の概略

プレガバリンの臨床薬理試験からの薬物動態データの解釈のため、ヒト生体材料を用いて6つの *in vitro* 試験を実施した (表 1)。

表 1 国内での承認申請に用いる *in vitro* 生体試料を用いた試験

試験の種類	研究報告書番号 (CTD No.)
代謝	RR-MEMO 764-02235 (5.3.2.2.1), RR 764-03070 (5.3.2.2.2)
代謝阻害	RR 764-03016 (5.3.2.2.3)
代謝酵素発現誘導	RR 764-04885 (5.3.2.2.4)
蛋白結合	RR 764-02316 (5.3.2.1.1)
赤血球分配	RR 744-00510 (5.3.1.1.1)*

* : 治験 No.1008-005

2.7.2.1.2 臨床試験の概略

国内での承認申請に用いる第1相試験および臨床薬理試験を表2にまとめた。

表2 国内での承認申請に用いる第1相試験および臨床薬理試験

治験の相	日本人/外国人	治験 No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	1日投与量(mg)	投与期間	被験者数	主要評価	
第1相	日本人	1008-1J (5.3.1.1.2)	健康成人	単回・食事の影響	単盲検	単回	P, 50, 100 ^{b)} , 200, 250, 300	1回	40	薬, 安	
		A0081087 (5.3.3.1.2)		反復	二重盲検	1日2回	P, 300, 600	7日間	20	薬, 安	
	1008-001 (5.3.3.1.3)	単回		二重盲検	単回, 2期クロスオーバー	P, 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 125, 200, 300	1回	29	薬, 安		
	1008-002 (5.3.3.1.4)	単回・反復		二重盲検	単回	単: P, 25, 100, 200, 300 反: P, 75, 300, 600, 900	1回・15日間	57	薬, 安		
	1008-023 (5.3.3.1.6)	反復		二重盲検	1日3回	P, 900	29日間	16	薬, 安		
臨床薬理	日本人	1008-2J (5.3.3.3.1)	高齢者	特別な集団	単盲検	単回	P, 100	1回	8	薬, 安	
		A0081119 ^{a)} (5.3.1.2.1)	健康成人	生物学的同等性・食事の影響	非盲検	単回, 3期クロスオーバー	150	1回	20	薬, 安	
	外国人	1008-049 (5.3.3.3.2)	腎機能低下者	特別な集団	非盲検	単回	50	1回	26	薬	
		1008-121 (5.3.3.3.3)	血液透析患者	特別な集団	非盲検	単回	50	1回	12	薬	
		1008-003 (5.3.1.2.2)	健康成人	バイオアベイラビリティ・食事の影響	非盲検	単回, 3期クロスオーバー	100	1回	12	薬	
		1008-005 (5.3.1.1.1)		マスバランス	非盲検	単回	100	1回	6	薬	
		1008-128 (5.3.1.2.3)		食事の影響	非盲検	単回, 2期クロスオーバー	150	1回	14	薬	
		1008-018/126 (5.3.3.4.1)	てんかん患者	相互作用試験	バルプロ酸	非盲検	1日3回	600	8日間	11, 5	薬
		1008-019 (5.3.3.4.2)			カルバマゼピン	非盲検	1日3回	600	8日間	14	薬
		1008-020 (5.3.3.4.3)			ラモトリギン	非盲検	1日3回	600	8日間	12	薬
		1008-120 (5.3.3.4.4), 1008-140 (5.3.3.4.5)			フェニトイン	非盲検	1日3回	600	8日間	2, 11	薬
		1008-075 (5.3.3.4.6)			経口避妊薬	非盲検	1日3回	600	22日間	16	薬
		1008-077 (5.3.3.4.7)	健康成人	相互作用試験	ガバペンチン	非盲検	単回, 3期クロスオーバー	100	1回	12	薬
		1008-144 (5.3.3.4.8)				単盲検	1日3回, 3期クロスオーバー	P, 300, 600	3日間	21	薬
		1008-076 (5.3.3.4.9)			ロラゼパム	二重盲検	1日2回, 4期クロスオーバー	P, 600	2日間	12	薬
		1008-078 (5.3.3.4.10)			オキシコドン	二重盲検	1日2回, 4期クロスオーバー	P, 600	2日間	12	薬
		1008-079 (5.3.3.4.11)	健康成人	相互作用試験	エタノール	二重盲検	1日2回, 4期クロスオーバー	P, 600	2日間	13	薬
		1008-072 (5.3.4.1.1)			生殖機能への影響	二重盲検	1日3回	P, 600	14週間	46	安
		1008-097 (5.3.4.1.2)			認知機能・精神運動機能への影響	一重盲検	1日3回, 3期クロスオーバー	P, 450	3日間	23	安
		A0081022 (5.3.4.1.3)			血小板への影響	二重盲検	1日2回	P, 600	29日間	42	安
		1008-098 (5.3.4.1.4)			薬物乱用者 ^{c)}	薬物乱用の可能性	二重盲検	単回, 5期クロスオーバー	P, 200, 450, ジアゼパム 15, 30	1回	15

P: プラセボ, 薬: 薬物動態, 安: 安全性

a) 日本人を対象に外国で実施した治験

b) 食事の影響を検討した用量 (食事の影響は, 単回, 2期クロスオーバーにより検討した)

c) 鎮静薬の乱用者/アルコール摂取者

国内では、第1相試験を19[]年に単回経口投与試験(5.3.1.1.2 治験 No. 1008-1J)を実施し、また、20[]年に反復経口投与試験(5.3.3.1.2 治験 No.A0081087)を実施し、日本人健康成人男性におけるプレガバリンの薬物動態、安全性および忍容性を検討した。また、日本人健康高齢者におけるプレガバリンの薬物動態、安全性および忍容性を検討した(5.3.3.3.1 治験 No.1008-2J)。さらに、日本人健康成人を対象に最終製剤の生物学的同等性および食事の影響を検討した(5.3.1.2.1 治験 No.A0081119)。また、日本人帯状疱疹後神経痛患者における二重盲験比較試験(5.3.5.1.2 治験 No.A0081120)から移行した長期試験(5.3.5.2.1 治験 No.A0081121)に参加している一部の症例に関して、CLcrが60 mL/minを超える患者および腎機能が低下した患者(CLcr: 60~30 mL/min)の血漿中濃度を比較する目的で採血を実施した(5.3.3.3.4 治験 No.A0081121に関する薬物動態報告書)。

外国では、19[]年に最初の第1相試験において、健康被験者を対象としてプレガバリンを単回漸増投与した際の安全性と薬物動態を検討した(5.3.3.1.3 治験 No.1008-001)。追加第1相試験では、健康被験者にプレガバリンを単回および反復経口投与した(5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)。また、生物学的同等性およびプレガバリンの薬物動態に及ぼす食事の影響も検討した(5.3.1.2.2 治験 No.1008-003, 5.3.1.2.3 治験 No.1008-128)。放射性標識したプレガバリン(¹⁴C-プレガバリン)を単回経口投与し、代謝およびマスバランスを検討した(5.3.1.1.1 治験 No.1008-005)。

外国人被験者において、腎機能(5.3.3.3.2 治験 No.1008-049)および血液透析(5.3.3.3.3 治験 No.1008-121)がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

外国人被験者において薬物相互作用試験[バルプロ酸(5.3.3.4.1 治験 No.1008-018/126)、カルバマゼピン(5.3.3.4.2 治験 No.1008-019)、ラモトリギン(5.3.3.4.3 治験 No.1008-020)、フェニトイン(5.3.3.4.4 治験 No.1008-120, 5.3.3.4.5 治験 No.1008-140)、経口避妊薬(5.3.3.4.6 治験 No.1008-075)、ガバペンチン(5.3.3.4.7 治験 No.1008-077, 5.3.3.4.8 治験 No.1008-144)、ロラゼパム(5.3.3.4.9 治験 No.1008-076)、オキシコドン(5.3.3.4.10 治験 No.1008-078)、エタノール(5.3.3.4.11 治験 No.1008-079)]を実施した。また、ロラゼパム、オキシコドンおよびエタノールに関しては、プレガバリンとこれらの薬剤との併用に起因する薬力学(心理作業および呼吸機能)に関わる薬物相互作用も併せて検討した。

さらに、プレガバリンの薬物動態および薬物動態に及ぼす内因性要因(性別、年齢、体重、人種および腎機能)を検討する目的で、日本人健康成人男性および外国人被験者(女性、腎機能低下者および帯状疱疹後神経痛患者を含む)を対象としてポピュレーション PK 解析を実施した(5.3.3.5.1 PPK report 1)。

以上の臨床薬理試験に組み入れられた外国人311例の被験者ならびに日本人を対象とした治験に組み入れられた48例の被験者の人口統計学的特性を表3に示す。

表 3 臨床薬理試験に組み入れられた被験者に関する人口統計学的特性の要約

被験者の特性	日本人を対象とした治験				外国人試験* (N=311)
	1008-1J (N=40)	1008-2J (N=8)	A0081087 (N=20)	A0081119 (N=20)	
性別:	100/0	100/0	100/0	100/0	61/39
人種:	0/0/0/100/0/0	0/0/0/100/0/0	0/0/0/100/0/0	0/0/0/100/0/0	77.2/7.1/13.8/0.6/0.3 /1.0
%W/B/H/A/NA/O					
年齢 (歳):	23.2±2.5 (20~28)	71.0±4.1 (66~78)	25.7±6.0 (20~42)	35.8±9.2 (21~54)	40.4±12.1 (18~75)
体重 (kg):	63.6±8.2 (52.2~83.1)	61.0±7.6 (46.4~69.5)	63.1±7.8 (52.0~79.1)	68.3±8.6 (55.0~86.0)	77.3±12.7 (44.5~135.9)
身長 (cm):	171.7±5.4 (163.3~183.9)	163.8±6.3 (153~170)	170.3±4.8 (162.8~181.3)	173.2±5.7 (163.0~183.0)	172.4±9.5 (147.5~195.5)

%男性/女性, 平均値±標準偏差 (範囲)

*: 含まれる試験は, 治験 No.1008-001, -002, -003, -005, -018, -019, -020, -023, -049, -075, -076, -077, -078, -079, -121, -126, -128, -140 および-144

W/B/H/A/NA/O=白人/黒人/ヒスパニック/アジア人/アメリカ先住民またはアラスカ先住民/その他

2.7.2.1.2.1 健康成人を対象とした薬物動態試験

健康成人を対象とした薬物動態試験の要約を表 4 に記載する。国内試験として治験 No.1008-1J (CTD No.5.3.1.1.2), 治験 No.A0081087 (CTD No.5.3.3.1.2), 外国試験として治験 No.1008-001 (CTD No.5.3.3.1.3), 治験 No.1008-002 (CTD No.5.3.3.1.4) および治験 No.1008-023 (CTD No.5.3.3.1.6) において, プレガバリンを水溶液またはカプセル剤として単回および反復経口投与したときのプレガバリンの薬物動態を検討した。治験 No.1008-005 (CTD No.5.3.1.1.1) では, 放射性同位体で標識したプレガバリンを単回経口投与し, プレガバリンのマスバランスおよび代謝を検討した。

表 4 第 1 相試験の要約

治験番号 (CTD No.)	デザインおよび目的	1 日用量および投与経路
1008-1J (5.3.1.1.2)	日本人健康被験者を対象としたランダム化単盲検単回クロスオーバー試験。プレガバリン単回投与時の薬物動態および安全性、忍容性を検討する。また、食事がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響を検討する。	プレガバリン 50, 100, 200, 250, 300 mg 単回経口投与 (100 mg は摂食時および絶食時に投与, その他の用量は絶食時のみに投与)
A0081087 (5.3.3.1.2)	日本人健康被験者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照反復投与試験。 プレガバリン反復経口投与時の薬物動態およびプレガバリン反復経口投与の安全性および忍容性を検討する。	プレガバリンを 1 回 150 mg 1 日 2 回, 1 回 300 mg 1 日 2 回 7 日間投与
A0081119* (5.3.1.2.1)	日本人健康被験者を対象としたランダム化非盲検単回投与クロスオーバー試験。 最終製剤の生物学的同等性を検討する。食事 (高脂肪食) のプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響を検討する。	プレガバリンを 150 mg 単回投与 (食事の影響検討時の食後投与期には, 食後投与)
1008-001 (5.3.3.1.3)	健康被験者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバー, 用量漸増単回投与試験。 プレガバリン液剤およびカプセルの安全性, 忍容性および予備的に薬物動態を検討する。	用量漸増スケジュールに従って, 1 週間の間隔をあけて 1 または 2, 5 または 10, 25 または 50, 75 または 125 もしくは 200 または 300 mg の単回経口投与
1008-002 (5.3.3.1.4)	健康被験者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較, 段階式スタート用量漸増単回および反復投与試験。 プレガバリン単回および反復投与時の薬物動態, 安全性および忍容性を検討する。	25, 100, 200 または 300 mg の単回および反復経口 (8 時間間隔) 投与ならびに 2 週間の 300 mg 反復投与 (12 時間間隔)
1008-003* (5.3.1.2.2)	健康被験者を対象としたランダム化非盲検単回投与 3 期クロスオーバー試験。 食事がプレガバリンカプセルのバイオアベイラビリティに及ぼす影響およびプレガバリン液剤に対するプレガバリンカプセルの相対バイオアベイラビリティを検討する。	100 mg カプセル, 100 mg 液剤および 100 mg カプセル+標準的朝食を 10 日間の間隔をあけて単回経口投与
1008-005 (5.3.1.1.1)	健康被験者を対象とした非盲検単回投与試験。 プレガバリンのマスバランスおよび代謝を検討する。	¹⁴ C-プレガバリン (107.9 μCi) 100 mg を単回経口投与
1008-128* (5.3.1.2.3)	健康被験者を対象としたランダム化非盲検単回投与 2 期クロスオーバー試験。 食事 (高脂肪食) のプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響を検討する。	絶食後および高脂肪朝食直後に 150 mg カプセルを単回経口投与
1008-023 (5.3.3.1.6)	健康被験者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照反復投与試験。 プレガバリン単回および反復経口投与時の薬物動態およびプレガバリン反復経口投与の安全性および忍容性を検討する。	900 mg/日 (8 時間間隔) を 28 日間反復経口投与し, 第 29 日の朝に 300 mg を単回投与

*: 治験 No.A0081119 (CTD No. 5.3.1.2.1), 治験 No.1008-003 (CTD No. 5.3.1.2.2) および治験 No.1008-128 (CTD No. 5.3.1.2.3) はモジュール 2.7.1 に要約する。
特に断りのない限り, 絶食時投与

2.7.2.1.2.2 特別な集団における試験

特別な集団における試験の要約を表 5 に記載する。国内試験 (5.3.3.3.1 治験 No.1008-2J) において日本人健康高齢被験者を対象にプレガバリンの薬物動態を検討した。また, 外国試験として, プレガバリンの薬物動態に及ぼす腎機能および血液透析の影響をそれぞれ治験 No.1008-049 (CTD No.5.3.3.3.2) および治験 No.1008-121 (CTD No.5.3.3.3.3) において検討した。プレガバリンはほとんど代謝されないため, プレガバリンの薬物動態に及ぼす肝機能の影響を評価する臨床試験は実施していない。

表 5 特別な集団における第 1 相臨床薬理試験の要約

試験番号 (CTD No.)	デザインおよび目的	1 日用量および投与経路
1008-2J (5.3.3.3.1)	日本人健康高齢被験者を対象とした非盲検プラセボ対照単回投与試験。 高齢者におけるプレガバリンの単回投与時の薬物動態、安全性および忍容性を検討する。	プレガバリン 100 mg 単回経口投与
1008-049 (5.3.3.3.2)	種々の腎機能の被験者を対象とした非盲検単回投与並行群間比較試験。 腎機能が低下した被験者におけるプレガバリン単回投与時の薬物動態を検討する。	プレガバリン 50 mg 単回経口投与
1008-121 (5.3.3.3.3)	血液透析患者を対象とした非盲検単回投与試験。 血液透析患者におけるプレガバリン単回投与時の薬物動態を検討する。	プレガバリン 50 mg 単回経口投与

すべて絶食時投与

2.7.2.1.2.3 薬物相互作用試験

プレガバリンに関する薬物相互作用を 11 の臨床薬理試験（外国試験）において検討した。プレガバリンの薬物相互作用試験の要約を表 6（クロスオーバーではないデザイン）および表 7（クロスオーバーデザイン）に示す。

プレガバリンに関して、てんかん患者を対象とした抗てんかん薬との薬物相互作用試験を実施した（バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン）。プレガバリン投与を受けている女性患者は、経口避妊薬の投与も受ける可能性があることから、健康成人女性を対象に、経口避妊薬（ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオール）との薬物相互作用試験を実施した。化学的に類似した薬物であるプレガバリンとガバペンチンは、てんかんおよび神経障害性疼痛を有する患者で併用される可能性があることから、健康成人を対象にプレガバリンとガバペンチンとの相互作用試験を実施した。

すべての相互作用試験において、プレガバリンの最大推奨 1 日用量である 600 mg/日 が用いられ、薬物相互作用はプレガバリン濃度が定常状態に達した際に検討された。プレガバリンと他の抗てんかん薬の相互作用を検討した試験では、組み入れられた被験者は抗てんかん薬による治療を受けており、プレガバリンをクロスオーバー法で投与することができなかつたため、既存のプレガバリン薬物動態データを用いて比較した。ロラゼパム、オキシコドン、エタノールおよびガバペンチンを用いたプレガバリンの相互作用試験（5.3.3.4.9 治験 No.1008-076, 5.3.3.4.10 治験 No.1008-078, 5.3.3.4.11 治験 No.1008-079, 5.3.3.4.7 治験 No.1008-077 および 5.3.3.4.8 治験 No.1008-144）は、クロスオーバー法を用いて行った。ロラゼパム、オキシコドン、エタノールを用いた薬物相互作用試験では、薬力学に関する薬物相互作用も検討した。プレガバリンと経口避妊薬の相互作用を評価した治験 No.1008-075（CTD No.5.3.3.4.6）は、ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの薬物動態に及ぼすプレガバリンの影響を検討するようデザインされていたが、併用によるプレガバリンの薬物動態パラメータの変化を評価するようにはデザインされていなかった。

表 6 臨床薬理 PK 相互作用試験の要約 (クロスオーバーではないデザイン)

試験番号 (CTD No.)	デザインおよび目的	1日用量および投与経路
1008-018/126 (5.3.3.4.1)	バルプロ酸単剤療法で維持されている安定なてんかん患者を対象とした非盲験反復投与試験。(治験 No.1008-018 および-126 試験は、同一の方法で実施され、一つの報告書にまとめられた) バルプロ酸のトラフ濃度に及ぼすプレガバリンの影響およびプレガバリンの反復投与時の薬物動態に及ぼす長期バルプロ酸療法の影響を検討する。	プレガバリン 600 mg/日 (投与間隔: 8 時間) を 7 日間反復経口投与し、第 8 日の朝に 200 mg を単回投与。患者は、本試験期間をとおしてバルプロ酸で維持された。
1008-019 (5.3.3.4.2)	カルバマゼピン単剤療法で維持されているてんかん患者を対象とした非盲験反復投与試験。 カルバマゼピンおよびカルバマゼピンエポキシドのトラフ濃度に及ぼすプレガバリンの影響およびプレガバリンの反復投与時の薬物動態に及ぼす長期カルバマゼピン療法の影響を検討する。	プレガバリン 600 mg/日 (投与間隔: 8 時間) を 7 日間反復経口投与し、第 8 日の朝に 200 mg を単回投与。患者は、本試験期間をとおしてカルバマゼピンで維持された
1008-020 (5.3.3.4.3)	ラモトリギン単剤療法で維持されているてんかん患者を対象とした非盲験反復投与試験。 ラモトリギンのトラフ濃度に及ぼすプレガバリンの影響およびプレガバリンの反復投与時の薬物動態に及ぼす長期ラモトリギン療法の影響を検討する。	プレガバリン 600 mg/日 (投与間隔: 8 時間) を 7 日間反復経口投与し、第 8 日の朝に 200 mg を単回投与。患者は、本試験期間をとおしてラモトリギンで維持された。
1008-120* (5.3.3.4.4)	フェニトイン単剤療法で維持されているてんかん患者を対象とした非盲験反復投与試験。 フェニトインのトラフ濃度に及ぼすプレガバリンの影響およびプレガバリンの反復投与時の薬物動態に及ぼす長期フェニトイン療法の影響を検討する。	プレガバリン 600 mg/日 (投与間隔: 8 時間) を 7 日間反復経口投与し、第 8 日の朝に 200 mg を単回投与。患者は、本試験期間をとおしてフェニトインで維持されており、また、投与は食後に行われた (治験 No.1008-140)
1008-140 (5.3.3.4.5)		
1008-075 (5.3.3.4.6)	健康女性被験者を対象とした非盲験反復投与試験。 ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの薬物動態および排卵マーカであるプロゲステロンに及ぼすプレガバリンの影響を検討する。	プレガバリン 600 mg/日 (投与間隔: 8 時間) を第 3 月経周期期間の 22 日間反復経口投与する。 [REDACTED] を 3 回の月経周期について 21 日間経口投与

特に断りのない限り、絶食時投与

*: 治験 No.1008-120 (CTD No. 5.3.3.4.4) は、計画された 12 例の被験者のうち 2 例が組み入れられた後、管理上の理由で中止された。いずれの被験者についても薬物動態データは得られなかった。治験 No.1008-120 (CTD No. 5.3.3.4.4) は絶食時投与で実施されたが、治験 No.1008-140 (CTD No. 5.3.3.4.5) は食後投与で実施。

表 7 臨床薬理 PK および PK/PD 相互作用試験の要約（クロスオーバーデザイン）

試験番号 (CTD No.)	デザインおよび目的	1日用量および投与経路
1008-077 (5.3.3.4.7)	健康被験者を対象としたランダム化非盲検単回投与クロスオーバー試験。 プレガバリンおよびガバペンチン単回投与時の薬物動態を、それぞれ非併用時と併用時で比較する。	被験者は1週間の間隔をあけて以下の3種の経口治療を受けた： 100 mg プレガバリン, 300 mg ガバペンチン, 100 mg プレガバリン+300 mg ガバペンチン
1008-144 (5.3.3.4.8)	健康被験者を対象としたランダム化単盲検反復投与クロスオーバー試験。 プレガバリンおよびガバペンチン反復投与時の薬物動態を、それぞれ非併用時と併用時で比較する。	被験者は1週間の間隔をあけて以下の3種の経口治療を受けた：
<p>治療番号1： 第1日にプレガバリン経口投与 300 mg/日 (投与間隔：8時間), 第2日にプレガバリン経口投与 600mg/日 (投与間隔：8時間), 第3日 (午前) に単回投与 200 mg</p> <p>治療番号2： 第1日および2日にガバペンチン経口投与 1200 mg/日 (投与間隔：8時間), 第3日 (午前) に単回投与 400 mg</p> <p>治療番号3： 第1日にプレガバリン 300 mg/日 (投与間隔：8時間)+ガバペンチン 1200 mg/日 (投与間隔：8時間), 第2日にプレガバリン 600 mg/日 (投与間隔：8時間)+ガバペンチン 1200 mg/日 (投与間隔：8時間), 第3日 (午前)に単回投与 200 mg プレガバリン+400 mg ガバペンチン</p>		
1008-076 (5.3.3.4.9)	健康被験者を対象としたランダム化, 部分二重盲検, プラセボ対照, 反復投与, クロスオーバー試験。 ロラゼパムまたはプラセボと併用して投与されたプラセボまたはプレガバリンの反復経口投与前および投与後に得られた PD 反応を比較し, また, 薬物動態および薬物動態と薬力学の関係を評価する。	被験者は1週間の間隔をあけて以下の4種の経口治療を受けた： 600 mg/日プレガバリン経口投与 (投与間隔：12時間) [3回投与] またはプラセボ [3回投与] ならびに3回目のプレガバリンまたはプラセボ投与と併用して 1 mg ロラゼパムまたはプラセボ
1008-078 (5.3.3.4.10)	健康被験者を対象としたランダム化, 部分二重盲検, プラセボ対照, 反復投与, クロスオーバー試験。 オキシコドンまたはプラセボと併用して投与されたプラセボまたはプレガバリンの反復経口投与前および投与後に得られた PD 反応を比較し, また, 薬物動態および薬物動態と薬力学の関係を評価する。	被験者は1週間の間隔をあけて以下の4種の経口治療を受けた： 600 mg/日プレガバリン経口投与 (投与間隔：12時間) [3回投与] またはプラセボ [3回投与] ならびに3回目のプレガバリンまたはプラセボ投与と併用して 10 mg オキシコドンまたはプラセボ
1008-079 (5.3.3.4.11)	健康被験者を対象としたランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 反復投与, クロスオーバー試験。 エタノールまたはプラセボと併用して投与されたプラセボまたはプレガバリンの反復経口投与前および投与後に得られた PD 反応を比較し, また, 薬物動態および薬物動態と薬力学の関係を評価する。	被験者は1週間の間隔をあけて以下の4種の経口治療を受けた： 600 mg/日プレガバリン経口投与 (投与間隔：12時間) [3回投与] またはプラセボ [3回投与] ならびに3回目のプレガバリンまたはプラセボ投与と併用して 0.7 g/kg エタノールまたは 0.4%プラセボエタノール (エタノールはプレガバリンまたはプラセボ投与後 30 分で投与された)

特に断りのない限り, すべての試験は絶食時投与で実施された

2.7.2.1.3 試験方法および分析の概略

2.7.2.1.3.1 薬力学

ロラゼパム, オキシコドンおよびエタノールとの相互作用試験 (それぞれ, 5.3.3.4.9 治験 No.1008-076, 5.3.3.4.10 治験 No.1008-078 および 5.3.3.4.11 治験 No.1008-079) において, クロス

オーバー法で心理作業検査および呼吸機能測定結果を評価した。中枢系の機能は、Cognitive Drug Research の評価システムおよび Bond-Lader 視覚的アナログ尺度 (Visual Analog Scale) から課題を選択して検討した。呼吸に及ぼす薬物の影響を評価するため、呼吸数および一回換気量を測定した。

認知機能および粗大運動機能は、Cognitive Drug Research の評価システムから以下の課題を選択して評価した[単語認識, 単語想起 (Word Recall), 単純反応時間, Digit Vigilance, 選択反応時間, 視覚追跡, 数値作業記憶 (Numeric Working Memory), 画像認識, 臨界フリッカー融合頻度 (Critical Flicker Fusion, CFF) および身体動揺 (Body Sway)]。スクリーニング期間中に認知検査手順を 4 回訓練した後、各治療の初回投与の 1 時間前ならびに併用投与後の所定の時点で Cognitive Drug Research の評価を実施した。Cognitive Drug Research の課題と同時に、被験者の覚醒度、被験者の落ち着きおよび被験者の満足度の変化を評価する 3 つの要因に由来する 16 のアナログ尺度の質問表で構成される Bond-Lader 視覚的アナログ尺度を評価した。

呼吸数および一回換気量の測定は、併用薬の投与前および併用投与後の所定の時点で行った。これらのスパイロメーターを用いた測定は、被験者が 5 分間静かに座った後に実施した。呼吸数および一回換気量について、ベースラインからの変化量を算出した。

2.7.2.1.3.2 薬物動態および薬力学パラメータ

プレガバリンの薬物動態パラメータは、濃度-時間データのノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 *in vitro* 肝代謝試験 (5.3.2.2.1 RR-MEMO 764-02235, 評価資料)

in vitro 試験において、肝ミクロソームおよびサイトゾルを使用して、プレガバリンの代謝を検討した。¹⁴C-プレガバリンを、18 µg/mL の濃度で、ラット、イヌ、サルおよびヒト肝ミクロソームおよびサイトゾル画分と 2 時間インキュベーションした。インキュベーション溶液を 0 および 120 分で採取し、一定量を急冷し蛋白を沈殿させた。除蛋白した試料を、HPLC を用いて分離し放射能検出器を用いて測定した。

0 および 120 分におけるラジオクロマトグラムを比較した結果、両クロマトグラムに差はなく、プレガバリンはラット、イヌ、サルおよびヒト肝ミクロソームまたはサイトゾル画分で代謝されないことが示唆された。

2.7.2.2.1.2 肝細胞での代謝プロファイル (5.3.2.2.2 RR764-03070, 評価資料)

ラット、イヌ、サルおよびヒト肝細胞でのプレガバリンの *in vitro* 代謝を検討した。¹⁴C-プレガバリン (24.8 µg/mL) を、4 種の動物から調製した肝細胞と 3 時間インキュベーションした。反応開始後、0 から 180 分までインキュベーション溶液を経時的に採取した。一定量を急冷し、蛋白を沈殿させた後、試料を HPLC で分離し放射能検出器で分析した。また、代謝物プロファイリングのため LC/MS を、構造解析のため LC/MS/MS を使用して試料を分析した。

その結果、検討したすべての動物種の肝細胞での代謝プロファイルから、3 時間のインキュベーションでは、96%以上のプレガバリンは未変化のままであることが確認された。ラット、サルおよびヒト肝細胞抽出物の HPLC-RAM (放射能モニター) では、N-メチル代謝物は検出されなかった。HPLC-RAM プロファイルから、イヌの肝細胞抽出物のみが、少量のプレガバリンが N-メチル代謝物へ代謝されることを示した。より高感度な LC/MS/MS を用いたとき、N-メチル代謝物はラット、イヌおよびヒト肝細胞との反応でごくわずかに生成され、サルでは確認されなかった。

2.7.2.2.1.3 主要なチトクロム P450 分子種における *in vitro* 阻害試験 (5.3.2.2.3 RR764-03016, 評価資料)

in vitro 試験において、プレガバリンが、ヒトでの代謝に関与するチトクロム P450 の分子種 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 および CYP3A4) の阻害活性を検討した。ヒト肝ミクロソームのインキュベーション溶液に、各分子種に関する特異基質とプレガバリン (最高で 159 µg/mL) を同時に添加した。各基質の反応生成物は、HPLC/UV, HPLC/蛍光検出または GC/MS を用いて測定した。

その結果、最高 1000 µM [159 µg/mL, 1 回 300 mg 1 日 2 回投与時の最高血漿中濃度 (約 10 µg/mL) の約 10 倍] までのプレガバリンで、検討した全てのチトクロム P450 分子種について顕著な阻害を示さなかった。

2.7.2.2.1.4 チトクロム P450 分子種(CYP3A4 および CYP1A2)における発現誘導試験(5.3.2.2.4 RR764-04885, 評価資料)

in vitro 試験において、プレガバリンのチトクロム P450 分子種 (CYP3A4 および CYP1A2) に対する発現誘導作用の有無を検討した。ヒト凍結肝細胞を 2~3 日間培養後、インキュベーション溶液にプレガバリンを添加し、さらに 3 日間培養した。培養後、プレガバリンを洗い流した後、CYP3A4 および CYP1A2 それぞれの特異的基質としてフェナセチンまたはテストステロンを添加し、それぞれフェナセチン O-脱エチル化活性およびテストステロン 6 β -水酸化活性を評価した。それぞれの反応生成物であるアセトアミノフェンおよび 6 β -水酸化テストステロンの生成を LC/MS/MS を用いて測定した。陽性対象として、リファンピンおよびランソプラゾールのそれぞれ CYP3A4 および CYP1A2 に対する発現誘導作用を評価した。

評価に用いた 3 ロットの肝細胞についての結果を表 8 に示す。リファンピン処理によって CYP3A4 による 6 β -水酸化テストステロン生成が、DMSO (ジメチルスルホキシド) 処理時と比較して 5.8~10.8 倍に増加したのに対し、プレガバリン処理による影響は認められなかった。定量下限値未満の結果については定量下限値をもとに外挿したところ、ランソプラゾール処理によって CYP1A2 によるアセトアミノフェン生成が、DMSO 処理時と比較して 33.0~75.7 倍に増加したのに対し、プレガバリンによる影響は認められなかった。以上の結果から、3~300 μ M のプレガバリン濃度 (定常状態におけるプレガバリンの平均血漿中濃度 53 μ M [8.4 μ g/mL] の約 6 倍) においては、プレガバリンによる CYP3A4 および CYP1A2 の発現誘導は認められなかった。

表 8 ヒト凍結肝細胞における CYP3A4 のテストステロン 6 β -水酸化活性および CYP1A2 のフェナセチン O-脱エチル化活性
(上段：算術平均値, 下段：標準偏差, 5.3.2.2.4 RR764-04885)

評価対象	CYP3A4による6 β -水酸化テストステロン生成 (pmol/min/10 ⁶ cells)			CYP1A2によるアセトアミノフェン生成 (pmol/min/10 ⁶ cells)		
	Lot 098	Lot NQT	Lot RCP	Lot 098	Lot NQT	Lot RCP
DMSO	1.21	0.810	1.80	BLQ	BLQ	0.378
	0.242	0.101	0.0395	BLQ	BLQ	0.0130
陽性対照	7.06	6.93	19.4	11.3	13.6	28.6
	0.945	NA	2.64	0.653	1.94	4.92
300 μ M	1.00	0.396	1.16	BLQ	BLQ	BLQ
	0.128	0.0368	0.144	BLQ	BLQ	BLQ
100 μ M	1.10	0.469	1.38	BLQ	BLQ	0.131
	0.120	0.0432	0.382	BLQ	BLQ	0.227
30 μ M	1.10	0.510	1.62	BLQ	BLQ	0.413
	0.184	0.0330	0.247	BLQ	BLQ	0.0379
10 μ M	1.16	0.502	1.72	BLQ	BLQ	0.412
	0.113	0.0291	0.0692	BLQ	BLQ	0.0792
3 μ M	1.21	0.533	1.68	BLQ	BLQ	0.420
	0.176	0.0780	0.0136	BLQ	BLQ	0.0311
なし	0.887	0.511	1.51	BLQ	BLQ	0.115
	0.0669	0.0380	0.0805	BLQ	BLQ	0.200

BLQ：定量下限値未満

2.7.2.2.1.5 血漿蛋白結合 (5.3.2.1.1 RR764-02316, 評価資料)

プレガバリンのヒト, サルおよびラット血漿タンパクへの結合を, 限外ろ過法を用いて検討した。血漿に臨床的に意味のある濃度 (0.1~20 µg/mL) のプレガバリンを添加し, 生理的条件下で 2 時間インキュベーションした。限外ろ過装置で遠心分離し, 遊離型プレガバリンを含む限外ろ過液を得た。プレガバリン濃度は, バリデートされた HPLC/UV で測定した。

その結果, プレガバリンは, ラット, サルまたはヒト血漿蛋白にほとんど結合しなかった(表 9)。

表 9 ヒト, サルおよびラットにおける血漿タンパク結合率

種	各添加溶液濃度 (µg/mL) における血漿タンパク結合率 (%)						
	0.1	0.5	1	2	5	10	20
ヒト	0.0 ^{a)}	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
サル	0.0	0.4	2.1	3.8	0.0	0.0	0.8
ラット	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

a) N=2

2.7.2.2.1.6 血球移行 (5.3.1.1.1 治験 No.1008-005, 評価資料)

プレガバリンの赤血球への分配能を, マスバランス試験 (治験 No.1008-005) の結果より, 間接的に求めた。外国人健康被験者 6 例に 100 mg (107.9 µCi) のプレガバリンを単回投与し, 投与後 60 時間にわたって血漿および血液を経時的に採取した。赤血球 (全血から) および血漿中総放射能は液体シンチレーションカウンタを用いて測定した。

その結果, 赤血球/血漿中分配係数の平均値は 0.76 であり, 時間および濃度に依存しないことが示唆された。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 健康成人を対象とした臨床薬理試験

日本人健康成人を対象に, 第 1 相試験を 2 試験 (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J, 5.3.3.1.2 治験 No.A0081087) を実施した。また, 外国人健康成人を対象に第 1 相試験および放射性標識体を投与するマスバランス試験 (5.3.1.2.2 治験 No.1008-003) を実施した。以下に各試験の詳細を論ずる。

2.7.2.2.2.1.1 日本人における臨床薬理試験

(1) 単回経口投与試験 (投与量: 50, 100, 200, 250 および 300 mg, 5.3.1.1.2 治験 No. 1008-1J 試験, 評価資料)

本試験は, 単盲検, 無作為化, プラセボ対照, 単回経口投与試験として実施した。食事の影響を検討した結果は, 2.7.1.2.2.2 日本人健康成人男性に開発用製剤 100 mg (B 処方) を単回経口投与したときの食事 (標準食) の影響の検討に記載した。20~28 歳の日本人健康成人男性 40 例 (実薬群各 6 例, プラセボ群 2 例, 薬物動態評価例数: 30 例) に対して, 10 時間の夜間絶食後に, 水 200 mL とともにプレガバリンを表 10 に示す用量で単回経口投与した。本試験では, 市販用製剤 25 mg (A 処方) および開発用製剤 100 mg (B 処方) を用いた。

表 10 投与方法・投与量・被験者の割り付け (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J)

ステップ	投与量	被験者数		被験者 No.	投与方法
		プレガバリン	プラセボ		
1	50 mg (25 mg カプセル×2)	6名	2名	1~8	朝空腹時に水 200 mL とともに経口投与
2	I 期	3名×2	1名×2	11~18	朝空腹時または朝食摂取 30 分後に水 200 mL とともに経口投与
	II 期	3名×2	1名×2		
3	200 mg (100 mg カプセル×2)	6名	2名	21~28	朝空腹時に水 200 mL とともに経口投与
4	250 mg (100 mg カプセル×2+25 mg カプセル×2)	6名	2名	31~38	
5	300 mg (100 mg カプセル×3)	6名	2名	41~48	

総括報告書本文 Table 9.4.1a より引用

各投与後 60 時間にわたって血漿および尿サンプルを経時的に採取し、それぞれプレガバリン濃度を測定した。各投与量における血漿中プレガバリン濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 11 に示した。

絶食時に投与したすべての用量において、プレガバリンは速やかに吸収され、投与後 0.5~2.0 時間で最高血漿中濃度に到達した。 $t_{1/2}$ は 4.3~6.7 時間であった。 C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に従って増加し、300 mg までの用量範囲内において線形性を示した(図 2)。また、100~300 mg の投与で投与後 60 時間までに投与量の 90%以上が未変化体として尿中に排泄された。見かけの全身クリアランス (CL/F) は、4.64~5.15 L/h および見かけの分布容積 (Vd/F) は、39.7~41.0 L であった。尿中排泄率が 90%以上であることを考慮すると、プレガバリンの分布容積は体水分量 (0.6 L/kg) と概ね一致するものと考えられる。

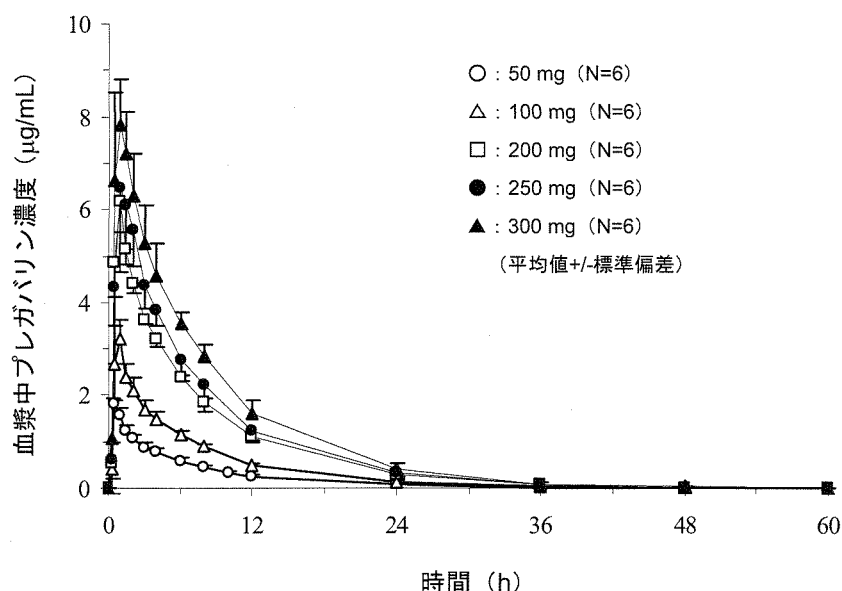


図 1 日本人健康成人男性にプレガバリン 50, 100, 200, 250 または 300 mg を絶食時単回経口投与したときの血漿中プレガバリン濃度推移 (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J)

表 11 日本人健康成人男性にプレガバリン 50, 100, 200, 250 または 300 mg を絶食時
単回経口投与したときのプレガバリンの薬物動態パラメータ
(上段：算術平均値, 下段：標準偏差, 5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J)

薬物動態パラメータ	50 mg	100 mg	200 mg	250 mg	300 mg
薬物動態評価対象例	6	6	6	6	6
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.03	3.56	6.35	7.18	8.25
	0.40	0.67	0.73	1.43	1.36
t_{max} (h)	0.67	0.75	1.00	1.17	1.08
	0.26	0.27	0.32	0.52	0.38
AUC_{0-60} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	10.5	20.3	43.1	49.1	61.6
	1.0	1.3	2.9	6.0	6.3
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	10.7	20.4	43.2	49.2	61.7
	1.1	1.3	3.0	6.1	6.3
$t_{1/2}$ (h)	5.98	5.66	5.93	5.57	5.80
	0.65	0.59	0.32	0.72	0.62
CL/F (L/h)	4.72	4.93	4.64	5.15	4.91
	0.44	0.35	0.32	0.61	0.52
Vd/F (L)	40.6	40.3	39.7	41.0	40.9
	4.9	6.4	2.7	3.8	4.3
Ae (%)	83.9	95.0	91.8	95.6	97.7
	5.4	2.7	2.6	4.4	7.3

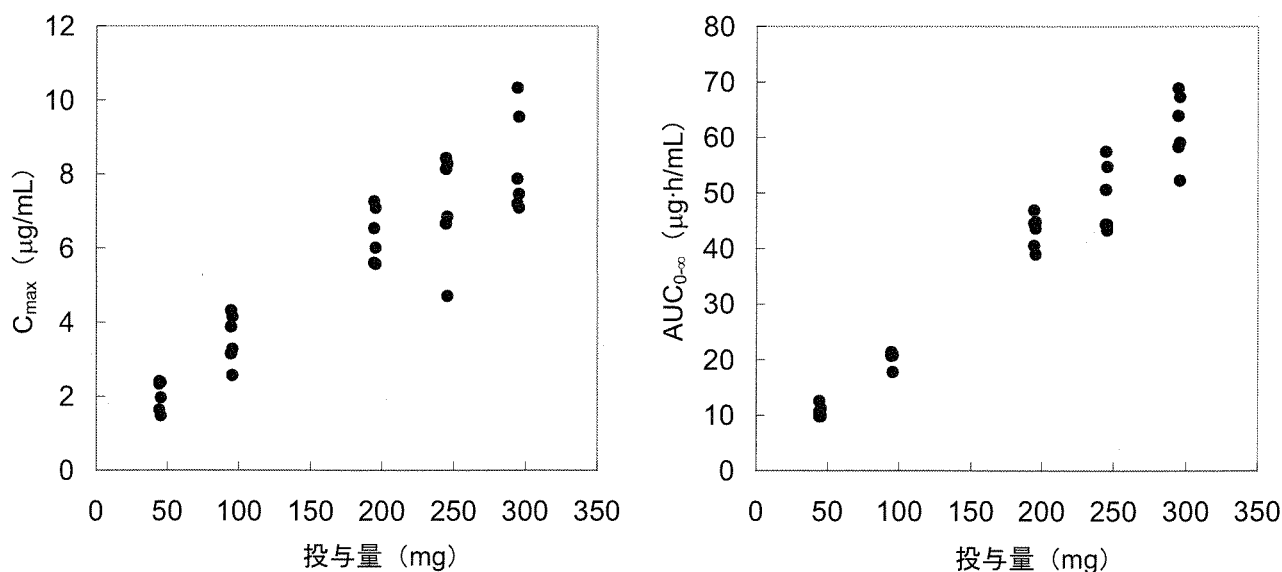


図 2 日本人健康成人男性にプレガバリン 50, 100, 200, 250 または 300 mg を絶食時
単回経口投与したときの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J)

(2) 反復経口投与試験(投与量:1回 150 および 300 mg 1日 2回投与, 5.3.3.1.2 治験No.A0081087, 評価資料)

本試験は、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験として実施した。20~42 歳の日本人健康成人男性 20 例(実薬群各 8 例, プラセボ群 4 例, 薬物動態評価例数: 16 例)が組み入れられ、8 時間以上の絶食後に、プレガバリン 1回 150 および 300 mg を 1日 2回反復経口投与し

た。本試験では、市販用製剤 150 mg (C 処方) を用いた。

第 1 日目, 第 2~6 日目 (朝投与前のトラフ値), 第 7 日目の平均血漿中濃度推移を図 3 に示した。第 1 日目の初回投与後と第 7 日目の最終投与後のプレガバリンの薬物動態パラメータの記述統計量を表 12 に示した。

血漿中プレガバリン濃度は初回投与後, 最終投与後ともに投与量によらず速やかに最高血漿中濃度に到達し, t_{max} の平均値は 0.9~1.6 時間であった。

第 1 日目の C_{max} および AUC_{0-12} の平均値 (標準偏差) はそれぞれ, 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群にて 4.23 (0.72) $\mu\text{g/mL}$ および 22.2 (1.9) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 1 回 300 mg 1 日 2 回投与群にて 8.82 (2.34) $\mu\text{g/mL}$ および 42.1 (6.9) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 第 7 日目の C_{max} および AUC_{0-12} の平均値 (標準偏差) はそれぞれ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群で 6.30 (0.74) $\mu\text{g/mL}$ および 31.6 (3.6) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 1 回 300 mg 1 日 2 回投与群では 10.3 (2.3) $\mu\text{g/mL}$ および 58.8 (10.6) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり, 初回投与後, 最終投与後ともに投与量に比例して増加した。 $t_{1/2}$ は, 初回投与後, 最終投与後ともに投与量によらずほぼ同様な値を示し, 平均値は 5.11~6.31 時間であった。

両投与群とも血漿中プレガバリン濃度は投与開始 24~48 時間で定常状態に達し, 最終投与後の CL/F の平均値 (標準偏差) は 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群および 300 mg 1 日 2 回投与群にてそれぞれ 80.1 (9.0) および 87.2 (14.4) mL/min であり, 各投与群で同様の値であった。また, 第 7 日目の最終投与後の投与間隔での尿中回収率の平均値 (標準偏差) は 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群および 1 回 300 mg 1 日 2 回投与群でそれぞれ 104 (7) % および 97.1 (12.2) % であった。このことから, 投与量の 90% 以上が吸収され, 尿中に未変化体として排泄されていることが示唆された。日本人健康成人男性において, プレガバリンの薬物動態は 600 mg/日 (1 回 300 mg 1 日 2 回投与) の用量範囲まで線形であることが示された。

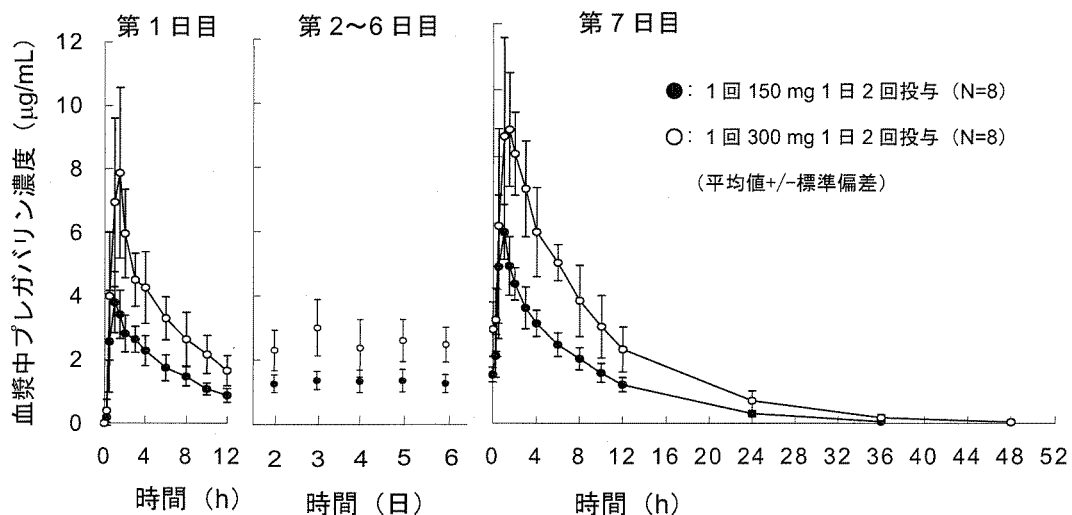


図 3 日本人健康成人男性にプレガバリン 1 回 150 および 300 mg を 1 日 2 回, 7 日間, 絶食時反復経口投与したときの血漿中プレガバリン濃度推移 (5.3.3.1.2 治験 No.A0081087)

表 12 日本人健康成人男性にプレガバリン 1 回 150 および 300 mg を 1 日 2 回, 7 日間, 絶食時反復経口投与したときのプレガバリンの薬物動態パラメータ (上段: 算術平均値, 下段: 標準偏差, 5.3.3.1.2 治験 No.A0081087)

用量 (mg)	投与方法	薬物動態 評価対象例	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	Ae (%)
第 1 日目								
150	-	8	4.23	1.3	22.2	5.11	-	-
			0.72	1.1	1.9	0.69	-	-
300	-	8	8.82	1.6	42.1	5.42	-	-
			2.34	1.0	6.9	0.87	-	-
第 7 日目								
150	12 時間毎	8	6.30	0.9	31.6	6.02	80.1	104
			0.74	0.4	3.6	0.47	9.0	7
300	12 時間毎	8	10.3	1.6	58.8	6.31	87.2	97.1
			2.3	0.8	10.6	0.54	14.4	12.2

2.7.2.2.2.1.2 外国人における臨床薬理試験

(3) 単回経口投与試験 (投与量: 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 125, 200 または 300 mg, 5.3.3.1.3 治験 No.1008-001, 評価資料)

本試験は, 二重盲検, 無作為化, 6 群 2 期クロスオーバー, プラセボ対照試験として実施した。29~49 歳の外国人健康成人被験者 29 例 (男性 14 例, 女性 15 例) が組み入れられ, 本試験を完了した。8 時間以上の絶食の後, 約 240 mL の水とともにプレガバリンをカプセルまたは水溶液として下記の用量で単回経口投与し, 投与後 60 時間まで血漿および尿サンプルを採取した。本試験では, 水溶液, 初期検討用カプセル 5 mg, 開発用製剤 25 mg (A 処方), 開発用製剤 100 mg (B 処方), 開発用製剤 300 mg (C 処方) を用いた。

表 13 投与量・被験者の割り付け (5.3.3.1.3 治験 No.1008-001)

投与群	第 1 日目		第 8 日目	
	1 週目		2 週目	
第 1 群	3 例	1 mg	プラセボ	
	3 例	プラセボ	2 mg	
第 2 群	4 週目		5 週目	
	3 例	5 mg	プラセボ	
第 3 群	3 例	プラセボ	10 mg	
	7 週目		8 週目	
第 4 群	3 例	25 mg	プラセボ	
	3 例	プラセボ	50 mg	
第 5 群	10 週目		11 週目	
	3 例	75 mg	プラセボ	
第 6 群	3 例	プラセボ	125 mg	
	13 週目		14 週目	
第 5 群	3 例	200 mg	プラセボ	
	3 例	プラセボ	300 mg	
第 6 群	16 週目		17 週目	
	3 例	450 mg	プラセボ	
	3 例	プラセボ	600 mg	

なお、本試験は、プレガバリンをヒトに最初に投与した試験であり、低用量投与群で臨床的に意味のある有害事象（失調を含む）が認められず、かつ被験者の個別の C_{max} が $9.7 \mu\text{g/mL}$ （最も感受性の高い種であるサルを用いた用量毒性試験で有害事象が認められなかった血漿中濃度）以下である場合に、次の用量群の投与を行うこととした。300 mg の用量群で、ある被験者の C_{max} が $10.5 \mu\text{g/mL}$ であったため、本試験は当初 600 mg まで増量することが計画されていたが、300 mg の用量までで終了となった。各投与量における血漿中プレガバリン濃度推移を図 4 に、薬物動態パラメータを表 14 に示した。

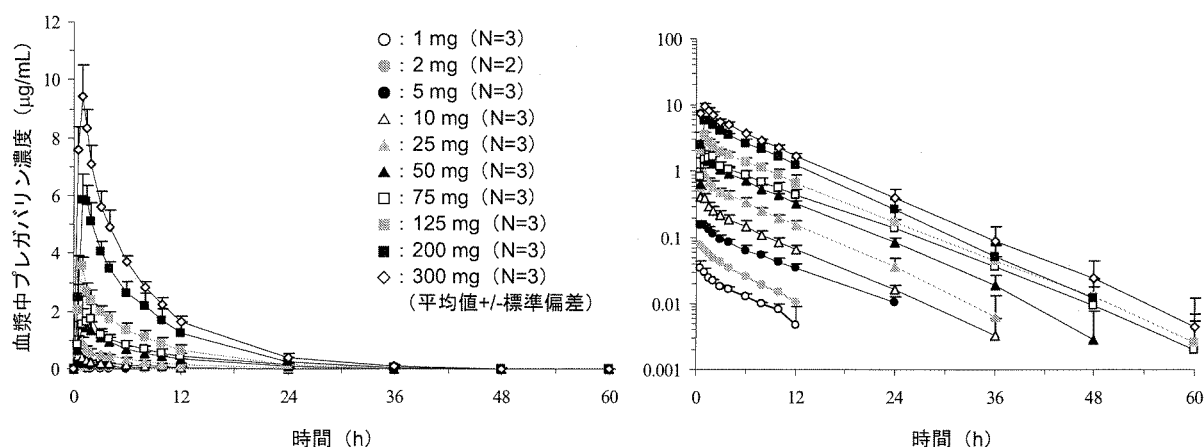


図 4 外国人健康成人被験者にプレガバリン 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 125, 200 または 300 mg を絶食時単回経口投与したときの血漿中プレガバリン濃度推移 (5.3.3.1.3 治験 No.1008-001)

表 14 外国人健康成人被験者にプレガバリン 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 125, 200 または 300 mg を絶食時単回経口投与したときのプレガバリンの薬物動態パラメータ
(上段：算術平均値, 下段：標準偏差, 5.3.3.1.3 治験 No.1008-001)

投与量	1 mg	2 mg	5 mg	10 mg	25 mg
剤形	液剤	液剤	カプセル	カプセル	カプセル
薬物動態評価対象例	3	2	3	3	3
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.0383 0.0039	0.0848 NC	0.156 0.020	0.459 0.067	0.918 0.197
t_{max} (h)	0.7 0.3	0.8 NC	0.9 0.2	0.8 0.3	1.0 0.0
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	0.223 0.030	0.428 NC	1.23 0.15	2.54 0.35	5.83 0.74
$t_{1/2}$ (h)	5.7 0.8	4.6 NC	6.8 1.2	6.0 0.6	5.6 0.9
Ae (%)	92.4 7.3	88.8 NC	88.9 2.0	86.8 9.7	85.8 9.2

NC：算出せず

投与量	50 mg	75 mg	125 mg	200 mg	300 mg
剤形	カプセル	カプセル	カプセル	カプセル	カプセル
薬物動態評価対象例	3	3	3	3	3
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.61 0.41	2.18 0.19	3.59 0.29	5.96 0.70	9.46 1.05
t_{max} (h)	1.2 0.3	1.3 0.6	1.0 0.0	1.2 0.3	0.8 0.3
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	12.2 1.5	15.6 2.4	24.6 4.7	46.0 8.0	66.3 4.6
$t_{1/2}$ (h)	5.8 0.9	6.6 0.8	5.9 1.6	5.2 0.7	5.6 1.0
Ae (%)	89.5 2.4	94.3 5.8	89.7 0.5	91.8 5.7	89.9 3.5

NC：算出せず

Ae (%)=60 時間にわたって未変化体として尿中に排泄されたプレガバリンの割合

1~300 mg の用量で投与したとき、プレガバリンは速やかに吸収され、 t_{max} の平均値は 1.3 時間以内（範囲：0.7~1.3 時間）であった。検討した投与量の範囲において、 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した。 $t_{1/2}$ の平均値は 4.6~6.8 時間であり、投与量に依存しなかった。未変化体の尿中排泄率は、投与量に依存せず、平均値は 89.8%であった。この尿中排泄データより、プレガバリンを 1~300 mg の用量で単回経口投与したときのバイオアベイラビリティの平均値は 89.8%以上であることが示唆された。

(4) 反復経口投与試験（単回投与：25, 100, 200, 300 mg, 反復投与：1回25, 100, 200 mg 1日3回投与, 1回300 mg 1日2回投与 5.3.3.1.4 治験 No.1008-002, 評価資料）

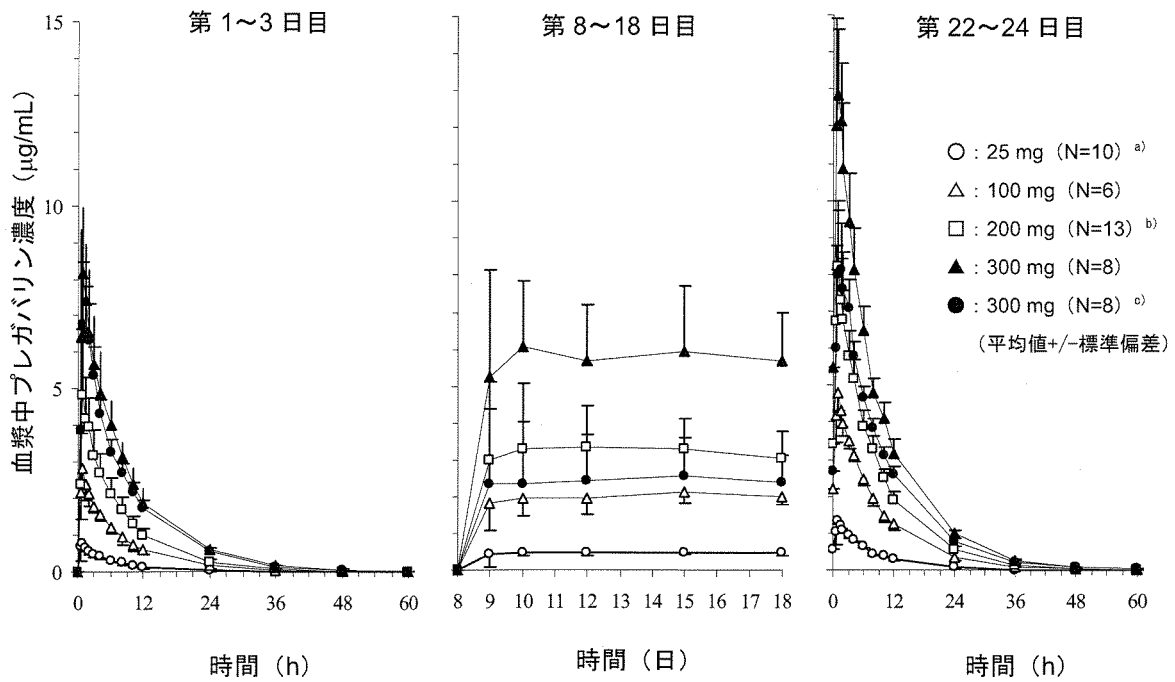
本試験は、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験として実施した。プレガバリンを単回および反復投与したときの薬物動態を検討した。19～50歳の外国人健康成人被験者57例（男性33例、女性24例）が組み入れられ、53例（男性31例、女性22例）が本試験を完了した。投与スケジュールを表15に示した。プレガバリンまたはプラセボカプセルを単回投与後、14日間反復経口投与した。第1日目および第22日目は単回投与（投与量：25, 100, 200, 300 mg）、第8～21日目は反復投与（投与量：1回25, 100, 200, 300 mg 1日3回投与, 1回300 mg 1日2回投与）とした。投与第1, 8, 9, 10, 12, 15, 18 および 22 日目の朝投与に関しては、12時間以上の絶食時に行った。本試験では、開発用製剤25 mg（A処方）、開発用製剤100 mg（B処方）および開発用製剤300 mg（C処方）を用いた。

表 15 投与スケジュール（5.3.3.1.4 治験 No.1008-002）

		用法・用量		
		第1日目	第8～21日目 ^{a)}	第22日目
第1群	4例	25 mg 単回	25 mg 反復	25 mg 単回
1～4週	1例	プラセボ単回	プラセボ反復	プラセボ単回
第2群	6例	25 mg 単回	25 mg 反復	25 mg 単回
5～8週	2例	プラセボ単回	プラセボ反復	プラセボ単回
第3群	6例	100 mg 単回	100 mg 反復	100 mg 単回
9～12週	2例	プラセボ単回	プラセボ反復	プラセボ単回
第4群	5例	200 mg 単回	200 mg 反復	200 mg 単回
13～16週	1例	プラセボ単回	プラセボ反復	プラセボ単回
第5群	8例	200 mg 単回	200 mg 反復	200 mg 単回
17～20週	2例	プラセボ単回	プラセボ反復	プラセボ単回
第6群	8例	300 mg 単回	300 mg 反復	300 mg 単回
21～24週	2例	プラセボ単回	プラセボ反復	プラセボ単回
第7群	8例	300 mg 単回	300 mg 反復	300 mg 単回
25～28週	2例	プラセボ単回	プラセボ反復	プラセボ単回

a) 第6群のみ12時間間隔での投与、それ以外は8時間間隔で投与

血漿中プレガバリン濃度推移を図5に、薬物動態パラメータを表16に示した。



- a) 投与第 11 日目および 20 日目にそれぞれ 1 例ずつ試験を中止した
- b) 投与第 16 日目および 17 日目にそれぞれ 1 例ずつ試験を中止した
- c) 1 日 2 回投与 (12 時間間隔)

図 5 外国人健康成人被験者にプレガバリンを絶食時単回および反復経口投与したときの血漿中プレガバリン濃度推移 (5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)

単回投与時の投与量 : 25, 100, 200 または 300 mg
 反復投与時の投与量 : 1 回 25, 100, 200, 300 mg 1 日 3 回投与 (投与間隔 : 8 時間)
 1 回 300 mg 1 日 2 回投与 (投与間隔 : 12 時間)

表 16 外国人健康成人被験者にプレガバリンを絶食時単回経口投与または反復経口投与したときの第1日目および22日目のプレガバリン薬物動態パラメータ
(上段：算術平均値，下段：標準偏差，5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)

1) 第1日目:

投与量	25 mg	100 mg	200 mg	300 mg	300 mg
投与方法	単回	単回	単回	単回	単回
薬物動態評価対象例	10	6	13	8	8
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.864	2.99	5.23	7.57	8.59
	0.167	0.49	1.41	1.24	1.50
t_{\max} (h)	0.850	0.83	1.31	1.38	1.00
	0.242	0.26	0.44	0.79	0.27
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	5.63	22.1	37.7	62.8	71.4
	1.22	3.7	6.1	5.8	10.3
$t_{1/2}$ (h)	5.48	6.10	6.13	6.64	6.62
	0.99	1.10	0.84	0.67	0.87
A_e (%) ^{a)}	87.7	90.2	90.6	91.2	96.9
	12.1	7.6	19.1	4.4	12.6

2) 第22日目:

投与量	25 mg	100 mg	200 mg	300 mg	300 mg
投与方法	反復 ^{b)}	反復 ^{b)}	反復 ^{b)}	反復 ^{b)}	反復 ^{c)}
薬物動態評価対象例	8	6	11	8	8
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.39	5.03	8.52	13.4	9.07
	0.27	1.07	1.26	1.9	0.95
t_{\max} (h)	0.938	0.833	0.909	1.00	1.44
	0.320	0.258	0.202	0.27	0.82
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) ^{d)}	6.67	25.2	41.7	67.4	59.0
	1.22	5.8	5.3	10.4	3.8
$t_{1/2}$ (h)	5.94	6.31	6.27	6.45	6.70
	1.03	1.24	0.86	0.86	1.08
A_e (%) ^{a)}	94.3	108	82.0	91.2	99.3
	21.3	13	25.1	13.3	11.9

a) A_e (%) = 未変化体として尿中に排泄されたプレガバリンの割合

b) 8時間間隔で投与

c) 12時間間隔で投与

d) 8時間間隔で投与した群では AUC_{0-8} ，12時間間隔で投与した群では AUC_{0-12}

プレガバリンを単回投与後（用量範囲：25～300 mg）の C_{\max} および $AUC_{0-\infty}$ は、投与量の増加に伴って増加した。同様に 25～300 mg を 8 時間間隔で反復投与したときの C_{\max} および AUC_{0-8} においても、投与量の増加に従って増加した。 $t_{1/2}$ の平均値は 5.5～6.7 時間であり、投与量によらず一定で、反復投与による影響もなかった。プレガバリンは、反復投与開始後 24～48 時間で定常状態に到達し、8 時間間隔で反復投与したときの累積係数は 1.62～1.76 であり、また 12 時間間隔で反復投与したときの累積係数は約 1.40 と推定された。8 時間または 12 時間間隔で反復投与したときのプレガバリンの血漿中への累積はプレガバリン単回投与時の $t_{1/2}$ からの推定値と概ね一致した。単回投与時のプレガバリンの尿中排泄率は、投与量によらず 87.7～96.9%であった。反復投与時の尿中未変化体の排泄率は単回投与時に比べてわずかに高かったものの（平均値は 82.0～108%）、投与量には依存しなかった。単回投与時のプレガバリンの腎クリアランス (CL_r) は 67.0～80.9 mL/min であり、投与量には依存しなかった。プレガバリンの薬物動態は単回投与ならびに反復投与において線形性を示した。

2.7.2.2.2.1.3 外国人健康成人被験者にプレガバリンを1回300 mg 1日3回絶食時反復経口投与したときの忍容性および薬物動態の検討（投与量：1回300 mg 1日3回反復経口投与，5.3.3.1.6 治験 No.1008-023，評価資料）

本試験は，二重盲検，無作為化，プラセボ対照試験として実施した。18～48歳の外国人健康成人被験者16例（男性14例，女性2例）が組み入れられ，15例（男性13例，女性2例）が本試験を完了した。1例は第1日目の投与前に実施した臨床検査結果に異常値が認められたため，プレガバリンの投与を1回受けた後，第2日目に試験を中止した。プレガバリン300 mgまたはプラセボカプセルを約240 mLの水とともに経口投与した。第1～28日目は8時間間隔で1日3回経口投与し，第29日目は単回経口投与とした。投与第1，2，3，4，7，11，14，18，22，26，および29日目の朝投与に関しては，8時間以上の絶食時に行った。本試験では，開発用製剤300 mg（C処方）を用いた。

血漿中プレガバリン濃度推移を図6に，薬物動態パラメータを表17に示した。

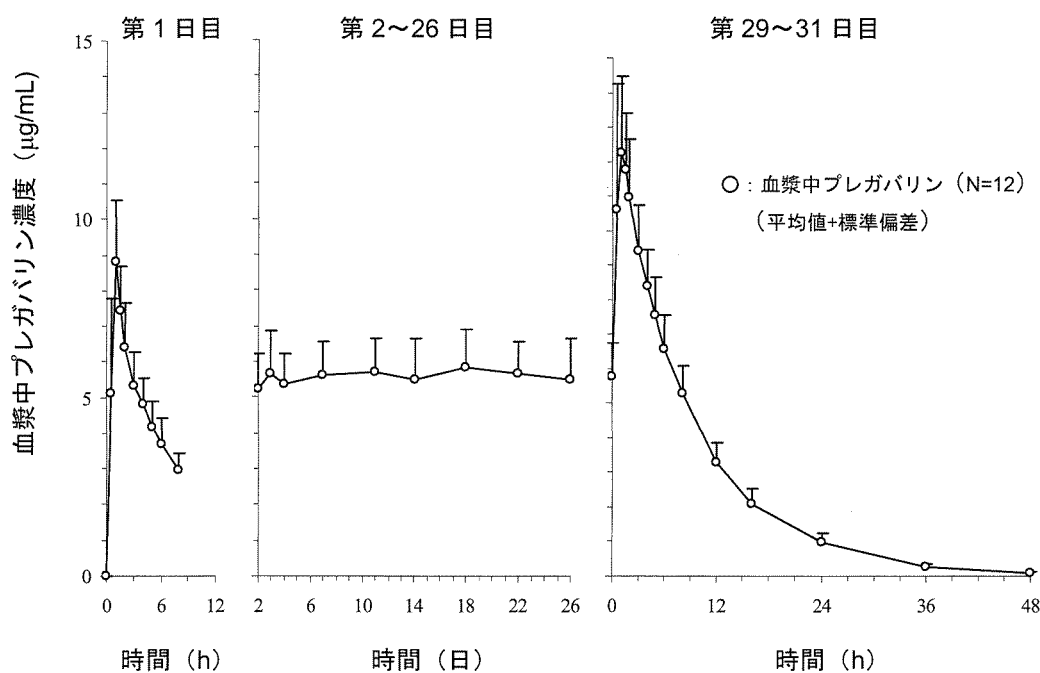


図6 外国人健康成人被験者にプレガバリンを1回300 mg，1日3回，絶食時反復経口投与したときの血漿中プレガバリン濃度推移（5.3.3.1.6 治験 No.1008-023）

表 17 外国人健康成人被験者にプレガバリンを1回300 mg, 1日3回, 絶食時反復経口投与したときの第1日目および第29日目のプレガバリンの薬物動態パラメータ (上段: 算術平均値, 下段: 標準偏差, 5.3.3.1.6 治験 No.1008-023)

薬物動態評価対象例	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
単回投与時 (第1日目)	12	8.99	1.00	64.1	6.01	80.4
		1.66	0.21	12.7	0.93	13.4
反復投与時 (第29日目)	12	13.2	1.08	67.4	6.55	75.6
		2.2	0.47	9.8	0.73	10.9

単回投与: $AUC_{0-\infty}$, 反復投与: AUC_{0-8}

プレガバリンを単回および反復投与したときの t_{max} は約1時間で, 速やかに吸収された。 $t_{1/2}$ の平均値 (標準偏差) は単回投与および反復投与でそれぞれ, 6.01 (0.93) 時間および 6.55 (0.73) 時間で同程度であった。本試験において得られたプレガバリン 300 mg を 8 時間間隔で 4 週間反復投与したときの薬物動態パラメータは, 過去の試験 (5.3.3.1.4 治験 No.1008-002) で 1 回 300 mg 1 日 3 回 2 週間投与したときの結果と同様であった。

2.7.2.2.2.1.4 外国人健康成人男性に ^{14}C -プレガバリン 100 mg を単回経口投与したときのマスバランスおよび代謝プロファイルの検討 (5.3.1.1.1 治験 No.1008-005, 評価資料)

本試験は, 非盲検, 単回投与試験として実施した。20~44 歳の外国人健康成人男性 6 例が組み入れられた。8 時間以上の絶食後, ^{14}C -プレガバリン 100 mg (107.9 μCi) を水溶液として 10 mL 単回経口投与し, 60 mL の水で飲み下した後, 60 mL の水を 3 回飲むこととした。投与後 60 時間まで血液および血漿サンプルを採取し, 尿および糞サンプルは投与後 96 時間まで採取した。血漿中プレガバリン濃度推移に加えて血漿中および全血中総放射能濃度推移を図 7 に示した。このときの薬物動態パラメータを表 18 に示した。

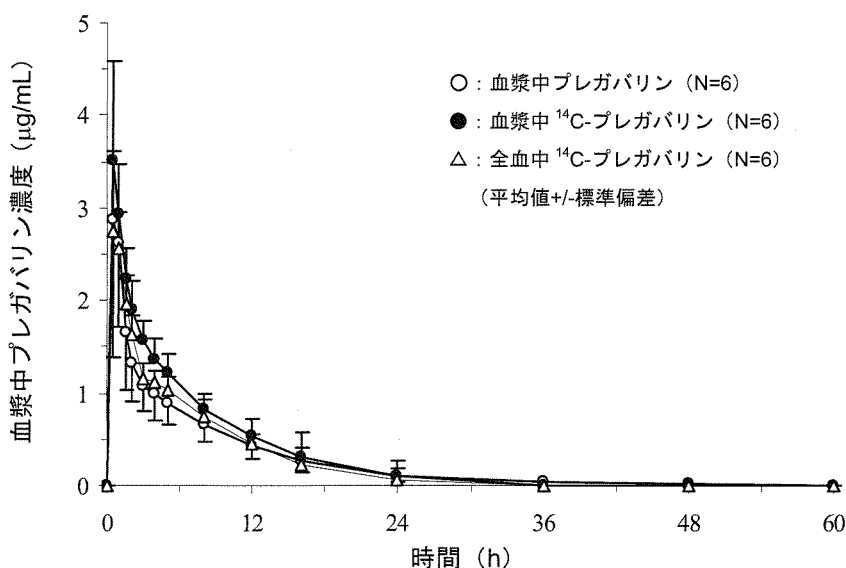


図 7 外国人健康成人男性に ^{14}C -プレガバリン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中プレガバリン, 血漿中総放射能および全血中総放射能の濃度推移 (5.3.1.1.1 治験 No.1008-005)

表 18 外国人健康成人男性に ^{14}C -プレガバリン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中プレガバリン、血漿中総放射能および全血中総放射能の薬物動態パラメータ
(上段：算術平均値，下段：標準偏差，5.3.1.1.1 治験 No.1008-005)

	血漿中プレガバリン	血漿中総放射能	全血中総放射能
薬物動態評価対象例	6	6	6
C_{\max}	3.11	3.23	2.90
($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.40	0.79	0.75
t_{\max}	0.7	0.75	0.75
(h)	0.3	0.27	0.27
AUC_{last}	15.9	20.0	17.8
($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	5.2	5.1	4.2
$\text{AUC}_{0-\infty}$	16.1	20.1	17.9
($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	5.3	5.2	4.3
$t_{1/2}$	7.59	6.42	6.66
(h)	1.78	1.76	1.87
CL/F	6.71	5.27	5.87
(L/h)	1.78	1.34	1.40

外国人健康成人男性に対して ^{14}C -プレガバリン 100 mg を水溶液として単回投与したとき、尿および糞便中にそれぞれ総放射能の 92%および 0.1%未満が回収された。質量分析の結果、尿中に排泄された放射能を有する主要な化合物は親化合物と同一であった。また、N-メチル誘導代謝物は尿中にごくわずか（正式な質量分析はできない量、ラジオクロマトグラムの保持時間が N-メチル誘導代謝物と一致することで同定）検出された。

2.7.2.2.2.2 特別な集団における試験

2.7.2.2.2.2.1 高齢者（投与量：100 mg 単回投与，5.3.3.3.1 治験 No.1008-2J）

本試験は、無作為化、プラセボ対照、単回投与試験として実施した。65 歳以上の日本人健康男性を対象として、年齢が 67~78 歳の被験者 8 例が組入れられた。12 時間の夜間絶食後、プレガバリン 100 mg またはプラセボを投与した。血漿および尿サンプルを投与前および投与後 60 時間まで採取した。本試験では、開発用製剤 100 mg (B 処方) を用いた。

薬物動態パラメータを表 19 に示す。比較のために、日本人健康成人男性を対象とした試験 (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J) の結果を併記した。

その結果、 t_{\max} の平均値は約 1.4 時間で、プレガバリンは速やかに吸収された。投与後 60 時間までに、投与量の約 90%が未変化体として尿中に排泄された。高齢者における腎機能の低下と一致して、高齢者集団では曝露量 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) が若干大きく (約 30%)、プレガバリンの CL/F はわずかに (約 22%) 低かった。これらの差は加齢に伴う腎機能の低下と一致していると考えられる。

表 19 日本人健康高齢被験者にプレガバリン 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータおよび CLcr（上段：算術平均値，下段：標準偏差，5.3.3.3.1 治験 No.1008-2J）

	治験 No.	薬物動態評価対象例	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Ae ^{a)} (%)	CL/F (L/hr)	CLcr ^{b)} (mL/min)
高齢者	1008-2J	6	3.24	1.4	26.6	6.32	89.2	3.82	60.2
			0.55	0.5	4.3	0.82	8.5	0.65	6.5
健康成人	1008-1J	6	3.56	0.75	20.4	5.66	95.1	4.93	119
			0.67	0.27	1.3	0.59	2.7	0.35	4

a) Ae (%)=60 時間にわたって未変化体として尿中に排泄されたプレガバリンの割合

b) Cockcroft and Gault の式より算出

2.7.2.2.2.2 腎機能低下者（投与量：50 mg 単回投与，5.3.3.3.2 治験 No. 1008-049，評価資料）

本試験は，腎機能の異なる外国人被験者を対象に非盲検，並行群間，単回投与試験として実施した。腎機能の異なる 38～75 歳の外国人成人被験者 26 例（男性 15 例，女性 11 例）が以下のいずれかの群に組み入れられ，全例が本試験を完了した。

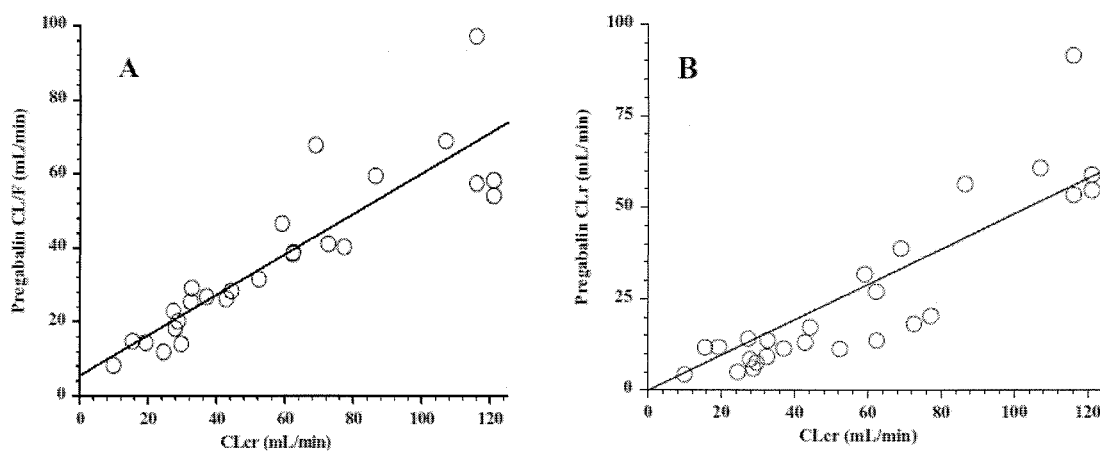
- ・ 第 1 群：CLcr>80 mL/min の健康被験者 6 例
- ・ 第 2 群：CLcr=51～80 mL/min の被験者 6 例
- ・ 第 3 群：CLcr=30～50 mL/min の被験者 6 例
- ・ 第 4 群：CLcr<30 mL/min だが透析は受けていない被験者 8 例

本試験では，8 時間の夜間絶食後，プレガバリン 50 mg を単回投与した。血漿検体を第 1，2 および 3 群では投与後 72 時間まで，第 4 群では投与後 168 時間まで経時的に採取した。尿検体は第 1，2 および 3 群では投与後 72 時間まで，第 4 群では投与後 168 時間まで蓄尿し，尿中プレガバリン濃度を測定した。本試験では，開発用製剤 25 mg（A 処方）を用いた。

このときの薬物動態パラメータを表 20 に示した。このときの t_{max} は 0.5～4 時間で腎機能によらず概ね一定であった。AUC_{0-∞}，C_{max} および t_{1/2} は腎機能の低下に伴って増加した。Vd/F は腎機能の程度による違いはなかった。プレガバリンのクリアランス（CL/F および CLr）とクレアチニンクリアランス（CLcr）との関係を図 8 に示した。CLcr が低下するに従って CL/F および CLr は減少した。CL/F および CLcr との関係における切片は小さかったことから，プレガバリンの排泄に関して，腎以外の排泄経路の寄与は無視できる程度であることが示唆された。

表 20 種々の腎機能の被験者にプレガバリン 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（上段：算術平均値，下段：標準偏差，5.3.3.3.2 治験 No. 1008-049）

CLcr	薬物動態評価対象例	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	CLr (mL/min)
≥ 60 mL/min	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 - <60 mL/min	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 - <30 mL/min	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
<15 mL/min	1	1.69 -	1.00 -	101 -	48.7 -	8.30 -	4.30 -



図に示す回帰直線は、
 $CL/F = 5.51 + (0.547 \times CLcr)$, $r = 0.890$ である。

切片はゼロと有意差はなく、そのため
 回帰式は原点を通る直線、
 $CLr = 0.484 \times CLcr$, $r = 0.877$ とした。

図 8 種々の腎機能の被験者にプレガバリン 50 mg を単回経口投与したときの CL/F と CLcr との関係（パネル A）ならびに CLr と CLcr との関係（パネル B）（5.3.3.3.2 治験 No.1008-049）

2.7.2.2.2.3 血液透析患者（投与量：50 mg 単回投与，5.3.3.3.3 治験 No.1008-121，評価資料）

本試験は、非盲検、単回投与試験として実施した。被験者として、週 3 回以上の血液透析を必要とする 30～66 歳の成人末期腎疾患患者（男性 8 例，女性 4 例）が組み入れられた。8 時間の夜間絶食後、予定された 4 時間の血液透析治療開始 24 時間前にプレガバリン 50 mg（25 mg カプセル 2 カプセル）を単回経口投与した。投与前および投与後 168 時間まで血漿サンプルを採取し、可能な場合投与後 48 時間まで蓄尿を行った。本試験では、開発用製剤 25 mg（A 処方）を用いた。

薬物動態パラメータを表 21 に示した。

表 21 血液透析が必要な成人末期腎疾患患者に 50 mg を単回投与したときのプレガバリン薬物動態パラメータ値の要約 (5.3.3.3.3 治験 No.1008-121)

パラメータ	算術平均値 (標準偏差)
C _{max} (µg/mL)	1.24 (0.29)
t _{max} (h)	3.18 (1.98)
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	94.6 (49.4)
t _{1/2} (h)	54.7 (30.2)
t _{1/2} HD (h)	3.00
血液透析前の CL/F (mL/min)	11.8 (8.0)
Ae (%)	2.23 (2.20)
CLr (mL/min)	0.45 (0.60)
CLdP (mL/min)	192
f (%)	58.1

t_{1/2} : 透析前の終末半減期

t_{1/2}HD : 第 2, 4 および 7 日目の血液透析期間中の平均 t_{1/2}

CLr : 腎クリアランス

CLdP : 第 2, 4 および 7 日目の平均透析クリアランス

f : 第 2, 4 および 7 日目に透析によって消失した体内量の平均パーセント

血液透析が必要な腎機能を有する被験者におけるプレガバリンの t_{1/2} の平均値 (標準偏差) は 54.7 (30.2) 時間であった。血液透析中の t_{1/2} は 3 時間であった。プレガバリンの透析クリアランスは、192 mL/min で、4 時間の血液透析によって体内量の 58.1% が除去された。

これらの結果から、プレガバリンは透析によって血液から速やかに除去されることが確認された。

2.7.2.2.2.4 帯状疱疹後神経痛患者

(1) 治験 No.1008-030 (CTD No.5.3.5.1.3, 評価資料)

本試験は、18 歳以上の外国人男女帯状疱疹後神経痛患者を対象とした、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、多施設共同試験として実施した。1 週間の観察期の後、被験者をプレガバリン 75 mg/日 (1 回 25 mg, 1 日 3 回), 150 mg/日 (1 回 50 mg, 1 日 3 回) またはプラセボに無作為割り付けし、5 週間の投与を行った。第 5 回来院時 (試験終了時, 第 5 週) に血漿中プレガバリン濃度測定のための血漿検体を採取した。二重盲検下でプレガバリン投与を受けた被験者から得られた検体を薬物動態解析に用い、血漿中プレガバリン濃度が検出限界以下の場合、検体採取および最終投与の正確な記録がない場合、48 時間以内に投与量の変更があった場合、または最終投与後 18 時間以上経過した場合は検体を解析から除外した。

プレガバリン投与を受けた 168 例のうち、92 例 (男性 : 48 例, 女性 : 44 例) から採取した 92 点の血漿検体が薬物動態解析に用いられた。血漿検体を採取した被験者の平均年齢 (範囲) は 73.6 (47~87) 歳, 平均体重 (範囲) は 77.5 (46.8~141) kg であった。解析に用いた血漿サンプルは、最終投与後 0.4~16.8 時間に採取され、2 点を除いてすべてが最終投与から 8 時間以内に採取された。75 mg/日または 150 mg/日のプレガバリンを投与したときの定常状態における血漿中トラフ濃度および平均血漿中濃度を表 22 に示す。

表 22 75 mg/日または 150 mg/日のプレガバリンを投与したときの投与後検体採取時間および平均血漿中プレガバリン濃度 (5.3.5.1.3 治験 No.1008-030)

	75 mg/日投与	150 mg/日投与
薬物動態評価対象例	49	43
薬物動態パラメータ	算術平均値 ±標準偏差 (範囲)	算術平均値 ±標準偏差 (範囲)
投与後検体採取時間 (時間)	4.59±2.76 (1.42~16.8)	3.55±1.74 (0.417~7.98)
血漿中プレガバリン濃度 (µg/mL)	1.05±0.44 (0.127~2.20)	1.90±0.80 (0.212~3.52)

総括報告書 Appendix F より引用

(2) 治験 No.1008-045 (CTD No.5.3.5.1.4, 評価資料)

本試験は、18歳以上の外国人男女帯状疱疹後神経痛患者を対象とした、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、多施設共同試験として実施した。1週間の観察期の後、被験者をプレガバリン 150 mg/日 (1回 50 mg, 1日 3回)、300 mg/日 (1回 100 mg, 1日 3回) またはプラセボに無作為割り付けし、最初の1週間は漸増用量で、続く7週間は固定用量で投与を行った。第8週または中止時に血漿中プレガバリン濃度測定のための血漿検体を採取した。

プレガバリン投与を受けた157例のうち、84例 (男性: 42例, 女性: 42例) から採取した84点の血漿検体が薬物動態解析に用いられた。血漿検体を採取した被験者の平均年齢 (範囲) は 72.8 (33~90.5) 歳, 平均体重 (範囲) は 72.9 (47~110) kg であった。解析に用いた血漿サンプルは、最終投与後 0.0~23.0 時間に採取され、7点を除いてすべてが最終投与から8時間以内に採取された。150 mg/日または 300 mg/日のプレガバリンを投与したときの定常状態における血漿中トラフ濃度および平均血漿中濃度を表 23 に示す。

表 23 150 mg/日または 300 mg/日のプレガバリンを投与したときの平均血漿中プレガバリン濃度 (No.5.3.5.1.4 治験 No.1008-045)

	150 mg/日投与	300 mg/日投与
薬物動態評価対象例	43	41
薬物動態パラメータ	算術平均値 ±標準偏差 (範囲)	算術平均値 ±標準偏差 (範囲)
血漿中プレガバリン濃度 (µg/mL)	2.07±0.87 (0.537~3.89)	4.16±1.85 (0.108~9.11)

(3) 治験 No.1008-127 (CTD No.5.3.5.1.5, 評価資料)

本試験は、18歳以上の外国人男女帯状疱疹後神経痛患者を対象とした、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、多施設共同試験として実施した。1週間の観察期の後、プレガバリンまたはプラセボを8週間投与した。割り付けはまず、被験者をクレアチニンクリアランス (CLcr) の推定値に基づいて2層に分類し、プレガバリン投与に割り付けられた被験者 (プレガバリン群) のうち、標準 CLcr 層 (CLcr > 60 mL/min) の被験者にはプレガバリン 600 mg/日 (1回 200 mg, 1日 3回) を、低 CLcr 層 (30 < CLcr ≤ 60 mL/min) の被験者には 300 mg/日 (1回 100 mg, 1日 3回) を投与した (投与量別の解析は行わなかった)。最初の1週間は漸増用量とし、その後の7週間は固定用量とした。第3週および第8週 (または中止時) に、血漿中プレガバリン濃度測定用の血液検体を採取した。二重盲検下でプレガバリン投与を受けた被験者から得られた検体を薬物動態解析に

用い、血漿中プレガバリン濃度が検出限界以下の場合、検体採取および最終投与の正確な記録がない場合、48 時間以内に投与量の変更があった場合、または最終投与後 18 時間以上経過した場合は検体を解析から除外した。

プレガバリン投与を受けた 84 例のうち、63 例（男性：28 例，女性：35 例）から採取した 96 点の血漿検体が薬物動態解析に用いられた。血漿検体を採取した被験者の平均年齢（範囲）は 72.7（45～100）歳，平均体重（範囲）は 77.0（55.0～104）kg であった。解析に用いた血漿サンプルは、最終投与後 0.75～17.8 時間に採取され、3 点を除いてすべてが最終投与から 8 時間以内に採取された。300 mg/日または 600 mg/日のプレガバリンを投与したときの定常状態における血漿中トラフ濃度および平均血漿中濃度を表 24 に示す。

表 24 300 mg/日または 600 mg/日のプレガバリンを投与したときの投与後検体採取時間および平均血漿中プレガバリン濃度（5.3.5.1.5 治験 No.1008-127）

薬物動態評価対象例	300 mg/日投与（低 CLcr 層）		600 mg/日投与（標準 CLcr 層）	
	23		40	
薬物動態パラメータ	算術平均値 ±標準偏差	(範囲)	算術平均値 ±標準偏差	(範囲)
投与後検体採取時間 (時間)	3.28±1.56	(1.00～6.67)	3.36±2.77	(0.750～17.8)
血漿中プレガバリン濃度 (µg/mL)	6.53±2.70	(2.44～14.8)	8.20±3.41	(0.240～18.6)

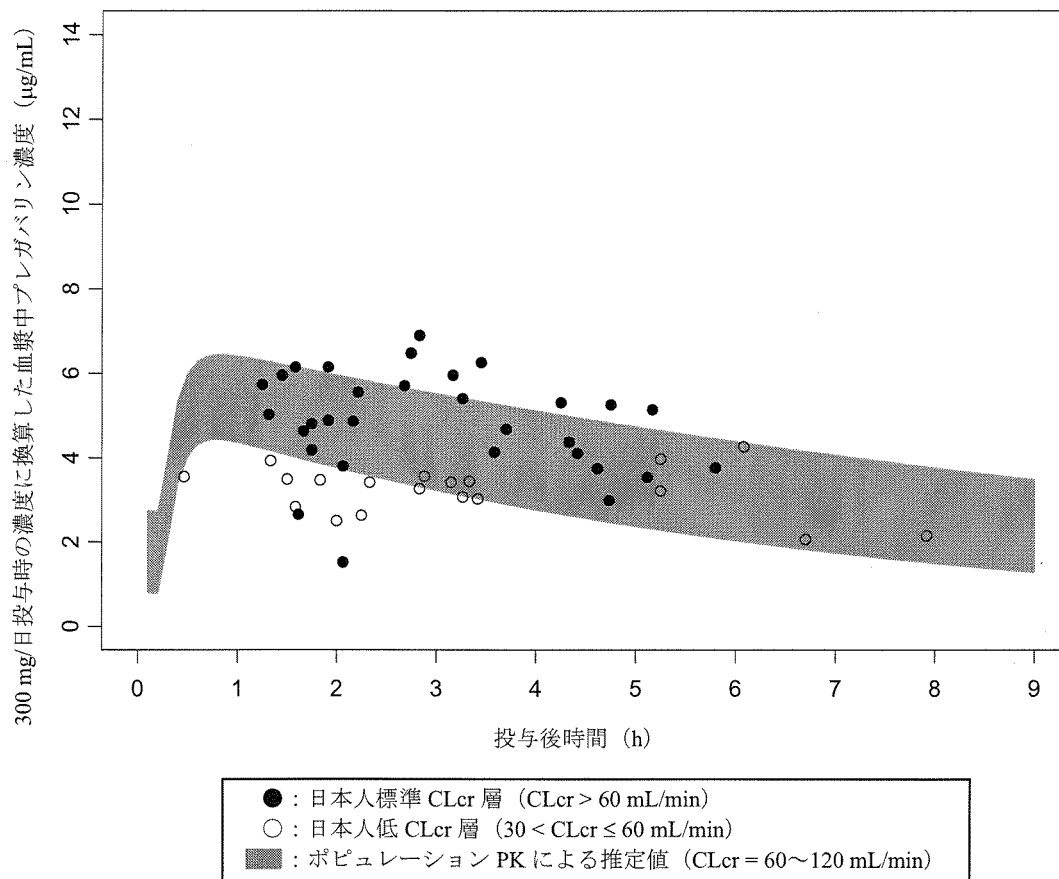
総括報告書 Appendix F より引用

2.7.2.2.2.5 腎機能が低下した帯状疱疹後神経痛患者 (5.3.3.3.4 治験 No.A0081121, 評価資料)

本試験は、日本人男女帯状疱疹後神経痛患者を対象とした 53 週間の非盲検長期試験として実施した。本試験の選択・除外基準を満たすと判断された患者は、治験 No.A0081120 における受診 6 に引き続き、本試験に移行することができることとした。被験者の治験への参加期間は、用量調整・維持期が 52 週，減量期（300 mg/日以上用量を服用した被験者のみ）が 1 週とした。プレガバリンの用量は 75 mg 1 日 2 回（150 mg/日）から 300 mg 1 日 2 回（600 mg/日）の範囲とし、安全性と痛みに対する効果とを考慮して用量を 1 段階（150 mg/日）ずつ受診時に調整した。なお、クレアチンクリアランス (CLcr) が 60 mL/min 以下の被験者では最高用量を 150 mg 1 日 2 回 (300 mg/日) とした。受診 13 (40 週) および受診 16 (52 週) では、薬物濃度測定に必要な量の血漿を採取した。腎機能が低下した被験者（低 CLcr 層：30 < CLcr ≤ 60 mL/min）における血漿中プレガバリン濃度を確認する目的で、採血を行った。また、比較のために、腎機能が正常（標準 CLcr 層：CLcr > 60 mL/min）な被験者の血漿中プレガバリン濃度も測定した。採血は、可能な限り治験薬服用後 1～15 時間の間に行った。薬物濃度の測定を実施した被験者は 26 例 (51 検体) であり、その内訳は、標準 CLcr 層が 16 例 (31 検体)，低 CLcr 層が 10 例 (20 検体) であった。

外国人健康成人被験者を対象とした治験 No.1008-002 (CTD No.5.3.3.1.4) の結果から、1 日投与量 75～600 mg の範囲内で、プレガバリンの曝露量は投与量の増加に伴って線形の増加を示すことが確認されていることから、血漿中プレガバリン濃度の実測値をそれぞれ 1 日投与量で割り、300 倍することによって、300 mg/日投与時の濃度に換算して比較した。CLcr が 50%減少するとプレガバリンの曝露量は約 2 倍になることが予想されるため、低 CLcr 層の被験者では 150 mg/日投与

時の濃度に換算して比較した。その結果を図 9 に示す。ポピュレーション PK の最終モデル (5.3.3.5.1 PPK report 1) より推定された腎機能が正常な被験者 (CLcr が 60~120 mL/min) に 300 mg/日 (1日2回) 投与したときの推定濃度範囲を灰色の網掛けで示す。



低 CLcr 層 (30 < CLcr ≤ 60 mL/min) の被験者では、150 mg/日投与時の濃度に換算した。

ポピュレーション PK による推定値は、年齢 58 歳、理想体重 64 kg、Body Mass Index 26 (それぞれポピュレーション PK 解析に用いた被験者の平均値) の男性被験者における絶食時投与のシミュレーションより算出した。

図 9 300 mg/日投与時の濃度に換算した血漿中プレガバリン濃度 (治験 No.A0081121)

その結果、標準 CLcr 層と比較して低 CLcr 層の被験者では投与量が低いため、300 mg/日投与時の濃度に換算したピーク付近の血漿中プレガバリン濃度が低い傾向が認められたものの、概ね腎機能が正常な被験者で推定される血漿中濃度の範囲内であった。

2.7.2.2.2.3 薬物相互作用試験

2.7.2.2.2.3.1 バルプロ酸 (5.3.3.4.1 治験 No.1008-018/126, 評価資料)

本試験は、非盲検、反復投与試験として実施した 2 試験（治験 No.1008-018 および治験 No.1008-126）のデータを統合した。バルプロ酸ナトリウム単剤を維持投与されている 18～58 歳の外国人成人てんかん患者 16 例（男性 9 例、女性 7 例）のうち、12 例（男性 7 例、女性 5 例）が本試験を完了した。組み入れられた被験者に、プレガバリン 200 mg を 7 日間 8 時間間隔で絶食時に反復投与し、投与開始後第 8 日目は朝のみの単回投与とした。本試験では、開発用製剤 100 mg（B 処方）を用いた。

(1) プレガバリンがバルプロ酸の薬物動態に及ぼす影響

バルプロ酸の定常状態における血漿中トラフ濃度をプレガバリン併用前、併用時、併用後と比較し、プレガバリンがバルプロ酸の薬物動態に及ぼす影響を検討した。血漿中バルプロ酸濃度（トラフ値）の推移および比較の結果をそれぞれ図 10 および表 25 に示す。

プレガバリン併用中の血漿中バルプロ酸トラフ濃度のプレガバリン併用前の濃度に対する比（90%信頼区間）は 94.7%（83.4～108%）であった。また、プレガバリン併用中の血漿中バルプロ酸トラフ濃度のプレガバリン併用後の濃度に対する比（90%信頼区間）は 94.2%（80.5～110%）であった。プレガバリン併用中の血漿中バルプロ酸トラフ濃度のプレガバリン非併用時の濃度に対する比の 90%信頼区間は、80～125%の範囲内であった。プレガバリン併用前の血漿中バルプロ酸濃度の併用後の濃度に対する比は、89.3%（74.9～106%）で、比の 90%信頼区間は 80～125%をわずかに下回っていたが、臨床意義のある低下ではないと判断した。これらの結果から、プレガバリンは血漿中バルプロ酸の定常状態のトラフ濃度に影響を及ぼさないことが示された。

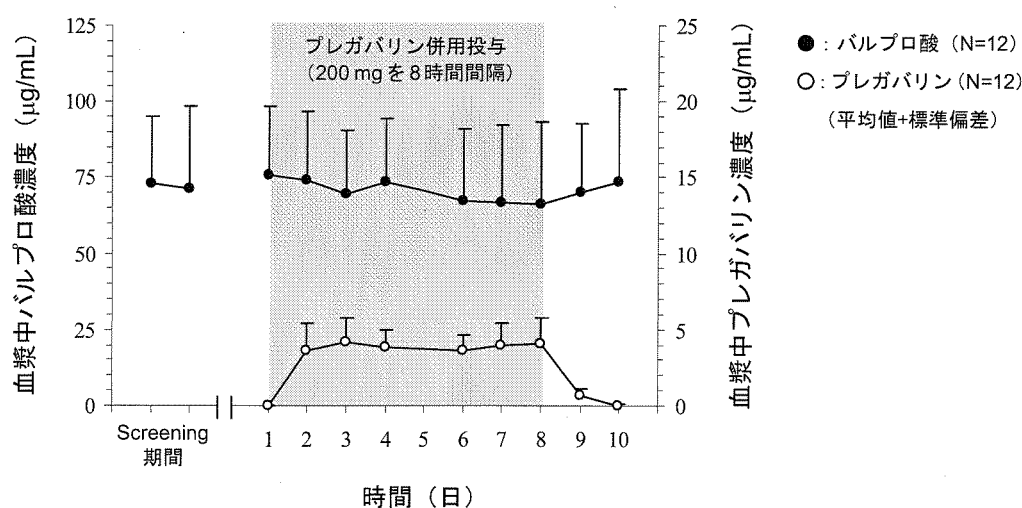


図 10 バルプロ酸単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるプレガバリンがバルプロ酸の血漿中トラフ濃度に及ぼす影響 (5.3.3.4.1 治験 No.1008-018/126)

表 25 バルプロ酸単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるプレガバリンがバルプロ酸の血漿中トラフ濃度に及ぼす影響 (5.3.3.4.1 治験 No.1008-018/126)

検体採取時点	血漿中バルプロ酸濃度 最小二乗幾何平均値 (µg/mL)	比較	
		対照群vs.試験群	比(%) [90%信頼区間]
プレガバリン併用前	70.1	併用前vs.併用中	94.7 [83.4~108]
プレガバリン併用中	66.4	併用前vs.併用終了後	89.3 [74.9~106]
プレガバリン併用後	62.6	併用中vs.併用終了後	94.2 [80.5~110]

比：平均値の比 (試験群/対照群×100%)

比の90%信頼区間：対照群の平均値に対する比として示した。

プレガバリン併用前：スクリーニング時および第1日目の投与前

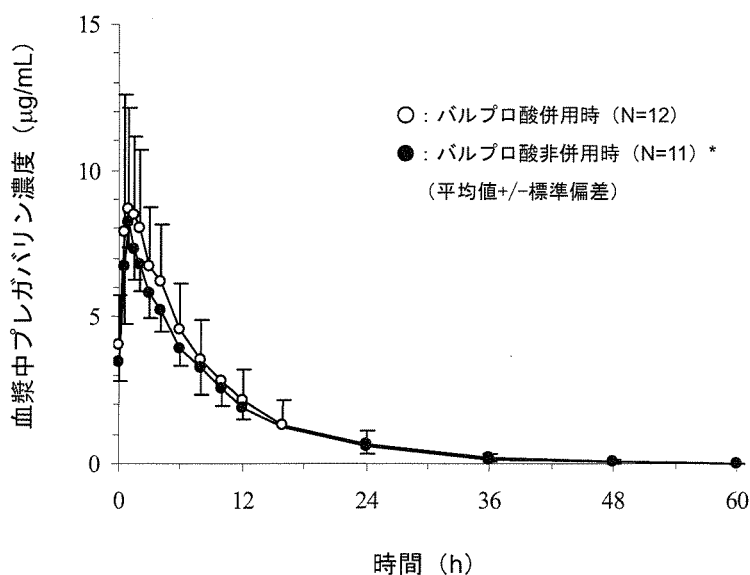
プレガバリン併用中：第2, 3, 4, 6, 7, 8日目

プレガバリン併用後：第9, 10日目

(2) バルプロ酸長期投与がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響

バルプロ酸併用時および非併用時におけるプレガバリンの薬物動態パラメータを図 11 および表 26 に示す。本試験ではバルプロ酸単剤維持投与中の被験者を対象としたため、バルプロ酸併用時および非併用時のプレガバリンの薬物動態プロファイルを同一被験者内で比較することはできなかつた。バルプロ酸非併用時のプレガバリンの薬物動態パラメータとして、外国人健康成人被験者におけるプレガバリン 200 mg を 8 時間間隔で絶食時に反復投与した際の薬物動態パラメータを用いた (5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)。

バルプロ酸単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるプレガバリンの薬物動態プロファイルは、外国人健康成人被験者における結果と同様であったことから、バルプロ酸はプレガバリンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。



*：治験 No.1008-002 (CTD No.5.3.3.1.4) におけるプレガバリン 200 mg 反復投与 (8 時間間隔) 後のデータ

図 11 バルプロ酸単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるバルプロ酸がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.1 治験 No.1008-018/126)

表 26 バルプロ酸単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるバルプロ酸がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.1 治験 No.1008-018/126)

薬物動態パラメータ	バルプロ酸併用時 (本試験のデータ)	バルプロ酸非併用時 (過去の試験のデータ)*	比(%)
薬物動態評価対象例	12	11	—
C _{max} (µg/mL)	9.80 (3.21)	8.52 (1.26)	115
t _{max} (h)	1.08 (0.73)	0.909 (0.202)	119
AUC ₀₋₈ (µg·h/mL)	48.1 (16.2)	41.7 (5.3)	115
t _{1/2} (h)	6.21 (1.65)	6.27 (0.86)	99
C _{min} (µg/mL)	3.90 (1.23)	—	—

算術平均値 (標準偏差)

比: 平均値の比 (併用時/非併用時×100%)

*: 治験 No.1008-002 (CTD No.5.3.3.1.4) におけるプレガバリン 200 mg 反復投与 (8 時間間隔) 後のデータ

2.7.2.2.2.3.2 カルバマゼピン (5.3.3.4.2 治験 No.1008-019, 評価資料)

本試験は、非盲検、反復投与試験として実施した。カルバマゼピン単剤を維持投与されている、てんかんと診断された 22~62 歳の外国人成人てんかん患者 14 例 (男性 8 例, 女性 6 例) のうち、12 例 (男性 8 例, 女性 4 例) が本試験を完了した。組み入れられた被験者に、プレガバリン 200 mg を 7 日間 8 時間間隔で絶食時に反復投与し、投与開始後第 8 日目は朝のみの単回投与とした。本試験では、開発用製剤 100 mg (B 処方) を用いた。

(1) プレガバリンがカルバマゼピンおよびカルバマゼピン-10,11 エポキシドの薬物動態に及ぼす影響

カルバマゼピンおよびその代謝物であるカルバマゼピン-10,11 エポキシドの血漿中濃度 (トラフ値) の推移および比較の結果を図 12 および表 27 に示す。カルバマゼピンの定常状態における血漿中トラフ濃度をプレガバリン併用前、併用時、併用後で比較し、プレガバリンがカルバマゼピンおよびカルバマゼピン-10,11 エポキシドの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

プレガバリン併用中の血漿中カルバマゼピンおよびカルバマゼピン-10,11 エポキシド濃度は、プレガバリン併用前およびプレガバリン最終投与後の濃度と比較して有意な変化は認められなかった。平均血漿中濃度の差はいずれも 6%以下であり、その比の 90%信頼区間は 80~125%の範囲内にあったことから、プレガバリンは血漿中カルバマゼピンおよびカルバマゼピン-10,11 エポキシドの定常状態のトラフ濃度に影響を及ぼさないことが示された。

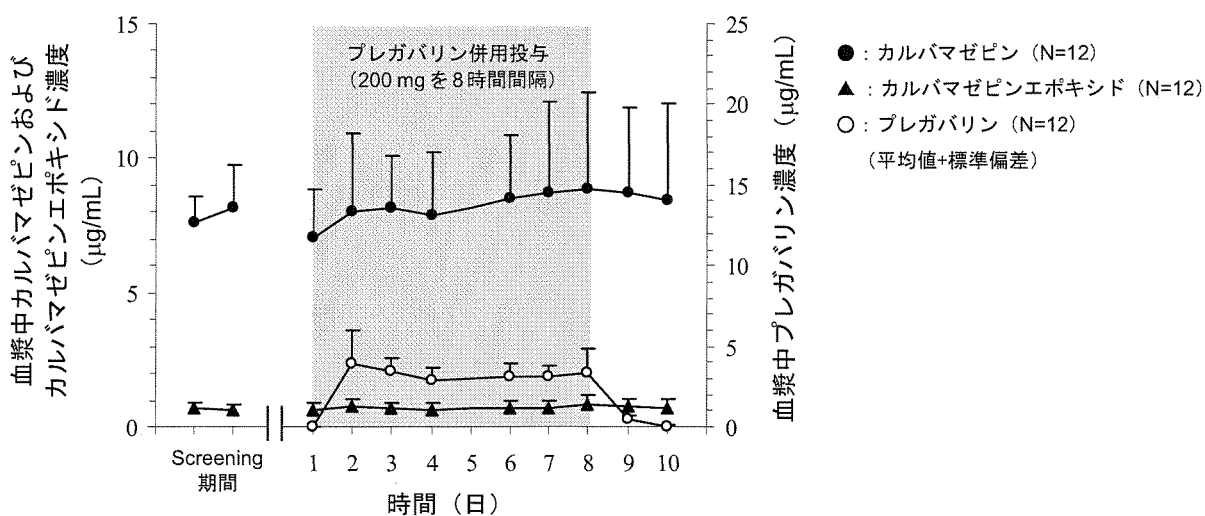


図 12 カルバマゼピン単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるプレガバリンがカルバマゼピンおよびカルバマゼピン-10, 11 エポキシドの血漿中トラフ濃度に及ぼす影響 (5.3.3.4.2 治験 No.1008-019)

表 27 カルバマゼピン単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるプレガバリンがカルバマゼピンおよびカルバマゼピン-10, 11 エポキシドの血漿中トラフ濃度に及ぼす影響 (5.3.3.4.2 治験 No.1008-019)

検体採取時点	血漿中濃度 最小二乗幾何平均値 (µg/mL)	比較	
		対照群vs.試験群	比(%) [90%信頼区間]
カルバマゼピン：			
プレガバリン併用前	7.82	併用前vs.併用中	103 [96.8~110]
プレガバリン併用中	8.06	併用前vs.併用終了後	102 [94.6~111]
プレガバリン併用終了後	7.99	併用中vs.併用終了後	99.2 [92.8~106]
カルバマゼピンエポキシド：			
プレガバリン併用前	0.643	併用前vs.併用中	106 [97.9~115]
プレガバリン併用中	0.683	併用前vs.併用終了後	102 [92.0~113]
プレガバリン併用終了後	0.655	併用中vs.併用終了後	95.9 [87.8~105]

比：平均値の比（試験群／対照群×100%）

比の90%信頼区間：対照群の平均値に対する比として示した。

プレガバリン併用前：スクリーニング時および第1日目の投与前

プレガバリン併用中：第2, 3, 4, 6, 7, 8日目

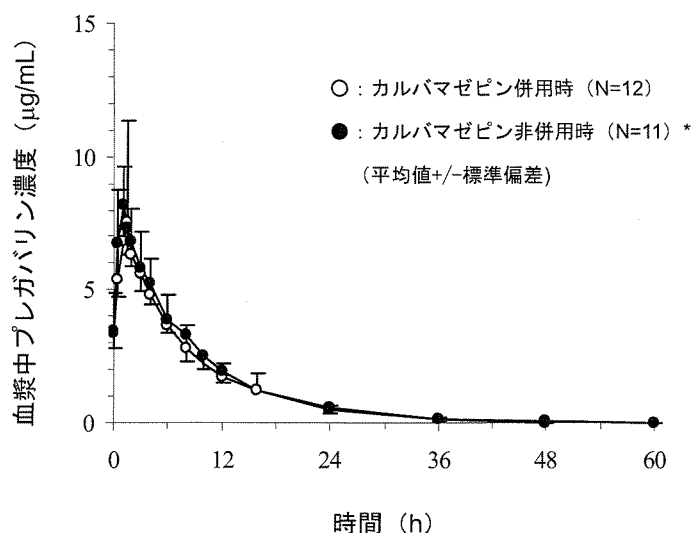
プレガバリン併用後：第9, 10日目

(2) カルバマゼピン長期投与がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響

カルバマゼピン併用時および非併用時における血漿中プレガバリン濃度推移およびプレガバリンの薬物動態パラメータを図 13 および表 28 に示す。本試験ではカルバマゼピン単剤維持投与中の被験者を対象としたため、カルバマゼピン併用時および非併用時のプレガバリンの薬物動態を

同一被験者内で比較することはできなかった。カルバマゼピン非併用時のプレガバリンの薬物動態パラメータとして、外国人健康成人被験者におけるプレガバリン 200 mg を 8 時間間隔で絶食時に反復投与した際の薬物動態パラメータを用いた (5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)。

カルバマゼピン単剤維持投与中でのてんかん患者におけるプレガバリンの薬物動態プロファイルは、健康成人被験者における結果と同様であったことから、カルバマゼピンはプレガバリンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。



* : 治験 No.1008-002 (CTD No.5.3.3.1.4) におけるプレガバリン 200 mg 反復投与 (8 時間間隔) 後のデータ

図 13 カルバマゼピン単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるカルバマゼピンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.2 治験 No.1008-019)

表 28 カルバマゼピン単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるカルバマゼピンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.2 治験 No.1008-019)

薬物動態パラメータ	カルバマゼピン併用時 (本試験のデータ)	カルバマゼピン非併用時 (過去の試験のデータ)*	比(%)
薬物動態評価対象例	12	11	—
C _{max} (µg/mL)	8.20 (4.16)	8.52 (1.26)	96.2
t _{max} (h)	1.45 (0.48)	0.909 (0.202)	160
AUC ₀₋₈ (µg·h/mL)	38.3 (11.1)	41.7 (5.3)	91.8
t _{1/2} (h)	7.22 (3.25)	6.27 (0.86)	115
C _{min} (µg/mL)	3.21 (0.79)	—	—

算術平均値 (標準偏差)

比 : 平均値の比 (併用時/非併用時×100%)

* : 治験 No.1008-002 (CTD No.5.3.3.1.4) におけるプレガバリン 200 mg 反復投与 (8 時間間隔) 後のデータ

2.7.2.2.2.3.3 ラモトリギン (5.3.3.4.3 治験 No.1008-020, 評価資料)

本試験は、非盲検、反復投与試験として実施した。ラモトリギンを単剤で維持投与されている、てんかんと診断された 26~61 歳の外国人てんかん患者 12 例（男性 7 例、女性 5 例）が本試験を完了した。組み入れられた被験者に、プレガバリン 200 mg を 7 日間 8 時間間隔で絶食時に投与し、投与開始後第 8 日目は朝のみの単回投与とした。本試験では、開発用製剤 100 mg (B 処方) を用いた。

ラモトリギン単剤維持投与中のてんかん患者において、プレガバリンの反復投与は概ね良好な忍容性を示した。

(1) プレガバリンがラモトリギンの薬物動態に及ぼす影響

ラモトリギンの定常状態における血漿中トラフ濃度をプレガバリン併用前、併用時、併用後と比較し、プレガバリンがラモトリギンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。血漿中ラモトリギン濃度（トラフ値）の推移および比較の結果を図 14 および表 29 に示す。

プレガバリン併用中の血漿中ラモトリギン濃度は、プレガバリン併用前およびプレガバリン最終投与後の濃度と比較して有意な変化は認められなかった。平均血中濃度の差はいずれも 10%未満であり、90%信頼区間は 80~125%の範囲内にあったことから、プレガバリンは血漿中ラモトリギンの定常状態のトラフ濃度に影響を及ぼさないことが示された。

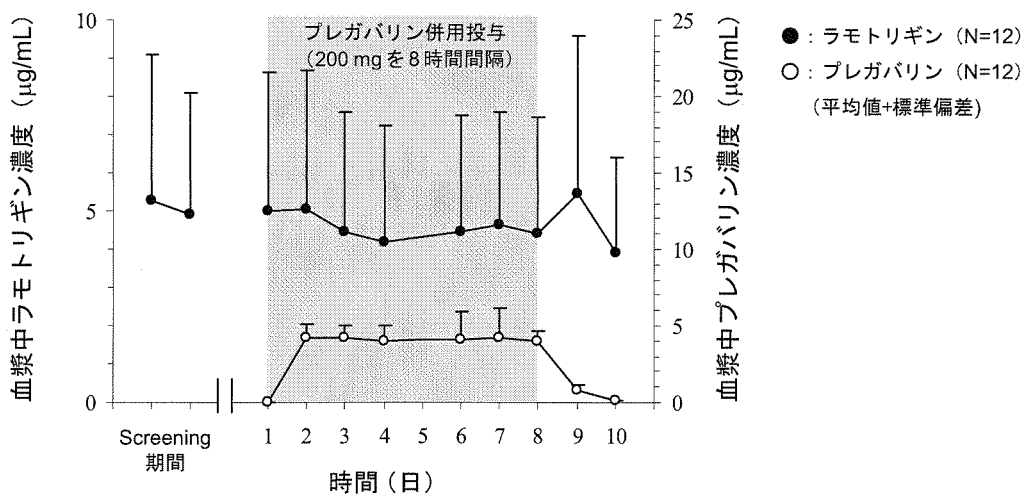


図 14 ラモトリギン単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるプレガバリンがラモトリギンの血漿中トラフ濃度に及ぼす影響 (5.3.3.4.3 治験 No.1008-020)

表 29 ラモトリギン単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるプレガバリンがラモトリギンの血漿中トラフ濃度に及ぼす影響 (5.3.3.4.3 治験 No.1008-020)

検体採取時点	血漿中ラモトリギン濃度	比較	
	最小二乗幾何平均値 (µg/mL)	対照群 vs.試験群	比(%) [90%信頼区間]
プレガバリン併用前	3.95	併用前 vs.併用中	90.9 [85.0~97.3]
プレガバリン併用中	3.59	併用前 vs.併用終了後	93.2 [85.5~102]
プレガバリン併用後	3.69	併用中 vs.併用終了後	102 [94.9~111]

比：平均値の比 (試験群/対照群×100%)

比の 90%信頼区間：対照群の平均値に対する比として示した。

プレガバリン併用前：スクリーニング時および第 1 日目の投与前

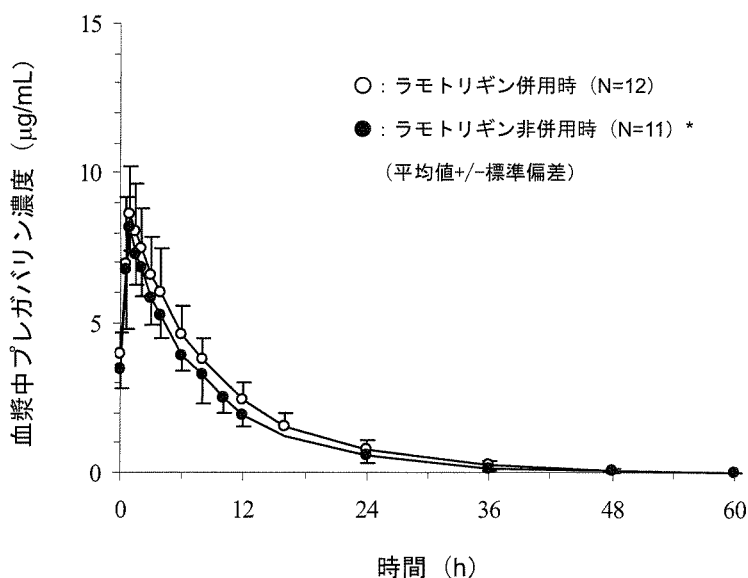
プレガバリン併用中：第 2, 3, 4, 6, 7, 8 日目

プレガバリン併用後：第 9, 10 日目

(2) ラモトリギン長期投与がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響

ラモトリギン併用時および非併用時における血漿中プレガバリン濃度推移およびそのときのプレガバリンの薬物動態パラメータをそれぞれ図 15 および表 30 に示す。本試験ではラモトリギン維持投与中の被験者を対象としたため、ラモトリギン併用時および非併用時のプレガバリンの薬物動態を同一被験者内で比較することはできなかった。ラモトリギン非併用時のプレガバリンの薬物動態パラメータとして、外国人健康成人被験者におけるプレガバリン 200 mg を 8 時間間隔で絶食時に反復投与した際の薬物動態パラメータを用いた (5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)。

ラモトリギン単剤維持投与中のてんかん患者におけるプレガバリンの薬物動態は、健康成人被験者における結果と同様であったことから、ラモトリギンはプレガバリンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。



* : 治験 No.1008-002 (CTD No.5.3.3.1.4) におけるプレガバリン 200 mg 反復投与 (8 時間間隔) 後のデータ

図 15 ラモトリギン単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるラモトリギンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.3 治験 No.1008-020)

表 30 ラモトリギン単剤維持投与中の外国人てんかん患者におけるラモトリギンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.3 治験 No.1008-020)

薬物動態パラメータ	ラモトリギン併用時 (本試験のデータ)	ラモトリギン非併用時 (過去の試験のデータ)*	比(%)
薬物動態評価対象例	12	11	—
C _{max} (µg/mL)	8.99 (1.66)	8.52 (1.26)	106
t _{max} (h)	1.10 (0.26)	0.909 (0.202)	121
AUC ₀₋₈ (µg·h/mL)	46.9 (8.9)	41.7 (5.3)	112
t _{1/2} (h)	7.81 (1.53)	6.27 (0.86)	125
C _{min} (µg/mL)	3.55 (0.69)	-	-

算術平均値 (標準偏差)

比: 平均値の比 (併用時/非併用時×100%)

*: 治験 No.1008-002 (CTD No.5.3.3.1.4) におけるプレガバリン 200 mg 反復投与 (8 時間間隔) 後のデータ

2.7.2.2.2.3.4 フェニトイン

(1) 治験 No. 1008-120 (CTD No.5.3.3.4.4, 評価資料)

本試験は、非盲検、反復投与試験として実施した。本試験に組み入れられた 2 例の被験者は 2 例とも有害事象により投与中止となったため、薬物動態特性を評価するには十分なデータが得られなかった。本試験では、開発用製剤 100 mg (B 処方) を用いた。

(2) 治験 No.1008-140 (CTD No.5.3.3.4.5, 評価資料)

本試験は、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部分てんかん患者における非盲検、反復投与試験として実施した。18~65 歳の外国人部分てんかん患者 11 例 (男性 10 例, 女性 1 例) のうち, 10 例 (男性 9 例, 女性 1 例) が本試験を完了した。組み入れられた被験者に, プレガバリン 200 mg を 7 日間 8 時間間隔で食後に反復投与し, 投与開始後第 8 日目は朝のみの単回投与とした。フェニトインは 1 日 3 回投与とした。本試験では, 開発用製剤 100 mg (B 処方) を用いた。

1) プレガバリンがフェニトインの薬物動態に及ぼす影響

血漿中総フェニトイン濃度 (トラフ値) の推移および比較の結果を図 16 および表 31 に示す。フェニトインの定常状態における血漿中トラフ濃度をプレガバリン併用前, 併用時, 併用後で比較し, プレガバリンがフェニトインの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

プレガバリン併用中の血漿中総フェニトイン濃度は, プレガバリン併用前およびプレガバリン最終投与後の濃度と比較して有意な変化は認められなかった。平均血漿中濃度の差はいずれも 2% 以下であり, 90%信頼区間は 80~125%の範囲内にあったことから, プレガバリンは血漿中総フェニトインの定常状態のトラフ濃度に影響を及ぼさないことが示された。

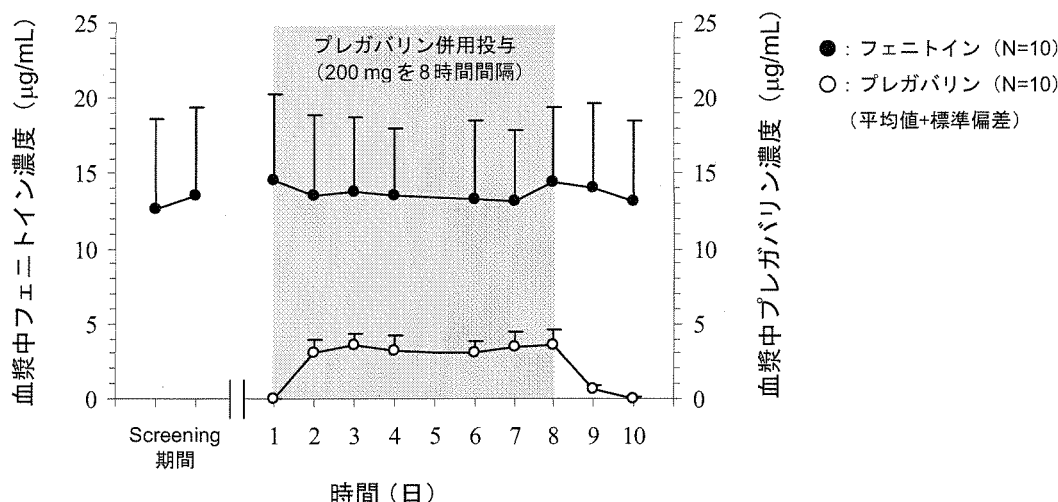


図 16 フェニトイン単剤維持投与中の外国人部分てんかん患者におけるプレガバリンがフェニトインの血漿中トラフ濃度に及ぼす影響 (5.3.3.4.5 治験 No.1008-140)

表 31 フェニトイン単剤維持投与中の外国人部分てんかん患者におけるプレガバリンがフェニトインの血漿中トラフ濃度に及ぼす影響 (5.3.3.4.5 治験 No.1008-140)

検体採取時点	血漿中フェニトイン濃度 最小二乗幾何平均値 (µg/mL)	比較		
		対照群vs.試験群	比(%)	[90%信頼区間]
プレガバリン併用前	12.5	併用前vs.併用中	100	[94.1~106]
プレガバリン併用中	12.5	併用前vs.併用終了後	102	[95.7~107]
プレガバリン併用後	12.8	併用中vs.併用終了後	102	[96.4~108]

比：平均値の比 (試験群/対照群×100%)

比の 90%信頼区間：平均値の比 (試験群/対照群×100%) からの推測統計量

プレガバリン併用前：スクリーニング時および第 1 日目の投与前

プレガバリン併用中：第 2, 3, 4, 6, 7, 8 日目

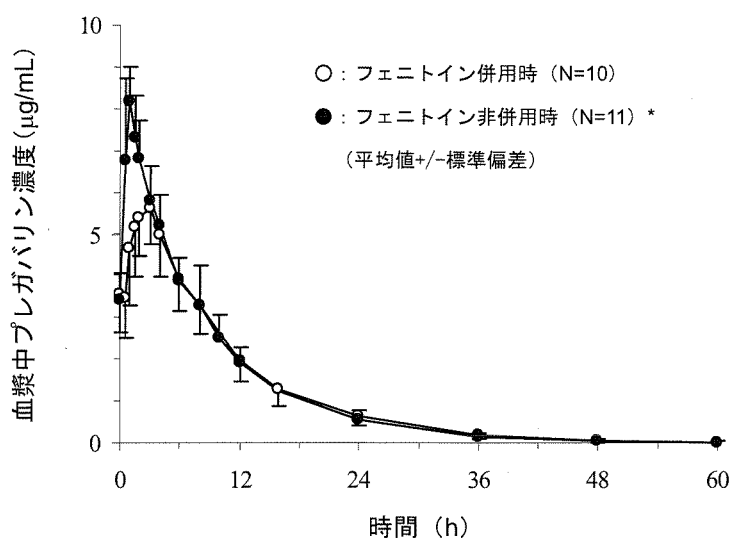
プレガバリン併用後：第 9, 10 日目

2) フェニトイン長期投与がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響

フェニトイン併用時および非併用時における血漿中プレガバリン濃度およびプレガバリンの薬物動態パラメータをそれぞれ図 17 および表 32 に示す。

本試験ではフェニトイン単剤維持投与中の被験者を対象としたため、フェニトイン併用時および非併用時のプレガバリンの薬物動態を同一被験者内で比較することはできなかった。フェニトイン非併用時のプレガバリンの薬物動態パラメータとして、外国人健康成人被験者におけるプレガバリン 200 mg を 8 時間間隔で絶食時に反復投与したときの薬物動態パラメータを用いた (5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)。

フェニトイン併用時の AUC_{0-8} はフェニトイン非併用時と比べて約 14%低かった。また、絶食時に投与したフェニトイン非併用時の薬物動態パラメータと比較すると、食事摂取後に投与したフェニトイン併用時では C_{max} の平均値は約 32%減少し、 t_{max} の平均値は約 1.7 時間延長した。これらの変化は薬物動態パラメータに対する食事の影響を検討した過去の 2 試験 (2.7.1.3.2 食事の影響参照 : 5.3.1.2.1 治験 No.A0081119 および 5.3.1.2.3 治験 No.1008-128) において、食事摂取後投与では絶食時投与と比較して AUC は約 7~8%低下し、 C_{max} は約 25~35%減少し、 t_{max} は約 1~2 時間遅延した結果となっており、本試験で観察された結果とほぼ同様であった。これらの結果から、フェニトイン非併用時と比べてフェニトイン併用時では AUC_{0-8} は約 14%低く、 C_{max} の平均値は約 32%減少し、 t_{max} の平均値は約 1.7 時間延長したが、これらの変動は食事の影響を検討した試験結果と同程度であり、臨床的に意義のある変化ではないと判断した。したがって、フェニトイン自体はプレガバリンの薬物動態に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。



* : 治験 No.1008-002 (CTD No.5.3.3.1.4) におけるプレガバリン 200 mg 反復投与 (8 時間間隔) 後のデータ

図 17 フェニトイン単剤維持投与中の外国人部分てんかん患者におけるフェニトインがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.5 治験 No.1008-140)

表 32 フェニトイン単剤維持投与中の外国人部分てんかん患者におけるフェニトインがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.5 治験 No.1008-140)

薬物動態パラメータ	フェニトイン併用時 (本試験のデータ)	フェニトイン非併用時 (過去の試験のデータ)*	比(%)
薬物動態評価対象例	10	11	—
C _{max} (µg/mL)	5.81 (0.82)	8.52 (1.26)	68.2
t _{max} (h)	2.65 (1.00)	0.909 (0.202)	292
AUC ₀₋₈ (µg·h/mL)	35.8 (6.65)	41.7 (5.3)	85.9
t _{1/2} (h)	6.79 (1.16)	6.27 (0.86)	108
C _{min} (µg/mL)	3.44 (0.81)	—	—

算術平均値 (標準偏差)

比: 平均値の比 (併用時/非併用時×100%)

*: 治験 No.1008-002 (CTD No.5.3.3.1.4) におけるプレガバリン 200 mg 反復投与 (8 時間間隔) 後のデータ

2.7.2.2.2.3.5 ガバペンチンとの相互作用

プレガバリンとガバペンチンとの相互作用試験は 2 試験 (5.3.3.4.7 治験 No.1008-077 および 5.3.3.4.8 治験 No.1008-144) 実施した。

(1) 治験 No.1008-077 (CTD No.5.3.3.4.7, 評価資料)

本試験は、非盲検、無作為化、3 群 3 期クロスオーバー、単回投与試験として実施した。21～44 歳の外国人健康成人被験者 12 例 (男性 10 例, 女性 2 例) のうち, 11 例 (男性 9 例, 女性 2 例) が本試験を完了した。本試験では、開発用製剤 100 mg (B 処方) を用いた。組み入れられた被験者に、以下の投与方法で単回経口投与した。

- ・ 8 時間の夜間絶食後に、プレガバリン 100 mg を経口投与
- ・ 8 時間の夜間絶食後に、ガバペンチン 300 mg を経口投与
- ・ 8 時間の夜間絶食後に、プレガバリン 100 mg およびガバペンチン 300 mg を経口投与

1) プレガバリンがガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響

プレガバリン併用時および非併用時におけるガバペンチンの血漿中濃度推移を図 18 に示した。また、薬物動態パラメータを表 33 に示した。

ガバペンチンの平均薬物動態パラメータは、プレガバリン併用時および非併用時において同様であった。ガバペンチンの C_{max} および AUC_{0-∞} の平均値は、プレガバリンとの併用でどちらも約 10% 低下した。C_{max} および AUC の平均値の比の 90% 信頼区間はどちらも相互作用がないことを示す 80～125% の範囲よりはわずかに低かったが、これらの低下は、临床上重要なものではないと判断した。

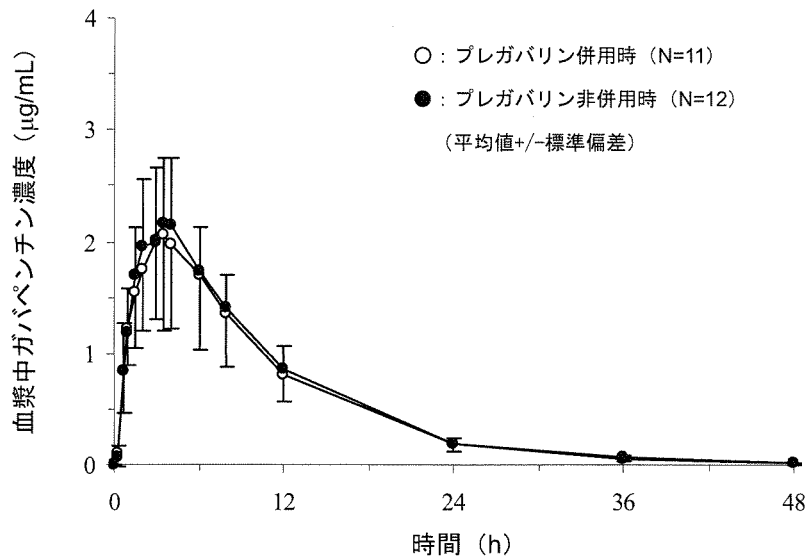


図 18 外国人健康成人被験者におけるプレガバリンがガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.7 治験 No.1008-077)

表 33 外国人健康成人被験者におけるプレガバリンがガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.7 治験 No.1008-077)

	薬物動態パラメータ	プレガバリン併用時	プレガバリン非併用時	比(%) [90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	11	12	— —
最小二乗幾何平均値	C _{max} (µg/mL)	2.10	2.29	91.6 [79.2~106]
	AUC _{last} (µg·h/mL)	23.0	25.5	89.9 [77.7~104]
	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	23.4	26.0	90.0 [77.8~104]
最小二乗算術平均値	t _{max} (h)	3.93	3.38	116
	t _{1/2} (h)	6.42	6.51	98.5 該当せず

比：平均値の比（併用時／非併用時×100%）

比の90%信頼区間：プレガバリン非併用時の平均値に対する比として示した。

2) ガバペンチンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響

ガバペンチン併用時および非併用時におけるプレガバリンの血漿中濃度推移を図 19 に示した。また、薬物動態パラメータを表 34 に示した。

プレガバリンの C_{max} および AUC_{0-∞} の平均値は、ガバペンチンとの併用により、それぞれ約 26% および 5% 低下した。また t_{max} の平均値については、ガバペンチンとの併用により、約 3% 増加した。C_{max} の平均値の比の 90% 信頼区間は 80~125% の範囲に入っていなかったが、AUC_{0-∞} の平均値の比の 90% 信頼区間は相互作用がないことを示す 80~125% の範囲に入っていた。曝露量は併用時と非併用時で同程度であったことから、ガバペンチンとの併用によって認められたプレガバリンの C_{max} の低下は、臨床的に負の作用を及ぼすものではないと推測される。

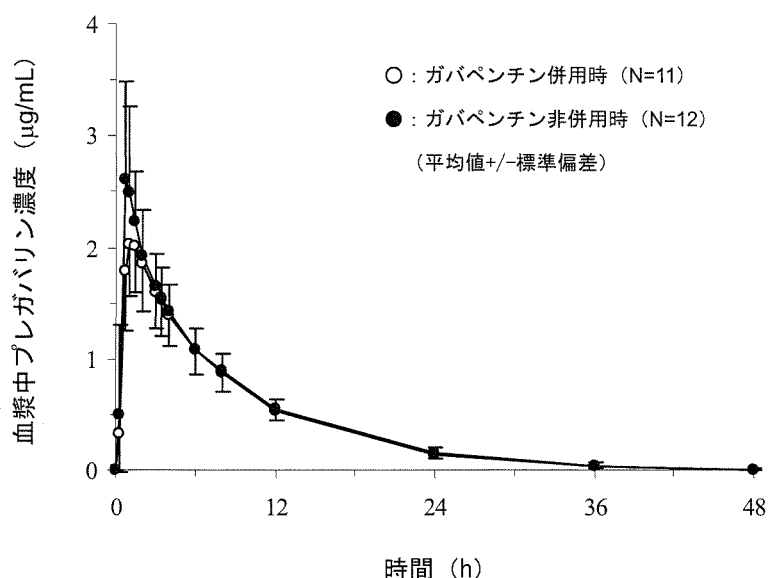


図 19 外国人健康成人被験者におけるガバペンチンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.7 治験 No.1008-077)

表 34 外国人健康成人被験者におけるガバペンチンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.7 治験 No.1008-077)

	薬物動態パラメータ	ガバペンチン併用時	ガバペンチン非併用時	比(%) [90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	11	12	— —
最小二乗幾何平均値	C _{max} (µg/mL)	2.14	2.91	73.4 [65.6~82.1]
	AUC _{last} (µg·h/mL)	18.4	19.5	94.5 [89.6~99.6]
	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	19.0	20.0	94.9 [90.2~99.9]
最小二乗算術平均値	t _{max} (h)	0.91	0.88	104
	t _{1/2} (h)	6.98	6.17	113 該当せず

比：平均値の比（併用時／非併用時×100%）

比の90%信頼区間：ガバペンチン非併用時の平均値に対する比として示した。

(2) 治験 No.1008-144 (CTD No.5.3.3.4.8, 評価資料)

本試験は、単盲検、無作為化、6群3期クロスオーバー、反復投与試験として実施した。21～49歳の外国人健康成人被験者21例（男性15例、女性6例）のうち、18例（男性13例、女性5例）が本試験を完了した。本試験では、開発用製剤100mg（B処方）を用いた。組み入れられた被験者に、表35および表36に示す投与方法（スケジュール）により反復経口投与した。

表 35 投与スケジュール (5.3.3.4.8 治験 No.1008-144)

	1期	2期	3期
A群 (3例)	投与1	投与2	投与3
B群 (3例)	投与1	投与3	投与2
C群 (3例)	投与2	投与1	投与3
D群 (3例)	投与2	投与3	投与1
E群 (3例)	投与3	投与1	投与2
F群 (3例)	投与3	投与2	投与1

表 36 投与方法 (5.3.3.4.8 治験 No.1008-144)

投与	投与群	試験薬	第1日目	第2日目	第3日目
			1日3回投与 (8時間間隔)	1日3回投与 (8時間間隔)	単回投与 (朝のみ)
1	プレガバリン (対照群)	プレガバリン 100 mg カプセル プラセボカプセル	1カプセル 2カプセル	2カプセル 1カプセル	2カプセル 1カプセル
2	ガバペンチン (対照群)	ガバペンチン 400 mg カプセル プラセボカプセル	1カプセル 2カプセル	1カプセル 2カプセル	1カプセル 2カプセル
3	プレガバリン+ガバペンチン (試験群)	プレガバリン 100 mg カプセル ガバペンチン 400 mg カプセル プラセボカプセル	1カプセル 1カプセル 1カプセル	2カプセル 1カプセル —	2カプセル 1カプセル —

投与期間：

反復投与時は第1~2, 8~9および15~16日目

単回投与時は第3, 10および17日目 (8時間絶食)

1) プレガバリンがガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響

プレガバリン併用時および非併用時におけるガバペンチンの血漿中濃度推移を図 20 に示した。また、薬物動態パラメータを表 37 に示した。

ガバペンチンの t_{max} の平均値は、プレガバリンとの併用時および非併用時で同程度であった。 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の平均値は、プレガバリンとの併用でそれぞれ約 5% および約 4% 低下したが、両パラメータとも 90% 信頼区間は相互作用がないことを示す 80~125% の範囲内であった。これらの結果から、プレガバリンはガバペンチンの薬物動態に影響を及ぼさないと結論づけられた。

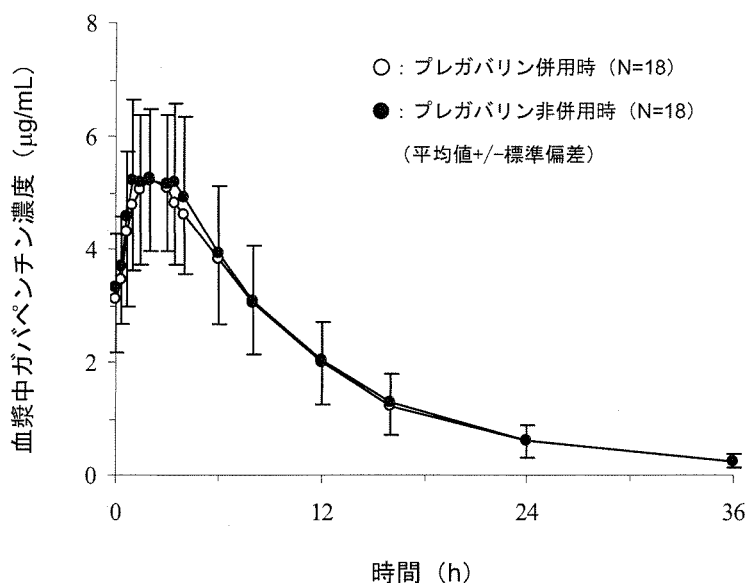


図 20 外国人健康成人被験者におけるプレガバリンがガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.8 治験 No.1008-144)

表 37 外国人健康成人被験者におけるプレガバリンがガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.8 治験 No.1008-144)

	薬物動態パラメータ	プレガバリン併用時	プレガバリン非併用時	比(%) [90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	18	18	—
最小二乗幾何平均値	C _{max} (µg/mL)	5.44	5.71	95.2 [89.0~102]
	C _{min} (µg/mL)	2.96	3.10	95.7 [83.7~109]
	AUC ₀₋₈ (µg·h/mL)	33.3	34.6	96.4 [91.5~102]
最小二乗算術平均値	t _{max} (h)	2.22	2.45	90.6 該当せず
	t _{1/2} (h)	7.15	7.04	102 [97.4~106]

比：平均値の比（併用時／非併用時×100%）

比の90%信頼区間：プレガバリン非併用時の平均値に対する比として示した。

2) ガバペンチンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響

ガバペンチン併用時および非併用時におけるプレガバリンの血漿中濃度推移を図 21 に示した。また、薬物動態パラメータを表 38 に示した。

プレガバリンの t_{max} の平均値は、ガバペンチンとの併用時および非併用時で同程度であり、平均値の差は5分未満であった。C_{max} の平均値は、ガバペンチンとの併用で約18%低く、比の90%信頼区間は80~125%の範囲外であったが、この結果は臨床上に意義のある低下ではないと判断した。AUC₀₋₈ の平均値は、ガバペンチンとの併用で約8%低下したが、90%信頼区間は相互作用がないことを示す80~125%の範囲内であった。これらの結果から、ガバペンチンはプレガバリンの薬物動態に影響を及ぼさないと結論づけられた。

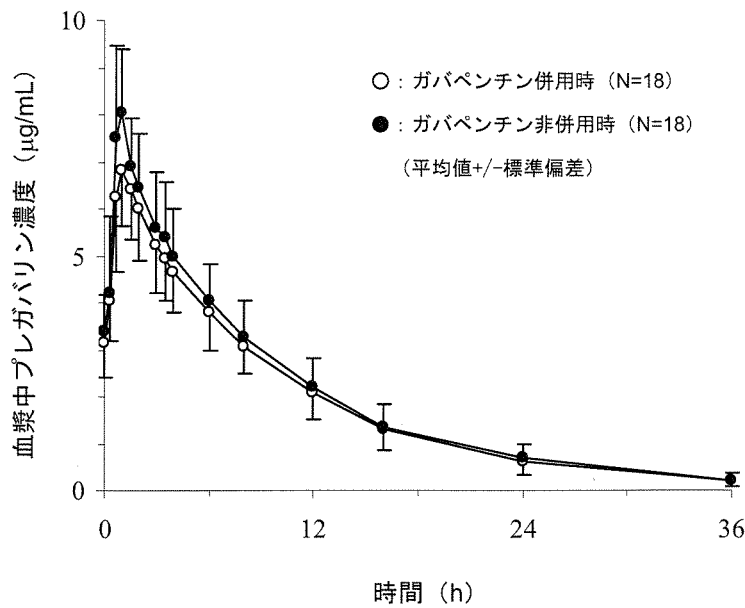


図 21 外国人健康成人被験者におけるガバペンチンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.8 治験 No.1008-144)

表 38 外国人健康成人被験者におけるガバペンチンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.8 治験 No.1008-144)

	薬物動態パラメータ	ガバペンチン併用時	ガバペンチン非併用時	比(%) [90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	18	18	— —
最小二乗幾何平均値	C _{max} (µg/mL)	6.97	8.45	82.4 [77.9~87.2]
	C _{min} (µg/mL)	3.07	3.25	94.2 [88.9~99.9]
	AUC ₀₋₈ (µg·h/mL)	36.9	40.0	92.2 [88.6~95.9]
最小二乗算術平均値	t _{max} (h)	1.02	0.959	107 該当せず
	t _{1/2} (h)	6.86	6.77	101 [99.5~103]

比：平均値の比（併用時／非併用時×100%）

比の90%信頼区間：ガバペンチン非併用時の平均値に対する比として示した。

2.7.2.2.3.6 経口避妊薬 ([REDACTED] , 5.3.3.4.6 治験 No.1008-075, 評価資料)

本試験は、非盲検、無作為化、反復投与試験として実施した。32～43歳の外国人健康成人女性16例のうち、15例が本試験を完了した。本試験では、開発用製剤100mg (B処方)を用いた。組み入れられた被験者に、以下の投与方法により反復経口投与した。

- ・第1, 第2および第3月経周期の最初の21日間に [REDACTED] (酢酸ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの合剤, 以下 [REDACTED]) を1日1回経口投与
- ・第3月経周期の最初の22日間には, [REDACTED] に加えてプレガバリンカプセル200mgを8時間間隔で反復経口投与

また、排卵マーカーとして血漿中プロゲステロン濃度を測定したところ, [REDACTED] 投与期間中、プレガバリン併用時および非併用時に関わらず、排卵は起こらなかった。

(1) プレガバリンがエチニルエストラジオールの薬物動態に及ぼす影響

プレガバリン併用時および非併用時における血漿中エチニルエストラジオールの濃度推移を図22に示した。また、エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータを表39に示した。

エチニルエストラジオールの t_{max} 、 C_{max} および AUC_{0-24} の平均値は、プレガバリンとの併用時および非併用時で同程度であった。 C_{max} の平均値の比の90%信頼区間は、相互作用がないことを示す70~143%の範囲内であった。 AUC_{0-24} の平均値の比の90%信頼区間は、100%を含んでおらず、投与群間でばらつきが大きかったものの、相互作用がないことを示す80~125%の範囲内であった。これらの結果から、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いと結論づけられた。

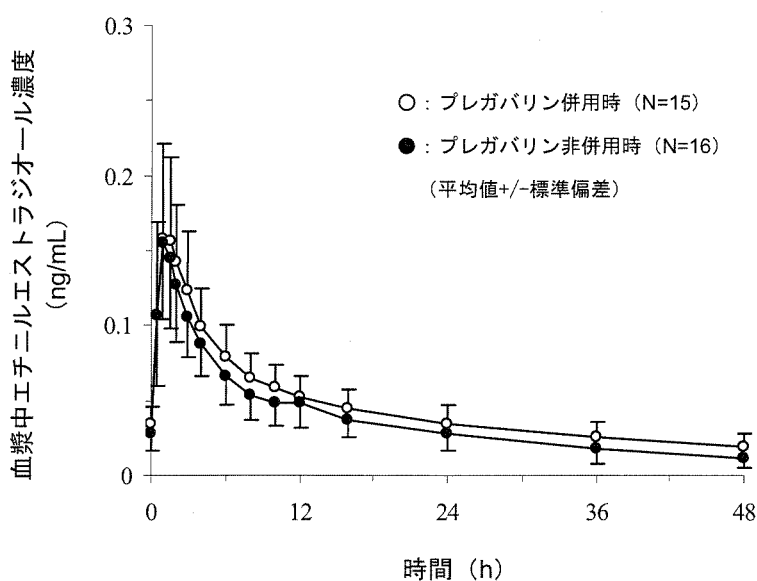


図 22 外国人健康成人女性におけるプレガバリンがエチニルエストラジオールの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.6 治験 No.1008-075)

表 39 外国人健康成人女性におけるプレガバリンがエチニルエストラジオールの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.6 治験 No.1008-075)

	薬物動態パラメータ	プレガバリン併用時	プレガバリン非併用時	比(%) [90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	15	16	— —
最小二乗幾何平均値	C_{max} (ng/mL)	0.159	0.152	105 [95.6~115]
	C_{min} (ng/mL)	0.0317	0.0258	123 [111~136]
	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	1.48	1.30	114 [106~122]
最小二乗算術平均値	t_{max} (h)	1.40	1.13	124
	$t_{1/2}$ (h)	21.6	17.9	121 該当せず
	CL/F (mL/min)	409	466	87.8

比：平均値の比 (併用時/非併用時×100%)

比の90%信頼区間：プレガバリン非併用時の平均値に対する比として示した。

(2) プレガバリンがノルエチンドロンの薬物動態に及ぼす影響

プレガバリン併用時および非併用時におけるノルエチンドロンの血漿中濃度推移を図 23 に示した。また、薬物動態パラメータを表 40 に示した。

ノルエチンドロンの t_{max} 、 C_{max} および AUC_{0-24} の平均値は、プレガバリンとの併用時および非併用時で同程度であった。 C_{max} の平均値の比の 90%信頼区間は、相互作用がないことを示す 70~143%の範囲内であった。 AUC_{0-24} の平均値の比の 90%信頼区間は、100%を含んでおらず、投与群間でばらつきが大きかったものの、相互作用がないことを示す 80~125%の範囲内であった。これらの結果から、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いと結論づけられた。

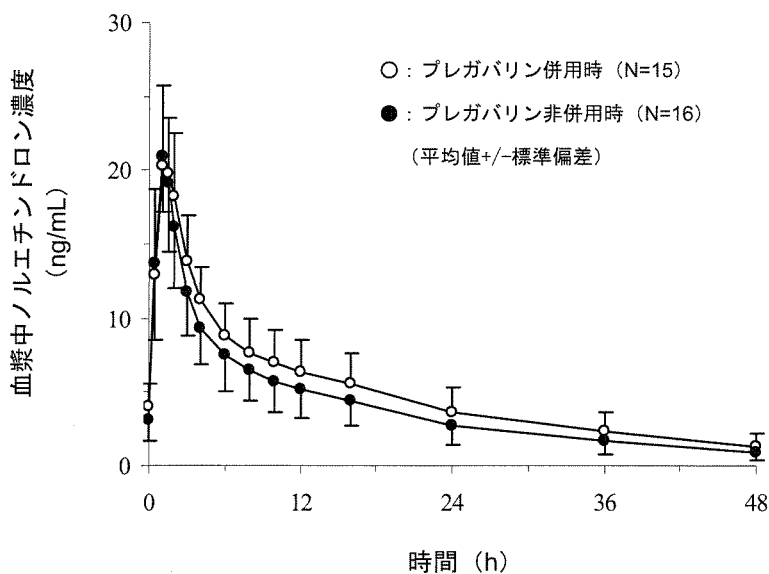


図 23 外国人健康成人女性におけるプレガバリンがノルエチンドロンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.6 治験 No.1008-075)

表 40 外国人健康成人女性におけるプレガバリンがノルエチンドロンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.6 治験 No.1008-075)

	薬物動態パラメータ	プレガバリン併用時	プレガバリン非併用時	比(%) [90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	15	16	— —
最小二乗幾何平均値	C_{max} (ng/mL)	21.0	21.0	100 [92.0~109]
	C_{min} (ng/mL)	3.40	2.64	129 [118~142]
	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	175	151	116 [109~124]
最小二乗算術平均値	t_{max} (h)	1.23	1.19	104
	$t_{1/2}$ (h)	15.0	14.0	107 該当せず
	CL/F (mL/min)	100	117	85.8

比：平均値の比（併用時／非併用時×100%）

比の 90%信頼区間：プレガバリン非併用時の平均値に対する比として示した。

(3) 経口避妊薬 () がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響

併用時および非併用時における血漿中プレガバリントラフ濃度推移を図 24 に示した。

第 73, 75, 77 日目のプレガバリン投与前の血漿中濃度がいずれも同様であったことから、血漿中プレガバリン濃度は投与期間を通じて安定していたと考えられる。また、プレガバリン投与前の平均血漿中濃度は約 3.2 $\mu\text{g/mL}$ であり、過去に得られた結果 (5.3.3.1.4 治験 No. 1008-002) と同様であった。これらの結果から、経口避妊薬 () はプレガバリンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

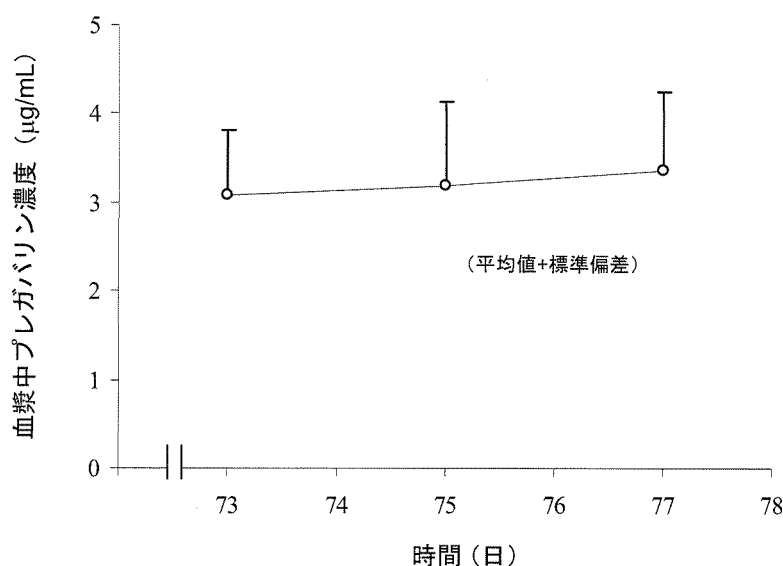


図 24 外国人健康成人女性における () がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.6 治験 No.1008-075)

2.7.2.2.2.4 薬物動態学的/薬力学的相互作用試験

2.7.2.2.2.4.1 ロラゼパム (5.3.3.4.9 治験 No.1008-076, 評価資料)

本試験は、二重盲検 (一部非盲検)、無作為化、プラセボ対象、4 群 4 期クロスオーバー、反復投与試験として実施した。26~47 歳の外国人成人被験者 12 例 (男性 8 例, 女性 4 例) が組み入れられ、全例が本試験を完了した。組み入れられた被験者に、プレガバリン 300 mg またはプラセボを反復経口投与後、ロラゼパム 1 mg またはプラセボを併用投与したときの、投与前後の心理作業検査および呼吸機能測定結果を比較検討した。また、心理作業検査ならびに呼吸機能測定の評価から得られた薬力学的反応と血漿中薬物濃度との相関を検討した。第 1, 8, 15 および 22 日目はプレガバリンもしくはプラセボを 12 時間間隔で 3 回絶食時に反復投与し、3 回目の投与時にロラゼパムもしくはプラセボを併用投与した。第 2, 9, 16 および 23 日目はプレガバリンもしくはプラセボの朝のみの単回投与とした。本試験では、開発用製剤 300 mg (C 処方) を用いた。

(1) 薬物動態学的相互作用

1) プレガバリンがロラゼパムの薬物動態に及ぼす影響

プレガバリン併用時および非併用時の血漿中ロラゼパム濃度推移およびロラゼパムの薬物動態パラメータをそれぞれ図 25 および表 41 に示す。

ロラゼパムの薬物動態について、プレガバリン併用投与時の C_{max} の平均値はプレガバリン非併用投与時より約 6% 高く、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値は約 8% 高かった。 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の比の 90% 信頼区間はそれぞれあらかじめ設定した 70~143% および 80~125% の範囲内にあり、ロラゼパムの薬物動態にプレガバリンによる影響はないことが示された。

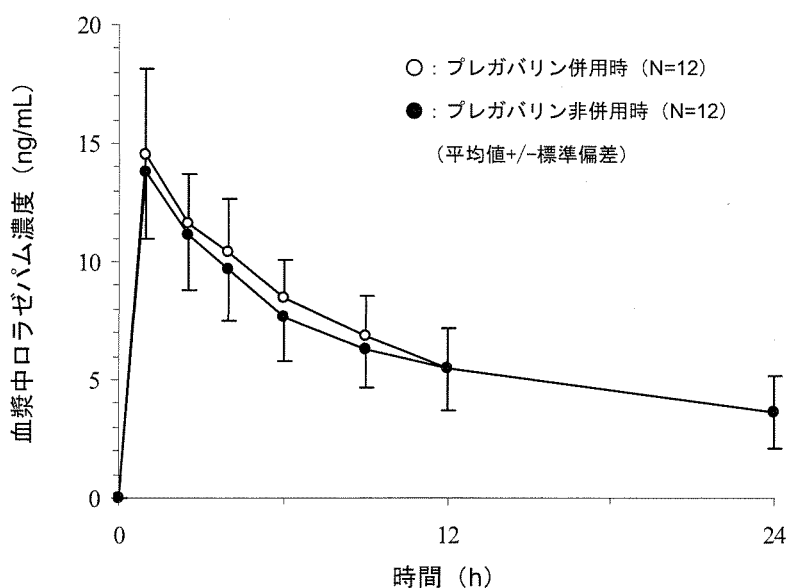


図 25 外国人健康成人被験者におけるプレガバリンがロラゼパムの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.9 治験 No.1008-076)

表 41 外国人健康成人被験者におけるプレガバリンがロラゼパムの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.9 治験 No.1008-076)

	薬物動態パラメータ	プレガバリン併用時	プレガバリン非併用時	比(%)	[90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	12	12	—	—
最小二乗幾何平均値	C_{max} (ng/mL)	14.6	13.8	106	[91.8~122]
	AUC_{last} (ng·h/mL)	149	133	112	[99.7~125]
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	232	215	108	[102~114]
最小二乗算術平均値	t_{max} (h)	1.38	1.54	89.2	
	$t_{1/2}$ (h)	17.1	16.2	105	該当せず

比：平均値の比（併用時／非併用時×100%）

比の 90% 信頼区間：プレガバリン非併用時の平均値に対する比として示した。

2) ロラゼパムがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響

ロラゼパム併用時および非併用時の血漿中プレガバリン濃度推移およびこのときのプレガバリンの薬物動態パラメータをそれぞれ図 26 および表 42 に示す。

プレガバリンの薬物動態について、ロラゼパム併用投与時の C_{max} の平均値は、ロラゼパム非併用投与時より約 2% 高く、 AUC_{0-12} の平均値は約 2% 低かった。プレガバリンの C_{max} および AUC_{0-12} の比の 90% 信頼区間は、それぞれ、あらかじめ設定した 70~143% および 80~125% の範囲内にあり、定常状態のプレガバリンの薬物動態にロラゼパムによる影響はないことが示された。

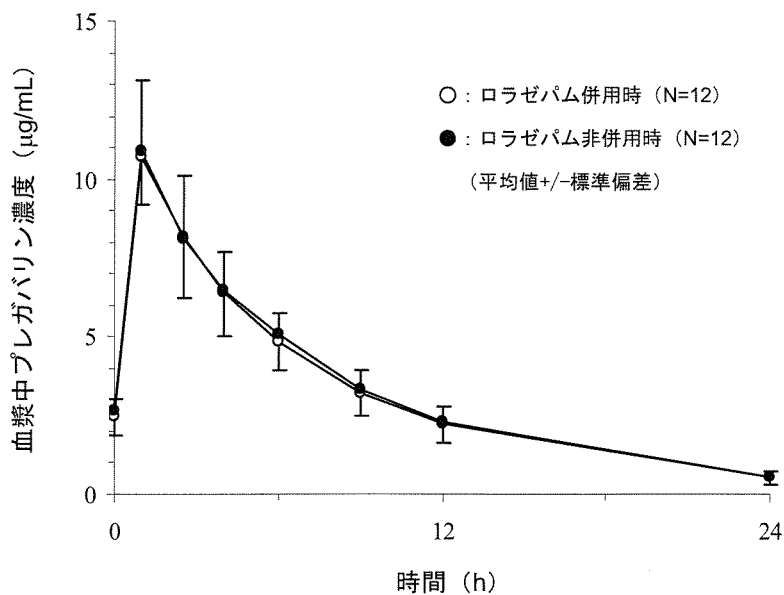


図 26 外国人健康成人被験者におけるロラゼパムがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.9 治験 No.1008-076)

表 42 外国人健康成人被験者におけるロラゼパムがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.9 治験 No.1008-076)

	薬物動態パラメータ	ロラゼパム併用時	ロラゼパム非併用時	比(%) [90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	12	12	— —
最小二乗幾何平均値	C_{max} (µg/mL)	11.0	10.8	102 [93.9~110]
	C_{min} (µg/mL)	2.29	2.41	95.2 [90.5~100]
	AUC_{0-12} (µg·h/mL)	62.2	63.3	98.2 [95.8~101]
最小二乗算術平均値	t_{max} (h)	1.25	1.00	125
	$t_{1/2}$ (h)	5.52	5.59	98.8 該当せず

比：平均値の比（併用時／非併用時×100%）

比の 90% 信頼区間：ロラゼパム非併用時の平均値に対する比として示した。

(2) 薬力学的相互作用

呼吸数と一回換気量の結果、本試験で検討したプレガバリン単剤投与、ロラゼパム単剤投与および両剤の併用投与のいずれでも臨床的に重要な呼吸抑制はなかった（表 43 および表 44）。

プレガバリン単剤投与では投与後 2.5 時間から、単純および選択反応時間、平衡感覚、覚醒レベルに関するスコアに一貫した低下が認められた（図 27 および図 28）。ロラゼパム単剤投与ではプレガバリン単剤投与よりもさらに長い期間にわたり、顕著な課題達成能の減退が認められた（単純および選択反応時間を除く）。プレガバリンとロラゼパムの併用投与では、動作は一層減退し、持続時間も長くなった。この併用投与による課題達成能の減退から、複数の項目および時間に関して相互作用があることが示唆された。薬物相互作用の可能性は反応時間、課題達成速度ならびに姿勢の安定性の結果からも確認された（表 45 および表 46）。

以上の結果より、プレガバリンまたはロラゼパムの単剤投与ならびに併用投与のいずれにおいても、呼吸抑制は認められなかった。プレガバリンの併用投与により、ロラゼパムに関連する認知機能障害および粗大運動機能障害が相加的に増強される可能性があることが示唆された。

表 43 一回換気量 (mL) のベースラインからの変化の平均値 (変動係数%)
(5.3.3.4.9 治験 No.1008-076)

投与後時間 (h)	プレガバリン +ロラゼパム ^{a)}	プレガバリン +プラセボ ^{a)}	プラセボ +ロラゼパム ^{b)}	プラセボ+プラセボ ^{a)}
ベースライン	1379 (41.5)	1333 (46.8)	1333 (48.2) ^{a)}	1379 (35.0)
0	20.0 (2441)	-40.8 (-699)	23.6 (1910)	-86.7 (-640)
1	-102 (-717)	-47.5 (-991)	-33.6 (-1901)	149 (457)
2.5	106 (783)	24.2 (1523)	118 (708)	-73.3 (-658)
4	75.0 (642)	-136 (-204)	-136 (-293)	115 (456)
6	-122 (-508)	-210 (-279)	61.0 (775) ^{c)}	118 (484)
24	173 (384)	-84.2 (-490)	124 (417)	118 (503)

a) N=12

b) N=11 (他に特記のない限り)

c) N=10

表 44 呼吸数 (min⁻¹) のベースラインからの変化の平均値 (変動係数%)
(5.3.3.4.9 治験 No.1008-076)

投与後時間 (h)	プレガバリン +ロラゼパム ^{a)}	プレガバリン +プラセボ ^{a)}	プラセボ +ロラゼパム ^{b)}	プラセボ+プラセボ ^{a)}
ベースライン	15.7 (18.7)	16.1 (14.6)	16.3 (23.1) ^{a)}	13.9 (18.0)
0	0.750 (365)	0.417 (789)	0.818 (450)	2.167 (94)
1	0.583 (471)	-0.667 (-471)	-0.364 (-1009)	1.250 (160)
2.5	0.000 (NA)	-0.583 (-493)	-0.909 (-493)	0.917 (177)
4	-0.167 (-1466)	0.000 (NA)	-0.091 (-4494)	-0.083 (-4999)
6	0.500 (422)	1.75 (181)	1.09 (356)	2.83 (109)
24	0.000 (NA)	-0.167 (-1275)	0.182 (1870)	2.75 (92)

a) N=12

b) N=11 (他に特記のない限り)

NA: 該当せず

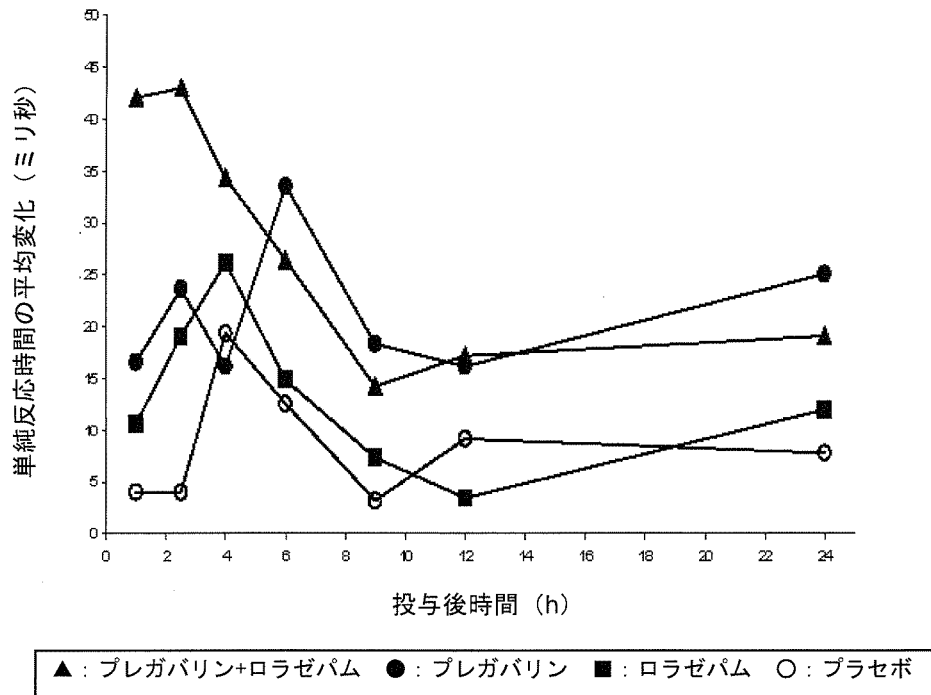


図 27 単純反応時間のベースラインからの変化の平均値の推移
(5.3.3.4.9 治験 No.1008-076)

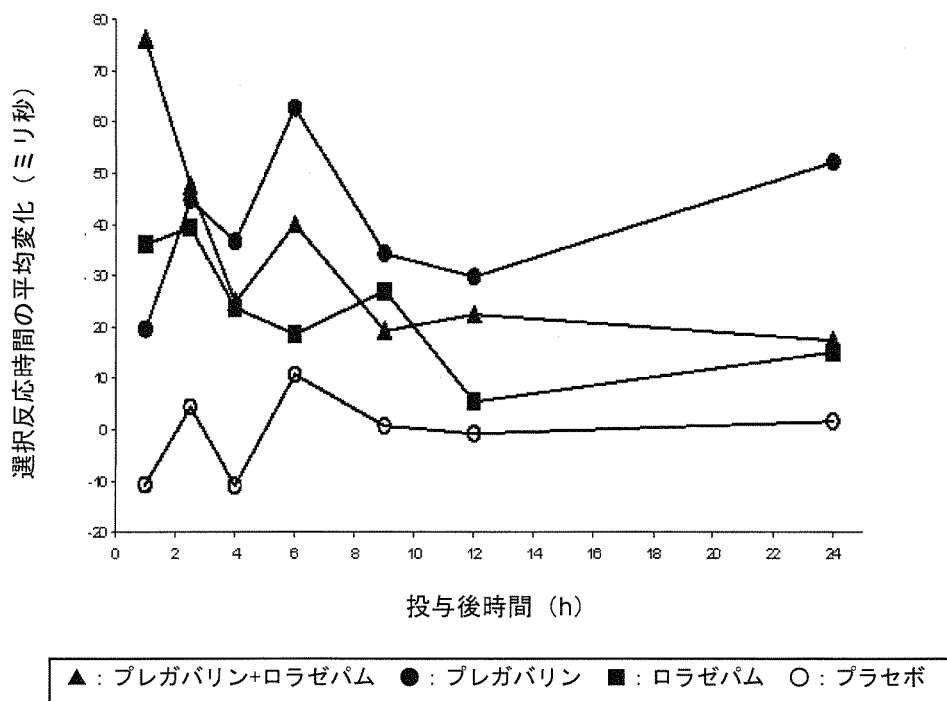


図 28 選択反応時間のベースラインからの変化の平均値の推移
(5.3.3.4.9 治験 No.1008-076)

表 45 単語認識—速度：ベースラインからの変化の最小二乗平均値（ミリ秒）
(5.3.3.4.9 治験 No.1008-076)

投与後時間	プレガバリン +ロラゼパム	プレガバリン +プラセボ	プラセボ +ロラゼパム	プラセボ+プラセボ
1	156*	31	101*	25
2.5	87*	0	66*	36
4	91*	6	17	31
6	58*	-44	-6	18
9	72*	5	-12	-7
12	49	-13	-66*	-5
24	-17	-2	-10	4

*：ベースラインと有意水準 0.05 で有意差あり

表 46 画像認識—速度：ベースラインからの変化の最小二乗平均値（ミリ秒）
(5.3.3.4.9 治験 No.1008-076)

投与後時間	プレガバリン +ロラゼパム	プレガバリン +プラセボ	プラセボ +ロラゼパム	プラセボ+プラセボ
1	201*	26	154*	-3
2.5	143*	27	66*	-20
4	127*	30	42	-4
6	76*	-4	38	-19
9	78*	17	0	14
12	59*	7	21	-4
24	36	9	14	-17

*：ベースラインと有意水準 0.05 で有意差あり

2.7.2.2.2.4.2 オキシコドン (5.3.3.4.10 治験 No.1008-078, 評価資料)

本試験は、二重盲検（一部非盲検）、無作為化、プラセボ対象、4群4期クロスオーバー、反復投与試験として実施した。20～50歳の外国人成人被験者12例（男性9例、女性3例）が組み入れられ、全例が本試験を完了した。組み入れられた被験者に、プレガバリン300mgまたはプラセボを反復経口投与後、オキシコドン10mgまたはプラセボを併用投与したときの、投与前後の心理作業検査および呼吸機能測定結果を比較検討した。また、心理作業検査ならびに呼吸機能測定の評価から得られた薬学的反応と血漿中薬物濃度との相関を検討した。第1, 8, 15および22日目はプレガバリンもしくはプラセボを12時間間隔で3回絶食時に反復投与し、3回目の投与時にオキシコドンもしくはプラセボを併用投与した。第2, 9, 16および23日目はプレガバリンもしくはプラセボの朝のみの単回投与とした。本試験では、開発用製剤300mg（C処方）を用いた。

(1) 薬物動態学的相互作用

1) プレガバリンがオキシコドンの薬物動態に及ぼす影響

プレガバリン併用時および非併用時の血漿中オキシコドン濃度推移およびオキシコドンの薬物動態パラメータをそれぞれ図29および表47に示す。

オキシコドン10mg錠とプレガバリン300mgカプセル（12時間間隔で投与）を併用投与したときのオキシコドンの t_{max} 、 C_{max} および AUC_{0-12} の平均値および平均値の比から、オキシコドンの吸収の速度および量はプレガバリン併用の有無に関わらず同程度であることが示された。オキシ

コドンの C_{max} の平均値はプレガバリン非併用投与時と同程度であり、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値は約 9%低かった。 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の比の 90%信頼区間はそれぞれ、あらかじめ設定した 70~143%および 80~125%の範囲内にあったことから、オキシコドンの薬物動態にプレガバリンの影響はないことが示された。

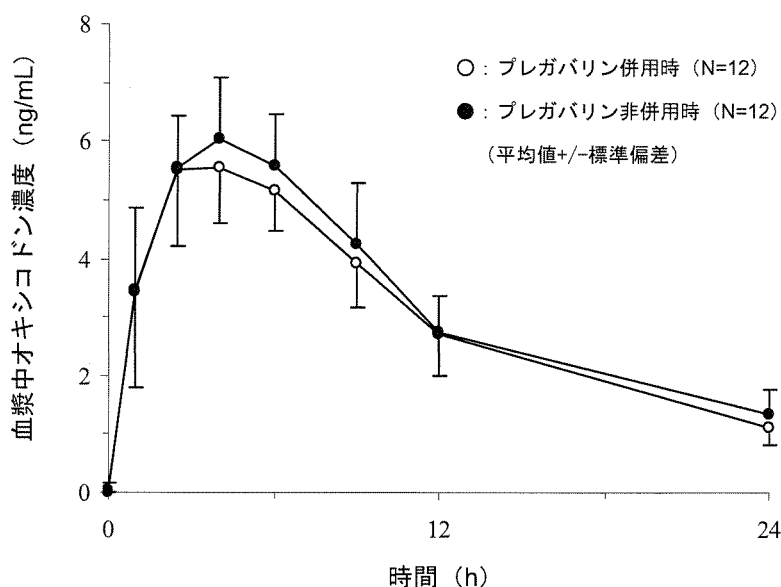


図 29 外国人健康成人におけるプレガバリンがオキシコドンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.10 治験 No.1008-078)

表 47 外国人健康成人被験者におけるプレガバリンがオキシコドンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.10 治験 No.1008-078)

	薬物動態パラメータ	プレガバリン併用時	プレガバリン非併用時	比(%) [90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	12	12	— —
最小二乗幾何平均値	C_{max} (ng/mL)	6.06	6.12	98.9 [91.9~107]
	AUC_{last} (ng·h/mL)	73.0	77.6	94.1 [87.2~102]
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	86.8	95.9	90.5 [83.8~97.7]
最小二乗算術平均値	t_{max} (h)	4.04	4.29	94.2
	$t_{1/2}$ (h)	8.35	9.38	89.0 該当せず
	CL/F (mL/min)	1950	1768	110

比：平均値の比（併用時/非併用時×100%）

比の 90%信頼区間：プレガバリン非併用時の平均値に対する比として示した。

2) オキシコドンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響

プレガバリン併用時および非併用時の血漿中オキシコドン濃度推移およびプレガバリンの薬物動態パラメータをそれぞれ図 30 および表 48 に示す。

プレガバリン 300 mg カプセルとオキシコドン 10 mg 錠を併用投与したときのプレガバリンの t_{max} 、 C_{max} および AUC_{0-12} の平均値および平均値の比から、プレガバリンの吸収速度および量はオキシコドンの併用の有無に関わらず同程度であることが示された。オキシコドン併用投与時の

レガバリンの C_{max} の平均値はオキシコドン非併用投与時と比べて約 5%低かったが、 AUC_{0-12} は同程度であった。 C_{max} および AUC_{0-12} の比の 90%信頼区間はそれぞれ、あらかじめ設定した 70~143% および 80~125% の範囲内にあったことから、プレガバリンの薬物動態にオキシコドン 10 mg の影響はないことが示された。

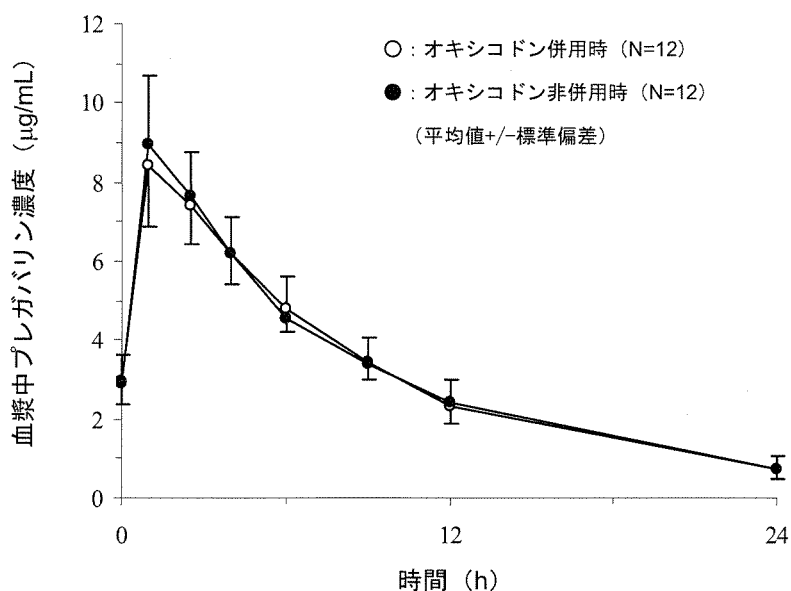


図 30 外国人健康成人被験者におけるオキシコドンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.10 治験 No.1008-078)

表 48 外国人健康成人被験者におけるオキシコドンがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.10 治験 No.1008-078)

薬物動態パラメータ		オキシコドン併用時	オキシコドン非併用時	比(%) [90%信頼区間]
薬物動態評価対象例		12	12	— —
最小二乗幾何平均値	C_{max} (µg/mL)	8.82	9.24	95.5 [88.7~103]
	C_{min} (µg/mL)	2.61	2.59	101 [94.6~107]
	AUC_{0-12} (µg·h/mL)	59.4	59.4	100 [96.8~103]
最小二乗算術平均値	t_{max} (h)	1.38	1.38	100
	$t_{1/2}$ (h)	6.41	6.25	102 該当せず
	CL/F (mL/min)	84.6	85.1	99.4

比：平均値の比（併用時／非併用時×100%）

比の 90%信頼区間：オキシコドン非併用時の平均値に対する比として示した。

薬物相互作用は認められず、薬力学的パラメータ（課題達成能の減退）と t_{max} との相関も明らかではなかったため、薬物動態および薬力学の相関は検討しなかった。

(2) 薬力学的相互作用

呼吸数と一回換気量の結果から、プレガバリンまたはオキシコドンの単剤投与ならびに併用投与のいずれにおいても、臨床的に重要となる呼吸抑制はないことが示された(表 49 および表 50)。

認知機能および粗大運動機能の評価では、反応時間などの課題達成能はプレガバリンを単剤投与したときに 20~100 ミリ秒延長した(図 31 および図 32)。その他の課題達成能に関するテストの項目でもプレガバリンの投与後 1~6 時間に、統計的に有意な達成能の減退が認められた。このプレガバリンの達成能の減退作用は、ロラゼパム 1 mg とプレガバリンの薬物相互作用を検討した並行群間試験(治験 No.1008-076)の結果と同様であった。オキシコドン単剤投与時には達成能の減退はほとんど認められず、これまでに報告されている他のオピオイド鎮痛薬での結果と一致していた。

プレガバリンとオキシコドンを併用投与した場合も、プレガバリン単剤投与時とほぼ同じテスト項目で同様の達成能減退が認められたが、減退の程度は併用投与のほうがプレガバリン単剤投与と比較してわずかに大きかった。

一般的に、併用投与時の達成能の減退がプレガバリン単剤投与よりも大きかったことから、プレガバリンとオキシコドンの作用は相加的であることが示唆された。ほとんどのテスト項目では相加作用が示唆されたが、自己評価による満足度ならびに鎮静作用については相加作用と比較して、有意な改善が認められたことから、これらの項目に関してはプレガバリンとオキシコドンの相互作用の可能性が示唆された。

以上の結果より、プレガバリンまたはオキシコドンの単剤投与および併用投与のいずれにおいても、臨床的に重要な呼吸機能への影響はなかった。認知機能障害および粗大運動機能障害は、プレガバリンとオキシコドンの併用によりごくわずかに増加した。

表 49 一回換気量^{a)} (mL) のベースラインからの変化の平均値(変動係数%)
(5.3.3.4.10 治験 No.1008-078)

投与後時間 (h) ^{b)}	プレガバリン +オキシコドン	プレガバリン +プラセボ	プラセボ +オキシコドン	プラセボ+プラセボ
ベースライン	1033 (50.4)	1108 (56.1)	1208 (59.7) ^{a)}	1125 (60.2)
0	-50.0 (-624)	-58.3 (-403)	8.33 (3090)	-8.33 (-5179)
1	-108 (-221)	-66.7 (-873)	-91.7 (-285)	-167 (-242)
2.5	-200 (-121)	-142 (-226)	-208 (-159)	-75.0 (-267)
4	-317 (-113)	-150 (-104)	-133 (-225)	-91.7 (371)
6	-217 (-158)	-142 (-191)	-292 (-119)	-83.3 (-315)
24	-158 (-119)	-58.3 (-819)	-242 (-143)	-91.7 (-379)

a) N=12

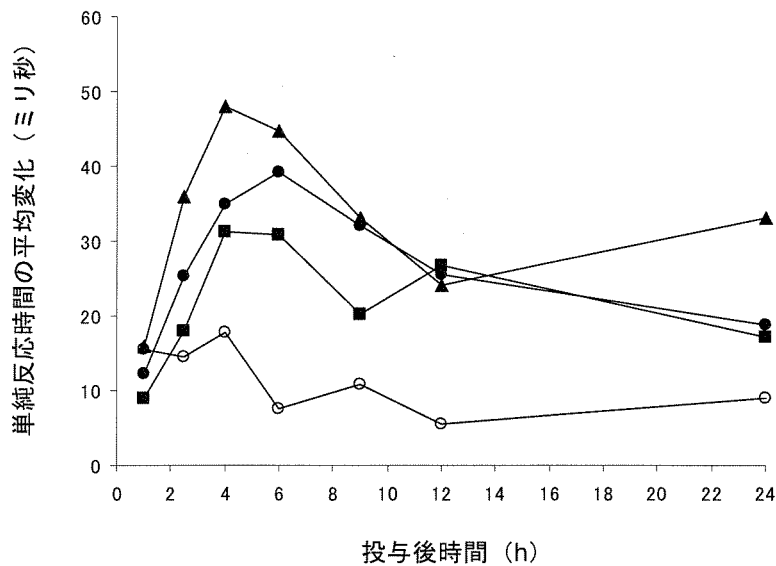
b) 第 2, 9, 16 および 23 日目に測定した

表 50 呼吸数^{a)} (min⁻¹) のベースラインからの変化の平均値 (変動係数%)
(5.3.3.4.10 治験 No.1008-078)

投与後時間 (h) ^{b)}	プレガバリン +オキシコドン	プレガバリン +プラセボ	プラセボ +オキシコドン	プラセボ+プラセボ
ベースライン	13.1 (33.0)	12.7 (36.0)	12.2 (49.6)	12.5 (41.6)
0	1.41 (190)	0.617 (258)	0.275 (831)	1.17 (257)
1	0.950 (220)	1.30 (170)	0.317 (603)	1.50 (230)
2.5	0.575 (342)	1.43 (165)	0.867 (265)	1.68 (222)
4	1.58 (118)	1.08 (235)	0.142 (1675)	1.53 (234)
6	1.72 (128)	1.45 (147)	2.13 (164)	2.29 (178)
24	1.06 (193)	-0.025 (-10748)	1.61 (176)	1.42 (222)

a) N=12

b) 第 2, 9, 16 および 23 日目に測定した



▲ : プレガバリン+オキシコドン ● : プレガバリン ■ : オキシコドン ○ : プラセボ

図 31 単純反応時間のベースラインからの変化の平均値の推移
(5.3.3.4.10 治験 No.1008-078)

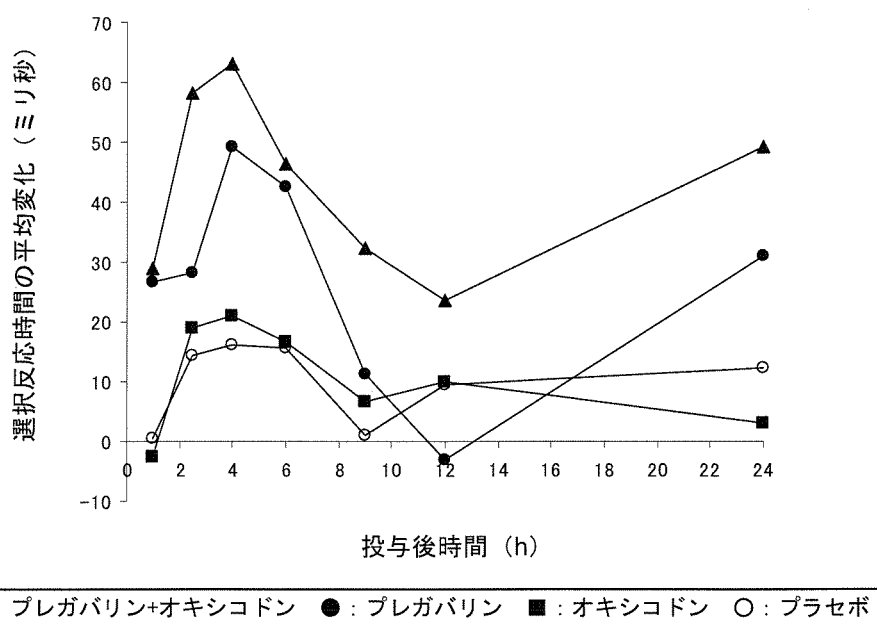


図 32 選択反応時間のベースラインからの変化の平均値の推移 (5.3.3.4.10 治験 No.1008-078)

2.7.2.2.2.4.3 エタノール (5.3.3.4.11 治験 No.1008-079, 評価資料)

本試験は、二重盲検、無作為化、プラセボ対象、4 群 4 期クロスオーバー、反復投与試験として実施した。組み入れられた 19~46 歳の外国人健康成人被験者 13 例 (男性 11 例, 女性 2 例) のうち, 11 例 (男性 9 例, 女性 2 例) が本試験を完了した。被験者に、プレガバリン 300 mg またはプラセボを反復経口投与後、エタノール (0.70 g/kg) またはプラセボを併用投与したときの、投与前後の心理作業検査および呼吸機能検査結果を比較検討した。また、心理作業検査ならびに呼吸機能検査の評価から得られた薬力学的反応と血漿中薬物濃度との相関を検討した。第 1, 8, 15 および 22 日目はプレガバリンもしくはプラセボを 12 時間間隔で 3 回絶食時に反復投与し, 3 回目の投与後にエタノールもしくはプラセボを併用投与した。第 2, 9, 16 および 23 日目はプレガバリンもしくはプラセボを朝のみの単回投与とした。本試験では、開発用製剤 300 mg (C 処方) を用いた。

(1) 薬物動態学的相互作用

1) プレガバリンがエタノールの薬物動態に及ぼす影響

プレガバリン併用時および非併用時の血漿中エタノール濃度推移およびこのときのエタノールの薬物動態パラメータをそれぞれ図 33 および表 51 に示す。

エタノールの薬物動態について、 t_{max} , C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の値および比から、エタノールの吸収はプレガバリン (12 時間間隔) の併用の有無に関わらず同程度であることが示された。プレガバリン併用投与時のエタノールの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の平均値はエタノールプレガバリン非併用

投与時と比べてそれぞれ約 9%および 10%低かった。C_{max} および AUC_{0-∞}の比の 90%信頼区間はそれぞれ、あらかじめ設定した 70~143%および 80~125%の範囲内にあり、プレガバリンとの薬物相互作用はないことが示された。

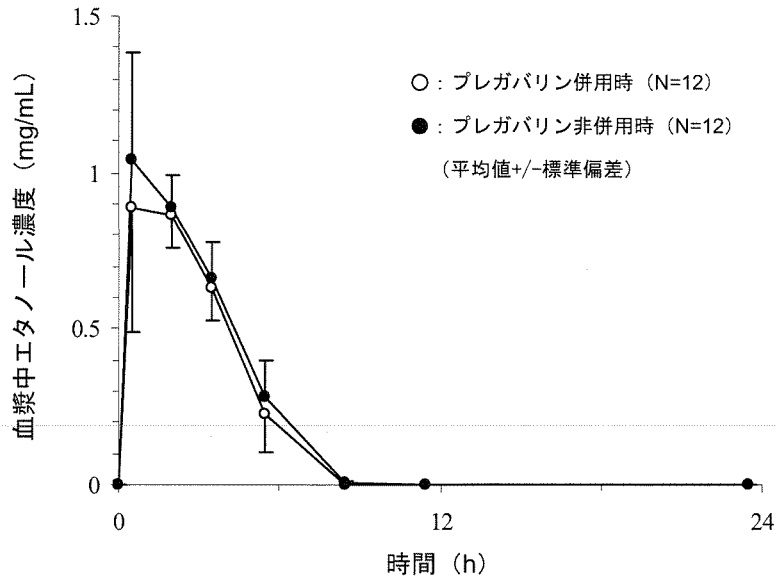


図 33 外国人健康成人被験者におけるプレガバリンがエタノールの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.11 治験 No.1008-079)

表 51 外国人健康成人被験者におけるプレガバリンがエタノールの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.11 治験 No.1008-079)

	薬物動態パラメータ	プレガバリン併用時	プレガバリン非併用時	比(%) [90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	12	12	— —
最小二乗幾何平均値	C _{max} (mg/mL)	0.947	1.04	91.1 [84.1~98.7]
	AUC _{last} (mg·h/mL)	3.47	3.96	87.7 [79.9~96.3]
	AUC _{0-∞} (mg·h/mL)	3.76	4.15	90.4 [84.6~96.6]
最小二乗算術平均値	t _{max} (h)	1.36	1.05	129
	t _{1/2} (h)	1.03	0.870	118 該当せず

比：平均値の比（併用時／非併用時×100%）

比の90%信頼区間：プレガバリン非併用時の平均値に対する比として示した。

2) エタノールがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響

エタノール併用時および非併用時の血漿中プレガバリン濃度推移およびこのときのプレガバリンの薬物動態パラメータをそれぞれ図 34 および表 52 に示す。

プレガバリンの薬物動態について、t_{max}、C_{max} および AUC₀₋₁₂ の値および比から、プレガバリンの吸収はエタノールの併用の有無に関わらず同程度であることが示された。エタノール併用投与時のプレガバリンの C_{max} の平均値はプレガバリンエタノール非併用投与時と比べて約 21%高かったが、AUC₀₋₁₂ はほぼ同程度であった。C_{max} および AUC₀₋₁₂ の比の 90%信頼区間はそれぞれ、あら

はじめ設定した 70~143%および 80~125%の範囲内にあり、エタノールとの薬物相互作用はないことが示された。

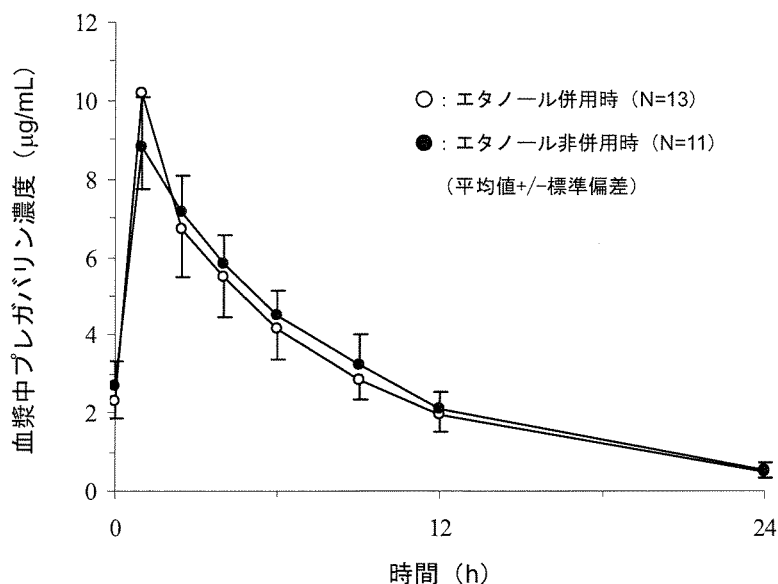


図 34 外国人健康成人被験者におけるエタノールがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.11 治験 No.1008-079)

表 52 外国人健康成人被験者におけるエタノールがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響 (5.3.3.4.11 治験 No.1008-079)

	薬物動態パラメータ	エタノール併用時	エタノール非併用時	比(%) [90%信頼区間]
	薬物動態評価対象例	13	11	— —
最小二乗幾何平均値	C _{max} (µg/mL)	9.96	8.22	121 [107~137]
	C _{min} (µg/mL)	2.11	2.23	94.5 [89.4~99.9]
	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	54.5	53.9	101 [96.6~106]
最小二乗算術平均値	t _{max} (h)	1.00	1.14	88.1
	t _{1/2} (h)	5.86	5.95	98.5 該当せず
	CL/F (mL/min)	93.9	93.9	99.3

比：平均値の比（併用時／非併用時×100%）

比の90%信頼区間：エタノール非併用時の平均値に対する比として示した。

(2) 薬力学的相互作用

一般的に、認知機能についてはエタノール単剤投与の場合に有害な影響が認められた。プレガバリン単剤投与では認知機能の低下は認められなかった（図 35 および図 36）。プレガバリンとエタノールを併用投与した場合の選択反応時間は、エタノール単剤投与の場合に比べて約 50 ミリ秒遅延した。投与後 1~2.5 時間の Visual Tracking 検査ならびに平衡感覚検査にも、エタノール単剤投与と比較して併用による大きな影響があった（ただし有意な差ではなかった）。その他の検査 [選択反応時間（精度）、Digit Vigilance（速さ）、ワードリコール（精度および敏捷性）] では、大

きな差ではないものの、エタノール単剤投与時と比較して併用投与時のほうが有意に低かった。呼吸機能については併用の有無に関わらず、いずれの投与でも呼吸抑制は認められなかった（表 53 および表 54）。呼吸数と一回換気量の変化はプラセボと同程度であった。

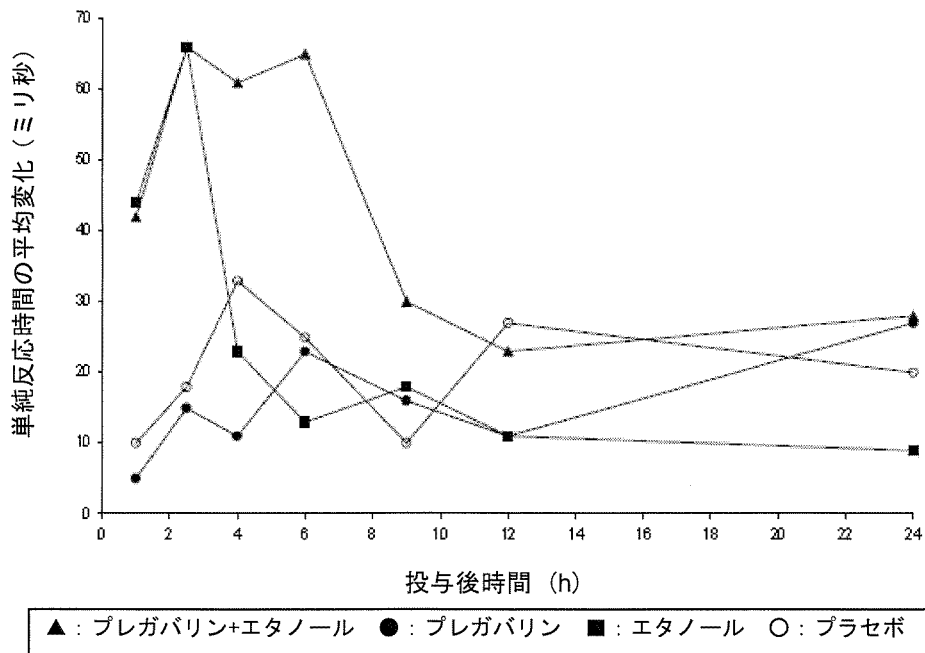


図 35 単純反応時間のベースラインからの変化の平均値の推移 (5.3.3.4.11 治験 No.1008-079)

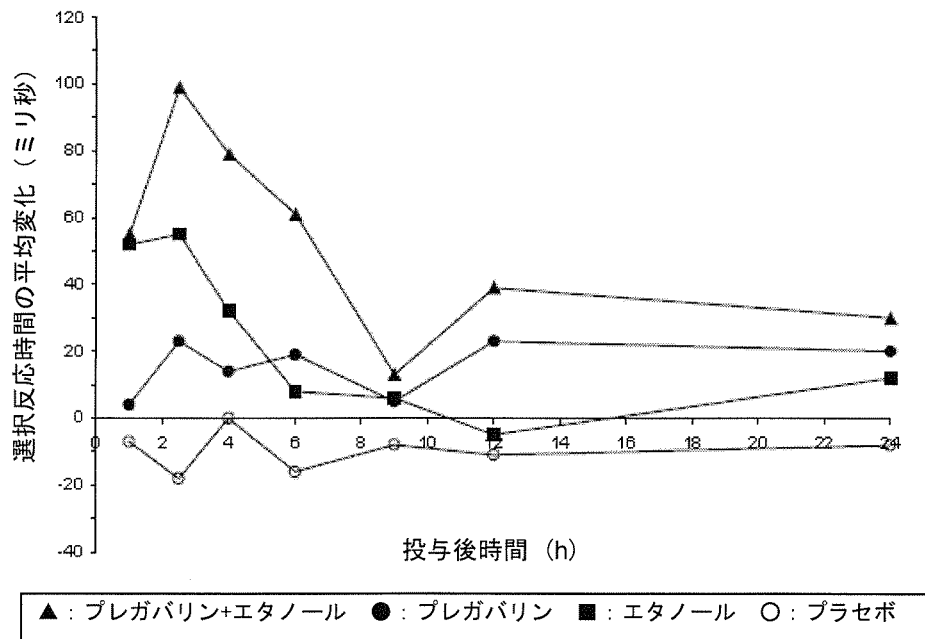


図 36 選択反応時間の変化の平均値の推移 (5.3.3.4.11 治験 No.1008-079)

表 53 一回換気量 (mL) のベースラインからの変化の平均値 (変動係数%)
(5.3.3.4.11 治験 No.1008-079)

投与後時間 (h)	プレガバリン +エタノール N=12	プレガバリン +プラセボ N=11	プレガバリン +プラセボ ^{a)} N=10	プラセボ +エタノール N=12	プラセボ +プラセボ N=12
ベースライン値	973 (31.7) ^{b)}	1155 (60.7)	956 (26.4)	1060 (48.3)	948 (33.9)
0	138 (313)	-119 (-393)	-17.0 (-2001)	76.7 (391)	-148 (-197) ^{c)}
1	111 (304) ^{b)}	-141 (-257)	-62.0 (-425)	20.0 (1432)	-58.3 (-397)
2.5	-13.3 (-1952)	-197 (366) ^{c)}	-6.67 (5137) ^{d)}	31.7 (1107)	40.0 (730)
4	93.3 (481)	-89.1 (-752)	74.0 (562)	-40.8 (-997)	90.8 (524)
6	175 (210) ^{b)}	-145 (-422)	30.0 (691)	-44.2 (-855)	-32.5 (-651)
24	56.9 (661) ^{b)}	-118 (-520)	46.0 (654)	-181 (-275)	-52.7 (-648) ^{e)}

a) 被験者番号 9, 時期 1 を解析から除外 (除外理由: ベースライン時における一回換気量は 3140 mL であり, 本被験者の他のベースライン時の一回換気量と比較して 88%, 2 番目に大きいベースライン値と比較して 80%上回っていたため)

b) N=13

c) N=10

d) N=9

e) N=11

表 54 呼吸数 (min^{-1}) のベースラインからの変化の平均値 (変動係数%)
(5.3.3.4.11 治験 No.1008-079)

投与後時間 (h)	プレガバリン +エタノール N=13	プレガバリン +プラセボ N=11	プレガバリン +プラセボ ^{a)} N=10	プラセボ +エタノール N=12	プラセボ +プラセボ N=12
ベースライン値	17.0 (13.2)	17.5 (10.7)	17.4 (11.2)	16.0 (8.43)	15.8 (18.2)
0	-0.539 (-280)	-1.55 (-110)	-1.50 (-119)	-1.08 (-155)	1.08 (301)
1	-0.077 (-2831)	0.000 (NA)	0.600 (528)	0.333 (802)	2.58 (165)
2.5	0.769 (469)	-1.09 (-244)	-0.800 (-327)	1.67 (231)	1.92 (152)
4	0.923 (387)	-0.273 (-914)	-0.300 (-876)	0.000 (NA)	1.17 (331)
6	1.15 (240)	1.09 (282)	0.900 (353)	2.17 (181)	2.08 (249)
24	1.33 (301) ^{b)}	0.000 (NA)	0.200 (615)	1.25 (296)	1.17 (376)

NA: 適用せず

a) 被験者番号 9, 時期 1 を解析から除外 (除外理由: ベースライン時における一回換気量は 3140 mL であり, 本被験者の他のベースライン時の一回換気量と比較して 88%, 2 番目に大きいベースライン値と比較して 80%上回っていたため)

b) N=12

プレガバリンまたはエタノールの単剤投与ならびに併用投与のいずれにおいても, 呼吸機能への影響は認められなかった。プレガバリンはエタノールによる認知機能障害および粗大運動機能障害を増強する可能性が示唆された。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ポピュレーション PK 解析 (5.3.3.5.1 PPK report 1 参照)

2.7.2.3.1.1 データ

健康被験者、腎機能低下者および帯状疱疹後神経痛の患者におけるプレガバリン薬物動態を検討する目的でポピュレーション PK 解析を実施した。国内で実施した健康成人男性を対象とした試験（第 1 相試験、食事の影響・生物学的同等性試験、高齢者試験）4 試験、外国で実施した健康成人を対象とした試験（第 1 相試験、腎機能低下者を対象にした試験）5 試験および外国で実施した帯状疱疹後神経痛患者を対象にした試験 3 試験を解析対象にした。血漿中濃度は、国内試験 1782 点（72 例）、外国で実施した健康成人被験者を対象とした試験 2868 点（123 例、うち腎機能の影響試験に参加した被験者 26 例）および外国で実施した帯状疱疹後神経痛患者を対象にした試験 277 点（241 例）の全 4927 点（436 例）を解析に用いた。被験者の背景を表 55 に示す。

表 55 プレガバリンのポピュレーション PK 解析に用いた被験者背景

被験者／患者のタイプ		被験者／患者の数	腎機能低下者 ^{a)} の数 (%)	測定時点の数	
健康な被験者および腎機能低下者		195 (日本人：72)	19 (9.74%, 日本人：3)	4650 (日本人：1782)	
帯状疱疹後神経痛を有する被験者		241	109 (45.2%)	277	
合計		436	128 (29.4%)	4927	
平均値±標準偏差 (範囲)					
W/B/A/other ^{b)}	%男性／女性	年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (cm)	CLCr (mL/min)
326/6/76/28	59.6/40.4	57.6±21.2 (19~101)	73.9±13.4 (45~142)	169±9.31 (144~196)	82.5±31.4 (10.0~227)

a) CLCr ≤ 60 mL/min

b) W/B/A/other=白人／黒人／アジア人（日本人 72 例を含む）／その他

2.7.2.3.1.2 方法

ポピュレーション PK 解析は、NONMEMTM ソフトウェアを用いて実施した。基本モデルとして、一次吸収を含む 1-コンパートメントモデル（ラグタイムあり）で記述した。個体間変動に関しては、対数誤差モデルを、個体内残差変動に関しては、混合誤差モデルを仮定した。各パラメータに関して検討した共変量を表 56 に示す。

表 56 ポピュレーション PK 解析の検討に用いた共変量

パラメータ	共変量
CL/F	クレアチニンクリアランス, 総体重, 身長, BMI, 理想体重, 年齢, 患者／健康成人, 人種, 性別, 除脂肪体重
Vd/F	総体重, 身長, BMI, 理想体重, 年齢, 患者／健康成人, 人種, 性別, 除脂肪体重
Ka	食事
Tlag	食事

2.7.2.3.1.3 結果

最終的な薬物動態モデルを表 57 に示す。最終モデルには、有意な共変量として見かけの全身クリアランス (CL/F) に、クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) および理想体重が選択された。解析対象とした被験者の理想体重の最小値 (37.4 kg) および最大値 (89.0 kg) の場合の CL/F は、平均値 (64 kg) に対して、それぞれ 81.5% および 113% で、理想体重と CL/F の強い関係を示唆するものではなかった。

見かけの分布容積 (V_d/F) に関して、有意な共変量として選択されたのは、BMI (Body Mass Index)、理想体重、性別および年齢であった。性別に関して、男性の V_d/F に対する女性の比 (95% 信頼区間) が 91.4% (87.3~95.5%) で 80~125% の範囲内であったため、性別は V_d/F に影響を及ぼさないものと考えられる。また、年齢が有意な共変量として選択されたが、この影響は本解析で用いたデータにおける年齢の範囲の最小値 (19 歳) および最大値 (101 歳) の場合の V_d/F は、平均値 (58 歳) に対して、それぞれ 117% および 92.6% で、年齢と V_d/F の強い関係を示唆するものではなかった。吸収に関与する吸収速度定数およびラグタイムには、食事が有意な共変量として選択された。

最終モデルの CL/F および V_d/F に固定効果として日本人を共変量として組み込んで、日本人の CL/F および V_d/F に及ぼす影響を評価した。その結果、日本人の CL/F および V_d/F の日本人以外の人種に対する比 (95% 信頼区間) は、それぞれ 109% (104~114%) および 96.0% (91.5~101%) で、比の 90% 信頼区間が 80~125% の範囲で、日本人の CL/F および V_d/F は他の人種と類似していることが確認された。最終モデルの CL/F に固定効果として性別を共変量として組み込んで、性別の CL/F に及ぼす影響を評価した。その結果、男性の CL/F に対する女性の比 (95% 信頼区間) が 90.1% (83.5~96.7%) で 80~125% の範囲内であったので、性別は CL/F に影響を及ぼさないものと考えられた。

表 57 プレガバリンのポピュレーション PK 解析の最終モデル

	推定値	相対標準誤差
見かけの全身クリアランス (CL/F, L/h)		
$CL/F = \theta_{CL/F} \cdot CL_{Cr} \cdot \left(\frac{IBW}{64}\right)^{\theta_{IBW}} \dots (CL_{Cr} \leq \theta_{BP})$		
$CL/F = \theta_{CL/F} \cdot \theta_{BP} \cdot \left(\frac{IBW}{64}\right)^{\theta_{IBW}} \dots (CL_{Cr} > \theta_{BP})$		
$\theta_{CL/F}$	0.0473	1.21%
θ_{BP}	106	1.22%
θ_{IBW}	0.381	20.2%
見かけの分布容積 (Vd/F, L)		
$Vd/F = \theta_{V/F} \cdot \theta_{Gender} \cdot \left(\frac{Age}{58}\right)^{\theta_{Age}} \cdot \left(\frac{IBW}{64}\right)^{\theta_{IBW}} \cdot \left(\frac{BMI}{26}\right)^{\theta_{BMI}}$		
$\theta_{Vd/F}$	37.0	1.94%
θ_{Gender} : 男性に対する女性の比	0.914	2.26%
θ_{Age}	-0.138	-18.1%
θ_{IBW}	0.871	9.85%
θ_{BMI}	0.550	10.5%
吸収速度定数 (Ka, h ⁻¹)		
$Ka = (1 + \theta_{Food}) \times \theta_{KA}$		
θ_{KA}	6.90	7.87%
θ_{Food} : 食事の影響 (絶食時=0)	-0.935	-1.06%
ラグタイム (h)		
$\text{ラグタイム} = (1 + \theta_{Food}) \times \theta_{ALAG}$		
θ_{ALAG}	0.243	0.975%
θ_{Food} : 食事の影響 (絶食時=0)	0.818	8.37%
個体間変動		
変動係数% [CL/F]	14.4	16.6%
変動係数% [Vd/F]	8.51	18.5%
変動係数% [Ka]	86.3	15.9%
個体内残差変動		
健康被験者		
変動係数%	22.0	8.16%
標準偏差 (µg/mL)	0.0241	42.2%
帯状疱疹後神経痛患者		
変動係数%	30.0	17.7%
標準偏差(µg/mL)	0.147	124%

Age : 年齢, IBW : 理想体重, BMI : Body Mass Index

2.7.2.3.1.4 1日2回投与と1日3回投与の比較

外国人健康成人被験者を対象とした治験 No.1008-002 においてプレガバリン 75, 300, 600 mg/日 (投与間隔 : 8 時間) および 600 mg/日 (投与間隔 : 12 時間) 投与時の薬物動態を検討した。定常状態における平均血漿中プレガバリン濃度推移および薬物動態パラメータを図 37 および表 58 に示す。プレガバリンの曝露量 (AUC) は用量の増加に伴って線形の増加を示した。プレガバリン 600 mg/日投与時の曝露量 (AUC によって測定) は, 1日3回投与 (投与間隔 8 時間) および 1日2回投与 (投与間隔 12 時間) にかかわらず同程度であった。プレガバリンの C_{max} の平均値も用量の増加に伴って増加し, 600 mg/日を投与間隔 8 時間および 12 時間で投与した時の定常状態における C_{max} の間に明らかな差は認められなかった。

また、投与間隔 8 時間および 12 時間として投与した際の定常状態における血漿中濃度推移の差は、これら 2 種の投与法の定常状態における C_{max} (C_{maxss}) およびトラフ値 (C_{minss}) の差を比較することによっても評価することができる。投与間隔を 8 時間から 12 時間に延長したとき、平均血漿中濃度 (C_{avg}) は一定で、 C_{maxss} および C_{minss} の差は大きくなると考えられる。健康な被験者にプレガバリン 600 mg/日を投与間隔 8 時間および 12 時間で投与したときの、定常状態における C_{maxss} 、 C_{minss} および C_{avg} を図 38 に示す。定常状態の C_{maxss} 、 C_{minss} および C_{avg} に関して、投与間隔 8 時間および 12 時間の間での差は小さいことが確認された。

この結果より、600 mg/日というプレガバリンの総 1 日用量を 2 回または 3 回に分割投与しても、プレガバリンの曝露量には差はないことが確認され、プレガバリンの臨床試験の有効性・安全性の評価において、総 1 日用量を 2 回または 3 回に分割しても同様に扱うことが可能と考えられる。なお、市販予定の用法は 1 日 2 回投与である。

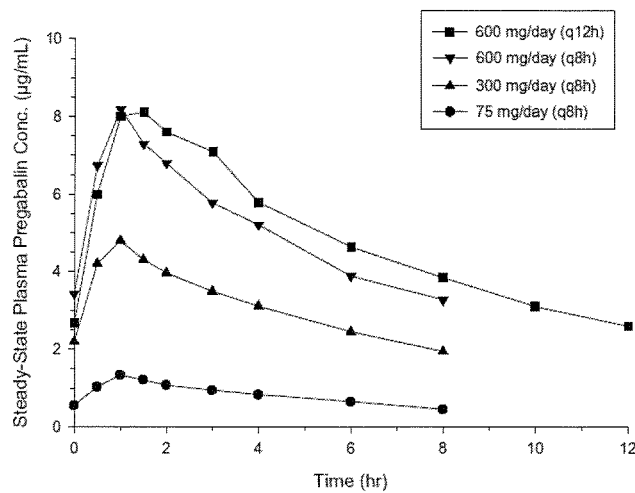


図 37 プレガバリン 75, 300, 600 mg/日 (8 時間間隔) および 600 mg/日 (12 時間間隔) を投与したときの定常状態における平均血漿中プレガバリン濃度推移 (5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)

表 58 外国人健康成人にプレガバリンを絶食時単回経口投与または反復経口投与したときの定常状態におけるプレガバリンの薬物動態パラメータ
(上段：算術平均値，下段：標準偏差，5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)

投与量	25 mg	100 mg	200 mg	300 mg
投与方法	反復 ^{b)}	反復 ^{b)}	反復 ^{b)}	反復 ^{c)}
薬物動態評価対象例	8	6	11	8
C_{max} (μg/mL)	1.39 0.27	5.03 1.07	8.52 1.26	9.07 0.95
t_{max} (h)	0.94 0.32	0.83 0.26	0.91 0.20	1.44 0.82
AUC (μg·h/mL) ^{d)}	6.67 1.22	25.2 5.8	41.7 5.3	59.0 3.8
$t_{1/2}$ (h)	5.94 1.03	6.31 1.24	6.27 0.86	6.70 1.08
Ae (%) ^{a)}	94.3 21.3	108 13	82.0 ^{e)} 25.1	91.2 13.3

- a) Ae (%)=未変化体として尿中に排泄されたプレガバリンの割合
- b) 8 時間間隔で投与
- c) 12 時間間隔で投与
- d) 8 時間間隔で投与した群では AUC₀₋₈，12 時間間隔で投与した群では AUC₀₋₁₂
- e) 例数は 9

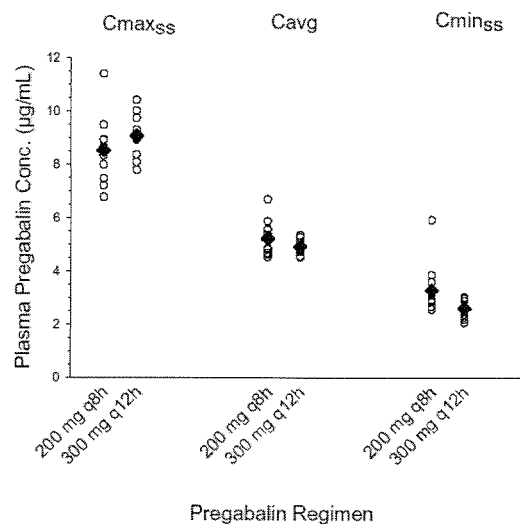


図 38 プレガバリン 600 mg/日 (8 および 12 時間間隔) を投与したときの C_{maxss} 、 C_{avg} および C_{minss} 値 (5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)

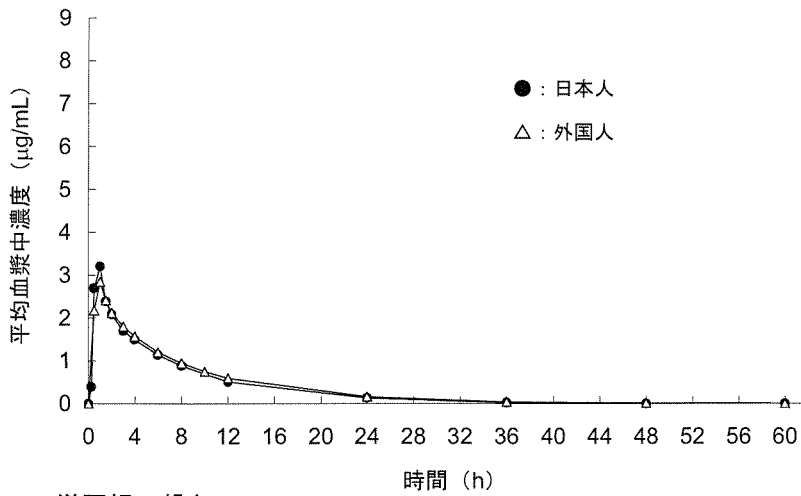
2.7.2.3.2 民族間比較

2.7.2.3.2.1 単回経口投与

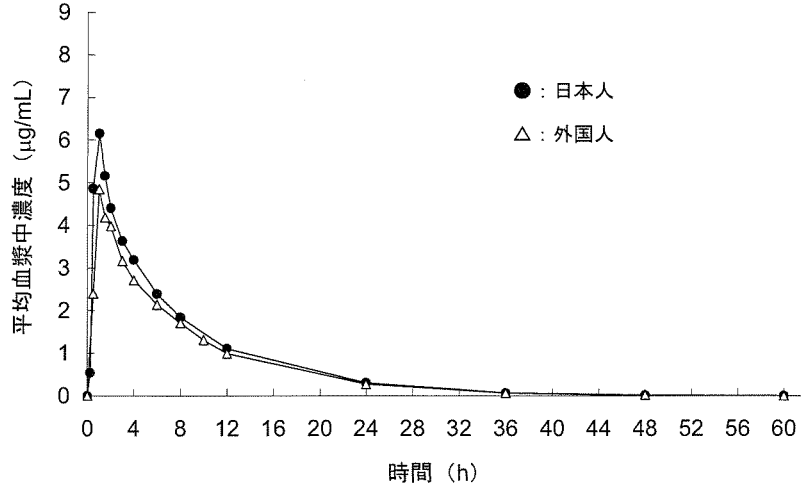
日本人に関しては，治験 No.1008-1J (CTD No.5.3.1.1.2) を外国人に関しては治験 No.1008-002 (CTD No.5.3.3.1.4) を用いて，日本人および外国人にプレガバリンを単回投与したときの薬物動態を比較した。

図 39 に各投与量におけるプレガバリンの平均血漿中濃度推移を示した。いずれの投与量においても日本人と外国人の血漿中濃度推移は類似した。

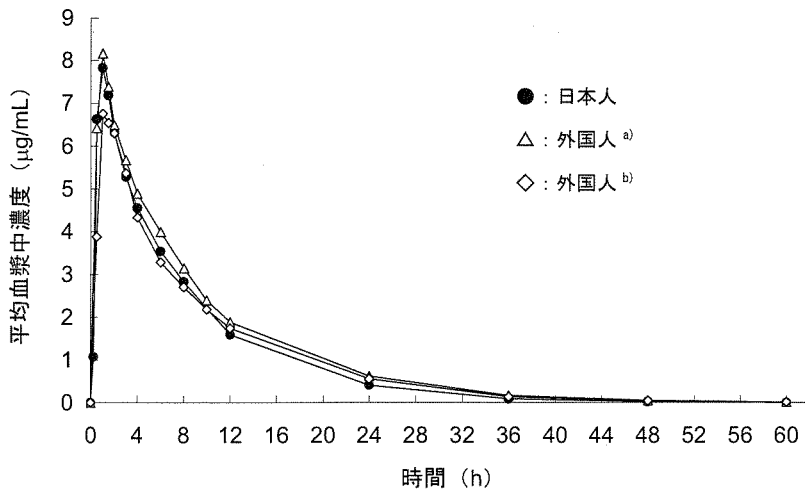
(a) 100 mg 単回経口投与



(b) 200 mg 単回経口投与



(c) 300 mg 単回経口投与



a) 300 mg 1日3回投与群, b) 300 mg 1日2回投与群の第1日目

図 39 日本人および外国人にプレガバリンを単回経口投与したときの平均血漿中プレガバリン濃度推移 [(a) 100 mg, (b) 200 mg, (c) 300 mg] (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J, 5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)

日本人および外国人を対象として実施した単回経口投与試験から得られた被験者個々の C_{max} および AUC の値を試験毎にプロットした結果を図 40 に示した。いずれの投与量においても C_{max} および AUC の値は、日本人と外国人で大きな差はなく、分布の傾向は類似していた。

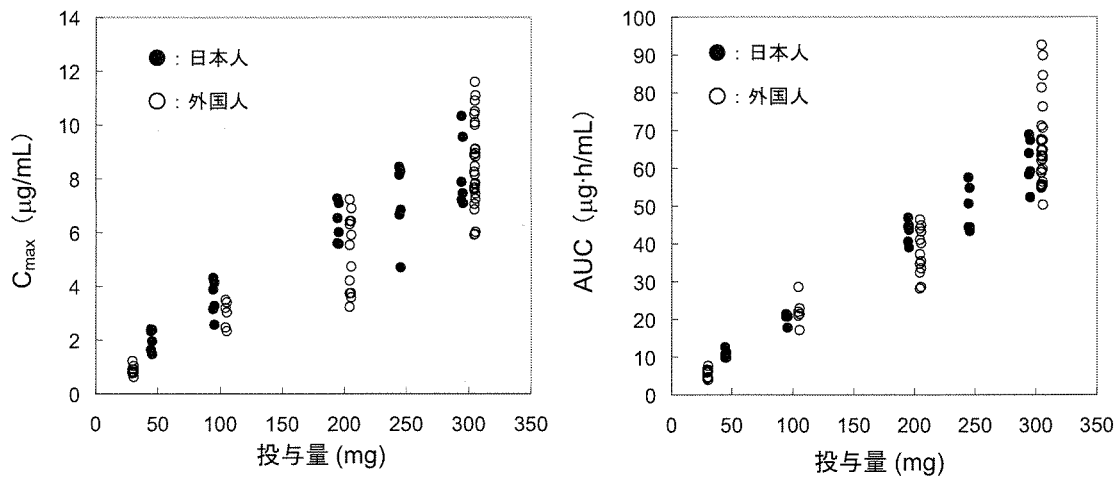


図 40 日本人および外国人にプレガバリンを単回経口投与したときの投与量とプレガバリンの C_{max} および AUC との関係 (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J, 5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)

さらに、日本人および外国人を対象とした試験のいずれにおいても実施された投与量 (100, 200 および 300 mg) での薬物動態パラメータを比較検討し、表 59 に示した。両民族間の薬物動態パラメータの値はほぼ同様であった。

表 59 日本人および外国人にプレガバリン 100, 200 および 300 mg を単回経口投与したときのプレガバリンの薬物動態パラメータ (上段：平均値, 下段：標準偏差)

項目	日本人被験者			外国人被験者				
	1008-1J (5.3.1.1.2)			1008-002 (5.3.3.1.4)				
被験者	健康成人男性			健康成人				
用量 (mg) (被験者数)	100 (N=6)	200 (N=6)	300 (N=6)	100 (N=6)	200 (N=13)	300 ^{a)} (N=16)	参考値	
							300 ^{b)} (N=8)	300 ^{c)} (N=8)
C_{max} (µg/mL)	3.56 0.67	6.35 0.73	8.25 1.36	2.99 0.49	5.23 1.41	8.08 1.43	8.59 1.50	7.57 1.24
t_{max} (h)	0.75 0.27	1.00 0.32	1.08 0.38	0.83 0.26	1.31 0.44	1.19 0.60	1.00 0.27	1.38 0.79
AUC (µg·h/mL)	20.4 1.3	43.2 3.0	61.7 6.3	22.1 3.7	37.7 6.1	67.1 9.2	71.4 10.3	62.8 5.8
$t_{1/2}$ (h)	5.66 0.59	5.93 0.32	5.80 0.62	6.10 1.10	6.13 0.84	6.63 0.75	6.62 0.87	6.64 0.67
CL/F (mL/min)	82.1 5.9	77.4 5.4	81.8 8.6	77.0 12.6	90.8 15.6	75.8 9.6	71.2 9.5	80.3 7.6
Ae (%)	95.1 2.7	91.8 2.6	97.7 7.3	90.2 7.6	90.6 19.1	94.1 9.6	96.9 12.6	91.2 4.4

a)は 300 mg 1 日 3 回投与群と 300 mg 1 日 2 回投与群の単回経口投与時の値を合算した値、参考値として群別に集計された値を b) 300 mg 1 日 3 回投与群、c) 300 mg 1 日 2 回投与群に示した。

2.7.2.3.2.2 反復経口投与

日本人に関しては、治験 No.A0081087 (CTD No.5.3.3.1.2) を外国人に関しては治験 No.1008-002 (CTD No.5.3.3.1.4) を用いて、日本人および外国人のプレガバリン反復投与時の薬物動態を比較した。

1回 300 mg 1日 2回投与したとき（日本人：7日間投与，外国人：15日間投与）の最終投与後のプレガバリンの平均血漿中濃度推移を図 41 に示した。

日本人および外国人ともに反復投与開始後 24～48 時間で定常状態に達し、定常状態での血漿中濃度推移は類似した（図 41）。

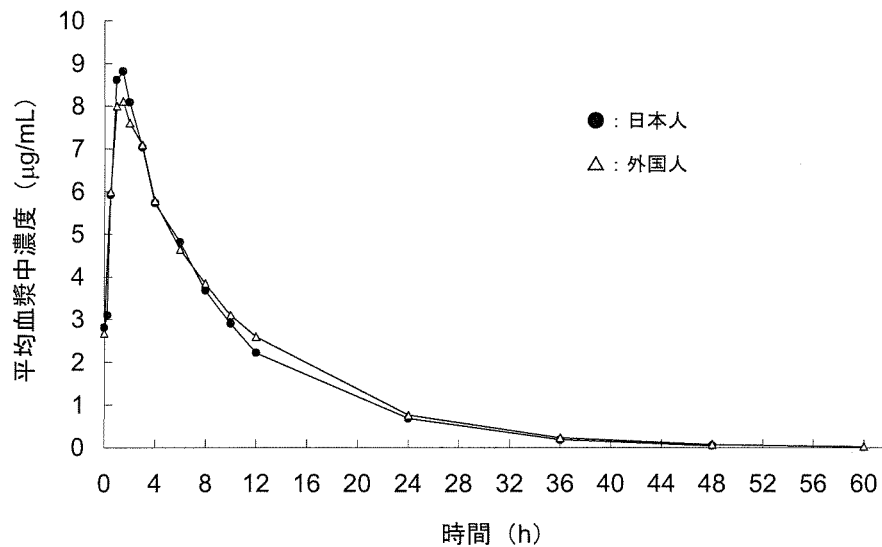


図 41 日本人および外国人にプレガバリンを1回 300 mg, 1日 2回, 反復経口投与したときの最終投与後の平均血漿中濃度推移[日本人:7日間投与(N=8, 5.3.3.1.2 治験 No.A0081087), 外国人:15日間投与(N=8, 5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)]

日本人にプレガバリン1回 150 および 300 mg, 外国人に1回 300 mg を1日 2回反復経口投与したとき（日本人:7日間投与, 外国人:15日間投与）の最終投与後に得られた被験者個々の C_{max} , AUC_{0-12} の値を試験毎にプロットした結果を図 42 に示した。

C_{max} および AUC_{0-12} ともに、日本人と外国人で大きな差はなく、単回投与したときと同様に分布の傾向は類似していた。

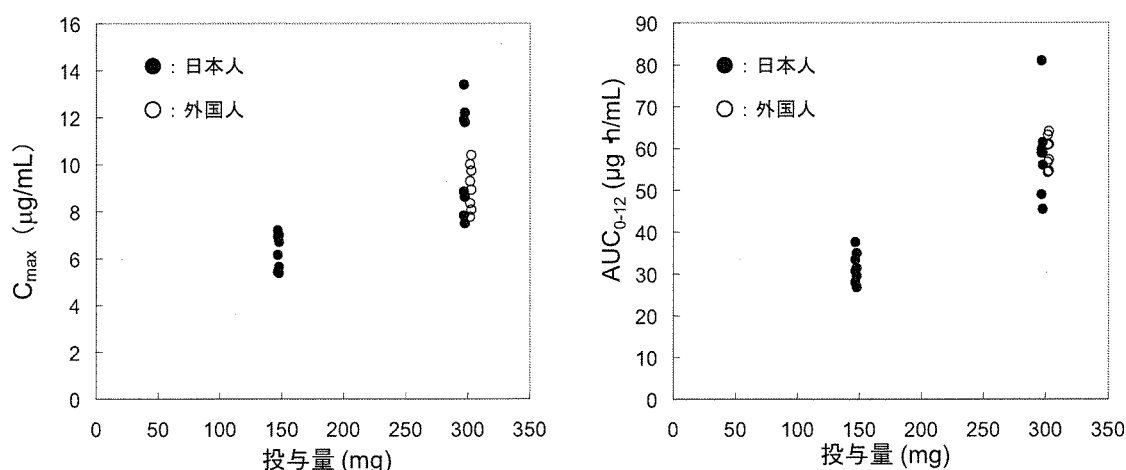


図 42 日本人および外国人にプレガバリンを 1 回 300 mg, 1 日 2 回, 反復経口投与したときの最終投与後のプレガバリンの C_{max} および AUC₀₋₁₂ [日本人: 7 日間投与 (N=8, 5.3.3.1.2 治験 No.A0081087), 外国人: 15 日間投与 (N=8, 5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)]

さらに, プレガバリン 1 回 300 mg 1 日 2 回反復投与したとき (日本人: 7 日間投与, 外国人: 15 日間投与) の最終投与後の日本人および外国人での薬物動態パラメータを, 表 60 に示した。両民族間の薬物動態パラメータの値は類似した。

表 60 日本人および外国人にプレガバリンを 1 回 300 mg, 1 日 2 回, 反復経口投与したときの最終投与後の薬物動態パラメータ [日本人: 7 日間投与 (N=8, 5.3.3.1.2 治験 No.A0081087), 外国人: 15 日間投与 (N=8, 5.3.3.1.4 治験 No.1008-002)] (上段: 平均値, 下段: 標準偏差)

項目	日本人被験者	外国人被験者
治験番号 (CTD No.)	A0081087 (5.3.3.1.2)	1008-002 (5.3.3.1.4)
被験者	健康成人男性	健康成人
用量 (mg) (被験者数)	300 (N=8)	300 (N=8)
C _{max} (µg/mL)	10.3	9.07
	2.3	0.95
t _{max} (h)	1.60	1.44
	0.78	0.82
AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	58.8	59.0
	10.6	3.8
t _{1/2} (h)	6.31	6.70
	0.54	1.08

2.7.2.3.3 性別

治験 No.1008-144 (CTD No.5.3.3.4.8, プレガバリン投与量: 1 回 200 mg を 1 日 3 回反復経口投与) は, ガバペンチンとプレガバリンとの薬物相互作用試験である。本試験では, 18 例 (男性 13 例, 女性 5 例) が組入れられた。本試験のガバペンチン非併用投与期 (プレガバリン 1 回 200 mg を 1 日 3 回反復経口投与) の薬物動態の結果を用いて, 性別のプレガバリンの薬物動態に及ぼす

影響を検討した。

このときの平均血漿中プレガバリン濃度推移，プレガバリンの薬物動態パラメータに関して男女比較を実施した。その結果を図 43，図 44 および表 61 に示す。男性および女性の血漿中プレガバリン濃度は，よく類似した。男性の C_{max} および AUC_{0-8} の平均値に対する女性の比は，それぞれ 103%および 108%で大きな差はなく，その分布も類似した。

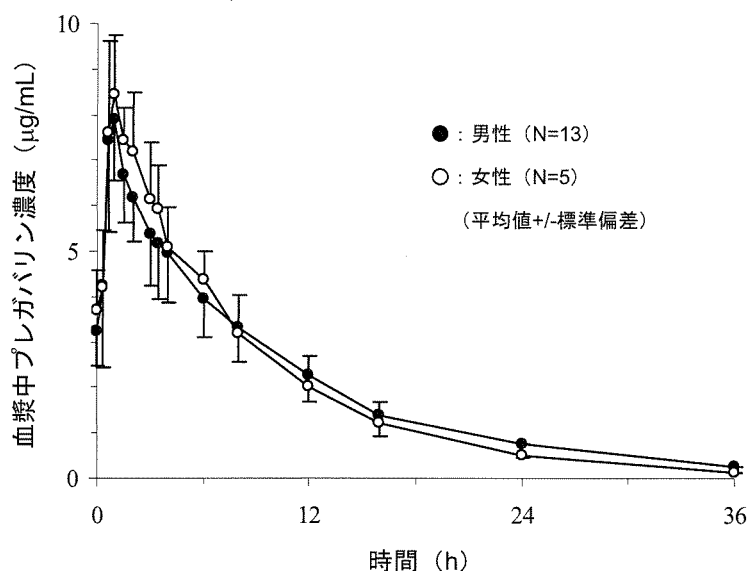


図 43 外国人健康成人被験者にプレガバリンを 1 回 200 mg，1 日 3 回，反復経口投与したときの血漿中プレガバリン濃度推移の男女比較 (5.3.3.4.8 治験 No.1008-144)

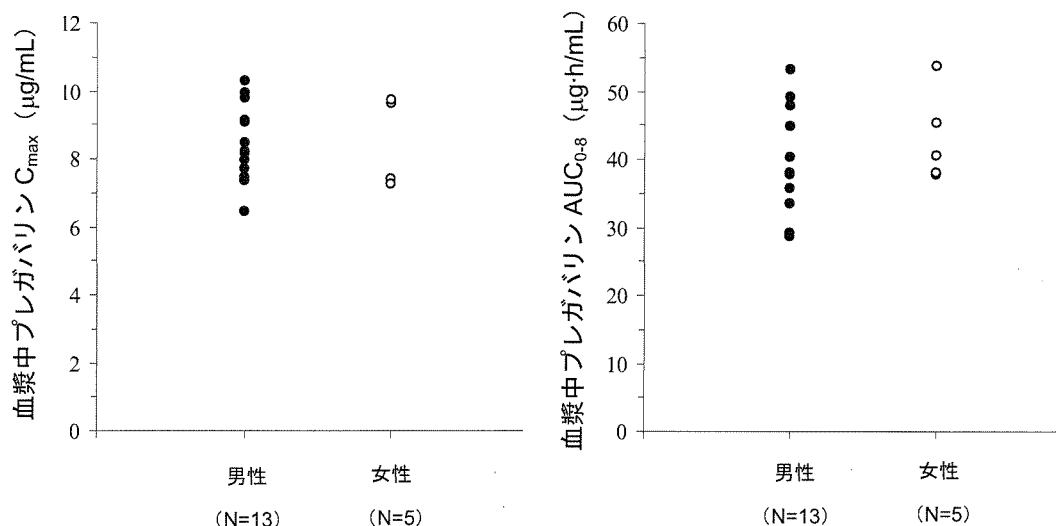


図 44 外国人健康成人被験者にプレガバリンを 1 回 200 mg，1 日 3 回，反復経口投与したときのプレガバリンの C_{max} および AUC_{0-8} に関する男女比較 (5.3.3.4.8 治験 No.1008-144)

表 61 外国人健康成人被験者にプレガバリンを 1 回 200 mg, 1 日 3 回, 反復経口投与したときのプレガバリンの薬物動態パラメータに関する男女比較 (5.3.3.4.8 治験 No.1008-144)

		C_{max}	t_{max}	AUC_{0-8}
男性 (13 例)	平均値	8.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.886 h	39.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$
	変動係数%	13.5%	27.9%	18.7%
女性 (5 例)	平均値	8.71 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1.15 h	43.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$
	変動係数%	14.8%	43.6%	15.6%
女性/男性比		1.031	/	1.083

ポピュレーション PK 解析 (5.3.3.5.1 PPK report 1 参照) において, 男性の CL/F および Vd/F に対する女性の比 (95%信頼区間) は, それぞれ 90.1% (83.5~96.7%) および 91.4% (87.3~95.5%) であり, 比の 95%信頼区間が 1 を挟まなかったが, 80~125%の範囲内であった。

以上の結果より, 性別はプレガバリンの薬物動態に影響を与えないことが確認された。

2.7.2.3.4 プレガバリンの薬物動態

2.7.2.3.4.1 吸収

日本人健康成人被験者において, 単回または反復経口投与したときのプレガバリンの吸収は速やかであり, 用量には依存せず線形の薬物動態を示した (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J および 5.3.3.1.2 治験 No.A0081087)。尿中排泄率より, プレガバリンの絶対バイオアベイラビリティは 83.9~97.7% であり, 用量に依存しなかった。 t_{max} は 0.67~1.17 時間で, 投与量に依存しないことが認められた。プレガバリンカプセルを 25~300 mg の用量で単回および反復投与したとき, t_{max} の平均値 (0.83~1.44 時間) は単回投与時と同様で, 用量に依存しないことが示された (5.3.3.1.4 治験 No.1008-002 および 5.3.3.1.6 治験 No.1008-023)。食事によって, プレガバリンの吸収速度は低下するが, 吸収量には影響を及ぼさないことが示された (2.7.1.2.2 食事の影響 参照)。

2.7.2.3.4.2 分布

日本人健康成人男性にプレガバリンを単回投与したときの Vd/F は, 約 40 L で体水分量と同程度であった (5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J)。同様に, ポピュレーション PK 解析において, プレガバリンの Vd/F は 37.0 L と推定された。プレガバリンは, 臨床的に意義のある濃度範囲である 0.1~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で, ラット, サルおよびヒト血漿蛋白にほとんど結合しなかった。健康被験者に ^{14}C -プレガバリンを投与したマスバランス試験 (5.3.1.1.1 治験 No.1008-005) で得られた全血および血漿中放射能濃度を用い赤血球への分配係数を測定した。赤血球/血漿中分配係数の平均値は 0.76 であり, 時間および濃度に依存しなかった。

ヒトの脳または脳脊髄液中への透過を検討した試験は実施されていない。しかし, 動物において, プレガバリンは血液脳関門を通過することが示されている。マウス, ラットおよびサルにおける全身オートラジオグラフィ試験では, 脳内に血中濃度よりも低い濃度でプレガバリン由来の放射能が存在することが示されている (薬物動態概要表 2.6.5.5 分布 参照)。プレガバリンがヒト乳汁中へ浸透するかどうかは検討されていない。しかし, 授乳期ラットの乳汁中には, 最大で血漿中濃度の 1.6 倍の薬物が検出された (2.4.3.3.1 非臨床試験の概括評価 参照)。妊娠ラットに

において、プレガバリンは胎盤を通過し胎児に移行することも示されている（2.4.3.3.1 非臨床試験の概括評価 参照）。

2.7.2.3.4.3 代謝および排泄

外国人健康男性被験者に 100 mg の¹⁴C-プレガバリンを単回投与したプレガバリンのマスバランス試験（5.3.1.1.1 治験 No.1008-005）において、投与した放射能のうち 90%を超える放射能が尿中に回収され、糞中への回収率は 0.1%未満であった。尿から回収された総放射能の約 99%は未変化プレガバリンとして同定され、微量成分の 1 つ（0.9%）は N-メチルプレガバリンと一致した。ヒトにおいてプレガバリンがほとんど代謝されないことは、ヒト肝ミクロソームまたはサイトゾル画分を用いた *in vitro* 試験結果と一致した（5.3.2.2.1 RR-MEMO 764-02235, 5.3.2.2.2 RR 764-03070）。以上の結果より、プレガバリンはほとんど代謝を受けず、ほぼ未変化のまま尿中へ排泄され、尿中排泄率が絶対バイオアベイラビリティを示すことが確認された。日本人健康成人男性にプレガバリンを単回投与した時の CL/F は、4.64～5.15 L/h であった（5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J）。

2.7.2.3.5 特別な集団における臨床試験

2.7.2.3.5.1 腎機能低下者

プレガバリンは未変化のまま尿へ排泄されるため、腎機能の低下によりプレガバリンのクリアランスは低下すると考えられる。治験 No.1008-049（CTD No.5.3.3.3.2）において、健康な被験者 6 例および腎機能の異なる（スクリーニング時の CLcr が 10.0～77.2 mL/min）被験者 20 例を対象に、プレガバリン 50 mg を単回投与しその時の薬物動態を検討した。その結果を表 62 および図 45 に示す。その結果、CLcr が減少するに従って、CL/F は減少した。その Y 切片はゼロと有意な差はなかった。

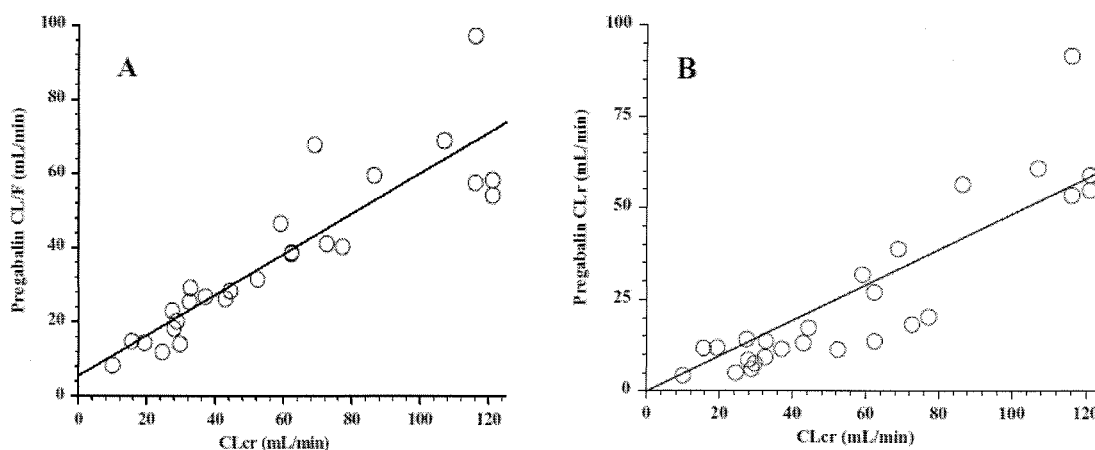
腎機能が正常な（CLcr>80 mL/min）被験者におけるプレガバリンの CL/F は、60～100 mL/min であった。プレガバリンの CL/F は CLcr の増加に比例して増加したことから、50～60 mL/min の CLcr は、腎機能が正常な被験者で観察されたプレガバリンの CL/F の約 1/2 と一致することが示された。したがって、CLcr が 30～60 mL/min である患者は、プレガバリンの 1 日用量を腎機能が正常な患者の半分に減量することが推奨される。さらに、上記の関係に基づいて、CLcr が 15～30 mL/min および 15 mL/min 未満である患者の 1 日用量は、腎機能が正常な患者の 1 日用量の、それぞれ 1/4 および 1/8 にすべきである。プレガバリンの腎機能低下者に対する用法・用量を表 63 に示す。

なお、日本人帯状疱疹後神経痛患者における二重盲験比較試験から移行した長期試験（5.3.5.2.1 治験 No.A0081121）に参加している一部の症例に関して、CLcr が 60 mL/min を超える患者（標準 CLcr 層：16 例）および腎機能が低下した患者（CLcr：60～30 mL/min：10 例）の 150 mg～600 mg/日（1 日 2 回）投与における定常状態の血漿中濃度を、CLcr が 60～120 mL/min の被験者に 300 mg/日投与したときのポピュレーション PK によるプレガバリンの推定濃度範囲と比較した。その結果、いずれの層の血漿中濃度も、ポピュレーション PK の推定範囲と概ね一致した（5.3.3.3.4 治験 No.A0081121 に関する薬物動態報告書）。

表 62 種々の腎機能を有する被験者にプレガバリン 50 mg を単回投与したときのプレガバリンの薬物動態パラメータ (5.3.3.3.2 治験 No.1008-049)

CLcr (mL/min)	ID	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)	Ae (%)	CLr (mL/min)
10.0	19	1.69	1.0	101	48.7	8.3	34.9	52.0	4.3
15.6	20	1.58	1.0	56.5	23.5	14.8	29.9	79.2	11.7
19.3	26	2.72	4.0	57.9	25.4	14.4	31.6	82.2	11.8
24.5	5	2.34	1.0	69.8	21.6	11.9	22.3	41.9	5.0
27.4	11	2.56	0.5	36.2	13.4	23.0	26.7	61.0	14.1
27.9	9	1.49	1.0	45.6	27.5	18.3	43.5	46.3	8.5
28.8	16	1.16	2.0	41.3	35.1	20.2	61.5	29.8	6.0
29.7	17	1.47	4.0	59.1	28.2	14.1	34.4	53.4	7.5
32.5	15	1.64	1.0	32.7	16.6	25.5	36.7	35.9	9.2
32.7	3	1.34	1.0	28.5	21.4	29.2	54.3	46.3	13.6
37.1	2	1.61	1.5	31.0	16.9	26.9	39.3	42.5	11.4
42.9	13	1.44	1.0	31.8	21.0	26.2	47.6	49.8	13.1
44.3	12	1.16	2.0	29.3	17.6	28.4	43.3	60.6	17.2
52.4	14	1.45	1.5	26.5	13.6	31.5	36.9	35.9	11.3
59.1	4	2.07	1.0	17.9	9.52	46.6	38.4	68.3	31.8
62.3	10	2.33	0.5	21.7	12.9	38.4	43.0	70.2	27.0
62.4	6	2.24	1.0	21.5	9.66	38.8	32.4	35.2	13.6
68.9	8	1.25	1.5	12.3	7.87	67.8	46.2	57.3	38.8
72.6	7	2.24	1.0	20.3	7.86	41.1	27.9	44.3	18.2
77.2	1	1.56	1.0	20.7	12.3	40.3	42.8	50.3	20.3
86.4	21	2.26	1.0	14.0	8.25	59.5	42.5	94.7	56.4
107	25	1.93	1.0	12.1	9.23	68.9	55.0	88.2	60.8
116	24	1.32	1.0	8.57	4.82	97.2	40.5	94.1	91.5
116	22	1.59	1.0	14.5	10.5	57.5	52.3	92.8	53.4
121	23	1.84	1.0	14.3	4.52	58.3	22.9	101	58.9
121	18	1.85	1.0	15.4	12.3	54.1	57.5	101	54.7

二重線は CLcr: 30 mL/min 未満, 30mL/min 以上~60 mL/min 未満および 60 mL/min 以上の範囲の区切りとなる CLcr を示す。



図に示す回帰直線は,
 $CL/F = 5.51 + (0.547 \times CLcr)$, $r = 0.890$ である。

切片はゼロと有意差はなく, そのため
 回帰式は原点を通る直線,
 $CLr = 0.484 \times CLcr$, $r = 0.877$ とした。

図 45 種々の腎機能の被験者にプレガバリン 50 mg を単回投与したときの CL/F と CLcr との関係 (パネル A) ならびに CLr と CLcr との関係 (パネル B) (5.3.3.3.2 治験 No.1008-049)

表 63 腎機能低下者に対する用法・用量

CLcr (mL/min)	≥ 60	≥ 30 - < 60	≥ 15 - < 30	< 15
1日投与量	150~600 mg	75~300 mg	25~150 mg	25~75 mg
初期用量	1回 75 mg 1日 2回	1回 25 mg 1日 3回 又は 1回 75 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1回 もしくは 2回 又は 1回 50 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1回
維持量	1回 150 mg 1日 2回	1回 50 mg 1日 3回 又は 1回 75 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 1回	1回 25 又は 50 mg 1日 1回
最高投与量	1回 300 mg 1日 2回	1回 100 mg 1日 3回 又は 1回 150 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 2回 又は 1回 150 mg 1日 1回	1回 75 mg 1日 1回

2.7.2.3.5.2 血液透析

治験 No.1008-121 (CTD No.5.3.3.3.3) において、血液透析がプレガバリン単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価した。その結果、プレガバリンの透析クリアランスは、192 mL/min で、4時間の血液透析によって体内量の 58.1%が除去された。これらの結果から、プレガバリンは血液透析で速やかに血液から除去されることを示された。したがって、血液透析を受けている患者に関しては、血液透析を受けるごとに血液透析によって除去されたプレガバリンを補充する必要があると考えられる。ここで、正常な腎機能を有する患者にプレガバリン 300 mg/日を投与したときの定常状態における平均血漿中プレガバリン濃度 (C_{avg}) は、2.60 mg/L^{注)} である。また、見かけの Vd/F は、約 40 L である。プレガバリンは、速やかに吸収される (F≒1) ので、定常状態における体内の薬物量は、約 100 mg である^{注)}。本試験の結果より、4時間の血液透析によって体内の薬物量は約 50%まで減少した。それ故、血液透析による補充用量として 50~75 mg (0.5×100 mg) を投与する必要がある。同様に、正常な腎機能を有する患者にプレガバリン 150 および 600 mg/日相当を投与したときの血液透析後の補充用量は、プレガバリンの薬物動態は線形であることより、それぞれ 25~50 mg および 100~150 mg と比例計算で算出される。プレガバリン投与時の血液透析後の補充用量を表 64 に示す。

表 64 透析患者に対する補充用量

CLcr (mL/min)	≥ 60	血液透析後の 補充用量*
1日投与量	150~600 mg	/
初期用量	1回 75 mg 1日 2回	
維持量	1回 150 mg 1日 2回	
最高投与量	1回 300 mg 1日 2回	

* 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。

注) CL/F=4.81 L/h (日本人健康成人 1回 150 mg 1日 2回投与, 5.3.3.1.2 治験 No.A0081087), Vd/F=40 L (日本人健康成人単回投与, 5.3.1.1.2 治験 No.1008-1J), 絶対バイオアベイラビリティ≒1

$$\text{平均血漿中プレガバリン濃度}(C_{\text{avg}}) = \frac{\text{投与量}}{\text{CL}/F \times \tau} = \frac{150}{4.81 \times 12} = 2.60(\text{mg/L})$$

$$\text{定常状態に体内に存在する見かけの薬物量} = C_{\text{avg}} \times \text{Vd}/F = 104.0 \text{ mg}$$

2.7.2.3.5.3 年齢

日本人健康高齢被験者（65歳以上）において、加齢に伴う腎機能の低下と一致してプレガバリンの $t_{1/2}$ および曝露量の増加が認められた。加齢に伴う腎機能低下が認められる患者では、プレガバリン用量の減量が必要となることがある。

2.7.2.3.5.4 肝機能低下者を対象とした試験

In vitro 試験（5.3.2.2.1 RR-MEMO 764-02235, 5.3.2.2.2 RR 764-03070）および ^{14}C -プレガバリンを用いた物質収支に関する臨床薬理試験（5.3.1.1.1 治験 No.1008-005）で示されているように、肝臓でのプレガバリンの代謝はほとんど認められなかった。したがって、肝機能がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響を検討する試験を実施していない。

2.7.2.3.6 薬物動態および薬力学に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.6.1 薬物動態に関わる薬物相互作用

ヒトにおいてプレガバリンは、ほとんど代謝を受けない（5.3.1.1.1 治験 No.1008-005, 5.3.2.2.1 RR-MEMO 764-02235 および 5.3.2.2.2 RR 764-03070）。さらに、プレガバリンは、*in vitro* 試験において、1000 μM [159 $\mu\text{g/mL}$, 1回 300 mg 1日 2回投与時の最高血漿中濃度（約 10 $\mu\text{g/mL}$ ）の約 10 倍] までチトクロム P450 の分子種（CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 および CYP3A4）を阻害しなかった（5.3.2.2.3 RR-MEMO 764-03016）。培養ヒト凍結肝細胞を用いた試験において、3~300 μM のプレガバリン濃度で CYP1A2 および CYP3A4 の発現誘導は認められなかった（5.3.2.2.4 RR-MEMO 764-04885）。また、プレガバリンはタンパク結合率も低く（5.3.2.1.1 RR-MEMO 764-02316）、その薬物動態特性より、薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

プレガバリンは、外国においててんかんの適応を有するため、てんかん患者を対象とした抗てんかん薬との薬物相互作用試験が実施された（バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギンおよびフェニトイン）。プレガバリン投与を受けている女性患者は、経口避妊薬の投与も受ける可能性があるため、外国人健康成人女性を対象に、XXXXXXXXXX（ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオール）との薬物相互作用試験を実施した。化学的に類似した薬物であるプレガバリンとガバペンチンは、てんかんおよび神経障害性疼痛を有する患者で併用される可能性があるため、健康成人を対象にプレガバリンとガバペンチンとの相互作用試験を実施した。また、中枢神経に抑制作用を有するロラゼパム、オキシコドンおよびエタノールとの相互作用も検討した。

2.7.2.3.6.1.1 プレガバリンが併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響

臨床試験において、プレガバリンが、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、ガバペンチン、経口避妊薬 XXXXXXXXXX（ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオール）、ロラゼパム、オキシコドンおよびエタノールの薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果を表 65 に要約する。その結果、プレガバリンは、これらの薬剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

表 65 プレガバリンが併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響（外国試験）

薬剤・投与量	プレガバリン 投与量	被験者	治験 No. (CTD No)	併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響
バルプロ酸 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-018/126 (5.3.3.4.1)	併用後、トラフ濃度に変化なし
カルバマゼピン 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-019 (5.3.3.4.2)	併用後、カルバマゼピンおよび代謝物 (10,11-エポキシド)のトラフ濃度に変化 なし
ラモトリギン 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-020 (5.3.3.4.3)	併用後、トラフ濃度に変化なし
フェニトイン 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-140 (5.3.3.4.5)	併用後、トラフ濃度に変化なし
ガバペンチン 300 mg 単回	1回 100 mg 単回	健康成人	1008-077 (5.3.3.4.7)	併用により C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ が および 0.900 倍
ガバペンチン 1回 400 mg 1日 3回	1回 100 mg 1日 3回	健康成人	1008-144 (5.3.3.4.8)	併用により C_{max} および AUC_{0-8} が および 0.964 倍
経口避妊薬*	1回 200 mg 1日 3回	健康成人女性	1008-075 (5.3.3.4.6)	エチニルエストラジオール: 併用により C_{max} および AUC_{0-24} が 1.05 および 1.14 倍 ノルエチンドロン: 併用により C_{max} およ び AUC_{0-24} が 1.00 および 1.16 倍
ロラゼパム 1 mg 単回	1回 300 mg 1日 2回	健康成人	1008-076 (5.3.3.4.9)	併用により C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ が 1.06 お よび 1.08 倍
オキシコドン 10 mg 単回	1回 300 mg 1日 2回	健康成人	1008-078 (5.3.3.4.10)	併用により C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ が 0.989 および 0.905 倍
エタノール 0.70 g/kg 単回	1回 300 mg 1日 2回	健康成人	1008-079 (5.3.3.4.11)	併用により C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ が 0.911 および 0.904 倍

*: (酢酸ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの合剤) 1錠を1日1回投与

2.7.2.3.6.1.2 併用薬剤がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響

臨床試験において、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、ガバペンチン、経口避妊薬 (ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオール)、ロラゼパム、オキシコドンおよびエタノールがプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果を表 66 に要約する。その結果、これらの薬剤はプレガバリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

表 66 併用薬剤がプレガバリンの薬物動態に及ぼす影響（外国試験）

薬剤・投与量	プレガバリン 投与量	被験者	治験 No. (CTD No.)	プレガバリンの薬物動態に及ぼす影響
バルプロ酸 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-018/126 (5.3.3.4.1)	併用時の薬物動態は、非併用時 ^{a)} の結果と類似
カルバマゼピン 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-019 (5.3.3.4.2)	併用時の薬物動態は、非併用時 ^{a)} の結果と類似
ラモトリギン 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-020 (5.3.3.4.3)	併用時の薬物動態は、非併用時 ^{a)} の結果と類似
フェニトイン 維持投与	1回 200 mg 1日 3回	てんかん患者	1008-140 (5.3.3.4.5)	併用時の薬物動態は、非併用時 ^{a)} の結果と類似
ガバペンチン 300 mg 単回	1回 100 mg 単回	健康成人	1008-077 (5.3.3.4.7)	併用後、 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は、0.734 および 0.949 倍
ガバペンチン 1回 400 mg 1日 3回	1回 100 mg 1日 3回	健康成人	1008-144 (5.3.3.4.8)	併用後、 C_{max} および AUC_{0-8} は、0.824 および 0.922 倍
経口避妊薬 ^{b)}	1回 200 mg 1日 3回	健康成人女性	1008-075 (5.3.3.4.6)	併用後、トラフ濃度に変化なし
ロラゼパム 1 mg 単回	1回 300 mg 1日 2回	健康成人	1008-076 (5.3.3.4.9)	併用後、 C_{max} および AUC_{0-12} は、1.02 および 0.982 倍
オキシコドン 10 mg 単回	1回 300 mg 1日 2回	健康成人	1008-078 (5.3.3.4.10)	併用後、 C_{max} および AUC_{0-12} は、0.955 および 1.00 倍
エタノール 0.70 g/kg 単回	1回 300 mg 1日 2回	健康成人	1008-079 (5.3.3.4.11)	併用後、 C_{max} および AUC_{0-12} は、1.21 および 1.01 倍

a) 外国第 I 相試験（健康成人：5.3.3.1.4 治験 No.1008-002）の結果

b) XXXXXXXXXX（酢酸ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの合剤）1錠を1日1回投与

2.7.2.3.6.2 薬力学に関わる薬物相互作用

ロラゼパム、オキシコドンおよびエタノールとの相互作用試験（それぞれ、5.3.3.4.9 治験 No.1008-076、5.3.3.4.10 治験 No.1008-078 および 5.3.3.4.11 治験 No.1008-079）において、クロスオーバー法で心理作業検査ならびに呼吸機能を評価した。

ロラゼパム、オキシコドンまたはエタノールと共に反復経口投与したプレガバリンは、呼吸に対する臨床的に重要な呼吸機能への影響はなかった。プレガバリンは、オキシコドン、エタノールおよびロラゼパムによる認知機能障害および粗大運動機能障害に対して相加的に作用する可能性が示唆された。

2.7.2.3.7 曝露量と薬力学の関係

2.7.2.3.7.1 帯状疱疹後神経痛患者における曝露－反応関係

日本人帯状疱疹後神経痛患者を対象とした国内第 3 相試験（CTD 5.3.5.1.2 治験 No.A0081120）から得られた 1 日ごとの疼痛スコア（369 例、31781 点）に関して、非線形混合効果モデルを用いて比例オッズモデル解析を実施した（CTD 5.3.4.2.1 PK-PD report 1）。疼痛スコアと曝露量（平均血漿中濃度）の関係には E_{max} モデルを用いた。また、時間に依存する疼痛スコアの変化についてもモデル上で考慮した。平均血漿中濃度の算出にはポピュレーション PK モデル（CTD 5.3.3.5.1 PPK report 1）における全身クリアランスを用いた。解析に用いたモデル式および最終モデルにおける帯状疱疹後神経痛患者のパラメータの推定値を表 67 および表 68 に示す。

表 67 モデル式 (最終モデル)

$$\text{logit}[P(PS_{ij} \leq m)] = \sum_{k=0}^m \beta_k + \theta_{base} (\overline{PS}_{i0} - 6) + f_p(t_j, X_i) + f_d(Cavg_{ij}, t_j, X_i) + \eta_i$$

$$\text{logit}(p) = \log(p) - \log(1-p)$$

$P(PS_{ij} \leq m)$: 被験者 i の時間 t_j の疼痛スコア PS_{ij} (0~10 の 11 段階) が m 以下である確率

\overline{PS}_{i0} : 被験者 i におけるベースライン時の平均疼痛スコア

$f_p(t_j, X_i)$: プラセボ-時間効果 (時間 t_j , 共変量 X_i)

$f_d(D_{ij}, t_j, X_i)$: 薬剤-時間効果 (平均血漿中濃度 $Cavg_{ij}$, 時間 t_j , 共変量 X_i)

η_i : 個体間変動 (平均 0, 分散 ω^2)

θ_{base} : 回帰係数

$$f_p(t_j) = P_{\max} (1 - e^{-k_{plc} t_j})$$

P_{\max} : 最大プラセボ効果

k_{plc} : 最大プラセボ効果を規定する速度定数

$$f_d(Cavg_{ij}, t_j) = \frac{E_{\max} \times Cavg_{ij}}{EC_{50} + Cavg_{ij}}$$

E_{\max} : 最大効果

EC_{50} : 最大効果の 50% のときの平均血漿中濃度

$$Cavg_{ij} = \frac{Dose_{ij}}{CL_i} (1 - e^{-k_{drug} t_j})$$

$Dose_{ij}$: 被験者 i , 時間 t_j の投与量

CL_i : 被験者 i のクリアランス

k_{drug} : 薬剤の最大効果を規定する速度定数

$$P_{\max_i} = P_{\max_0} \left[1 + \theta_{base}^{(plc)} (\overline{PS}_{i0} - 6) \right] \left(\frac{AGE_i}{70 \text{ yrs}} \right)^{\theta_{age}^{(plc)}}$$

P_{\max_0} : 年齢 70 歳, 平均ベースライン疼痛スコア 6 における典型的な P_{\max}

\overline{PS}_{i0} : 被験者 i の平均ベースライン疼痛スコア

$$E_{\max_i} = E_{\max_0} \left[1 + \theta_{base}^{(drug)} (\overline{PS}_{i0} - 6) \right]$$

E_{\max_0} : 平均ベースライン疼痛スコア 6 における典型的な E_{\max}

\overline{PS}_{i0} : 被験者 i の平均ベースライン疼痛スコア

表 68 帯状疱疹後神経痛患者におけるパラメータの推定値（最終モデル）

パラメータ	推定値	パラメータ	推定値
ベースライン		プラセボ	
β_0	-12.3±0.526	P_{\max_0}	1.90±0.225
β_1	2.86±0.358	$\theta_{age}^{(plc)}$	-1.45±0.211
β_2	2.04±0.144	$\theta_{base}^{(plc)}$	0.141±0.0633
β_3	2.21±0.128	$k_{plc}(\text{日}^{-1})$	0.0419±0.00899
β_4	1.98±0.122	$t_{1/2}(\text{日})$	16.5
β_5	2.09±0.122	薬剤	
β_6	2.32±0.140	E_{\max_0}	3.33±1.02
β_7	2.45±0.188	$EC_{50}(\mu\text{g/mL})$	2.79±2.10
β_8	2.95±0.253	$ED_{50}(\text{mg/日})^*$	317
β_9	3.42±0.509	$\theta_{base}^{(drug)}$	0.142±0.0824
θ_{base}	-2.54±0.136	$k_{drug}(\text{日}^{-1})$	1.01±0.432
		$t_{1/2}(\text{日})$	0.686
MOF	80609.329		
ω^2	10.5±0.969		

パラメータ推定値±標準誤差

*: 理想体重 64 kg, CLcr 100 mL/min を想定し,

$$EC_{50} \times 0.0473 \times \left(\frac{64}{64}\right)^{0.381} \times 100 \times 24 \text{ より算出}$$

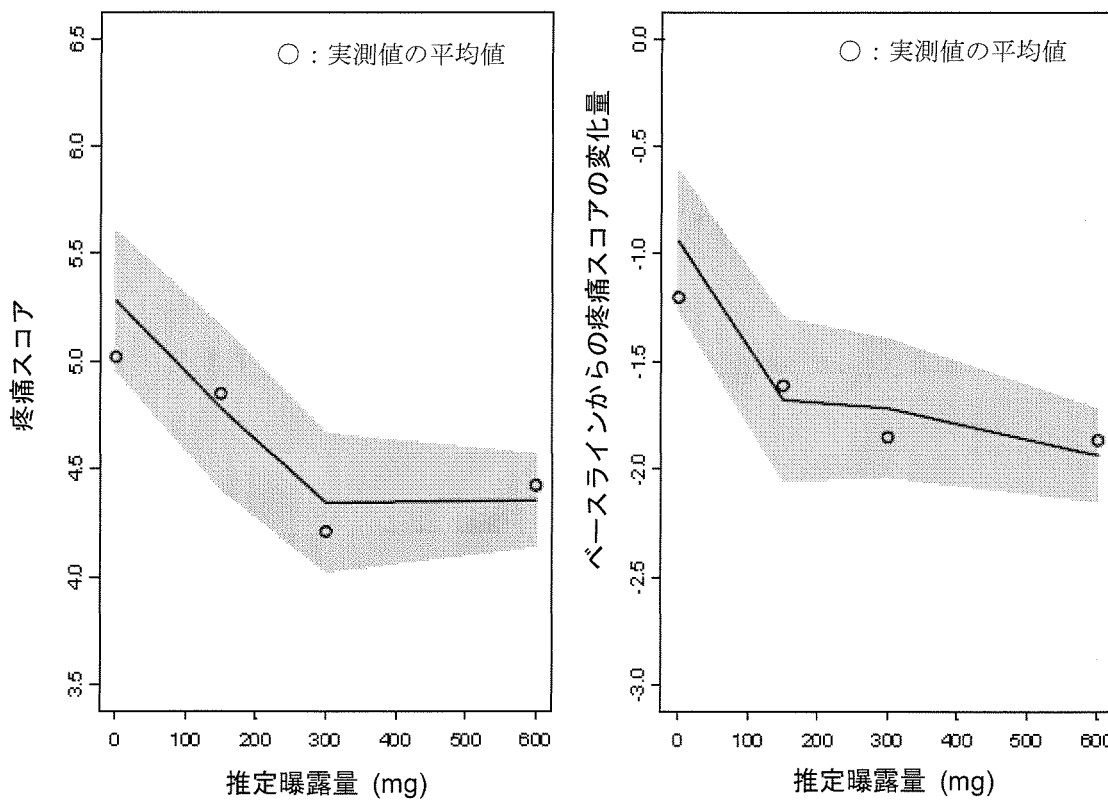
モデル解析の結果、投与開始後約 66 日にプラセボ効果の最大効果（1.90：ロジスティック変換値）に到達した。薬物の効果は約 66 時間後に最大効果に到達した。薬物の最大効果の 50%に到達する平均血漿中濃度（ EC_{50} ）は、2.79 mg/L（標準誤差：2.10 mg/L）で、これを投与量に換算すると 317 mg/日、すなわち臨床最大用量（600 mg/日）の 50%程度の値に相当し、臨床最大用量では飽和していないことが示唆された。モデルから疼痛スコアをシミュレーションした結果を表 69 に示した。モデルから推定されるプラセボ、150 mg/日、300 mg/日および 600 mg/日の疼痛スコアの平均値はそれぞれ、5.09, 4.58, 4.33 および 4.07（ベースラインからの変化量はそれぞれ、-0.910, -1.42, -1.67 および -1.93）であり、曝露量が増加するにしたがって疼痛スコアが改善することが示された。

CLcr で補正した推定曝露量と最終評価時の疼痛スコアの実測値と推定値の関係を図 46 に示す。その結果、実測値の平均値はモデルの推定の 95%信頼区間の範囲内で、モデルは実測値を反映していると考えられた。

表 69 帯状疱疹後神経痛患者モデルから推定される疼痛スコア
 平均値, 95%信頼区間, 治験 No.A0081120)

投与量 (mg/日)	疼痛スコア	ベースラインからの疼痛スコアの変化量	プラセボとの差 (疼痛スコア)
0	5.09 (4.95 - 5.21)	-0.910 (-1.05 - -0.788)	-
150	4.58 (4.45 - 4.71)	-1.42 (-1.55 - -1.29)	-0.509
300	4.33 (4.20 - 4.46)	-1.67 (-1.80 - -1.54)	-0.759
600	4.07 (3.95 - 4.19)	-1.93 (-2.05 - -1.81)	-1.02

年齢: 71 歳, CLcr: 100 mL/min, ベースライン疼痛スコア: 6, 理想体重 53 kg を想定
 各投与量に関して 500 人の患者に関して 1000 回シミュレーションした時の平均値 (95%信頼
 区間)



実線および灰色の範囲は, シミュレーションにより算出した平均値および 95%信頼区間を示す。

図 46 帯状疱疹後神経痛患者における曝露-反応関係についてのモデルによる推定結果
 (最終評価時の疼痛スコア)

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 プレガバリンの男性生殖機能に及ぼす影響 (5.3.4.1.1 治験 No.1008-072)

外国人健康成人男性 (46 例) を対象に、プレガバリンの男性生殖機能に及ぼす影響を検討した。本試験は、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験で実施した。プレガバリン投与群においては、2 週間かけて 1 回 200 mg 1 日 3 回投与まで漸増し、その後 12 週間プレガバリン 1 回 200 mg 1 日 3 回投与した。投与開始後 14 週目の結果に関して、プラセボ投与群とプレガバリン投与群で比較した。本試験では、開発用製剤 25 mg (A 処方)、開発用製剤 100 mg (B 処方)、開発用製剤 150 mg (C 処方) を用いた。

精子の運動性に関しては、主要評価項目として WHO の基準^{注)} の”a+b+c”%を用いて評価した。その結果、共分散分析 (ANCOVA) の結果、プレガバリンおよびプラセボ投与群の間に有意な差は確認されなかった ($p=0.21$, 表 70)。また、片側 97.5%信頼区間は 10%で、事前に設定した 13%より小さかった。このとき、プレガバリン投与群のうち 3 例およびプラセボ投与群のうち 2 例に関して、精子の運動性は、ベースラインから 15%以上減少した。

表 70 精子の運動性 (5.3.4.1.1 治験 No.1008-072)

投与群	評価対象例	精子運動能 (WHO 基準のクラス“a+b+c”)	プラセボとの差	p 値	97.5%信頼 区間の上限値
プラセボ	16	64.4	-	-	-
プレガバリン	30	60.5	3.89	0.21	10.0

副次的な評価項目に関する検討結果を表 71 に示す。プラセボとプレガバリン投与群でほとんど差は確認されなかった。

注) 精子運動性の評価

- a : 高速直進運動 (37°C で 25 μm /秒以上, 20°C で 20 μm /秒以上)
- b : ゆっくり, または不活発な前進運動
- c : 非前進運動 (5 μm /秒未満)
- d : 不動

表 71 ベースラインからの変化の平均値 (標準誤差) (5.3.4.1.1 治験 No.1008-072)

パラメータ	プラセボ (N=16)	プレガバリン (N=30)	差
WHO			
高速直進運動率 (%)	4.8 (3.7)	1.6 (2.1)	3.1 (3.9)
精子正常形態率 (%)	-0.4 (0.5)	-0.6 (0.3)	0.2 (0.6)
精子濃度 (x10 ⁶ /mL)	5.5 (15.5)	10.8 (10.2)	-5.3 (17.5)
精液量 (mL)	0.2 (0.2)	-0.2 (0.2)	0.4 (0.3)
CASA			
高速運動率 (%)	5.2 (2.5)	0.3 (1.6)	4.9 (2.9)
精子運動率 (%)	6.4 (3.5)	3.7 (2.5)	2.7 (4.4)
精子生存率 (%)	0.5 (2.5)	2.3 (2.2)	1.8 (3.5)
精子進行方向性速度 (µm/s)	1.0 (2.0)	1.7 (1.1)	0.7 (2.2)
精子直線地点移動速度 (µm/s)	0.8 (1.9)	2.9 (1.2)	2.1 (2.2)
精子曲線地点移動速度 (µm/s)	2.5 (3.7)	0.5 (1.9)	3.0 (3.7)
精子頭部の平均振幅値 (µm/s)	0.0 (0.2)	-0.1 (0.1)	0.1 (0.2)
精子頭部が 1 秒間に振る回数 (Hz)	1.3 (0.7)	1.1 (0.5)	0.2 (0.8)
右精巣容積 (mL)	1.3 (1.0)	0.3 (0.7)	-1.6 (1.2)
左精巣容積 (mL)	-0.5 (1.1)	0.4 (0.9)	-0.9 (1.5)

WHO : 世界保健機構が 1999 年に提唱した精液検査

CASA : 自動精子分析法 (computer-aided sperm analysis)

高速運動率: Rapid Motility, 精子運動率: Sperm Motility, 精子生存率: Sperm Vitality, 精子進行方向性速度: Path Velocity, 精子直線地点移動速度: Progressive Velocity, 精子曲線地点移動速度: Track Speed, 精子頭部の平均振幅値: Lateral Amplitude, 精子頭部が 1 秒間に振る回数: Beat Frequency

以上の結果より、健康成人男性において、プレガバリン投与群は、プラセボ投与群と比較して、男性の生殖機能に顕著な影響を示さないことが確認された。

2.7.2.4.2 プレガバリンの血小板活性化および凝集に及ぼす影響 (5.3.4.1.3 治験 No. A0081022)

外国人健康成人男性 42 例を本試験に組み入れ、37 例が試験を完了した。このうち、20 例 (19 例が完了) が無作為にプレガバリン投与群 (1 回 300 mg 1 日 2 回 4 週間投与) に、22 例 (18 例が完了) が無作為にプラセボ投与群 (プラセボを 1 日 2 回 4 週間投与) に割り付け、プレガバリンの血小板の活性化および凝集に及ぼす影響を検討した。血小板活性の評価は、血小板の膜表面に発現する P-セレクトインを定量することで評価した。血小板の凝集に関しては、最大血小板凝集能および ADP (アデノシン二リン酸) による凝集閾値、ADP およびエピネフリンによる PFA (血小板機能分析機) における閉鎖時間 (closure time) および内皮細胞活性評価のバイオマーカーである血漿中可溶性トロンボモジュリン濃度を評価した。

本試験は、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験として実施した。本試験では、プレガバリンまたはプラセボを投与第 1 日目夜に単回投与し、第 2~28 日目に 1 日 2 回投与し、第 29 日目は朝のみ単回投与した。本試験では、開発用製剤 300 mg (C 処方) を用いた。

血小板活性に関する検討結果を図 47 および表 72 に示す。第 29 日目において、プラセボ投与群とプレガバリン投与群で有意な差は認められなかった。

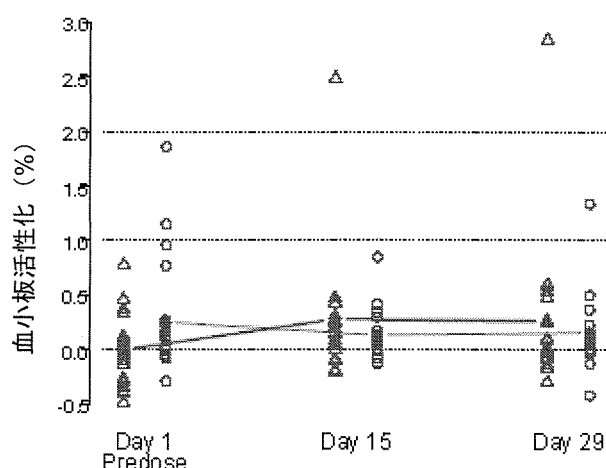


図 47 血小板の活性化 (5.3.4.1.3 試験 No. A0081022)

△：プレガバリン群の被験者，○：プラセボ群の被験者，▲：プレガバリン群の平均，●：プラセボ群の平均
 点線はノンパラメトリック解析における 0%および 1%の打ち切りレベルを表し，2%を組み入れの基準とした。

表 72 血小板の活性化 (第 29 日目) (5.3.4.1.3 試験 No. A0081022)

応答変数	プレガバリンおよびプラセボにおけるベースラインからの変化の中央値の差		
	点推定値	95%信頼区間	p 値 (H ₀ : 差=0)
0%で打ち切り*	0.020	-0.070~0.280	0.6682
打ち切りなし	0.100	-0.110~0.470	0.3160

ノンパラメトリック解析

*：血小板活性のレベルは低く，P-セクテン抗体由来の蛍光と非特異的な蛍光の差が負になることがあるため，負の値を 0 と扱った。

また，最大血小板凝集能に関しては，プレガバリン投与により有意な変化はなかった。ADP の凝集閾値に関しては，プレガバリン投与によって有意に減少したが，その程度は，循環血小板に対する軽微かつ臨床的に重要ではない影響と一致していた。ADP およびエピネフリンによる PFA における閉鎖時間は，プレガバリン投与により有意に減少したが，その大きさは許容範囲内であった^{参考文献1)}。内皮細胞活性評価のバイオマーカーである血漿中可溶性トロンボモジュリン濃度は，プレガバリン投与により有意な変化はなかった。

表 73 最大血小板凝集能, 凝集の閾値, PFA における閉鎖時間, 可溶性トロンボモジュリンの検討結果 (第 29 日目) (5.3.4.1.3 治験 No. A0081022)

応答変数	解析方法	プレガバリンおよびプラセボにおけるベースラインからの変化の差の中央値		
		点推定値	95%信頼区間	p 値 (H ₀ : 差=0)
最大血小板凝集能	ノンパラメトリック	-0.500 %	-8.00~7.00 %	0.8746
	パラメトリック	-0.164 %	-6.00~5.67 %	0.9555
ADP ^{b)} 凝集閾値	ノンパラメトリック	-1.30 μM	-2.30~-0.200 μM	0.0236
	パラメトリック	-1.24 μM	-2.21~-0.276 μM	0.0125
PFA ^{a)} における閉鎖時間 (ADP ^{b)})	ノンパラメトリック	-9.00 秒	-16.0~-4.00 秒	0.0007
	パラメトリック	-10.3 秒	-15.6~-4.99 秒	0.0002
PFA ^{a)} における閉鎖時間 (エピネフリン)	ノンパラメトリック	-15.0 秒	-24.0~-6.00 秒	0.0037
	パラメトリック	-17.5 秒	-28.0~-7.06 秒	0.0013
可溶性トロンボモジュリン	ノンパラメトリック	-2.50 ng/mL	-7.00~-2.00 ng/mL	0.2605
	パラメトリック	-3.35 ng/mL	-7.31~-0.622 ng/mL	0.0971

a) 血小板機能分析機

b) アデノシンニリン酸

2.7.2.4.3 プレガバリンの認知および精神運動機能, 睡眠および自動車の運転に及ぼす影響 (5.3.4.1.2 治験 No. 1008-097)

外国人健康成人 23 例 [男性 11 例 (組み入れは 12 例であったが治験薬投与前に 1 例脱落), 女性 12 例, 20~49 歳] を対象に, プレガバリンの認知および精神運動機能, 睡眠および自動車の運転に及ぼす影響を検討した。本試験では, プレガバリン投与 (1 回 150 mg 1 日 3 回 3 日間投与), アルプラゾラム投与 (1 回 1 mg 1 日 3 回 3 日間投与) およびプラセボ投与 (1 日 3 回 3 日間投与) の 3 条件を設定し, 無作為化, 二重盲検, 3 期クロスオーバー試験として実施した。休薬期間は 7 日間以上とした。本試験では, 開発用製剤 75 mg (C 処方) を用いた。本試験に組み入れた被験者のうち 1 例は第 1 期の最初の夜にウイルス性疾患の症状を呈したため第 1 日目に脱落した。当該被験者は治験薬投与開始前の脱落であったため, ITT から除外された。本試験では, 以下の試験を実施した。認知および精神運動機能 (Critical Flicker Fusion [CFF], Hick's Choice Reaction Time [H-CRT], Compensatory Tracking Task [CTT], Line Analogue Rating Scale [LARS], Rapid Visual Information Processing [RVIP], Sternberg Memory Scanning Task [STM]), 睡眠 (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire [LSEQ], 睡眠時脳波), 手首アクチグラフ, ブレーキ反応時間

認知および精神運動機能

CFF の結果から, プレガバリン投与時およびアルプラゾラム投与時において, プラセボ投与時と比較して有意に減少した。プレガバリン投与時とアルプラゾラム投与時の CFF は有意に異ならなかったが, プレガバリンは, アルプラゾラムとプラセボの間の位置づけであった。

H-CRT の結果から, プレガバリン投与時の MRT (運転反応時間: Motor Reaction Time), RRT (認知反応時間: Recognition Reaction Time), TRT (総反応時間: Total Reaction Time) は, プラセボと類似していたが, アルプラゾラム投与時の MRT, RRT および TRT は, プレガバリンおよびプラセボ投与時と比較して延長した。

CTT の結果から, プレガバリン投与時 (最小二乗平均値: 6.14 ピクセル) において, プラセボ投与時 (最小二乗平均値: 0.22 ピクセル) と有意な差が確認され, アルプラゾラム投与時 (最小

二乗平均値：18.36 ピクセル）とプラセボ投与時にも有意な差が確認された。

LARS の結果から、プレガバリンおよびアルプラゾラムの両方で鎮静および協調運動障害（鎮静増加，協調運動の低下）の自覚効果が認められた。プレガバリンの鎮静の程度はアルプラゾラムの約 50%であった。

RVIP の結果から、プレガバリン投与時とプラセボ投与時で差はなく、アルプラゾラム投与時においては、プラセボ投与時に対して有意に延長した。

STM の結果から、反応時間は、プレガバリン投与時（最小二乗平均値：-47.87 ミリ秒）とプラセボ投与時（最小二乗平均値：-51.92 ミリ秒）は類似し、アルプラゾラム投与時（最小二乗平均値：-101.25 ミリ秒）においては、有意に延長した。

睡眠に及ぼす影響

脳波測定の結果、潜時睡眠，総睡眠時間，覚醒回数に関しては、プレガバリンまたはアルプラゾラム投与時において、プラセボと比較して改善された。プレガバリン投与時およびアルプラゾラム投与時において、レム睡眠のわずかな抑制が確認された。

手首アクチグラフ

日中における平均値は、プラセボ，プレガバリンおよびアルプラゾラム投与時で類似した。早朝において、プレガバリンおよびアルプラゾラム投与時において睡眠様行動がプラセボ投与時と比較して高かった。

ブレーキ反応時間

プレガバリン投与時のブレーキ反応時間は、プラセボ投与時と類似したが、アルプラゾラム投与時においては、プラセボまたはプレガバリン投与時と比較して延長した。

以上の結果，認知機能および精神運動へ及ぼすプレガバリンの影響は，アルプラゾラムとは異なっていた。また，アルプラゾラムと比較してプレガバリン投与による情報処理能力の低下は緩徐かつ軽度であることも示された。知覚運動機能，感覚運動反応，協調運動への影響もアルプラゾラムより少なかった。ブレーキ反応時間はプレガバリンとプラセボでほぼ同じであった。また，プレガバリン投与による記憶障害は認められなかった。睡眠に関するパラメータについては，プレガバリンの睡眠増強特性が示されたが，睡眠潜時は増加しなかった。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.1 健康被験者における薬物動態試験の要約（プレガバリンの薬物動態1）

試験/ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (標準偏差)	パラメータの算術平均値(標準偏差)										試験報告書 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₆₀ (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	CL _r /F (mL/min)	Vd/F (L)	Ac (%)			
1008-IJ (日本) 評価資料	単回投与	プラセボ対 照 無作為化 単盲検	プレガバリン 50 mg 単回経口投与 [CF0311297]	健康成人男性 ^{a)} 6例/8例 ^{b)} 22.6歳(2.8) ^{c)}	2.03 (0.40)	10.5 (1.0)	0.67 (0.26)	5.98 (0.65)	10.68 (1.07)	4.72 (0.44)	40.6 (4.89)	83.9 (5.4)	5.3.3.1.1		
			プレガバリン 100 mg 単回経口投与 [CF0301297]	健康成人男性 ^{a)} 6例/8例 ^{b)} 22.5歳(2.3) ^{c)}	3.56 (0.67)	20.3 (1.3)	0.75 (0.27)	5.66 (0.59)	20.38 (1.31)	4.93 (0.35)	40.3 (6.38)	95.0 (2.7)			
			プレガバリン 200 mg 単回経口投与 [CF0301297]	健康成人男性 ^{a)} 6例/8例 ^{b)} 24.6歳(2.4) ^{c)}	6.35 (0.73)	43.1 (2.9)	1.00 (0.32)	5.93 (0.32)	43.24 (2.94)	4.64 (0.32)	39.7 (2.69)	91.8 (2.6)			
			プレガバリン 250 mg 単回経口投与 [CF0311297]	健康成人男性 ^{a)} 6例/8例 ^{b)} 24.0歳(1.7) ^{c)}	7.18 (1.43)	49.1 (6.0)	1.17 (0.52)	5.57 (0.72)	49.16 (6.05)	5.15 (0.61)	41.0 (3.82)	95.6 (4.4)			
			プレガバリン 300 mg 単回経口投与 [CF0301297]	健康成人男性 ^{a)} 6例/8例 ^{b)} 22.3歳(2.7) ^{c)}	8.25 (1.36)	61.6 (6.3)	1.08 (0.38)	5.80 (0.62)	61.66 (6.25)	4.91 (0.52)	40.9 (4.34)	97.7 (7.3)			

a) 被験者40例をプレガバリン50, 100, 200, 250もしくは300mgの5群のいずれかに割り付けた。

b) 各群6例にプレガバリンを投与, 2例にプラセボを投与した。

c) プレガバリンおよびプラセボ投与群の平均年齢(標準偏差)を示す。

表 2.7.2.1 健康被験者における薬物動態試験の要約 (プレガバリンの薬物動態 2)

試験/ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (標準偏差)	パラメータの算術平均値 (標準偏差)						試験報告書 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	Ae (%)	
A0081087 (日本) 評価資料	反復投与	プラセボ対 照 二重盲検 無作為化	プレガバリン 1回 150 mg 1日 2回 反復経口投与 第1日目 [CA-0120105]	健康成人男性 8例/8例 23.9歳 (2.5) ^{a)}	4.23 (0.72)	1.3 (1.13)	22.20 (1.93)	5.11 (0.69)	-	-	-
			プレガバリン 1回 150 mg 1日 2回 反復経口投与 第7日目 [CA-0120105]		6.30 (0.74)	0.9 (0.42)	31.57 (3.61)	6.02 (0.47)	80.07 (8.96)	104.15 (7.30)	
			プレガバリン 1回 300 mg 1日 2回 反復経口投与 第1日目 [CA-0120105]		8.82 (2.34)	1.6 (1.02)	42.12 (6.87)	5.42 (0.87)	-	-	
			プレガバリン 1回 300 mg 1日 2回 反復経口投与 第7日目 [CA-0120105]		10.26 (2.29)	1.6 (0.78)	58.80 (10.55)	6.31 (0.54)	87.23 (14.37)	97.13 (12.18)	5.3.3.1.2

a) 各プレガバリン投与群の平均年齢 (標準偏差) を示す。
注) プラセボ投与群には 4 例の被験者が組み入れられ、その平均年齢 (標準偏差) は 29.8 歳 (7.4) であった。

表 2.7.2.1 健康被験者における薬物動態試験の要約 (プレガバリンの薬物動態3)

試験/ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法, 用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの算術平均値 (標準偏差)					試験報告書 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Ae (%)	
1008-001 (米国) 評価資料	用量漸増単 回投与 プラセボ対 照 二重盲検 無作為化 2期クロスオ ーバー		プレガバリン 1 mg 単回経口投与 [CF0341295]	健康成人 ^{a)} 3例/3例 40.1歳 ^{b)} (29.0~49.0)	0.0383 (0.0039)	0.7 (0.3)	0.223 (0.030)	5.7 (0.8)	92.4 (7.3)	5.3.3.1.3
			プレガバリン 2 mg 単回経口投与 CF0341295]	健康成人 ^{a)} 2例/3例 40.1歳 ^{b)} (29.0~49.0)	0.0848 (NC)	0.8 (NC)	0.428 (NC)	4.6 (NC)	88.8 (NC)	
			プレガバリン 5 mg 単回経口投与 [CF0060495]	健康成人 ^{a)} 3例/3例 40.1歳 ^{b)} (29.0~49.0)	0.156 (0.020)	0.9 (0.2)	1.23 (0.15)	6.8 (1.2)	88.9 (2.0)	
			プレガバリン 10 mg 単回経口投与 [CF0060495]	健康成人 ^{a)} 3例/3例 40.1歳 ^{b)} (29.0~49.0)	0.459 (0.067)	0.8 (0.3)	2.54 (0.35)	6.0 (0.6)	86.8 (9.7)	
			プレガバリン 25 mg 単回経口投与 [CF0070495]	健康成人 ^{a)} 3例/3例 40.1歳 ^{b)} (29.0~49.0)	0.918 (0.197)	1.0 (0.0)	5.83 (0.74)	5.6 (0.9)	85.8 (9.2)	

a) 被験者 36例をプレガバリン 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 125, 200, 300, 450もしくは600 mg 投与群のいずれかに割り付けた。450および600 mgの投与群では、投与は行われなかった。
b) プレガバリンを投与した被験者 29例の平均年齢 (年齢範囲) を示す。

表 2.7.2.1 健康被験者における薬物動態試験の要約 (プレガバリンの薬物動態 4)

試験/ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法, 用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの算術平均値 (標準偏差)					試験報告書 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Ac (%)	
1008-001 (米国) 評価資料	用量漸増単 回投与	プラセボ対 照 二重盲検 無作為化 2期クロス オーバー	プレガバリン 50 mg 単回経口投与 [CF0070495]	健康成人 ^{a)} 3例/3例 40.1歳 ^{b)} (29.0~49.0)	1.61 (0.41)	1.2 (0.3)	12.2 (1.5)	5.8 (0.9)	89.5 (2.4)	5.3.3.1.3
			プレガバリン 75 mg 単回経口投与 [CF0070495]	健康成人 ^{a)} 3例/3例 40.1歳 ^{b)} (29.0~49.0)	2.18 (0.19)	1.3 (0.6)	15.6 (2.4)	6.6 (0.8)	94.3 (5.8)	
			プレガバリン 125 mg 単回経口投与 [CF0070495]	健康成人 ^{a)} 3例/3例 40.1歳 ^{b)} (29.0~49.0)	3.59 (0.29)	1.0 (0.0)	24.6 (4.7)	5.9 (1.6)	89.7 (0.5)	
			プレガバリン 200 mg 単回経口投与 [CF0080495]	健康成人 ^{a)} 3例/3例 40.1歳 ^{b)} (29.0~49.0)	5.96 (0.70)	1.2 (0.3)	46.0 (8.0)	5.2 (0.7)	91.8 (5.7)	
			プレガバリン 300 mg 単回経口投与 [CF0090495]	健康成人 ^{a)} 3例/3例 40.1歳 ^{b)} (29.0~49.0)	9.46 (1.05)	0.8 (0.3)	66.3 (4.6)	5.6 (1.0)	89.9 (3.5)	

a) 被験者 36例をプレガバリン 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 125, 200, 300, 450もしくは600 mg 投与群のいずれかに割り付けた。450および600 mgの投与群では、投与は行われなかった。
 b) プレガバリンを投与した被験者 29例の平均年齢 (年齢範囲) を示す。

表 2.7.2.1 健康被験者における薬物動態試験の要約 (プレガバリンの薬物動態 5)

試験/ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの算術平均値 (標準偏差)						試験報告書 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	λ _z (1/h)	t _{1/2} (h)	Ae (%)	
1008-002 (米国) 評価資料	段階式開始 用量増単 回および反 復投与 プラセボ対 照 二重盲検 無作為化 並行群間比 較	プラセボ対 照	プレガバリン 25 mg 単回経口投与 [CF0070495]	健康成人 ^{a)} 10 例/13 例 35.7 歳 ^{b)} (19~50)	0.863 (0.167)	0.850 (0.242)	5.63 (1.22)	0.130 (0.023)	5.48 (0.99)	87.7 (12.1)	5.3.3.1.4
			プレガバリン 100 mg 単回経口投与 [CF0080495]	健康成人 ^{a)} 6 例/8 例 35.7 歳 ^{b)} (19~50)	2.99 (0.49)	0.833 (0.258)	22.1 (3.7)	0.116 (0.019)	6.10 (1.10)	90.2 (7.6)	
			プレガバリン 200 mg 単回経口投与 [CF0080495]	健康成人 ^{a)} 13 例/16 例 35.7 歳 ^{b)} (19~50)	5.23 (1.41)	1.31 (0.44)	37.7 (6.1)	0.115 (0.018)	6.13 (0.84)	90.6 (19.1)	
			プレガバリン 300 mg 単回経口投与 [CF0090495]	健康成人 ^{a)} 8 例/10 例 35.7 歳 ^{b)} (19~50)	7.57 (1.24)	1.38 (0.79)	62.8 (5.8)	0.105 (0.009)	6.64 (0.67)	91.2 (4.4)	
			プレガバリン 300 mg 単回経口投与 [CF0090495]	健康成人 ^{a)} 8 例/10 例 35.7 歳 ^{b)} (19~50)	8.59 (1.50)	1.00 (0.27)	71.4 (10.3)	0.107 (0.016)	6.62 (0.87)	96.9 (12.6)	
			プレガバリン 300 mg 単回経口投与 [CF0090495]	健康成人 ^{a)} 8 例/10 例 35.7 歳 ^{b)} (19~50)							

a) 被験者 57 例をプレガバリン 25, 100, 200 もしくは 300 mg 投与群またはプラセボ投与群のいずれかに割り付けた。

b) 組み入れられた被験者 57 例の平均年齢 (年齢範囲) を示す。

表 2.7.2.1 健康被験者における薬物動態試験の要約 (プレガバリンの薬物動態 6)

試験/ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの算術平均値 (標準偏差)						試験報告書 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ⁰ (µg·h/mL)	λ _z (1/h)	t _{1/2} (h)	Ae (%)	
1008-002 (米国) 評価資料	段階式開始 用量漸増単 回および反 復投与	プラセボ対 照 二重盲検 無作為化 並行群間比 較	プレガバリン 25 mg 反復経口投与 ^{d,e} [CF0070495]	健康成人 ^{b)} 10例/13例 35.7歳 ^{e)} (19~50)	1.39 (0.27)	0.938 (0.320)	6.67 (1.22)	0.119 (0.018)	5.94 (1.03)	94.3 (21.3)	5.3.3.1.4
			プレガバリン 100 mg 反復経口投与 ^{d,e} [CF0080495]	健康成人 ^{b)} 6例/8例 35.7歳 ^{e)} (19~50)	5.03 (1.07)	0.833 (0.258)	25.2 (5.8)	0.113 (0.019)	6.31 (1.24)	108 (13)	
			プレガバリン 200 mg 反復経口投与 ^{d,e} [CF0080495]	健康成人 ^{b)} 13例/16例 35.7歳 ^{e)} (19~50)	8.52 (1.26)	0.909 (0.202)	41.7 (5.3)	0.113 (0.016)	6.27 (0.86)	82.0 (25.1)	
			プレガバリン 300 mg 反復経口投与 ^{d,e} [CF0090495]	健康成人 ^{b)} 8例/10例 35.7歳 ^{e)} (19~50)	13.4 (1.9)	1.00 (0.27)	67.4 (10.4)	0.109 (0.016)	6.45 (0.86)	91.2 (13.3)	
			プレガバリン 300 mg 反復経口投与 ^{d,f)} [CF0090495]	健康成人 ^{b)} 8例/10例 35.7歳 ^{e)} (19~50)	9.07 (0.95)	1.44 (0.82)	59.0 (3.8)	0.105 (0.014)	6.70 (1.08)	99.3 (11.9)	
			プレガバリン 300 mg 反復経口投与 ^{d,f)} [CF0090495]	健康成人 ^{b)} 8例/10例 35.7歳 ^{e)} (19~50)	9.07 (0.95)	1.44 (0.82)	59.0 (3.8)	0.105 (0.014)	6.70 (1.08)	99.3 (11.9)	

a) 8時間間隔で投与した群では AUC₀₋₈, 12時間間隔で投与した群では AUC₀₋₁₂
 b) 被験者 57 例をプレガバリン 25, 100, 200 もしくは 300 mg 投与群またはプラセボ投与群のいずれかに割り付けた。
 c) 組み入れられた被験者 57 例の平均年齢 (年齢範囲) を示す。
 d) プレガバリンを単回投与後 (第 1 日目), 14 日間反復経口投与 (第 8-21 日目)。
 e) 8 時間間隔で投与。
 f) 12 時間間隔で投与。

表 2.7.2.1 健康被験者における薬物動態試験の要約 (プレガバリンの薬物動態 7)

試験/ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの算術平均値 (標準偏差)						試験報告書 添付場所	
					C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ^{a)} (µg·h/mL)	λ _z (1/h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)		Vd/F (L)
1008-023 (米国) 評価資料	反復投与	プラセボ対 照 二重盲検 無作為化	プレガバリン 300 mg 単回経口投与 ^{d)} [CF0090495]	健康成人 12 例/16 例 ^{b)} 31.0 歳 ^{e)} (18~48)	8.99 (1.66)	1.00 (0.21)	64.1 (12.7)	0.118 (0.019)	6.01 (0.93)	80.4 (13.4)	41.4 (8.0)	5.3.3.1.6
			プレガバリン 300 mg 反復経口投与 ^{e)} [CF0090495]		13.2 (2.2)	1.08 (0.47)	67.4 (9.8)	0.107 (0.013)	6.55 (0.73)	75.6 (10.9)	42.8 (7.5)	

a) 単回投与は AUC_{0-∞}, 反復投与は AUC₀₋₈
 b) 13 例にプレガバリンを投与, 3 例にプラセボを投与した。プレガバリン投与群で 1 例が中止した。
 c) 組み入れられた被験者 16 例の平均年齢 (年齢範囲) を示す。
 d) プレガバリン単回投与後 (第 1 日目)。
 e) プレガバリンを 8 時間間隔で反復投与後 (第 29 日目)。

表 2.7.2.1 健康被験者における薬物動態試験の要約（プレガバリンの薬物動態 8）

試験/ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの算術平均値 (標準偏差)						試験報告書 添付場所						
					C _{max} ^{a)}	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} ^{b)}	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	λ _z (1/h)							
1008-005 (米国) 評価資料	放射性標識 したプレガバ リンを投与したとき のプレガバ リンの薬物 動態の検討	非盲検 単回投与	¹⁴ C-プレガバリ ン 100 mg 溶液 (107.9 µCi) 単回経口投与 [XR010497]	健康成人 男性 6 例(6 例 27.7 歳) ^{c)} (20~44)	C _{max} ^{a)}	3.11 (1.40)	t _{max} (h)	0.7 (0.3)	AUC _{0-∞} ^{b)}	16.1 (5.3)	t _{1/2} (h)	7.59 (1.78)	CL/F (L/h)	6.71 (1.78)	λ _z (1/h)	0.09 (23)	5.3.1.1.1
					AUC _{0-∞} ^{b)}	20.0 (5.1)	t _{1/2} (h)	6.42 (1.76)	CL/F (L/h)	5.27 (1.34)	λ _z (1/h)	0.12 (29)					
					C _{max} ^{a)}	2.90 (0.75)	t _{max} (h)	0.75 (0.27)	AUC _{0-∞} ^{b)}	17.9 (4.3)	t _{1/2} (h)	6.66 (1.87)	CL/F (L/h)	5.87 (1.40)	λ _z (1/h)	0.11 (25)	

a) C_{max}の単位：プレガバリンはµg/mL, ¹⁴C 総放射能はµg-eq/mL。

b) AUC_{0-∞}および AUC_{0-t}の単位：プレガバリンはµg·h/mL, ¹⁴C 総放射能はµg-eq·h/mL。

c) 被験者 6 例の平均年齢 (年齢範囲) を示す。

表 2.7.2.2 内因性要因を検討した薬物動態試験の要約 (プレガバリンの薬物動態 1)

試験/ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法, 用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの算術平均値 (標準偏差)				試験報告書 添付場所	
					C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)		Ac (%)
1008-2J (日本) 評価資料	高齢者にお ける薬物動 態	プラセボ対 照 単盲検 無作為化 単回投与	プレガバリン 100 mg 単回 経口投与 [CF0301297]	健康高齢男性 6 例/8 例 ^{a)} 71.8 歳 (67~78) ^{b)} 68.5 歳 (-) ^{c)}	3.24 (0.55)	1.40 (0.5)	6.32 (0.82)	26.8 (4.3)	89.2 (8.5)	5.3.3.3.1

a) 6 例にプレガバリンを投与, 2 例にプラセボを投与した。

b) プレガバリン投与群の平均年齢 (年齢範囲) を示す。

c) プラセボ投与群の平均年齢 (年齢範囲) を示す。

表 2.7.2.2 内因性要因を検討した薬物動態試験の要約 (プレガバリンの薬物動態 2)

試験/ 実施計画書 番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法, 用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの算術平均値 (標準偏差)						試験報告書 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	CLr (mL/min)	
1008-049 (米国) 評価資料	非盲検 腎機能低下 者における 薬物動態	非盲検 並行群間比 較 単回投与	プレガバリン 50 mg 単回 経口投与 [CV0120199]	I 群 ^{a)} 11 例/11 例 男性 6 例 女性 5 例 54 歳 ^{b)} (44~69)	1.86 (0.39)	1.00 (0.22)	15.9 (4.4)	9.11 (2.83)	56.5 (17.6)	44.9 (23.6)	5.3.3.3.2
				II 群 ^{a)} 7 例/7 例 男性 6 例 女性 1 例 63 歳 ^{b)} (38~75)	1.53 (0.29)	1.29 (0.39)	28.2 (5.0)	16.7 (4.1)	30.6 (7.3)	15.4 (7.7)	
				III 群 ^{a)} 7 例/7 例 男性 3 例 女性 4 例 50 歳 ^{b)} (40~69)	1.90 (0.62)	1.93 (1.48)	52.3 (11.7)	25.0 (6.7)	16.7 (3.9)	9.23 (3.37)	
				IV 群 ^{a)} 1 例/1 例 男性 0 例 女性 1 例 73 歳 ^{b)} (73~73)	1.69	1.00	101	48.7	8.30	4.30	

a) 集計はクレアチニンクリアランスにより被験者を 4 群に分類した (I 群: CL_{Cr} ≥ 60 mL/min, II 群: 30 mL/min < CL_{Cr} < 60 mL/min, III 群: 30 mL/min > CL_{Cr} ≥ 15 mL/min, IV 群: CL_{Cr} < 15 mL/min で透析を受けていない者)。

b) 各投与群の平均年齢 (年齢範囲) を示す。

表 2.7.2.3.1 薬物相互作用 (併用薬剤がプレガバリンへ与える影響/プレガバリンの薬物動態 1)

試験/実施計画書番号(国)	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 用法, 用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの算術平均値 (標準偏差)						平均値の比 ^{a)} (併用時/非併用時×100%)			試験報告書添付場所
					C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₈ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₈ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	
1008-018 (フランス), 1008-126 (英国) 評価資料	バルプロ酸 がプレガバ リンの薬物 動態へ与え る影響	非盲検, 反復投与	プレガバリン 200 mg 反復経口投与 ^{b)} [CF0010198] バルプロ酸反復経口 投与	バルプロ酸単剤維持投与 中の成人てんかん患者 12例/16例 37歳 (18~58)	9.80 (3.21)	1.08 (0.73)	48.1 (16.2)	6.21 (1.65)	3.90 (1.23)	115	119	115	99	5.3.3.4.1
1008-019 (英国) 評価資料	カルバマゼ ピンがプレ ガバリンの 薬物動態へ 与える影響	非盲検, 反復投与	プレガバリン 200 mg 反復経口投与 ^{b)} [CF0010198] カルバマゼピン反復 経口投与	カルバマゼピン単剤維持 投与中の成人てんかん患 者 12例/14例 42.8歳 (22~62)	8.20 (4.16)	1.45 (0.48)	38.3 (11.1)	7.22 (3.25)	3.21 (0.79)	96.2	160	91.8	115	5.3.3.4.2
1008-020 (英国) 評価資料	ラモトリギ ンがプレガ バリンの薬 物動態へ与 える影響	非盲検, 反復投与	プレガバリン 200 mg 反復経口投与 ^{b)} [CF0010198] ラモトリギン反復経 口投与	ラモトリギン単剤維持投 与中の成人てんかん患者 12例/12例 41.4歳 (26~61)	8.99 (1.66)	1.10 (0.26)	46.9 (8.9)	7.81 (1.53)	3.55 (0.69)	106	121	112	125	5.3.3.4.3
1008-140 (米国) 評価資料	フェニトイ ンがプレガ バリンの薬 物動態へ与 える影響	非盲検, 反復投与	プレガバリン 200 mg 反復経口投与 ^{b)} [CF0010198] フェニトイン反復経 口投与	フェニトイン単剤維持投 与中の成人部分てんかん 患者 10例/11例 43歳 (18~65)	5.81 (0.82)	2.65 (1.00)	35.8 (6.65)	6.79 (1.16)	3.44 (0.81)	68.2	292	85.9	108	5.3.3.4.5
1008-002 (米国) 評価資料	プレガバリ ン反復投与 の影響	プラセボ 対照 二重盲検 無作為化 並行群間 比較	プレガバリン 200 mg 反復経口投与 ^{c)} [CF00080495] (併用薬なし)	健康成人 13例/16例 35.7歳 (19~50)	8.52 (1.26)	0.909 (0.202)	41.7 (5.3)	6.27 (0.86)	-	-	-	-	-	5.3.3.1.4

a) 非併用時のデータには, 治験 No. 1008-002 (CTD No. 5.3.3.1.4) におけるプレガバリン 200 mg 反復投与 (8時間間隔) 後のデータを用いた。

b) 7日間プレガバリン 200 mg を 8時間間隔で反復経口投与し, 第 8 日目は朝のみの単回投与とした。

c) プレガバリンを単回投与後 (第 1 日目), 14 日間 8時間間隔で反復経口投与 (第 8-21 日目) した。

表 2.7.2.3.1 薬物相互作用 (併用薬剤がプレガバリンへ与える影響/プレガバリンの薬物動態 2)

試験/実施計画書番号(国)	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの平均値 ^{a)}				平均値の比(併用時/非併用時×100%) [90%信頼区間]				試験報告書 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ^{b)} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ^{b)} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	
1008-077 (米国) 評価資料	ガバペンチンがプレガバリンの薬物動態へ与える影響	非盲検、無作為化 プレガバリンの薬物動態へ与える影響	プレガバリン 100 mg 単回経口投与 ^{c)} [CF0150398]	健康成人 12例/12例 35.5歳 (21~44)	18.4	0.91	19.0	6.98	73.4	104	94.5	94.9	5.3.3.4.7
			ガバペンチン 300 mg 単回経口投与 [CF0090897]		19.5	0.88	20.0	6.17	[65.6~82.1]	[89.6~99.6]	[90.2~99.9]	113	
1008-144 (米国) 評価資料	ガバペンチンがプレガバリンの薬物動態へ与える影響	非盲検、無作為化 プレガバリンの薬物動態へ与える影響	プレガバリン 100/200 mg 反復経口投与 ^{c)} [CF0060299]	健康成人 18例/21例 35.8歳 (21~49)	36.9	1.02	3.07	6.86	82.4	107	92.2	94.2	5.3.3.4.8
			ガバペンチン 400 mg 反復経口投与 ^{c)} [CF0070399]		40.0	0.959	3.25	6.77	[77.9~87.2]	[88.6~95.9]	[88.9~99.9]	101	

a) C_{max}およびAUCは最小二乗幾何平均値を、その他は最小二乗算術平均値を示す。

b) 治験 No.1008-077ではAUC_{0-8h}、治験 No.1008-144ではAUC_{0-8h}。

c) 1, 2, 3期のそれぞれ第1~2日目には、プレガバリンのみ、ガバペンチンのみ、もしくはプレガバリンおよびガバペンチンの併用で、1日3回8時間間隔で投与を行った。各投与期において第3日目には、8時間の絶食後、朝のみの単回投与とした。

表 2.7.2.3.1 薬物相互作用 (併用薬剤がプレガバリンへ与える影響/プレガバリンの薬物動態 3)

試験/ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法, 用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	血漿中濃度の算術平均値 (µg/mL) (標準偏差)			試験報告書 添付場所
					第 73 日目	第 75 日目	第 77 日目	
1008-075 (米国) 評価資料	経口避妊薬 がプレガバ リンの薬物 動態へ与え る影響	非盲検, 反復投与	プレガバリン 200 mg 反復経口投与 ^{a)} [CF0150398] 経口避妊薬反復経口 投与 ^{b)}	健康成人女性 15 例/16 例 39.4 歳 (32~43)	3.08 (0.74)	3.20 (0.95)	3.36 (0.89)	5.3.3.4.6

a) 第 3 月経周期の最初の 22 日間には [] に加えてプレガバリン 200 mg を 8 時間間隔で反復経口投与した。
 b) 第 1, 第 2 および第 3 月経周期の最初の 21 日間に [] を 1 日 1 回反復経口投与した。

表 2.7.2.3.1 薬物相互作用 (併用薬剤がプレガバリンへ与える影響/プレガバリンの薬物動態 4)

試験/実施計画書番号(国)	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 用法, 用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/ 登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの平均値 ^{a)}						平均値の比 (併用時/非併用時×100%) [90%信頼区間]						試験報告書 添付場所
					C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	C _{min} (µg/mL)	CL/F (mL/min)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	C _{min} (µg/mL)	CL/F (mL/min)	t _{1/2} (h)	
1008-076 (英国) 評価資料	ロラゼパムがプレガバリンの薬物動態へ与える影響	プラセボ対照 二重盲検 (一部非盲検), 無作為化, 4期クロスオーバー, 反復投与	プレガバリン 300 mg 反復経口投与 ^{b)} [CF0200498]	健康成人 12例/12例 35.3歳 (26~47)	11.0	1.25	62.2	2.29	-	5.52	102	125	98.2	95.2	-	98.8	5.3.3.4.9
			ロラゼパム 1 mg 反復経口投与 ^{b)} 時		10.8	1.00	63.3	2.41	-	5.59	[93.9~110]	[95.8~101]	[90.5~100]				
1008-078 (ドイツ, 英国) 評価資料	オキシコドンがプレガバリンの薬物動態へ与える影響	プラセボ対照 二重盲検 (一部非盲検), 無作為化, 4期クロスオーバー, 反復投与	プレガバリン 300 mg 反復経口投与 ^{b)} [CF0200498]	健康成人 12例/12例 38.2歳 (20~50)	8.82	1.38	59.4	2.61	84.6	6.41	95.5	100	100	101	99.4	102	5.3.3.4.10
			オキシコドン 10 mg 反復経口投与 ^{b)} 時		9.24	1.38	59.4	2.59	85.1	6.25	[88.7~103]	[94.6~107]					
1008-079 (英国) 評価資料	エタノールがプレガバリンの薬物動態へ与える影響	プラセボ対照 二重盲検, 無作為化, 4期クロスオーバー, 反復投与	プレガバリン 300 mg 反復経口投与 ^{b)} [CF0200498]	健康成人 11例/12例 31.2歳 (19~46)	9.96	1.00	54.5	2.11	93.9	5.86	121	88.1	101	94.5	99.3	98.5	5.3.3.4.11
			エタノール反復経口投与 ^{b)} 時		8.22	1.14	53.9	2.23	93.9	5.95	[107~137]	[96.6~106]					

a) C_{max}およびAUCは最小二乗幾何平均値を, その他は最小二乗算術平均値を示す。

b) 第1, 8, 15, 22日目にはプレガバリンもしくはプラセボを12時間間隔で3回反復投与し, ロラゼパムおよびオキシコドンでは3回目の投与時に, エタノールでは3回目の投与30分後に併用薬もしくはプラセボを併用投与した。

第2, 9, 16, 23日目はプレガバリンもしくはプラセボの朝のみの単回投与とした。

表 2.7.2.3.1 薬物相互作用（プレガバリンが併用薬剤へ与える影響／併用薬剤の薬物動態 1）

試験／ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法, 用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	血漿中トランプ濃度の 最小二乗幾何平均値 (µg/mL)		比較		試験報告書 添付場所	
					併用前	併用後	対照群 vs 試験群	平均値の比 (試験 群/対照群 × 100%) [90%信頼区間]		
1008-018 (フランス), 1008-126 (英国) 評価資料	バルプロ酸 がプレガバ リンの薬物 動態へ与え る影響	非盲検, 反復投与	バルプロ酸反復経口 投与	バルプロ酸単剤維 持投与中の成人て んかん患者 12 例/16 例 37 歳 (18~58)	併用前	併用後	併用前 vs 併用中	94.7	[83.4~108]	5.3.3.4.1
			プレガバリン 200 mg 反復経口投与 ^{a)} [CF0010198] [CF0251197]		併用中	併用後	併用前 vs 併用終了後	89.3	[74.9~106]	
					併用中 vs 併用終了後	94.2	[80.5~110]			
1008-019 (英国) 評価資料	カルバマゼ ピンがプレ ガバリンの 薬物動態へ 与える影響	非盲検, 反復投与	カルバマゼピン反 復経口投与	カルバマゼピン単 剤維持投与中の成 人てんかん患者 12 例/14 例 42.8 歳 (22~62)	併用前	併用中	併用前 vs 併用中	103	[96.8~110]	5.3.3.4.2
			プレガバリン 200 mg 反復経口投与 ^{a)} [CF0010198]		併用中	併用後	併用前 vs 併用終了後	102	[94.6~111]	
					併用中 vs 併用終了後	99.2	[92.8~106]			
			カルバマゼ ピンエボキ シド		併用前	併用中	併用前 vs 併用中	106	[97.9~115]	
					併用中	併用後	併用前 vs 併用終了後	102	[92.0~113]	
					併用後	併用後	併用中 vs 併用終了後	95.9	[87.8~105]	

a) 7 日間プレガバリン 200 mg を 8 時間間隔で反復経口投与し, 第 8 日は朝のみの単回投与とした。

表 2.7.2.3.1 薬物相互作用（プレガバリンが併用薬剤へ与える影響／併用薬剤の薬物動態 2）

試験／ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法, 用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	血漿中トラフ濃度の 最小二乗幾何平均値 (µg/mL)		比較		試験報告書 添付場所
					併用前	併用中	併用前 vs 併用中	平均値の比 (試験 群/対照群 × 100%) [90%信頼区間]	
1008-020 (英国) 評価資料	ラモトリギンがプレガバリンの薬物動態へ与える影響	非盲検, 反復投与	ラモトリギン反復 経口投与	ラモトリギン単剤 維持投与中の成人 てんかん患者 12 例/12 例 41.4 歳 (26~61)	併用前	併用中	併用前 vs 併用中	90.9 [85.0~97.3]	5.3.3.4.3
			プレガバリン 200 mg 反復経口投与 ^{a)} [CF0010198]		併用前 vs 併用終了後	93.2 [85.5~102]			
					併用中 vs 併用終了後	102 [94.9~111]			
1008-140 (米国) 評価資料	フェニトインがプレガバリンの薬物動態へ与える影響	非盲検, 反復投与	フェニトイン反復 経口投与	フェニトイン単剤 維持投与中の成人 部分てんかん患者 10 例/11 例 43 歳 (18~65)	併用前	併用中	併用前 vs 併用中	100 [94.1~106]	5.3.3.4.5
			プレガバリン 200 mg 反復経口投与 ^{a)} [CF0010198]		併用前 vs 併用終了後	102 [95.7~107]			
					併用中 vs 併用終了後	102 [96.4~108]			

a) 7 日間プレガバリン 200 mg を 8 時間間隔で反復経口投与し, 第 8 日目は朝のみの単回投与とした。

表 2.7.2.3.1 薬物相互作用（プレガバリンが併用薬剤へ与える影響／併用薬剤の薬物動態 3）

試験／実施計画番号(国)	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 用法, 用量投与経路 [Lot No.]	被験者の種類 PK 評価数/ 登録数/ 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの平均値 ^{a)}						平均値の比 (併用時/非併用時×100%) [90%信頼区間]						試験報告書添付場所	
					C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ^{b)} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ^{b)} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)		
1008-077 (米国) 評価資料	ガバペンチンがプレガバリンの薬物動態へ与える影響	非盲検, プレガバリンの薬3期クロスオーバー, 単回投与	プレガバリン 100 mg 単回経口投与 [CF0150398]	健康成人 12例/12例 35.5歳 (21~44)	2.10	-	3.93	23.0	23.4	6.42	-	91.6	-	116	89.9	90.0	98.5	5.3.3.4.7
			ガバペンチン 300 mg 単回経口投与 [CF0090897]		2.29	-	3.38	25.5	26.0	6.51	-	-	-	-	-	-	-	
1008-144 (米国) 評価資料	ガバペンチンがプレガバリンの薬物動態へ与える影響	単盲検, プレガバリンの薬3期クロスオーバー, 反復投与	プレガバリン 100/200 mg 反復経口投与 [CF0060299]	健康成人 18例/21例 35.8歳 (21~49)	5.44	2.96	2.22	33.3	-	7.15	-	95.2	95.7	90.6	96.4	-	102	5.3.3.4.8
			ガバペンチン 400 mg 反復経口投与 [CF0070399]		5.71	3.10	2.45	34.6	-	7.04	-	-	-	-	-	-	-	

a) C_{max} および AUC は最小二乗幾何平均値を, その他は最小二乗算術平均値を示す。

b) 治験 No.1008-077 では AUC_{0-∞} 治験 No.1008-144 では AUC_{0-8h}。

c) 1, 2, 3 期のそれぞれ第1~2日目には, プレガバリンのみ, ガバペンチンのみ, もしくはプレガバリンおよびガバペンチンの併用で, 1日3回8時間間隔で投与を行った。各投与期において第3日目は, 8時間の絶食後, 朝のみの単回投与とした。

表 2.7.2.3.1 薬物相互作用（プレガバリンが併用薬剤へ与える影響／併用薬剤の薬物動態 4）

試験／ 実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法、用量投与経路 [Lot No.]	被験者の種 類 PK 評価数/ 登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの平均値 ^{a)}						平均値の比 (併用時/非併用時×100%)				試験報告書 添付場所		
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg· h/mL)	C _{min} (ng/mL)	CL/F (mL/ min)	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg· h/mL)	C _{min} (ng/mL)		CL/F (mL/ min)	t _{1/2} (h)
1008-075 (米国) 評価資料	プレガバリンがエチニル エストロル ジオールの 薬物動態へ 与える影響	非盲検、 反復投与	経口避妊薬反 復経口 投与 ^{b)} プレガバリン 200 mg 反復経口投与 ^{c)} [CF0150398]	健康成人 女性 15 例/16 例 39.4 歳 (32~43)	0.159	1.40	1.48	0.0317	409	21.6	105	124	114	123	87.8	121	5.3.3.4.6
					0.152	1.13	1.30	0.0258	466	17.9	[95.6~ 115]	124	[106~ 122]	[111~ 136]	87.8	121	
					21.0	1.23	175	3.40	100	15.0	100	104	116	129	85.8	107	
					21.0	1.19	151	2.64	117	14.0	[92.0~ 109]	104	[109~ 124]	[118~ 142]	85.8	107	

a) C_{max} および AUC は最小二乗幾何平均値を、その他は最小二乗算術平均値を示す。
 b) 第 1, 第 2 および第 3 月経周期の最初の 21 日間に [] を 1 日 1 回反復経口投与した。
 c) 第 3 月経周期の最初の 22 日間は [] に加えてプレガバリン 200 mg を 8 時間間隔で反復経口投与した。

表 2.7.2.3.1 薬物相互作用 (プレガバリンが併用薬剤へ与える影響/併用薬剤の薬物動態 5)

試験/実施計画 書番号 (国)	試験の 目的	試験の デザイン	投与方法 用法, 用量 投与経路 [Lot No.]	被験者の種 類 PK 評価数/ 登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの平均値 ^{a)}						平均値の比 (併用時/非併用時×100%) [90%信頼区間]						試験報告書 添付場所
					C _{max} ^{e)} (h)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} ^{d)} (mL/min)	CL/F (mL/min)	t _{1/2} (h)	C _{max} ^{e)}	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} ^{d)}	CL/F (mL/min)	t _{1/2} (h)			
1008-076 (英国) 評価資料	ロラゼパム がプレガバ リンの薬物 動態へ与え る影響	プラセボ対 照 二重盲検 (一部非盲 検), 無作為化, 4期クロス オーバー, 反復投与	プレガバリン 300 mg 反復経口投与 ^{b)} [CF0200498]	健康成人 12例/12例 35.3歳 (26~47)	14.6	1.38	232	-	17.1								
			ロラゼパム 1 mg 反復経口投 与 ^{b)}		13.8	1.54	215	-	16.2	106 [91.8~122]	89.2	112 [99.7~125]	108 [102~114]	-	105	5.3.3.4.9	
1008-078 (ドイツ, 英国) 評価資料	オキシコド ンがプレガ バリンの薬 物動態へ与 える影響	プラセボ対 照 二重盲検 (一部非盲 検), 無作為化, 4期クロス オーバー, 反復投与	プレガバリン 300 mg 反復経口投与 ^{b)} [CF0200498]	健康成人 12例/12例 38.2歳 (20~50)	6.06	4.04	73.0	1950	8.35								
			オキシコド ン 10 mg 反復経口投与 ^{b)}		6.12	4.29	77.6	1768	9.38	98.9 [91.9~107]	94.2	94.1 [87.2~102]	90.5 [83.8~97.7]	110	89.0	5.3.3.4.10	
1008-079 (英国) 評価資料	エタノール がプレガバ リンの薬物 動態へ与え る影響	プラセボ対 照 二重盲検, 無作為化, 4期クロス オーバー, 反復投与	プレガバリン 300 mg 反復経口投与 ^{b)} [CF0200498]	健康成人 11例/12例 31.2歳 (19~46)	0.947	1.36	3.47	-	1.03								
			エタノール反 復経口投与 ^{b)}		1.04	1.05	3.96	-	0.870	91.1 [84.1~98.7]	129	87.7 [79.9~96.3]	90.4 [84.6~96.6]	-	118	5.3.3.4.11	

a) C_{max}およびAUCは最小二乗幾何平均値を示す。その他は最小二乗算術平均値を示す。
 b) 第1, 8, 15, 22日目にはプレガバリンもしくはロラゼパムを12時間間隔で3回反復投与し、ロラゼパムおよびオキシコドンでは3回目の投与時に、エタノールでは3回目の投与30分後に併用薬もしくはプラセボを併用投与した。
 c) C_{max}の単位: ロラゼパムおよびオキシコドンはng/mL, エタノールはmg/mL。
 d) AUC_{0-∞}およびAUC_{0-t}の単位: ロラゼパムおよびオキシコドンはng·h/mL, エタノールはmg·h/mL。

表 2.7.2.4 ポピュレーション PK 解析による検討

試験名	被験者の背景 評価例数 (測定時点の数) 年齢/体重/身長 /CLCr の平均値 ±標準偏差 (範囲) 人種	パラメータの推定値 [相対標準誤差]	個体内残差変動 [相対標準誤差]		試験報告書 添付場所		
			健康被験者			帯状疱疹後神経痛患者	
			CV%	SD (µg/mL)		CV%	SD (µg/mL)
ポピュレーション PK 解析	健康成人および 腎機能低下者 195 例 [日本人 72 例] ^{a)} (4650 点) ^{b)} 帯状疱疹後神経痛を有 する被験者 241 例 ^{c)} (277 点) %男性/女性: 59.6/40.4 平均年齢 57.6 ± 21.2 歳 (19 ~ 101) 平均体重 73.9 ± 13.4 kg (45 ~ 142) 平均身長 169 ± 9.31 cm (144 ~ 196) 平均 CLCr 82.5 ± 31.4 mL/min (10 ~ 227) W/B/A/Other : 326/6/76/28 ^{d)}	見かけの全身クリアランス (CL/F, L/h)					
		$CL/F = \theta_{CL/F} \cdot CL_{Cr} \cdot \left(\frac{IBW}{64}\right)^{\theta_{IBW}} \dots (CL_{Cr} \leq \theta_{BP})$					
		$CL/F = \theta_{CL/F} \cdot \theta_{BP} \cdot \left(\frac{IBW}{64}\right)^{\theta_{IBW}} \dots (CL_{Cr} > \theta_{BP})$					
		$\theta_{CL/F}$ 0.0473 [1.21%]					
		θ_{BP} 106 [1.22%]					
		θ_{IBW} 0.381 [20.2%]					
		見かけの分布容積 (Vd/F, L)					
		$Vd/F = \theta_{Vd/F} \cdot \theta_{Gender} \cdot \left(\frac{Age}{58}\right)^{\theta_{Age}} \cdot \left(\frac{IBW}{64}\right)^{\theta_{IBW}} \cdot \left(\frac{BMI}{26}\right)^{\theta_{BMI}}$					
		$\theta_{Vd/F}$ 37.0 [1.94%]					
		θ_{Gender} (女性/男性) 0.914 [2.26%]					
		θ_{Age} -0.138 [-18.1%]					
		θ_{IBW} 0.871 [9.85%]					
		θ_{BMI} 0.550 [10.5%]					
		吸収速度定数 (Ka, h ⁻¹)					
		$Ka = (1 + \theta_{Food}) \times \theta_{KA}$					
θ_{KA} 6.90 [7.87%]							
θ_{Food} -0.935 [-1.06%]							
食事の影響 (絶食時=0)							
ラグタイム (h)							
$ラグタイム = (1 + \theta_{Food}) \times \theta_{ALAG}$							
θ_{ALAG} 0.243 [0.975%]							
θ_{Food} 0.818 [8.37%]							
食事の影響 (絶食時=0)							
個体間変動 [相対標準誤差]	14.4 [16.6%]						
健康被験者	CV%	22.0 [8.16%]	SD (µg/mL)	0.0241 [42.2%]			
帯状疱疹後神経痛患者	CV%	30.0 [17.7%]	SD (µg/mL)	0.147 [124%]	5.3.3.5.1		

Age: 年齢, IBW: 理想体重, BMI: Body Mass Index

a) 健康成人および腎機能低下者の被験者 195 例の内訳は、外国人 123 例、日本人 72 例で構成された。

b) 健康成人および腎機能低下者の総検体数 4650 点の内訳は、外国人 123 例から 2868 点、日本人 72 例から 1782 点。

c) 帯状疱疹後神経痛患者の被験者 241 例は、全例外国人。

d) W/B/A/Other = 白人/黒人/アジア人 (日本人 72 例を含む) / その他

参考文献

- 1) Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. J Lab Clin Med. 2001 Sep;138(3):152-63.